

Regulation der gastroduodenalen Motilität und Perzeption durch endogenes Stickstoffmonoxid (NO) beim Menschen:

Wirkungen und cholinerge Interaktion

Mathias Nicolaus

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der
Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Regulation der gastroduodenalen Motilität und Perzeption
durch endogenes Stickstoffmonoxid (NO) beim Menschen:
Wirkungen und cholinerge Interaktion**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München.**

**vorgelegt von
Mathias Nicolaus
aus
Düsseldorf**

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. J. Schirra

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ch. Folwaczny
Priv. Doz. Dr. Ch. R. Rose

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2003

DANKSAGUNG	11
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	13
<u>1</u> <u>Einleitung</u>	<u>15</u>
1.1 Non-Adrenerge, Non-Cholinerge (NANC) Neurotransmission im menschlichen Gastrointestinaltrakt	15
1.1.1 Inhibitorische NANC-Neurotransmitter	16
1.1.2 Die physiologische Rolle inhibitorischer NANC-Neurone im Gastrointestinaltrakt	19
1.2 Gastroduodenale Motilität	22
1.2.1 Interdigestive Motilität: Migrating Motor Complex (MMC)	22
1.2.2 Postprandiale Motilität	24
1.2.3 Die neuroendokrine Regulation der gastroduodenalen Motilität und die Rolle von NO	27
1.3 Gastrale Perzeption	31
<u>2</u> <u>Ziele der Arbeit</u>	<u>32</u>
<u>3</u> <u>Material und Methoden</u>	<u>34</u>
3.1 Probanden	34
3.2 Barostat	34
3.3 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität	36
3.3.1 Messung der antro-duodenalen transmukosalen Potentialdifferenz (TMPD)	38
3.4 Experimentelles Design	39
3.4.1 Versuchsaufbau	39
3.4.2 Positionieren des Barostatballon	43
3.4.3 Minimaler Dehnungsdruck (MDP)	44
3.4.4 Messung der Motilität und Perzeption des proximalen Magens	44
3.5 Analyse der gastroduodenalen Motilität und der gastralen Perzeption	46
3.5.1 Fundustonus und Volumenkontraktionen	46
3.5.1 Proximal gastrale Perzeption von Dehnungsreizen	48
3.5.2 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität	48
3.6 Statistik	49

<u>4</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>50</u>
4.1	Proximal Gastrale Motilität	50
4.1.1	Fundustonus	50
4.1.2	Volumenkontraktionen des Magenfundus	57
4.2	Gastrale Perzeption von Dehnungsreizen	61
4.3	Antro-Pyloro-Duodenale Motilität	67
4.3.1	Antrum	67
4.3.2	Pylorus	72
4.3.3	Duodenum	76
4.4	Kreislaufparameter	77
<u>5</u>	<u>Diskussion</u>	<u>80</u>
5.1	NO und proximal gastrale Motilität	82
5.2	NO und Perzeption	85
5.3	NO und Antro-Pyloro-Duodenale Motilität	88
<u>6</u>	<u>Zusammenfassung</u>	<u>95</u>
<u>7</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>99</u>
<u>8</u>	<u>Lebenslauf</u>	<u>120</u>

DANKSAGUNGEN

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele liebe Menschen beigetragen. Allen voran möchte ich Frau Michaela Junk und Frau Gabi Kraft danken, ohne deren uneingeschränkter und freundschaftlicher Unterstützung bei der praktischen Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung der Versuche diese Studie kaum möglich gewesen wäre

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Jörg Schirra, der mir nicht nur bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie mit viel Geduld und Motivation zur Seite stand.

Frau Claudia Struckmeier danke ich für die wirklich gute und freundschaftliche Zusammenarbeit, Herrn Uwe Wank, der in allen Fragen der Technik und Physik stets der richtige Ansprechpartner war, für die Hilfeleistung bei den nicht seltenen technischen Problemen.

Ich danke Herrn Prof. Martin Katschinski, in dessen Labor diese Studie ermöglicht wurde; Herrn Prof. Burkhard Göke, der die klinische Forschergruppe für Gastrointestinale Endokrinologie leitete, sowie Herrn Prof. Rudolf Arnold, der vorliegende Arbeit in seiner Abteilung möglich machte.

Meinen ausdrücklichen und herzlichen Dank möchte ich all denen aussprechen, die mir all die notwendigen Freiräume zur Durchführung, Auswertung und Niederschrift dieser Arbeit zugestanden haben.

Und zuletzt aber nicht weniger danke ich all den bereitwilligen Probanden, ohne deren Mitwirken diese Studie natürlich nicht möglich gewesen wäre.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
CCK	Cholezystokinin
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
EFS	electric field stimulation
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EDRF	endothel derived relaxing factor
GIP	Gastric inhibitory peptide
GLP-1	Glukagon-like peptide-1(7-36)amid
GTP	Guanosintriphosphat
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IPPW	isolated pyloric pressure waves
L-Arg	L-Arginin
LES	lower esophageal sphincter
L-NAME	N ^G -nitro-L-arginine methyl ester
L-NMMA	N ^G -monomethyl-L-arginine
L-NNA	N ^G -nitro-L-arginine
MDP	minimal distension pressure
MMC	Migrating motor complex
NANC	non-adrenerg, non-cholinerg
nNOS	neuronale NO-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
PACAP	pituitary adenylate cyclase activating polypeptide
PP	pankreatisches Polypeptid
TMPD	transmucosal potential difference
UÖS	unterer Ösophagussphinkter
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 *Non-Adrenerge, Non-Cholinerge (NANC) Neurotransmission im menschlichen Gastrointestinaltrakt*

Bis vor ca. 35 Jahren war allgemein akzeptiert, dass das periphere autonome Nervensystem aus einem parasympathischen Anteil mit dem Neurotransmitter Acetylcholin und einem sympathischen Anteil mit dem Neurotransmitter Norepinephrin besteht. Man ging generell davon aus, dass der Parasympathikus die exzitatorische Komponente des peripheren autonomen Nervensystems darstelle und durch das Alkaloid Atropin selektiv gehemmt werden kann.

Doch bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurden erste Atropin-resistente Wirkungen unter vagaler Stimulation in gastrointestinalem Gewebe beschrieben (Bayliss et al 1902; Langley et al 1898). Langley et al beobachteten, dass es nach Vorbehandlung mit Curare und Atropin im Magen des Kaninchens unter Vagus-Stimulation einerseits zu einer Relaxation im Bereich der gesamten Kardiamuskulatur, andererseits aber auch zu einer starken Kontraktion der Magen-Korpus-Muskulatur kommt. In den folgenden Jahrzehnten konnten viele andere Arbeitsgruppen ebenfalls Atropin-resistente inhibitorische Effekte unter vagaler Stimulation demonstrieren. Bis vor 35 Jahren wurden hierfür verschiedenste Theorien postuliert. So wurde in der Tatsache, dass im Nervus Vagus auch adrenerge Fasern enthalten sind, die Erklärung für den inhibitorischen Effekt der vagalen Stimulation unter cholinenger Blockade gesehen. Erst Beobachtungen im Zusammenhang mit der Einführung der ersten anti-adrenergen Substanzen in den frühen 60er Jahren führten zu der These, dass neben den beiden bereits bekannten Anteilen des peripheren autonomen Nervensystems eine dritte Komponente besteht, das sogenannte non-adrenerge, non-cholinerge (NANC) Nervensystem. Unabhängig voneinander konnten in dieser Zeit zwei

Arbeitsgruppen zeigen, dass neben Atropin-resistenten Antworten auch analog non-adrenerge Effekte existieren (Martinson et al 1965; Burnstock et al 1963).

Ende der 60er Jahre konnten dann NANC-Fasern nicht nur im Gastrointestinaltrakt, sondern auch im Urogenitaltrakt, im respiratorischen und kardiovaskulären System des Menschen sowie in allen anderen Vertebraten nachgewiesen werden (Burnstock et al 1986).

1.1.1 Inhibitorische NANC-Neurotransmitter

Ein Neurotransmitter muss verschiedene Voraussetzungen erfüllen, um als solcher anerkannt zu werden. Es muss eine von Neuronen synthetisierte Substanz sein, die in den Nervenendigungen gespeichert und auf einen spezifischen Reiz hin aus diesen freigesetzt wird. Ferner sollte ein Re-Uptake-Mechanismus für den Neurotransmitter oder seine Abbauprodukte bestehen. Die exogene Gabe der vermeintlichen Substanz sollte auf post-junktionaler Ebene die Wirkung des Neurotransmitters imitieren können (Shizaki et al 1984).

Seit der Entdeckung der inhibitorischen NANC-Neuronen in den 60er Jahren galt das besondere wissenschaftliche Interesse der Identifikation möglicher Substanzen, die von den Nervenendigungen der NANC-Neuronen freigesetzt werden. Man erhoffte sich dadurch weitere Einblicke in Physiologie und Pathophysiologie sowie neue Erkenntnisse hinsichtlich möglicher Therapiestrategien bei verschiedenen Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes. 1970 wurde erstmalig im Rahmen der purinerger Theorie von Burnstock et al ATP als möglicher NANC-Neurotransmitter betrachtet (Burnstock et al 1970). In den folgenden Jahren entwickelte sich dann die peptiderge Theorie, in deren Mittelpunkt das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) stand (Goyal et al 1980). 1980 konnten Furchgott und Zawadzki erstmalig zeigen, dass für die Acetylcholin-vermittelte Relaxation von Blutgefäßen das Endothel eine ganz entscheidene Rolle spielt und diese Relaxation durch eine vom Endothel freigesetzte Substanz vermittelt wird. Diese Substanz wurde zunächst „endothel derived relaxing factor“ (EDRF) genannt, und es dauerte bis

1987, bis zwei unabhängige Arbeitsgruppen zeigen konnten, dass das Endothel Stickstoffmonoxid (NO) freisetzt und dass NO und EDRF identisch sind. Hiermit wurde die nitrege Theorie etabliert.

Letztlich scheinen alle drei Substanzen eine Rolle als inhibitorische Neurotransmitter zu spielen, jedoch wird NO die dominante Rolle zugeschrieben.

1.1.1.1 Stickstoffmonoxid (NO)

1.1.1.1.1 NO-Synthese und zelluläre Signalübertragung

NO ist ein Gas, das enzymatisch durch NO-Synthasen aus der Aminosäure L-Arginin gebildet wird. Es existieren drei Isoformen der NO-Synthase: zwei konstitutive, ständig präsente Isoformen, neuronale NOS (nNOS) und endotheliale NOS (eNOS), die Ca^{2+} und Calmodulin-abhängig reguliert werden, sowie eine NF κ B-abhängige, durch Infektion/Endotoxin und/oder Cytokine induzierbare Form (iNOS), die Ca^{2+} -unabhängig ist (Förstermann et al 1991; Cho et al 1992). Als erste konstitutive NOS wurde die neuronale NOS (nNOS) im Cerebellum der Ratte identifiziert und kloniert. Nach ihrer primären Beschreibung in Endothelien wird die andere konstitutive Form der NOS als endotheliale NOS (eNOS) bezeichnet. Die nNOS wurde mittlerweile in sämtlichen Arealen des ZNS beschrieben sowie im gesamten myenterischen Plexus des enterischen Nervensystems: ca. 2-3% aller Neuronen des myenterischen Plexus enthalten die nNOS. Eine besonders hohe Dichte an NOS-haltigen Neuronen findet sich im Bereich der Sphinkteren, so dem unteren Ösophagussphinkter (UÖS) und dem Pylorus.

Als Gas diffundiert NO durch die prä- und postsynaptische Membran und stimuliert intrazellulär die lösliche Guanylatzyklase unter Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) (Abbildung 1). Hierbei bindet NO an das Eisen einer Hämgruppe, die an die Guanylatzyklase gebunden ist, um sie zu aktivieren. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Relaxation glatter Muskulatur durch cGMP abhängige Mechanismen vermittelt

werden kann (Torphy et al 1986). Inwieweit auch andere Second-Messenger-Systeme bezüglich der NO-vermittelten Effekte involviert sind, ist unklar.

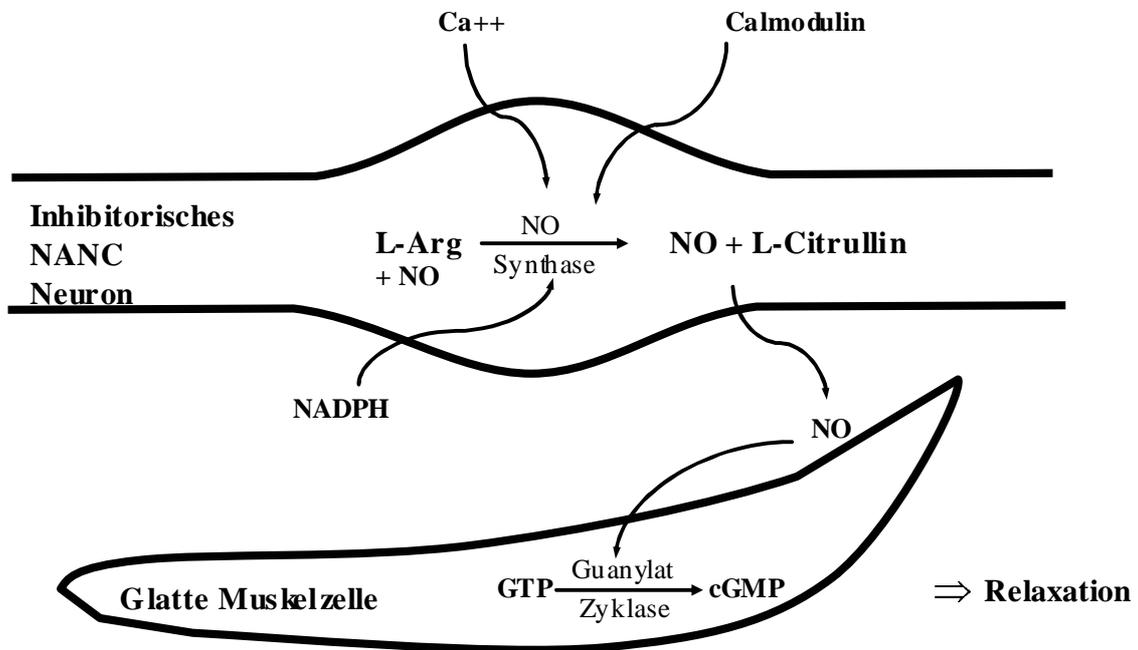


Abbildung 1: NO-Synthese und zelluläre Signalübertragung (vereinfachtes Schema). Erklärungen siehe Abschnitt 1.1.1.1.1.

1.1.1.1.2 Inhibitoren der NO-Synthase

Die enzymatische Synthese von NO kann durch strukturelle Analoga der Aminosäure L-Arginin, wie z. B. N^{G} -monomethyl-L-arginine (L-NMMA) kompetitiv gehemmt werden. Neben L-NMMA stehen mit N^{G} -nitro-L-arginine (L-NNA) und N^{G} -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) weitere Substanzen zur Verfügung.

1.1.2 Die physiologische Rolle inhibitorischer NANC-Neurone im Gastrointestinaltrakt

Inhibitorische NANC-Neuronen sind intramural im gesamten Gastrointestinaltrakt lokalisiert (Burnstock et al 1986). Sie spielen eine wichtige regulatorische Rolle in Hinblick auf die gastrointestinale Motilität.

1.1.2.1 Ösophagus

Während des Schluckens (z.B. bei der Nahrungsaufnahme) sorgt die koordinierte peristaltische Motoraktivität der Speiseröhre für einen geordneten Transport des Speisebolus in den Magen. Dabei geht der Kontraktionswelle eine sogenannte inhibitorische Welle voraus, die bis zum unteren Ösophagussphinkter (UÖS) fortgeleitet wird und in dessen Erschlaffung mündet. Diese inhibitorische Welle wird durch NANC-Neuronen vermittelt. Dies konnte 1992 von Sifrim et al beim Menschen gezeigt werden. Eine Dysfunktion der inhibitorischen NANC-Neuronen kann zu verschiedenen Motilitätsstörungen der Speiseröhre führen. So beruht u. a. die Achalasie auf einer Störung nitrerger Neurone im Plexus myentericus, wobei das Fehlen der nNOS die Grundlage der fehlenden Peristaltik und der mangelhaften UÖS-Erschlaffung bildet (Boeckxstans et al 1994).

1.1.2.2 Magen

Die erste beobachtete NANC-vermittelte Reaktion unter vagaler Stimulation war die Relaxation des Magens. Dieser Mechanismus spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Nahrungsaufnahme. Er ermöglicht eine Speicherung der Speise im Magen ohne begleitende Übelkeit oder Völlegefühl. Eine Distension des Antrums oder des Duodenums bewirkt ebenfalls über inhibitorische NANC-Neurone eine Erschlaffung des Magens (Martinson et al 1965). Der distale Anteil des Magens spielt eine wichtige Rolle bei der Entleerung der Speise aus dem Magen. Es wird davon ausgegangen, dass der Pylorus unter ständiger inhibitorischer Kontrolle von NANC-Neuronen steht (Allescher et al 1992). Eine vagale Stimulation führt zur Erschlaffung des Pylorus und ermöglicht so den Weitertransport des Speisebreis. Bei Kindern mit einer hypertrophen Pylorusstenose bildet das Fehlen dieser inhibitorischen NANC-Neurone die Grundlage der Erkrankung (Vanderwinden et al 1992 und 1996). Interessanterweise normalisiert sich nach chirurgischer Therapie innerhalb von vier Monaten die Expression der nNOS, so dass hier vermutlich eine reversible Störung der NOS-Expression im Plexus myentericus vorliegt (Vanderwinden et al 1996).

Auch bei der diabetischen Gastroparese gibt es eindeutige Hinweise, dass ätiologisch die Verminderung der NOS-Expression eine entscheidende Rolle spielt. So konnte bei diabetischen Nagetieren eine deutliche Reduktion der NOS im Plexus myentericus des Magens nachgewiesen werden und dies war mit einer verzögerten Magenentleerung assoziiert. Durch exogene Gabe von Insulin oder Sildenafil, einem NO-Donor, war die Gastroparese reversibel (Takahasi et al 1997; Watkins et al 2000).

1.1.2.3 Sphinkter Oddi

Die postprandial in das Duodenallumen abgegebene Gallenflüssigkeit muss auf ihrem Weg von der Leber und der Gallenblase über den Ductus Hepatocholedochus in der Ampulla major vateri den Sphinkter Oddi passieren. Dieser steht unter dem tonischen Einfluss inhibitorischer NANC-Neurone (Sand et al 1997; Shima et al 1998). Auch die Sekretion von Pankreasenzymen in das Duodenallumen ist in gleicher Weise von funktionierenden NANC-Neuronen abhängig. Die sogenannte Dyskinesie des Sphinkter Oddi resultiert vermutlich aus einer Dysfunktion der inhibitorischen NANC-Neurone und kann mit erheblichen abdominellen Schmerzattacken einhergehen.

1.1.2.4 Rektum

Der Vorgang der Defäkation erfordert ebenfalls ein intaktes NANC-System. Eine Dehnung des Rektums vermittelt über Reizung intramural gelegener inhibitorischer NANC-Neurone die Relaxation des inneren Analsphinkters. Beim Morbus Hirschsprung führt das Fehlen dieses intramuralen Nervengeflechtes zu einer nicht ausreichenden Erschlaffung des inneren Analsphinkters und damit zur Ausbildung einer ausgeprägten Obstipation (Vanderwinden et al 1993).

1.2 Gastroduodenale Motilität

Für die geregelte, beschwerdefreie Nahrungsaufnahme –und Verdauung ist ein reibungslos funktionierendes Zusammenspiel der beteiligten Regionen, proximaler Magen, gastroduodenaler Übergang und Duodenum, Grundvoraussetzung. Prinzipiell muss bei der gastroduodenalen Motilität die interdigestive Motoraktivität, deren Charakteristikum der Migrating Motor Complex (MMC) ist, von der postprandialen Motoraktivität unterschieden werden.

1.2.1 Interdigestive Motilität: Migrating Motor Complex (MMC)

In der Nüchternperiode durchläuft der Magen-Darm-Trakt ein immer wiederkehrendes Motilitätsmuster, den sogenannten Migrating-Motor-Complex. Die myoelektrische Komponente dieses Aktivitätsmusters wurde erstmals 1969 durch Szurszewski et al beim Hund beschrieben.

Der Migrating-Motor-Complex besteht aus drei zyklisch wiederkehrenden Phasen, die im gesamten Gastrointestinaltrakt vom unteren Ösophaguspinkter bis zum terminalen Ileum (Kellow et al 1986) angetroffen werden können. Es wechseln sich dabei Phasen relativer Ruhe mit Phasen kontraktiver Aktivität ab. Die Ruhephase wird als Phase I bezeichnet, in der fast keine Kontraktionen stattfinden. Dieser Ruhephase schließt sich Phase II mit sporadischen Kontraktionen in Antrum und Duodenum an. Der Phase II folgt eine Periode mit maximaler kontraktiver Frequenz, die als Phase III bezeichnet wird (Quigley et al 1996). In der Phase III des MMC wird jede Kontraktion nach distal fortgeleitet. Der Phase III folgt immer eine Phase I, womit der Zyklus erneut beginnt.

Wegen seiner Fähigkeit, Magen und Dünndarm komplett zu entleeren, wurde die Phase III des MMC auch „interdigestive housekeeper“ des Gastrointestinaltraktes genannt (Szurszewski et al 1969; Code et al 1973). Die propulsiv fortgeleiteten interdigestiven Kontraktionen verschließen fast vollständig das Lumen des Magens. Da der Pylorus, ein Ringmuskel am

Magenausgang, im Gegensatz zum postprandialen Zustand offen bleibt, werden im Magen verbliebene unverdauliche Nahrungsbestandteile, Zellreste und Bakterien aus dem Magen entfernt (Kelly et al 1981). Vantrappen konnte zeigen, dass das Fehlen einer Phase-III-Aktivität bei einigen Patienten mit einer übermäßigen bakteriellen Besiedlung assoziiert sein kann (Vantrappen et al 1977). Dies weist auf die physiologische Bedeutung dieses Komplexes hin.

Die Motilität des proximalen Magen besteht aus zwei verschiedenen Kontraktionstypen: Langsame, tonisch-anhaltende und schnellere phasische Kontraktionen. Die langsamen Kontraktionen führen zu Veränderungen des intragastrischen Druckes. Sie dauern 1-3 Minuten und haben Amplituden von 10-50 cm H₂O. Die schnellen phasischen Kontraktionen haben eine Amplitude von 5-15 cm H₂O und dauern 10-15 Sekunden (Kelly et al 1981).

Die Phase I im Fundus ist wie auch im restlichen Gastroduodenaltrakt durch ein Fehlen phasischer Kontraktionen gekennzeichnet, jedoch hält der proximale Magen eher einen mittleren Tonus bei anstatt komplett zu relaxieren (Azpiroz et al 1985). Die Phase III ist durch kraftvolle Kontraktionen über etwa 20 Minuten gekennzeichnet, die das Magenlumen fast vollständig verschließen. In Experimenten mit Hunden konnte gezeigt werden, dass die Kontraktionen alle 1,8 Minuten mit einer Dauer von 18 Sekunden stattfinden und mit dem distalen Magen und dem Dünndarm synchronisiert sind (Azpiroz et al 1984).

Die elektrischen und mechanischen Aktivitäten des distalen Magen unterscheiden sich grundlegend von denen des proximalen Magens. Im distalen Magen gibt es langsame Fluktuationen von elektrischer Aktivität, die auch als langsame Wellen oder Schrittmacherpotentiale bezeichnet werden. Diese Schrittmacherpotentiale gehen von der Schrittmacherregion des Magens aus, die sich in den glatten Muskelzellen des oberen Magenkörpers, an der großen Krümmung befindet. Zur Auslösung einer Kontraktion ist ein Aktionspotential nötig, welches der eigentliche Initiator der Kontraktion ist.

Die myoelektrische Kontrolle des Duodenum gleicht dem des distalen Magens, wobei die langsamen Wellen jedoch eine höhere Frequenz (12/min)

haben. Das Duodenum besitzt ein eigenes Schrittmacherzentrum, das sich im oberen Duodenum befindet. Der Pylorus bildet dabei eine Barriere für die Weiterleitung der langsamen Wellen (Malagelada et al 1993). Trotz der unterschiedlichen Schrittmacherzentren, die nicht miteinander verbunden sind, konnten myoelektrische Aufzeichnungen zeigen, dass eine antro-pyloro-duodenale Koordination besteht. Diese Koordination ist von einem intakten intrinsischen Nervensystem abhängig (Richter et al 1988).

Während der Nüchternperiode funktionieren Antrum, Duodenum und Pylorus überwiegend als eine Einheit. Ein interessantes Phänomen der Motilität des Pylorus sind isolierte pylorische Druckwellen (isolated pyloric pressure Waves = IPPW). Dies sind Druckwellen im, die nicht von Kontraktionen in den angrenzenden Darmbereichen begleitet werden. Houghton et al konnten diese IPPWs erstmals 1988 während der Nüchternperiode aufzeichnen. Sie begannen entweder kurz vor oder kurz nach einer Phase III und waren durch regelmäßige phasische Kontraktionen mit einer Frequenz von 3/min gekennzeichnet und dauerten 10-30 Minuten an (Houghton et al 1988b). Ihre physiologische Bedeutung in der interdigestiven Phase ist noch nicht geklärt.

1.2.2 Postprandiale Motilität

Durch die Nahrungsaufnahme wird das zyklische Muster des MMC unterbrochen und durch eine irreguläre Kontraktilität abgelöst. Für die Magenentleerung sind beide Motorregionen von Bedeutung. Der proximale Magen ist sowohl an der Nahrungsaufnahme, der Nahrungsspeicherung, als auch an der Magenentleerung beteiligt. Die Motoraktivität des proximalen Magens kann daher in zwei verschiedene Phasen unterteilt werden. Die erste Phase besteht in einer Fundusrelaxation, die hauptsächlich für die Nahrungsaufnahme und Reservoirfunktion des Magens von Bedeutung ist. Die zweite Phase besteht aus einer längeren Periode mit zunehmender tonischer Kontraktion, die für den gastroduodenalen Transport sowie für die intragastrale Umverteilung der Nahrung zuständig ist (Richter et al 1988).

Der Phase der Relaxation liegen drei unterschiedliche Reflexe zugrunde. Bereits durch den Schluckvorgang wird die sogenannte „receptive relaxation“ (receptive = aufnahmefähig, empfänglich) ausgelöst. Es handelt sich dabei um einen vagal gesteuerten Reflex (Abrahamsson et al 1973), der den Magen darauf vorbereitet, eine geschluckte Nahrungsmenge (Bolus) vom Ösophagus aufzunehmen. Darauf folgt der zweite relaxierende Reflex, die „adaptive relaxation“. Dieser ebenfalls vagal vermittelte Reflex wird durch den Distensionsreiz des sich im Magen befindlichen Speisebolus ausgelöst und ermöglicht, größere Volumina ohne ausgeprägte Drucksteigerung aufzunehmen (Richter et al 1988).

In unserer Studie haben wir, indem wir direkt duodenal perfundiert haben, den dritten Fundus-relaxierenden Reflex untersucht. Dabei wird durch die vom Magen zerkleinerten und ins Duodenum abgegebenen Nährstoffe über Chemo- und Mechanorezeptoren eine Hemmung der Fundus-Motilität ausgelöst. Dieser Reflex bewirkt gleichzeitig durch Hemmung der antralen als auch durch Stimulation der pylorischen Motilität eine Hemmung der Magenentleerung.

