

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

**Einfluss von Metergoline auf die  
Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht  
nach Gastrektomie bei der Ratte.  
Dosis-Wirkungsbeziehung  
und Langzeiteffekte.**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Steffen Kless  
aus Stuttgart

2003

Dekan :                    Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter : Privatdozent Dr. T. T. Zittel

2. Berichterstatter : Privatdozent Dr. A. Fritsche

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1 Historisches zur Gastrektomie	3
1.2 Intestinale Physiologie nach Gastrektomie	4
1.3 Regulation der Nahrungsaufnahme	6
1.4 Serotonin (5-Hydroxytryptamin ,5-HT)	8
1.4.1 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus	8
1.4.2 Serotoninwirkungen	9
1.4.3 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme	9
1.4.4 Serotoninrezeptoren	10
1.5 Fragestellungen	16
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1 Versuchstiere und Tierhaltung	17
2.2 Narkose	18
2.3 Operationsbesteck	18
2.4 Nahtmaterial	18
2.5 Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-en-Y	19
2.6 Osmotische ALZET <sup>®</sup> -Pumpen	20
2.7 Chemischer Kompatibilitätstest	20
2.8 Füllung und Implantation der Pumpen	21
2.9 Versuchsablauf	22
2.9.1 Einfluss von Metergoline auf die tägliche Nahrungs- aufnahme bei gastrektomierten Ratten	22
2.9.2 Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht über zwölf Wochen bei gastrektomierten Ratten	22
2.10 Statistik	23

<b>3. Ergebnisse</b>	24
3.1 Einfluss von Metergoline auf die tägliche Nahrungsaufnahme bei gastrektomierten Ratten	24
3.1.1 Effekt von Metergoline einen Monat nach Gastrektomie	24
3.1.2 Effekt von Metergoline zwei Jahre nach Gastrektomie	30
3.2 Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme und den Gewichtsverlauf nach kontinuierlicher Gabe über zwölf Wochen	33
3.2.1 Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie	33
3.2.2 Einfluss von Metergoline auf das Körpergewicht nach Gastrektomie	38
3.3 Beantwortung der Fragen	42
<b>4. Diskussion</b>	45
<b>5. Zusammenfassung</b>	56
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	58
<b>7. Anhang</b>	71
7.1 Substanzen und Hersteller	71
7.2 Herstellung der Lösung	71
7.3 Originaldaten	72
7.3.1 Einfluss auf die tägliche Nahrungsaufnahme	72
7.3.2 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie	93
7.3.3 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme über zwölf Wochen	104
7.3.4 Einfluss auf das Körpergewicht über zwölf Wochen	106

# 1. Einleitung

## 1.1 Historisches zur Gastrektomie

Die erste vollständige Gastrektomie mit Ösophagojejunostomie beim Patienten gelang Schlatter in Zürich 1897 (128), nachdem Billroth 1881 in Wien bereits eine Antrumresektion mit nachfolgender Gastroduodenostomie erfolgreich bei einer Patientin durchgeführt hatte (16). Seit dieser Zeit wurden in der Literatur über hundert verschiedene Operationsmethoden beschrieben. Die Rekonstruktion nach Roux (1907), bei der die Duodenalpassage ausgeschaltet wird, stellt heute das am häufigsten angewandte Rekonstruktionsprinzip dar (133). Bei der Operation nach Longmire (1952) hingegen bleibt die Duodenalpassage durch eine Jejunuminterposition zwischen Ösophagus und Duodenum erhalten.

Am Anfang des 20. Jahrhunderts lag die erfolgreiche Resektionsrate beim Magenkarzinom lediglich bei 20% (145). Die Letalität von damals über 50% (123) ist inzwischen durch verbesserte Techniken und Fortschritte in der intensivmedizinischen Betreuung auf unter 5% gesunken (12).

Bis in die siebziger Jahre spielte auch die Magenresektion zur Behandlung des *Ulcus ventriculi et duodeni* eine wichtige Rolle, während heutzutage die medikamentöse Therapie im Vordergrund steht und radikale chirurgische Interventionen den Ulkuskomplikationen vorbehalten bleiben. Die weitaus häufigste Indikation zur Gastrektomie ist beim Magenkarzinom gegeben, welches 95% der Malignome des Magens ausmacht (3). Trotz abnehmender Inzidenz in den westlichen Industrienationen ist das Magenkarzinom nach dem kolorektalen Karzinom die zweithäufigste maligne Neoplasie des Gastrointestinaltraktes (13) und das vierthäufigste Karzinom (116) überhaupt und stellt damit aufgrund seiner Häufigkeit eine wichtige maligne Erkrankung dar (68,69). In unter 5% der Fälle werden gastrale Lymphome oder Sarkome mittels Gastrektomie behandelt. Seltene Indikationen zur Gastrektomie sind Verätzungen oder Perforationen.

## **1.2 Intestinale Physiologie nach Gastrektomie**

Die funktionellen Folgen der Gastrektomie werden unter dem Begriff Postgastrektomiesyndrom subsumiert (11,12). Neben Früh- und Spät-Dumping, dem Afferent-loop- und dem Efferent-loop-Syndrom, Maldigestion und Malabsorption ist ein wesentlicher Bestandteil des Postgastrektomiesyndroms der postoperative Gewichtsverlust. Dieser ist bei 80-100% der Patienten zu beobachten und führt bei 60-70% der Patienten zu permanentem Untergewicht. Im Durchschnitt liegt das Gewicht gastrektomierter Patienten um 15-20% unter ihrem Idealgewicht, der postoperative Gewichtsverlust beträgt 10-25% (26,31,98). Ähnliche postoperative Gewichtsverluste konnten auch im Tiermodell beobachtet werden (147).

Als mögliche Ursachen für den Gewichtsverlust nach Gastrektomie werden diskutiert:

- Verlust des Magenreservoirs
- Verlust der Mahlfunktion des Magens
- Maldigestion und Malabsorption
- Defizitäre kalorische Nahrungsaufnahme
- Vermindertenes Hunger- und vorzeitiges Sättigungsgefühl

### **Reservoirfunktion des Magens**

Durch das Magenreservoir ist die Aufnahme größerer Nahrungsmengen möglich. Portionsweise und an die Absorptionskapazität des Dünndarmes angepaßt kann diese in den Dünndarm abgegeben werden. Es wurden verschiedene operative Rekonstruktionsmethoden angewandt, um mittels Ersatzmagenbildung die Speicherfunktion des Magens zu ersetzen (75). In klinischen Studien konnten jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Operationsmethoden nachgewiesen werden, insbesondere war keine Reduktion des postoperativen Gewichtsverlustes oder eine Zunahme der Nahrungsaufnahme zu verzeichnen (59). Aufgrund der fehlenden Reservoirfunktion des Magens wird den Patienten empfohlen, auf eine

ausreichende kalorische Nahrungszufuhr zu achten (14) und mindestens 6-8 kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt zu sich zu nehmen.

### **Mahlfunktion des Magens**

Unter physiologischen Bedingungen wird die aufgenommene Nahrung im Antrum des Magens durch repetetive Muskelkontraktionen auf Partikelgrößen unter 1mm zerkleinert (141). Die derart aufbereiteten Nahrungsbestandteile bieten eine große Oberfläche, wodurch die Angriffsfläche für die Verdauungssäfte vergrößert und die enzymatische Aufspaltung der Nahrung im Dünndarm verbessert wird. Diese Funktion des Magens entfällt nach Gastrektomie, so dass den Patienten empfohlen wird, langsam zu essen und besonders gut zu kauen.

### **Maldigestion und Malabsorption**

Die Vorverdauung der Nahrungsbestandteile durch Magensäure und Pepsin fehlt bei gastrektomierten Patienten. Weitere Ursachen einer Maldigestion und Malabsorption sind zum einen die durch die Anazidität bedingte potentielle bakterielle Überwucherung des oberen Gastrointestinaltraktes, zum anderen die beschleunigte intestinale Transitzeit und eine daraus resultierende verkürzte Kontaktzeit des Nahrungsbreies mit dem Dünndarmepithel (4,22,23,28,56). Durch die veränderte Nahrungspassage kommt es außerdem zu einer pankreatico-zibalen Asynchronie, die die enzymatische Aufspaltung der Nahrung beeinträchtigt (46,67). Ein weiterer wesentlicher Faktor der Maldigestion scheint das Auftreten einer relativen Pankreasinsuffizienz zu sein (8,14,26,100,141,143), die zum einen durch die fehlende vagale Stimulation aufgrund der operationsbedingten Vagotomie (57,83), zum anderen durch eine mangelhafte luminale Stimulation aufgrund der rekonstruktionsbedingten Umgehung des Duodenums erklärt werden kann (28,59,98).

## **Kalorische Nahrungsaufnahme**

Eine weitere mögliche Ursache für den postoperativen Gewichtsverlust nach Gastrektomie ist ein vorzeitig einsetzendes Sättigungsgefühl mit einer defizitären kalorischen Nahrungsaufnahme (1,26). Zwei Drittel der gastrektomierten Patienten nehmen weniger als 80% der präoperativen kalorischen Nahrungsmenge zu sich (84). In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, daß der postoperative Gewichtsverlust durch eine adäquate und kontrollierte kalorische Nahrungsaufnahme weitgehend verhindert werden kann (25).

## **Hunger- und Sättigungsgefühl**

Dem oberen Gastrointestinaltrakt kommt eine große Bedeutung in der Vermittlung des Hunger- und Sättigungsgefühles zu (37,85,129). Dabei stellt sich bei gastrektomierten Patienten ein vermindertes Hungergefühl und ein vorzeitiges Sättigungsgefühl ein, deren genaue Ursachen bisher unbekannt sind (17,38,141). So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass nach Verlust des Magens eine deutliche Zunahme der postprandialen Cholecystokinin- und Serotoninplasmakonzentrationen vorliegt (8,25,29,121). Beide Substanzen werden durch hohe Konzentrationen von Nahrungsbestandteilen im Dünndarm frühzeitig sezerniert und haben einen hemmenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme (19,96,106,115). Sie beeinflussen das Hunger- und Sättigungsgefühl und spielen möglicherweise eine Rolle beim Gewichtsverlust nach Gastrektomie.

## **1.3 Regulation der Nahrungsaufnahme**

Bei der Regulation der Nahrungsaufnahme handelt es sich um einen komplexen Vorgang. Er wird unter anderem durch eine Vielzahl von gastrointestinalen Hormonen und Botenstoffen reguliert, die endokrin, parakrin und neurokrin wirken können. Desweiteren spielen visuelle, olfaktorische und gustatorische Faktoren eine Rolle. Übergeordnet ist die zerebrale Regulation, bei der der Hypothalamus eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. In den vierziger Jahren konnte gezeigt werden, daß dem lateralen Hypothalamus (LH)



und dem ventromedialen Hypothalamus (VMH) eine wichtige Funktion in der Regulation der Nahrungsaufnahme zukommt. Durch elektrophysiologische Stimulation im LH war eine vermehrte Nahrungsaufnahme zu beobachten, während ein Verlust dieser Hirnregion zu einer Aphagie führte. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde der LH als sog. Freßzentrum bezeichnet. Im VMH ergaben analoge Untersuchungen gegenteilige Ergebnisse, so daß man den VMH als Sättigungszentrum bezeichnete (2,70). Beide Zentren hemmen sich gegenseitig in ihrer Funktion.

Bis in die sechziger Jahre stand das Konzept der Regulation der Nahrungsaufnahme im Hypothalamus im Vordergrund. Grossmann beobachtete 1960, daß neben elektrophysiologischer Stimulation auch die Injektion von Noradrenalin in den lateralen Hypothalamus bei bereits gesättigten Tieren einen starken Freßreiz auslöste (66). In den folgenden Jahren mußte dieses einfache Modell aber um eine Vielzahl von Hormonen, Zytokinen und Neurotransmittern erweitert werden, um die komplexe Regulierung der Nahrungsaufnahme erklären zu können. Im folgenden sollen nur kurz die wichtigsten Faktoren angesprochen werden. Noradrenalin spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit vom Körperenergiehaushalt. Es wird bei negativer Energiebilanz vermehrt im Hypothalamus freigesetzt und führt unter anderem zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme von Kohlenhydraten (89,90). Ebenso stellt Serotonin bei der Selektion von Nahrung und als Sättigungssignal einen wichtigen Faktor dar (19). Es wird angenommen, dass zentral und peripher ausgeschüttetes Serotonin und CCK miteinander interagieren und an der Auslösung des Sättigungsgefühls beteiligt sind (115). Ferner wird die Nahrungsaufnahme durch Stimuli aus der Darmwand beeinflusst. Eine Magendehnung mittels Ballonkatheter führt zu einer Aktivierung afferenter Fasern des Nervus vagus und bewirkt eine Reduktion der Nahrungsaufnahme (130,131,142).

Verschiedene peripher in die Zirkulation abgegebene Transmitter nehmen an der Regulation der Nahrungsaufnahme teil. So werden zum Beispiel abhängig von der Zusammensetzung der Nahrung gastrointestinale Hormone freigesetzt, die wiederum die Nahrungsaufnahme beeinflussen (58,63,96). Sie

können entweder periphere Rezeptoren oder über die Blutzirkulation Rezeptoren in bestimmten Regionen im ZNS aktivieren, die endotheliale Fenster mit einer partiellen Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke besitzen, die sogenannten zirkumventrikulären Organe (119).

Erste Hinweise auf die hormonale Auslösung von Sättigungssignalen ergaben sich durch Tierexperimente in den siebziger Jahren, in denen das Serum gesättigter Tiere ungesättigten Tieren infundiert wurde, wodurch eine Hemmung der Nahrungsaufnahme bei den ungesättigten Tieren ausgelöst wurde (33,5).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Regulation der Nahrungsaufnahme einen äußerst komplizierten Regelmechanismus darstellt, an dem eine Vielzahl von Faktoren wie die Zusammensetzung der Nahrung, intestinale und zerebrale Stimuli, die Ausschüttung intestinaler Hormone und die zentrale Reizverarbeitung ineinandergreifen und sich gegenseitig beeinflussen.

## **1.4 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)**

### **1.4.1 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus**

Die Entdeckung des Serotonins erfolgte 1940 durch Erspamer (47), die Reindarstellung und Strukturaufklärung gelang Rapport acht Jahre später (118). Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) entsteht als biogenes Amin durch Hydroxylierung und anschließende Decarboxylierung aus der Aminosäure Tryptophan. Es kommt in pflanzlichen und tierischen Geweben ubiquitär vor. Etwa 90% des körpereigenen Serotonins findet sich mit einem Gehalt von 0,5-4,0 µg/g Gewebe in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes, die restlichen 10% in Thrombozyten und neuronalem Gewebe (53). Das Serotonin der Thrombozyten entstammt dem Gastrointestinaltrakt und wird durch einen aktiven Transportmechanismus in die Plättchen aus dem Blutplasma aufgenommen. Das Blutplasma enthält dementsprechend nur Spuren von 5-HT. Im Gehirn findet man 5-HT in hoher Konzentration im Hypothalamus und in den Raphekernen (87). Der Abbau des Serotonins zu

Hydroxyindolessigsäure und die anschließende renale Elimination erfolgt durch die vor allem in der Leber und Niere vorhandene mitochondriale Monoaminoxidase.

#### **1.4.2 Serotoninwirkungen**

Neben seiner wichtigen Funktion bei der Vermittlung von Sättigungssignalen (39,40) hat 5-HT auch Einflüsse auf den Gastrointestinaltrakt. Vorwiegend im Bereich des Dünndarmes scheint es die Peristaltik und die Sekretion zu steigern. Bereits im Jahre 1957 gelang Gaddum und Picarelli der pharmakologische Nachweis, dass Serotonin indirekt über die Stimulation intramuraler Nerven und direkt über die Erregung glatter Muskulatur das isolierte Meerschweinchenileum kontrahiert (60). Im ZNS besitzt Serotonin eine wichtige Funktion als Neurotransmitter. Es ist an der Regulation der Körpertemperatur und des Blutdruckes sowie an psychischen Vorgängen wie der Stimmungslage beteiligt. Daneben verlängert Serotonin den Nicht-REM-Schlaf und wirkt dämpfend auf motorische und emotionelle Reaktionen. Die Schmerzempfindlichkeit wird durch Serotonin gesteigert. Auf Blutgefäße wirkt Serotonin an den Arteriolen dilatierend, die Venen kontrahieren sich und die Permeabilität der Kapillaren nimmt zu.

#### **1.4.3 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme**

Zahlreiche Studien belegen seit den sechziger Jahren den hypophagen Effekt von 5-HT (19,78,91,94,135). So konnte gezeigt werden, dass die Gabe verschiedener Serotoninvorläufer (Tryptophan, 5-Hydroxytryptophan) oder von Serotoninagonisten zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme führt (125,20). Weiterhin hemmt Fenfluramin, welches die Serotoninausschüttung stimuliert und die neuronale Wiederaufnahme hemmt, die Nahrungsaufnahme zentral (126).

Passend hierzu steigert die Gabe von 5-HT-Rezeptorantagonisten die Nahrungsaufnahme sowohl bei Tieren (10,138) als auch beim Menschen (15,65,110). Sowohl die periphere als auch die zentrale Gabe von Serotonin, wobei insbesondere Kerngebiete im Hypothalamus (paraventriculärer Nucleus,

PVN), ventromedialer Nukleus (VMN) und suprachiasmatischer Nukleus (SCN) eine bedeutende Rolle spielen, hemmen die Nahrungsaufnahme vor allem durch eine Suppression der Kohlenhydrataufnahme. Leibowitz und Mitarbeiter konnten zum Beispiel zeigen, dass eine zentrale Serotoninapplikation die Kohlenhydrataufnahme um 55% senkt, während die Fett- und Proteinaufnahme allenfalls gering vermindert war (94). Durch Serotoninrezeptorblockade kommt es dementsprechend zu einer selektiven Mehraufnahme von Kohlenhydraten (137,92). Demgegenüber steigert das hypothalamisch-adrenerge System vor allem die Kohlenhydrataufnahme und ist wahrscheinlich der Gegenspieler des serotonergen Systems (93,112,32).

Zum anorektischen Effekt von 5-HT trägt wahrscheinlich auch die Verzögerung der Magenentleerung bei (35). Auf die Komplexität weist hin, dass 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren die Menge der Nahrungsaufnahme beeinflussen, während 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren die Frequenz der Nahrungsaufnahme verändern.

#### **1.4.4 Serotoninrezeptoren**

Das *Serotonin Club Receptor Nomenclature Committee* veröffentlichte 1994 eine neue Nomenklatur für die Serotoninrezeptoren (101), wonach die Rezeptoren nach folgenden Gesichtspunkten klassifiziert wurden:

1. Beeinflussung durch definierte Agonisten und Antagonisten
2. Art der Signalübermittlung
3. Struktur und Aminosäuresequenz des Rezeptors

Unter Berücksichtigung dieser Charakteristika geht man heute von der Existenz von mindestens sieben verschiedenen Rezeptorklassen aus: 5-HT<sub>1</sub> - 5-HT<sub>7</sub> (21). Im Folgenden soll nur auf die für die Nahrungsaufnahme relevanten Rezeptor-Subtypen 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> und 5-HT<sub>4</sub> eingegangen werden.

## **G-Protein-gekoppelte Serotoninrezeptoren**

Die Serotoninrezeptoren dieser Gruppe entfalten ihre Wirkung über die Aktivierung membrangebundener G-Proteine. Derzeit existieren drei verschiedene Klassen dieser Gruppe.

- 5-HT<sub>1</sub> - Rezeptoren mit den Subtypen 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>
- 5-HT<sub>2</sub> - Rezeptoren mit den Subtypen 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> und 5-HT<sub>2C</sub>\*
- 5-HT<sub>4</sub> - Rezeptoren

*\* Der 5-HT<sub>1C</sub>-Rezeptor wurde zuletzt den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren zugeordnet und als 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor klassifiziert (21).*

### **5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor**

Rezeptoren diese Subtypes finden sich vorzugsweise im ZNS. Die Signaltransduktion erfolgt über die Stimulierung der Phospholipase C, eine Reduktion von cAMP oder die Aktivierung von K<sup>+</sup>-Ionen-Kanälen (101,48). Durch eine Aktivierung von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren konnte eine Steigerung der Nahrungsaufnahme erreicht werden (42,44,64,109), was der Hemmung der Nahrungsaufnahme durch Serotonin widerspricht. Erklärbar scheint dies durch das Vorkommen von 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren auf Neuronen der Raphekerne. Diese Autorezeptoren können durch geringe Mengen selektiv aktiviert werden und die Serotoninausschüttung und die Serotoninsynthese unterdrücken (43,44,76,80). Durch eine Tachyphylaxie kommt es jedoch schon nach einmaliger Vorbehandlung mit einer hohen Serotonindosis zu einer Desensibilisierung, so dass bei weiteren Serotoningaben der hypophage Effekt des Serotonins dominiert (80).

### **5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor**

Der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor hemmt die Adenylatcyclase und führt zu einer intrazellulären Abnahme des cAMP. Die höchste Dichte des Rezeptors findet sich im ZNS. Er beeinflusst als Autorezeptor in den Cortex projizierende serotonerge Neurone in der Substantia nigra und den Basalganglien und die Regulation der Acetylcholin - und Glutamatausschüttung (45,103). Periphere

5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren wirken desweiteren inhibitorisch auf die Noradrenalinausschüttung (104). Versuche mit dem 5-HT<sub>1A/1B</sub>-Rezeptoragonisten RU 24969 zeigten eine dosisabhängige Hemmung der Nahrungsaufnahme (81). Da selektive 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten die Nahrungsaufnahme über Autorezeptoren steigern können (siehe oben), scheint vor allem der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor für den hypophagen Effekt dieser Substanz verantwortlich zu sein.

### **5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor**

Dieser Rezeptor-Subtyp ist ko-lokalisiert mit dem 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptortyp und senkt ebenfalls das intrazelluläre cAMP über eine Hemmung der Adenylatcyclase. Seine Aktivierung hat ähnliche zentrale und periphere Auswirkungen wie die Aktivierung des 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptors (21,101,117). Die Pharmakologie dieser zwei Subtypen ist beim Menschen ähnlich, bei der Ratte zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede (21). Aufgrund der Ähnlichkeit in Struktur und Funktion mit dem 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor ist ein Effekt auf das Essverhalten möglich, bisher gibt es jedoch keine veröffentlichten Berichte über eine Beteiligung von 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren an der Regulation der Nahrungsaufnahme.

### **5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor**

5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren finden sich im ZNS, im Gastrointestinaltrakt, den Lungen, den Thrombozyten und auf der glatten Muskulatur (73,101). Eine Aktivierung des Rezeptors führt in der Peripherie über eine Stimulierung des Phosphatidyl-Inositol-Stoffwechsels zu einer Zunahme von IP<sub>3</sub> und dadurch zu einer Vasokonstriktion, zur Thrombozytenaggregation, zur Bronchokonstriktion und zu einer Zunahme der Membranpermeabilität (24,73,101). Desweiteren wird die Ausschüttung anderer Neurotransmitter und Hormone, wie zum Beispiel Acetylcholin, Adrenalin, Dopamin und Vasopressin beeinflusst (107,108).

