

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H. D. Becker**

**Der Einfluß viszeraler afferenter
Nervenfasern auf den postoperativen Ileus
bei der Ratte**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Tobias Meile
aus Ruit auf den Fildern
2003**

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. T. Zittel

2. Berichterstatter:

Professor Dr. D. Wilbert

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	4
1.1	Gastrointestinale Motilität	4
1.2	Capsaicin.....	11
1.3	Tachykinine und CGRP	13
1.4	Neuronale Verbindungen.....	16
1.5	Postoperativer Ileus.....	20
1.6	Fragestellungen.....	22
2	TIERE, MATERIAL UND METHODEN.....	23
2.1	Versuchstiere.....	23
2.2	Dehnungsmeßstreifen	23
2.3	Substanzen.....	25
2.4	Implantation der Dehnungsmeßstreifen.....	26
2.5	Versuchsaufbau, Motilitätsmessung und Auswertung der Kurven...	28
2.6	Ileusmodell	32
2.7	Reaktionstest (tail flick Test).....	32
2.8	Versuchsprotokolle	33
2.9	Statistik.....	35

3	ERGEBNISSE	36
3.1	Aufzeichnung von Magen-, Dünn- und Dickdarmmotilität.....	36
3.2	Magenmotilität nach intraperitonealer Vehikel- oder Capsaicingabe (Gruppe 1 - 4)	38
3.3	Postoperative Magenmotilität nach intraperitonealer Vehikel oder Capsaicingabe (Gruppe 1 – 4).....	39
3.4	Reaktionstest (tail-flick-Test)	41
3.5	Gastrointestinale Motilität nach intraluminaler Vehikel- oder Capsaicin-Applikation	42
3.6	Postoperative gastrointestinale Motilität nach intraluminaler Vehikel- oder Capsaicingabe.....	45
3.7	Reaktionstest (tail flick Test).....	48
3.8	Postoperative gastrointestinale Motilität 14 Tage nach intraluminaler Capsaicinvorbehandlung	49
3.9	Beantwortung der Fragen.....	50
4	DISKUSSION	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	61
6	REFERENZEN	63
7	DANKSAGUNG	84
8	LEBENS LAUF	85

1 Einleitung

1.1 Gastrointestinale Motilität

1.1.1 Anatomie

Anatomisch gesehen besteht der Magen aus Fundus, Korpus und Antrum. Funktionell gibt es eine proximale (Kardia, Fundus, proximales Korpusdrittel) und eine distale (mittleres und distales Korpusdrittel, Antrum, Pylorus) Magenregion (Ruppin, 1990). Zum Dünndarm gehören das Duodenum, das Jejunum und das Ileum. Das Kolon bildet sich aus Zökum, Kolon ascendens, transversum und descendens, Sigmoid und Rektum (Vaupel und Ewe, 1995). Histologisch können von innen nach außen folgende Schichten unterschieden werden: Mucosa (Lamina propria mucosa, Lamina muscularis mucosa), Tela submucosa mit Plexus submucosus, Lamina muscularis (innere Ringmuskelschicht, Plexus myentericus, äußere longitudinalle Muskelschicht) und Serosa (Junqueira und Carneiro, 1996).

1.1.2 Motilitätsmuster

Beim gesunden Menschen lassen sich 2 grundlegende gastrointestinale Motilitätsmuster nachweisen: interdigestiv findet sich ein zyklisches Motilitätsmuster mit Phasen unterschiedlicher Kontraktionsaktivität, postprandial kommt es demgegenüber im Magen und Dünndarm zu einer gleichförmigen, kontinuierlichen, motorischen Aktivität.

Interdigestive Motilität

Die Motilität des nüchternen Zustandes (interdigestive Motilität) ist durch ein zyklisches Grundmuster charakterisiert, das sich vom Antrum bis zum Ileum nachweisen läßt. In regelmäßigem Ablauf erfolgen aufeinander eine Phase der motorischen Ruhe (Phase I), eine Phase unregelmäßiger Aktivität (Phase II) und eine kurze Phase regelmäßiger, kräftiger, nach aboral propagierender

Kontraktionen (Phase III). Die Gesamtlänge des motorischen Nüchternzyklus liegt beim Menschen meistens bei 100 – 120 min, es besteht jedoch eine große Schwankungsbreite, so daß auch Zykluslängen von weniger als 60 min oder mehr als 4 Stunden im Rahmen der normalen Schwankungen beobachtet werden. Bei der Ratte ist die Gesamtlänge des Zyklus mit 10 – 12 Minuten deutlich kürzer. Diese zyklische Motilität wird beim Menschen sowohl im Magen als auch im gesamten Dünndarm beobachtet (Code und Marlett, 1975; Reinke et al., 1967; Sarna, 1985; Szurszewski, 1969), sie wird von periodischen Änderungen der sekretorischen Aktivität der Verdauungsdrüsen begleitet (DiMagno et al., 1979; Layer et al., 1988; Vantrappen et al., 1979). Der myoelektrische Motorkomplex entsteht in den interstitiellen Zellen von Cajal (ICC). Sie generieren rhythmische, sogenannte slow wave Potentiale (Thomsen et al., 1998), die als Schrittmacherpotentiale die glatte Muskulatur der Darmwand erregen (Abbildung 1). Die Kontraktionsfrequenz und Propagationsgeschwindigkeit nimmt von oral nach aboral ab und es bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Spezies. Die Schrittmacherpotentiale der ICC sind ständig vorhanden, führen jedoch nur in Kombination mit anderen exzitatorischen Reizen zur Erregung der Muskelzellen und zum Entstehen von sogenannten ‚spike potentials‘. Diese werden über gut leitende Verbindungen zwischen den Muskelzellen, sogenannten Nexus, weitergegeben (Seki und Komuro, 2001). Der Ablauf des Zyklus wird durch das

vegetative Nervensystem und durch gastrointestinale Hormone moduliert (Vaupel und Ewe, 1995).

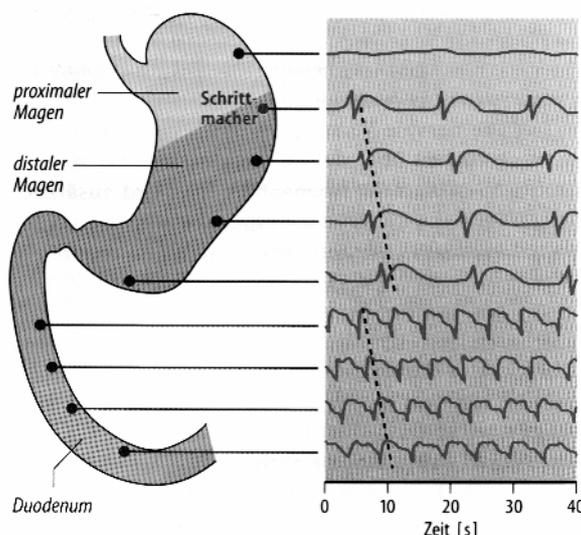


Abbildung 1: Ableitung der slow waves am Magen und Dünndarm. Der proximale Magen ist ohne Potentialwellen. Von der Schrittmacherregion aus wandern slow waves nach aboral. Aus: Vaupel und Ewe, 1995.

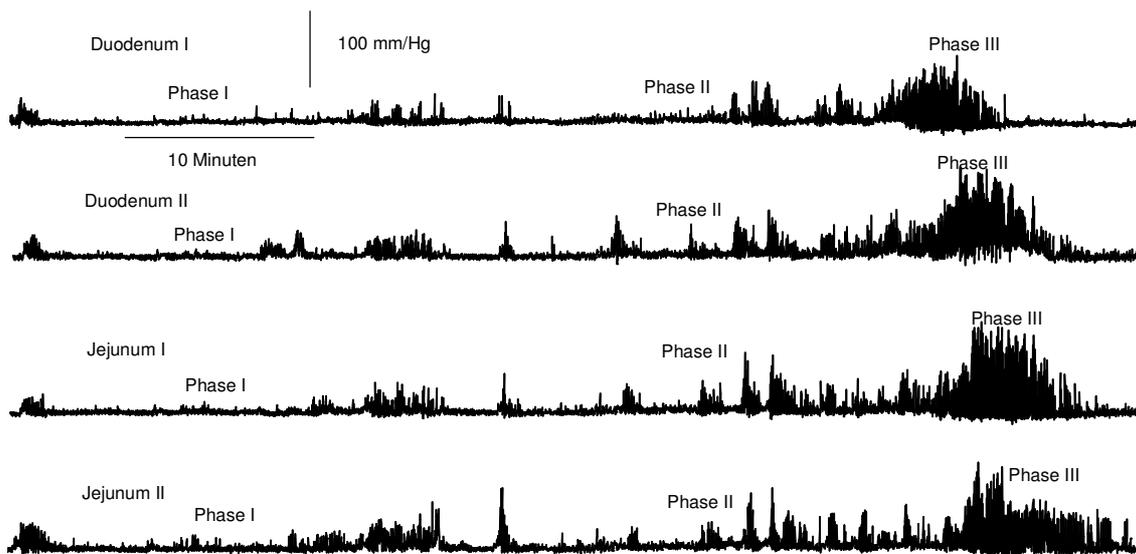


Abbildung 2: Manometrische Ableitung der Nüchternmotilität beim Hund.

MMC-Phasen des Dünndarms (Abbildung 2)

Phase I

Es handelt sich dabei um eine Phase mit vergleichbar geringer motorischer Aktivität. Beim wachen Menschen ist sie nur kurz und umfaßt ca. 5% – 15 % der Zyklusdauer. Im Schlaf ist es jedoch mit 70% - 80 % die vorherrschende Motilitätsform. Bei der Phase I handelt es sich nicht nur um eine Phase motorischer, sondern auch sekretorischer Inaktivität (Layer, 1992).

Phase II

Dies ist die dominante Phase der Nüchternmotilität beim wachen Menschen. Sie nimmt bis zu 80% der Zyklusdauer in Anspruch. Es handelt sich dabei um eine ungerichtete Motilität mit intermittierenden, unregelmäßigen Kontraktionen unterschiedlicher Kraft und Frequenz. Im Schlaf nimmt die Phase II zugunsten von Phase I ab. Parallel zur motorischen Aktivität steigt in Phase II auch die sekretorische Aktivität von Magen, Pankreas und Galle (Layer et al., 1988).

Phase III

In Phase III treten regelmäßige, kräftige Kontraktionen mit maximal möglicher Frequenz auf. Diese entspricht der slow-wave-Frequenz und beträgt beim Menschen somit etwa 3 Kontraktionen pro Minute im distalen Magen, 11 – 12

Kontraktionen pro Minute im proximalen Dünndarm und etwa 8 – 9 Kontraktionen pro Minute im distalen Dünndarm. Jede Kontraktionsfront wandert in aboraler Richtung über den Dünndarm. Die Geschwindigkeit im oberen Bereich beträgt etwa 6 – 8 cm/min und nimmt nach distal bis auf 2 cm/min ab, die meisten Kontraktionen werden über weite Stecken fortgeleitet (Siegle et al., 1990). Die longitudinale und die zirkuläre Muskelschicht kontrahieren und erschlaffen dabei wechselseitig (Sarna, 1993; Wood und Perkins, 1970).

Kolon

Im Kolon gibt es nur zwei verschiedene Motilitätsphasen. Die Bewegungen sind entweder gerichtet oder ungerichtet. Dabei treten die gerichteten Kontraktionen beim Hund etwa alle 7 – 12 Minuten auf (Sarna et al., 1984). Die peristaltischen Wellen sind nicht nur, wie im Dünndarm, nach aboral gerichtet, sondern es tritt auch eine retrograde Peristaltik auf (Sarna, 1985).

Während der Defäkation kommt zu sogenannten „giant migrating contractions“ (Abbildung 3). Ihre maximale Amplitude ist bis zu 2.8 mal so groß wie die maximale Amplitude der normalen Kontraktionen. Diese Riesenkontraktionen wandern über das gesamte Kolon bis zum Anus (Karaus und Sarna, 1987). Beim Menschen ist die motorische Aktivität des Kolons relativ schlecht untersucht. Die bekannten Muster weichen jedoch nicht entscheidend von den beim Hund gewonnenen Erkenntnissen ab (Bassotti et al., 2001).

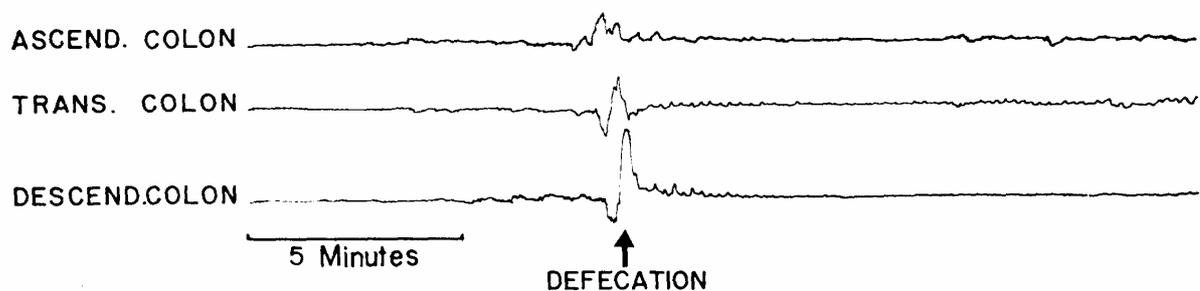


Abbildung 3: Giant migrating contraction im Kolon des Hundes, aufgezeichnet mit Dehnungsmeßstreifen während der Defäkation.

Digestive Motilität

Das digestive Aktivitätsmuster ist durch eine gleichförmige, während der gesamten postprandialen Periode anhaltende Abfolge von Kontraktionen unregelmäßiger Frequenz und unterschiedlicher Amplitude charakterisiert (Abbildung 4 + 5). Dieses Kontraktionsmuster läßt sich sowohl im Magenantrum als auch im gesamten Dünndarm nachweisen. Demgegenüber lassen sich manometrisch im Magenfundus keine phasischen Kontraktionen, sondern langsame Änderungen der Wandspannung, sogenannte tonische Kontraktionen, nachweisen (Vaupel und Ewe, 1995).

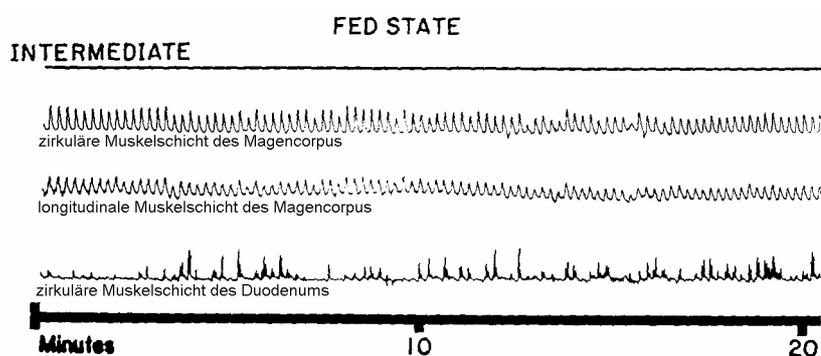


Abbildung 4: Digestive Motilität des Hundes, 30 Minuten nach Fütterung mit einer Dose Hundefutter. Aufgezeichnet mit Dehnungsmeßstreifen (Reinke et al., 1967).

Magen

Der proximale Magenabschnitt hat eine Reservoirfunktion. Im Magen verweilt der Speisebrei 1 – 5 Stunden. Beim Eintritt der Nahrung paßt er sich zunächst dem steigenden Volumen durch Erschlaffung seiner Muskulatur an. Dieser Anpassungsvorgang besteht aus zwei Phänomenen: der rezeptiven Relaxation (Cannon und Lieb, 1911) und der gastraln Akkommodation (Stadaas, 1975; Stadaas, 1980). Die rezeptive Relaxation wird durch den Schluckakt ausgelöst und verhindert den plötzlichen Druckanstieg nach Eintritt des Speisebolus in den Magen. Während der postprandial rasch einsetzenden Magensekretion paßt sich der proximale Magen durch zunehmende Erschlaffung (Akkommodation) dem steigenden intragastraln Volumen an (Cannon und Lieb, 1911; Stadaas, 1975; Stadaas, 1980).

Nach rezeptiver Relaxation und Akkommodation kontrahiert sich der proximale Magen zunehmend (Azpiroz und Malagelada, 1985). Es entsteht so ein gastroduodenales Druckgefälle, das zur Entleerung der flüssigen Phase des Mageninhaltes wesentlich beiträgt (Strunz und Grossman, 1978). Die Füllung des Magens mit einer festen Mahlzeit stimuliert das Antrum zu phasischen Kontraktionen, die zu einer intraluminalen Druckerhöhung bis über 100 mmHg führen können. Diese ringförmigen peristaltischen Wellen treiben den Mageninhalt wiederholt gegen den sich koordiniert schließenden Pylorus, wobei feste Partikel zerrieben, zerkleinert und – begünstigt durch die gleichzeitige Einwirkung von Magensäure und Pepsin – in eine Suspension kleinster Partikelchen überführt werden (antrale Mühle). Unterschreitet deren Größe einen Durchmesser von ca. 1 mm, so ist die Austreibung dieser Partikel mit der flüssigen Komponente des Mageninhalts über eine Steigerung des Fundustonius möglich; demgegenüber werden größere Bestandteile immer wieder in den Magen zurückbefördert (Layer, 1992).

Dünndarm

Im Gegensatz zum Magen kontrahiert sich der Dünndarm während der digestiven Phase mit einer deutlich höheren Frequenz. Dabei treten zwei typische Kontraktionsschemata auf (Abbildung 5).

Die propulsive Peristaltik ist weitgehend für den oral-aboralen Transport des Chymus verantwortlich. Durch Reizung von Dehnungsrezeptoren relaxiert die Ringmuskulatur des Dünndarms distal des Bolus und kontrahiert unmittelbar proximal davon. Hierfür sind kurze Nervenschaltkreise des enterischen Nervensystems verantwortlich (Waterman et al., 1994). Diese propulsive Peristaltik setzt sich über kurze Abschnitte der Darmwand hinweg (Vaupel und Ewe, 1995).

Durch die nichtpropulsive Peristaltik wird der Speisebrei mit Verdauungssäften durchmischt. Der Darm macht dabei Segmentations- und Pendelbewegungen. Segmentation bedeutet gleichzeitige Kontraktion der Ringmuskulatur eng benachbarter Bereiche. Da die Frequenz der Kontraktionen

von oral nach aboral abnimmt, wird der Darminhalt auch durch die nichtpropulsive Peristaltik langsam nach distal transportiert (Layer, 1992; Vaupel und Ewe, 1995).

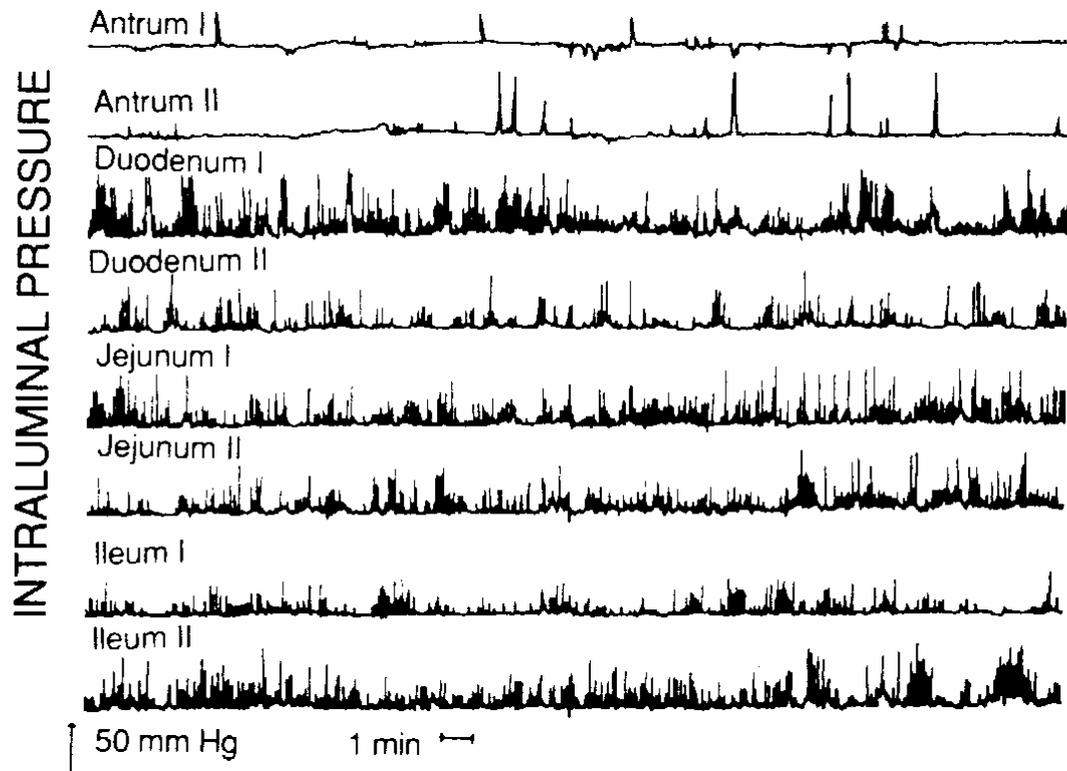


Abbildung 5: Manometrische Ableitung der postprandialen gastrointestinalen Motilität beim Menschen (Layer, 1992).

Kolon

Man kann die digestive Motilität des Kolons in zwei Abschnitte unterteilen. Die frühpostprandiale Motilität (0 – 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme) und die spätpostprandiale Motilität (2 – 8 Stunden nach Nahrungsaufnahme). Die Nahrungszufuhr unterbricht den „Colonic myoelectric migrating complex“ nicht, sie verlängert aber dessen Zykluszeit. In der frühpostprandialen Phase kommt es zu einer verlängerten Kontraktionsdauer im distalen Kolon, in der spätpostprandialen Phase läßt sich im gesamten Kolon eine verlängerte Kontraktionszeit feststellen (Sarna und Lang, 1989).

1.1.3 Regulationsmechanismen

Es gibt zahlreiche Faktoren, die die gastrointestinale Motilität beeinflussen. Dabei übt das enterische Nervensystem eine autonome Funktion aus, da praktisch alle motorischen Programme des Darms auch nach Dünndarmtransplantation erhalten bleiben (Levard et al., 1994; Mousa et al., 1998; Quigley et al., 1990; Sarr, 1996; Sarr und Duenes, 1990). Jedoch wirken sowohl extrinsische Nervenfasern als auch Hormone und andere Mediatoren modulierend auf die Motilität ein.

1.2 Capsaicin

1.2.1 Allgemeines

Capsaicin ist im roten Pfeffer der Familie *Capsicum* enthalten, es ist seit langem als stark hautirritierender Stoff bekannt (Abbildung 6). N. Jancsó entdeckte Mitte des 20. Jahrhunderts, daß Capsaicin eine bestimmte Gruppe sensorischer Neurone ausschaltet, die afferenten C-Fasern (Szolcsanyi et al., 1975). Seither ist Capsaicin ein wertvolles Werkzeug moderner Wissenschaft geworden (5617 Medline Zitate bis Oktober 2001).

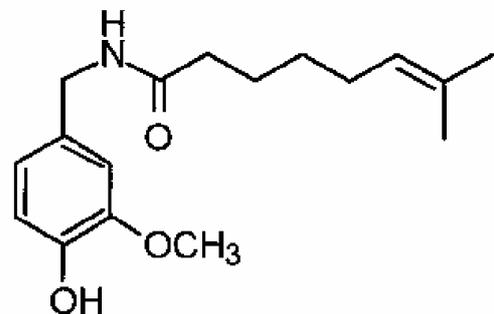


Abbildung 6: Strukturformel von Capsaicin.

1.2.2 Capsaicin-Rezeptoren

Im Jahre 1997 wurde ein VR1 genannter Vanilloid-Rezeptor geklont (Caterina et al., 1997). Dieser Rezeptor funktioniert als ein molekularer Integrator von schmerzhaften chemischen und physikalischen Stimuli, unter anderem Hitze über 48°C oder niedriger pH-Wert. Vermutlich öffnet Hitze den VR1-Kanal, Capsaicin senkt die Rezeptorschwelle ab. Dadurch reicht schon Raumtemperatur aus, um den Kanal zu öffnen (Tominaga et al., 1998; Welch et al., 2000). Es existieren mehrere verschiedene Splice-Varianten des VR1-Rezeptors (Xue et al., 2001)

Ein weiterer Vanilloid-Rezeptor ist der SIC. Dieser Rezeptor konnte ebenfalls geklont werden. Hypertone Lösungen führen zu einer Öffnung des an den Rezeptor gekoppelten unspezifischen Kationenkanals (Schumacher et al., 2000; Suzuki et al., 1999). Der SIC-Rezeptor (stretch-inactivated ion channel) besitzt große strukturelle Homologie mit dem VR1, wird jedoch von einem anderen Gen kodiert (Xue et al., 2001).

Der Exzitation von sensiblen Neuronen durch Vanilloide folgt ein refraktärer Zustand, während dessen die Neuronen weder durch Vanilloide, noch durch andere Reize, wie z.B. schmerzhafte Hitze, mechanischen Druck, endogene (Histamin, Bradykinin) oder exogene Mediatoren erregbar sind (Jancsó, 1949).