In der zweiten Phase der postprandialen Motilität kontrahiert sich der Magen zunehmend, bis am Ende der postprandialen Phase wieder der Ruhetonus des Magen erreicht wird. Durch die Zunahme des Magentonus wird die Kapazität des Magens graduell reduziert und Flüssigkeiten aus dem Magen entleert. Feste Nahrungsbestandteile gelangen so in das Antrum, wo sie weiter verarbeitet werden.

Die Aufgaben des distalen Magens bei der Magenentleerung sind die Zerkleinerung der Nahrung und deren Vermischung mit den Verdauungssäften, als auch deren Filterung und kontrollierte Abgabe ins Duodenum. Während die Entleerung von Flüssigkeiten recht frühzeitig beginnt, ist die Entleerung von festen Nahrungsbestandteilen durch eine Lag-Periode gekennzeichnet, in der keine festen Bestandteile den Magen verlassen. Die Geschwindigkeit und das Muster der Magenentleerung wird von vielen Faktoren wie dem Volumen, dem

Kaloriengehalt, der Viskosität, der Dichte und der Partikelgröße des Mageninhalts moduliert (Horowitz et al 1994).

Bei der Zerkleinerung, Vermischung und Filterung der Nahrung sind primär das Antrum und der Pylorus beteiligt. Hochamplitudige koordinierte Wellen beginnen im proximalen Antrum und werden bis zum Pylorus fortgeleitet. Wenn diese Wellen das mittlere Antrum erreichen, ist der Pylorus offen und das Duodenum erschlafft, so dass für Flüssigkeiten und in ihnen gelöste Substanzen ein transpylorischer Fluss möglich ist. Wenn diese peristaltische Welle das distale Antrum erreicht, verschließt sich der Pylorus, was zu einem Mahlen aller Partikel führt, die für eine Passage des Pylorus zu groß sind. Gleichzeitig werden die Partikel ins Antrum zurückgeschleudert, was zu einer weiteren Zerkleinerung der Nahrung beiträgt (Quigley et al 1996). Dieser Vorgang wiederholt sich, bis die Partikel klein genug sind, um durch den Pylorus zu entweichen. Meyer et al konnten zeigen, dass der Durchmesser der Partikel, die den Magen verlassen, kleiner als 1 mm ist (Meyer et al 1981).

Die Motilität des Pylorus besteht aus zwei Komponenten, der tonischen Kontraktion und der phasischen Aktivität, den IPPW's. Die IPPW's sind nach der Einnahme einer nährstoffreichen Nahrung oder auch bei duodenaler Perfusion mit einer Lipidlösung zu beobachten. Sie sind gekennzeichnet durch pylorische Kontraktionen mit einer Frequenz von bis zu 3 pro Minute, bei gleichzeitiger antraler und duodenaler Hemmung. Die Interaktion von Lipid, Aminosäuren oder hyperosmolaren Lösungen mit duodenalen Rezeptoren induziert IPPW's bzw. hemmt eine antro-duodenale Koordination (Hedde et al 1988a). IPPW's verlangsamen die Magenentleerung durch einen intermittierenden Verschluss des Pylorus.

Der transpylorische Fluss wird entscheidend von der tonischen Aktivität des Pylorus bestimmt. Beim Menschen können antrale und vor allem antro-pyloro-duodenal fortgeleitete Kontraktionen mit der Magenentleerungsrate von Flüssigkeiten (Camilleri et al 1985; Houghton et al 1988a; Schirra et al 1996) und fester Nahrung (Fraser et al 1993) korreliert werden. Vermindert wird die

Nahrungsabgabe in das Duodenum durch einen Bremsmechanismus des Pylorus, der hierzu seine phasische und tonische Aktivität steigert (Heddle et al 1988b u. 1993; Tougas et al 1992; Anvari et al 1995). Der Pylorus ist damit eine wesentliche Determinante des transpylorischen Flusses und damit der Magenentleerung.

Letztendlich ist die Magenentleerung abhängig von dem Zusammenspiel der propulsiven Kraft der tonischen und phasischen Kontraktionen des proximalen Magens und den fördernden Wirkungen der antralen und fortgeleiteten Kontraktionen sowie dem durch den Pylorus generierten Widerstand (Heading et al 1994).

1.2.3 Die neuroendokrine Regulation der gastroduodenalen Motilität und die Rolle von NO

Die gastroduodenale Motilität besteht im Wesentlichen aus einer koordinierten Abfolge von Kontraktionen und Erschlaffungen der glatten Muskulatur der beteiligten Magen-Darm-Abschnitte. Während für die Kontraktionen hauptsächlich der exzitatorische Neurotransmitter Acetylcholin verantwortlich zu sein scheint, sind an der Vermittlung der Erschlaffungen sowohl inhibitorische Neurotransmitter als auch postprandial freigesetzte gastrointestinale Hormone beteiligt.

Ein diesbezüglich bedeutendes Darm-Hormon ist Glucagon-like Peptid 1(7-36)amid (GLP-1). Schirra et al konnten 2000 zeigen, dass exogen verabreichtes GLP-1 beim Menschen sowohl interdigestiv als auch postprandial die antroduodenale Kontraktilität signifikant hemmt und die tonische und phasische Motilität des Pylorus stimuliert. Darüber hinaus konnten Schirra et al demonstrieren, dass exogenes GLP-1 eine ausgeprägte Relaxation des Magenfundus bewirkt und die phasischen Volumenkontraktionen des Fundus hemmt (Schirra et al 2002). Diese Mechanismen spielen vermutlich eine entscheidene Rolle bei der unter subcutaner Gabe von GLP-1 gesehenen Verzögerung der Magenentleerung (Schirra et al 1997). Der genaue Wirkmechanismus ist dabei nicht bekannt. Es konnte jedoch gezeigt werden,

dass das Pankreatische Polypeptid (PP), ein Hormon des endokrinen Pankreas; das unter starker vagal cholinergem Kontrolle steht, durch exogenes subcutan oder intravenös appliziertes GLP-1 dosisabhängig gehemmt wird, sowohl interdigestiv als auch unter duodenaler Lipid-Perfusion (Dupre et al 1995; Schirra et al 1997 u. 1998). Dies spricht dafür, dass die Effekte von GLP-1 auf die gastroduodenale Motilität über eine Hemmung des cholinergen Inputs vermittelt sind.

Ein anderes wichtiges Enterohormon ist Cholecystokin (CCK), das postprandial aus endokrinen Zellen des Duodenums freigesetzt wird. Unter Verwendung des spezifischen CCK-Antagonisten Loxiglumid konnte gezeigt werden, dass postprandial freigesetztes endogenes CCK den Magenfundus relaxiert (Feinle et al. 1996; Zerbib et al 1998), die antrale Kontraktilität hemmt und den Pylorus stimuliert (Katschinski et al 1996). Weitere motilitätsmodulierende intestinale Peptidhormone sind Gastrin, Glukagon, Sekretin und GIP.

Stickstoffmonoxid konnte, wie eingangs erwähnt, als wichtigster inhibitorischer NANC-Neurotransmitter des Gastrointestinaltraktes identifiziert werden, allerdings ist die Rolle von NO beim Menschen bisher in vivo nicht ausreichend untersucht. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die reflexartige Relaxation des Magenfundus, sowohl die „receptive relaxation“, als auch die „adaptive relaxation“ und die durch duodenale Nährstoffperfusion induzierte Relaxation, vagal vermittelt ist und dabei inhibitorischer NANC-Neurotransmitter involviert sind (Abrahamsson et al 1973a und 1973b; Aspiroz et al 1986; De Ponti et al 1987).

In vitro-Studien, in denen beim isolierten Meerschweinchen-Magen durch vagale Stimulation eine Relaxation des Fundus ausgelöst wurde, konnten NO als unmittelbaren Mediator dieser Erschlaffungen nachweisen (Desai et al 1991; Meulemanns et al 1993). Meulemanns und ihre Arbeitsgruppe etablierten 1995 auch beim Hund NO als Mediator der vagal induzierten Fundusrelaxationen. Patterson et al konnte 2000 ebenfalls in einer Studie am Hund Daten präsentieren, die dafür sprechen, dass die Fundusrelaxation durch NO über eine

Hemmung des cholinergen Inputs vermittelt ist. Es gibt eine ganze Reihe von in-vitro-Studien, die ebenfalls Interaktionen zwischen nitrergen und cholinergen Pathways beim Tier zeigten. Ob auch beim Menschen die durch NO vermittelte Fundusrelaxation über eine Hemmung des cholinergen Inputs vermittelt ist, ist bisher nicht untersucht worden.

Weiterhin gibt es Hinweise, dass neben NO auch andere inhibitorische Neurotransmitter wie VIP und ATP bei der Vermittlung der Relaxationen der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes involviert sind. Es besteht die Vorstellung, dass neuronal induzierte Relaxationen nicht nur durch einen einzigen inhibitorischen Neurotransmitter vermittelt werden, sondern dass gleichzeitig mehrere inhibitorische Neurotransmitter stimuliert werden (Costa et al 1986; Crist et al 1992; Maggi et al 1993 u. 1996). Studien an isolierten Magenmuskelfasern von Ratten, Katzen und Schweinen implizieren, dass neurogene Relaxationen, die durch elektrische Feldstimulation (EFS) induziert werden, auf eine kombinierte Freisetzung von NO und VIP beruhen (Li et al 1990; Boeckxstans et al 1992; D'Amato et al 1992; Barbier et al 1993; Lefebvre et al 1995). Es wurde postuliert, dass NO und VIP möglicherweise als Co-Transmitter wirkten. Tonini et al konnten 2000 zeigen, dass NO und VIP in vielen Neuronen des myenterischen Plexus des menschlichen Magens kolo-kalisiert sind. Ihre Versuche, bei denen unter EFS mit unterschiedlichen Frequenzen eine Relaxation isolierter Muskelfasern ausgelöst wurde, zeigten aber auch, dass NO vermutlich der entscheidende Neurotransmitter von beiden ist (Tonini et al 2000).

Die Rolle von NO in der Regulation der antropyloroduodenalen Motilität ist ebenfalls nur unvollständig verstanden. In neueren tierexperimentellen Studien induzierte die intravenöse Gabe von NOS-Inhibitoren frühzeitige duodenale Phase-III-Aktivität (Hellstrom et al 1996; Maczka et al 1993; Sarna et al 1993; Rodriguez-Membrilla et al 1995). Auch beim Menschen führt die Gabe eines NOS-Inhibitors dosisabhängig zum frühzeitigen Einsetzen einer Phase-III-Aktivität (Kuiken et al 2002; Russo et al 1999). Dies impliziert, dass

NO möglicherweise eine MMC modulierende Rolle einnimmt. Der genaue Mechanismus ist jedoch unbekannt. In Theorie übt NO einen tonischen inhibitorischen Einfluß auf die duodenale Kontraktilität aus (Gustafsson et al 1993), während cholinerg Input stimulierend wirkt. Durch Aufhebung der Hemmung durch einen NOS-Inhibitor wird ein absolutes Ungleichgewicht zugunsten des stimulatorischen Inputs geschaffen und so eine Phase III getriggert.

Human-Studien, bei denen die Auswirkung von NO-Donoren auf die antropyloroduodenale Motilität gemessen wurden, zeigen eine Hemmung der phasischen und tonischen Motilität des Pylorus unter duodener Triglyzerid-Perfusion (Sun et al 1996). Darüberhinaus wurden antrale Kontraktionen unterdrückt und die Magenentleerung verzögert (Sun et al 1998). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit tierexperimentellen Studien (Orihata et al 1994 u. 1996; Anvari et al 1998; Lingenfelser et al 1997). Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen mit NOS-Inhibitoren beim Menschen, bei denen kein Effekt auf die antrale, pylorische oder duodenale Kontraktilität gefunden werden konnte (Kuiken et al 2002; Su et al 2001).

Bislang gibt es keine Studien beim Menschen, die mögliche Interaktionen von cholinergen und nitrergen Pathways hinsichtlich der antropyloroduodenalen Motilität untersucht haben.

1.3 Gastrale Perzeption

Eine gesteigerte gastrale Perzeption wie bei der funktionellen Dyspepsie, d.h. die Wahrnehmung von Empfindungen wie z.B. epigastrischem Völle- oder Druckgefühl, Übelkeit oder Schmerz im Bereich des Magens, basiert im wesentlichen auf drei Faktoren: viszerale Hypersensitivität (Bradette et al. 1991; Troncon et al. 1995; Galet et al 1995), gestörte Akkomodation (Tack et al 1998) und verzögerte Magenentleerung (Camilleri et al 1986; Stanghellini et al 1996).

Da NO deutliche Effekte auf die gastrale Motilität beim Menschen zu haben scheint, liegt der Schluß nahe, dass NO darüber indirekt auch die gastrale Perzeption beeinflusst. Studien mit NO-Donoren bei dyspeptischen und diabetischen Patienten konnten eine geringfügige Senkung des Perzeptions-Scores für Patienten mit funktioneller Dyspepsie, nicht aber für Patienten mit Diabetes mellitus zeigen (Undeland et al 1998; Gilja et al 1997). Eine andere Studie zeigte, dass beim gesunden Probanden durch die Gabe eines NO-Donoren eine dosisabhängige Relaxation des Magenfundus erreicht werden kann und dass mit steigendem Magenvolumen sowohl Völlegefühl als auch Übelkeit ansteigen, während auf die Schmerzwahrnehmung kein Effekt zu beobachten ist (Thumshirn et al 1999). Diese Ergebnisse werden durch eine frühere Studie, bei der Probanden, deren Magenfundus durch Glucagon-Gabe vorrelaxiert wurde, ebenfalls eine höhere Perzeption angaben, gestützt (Notivol et al 1995). In einer kürzlich publizierten Studie von Kuiken et al scheint die Hemmung der NO-Synthese keinen Effekt auf die gastrale Perzeption beim gesunden Menschen zu haben. Ob NO über zentrale Rezeptoren einen Effekt auf die Perzeption hat, ist nicht bekannt.

2 ZIELE DER ARBEIT

Tierexperimentelle und in-vitro-Daten lassen vermuten, dass endogenes NO beim Menschen eine sehr wichtige Rolle bei der Regulation der Magen-Darm-Motilität spielt. Die meisten Studien beim Menschen waren bisher auf die exogene Gabe von NO-Donoren oder exogenem NO beschränkt, um die Wirkungen von NO auf den Gastrointestinaltrakt zu untersuchen. Um jedoch die Effekte von endogenem NO zu messen, müßte idealerweise die endogene NO-Freisetzung oder -Produktion gehemmt werden. Mit NO-Synthase-Inhibitoren wie L-NMMA oder L-NAME stehen erstmalig Substanzen zur Verfügung, die sicher für Studien am Menschen eingesetzt werden können.

In unserer Studie haben wir zur Messung der Effekte von endogenem NO den NOS-Inhibitor L-NMMA eingesetzt. Die Motilität wurde sowohl interdigestiv, als auch unter duodenaler Mahlzeitperfusion gemessen. Da davon auszugehen ist, dass NO die Magenentleerung direkt und dadurch auch den neurohumoralen duodeno-gastralen Feedback verändert, wurde der postprandiale Zustand mittels der duodenalen Perfusion hergestellt. Dabei wurde das Entleerungsmuster einer flüssigen oralen Mahlzeit aus dem Magen ins Duodenum hinsichtlich Kaloriendichte, -Fluß und Volumenfluß imitiert.

Zur Erfassung von Interaktionen nitrerger mit cholinergen Pathways wurde L-NMMA mit dem muskarinergen Antagonisten Atropin kombiniert. Dabei versuchten wir speziell der Frage nachzugehen, ob der cholinerge Input die NO-Synthase hemmt, d.h. ob stimulatorische Effekte von L-NMMA erst nach Hemmung des cholinergen Inputs durch Atropin zu sehen sind und außerdem, ob NO umgekehrt in der Lage ist, den cholinergen Input zu hemmen.

Deshalb untersuchten wir folgende Wirkungen von L-NMMA mit und ohne Atropin:

- Effekte auf die Nüchternmotilität des proximalen Magens und der antro-pyloro-duodenalen Region
- Effekte auf die postprandiale Motilität des proximalen Magens und der antro-pyloro-duodenalen Region unter duodenaler Mahlzeitperfusion
- Effekte auf die proximal gastrale Wahrnehmung von Dehnungsreizen

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden

An der Studie nahmen zwölf gesunde männliche Probanden im Alter von 22 bis 36 Jahren teil. Keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Studie Medikamente ein, litt an gastrointestinalen Symptomen oder anderen systemischen Erkrankungen. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Philipps Universität Marburg geprüft und genehmigt, und alle Probanden erteilten nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

3.2 Barostat

Ein elektronischer Barostat (Distender Series II, G&J Electronics, Toronto, Kanada), wurde verwendet, um die Volumenänderungen des proximalen Magens bei konstantem Druck aufzuzeichnen und um isobare Distensionen (Dehnungen des Magens mit einem konstanten Druck) durchzuführen. Ein Ballon aus Polyethylen mit einer maximalen Kapazität von 1000 ml wurde am Ende einer doppelumigen Sonde (innerer Durchmesser 4 mm, äußerer Durchmesser 5 mm) fixiert. Der Ballon hatte in Bezug auf die in dieser Studie beobachteten Volumina eine unendliche Compliance.

Der Barostat hat die Fähigkeit, einen bestimmten Druck im Magenballon aufrechtzuerhalten, welcher über einen elektronischen Rückkopplungs-Mechanismus mit Hilfe von Volumenänderungen konstant gehalten wird. Dies wurde genutzt, um erstens die Eigenbewegungen der Magenwand aufzuzeichnen, und zweitens um druckkontrollierte Magendistensionen durchzuführen. Kontrolliert und gesteuert wurde der Barostat durch einen Computer, der auch Druck- und Volumenkurven aufzeichnete (Protokoll Plus, G&J Electronics, Toronto, Kanada).

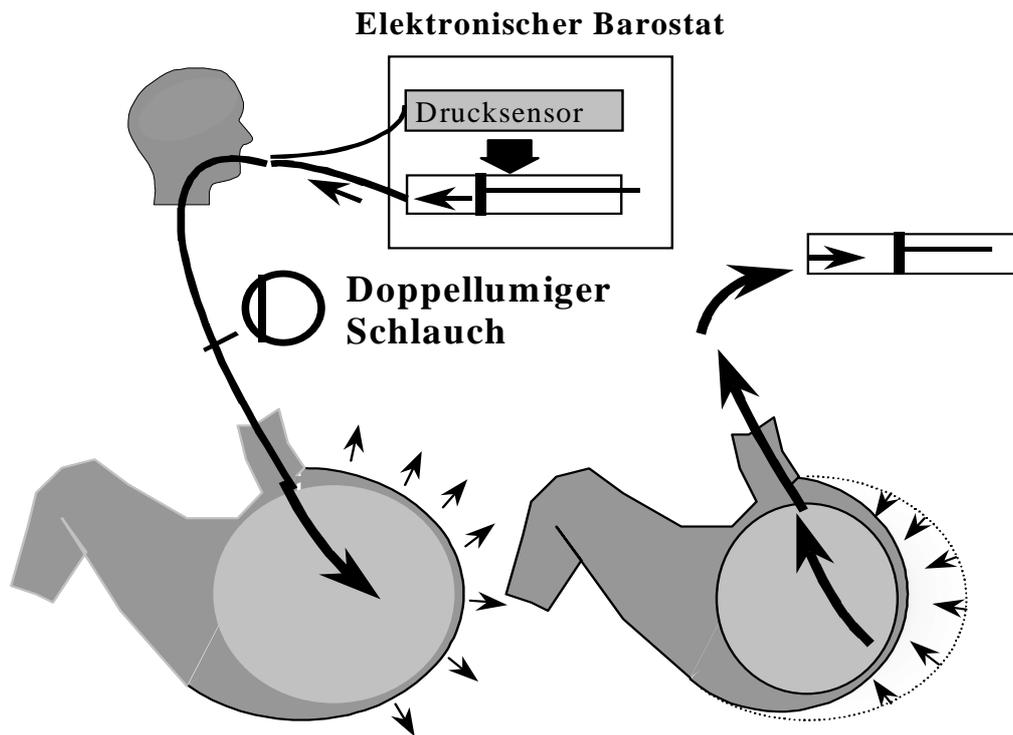


Abbildung 2: Aufbau des Barostaten. Beim Barostaten handelt es sich um eine Pumpe, die mit einem Drucksensor rückgekoppelt ist. Der Barostat wird mit einem Polyethylenballon verbunden, der im Magen plaziert wird. Der Barostat hat die Fähigkeit, einen bestimmten Druck im Magenballon über einen elektronischen Rückkopplungsmechanismus mit Hilfe von Volumenänderungen konstant zu halten. Dies wurde genutzt, um erstens die Eigenbewegungen der Magenwand zu messen, und zweitens, um druckkontrollierte Magendistensionen durchzuführen.

3.3 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität

Die interdigestive und postprandiale Motilität des antro-pyloro-duodenalen Segments wurde mit Hilfe einer Antro-Pyloro-Duodenal-Sonde (Abbildung 3) perfusionsmanometrisch gemessen. Die Sonde ist mit 9 Perfusions-Kanälen ausgestattet: 7 Kanäle münden als Seitlöcher und dienen der punktuellen Perfusionsmanometrie, ein Kanal der Nährstoffperfusion und ein Kanal endet in einem Sleeve-Sensor, der die kontinuierliche Registrierung der phasischen und tonischen Motilität des Pylorus ermöglicht. Der Sleeve-Sensor ist eine dünne Membran, die die Sonde auf einer Seite über eine Strecke von 4.5 cm überzieht. Durch die Sleeve ist es möglich, Druckveränderungen nicht nur punktuell zu erfassen, sondern den jeweils maximalen Druck auf der gesamten Länge zu messen. Liegt die Sleeve transpylorisch, so komprimiert jede Kontraktion des Pylorus die Sleeve-membran. Entlang des Sleeve-Sensors münden 4 Seitlöcher. Die Sonde wird so positioniert, dass die Sleeve transpylorisch liegt und mit dem proximalen Seitloch im Antrum und dem distalen Seitloch im Duodenum zu liegen kommt. Insgesamt münden 3 Messkanäle im Antrum und 2 Messkanäle im Duodenum. Die korrekte Position der Duodenalsonde wurde durch das kontinuierliche Monitoring der transmukosalen Potentialdifferenz (transmucosal potential difference = TMPD) zwischen distalem Antrum und proximalem Duodenum überprüft.

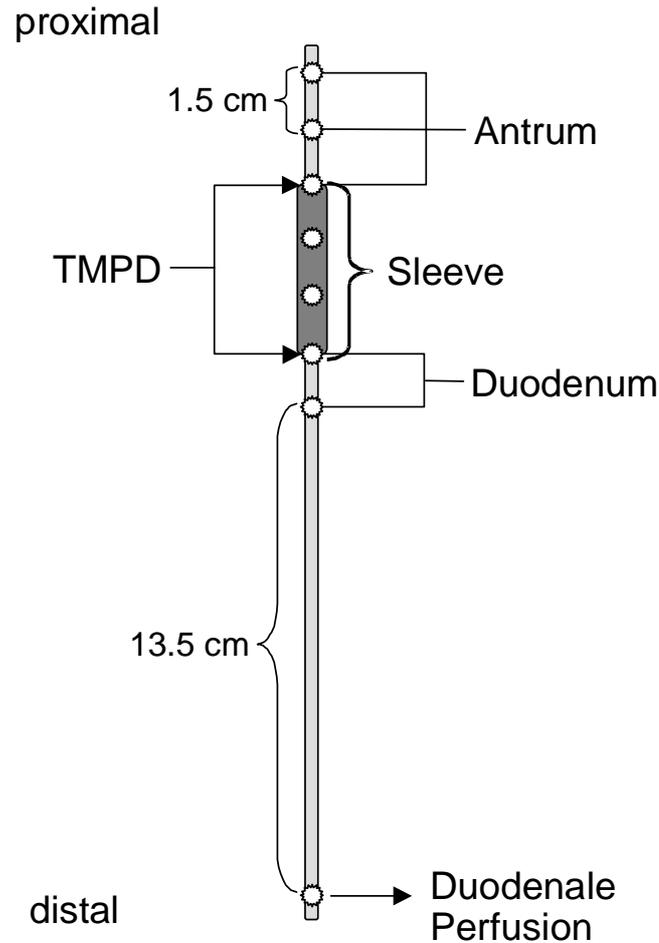


Abbildung 3: Aufbau der Antro-Pyloro-Duodenal-Sonde. Die Sonde hat drei antrale und zwei duodenale Seitenlöcher zur Messung der Motilität. Eine Dent-Sleeve dient der kontinuierlichen Messung der Pylorusmotilität. Mit Hilfe eines weiteren antralen und eines weiteren duodenalen Kanals wird die TMPD bestimmt. Da diese beiden Kanäle am proximalen und distalen Ende der Sleeve positioniert sind, ist somit die Kontrolle der transpylorischen Lage der Sleeve möglich. Am distalen Ende der Sonde befindet sich ein Kanal, der für die Mahlzeitperfusion in das distale Duodenum bestimmt ist.

Die Motilitätskanäle wurden mit einer Rate von 0,3 ml/min perfundiert, wofür eine pneumohydraulische Pumpe (Arndorfer Medical Specialists, Greendale, Wisconsin) verwendet wurde. Die Drücke wurden von externen Drucksensoren gemessen. Die Daten wurden auf dem Bildschirm eines Multichannel Chart System (PC Polygraph, Synectics Medical, Stockholm, Schweden) aufgezeichnet und auf einem PC gespeichert.

Der Kanal für die Mahlzeitperfusion war am Ende der Sonde, 12 cm distal der Sleeve positioniert und stellte somit die Perfusion der Mahlzeit ins distale Duodenum sicher.

3.3.1 Messung der antro-duodenalen transmukosalen Potentialdifferenz (TMPD)

Die transmukosale Potentialdifferenz wurde zwischen dem distalsten antralen und dem proximalsten duodenalen Kanal gemessen. Beide Kanäle wurden mit elektrisch leitender NaCl-Lösung perfundiert. Eine elektrische Brücke aus 1M KCl mit 3% Agar Agar wurde im Nebenschluss mit einem Drei-Wege-Hahn an den mit NaCl 0.9% perfundierten Manometriekanal angeschlossen. Das andere Ende der Brücke war mit einer Kalomel-Elektrode verbunden. Dadurch konnte die Potentialdifferenz gemessen werden, ohne dass es zu Druckverlusten kam. Als gemeinsame Referenzelektrode wurde eine Hautelektrode an der rechten Schulter angebracht. Eine Potentialdifferenz negativer als -20 mV im Antrum und positiver als -10 mV im Duodenum zeigte die korrekte Sondenlage an, wobei die Differenz mindestens 15 mV betragen sollte. Das Elektrometer hielt die Spannungsasymmetrie unter 2 mV. Die TMPD wurde visuell überwacht und die Ergebnisse regelmäßig protokolliert. Für die Auswertung der antro-pyloro-duodenalen Motilität wurden nur Zeiten verwendet, in denen die Potentialdifferenz eine korrekte Sondenlage anzeigte (92% der gesamten Messdauer).