Welche Rolle der Rezeptor im ZNS spielt, ist weitgehend ungeklärt. Diskutiert wird allerdings ein möglicher Einfluss auf die Schlafregulation und die

Schmerzempfindung (111,132). Eine Funktion als Regulator der Nahrungsaufnahme ist ebenfalls möglich, da verschiedene Versuche gezeigt haben, dass der hypophage Effekt von Quizapine (44,125), einem 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptoragonist, zwar durch den 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Methysergid und die 5-HT<sub>1C/2</sub>-Rezeptorantagonisten Ritanserin und Ketanserin, nicht aber durch den 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Pindolol geblockt werden konnte (72). Periphere 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren spielen möglicherweise auch eine Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme (102), da der selektive 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonist Ketanserin den hypophagen Effekt des peripher wirkenden 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten  $\alpha$ -Methyl-5-HT zu hemmen vermag (136).

### **5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor**

Über diesen Rezeptor-Subtyp ist bisher relativ wenig bekannt. Aufgrund seines hauptsächlichlichen Vorkommens im Magenfundus wurde er zunächst als 5-HT<sub>2F</sub>-Rezeptor, später dann als 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor bezeichnet (73). Seine Aktivierung führt wie bei den anderen 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren zu einer Steigerung des Phosphoinositol-Metabolismus (73,101). Außer im Magenfundus wurde dieser Rezeptor auch in Herz, Lunge, Niere und im gesamten Gastrointestinaltrakt nachgewiesen (51). Im Gehirn der Ratte wurden 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren im Hippocampus, dem Nucleus caudatus und der Purkinje-Zellschicht des Cerebellums nachgewiesen (9). Aufgrund der durch diesen Subtyp vermittelten Kontraktion der glatten Muskulatur des Magenfundus (86,140) scheint eine Einflussnahme auf die Nahrungsaufnahme über periphere Rezeptoren möglich.

### **5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor (vormals 5-HT<sub>1C</sub>-Rezeptor)**

Der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor wurde aufgrund neuerer Erkenntnisse reklassifiziert (101). Die Aktivierung des Rezeptors führt zu einer Steigerung des Umsatzes von IP<sub>3</sub> (73). Auch dieser Rezeptortyp findet sich vornehmlich im ZNS, vor allem im Hypothalamus, den Basalganglien, dem Hippocampus und dem limbischen System (73,105). Da die Nahrungsaufnahme am stärksten von den unselektiven 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline, Methysergid,

Mesulergine, Mianserin und Methiothepin mit höchster Affinität zum 5-HT<sub>1C(2C)</sub>-Rezeptor gesteigert wird (40), selektive 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten aber keine hyperphage Wirkung besitzen, ist es wahrscheinlich, dass der 5-HT<sub>1C</sub>-Rezeptor (jetzt 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor) eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme spielt (41). Desweiteren wird über diesen Rezeptorsubtyp der Gefäßtonus reguliert. Er scheint auch bei der Auslösung von Migräne und bei der Entstehung von Angst- und Erregungszuständen eine Rolle zu spielen (55,99).

### **5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor**

Der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor findet sich vor allem im ZNS, im Gastrointestinaltrakt, im Herz und in der Harnblase (101,73). Über eine intrazelluläre Zunahme des cyclischen AMP mit nachfolgender Zunahme der Acetylcholinausschüttung folgt einerseits eine direkte Relaxation der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes (52), andererseits eine Kontraktion der glatten Muskulatur des Intestinaltraktes aufgrund einer vermehrten Acetylcholinausschüttung im Plexus myentericus (30). Interessanterweise bewirkt eine Stimulation der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren auf gastrointestinalen enterochromaffinen Zellen eine Hemmung der Serotoninausschüttung (62). Als kardiale Effekte dieser Rezeptortyps finden sich eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie eine positive Inotropie (79). An der Nebennierenrinde bewirkt seine Aktivierung eine vermehrte Steroidausschüttung (101).

### **Liganden-gesteuerte Ionenkanäle**

#### **5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor**

Im Unterschied zu allen anderen Serotoninrezeptoren erfolgt die Signaltransduktion hier über Serotonin-gesteuerte Kationenkanäle. Er findet sich sowohl im ZNS (Area postrema, Nucleus tractus solitarius, Nucleus caudatus) als auch auf peripheren Neuronen (82,139). Im ZNS wirkt seine Aktivierung modulierend auf die Freisetzung zahlreicher anderer Transmitter (z.B. Hemmung der Acetylcholin- und Noradrenalinfreisetzung, 7,18). Weiterhin



nimmt seine Aktivierung Einfluss auf die Stimmungslage und Entstehung von Angst (6). Die Aktivierung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren der Area postrema führt zu Erbrechen, 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten sind potente Antiemetika. In der Peripherie befindet sich der Rezeptor auf Neuronen des sympathischen, parasympathischen und enterischen Nervensystems sowie auf extrinsischen afferenten Nervenfasern des Gastrointestinaltraktes (54,101). Eine Hemmung der Nahrungsaufnahme über den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor ist bis heute nicht beschrieben. Am Gastrointestinaltrakt beschleunigen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten die Magenentleerung und beeinflussen möglicherweise die viszerale Sensibilität (27).

## 1.5 Fragestellungen

Untersucht werden sollte der Einfluss des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline in verschiedenen Konzentrationen und unterschiedlicher Art und Dauer der Applikation auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht bei gastrektomierten Ratten. Hierdurch sollte Einblick gewonnen werden in die Regulation und Physiologie der Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie.

### Fragestellungen:

1. Wird die Nahrungsaufnahme durch Metergoline (5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonist) nach Gastrektomie bei der Ratte gesteigert?
2. Liegt eine dosisabhängige Wirkung zwischen Metergoline und der Nahrungsaufnahme bei gastrektomierten Tieren vor?
3. Wie ist die minimale bzw. maximale Dosierung zur Beeinflussung der Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie bei der Ratte?
4. Besteht ein zeitliches Wirkmaximum nach Serotoninrezeptorblockade durch Metergoline nach Gastrektomie bei der Ratte?
5. Welche Auswirkungen hat eine Blockade der Serotoninrezeptoren durch Metergoline über zwölf Wochen auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht nach Gastrektomie bei der Ratte?
6. Tritt bei einer kontinuierlichen Gabe von Metergoline eine Tachyphylaxie bezüglich der Wirkung auf die Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie bei der Ratte auf?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Versuchstiere und Tierhaltung**

Als Versuchstiere dienten männliche, etwa drei Monate alte Sprague-Dawley Ratten, welche bei Anlieferung ca. 280 g wogen und über den Züchter Charles River (Sulzfeld) bezogen wurden. Die Tierhaltung erfolgte unter kontrollierten Bedingungen (Temperatur 20°C, Luftfeuchtigkeit 50%, Zeitschaltuhr mit Licht an von 20:00h bis 8:00h) in Polycarbonatkäfigen (Macro 2808, Typ 3, Ehret, Emmendingen) auf Sägemehlstreu (ssniff bedding, S 8/15, Spezialdiäten GmbH, Soest). Die Tiere erhielten Standardfutter in Preßform (ssniff M-Zucht, 10 mm, keimarm, Spezialdiäten GmbH, Soest) und Wasser ad libitum.

Nach Ankunft wurden die Tiere für mindestens 7 Tage an den umgekehrten Tag/Nacht-Rhythmus und die Umgebung gewöhnt. Die Messung der Nahrungsaufnahme erfolgte mittels einer automatisierten Futtermeßanlage (Diet-scan, Omnitech, Columbus, USA), die mit vier Meßplatzkäfigen ausgestattet war. An jede Meßeinheit war eine Waage angeschlossen (Meßgenauigkeit 0,1g), die über eine Schnittstelle mit dem Computer in Verbindung stand. Mit Hilfe des Computerprogrammes Oasis (Omnitech, Columbus, USA) konnte in frei wählbaren Abständen die aufgenommene Futtermenge pro Zeitintervall für jeden Meßplatz separat registriert werden. Für eine exakte Ermittlung der Futtermenge wurde den Tieren das Standardfutter in gemahlener Form (ssniff R-Zucht, keimarm, doppelt vermahlen, sniff Spezialdiäten) gegeben, wodurch verhindert wurde, daß Futter von der Waage genommen und erst zu einem späteren Zeitpunkt gefressen wurde.

Zur Gewöhnung an das gemahlene Futter wurde jeweils ein Testlauf durchgeführt. Die Genehmigung zur Durchführung der Versuche wurde durch das Regierungspräsidium Tübingen mit Votum der Tierschutzkommission erteilt.

## 2.2 Narkose

Zur Narkose wurden Ketaminhydrochlorid 100 mg/kg (Ketanest<sup>®</sup>, Parke-Davis, Berlin) und Xylasin 15 mg/kg (Rompun<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen) in einer Spritze aufgezogen und intraperitoneal verabreicht. Zu Beginn der Operation wurde die Narkosetiefe durch Überprüfung des Flexorreflexes der Hinterpfote überprüft und bei Bedarf Narkosemittel intraperitoneal nachinjiziert. Die Implantation der osmotischen ALZET<sup>®</sup>-Pumpen erfolgte aufgrund des mit circa fünf Minuten sehr kurzen Eingriffes in Äthernarkose (Chinosol, Riedel de Haën GmbH, Seelze).

## 2.3 Operationsbesteck

Das Operationsbesteck für die Gastrektomie bestand aus einer großen und einer kleinen Schere (BC 257 bzw. BC 324, Aesculap, Tuttlingen), einer chirurgischen Pinzette (DB 559, Aesculap), einer atraumatischen Darmpinzette (DB 223, Aesculap), einer gebogenen Uhrmacherpinzette (DB 333, Aesculap), einem Nadelhalter (BM 012 R, Aesculap), einer geraden Klemme (BH 332 R, Aesculap) und zwei kleinen Klemmchen (BH 108/111, Aesculap).

Wattestäbchen (MSP Schmeiser, Horb) wurden zur schonenden Präparation von Magen und Darm verwendet. Ein Kleintierscherer (Elektra 2, GH 204, Aesculap) diente der Bauchdeckenrasur. Die Bauchdesinfektion erfolgte mit einer Jodlösung (Betaisodona, Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)-Jodkomplex, Mundipharma, Limburg).

## 2.4 Nahtmaterial

Als Nahtmaterial wurden folgende Fäden verwendet:

- Vicryl<sup>®</sup> (5-0, 45 cm, geflochten, resorbierbar, USP, Ethicon, Norderstedt) für die Gefäßligaturen sowie zur Ligatur des Duodenalstumpfes.
- Prolene<sup>®</sup> (6-0, 75 cm, monofil, nicht resorbierbar, Ethicon) für die Ösophagojejunostomie und die Jejunojejunostomie.
- Vicryl<sup>®</sup> (3-0, 45 cm, geflochten resorbierbar, USP, Ethicon) für den Verschluss der Bauchdecken.

## 2.5 Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Roux-en-Y

Präoperativ wurden die Ratten über Nacht nüchtern gesetzt bei Wasser ad libitum. Die Tiere wurden narkotisiert, die Bauchdecken rasiert und mit der Jodlösung desinfiziert. Nach der Fixation der Tiere auf einer Korkplatte mit Klebestreifen in Rückenlage erfolgte die mediane Laparatomie vom Xiphoid bis in den Unterbauch.

Der Magen wurde mit einer Klemme gefaßt und folgende zum Magen ziehende Gefäße wurden ligiert: Vasae gastroepiploicae sinistrae et dextrae entlang der großen und kleinen Kurvatur, Vasae gastricae breves, Rami oesophagei aortae et V. cavae im distalen Ösophagusbereich und Vasae gastricae sinistrae et dextrae.

Anschließend erfolgte die Durchtrennung des Ligamentum gastrosplenicum und des Omentum minus mit der kleinen Schere. Unter Schonung des Pankreas wurde der Bulbus duodeni freipräpariert und durch eine einfache Ligatur verschlossen. Nach Anbringung eines Haltefadens am Ösophagus und Unterbindung der Gefäßversorgung des Magens erfolgte die Gastrektomie durch Absetzen am ösophagokardialen Übergang und am Bulbus duodeni. An der ersten Jejunalschlinge wurde die mesenteriale Randarkade an der vorgesehenen Durchtrennungsstelle doppelt ligiert und das Jejunum durchtrennt. Das aborale Ende wurde mittels einreihiger allschichtiger Einzelknopfnähte an den Ösophagus End-zu-Seit anastomosiert und das Jejunum proximal fortlaufend verschlossen. Anschließend wurde das Jejunum etwa sieben cm distal der Ösophagojejunostomie antimesenterial eröffnet und mit dem Ende des durchtrennten Jejunums mittels einer fortlaufenden End-zu-Seit-Naht anastomosiert. Der Verschluß der Bauchdecke erfolgte zweireihig in fortlaufender Nahttechnik. Nach Operationsende wurden die Tiere zum Aufwärmen noch für circa eine Stunde unter eine Wärmelampe gelegt. Postoperativ wurden die Tiere für drei Tage auf einem Bodengitter gehalten, um das Fressen von Spreu oder Kot zu verhindern. Am zweiten postoperativen Tag erfolgte der Nahrungsaufbau mit einem halben Futterpellet, am dritten Tag mit einem Futterpellet und am vierten Tag mit zwei Futterpellets. Zusätzlich stand den Tieren während der ersten vier postoperativen Tage eine Glukoselösung

(5%) und Wasser ad libitum zur Verfügung. Ab dem fünften postoperativen Tag wurde wieder normal gefüttert.

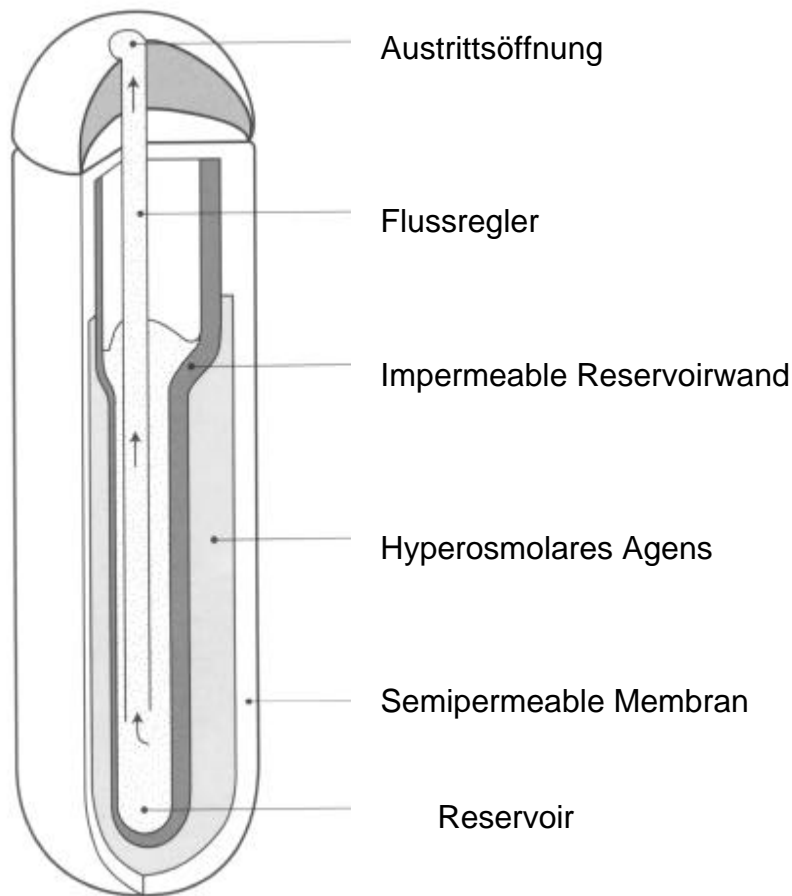
## **2.6 Osmotische ALZET®-Pumpen**

Die Durchführung der Langzeitversuche über zwölf Wochen erfolgte mit osmotischen ALZET®-Pumpen (Abb.1) vom Typ 2ML4 der Firma Alza Corporation (Palo Alto, CA, USA), welche intraperitoneal implantiert wurden. Vier Stunden nach Implantation wird laut Herstellerangaben eine konstante Abgaberate von  $2,5 \pm 0,5$   $\mu\text{l/h}$  erreicht, welche bis zum Absinken des Füllungsvolumens auf unter 5% aufrecht erhalten wird. Die Pumpen sind 5,1 cm lang und haben einen Durchmesser von 1,4 cm. Das Volumen der Reservoirkammer beträgt 2000  $\mu\text{l}$ , das Leergewicht beträgt 5,1 g. Gefüllt haben die Pumpen dementsprechend ein Gewicht von 7,1 g.

Die Pumpen bestehen aus einer äußeren semipermeablen Membran aus Zellulose-Ester und einer nichtpermeablen inneren Membran aus thermoplastischem Hydrocarbon-Elastomer. Eine Abgabe der eingefüllten Substanz wird über die osmotische Differenz zwischen Reservoirkammer und Umgebung erreicht. Durch den Einstrom einer konstanten Flüssigkeitsmenge über die semipermeable äußere Membran aufgrund eines hyperosmolaren Milieus zwischen beiden Membranen wird ein konstanter Druck auf die Reservoirkammer ausgeübt mit nachfolgender kontinuierlicher Abgabe der eingefüllten Substanz aus der Austrittsöffnung.

## **2.7 Chemischer Kompatibilitätstest**

Um eine Kompatibilität zwischen der Trägersubstanz für Metergoline (Zitronensäure, 1%ig) und den osmotischen ALZET®-Pumpen zu gewährleisten, wurde vor Versuchsbeginn ein Kompatibilitätstest durchgeführt. Hierzu wurden genormte Testkügelchen eine Woche lang bei 37°C in der Vehikellösung gelagert und anschließend die prozentuale Gewichtszunahme gemessen. Nach Herstellerangaben liegt Kompatibilität bei einer Änderung des Gewichtes der Kügelchen zwischen null und sieben Prozent vor. In unserem Fall lag die Gewichtszunahme bei 2,14%.



**Abb. 1:** Schema einer osmotischen Alzet<sup>®</sup>-Minipumpe vom Typ 2ML4, welche zur kontinuierlichen Abgabe von Metergoline über vier Wochen intraperitoneal implantiert wurde.

## 2.8 Füllung und Implantation der Pumpen

Beim Füllen der Pumpen wurde zunächst unter sterilen Bedingungen das Leergewicht ermittelt, der Flussregler entfernt und anschließend die Lösung mit Hilfe einer speziellen Füllungskanüle in die Reservoirkammer injiziert. Nach dem Wiedereinsetzen des Flussreglers wurde das Gewicht erneut bestimmt, um das Eindringen von Luftblasen während des Füllvorganges auszuschließen und damit eine vollständige Füllung zu gewährleisten. Das Füllungsvolumen lag bei jedem Versuch über 90 % des Reservoirvolumens der

Pumpe. Damit konnte sichergestellt werden, dass während des Füllungsvorganges keine Luftblasen in der Reservoirkammer der Pumpe eingeschlossen wurden. Die Implantation der Pumpen erfolgte über eine kleine Unterbauchlaparatomie in Äthernarkose. Aufgrund der maximalen Verwendungsdauer der Pumpen von 28 Tagen erfolgte am Tag 29 und 57 der Wechsel der Pumpen, so dass der Versuch insgesamt 85 Tage dauerte.

## **2.9 Versuchsablauf**

### **2.9.1 Einfluss von Metergoline auf die tägliche Nahrungsaufnahme bei gastrektomierten Ratten**

Untersucht wurden zehn nach Roux gastrektomierte Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $353 \pm 8$  g. Der Beginn der Versuchsreihe war im Schnitt  $31 \pm 1$  Tag postoperativ, die Tiere hatten sich von der Operation erholt und bereits wieder an Gewicht zugenommen. Jedem Tier wurden randomisiert verschiedene Metergolinedosierungen (0,1 mg, 0,2 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg) intraperitoneal verabreicht, anschließend wurde für dreiundzwanzig Stunden die Futtermenge halbstündlich automatisiert registriert. Als Kontrolle diente die Injektion des Lösungsmittels Zitronensäure (1%). Versuchsbeginn war jeweils zu Beginn der Dunkelperiode, da Ratten nachtaktiv sind und den größten Teil ihrer täglichen Nahrungsaufnahme nachts fressen.

### **2.9.2 Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht über zwölf Wochen bei gastrektomierten Ratten**

Verwendet wurden zwölf nach Roux gastrektomierte Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von  $450 \pm 7$  g. Der Beginn der Versuchsreihe war  $122 \pm 9$  Tage (etwa vier Monate) postoperativ. Bei den Tieren wurde eine miniosmotische Pumpe intraperitoneal eingebracht, wobei bei der einen Hälfte über die Pumpe  $21,5 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht Metergoline pro Stunde abgegeben wurde. In der Kontrollgruppe waren die Pumpen nur mit dem Lösungsmittel (Zitronensäure) gefüllt. Jeweils wöchentlich wurden die Futteraufnahme und



das Körpergewicht bestimmt. Nach vier Wochen wurden die Pumpen jeweils ausgetauscht, der Versuch dauerte insgesamt zwölf Wochen.