Durch Vanilloide werden die Neurotransmitterspeicher der Nervenzelle entleert (Buck und Burks, 1986; Holzer, 1991) (Tabelle 1). Studien konnten außerdem nachweisen, dass Capsaicin den intraaxonalen Transport von Makromolekülen blockiert (Gamse et al., 1982; Miller et al., 1982; Taylor et al., 1984). Unter anderem ist davon auch der axonale Transport von Substance P und von Neurokinin A betroffen (Gilchrist et al., 1991). Capsazepin ist ein kompetitiver Antagonist am Vanilloid-Rezeptor und blockiert die Wirkung von Capsaicin (Dray, 1992).

1.2.3 Capsaicin-sensitive Nervenbahnen

Bei Capsaicin sensitiven Neuronen handelt es sich im Wesentlichen um peptiderge, unmyelinisierte C-Fasern. Diese sind primäre sensorische Neurone mit kleinem Durchmesser ($< 50 \mu\text{m}$). Von den sensorischen Neuronen sind v.a. Substance P-haltige Neurone Capsaicin-sensitiv (Holzer, 1991). Nicht alle primären sensorischen Neurone sind sensibel gegenüber Capsaicin, es gibt auch kleinere Neuronenpopulationen mit einem Zelldurchmesser von über $50 \mu\text{m}$, die Vanilloidrezeptoren besitzen. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Neurone vom δ -Typ, wie sie z.B. im Zahnfleisch vorkommen (Ikeda et al., 1997). Somit sind den Vanilloidrezeptor exprimierende sensible Neurone eine heterogene Gruppe, die sich aber zu über 95% aus Neuronen mit afferenten C-

Fasern rekrutiert (Holzer, 1988; Holzer, 1991; Holzer und Maggi, 1998; Szolcsanyi und Bartho, 1982).

Tabelle 1: Durch Stimulation des Vanilloidrezeptors freigesetzte Mediatoren.

Neuropeptide	Arginine vasopressin Bombesin/gastrin-releasing peptide CGRP CCK Dynorphin Eledoisin Galanin NKA Somatostatin Substance P VIP
--------------	---

Capsaicin kann sowohl reversible, als auch irreversible neurotoxische Wirkungen an den betroffenen Neuronen entfalten. Werden neugeborene Ratten mit Capsaicin behandelt, so kommt es zu einer lebenslang anhaltenden Ablation der afferenten C-Fasern. Werden die Tiere erst im Erwachsenenalter mit Capsaicin behandelt, so hält der Effekt nur für Tage bis Wochen an (Gamse, 1982).

1.3 Tachykinine und CGRP

1.3.1 Tachykinine

Zu den Tachykininen gehören eine Reihe von Peptiden, die alle die Aminosäuresequenz Phe-X-Gly-Leu-Met am N-terminalen Ende besitzen. X steht hier für eine aromatische (Phe oder Tyr) oder hydrophobe (Val oder Ile) Aminosäure. Bei Säugetieren konnten bisher folgende Tachykinine identifiziert werden: Substance P (SP), Neurokinin A (NKA), Neuropeptide B (NKB), Neuropeptide K (NPK) und Neuropeptide γ (NP γ) (Maggi et al., 1993b; Regoli et

al., 1994). SP und NKA sind bei der Ratte mit etwa 90% die prädominanten Formen (Sternini et al., 1989), aber auch NKB wurde im Magen-Darm-Trakt der Ratte nachgewiesen (Yunker et al., 1999).

Bisher wurden drei Tachykininrezeptoren (NK=Neurokinin; NK₁, NK₂, NK₃) pharmakologisch charakterisiert. Alle besitzen sieben transmembranöse Domänen und sind über G-Proteine an den Phosphoinositol-Signaltransduktionsweg geknüpft (Nakanishi, 1991). Die Aminosäuresequenz und Struktur der Tachykininrezeptoren unterscheidet sich punktuell zwischen verschiedenen Spezies (Regoli et al., 1994). Die Tachykinine weisen verschiedene Affinitäten zu den Neurokininrezeptoren auf (Tabelle 2).

Tabelle 2: Rezeptoraffinität verschiedener Tachykinine (Holzer-Petsche, 1995).

Substance P	NK ₁ > NK ₂ > NK ₃
NKA	NK ₂ > NK ₃ > NK ₁
NKB	NK ₃ >> NK ₂ ≈ NK ₁

Rezeptorlokalisierung

NK₁-Rezeptoren konnten im Plexus myentericus des gesamten Darms und im Plexus submucosus von Dün- und Dickdarm gefunden werden. Die NK₁-Rezeptoren der glatten Muskulatur befinden sich vermutlich auf den interstitiellen Zellen von Cajal des Dünndarms (Maggi et al., 1990; Portbury et al., 1996). NK₂-Rezeptoren kommen nur auf den Muskelzellen der Darmwand vor (Maggi et al., 1990; Maggi et al., 1994). NK₃-Rezeptoren sind auf den Somata und Axonen myenterischer Motoneurone zu finden (Maggi et al., 1990; Maggi et al., 1993a; Maggi et al., 1994).

Wirkungen der Tachykinine

NK₁- und NK₂-Rezeptorenagonisten führt zu einer Verzögerung der Magenentleerung, während NK₁- und NK₃-Rezeptoragonisten den Dünndarmtransit erhöhen (Chang et al., 1999). Die Amplitude und Frequenz der phasischen Kontraktionen des Kolons werden initial durch Substance P

erhöht. Etwa 3 – 5 Minuten später kommt es zu einer Inhibition der Motilität des Kolons. NK₂-Rezeptoragonisten lösen eine tonische Kontraktion des Kolons aus. Die Amplitude und Frequenz der Motilität bleibt konstant (Lecci et al., 1997).

1.3.2 Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)

CGRP ist ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Peptid, von dem zwei molekulare Formen existieren. Die α Form, die durch alternatives Splicing des α -CGRP/Calcitonin Gens entsteht, und die β Form, die vom β -CGRP-Gen kodiert wird. Sie unterscheiden sich beim Menschen nur durch drei Aminosäuren (L' Heureux et al., 2000). Im Magen-Darm-Trakt wird α -CGRP hauptsächlich von extrinsischen afferenten Neuronen und β -CGRP hauptsächlich von intrinsischen enterischen Neuronenpopulationen exprimiert (Mulderry et al., 1988). Die Peptidsequenz unterscheidet sich geringfügig zwischen verschiedenen Spezies (Eysselein et al., 1991). CGRP ist in afferenten Neuronen häufig mit Substance P kolokalisiert (Gibbins et al., 1985)

CGRP-Rezeptoren

Bisher konnten zwei CGRP-Rezeptorsubtypen identifiziert (Egerton et al., 1995) und kloniert werden (Aiyar et al., 1996). Der CGRP1-Rezeptor scheint zur Familie der G-Proteine zu gehören und führt intrazellulär zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration (Aiyar et al., 1996). Für einen nicht weiter charakterisierten Rezeptor wurde auch eine Erhöhung der Phospholipase C-Aktivität und des intrazellulären Ca²⁺ Spiegels beschrieben (Drissi et al., 1999; Sun und Benishin, 1995). Vermutlich werden cardiovaskuläre CGRP-Effekte vom CGRP2-Rezeptor vermittelt und gastrointestinale überwiegend durch den CGRP1-Rezeptor (L' Heureux et al., 2000)

Wirkung

Am vaskulären System führt CGRP zur Vasodilatation und hat ausgedehnte chronotrope und inotrope Effekte am Herzen (Bell und McDermott, 1996). Im Magen-Darm-Trakt reduziert CGRP die Muskelaktivität von *in vitro*

Präparationen (Sun und Benishin, 1991; Takaki et al., 1989) und verzögert die Magenentleerung *in vivo* (Raybould et al., 1988). Es vermindert die Magensäure- (Tache et al., 1984), Pankreasenzym- (Li et al., 1998) und Bikarbonatsekretion (Lenz und Brown, 1990; Lenz et al., 1989).

1.4 Neuronale Verbindungen

Die neuronalen Strukturen zur Regulation des Magen-Darm-Traktes sind überaus komplex. Sie werden vor allem vom enterischen Nervensystem gebildet, zusätzlich ist das vegetative Nervensystem mit Sympathikus und Parasympathikus beteiligt.

Die Zellkörper der ein Netzwerk bildenden Neurone des enterischen Nervensystems liegen im Plexus myentericus (Auerbach) und im Plexus submucosus (Meißner). Die efferenten Fasern des Plexus myentericus enden an den glatten Muskelzellen der Längs- und Ringmuskulatur und beeinflussen den Muskeltonus und die Kontraktionen. Der Plexus submucosus steuert vorwiegend die sekretorischen Funktionen der Epithelzellen. Afferente Fasern beider Plexus nehmen sensible Impulse aus Mukosa, Muscularis und Serosa auf. Sympathikus und Parasympathikus wirken modulierend auf das enterische Nervensystem. Im Wesentlichen fördert der Parasympathikus Motilität und Sekretion, der Sympathikus übt einen hemmenden Einfluß aus und führt zu einer Abnahme der Durchblutung des Darms, steigert aber den Tonus der gastrointestinalen Sphinkteren. Parasympathische Fasern aus dem Hirnstamm innervieren den Ösophagus, Magen, Dünndarm, proximalen Dickdarm, die Leber, Gallenblase und das Pankreas. Die parasympathischen Fasern aus dem Sakralabschnitt des Rückenmarks versorgen das Kolon descendens, das Sigmoid, das Rektum und die Analregion. Die präganglionären Neurone enden in den Ganglien der intramuralen Plexus des Magen-Darm-Kanals bzw. in den intraparenchymalen Ganglien der Speicheldrüsen und der Leber. Die präganglionären Fasern des Sympathikus für den Gastrointestinaltrakt stammen aus dem 5. bis 12. Thorakal- sowie dem 1. bis 3. Lumbalsegment und werden in den prävertebralen Ganglien umgeschaltet. Viele postganglionäre

sympathische Neurone projizieren auf Blutgefäße des Gastrointestinaltrakts. Die Sensoren der viszeralen Afferenzen liegen in den Organen und messen den Füllungszustand des Darms (Mechanorezeptoren) oder registrieren chemische und noxische Reize. Bei den viszeralen Afferenzen handelt es sich vorwiegend um dünne marklose Neurone der Gruppe IV (C-Fasern) mit einer durchschnittlichen Leitungsgeschwindigkeit von unter 2,5 m/s (Vaupel und Ewe, 1995). Abbildung 7 und Abbildung 8 geben einen Überblick über neuronale Verschaltungen und deren chemische Kodierung in der Magen- und Darmwand.

Magen

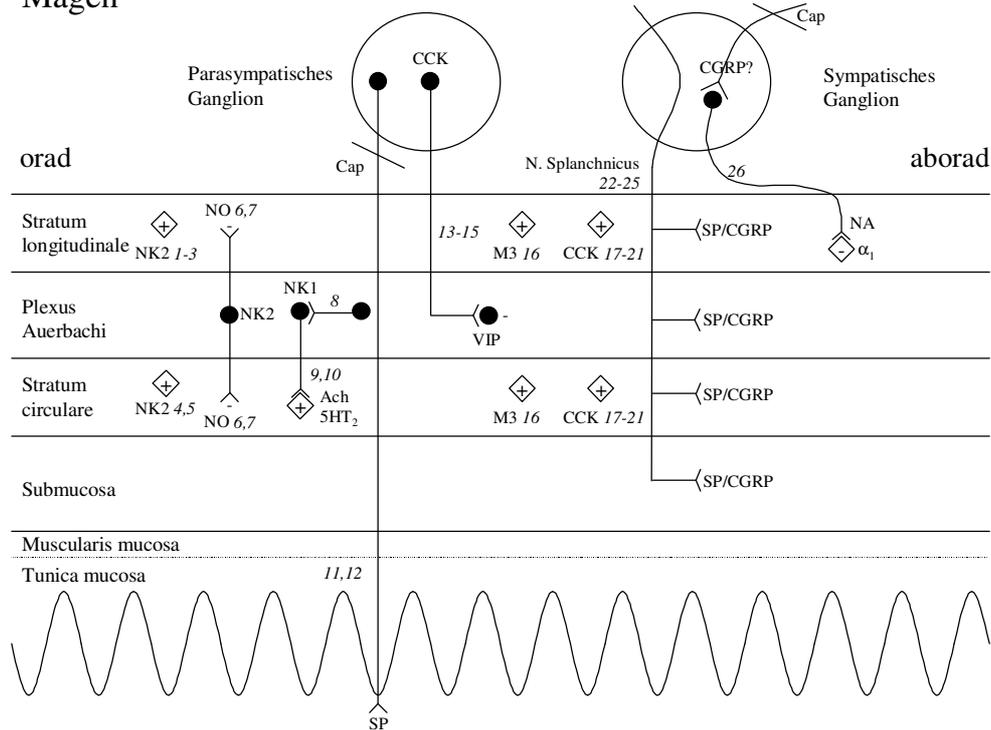


Abbildung 7: Ausgewählte Neuronenverbindungen und deren chemische Kodierung in der Magenwand

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| 1) (Burcher et al., 1986) | 14) (Forster et al., 1991) |
| 2) (Burcher et al., 1993) | 15) (Liddle et al., 1989) |
| 3) (Mussap und Burcher, 1993) | 16) (Oberdisse, 1997) |
| 4) (Holzer-Petsche et al., 1987) | 17) (Takahashi et al., 1991) |
| 5) (Holzer-Petsche, 1991) | 18) (Hanyu et al., 1990) |
| 6) (Stroff et al., 1996) | 19) (Hanyu et al., 1991) |
| 7) (Lippe et al., 1993) | 20) (Rushakoff et al., 1987) |
| 8) (Sternini et al., 1995) | 21) (Liddle et al., 1985) |
| 9) (Lidberg et al., 1985) | 22) (Holzer und Holzer-Petsche, 1997) |
| 10) (Holmgren et al., 1985) | 23) (Minagawa et al., 1984) |
| 11) (Renzi et al., 1988) | 24) (Green und Dockray, 1988) |
| 12) (Hayashi et al., 1996) | 25) (Hayashi et al., 1982) |
| 13) (Forster et al., 1990) | 26) (Budgell und Suzuki, 2000) |

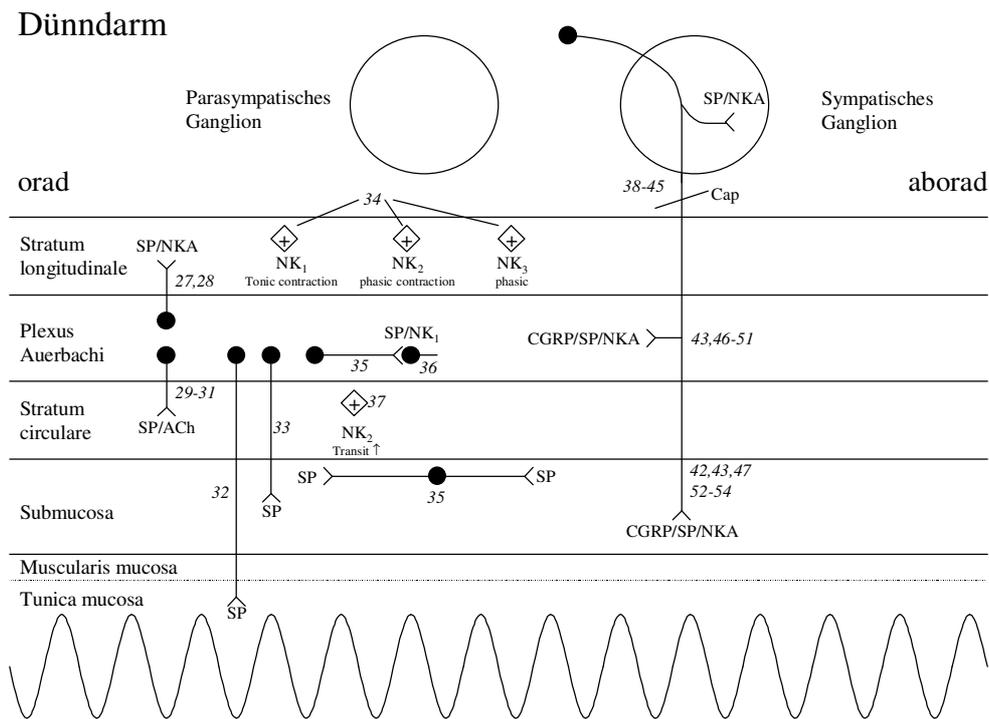


Abbildung 8: Ausgewählte Neuronenverbindungen und deren chemische Kodierung in der Dünndarmwand.

- | | | | |
|-----|-------------------------------|-----|-------------------------------|
| 27) | (Shuttleworth et al., 1991) | 48) | (Lindh et al., 1989) |
| 28) | (Furness et al., 1992) | 49) | (Matthews und Cuello, 1984) |
| 29) | (Costa et al., 1981) | 50) | (Sharkey et al., 1984) |
| 30) | (Messenger und Furness, 1990) | 51) | (Ekblad et al., 1987) |
| 31) | (Steele et al., 1991) | 52) | (Lee et al., 1985) |
| 32) | (Song et al., 1991) | 53) | (Kirchgessner et al., 1988) |
| 33) | (Messenger, 1993) | 54) | (Sternini und Anderson, 1992) |
| 34) | (Willis et al., 1993) | | |
| 35) | (Ekblad et al., 1987) | | |
| 36) | (Sternini et al., 1995) | | |
| 37) | (Tramontana et al., 1994) | | |
| 38) | (Furness et al., 1982) | | |
| 39) | (Hayashi et al., 1982) | | |
| 40) | (Minagawa et al., 1984) | | |
| 41) | (Papka et al., 1984) | | |
| 42) | (Gibbins et al., 1987) | | |
| 43) | (Su et al., 1987) | | |
| 44) | (Bartho und Holzer, 1985) | | |
| 45) | (Holzer, 1991) | | |
| 46) | (Lindh et al., 1983) | | |
| 47) | (Lindh et al., 1988) | | |

1.5 Postoperativer Ileus

Das Wort Ileus stammt von dem griechischen Wort ειλειν (eilein) ab, was in etwa „zusammendrängen, einschließen“ bedeutet. Beim Ileus liegt eine Störung der Darmpassage infolge Darmlähmung oder Darmverschluss vor (Hildebrandt, 1994). Die Hemmung der gastrointestinalen Motilität nach chirurgischen Eingriffen wird als postoperativer Ileus bezeichnet (Vaupel und Ewe, 1995), er wird vor allem durch Laparotomie und intraabdominelle Eingriffe ausgelöst, kann jedoch auch nach extraabdominellen Operationen auftreten (Livingston und Passaro, 1990).

1.5.1 Pathophysiologie

Schon Anfang des Jahrhunderts wurde festgestellt, daß der postoperative Ileus durch die Nn. splanchnici mitverursacht wird. Meltzer et al. hatten in ihren Experimenten festgestellt, daß ein Ileus nur bei intakten Nn. splanchnici auftritt (Cannon und Murphy, 1907; Meltzer und Auer, 1907). Bei Hunden ist der postoperative ileus nach Sympathektomie deutlich reduziert (Douglas und Mann, 1941). Ebenso spielen ein erhöhter Tonus des sympathischen Nervensystems und die Noradrenalinausschüttung in der Darmwand eine wichtige Rolle beim postoperativen Ileus (Dubois et al., 1975; Dubois et al., 1974; Dubois et al., 1973). Eine Blockade der α - und β -Adrenorezeptoren mit Phentolamin und Propranolol verhinderte am Magen des Hundes das postoperative Verschwinden der myoelektrischen Bursts, zeigte jedoch am Dünndarm keine Wirkung (Smith et al., 1977).

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des postoperativen Ileus spielen wahrscheinlich Neuropeptide wie CGRP (Zittel et al., 1998b; Zittel et al., 1994a), Substance P (Cullen et al., 1994) und Stickstoffmonoxid (Huge et al., 1998a; Kalff et al., 2000).

Postoperativ kommt es nach wenigen Stunden zu inflammatorischen Prozessen in der Darmwand. Bei Untersuchungen an der Ratte konnte Klaff 1998 postoperativ eine Vermehrung der aktivierten Phagozyten in der

Darmwand nachweisen. Zusätzlich fand er eine gesteigerte Zahl von Neutrophilen, Makrophagen, Monozyten, Dentritischen Zellen, Killerzellen, Mastzellen und T-Zellen in der Darmwand (Kalff et al., 1998). In einer nachfolgenden Studie konnte auch gezeigt werden, daß die Einwanderung von Entzündungszellen durch NO beeinflusst wird. Die Darmwand von iNOS (induzierbare nitric oxide synthase) Knockout-Mäusen war postoperativ zu 81% weniger von Neutrophilen infiltriert als die des Wildtyps (Kalff et al., 2000).

1.5.2 Klinik

Der postoperative Ileus betrifft zwar alle Abschnitte des Darm, jedoch erholt sich der Dünndarm in der Regel schnell. Magen und Dickdarm benötigen mehr Zeit zur Restitutio und bestimmen in der Regel das klinische Bild (Tabelle 3).

Tabelle 3: Dauer es postoperativen Ileus in den verschiedenen Darmabschnitten. (Resnick et al., 1997)

Magen	1-2 Tage
Dünndarm	bis zu 24 Stunden
Kolon	3-5 Tage

Hierzu gehören Stuhl- und Windverhalt, Nausea, Erbrechen und ein pralles Abdomen. Der postoperative Ileus wird meist durch fehlende Darmgeräusche, oder ausbleibenden Stuhlgang diagnostiziert. Bei der klinischen Untersuchung stellt man in der Regel keine Abwehrspannung fest, auskultatorisch sind die Darmgeräusche reduziert oder abwesend. Die Abdomenleeraufnahme zeigt Spiegelbildung (Hildebrandt, 1994).

1.5.3 Kosten

Durch postoperative Atonie des Gastrointestinaltraktes entstehen allein in den USA jährlich zusätzliche Kosten von geschätzten \$1.500 pro chirurgischem Eingriff, oder insgesamt geschätzte \$750.000.000 pro Jahr.

Es besteht erheblicher Forschungsbedarf auf diesem Gebiet, um bei Patienten die Phase des postoperativen Ileus zu verkürzen. Dadurch wird eine

Abnahme der Ileussymprome und ein schnellerer Kostaufbau erhofft, was zu kürzeren Liegezeiten im Krankenhaus und damit zu reduzierten Kosten führen könnte (McFadden und Zinner, 1994).

1.6 Fragestellungen

1. Wie beeinflusst die intraperitoneale Injektion von Capsaicin die Magenmotilität?
2. Wie beeinflusst eine Vorbehandlung mit intraperitonealem Capsaicin (Ausschaltung viszeraler Afferenzen des Peritoneums) die postoperative Magenmotilität?
3. Verlängert intraperitoneales Capsaicin in den von uns verwendeten Dosierungen die Reaktionszeit im tail-flick-Test?
4. Wie beeinflusst eine Capsaicin-Infusion in das Zökum die Motilität des Gastrointestinaltraktes?
5. Wie beeinflusst eine Vorbehandlung des Zökums mit Capsaicin (Ausschaltung mukosaler und submukosaler viszeraler Afferenzen) die postoperative gastrointestinale Motilität (Ileusmodell mit Manipulation des Zökums)?
6. Verlängert eine Capsaicin-Infusion in das Zökum die Reaktionszeit im tail-flick-Test?
7. Ist 14 Tage nach Vorbehandlung des Zökums mit Capsaicin noch eine postoperativ veränderte Motilität nachweisbar?

2 Tiere, Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Die Versuche wurden an 65 männlichen Sprague-Dawley Ratten (Charles River, Kisslegg) durchgeführt. Das Durchschnittsgewicht lag bei 305 ± 5 g. Die Tiere wurden vor der Operation paarweise, nach der Operation einzeln in durchsichtigen Polycarbonkäfigen der Größe 60 x 30 cm auf staubfreiem Weichholzstreu gehalten. Die Raumtemperatur betrug konstant 22 ± 1 °C, die Beleuchtung erfolgte mit künstlichem Licht im zwölf-Stunden-Rhythmus (Licht an von sechs Uhr morgens bis sechs Uhr abends). Gefüttert wurde gepreßtes Standardtrockenfutter (Fa. Sniff, Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland) ad libitum.

Die Genehmigung zur Durchführung von Tierversuchen nach § 8, Abs. 1 des Tierschutzgesetzes wurde durch das Regierungspräsidium Tübingen mit Votum der Tierschutzkommission erteilt. Die allgemeinen Richtlinien für die Pflege und den Umgang mit Labortieren sind während der ganzen Versuchszeit mit großer Sorgfalt eingehalten worden.

Den Tieren wurde nach Anlieferung mindestens drei Tage Zeit zur Erholung und Akklimatisierung gegeben. Vor der Operation waren sie 16 Stunden nüchtern bei uneingeschränktem Zugang zu Wasser.

2.2 Dehnungsmeßstreifen

Funktionsweise

Dehnungsmeßstreifen ändern ihren Widerstand innerhalb bestimmter Grenzen proportional zur einwirkenden Kraft, wobei eine Zunahme der Krafteinwirkung eine Zunahme des elektrischen Widerstandes bedingt. Bei entsprechender Verschaltung erlaubt dies eine Kraftmessung (Abbildung 9).