3.4 Experimentelles Design

3.4.1 Versuchsaufbau

Alle Experimente wurden nach einer Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden durchgeführt und am Morgen des jeweiligen Versuchtags gestartet. Zwischen den Versuchstagen lag ein Abstand von mindestens einer Woche. Die Experimente wurden randomisiert und die Probanden bezüglich der zu infundierenden Substanzen verblindet.

Vor Versuchsbeginn schluckten die Probanden zwei Sonden: zuerst die antro-duodenale Sonde und nach deren korrekter Positionierung die intragastrale Ballonsonde.

Während der Versuche befanden sich die Probanden in einer bequemen halbsitzenden Position (30°). Zur intravenösen Infusion wurde eine Verweilkanüle anterograd in einer antecubitalen Vene platziert. Am anderen Arm wurde eine retrograde Verweilkanüle intravenös im Bereich des Handrückens gelegt, um wiederholte Blutentnahmen zu ermöglichen. Nach einer kurzen Ruhepause wurde mit dem Barostaten über die Ballonsonde der Minimale Gastrale Distensionsdruck (MDP = Minimal Distension Pressure), der dem intraabdominellen Druck entspricht, bestimmt und nach Überprüfung der Potentialdifferenz mit der Aufzeichnung der gastro-duodenalen Motilität in einer 30 minütigen basalen Periode begonnen. Während der gesamten Messperiode wurde - abgesehen von der Distension - der intragastrale Ballondruck zur Messung des Fundustonus durch den Barostat bei $MDP + 1 \text{ mmHg}$ gehalten.

Abbildung 4 zeigt das Studiendesign. An die basale Periode schloss sich eine Phase für die Aufsättigung der intravenösen Prüfsubstanzen an, die nach 40 Minuten abgeschlossen war. Anschließend wurde für 60 Minuten interdigestiv gemessen, während denen die Nüchtern-Motilität aufgezeichnet wurde (intragastraler Ballondruck $MDP + 1 \text{ mmHg}$).

Studientage 1) NaCl 0.9% iv.

2) L-NMMA $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

3) Atropin iv. $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ iv.} + 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

4) Atropin + L-NMMA

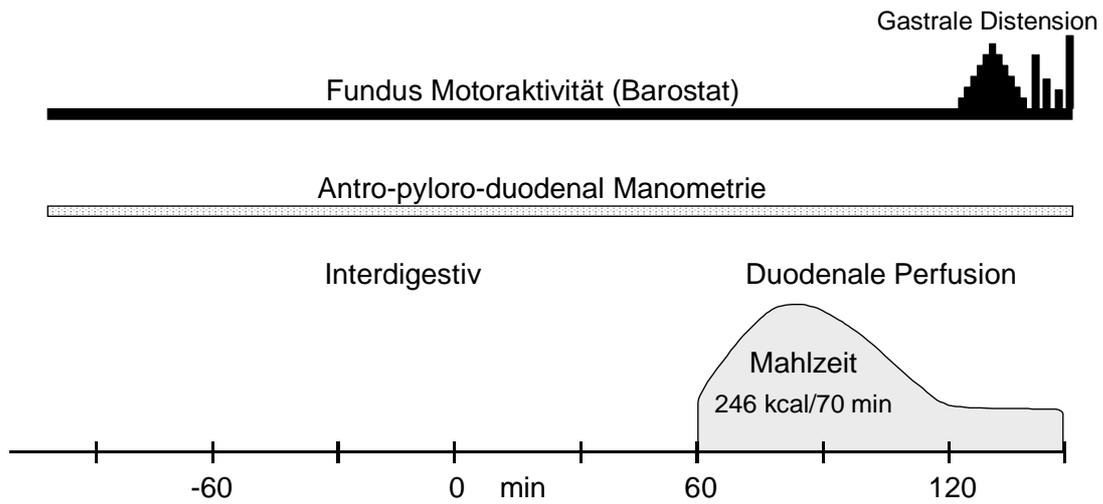


Abbildung 4: Studiendesign (Erklärungen siehe Text)

Anschließend wurde eine Mahlzeit intraduodenal perfundiert, um einen postprandialen Zustand zu erzeugen. Die Mahlzeit wurde als gemischte flüssige Lösung in das distale Duodenum abgegeben. Während der ersten 70 Minuten der postprandialen Periode wurde mit variablen Raten perfundiert, die mit der exponentiellen gastralen Entleerungskinetik einer physiologischen Magenentleerung nach einer oralen Mahlzeit hinsichtlich Kalorienfluss, Kaloriendichte und Volumenfluss identisch waren (Abbildung 5) (Schirra et al. 1997). Dies wurde durch Mischung einer Nährstoffstammlösung mit einer 0.9% NaCl-Lösung mit jeweils in zehnminütigen Abständen angepassten variablen Infusionsgeschwindigkeiten erreicht. Während der ersten 70 Minuten der postprandialen Periode wurden insgesamt 246 kcal mit einem Anteil von 66% Kohlenhydraten, 30% Fett und 4% Protein perfundiert. Während der sich anschließenden postprandialen gastralen Ballondistension (zur Messung der Perzeption) wurde eine konstante Perfusionsrate von 2.1 kcal/min beibehalten. Anstatt der oralen Mahlzeitgabe wählten wir die intraduodenale Perfusion der Mahlzeit, um eine Interaktion mit der durch die Prüfsubstanzen veränderten Magenentleerung zu vermeiden und eine konstante duodenale Nährstoffperfusion zu gewährleisten.

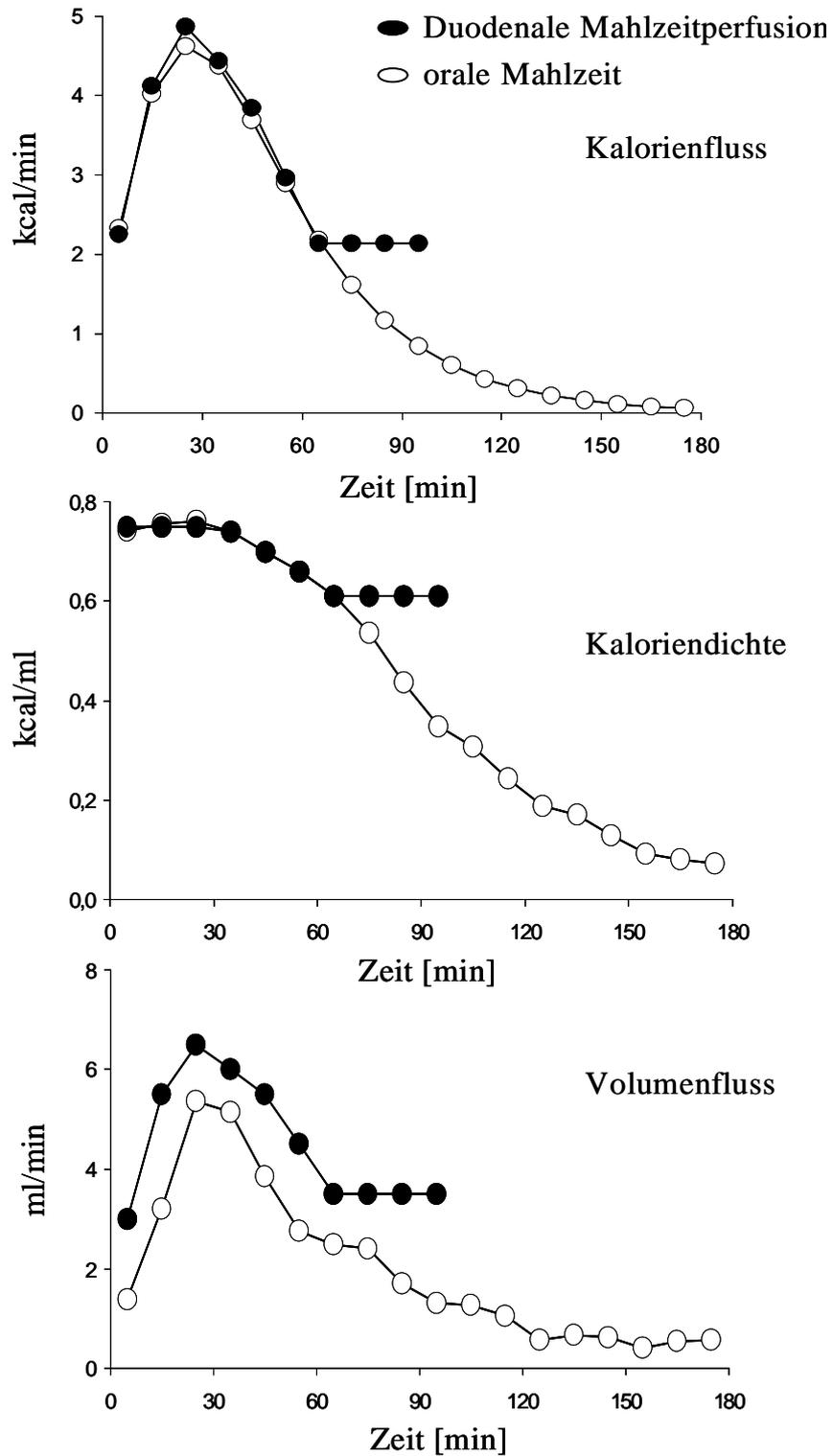


Abbildung 5: Duodenale Mahlzeitperfusion. Mit wechselnden Perfusionsraten wurde das exponentielle Entleerungsmuster einer oral verabreichten Mahlzeit imitiert. Dabei wurde die orale Mahlzeit hinsichtlich Kaloriendichte, Kalorien- und Volumenfluß kontrolliert. Erläuterung siehe Text.

Es wurden insgesamt vier Versuchstage pro Proband durchgeführt. Als Hintergrundinfusion wurde an einem Versuchstag L-NMMA, gelöst in NaCl 0.9%, mit einer Infusionsrate von $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, an einem zweiten Versuchstag Atropin mit einer Infusionsrate von $5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (nach initialem Bolus von $5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v.) intravenös infundiert. An einem dritten Versuchstag wurden beide Substanzen gemeinsam verabreicht, ein vierter Tag mit NaCl 0.9% allein diente als Kontrolle. L-NMMA wurde während 30 min, Atropin während 40 min aufgesättigt (siehe Abbildung 4) Während des Versuches wurden Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und Wohlbefinden der Probanden kontinuierlich überwacht.

3.4.2 Positionieren des Barostatballon

Der sorgfältig gefaltete und luftleere Ballon wurde durch den Mund in den Magen eingeführt. Um den Ballon zu entfalten, wurde er mit 300 ml Luft gefüllt und dann vorsichtig zurückgezogen, bis ein weiteres Zurückziehen durch den unteren Ösophagussphinkter verhindert wurde. Die richtige Lage konnte durch atemsynchrone Bewegungen der Sonde verifiziert werden. Nun wurde die Sonde zwei Zentimeter vorgeschoben, so dass der obere Rand des Ballons zwei Zentimeter unter dem unteren Ösophagussphinkter zu liegen kam. Danach wurde die Luft wieder abgesaugt und der Ballon mit dem elektronischen Barostaten verbunden.

3.4.3 Minimaler Dehnungsdruck (MDP)

Der minimale Dehnungsdruck (Minimal Distension Pressure = MDP) ist der Druck, der nötig ist, um den intraabdominellen Druck aufzuheben. Ausgehend von einem Ballondruck von 0 mmHg (atmosphärischer Druck), wurde der Barostatdruck um 1 mmHg pro Minute gesteigert, bis ein Ballonvolumen ≥ 30 ml erreicht wurde und über mindestens 2 Minuten bestehen blieb. Dieser Ballondruck entspricht dem MDP. Die Tonusmessung wurde dann bei einem konstanten intragastrischen Druck von MDP + 1 mmHg durchgeführt (Moragas et al. 1993). Durch dieses Vorgehen erreichten wir die Einstellung eines konstanten intragastrischen Drucks, der für die interindividuelle Variabilität des intraabdominellen Druckes korrigiert war.

3.4.4 Messung der Motilität und Perzeption des proximalen Magens

Der Barostat wurde auf einen Druck von MDP + 1 mmHg eingestellt. Der Fundustonus wurde kontinuierlich während der Basalperiode, der Aufsättigungsphase, der interdigestiven Messperiode und der Mahlzeitperfusion gemessen. Dabei wurde das jeweilige Ballonvolumen computergestützt aufgezeichnet. Das Ballonvolumen ist dabei ein Maß für den Magentonus und zu diesem umgekehrt proportional, d.h. je höher das Volumen, um so niedriger der Tonus.

Am Ende der Mahlzeitperfusion wurde eine Distensionsserie durchgeführt. Es wurden vier randomisierte Distensionen mit Drucksteigerungen von MDP + 0 mmHg auf 4, 8, 12 und 16 mmHg über MDP durchgeführt (Abbildung 6). Die Distensionen dauerten je eine Minute und waren durch Pausen von zwei Minuten voneinander getrennt.

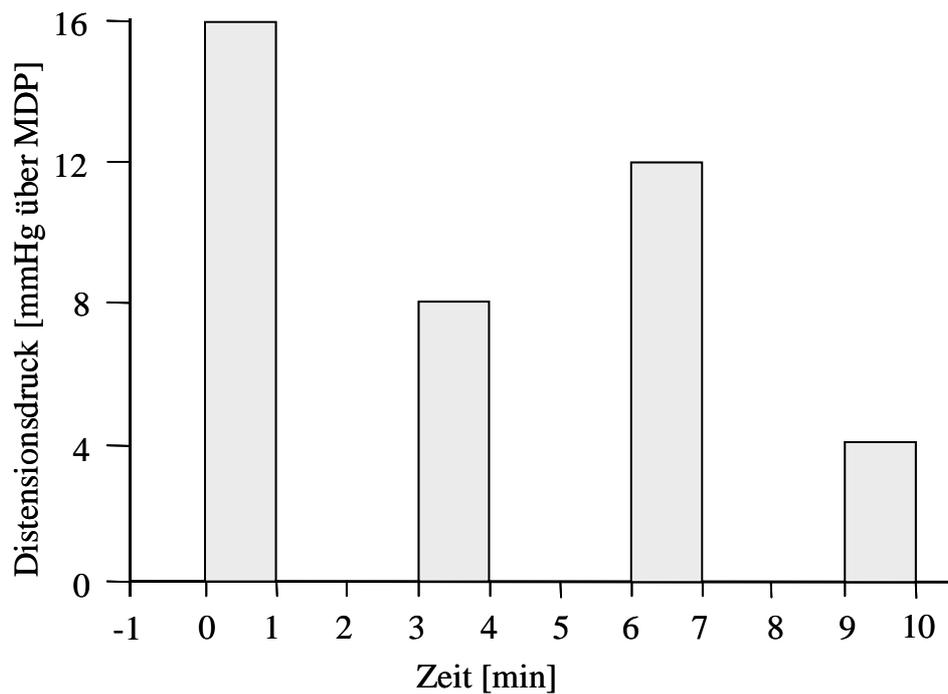


Abbildung 6: *Aufbau der postprandialen Distensionen.* Es wurden vier randomisierte Distensionen mit Drucksteigerungen von MDP + 0 mmHg auf 4, 8, 12 und 16 mmHg über MDP durchgeführt. Die Distensionen dauerten je eine Minute und waren durch Pausen von zwei Minuten getrennt. Während jeder Distension wurden die Probanden aufgefordert, die Distension bezüglich der vier Qualitäten Übelkeit, Druck, Völlegefühl und Schmerz zu beurteilen.

Während jeder Distension wurden die Probanden aufgefordert, die Distension bezüglich der vier Qualitäten Übelkeit, Druck, Völlegefühl und Schmerz zu beurteilen. Wir bedienten uns dazu einer numerischen Skala, die von 0 (kein Empfinden) bis sechs (maximal vorstellbares Missempfinden) reichte. Die Abstände zwischen den Intervallen sollten als gleich groß betrachtet werden. Die Bewertung der Distensionen wurde jeweils nach einer Distensionsdauer von 30 Sekunden durchgeführt. Die Beurteilung einer der vier Qualitäten mit einem Score von 6 führte zum sofortigen Abbruch der Distension.

3.5 Analyse der gastroduodenalen Motilität und der gastralen Perzeption

3.5.1 Fundustonus und Volumenkontraktionen

Druck und Volumen des Barostatballons wurden als digitale Signale mit einer Frequenz von 1 Hz aufgezeichnet. Die Volumendaten wurden automatisch durch die Software des Barostaten für die Komprimierbarkeit von Luft korrigiert. Mit Hilfe eines Computeralgorithmus wurden Bewegungs- und Atmungsartefakte eliminiert und Volumenkontraktionen identifiziert. Volumenkontraktionen wurden definiert als phasische Volumenabnahmen ≥ 30 ml, die innerhalb von 2 Minuten wieder mindestens 50% ihres Ausgangsvolumen erreichten (Azpiroz et al 1987). Zum primären computergestützten Erkennen einer Volumenkontraktion wurde als deren Beginn und Ende das Überschreiten einer Steigung von 1,9 ml/Sekunde festgelegt. Nach Elimination der so erkannten Volumenkontraktionen wurde die Basislinie als minütlicher Mittelwert (running average) bestimmt. Nach Definition der Basislinie wurde dann der Schnittpunkt der vorher erkannten Volumenkontraktion mit der Basislinie als Anfang und Ende der Kontraktion bestimmt. Die Amplitude der Volumenkontraktionen wurde als Differenz zwischen der Basislinie und dem Volumenminimum der Kontraktion gemessen (Abbildung 7). Das durch die Volumenkontraktion verdrängte Volumen wurde als Fläche (Integral) zwischen dem tatsächlichen Volumen und der entsprechenden Basislinie der Volumenkontraktion ermittelt. Dieser computergestützte Algorithmus wurde von unserer Arbeitsgruppe

entsprechend validiert (Schirra et al 2002). Die computergestützte Auswertung jeder Messung wurde visuell kontrolliert und ggf. manuell korrigiert. Die Fläche unter den Volumenkontraktionen, d.h. das durch die Kontraktion verdrängte Ballonvolumen während eines Zeitabschnitts t , wurde als „Volumenindex“ definiert ($\text{ml}\cdot\text{min}/t$).

Der Fundustonius wird durch die Basislinie des Ballonvolumens nach Elimination der oben beschriebenen Volumenkontraktionen repräsentiert. Das basale Ballonvolumen ist dabei dem Tonus umgekehrt proportional.

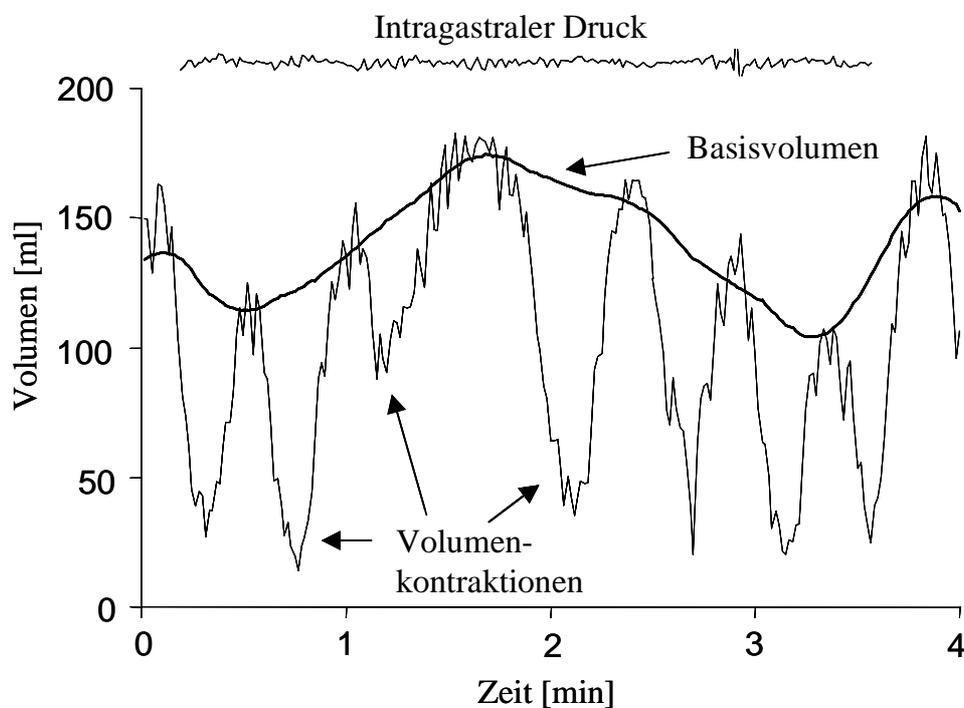


Abbildung 7: Original-Aufzeichnung der Fundus-Motilität mit dem Barostaten in einem Probanden. PC-gestützte Berechnung des Fundustonius, charakterisiert durch das basale Ballonvolumen und die Volumenkontraktionen (Schirra et al 2002). Einzelheiten siehe Erläuterungen im Text.

3.5.1 Proximal gastrale Perzeption von Dehnungsreizen

Die Scores für die vier Wahrnehmungsqualitäten wurden für jeden Distensionsschritt dokumentiert. Für jedes Distensionsniveau wurde darüber hinaus die Summe aus den Werten der einzelnen Wahrnehmungsqualitäten als „Summenscore“ gebildet.

3.5.2 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität

Zur Auswertung wurden die manometrischen Motilitätsdaten in je 10 Minuten dauernde Intervalle unterteilt. Zeiten mit einer antro-duodenalen TMPD < 15 mV oder Artefakte gingen nicht mit in die Auswertung ein (8% der Daten). Alle Daten wurden computergestützt ausgewertet. Um eine Verfälschung durch tonische Druckschwankungen zu verhindern, wurde für jede Minute die Basislinie neu bestimmt. Als Kontraktionen wurden alle Druckerhöhungen von mindestens 10 mmHg über der Basislinie ausgewertet (Katschinski et al 1992). Der Pylorustonius wurde durch die Subtraktion der minütlichen Basislinie des distalen Antrumkanals von der des pylorischen Sleevekanals ermittelt.

Aus den Rohdaten wurden Kontraktionsfrequenz, Motilitätsindex, Dauer der Kontraktionen und die Kontraktionsamplitude berechnet. Während die Kontraktionsfrequenz der Anzahl der Kontraktionen pro 10 Minuten entsprach, wurde der Motilitätsindex als Integral der phasischen Kontraktionsaktivität (Fläche unter den Kontraktionen) mit der Einheit mmHg*s/10min definiert. Diese Parameter wurden als Summe (Kontraktionszahl, Motilitätsindex) bzw. Mittelwert (Dauer, Amplitude) der drei antralen bzw. zwei duodenalen Kanäle berechnet.

3.6 Statistik

Alle Werte wurden als Mittelwert \pm SEM (Standardfehler des Mittelwertes) berechnet. Fundus- und Pylorustonius wurden minütlich berechnet und als Abweichung gegenüber dem Mittelwert der Basalperiode ausgedrückt. Die Veränderung des Fundusvolumens und des Pylorustonius wurden für die interdigestive und postprandiale Phase getrennt ausgewertet und als Mittelwert angegeben. Als Basalwert wurde interdigestiv der Mittelwert der Periode vor Beginn der Aufsättigung und postprandial der Mittelwert der 10 Minuten direkt vor Beginn der duodenalen Mahlzeitperfusion zugrunde gelegt. Das postprandial ansteigende Fundusvolumen entsprach dabei der postprandialen Volumenakkommodation des Magenfundus.

Die Motilitätsparameter der antro-duodenalen Motilität wurden für jede 10 min-Periode getrennt bestimmt.

Alle Messwerte wurden mit dem Kolmogoroff-Smirnoff Test auf Normalverteilung überprüft. Unterschiede zwischen den Studientagen für jeden einzelnen Parameter wurden einer einfaktoriellen Varianzanalyse für wiederholte Messungen (OneWay repeated measures ANOVA) unterzogen. Wenn diese Analyse einen Unterschied der Reaktion auf die intravenöse Infusionen zeigte, wurde ein Student-Newman-Keuls Multicomarisons-Test durchgeführt.

Unterschiede in der Perzeption während der isobaren Distensionen wurden durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse (TwoWay repeated measures ANOVA) mit Distensionsstufe und Hintergrundperfusion als Faktoren durchgeführt. Die kumulativen Wahrnehmungswerte wurden mit einfacher Varianzanalyse verglichen und falls erforderlich von einem Newman-Keuls Multivergleichstest gefolgt. Die Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn sich für p ein Wert < 0.05 ergab.

Alle Parameter wurden für die interdigestive und postprandiale Phase getrennt untersucht.

4 ERGEBNISSE

4.1 Proximal Gastrale Motilität

4.1.1 Fundustonus

Der Fundustonus wurde anhand des Ballonvolumens nach Elimination der phasischen Volumenkontraktionen bestimmt. Ausgewertet wurden interdigestiv die letzten 70 Minuten vor der duodenalen Mahlzeitperfusion sowie die gesamte postprandiale Phase mit Ausnahme der Distensionen (Tabelle 1).

Abbildung 8 zeigt das Verhalten des interdigestiven Fundusvolumen unter den jeweiligen Hintergrundinfusionen im zeitlichen Verlauf. In Abbildung 9 sind die Daten als „area under the curve“ (AUC) dargestellt. Das Fundusvolumen dient hier als Maß für den Fundustonus, wobei einer Senkung des Fundusvolumens eine Erhöhung des Fundustonus entspricht und umgekehrt.

Wie zu erwarten ließ sich unter NaCl 0.9% kein Effekt auf das interdigestive Fundusvolumen feststellen. Im Vergleich zu NaCl 0.9% zeigte sich auch unter Atropin als Anticholinergikum keine Wirkung. Der kompetitive NOS-Inhibitor L-NMMA dagegen führte zu einer statistisch signifikanten Senkung des Fundusvolumens. Und dieser Effekt ließ sich auch vor dem Hintergrund von Atropin bestätigen. Das bedeutet, dass die durch L-NMMA induzierte Senkung des Fundusvolumens, unabhängig von cholinergen Pathways vermittelt wird. Im Umkehrschluss für die Wirkung von endogenem Stickstoffmonoxid (NO) bedeutet dieses, dass der interdigestive Fundustonus unter tonisch inhibitorischer Kontrolle von NO steht.

Tabelle 1: Fundusmotilität: Fundusvolumen.

Fundusvolumen als Maß des Fundustonus unter Infusion von NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin interdigestiv und unter duodenaler Mahlzeitperfusion. N=11. Mittelwerte + SEM.