## **2.10 Statistik**

Berechnet wurden jeweils der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung des Mittelwertes (standard error of the mean, SEM). Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels des Tabellenkalkulators Microsoft® Excel 97. Vergleiche zwischen Vehikel und verschiedenen Metergoline-Dosierungen (tägliche Nahrungsaufnahme) wurden mittels des gepaarten, zweiseitigen Student t-Tests und nachfolgender Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Vergleiche zwischen Vehikel und Metergoline im 12-Wochen-Versuch (Nahrungsaufnahme und Körpergewicht) wurden mittels des ungepaarten zweiseitigen Student t-Tests und nachfolgender Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Einfluss von Metergoline auf die tägliche Nahrungsaufnahme bei gastrektomierten Ratten**

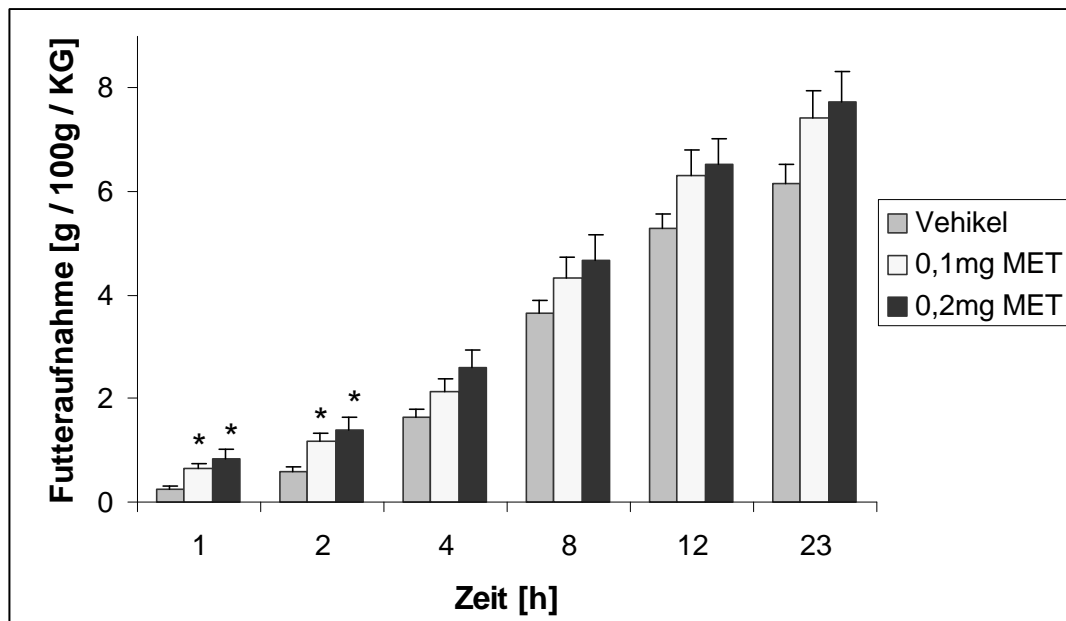
#### **3.1.1 Effekt von Metergoline einen Monat nach Gastrektomie**

Untersucht wurde der Einfluß des 5HT<sub>1/2</sub> - Rezeptorantagonisten Metergoline (MET) auf die Nahrungsaufnahme nach intraperitonealer Injektion bei gastrektomierten Ratten jeweils einen Monat nach Gastrektomie. Verwendet wurden die Konzentrationen 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 3,0 mg/kg Körpergewicht (KG).

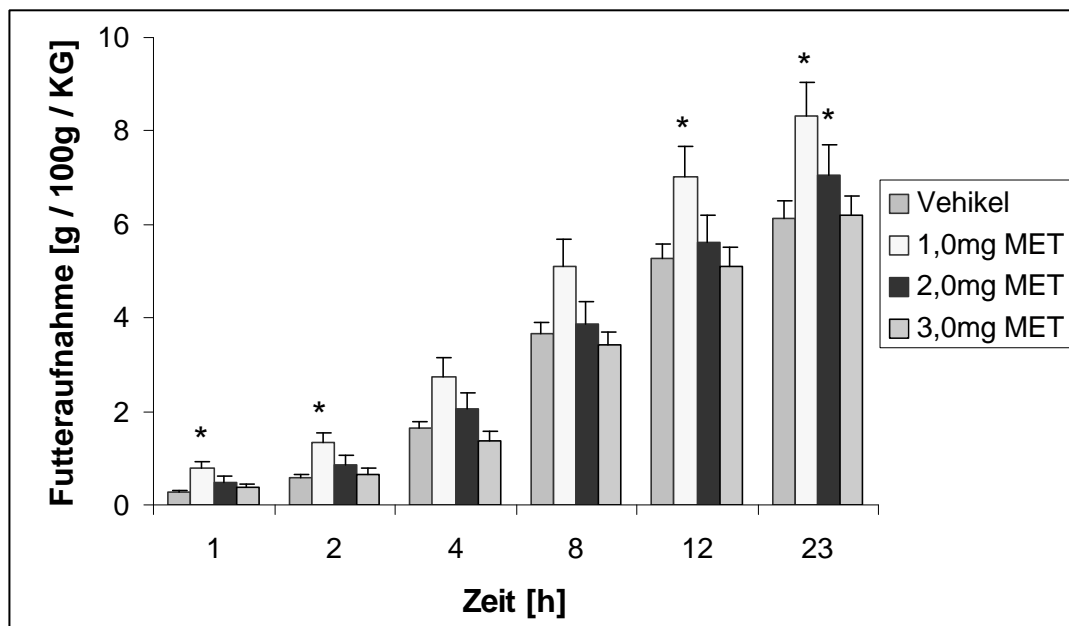
Dabei konnte eine signifikante Steigerung der Nahrungsaufnahme vor allem zu Beginn der Versuche in den ersten zwei Stunden nach Injektion mit den verwendeten Konzentrationen 0,1 mg, 0,2 mg und 1,0 mg/kg KG nachgewiesen werden. Hier konnte die Nahrungsaufnahme jeweils mehr als verdoppelt werden. Nach 23 Stunden fand sich noch eine signifikante Steigerung bei den Konzentrationen 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg KG, während sich bei einer Dosis von 3 mg/kg KG über den gesamten Zeitraum hinweg keine signifikante Zunahme der aufgenommenen Nahrungsmenge feststellen ließ (Tab. 1, Abb. 1 und 2).

Zeit [h]	Nahrungsaufnahme [g / 100 g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
1	0,26 ± 0,05	0,64*± 0,10	0,82*± 0,19	0,80*± 0,12	0,48 ± 0,12	0,38 ± 0,09
2	0,58 ± 0,08	1,17*± 0,15	1,41*± 0,24	1,35*± 0,19	0,85 ± 0,22	0,65 ± 0,15
4	1,64 ± 0,15	2,14 ± 0,26	2,60 ± 0,34	2,76 ± 0,41	2,07 ± 0,35	1,38 ± 0,18
8	3,65 ± 0,26	4,32 ± 0,40	4,69 ± 0,48	5,11 ± 0,56	3,87 ± 0,48	3,42 ± 0,28
12	5,28 ± 0,31	6,30 ± 0,51	6,53 ± 0,49	7,03*± 0,64	5,62 ± 0,58	5,12 ± 0,39
23	6,14 ± 0,38	7,42 ± 0,52	7,73 ± 0,58	8,32*± 0,73	7,04*± 0,68	6,19 ± 0,43

**Tabelle 1** : Effekt des 5-HT<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1-3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die kumulative Nahrungsaufnahme einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

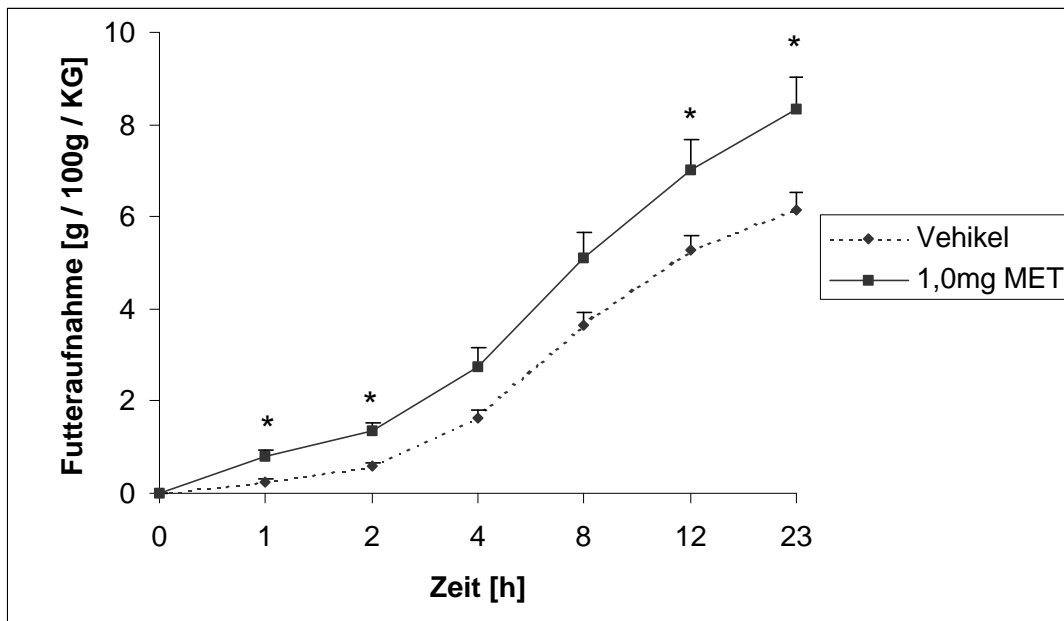


**Abb. 1** : Effekt des 5-HT<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht) auf die kumulative Nahrungsaufnahme einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel



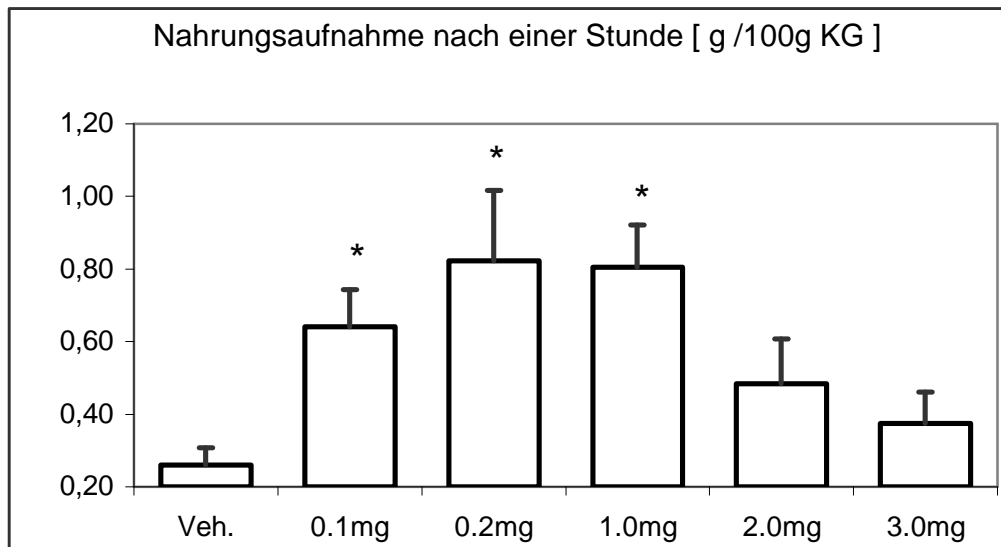
**Abb. 2 :** Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 1,0 , 2,0 und 3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die kumulative Nahrungsaufnahme einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

Insgesamt zeigte sich der ausgeprägteste Effekt bei einer Dosierung von 1,0 mg/kg KG. Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg lag eine Zunahme der Futtermenge vor, statistisch signifikant war dies jedoch nur nach einer, zwei, zwölf und dreiundzwanzig Stunden. Die Nahrungsaufnahme konnte hierbei nach einer Stunde um etwa 207% gegenüber der Vehikellösung gesteigert werden. Nach 23 Stunden hatten die Tiere immer noch 36% mehr Futter zu sich genommen (Abb. 3).



**Abb. 3 :** Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 1,0 mg/kg Körpergewicht) auf die kumulative Nahrungsaufnahme einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

Zusammengefaßt ist festzustellen, dass die Nahrungsaufnahme außer bei einer Dosierung von 3,0 mg/kg KG bei allen anderen verwendeten Dosierungen zu allen gemessenen Zeitpunkten durch Metergoline zunahm. Signifikante Steigerungen fanden sich jedoch vor allem in den ersten zwei Stunden nach Injektion. In Abb. 4 dargestellt ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Metergoline und Nahrungsaufnahme. Dabei zeigte sich eine umgekehrte U-Kurve, eine Dosis-Wirkungsbeziehung, wie sie in biologischen Systemen oft beobachtet werden kann.



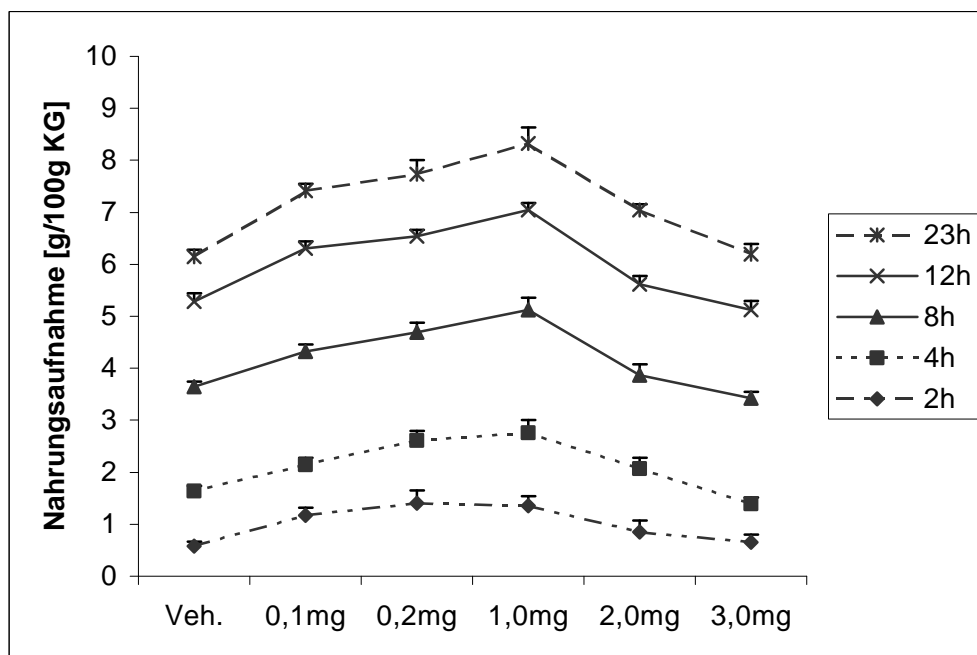
**Abb. 4 :** Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1 bis 3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Veh.; Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb einer Stunde nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

Weiterhin analysiert wurden die einzelnen Zeitabschnitte der Nahrungsaufnahme. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme der Nahrungsaufnahme nur im Intervall bis zwei Stunden nach Versuchsbeginn mit den Dosierungen 0,1, 0,2 und 1 mg/kg KG. Im weiteren Verlauf fanden sich noch tendenzielle Steigerungen der aufgenommenen Futtermenge durch Metergoline, die jedoch nicht signifikant waren (Tab. 2).

Für alle Zeiträume zeigt sich aber ebenfalls eine angedeutete U-Kurve mit einer maximalen Wirksamkeit von Metergoline in einer Dosierung von 1 mg/kg KG für die kumulative Nahrungsaufnahme der verschiedenen Zeitintervalle (Abb. 5).

Zeitintervall [h]	Nahrungsaufnahme [ g / 100g KG ]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0 – 2	0,58 ± 0,08	1,17 ± 0,15*	1,41 ± 0,24*	1,35 ± 0,19*	0,85 ± 0,22	0,65 ± 0,15
2 – 4	1,06 ± 0,10	0,97 ± 0,14	1,20 ± 0,19	1,41 ± 0,24	1,22 ± 0,21	0,74 ± 0,13
4 – 8	2,01 ± 0,22	2,18 ± 0,20	2,08 ± 0,18	2,36 ± 0,24	1,80 ± 0,21	2,03 ± 0,18
8 – 12	1,63 ± 0,16	1,98 ± 0,14	1,85 ± 0,12	1,92 ± 0,14	1,75 ± 0,16	1,70 ± 0,17
12 – 23	0,87 ± 0,13	1,11 ± 0,14	1,20 ± 0,26	1,29 ± 0,30	1,43 ± 0,11	1,07 ± 0,20

**Tabelle 2** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1-3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [ g / 100g KG ] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel



**Abb. 5** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1 bis 3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die kumulative Nahrungsaufnahme der verschiedenen Zeitintervalle einen Monat nach Gastrektomie (n=10) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [ g / 100g KG ] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

Für alle Zeiträume zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung in Form einer umgekehrten U-Kurve. Das Wirkungsmaximum lag für alle Zeiträume bei einer Dosierung von 1 mg/kg KG.

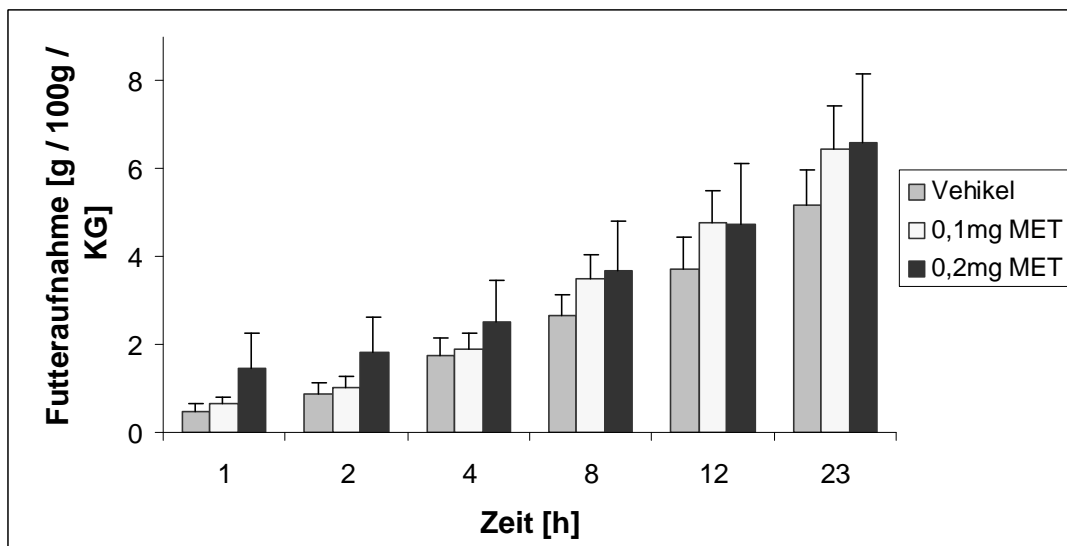
### 3.1.2 Effekt von Metergoline zwei Jahre nach Gastrektomie

Untersucht wurde der Einfluß des 5HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET) auf die Nahrungsaufnahme bei fünf Ratten zwei Jahre nach Gastrektomie. Verwendet wurden die Dosierungen 0,1, 0,2, 1,0, 2,0 und 3,0 mg/kg Körpergewicht (KG). Hierbei konnte die Nahrungsaufnahme mit den Konzentrationen 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht gesteigert werden, aufgrund einer großen Standardabweichung der Nahrungsaufnahme bei geringer Tierzahl war diese Differenz aber nicht signifikant. Grundsätzlich schien aber Metergoline auch lange Zeit nach Gastrektomie effektiv zu bleiben. Möglicherweise lag sogar Steigerung der Effektivität von Metergoline im Zeitverlauf vor, da der maximale Effekt mit geringeren Dosierungen erzielt werden konnte als in den Versuchen vier Wochen nach Gastrektomie. Zur besseren Übersicht erfolgt die grafische Darstellung der Ergebnisse in zwei getrennten Abbildungen. (Tab. 3, Abb. 6 und Abb. 7)

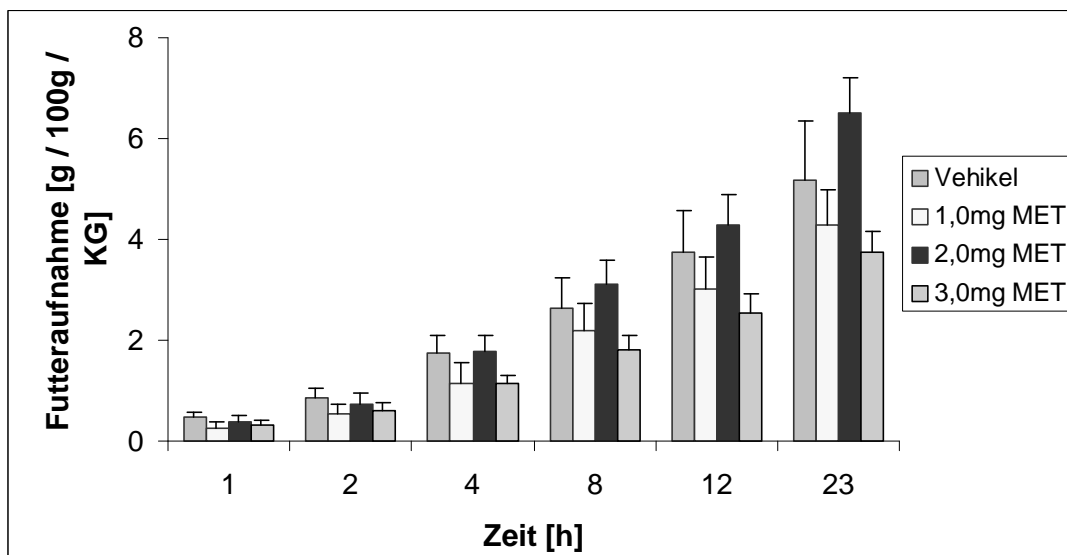
Zeit [h]	Nahrungsaufnahme [ g / 100g KG ]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
1	0,46 ± 0,20	0,66 ± 0,16	1,45 ± 0,80	0,25 ± 0,10	0,38 ± 0,06	0,32 ± 0,11
2	0,87 ± 0,27	1,04 ± 0,23	1,81 ± 0,83	0,55 ± 0,15	0,73 ± 0,16	0,61 ± 0,17
4	1,74 ± 0,41	1,90 ± 0,34	2,51 ± 0,95	1,15 ± 0,27	1,76 ± 0,32	1,13 ± 0,34
8	2,64 ± 0,49	3,49 ± 0,55	3,68 ± 1,14	2,18 ± 0,49	3,11 ± 0,34	1,82 ± 0,58
12	3,73 ± 0,71	4,77 ± 0,74	4,74 ± 1,40	3,01 ± 0,66	4,30 ± 0,40	2,53 ± 0,82
23	5,17 ± 0,83	6,45 ± 0,98	6,61 ± 1,54	4,27 ± 0,95	6,51 ± 0,56	3,74 ± 1,20

**Tabelle 3** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1-3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie (n=5) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde.





**Abb. 6 :** Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie (n=5) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde.



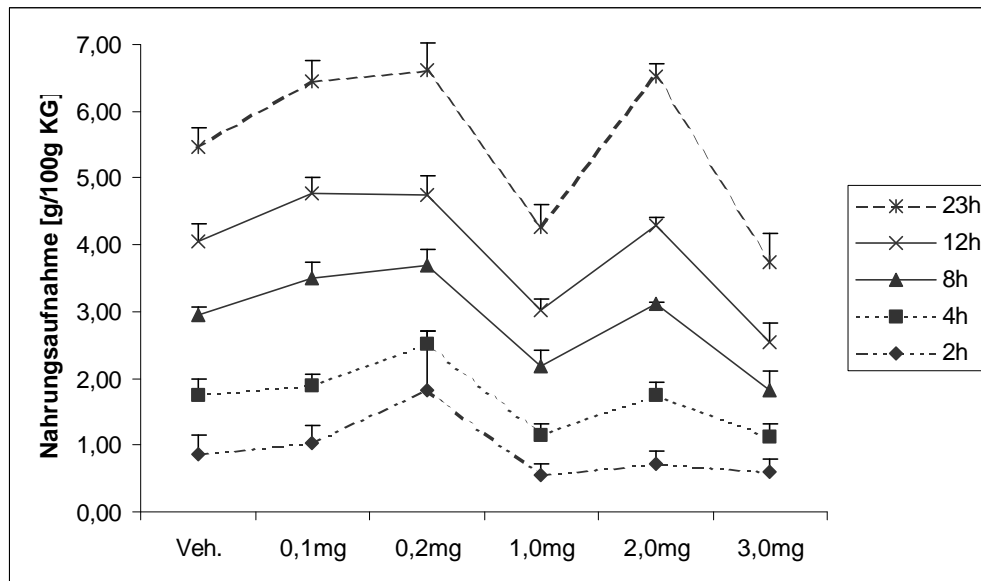
**Abb. 7 :** Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 1,0 ; 2,0 und 3,0mg /kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie (n=5) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der nach Injektion angegebenen Zeit aufgenommen wurde.