Wheatstone Brücke

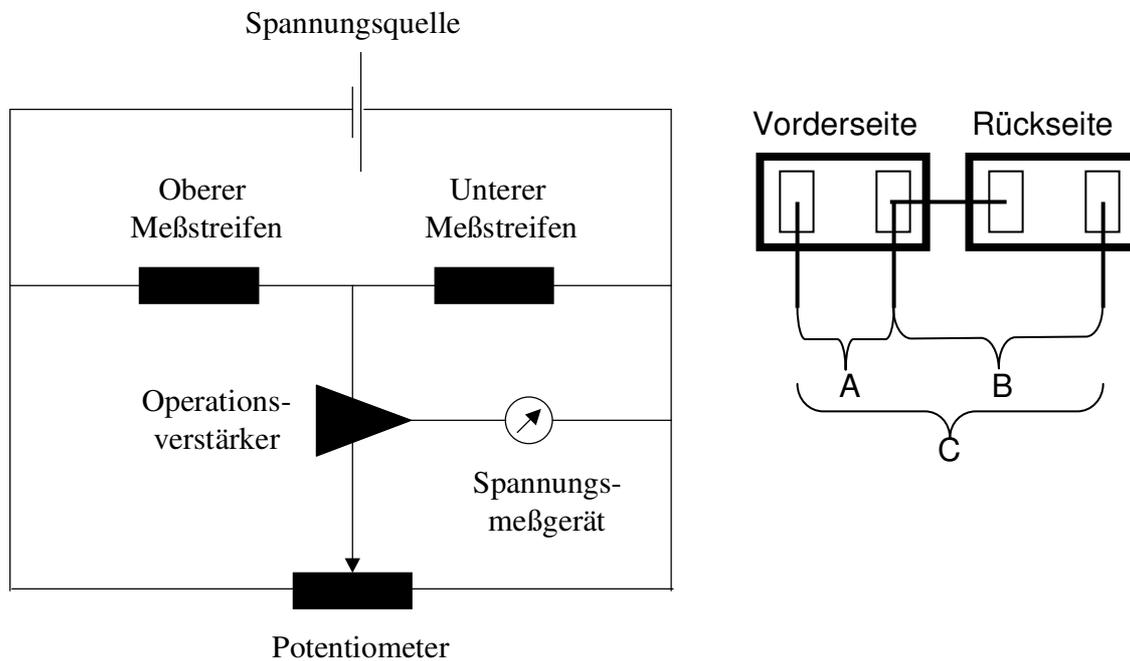


Abbildung 9: Schaltschema einer Wheatstone-Brücke und interne Verschaltung des Meßstreifens.

Die beiden Dehnungsmeßstreifen sind gegenläufig miteinander verklebt. Bei Krafteinwirkung auf den Meßstreifen nimmt der elektrische Widerstand im oberen Teil zu, während er im unteren abnimmt und umgekehrt. Der Gesamtwiderstand des Meßstreifens bleibt konstant. Die gemessenen Spannungsunterschiede werden mit einem Operationsverstärker verstärkt und können registriert werden.

Motilitätsmessung mit Dehnungsmeßstreifen

Die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes erzeugt bei Kontraktion der Längsmuskulatur eine Längenabnahme, bei Kontraktion der Ringmuskulatur eine Abnahme des Durchmessers der Darmwand. Es handelt sich bei der Motilitätsmessung mit Dehnungsmeßstreifen um eine etablierte Methode zur Erfassung von Kontraktionen des Darmes (Bueno et al., 1981; Ehrlein, 1980; Huge et al., 1998a; Huge et al., 1998b; Woods et al., 1978). Je nach

Ausrichtung des Meßstreifens können die Kontraktionen der Longitudinal- oder der Quermuskulatur gemessen werden.

Herstellung der Dehnungsmeßstreifen

Zwei Miniatur-Meßstreifen (Typ EA-06-062 DN-350 E, Fa. Measurements Group, Raleigh, NC, USA Größe 3 x 4 mm) wurden unter einem Aufsichtsmikroskop bei 25-facher Vergrößerung deckungsgleich auf ihren Rückseiten mit Tetrahydrofuran (M-Bond 610-E; Fa. Measurements Group) zusammengeklebt. Danach wurden sie auf eine Metallform gespannt (Durchmesser: Magen 1 cm, Darm: 0,7 cm) und zum Aushärten für zwei Stunden in einen Wärmeschrank bei 180°C gestellt. Anschließend wurden die Kleberreste mit einem Lösungsmittel (RSK-2 Rosin Solvent, Fa. Measurements Group) entfernt und die Lötstellen mit einem Radierstift gereinigt, um die entstandene Oxidschicht zu beseitigen. Drei mit Teflon isolierte Kupferdrähte (0,127 mm Durchmesser, 30 cm lang, Fa. Measurements Group) wurden an die Kontaktstelle der Dehnungsmeßstreifen angelötet und die Lötunkte mit Epoxydharz (M-Bond 43 B-E, Fa. Measurements Group) abgedeckt. Anschließend wurden die Meßstreifen in Silikonpaste (Fa. Wacker, München) zwischen zwei dakronverstärkten Silikonfolien (Stärke 0,178 mm, Fa. Silastic, Dow Corning, Midland, MI, USA) in ihre endgültige Form eingebettet und nach 24 Stunden auf ihre Endgröße von 5 x 7 mm zugeschnitten. Zum Schluß wurden die drei Kabel miteinander verflochten, um eine höhere Zug- und Bruchfestigkeit zu gewährleisten. Vor dem Einsatz wurde eine Qualitätskontrolle durchgeführt. Nur Meßstreifen mit Widerstandswerten von $A/B = 350 \pm 1 \Omega$ und $C = 700 \pm 1 \Omega$ wurden für Versuche verwendet (Abbildung 9).

2.3 Substanzen

Capsaicin (Sigma Chemical, Steinheim, Deutschland) wurde für die intraperitoneale Applikation in Ethanol (10%), Tween 80 (10%, Sigma Chemical, Steinheim, Deutschland) und 0,15 M Kochsalzlösung (80%) aufgelöst. Es wurden zwei Konzentrationen hergestellt: 0,1 µmol/ml und 1 µmol/ml. Für die

intraluminale Applikation wurde Capsaicin in DMSO (5%, Sigma Chemical), Tween 80 (5%) und physiologischer Kochsalzlösung (90%) aufgelöst. Die Konzentration betrug 0,6 µmol/ml.

2.4 Implantation der Dehnungsmeßstreifen

Die Ratten wurden durch eine intraperitoneale Injektion aus Ketamin (Ketanest[®], 100 mg/kg, Parke Davis, Berlin) und Xylazin (Rompun[®], 15 mg/kg, Fa. Bayer, Leverkusen) narkotisiert. Das initiale Volumen des Narkosegemisches betrug 1,2 ml/kg. Während der Operation wurde die Narkosewirkung durch Überprüfung des Flexorreflexes der unteren Extremität kontrolliert, und die Narkose bei Bedarf durch Nachspritzen von 0,1 – 0,2 ml vertieft. Die Tiere waren üblicherweise bereits 20 min nach Operationsende wieder wach und zeigten sich wenig beeinflusst durch den Eingriff.

Nach gründlicher Rasur und alkoholischer Sprühdesinfektion (Softasept N, Fa. Braun, Melsungen) der Bauchhaut wurde das Operationsgebiet mit Kompressen abgedeckt und eine mediane Oberbauchlaparotomie durchgeführt.

Der Magen wurde mit Hilfe von sterilen Watteträgern (Fa. Schmeiser, Horb) dargestellt und vor die Bauchdecke luxiert. Der Dehnungsmeßstreifen wurde quer zur Längsrichtung auf den Magenkorpus mit vier Einzelknopfnähten der Stärke 7/0 (Prolene, Fa. Ethicon, Norderstedt) parallel zur zirkulären Muskelschicht seromuskulär aufgenäht (Abbildung 10a).

Am Dünndarm wurde der erste Meßstreifen 10 cm distal des Ligamentum duodenojejunalis (Treitzsches Band), mit 8/0 Seidenfaden (Braun-Dexon, Melsungen, Deutschland) wie am Magen quer zur Längsrichtung des Darms aufgenäht. Zwei weitere Meßstreifen wurden jeweils im Abstand von 5 cm auf den Dünndarm aufgenäht (Abbildung 10b).

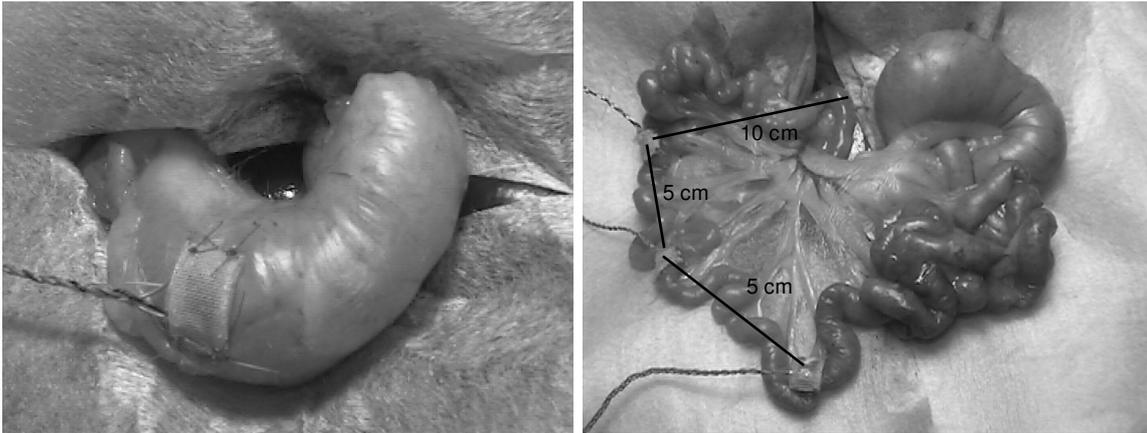


Abbildung 10:

a) Magenmeßstreifen

b) Dünndarmmeßstreifen

Auf den Dickdarm wurden jeweils zwei Meßstreifen aufgeheft. Einer wurde an der linken Flexur, der andere an der rechten Flexur plziert. Als Nahtmaterial diente 8/0 Seide (Braun-Dexon, Melsungen, Deutschland).

Es wurden maximal 3 Meßstreifen pro Tier eingebaut, entweder ein Meßstreifen auf den Magen und zwei Meßstreifen auf das Kolon, oder drei Meßstreifen auf den Dünndarm.

Zökumkatheter

Für die Applikation von Vehikel oder Capsaicin wurde ein Katheter in das Zökum implantiert. Es wurde zuerst eine Tabaksbeutelnaht (7/0 Prolene, Fa. Ethicon, Norderstedt) in der Wand des Zökums vorgelegt, dann erfolgte mit einer Mikroschere eine kleine Wandinzision. Ein an einem Ende etwas abgeplatteter Polyethylenkatheter (Innendurchmesser 0,4 mm, Außendurchmesser 0,8 mm, Protex Limited, Hythe, U.K.) wurde durch das Loch in das Zökum eingeführt und mit der Tabaksbeutelnaht fixiert.

Die Kabelenden und der Katheter wurden durch einen kleinen Schnitt rechts lateral der Linea alba durch die Bauchdeckenmuskulatur ausgeleitet. Die Laparotomie wurde mit einem 4/0 Faden (Vicryl, Fa. Ethicon) zweireihig fortlaufend verschlossen. Anschließend wurden die Kabel und der Katheter subkutan über einen Trokar zwischen den Schulterblättern ausgeleitet. Der

Katheter und die Kabel der Dehnungsmeßstreifen wurden, um sie vor Bißschäden durch die Ratte zu schützen, in einem Täschchen aus Büffelleder verstaut (Größe 2,5 x 3 cm), welches durch vier Stiche mit einem 2/0 Faden (Ethilon, Fa. Ethicon) am Rücken aufgenäht wurde. Die Fäden wurden mit etwas Abstand zum Fell geknotet, um die Bewegungsfreiheit der Tiere nicht einzuschränken. Auf diese Weise konnten die Tiere auch ihre zusammengerollte Schlafposition ungehindert einnehmen.

2.5 Versuchsaufbau, Motilitätsmessung und Auswertung der Kurven

Für die Motilitätsmessung wurden die Tiere in kleine Käfige aus Metallstäben (Bollman Käfige) gesetzt, die ein freies Herumlaufen der Tiere verhinderten. Während der Messung blieben die Ratten in einer zusammengekauerten Stellung sitzen, so daß Bewegungsartefakte kaum vorkamen.

Die Drähte der Dehnungsmeßstreifen wurden an einen Stecker gelötet und an die Wheatstone-Brücke (2100 System Fa. Measurements Group) angeschlossen. Es wurde eine Meßspannung von vier Volt angelegt, das registrierte Signal wurde 2000 fach verstärkt. Das verstärkte, analoge Signal wurde über eine Analog/Digital-Wandler-Karte (AD12-16(PC)E, Fa. Contec Microelectronics, San Jose, CA, USA) eines Personalcomputers aufgezeichnet. Mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms (Intestinal Data Acquisition and Analysis, Version 3.40.15, Fa. Standard Instruments, Karlsruhe) konnten die Kontraktionskurven auf dem Bildschirm sichtbar gemacht und ausgewertet werden. Parallel dazu wurde die Meßkurve auch mit einem Mehr-Kanal-Schreiber (BD 300, Fa. Kipp & Zonen, Delft, Niederlande) aufgezeichnet (Abbildung 11).

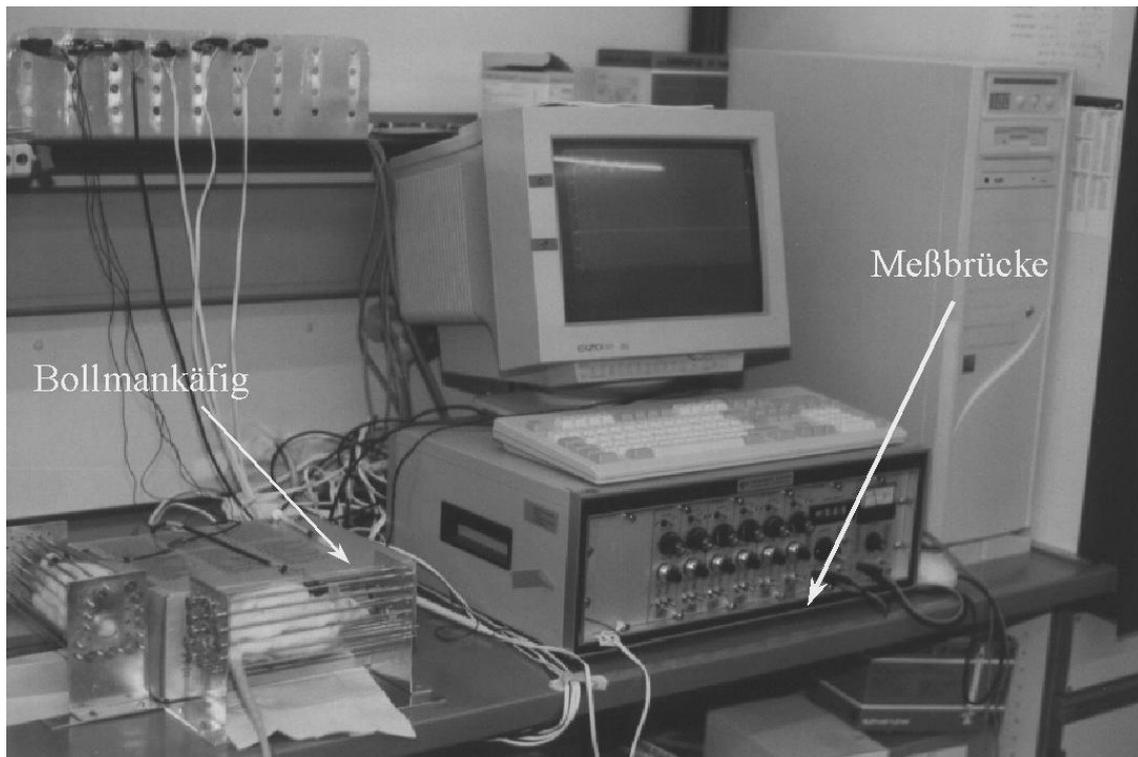


Abbildung 11: Meßplatz

Auswertung der Motilitätskurven

Ausgewertet wurde die Fläche unter der Kurve der Kontraktionen (Motilitätsindex, MI), die im Auswerteprogramm als Long Duration Contractions (LDCs) bezeichnet wurden. Zusätzlich wurden die Anzahl der Kontraktionen pro fünf Minuten, die maximale Amplitude innerhalb von 5 Minuten und die mittlere Amplitude der Kontraktionen berechnet und ausgewertet.

Ausgewertet wurde die Motilitätskurve in 5-Minuten-Abschnitten. Der Durchschnitt von sechs 5-Minuten-Abschnitten der Ausgangsmotilität wurde 100 % gleichgesetzt. Dadurch wurde die methodisch bedingte Streubreite der Meßwerte reduziert und jedes Tier diente als seine eigene Kontrolle, da die Auswertung der nachfolgenden Motilitätsabschnitte in Relation zur Ausgangsmotilität erfolgte.

Ab t_0 (Beginn der Operation), wurden jeweils drei 5-Minuten-Abschnitte zu einem 15-Minuten-Intervall zusammengefaßt und in Relation zur

Ausgangsmotilität gesetzt. Dabei zeigte das erste Intervall den intraoperativen Verlauf, die nachfolgenden Intervalle die postoperative Erholungsphase.

Auswertung der Rohdaten mit IDAA

Die Auswertung der Kontraktionskurven erfolgte mit Hilfe des Programmes IDAA (Intestinal Data Acquisition and Analysis, Version 3.40.15, Fa. Standard Instruments, Karlsruhe), welches von Karaus und Wienbeck entwickelt wurde. Dieses Computerprogramm kann zum Speichern, Visualisieren und Analysieren von Motilitätskurven verwendet werden.

Die Originalkurven enthielten zum Teil Artefakte, z.B. Atem- und Bewegungsartefakte. Zusätzlich treten bei Messungen über längere Zeiträume Grundlinienschwankungen auf. Über mehrere Analyseschritte können derartige Artefakte eliminiert werden.

Trennung der Frequenzkomponenten

Mittels IDAA können drei Frequenzkomponenten unterschieden werden:

- die tonische Komponente,
- die langsame Kontraktion (LDC),
- die schnelle Kontraktion (SDC).

Die Trennung in die Frequenzkomponenten geschieht mit Hilfe einer zyklischen Faltung, die nacheinander über eine Fouriertransformation, der Multiplikation mit einer Funktion (dem sog. Kern) und einer inversen Fouriertransformation erfolgte. Auf eine genaue mathematische Darstellung wird hier verzichtet, sie kann im Handbuch zu IDAA (Version 3.3) nachgelesen werden. Relevant für die Auswertung waren nur die langsamen Kontraktionen (LDCs), die den tatsächlichen Kontraktionen entsprechen.

Erkennen von Kontraktionen

Um als Kontraktionen erkannt zu werden, mußte der Meßwert innerhalb von 500 Millisekunden (ms) ununterbrochen ansteigen. Der Beginn dieses Anstiegs wurde dann als Beginn einer Kontraktion festgelegt. Anschließend mußte die Kurve innerhalb einer Periode von 500 ms kontinuierlich sinken, anschließend

wurde nach einem erneuten Anstieg gesucht. Ab dem Beginn der neuen Kontraktion folgte IDAA den Daten in umgekehrter Richtung. Wenn die Meßwerte innerhalb einer Periode von 300 mSek in der umgekehrten Richtung anstiegen, so wurde der Anfang dieses Anstiegs in umgekehrter Richtung als Ende der zuvor betrachteten Kontraktion festgelegt. Wenn alle Kontraktionen auf diese Art gefunden wurden, setzte das Programm alle Meßwerte, die keine Kontraktion darstellten, auf Null.

Kontrolle der Auswertung

IDAA bot die Möglichkeit, die einzelnen Schritte der Auswertung in einer Grafik sichtbar zu machen und eine visuelle Kontrolle der Auswertungsschritte zu ermöglichen (Tabelle 4 und Abbildung 12).

Tabelle 4: Die Darstellung der wichtigsten Kanäle entspricht dabei folgender Nachbearbeitung:

Kanal 0	Rohdaten, ohne jede Veränderung
Kanal 3	Tonische Komponente nach der Grundlinienkorrektur
Kanal 5	LDC-Komponente nach der Grundlinienkorrektur
Kanal 6	LDC-Komponente nach der Identifikation aller Kontraktionen
Kanal 7	LDC-Komponente nach der Elimination von Artefakten

Der Kanal 7 war somit die Kontraktionskurve, welche zur Auswertung herangezogen wurde.

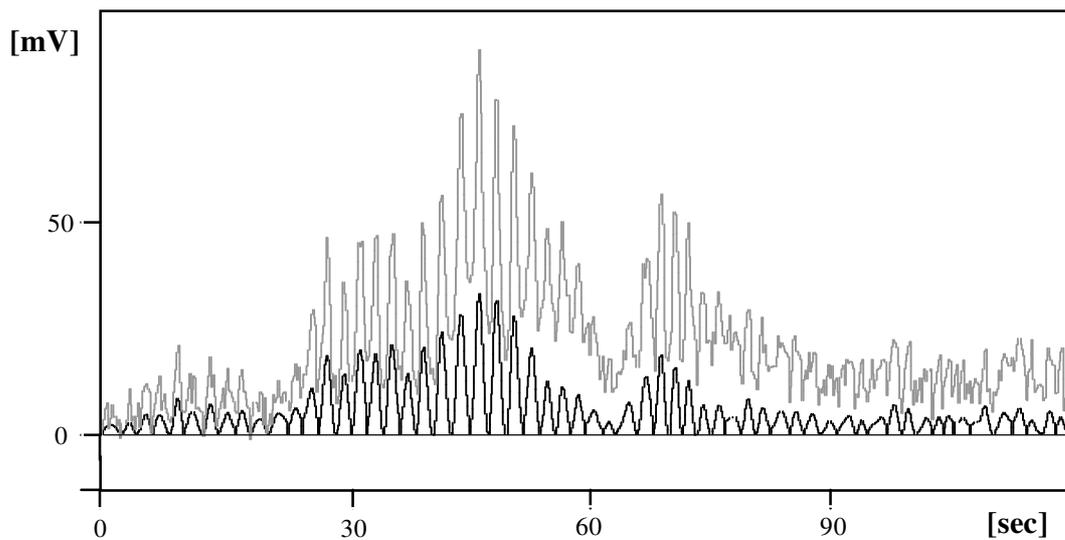


Abbildung 12: Grau: Originalkurve
 Schwarz: Nachbearbeitete Kurve (Kanal 7)

2.6 Ileusmodell

Die Induktion des Ileus wurde mit Hilfe eines abdominalen Eingriffs durchgeführt. Dabei wurden die Ratten in Enfluran-Narkose (5% v/v) im Unterbauch laparotomiert, das Zökum wurde vor die Bauchdecke gezogen und in einer mit Kochsalzlösung befeuchteten Kompresse fünf Minuten lang manuell geknetet. Anschließend wurde die Laparotomiewunde mit einem 3/0 Faden (Vicryl, Fa. Ethicon) fortlaufend in zwei Schichten verschlossen. Insgesamt dauerte der Eingriff etwa 15 Minuten. Die Motilität wurde kontinuierlich vor, während und nach der Operation aufgezeichnet.

2.7 Reaktionstest (tail flick Test)

Der Test diente als Indikator für eine systemische Capsaicinwirkung. Auf einer Wärmeplatte (Fa. Janke & Kunkel GmbH & Co KG, Staufen) wurde Wasser auf genau 50°C erwärmt. Nachdem die Tiere im Bollman Käfig platziert wurden, wurde der Schwanz der Tiere in das Wasser eingetaucht und mittels Stoppuhr gemessen, bis die Ratte den Schwanz aus dem Wasser zog. Nach jedem Eintauchen wurde der Schwanz der Ratte mit Zellstoff getrocknet und eine

Pause von 2 Minuten eingehalten. Insgesamt wurde der Versuch bei jeder Ratte 10 mal hintereinander wiederholt. Dieser Versuch wurde jeweils vor Versuchsbeginn und 2 Tage nach Substanzapplikation durchgeführt (Abbildung 13).

2.8 Versuchsprotokolle

Versuchsserie 1: Intraperitoneale Capsaicinapplikation

Untersucht wurden 4 Gruppen. Gruppe 1 erhielt nur Vehikel und diente als Kontrollgruppe. Gruppe 2 und Gruppe 4 wurden mit intraperitonealem Capsaicin in einer Dosierung von $0,1 \mu\text{mol/kg}$

vorbehandelt. Gruppe 3 erhielt Capsaicin $1 \mu\text{mol/kg}$ intraperitoneal. Tiere der Gruppen 1 - 3 erhielten eine Pause von 2 Tagen zwischen Capsaicinapplikation und Ileusinduktion, wohingegen in Gruppe 4 bereits 120 Minuten nach Capsaicinapplikation ein Ileus induziert wurde. Zu Beginn jeder Messung wurde die Ausgangsmotilität für 30 Minuten gemessen (Abbildung 14).