Proximal Gastrale Motilität	NaCl	L-NMMA	Atropin	L-NMMA + Atropin
Interdigestiv				
Fundusvolumen (l x 30 min) ¹	0.8 (0.4)	-0.6 (0.4)*	0.4 (0.3)	-0.9 (0.3)*#
Duodenale Mahlzeitperfusion				
Fundusvolumen (l x 70 min) ¹	7.9 (1.5)	2.1 (1.3)*	15.0 (2.3)*	8.9 (2.2)#
Mittelwerte ± (SEM). *: P< 0.05 vs NaCl, #: P<0.05 vs. Atropin; ¹ AUC, Volumenänderung über Basal				

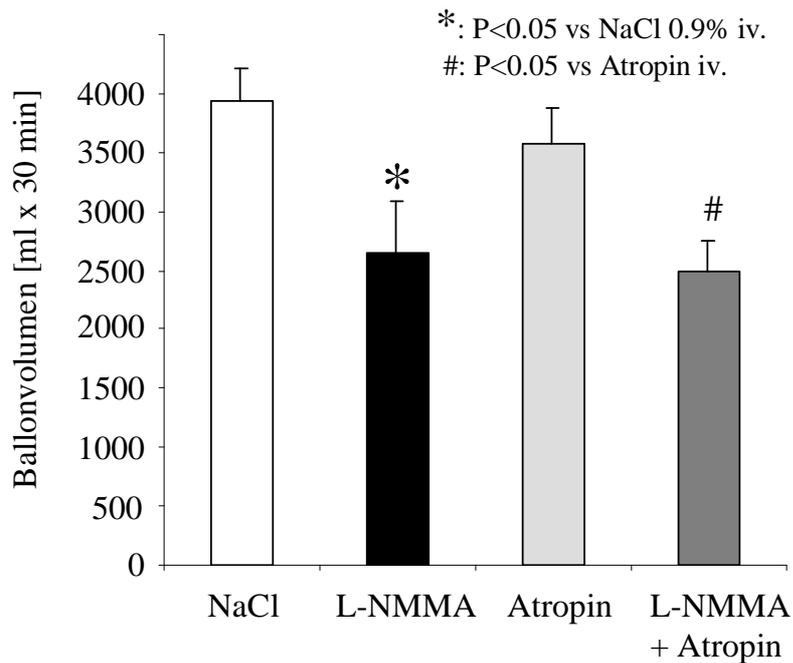
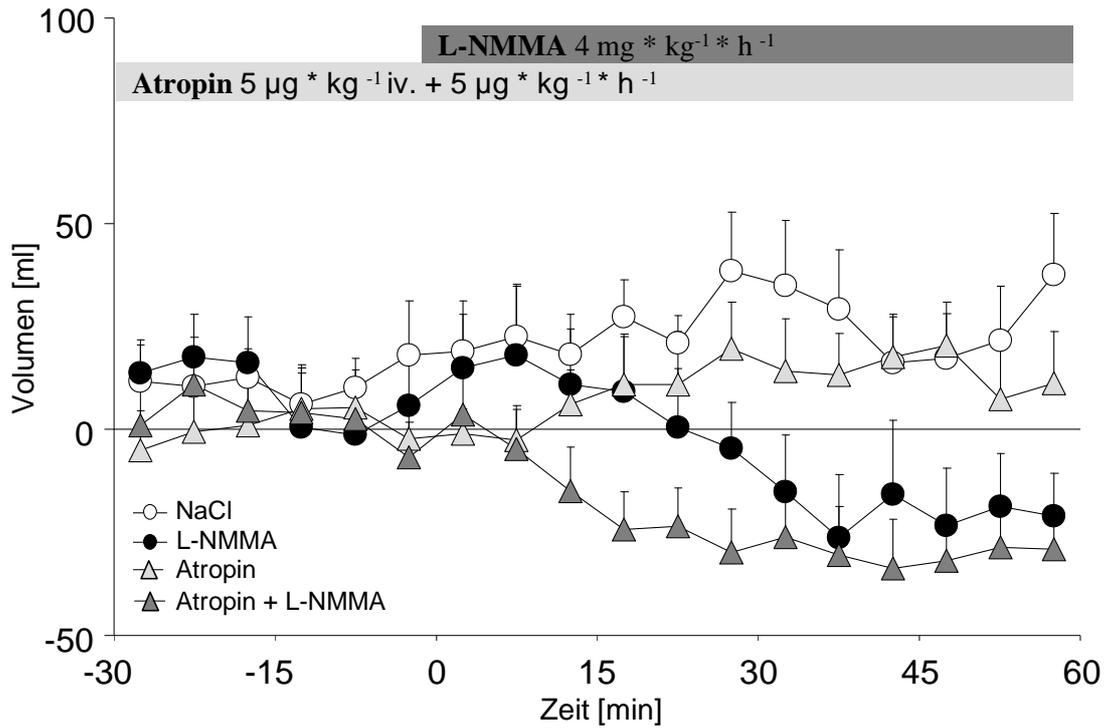


Abbildung 8 + 9: Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf das interdigestive Fundusvolumen bei gesunden Probanden. Signifikante Abnahme des Fundusvolumens unter L-NMMA mit und ohne Atropin, während Atropin alleine keinen Effekt zeigte. N=11, Mittelwerte ± SEM, *: P<0.05 vs NaCl 0.9%, #: P< 0.05 vs Atropin.

Die duodenale Mahlzeitperfusion hemmt die phasischen Motilität des Magenfundus und führte zur Volumenakkommodation des Magenfundus wie sie auch nach einer oralen Mahlzeit bekannt ist. Diese ist notwendig, um die Nahrungsaufnahme zu ermöglichen, ohne dass dabei der intragastrale Druck in unangenehmen Maße gesteigert wird. Abbildung 10 zeigt die Fundusakkommodation als Originalaufnahme.

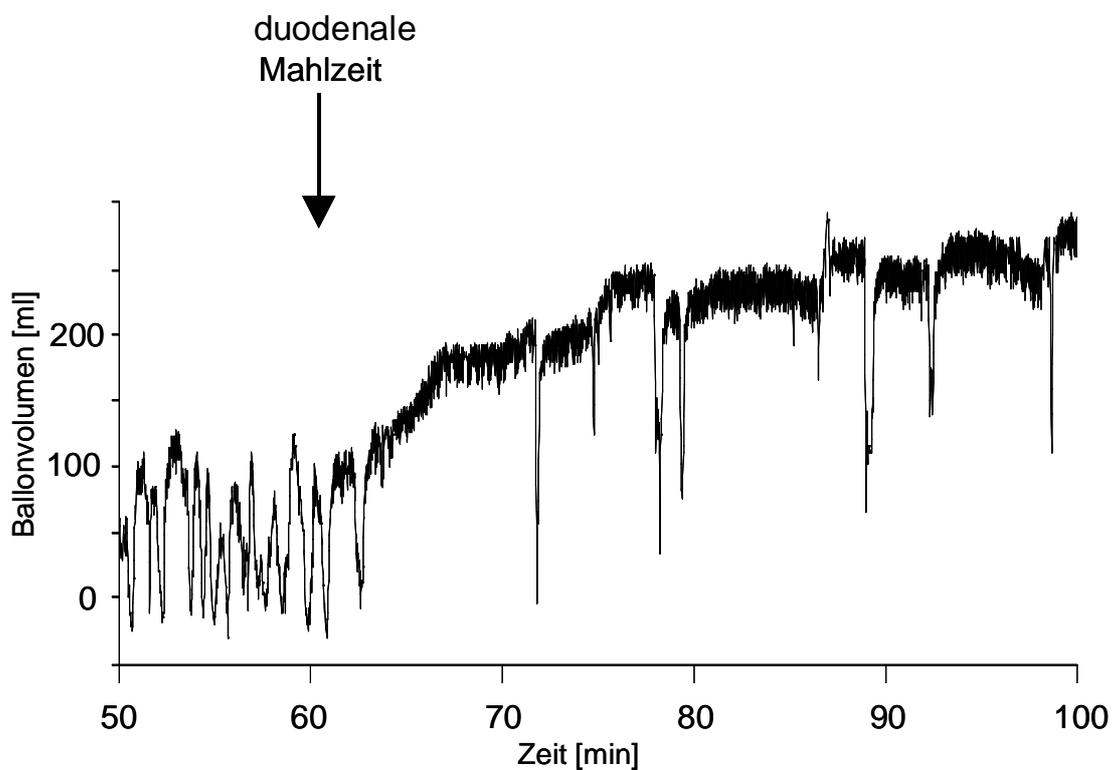


Abbildung 10: Volumenakkommodation des Magenfundus unter duodенaler Mahlzeitperfusion bei einem gesunden Probanden. Nach Beginn der duodenalen Mahlzeitperfusion werden die Volumenkontraktionen des Magenfundus gehemmt, während das Ballonvolumen zunimmt. Original PC-Aufzeichnung.

Das Ballonvolumen stieg im Verlauf der duodenalen Perfusion unter NaCl deutlich (Tabelle 1, Abbildung 11 + 12). Atropin bewirkte eine weitere Steigerung der Ballonvolumenzunahme. L-NMMA dagegen hob die Akkomodation des Magenfundus nahezu vollständig auf. Bei Hemmung von sowohl cholinergem als auch nitroergen Input blieb das Ballonvolumen im Vergleich zum Placeboversuch unverändert. Die tonisierende Wirkung von L-NMMA auf den Fundus ist auch vor Hintergrund von Atropin qualitativ und quantitativ gleich ausgeprägt.

Die Volumenakkomodation des Magenfundus unter duodenaler Mahlzeitperfusion wird über nitroerge Pathways vermittelt. Dagegen bewirkt der cholinerge Input eine Zunahme des Fundustonus. Die postprandiale Fundusakkomodation ist die Resultante eines tonisierenden cholinergen und relaxierenden nitroergen Inputs. Beide Neurotransmittersysteme wirken unabhängig voneinander.

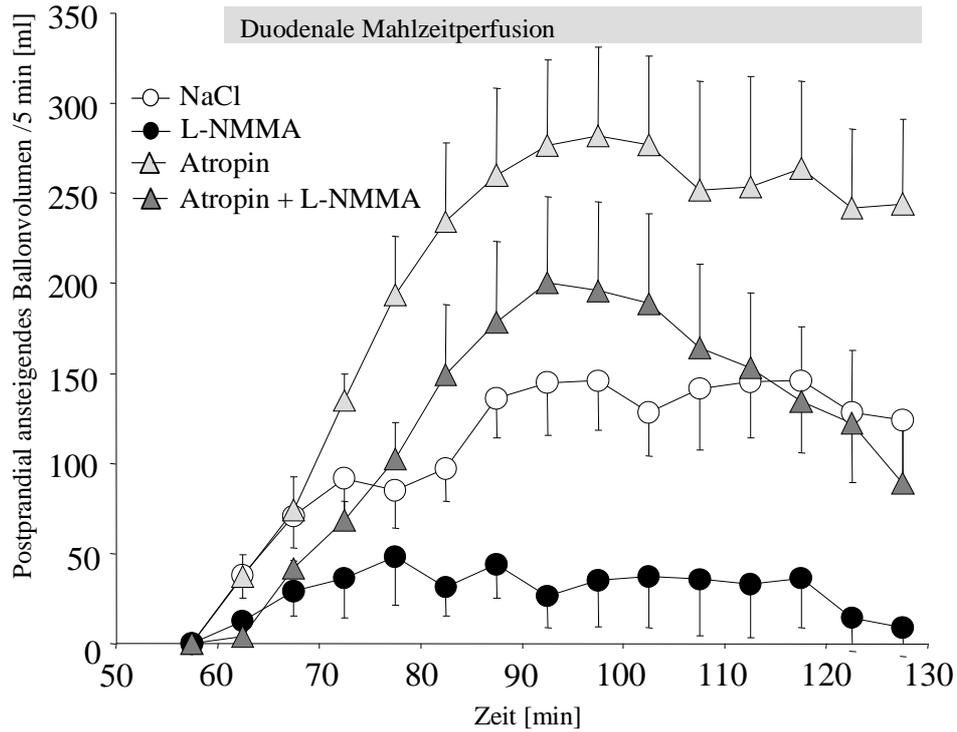


Abbildung 11: Postprandiale Volumenakkommodation des Magen. L-NMMA hemmte die physiologische Akkomodation nahezu vollständig, während Atropin eine signifikante Steigerung bewirkte. N=11. Mittelwerte \pm SEM. Weitere Erläuterungen siehe Text.

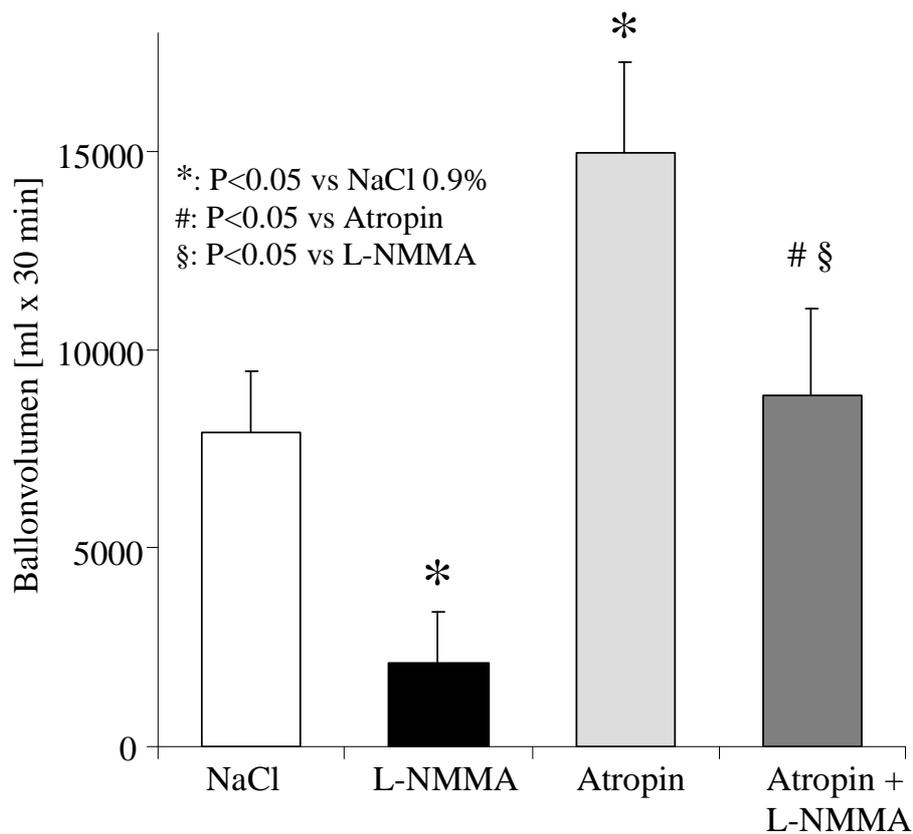


Abbildung 12: Postprandiale Volumenakkomodation, AUC. Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf das Fundusvolumen unter duodенaler Mahlzeitperfusion. Signifikante Senkung des Fundusvolumens unter L-NMMA, während Atropin zu einer signifikanten Zunahme des Volumens führte. Kein Effekt bei Kombination von Atropin und L-NMMA. N=11, *: P< 0.05 vs NaCl 0.9%; #: P< 0.05 vs Atropin; §: P< 0.05 vs L-NMMA.

4.1.2 Volumenkontraktionen des Magenfundus

Die phasische Motilität des Magenfundus wird durch die Frequenz der Volumenkontraktionen repräsentiert. Hierzu wurden jeweils 10 Minuten-Intervalle ausgewertet.

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Frequenz der Volumenkontraktionen als Parameter der phasischen Motilität des Magenfundus. L-NMMA hatte interdigestiv keinen Einfluß auf die phasische Kontraktilität des Magenfundus. Atropin dagegen führte unmittelbar nach Aufsättigung zu einer signifikanten Reduktion der Volumenkontraktionen von 8.9 ± 1.0 auf 3.5 ± 0.6 /10 min (Tabelle 1). Dieser Effekt scheint unabhängig von nitrengen Pathways vermittelt zu sein, da die durch Atropin induzierte Reduktion der Volumenkontraktionen auch bei Kombination mit L-NMMA bestehen blieb. Interdigestiv sind die Volumenkontraktionen demnach cholinerg vermittelt. Eine Interaktion zwischen cholinergem und nitrengem Input existiert hier nicht.

Auch unter duodenaler Mahlzeitperfusion kommt es physiologischerweise zu einer Reduktion der proximal gastralen Motilität, d.h. die Volumenkontraktionen werden gehemmt (siehe Abbildung 10, 13 und 14). Die bereits interdigestive Hemmung der Kontraktilität durch Atropin wurde unter duodenaler Mahlzeitperfusion noch verstärkt. L-NMMA wiederum hatte keinen Effekt. NO spielt bei der physiologischen Hemmung der Volumenkontraktionen des Magenfundus unter duodenaler Mahlzeitperfusion demnach keine Rolle.

Tabelle 2: Fundusmotilität: Volumenkontraktionen.

Anzahl der Volumenkontraktionen pro 10 Minuten-Intervall unter Infusion von NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin. Atropin hemmte die Funduskontraktilität interdigestiv und postprandial mit und ohne L-NMMA signifikant. L-NMMA alleine hatte keinen Effekt. N=11, Mittelwerte \pm SEM.

Proximal Gastrale Motilität	NaCl 0.9%	L-NMMA	Atropin	L-NMMA + Atropin
Interdigestiv				
Volumenkontraktionen (#/10 min)	8.9 (1.0)	7.4 (0.8)	3.5 (0.6)*	2.2 (0.7)*
Duodenale Mahlzeitperfusion				
Volumenkontraktionen (#/10 min)	3.7 (0.5)	3.1 (0.5)	1.1(0.4)*	1.0 (0.4)*
Mittelwerte \pm (SEM); N=12. *: P< 0.05 vs NaCl, #: P<0.05 vs. Atropin; ¹ AUC, Volumenänderung über Basal				

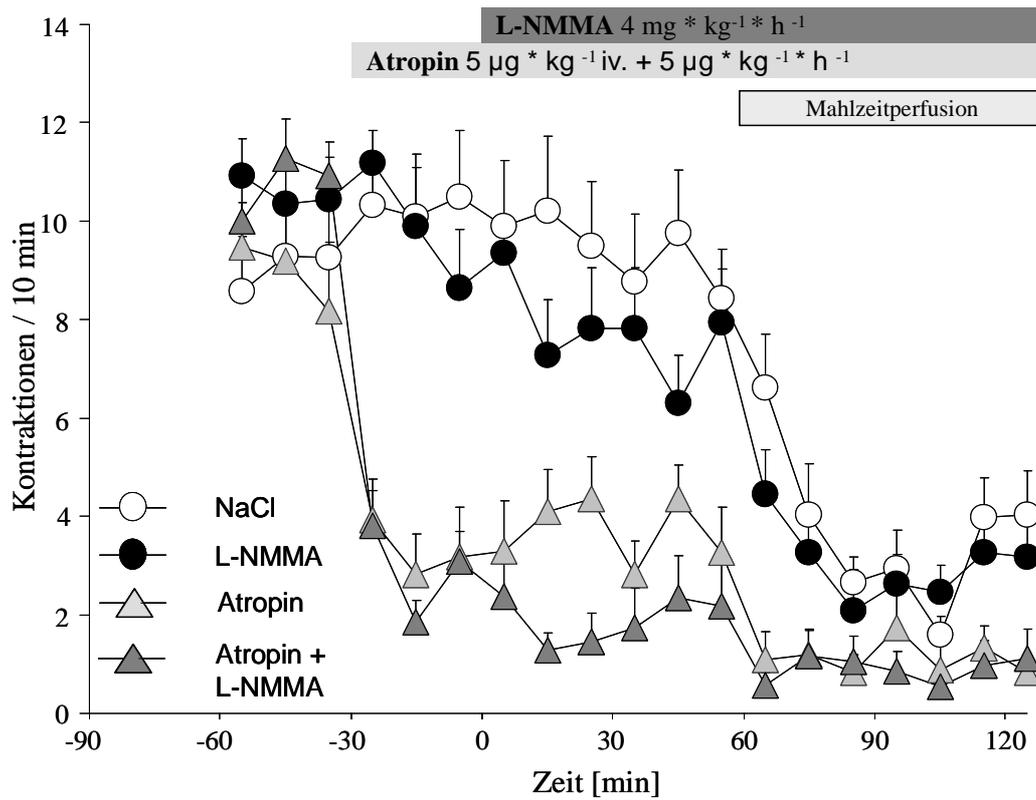


Abbildung 13: Effekte von intravenösem NaCl 0,9%, Atropin, L-NMMA und L-NMMA + Atropin auf die Volumenkontraktionen des Magenfundus. Gemeinsame Erläuterung siehe Abbildung 14.

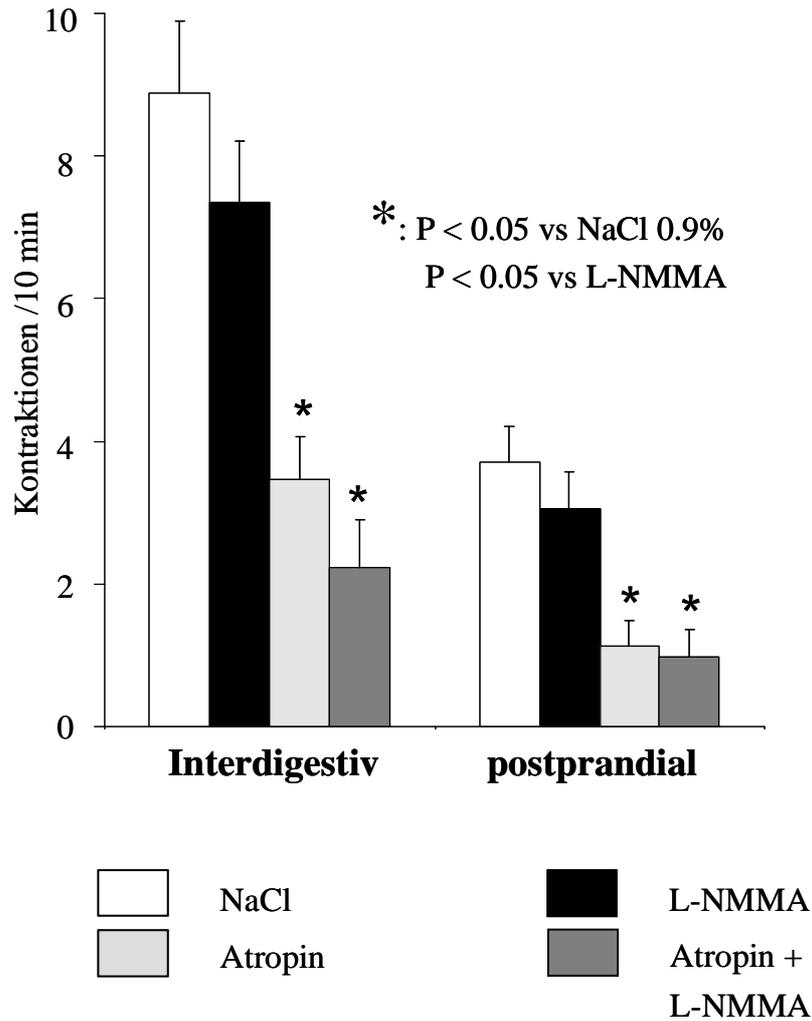


Abbildung 14: Volumenkontraktionen des Fundus, AUC. Effekte von intravenösem NaCl 0,9%, Atropin, L-NMMA und L-NMMA + Atropin auf die Volumenkontraktionen des Magenfundus. Atropin hemmte interdigestiv signifikant die Volumenkontraktionen. Durch duodenale Mahlzeit physiologische Hemmung der Funduskontraktilität. Weitere Zunahme der Hemmung durch Atropin. Kein Effekt von L-NMMA. N=11. Mittelwerte \pm SEM.

4.2 *Gastrale Perzeption von Dehnungsreizen*

Am Ende der duodenalen Mahlzeitperfusion wurden zur Messung der gastralen Perzeption unter konstanter duodенaler Perfusionsrate isobare Distensionen des Magenfundus durchgeführt. Hierbei wurden die Perzeptionsqualitäten Druck-/Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz mit Hilfe einer Perzeptionsskala erfaßt.

In Abbildung 15 sind die unter den jeweiligen Distensionsdrucken erreichten Perzeptionsscores der Wahrnehmungsqualitäten für Schmerz, Übelkeit und Völlegefühl aufgetragen. In Abbildung 16 ist der sogenannte Summenscore dargestellt, der sich aus der Summe der Einzelscores für die jeweiligen Perzeptionsqualitäten zusammensetzt. L-NMMA senkte die Perzeption von Schmerz, Übelkeit und Völlegefühl signifikant unter allen Distensionsstufen. Entsprechend waren auch die Summenscores signifikant niedriger als unter NaCl (Abbildung 16). Atropin steigerte die Wahrnehmung von Schmerz und Übelkeit unter Distensionen mit 4, 8 und 12 mmHg, hatte aber keinen signifikanten Effekt auf die Perzeption von Völlegefühl.

In Abbildung 17 sind die erreichten Summen-Perzeptionsscores volumenabhängig dargestellt. Dabei wird deutlich, dass zwischen den erreichten Perzeptionsscores und den jeweils korrespondierenden Ballonvolumina eine lineare Beziehung besteht. Das bedeutet, dass die unter Atropin erreichten höheren Perzeptionsscores auch einem höheren Ballonvolumen entsprachen. Die unter L-NMMA niedrigeren Perzeptionsscores entsprachen dagegen niedrigeren Ballonvolumina.

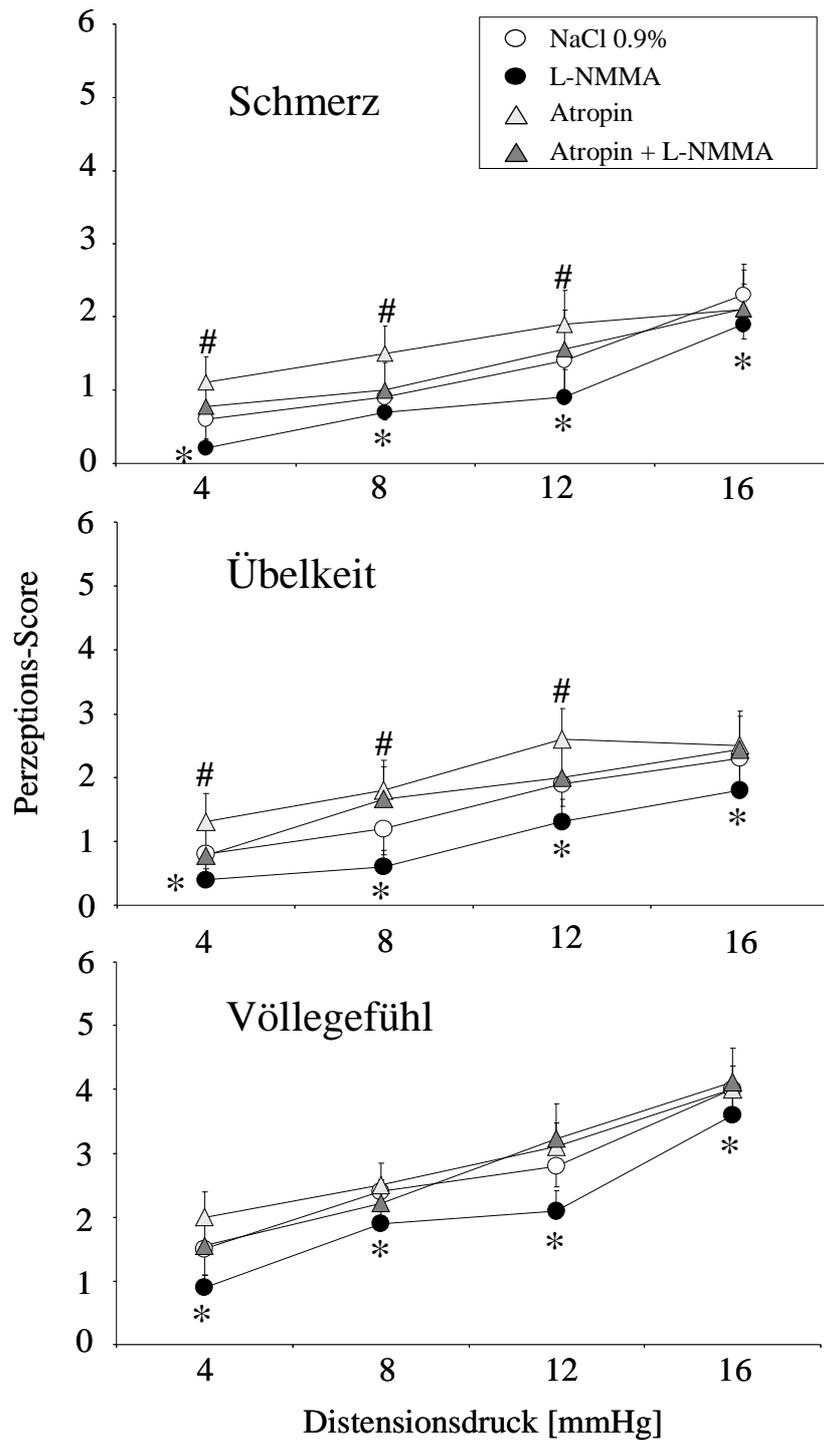


Abbildung 15: *Perzeption von Dehnungsreizen.* Gemeinsame Erläuterung siehe Abbildung 16.