Ebenfalls analysiert wurden die einzelnen Zeitintervalle. Hierbei ergaben sich tendenzielle Steigerungen der Nahrungsaufnahme im Zeitraum 0-2 h, die aber aufgrund einer großen Standardabweichung bei geringer Tierzahl ebenfalls nicht signifikant different zur Vehikelbehandlung waren. In den anderen Zeitintervallen fand sich kein Unterschied bezüglich der Nahrungsaufnahme. Die deutlichste Erhöhung der Nahrungsaufnahme wurde mit der Dosierung von 0,2 mg/kg KG erreicht, tendenzielle Steigerungen konnten auch mit den Dosierungen 0,1 und 2,0 mg/kg KG erzielt werden. Die Dosierungen 1,0 und 3,0 mg/kg KG bewirkten eine tendenzielle Abnahme der Nahrungsaufnahme (Tab. 4, Abb. 8).

Zusammengefasst fand sich im Unterschied zu den einen Monat postoperativ behandelten Tieren, bei denen die Dosierung 1,0 mg/kg KG den ausgeprägtesten Effekt auf die Nahrungsaufnahme hatte, die deutlichste Zunahme der Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie bei der Dosierung von 0,2 mg/kg KG.

Zeitintervall [h]	Nahrungsaufnahme [ g / 100g KG ]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0-2	0,87 ± 0,27	1,04 ± 0,23	1,81 ± 0,83	0,55 ± 0,15	0,73 ± 0,16	0,61 ± 0,17
2-4	0,87 ± 0,26	0,86 ± 0,15	0,70 ± 0,21	0,60 ± 0,18	1,03 ± 0,17	0,52 ± 0,19
4-8	1,21 ± 0,11	1,59 ± 0,26	1,17 ± 0,25	1,02 ± 0,25	1,35 ± 0,04	0,69 ± 0,28
8-12	1,09 ± 0,27	1,29 ± 0,23	1,06 ± 0,30	0,84 ± 0,18	1,19 ± 0,12	0,71 ± 0,30
12-23	1,43 ± 0,28	1,67 ± 0,30	1,87 ± 0,42	1,26 ± 0,33	2,22 ± 0,20	1,21 ± 0,44

**Tabelle 4** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1-3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie (n=5) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde.



**Abb. 8 :** Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET=Metergoline; 0,1 bis 3,0 mg/kg Körpergewicht) auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie (n=5) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit nach Injektion aufgenommen wurde.

### 3.2 Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme und den Gewichtsverlauf bei kontinuierlicher Gabe über zwölf Wochen

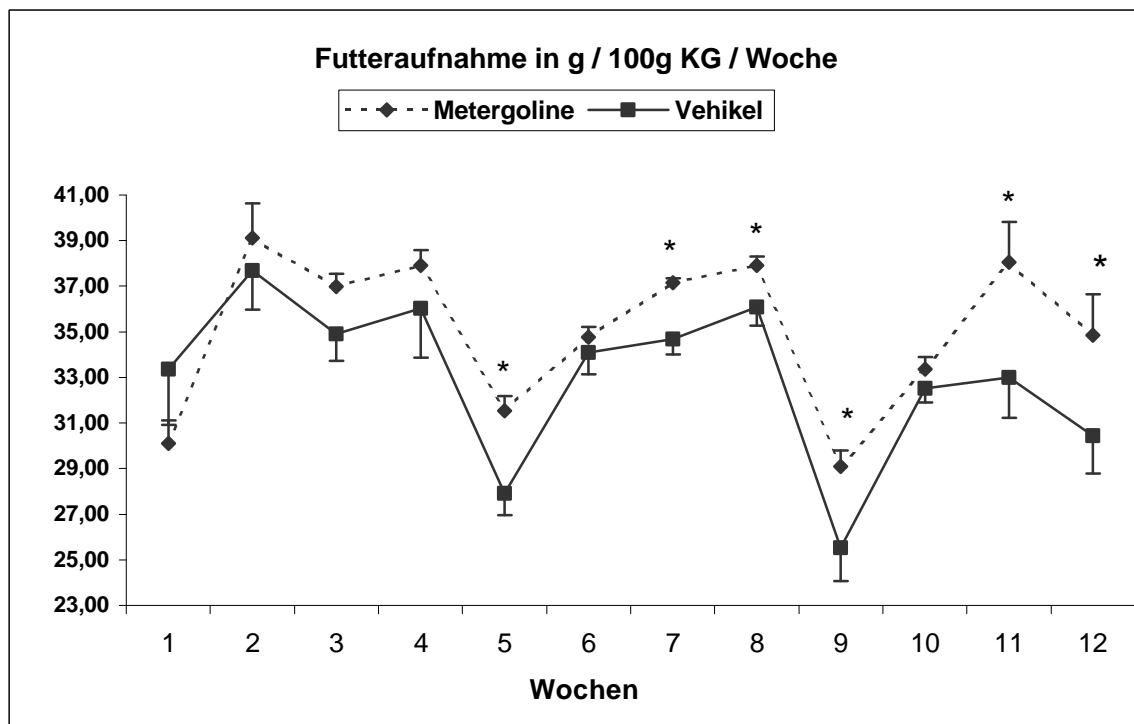
#### 3.2.1 Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie

Untersucht wurde der Einfluß des 5HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET) auf die Nahrungsaufnahme nach intraperitonealer Implantation miniosmotischer ALZET® -Pumpen, die Metergoline in einer Dosierung von 21,5 µg/kg KG pro Stunde abgaben. Die Pumpen wurden nach vier, fünf und sechs Monaten implantiert bzw. gewechselt, da die Haltbarkeit der Pumpen maximal vier Wochen betrug. Es konnte mit Ausnahme der ersten

Woche über den gesamten Zeitraum eine Zunahme der Nahrungsaufnahme durch Metergoline festgestellt werden. Insgesamt konnte die Nahrungsaufnahme um etwa 6 % gesteigert werden. Eine Tachyphylaxie und damit ein Nachlassen des Effektes konnte im untersuchten Zeitraum nicht beobachtet werden. Die deutlich verminderte Nahrungsaufnahme in der fünften und neunten Woche ist darauf zurückzuführen das jeweils nach der vierten und achten Woche die osmotischen ALZET® -Pumpen gewechselt wurden und die Tiere postoperativ für 1-2 Tage weniger Nahrung aufnahmen. (Tab. 5, Abb. 9)

Zeit [Wochen]	Nahrungsaufnahme [ g / 100g KG ]	
	Vehikel	MET 21,5 µg / kg / h
1	33,35 ± 2,42	30,12 ± 1,01
2	37,68 ± 1,71	39,12 ± 1,52
3	34,92 ± 1,18	36,98 ± 0,56
4	36,04 ± 2,16	37,91 ± 0,66
5	27,92 ± 0,97	31,54 ± 0,64*
6	34,09 ± 0,96	34,77 ± 0,46
7	34,68 ± 0,67	37,14 ± 0,20*
8	36,09 ± 0,83	37,92 ± 0,37*
9	25,52 ± 1,44	29,10 ± 0,69*
10	32,53 ± 0,64	33,37 ± 0,53
11	33,01 ± 1,78	38,05 ± 1,78*
12	30,43 ± 1,64	34,85 ± 1,81*
MW	33,02 ± 0,61	35,07 ± 0,48*

**Tabelle 5** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG / Woche] als MW ± SEM, die pro Woche aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

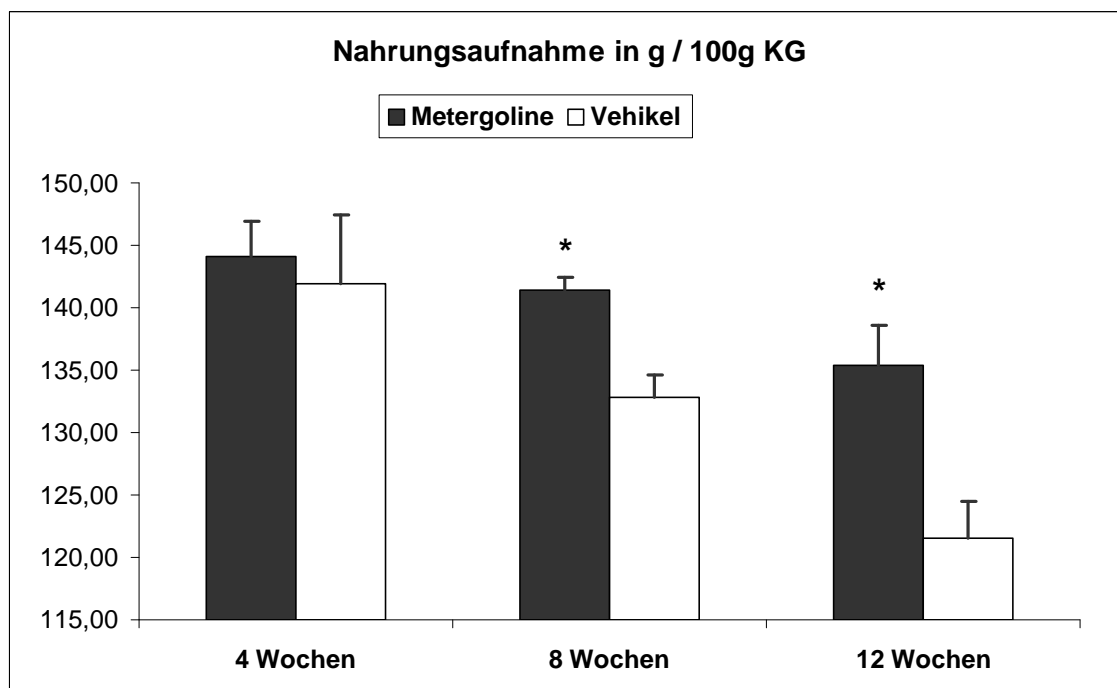


**Abb. 9** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG / Woche] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit aufgenommen wurde. *p*<0,05, Metergoline versus Vehikel

In Abb. 10 wurde die kumulative Nahrungsaufnahme in vierwöchigen Intervallen dargestellt. Die Zunahme der Futteraufnahme durch Metergoline betrug nach vier Wochen etwa 1,9%, nach acht Wochen 6,4% und nach zwölf Wochen 11,4%. Signifikant different war dies im Zeitraum 5-8 und 9-12 Wochen. Eine Tachyphylaxie durch die langfristige Applikation konnte auch hier nicht beobachtet werden. Im Gegenteil konnte sogar eine deutlichere Zunahme der Nahrungsaufnahme durch Metergoline im Versuchsverlauf festgestellt werden (Tab. 6, Abb. 10).

Zeitintervall	Nahrungsaufnahme [ g / 100g KG ]	
[Wochen]	Vehikel	MET 21,5 µg / kg / h
1-4	141,99 ± 5,41	144,13 ± 2,77
4-8	132,79 ± 1,87	141,38 ± 1,04*
8-12	121,48 ± 2,98	135,37 ± 3,16*
MW	132,08 ± 2,45	140,29 ± 1,96*

**Tabelle 6** : Effekt des 5-HT<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG / Woche] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

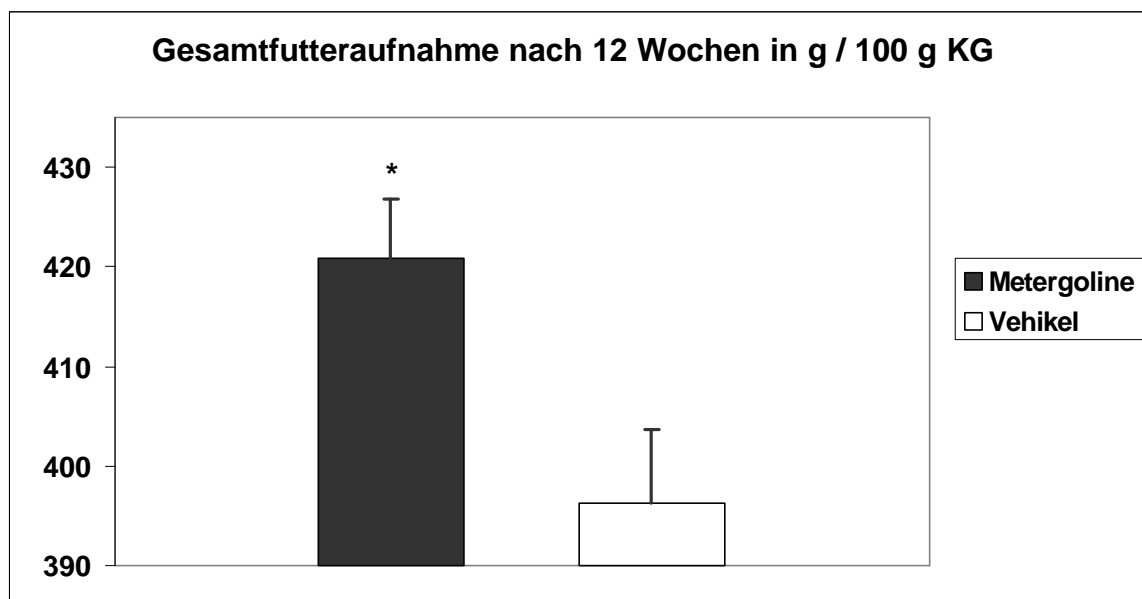


**Abb. 10** : Effekt des 5-HT<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG / Woche] als MW ± SEM, die innerhalb der angegebenen Zeit aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

Eine signifikante Steigerung der Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Vehikelapplikation ergab sich auch in der kumulativen Nahrungsaufnahme über zwölf Wochen (Tab. 7, Abb. 11).

Zeit	Nahrungsaufnahme [ g / 100g KG ]	
[Wochen]	Vehikel	MET 21,5 µg / kg / h
12	396,26 ± 7,35	420,88 ± 5,86*

**Tabelle 7** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die insgesamt über den gesamten Versuchszeitraum von 12 Wochen aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel



**Abb. 11** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG] als MW ± SEM, die insgesamt über den gesamten Versuchszeitraum von 12 Wochen aufgenommen wurde. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

### 3.2.2 Einfluss von Metergoline auf das Körpergewicht nach Gastrektomie

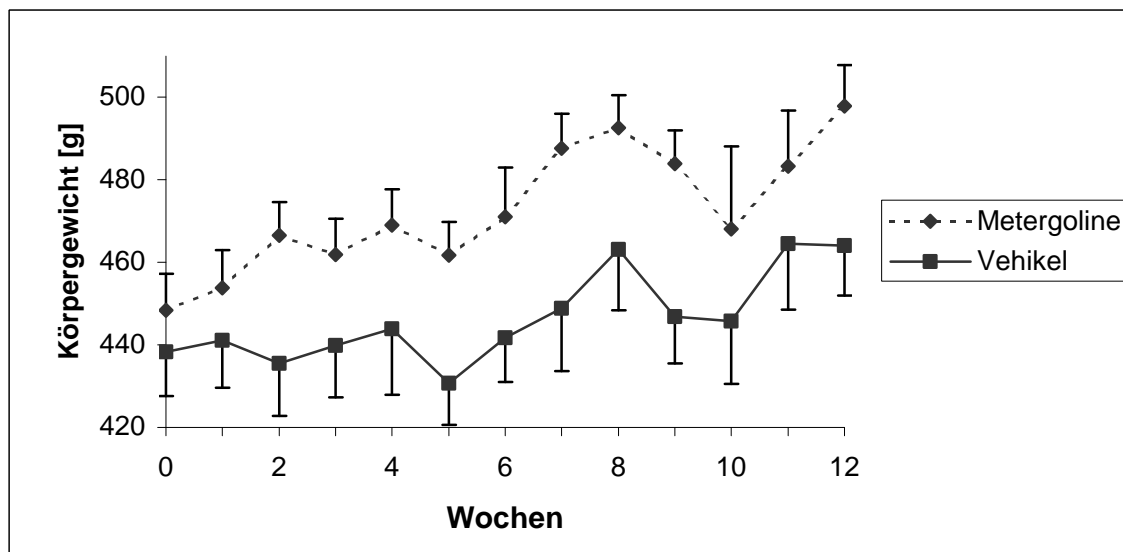
Untersucht wurde der Einfluß des 5HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline (MET) auf das Körpergewicht nach intraperitonealer Implantation osmotischer ALZET® -Pumpen, die Metergoline in einer Dosierung von 21,5 µg/kg KG pro Stunde abgaben. Die Pumpen wurden nach vier, fünf und sechs Monaten implantiert bzw. gewechselt, da die Haltbarkeit der Pumpen maximal vier Wochen betrug.

Hierbei konnte eine deutliche Zunahme des Körpergewichts durch die Metergoline-Behandlung festgestellt werden. So steigerten die Tiere der Vergleichsgruppe ihr Körpergewicht im Zeitraum über zwölf Wochen um 5,9%, während die mit Metergoline behandelten Tiere um 11,0% zunahmen, was in etwa einer Verdopplung der postoperativen Gewichtszunahme entsprach. Aufgrund der Streubreite des Körpergewichts bei geringer Tierzahl waren die Gruppendifferenzen jedoch nicht signifikant (Tab. 8, Abb. 12).

Zeit	Körpergewicht [ g ]	
[Wochen]	Vehikel	MET 21,5 µg / kg / h
Anfang	438,3 ± 10,7	448,3 ± 9,0
1	441,2 ± 11,6	453,8 ± 9,1
2	435,5 ± 12,7	466,5 ± 8,2
3	439,8 ± 12,5	461,8 ± 8,7
4	443,8 ± 15,9	469,0 ± 8,7
5	430,7 ± 10,0	461,7 ± 8,1
6	441,7 ± 10,6	471,0 ± 12,0
7	448,8 ± 15,2	487,7 ± 8,3
8	463,2 ± 14,7	492,7 ± 7,9
9	446,8 ± 11,4	484,0 ± 8,0
10	445,8 ± 15,2	468,2 ± 19,9
11	464,5 ± 15,9	483,3 ± 13,4
12	464,0 ± 12,1	497,8 ± 10,0

**Tabelle 8** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf das Körpergewicht vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist das Körpergewicht [g] als MW ± SEM, welches innerhalb der angegebenen Zeit erreicht wurde.



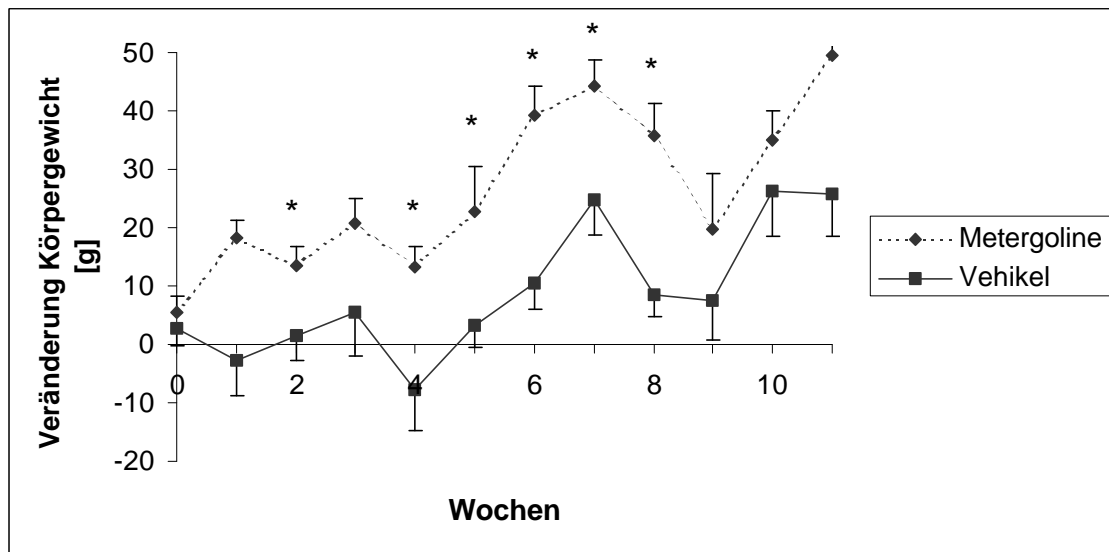


**Abb. 12** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline nach kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf das Körpergewicht vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist das Körpergewicht [g], welches innerhalb der angegebenen Zeit erreicht wurde.

Bei Betrachtung der Veränderung der Körpergewichte konnte von Beginn an eine deutliche Gewichtszunahme durch die Metergoline-Behandlung erzielt werden. Über den gesamten Untersuchungszeitraum war die Zunahme des Körpergewichts höher als in der Kontrollgruppe. Signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen ergaben sich für die Mehrzahl der untersuchten Wochen, ein Nachlassen des Effektes auf die Körpergewichtszunahme durch Metergoline konnte über den Zeitraum von zwölf Wochen nicht festgestellt werden (Tab. 9, Abb. 13).

Zeit [Wochen]	Kumulative Veränderung des Körpergewichts [g]	
	Vehikel	MET 21,5 µg / kg / h
Anfang	438,3 ± 10,72	448,3 ± 8,96
1	2,8 ± 2,99	5,5 ± 2,76
2	-2,8 ± 5,81	18,2 ± 3,03*
3	1,5 ± 4,27	13,5 ± 3,30
4	5,5 ± 7,47	20,7 ± 4,34*
5	-7,7 ± 7,12	13,3 ± 3,53*
6	3,3 ± 3,86	22,7 ± 7,82*
7	10,5 ± 4,48	39,3 ± 4,99*
8	24,8 ± 6,04	44,3 ± 4,49*
9	8,5 ± 3,76	35,7 ± 5,54
10	7,5 ± 6,83	19,8 ± 9,41
11	26,2 ± 7,58	35,0 ± 4,97
12	25,7 ± 7,24	49,5 ± 5,11*

**Tabelle 9** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die kumulative Veränderung des Körpergewichts vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Veränderung des Körpergewichts [g] als MW ± SEM innerhalb des angegebenen Zeitraums. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel



**Abb. 13** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die kumulative Veränderung des Körpergewichts vier Monate nach Gastrektomie (n=12) im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist die Veränderung des Körpergewichts [g] als MW ± SEM innerhalb des angegebenen Zeitraums. \* p<0,05, Metergoline versus Vehikel

### 3.3 Beantwortung der Fragen

1. *Wird die Nahrungsaufnahme durch Metergoline (5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonist) nach Gastrektomie bei der Ratte gesteigert?*

Die Nahrungsaufnahme konnte durch den 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline nach Gastrektomie bei der Ratte gesteigert werden. Signifikant war diese Zunahme der Nahrungsaufnahme vor allem bei den Dosierungen 0,1-1,0 mg/kg Körpergewicht, erzielt werden konnte sowohl vier Wochen als auch zwei Jahre nach Gastrektomie mehr als eine Verdopplung der Nahrungsaufnahme in den ersten zwei Stunden nach Injektion. Durch diese Zunahme in den ersten zwei Stunden konnte eine Zunahme der täglichen Nahrungsaufnahme erzielt werden, das heißt, die Zunahme der Nahrungsaufnahme durch Metergoline in den ersten beiden Stunden wurde nicht durch eine geringere Nahrungsaufnahme in den folgenden Stunden ausgeglichen.