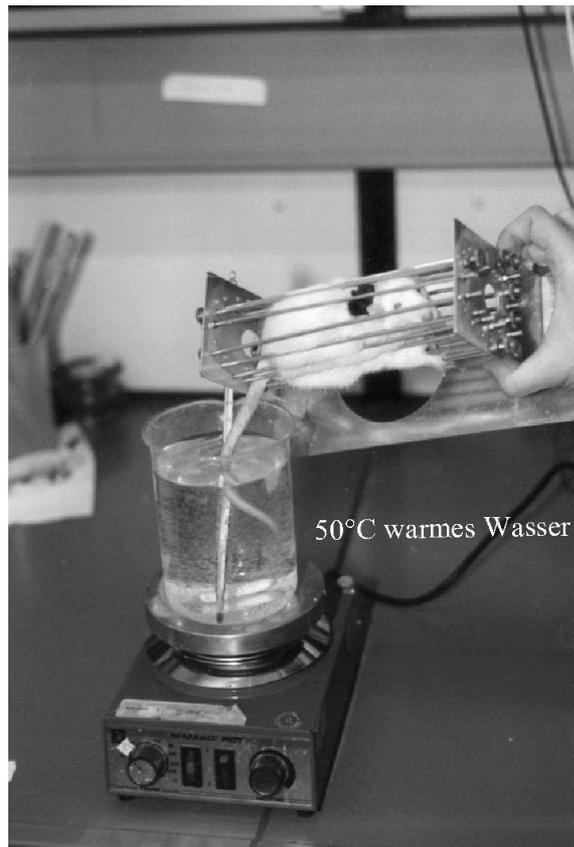


Abbildung 14: tail flick Test

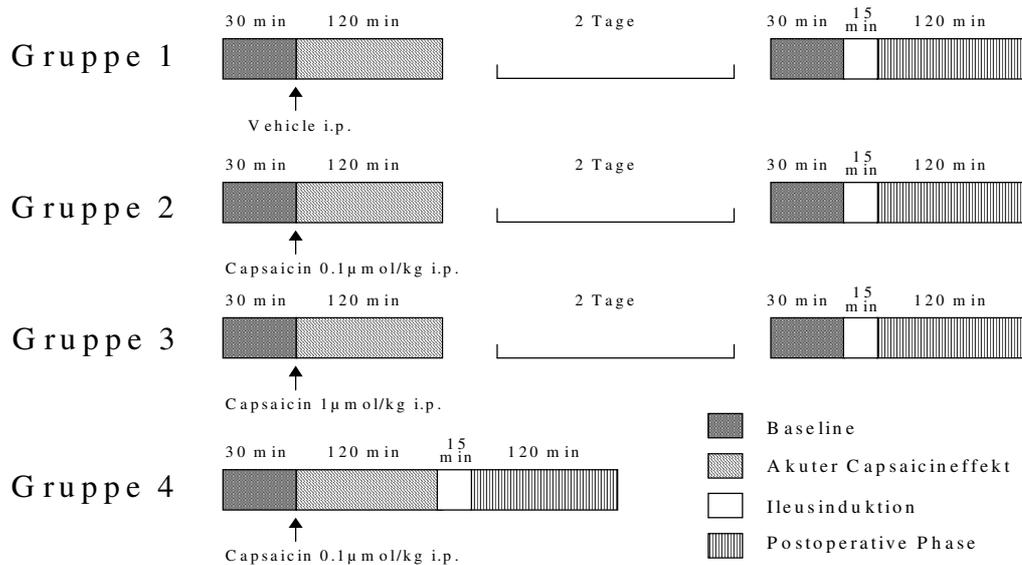


Abbildung 15: Meßprotokolle Versuchsserie 1

Versuchsserie 2: Intraluminale Capsaicinapplikation

Untersucht wurden 3 Gruppen. Gruppe 5 erhielt Vehikel und Gruppe 6 Capsaicin intraluminal. Nach Messung der Ausgangsmotilität wurden mit einer Infusionspumpe jeweils 6 ml Vehikel oder 6 ml Capsaicinlösung (insgesamt 3,6 μmol Capsaicin) über einen Katheter in das Zökum infundiert. Im Anschluß wurde die Motilität für weitere 2 Stunden gemessen. Zwei Tage nach intraluminaler Gabe von Capsaicin wurde nach erneuter Messung der Ausgangsmotilität ein Ileus induziert. Postoperativ wurde die Motilität für weitere 120 Minuten aufgezeichnet.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde den Tieren in Narkose (Ketamin/Xylazin) über eine Unterbauchlaparotomie mit einer Infusionspumpe 6 ml Capsaicinlösung (3,6 μmol Capsaicin) während 30 Minuten über eine Kanüle in das Zökum infundiert (Gruppe 7). Die Einstichstelle wurde mit einer Z-Naht übernäht, die Bauchdecke wurde verschlossen und die Tiere erhielten 10 Tage Erholungszeit. Am 10. Tag nach Capsaicininfusion wurden je ein Meßstreifen auf den Magen und zwei Meßstreifen auf das Kolon in Narkose aufgenäht. Diese Vorgehensweise war nötig, da die Funktionsdauer von

implantierten Dehnungsmeßstreifen begrenzt ist und es nach ungefähr 7 Tagen zu Verwachsungen mit hohen Ausfallraten der Dehnungsmeßstreifen kommt. 14 Tage nach Vehikel- oder Capsaicinapplikation wurde für 30 Minuten die Ausgangsmotilität von Magen und Kolon gemessen. Dann wurde ein Ileus induziert und die postoperative Motilität für weitere 120 Minuten gemessen (Abbildung 15)

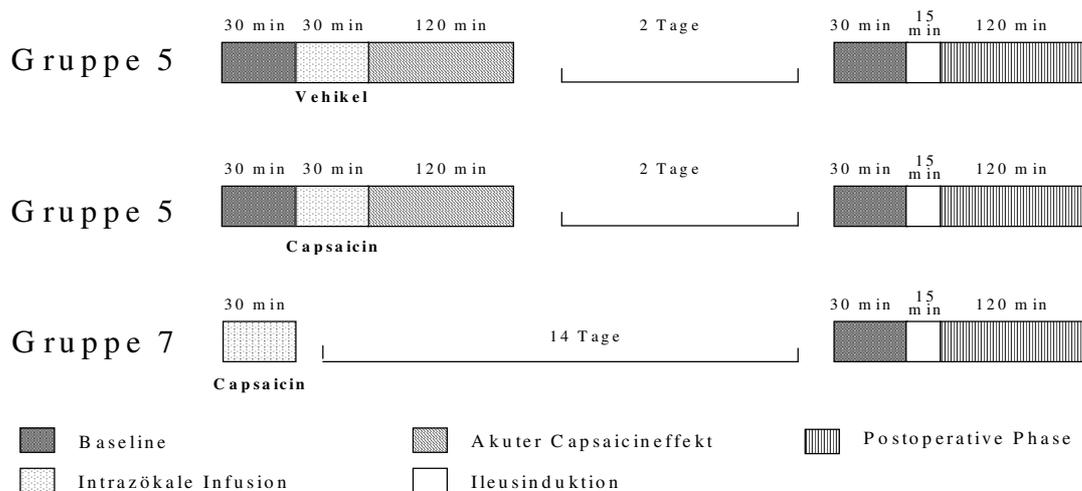


Abbildung 16: Meßprotokolle Versuchsserie 2

2.9 Statistik

Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) dargestellt. Berechnet wurden der Motilitätsindex (Fläche unter der Motilitätskurve), die mittlere Amplitude, die maximale Amplitude und die Kontraktionsfrequenz. Als Statistikpaket diente SigmaStat von Jandel Corporation Version 1.0 Build 1.03.138.

Für den Vergleich mit der Ausgangsmotilität wurde eine One Way Analysis of Variance (ANOVA), gefolgt von einem Dunnets Test durchgeführt. Um verschiedene Behandlungen (Vehikel gegen Capsaicin) zu vergleichen, wurde der ungepaarte Student t-Test mit anschließender Korrektur nach Bonferroni für mehrfache Testung durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Aufzeichnung von Magen-, Dünn- und Dickdarmmotilität

Die registrierten Motilitätskurven zeigten das typische Muster von Magen-, Dünndarm- und Dickdarmmotilität (Abbildung 16 - 18)

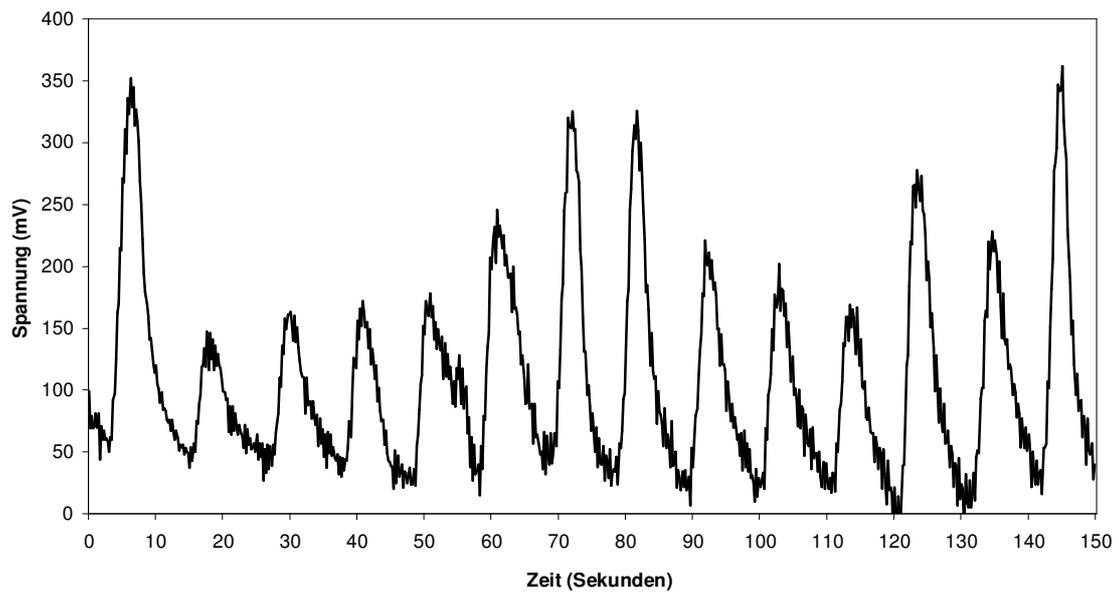


Abbildung 17: Magenmotilität

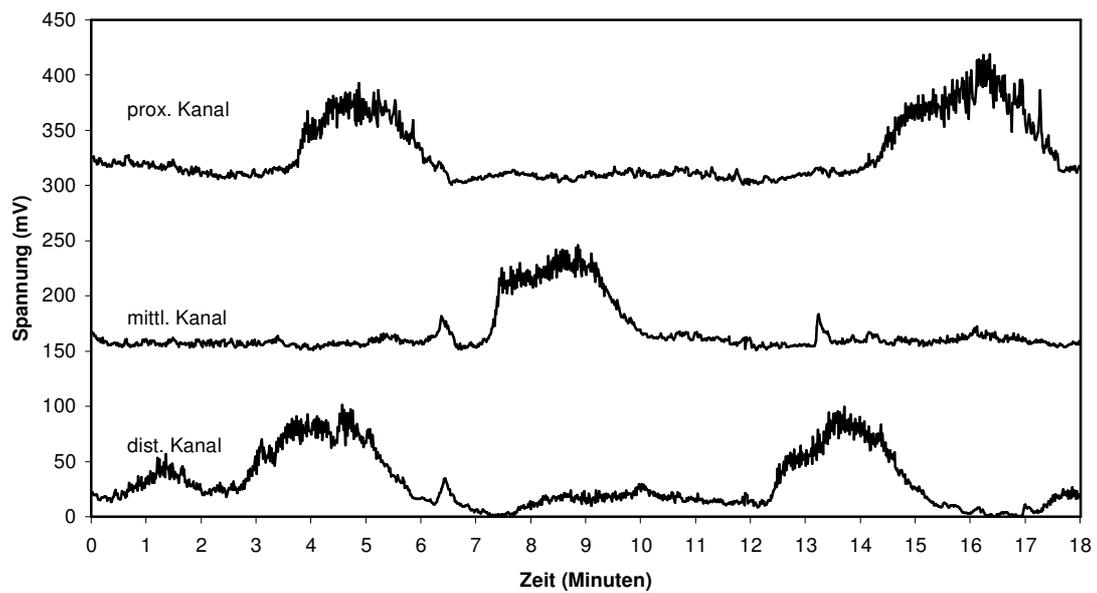


Abbildung 18: Dünndarmmotilität. Die Fortbewegung der Phase III in aboraler Richtung ist deutlich zu erkennen.

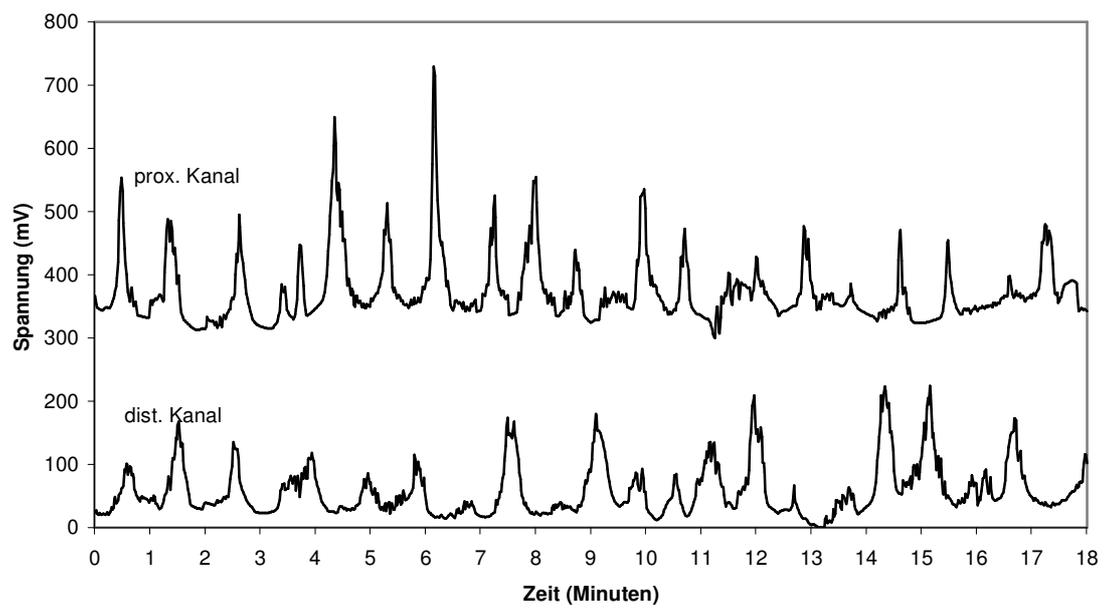


Abbildung 19: Dickdarmmotilität

3.2 Magenmotilität nach intraperitonealer Vehikel- oder Capsaicingabe (Gruppe 1 - 4)

Die intraperitoneale Injektion von Vehikel oder Capsaicin bereitete den Tieren offensichtlich keine Schmerzen. Ihr Verhalten war während und nach der Injektion völlig unauffällig.

Unmittelbar nach intraperitonealer Gabe von Capsaicin war die Magenmotilität auf $43 \pm 4,7\%$ ($0,1 \mu\text{mol/kg}$, $p < 0,0001$) bzw $53 \pm 10\%$ ($1 \mu\text{mol/kg}$, $p < 0,0001$) im Vergleich zur Ausgangsmotilität ($100 \pm 5\%$, $100 \pm 7\%$) verringert. Während Capsaicin in einer Dosierung von $0,1 \mu\text{mol/kg}$ die Magenmotilität nur für 15 Minuten verminderte, hatte die höhere Dosierung von $1 \mu\text{mol/kg}$ eine Wirkdauer von 30 Minuten (Abbildung 19).

Die Kontraktionsfrequenz stieg unmittelbar nach Capsaicininjektion im Vergleich zur Ausgangsfrequenz an, um anschließend etwas abzufallen. Die Differenzen waren jedoch statistisch nicht signifikant. (Abbildung 20)

Die Nahrungsaufnahme und Stuhlausscheidung sowie das Körpergewicht waren an den folgenden Tagen unverändert.

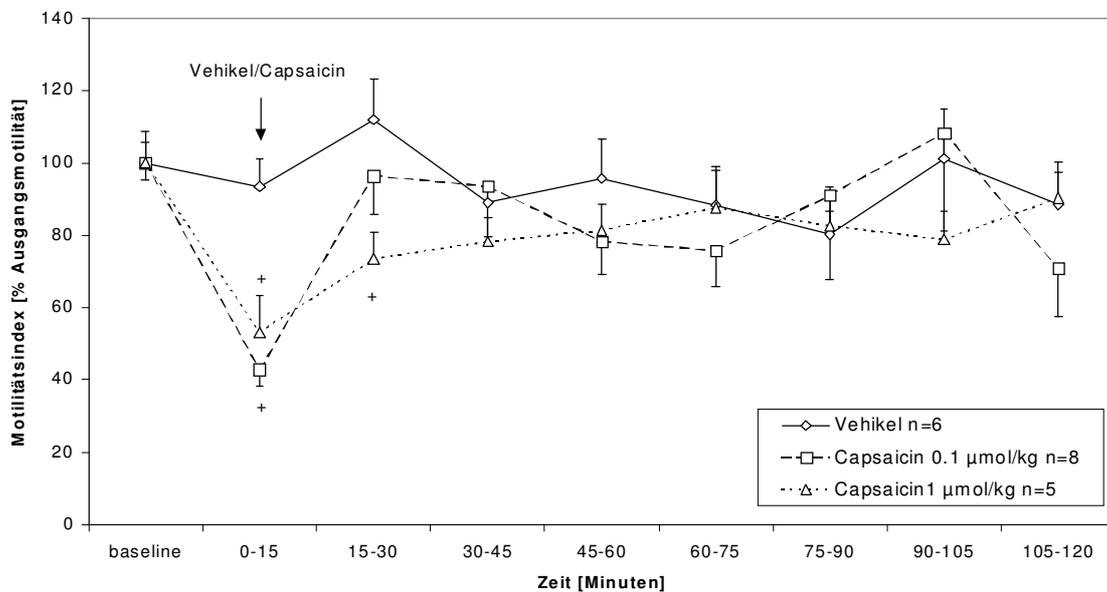


Abbildung 20: Motilitätsindex des Magens nach intraperitonealer Injektion von Vehikel oder Capsaicin. + $p < 0,05$ versus Ausgangsmotilität (Baseline).

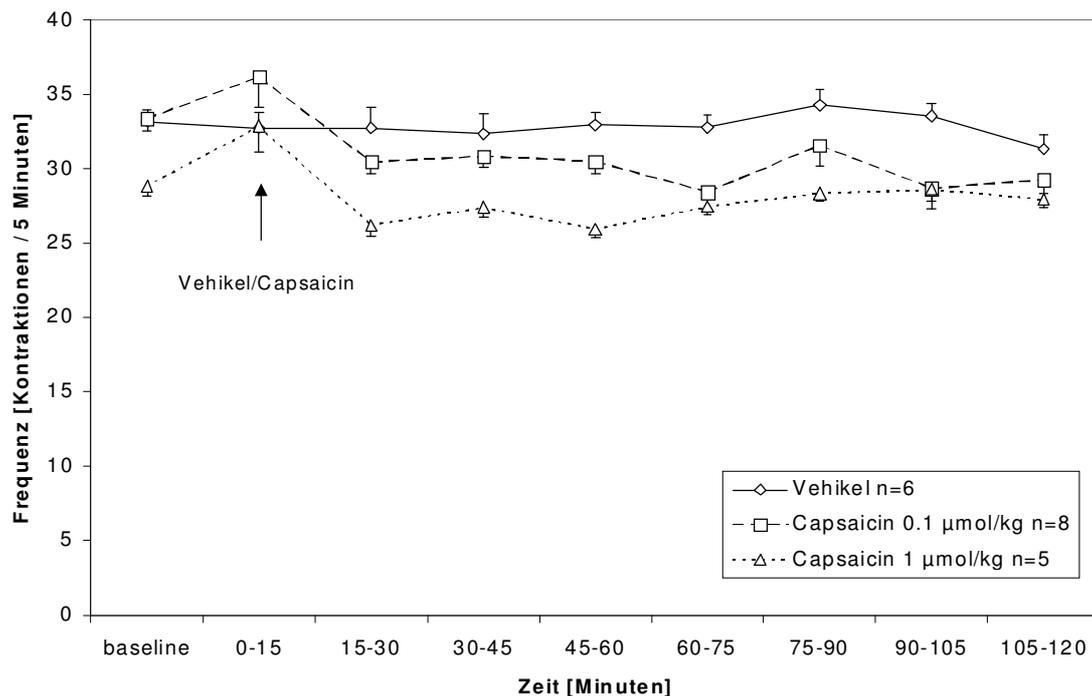


Abbildung 21: Frequenzverlauf des Magens nach intraperitonealer Injektion von Vehikel oder Capsaicin.

3.3 Postoperative Magenmotilität nach intraperitonealer Vehikel oder Capsaicingabe (Gruppe 1 – 4)

Die Hemmung der Magenmotilität unterschied sich intraoperativ nicht zwischen Vehikel- oder Capsaicin-behandelten Ratten. Postoperativ war die Magenmotilität nach Capsaicin-Vorbehandlung jedoch signifikant gesteigert im Vergleich zur Vehikelbehandlung. Bereits 30 Minuten nach Ileusinduktion lag der Motilitätsindex mit $116 \pm 18\%$ ($0,1 \mu\text{mol/kg}$ Capsaicin) bzw. $104 \pm 9\%$ ($1 \mu\text{mol/kg}$ Capsaicin) in Höhe der Ausgangsmotilität (Abbildung 21).

Die intraperitoneale Gabe von $0,1 \mu\text{mol/kg}$ Capsaicin zwei Stunden vor der Operation (Gruppe 4) führte zu keiner signifikanten Steigerung der postoperativen Magenmotilität im Vergleich zu Vehikel-behandelten Tieren.

Während der postoperativen Aufzeichnungszeit erholte sich die Magenmotilität in dieser Gruppe ebenso wie in der Vehikelgruppe nicht (Abbildung 21).

Die Kontraktionsfrequenz des Magens war in allen Gruppen über die gesamte Meßdauer konstant und wurde durch den Eingriff nicht verändert (Abbildung 22).

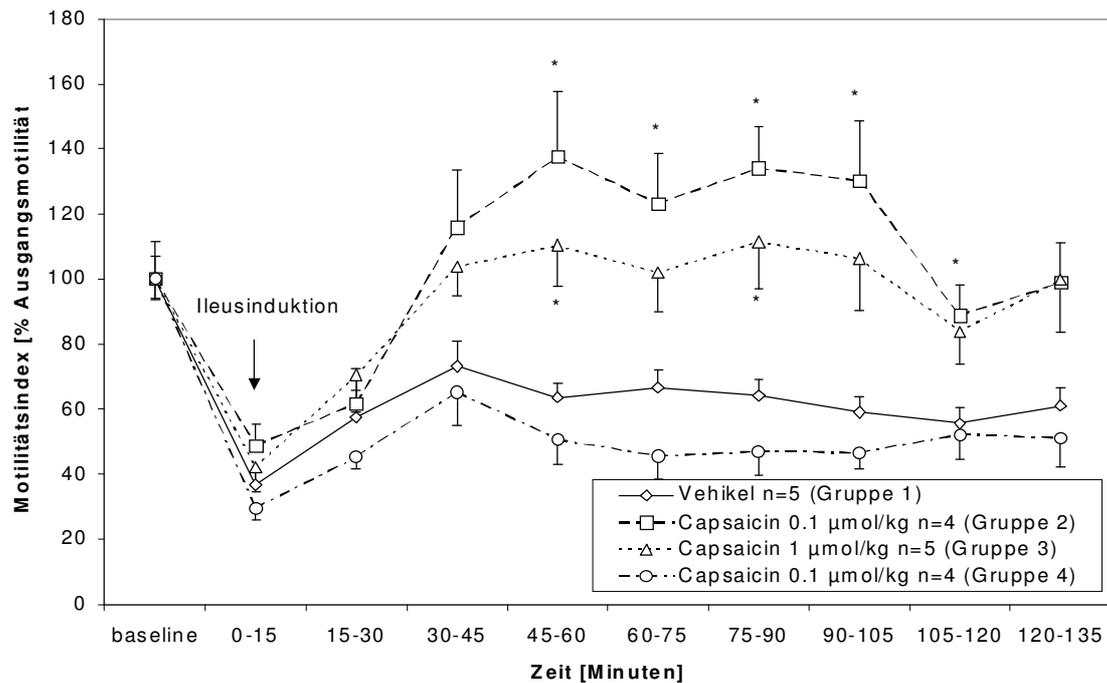


Abbildung 22: Motilitätsindex des Magens nach Ileusinduktion.

* $p < 0,05$ versus Vehikel.