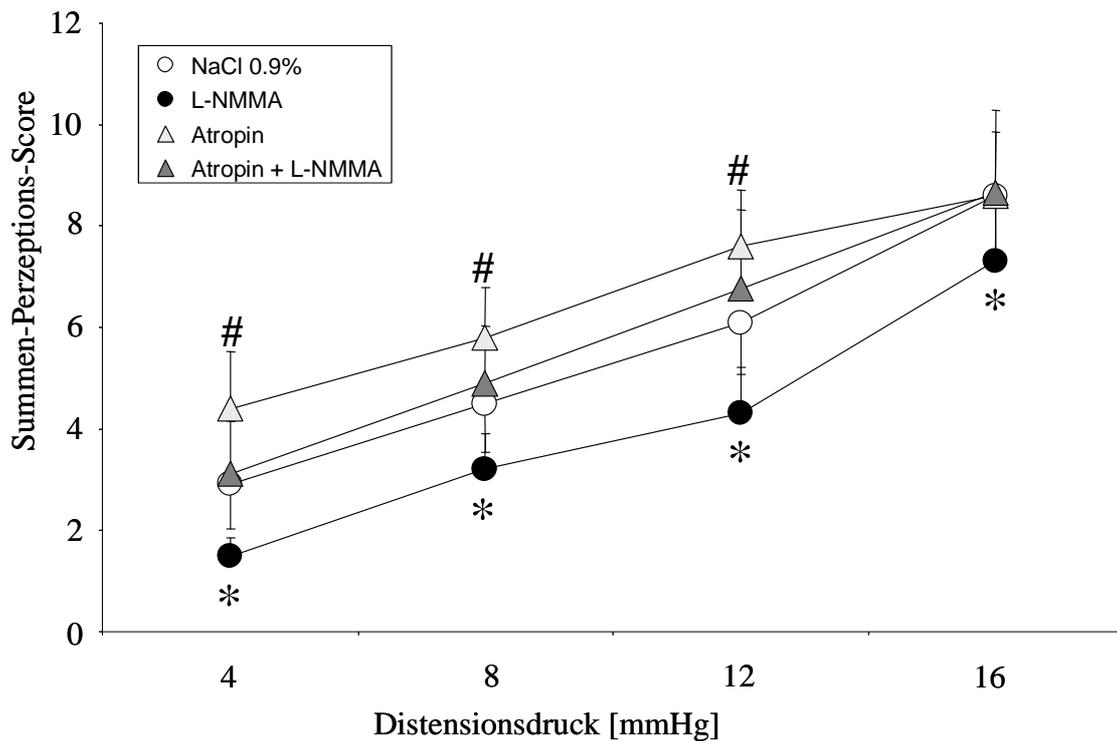


Abbildung 16: Perzeptions-Scores. Gezeigt sind die Scores für die Wahrnehmungsqualitäten Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz, einzeln (Abbildung 15) und als Summenscore, während randomisierter isobarer Distension mit 4 und 8, 12 und 16 mmHg, über MDP (minimal distending pressure). Effekte von intravenösem NaCl, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf die Perzeption. Erhöhung Perzeptionswerte unter Atropin, Reduktion unter L-NMMA, kein Effekt bei Kombination beider Substanzen. N=11, Mittelwerte \pm SEM. *: $p < 0.05$ vs. NaCl 0.9%; #: $p < 0.05$ vs. NaCl 0.9%.

Die Wahrnehmung gastraler Distensionen ist also abhängig von dem jeweiligen Fundusvolumen: je geringer das Volumen, desto geringer ist die Wahrnehmung des isobaren Distensionen (Abbildung 17).

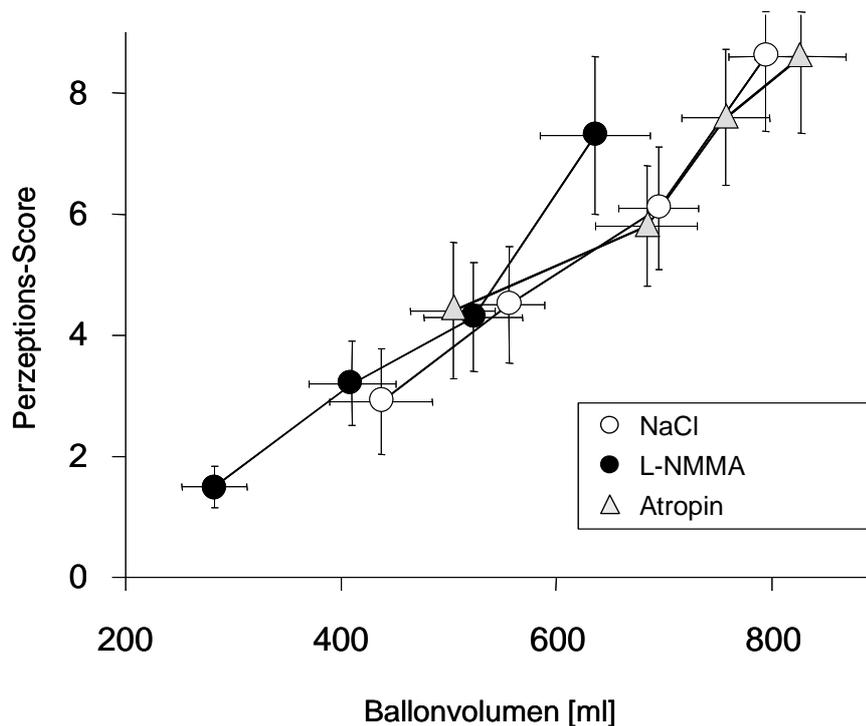


Abbildung 17: Diese Abbildung zeigt das jeweilige Volumen, das bei den einzelnen Perzeptions-Stufen erreicht wurde unter intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Perzeptions-Score und dem bei den einzelnen Distensionsstufen erreichten Ballonvolumina. L-NMMA bewirkt eine Linksverschiebung, Atropin eine Rechtsverschiebung auf dieser Kurve. N=11, Mittelwerte \pm SEM.

In Abbildung 18 und 19 sind die Perzeptionsdaten korrigiert für das korrespondierende Volumen dargestellt. Es zeigt sich dabei, dass im Vergleich zu Plazebo weder L-NMMA noch Atropin einen direkten Effekt auf die Perzeption haben. Die Unterschiede lassen sich einzig durch die unterschiedlichen gastral Volumina erklären. Auch ein zentraler Effekt durch Atropin oder L-NMMA auf die Perzeption ist damit eher unwahrscheinlich.

Für die Wirkung von endogenem NO auf die Perzeption von Dehnungsreizen bedeutet dies im Umkehrschluß, dass aufgrund der relaxierenden Wirkung von NO höhere Distensionsvolumina unter den jeweiligen Distensionsstufen erreicht werden; und dies wiederum bewirkt dann eine verstärkte Wahrnehmung: der relaxierte Magen ist druckempfindlicher.

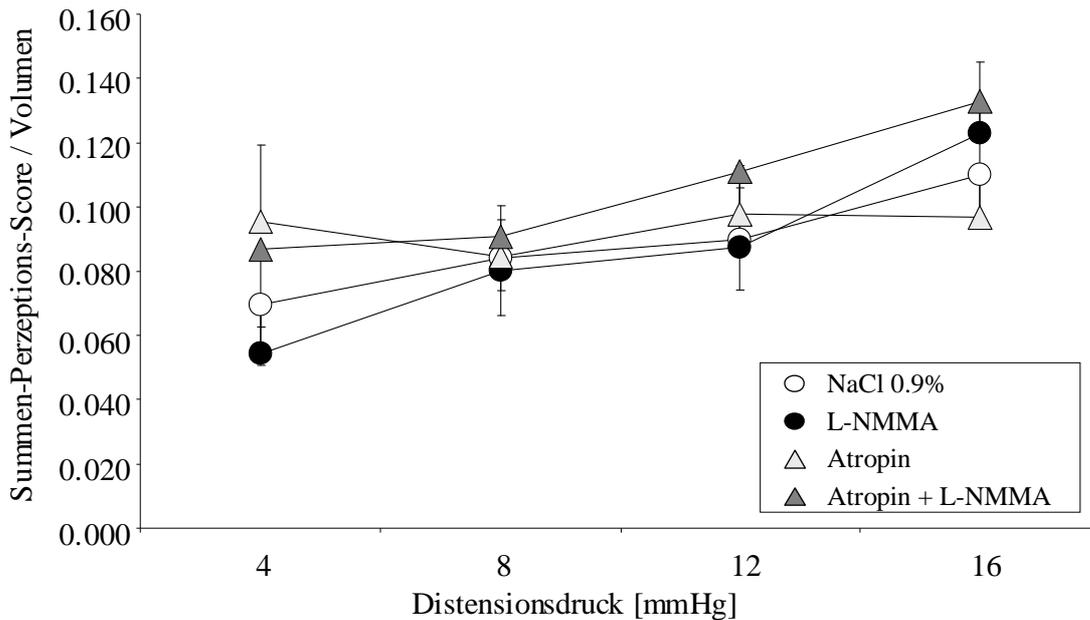


Abbildung 18: Perzeptions-Scores, volumenkoriert. Gezeigt sind die volumennormierten Scores für die Wahrnehmungsqualitäten Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz, einzeln und als Summenscore, während randomisierter isobarer Distension mit 4 und 8, 12 und 16 mmHg über MDP (minimal distending pressure). Es zeigten sich keine relevanten Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf die Perzeption von Dehnungsreizen. Die Verstärkung der Perzeption unter Atropin und Reduktion unter L-NMMA sind demnach rein volumenabhängig. N=11, Mittelwerte \pm SEM.

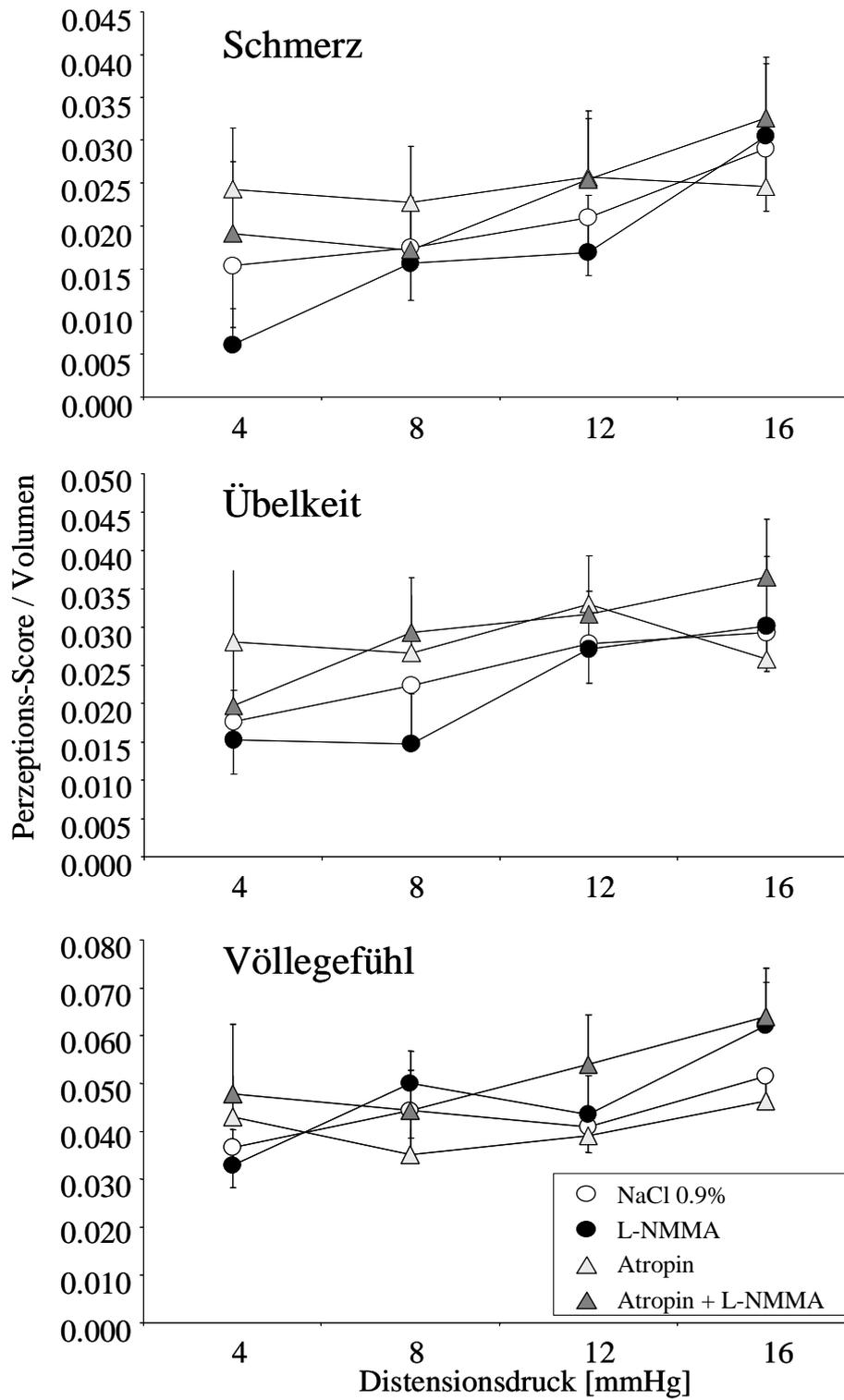


Abbildung 19: *Perzeption von Dehnungsreizen, Volumen-korrigiert. Gemeinsame Erläuterung siehe Abbildung 18.*

4.3 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität

4.3.1 Antrum

Ausgewertet wurden die Kontraktionsfrequenz, die Kontraktionsdauer und die Kontraktionsamplituden (Abbildung 20, 21 u. 22), diese sind Determinanten des Motilitätsindex (Abbildung 23; Tabelle 3), der Fläche unter der Kontraktionskurve.

L-NMMA hatte interdigestiv insgesamt keinen Effekt auf den Motilitätsindex, wobei entsprechend auch die Kontraktionsfrequenz, -dauer und -amplituden unbeeinflusst blieben.

Atropin dagegen senkte interdigestiv signifikant die Frequenz und die Amplituden der antralen Kontraktionen. Es hatte keinen Effekt auf die Dauer der Kontraktionen. Insgesamt sank der antrale Motilitätsindex unter Atropin von 2703 ± 441 auf 1033 ± 354 mmHg x s/10 min. Der Effekt von Atropin war bei Kombination mit L-NMMA unbeeinflusst.

Postprandial wird die antrale Motilität physiologischerweise gehemmt. Dabei sinken sowohl die Frequenz, als auch die Amplituden und die Dauer der Kontraktionen. In unserer Studie sank der antrale Motilitätsindex durch die duodenale Mahlzeitperfusion von 2703 ± 441 auf 379 ± 92 mmHg x s/10 min. L-NMMA verhinderte signifikant die postprandiale Hemmung der antralen Kontraktionen (Motilitätsindex 1579 ± 549), wobei dieser Effekt durch Kombination mit Atropin (Motilitätsindex 198 ± 73) vollständig aufgehoben wurde. Atropin alleine hatte im Vergleich zu Placebo keinen zusätzlich hemmenden Effekt auf den postprandialen Motilitätsindex.

NO ist somit entscheidend an der postprandialen Hemmung der antralen Kontraktilität beteiligt. NO wirkt dabei über eine Hemmung des cholinergen Inputs.

Tabelle 3: Antrale Motilität

Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf den antralen Motilitätsindex im interdigestiven Zustand und unter duodenaler Mahlzeitperfusion. Interdigestiv Abnahme des Motilitätsindex unter Atropin mit und ohne L-NMMA. Unter duodenaler Perfusion physiologische Abnahme des Motilitätsindex unter NaCl 0.9%. Hemmung durch L-NMMA. Bei gleichzeitiger Gabe von Atropin keine Wirkung von L-NMMA mehr. Mittelwerte \pm (SEM). N=11; *: p<0.05 vs L-NMMA; I: p<0.05 vs. Atropin.

Antrale Motilität	NaCl 0.9%	L-NMMA	Atropin	L-NMMA + Atropin
Interdigestiv				
Motilitätsindex [mmHg x s/10 min]	2703 (441)	2612 (510)	1033 (354)*	1321 (358)*
postprandial				
Motilitätsindex [mmHg x s/10 min]	379 (92)*	1579 (592)	157 (46)*	198 (73)*
Mittelwert \pm (SEM); N=12. *: p<0.05 vs. L-NMMA				

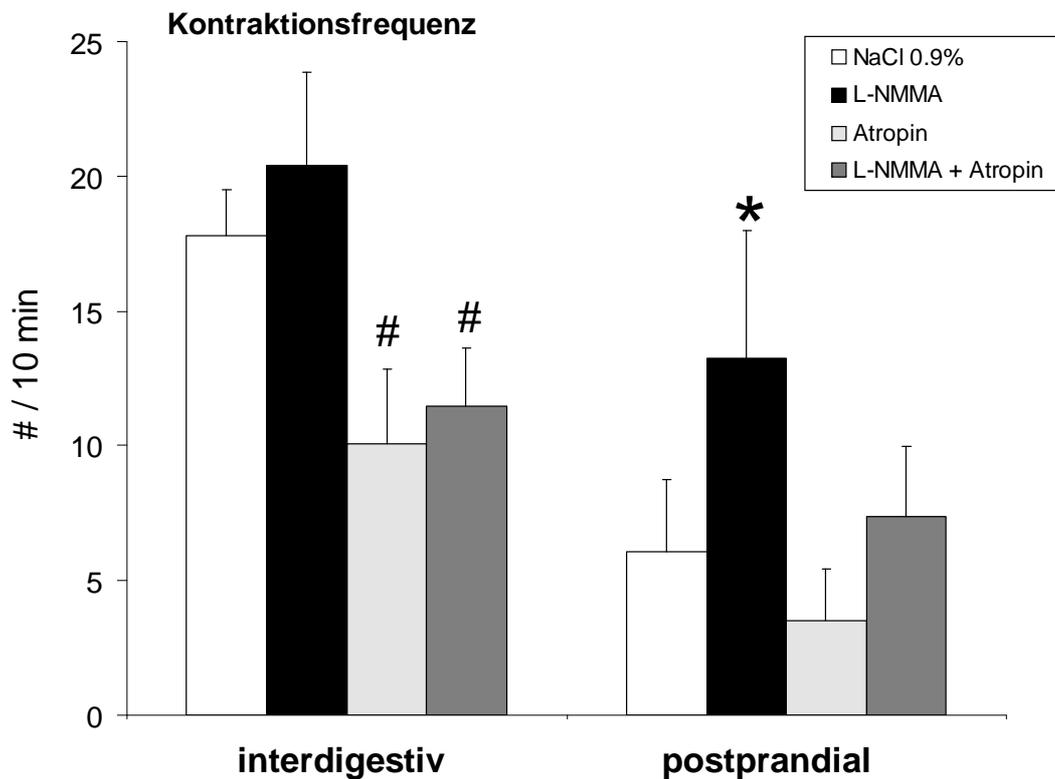


Abbildung 20: Antrale Motilität: Kontraktionsfrequenzen. Effekt von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA+Atropin auf die antrale Motilität. Interdigestiv Hemmung der Kontraktionsfrequenz durch Atropin mit und ohne L-NMMA. Postprandial signifikante Reduktion der physiologischen Hemmung der antralen Kontraktionen durch L-NMMA. Vor dem Hintergrund von Atropin postprandial keine Wirkung von L-NMMA. Mittelwerte \pm SEM, N=11. #: P<0.05 vs. NaCl 0.9%, L-NMMA; *: P<0.05 vs NaCl 0.9%, Atropin und L-NMMA+Atropin.

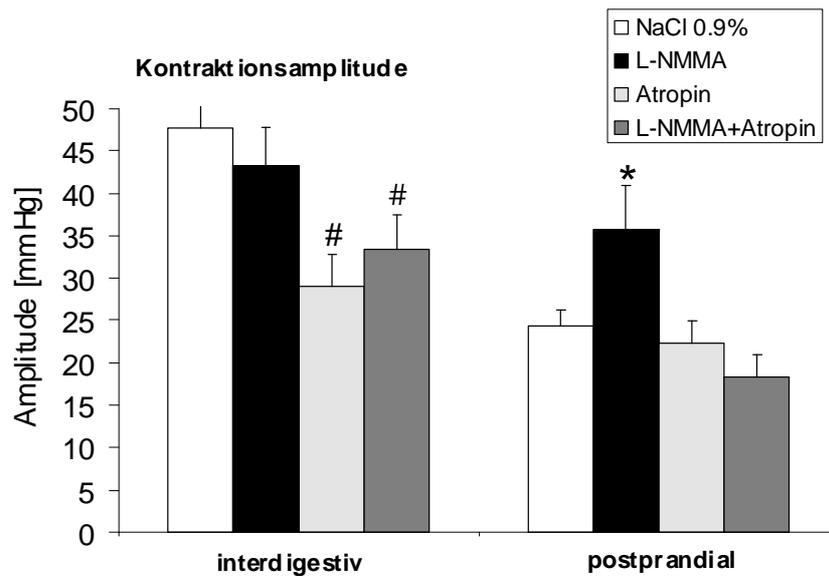
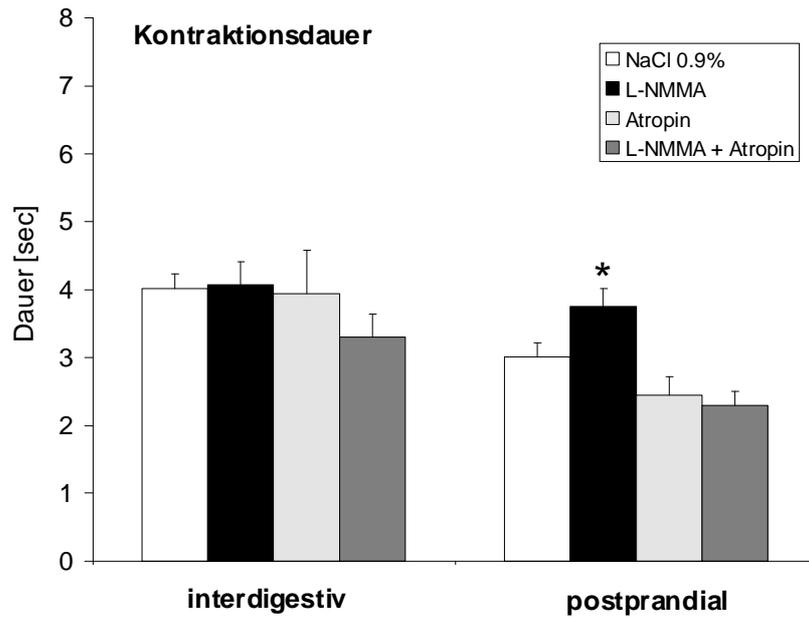


Abbildung 21 u. 22: Antrale Motilität: Kontraktionsdauer und –amplitude. Effekt von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA+Atropin auf die antrale Motilität. Interdigestiv kein Effekt von L-NMMA auf Kontraktionsdauer oder –amplitude, postprandial signifikante Steigerung von sowohl Dauer als auch Amplitude. Bei gleichzeitiger Gabe hemmt Atropin die Effekte von L-NMMA auf. Atropin senkt interdigestiv signifikant die Kontraktionsamplituden. Mittelwerte±SEM, N=11. *: P<0.05 vs NaCl 0.9%, Atropin und Atropin+L-NMMA; #: P<0.05 vs. NaCl 0.9%.

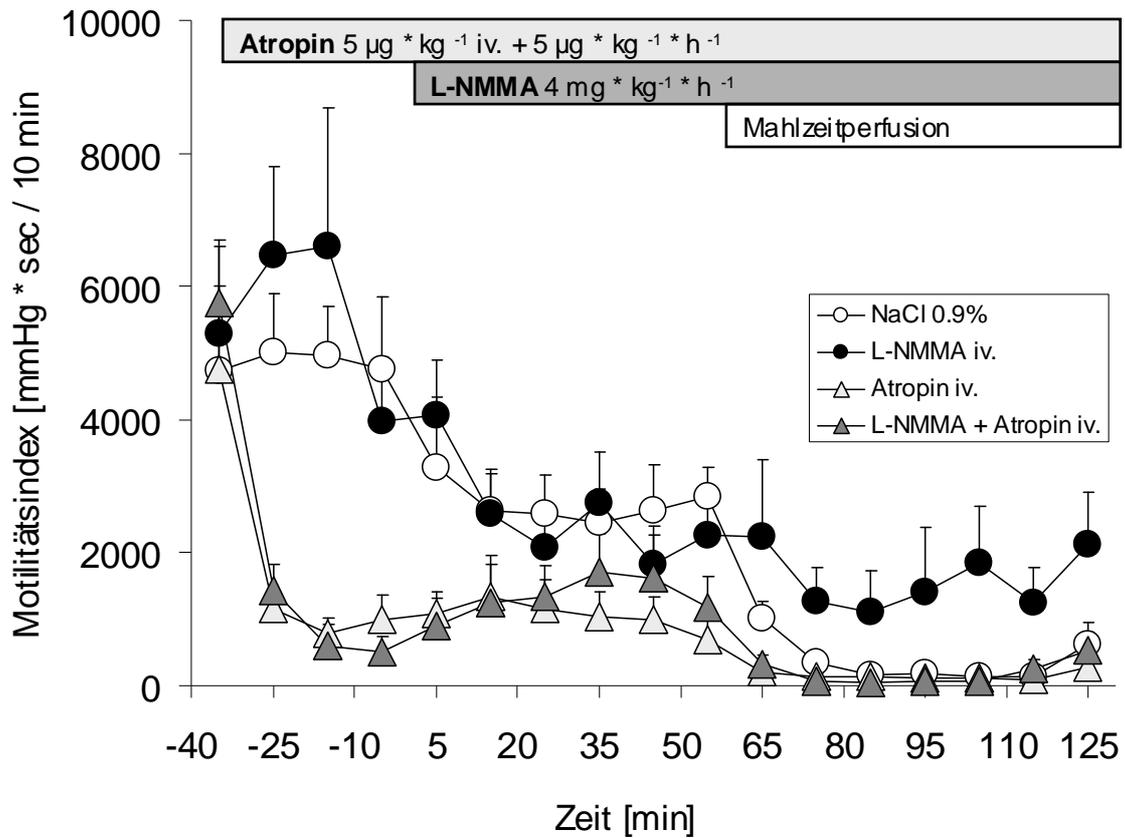


Abbildung 23: Motilitätsindex Antrum. Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf den antralen Motilitätsindex bei gesunden Probanden. Interdigestiv Hemmung der antralen Kontraktibilität durch Atropin, kein Effekt von L-NMMA. Postprandial physiologische Hemmung der antralen Kontraktionen. L-NMMA hob die postprandiale Hemmung der antralen Kontraktibilität auf. Allerdings kein Effekt von L-NMMA vor dem Hintergrund von Atropin. N=11, Mittelwerte \pm SEM.