2. *Liegt eine dosisabhängige Wirkung zwischen Metergoline und der Nahrungsaufnahme bei gastrektomierten Tieren vor?*

In unseren Versuchen fand sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für Metergoline und die Nahrungsaufnahme in Form eines umgedrehten U. Signifikante Zunahmen der Nahrungsaufnahme fanden sich vor allem bei den Dosierungen 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg Körpergewicht, wobei die größte Steigerung mit der Dosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht erreicht wurde. Die höchste Dosis (3,0 mg/kg Körpergewicht) hatte keinen Effekt auf die Nahrungsaufnahme.

3. *Wie ist die minimale bzw. maximale Dosierung zur Beeinflussung der Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie bei der Ratte?*

Einen Monat nach Gastrektomie wurde ein signifikanter Effekt auf die Nahrungsaufnahme schon mit der niedrigsten gewählten Dosierung (0,1 mg/kg Körpergewicht) erreicht. Die größte Steigerung der Nahrungsaufnahme fand sich bei einer Dosierung von 1,0 mg/kg

Körpergewicht. Zwei Jahre nach Gastrektomie konnte die Nahrungsaufnahme ebenfalls schon mit der Dosierung 0,1 mg/kg Körpergewicht gesteigert werden. Im Unterschied zu den einen Monat postoperativ behandelten Tieren, bei denen die Dosierung 1,0 mg/kg KG den ausgeprägtesten Effekt auf die Nahrungsaufnahme hatte, konnte die deutlichste Zunahme der Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie mit der Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht erreicht werden.

4. *Besteht ein zeitliches Wirkmaximum nach Serotoninrezeptorblockade durch Metergoline nach Gastrektomie bei der Ratte?*

Der hyperphage Effekt von Metergoline fand sich vor allem innerhalb der ersten zwei Stunden nach Injektion. Eine signifikante Zunahme der Nahrungsaufnahme war hier im Intervall bis zwei Stunden nach Injektion mit den Dosierungen 0,1 mg, 0,2 mg und 1,0 mg/kg Körpergewicht zu erzielen. Im weiteren Verlauf fanden sich nur noch tendenzielle Steigerungen der aufgenommenen Futtermenge.

5. *Welche Auswirkungen hat eine Blockade der Serotoninrezeptoren durch Metergoline über zwölf Wochen auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht nach Gastrektomie bei der Ratte?*

Es konnte mit Ausnahme der ersten Woche über den gesamten Zeitraum eine Zunahme der Nahrungsaufnahme festgestellt werden. Über den gesamten Zeitraum von zwölf Wochen betrachtet war die kumulative Nahrungsaufnahme signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Nahrungsaufnahme konnte insgesamt um etwa 6 % gesteigert werden. Weiterhin konnte durch Metergoline eine Zunahme des Körpergewichts erreicht werden. So steigerten die Tiere der Vergleichsgruppe ihr Körpergewicht im postoperativen Zeitraum über zwölf Wochen um 5,9%, während die mit Metergoline behandelten Tiere um 11,0% zunahmen, was in etwa einer Verdopplung der Gewichtszunahme entsprach. Aufgrund der Streubreite des Körpergewichts bei geringer Tierzahl waren die

Gruppendifferenzen jedoch nicht signifikant. Signifikant höher war aber die postoperative Gewichtszunahme nach Metergoline-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

6. *Tritt bei einer kontinuierlichen Gabe von Metergoline eine Tachyphylaxie bezüglich der Wirkung auf die Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie bei der Ratte auf ?*

Auch nach kontinuierlicher Applikation von Metergoline über zwölf Wochen konnte kein Nachlassen des Effektes auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht festgestellt werden. Entsprechend ist eine Tachyphylaxie gegenüber Metergoline auch über längere Applikationszeiträume nach Gastrektomie nicht anzunehmen.

## 4. Diskussion

5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) spielt als Transmitter in der Regulation der Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle. So konnte in zahlreichen Studien der hypophage Effekt von Serotonin sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen nachgewiesen werden(40,91). Dieser Effekt konnte sowohl nach peripherer als auch nach zentraler Stimulation postsynaptischer Serotoninrezeptoren beobachtet werden (135). Im Gegensatz dazu findet sich nach einer Blockade postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren oder einer verminderten serotonergen Aktivität durch Aktivierung von Autorezeptoren eine Zunahme der Nahrungsaufnahme. Dieser hyperphage Effekt wurde bis jetzt nach 5-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>- Rezeptorblockade beobachtet.

Bereits 1970 konnten Reichle et al. nachweisen, dass die postprandialen Serotoninplasmaspiegel in der Portalvene nach Gastrektomie um mehr als das Dreißigfache erhöht waren (121). Diese Zunahme der Serotoninausschüttung im proximalen Dünndarm nach Gastrektomie ist möglicherweise Folge des postprandial erhöhten intraluminalen Druckes. Weiterhin führen hyperosmolare Stimuli im oberen Gastrointestinaltrakt zu einer Zunahme der Serotoninausschüttung. Dabei gelangt das Serotonin zum einen endokrin in die Portalvene, zum anderen findet sich jedoch auch im Darmlumen ein erhöhter Serotoningehalt.

Ziel unserer Untersuchungen war die Beantwortung der Frage, ob diese gesteigerten postprandialen Serotoninplasmaspiegel nach Gastrektomie mitverantwortlich für die nach Gastrektomie zu beobachtende, verminderte Nahrungsaufnahme und den Gewichtsverlust sind. Entsprechend könnte eine Serotoninrezeptorblockade eine Zunahme der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts zur Folge haben. Zur Serotoninrezeptorblockade verwendeten wir den nichtselektiven 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline. Er wurde in verschiedenen Konzentrationen appliziert, um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu erarbeiten. Weiterhin wurde untersucht, ob eine Applikation über drei Monate einen anhaltenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme aufweist und zu einer

Steigerung des Körpergewichts führt oder ob eine Tachyphylaxie bezüglich der Wirkung von Metergoline eintritt.

Es gibt bereits zahlreiche Studien, in denen eine Zunahme der Nahrungsaufnahme nach intraperitonealer Gabe von Metergoline bei Ratten beschrieben wurde (32,41,49,137). Untersuchungen zur Serotoninrezeptorblockade nach Gastrektomie liegen jedoch bis jetzt noch nicht vor. In unseren Versuchen injizierten wir den Tieren intraperitoneal verschiedene Metergolinedosierungen zu Beginn der Dunkelphase und registrierten die nachfolgende Nahrungsaufnahme halbstündlich über einen Zeitraum von 23 Stunden. Mit Ausnahme der höchsten gewählten Konzentration von 3,0 mg/kg Körpergewicht war die Nahrungsaufnahme zu bestimmten Zeitpunkten bei allen anderen verwendeten Konzentrationen erhöht. Insgesamt zeigte sich der ausgeprägteste Effekt bei einer Metergoline-Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht. Über den gesamten Untersuchungszeitraum von 23h war die aufgenommene Futtermenge hier signifikant gesteigert. Die Nahrungsaufnahme konnte nach einer Stunde um etwa 207% gegenüber dem Lösungsmittel gesteigert werden, nach 23 Stunden hatten die Tiere noch 36% mehr Futter zu sich genommen.

Auffallend bei unseren Versuchen war die Tatsache, dass selbst bei niedrig gewählten Konzentrationen ein Effekt auf die Nahrungsaufnahme zu beobachten war. Die deutlichsten Steigerungen der Nahrungsaufnahme ließen sich mit den mittleren Konzentrationen erreichen, wohingegen die höheren Konzentrationen einen abnehmenden oder keinen Effekt auf die Nahrungsaufnahme zeigten. Die häufigste Dosis-Wirkungs-Beziehung ist eine S-förmige Kurve bei Auftragen der Dosis (x-Achse) gegen die Wirkung (y-Achse). In unseren Versuchen zeigte sich die Kurvenform eines umgedrehten U. Auch derartige Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind in der Pharmakologie bekannt. Dem können verschiedene Ursachen zu Grunde liegen. Zum einen kann es durch zu hoch gewählte Konzentrationen zu einer Down-Regulation der Rezeptoren kommen, die in unserem Falle in einer verminderten Nahrungsaufnahme resultieren würde. Zum anderen wäre auch denkbar, dass bei höherer Dosierung eine partiell agonistische Wirkung am Rezeptor auftritt



und somit der Effekt nachlässt. In der Literatur wird Metergoline jedoch ausschließlich als 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonist beschrieben. Da Metergoline ein unselektiver Antagonist an 5HT<sub>1</sub>- und 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren ist, wäre auch eine konzentrationsabhängige Wirkung auf die beiden unterschiedlichen Rezeptorsubtypen denkbar, wobei bei höheren Konzentrationen der Effekt auf einen der beiden Rezeptoren überwiegen könnte und somit die Nahrungsaufnahme über zwei unterschiedliche Rezeptorsubtypen beeinflusst würde. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, dass Metergoline in höherer Konzentration Einfluss auf andere, die Nahrungsaufnahme primär nicht beeinflussende Rezeptorsubtypen nimmt. Dies erscheint gerade vor dem Hintergrund der vielfältigen Serotonin-Rezeptorsubtypen und den vielen verschiedenen Lokalisationen der Serotoninrezeptoren durchaus möglich. Als häufigste und damit wahrscheinlichste Ursache ist aber bei hoher Konzentration eines Rezeptoragonisten oder -antagonisten mit Dosis-Wirkungs-Beziehung eines umgedrehten U eine nachlassende Effizienz der Rezeptoraktivierung oder -blockade bei zunehmenden Konzentrationen anzunehmen, da sich die Rezeptoragonisten oder -antagonisten bei Rezeptorbesetzung gegenseitig behindern können.

In unseren Versuchen zeigte sich, dass signifikante Steigerungen der Nahrungsaufnahme bevorzugt in den ersten zwei Stunden nach Injektion und bei einer Konzentration von 1,0 mg/kg Körpergewicht festzustellen waren. Diese Steigerung der Nahrungsaufnahme hauptsächlich in den ersten zwei Stunden nach Injektion lässt sich vor allem mit der in der Literatur angegebenen Halbwertszeit von Metergoline von ca. 1-2 Stunden (124) und damit dessen biologischem Abbau bzw. dessen Ausscheidung erklären. Zum anderen spielt eventuell auch der natürliche Fressrhythmus der Ratten eine Rolle, die als nachtaktive Tiere den Hauptteil der Nahrung zu Beginn der Dunkelphase und damit zu Beginn der Versuchsdauer von 23h zu sich nehmen und somit gegen Ende von Natur aus weniger Nahrung zu sich nehmen, so dass Differenzen zu diesen Zeitpunkten schwieriger nachweisbar werden.

Serotonin findet sich im Gastrointestinaltrakt in den enterochromaffinen Zellen. Es wird unter anderem nach Nahrungsaufnahme, vagaler oder

sympathischer Stimulation aus sekretorischen Granula der enterochromaffinen Zellen sowohl basolateral in das Interstitium und in die Portalvene als auch luminal in das Darmlumen durch Exozytose freigesetzt. Es spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Regulation der Darmperistaltik (61). Durch den Verlust des Pylorus nach Gastrektomie finden sich im proximalen Intestinum ein erhöhter intraluminaler Druck und eine hyperosmolare Nahrungskonzentration, welche eine Zunahme der Serotoninausschüttung sowohl in das Darmlumen als auch in die Portalvene bedingen (122). Der größte Anteil an Serotonin (90%) findet sich beim Menschen in den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms. Bei einer Umsatzrate der Granula innerhalb von 14-24 Stunden werden bei gastrektomierten Patienten postprandial in kurzer Zeit relativ große Mengen an Serotonin freigesetzt (121).

Die Frage, ob Serotonin die Nahrungsaufnahme durch periphere oder zentrale Mechanismen hemmt, ist noch nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich ist jedoch, dass sowohl periphere als auch zentrale Serotoninrezeptoren für den suppressierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme verantwortlich sind. So konnten Currie und Coscina zeigen, dass nach systemischer Applikation von Serotonin bei Ratten die Nahrungsaufnahme gehemmt werden konnte, obwohl peripher verabreichtes Serotonin die Blut-Hirn-Schranke nicht zu passieren vermag. Dieser hypophage Effekt konnte durch peripher wirkende Serotoninantagonisten geblockt werden (32). Allerdings können bestimmte Hirnregionen, wie zum Beispiel die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligte Area postrema oder der Nucleus tractus solitarius, über Endothelfenster von im Blutkreislauf zirkulierenden Aminen und Peptiden stimuliert bzw. gehemmt werden. In diesen sogenannten zirkumventrikulären Organen des ZNS können also Rezeptoren durch zirkulierendes Serotonin, welches den Abbauvorgängen durch Thrombozyten, Lunge oder Leber entgangen ist, aktiviert werden (134). In einer weiteren Studie von Fletcher konnte gezeigt werden, dass zumindest die Serotoninantagonisten Methysergide, Metergoline und Ritanserin ihre Hyperphagie induzierende Wirkung wahrscheinlich über periphere Rezeptoren ausüben (49).

Eine wichtige Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme kommt dem medialen Hypothalamus und hier dem paraventriculären Kern (paraventriculärer Nucleus, PVN) zu. Es konnte gezeigt werden, daß durch die Injektion von Methysergide oder Metergoline in den PVN kein Freßreiz bei gesättigten Ratten ausgelöst werden konnte, obwohl in den PVN injiziertes Serotonin anorektisch wirkt und diese Wirkung durch Metergoline antagonisiert wurde. Desweiteren konnte die anorektische Wirkung von in den PVN injiziertem Serotonin nicht durch den systemisch applizierten Serotoninantagonisten Ritanserin geblockt werden. Diese Daten deuten darauf hin, dass der PVN nicht an der durch Serotoninantagonisten ausgelösten Hyperphagie beteiligt ist, obwohl hierdurch natürlich nicht andere Strukturen im ZNS als Wirkort nicht ausgeschlossen werden können. Diese Ergebnisse konnten ebenfalls in der Studie von Currie und Coscina bestätigt werden. Auch sie kommen zu dem Schluss, dass Metergoline seine Wirkung wahrscheinlich an peripheren Serotoninrezeptoren oder an zentralen Rezeptoren außerhalb des PVN entfaltet (32).

Zentrale Serotoninrezeptoren spielen bei der Regulation der Nahrungsaufnahme aber zweifelsfrei eine wichtige Rolle. In einer Studie von Leibowitz et al. konnte gezeigt werden, dass eine Serotonin-Injektion in den paraventriculären Kern des Hypothalamus der Ratte eine Verminderung der Nahrungsaufnahme, speziell der Aufnahme von Kohlenhydraten, zur Folge hatte (92). Autoradiographische Untersuchungen konnten eine hohe Dichte an 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren im ventromedialen Hypothalamus nachweisen (113). Eine Beteiligung dieser Region an der Vermittlung der Wirkung von Metergoline ist somit ebenfalls möglich, zumal Metergoline die Blut-Hirn-Schranke passieren kann.

Die beschriebenen Effekte des Serotonins auf die Nahrungsaufnahme werden durch verschiedene Rezeptoren vermittelt. Eine wichtige Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme spielen der 5-HT<sub>1A</sub>-, der 5-HT<sub>1B</sub>-, der 5-HT<sub>2A</sub> und der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor. Serotonin vermindert bei peripherer Applikation die Menge und die Dauer des Fressens bei Ratten, ohne jedoch die Anzahl der Fressphasen zu verringern. Für diesen Effekt werden 5-HT<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren verantwortlich gemacht, dagegen scheinen 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren

keinen Einfluß auf die Nahrungsaufnahme zu nehmen. Ob andere 5-HT-Rezeptoren (5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) die Nahrungsaufnahme beeinflussen, ist zur Zeit noch weitgehend unbekannt (135). Obwohl der in unseren Versuchen verwendete Serotoninrezeptorantagonist Metergoline nicht-selektiv 5-HT<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren blockiert, wird seine Hauptwirkung auf die Nahrungsaufnahme wahrscheinlich durch Blockade des 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptorsubtyps hervorgerufen (41). Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass Metergoline seine höchste Bindungsaffinität zu diesem Rezeptorsubtyp hat (71). Zur Zeit gibt es jedoch noch keine hochselektiven Antagonisten der 5-HT<sub>1A</sub>-5HT<sub>1B</sub>-5HT<sub>2A</sub>- oder 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, die eine genauere Differenzierung der Wirkung der einzelnen Rezeptorsubtypen erlauben würden.

Simansky konnte zeigen, dass die einzelnen Serotoninrezeptorsubtypen die Nahrungsaufnahme in unterschiedlicher Weise beeinflussen. 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren nehmen hauptsächlich Einfluss auf die Menge der einzelnen Mahlzeit, während 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren eher die Häufigkeit der Nahrungsaufnahme regulieren. Durch Stimulation von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren wird die Nahrungsaufnahme einfach unterbrochen. Demgegenüber bewirkt die Stimulation von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eine Zunahme der Nahrungsaufnahme (135). Dies erscheint zunächst paradox, da die Stimulation sämtlicher anderen Serotoninrezeptorsubtypen eine Verminderung der Nahrungsaufnahme zur Folge hat. Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor hemmt jedoch als Autorezeptor die Serotoninausschüttung der Neurone, auf dessen Oberfläche er exprimiert wird.

Unterschiede finden sich aber auch bezüglich der Aufnahme einzelner Nahrungsbestandteile. So konnten Leibowitz et al. feststellen, dass eine Serotonininjektion in den paraventriculären Kern des Hypothalamus eine spezifische Minderaufnahme von Kohlenhydraten bewirkt, während die Aufnahme von Proteinen und Fetten hierdurch nicht beeinflusst wurde (95). Durch die Injektion von Noradrenalin in die paraventriculären Kerne des Hypothalamus kann selektiv die Aufnahme von Kohlenhydraten gesteigert werden, so dass vermutet wird, dass Serotonin und Noradrenalin eine

antagonistische Funktion bezüglich der Kohlenhydrataufnahme im Hypothalamus ausüben (93).

Unklar ist, inwieweit nach Gastrektomie die zwangsläufig durchtrennten Vagusfasern das Geschehen beeinflussen. Zwar bleiben nach Gastrektomie der Ratte hepatische und coeliacale Vagusfasern erhalten, sie verlassen bei der Ratte den Hauptstamm des N. vagus bereits oberhalb des Zwerchfells. Die abdominalen Äste des N. vagus ventral und dorsal des Magens werden jedoch unweigerlich durchtrennt. Auf intestinalen afferenten Vagusfasern konnten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren nachgewiesen werden, die offensichtlich als Reaktion auf eine erhöhte intraluminale Osmolarität über endogenes Serotonin der enterochromaffinen Zellen aktiviert werden und so sensorische Vagusfasern stimulieren können (146). Nach Durchtrennung gastraler Vagusfasern fällt dieser Regulationsmechanismus weg, ist aber an hepatischen und coeliacalen Vagusfasern vermutlich erhalten. Interessanterweise konnten Fletcher et al. im Tierversuch zeigen, dass der anorektische Effekt von peripher verabreichtem Serotonin nach Vagotomie, wie sie auch eine Gastrektomie beinhaltet, im Vergleich zu scheinoperierten Tieren verstärkt wird (50). Die Hypophagie konnte in beiden Gruppen durch den Serotoninrezeptorantagonisten Methysergide geblockt werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass peripher verabreichtes Serotonin mit dem N. vagus interagiert und so Einfluss auf die Nahrungsaufnahme nimmt. Nachgewiesen wurden auf Vagusästen bis jetzt jedoch nur 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Andere Rezeptorsubtypen, insbesondere 5-HT<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, konnten bis jetzt auf Vagusfasern nicht nachgewiesen werden. Ob ein Effekt von Metergoline auf 5HT<sub>1/2</sub>-Rezeptoren auf Vagusfasern vorliegt, kann somit zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Zusammengefaßt liegt nach Vagotomie also möglicherweise eine Sensibilisierung für Serotonineffekte vor, so dass die Wirkung von Serotonin auf die Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie noch verstärkt sein könnte.

Postoperativ kann es nach Gastrektomie zu erheblichen Störungen der Nahrungsaufnahme kommen, die trotz Adaptationsvorgängen in der Regel nicht vollständig verschwinden. Nach Vagotomie konnte in einer tierexperimentellen Studie ein Rückgang der Nahrungsaufnahme bei Ratten festgestellt werden,

der aber ab der dritten postoperativen Woche nicht mehr nachweisbar war (97). Unklar ist, ob Eingriffe in das hormonelle bzw. neuroendokrine System der Nahrungsaufnahmeregulation auch langfristig ohne Tachyphylaxie möglich sind. In unserer Studie war durch Metergolinegabe eine Steigerung der Nahrungsaufnahme im 24-Stunden Versuch möglich. In einer weiteren Versuchsreihe untersuchten wir durch die intraperitoneale Implantation miniosmotischer Pumpen mit einer kontinuierlichen Abgabe von Metergoline den langfristigen Effekt von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht nach Gastrektomie.

Erstaunlicherweise konnte in unseren Versuchen eine Zunahme der aufgenommenen Futtermenge über den gesamten Untersuchungszeitraum von zwölf Wochen ohne ein Nachlassen des Effekts beobachtet werden. Dies ist ungewöhnlich, da nach Blockade eines Transmitters durch einen Antagonisten über einen längeren Zeitraum häufig eine Gegenregulation des Systems mit konsekutivem Nachlassen des ursprünglichen Effektes auftritt. Dies trat in unseren Versuchen jedoch nicht ein. Verschiedene Gründe könnten hierfür verantwortlich sein. Der durch uns verwendete Antagonist greift an unterschiedlichen Rezeptoren und Lokalisationen an und kann somit eine mögliche Gegenregulation durch seine breite Angriffsfläche unmöglich machen. Serotonin ist phylogenetisch ein sehr alter Transmitter mit vielen verschiedenen Funktionen und Rezeptorsubtypen. So ist eine Wirkungsentfaltung von Metergoline wie bereits erwähnt an zentral gelegenen 5-HT-Rezeptoren aufgrund seiner Passage durch die Blut-Hirn-Schranke möglich. Ebenso ist jedoch auch ein Effekt auf periphere Serotoninrezeptoren wahrscheinlich, entweder auf im Gastrointestinaltrakt gelegene Rezeptoren oder auf viszerale extraintestinal lokalisierte Rezeptoren. Ein weiterer Grund für die nicht eintretende Tachyphylaxie könnte auch die Gastrektomie sein, nach der durch intraluminale hyperosmolare Stimuli wahrscheinlich eine massive Zunahme der Serotoninausschüttung vorliegt und somit möglicherweise die Metergolinebehandlung hilft, eine pathologische Serotoninrezeptoraktivierung zu neutralisieren. Leider liegen jedoch keine Daten zur langfristigen kontinuierlichen Metergolinegabe bei unoperierten Tieren vor. Es ist unbekannt,

ob unoperierte Tiere ebenfalls keine Tachyphylaxie aufweisen. Schließlich könnte jedoch auch der mit zwölf Wochen als langfristig angesehene Zeitraum immer noch nicht lange genug sein und sich ein Gleichgewicht mit einem Nachlassen des hyperphagen Effektes von Metergoline erst später einstellen. Dafür spricht eine Studie von Davis und Faulds an adipösen Patienten, bei der die langfristige Gabe des Serotoninrezeptoragonisten Dexfenfluramin einen gewichtsreduzierenden Effekt innerhalb der ersten sechs Monate zur Folge hatte, der jedoch im weiteren Verlauf nachließ (35). Hierbei wurde somit ein Zeitraum von etwa sechs Monaten benötigt, um eine Verschiebung im serotonergen System zu kompensieren.