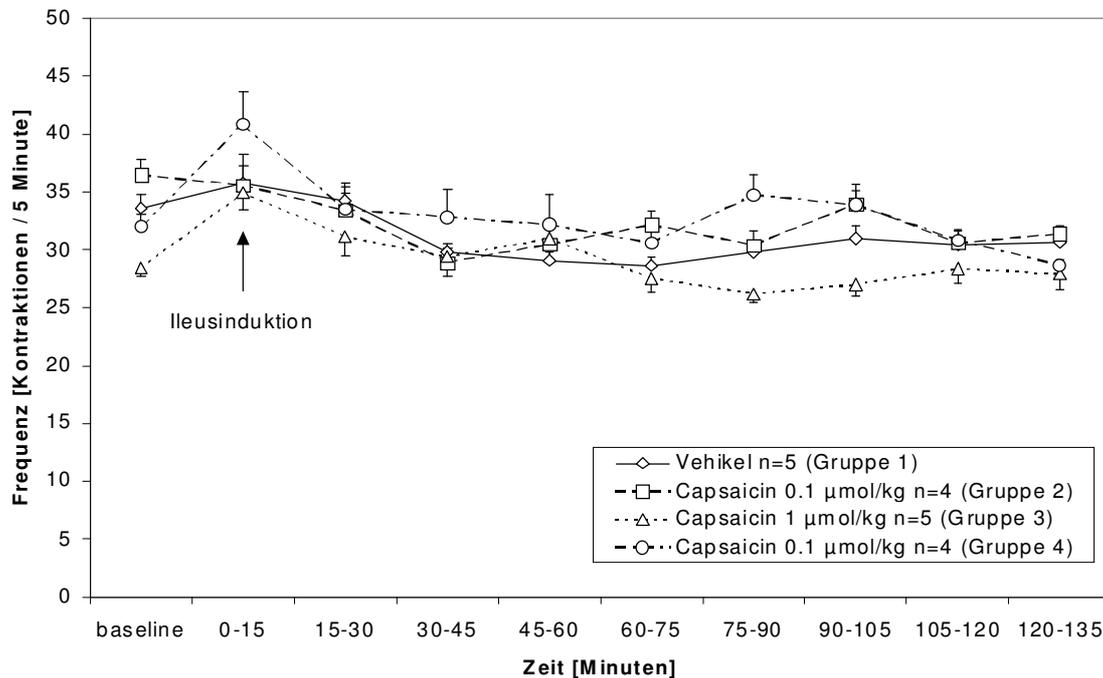


Abbildung 23: Kontraktionsfrequenz des Magens nach Ileusinduktion.

3.4 Reaktionstest (tail-flick-Test)

Die intraperitoneale Gabe von Vehikel oder 0,1 µmol/kg Capsaicin 2 Tage vor dem tail-flick-Test veränderte die Reaktionszeit im Vergleich zu unbehandelten Tieren nicht. Die Reaktionszeit von unbehandelten Ratten betrug $7,4 \pm 0,2$ Sekunden, bei Vehikel-behandelten Tieren betrug diese $7,3 \pm 0,4$ Sekunden und bei Capsaicin-behandelten Tieren (0,1 µmol/kg) $7,4 \pm 0,2$ Sekunden. Wurden die Tiere mit Capsaicin in einer Dosierung von 1 µmol/kg Capsaicin vorbehandelt, so stieg die Reaktionszeit im tail-flick-Test signifikant auf $9,1 \pm 0,2$ Sekunden ($p < 0,0001$) an. Diese verlängerte Reaktionszeit konnte 14 Tage nach intraperitonealer Injektion von 1 µmol/kg Capsaicin nicht mehr gemessen werden ($7,4 \pm 0,3$ Sekunden, Abbildung 23)

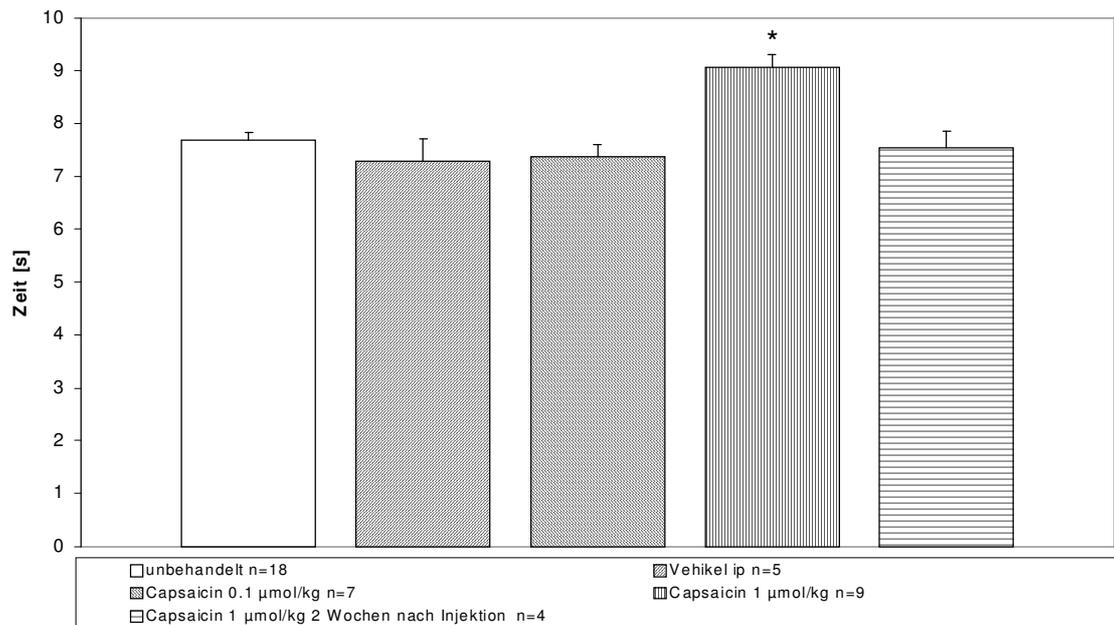


Abbildung 24: Reaktionszeit im tail-flick-Test bei unbehandelten, Vehikel- oder Capsaicin-behandelten Ratten.

* $p < 0,0001$ gegen unbehandelt.

3.5 Gastrointestinale Motilität nach intraluminaler Vehikel- oder Capsaicin-Applikation

Eine Capsaicininfusion in das Zökum steigerte den Motilitätsindex von Magen, Dünndarm und Dickdarm. Während der Motilitätsindex des Kolons nur während der Capsaicininfusion zunahm, zeigten der Motilitätsindex von Magen und Dünndarm eine etwas verzögerte, jedoch anhaltende Zunahme während der gesamten Meßdauer von 120 Minuten. Am Magen war der Motilitätsindex nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht, jedoch signifikant größer als bei der Kontrolle (Abbildung 24 - 26).

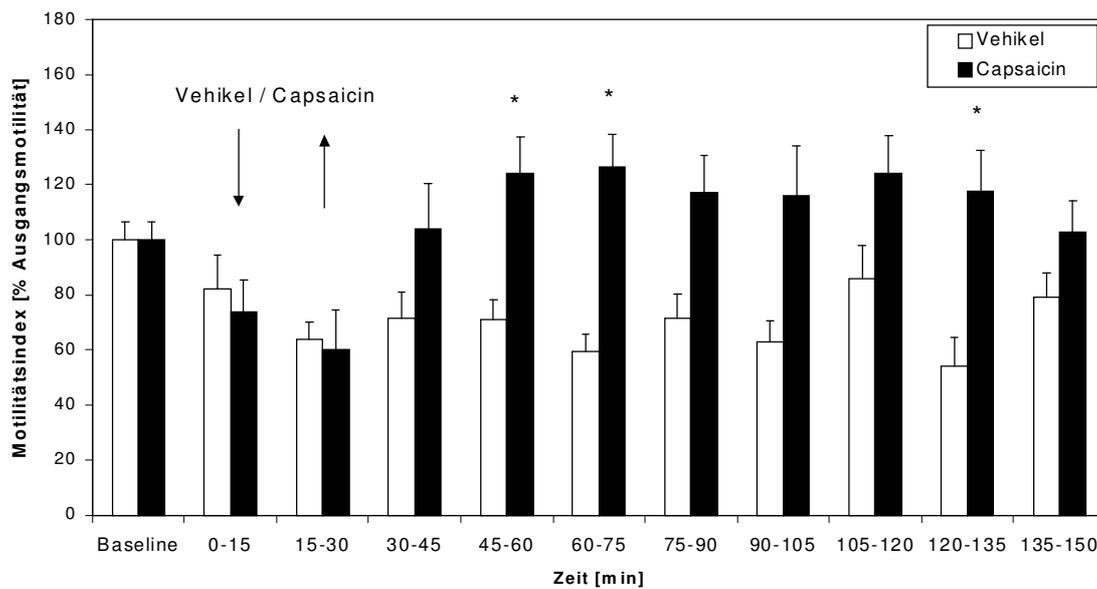


Abbildung 25: Magenmotilität während und nach Infusion von Vehikel (n = 5) oder Capsaicin (n = 5) in das Zökum.
* p < 0,05 versus Vehikel.

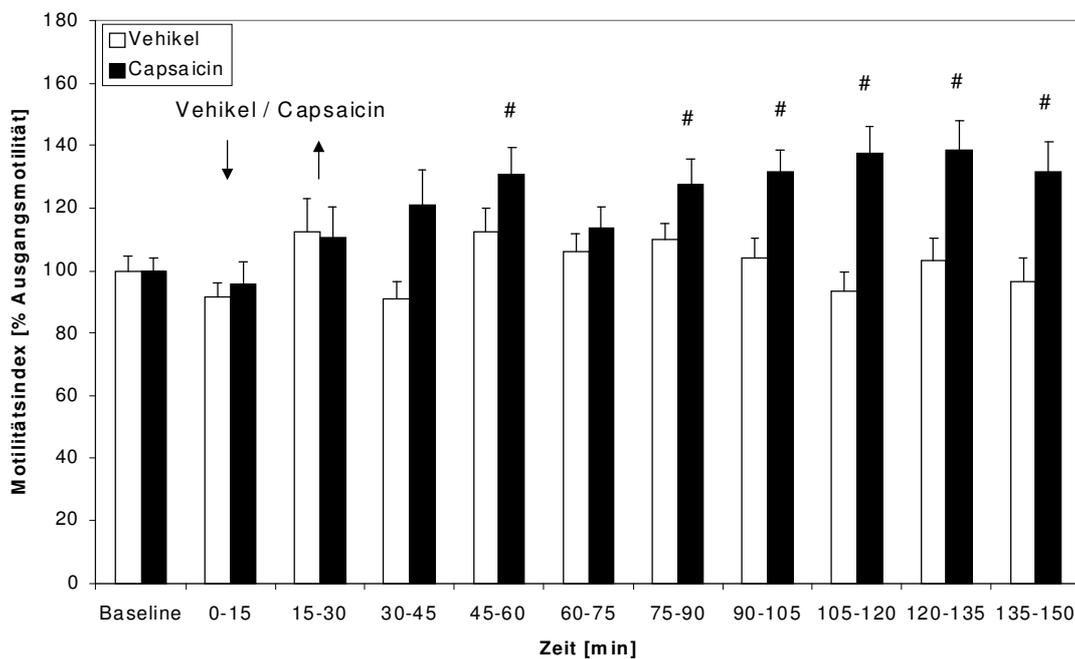


Abbildung 26: Dünndarmmotilität während und nach Infusion von Vehikel (n = 5) oder Capsaicin (n = 5) in das Zökum.
p < 0,05 gegen Baseline

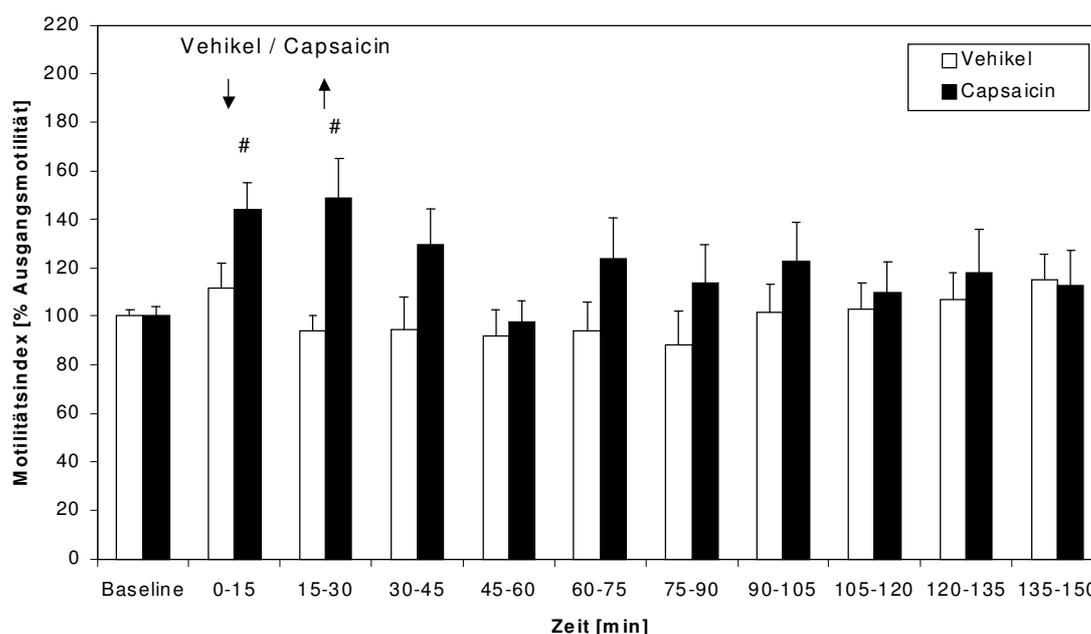


Abbildung 27: Dickdarmmotilität während und nach Infusion von Vehikel (n = 5) oder Capsaicin (n = 5) in das Zökum.
p < 0,05 gegen Baseline

Die Kontraktionsfrequenz des Magens war während der Capsaicininfusion in das Zökum signifikant erhöht. Demgegenüber nahm die Kontraktionsfrequenz des Dünndarms nach Capsaicininfusion in das Zökum schrittweise zu, die Kontraktionsfrequenz des Kolons blieb unverändert (Tabelle 5)

Tabelle 5: Einfluß einer Vehikel- oder Capsaicininfusion in das Zökum auf die Kontraktionsfrequenz des Magen-Darm-Traktes. Die Kontraktionsfrequenz würde unter Baselinebedingungen gemessen (0-30 Minuten). Anschließend wurde Capsaicin in das Zökum infundiert (30-60 Minuten). Die Frequenz ist als Kontraktionen / 5 Minuten angegeben. * p < 0,01 gegen Vehikel.

Zeit [Minuten]	Magen		Dünndarm		Kolon	
	Vehikel	Capsaicin	Vehikel	Capsaicin	Vehikel	Capsaicin
0-30	30,5±1,0	30,0±0,5	111±2,9	117±2,4	6,0±0,3	7,0±0,2
30-60	31,5±0,7	36,0±1,0*	113±2,6	113±2,6	7,0±0,3	7,0±0,2
60-90	35,5±1,1	29,5±0,8	109±2,3	121±2,2	8,0±0,3	7,0±0,2
90-120	32,0±0,9	30,5±0,9	110±2,8	125±2,1	7,0±0,3	7,0±0,2
120-150	34,5±0,8	30,5±0,7	110±2,1	122±2,1	8,0±0,2	7,0±0,2
150-180	33,0±0,7	30,0±0,5	115±2,1	129±2,0*	7,0±0,3	6,0±0,2

3.6 Postoperative gastrointestinale Motilität nach intraluminaler Vehikel- oder Capsaicingabe

Die intraluminale Vorbehandlung des Zökums mit Capsaicin zwei Tage vor Ileusinduktion führte zu einer Zunahme der intra- und postoperativen Magen- und Dickdarmmotilität im Vergleich zur Vehikelvorbehandlung, hatte jedoch keinen Effekt auf die intra- und postoperative Motilität des Dünndarms. Am Magen führte die Capsaicinvorbehandlung bereits im ersten postoperativen Zeitsegment (15 – 30 Minuten) zu einer Normalisierung der Motilität, während dies nach Vehikelvorbehandlung erst nach 60 – 75 Minuten der Fall war. Am Dickdarm führte die Capsaicinvorbehandlung ebenfalls bereits im ersten postoperativen Zeitsegment zu einer Normalisierung der Motilität, während nach Vorbehandlung mit Vehikel bis zum Ende der Messung keine Normalisierung der Motilität auf das präoperative Niveau stattfand (Abbildung 27 - 29).

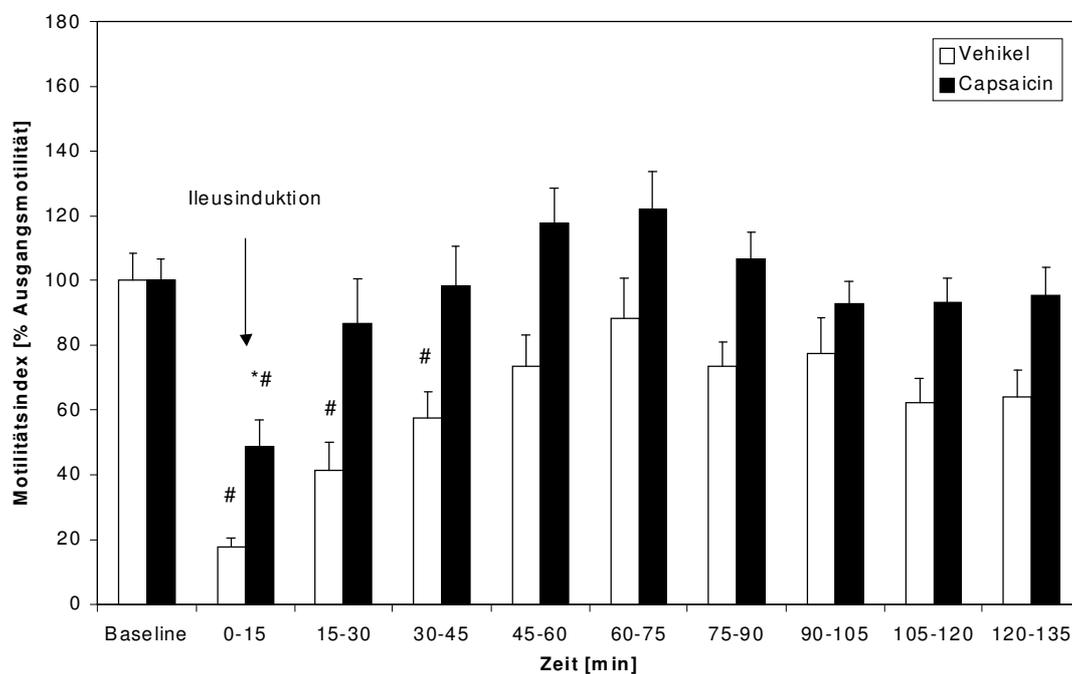


Abbildung 28: Magenmotilität Vehikel- (n = 5) oder Capsaicin-vorbehandelter (n = 5) Tiere während und nach Ileusinduktion.

* p < 0,05 gegen Vehikel; # p < 0,05 gegen Baseline

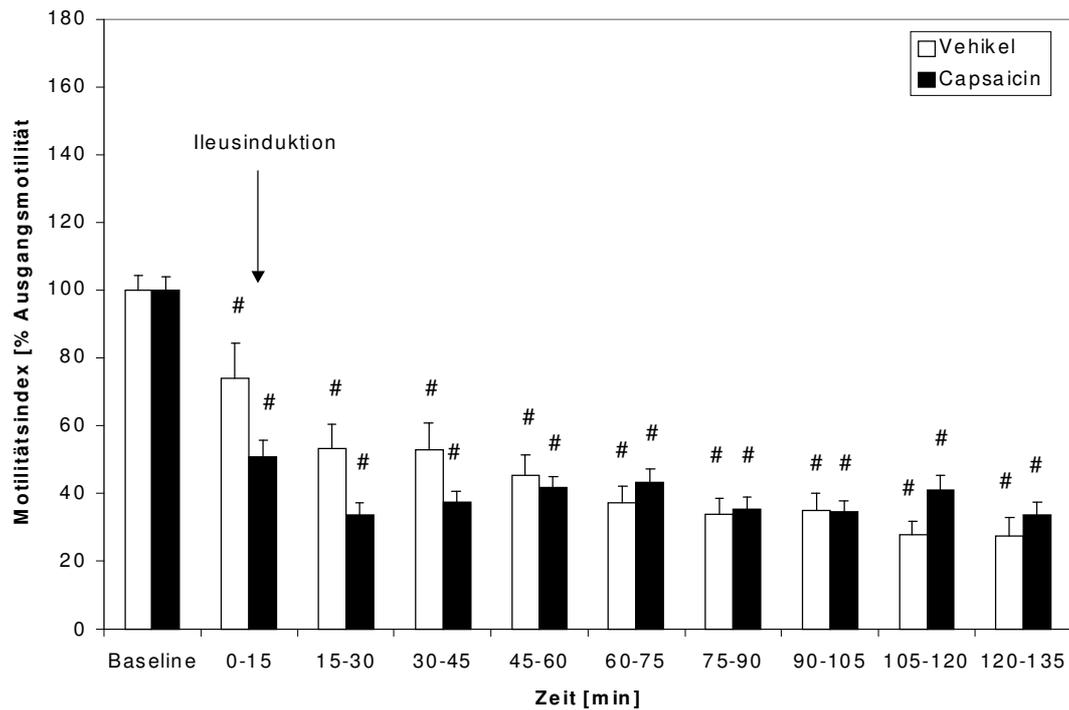


Abbildung 29: Dünndarmmotilität Vehikel- (n = 5) oder Capsaicin-vorbehandelter (n = 5) Tiere während und nach Ileusinduktion. # p < 0,05 gegen Baseline.

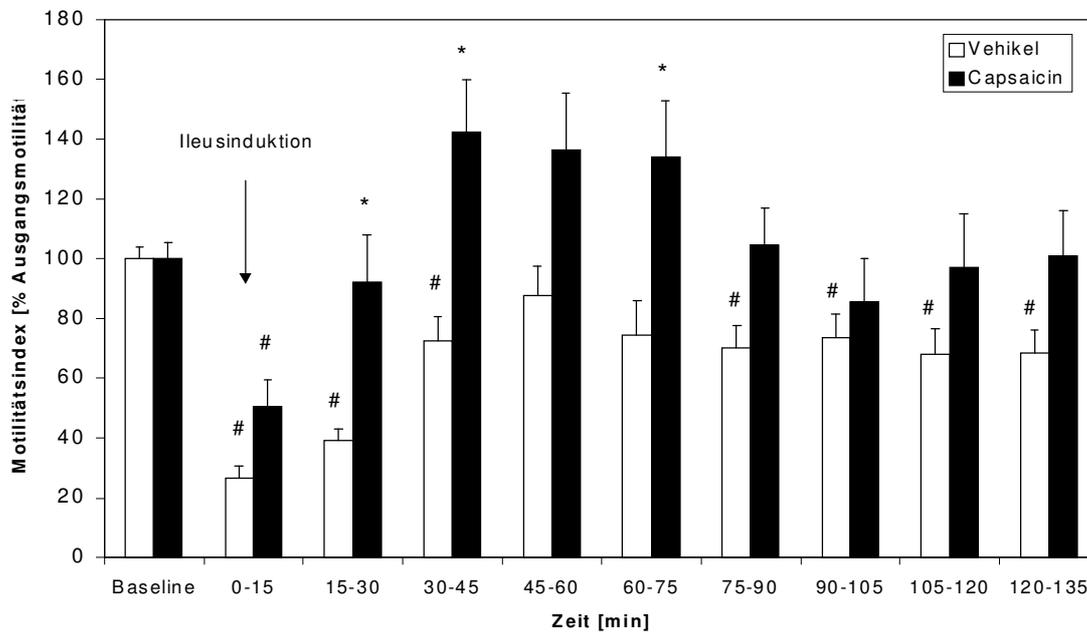


Abbildung 30: Dickarmmotilität Vehikel- (n = 5) oder Capsaicin-vorbehandelter (n = 5) Tiere während und nach Ileusinduktion. * p < 0,05 gegen Vehikel; # p < 0,05 gegen Baseline

Zwei Tage nach Capsaicininfusion in das Zökum beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der Kontraktionsfrequenzen von Magen und Dünndarm im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten Tieren. Am Magen war die Kontraktionsfrequenz um etwa 9% erhöht, am Dünndarm um etwa 10%. Am Kolon konnten keine Veränderungen der Kontraktionsfrequenz beobachtet werden.

Während der Ileusinduktion war es durch mechanische Artefakte schwierig, die Kontraktionsfrequenz zu bestimmen. Deshalb wurde intraoperativ keine Frequenzanalyse durchgeführt.

Postoperativ hatte die Capsaicinvorbehandlung keinen Einfluß auf die Kontraktionsfrequenzen von Magen und Kolon, führt jedoch zu einer Zunahme der Kontraktionsfrequenz des Dünndarms im Vergleich zur Vorbehandlung mit Vehikel (Tabelle 6).

Tabelle 6: Effekte einer zwei Tage zuvor erfolgten Vehikel- oder Capsaicin- vorbehandlung auf die intra- und postoperative Kontraktionsfrequenz von Magen, Dünndarm und Kolon. Die Frequenz ist als Kontraktionen / 5 Minuten angegeben.

p < 0,01 gegen die Frequenz der Ausgangsmotilität die zwei Tage zuvor gemessen wurde;

* p < 0,01 gegen Vehikel; n.a. = nicht analysiert.