4.3.2 Pylorus

Ausgewertet wurden die Effekte von NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf den interdigestiven Pylorustonius und den Anstieg des Pylorustonius über basal unter duodenaler Mahlzeitperfusion. Als Basalwert für den postprandialen Anstieg wurde der Mittelwert der letzten 10 interdigestiven Minuten gewählt.

Interdigestiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 24, Tabelle 4). L-NMMA und Atropin haben somit keinen Einfluß auf den interdigestiven Pylorustonius.

Unter duodenaler Mahlzeitperfusion stieg der Pylorustonius unter NaCl 0.9% auf 3.9 ± 0.7 mmHg über basal an. L-NMMA hatte auf den postprandialen Anstieg keinen Effekt, während Atropin (0.6 ± 0.7) den Tonusanstieg signifikant hemmte. Dieser Effekt von Atropin wurde durch Kombination mit L-NMMA (4.1 ± 1.1) vollständig verhindert (Abbildung 25).

Der cholinerge Input stimuliert postprandial den Pylorus. Da der Effekt von Atropin bei gleichzeitiger Gabe von L-NMMA nicht mehr nachweisbar ist, ist somit der stimulierende Effekt des cholinergen Inputs auf den postprandialen Pylorustonius von der Integrität der nitrergen Innervation abhängig. NO relaxiert den Pylorus. Die Hemmung von NO durch den cholinergen Input bewirkt den postprandialen Anstieg des Pylorustonius.

Tabelle 4: Motilität des Pylorus

Effekte von NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA+Atropin auf den Pyloruston. Interdigestiv ergaben sich keine Unterschiede, während unter duodenaler Mahlzeitperfusion der postprandiale Tonusanstieg des Pylorus signifikant durch Atropin gehemmt wurde. Dieser Effekt wurde bei Kombination mit L-NMMA vollständig aufgehoben. Der Effekt des cholinergen Inputs auf den Pyloruston ist NO-abhängig.

Pylorus-Motilität	NaCl 0.9%	L-NMMA	Atropin	L-NMMA + Atropin
Interdigestiv				
Pylorus-Tonus [mmHg]	0.6 (0.5)	0.7 (0.6)	0.7 (0.2)	0.2 (0.7)
postprandial				
Pylorus-Tonus [mmHg] ¹	3.9 (0.7)#	2.9 (0.6)#	0.6 (0.7)	4.1 (1.1)#
Mittelwert ± (SEM); N=12. *: p<0.05 vs L-NMMA, #: p<0.05 vs Atropin, ¹ postprandialer Anstieg				

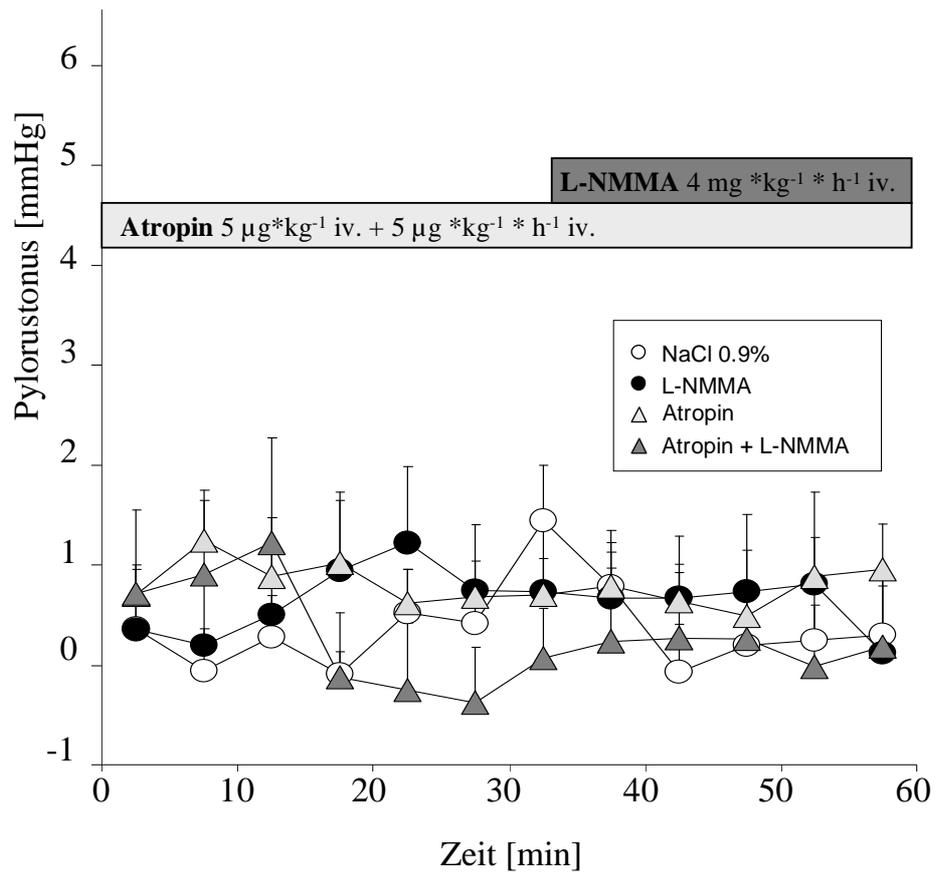


Abbildung 24: Interdigestiver Pylorustonus. Effekte von intravenösen NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA + Atropin auf den interdigestiven Pylorustonus. Kein signifikanter Effekt von L-NMMA oder Atropin. N=11, Mittelwerte \pm SEM.

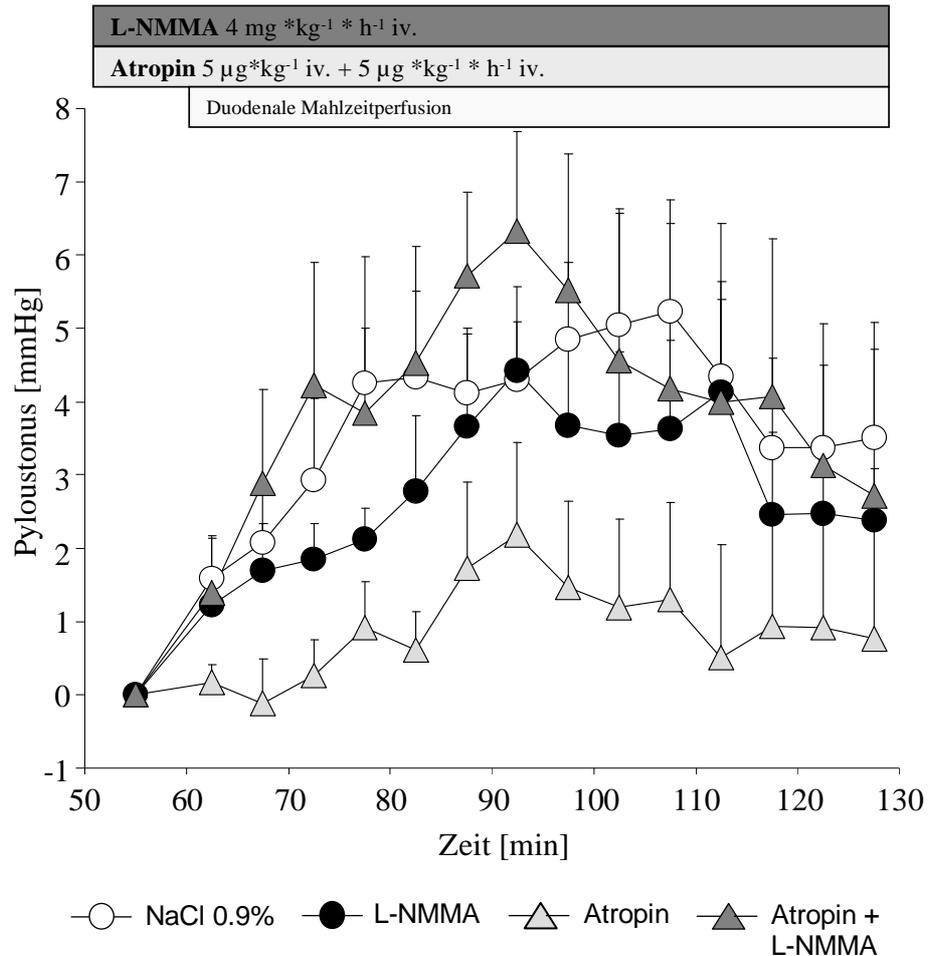


Abbildung 25: Anstieg des Pylorustonius unter duodenaler Mahlzeitperfusion
 Effekt von intravenösem NaCl 0,9%, Atropin, L-NMMA und L-NMMA + Atropin. Atropin hemmt den postprandialen Tonusanstieg. Simultan mit L-NMMA hat Atropin keinen Effekt auf den Pylorustonius. Die Wirkung des cholinergen Input auf den Pylorus ist NO-abhängig. N=11. Mittelwerte + SEM.

4.3.3 Duodenum

Weder Atropin, noch L-NMMA hatten im Vergleich zu Plazebo einen signifikanten Effekt auf die duodenale Motilität (Tabelle 5).

Tabelle 5: Motilität des Duodenums.

Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA+Atropin auf den duodenalen Motilitätsindex. Keine signifikanten Effekte von L-NMMA oder Atropin auf die interdigestive oder postprandiale Motilität des Duodenums. Mittelwerte \pm SEM.

Duodenale Motilität	NaCl 0.9%	L-NMMA	Atropin	L-NMMA + Atropin
<i>interdigestiv</i>				
Motilitätsindex [mmHg x s/10 min]	1612 (311)	1022 (206)	1306 (347)	941 (277)
<i>postprandial</i>				
Motilitätsindex [mmHg x s/10 min]	1138 (222)	1175 (291)	548 (110)	629 (164)
Mittelwerte \pm (SEM); N=12				

4.4 Kreislaufparameter

Sowohl L-NMMA, als auch Atropin sind in entsprechender Dosierung kreislaufwirksame Substanzen. Während der gesamten Messung wurde zu standardisierten Zeiten die Kreislauffunktion der Probanden kontrolliert. Wie zu erwarten steigerte Atropin die Herzfrequenz signifikant von 59 ± 1 auf 78 ± 5 /min bei allen Probanden. Dieser Effekt war mit der Dauer des Versuchs zunehmend, so dass zum Ende des Versuchs ein maximaler Puls von 89 ± 4 /min erreicht wurde (Abbildung 27). Auf den Blutdruck hatte Atropin keinen Effekt. Dagegen führte L-NMMA mit und ohne Atropin nach entsprechender Aufsättigung zu einer signifikanten Erhöhung des diastolischen Blutdruckes von 79 ± 2 auf 88 ± 2 mmHg (Abbildung 26). Der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz blieben unter L-NMMA unverändert.

Tabelle 6: Kreislaufparameter

Effekte von intravenösem NaCl 0.9%, L-NMMA, Atropin und L-NMMA+Atropin auf die Kreislaufparameter Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck. Signifikanter Anstieg des diastolischen Blutdrucks unter L-NMMA mit und ohne Atropin. Signifikanter Anstieg der Herzfrequenz unter Atropin. Mittelwerte \pm SEM. *:p<0.05 vs. NaCl 0.9%; #:p<0.05 vs. NaCl 0.9%, L-NMMA.

Kreislauf	NaCl 0.9%	L-NMMA	Atropin	L-NMMA+ Atropin
Interdigestiv (letzte 40 interdigestive Minuten)				
HF [# /min]	64 (3)	61 (3)	75 (3)§	71 (2)§
RRdiast [mmHg]	79 (2)	88 (2)*	85 (3)	93 (2)*
RRsyst [mmHg]	122 (4)	120 (4)	124 (5)	127 (4)
Postprandial (gesamte postprandiale Phase)				
HF [# /min]	67 (3)	65 (3)	85 (4)§	79 (3)§
RRdiast [mmHg]	80 (3)	88 (2)*	84 (3)	90 (2)*
RRsyst [mmHg]	122 (4)	125 (3)	126 (4)	132 (3)
Mittelwerte \pm (SEM). N=12. HF= Herzfrequenz. *:p<0.05 vs. NaCl 0.9%. §:p<0.05 vs. NaCl 0.9%, L-NMMA				

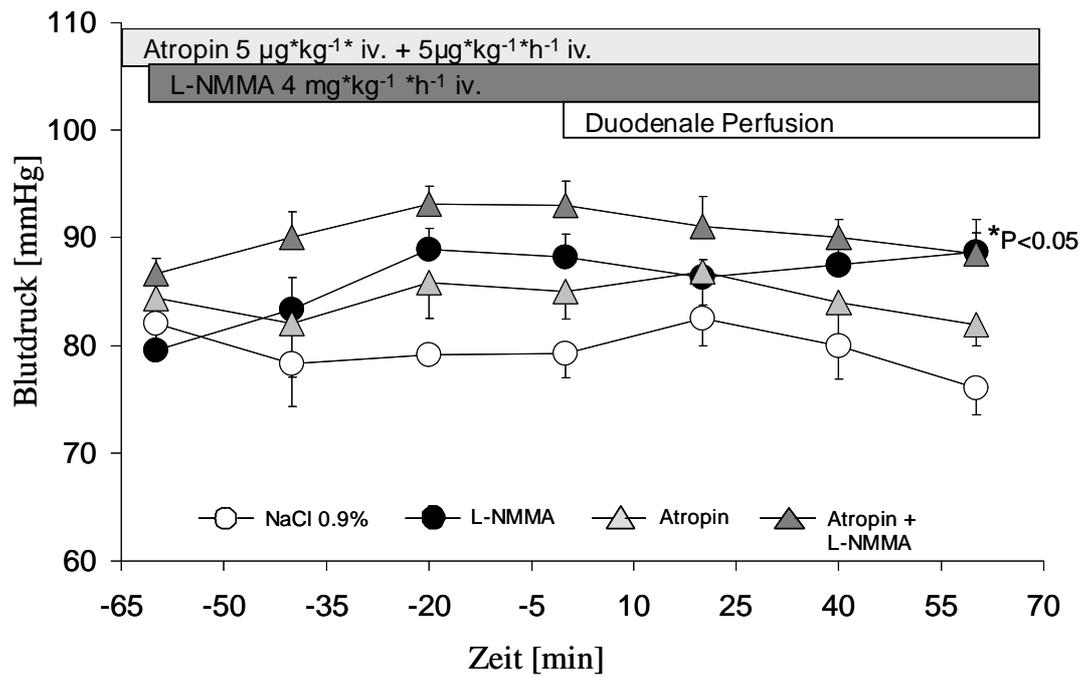


Abbildung 26: Diastolischer Blutdruck. Unter intravenöser Infusion von NaCl 0,9%, Atropin, L-NMMA und L-NMMA + Atropin bei 11 gesunden Probanden führte L-NMMA zu einer signifikanten Steigerung des diastolischen Blutdruckes. Mittelwerte + SEM; *: P< 0.05 vs. NaCl 0.9%.

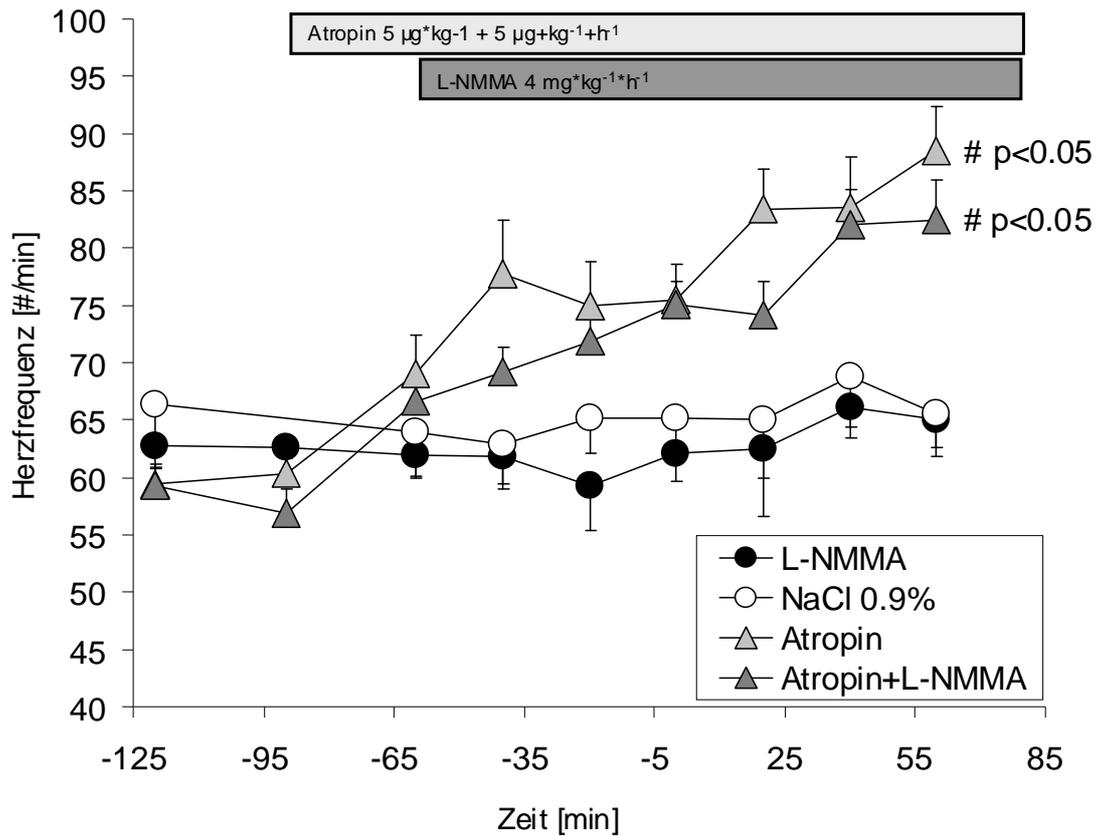


Abbildung 27: Effekte von intravenösem NaCl 0.9 %, L-NMMA, Atropin und L-NMMA+Atropin auf die Herzfrequenz bei 12 gesunden Probanden. Signifikanter Anstieg der Herzfrequenz unter Atropin mit und ohne L-NMMA. Zunahme der Herzfrequenzsteigerung unter Atropin mit Dauer des Versuches. Mittelwert \pm SEM. #: $p < 0.05$ vs. NaCl 0.9% und L-NMMA.

5 DISKUSSION

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein bedeutender Regulator sowohl der interdigestiven, als auch der postprandialen Motilität. Die einzelnen Effekte auf die Motilität des Magenfundus, des Antrums, des Pylorus und des Duodenums sowie die Perzeption sind dabei weitgehend unbekannt. Auch Interaktionen mit anderen regulatorischen Pathways des enterischen Nervensystems sind bisher nur unzureichend erforscht.

Um die einzelnen Effekte von NO auf die Motilität von Magen und Duodenum näher zu untersuchen, haben wir sowohl interdigestiv als auch unter duodenaler Mahlzeitperfusion den NOS-Inhibitor L-NMMA eingesetzt. Um Interaktionen mit cholinergen Pathways zu eruieren, verwendeten wir den muskarinergen Antagonisten Atropin. Die wichtigsten Ergebnisse vorliegender Arbeit sind:

Der interdigestive Fundustonus steht unter inhibitorischer Kontrolle von NO. Die postprandiale Volumenakkommodation des proximalen Magens ist eine Resultante relaxierender nitrerger und kontrahierender cholinерger Pathways. NO ist auch bei cholinерger Hemmung aktiv. Sein Effekt auf den Fundus ist somit nicht durch eine Hemmung cholinерger Neurone vermittelt.

Die Steigerung der gastralen Perzeption durch NO und die Senkung durch cholinerge Aktivität sind abhängig von der gleichzeitigen Änderung des gastralen Volumens und dürften deshalb über gastrale Mechanorezeptoren vermittelt sein.

Endogenes NO ist kein wesentlicher Regulator der interdigestiven antropyloro-duodenalen Motilität. Postprandial ist NO entscheidend an der Hemmung der antralen Motilität beteiligt. Dabei wirkt NO über eine Hemmung des cholinergen Input.

Der Pylorus wird postprandial cholinerg stimuliert und durch NO gehemmt. Die postprandiale Stimulation der Pylorusmotilität ist cholinerg vermittelt und erfolgt durch Hemmung relaxierender nitrerger Neurone. Entsprechend hat Atropin keine Wirkung mehr, wenn die NO-Synthase gehemmt ist. Die relaxierende Wirkung von NO ist nur erkennbar, wenn die cholinerge Hemmung nitrerger Neurone durch Atropin aufgehoben ist.

5.1 NO und proximal gastrale Motilität

Von tierexperimentellen Studien gibt es zahlreiche Hinweise, dass NO sowohl den basalen Fundustonus als auch die durch vagalen Stimulus, Mahlzeiteinnahme oder duodenale Nährstoffperfusion induzierte Relaxation des proximalen Magens vermittelt (Coulie et al 1999; Lefebvre et al 1993; Boeckxstaens et al 1991; Meulemans et al 1995a u.1995b; Iversen et al 1997). Tonini demonstrierte, dass auch die durch elektrische Feld-Stimulation (EFS) induzierte Relaxation des isolierten Muskels des menschlichen Fundus durch Behandlung mit einem NOS-Inhibitors gehemmt werden kann (Tonini et al 2000).

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass L-NMMA das interdigestive Fundusvolumen reduziert und die postprandiale Volumenakkommodation des Fundus nahezu aufhebt. Diese Ergebnisse sprechen für eine wichtige Rolle von NO in der Regulation der proximal gastralen Motilität auch beim Menschen.

Die Effekte von NO waren in unserer Studie interdigestiv unabhängig vom cholinergen Input. Atropin allein hatte interdigestiv keinen Einfluss auf den Fundustonus. Allerdings scheint dies möglicherweise eine Frage der verwendeten Dosis zu sein. Während Bruley des Varannes und Parys keinen Effekt von Atropin auf den interdigestiven Fundustonus feststellten (Bruley des Varannes et al 1995; Parys et al 1993) konnten Lidums et al unter einem Bolus von 15 µg/kg und einer anschließenden Dauerinfusionsrate von 4 µg/kg/h eine signifikante Senkung des MDP zeigen (Lidums et al 2000). Auch ältere tierexperimentelle Studien an Hunden und Katzen sprechen für einen tonisch cholinergen Input auf den proximalen Magen (Jahnberg et al 1977; Aspiroz et al 1987). Wie auch immer, in der von uns verwendeten Dosis von 5 µg/kg + 5 µg/kg/h zeigte sich kein Effekt. Gegen einen rein dosis-abhängigen Effekt spricht die Tatsache, dass wir zwar auf die tonische Motilität interdigestiv keine Wirkung von Atropin feststellten, jedoch einen deutlichen Effekt auf die phasische Motilität verzeichneten. Die Volumenkontraktionen des Magenfundus, über deren

physiologische Bedeutung bis heute nur spekuliert werden kann, wurden durch Atropin signifikant gehemmt. Allerdings können auch unterschiedliche Auswertalgorithmen die unterschiedlichen Befunde erklären: während in vorliegender Arbeit der Tonus dem basalen Volumen nach Subtraktion der Volumenkontraktionen entspricht (Abbildung 7), wurde in o.g. Arbeiten der Mittelwert des totalen Ballonvolumens als Maß für den Fundustonius benutzt. Eine Hemmung der Volumenkontraktionen bei gleichem Basalvolumen bewirkt dann einen höheren Volumenmittelwert, was in o.g. Arbeiten als Tonussenkung interpretiert wurde.

L-NMMA hatte allein und in Kombination mit Atropin keinerlei Effekt auf die phasische Motilität, somit scheint NO bei der Regulation der interdigestiven phasischen Motilität des Fundus keine Rolle zu spielen.

Bei der Regulation der Fundusmotilität unter duodenaler Mahlzeitperfusion scheinen sich der nitrerge und der cholinerge Input funktionell zu antagonisieren. Das bedeutet, dass der postprandiale Fundustonius eine Resultante des relaxierenden nitrergen und des kontrahierenden cholinergen Inputs ist. Während die Hemmung des cholinergen Inputs zu einem Überschießen der physiologischen NO-vermittelten Volumenakkomodation des Fundus führte, bewirkte die cholinerge Dominanz nach NOS-Inhibition eine vollständige Blockade der Volumenakkomodation (siehe Abbildung 11). Wir sind damit die ersten, die zeigen können, dass die durch duodenale Mahlzeit-Perfusion induzierte Relaxation unabhängig vom cholinergen Input nitrerg vermittelt wird.

Eine in-vitro-Arbeit an isolierten Fundus-Muskelfasern des Schweins, die für einen funktionellen Antagonismus von NO und Acetylcholin auf postjunktioneller Ebene spricht (Leclere et al 1998), bestätigt diese Ergebnisse.

Eine prejunktionale, den cholinergen Input modulierende Wirkung von NO ist beim Menschen aufgrund dieser Ergebnisse eher unwahrscheinlich, auch wenn eine tierexperimentelle Studie von Paterson et al gezeigt hatte, dass die „adaptive relaxation“ beim Hund über eine Hemmung des cholinergen Inputs durch NO auf preganglionärer Ebene vermittelt wird (Paterson et al 2000). Eine

Hemmung des cholinergen Inputs auf präganglionärer Ebene konnte auch für andere gastrointestinale Gewebe (Wiklund et al 1993; Kilbinger et al 1994; Hebeiss et al 1996; Hryhorenko et al, 1994; Sekizawa et al 1993) beschrieben werden. Darüberhinaus muss festgestellt werden, dass wir in unserem Studiendesign nicht die durch moderate Distension induzierte, sondern die physiologisch durch duodenale Nährstoffperfusion induzierte Fundusrelaxation gemessen haben, so dass sich die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien nicht ohne weiteres mit unseren Resultaten vergleichen lassen.

Die phasische Motilität wurde durch die Mahlzeitperfusion gehemmt. Unabhängig davon führte Atropin zu einer weiteren Abnahme der Volumenkontraktionen, während L-NMMA auch postprandial keinen Effekt hatte.

Inwieweit L-NMMA die Blut-Hirn-Schranke überquert und die beschriebenen Effekte auf die proximal gastrale Motilität auch über zentralnervöse Rezeptoren vermittelt werden, kann durch unser Studien-Design nicht beantwortet werden. Zumindest haben wir keine zentral-nervösen Nebenwirkungen während unserer Studie bemerkt. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass es sich hier in erster Linie um Effekte am enterischen Nervensystem handelt, da hier reichlich nitrerge und cholinerge Neurone beschrieben sind.

NO bewirkt die neuronal vermittelte postprandiale Fundus-Relaxation. Zusätzlich wird die Fundusrelaxation durch Entero-Hormone wie beispielsweise GLP-1 und CCK verstärkt. Über mögliche Interaktionen von NO und Entero-Hormonen ist unser Erachtens nichts bekannt.