Da die Nahrungsaufnahme durch Metergoline kontinuierlich gesteigert werden konnte, stellte sich die Frage, ob hierdurch auch eine Steigerung des Körpergewichtes zu erreichen war. Dabei stellten wir fest, dass es innerhalb des Untersuchungszeitraumes von zwölf Wochen durch Metergoline zu einer signifikanten Steigerung der postoperativen Gewichtszunahme im Vergleich zu den mit Lösungsmittel behandelten gastrektomierten Tieren kam. Hierbei konnte beim Vergleich von 4-Wochen-Abschnitten ebenfalls kein Nachlassen des Effektes von Metergoline beobachtet werden. Die Metergoline-behandelten Tiere nahmen im Verlauf des Versuches kontinuierlich stärker an Gewicht zu. Dies ist bei einer Steigerung der Nahrungsaufnahme nicht unbedingte Folge, da zum Beispiel auch eine Steigerung des Stoffwechsels trotz gesteigerter Nahrungsaufnahme das Körpergewicht konstant halten kann. Metergoline wirkt auf den Stoffwechsel, in dem es zum Beispiel den Glucosestoffwechsel beeinflussen kann. So konnte in einer Studie von Wozniak et al. gezeigt werden, dass der Serotoninrezeptorantagonist Metergoline eine Hyperglykämie auslösen kann (144). Dies zeigt, dass das serotonerge System auch Auswirkungen auf den Glucosemetabolismus hat und hierüber ebenfalls Einfluss auf das Körpergewicht nehmen kann.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass nach Gastrektomie die postprandialen Serotoninspiegel in der Portalvene wahrscheinlich deutlich zunehmen. Serotonin, welches der hepatischen Elimination und dem Abbau in Thrombozyten und der Lunge entgangen ist, findet sich somit im Kreislauf

wieder, so dass in geringerem Maße auch der Serotoningehalt im gesamten Kreislauf erhöht ist (121). Desweiteren wird Serotonin auch vermehrt aus sekretorischen Granula der enterochromaffinen Zellen ins Darmlumen abgegeben. Somit finden sich nach Gastrektomie postprandial erhöhte Serotoninspiegel sowohl systemisch als auch lokal im Darmlumen. Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, kann aber peripher und über die oben erwähnten zirkumventrikulären Organe zentral auf die Nahrungsaufnahme wirken. Der hypophage Effekt durch peripher verabreichtes oder sezerniertes Serotonin wird vermutlich über periphere 5-HT<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt. In einer Studie von Simansky konnte die hypophage Wirkung peripher verabreichten Serotonins durch den nichtselektiven, nur peripher wirksamen 5-HT<sub>1/2</sub>-Antagonisten Methysergide komplett antagonisiert werden, wohingegen die relativ selektiven 5-HT<sub>1A/2C</sub>-Rezeptorantagonisten Ritanserin und Xylamidine lediglich eine partielle Antagonisierung der verminderten Nahrungsaufnahme bewirkten (135). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Ergebnissen überein, da Metergoline als nichtselektiver 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonist in unseren Versuchen eine deutliche Steigerung der Nahrungsaufnahme bewirkte.

Es ist zu vermuten, dass in unseren Versuchen die Nahrungsaufnahme durch die Blockade peripherer 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptoren gesteigert wurde. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass peripher aus den enterochromaffinen Zellen sezerniertes Serotonin eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion zwischen Darmlumen und dem ZNS über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf afferenten Vagusfasern spielt. Intestinales Serotonin kann als parakriner Transmitter fungieren, wie in einer kürzlich veröffentlichten Studie gezeigt werden konnte (146). Allerdings scheinen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren des Darmes die Nahrungsaufnahme nicht direkt zu beeinflussen, wie unsere Arbeitsgruppe kürzlich selbst feststellen konnte.

Von Interesse für die Zukunft sind die Entwicklung selektiverer Serotoninrezeptorantagonisten, um eine genauere Differenzierung der verschiedenen Rezeptorwirkungen zu ermöglichen. Desweiteren werden Fortschritte der Molekularbiologie sicherlich dazu führen, dass neue 5-HT-



Rezeptoren beschrieben werden. Erst klinische Studien können letztendlich zeigen, ob die Serotoninrezeptorblockade eine therapeutische Option für die Behandlung von Mangelernährungszuständen nach Gastrektomie darstellt.

## 5. Zusammenfassung

Durch die Aktivierung verschiedener Serotoninrezeptorsubtypen hemmt Serotonin die Nahrungsaufnahme. Dieser hypophage Effekt konnte sowohl nach zentraler als auch nach peripherer Stimulation von Serotoninrezeptoren beobachtet werden. Nach Gastrektomie finden sich eine deutlich Zunahme der postprandialen Serotoninspiegel in der Portalvene. Somit könnte Serotonin zumindest partiell für den postoperativ auftretenden Gewichtsverlust nach Gastrektomie verantwortlich sein.

In unserer Studie injizierten wir gastrektomierten Ratten intraperitoneal verschiedene Konzentrationen des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline, wobei vor allem innerhalb der ersten zwei Stunden post injectionem signifikante Steigerungen der Nahrungsaufnahme gegenüber der Kontrollgruppe zu verzeichnen waren. So konnte die Nahrungsaufnahme mit einer Metergoline-Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht innerhalb der ersten Stunde um 207% gegenüber den mit Lösungsmittel behandelten Tieren gesteigert werden.

Auffallend bei unseren Versuchen war die Tatsache, dass selbst bei niedrig gewählten Konzentrationen ein Effekt auf die Nahrungsaufnahme zu beobachten war. Die deutlichsten Steigerungen der Nahrungsaufnahme ließen sich mit den mittleren Konzentrationen erreichen, wohingegen die höheren Konzentrationen nahezu keinen Effekt auf die Nahrungsaufnahme zeigten. Somit ergab sich eine pharmakologische Dosis-Wirkungs-Beziehung in Form eines umgedrehten U.

Desweiteren implantierten wir in einer zweiten Versuchsreihe gastrektomierten Ratten intraperitoneal osmotische Pumpen, die Metergoline oder Lösungsmittel kontinuierlich abgaben. Hierdurch sollte festgestellt werden, ob eine Tachyphylaxie bezüglich der hyperphagen Wirkung von Metergoline eintritt. Über den gesamten Untersuchungszeitraum von zwölf Wochen lag jedoch keine Tachyphylaxie vor, die Wirkung von Metergoline bezüglich der Nahrungsaufnahme blieb unverändert. Daraus resultierte eine Steigerung der postoperativen Gewichtszunahme bei den mit Metergoline behandelten gastrektomierten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse unserer Studie sowie auch die einiger andere Studien deuten darauf hin, dass Metergoline seine Wirkung wahrscheinlich über die Blockade peripherer 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptoren entfaltet. Nicht auszuschließen ist jedoch auch eine Interaktion mit zentralen Serotoninrezeptoren, zumal Metergoline die Blut-Hirn-Schranke passieren kann.

Zusammengefaßt ergab sich aus unseren Versuchsreihen, dass Serotonin bei der Regulation der Nahrungsaufnahme nach Gastrektomie möglicherweise eine bedeutende Rolle spielt. So könnten unter Umständen selektive Serotoninrezeptorantagonisten zur Behandlung des im Rahmen des Postgastrektomiesyndroms auftretenden Gewichtsverlustes eingesetzt werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Entwicklung selektiver Rezeptorantagonisten. Verbessert würde hierdurch das Verständnis der komplexen Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme durch Serotonin, so dass eine selektive Blockade der für den Gewichtsverlust verantwortlichen Serotoninrezeptorsubtypen untersucht werden könnte.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adams, J.F. (1967)  
The clinical and metabolic consequence of total gastrectomy in morbidity, weight and nutrition.  
Scand. J. Gastroenterol. 2, 137-149
2. Anand, B.K., Brobeck, J.R. (1951)  
Hypothalamic control of food intake in rats and cats.  
Yale J. Biol. Med. 24, 123-140
3. Arends, T. W. , Nahrwold, D. L. (1991)  
Gastric resection and reconstruction, 149-172  
in: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Zuidema, G.D., Vol.2, Saunders Company, Philadelphia
4. Armbrecht, U., Lundell, L., Lindstedt, G., Stockbrügger, R.W. (1988)  
Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en Y reconstruction.  
Acta. Chir. Scand. 154, 37-41
5. Barber, W.D., Yuan, C.S., Burks, F. (1994)  
Gastric afferent input in the brainstem.  
in: Tache, Y., Wingate, D.L., Burks, T.F. : Innervation of the gut: Pathophysiological implications.  
CRC Press, Boca Raton, 93-102
6. Barnes, J.M., Barnes, N.M., Cooper, S.J. (1992)  
Behavioral pharmacology of 5-HT<sub>3</sub> receptor ligands.  
Neurosci. Biobehav. Rev. 16, 107-113
7. Barnes, J.M., Barnes, N.M., Costall, B., Naylor, R.J., Tyers, M.B. (1989)  
5-HT<sub>3</sub> receptors mediate inhibition of acetylcholine release in cortical tissue.  
Neurosci. Biobehav. Rev. 16, 107-113
8. Barthel, M., Nustede, R., Büchler, M., Köhler, H., Schafmayer, A. (1988)  
Zum Einfluß der Duodenalpassage auf die Sekretion von CCK und Neurotensin bei Patienten nach totaler Gastrektomie.  
Langenbeck's Arch. Chir., Chir. Forum, 61-66
9. Baumgarten, H.G., Göthert, M. (1999)  
Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS, 217ff  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York,
10. Baxter, M.G., Miller, A.A., Soroko, F.E. (1970)  
The effect of cyproheptadine on food consumption in the fasted rat.  
Br. J. Pharmacol. 39, 229-230
11. Becker, H.D. (1979)  
Disorders of gastrointestinal hormones after surgery.  
Acta Hepato-Gastroenterol. 26 , 516-519
12. Becker, H.D., Caspary, W.F. (1980)  
Postgastrectomy and postvagotomy syndroms.  
Springer, Heidelberg, New York

13. Becker, N., Frentzel, R., Wagner, G (1984)  
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, 50-56  
2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
14. Berg, G. (1978)  
Ernährung nach totaler Gastrektomie  
Chirurg 49, 95-99
15. Bergen, S.S. (1964)  
Appetite stimulating properties of cyproheptadine.  
Am. J. Dis. Childhood 108, 270-273
16. Billroth, T. (1881)  
Offenes Schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshofer  
Wien. Med. Wschr. 31, 162-166
17. Bisballe, S., Buus, S., Lund, B. (1986)  
Food intake and nutritional status after gastrectomy.  
Hum. Nutr. Clin. Nutr. 40C, 301-308
18. Blandina, P., Goldfarb, J., Walcott, J., Green, J.P. (1991)  
Serotonergic modulation of the release of endogenous  
norepinephrine from rat hypothalamic slices.  
J. Pharmac. Exp. Ther. 256, 341-347
19. Blundell, J.E., Lawton, C.L., Halford, J.C. (1995)  
Serotonin, eating behavior and fat intake  
Obes. Res. 3 (Suppl.4), 471-476
20. Blundell, J.E., Leshem, M.B. (1975)  
The effect of 5-hydroxytryptophan on food intake and on the  
anorexic action of amphetamine and fenfluramine.  
J. Pharm. Pharmacol. 27, 31-37
21. Boess, F.G., Martin, I.L. (1994)  
Review: Molecular Biology of 5-HT Receptors  
Neuropharmacology 33, 275-317
22. Böhm, J., Büchler, M., Friess, H., Malferttheiner, P., Berger, H.G., (1993)  
Primäre exokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse nach  
Gastrektomie.  
Langenbecks Arch. Chir., Chir. Forum 353-357
23. Bradley, E.L., Isaacs, J., Hersh, T. (1975)  
Nutritional consequences of total gastrectomy.  
Ann. Surg. 182, 415-429
24. Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humphrey, P.P.A.,  
Middlemiss, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P.,  
Saxen, P.R. (1986)  
Proposal of the classification and nomenclature of functional  
receptors of 5-hydroxytryptamine.  
Neuropharmacology 25, 563-576
25. Braga, M., Zuliani, W., Foppa, L., Di Carlo, V., Cristallo, M. (1988)  
Food intake and nutritional status after total gastrectomy:  
Results of a nutritional follow-up.  
Br. J. Surg. 75, 477-480
26. Brägelmann, R., Armbrecht, U., Rosemeyer, D., Schneider, B., Zilly, W.,  
Stockbrugger, R.W. (1996)

- Nutrient malassimilation following total gastrectomy.  
Scand. J. Gastroenterol., 218 (Suppl.), 26-33
27. Buchheit, K.H., Costall, B., Engel, G., Gunning, S.J., Naylor, R.J., Richardson, M. (1985)  
5-hydroxytryptamin receptor antagonism by metoclopramide and ICS 205-930 in the guinea-pig leads to enhancement of contraction of stomach muscle strips induced by electrical field stimulation and facilitation of gastric emptying in vivo.  
J. Pharm. Pharmacol. 37, 664-667
  28. Büchler, M., Malfertheiner, P., Friess, H., Nustede, R., Feurle, G.E., Berger, H.G. (1989)  
Cholecystokinin influences pancreatic trophism following total gastrectomy in rats.  
Int. J. Pancreatol. 4 (3), 261-271
  29. Büchler, M., Malfertheiner, P., Friess, H., Nustede, R., Feurle, G.E., Berger, H.G. (1989)  
Rat exocrine pancreas following total gastrectomy.  
Int. J. Pancreatol. 1, 389-398
  30. Craig, D.A., Clarke, D.E. (1991)  
Peristalsis evoked by 5-HT and renzapride: evidence of putative 5-HT<sub>4</sub> receptor activation.  
Br. J. Pharmacol. 102, 563-564
  31. Cristallo, M., Braga, M., Agape, D., Primignani, M., Zuliani, W., Vecchi, M., Murone, M., Sironi, M., Di Carlo, V., De Franchis, R. (1986)  
Nutritional status, function of the small intestine and jejunal morphology after gastrectomy for carcinoma of the stomach.  
Surg., Gynec. & Obstet. 163, 225-230
  32. Currie, P.J., Coscina, D.V. (1996)  
Metergoline potentiates natural feeding and antagonizes the anorectic action of medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine.  
Pharmacol. Biochem. Behav. 53(4), 1023-8
  33. Davis, J.D., Gallagher, R.L., Ladove, R.F., Turausky, A.J. (1967)  
Food intake controlled by a blood factor.  
Science 156, 1247-1248
  34. Davis, J.D., Gallagher, R.L., Ladove, R.F., Turausky, A.J. (1969)  
Inhibition of food intake by a humeral factor.  
J. Comp. Physiol. Psychol. 67, 407-414
  35. Davis, R., Faulds, D. (1996)  
Dexfenfluramine. An updated review of its therapeutic use in the management of obesity.  
Drugs 52(5), 696-724
  36. De Vry, J., Schreiber, R. (2000)  
Effects of selected serotonin 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action.  
Neurosci. Biobehav. Rev. 24(3), 341-53
  37. Deutsch, J.A. (1983)  
Dietary control and the stomach.  
Prog. Neurobiol. 20, 313-332

38. Deutsch, J.A., Phil, D. (1985)  
The role of stomach in eating.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 42, 1040-1043
39. Dourish, C.T. (1992)  
5-HT receptor subtypes and feeding behavior, 179-202  
in: Bradley, P.B., Handley, S.L., Cooper, S.J., Key, B.J., Barnes, N.M., Coote, J.H. : *Serotonin, CNS receptors and brain function.*  
Pergamon Press, Oxford
40. Dourish, C.T. (1992)  
The role of multiple serotonin receptors in the control of feeding, 34-2  
in: Cooper, S.J., Leibman, J.M. : *The Neuropharmacology of appetite.*  
Oxford University Press, Oxford
41. Dourish, C.T., Clark, M.L., Fletcher, A., Iverson, S.D. (1989a)  
Evidence that blockade of post-synaptic 5-HT<sub>1</sub> receptors elicit feeding in satiated rats.  
*Psychopharmacol.* 97, 54-58
42. Dourish, C.T., Hutson, P.H., Curzon, G. (1985)  
Characteristics of feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2- (di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT).  
*Brain Res. Bull.* 15, 377-384
43. Dourish, C.T., Hutson, P.H., Curzon, G. (1986)  
Putative anxiolytics 8-OH-DPAT, buspirone and TVXQ 7821 are agonists at 5-HT<sub>1A</sub> - autoreceptors in the raphe nuclei.  
*Trends Pharmacol. Sci.* 7, 212-214
44. Dourish, C.T., Hutson, P.H., Kennet, G.A., Curzon, G. (1986)  
8-OH-DPAT-induced hyperphagia: ist neural basis and possible therapeutic relevance.  
*Appetite* 7, suppl. 127-140
45. Engel, G., Göthert, M., Hoyer, D., Schlicker, E., Hillenbrand, K. (1986)  
Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamin (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT<sub>1B</sub> binding sites.  
*Naunyn-Schmiedeberg's Archs Pharmac.* 332, 1-7
46. Enstrom, J., Hellstrom, K., (1973)  
Microflora of the small intestine and the incidence of liver disease, steatorrhea and indiacanuria in patients subjected to partial gastrectomy.  
*Acta Chir. Scand.* 139, 539-545
47. Erspamer, V., Asero, B. (1952)  
*Nature* 169, 800
48. Fargin, A., Raymond, J.R., Regan, J.W., Cotecchia, S., Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. (1989)  
Effector coupling mechanism of the cloned 5-HT<sub>1A</sub>-receptor  
*J. Biol. Chem.* 264, 4848-52
49. Fletcher, P.J. (1988)  
Increased food intake in satied rats induced by the 5-HT

- antagonists methysergide, metergoline and ritanserin.  
Psychopharmacol.96, 237-242
50. Fletcher, P.J., Burton, M.J. (1985)  
The anorectic action of peripherally administered 5-HT is enhanced by vagotomy.  
Pysiol. Behav., 34(6), 861-6
  51. Foguet, M., Hoyer, D., Pardo, L.A., Parekh, A., Kluxen, F.W., Kalkman, H.O., Stuhmer, W., Lubbert, H., (1992)  
Cloning and functional expression of the reat stomach fundus serotonin receptor.  
EM BO J. 11, 3481-87
  52. Ford, A.P.D.W., Baxter. G.S., Eglen, R.M., Clarke, D.E. (1992)  
5-hydroxytryptamine stimulates cyclic AMP formation in the tunica muscularis mucosae of the rat esophagus via 5-HT<sub>4</sub> receptors.  
Europ. J. Pharmac. 211, 117-120
  53. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (1992)  
Pharmakologie und Toxikologie, 6.Auflage, 501-4
  54. Fozard, J.R. (1984)  
Neuronal 5-HT receptors in the periphery.  
Neuropharmacol. 23, 1473-86
  55. Fozard, J.R. (1992)  
5-HT<sub>1c</sub> receptor agonism asan initiating event in migraine, 200-212, in: Olesen, J., Saxena, P.R. : 5-HT mechanism in primary headaches  
Raven Press Ltd., New York
  56. Friess, H., Böhm, J., Müller, M.W., Glasbrenner, B., Riepel, R.L., Malfertheiner, P., Büchler, M.W. (1996)  
Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency.  
Am. J. Gastroenterol. 91 (2), 341-347
  57. Friess, H., Ogden, W.D., Sakamoto, T., Greeley, G.H., Thompson, J.C., (1985)  
Experimental evidence for vagally mediated and cholecystokinin-independent enteropancreatic reflex.  
Ann. Surg. 202, 69-74
  58. Fu-Cheng, X., Anini, Y., Charicot, J., Castex, N., Galmiche, J.P., Roze, C. (1997)  
Mechanisms of peptide YY release induced by an intraduodenal meal in rats: neural regulation by proximal gut.  
Pflüger's Arch. 433(5), 571-579
  59. Fuchs, K.H., Thiede, A., Engemann, R., Deltz, E., Stremme, O., Hamelmann, H., (1995)  
Reconstruction of food passage after total gastrectomy – a randomized trial.  
World J. Surg. 161, 173-178
  60. Gaddum, J.H., Picarelli, Z.P. (1997)  
Two kinds of tryptamin receptors  
Br. J. Pharmacol. 120, 82-7



61. Gaginella, T.S., Galligan, J.J. (1995)  
Serotonin and gastrointestinal function.  
CRC Press, Inc.
62. Gebauer, A., Merger, M., Kilbinger, H. (1993)  
Modulation by 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors of the release of 5-HT  
from the guinea-pig small intestine.  
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 347, 137-140
63. Gibbs, J., Smith, G.P. (1986)  
Satiety: the roles of peptides from the stomach and the intestine.  
Fed. Proc. 45(5), 1391-1395
64. Gilbert, F., Dourish, C.T., Brazell, C., McClue, S., Stahl, S.M. (1988)  
Relationship of increased food intake and plasma ACTH levels to  
5-HT<sub>1A</sub>-receptor activation in rats.
65. Graham, J.R. (1967)  
Current therapeutics - methysergide.  
Practitioner 198, 302
66. Grossmann, S.P. (1960)  
Eating or drinking by direct adrenergic or cholinergic stimulation of  
the hypothalamus.  
Science 132, 301-302
67. Hadberg, Z.A., Melnyk, C.S., Jonson, C.F. (1966)  
Gluten enteropathy appearing after gastric surgery.  
Gastroenterol. 50, 796-804
68. Hamelmann, H., Thiede, A., Fuchs, K.-H. (1988)  
Stadienabhängige Strategie in der Chirurgie des Magenkarzinoms.  
Verdauungskrankheiten 6, 179-185
69. Heberer, G., Teichmann, R.K., Krämling, H.-J., Günther, B. (1988)  
Results of gastric resection for carcinoma of the stomach:  
The european experience.  
World J. Surg. 12, 374-381
70. Hetherington, A.W., Ranson, S.W. (1940)  
Hypothalamic lesions and adiposity in rats.  
Anat. Rec. 78, 149-172
71. Heuring, R.E., Peroutka, S.J. (1987)  
Characterisation of a novel 5-hydroxytryptamin binding site  
subtype in bovine brain membranes.  
J. Neurosci. 7(3), 894-903
72. Hewsen, G., Leighton, G.E., Hill, R.G., Hughes, J. (1988)  
Quipazine reduces food intake in the rat by activation of  
5-HT<sub>2</sub> receptors.  
Br. J. Pharmacol. 95, 598-604
73. Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Harting, P.R., Martin, G.R.,  
Mylecharane, E.J., Saxena, P.R., Humphrey, P.P.A (1994)  
The IUPHAR classification of receptors for  
5-hydroxytryptamine (serotonin).  
Pharmac. Rev. 46, 158-202
74. Hoyer, D., Middlemiss, D.N. (1989)  
Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT

- autoreceptors in mammalian brain.  
Trends Pharmac. Sci. 10, 130-132
75. Hunt, C.J. (1952)  
Construction of a pouch from a segment of jejunum as substitute for Stomach in total gastrectomy.  
Arch. Surg. 64, 601-608
  76. Hutson, P.H., Dourish, C.T., Curzon, G. (1986)  
Neurochemical and behavioral evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors.  
Europ. J. Pharmacol. 129, 347-352
  77. Iivonen, M.K., Mattila, J.J., Nordback, I.H., Matikainen, M.J., (2000)  
Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study.  
Scand. J. Gastroenterol., 35 (7), 679- 85
  78. Joyce, D., Mrosovsky, N. (1964)  
Eating, drinking and activity in rats following 5-hydroxytryptamin administration.  
Psychopharmacologia 5, 417-423
  79. Kaumann, A.J. (1991)  
5-HT<sub>4</sub> - like receptors in mammalian atria.  
J. Neural. Trans. (suppl.) 34, 195-201
  80. Kennet, G.A., Curzon, G. (1988)  
Single administration of 5-HT<sub>1A</sub> agonists decrease 5-HT<sub>1A</sub> presynaptic, but not postsynaptic receptor-mediated responses: relationship to antidepressant-like action.  
Europ. J. Pharmacol. 138, 53-60
  81. Kennet, G.A., Dourish, C.T., Curzon, G (1987)  
5-HT<sub>1B</sub> agonists induce anorexia at a postsynaptic site.  
Europ. J. Pharmacol. 141, 429-435
  82. Kilpatrick, G.J., Bunce, K.T., Tyers, M.B. (1990)  
5-HT<sub>3</sub> receptors  
Med. Res. Rev. 10, 441-75
  83. Kim, C.K., Lee, K.Y., Wang, T., Sun, G., Chang, T., Chey, W.Y. (1989)  
Role of endogenous cholecystokinin on vagally stimulated pancreatic function in dogs.  
Am. J. Physiol. 257, 944-9
  84. Koga, S., Nishimura, O., Iwai, N., Kishi, K., Takeuchi, T., Hinohara, T., Okamoto, T., (1979)  
Clinical evaluation of long-term survival after total gastrectomy.  
Am. J. surg. 138, 635-639
  85. Kral, J.G. (1980)  
Effects of truncal vagotomy on body weight and hyperinsulinemia in morbid obesity.  
Am. J. Clin. Nutr. 33, 416-419
  86. Kursar, J.D., Nelson, D.L., Wainscott, D.B., Cohen, M.L., Baez, M. (1992)  
Molecular cloning, functional expression and pharmacological characterisation of a novel serotonin receptor (5-HT<sub>2F</sub>)

- from rat stomach fundus.  
Molec. Pharm. 42, 549-557
87. Labhart, A. (1978)  
Clinical Endocrinology, 956ff  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
  88. Lakoski, J.M., Haber, B. (1997)  
Serotonin in the central nervous system,793-9  
in: Encyclopedia of human biology, Academic Press
  89. Leibowitz, S.F. (1978)  
Adrenergic stimulation of the paraventricular nucleus and it`s effects on ingestive behaviors as a function of drug dose and time of injection in the light-dark-cycle.  
Brain Res. Bull. 3, 163-175
  90. Leibowitz, S.F. (1978)  
Paraventricular nucleus: a primary site mediating adrenergic stimulation of feeding and drinking.  
Pharmacol. Biochem. Behav. 8, 163-175
  91. Leibowitz, S.F., Alexander, J.T (1998)  
Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size and body weight.  
Biol. Psychiatry 1, 44 (9), 851-864
  92. Leibowitz, S.F., Alexander, J.T., Cheung, W.K., Weiss, G.F. (1993)  
Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection.  
Pharmacol. Biochem. Behav. 45 (1), 185-94
  93. Leibowitz, S.F., Shor-Posner, G. (1986)  
Brain serotonin and eating behavior.  
Appetite 7, 1-14
  94. Leibowitz, S.F., Weiss, G.F., Suh, J.S. (1990)  
Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin`s inhibitory effect on feeding behavior.  
Pharmacol. Biochem. Behav. 37 (4), 735-42
  95. Leibowitz,S.F., Weiss,G.F., Walsh,U.A., Viswanath,D. (1989)  
Medial hypothalamic serotonin. Role in circadian patterns of feeding and macronutrient selection.  
Brain Res. 27, 503(1), 132-40
  96. Lewis, L.D., Williams, J.A. (1990)  
Regulation of cholecystokinin secretion by food, hormones and neural pathways in the rat.  
Am. J. Physiol. 258, 512-8
  97. Li, E.T.S., Anderson, G.H. (1984)  
A role for vagus nerve in regulation of protein and carbohydrate intake.  
Am. J. Physiol. 247, 815-21
  98. Liedmann, B., Anderson, H., Bosaeus, I., Hugosson, I., Lundell, L. (1996)  
Changes in body compstion after gastrectomy: results of a controlled,prospective clinical trial.  
World J. Surg., 21, 416-420

99. Lucki, I. (1992)  
5-HT<sub>1</sub> receptors and behavior.  
*Neurosci. Behav. Rev.* 16, 83-93
100. Malfertheiner, P., Büchler, M., Glasbrenner, B., Schafmayer, A.,  
Dischuneit, H. (1987)  
Adaptive changes of the exocrine pancreas and plasma  
cholecystokinin release following subtotal gastric resection in rats.  
*Digestion* 38 (3), 142-151
101. Martin, G.R., Humphrey, P.P.A (1994)  
Classification Review:  
Receptors for 5-hydroxytryptamine: Current perspectives on  
classification and nomenclature.  
*Neuropharmacology* 33, 261-273
102. Massi, M., Marini, S. (1987)  
Effect of the 5-HT<sub>2</sub> antagonist ritanserin on food intake and on 5-  
HT-induced anorexia in the rat.  
*Pharmacol. Biochem. Behav.* 26, 333-340
103. Maura, G., Raiteri, M. (1986)  
Cholinergic terminals in rat hippocampus possess 5-HT<sub>1B</sub> receptor  
mediating inhibition of acetylcholine release.  
*Europ. J. Pharmacol.* 129, 333-337
104. Molderings, G.J., Fink, K., Schlicker, E., Göthert, M. (1987)  
Inhibition of noradrenalin release in the rat vena cava via  
presynaptic 5-HT<sub>1B</sub>-receptors.  
*Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 336, 401-409
105. Molinaux, S.M., Jessel, T.M., Axel, R. (1989)  
5-HT<sub>1C</sub> receptor is a prominent serotonin receptor subtype in the  
central nervous system.  
*Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 6793-97
106. Moran, T.H., Baldessarini, A.R., Salorio, C.F., Lowewry, T.,  
Schwarz, G.J. (1997)  
Vagal afferent and efferent contribution to the inhibition of food  
intake by cholecystokinin.  
*Am. J. Physiol.* 272, 1245-1252
107. Muramatsu, M., Tomaki-Ohashi, J., Usuki, C., Araki, H.,  
Aihara, H. (1988)  
Serotonin-2-receptor mediated regulation of release of  
acetylcholine by minaprine in cholinergic nerve terminals of  
hippocampus of rat.  
*Neuropharmacology* 27, 603-609
108. Muramatsu, M., Tomaki-Ohashi, J., Usuki, C., Araki, H.,  
Chaki, S., Aihara, H. (1988)  
5-HT<sub>2</sub> antagonists and minaprine block the 5-HT-induced inhibition  
of dopamine release from rat brain striatal slices.  
*Europ. J. Pharmac.* 153, 89-95
109. Neill, J.C., Cooper, S.J. (1988)  
MDL 72832, a selective 5-HT<sub>1A</sub>-receptor ligand, stereospecifically

- increases food intake.  
Europ. J. Pharmacol. 151, 329-332
110. Noble, R.E. (1969)  
Effect of cyproheptadine on appetite and weight gain in adults.  
JAMA 209, 2054-2055
  111. North, R.A., Uchimura, N. (1989)  
5-hydroxytryptamine acts at 5-HT<sub>2</sub> receptors to decrease potassium conductance in rat nucleus accumbens neurons.  
J. Physiol. 417, 1-12
  112. Paez, X., Leibowitz, S.F (1993)  
Changes in extracellular PVN monoamines and macronutrient intake after idazoxan or fluoxetine injection.  
Pharmacol. Biochem. Behav. 46(4), 933-4
  113. Pazos, A., Probst, A., Palacios, L.M. (1987)  
Serotonin receptors in the human brain – III. Autoradiographic mapping of serotonin-1-receptors.  
Neuroscience 21, 97-122
  114. Peroutka, S.J., Snyder, S.H. (1983)  
Multiple serotonin receptors and their physiological significance.  
Fed. Proc., 42, 213-7
  115. Poeschla, B., Gibbs, J., Simanski, K.J., Greenberg, D., Smith, G.P. (1993)  
Cholecystokinin-induced satiety depends upon activation of 5-HT<sub>1c</sub> receptors.  
Am. J. Physiol., 264, 62-4
  116. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch (1994)  
de Gruyter, 257. Auflage, 921ff, Berlin, New York
  117. Raiteri, N., Maura, G., Bonanno, G., Pittaluga, A. (1986)  
Differential pharmacology and function of two 5-HT<sub>1</sub> receptors modulating transmitter release in rat cerebellum.  
J. Pharmac. Exp. Ther. 237, 644-648
  118. Rapport, M., Green, A., Page, J. (1948)  
J. Biol. Chem. 176, 1237
  119. Raybould, H.E. (1991)  
Capsaicin-sensitive vagal afferents and CCK in inhibition of gastric function induced by intestinal nutrients.  
Peptides 12(6), 1279-1283
  120. Raybould, H.E., Gschossmann, J.M., Ennes, H., Lembo, T., Mayer, E.A. (1999)  
Involvement of stretch-sensitive calcium flux in mechanical transduction in visceral afferents.  
J. Auton. Nerv Syst. 75, 1-16
  121. Reichle, F.A., Brigham, M.P., Reichle, R.M., Rosemond, G.P. (1970)  
The effect of gastrectomy on serotonin metabolism in the human portal vein.  
Ann. Surg. 172 (4), 585-594
  122. Reichle, F.A., Goodman, P.M., Brigham, M.P., Reichle, R.M., Labinsky, L., Rosemond, G.P. (1970)

- Intestinal serotonin content following gastric resection or pyloroplasty with vagotomy.  
Arch Surg., 101, 205-210
123. Roeder, C. (1933)  
Total gastrectomy  
Ann. Surg. 98, 221-231
  124. Rote Liste (2001)  
Edito Cantor, Aulend.
  125. Samanin, R., Bendotti, C., Candelaresi, G., Garattini, S. (1977)  
Specificity of serotonergic involvement in the decrease of food intake induced by quipazine in the rat.  
Life Sci. 21, 1259-1266
  126. Samanin, R., Ghezzi, D., Valzelli, L., Garattini, S. (1972)  
The effect of selective lesioning of brain serotonin or catecholamine containing neurons on the anorectic activity of fenfluramine and amphetamine.  
Eur. J. Pharmacol. 19, 318-322
  127. Santangelo, M., Vescio, G., Sommella, L., Battaglia, M., Valente, A., Sammarco, G., Bossa, F., Triggiani, E., (2001)  
Extended total gastrectomy: what indication in the 3<sup>rd</sup> millenium  
Minerva Chir., 56,1-6
  128. Schlatter, C. (1897)  
Über Ernährung und Verdauung nach vollständiger Entfernung des Magens - Ösophagojejunostomie - beim Menschen.  
Brun`s Beiträge klin. Chir. 19, 757-776
  129. Schusdiarra, V. (1986)  
Regulation der Nahrungsaufnahme durch Zentralnervensystem und Magen-Darm-Trakt (Teil 2)  
Leber Magen Darm 15, 104-113
  130. Schwartz, G.J., McHugh, P.R., Moran, T.H. (1991)  
Integration of vagal afferent response to gastric loads and cholecystokinin in rats.  
Am. J. Physiol. 261, R64-69
  131. Schwartz, G.J., McHugh, P.R., Moran, T.H. (1993)  
Gastric loads and cholecystokinin synergistically stimulate rat gastric vagal afferents.  
Am. J. Physiol. 265, 872-6
  132. Sharpley, A.L., Solomon, R.A., Fernando, A.I., da Roza Davis, J.M., Crowen, P.J. (1990)  
Dose-related effects of selective 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists on slow wave sleep in humans.  
Psychopharmacol. 101, 568-569
  133. Siewert, R. (1997)  
Chirurgie, 601-5  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
  134. Simansky, K.J (1996)  
5-HT receptor subtypes influencing feeding and drinking: focus on the periphery, 59-97

- in:Cooper, S.J., Clifton, P.G. : Drug receptor subtypes and ingestive behavior.  
Academic Press Inc., San Diego, USA
135. Simansky, K.J. (1996)  
Serotonergic control of the organization of feeding and satiety.  
Behav. Brain. Res. 73(1-2), 37-42
  136. Sogimoto, Y., Yamada, J., Yoshikawa, T., Noma, T., Horisaka, K. (1996)  
Effects of peripheral 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonists on food intake in food-deprived and 2-deoxy-D-glucose treated rats.  
Eur. J. Pharmacol. 28, 316(1), 15-21
  137. Stallone, D., Nicolaidis, S. (1989)  
Increased food intake and carbohydrate preference in the rat following treatment with the serotonin antagonist metergoline.  
Neurosci. Lett. 102, 319-324
  138. Stone, C.A., Wenger, H.C., Ludden, C.T., Stavorski, J.M., Ross, C.A. (1961)  
Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 131, 73-84
  139. Waeber, C., Hoyer, D., Palacios, J.M. (1989)  
5-HT<sub>3</sub> receptors in the human brain: autoradiographic virtualisation.  
Neuroscience 31, 393-400
  140. Wainscott, D.B., Cohen, M.L., Schenk, K.W., Audia, J.E., Nissen, J.S., Baez, M., Kursar, J.D., Lucaites, V.L., Nelson, D.L. (1993)  
Pharmacological characteristics of the newly cloned rat 5-HT<sub>2F</sub> receptor  
Molec. Pharmac. 43, 419-426
  141. Wechsler, J.G. (1987)  
Diätetische Behandlung nach Gastrektomie  
Leber Magen Darm 6, 387-392
  142. Willing, A.E., Bertroud, H.R. (1997)  
Gastric distension-induced c-fos expression in catecholaminergic neurons of the dorsal vagal complex.  
Am. J. Physiol. 272, 59-67
  143. Wormsley, K.G. (1972)  
Pancreatic exocrine function in patients with ulceration before and after gastrectomy.  
Lancet 2, 682-4
  144. Wozniak, K.M., Linnoila, M. (1992)  
Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists.  
Nat. Inst. on Alcohol Abuse  
Bethesda, MD 20892
  145. Yoshino, K. (2000)  
History of gastric cancer surgery.  
Nippon Geka Gakkai Zasshi, 101 (12), 855-60
  146. Zhu, J.X., Zhu, X.Y., Owyang, C., Li, Y. (2001)  
Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate

vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat.  
J. Physiol. 1, 530 (3), 431-42

147. Zittel; T.T., Niebel, G., Thiede, A. (1989)

Interposition oder Roux-en-Y Rekonstruktion nach totaler  
Gastrektomie bei Ratten: Ergebnisse einer kontrollierten  
experimentellen Studie, Vergleich somatischer Parameter  
Langenbeck's Arch. Chir., Chir. Forum, 359-362



## 7. Anhang

### 7.1 Substanzen und Hersteller

Metergoline: 5HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonist  
C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH ; Steinheim, BRD

Aqua ad iniectabilia: Delta-Pharma GmbH ; Pfullingen, BRD

Zitronensäure: wasserfrei, kristalliniert  
SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH ; Steinheim, BRD

### 7.2 Herstellung der Lösung

1. Herstellung 1%iger Zitronensäure  
Lösen der kristallinierten Zitronensäure in Aqua ad iniectabilia  
( 1g / 100 ml ).
2. Erwärmen auf 37 Grad Celsius und langsame Zugabe der  
erforderlichen Menge an Metergoline bis zum  
Klarwerden der Lösung.
3. Aufbewahren der Lösung bei –18 Grad Celsius.

## **7.3 Originaldaten**

### **7.3.1 Einfluss auf die tägliche Nahrungsaufnahme**

Die folgenden Tabellen zeigen die halbstündliche Nahrungsaufnahme [g/100g Körpergewicht] zehn gastrektomierter Ratten über den Zeitraum von 23 Stunden nach intraperitonealer Injektion von Metergoline jeweils einen Monat nach Gastrektomie. Verwendet wurden die Dosierungen 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 3,0 mg/kg Körpergewicht (KG). Zur Darstellung kommen die halbstündliche Nahrungsaufnahme (Tab. 10-19) und die kumulative Nahrungsaufnahme über 23 Stunden (Tab. 20-29).

Tier Nr. 1						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,26	0,61	0,27	0,78	0,86	0,00
1	0,00	0,41	0,41	0,28	0,19	0,00
1,5	0,35	0,41	0,05	0,39	0,43	0,00
2	0,00	0,00	0,66	0,60	0,36	0,00
2,5	0,45	0,00	0,05	0,00	0,65	0,14
3	0,00	0,00	0,64	0,98	0,00	0,37
3,5	0,56	0,05	0,64	0,36	0,00	0,52
4	0,47	0,15	0,27	0,67	0,91	0,40
4,5	0,28	0,66	0,59	0,00	0,00	0,80
5	0,33	0,05	0,05	0,80	0,67	0,14
5,5	0,21	0,71	0,55	0,00	0,38	0,47
6	0,61	0,61	0,36	0,60	0,38	0,70
6,5	0,14	0,05	0,14	0,31	0,48	0,00
7	0,49	0,53	0,73	0,00	0,65	0,14
7,5	0,38	0,00	0,00	0,47	0,00	0,66
8	0,14	0,74	0,68	0,10	0,38	0,00
8,5	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,14	0,87	0,45	0,75	0,58	0,47
9,5	0,28	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00
10	0,49	0,61	0,41	0,52	0,79	0,61
10,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,54	0,69	0,41	0,60	0,58	0,61
11,5	0,21	0,46	0,27	0,00	0,00	0,05
12	0,21	0,00	0,20	0,44	0,74	0,00
12,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30
13	0,00	0,43	0,00	0,00	0,00	0,00
13,5	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,51	0,23	0,00	0,29	0,00
14,5	0,00	0,00	0,00	0,41	0,38	0,00
15	0,00	0,18	0,00	0,23	0,00	0,00
15,5	0,31	0,00	0,00	0,00	0,36	0,14
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00
16,5	0,00	0,00	0,00	0,36	0,00	0,05
17	0,23	0,36	0,00	0,00	0,00	0,19
17,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,07	0,00	0,19	0,00
18,5	0,00	0,00	0,00	0,44	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,19	0,00	0,00	0,00	0,48	0,00
20	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00
20,5	0,00	0,00	0,16	0,26	0,00	0,00
21	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,34	0,19	0,00
22	0,05	0,00	0,00	0,00	0,07	0,09
22,5	0,09	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00
23	0,00	0,00	0,00	0,31	0,00	0,00

**Tab. 10**

Tier Nr. 2						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,23	0,07	0,17	0,66	0,80	0,18
1	0,00	0,30	0,23	0,07	0,39	0,24
1,5	0,23	0,00	0,17	0,40	0,00	0,18
2	0,06	0,40	0,29	0,07	0,42	0,12
2,5	0,35	0,20	0,12	0,46	0,18	0,00
3	0,12	0,20	0,29	0,13	0,36	0,00
3,5	0,35	0,20	0,29	0,46	0,00	0,00
4	0,23	0,13	0,35	0,26	0,60	0,00
4,5	0,35	0,26	0,06	0,33	0,00	0,00
5	0,35	0,00	0,29	0,46	0,54	0,24
5,5	0,38	0,00	0,35	0,07	0,12	0,06
6	0,23	0,23	0,29	0,00	0,54	0,24
6,5	0,12	0,53	0,23	0,33	0,00	0,18
7	0,43	0,86	0,00	0,33	0,45	0,12
7,5	0,23	0,00	0,23	0,07	0,18	0,18
8	0,29	0,00	0,17	0,00	0,12	0,12
8,5	0,12	0,13	0,29	0,33	0,00	0,06
9	0,00	0,43	0,23	0,13	0,30	0,27
9,5	0,29	0,00	0,12	0,20	0,24	0,12
10	0,17	0,43	0,06	0,33	0,24	0,00
10,5	0,23	0,07	0,29	0,33	0,24	0,00
11	0,35	0,36	0,12	0,20	0,36	0,00
11,5	0,29	0,13	0,32	0,59	0,36	0,00
12	0,29	0,20	0,23	0,07	0,45	0,00
12,5	0,06	0,00	0,00	0,40	0,12	0,00
13	0,00	0,40	0,00	0,07	0,00	0,18
13,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40
14	0,00	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48	0,06
15	0,12	0,23	0,00	0,33	0,00	0,00
15,5	0,52	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,00	0,20	0,42	0,00
16,5	0,23	0,00	0,23	0,26	0,12	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00
18,5	0,00	0,33	0,00	0,00	0,39	0,00
19	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00
21	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,00
22	0,00	0,00	0,06	0,00	0,12	0,00
22,5	0,00	0,00	0,00	1,19	0,00	0,00
23	0,00	0,13	0,00	0,20	0,00	0,09