Zeit [Minuten]	Magen		Dünndarm		Kolon	
	Vehikel	Capsaicin	Vehikel	Capsaicin	Vehikel	Capsaicin
Ausgangs- motilität	30,5±1,0	30,0±0,5	111±2,9	117±2,4	6,0±0,3	7,0±0,2
0-30	31,5±1,5	34,5±0,9#	117±2,0	129±1,8#	9,0±0,3	8,0±0,4
30-45 Ileusinduktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
45-75	28,0±1,5	33,0±1,4	83±2,9	76±2,7	8,0±0,4	8,0±0,3
75-105	26,0±1,2	28,0±0,7	76±3,6	85±2,3	8,0±0,3	8,0±0,3
105-135	27,0±1,2	28,0±0,5	64±3,8	74±2,2*	7,0±0,4	7,0±0,3
135-165	29,0±1,3	30,0±0,7	54±4,3	79±2,3*	7,0±0,3	6,0±0,3

3.7 Reaktionstest (tail flick Test)

Die intraluminale Applikation von 3,6 μmol Capsaicin in das Zökum hatte keinen Einfluß auf die Reaktionszeit im tail flick Test (Abbildung 30).

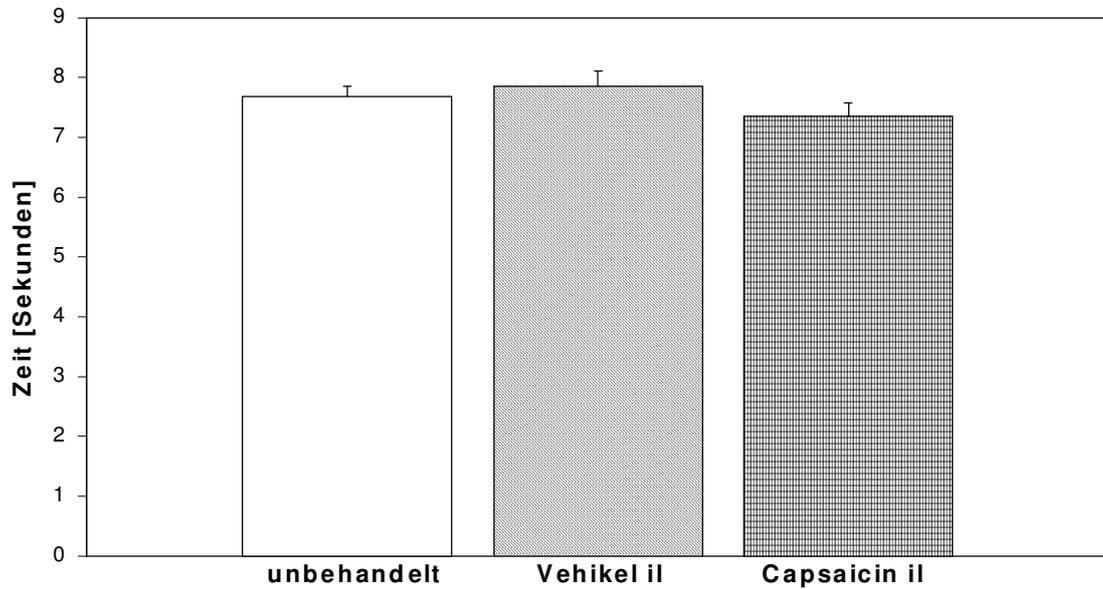


Abbildung 31: Reaktionszeit im tail-flick-Test bei unbehandelten Tieren ($n = 10$) und zwei Tage nach intraluminaler Vehikel- ($n = 10$) oder Capsaicinbehandlung ($n = 10$). il = intraluminal.

3.8 Postoperative gastrointestinale Motilität 14 Tage nach intraluminaler Capsaicinvorbehandlung

Die zwei Tage nach intraluminaler Capsaicinbehandlung des Zökums beobachtete Zunahme der postoperativen Magen- und Dickdarmmotilität war 14 Tage nach intraluminaler Capsaicinbehandlung des Zökums nicht mehr zu beobachten (Abbildung 31). Die postoperative Magen und Kolonmotilität blieb während der gesamten postoperativen Untersuchungszeit erniedrigt im Vergleich zur Ausgangswert. Die Motilität des Dünndarms wurde unter diesen Bedingungen nicht untersucht, da eine Capsaicinbehandlung des Zökums zwei Tage präoperativ keinen Effekt auf die postoperative Dünndarmmotilität hatte.

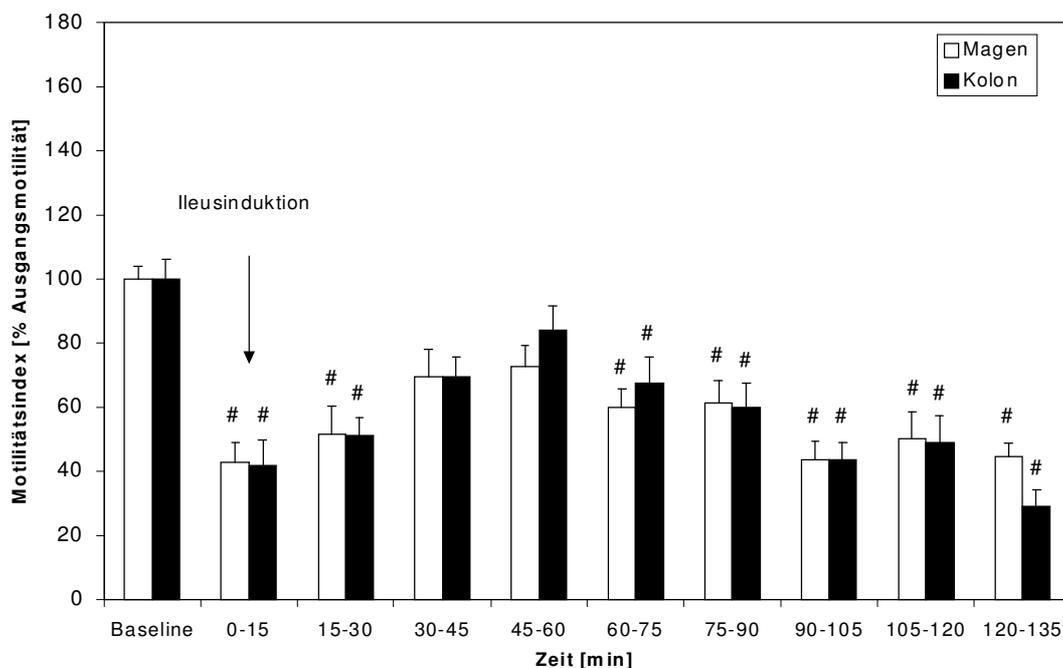


Abbildung 32: Magen- (n = 4) und Dickdarmmotilität (n = 4) nach Ileusinduktion 14 Tage nach Capsaicinvorbehandlung.
p < 0,05 gegen Baseline

3.9 Beantwortung der Fragen

1. Die intraperitoneale Capsaicingabe führte zu einer Abnahme des Motilitätsindex des Magens (Vehikel: $94\pm 7\%$; Capsaicin $0,1 \mu\text{mol} / \text{kg}$: $43\pm 5\%$, $p < 0,0001$; Capsaicin $1 \mu\text{mol} / \text{kg}$: $53\pm 10\%$, $p < 0,0001$) im Vergleich zur Ausgangsmotilität (100%) innerhalb der ersten Viertelstunde.

Capsaicin $0,1 \mu\text{mol} / \text{kg}$ verminderte die Magenmotilität für 15 Minuten, während Capsaicin $1 \mu\text{mol} / \text{kg}$ die Magenmotilität für 30 Minuten im Vergleich zur Ausgangsmotilität (100%) verminderte (Vehikel: $112\pm 7\%$; Capsaicin $0,1 \mu\text{mol} / \text{kg}$: $96\pm 11\%$; Capsaicin $1 \mu\text{mol} / \text{kg}$: $74\pm 7\%$, $p < 0,05$).

Die Kontraktionsfrequenz veränderte sich nach intraperitonealer Capsaicingabe nicht.

2. Postoperativ war die Magenmotilität nach Capsaicin-Vorbehandlung signifikant gesteigert im Vergleich zur Vehikel-Vorbehandlung. Bereits 30 Minuten nach Ileusinduktion lag der Motilitätsindex mit $116\pm 18\%$ ($0,1 \mu\text{mol} / \text{kg}$ Capsaicin) bzw. $104\pm 9\%$ ($1 \mu\text{mol} / \text{kg}$ Capsaicin) in Höhe der Ausgangsmotilität (100%)

Die Kontraktionsfrequenz des Magens war postoperativ durch die Capsaicinbehandlung unverändert.

3. Die Reaktionszeit unbehandelter Ratten im tail-flick-Test betrug $7,4\pm 0,2$ Sekunden, bei Vehikel-behandelten Tieren betrug diese $7,3\pm 0,4$ Sekunden und bei intraperitoneal mit Capsaicin behandelten Tieren ($0,1 \mu\text{mol} / \text{kg}$) $7,4\pm 0,2$ Sekunden. Wurden die Tiere mit Capsaicin in einer Dosierung von $1 \mu\text{mol} / \text{kg}$ vorbehandelt, so stieg die Reaktionszeit auf $9,1\pm 0,2$ Sekunden ($p < 0,0001$) an. 14 Tage später hatte sich die Reaktionszeit nach Capsaicin-behandlung ($1 \mu\text{mol}/\text{kg}$) aber wieder normalisiert ($7,4\pm 0,3$ Sekunden).

4. Eine Capsaicininfusion in das Zökum steigerte den Motilitätsindex von Magen, Dünndarm und Dickdarm. Während der Motilitätsindex des Kolons nur während der Capsaicininfusion zunahm (0 - 30 Minuten: $147 \pm 14\%$, $p < 0,05$), zeigten der Motilitätsindex von Magen (45 – 60 Minuten: $124 \pm 14\%$, $p < 0,05$) und Dünndarm (45 – 60 Minuten: $131 \pm 9\%$, $p < 0,05$) eine etwas verzögerte, jedoch anhaltende Zunahme. Die Kontraktionsfrequenz des Magens war während der Capsaicininfusion in das Zökum signifikant erhöht (Ausgangsfrequenz: $30 \pm 0,5 / 5$ Minuten; Capsaicin: $36,0 \pm 1,0 / 5$ Minuten, $p < 0,01$). Die Kontraktionsfrequenz des Dünndarms nach Capsaicininfusion in das Zökum nahm schrittweise zu (Ausgangsfrequenz: $117 \pm 2,4 / 5$ Minuten; 150 Minuten nach Capsaicin: $129 \pm 2,0 / 5$ Minuten, $p < 0,01$), die Kontraktionsfrequenz des Kolons blieb unverändert.
5. Wurde Capsaicin zwei Tage vor dem chirurgischen Eingriff in das Zökum infundiert, so kam es intraoperativ zu einer Steigerung des Magen- und Kolonmotilitätsindex um 166% bzw. um 100% im Vergleich zur Vehikelbehandlung, am Dünndarm zeigte sich jedoch kein Effekt. Die postoperative Hemmung der Magen- und Kolonmotilität wurde komplett verhindert durch eine intraluminale Vorbehandlung mit Capsaicin, was einer Steigerung des Motilitätsindex um 73% am Magen und um 72% am Kolon innerhalb der ersten postoperativen Stunde und eine Steigerung um 40% am Magen und um 29% am Kolon in der zweiten postoperativen Stunde im Vergleich zur Vehikelbehandlung entsprach. Die postoperative Hemmung der Dünndarmmotilität wurde durch eine intraluminale Vorbehandlung mit Capsaicin nicht beeinflusst. Zwei Tage nach Capsaicininfusion in das Zökum beobachteten wir einen Anstieg der Kontraktionsfrequenz des Magens um 9% und des Dünndarmes um 10%. Am Kolon konnte keine Veränderung beobachtet werden.
6. Die intraluminale Applikation von Capsaicin in das Zökum hatte keinen Einfluß auf die Reaktionszeit im tail-flick-Test.

7. Die zwei Tage nach intraluminaler Capsaicin-Behandlung des Zökums beobachtete Zunahme der postoperativen Magen- und Dickdarmmotilität war 14 Tage nach intraluminaler Capsaicinbehandlung des Zökums nicht mehr zu beobachten. Die postoperative Magen und Kolonmotilität blieb während der gesamten postoperativen Untersuchungszeit erniedrigt im Vergleich zum Ausgangswert.

4 Diskussion

Capsaicin ist die isolierte Reinsubstanz von Früchten der Gattung capsicum. Sie bindet an den Vanilloidrezeptor (Szallasi, 1994; Szallasi und Blumberg, 1991; Szallasi und Blumberg, 1999; Wood et al., 1990). Zu den Capsaicin-sensiblen Neuronen gehören die primären afferenten Neurone (Winter, 1987), deren Zellkörper sich in den Spinalganglien oder in den kranialen Ganglien (Ganglion nodosum für den N. vagus) befinden (Jancso et al., 1977). Die weitgehende Mehrheit dieser Neurone besitzen unmyelinisierte C-Fasern (Petsche et al., 1983; Szolcsanyi et al., 1975). Capsaicin entleert die Neuropeptid-Speicher dieser Neurone, z.B. die Neuropeptide Substance P und CGRP (Gamse et al., 1980; Gibbins et al., 1985; Holzer, 1991).

Ab einer Dosierung von 5 – 15 mg/kg KG Capsaicin als systemische Gabe führt dies möglicherweise zu einer permanenten funktionellen Ablation dieser Nervenfasern (Holzer, 1991). Bei geringeren Dosen scheinen Axone sich jedoch relativ schnell und ohne bleibenden Schäden zu erholen (Zittel et al., 1994b). Dies zeigte auch die hier vorgelegte Arbeit. Der tail-flick-Test ist eine etablierte Methode, um Beeinträchtigungen der Schmerzempfindung nachzuweisen. Er wurde bereits in der Vergangenheit herangezogen, um systemische Capsaicin-Wirkungen zu untersuchen (Nagy und van der Kooy, 1983). Nach intraperitonealer Injektion von Capsaicin war in unserer Versuchsreihe im tail-flick-Test zunächst eine Verlängerung der Reaktionszeit gemessen worden. Zwei Wochen nach intraperitonealer Injektion war jedoch kein Unterschied zu unbehandelten Tieren mehr feststellbar. Unsere Ergebnisse ergaben, daß die Capsaicin-sensitiven Schmerzfasern temporär abladiert werden können, sich aber innerhalb von zwei Wochen wieder erholen.

Nach intravenöser oder intraperitonealer Gabe von Capsaicin werden die höchsten Capsaicinspiegel im Gehirn, dem Rückenmark und in den abdominalen Organen gefunden (Saria et al., 1982). Demgegenüber wird Capsaicin, welches über den Magen-Darm-Trakt verabreicht wird, nur in sehr geringen Mengen absorbiert. Nach der Applikation von Capsaicin in den Magen

wurden nur geringe Mengen Capsaicin in der Mucosa und minimale Mengen in der Tunica muscularis gefunden (Holzer et al., 1991). Außerdem wird Capsaicin schnell in der Leber verstoffwechselt und unterliegt einem hohen first pass Effekt. Nach oraler Aufnahme gelangen nur etwa 5% des Capsaicin in die systemische Zirkulation (Donnerer et al., 1990).

In vitro steigert oder mindert Capsaicin die Kontraktilität von Muskelstreifen in Abhängigkeit von der Dosierung. Die stimulierende Komponente lässt sich durch Spantide (NK₁-Rezeptor-Antagonist) blockieren, was auf eine Beteiligung von Substance P hinweist (Holzer-Petsche et al., 1989). Die hemmende Komponente könnte CGRP-vermittelt sein, da für CGRP eine hemmende Wirkung auf die glatte Muskulatur beschrieben wurde und dies durch Capsaicin freigesetzt wird (Bartho et al., 1987; Furchgott und Zawadzki, 1980; Kuo und Schroeder, 1995).

Je nach Applikationsform hatte Capsaicin auch in den von uns durchgeführten Experimenten eine unterschiedliche Wirkung. Die intraperitoneale Applikation führte zu einer Hemmung der Motilität, während die intraluminale Applikation die Motilität steigerte. Eine vergleichbaren Dosis intraperitoneales Capsaicin hatte in einer anderen Studie einen dosisabhängigen gastral Motilitätsabfall zur Folge (Holzer et al., 1992). Dies entsprach unseren Ergebnissen. Wir beobachteten eine Reduktion des Motilitätsindex.

Zwischen der Darmwand und den prävertebralen Ganglien existieren Capsaicin-sensible, extrinsische Nervenverbindungen. Diese Neurone bilden dort synaptische Kontakte mit spinalen, inhibitorischen Nervenfasern (Szurszewski und Miller, 1994). Diese noradrenergen Nervenfasern werden vor allem durch Substance P (Green und Dockray, 1988; Kondo und Yui, 1981; Lindh et al., 1988; Matthews und Cuello, 1984) und über NK₁-Rezeptoren erregt (Zhao et al., 1993).

Durch eine Ablation sympathischer Neurotransmitter mit Guanethidine reduzierte sich die motilitätshemmende Wirkung von intraperitoneal injiziertem Capsaicin (Holzer et al., 1992). Die intraperitoneale Gabe von Capsaicin könnte

zu einer Freisetzung von Substance P aus afferenten Nervenfasern führen, was eine Aktivierung von inhibitorisch wirkenden sympathischen Neuronen zur Folge haben könnte. Für die Beteiligung von Substance P spricht auch, daß durch NK₁- und NK₂-Rezeptor-Antagonisten die Steigerung der Motilität des Schweineantrums durch Capsaicin blockiert werden konnte (Schmidt et al., 1997).

Die intraluminale Gabe von Capsaicin führte in unseren Versuchen im gesamten Magen-Darm-Trakt zu einer gesteigerten Motilität. Dies steht in starkem Gegensatz zur inhibitorischen Wirkung von intraperitonealem Capsaicin. Beim Hund war ebenfalls nach intraluminarer Applikation von Capsaicin in den Magen eine gesteigerte Motilität des Magens, Dünndarms und Kolons zu beobachten. Dabei konnte durch die gemeinsame Gabe eines Acetylcholin-Rezeptor-Antagonisten (Atropin), eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (Ondansetron) und eines NK₁-Rezeptor-Antagonisten (FK-888) die Wirkung von intragastralem Capsaicin blockiert werden (Shibata et al., 1999). Immunologischen Studien zu Folge kommt es nach intraluminarer Gabe von Capsaicin bei erwachsenen Ratten zu einer vorübergehenden Reduktion von CGRP und in geringerem Maße auch von Substance P in der Submucosa. Die Speicher werden jedoch innerhalb von wenigen Tagen nachgefüllt, es liegt also keine dauerhafte Entleerung der Neuropeptidspeicher vor. Im Plexus myentericus konnten keine Veränderungen des Neurotransmittergehalts nachgewiesen werden (Tamura und Ritter, 1997), wahrscheinlich erreichen nur sehr geringe Capsaicinmengen diese Darmwandschicht.

In unseren Versuchen wurde Capsaicin in das Zökum appliziert. Direkte Effekte der Capsaicinlösung auf die Magen oder Dünndarmmotilität sind deshalb sehr unwahrscheinlich. Vermutlich kam es im Zökum zu einer Stimulation von submukösen afferenten C-Fasern durch Capsaicin, die dann über neurale Reflexbögen die Motilität von Magen und Dünndarm steigerten.

Die Capsaicininstillation in das Zökum führte ebenfalls zu einer Zunahme der Kolonmotilität. Im Gegensatz zum Magen und Dünndarm war der Effekt aber unmittelbar und nur während der Capsaicingabe nachweisbar. Ähnlich wie

am Magen und Dünndarm konnte für Capsaicin auch an Muskelstreifen des Kolons eine kontraktilitätssteigernde Wirkung nachgewiesen werden (Mayer et al., 1990). Hierbei könnte es sich um den Nettoeffekt der verschiedenen, durch Capsaicin aus den Nervenenden freigesetzten, Neurotransmitter handeln. Zu erwarten wäre vor allem die Freisetzung von CGRP und Substance P (Tamura und Ritter, 1997), wobei CGRP die Motilität hemmt und Substance P die Motilität steigert.

Das von uns gewählte Ileus-Modell ist etabliert und anerkannt zur Untersuchung postoperativer Motilitätsstörungen (Huge et al., 1998b; Zittel et al., 1994a). Das Zökum wird dabei als Ort der Manipulation gewählt, da es bei der Ratte über eine ausgeprägte afferente Innervation verfügt (Altschuler et al., 1992). Die Motilitätsmessung mittels Dehnungsmeßstreifen ist ebenfalls seit langem etabliert und in zahlreichen Publikationen dokumentiert (Huge et al., 1998b), ihre Aussagekraft ist vergleichbar mit der Ableitung myoelektrischer Potentiale (Bueno et al., 1978). Der simulierte abdominalchirurgische Eingriff verringerte die Magen-, Dünndarm- und Kolonmotilität erheblich. Die hier gemessenen Ergebnisse kontrollbehandelter Tiere unterscheiden sich nicht von vorbeschriebenen Versuchen mit unbehandelten Tieren (Huge et al., 1998a; Huge et al., 1998b). Sowohl nach intraperitonealer Vorbehandlung mit Capsaicin als auch nach intraluminaler Vorbehandlung des Zökums mit Capsaicin kommt es intraoperativ zunächst zu einem starken Abfall der Motilität im gesamten Gastrointestinaltrakt. Hierzu tragen neben viszeralen afferenten Nervenfasern auch die Vollnarkose und die Laparotomie bei, für beide wurde eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität beschrieben (Bueno et al., 1978; Huge et al., 1998b; Ruwart et al., 1979).

In unseren Versuchen verbesserte die intraperitoneale Gabe von Capsaicin zwei Tage vor der Ileusinduktion die postoperative Magenmotilität dramatisch. Der Motilitätsindex des Magens erreichte bereits 30 Minuten nach Ileusinduktion wieder das präoperative Niveau, während sich die Magenmotilität von kontrollbehandelten Tieren während des gesamten Untersuchungszeitraums nach Ileusinduktion nicht erholte. Diese Daten legen,

ebenso wie vorherige Untersuchungen, nahe, daß Capsaicin-sensitive Neuronen am postoperativen Ileus des Magens beteiligt sind (Holzer et al., 1986). Unsere Ergebnisse stimmen ebenfalls überein mit vorangegangenen Untersuchungen, die eine gesteigerte postoperative Magenmotilität nach Gabe von CGRP- oder NK₁-Rezeptorantagonisten ergeben hatten (Huge et al., 1999; Zittel et al., 1994a). Am Magen wurde nachgewiesen, daß die Aktivierung von NK₁-Rezeptoren zur Stimulierung noradrenerger Nervenfasern führt (Zhao et al., 1993). In der Folge kommt es zur Freisetzung von NO (Holzer, 1995), welches die glatte Muskulatur des Magens hemmt (Glasgow et al., 1998). Passend hierzu läßt sich durch die Blockade der NO-Synthese ebenfalls die postoperative Magenmotilität steigern (Zittel et al., 1998a). Der inhibitorische Reflexbogen muß also Capsaicin-sensitive Nervenfasern, Substance P, NK₁-Rezeptoren und NO enthalten. Durch unsere Experimente konnte somit ein Reflexbogen nachgewiesen werden, der postoperativ zur Hemmung der Magenmotilität führt und der sich durch die Ausschaltung Capsaicin-sensitiver Nervenfasern unterbrechen lässt (Abbildung 32)

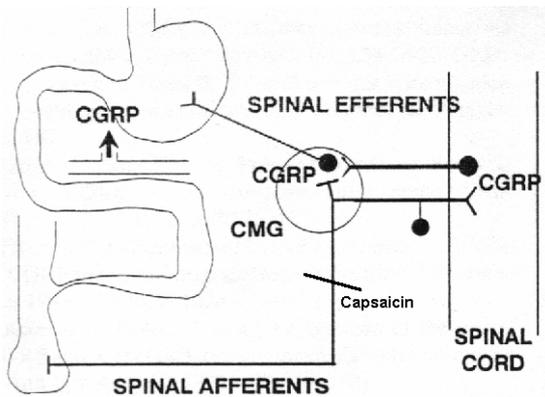


Abbildung 33: Reflexbogen, der zur postoperativen Hemmung der Magenmotilität beiträgt.

Obwohl sich die akut auftretende Hemmung der Magenmotilität nach intraperitonealer Capsaicininjektion sehr schnell erholte, kam es postoperativ zu keiner signifikanten Steigerung der Magenmotilität, wenn der abdominelle Eingriff nur 120 Minuten nach der Capsaicin-Behandlung vorgenommen wurde.

Dies deutet darauf hin, daß Capsaicin-sensitive afferente Nervenfasern, die am postoperativen Ileus beteiligt sind, entweder zu diesem Zeitpunkt immer noch durch Capsaicin aktiviert sind, oder alternativ deren Ausschaltung zu kurz nach der Capsaicin-induzierten Aktivierung kam.

Capsaicin ist ein Neurotoxin, welches über den Vanilloid-Rezeptor wirkt (Jancso et al., 1987). In früheren Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß die Wirkung einer intraluminalen Capsaicinbehandlung bei erwachsenen Tieren innerhalb von wenigen Tagen abklingt und keine erkennbaren, bleibenden Schäden hinterläßt (Zittel et al., 1994b). Vom Peritoneum jedoch wird Capsaicin gut resorbiert und gelangt somit in die systemische Zirkulation. Um systemischen Effekte des Capsaicins auf die Nocizeption nachzuweisen, wurde von uns nach intraperitonealer und intraluminaler Capsaicin-Behandlung, der tail-flick-Test durchgeführt. Bei diesem Test hatte sich eine Verlängerung der Reaktionszeit 2 Tage nach intraperitonealer Capsaicin-Behandlung gezeigt. Dies zeigt, daß auch sensible, Capsaicin-sensitive Nervenfasern außerhalb der Magenwand beeinträchtigt waren. Wahrscheinlich wurde ein Teil des verabreichten Capsaicins über das Peritoneum resorbiert und konnte systemisch wirken. Die Reaktionszeit war zwei Wochen nach intraperitonealer Capsaicingabe im tail-flick-Test jedoch wieder unverändert im Vergleich zu unbehandelten Tieren. Entsprechend muß sich die Beeinträchtigung Capsaicin-sensitiver Nervenfasern wieder vollständig erholt haben. Für eine eventuelle klinische Anwendung ist dies von großer Bedeutung, da hierfür eine begrenzte Wirkungsdauer ohne bleibende neurale Schäden unerlässlich ist.