5.2 NO und Perzeption

Aufgrund der deutlichen Wirkungen von L-NMMA auf die proximal gastrale Motilität liegt die Schlußfolgerung nahe, dass L-NMMA zumindest indirekt über Modulation des Fundustonius auch einen Effekt auf die gastrale Perzeption hat. Eine Studie von Tack et al hatte gezeigt, dass bei 40% der untersuchten Patienten mit den Symptomen der funktionellen Dyspepsie eine gestörte Akkomodation ursächlich für die gesteigerte Perzeption war (Tack et al 1998 u. 2000). Darüberhinaus gibt es Hinweise, dass durch NO auch die viszerale Schmerzwahrnehmung beeinflusst wird (Rodella et al 1998; Rouzade et al 1999).

In unserer Studie senkte L-NMMA die gastrale Perzeption von Distensionen. Atropin steigerte sie. Dies galt für alle 3 untersuchten Wahrnehmungsqualitäten, Druck-/Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz. Es zeigte sich aber eine eindeutige und lineare Beziehung zwischen Ballonvolumen und erreichtem Perzeptionsscore. Atropin führte während der duodenalen Mahlzeitperfusion zu einer deutlichen Zunahme der Volumenakkomodation, L-NMMA hob die Volumenakkomodation nahezu auf, so dass die Distensionen unter Atropin in einem relaxierten und unter L-NMMA in einem kontrahierten Magenfundus durchgeführt wurden. So erscheint, anders als erwartet, ein relaxierter Magenfundus empfindlicher für Dehnungsreize zu sein. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren bisher beim Menschen durchgeführten Studien (Kuiken et al 2002; Tack et al 2001; Lidums et al 2000; Notivol et al 1995). Thumshirn et al untersuchten in einer Studie den Effekt von der α_2 -adrenergen Substanz Clonidin und von exogenem Nitroglyzerin auf die gastrale Perzeption. Die Ergebnisse unterstreichen, dass eine Steigerung der Akkomodation bei gleichem interagastralen Druck eher eine Zunahme der Perzeption bewirkt, während die Substanz Clonidin, die einerseits eine Relaxation des Fundus und andererseits auch spinale Antinozizeptoren stimuliert, dosisabhängig eine Senkung der Wahrnehmungsqualität Schmerz bewirkte. Die Scores für Übelkeit und Völlegefühl blieben von Clonidin jedoch unbeeinflusst

(Thumshirn et al 1999). Zusammengefasst verändern der nitrerge und cholinerge Input die Wahrnehmung gastraler Distensionen sekundär über eine veränderte Motorik des proximalen Magens. Es ergab sich kein Anhalt für einen Einfluss auf die zentralnervöse Perzeptionsverarbeitung.

Gegenwärtiger Mittelpunkt der Diskussionen ist, ob es sich bei den gastralen Mechanorezeptoren eher um Dehnungsrezeptoren oder Wandspannungsrezeptoren handelt, von denen ausgehend eine gastrale Sensation wahrgenommen wird. Es wird davon ausgegangen, dass es zwei Arten von Mechanorezeptoren in der Magenwand gibt, zur Muskelfaser parallel (Dehnungsrezeptoren) geschaltete und seriell (Spannungsrezeptoren) angeordnete (Abbildung 28).

Da bei unserem Versuchsaufbau während der isobaren Distensionen sowohl serielle als auch parallele Rezeptoren aktiviert werden, können wir keine eindeutige Aussage dazu treffen, welche Rezeptoren für die volumenabhängige Perzeption verantwortlich sind.

Da die in einem relaxierten Magen bereits aktivierten parallelen Dehnungsrezeptoren im Rahmen einer Distension noch weiter gereizt werden, wohingegen serielle Wandspannungsrezeptoren entspannt sind, vermuten wir, dass die Reizung von Dehnungsrezeptoren wesentlich für die Distensionsempfindlichkeit des relaxierten Magens verantwortlich ist.

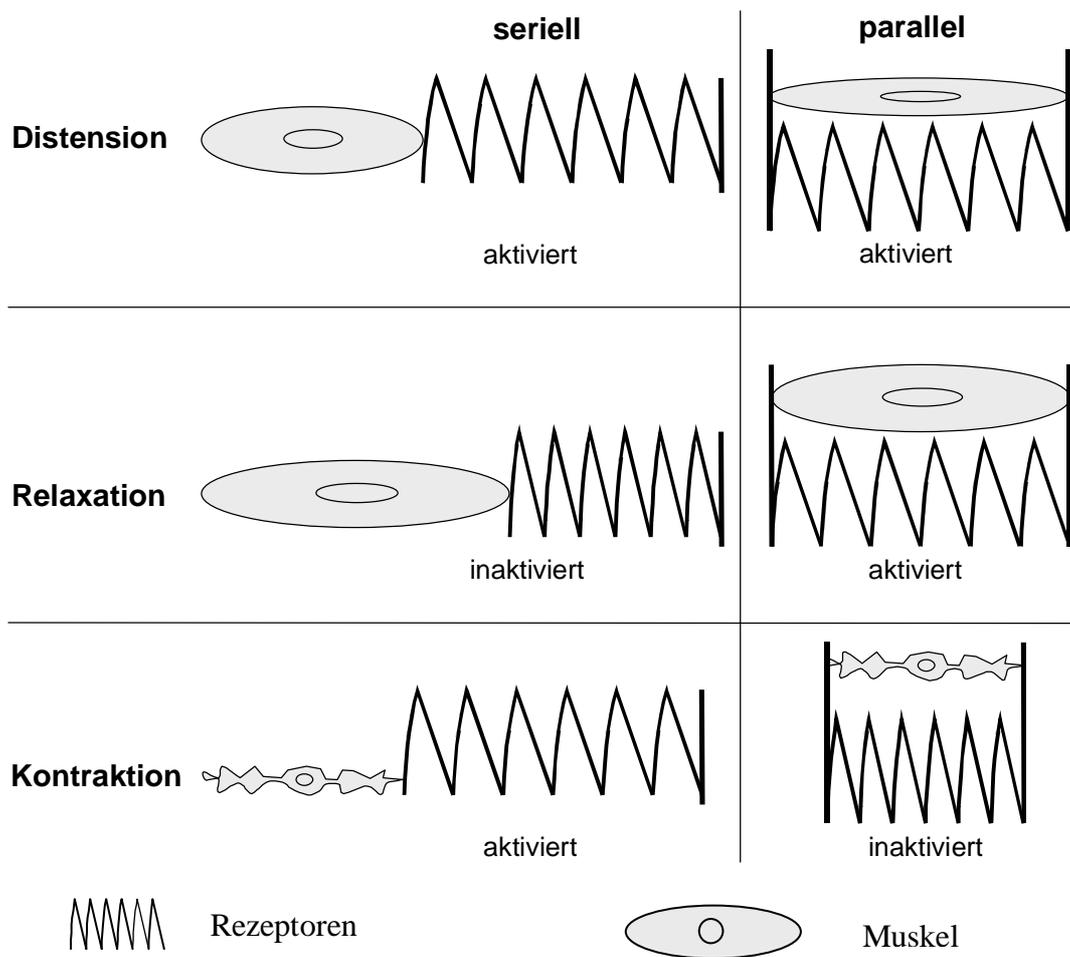


Abbildung 28: Schematische Darstellung der Antworten von Wandspannungsrezeptoren (seriell) und Dehnungsrezeptoren (parallel) auf Distension, Relaxation und Kontraktion glatter Muskulatur. Die seriell zum Muskel angeordneten Rezeptoren werden während einer Distension oder einer Kontraktion aktiviert und während der Relaxation inaktiviert, während die parallel angeordneten während der Distension und der Relaxation aktiviert und während der Kontraktion inaktiviert werden (Camilleri et al, Gut 2001; 48:125-131).

5.3 NO und Antro-Pyloro-Duodenale Motilität

In dieser Studie konnten wir erstmals zeigen, dass NO wesentlich an der Regulation der postprandialen Motilität des Antrums beteiligt ist. Dies steht im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Studien, wo sich kein signifikanter Effekt nachweisen ließ (Kuiken et al 2002; Su et al 2001).

In bisherigen Humanstudien konnte lediglich aufgezeigt werden, dass es interdigestiv unter L-NMMA regelmäßig zu aberranter Phase-III-Aktivität im Duodenum kam, und dass die durch duodenale Mahlzeitperfusion induzierte typische postprandiale Motoraktivität in einigen Individuen signifikant verkürzt wurde (Kuiken et al 2002; Russo et al 1999). Der duodenale Motilitätsindex wurde dadurch jedoch insgesamt nicht beeinflusst. Diese Ergebnisse legen zumindest nahe, dass NO an der Regulation des interdigestiven MMC und des postprandialen Motilitätsmusters beteiligt ist.

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien hatten dagegen ein anderes Bild vermuten lassen. Orihata et al hatten zeigen können, dass es beim Hund unter NOS-Reduktion zu einer Steigerung antraler Kontraktionen kommt, und dass darüber hinaus Hinweise dafür bestehen, dass endogenes NO auch an der Regulation der Magenentleerung sowie der Pylorusmotilität beteiligt ist.

Wir konnten mit unserer Studie erstmals zeigen, dass NO unter duodenaler Mahlzeitperfusion entscheidend an der Hemmung der antralen Kontraktilität mitwirkt. Wir sind unseres Wissens nach die ersten, die eine NOS-Inhibitor zusammen mit Atropin zur cholinergen Blockade beim Menschen eingesetzt haben. Da die unter L-NMMA beobachtete Steigerung der antralen Kontraktilität bei Kombination mit Atropin nicht mehr nachweisbar war, legen unsere Ergebnisse nahe, dass die Hemmung der antralen Kontraktilität über eine Blockade des cholinergen Inputs durch NO vermittelt wird.

Es gibt in-vitro-Daten, die diese These stützen. Baccari et al untersuchten 1994 in einer Motilitäts-Studie den Effekt von NO-Donoren auf die durch elektrische Stimulation induzierten Kontraktionen des isolierten Magenmuskels. Sie konnten nachweisen, dass diese cholinerg vermittelten Kontraktionen durch NO-Donoren gehemmt wurden. Darüber hinaus zeigten sie auch, dass dagegen die durch exogen verabreichtes Acetylcholin induzierten Kontraktionen von NO-Donoren nicht beeinflusst werden konnten.

Der Mechanismus der NO-vermittelten Hemmung der cholinergen Neurotransmission konnte 1998 von Hebeiss et al näher klassifiziert werden. Ihre Ergebnisse sprechen dafür, dass eine NO-sensitive Guanylatzyklase wesentlich an der Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung beteiligt ist.

Bei der Regulation der Pylorusmotilität besteht im Vergleich zur Antrum-Motilität ein anderes Bild. Bekannt ist, dass Nährstoffe, die vom Magen ins Duodenum entleert werden, über Rezeptoren des Dünndarms einen Feedback-Mechanismus auslösen, der sowohl die phasische, als auch die tonische Motilität des Pylorus stimuliert (Brener et al 1983, Hunt et al 1985, Lin et al 1990). Dieser Reflex ist bekannterweise vagal vermittelt (Allescher et al 1988).

Bekannt ist auch, dass NO eine wichtige Rolle bei der Regulation des transpylorischen Flusses einnimmt. Im Falle des Krankheitsbildes der infantilen hypertrophen Pylorusstenose konnte ursächlich das Fehlen der NOS-Aktivität im Bereich des Plexus myentericus des Pylorus nachgewiesen werden (Vanderwinden et al 1992 u. 1996). Tierexperimentelle und humane Studien haben gezeigt, dass die Gabe von exogenem Nitroglycerin sowohl die stimulierte phasische (IPPWs) als auch die tonische Pylorusmotilität nach Gabe einer flüssigen Mahlzeit hemmt (Allescher et al 1988, Orihata et al 1996, Sun et al 1997). Dennoch konnte konträr zu den bekannten tierexperimentellen Studien und ebenfalls konträr zu Studien mit exogenem Nitroglycerin in den bisherigen Humanstudien kein direkter Effekt von NOS-Inhibitoren auf die Pylorus-Motilität gefunden werden (Kuiken et al 2002, Su et al 2001).

Die Pylorusstimulation während duodenaler Nährstoffexposition steht unter cholinerg-muskarinergem Kontrolle und kann durch Atropin reduziert werden (Fone et al 1989). Beim Hund konnte die Existenz vom Duodenum zum Pylorus gerichteter cholinergischer Fasern nachgewiesen werden, deren Blockade die postprandiale Pylorusstimulation aufhebt (Allescher et al 1988). Entsprechend bewirkte Atropin auch in vorliegender Studie eine Hemmung der postprandialen Pylorusstimulation. Wie in o.g. Studien hatte auch bei uns die alleinige Gabe eines NOS-Inhibitors keinen Effekt auf die postprandiale Pylorusmotilität. Wir konnten allerdings zeigen, dass bei Hemmung des cholinergen Input durch Atropin L-NMMA zu einer deutlichen Stimulation des Pylorus führt. Offensichtlich wird die NO-Synthase postprandial cholinerg inhibiert. Die alleinige Gabe eines NOS-Inhibitors hat deshalb keinen Effekt, und erst nach Unterbrechung dieser Hemmung wirkt ein exogener NOS-Inhibitor. Dies erklärt zum einen den fehlenden Effekt von NOS-Inhibitoren in o.g. Studien. Zum anderen konnten wir zeigen, dass die postprandiale Stimulation des Pylorus durch Atropin nicht mehr hemmbar ist, wenn gleichzeitig die NO-Synthase (durch L-NMMA) inhibiert ist. Dies bedeutet, dass die postprandiale cholinerge Stimulation des Pylorus eine intakte nitrierte Innervation voraussetzt und über eine Hemmung von NO vermittelt ist. Wir postulieren deshalb, dass der Pylorustonius während duodenaler Nährstoffexposition unter einer tonischen Hemmung durch endogenes NO steht, die durch den gleichzeitigen cholinergen Input aufgehoben wird, woraufhin der Schliessmuskel kontrahiert. Dass eine derartige neuronale Interaktion zwischen cholinergem und nitriertem System grundsätzlich existieren kann, wurde im myenterischen Plexus des isolierten longitudinalen Muskels des Meerschweinchen-Ileums gezeigt, wo endogenes Acetylcholin die NO-Synthase über muskarinerge Rezeptoren inhibierte (Hebeiss und Kilbinger 1999).

Entgegen unserer Erwartung einer konsekutiven tonischen Hemmung des Pylorus durch endogenes NO hatte L-NMMA interdigestiv jedoch keinen Effekt weder mit noch ohne Atropin. Eine mögliche Erklärung ist eine zu niedrige

L-NMMA-Dosis, die sicher nicht ausreicht, um die NOS-Aktivität des enterischen Nervensystems komplett zu hemmen, auch wenn ein Anstieg des diastolischen Drucks als Beweis der systemischen Wirksamkeit nachweisbar war (siehe unten). Andererseits muss betont werden, dass weitere inhibitorische Neurotransmitter existieren, die den Pylorus innervieren, insbesondere VIP (vasoaktiv intestinales Peptid), PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) und ATP (Adenosintriphosphat). Tierexperimentelle Studien zeigen, dass diese Neurotransmitter an der inhibitorischen Kontrolle des Pylorus beteiligt sind (Parkman et al 1997), beim Menschen existieren bislang jedoch keine Daten.

Atropin hemmte den postprandialen Anstieg des Pylorustonos deutlich, war aber ohne Effekt, wenn simultan die NO-Synthase durch L-NMMA gehemmt wurde. Dies legt zwar nahe, dass der cholinerg-muskarinerge Input im Wesentlichen die NOS-Aktivität reguliert, eine zusätzliche direkte Stimulation des Pylorus unter einer höheren Dosis Atropin können wir jedoch nicht ausschliessen. Da mit höheren Dosen Atropin sekundäre Wirkungen über eine veränderte Zirkulation befürchtet werden müssen, wurde darauf verzichtet.

Zusammengefasst konnte erstmals beim Menschen eine Wirkung von endogenem NO auf den nitroerg dicht innervierten Pylorus gezeigt werden. Vorliegende Ergebnisse legen nahe, dass an der postprandialen Pylorusstimulation eine cholinerg vermittelte Hemmung der NO-Synthase wesentlich beteiligt ist.

Wir haben keinen Effekt auf die duodenale Kontraktilität oder den Motilitätsindex unter L-NMMA-Infusion gefunden, weder interdigestiv noch postprandial. Auch das ist im Einklang mit den bisher veröffentlichten Studien beim Menschen. Dies steht allerdings im Gegensatz zu Ergebnissen aus verschiedenen tierexperimentellen Studien, wo die duodenale Motilität durch NOS-Reduktion deutlich stimuliert wurde (Orihata et al 1996). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Besonders hervorzuheben ist die unterschiedlich gewählte Dosierung der NOS-Inhibitoren beim Menschen und beim Tier. Beim Tier

wurden bis zu 14-fach höhere Dosierungen gewählt, so dass sich die Ergebnisse nicht direkt vergleichen lassen. Es ist denkbar, dass auch beim Menschen unter kompletterer NOS-Hemmung Effekte auftreten, die unter der von uns gewählten Dosierung von $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ nicht auslösbar waren.

Wenn die hier verwendete L-NMMA-Dosis auch wahrscheinlich nicht hoch genug war, um die enterische NOS komplett zu hemmen, so kam es doch unter der von uns verwendeten Dosierung regelmäßig bei allen Probanden zu einem signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks, was als zuverlässiges Anzeichen der systemischen Wirksamkeit der Substanz angesehen werden kann. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass aufgrund unterschiedlicher Dichte der NOS-exprimierenden Neuronen in den verschiedenen Teilen des Gastrointestinaltraktes zum Teil höhere Dosierungen zu einer kompletten Blockade notwendig sind. Ferner wurden beim Menschen auch unterschiedliche Splice-Varianten der neuronalen NO-Synthase in den verschiedenen Regionen des Gastrointestinaltraktes gefunden, so dass auch dadurch die unterschiedliche Sensitivität auf NOS-Inhibition begründet werden kann (Saur et al 2000). Beim Menschen sind maximale Dosierungen von $6.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ eingesetzt worden, ohne dass ein signifikanter Effekt auf die duodenale Kontraktilität erkennbar war. Höhere Dosierungen sind aus ethischen Gründen nicht zu vertreten, da die Gefahr systemischer Nebenwirkungen nicht abzuschätzen ist. Zur Klärung dieser Thematik müßten Studien mit einem selektiven Hemmstoff der neuronalen NOS folgen, so dass systemische Nebenwirkungen minimiert werden könnten. Eine solche Substanz steht bisher für den Einsatz beim Menschen nicht zur Verfügung.

Die NOS wird auch in sämtlichen Arealen des zentralen Nervensystems exprimiert. Ob L-NMMA oder die anderen NOS-Inhibitoren die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit zentral vermittelte Motilitätseffekte auftreten können, ist bisher nicht bekannt. Es wäre wünschenswert, dass auch hierzu Studien durchgeführt werden, um diese Frage zu klären.

Zusammenfassend wurden in vorliegender Arbeit erstmals Effekte von endogenem NO auf die gastroduodenale Motilität und die gastrale Perzeption beim Menschen untersucht. NO ist ein bedeutender inhibitorischer Regulator der postprandialen Motilität von Magenfundus, Antrum und Pylorus. Die Kombination des NOS-Inhibitors mit Atropin zeigte, dass es unterschiedliche Interaktionen zwischen nitrergem und cholinergem Nervensystem in anatomisch eng benachbarten Regionen des Gastrointestinaltrakts gibt. Dies macht wahrscheinlich, dass es sich bei den Effekten von NO um Wirkungen innerhalb des enterischen Nervensystems handelt.

Die endogene NO-Produktion ist wesentlich verantwortlich für die postprandiale Volumenakkommodation des Magenfundus und die postprandiale Hemmung der Antrummotilität. Während die postprandiale Fundusakkommodation Resultante eines primär unabhängig voneinander wirkenden relaxierenden nitrergen Inputs einerseits und eines kontrahierenden cholinergen Input andererseits ist, erfolgt die postprandiale Antrumhemmung durch NO über eine Hemmung des cholinergen Input. Fundusakkommodation und Antrumhemmung sind bedeutende motorische Determinanten der postprandialen Magenentleerungshemmung, und NO übt hier eine wesentliche regulatorische Funktion aus.

Der Pylorus steht postprandial unter einer tonisch inhibitorischen (= relaxierenden) Kontrolle durch endogenes NO. Diese wird maskiert durch eine simultane Hemmung der NO-Synthase durch den endogenen cholinerg-muskarinergen Input, was in einem postprandialen Anstieg des Pylorustonius resultiert. Hingegen konnten weder wir noch andere einen Effekt von endogenem NO auf den interdigestiv niedrigen Pylorustonius zeigen. Entsprechend ist die Wirkung weiterer inhibitorischer Neurotransmitter (VIP, PACAP, ATP) zu postulieren. Bei der durch nitrerge Hemmung vermittelten cholinergen Stimulation des postprandialen Pylorus könnte es sich um einen „Servo-Mechanismus“ handeln, durch den die Pylorus-bedingte „outlet obstruction“ des Magens fein reguliert wird, indem ein Abfall des cholinergen

Input unmittelbar zu einer NO-vermittelten Erschlaffung des Pylorus führt. Inwiefern eine solche neuronale Feinregulation verantwortlich ist für den bekannten postprandialen pulsatilen transpylorischen Flow, bleibt zu untersuchen.

Vorliegende Arbeit vermittelt neue Einsichten zur neuronalen Regulation der Magenentleerung und der gastralen Perzeption beim Menschen. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um das Zusammenspiel von neuronalen Regelkreisen, motorischen und sensorischen Effekten und schliesslich der Funktion zu verstehen, um bei Störungen wie der Gastroparese oder dyspeptischer Beschwerden gezielt eingreifen zu können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Stickstoffmonoxid (NO) konnte 1987 als inhibitorischer Neurotransmitter des non-adrenergen, non-cholineren (NANC) Nervensystems identifiziert werden. NO scheint neben dem vasoaktiven intestinalen Polypeptid und ATP eine wichtige Rolle als inhibitorischer NANC-Neurotransmitter in der Regulation der gastroduodenalen Motilität beim Menschen zu spielen. Eine Störung nitrerger Neurone des Magendarmtraktes kann zu verschiedenen Krankheitsbildern wie etwa der Achalasie, der hypertrophen Pylorusstenose führen. Eine Beteiligung an funktionellen Störungen wie der funktionellen Dyspepsie oder der diabetischen Gastroparese wird diskutiert.

Bisherige Erkenntnisse zur Rolle von NO beziehen sich allerdings auf tierexperimentelle und in-vitro-Studien einerseits, andererseits auf Humanstudien, bei denen die Effekte von exogenem NO oder NO-Donoren auf die gastroduodenale Motilität gemessen wurden. Um die physiologische Bedeutung von NO beim Menschen besser zu verstehen, ist es wichtig, die Effekte des körpereigenen NO zu messen. Mit NO-Synthase-Inhibitoren (NOS) wie L-NMMA und L-NAME stehen erstmals Substanzen zur Verfügung, die sicher beim Menschen eingesetzt werden können. Darüberhinaus ist wenig über mögliche Interaktionen von nitrergen und cholineren Neuronen bekannt, zumal bekannt ist, dass das cholinerge Nervensystem eine entscheidende Rolle in der Motorik des Gastrointestinaltraktes spielt und tierexperimentelle Daten auf ein komplexes Zusammenspiel hinweisen.

Bei 12 gesunden Probanden untersuchten wir die interdigestive und postprandiale Motilität des proximalen Magen, des Antrum, Pylorus und Duodenum, sowie die Perzeption während isobaren Ballondistensionen des Magenfundus. Zur Messung der Effekte von endogenem NO verwendeten wir den NOS-Inhibitor L-NMMA. Die Kombination mit dem Anticholinergikum Atropin diente der Untersuchung von möglichen Interaktionen zwischen nitrerem und cholinerem Input. Den postprandialen Zustand stellten wir durch eine duodenale Mahlzeitperfusion her,

um so die motorischen Effekte unabhängig von endokrinen Feedback-Mechanismen beurteilen zu können.

In vorliegender Arbeit konnten wir zeigen, dass endogenes NO wesentlich für die postprandiale Volumenakkommodation des Magenfundus und die postprandiale Hemmung der Antrummotilität verantwortlich ist. Während die postprandiale Fundusakkommodation die Resultante eines primär unabhängig voneinander wirkenden relaxierenden nitrogenen Inputs einerseits und eines kontrahierenden cholinergen Input andererseits ist, erfolgt die postprandiale Antrumhemmung durch NO über eine Hemmung des cholinergen Inputs. Fundusakkommodation und Antrumhemmung sind bedeutende motorische Determinanten der postprandialen Magenentleerungshemmung, und NO übt hier eine wesentliche regulatorische Funktion aus. Der Pylorus steht postprandial unter einer tonisch inhibitorischen (= relaxierenden) Kontrolle durch endogenes NO. Diese wird maskiert durch eine simultane Hemmung der NO-Synthase durch den endogenen cholinerg-muskarinergen Input, was in dem postprandialen Anstieg des Pylorustonius resultiert.

In vorliegender Arbeit konnte außerdem gezeigt werden, dass NO keinen direkten Effekt auf die gastrale Perzeption von Dehnungsreizen hat. Die Wahrnehmung von isobaren Distensionen wird aber indirekt durch seine Effekte auf die proximal gastrale Motilität moduliert. Ein relaxierter Magen ist empfindlicher für isobare Distensionen.