Nach intraluminaler Verabreichung von Capsaicin werden nur geringe Mengen absorbiert, weiterhin wird ein großer Teil dieser geringen Menge durch die Leber eliminiert (Kawada et al., 1984). Deshalb erreichen nur ca. 5% des intraluminal applizierten Capsaicins die systemische Zirkulation (Donnerer et al., 1990). Entsprechend kam es nach intraluminaler Capsaicin-Gabe nicht zu einer Verlängerung der Reaktionszeit im tail-flick-Test, die intraluminale Capsaicinapplikation schien in unseren Versuchen keine Beeinträchtigung Capsaicin-sensitiver afferenter Nervenfasern außerhalb der Darmwand zu

verursachen. Die Hauptwirkung von intraluminalen Capsaicin findet in der Mucosa und Submucosa statt (Holzer et al., 1991).

In unseren Experimenten bewirkte die intraluminale Gabe von Capsaicin in das Zökum der Ratte zwei Tage vor Ileusinduktion eine Steigerung der postoperativen Motilität von Magen und Kolon. Da Capsaicin, wie bereits oben erwähnt, enteral nicht resorbiert wird, müssen mucöse und submucöse Nervenfasern zum postoperativen Ileus beitragen. Vorangegangene Arbeiten haben gezeigt, daß intestino-intestinalen inhibitorischen Reflexe Capsaicin-sensitiv sind (Maggi et al., 1988; Mizutani et al., 1990; Zittel et al., 1994b). Diese inhibitorischen Reflexkreise werden vermutlich auch im Rahmen abdomineller Operationen aktiviert (Zittel et al., 1998b; Zittel et al., 1994a).

Da die intraluminale Vorbehandlung des Zökums mit Capsaicin in unseren Versuchen am Dünndarm keine Wirkung hatte, müssen dort entweder andere Mechanismen eine übergeordnete Rolle spielen, oder der postoperativ untersuchte Zeitraum von 120 Minuten war zu kurz, um dort eventuelle Effekte aufzuzeigen.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß abdominalchirurgische Eingriffe auch zu einer inflammatorischen Reaktion in der Darmwand führen. Hierdurch wird die Funktion der glatten Muskulatur des Darms vermutlich beeinträchtigt und es kommt zu einer Hemmung der gastrointestinalen Motilität (Kalff et al., 1998). Es besteht die Möglichkeit, daß auch viszerale Afferenzen modulierend auf das Immunsystem einwirken und somit die Entzündungsreaktion in der Darmwand beeinflussen (Castro und Powell, 1994). Capsaicin kann z.B. neuronal ausgelöste Entzündungsreaktionen verhindern (Jancso et al., 1967; Lynn und Shakhaneh, 1988), entsprechend könnte präoperativ verabreichtes Capsaicin auch bei abdominalchirurgischen Eingriffen die postoperativ in der Darmwand beschriebenen Entzündungsprozesse beeinflussen und so die postoperative Erholung zu beschleunigen. Allerdings tritt die Entzündungsreaktion erst etwa 6 Stunden postoperativ ein und erreicht ihren Höhepunkt etwa nach 24 Stunden (Kalff et al., 1998). Entsprechend war der von uns gewählte experimentelle Ansatz ungeeignet, derartige

Veränderungen zu untersuchen, da die von uns durchgeführten Messungen 120 Minuten postoperativ endeten.

Bei der Anwendung von Capsaicin besteht die Möglichkeit permanenter Nervenschäden. Wir haben deshalb die Magen- und Kolonmotilität auch zwei Wochen nach Capsaicinapplikation untersucht. Zu diesem Zeitpunkt waren Capsaicin-Effekte aber nicht mehr nachweisbar, so daß wahrscheinlich keine dauerhaften Veränderungen der gastrointestinalen Motilität durch die Capsaicin-Behandlung vorlagen. Dieses Ergebnis stimmt überein mit Versuchen von Tamura, der eine Restitution Capsaicin-sensitiver afferenter Nervenfasern innerhalb von Tagen nach Capsaicin-Behandlung beobachtet hatte (Tamura und Ritter, 1997). Andere Untersuchungen haben eine funktionelle Restitution Capsaicin-sensitiver Nervenfasern innerhalb von 18 Tagen nach Capsaicin-Behandlung ergeben (Zittel et al., 1994b).

Zusammenfassend legen unsere Untersuchungen nahe, daß Capsaicin-sensitive Nervenfasern unter physiologischen Bedingungen wahrscheinlich die gastrointestinale Motilität beeinflussen, da deren Ablation durch Capsaicin zu einer Veränderung der Kontraktionsfrequenz des Magens und des Dünndarms führt.

Zusätzlich spielen diese Nervenfasern eine wichtige Rolle bei der postoperativen Aktivierung inhibitorischer Reflektkreise zu spielen, wobei sowohl wandständige Nervenfasern aus der Mukosa und der Submukosa des Gastrointestinal-Traktes, als auch serosale Nervenendigungen der Darmwand beteiligt zu sein scheinen. Da sich in unseren Versuchen die postoperative gastrointestinale Motilität durch eine Capsaicin-Vorbehandlung wesentlich steigern ließ, stellt dies möglicherweise einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt dar, da sich Vanilloid-Rezeptorantagonisten bereits in der pharmakologischen Entwicklung befinden und somit möglicherweise in der Behandlung des postoperativen Ileus eine therapeutische Option darstellen.

5 Zusammenfassung

Der postoperative Ileus steht häufig einer schnellen Genesung der Patienten im Wege. Frühere Untersuchungen haben erkennen lassen, daß Capsaicin-sensible, afferente Nervenfasern bei der Induktion des postoperativen Ileus wahrscheinlich eine entscheidende Rolle spielen.

Ratten in der vorliegenden Arbeit wurden Dehnungsmeßstreifen zur Registrierung der gastrointestinalen Motilität auf die Darmwand genäht. Capsaicin wurde entweder intraperitoneal oder intraluminal in das Zökum appliziert, gleichzeitig wurde die Motilität aufgezeichnet. Zwei Tage später wurde die postoperative Motilität mit Hilfe eines etablierten Ileusmodells untersucht.

Die intraperitoneale Vorbehandlung mit Capsaicin zwei Tage vor dem Eingriff führte zu einer signifikanten Zunahme der postoperativen Magenmotilität. Bereits 30 Minuten postoperativ lag eine komplette Erholung der Magenmotilität vor (Baseline: $100\pm 4\%$; Vehikel: $64\pm 4\%$; Capsaicin $0,1 \mu\text{mol/kg}$: $138\pm 20\%$; Capsaicin $1 \mu\text{mol/kg}$: $110\pm 12\%$; $p=0,0008$ für Vehikel gegen Capsaicin). Im Gegensatz dazu bewirkte eine Capsaicinbehandlung 120 Minuten vor dem Eingriff keine signifikante Steigerung der postoperativen Magenmotilität (Capsaicin: $51\pm 8\%$; Vehikel: $64\pm 4\%$). Die akute, intraperitoneale Injektion von Capsaicin verringerte die Magenmotilität um ca. 40 – 50%, der Effekt hielt für 15 - 30 Minuten an.

Die akute, intraluminale Gabe von Capsaicin in das Zökum über 30 Minuten steigerte die Motilität des Magens um bis zu 115%, des Dünndarms um bis zu 34% und des Kolons um bis zu 59% im Vergleich zur Vehikelinfusion. Wurde Capsaicin zwei Tage vor dem chirurgischen Eingriff in das Zökum infundiert, so kam es intraoperativ zu einer Steigerung des Magen- und Kolonmotilitätsindex um 166% bzw. um 100% im Vergleich zur Vehikelbehandlung, am Dünndarm zeigte sich jedoch kein Effekt. Die postoperative Hemmung der Magen- und Kolonmotilität wurde komplett

verhindert durch eine intraluminale Vorbehandlung mit Capsaicin, was einer Steigerung des Motilitätsindex um 73% am Magen und um 72% am Kolon innerhalb der ersten postoperativen Stunde und eine Steigerung um 40% am Magen und um 29% am Kolon in der zweiten postoperativen Stunde im Vergleich zur Vehikelbehandlung entsprach. Die postoperative Hemmung der Dünndarmmotilität wurde durch intraluminale Vorbehandlung mit Capsaicin nicht beeinflusst. Wurde die Capsaicinlösung bereits 14 Tage vor dem Experiment verabreicht, so hatte sie keinen Effekt auf die postoperative Hemmung der gastrointestinalen Motilität.

Die Ergebnisse nach intraperitonealer Vorbehandlung mit Capsaicin weisen auf eine wichtige Beteiligung afferenter Nervenfasern des Peritoneums und der Serosa bei der Entstehung des postoperativen Ileus hin. Aus den Ergebnissen der Versuche mit intraluminal verabreichtem Capsaicin läßt sich schließen, daß auch in der Mukosa und Submukosa gelegene, viszerale, afferente Nervenfasern an der Entstehung des postoperativen Ileus beteiligt sein müssen, da diese durch intraluminales Capsaicin ablatiert werden. Die nur sehr geringe enterale Absorption von Capsaicin wurde durch eine fehlende Verlängerung der Reaktionszeit im tail-flick-Test, der zur Messung der kutanen Schmerzempfindlichkeit dient, bestätigt. Die intraluminale Capsaicin-Gabe führt also wahrscheinlich zu keiner systemischen Beeinträchtigung afferenter Nervenfasern.

6 Referenzen

Aiyar, N., Rand, K., Elshourbagy, N.A., Zeng, Z., Adamou, J.E., Bergsma, D.J., Li, Y. (1996).

A cDNA encoding the calcitonin gene-related peptide type 1 receptor
J Biol Chem, 271, 11325-11329

Altschuler, S.M., Rinaman, L., Miselis, R.R. (1992)

Viscerotopic representation of the alimentary tract in the dorsal und ventral vagal complexes in the rat, 21-53

in: Ritter, S., Ritter, R. C. and Barnes, C. D.: Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents;

Auflage, CRC Press, Boca Raton

Azpiroz, F., Malagelada, J.R. (1985).

Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat

Am J Physiol, 248, G229-237

Bartho, L., Holzer, P. (1985).

Search for a physiological role of substance P in gastrointestinal motility
Neuroscience, 16, 1-32.

Bartho, L., Lembeck, F., Holzer, P. (1987).

Calcitonin gene-related peptide is a potent relaxant of intestinal muscle
Eur J Pharmacol, 135, 449-451

Bassotti, G., Clementi, M., Antonelli, E., Pelli, M.A., Tonini, M. (2001).

Low-amplitude propagated contractile waves: a relevant propulsive mechanism of human colon

Dig Liver Dis, 33, 36-40.

Bell, D., McDermott, B.J. (1996).

Calcitonin gene-related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their (patho)physiological significance

Pharmacol Rev, 48, 253-288

Buck, S.H., Burks, T.F. (1986).

The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations
Pharmacol Rev, 38, 179-226

Budgell, B., Suzuki, A. (2000).

Inhibition of gastric motility by noxious chemical stimulation of interspinous tissues in the rat

J Auton Nerv Syst, 80, 162-168

- Bueno, L., Ferre, J.P., Ruckebusch, M., Genton, M., Pascaud, X. (1981).
Continuous electrical and mechanical activity recording in the gut of the
conscious rat
J Pharmacol Methods, 6, 129-136.
- Bueno, L., Ferre, J.P., Ruckebusch, Y. (1978).
Effects of anesthesia and surgical procedures on intestinal myoelectric activity
in rats
Am J Dig Dis, 23, 690-695
- Burcher, E., Badgery-Parker, T., Zeng, X.P., Lavielle, S. (1993).
Characterisation of a novel, selective radioligand,
[125I][Lys5,Tyr(12)7,MeLeu9,Nle10]neurokinin A-(4-10), for the tachykinin NK2
receptor in rat fundus
Eur J Pharmacol, 233, 201-207
- Burcher, E., Buck, S.H., Lovenberg, W., O' Donohue, T.L. (1986).
Characterization and autoradiographic localization of multiple tachykinin binding
sites in gastrointestinal tract and bladder
J Pharmacol Exp Ther, 236, 819-831
- Cannon, W., Lieb, C. (1911).
The receptive relaxation of the stomach.
Am J Physiol, 270-273
- Cannon, W., Murphy, F. (1907).
Physiologic observations on experimentally produced ileus
JAMA, 49, 840-843
- Castro, G.A., Powell, D.W. (1994)
The physiology of the mucosal immune system and immune mediated
responses in the gastrointestinal tract, 709-750
in: Johnson, L. R.: Physiology of the Gastrointestinal Tract;
Auflage, Raven Press, New York
- Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D.,
Julius, D. (1997).
The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway
Nature, 389, 816-824.
- Chang, F.Y., Lee, S.D., Yeh, G.H., Wang, P.S. (1999).
Rat gastrointestinal motor responses mediated via activation of neurokinin
receptors
J Gastroenterol Hepatol, 14, 39-45

- Code, C.F., Marlett, J.A. (1975).
The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs
J Physiol (Lond), 246, 289-309
- Costa, M., Furness, J.B., Llewellyn-Smith, I.J., Cuello, A.C. (1981).
Projections of substance P-containing neurons within the guinea-pig small intestine
Neuroscience, 6, 411-424
- Cullen, J.J., Eagon, J.C., Kelly, K.A. (1994).
Gastrointestinal peptide hormones during postoperative ileus. Effect of octreotide
Dig Dis Sci, 39, 1179-1184
- DiMagno, E.P., Hendricks, J.C., Go, V.L., Dozois, R.R. (1979).
Relationships among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure, and duodenal phase III motor activity--Boldyreff revisited
Dig Dis Sci, 24, 689-693
- Donnerer, J., Amann, R., Schuligoi, R., Lembeck, F. (1990).
Absorption and metabolism of capsaicinoids following intragastric administration in rats
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 342, 357-361
- Douglas, D., Mann, F. (1941).
The effect of peritoneal irritation on the activity of the intestine
BMJ, 1, 227-231
- Dray, A. (1992).
Neuropharmacological mechanisms of capsaicin and related substances
Biochem Pharmacol, 44, 611-615.
- Drissi, H., Lieberherr, M., Hott, M., Marie, P.J., Lasmoles, F. (1999).
Calcitonin gene-related peptide (CGRP) increases intracellular free Ca²⁺ concentrations but not cyclic AMP formation in CGRP receptor-positive osteosarcoma cells (OHS-4)
Cytokine, 11, 200-207
- Dubois, A., Henry, D.P., Kopin, I.J. (1975).
Plasma catecholamines and postoperative gastric emptying and small intestinal propulsion in the rat
Gastroenterology, 68, 466-469.
- Dubois, A., Kopin, I.J., Pettigrew, K.D., Jacobowitz, D.M. (1974).

Chemical and histochemical studies of postoperative sympathetic activity in the digestive tract in rats
Gastroenterology, 66, 403-407

Dubois, A., Weise, V.K., Kopin, I.J. (1973).
Postoperative ileus in the rat: physiopathology, etiology and treatment
Ann Surg, 178, 781-786

Egerton, M., Needham, M., Evans, S., Millest, A., Cerillo, G., McPheat, J., Popplewell, M., Johnstone, D., Hollis, M. (1995).
Identification of multiple human calcitonin receptor isoforms: heterologous expression and pharmacological characterization
J Mol Endocrinol, 14, 179-189

Ehrlein, H.J. (1980).
[Strain gauge transducer for recording gastrointestinal motility in unanesthetized animals (author' s transl)]
Z Gastroenterol, 18, 191-197

Ekblad, E., Winther, C., Ekman, R., Hakanson, R., Sundler, F. (1987).
Projections of peptide-containing neurons in rat small intestine
Neuroscience, 20, 169-188.

Eysselein, V.E., Reeve, J.R., Jr., Sternini, C., Cominelli, F., Davis, W.M., Davis, M.T., Lee, T.D., Ho, F.J., Ridout, D., Shively, J.E. (1991).
Structural characterization of calcitonin gene-related peptide purified from rabbit intestine
Peptides, 12, 289-295

Forster, E.R., Green, T., Dockray, G.J. (1991).
Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats
Am J Physiol, 260, G499-504

Forster, E.R., Green, T., Elliot, M., Bremner, A., Dockray, G.J. (1990).
Gastric emptying in rats: role of afferent neurons and cholecystokinin
Am J Physiol, 258, G552-556

Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V. (1980).
The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine
Nature, 288, 373-376.

Furness, J.B., Papka, R.E., Della, N.G., Costa, M., Eskay, R.L. (1982).
Substance P-like immunoreactivity in nerves associated with the vascular system of guinea-pigs
Neuroscience, 7, 447-459.

- Furness, J.B., Pompolo, S., Shuttleworth, C.W., Burleigh, D.E. (1992).
Light- and electron-microscopic immunochemical analysis of nerve fibre types
innervating the taenia of the guinea-pig caecum
Cell Tissue Res, 270, 125-137.
- Gamse, R. (1982).
Capsaicin and nociception in the rat and mouse. Possible role of substance P
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 320, 205-216
- Gamse, R., Holzer, P., Lembeck, F. (1980).
Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of
neurogenic plasma extravasation by capsaicin
Br J Pharmacol, 68, 207-213
- Gamse, R., Petsche, U., Lembeck, F., Jancso, G. (1982).
Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmic transport of substance
P and somatostatin
Brain Res, 239, 447-462.
- Gibbins, I.L., Furness, J.B., Costa, M. (1987).
Pathway-specific patterns of the co-existence of substance P, calcitonin gene-
related peptide, cholecystokinin and dynorphin in neurons of the dorsal root
ganglia of the guinea-pig
Cell Tissue Res, 248, 417-437.
- Gibbins, I.L., Furness, J.B., Costa, M., MacIntyre, I., Hillyard, C.J., Girgis, S.
(1985).
Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with
substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea
pigs
Neurosci Lett, 57, 125-130
- Gilchrist, C.A., Morrison, C.F., Chapman, K.E., Harmar, A.J. (1991).
Identification of nerve growth factor-responsive sequences within the 5' region
of the bovine preprotachykinin gene
DNA Cell Biol, 10, 743-749.
- Glasgow, I., Mattar, K., Krantis, A. (1998).
Rat gastroduodenal motility in vivo: involvement of NO and ATP in spontaneous
motor activity
Am J Physiol, 275, G889-896
- Green, T., Dockray, G.J. (1988).
Characterization of the peptidergic afferent innervation of the stomach in the rat,
mouse and guinea-pig

Neuroscience, 25, 181-193

Hanyu, N., Dodds, W.J., Layman, R.D., Hogan, W.J., Chey, W.Y., Takahashi, I. (1990).

Mechanism of cholecystinin-induced contraction of the opossum gallbladder
[see comments]

Gastroenterology, 98, 1299-1306

Hanyu, N., Dodds, W.J., Layman, R.D., Hogan, W.J., Colton, D.G. (1991).

Effect of two new cholecystinin antagonists on gallbladder emptying in opossums

Am J Physiol, 260, G258-264

Hayashi, H., Nishiyama, K., Majima, M., Katori, M., Saigenji, K. (1996).

Role of endogenous substance P in ethanol-induced mucosal damage in the rat stomach

J Gastroenterol, 31, 314-322

Hayashi, H., Ohsumi, K., Ueda, N., Fujiwara, M., Mizuno, N. (1982).

Effect of spinal ganglionectomy on substance P-like immunoreactivity in the gastroduodenal tract of cats

Brain Res, 232, 227-230

Hildebrandt, H. (1994)

Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch.

Walter de Gruyter, Berlin, New York

Holmgren, S., Grove, D.J., Nilsson, S. (1985).

Substance P acts by releasing 5-hydroxytryptamine from enteric neurons in the stomach of the rainbow trout, *Salmo gairdneri*

Neuroscience, 14, 683-693

Holzer, P. (1988).

Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides

Neuroscience, 24, 739-768

Holzer, P. (1991).

Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons

Pharmacol Rev, 43, 143-201

Holzer, P. (1995).

Chemosensitive afferent nerves in the regulation of gastric blood flow and protection

Adv Exp Med Biol, 891-895

Holzer, P., Holzer-Petsche, U. (1997).
Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function
Pharmacol Ther, 73, 173-217

Holzer, P., Lippe, I.T., Amann, R. (1992).
Participation of capsaicin-sensitive afferent neurons in gastric motor inhibition
caused by laparotomy and intraperitoneal acid
Neuroscience, 48, 715-722

Holzer, P., Lippe, I.T., Holzer-Petsche, U. (1986).
Inhibition of gastrointestinal transit due to surgical trauma or peritoneal irritation
is reduced in capsaicin-treated rats
Gastroenterology, 91, 360-363

Holzer, P., Livingston, E.H., Saria, A., Guth, P.H. (1991).
Sensory neurons mediate protective vasodilatation in rat gastric mucosa
Am J Physiol, 260, G363-370.

Holzer, P., Maggi, C.A. (1998).
Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like
neurons
Neuroscience, 86, 389-398.

Holzer-Petsche, U. (1991).
Modulation of gastric contractions in response to tachykinins and bethanechol
by extrinsic nerves
Br J Pharmacol, 103, 1958-1962

Holzer-Petsche, U. (1995).
Tachykinin receptors in gastrointestinal motility
Regul Pept, 57, 19-42

Holzer-Petsche, U., Lembeck, F., Seitz, H. (1987).
Contractile effects of substance P and neurokinin A on the rat stomach in vivo
and in vitro
Br J Pharmacol, 90, 273-279

Holzer-Petsche, U., Seitz, H., Lembeck, F. (1989).
Effect of capsaicin on gastric corpus smooth muscle of the rat in vitro
Eur J Pharmacol, 162, 29-36

Huge, A., Habermann, F.M., Jehle, E.C., Zittel, T.T. (1998a).
Strain gauge transducer technique for investigation of the pathophysiology of
postoperative colonic ileus in awake rats

DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr, 105, 450-452

Huge, A., Kreis, M.E., Jehle, E.C., Ehrlein, H.J., Starlinger, M., Becker, H.D., Zittel, T.T. (1998b).

A model to investigate postoperative ileus with strain gauge transducers in awake rats

J Surg Res, 74, 112-118

Huge, A., Zittel, T.T., Herrscher, T., Kreis, M.E., Becker, H.D., Jehle, E.C. (1999).

Blockade of neurokinin-1 receptors increases postoperative gastric motility, food intake and stool pellet output in rats

Gastroenterology, 116, A1109

Ikeda, H., Tokita, Y., Suda, H. (1997).

Capsaicin-sensitive A delta fibers in cat tooth pulp

J Dent Res, 76, 1341-1349.

Jancso, G., Kiraly, E., Jancso-Gabor, A. (1977).

Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones

Nature, 270, 741-743

Jancso, G., Kiraly, E., Such, G., Joo, F., Nagy, A. (1987).

Neurotoxic effect of capsaicin in mammals

Acta Physiol Hung, 69, 295-313

Jancsó, N. (1949).

[Desensitization of sensory nerve endings]

Kísérletes Orvostudomány, 2 Suppl, 15

Jancso, N., Jancso-Gabor, A., Szolcsanyi, J. (1967).

Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin

Br J Pharmacol, 31, 138-151.

Junqueira, Carneiro (1996)

Verdauungsorgane, 482

in: Junqueira and Carneiro: Histologie;

Auflage, Springer-Verlag, Berlin

Kalff, J.C., Schraut, W.H., Billiar, T.R., Simmons, R.L., Bauer, A.J. (2000).

Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents

Gastroenterology, 118, 316-327

- Kalff, J.C., Schraut, W.H., Simmons, R.L., Bauer, A.J. (1998).
Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus
Ann Surg, 228, 652-663
- Karaus, M., Sarna, S.K. (1987).
Giant migrating contractions during defecation in the dog colon
Gastroenterology, 92, 925-933
- Kawada, T., Suzuki, T., Takahashi, M., Iwai, K. (1984).
Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats
Toxicol Appl Pharmacol, 72, 449-456
- Kirchgessner, A.L., Dodd, J., Gershon, M.D. (1988).
Markers shared between dorsal root and enteric ganglia
J Comp Neurol, 276, 607-621.
- Kondo, H., Yui, R. (1981).
An electron microscopic study on substance P-like immunoreactive nerve fibers in the celiac ganglion of guinea pigs
Brain Res, 222, 134-137
- Kuo, P.C., Schroeder, R.A. (1995).
The emerging multifaceted roles of nitric oxide
Ann Surg, 221, 220-235.
- Layer, P. (1992)
Physiologie der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes, 1-12
in: Goebell, H. and Layer, P.: Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes;
1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
- Layer, P., Chan, A.T., Go, V.L., DiMagno, E.P. (1988).
Human pancreatic secretion during phase II antral motility of the interdigestive cycle
Am J Physiol, 254, G249-253
- Lecci, A., Tramontana, M., Giuliani, S., Maggi, C.A. (1997).
Role of tachykinin NK1 and NK2 receptors on colonic motility in anesthetized rats: effect of agonists
Can J Physiol Pharmacol, 75, 582-586
- Lee, Y., Takami, K., Kawai, Y., Girgis, S., Hillyard, C.J., MacIntyre, I., Emson, P.C., Tohyama, M. (1985).