Vorliegende Arbeit vermittelt neue Einsichten zur neuronalen Regulation der Magenentleerung und der gastralen Perzeption beim Menschen. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um das Zusammenspiel von neuronalen Regelkreisen, motorischen und sensorischen Effekten und schliesslich der Funktion zu verstehen, um bei Störungen wie der Gastroparese oder dyspeptischer Beschwerden gezielt eingreifen zu können.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Fox JE, Kostolanska F. (1988). "Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure in the dog." *J Physiol.* **401**: 17-38.
- Allescher HD, Tougas G, Vergara P, Lu S, Daniel EE (1992) "Nitric oxide as a putative nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitter in the canine pylorus in vivo". *Am J Physiol.*; **262**(4 Pt 1):G695-702.
- Abrahamsson H. (1973a). "Studies on the inhibitory nervous control of gastric motility." *Acta Physiol Scand Suppl* **390**: 1-38.
- Abrahamsson H. (1973b) "Vagal relaxation of the stomach induced from the gastric antrum". *Acta Physiol Scand.* **89**(3):406-14.
- Abrahamsson H (1986). „ Non-adrenergic, non-cholinergic nervous control of gastrointestinal motor patterns“. *Arch Int Pharmacodyn Ther*; **280**:50-61
- Anvari M, Dent J, Malbert C and Jamieson GG (1995). "Mechanics of pulsatile transpyloric flow in the pig." *J Physiol* **488**(Pt 1): 193-202
- Anvari M., Paterson CA and Daniel EE (1998a). "Role of nitric oxide mechanisms in control of pyloric motility and transpyloric flow of liquids in conscious dogs." *Dig Dis Sci* **43**(3): 506-12
- Azpiroz F. and Malagelada JR (1984). "Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: response to distension." *Am J Physiol* **247**(3 Pt 1): G265-72

- Azpiroz F and Malagelada JR (1985). "Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat." *Am J Physiol* **248**(2 Pt 1): G229-37
- Azpiroz F. (1986) "Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog". *Am J Physiol*. **251**(6 Pt 1):G727-35.
- Azpiroz F and Malagelada JR (1987). "Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis." *Gastroenterology*. **92**(4): 934-43
- Baccari MC, Calamai F, Staderini G. "Modulation of cholinergic transmission by nitric oxide, VIP and ATP in the gastric muscle". *Neuroreport*. **14**;5(8):905-8.
- Barbier AJ, Lefebvre RA. (1993). "Involvement of the L-arginine: nitric oxide pathway in nonadrenergic noncholinergic relaxation of the cat gastric fundus". *J Pharmacol Exp Ther*.**266**(1):172-8.
- Bayliss WM and Starling EH (1902). "Mechanism of pancreatic secretion." *J Physiol (Lond)* **28**: 235-334
- Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Bogers JJ, Bult H, De Man JG, Oosterbosch L, Herman AG, Van Maercke YM (1991). "Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus". *J Pharmacol Exp Ther*. **256**(2):441-7).
- Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, De Man JG, Bult H, Herman AG, Van Maercke YM (1992). "Evidence for a differential release of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide by nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus". *Arch Int Pharmacodyn Ther*. **318**:107-15

- Boeckstaens GE, Mebis J, Janssen J, Geboes K, Herman AG, De Man JG, Pelckmans PA, (1993). „Achalasia: Malfunction of the intrinsic innervation but preserved sensitivity to nitric oxide“. *Neurogastroenterol. Motil.*, **6**:172 (Abstract).
- Bradette M., Pare P, Douville P and Morin A (1991). "Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone." *Dig Dis Sci* **36**(1): 52-8
- Brener W, Hendrix TR, McHugh PR (1983). “Regulation of the gastric emptying of glucose”. *Gastroenterology*. **85**(1):76-82
- Bruley des Varannes S, Parys V, Ropert A, Chayvialle JA, Roze C, Galmiche JP (1995). “Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in humans”. *Gastroenterology*. **109**(1):32-9.
- Burnstock G; Campbell G, Bennett M, Holman ME (1963). „Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli“. *Nature*. **200**: 581-582.
- Burnstock G (1970). „Evidence that Adenosintriphosphat or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut“. *Br. J. Pharmacol.*, **40**:668-688.
- Burnstock G (1986). “The non-adrenergic non-cholinergic nervous system”. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* **280**(2 Suppl):1-15. Review.
- Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G and Zinsmeister AR (1985). "Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans." *Am J Physiol* **249**(5 Pt 1): G580-5

- Camilleri M, Brown ML and Malagelada JR (1986). "Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility." *Gastroenterology* **91**(1): 94-9
- Camilleri et al (2001), „Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges“. *Gut*; **48**:125-131
- Cho HJ, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, and Nathan C (1992). „Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages“. *J. Exp. Med.*; **176**: 599 - 604.
- Code CF and Schlegel J (1973). The gastrointestinal interdigestive housekeeper: motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. Fourth International Symposium on GI motility, Vancouver, Mitchell Press
- Costa M, Furness JB, and Humphreys CM (1986). “Apamin distinguishes two types of relaxation mediated by enteric nerves in the guinea-pig gastrointestinal tract”. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*; **332**(1): 79-88.
- Coulie B, Tack J, Sifrim D, Andrioli A, Janssens J (1999). “Role of nitric oxide in fasting gastric fundus tone and in 5-HT₁ receptor-mediated relaxation of gastric fundus”. *Am J Physiol*. **276**(2 Pt 1):G373-7.
- Crist JR, He XD, Goyal RK (1992). “Both ATP and the peptide VIP are inhibitory neurotransmitters in guinea-pig ileum circular muscle”. *J Physiol*. **447**:119-31.
- D'Amato M, Curro D, Montuschi P (1992). “Evidence for dual components in the non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the rat gastric fundus: role of endogenous nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide”. *J Auton Nerv Syst*. **37**(3):175-86.

- D'Amato M, Curro D, Montuschi P, Ciabattoni G, Ragazzoni E, Lefebvre RA (1993). "Release of vasoactive intestinal polypeptide from the rat gastric fundus". *Br J Pharmacol*. **105**(3):691-5.
- De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR (1987). "Reflex gastric relaxation in response to distention of the duodenum". *Am J Physiol*. **252**(5 Pt 1):G595-601.
- Desai KM., Sessa WC and Vane JR (1991a). "Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid." *Nature* **351**(6326): 477-9.
- Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, McFarlane P, Williamson MP, Zabel P, McDonald TJ (1995). "Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM". *Diabetes*. **44**(6):626-30
- Desai KM, Zembowicz A, Sessa WC and Vane JR (1991b). "Nitroergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig." *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**(24): 11490-4.
- Feinle C, D'Amato M and Read NW (1996). "Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor response to gastric distension and duodenal lipid." *Gastroenterology* **110**: 1379-1385.
- Fone DR, Horowitz M, Dent J, Read NW, and Heddl R (1989). "Pyloric motor response to intraduodenal dextrose involves muscarinic mechanisms". *Gastroenterology*; **97**(1): 83-90.
- Forstermann U, Schmidt HH, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, and Murad F (1991). „Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types“. *Biochem Pharmacol*; **42**(10): 1849-57

- Fraser R, Horowitz M, Maddox A and Dent J (1993). "Dual effects of cisapride on gastric emptying and antropyloroduodenal motility." *Am J Physiol* **264**(2 Pt 1): G195-201.
- Furchgott RF, Zawadzki JV (1980). "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine". *Nature*. **288**(5789):373-6.
- Gilja OH, Hausken T, Bang CJ, Berstad A (1997). "Effect of glyceryl trinitrate on gastric accommodation and symptoms in functional dyspepsia". *Dig Dis Sci*. **42**(10):2124-31
- Goyal RK, Rattan S, Said SI (1980). „VIP as possible neurotransmitter of non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurones“. *Nature*. **288**:378-380.
- Gustafsson BI, Delbro DS (1994). "Tonic inhibition of small intestinal motility by nitric oxide". *J Auton Nerv Syst*. **44**(2-3):179-87
- Gustafsson BI and Delbro DS (1990). "Non-nicotinic, non-muscarinic ganglionic transmission in the feline jejunum". *Pharmacol Toxicol*; **66**(2): 155-6.
- Heading RC (1994). "Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying." *Dig Dis Sci* **39**(12 Suppl): 32S-34S.
- Hebeiss K, Kilbinger H (1996). "Differential effects of nitric oxide donors on basal and electrically evoked release of acetylcholine from guinea-pig myenteric neurones". *Br J Pharmacol*. **118**(8):2073-8
- Hebeiss K, Kilbinger H (1998). "Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase inhibits acetylcholine release and excitatory motor transmission in the guinea-pig ileum". *Neuroscience*. 1998 **82**(2):623-9.

- Hebeiss K, Kilbinger H (1999). „Cholinergic and GABAergic regulation of nitric oxide synthesis in guinea pig ileum“. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*,**276** (4):862-866
- Heddle R., Dent J, Touli J and Read NW (1988a). "Topography and measurement of pyloric pressure waves and tone in humans." *Am J Physiol* **255**(4 Pt 1): G490-7.
- Heddle R, Fone D, Dent J and Horowitz M (1988b). "Stimulation of pyloric motility by intraduodenal dextrose in normal subjects." *Gut* **29**(10): 1349-57.
- Heddle R, Miedema BW and Kelly KA (1993). "Integration of canine proximal gastric, antral, pyloric, and proximal duodenal motility during fasting and after a liquid meal." *Dig Dis Sci* **38**(5): 856-69.
- Hellstrom PM, Ljung T (1996). "Nitroergic inhibition of migrating myoelectric complex in the rat is mediated by vasoactive intestinal peptide". *Neurogastroenterol Motil.* **8**(4):299-306.
- Horowitz M, Dent J, Fraser R, Sun W and Hebbard G (1994). "Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying." *Dig Dis Sci* **39**(12 Suppl): 7S-13S.
- Houghton LA., Read NW, Heddle R, Horowitz M, Collins PJ, Chatterton B and Dent J (1988a). "Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal." *Gastroenterology* **94**(6): 1285-91.

- Houghton LA., Read NW, Heddle R, Maddern GJ, Downton J, Toouli J and Dent J (1988b). "Motor activity of the gastric antrum, pylorus, and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal." *Gastroenterology* **94**(6): 1276-84.
- Hunt JN, Smith JL, and Jiang CL (1985). "Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates". *Gastroenterology*; **89**(6): 1326-30.
- Hryhorenko LM, Woskowska Z, Fox-Threlkeld JA (1994). "Nitric oxide (NO) inhibits release of acetylcholine from nerves of isolated circular muscle of the canine ileum: relationship to motility and release of nitric oxide". *J Pharmacol Exp Ther.* **271**(2):918-26.
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS (1987). "Mechanisms of endothelium-dependent vascular smooth muscle relaxation elicited by bradykinin and VIP". *Am J Physiol.* **253**(5 Pt 2):H1074-82.
- Iversen HH, Wiklund NP, Olgart C, Gustafsson LE (1997). "Nerve stimulation-induced nitric oxide release as a consequence of muscarinic M1 receptor activation". *Eur J Pharmacol.* **331**(2-3):213-9.
- Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, Martinson J (1977). "Gastric relaxatory response to feeding before and after vagotomy". *Scand J Gastroenterol.* **12**(2):225-28.
- Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, Martinson J (1977). "Vagal gastric relaxation in the dog". *Scand J Gastroenterol.* **12**(2):221-24.
- Jahnberg T (1977). "Gastric adaptive relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in man". *Scand J Gastroenterol Suppl.* **46**:1-32.

- Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M, Beglinger C, Koop H, Nustede R and Adler G (1992). "Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans." *Gastroenterology* **103**(2): 383-91.
- Katschinski M, Schirra J, Begliner C, Langbein S, Wank U, D'Amato M and Arnold R (1996). "Intestinal phase of human antro-pyloro-duodenal motility: cholinergic and CCK-mediated regulation." *Eur J Clin Invest* **26**(7): 574-83.
- Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AC (1986). "Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon". *Gastroenterology*. **91**(2):386-95
- Kelly KA (1981). Motility of the Stomach and Gastroduodenal Junction. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. L. R. Johnson. New York, Ravens Press: 393-410.
- Kilbinger H, Wolf D (1994). "Increase by NO synthase inhibitors of acetylcholine release from guinea-pig myenteric plexus". *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. **349**(5):543-5.
- Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE (2002a). "Role of endogenous nitric oxide in regulating antropyloroduodenal motility in humans". *Am J Gastroenterol*. **97**(7):1661-7
- Kuiken SD, Vergeer M, Heisterkamp SH, Tytgat GN, Boeckxstaens GE (2002b). "Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects". *Gut*. **51**(2):212-8
- Langley JN (1898). „On inhibitory fibres in the vagus for the end of the oesohagus and the stomach“. *J. Physiol*. **23**:407-414.

- Leclere PG, Lefebvre RA (1998). "Investigation of the interaction between cholinergic and nitregeric neurotransmission in the pig gastric fundus". *Br J Pharmacol.* **125**(8):1779-87
- Lefebvre RA (1993). "Non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission in the proximal stomach". *Gen Pharmacol.* **24**(2):257-66. Review.
- Lefebvre RA, Smits GJ, Timmermans JP (1995). "Study of NO and VIP as non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitters in the pig gastric fundus". *Br J Pharmacol.* **116**(3):2017-26.
- Lefebvre RA (1995). "Nitric oxide in the peripheral nervous system". *Ann Med.* **27**(3):379-88.
- Li CG, Rand MJ (1990). „Nitric oxide and vasoative intestinal polypeptide mediate non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory to smooth muscle of the rat gastric fundus“. *Eur. J. Pharmacol.*, **191**, 303-309
- Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH (1990). "Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient". *Am J Physiol.* 1990 Dec;**259**(6 Pt 1):G1031-6
- Lidums I, Hebbard GS, Holloway RH (2000). "Effect of atropine on proximal gastric motor and sensory function in normal subjects". *Gut.* **47**(1):30-6.
- Lingenfelser T, Blackshaw LA, Sun WM, Dent J (1997). "Pyloric motor response to central and peripheral nitric oxide in the ferret". *Neurogastroenterol Motil.* **9**(3):167-75.
- Lingenfelser T, Sun W, Hebbard GS, Dent J and Horowitz M (1999). "Effects of duodenal distension on antropyloroduodenal pressures and perception are modified by hyperglycemia." *Am J Physiol* **276**(3 Pt 1): G711-8.

- Maczka M, Thor P, Lorens K, Konturek SJ (1993). "Nitric oxide inhibits the myoelectric activity of the small intestine in dogs". *J Physiol Pharmacol.* **44**(1):31-42.
- Maczka M, Thor P, Bilski J, Konturek SJ (1994). "Nitric oxide and the interrelation between intestinal motility and pancreatic secretion in fasted and fed dogs". *J Physiol Pharmacol.* (2):285-98
- Maggi CA, Giuliani S (1993). "Multiple inhibitory mechanisms mediate non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the circular muscle of the guinea-pig colon". *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **347**(6):630-4.
- Maggi CA, Giuliani S (1996). "Characterization of the apamin- and L-nitroarginine-resistant NANC inhibitory transmission to the circular muscle of guinea-pig colon". *J Auton Pharmacol.* **16**(3):131-45.
- Malagelada JR, Azpiroz F and Mearin F (1993). "Gastroduodenal Motor Function in Health and Disease". *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Sleisenger and Fordtran, Saunders Company. **1**: 486-508.
- Martinson J (1965a). "Vagal relaxation of the stomach. Experimental re-investigation of the concept of the transmission mechanism". *Acta Physiol Scand.* **64**(4):453-62
- Martinson J (1965b). "Studies on the efferent vagal control of the stomach". *Acta Physiol Scand Suppl.* **255**:1-24.
- Meulemans AL, Helsen LF, and Schuurkes JA (1993a). "The role of nitric oxide (NO) in 5-HT-induced relaxations of the guinea-pig stomach". *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,* **348**(4): 424-30

- Meulemans AL, Helsen LF, and Schuurkes JA (1993). "Role of NO in vagally-mediated relaxations of guinea-pig stomach". *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **347**(2): 225-30
- Meulemans AL, Eelen JG and Schuurkes JA. (1995a). "NO mediates gastric relaxation after brief vagal stimulation in anesthetized dogs." *Am J Physiol* **269**(2 Pt 1): G255-61.
- Meulemans A and Schuurkes J (1995b). "Intralipid-induced gastric relaxation is mediated via NO". *Neurogastroenterol Motil*, **7**(3): 151-5.
- Meyer JH, Ohashi H, Jehn D and Thomson JB (1981). "Size of liver particles emptied from the human stomach." *Gastroenterology* **80**(6): 1489-96.
- Moragas G, Azpiroz F, Pavia J and Malagelada JR (1993). "Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying." *Am J Physiol* **264**(6 Pt 1): G1112-7.
- Notivol R, Coffin B, Azpiroz F, Mearin F, Serra J and Malagelada JR (1995). "Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention." *Gastroenterology* **108**(2): 330-6.
- Orihata M and Sarna SK (1994). "Inhibition of nitric oxide synthase delays gastric emptying of solid meals". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**: 660 - 670
- Orihata M and Sarna SK (1996). "Nitric oxide mediates mechano- and chemoreceptor-activated intestinal feedback control of gastric emptying." *Dig Dis Sci* **41**(7): 1303-9.
- Palmer RM, Ferrige AG and Moncada S (1987). "Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor". *Nature*, **327**(6122): 524-6.

- Parkman HP, Pagano AP, and Ryan JP (1997). „PACAP and VIP inhibit pyloric muscle through VIP/PACAP-preferring receptors“. *Regul Pept*, **71**(3): 185-90.
- Parys V, Bruley des Varannes S, Ropert A, Roze C and Galmiche JP (1993). [Use of an electronic barostat for measurement of motor response of the proximal stomach to feeding and different nervous stimuli in man]. *Gastroenterol Clin Biol*, Jan 1993; **17**(5): 321-8.
- Paterson CA, Anvari M, Tougas G and Huizinga JD (2000). “Nitroergic and cholinergic vagal pathways involved in the regulation of canine proximal gastric tone: an in vivo study”. *Neurogastroenterol Motil*, **12**(4): 301-6.
- Quigley EM (1996). "Gastric and small intestinal motility in health and disease." *Gastroenterol Clin North Am* **25**(1): 113-45.
- Richter HM (1988). Stomach and Duodenum. *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*. D. Kumar and S. Gustavsson. Frome and London, John Wiley and Sons Ltd.: 163-174.
- Rodella L, Rezzani R, Agostini C and Bianchi R (1998). “Induction of NADPH-diaphorase activity in the rat periaqueductal gray matter after nociceptive visceral stimulation”. *Brain Res*, **793**(1-2): 333-6.
- Rodriguez-Membrilla A, Martinez V, Jimenez M, Gonalons E and Vergara P (1995). “Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating myoelectric complex cycle?” *Am J Physiol*, **268**(2 Pt 1): G207-14.
- Rouzade ML, Anton P, Fioramonti J, Garcia-Villar R, Theodorou V and Bueno L (1999). “Reduction of the nociceptive response to gastric distension by nitrate ingestion in rats”. *Aliment Pharmacol Ther*, **13**(9): 1235-41.

- Russo A, Fraser R, Adachi K, Horowitz M, and Boeckxstaens G (1999). "Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans". *Gut*; **44**: 72 - 76.
- Salet GAM, Samsom M, Roelofs JMM (1998). „Responses to gastric distention in functional dyspepsia“. *Gut*; **42**:823-9.
- Sand J, Arvola P; Jantti V; Oja S; Singaram C; Baer G; Pasricha PJ; Nordback I. (1997) . „The inhibitory role of nitric oxide in the control of porcine and human sphincter of Oddi activity“. *Gut*; **41**:375-380
- Sarna SK, Otterson MF, Ryan RP, and Cowles VE (1993). "Nitric oxide regulates migrating motor complex cycling and its postprandial disruption“. *Am J Physiol*; **265**(4 Pt 1): G749-66.
- Saur D, Paehge H, Schusdziarra V, and Allescher HD (2000). "Distinct expression of splice variants of neuronal nitric oxide synthase in the human gastrointestinal tract". *Gastroenterology*; **118**(5): 849-58.
- Schirra J , Katschinski M, Weidmann C, Schafer T, Wank U, Arnold R and Goke B (1996). "Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans." *J Clin Invest* **97**(1): 92-103.
- Schirra J, Kuwert P, Wank U, Leicht P, Arnold R, Goke B and Katschinski M (1997a). "Differential effects of subcutaneous GLP-1 on gastric emptying, antroduodenal motility, and pancreatic function in men." *Proc Assoc Am Physicians* **109**(1): 84-97.
- Schirra J, Leicht P, Schafer T, Weidmann C, Arnold R, Goke B and Katschinski M (1997b). "Insulinotropic activity of incretin hormones in men." *Gastroenterology* **112**: A1186 (Abstract).

Schirra J, Leicht P, Hildebrand P, Beglinger C, Arnold R, Goke B and Katschinski M (1998a). "Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1(7-36)amide in non-insulin dependent diabetes mellitus." *J Endocrinol* **156**(1): 177-86.

Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Goke B and Katschinski M (1998b). "Exendin(9-39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7-36)amide in humans." *J Clin Invest* **101**(7): 1421-30.

Schirra J, Craney C, Nicolaus M, Wank U, Arnold R, Goke B and Katschinski M (2000a). "Endogenous Glukagon-like peptide-1(7-36)amid reduziert die gastrale Perzeption beim Menschen". *DGVS*.

Schirra J, Craney C, Nicolaus M, Wank U, Arnold R, Goke B and Katschinski M (2000a). Endogenous Glukagon-like peptide-1(7-36)amid reduziert die gastrale Perzeption beim Menschen. *DGVS*.

Schirra J, Houck P, Wank U, Arnold R, Goke B and Katschinski M (2000b). "Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans." *Gut* **46**(5): 622-31.

Schirra J, Houck P, Wank U, Arnold R, Goke B and Katschinski M (2000b). "Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans." *Gut* **46**(5): 622-31.

Schirra J, Wank U, Arnold R, Goke B and Katschinski M (2002). "Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans." *Gut* **50**(3): 341-8.

- Sekizawa K, Fukushima T, Ikarashi Y, Maruyama Y, and Sasaki H (1993). "The role of nitric oxide in cholinergic neurotransmission in rat trachea". *Br. J. Pharmacol.*, **110**: 816 - 820.
- Shima Y, Mori M, Harano M, Tsuge H, Tanaka N, and Yamazato T (1998). „Nitric oxide mediates cerulein-induced relaxation of canine sphincter of Oddi“. *Dig Dis Sci*, **43**(3): 547-53
- Sifrim D, Janssens J, and Vantrappen G (1992). "A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus". *Gastroenterology*; **103**(3): 876-82.
- Stanghellini V, Tosetti C, Paternic A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M and Corinaldesi R (1996). "Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia." *Gastroenterology* **110**(4): 1036-42.
- Su YC, Vozzo R, Doran S, Leelakusolvong S, Rayner CK, Chapman IM, Jones KL, and Horowitz M (2001). "Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) on antropyloroduodenal motility and appetite in response to intraduodenal lipid infusion in humans". *Scand J Gastroenterol*; **36**(9): 948-54.
- Sun WM, Doran S, Lingenfelter T, Hebbard GS, Morley JE, Dent J, and Horowitz M (1996). "Effects of glyceryl trinitrate on the pyloric motor response to intraduodenal triglyceride infusion in humans". *Eur J Clin Invest*; **26**(8): 657-64.
- Sun WM, Hebbard GS, Malbert CH, Jones KL, Doran S, Horowitz M, and Dent J (1997). "Spatial patterns of fasting and fed antropyloric pressure waves in humans". *J. Physiol.*; **503**: 455 - 462.

- Sun WM, Doran S, Jones KL, Ooi E, Boeckxstaens G, Hebbard GS, Lingenfelter T, Morley, JE, Dent J, and Horowitz M (1998). "Effects of nitroglycerin on liquid gastric emptying and antropyloroduodenal motility". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; **275**: 1173 - 1178.
- Szurszewski JH (1969). "A migrating electric complex of canine small intestine." *Am J Physiol* **217**(6): 1757-63.
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P and Janssens J (1998). "Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia." *Gastroenterology* **115**(6): 1346-52.
- Tack J (2000). "The physiology and the pathophysiology of the gastric accommodation reflex in man". *Verh K Acad Geneesk Belg*; **62**(3): 183-207; discussion 207-10.
- Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H and Janssens J (2001). "Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia." *Gastroenterology* **121**(3): 526-35
- Takahashi T and Owyang C (1995). "Vagal control of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide release in the regulation of gastric relaxation in rat". *J. Physiol.*, **484**: 481 - 492.
- Thumshirn M, Camilleri M, Choi MG and Zinsmeister AR (1999). "Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha2-adrenergic agents in humans." *Gastroenterology* **116**(3): 573-85.
- Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F, Sternini C, Spelta V, Dionigi P, Barbara G, Stanghellini V, and Corinaldesi R (2000). "Role of nitric oxide- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurones in human gastric fundus strip relaxations". *Br. J. Pharmacol.*; **129**: 12 - 20.

- Torphy TJ, Fine CF, Burman M, Barnette MS, and Ormsbee 3rd HS (1986). "Lower esophageal sphincter relaxation is associated with increased cyclic nucleotide content". *Am J Physiol*, **251**(6 Pt 1): G786-93.
- Tougas G, Anvari M, Dent J, Somers S, Richards D and Stevenson GW (1992). "Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects." *Gut* **33**(4): 466-71.
- Troncon LE, Thompson DG, Ahluwalia NK, Barlow J and Heggie L (1995). "Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy." *Gut* **37**(1): 17-22.
- Troncon LE, Rosa-e-Silva L, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L, Jr and Foss MC (1998). "Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus." *Dig Dis Sci* **43**(7): 1421-9.
- Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, Aanderud S and Berstad A (1998). "Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone." *Scand J Gastroenterol* **33**(3): 236-41.
- Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, and De Laet MH (1992). "Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis". *N. Engl. J. Med.*, **327**: 511 - 515.
- Vanderwinden JM, De Laet MH, Schiffmann SN, Mailleux P, Lowenstein CJ, Snyder SH, Vanderhaeghen JJ (1993). "Nitric oxide synthase distribution in the enteric nervous system of Hirschsprung's disease". *Gastroenterology*. **105**:969-973.

- Vanderwinden JM, Liu H, Menu R, Conreur JL, De Laet MH, and Vanderhaeghen, JJ (1996). "The pathology of infantile hypertrophic pyloric stenosis after healing". *J Pediatr Surg*; **31**(11): 1530-4.
- Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J and Ghooos Y (1977). "The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine." *J Clin Invest* **59**(6): 1158-66.
- Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S., Barrow RK, Snyder SH and Ferris CD (2000). "Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy". *J. Clin. Invest.*; **106**: 373 - 384.
- Wiklund CU, Olgart C, Wiklund NP and Gustafsson LE (1993). "Modulation of cholinergic and substance P-like neurotransmission by nitric oxide in the guinea-pig ileum". *Br. J. Pharmacol.*; **110**: 833 - 839.
- Wiklund CU, Wiklund NP and Gustafsson LE (1993). "Modulation of neuroeffector transmission by endogenous nitric oxide: a role for acetylcholine receptor-activated nitric oxide formation, as indicated by measurements of nitric oxide/nitrite release". *Eur J Pharmacol*; **240** (2-3): 235-42.
- Zerbib F, Bruley Des Varannes S, Scarpignato C, Leray V, D'Amato M, Rozé C, and Galmiche JP (1998). "Endogenous cholecystokinin in postprandial lower esophageal sphincter function and fundic tone in humans". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; **275**: 1266 - 1273

8 LEBENS LAUF

Geburtstag	1. Februar 1973
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	ledig
Schulbildung	
08/1979-06/1983	Grundschule Kaarst
08/1983-06/1992	Albert-Einstein-Gymnasium Kaarst, Abitur
Zivildienst	
10/1992-12/1993	Krankenpflege, Johanna-Etienne-Khs., Neuss
Studium	
04/1994-05/2001	Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg
04/1996	Physikum
04/1997	I. Staatsexamen,
07/1997	USMLE Step I
04/2000	II. Staatsexamen
04/2000-03/2001	PJ, Uni-Klinikum der Universität Marburg
05/2001	III. Staatsexamen
Berufserfahrung	
01/1998-10/2001	Wissenschaftliche Hilfskraft, Pankreaslabor Marburg (Leitung: Prof. M. Katschinski)
11/2001-04/2003	AiP und wissenschaftlicher Mitarbeiter, Medizinische Klinik II (Leitung: Prof. B. Göke), Klinikum Großhadern, München
seit 05/2003	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern
Promotion	
Seit 01/1998	Promotion in der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Innere Medizin der Philipps-Universität-Marburg, PD. Dr. J. Schirra
Seit 11/2001	Weiterführung der Promotion an der Ludwig Maximilian Universität München, PD. Dr. J. Schirra.
Auslandserfahrung	
08/1989-07/1990	San Dieguito High School, USA
07/1999-10/1999	Famulatur Innere Medizin u. Gynäkologie, Tanzania
Sprachkenntnisse	Englisch fließend in Wort und Schrift

München, im Mai 2003