Distribution of calcitonin gene-related peptide in the rat peripheral nervous system with reference to its coexistence with substance P
Neuroscience, 15, 1227-1237.

Lenz, H.J., Brown, M.R. (1990).
Cerebroventricular calcitonin gene-related peptide inhibits rat duodenal bicarbonate secretion by release of norepinephrine and vasopressin
J Clin Invest, 85, 25-32

Lenz, H.J., Forquignon, I., Druge, G., Greten, H. (1989).
Effects of neuropeptides on gastric acid and duodenal bicarbonate secretions in freely moving rats
Regul Pept, 24, 293-300

Levard, G., Revillon, Y., Arhan, P., Calisse, D., Ghnassia, D., Chourrout, Y., Barbier, J. (1994).
Motility of the transplanted small bowel: a manometric study in the piglet
Eur J Pediatr Surg, 4, 98-102

L'Heureux, M., SPierre, S., Trudel, L., Plourde, V., Lepage, R., Poitras, P. (2000).
Digestive motor effects and vascular actions of CGRP in dog are expressed by different receptor subtypes [In Process Citation]
Peptides, 21, 425-430

Li, Y., Jiang, Y.C., Owyang, C. (1998).
Central CGRP inhibits pancreatic enzyme secretion by modulation of vagal parasympathetic outflow
Am J Physiol, 275, G957-963

Lidberg, P., Dahlstrom, A., Ahlman, H. (1985).
On the nature of the contractile motor responses of the rat stomach elicited by serotonin or substance P in vitro
J Neural Transm, 63, 73-89

Liddle, R.A., Gertz, B.J., Kanayama, S., Beccaria, L., Coker, L.D., Turnbull, T.A., Morita, E.T. (1989).
Effects of a novel cholecystinin (CCK) receptor antagonist, MK-329, on gallbladder contraction and gastric emptying in humans. Implications for the physiology of CCK
J Clin Invest, 84, 1220-1225

Liddle, R.A., Goldfine, I.D., Rosen, M.S., Taplitz, R.A., Williams, J.A. (1985).
Cholecystinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction
J Clin Invest, 75, 1144-1152

- Lindh, B., Aldskogius, H., Hokfelt, T. (1989).
Simultaneous immunohistochemical demonstration of intra-axonally transported markers and neuropeptides in the peripheral nervous system of the guinea pig
Histochemistry, 92, 367-376
- Lindh, B., Dalsgaard, C.J., Elfvin, L.G., Hokfelt, T., Cuello, A.C. (1983).
Evidence of substance P immunoreactive neurons in dorsal root ganglia and vagal ganglia projecting to the guinea pig pylorus
Brain Res, 269, 365-369.
- Lindh, B., Hokfelt, T., Elfvin, L.G. (1988).
Distribution and origin of peptide-containing nerve fibers in the celiac superior mesenteric ganglion of the guinea-pig
Neuroscience, 26, 1037-1071
- Lippe, I.T., Sametz, W., Sabin, K., Holzer, P. (1993).
Inhibitory role of capsaicin-sensitive afferent neurons and nitric oxide in hemostasis
Am J Physiol, 265, H1864-1868
- Livingston, E.H., Passaro, E.P., Jr. (1990).
Postoperative ileus
Dig Dis Sci, 35, 121-132
- Lynn, B., Shakhanbeh, J. (1988).
Substance P content of the skin, neurogenic inflammation and numbers of C-fibres following capsaicin application to a cutaneous nerve in the rabbit
Neuroscience, 24, 769-775.
- Maggi, C.A., Giuliani, S., Santicoli, P., Meli, A. (1988).
Propagated motor activity in the small intestine of urethane-anaesthetized rats: inhibitory action of sympathetic and capsaicin-sensitive nerves
Gen Pharmacol, 19, 525-532
- Maggi, C.A., Patacchini, R., Giachetti, A., Meli, A. (1990).
Tachykinin receptors in the circular muscle of the guinea-pig ileum
Br J Pharmacol, 101, 996-1000
- Maggi, C.A., Patacchini, R., Meini, S., Giuliani, S. (1993a).
Nitric oxide is the mediator of tachykinin NK3 receptor-induced relaxation in the circular muscle of the guinea-pig ileum
Eur J Pharmacol, 240, 45-50
- Maggi, C.A., Patacchini, R., Meini, S., Giuliani, S. (1994).

Effect of longitudinal muscle-myenteric plexus removal and indomethacin on the response to tachykinin NK-2 and NK-3 receptor agonists in the circular muscle of the guinea-pig ileum

J Auton Pharmacol, 14, 49-60

Maggi, C.A., Patacchini, R., Rovero, P., Giachetti, A. (1993b).

Tachykinin receptors and tachykinin receptor antagonists

J Auton Pharmacol, 13, 23-93

Matthews, M.R., Cuello, A.C. (1984).

The origin and possible significance of substance P immunoreactive networks in the prevertebral ganglia and related structures in the guinea-pig

Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 306, 247-276

Mayer, E.A., Koelbel, C.B., Snape, W.J., Jr., Eysselein, V., Ennes, H., Kodner, A. (1990).

Substance P and CGRP mediate motor response of rabbit colon to capsaicin

Am J Physiol, 259, G889-897

McFadden, D., Zinner, M. (1994)

Manifestations of gastrointestinal disease., 1015-1042

in: Schwartz, S. I.: Principles of surgery;

6th. Auflage, McGraw-Hill, New York

Meltzer, S., Auer, J. (1907).

Peristaltic movements of the rabbit' s cecum and their inhibition, with demonstration.

Proc Soc Exp Biol Med, 4, 37-40

Messenger, J.P. (1993).

Immunohistochemical analysis of neurons and their projections in the proximal colon of the guinea-pig

Arch Histol Cytol, 56, 459-474.

Messenger, J.P., Furness, J.B. (1990).

Projections of chemically-specified neurons in the guinea-pig colon

Arch Histol Cytol, 53, 467-495.

Miller, M.S., Buck, S.H., Sipes, I.G., Yamamura, H.I., Burks, T.F. (1982).

Regulation of substance P by nerve growth factor: disruption by capsaicin

Brain Res, 250, 193-196.

Minagawa, H., Shiosaka, S., Inoue, H., Hayashi, N., Kasahara, A., Kamata, T., Tohyama, M., Shiotani, Y. (1984).

Origins and three-dimensional distribution of substance P-containing structures on the rat stomach using whole-mount tissue

Gastroenterology, 86, 51-59

Mizutani, M., Neya, T., Nakayama, S. (1990).

Capsaicin-sensitive afferents activate a sympathetic intestinointestinal inhibitory reflex in dogs

J Physiol, 425, 133-144

Mousa, H., Bueno, J., Griffiths, J., Kocoshis, S., Todo, S., Reyes, J., Di Lorenzo, C. (1998).

Intestinal motility after small bowel transplantation

Transplant Proc, 30, 2535-2536

Mulderry, P.K., Ghatei, M.A., Spokes, R.A., Jones, P.M., Pierson, A.M., Hamid, Q.A., Kanse, S., Amara, S.G., Burrin, J.M., Legon, S., et al. (1988).

Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat

Neuroscience, 25, 195-205

Mussap, C.J., Burcher, E. (1993).

Characterization and autoradiographic localization of tachykinin receptors in rat gastric fundus

J Pharmacol Exp Ther, 266, 1043-1053

Nagy, J.I., van der Kooy, D. (1983).

Effects of neonatal capsaicin treatment on nociceptive thresholds in the rat

J Neurosci, 3, 1145-1150

Nakanishi, S. (1991).

Mammalian tachykinin receptors

Annu Rev Neurosci, 14, 123-136

Oberdisse, E. (1997)

Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative System, 75-111

in: Oberdisse, E., Hackenthal, E. and Kuschinsky, K.: Pharmakologie und Toxikologie;

1. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York

Papka, R.E., Furness, J.B., Della, N.G., Murphy, R., Costa, M. (1984).

Time course of effect of capsaicin on ultrastructure and histochemistry of substance P-immunoreactive nerves associated with the cardiovascular system of the guinea-pig

Neuroscience, 12, 1277-1292.

Petsche, U., Fleischer, E., Lembeck, F., Handwerker, H.O. (1983).

The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres

Brain Res, 265, 233-240

Portbury, A.L., Furness, J.B., Young, H.M., Southwell, B.R., Vigna, S.R. (1996).
Localisation of NK1 receptor immunoreactivity to neurons and interstitial cells of
the guinea-pig gastrointestinal tract

J Comp Neurol, 367, 342-351

Quigley, E.M., Spanta, A.D., Rose, S.G., Lof, J., Thompson, J.S. (1990).
Long-term effects of jejunoileal autotransplantation on myoelectrical activity in
canine small intestine

Dig Dis Sci, 35, 1505-1517

Raybould, H.E., Kolve, E., Tache, Y. (1988).
Central nervous system action of calcitonin gene-related peptide to inhibit
gastric emptying in the conscious rat

Peptides, 9, 735-737

Regoli, D., Boudon, A., Fauchere, J.L. (1994).
Receptors and antagonists for substance P and related peptides

Pharmacol Rev, 46, 551-599

Reinke, D.A., Rosenbaum, A.H., Bennett, D.R. (1967).
Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with
extraluminal force transducers

Am J Dig Dis, 12, 113-141

Renzi, D., Santicioli, P., Maggi, C.A., Surrenti, C., Pradelles, P., Meli, A. (1988).
Capsaicin-induced release of substance P-like immunoreactivity from the
guinea pig stomach in vitro and in vivo

Neurosci Lett, 92, 254-258

Resnick, J., Greenwald, D.A., Brandt, L.J. (1997).
Delayed gastric emptying and postoperative ileus after nongastric abdominal
surgery: part II

Am J Gastroenterol, 92, 934-940

Ruppin, H. (1990).
[Physiology of gastric motility]

Z Gastroenterol, 28, 3-5, discussion 17-18

Rushakoff, R.J., Goldfine, I.D., Carter, J.D., Liddle, R.A. (1987).
Physiological concentrations of cholecystokinin stimulate amino acid-induced
insulin release in humans

J Clin Endocrinol Metab, 65, 395-401

Ruwart, M.J., Klepper, M.S., Rush, B.D. (1979).

Carbachol stimulation of gastrointestinal transit in the postoperative ileus rat
J Surg Res, 26, 18-26

Saria, A., Skofitsch, G., Lembeck, F. (1982).
Distribution of capsaicin in rat tissues after systemic administration
J Pharm Pharmacol, 34, 273-275.

Sarna, S.K. (1985).
Cyclic motor activity; migrating motor complex: 1985
Gastroenterology, 89, 894-913

Sarna, S.K. (1993).
Gastrointestinal longitudinal muscle contractions
American Journal of Physiology, 265, G156-164

Sarna, S.K., Condon, R., Cowles, V. (1984).
Colonic migrating and nonmigrating motor complexes in dogs
Am J Physiol, 246, G355-360

Sarna, S.K., Lang, I.M. (1989).
Colonic motor response to a meal in dogs [see comments]
Am J Physiol, 257, G830-835

Sarr, M.G. (1996).
Motility and absorption in the transplanted gut
Transplant Proc, 28, 2535-2538

Sarr, M.G., Duenes, J.A. (1990).
Early and long term effects of a model of intestinal autotransplantation on
intestinal motor patterns
Surg Gynecol Obstet, 170, 338-346

Schmidt, P.T., Rasmussen, T.N., Holst, J.J. (1997).
Tachykinins may mediate capsaicin-induced, but not vagally induced motility in
porcine antrum
Peptides, 18, 1511-1516

Schumacher, M.A., Jong, B.E., Frey, S.L., Sudanagunta, S.P., Capra, N.F.,
Levine, J.D. (2000).
The stretch-inactivated channel, a vanilloid receptor variant, is expressed in
small-diameter sensory neurons in the rat
Neurosci Lett, 287, 215-218.

Seki, K., Komuro, T. (2001).
Immunocytochemical demonstration of the gap junction proteins connexin 43
and connexin 45 in the musculature of the rat small intestine

Cell Tissue Res, 306, 417-422.

Sharkey, K.A., Williams, R.G., Dockray, G.J. (1984).
Sensory substance P innervation of the stomach and pancreas. Demonstration of capsaicin-sensitive sensory neurons in the rat by combined immunohistochemistry and retrograde tracing
Gastroenterology, 87, 914-921.

Shibata, C., Sasaki, I., Naito, H., Ueno, T., Matsuno, S. (1999).
Intragastric capsaicin stimulates motility of upper gut and proximal colon via distinct pathways in conscious dogs
Dig Dis Sci, 44, 1083-1089

Shuttleworth, C.W., Murphy, R., Furness, J.B., Pompolo, S. (1991).
Comparison of the presence and actions of substance P and neurokinin A in guinea-pig taenia coli
Neuropeptides, 19, 23-34.

Siegle, M.L., Buhner, S., Schemann, M., Schmid, H.R., Ehrlein, H.J. (1990).
Propagation velocities and frequencies of contractions along canine small intestine
Am J Physiol, 258, G738-744

Smith, J., Kelly, K.A., Weinshilboum, R.M. (1977).
Pathophysiology of postoperative ileus
Arch Surg, 112, 203-209

Song, Z.M., Brookes, S.J., Costa, M. (1991).
Identification of myenteric neurons which project to the mucosa of the guinea-pig small intestine
Neurosci Lett, 129, 294-298.

Stadaas, J.O. (1975).
Intragastric pressure/volume relationship before and after proximal gastric vagotomy
Scand J Gastroenterol, 10, 129-134

Stadaas, J.O. (1980).
Gastric motility 1 year after proximal gastric vagotomy
Scand J Gastroenterol, 15, 799-804

Steele, P.A., Brookes, S.J., Costa, M. (1991).
Immunohistochemical identification of cholinergic neurons in the myenteric plexus of guinea-pig small intestine
Neuroscience, 45, 227-239

- Sternini, C., Anderson, K. (1992).
Calcitonin gene-related peptide-containing neurons supplying the rat digestive system: differential distribution and expression pattern
Somatosens Mot Res, 9, 45-59
- Sternini, C., Anderson, K., Frantz, G., Krause, J.E., Brecha, N. (1989).
Expression of substance P/neurokinin A-encoding preprotachykinin messenger ribonucleic acids in the rat enteric nervous system
Gastroenterology, 97, 348-356
- Sternini, C., Su, D., Gamp, P.D., Bunnett, N.W. (1995).
Cellular sites of expression of the neurokinin-1 receptor in the rat gastrointestinal tract
J Comp Neurol, 358, 531-540
- Stroff, T., Plate, S., Ebrahim, J.S., Ehrlich, K.H., Respondek, M., Peskar, B.M. (1996).
Tachykinin-induced increase in gastric mucosal resistance: role of primary afferent neurons, CGRP, and NO
Am J Physiol, 271, G1017-1027
- Strunz, U.T., Grossman, M.I. (1978).
Effect of intragastric pressure on gastric emptying and secretion
Am J Physiol, 235, E552-555
- Su, H.C., Bishop, A.E., Power, R.F., Hamada, Y., Polak, J.M. (1987).
Dual intrinsic and extrinsic origins of CGRP- and NPY-immunoreactive nerves of rat gut and pancreas
J Neurosci, 7, 2674-2687.
- Sun, Y.D., Benishin, C.G. (1991).
Effects of calcitonin gene-related peptide on longitudinal muscle and myenteric plexus of guinea pig ileum
J Pharmacol Exp Ther, 259, 947-952
- Sun, Y.D., Benishin, C.G. (1995).
Effects of calcitonin gene-related peptide on intracellular calcium concentration in longitudinal muscle of guinea pig ileum
Peptides, 16, 299-305
- Suzuki, M., Sato, J., Kutsuwada, K., Ooki, G., Imai, M. (1999).
Cloning of a stretch-inhibitable nonselective cation channel
J Biol Chem, 274, 6330-6335.
- Szallasi, A. (1994).
The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences

Gen Pharmacol, 25, 223-243.

Szallasi, A., Blumberg, P.M. (1991).
Characterization of vanilloid receptors in the dorsal horn of pig spinal cord
Brain Res, 547, 335-338.

Szallasi, A., Blumberg, P.M. (1999).
Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms
Pharmacol Rev, 51, 159-212.

Szolcsanyi, J., Bartho, L. (1982).
Capsaicin-sensitive non-cholinergic excitatory innervation of the guinea-pig
tracheobronchial smooth muscle
Neurosci Lett, 34, 247-251.

Szolcsanyi, J., Jancso-Gabor, A., Joo, F. (1975).
Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking
effect of capsaicin
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 287, 157-169

Szurszewski, J.H. (1969).
A migrating electric complex of canine small intestine
Am J Physiol, 217, 1757-1763

Szurszewski, J.H., Miller, S.M. (1994)
Physiology of prevertebral ganglia, 795-878
in: Johnson, L. R.: Physiology of the Gastrointestinal Tract;
3rd. Auflage, Raven Press, New York

Tache, Y., Pappas, T., Lauffenburger, M., Goto, Y., Walsh, J.H., Debas, H.
(1984).
Calcitonin gene-related peptide: potent peripheral inhibitor of gastric acid
secretion in rats and dogs
Gastroenterology, 87, 344-349

Takahashi, T., May, D., Owyang, C. (1991).
Cholinergic dependence of gallbladder response to cholecystokinin in the
guinea pig in vivo
Am J Physiol, 261, G565-569

Takaki, M., Jin, J.G., Nakayama, S. (1989).
Possible involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in non-
cholinergic non-adrenergic relaxation induced by mesenteric nerve stimulation
in guinea pig ileum
Brain Res, 478, 199-203

- Tamura, C.S., Ritter, R.C. (1997).
Intraintestinal capsaicin transiently reduces CGRP-like immunoreactivity in rat submucosal plexus
Brain Res, 770, 248-255
- Taylor, D.C., Pierau, F.K., Szolcsanyi, J. (1984).
Long lasting inhibition of horseradish peroxidase (HRP) transport in sensory nerves induced by capsaicin pretreatment of the receptive field
Brain Res, 298, 45-49.
- Thomsen, L., Robinson, T.L., Lee, J.C., Farraway, L.A., Hughes, M.J., Andrews, D.W., Huizinga, J.D. (1998).
Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current
Nat Med, 4, 848-851.
- Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A.I., Julius, D. (1998).
The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli
Neuron, 21, 531-543.
- Tramontana, M., Maggi, C.A., Evangelista, S. (1994).
Spasmolytic effect of the NK2-receptor-selective antagonist MEN 10,627 in rat small intestine
Jpn J Pharmacol, 65, 281-283.
- Vantrappen, G.R., Peeters, T.L., Janssens, J. (1979).
The secretory component of the interdigestive migrating motor complex in man
Scand J Gastroenterol, 14, 663-667
- Vaupel, P., Ewe, K. (1995)
Funktionen des Magen-Darm-Kanals, 806-848
in: Schmidt, R. F. and Thews, G.: *Physiologie des Menschen*;
16. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- Waterman, S.A., Tonini, M., Costa, M. (1994).
The role of ascending excitatory and descending inhibitory pathways in peristalsis in the isolated guinea-pig small intestine
Journal of Physiology, 481, 223-232
- Welch, J.M., Simon, S.A., Reinhart, P.H. (2000).
The activation mechanism of rat vanilloid receptor 1 by capsaicin involves the pore domain and differs from the activation by either acid or heat
Proc Natl Acad Sci U S A, 97, 13889-13894.
- Willis, S., Allescher, H.D., Schusdziarra, V., Regoli, D., Drapeau, G., Classen, M. (1993).

Differential effects of selective neurokinin agonists on phasic and tonic activity in rat ileal longitudinal muscle
Neuropeptides, 25, 315-323.

Winter, J. (1987).
Characterization of capsaicin-sensitive neurones in adult rat dorsal root ganglion cultures
Neurosci Lett, 80, 134-140

Wood, J.D., Perkins, W.E. (1970).
Mechanical interaction between longitudinal and circular axes of the small intestine
American Journal of Physiology, 218, 762-768

Wood, J.N., Walpole, C., James, I.F., Dray, A., Coote, P.R. (1990).
Immunochemical detection of photoaffinity-labelled capsaicin-binding proteins from sensory neurons
FEBS Lett, 269, 381-385

Woods, J.H., Erickson, L.W., Condon, R.E., Schulte, W.J., Sillin, L.F. (1978).
Postoperative ileus: a colonic problem?
Surgery, 84, 527-533

Xue, Q., Yu, Y., Trilk, S.L., Jong, B.E., Schumacher, M.A. (2001).
The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: evidence for multiple splice variants
Genomics, 76, 14-20.

Yunker, A.M., Krause, J.E., Roth, K.A. (1999).
Neurokinin B- and substance P-like immunoreactivity are co-localized in enteric nerves of rat ileum
Regul Pept, 80, 67-74

Zhao, F.Y., Saito, K., Konishi, S., Guo, J.Z., Murakoshi, T., Yoshioka, K., Otsuka, M. (1993).
Involvement of NK1 receptors in synaptic transmission in the guinea pig coeliac ganglion
Neurosci Res, 18, 245-248

Zittel, T.T., Hugel, A., Kreis, M.E., Habermann, F.-M., Herrscher, T., Meile, T., Starlinger, M.J., Becker, H.D., Jehle, E.C. (1998a).
Substance P and nitric oxide partly mediate postoperative gastric ileus in rats
Gastroenterology, 114, A1436

Zittel, T.T., Lloyd, K.C., Rothenhofer, I., Wong, H., Walsh, J.H., Raybould, H.E. (1998b).

Calcitonin gene-related peptide and spinal afferents partly mediate postoperative colonic ileus in the rat
Surgery, 123, 518-527

Zittel, T.T., Reddy, S.N., Plourde, V., Raybould, H.E. (1994a).
Role of spinal afferents and calcitonin gene-related peptide in the postoperative gastric ileus in anesthetized rats
Ann Surg, 219, 79-87

Zittel, T.T., Rothenhofer, I., Meyer, J.H., Raybould, H.E. (1994b).
Small intestinal capsaicin-sensitive afferents mediate feedback inhibition of gastric emptying in rats
Am J Physiol, 267, G1142-1145

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Becker für die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Tilman Zittel, für die Überlassung des Themas, für die langjährige hervorragende Betreuung sowie für die Bereitstellung der Sachmittel, die Ihm von der DFG zugesprochen worden sind. Ich habe mich von Herrn Dr. Zittel in dieser ganzen Zeit sehr gefördert gefühlt, die zahlreichen Anregungen und die gute Zusammenarbeit, die unzähligen interessanten Gespräche haben mich fachlich und menschlich sehr viel weiter gebracht.

Meinen Eltern möchte ich dafür Dank sagen, daß sie mir diese Ausbildung ermöglicht und mich während des gesamten Studiums unterstützt und ermutigt haben.

Besonderer Dank gebührt meiner Frau Daniela für unzählige Abende die sie allein verbracht hat, während ich im Labor tätig war, sowie für die vielen schönen Momente die sie mir geschenkt hat.

8 Lebenslauf

Geboren: 14. April 1974 in Ruit a.d.F.

Eltern: Geert-Michael Meile, Dipl.Ing. Freier Architekt
Monika Meile, Hausfrau

Geschwister: 1 Bruder, *17. August 1983

Familienstand: verheiratet seit 27.6.2002
mit Daniela Meile, geborene Peia

Schulbesuch: 4 Jahre Grundschule in Esslingen Sulzgries
9 Jahre Schelztor-Gymnasium in Esslingen
Abitur 1993

Fremdsprachen: 9 Jahre Englisch
5 Jahre Latein
3 Jahre Französisch

Zivildienst: Malteser Hilfsdienst Stuttgart Wangen
(2.8.1993 - 31.10.1994)

Studium: Medizin (seit 24.4.95 in Tübingen)
Physikum 3/97
1. Staatsexamen 3/98
2. Staatsexamen 4/01
3. Staatsexamen 5/02

Fortbildungen: Rettungshelfer (MHD Schule Bonn) 1993
Rettungssanitäter (MHD Schule Hollerath) 1994
Erste-Hilfe-Ausbilder (Zentraler Lehrgang Köln) 1994
USMLE step 1 im Juni 1998
TOEFL 14.11.1998
Studentischer Tutor im Anatomiekurs WS 98/99
Studentischer Tutor in der Kinderklinik WS00/01

Famulaturen: Kreiskrankenhaus Reutlingen: Chirurgie
Marienhospital Stuttgart: Innere Medizin
Praxis Prof. Dr. Bernau: Orthopädie
UKT: Kinderneurologie
UKT: Radiologie

Auslandsaufenthalte: BMEP Forschungsstipendium: Mayo-Clinic,
Department of Gastroenterologic Surgery,
Rochester, MN bei Prof. Michael Sarr, MD
(1.8.1999 – 30.4.2000)
Brown Medical School, Providence, RI (Department
of Surgery) (1. PJ-Tertial, 31.04.2001 – 20.07.2001)