Tab. 11

Tier Nr. 3						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,10	0,28	0,38	0,70	0,32	0,00
1	0,05	0,13	0,00	0,78	0,11	0,00
1,5	0,00	0,44	0,38	0,42	0,16	0,00
2	0,39	0,21	0,27	0,62	0,27	0,11
2,5	0,10	0,41	0,05	1,14	0,16	0,00
3	0,10	0,26	0,30	0,60	0,32	0,23
3,5	0,31	0,36	0,41	0,52	0,38	0,17
4	0,21	0,46	0,33	0,94	0,00	0,28
4,5	0,23	0,46	0,00	0,55	0,40	0,00
5	0,13	0,00	0,52	1,40	0,48	0,34
5,5	0,52	0,77	0,19	0,70	0,16	0,45
6	0,00	0,51	0,30	0,36	0,27	0,00
6,5	0,37	0,00	0,00	0,34	0,16	0,00
7	0,00	0,51	0,47	0,00	0,38	0,34
7,5	0,34	0,31	0,00	0,52	0,22	0,17
8	0,05	0,26	0,49	0,00	0,27	0,00
8,5	0,42	0,15	0,16	0,57	0,32	0,34
9	0,00	0,46	0,00	0,00	0,27	0,28
9,5	0,37	0,05	0,33	0,49	0,16	0,00
10	0,16	0,28	0,16	0,16	0,00	0,28
10,5	0,21	0,15	0,38	0,10	0,22	0,11
11	0,05	0,21	0,33	0,47	0,11	0,00
11,5	0,21	0,26	0,16	0,00	0,22	0,28
12	0,10	0,15	0,33	0,29	0,27	0,17
12,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13,5	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	0,36	0,05	0,00	0,00	0,28
15	0,29	0,00	0,38	0,00	0,00	0,23
15,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,00
16	0,00	0,15	0,00	0,00	0,05	0,00
16,5	0,00	0,05	0,22	0,00	0,00	0,34
17	0,00	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00
17,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00
18	0,00	0,00	0,22	0,00	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,17
19	0,00	0,00	0,22	0,23	0,11	0,00
19,5	0,26	0,00	0,00	0,00	0,16	0,34
20	0,00	0,31	0,00	0,00	0,00	0,17
20,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27	0,28
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,05	0,21	0,16	0,16	0,00	0,06
22,5	0,16	0,00	0,11	0,00	0,00	0,23
23	0,00	0,00	0,00	0,05	0,16	0,00

Tab. 12

Tier Nr. 4						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,06	0,54	1,89	0,58	0,13	0,11
1	0,00	0,56	0,38	0,58	0,00	0,31
1,5	0,00	0,06	0,22	0,47	0,00	0,00
2	0,00	0,85	0,61	0,06	0,06	0,11
2,5	0,00	0,00	0,06	0,64	0,00	0,28
3	0,17	0,82	0,45	0,00	0,45	0,00
3,5	0,00	0,40	0,13	0,79	0,19	0,50
4	0,22	0,65	0,61	0,06	0,00	0,19
4,5	0,34	0,00	0,00	0,00	0,45	0,44
5	0,28	0,82	0,51	0,52	0,00	0,06
5,5	0,17	0,00	0,00	0,00	0,26	0,67
6	0,34	0,88	0,61	0,61	0,00	0,75
6,5	0,48	0,23	0,13	0,00	0,52	0,06
7	0,00	0,37	0,48	0,70	0,00	0,42
7,5	0,39	0,37	0,32	0,29	0,58	0,06
8	0,22	0,40	0,19	0,58	0,06	0,00
8,5	0,11	0,56	0,00	0,12	0,45	0,36
9	0,56	0,40	0,64	0,76	0,06	0,28
9,5	0,22	0,34	0,00	0,00	0,52	0,31
10	0,22	0,17	0,51	0,50	0,13	0,22
10,5	0,34	0,40	0,32	0,64	0,32	0,39
11	0,39	0,56	0,51	0,00	0,13	0,06
11,5	0,28	0,17	0,32	0,00	0,00	0,33
12	0,28	0,34	0,42	0,47	0,32	0,50
12,5	0,00	0,23	0,19	0,00	0,00	0,00
13	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
13,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14,5	0,06	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00
15	0,22	0,23	0,45	0,35	0,00	0,00
15,5	0,00	0,11	0,00	0,00	0,32	0,00
16	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25
16,5	0,06	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00
17	0,17	0,00	0,00	0,00	0,26	0,00
17,5	0,00	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,06	0,00	0,26	0,29	0,06	0,25
20	0,00	0,11	0,06	0,00	0,13	0,00
20,5	0,00	0,17	0,00	0,00	0,19	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00
22	0,00	0,00	0,32	0,17	0,26	0,00
22,5	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00
23	0,00	0,00	0,00	0,29	0,26	0,17

Tab. 13

Tier Nr. 5						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,30	0,31	0,19	0,40	0,05	0,26
1	0,14	0,00	0,35	0,00	0,00	0,17
1,5	0,19	0,39	0,00	0,00	0,05	0,35
2	0,05	0,00	0,32	0,00	0,00	0,49
2,5	0,41	0,31	0,00	0,00	0,16	0,06
3	0,57	0,00	0,46	0,40	0,13	0,17
3,5	0,22	0,36	0,00	0,00	0,00	0,35
4	0,08	0,08	0,41	0,63	0,39	0,00
4,5	0,60	0,00	0,00	0,66	0,00	0,55
5	0,46	0,42	0,38	0,00	0,31	0,20
5,5	0,00	0,06	0,05	0,86	0,42	0,12
6	0,00	0,31	0,35	0,34	0,10	0,52
6,5	0,57	0,22	0,35	0,49	0,00	0,00
7	0,00	0,06	0,35	0,54	0,16	0,41
7,5	0,46	0,33	0,00	0,11	0,21	0,14
8	0,22	0,00	0,32	0,54	0,18	0,00
8,5	0,24	0,22	0,00	0,46	0,21	0,46
9	0,43	0,17	0,27	0,34	0,47	0,00
9,5	0,00	0,17	0,27	0,17	0,05	0,49
10	0,00	0,25	0,30	0,32	0,00	0,12
10,5	0,00	0,25	0,16	0,29	0,47	0,58
11	0,00	0,11	0,22	0,23	0,52	0,00
11,5	0,52	0,22	0,22	0,29	0,00	0,38
12	0,11	0,22	0,27	0,37	0,26	0,32
12,5	0,24	0,00	0,00	0,11	0,00	0,26
13	0,14	0,14	0,00	0,06	0,16	0,00
13,5	0,05	0,00	0,11	0,00	0,00	0,58
14	0,00	0,11	0,08	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,28	0,00	0,06	0,00	0,00
15,5	0,00	0,00	0,00	0,23	0,26	0,00
16	0,00	0,00	0,00	0,23	0,26	0,29
16,5	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,19	0,00	0,29	0,00
17,5	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09
18,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,26
19,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,00
21,5	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,35
22	0,00	0,00	0,05	0,34	0,00	0,00
22,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32
23	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,17

Tab. 14

Tier Nr. 6						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,05	0,05	0,11	0,00	0,00	0,19
1	0,00	0,27	0,22	0,31	0,16	0,11
1,5	0,26	0,00	0,06	0,00	0,16	0,00
2	0,00	0,30	0,00	0,25	0,23	0,00
2,5	0,52	0,00	0,28	0,00	0,10	0,00
3	0,31	0,38	0,00	0,17	0,36	0,00
3,5	0,10	0,49	0,34	0,36	0,00	0,31
4	0,37	0,00	0,06	0,11	0,29	0,00
4,5	0,10	0,51	0,36	0,31	0,05	0,36
5	0,47	0,05	0,00	0,33	0,31	0,00
5,5	0,08	0,49	0,45	0,22	0,26	0,39
6	0,24	0,41	0,00	0,56	0,26	0,22
6,5	0,26	0,11	0,22	0,00	0,00	0,22
7	0,21	0,27	0,45	0,61	0,31	0,28
7,5	0,16	0,27	0,00	0,06	0,00	0,39
8	0,42	0,00	0,50	0,22	0,26	0,00
8,5	0,05	0,65	0,00	0,22	0,00	0,39
9	0,42	0,00	0,59	0,33	0,34	0,56
9,5	0,29	0,43	0,00	0,11	0,00	0,06
10	0,21	0,00	0,06	0,50	0,26	0,00
10,5	0,29	0,49	0,28	0,00	0,00	0,50
11	0,10	0,00	0,11	0,39	0,31	0,39
11,5	0,34	0,46	0,17	0,28	0,05	0,19
12	0,26	0,00	0,61	0,00	0,34	0,00
12,5	0,00	0,59	0,06	0,00	0,10	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	0,00	0,22	0,00	0,00	0,39
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
16	0,05	0,27	0,00	0,00	0,18	0,00
16,5	0,00	0,00	0,22	0,00	0,16	0,00
17	0,21	0,00	0,34	0,00	0,34	0,17
17,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
18,5	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,00	0,11	0,22	0,00	0,00	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,29	0,00
22,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,00
23	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 15



Tier Nr. 7						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,17	0,18	0,29	0,31	0,42	0,12
1	0,00	0,12	0,23	0,28	0,36	0,18
1,5	0,23	0,15	0,15	0,28	0,06	0,12
2	0,06	0,12	0,23	0,40	1,18	0,18
2,5	0,23	0,12	0,23	0,34	0,30	0,35
3	0,35	0,00	0,00	0,23	0,45	0,47
3,5	0,29	0,23	0,41	0,46	0,00	0,00
4	0,29	0,18	0,12	0,63	0,64	0,35
4,5	0,35	0,18	0,29	0,57	0,30	0,35
5	0,41	0,18	0,23	0,28	0,00	0,12
5,5	0,29	0,00	0,00	0,06	0,58	0,47
6	0,29	0,12	0,00	0,40	0,24	0,35
6,5	0,35	0,29	0,29	0,11	0,15	0,24
7	0,23	0,18	0,00	0,40	0,30	0,29
7,5	0,29	0,23	0,53	0,00	0,18	0,29
8	0,35	0,18	0,00	0,34	0,06	0,12
8,5	0,17	0,18	0,47	0,46	0,33	0,47
9	0,23	0,12	0,12	0,00	0,00	0,12
9,5	0,29	0,23	0,35	0,63	0,33	0,29
10	0,06	0,29	0,00	0,06	0,00	0,00
10,5	0,17	0,29	0,35	0,46	0,15	0,18
11	0,17	0,00	0,32	0,06	0,33	0,18
11,5	0,06	0,18	0,29	0,00	0,15	0,41
12	0,29	0,18	0,47	0,28	0,21	0,12
12,5	0,00	0,23	0,35	0,00	0,18	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,00
13,5	0,00	0,12	0,35	0,00	0,00	0,00
14	0,06	0,00	0,00	0,06	0,24	0,06
14,5	0,00	0,00	0,00	0,17	0,18	0,00
15	0,00	0,06	0,38	0,00	0,30	0,12
15,5	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,18
16,5	0,12	0,23	0,53	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,29	0,26	0,00	0,24
17,5	0,00	0,12	0,06	0,00	0,00	0,00
18	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,41	0,11	0,00	0,00
19	0,00	0,06	0,00	0,06	0,00	0,00
19,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
20	0,12	0,06	0,29	0,11	0,06	0,12
20,5	0,00	0,12	0,00	0,17	0,12	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00
22	0,12	0,00	0,00	0,11	0,12	0,00
22,5	0,06	0,06	0,35	0,11	0,00	0,00
23	0,06	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 16

Tier Nr. 8						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,10	0,63	0,50	0,06	0,43	0,61
1	0,31	0,48	0,70	0,74	0,05	0,30
1,5	0,31	0,37	0,39	0,11	0,00	0,48
2	0,00	0,26	0,17	0,45	0,05	0,20
2,5	0,31	0,32	0,72	0,37	0,05	0,00
3	0,10	0,42	0,53	0,63	0,45	0,48
3,5	0,31	0,58	0,47	0,40	0,05	0,30
4	0,49	0,00	1,06	0,00	0,64	0,23
4,5	0,00	0,53	0,56	0,17	0,05	0,36
5	0,00	0,42	0,47	0,17	0,00	0,23
5,5	0,05	0,00	0,56	0,34	0,00	0,08
6	0,00	0,00	0,28	0,17	0,00	0,30
6,5	0,00	0,42	0,17	0,17	0,00	0,20
7	0,00	0,16	0,39	0,31	0,00	0,25
7,5	0,00	0,16	0,39	0,00	0,16	0,00
8	0,00	0,26	0,28	0,28	0,00	0,20
8,5	0,54	0,16	0,22	0,11	0,16	0,20
9	0,00	0,26	0,11	0,28	0,00	0,20
9,5	0,00	0,26	0,11	0,26	0,16	0,15
10	0,26	0,16	0,22	0,11	0,00	0,10
10,5	0,00	0,26	0,11	0,17	0,21	0,15
11	0,15	0,16	0,22	0,00	0,16	0,15
11,5	0,26	0,32	0,11	0,23	0,00	0,20
12	0,05	0,21	0,17	0,17	0,00	0,10
12,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,00
13	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00
13,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,00
14	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,17	0,00	0,21	0,00
15,5	0,00	0,00	0,06	0,00	0,16	0,00
16	0,05	0,00	0,00	0,00	0,05	0,18
16,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17,5	0,00	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,10
22,5	0,00	0,21	0,00	0,17	0,00	0,00
23	0,15	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00

Tab. 17

Tier Nr. 9						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,25	0,52	1,41	0,34	0,05	0,23
1	0,07	0,20	0,10	0,08	0,00	0,00
1,5	0,27	0,52	0,49	0,47	0,00	0,09
2	0,42	0,07	0,05	0,13	0,00	0,05
2,5	0,32	0,50	0,46	0,34	0,26	0,00
3	0,17	0,42	0,10	0,05	0,00	0,40
3,5	0,35	0,05	0,39	0,36	0,41	0,31
4	0,00	0,00	0,00	0,31	0,26	0,16
4,5	0,32	0,45	0,41	0,36	0,36	0,40
5	0,27	0,00	0,36	0,21	0,05	0,05
5,5	0,32	0,57	0,18	0,18	0,55	0,61
6	0,20	0,05	0,05	0,16	0,17	0,00
6,5	0,57	0,10	0,44	0,26	0,43	0,28
7	0,00	0,30	0,21	0,16	0,00	0,52
7,5	0,45	0,10	0,10	0,36	0,00	0,05
8	0,00	0,40	0,28	0,21	0,41	0,00
8,5	0,00	0,05	0,00	0,21	0,00	0,59
9	0,00	0,55	0,21	0,00	0,29	0,00
9,5	0,00	0,10	0,31	0,21	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,10	0,34	0,43	0,33
10,5	0,00	0,35	0,33	0,21	0,29	0,00
11	0,25	0,35	0,26	0,21	0,38	0,28
11,5	0,00	0,10	0,28	0,00	0,19	0,47
12	0,30	0,22	0,15	0,21	0,19	0,28
12,5	0,12	0,00	0,00	0,16	0,43	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13,5	0,00	0,00	0,26	0,05	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,21	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15,5	0,30	0,15	0,00	0,00	0,00	0,09
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,23
16,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,28
17	0,00	0,00	0,05	0,00	0,29	0,00
17,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00
18	0,00	0,05	0,21	0,00	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,05
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,22	0,10	0,00	0,10	0,00	0,00
22	0,00	0,00	0,13	0,05	0,19	0,00
22,5	0,00	0,25	0,10	0,16	0,10	0,00
23	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09

Tab. 18

Tier Nr. 10						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,12	0,55	0,30	1,10	0,40	0,73
1	0,38	0,20	0,06	0,00	0,11	0,00
1,5	0,00	0,40	1,34	0,24	0,20	0,22
2	0,38	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	0,41	0,23	0,00	0,37	0,00	0,00
3	0,00	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00
3,5	0,50	0,06	0,88	0,00	0,48	0,11
4	0,24	0,23	0,06	0,00	2,55	0,24
4,5	0,41	0,35	0,00	0,24	0,00	0,00
5	0,00	0,06	0,36	0,06	0,00	0,00
5,5	0,27	0,40	0,30	0,00	0,62	0,51
6	0,47	0,23	0,06	0,00	0,00	0,00
6,5	0,00	0,00	0,00	0,73	0,00	0,46
7	0,50	0,40	0,24	0,00	0,96	0,00
7,5	0,33	0,00	0,67	0,00	0,00	1,59
8	0,30	0,52	0,00	0,34	0,00	0,05
8,5	0,15	0,00	0,27	0,21	0,54	0,35
9	0,38	0,40	0,43	0,00	0,00	0,00
9,5	0,30	0,46	0,27	0,00	0,40	0,43
10	0,21	0,23	0,12	0,52	0,00	0,16
10,5	0,30	0,29	0,36	0,00	0,48	0,41
11	0,47	0,35	0,06	0,00	0,40	0,00
11,5	0,00	0,00	0,00	0,18	0,14	0,46
12	0,00	0,40	0,06	0,49	0,40	0,00
12,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,54	0,00
13	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00
13,5	0,00	0,00	0,00	0,37	0,00	0,16
14	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00
14,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24
15	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,00
15,5	0,47	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,00	0,37	0,00	0,49
16,5	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,29	0,00	0,00	0,17	0,00
17,5	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,41	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51	0,00
19,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,32	0,00	0,00	0,00	0,22
20,5	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00
21	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	0,27	0,40	0,00	0,00	0,40	0,27

Tab. 19

Tier Nr. 1						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,26	0,61	0,27	0,78	0,86	0,00
1	0,26	1,02	0,68	1,06	1,06	0,00
1,5	0,61	1,42	0,73	1,45	1,49	0,00
2	0,61	1,42	1,39	2,05	1,85	0,00
2,5	1,06	1,42	1,43	2,05	2,49	0,14
3	1,06	1,42	2,07	3,03	2,49	0,52
3,5	1,62	1,48	2,70	3,39	2,49	1,03
4	2,09	1,63	2,98	4,07	3,41	1,43
4,5	2,37	2,29	3,57	4,07	3,41	2,22
5	2,70	2,34	3,61	4,87	4,08	2,37
5,5	2,91	3,05	4,16	4,87	4,46	2,83
6	3,52	3,66	4,52	5,47	4,84	3,54
6,5	3,66	3,72	4,66	5,78	5,32	3,54
7	4,15	4,25	5,39	5,78	5,97	3,68
7,5	4,53	4,25	5,39	6,24	5,97	4,33
8	4,67	4,99	6,07	6,35	6,35	4,33
8,5	5,05	4,99	6,07	6,35	6,35	4,33
9	5,19	5,85	6,52	7,10	6,93	4,80
9,5	5,47	5,85	6,64	7,10	6,93	4,80
10	5,96	6,46	7,05	7,62	7,72	5,41
10,5	5,96	6,46	7,05	7,62	7,72	5,41
11	6,50	7,15	7,45	8,21	8,30	6,02
11,5	6,71	7,61	7,73	8,21	8,30	6,07
12	6,92	7,61	7,93	8,65	9,04	6,07
12,5	6,92	7,61	7,93	8,65	9,04	6,37
13	6,92	8,04	7,93	8,65	9,04	6,37
13,5	7,18	8,04	7,93	8,65	9,04	6,37
14	7,18	8,55	8,16	8,65	9,33	6,37
14,5	7,18	8,55	8,16	9,07	9,71	6,37
15	7,18	8,73	8,16	9,30	9,71	6,37
15,5	7,49	8,73	8,16	9,30	10,1	6,51
16	7,49	8,73	8,16	9,30	10,2	6,51
16,5	7,49	8,73	8,16	9,66	10,2	6,56
17	7,72	9,08	8,16	9,66	10,2	6,74
17,5	7,72	9,08	8,16	9,66	10,2	6,74
18	7,72	9,08	8,23	9,66	10,4	6,74
18,5	7,72	9,08	8,23	10,1	10,4	6,74
19	7,72	9,08	8,23	10,1	10,4	6,74
19,5	7,91	9,08	8,23	10,1	10,9	6,74
20	7,91	9,08	8,34	10,1	10,9	6,74
20,5	7,91	9,08	8,50	10,4	10,9	6,74
21	7,91	9,24	8,50	10,4	10,9	6,74
21,5	7,91	9,24	8,50	10,7	11,1	6,74
22	7,96	9,24	8,50	10,7	11,1	6,84
22,5	8,05	9,54	8,50	10,7	11,1	6,84
23	8,05	9,54	8,50	11,0	11,1	6,84

Tab. 20

Tier Nr. 2						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,23	0,07	0,17	0,66	0,80	0,18
1	0,23	0,36	0,40	0,73	1,19	0,43
1,5	0,46	0,36	0,58	1,12	1,19	0,61
2	0,52	0,76	0,86	1,19	1,61	0,73
2,5	0,87	0,96	0,98	1,65	1,79	0,73
3	0,99	1,16	1,27	1,78	2,14	0,73
3,5	1,33	1,36	1,56	2,24	2,14	0,73
4	1,57	1,49	1,90	2,51	2,74	0,73
4,5	1,91	1,75	1,96	2,84	2,74	0,73
5	2,26	1,75	2,25	3,30	3,27	0,97
5,5	2,64	1,75	2,59	3,37	3,39	1,03
6	2,87	1,99	2,88	3,37	3,93	1,28
6,5	2,99	2,52	3,11	3,70	3,93	1,46
7	3,42	3,38	3,11	4,03	4,38	1,58
7,5	3,65	3,38	3,34	4,09	4,55	1,76
8	3,94	3,38	3,52	4,09	4,67	1,88
8,5	4,06	3,51	3,80	4,42	4,67	1,95
9	4,06	3,94	4,03	4,55	4,97	2,22
9,5	4,35	3,94	4,15	4,75	5,21	2,34
10	4,52	4,37	4,21	5,08	5,45	2,34
10,5	4,75	4,44	4,50	5,41	5,68	2,34
11	5,10	4,80	4,61	5,61	6,04	2,34
11,5	5,39	4,93	4,93	6,20	6,40	2,34
12	5,68	5,13	5,16	6,27	6,85	2,34
12,5	5,74	5,13	5,16	6,67	6,96	2,34
13	5,74	5,53	5,16	6,73	6,96	2,52
13,5	5,74	5,53	5,16	6,73	6,96	2,92
14	5,74	5,79	5,16	6,73	6,96	2,92
14,5	5,74	5,79	5,16	6,73	7,44	2,98
15	5,86	6,03	5,16	7,06	7,44	2,98
15,5	6,38	6,36	5,16	7,06	7,44	2,98
16	6,38	6,36	5,16	7,26	7,86	2,98
16,5	6,61	6,36	5,39	7,52	7,98	2,98
17	6,61	6,36	5,39	7,52	7,98	2,98
17,5	6,61	6,36	5,39	7,52	7,98	2,98
18	6,61	6,36	5,39	7,99	7,98	2,98
18,5	6,61	6,69	5,39	7,99	8,36	2,98
19	6,61	6,82	5,39	7,99	8,36	2,98
19,5	6,61	6,82	5,39	7,99	8,36	2,98
20	6,61	6,82	5,39	7,99	8,36	2,98
20,5	6,61	6,82	5,39	8,25	8,36	2,98
21	6,72	6,82	5,39	8,25	8,36	2,98
21,5	6,72	6,82	5,39	8,25	8,54	2,98
22	6,72	6,82	5,45	8,25	8,66	2,98
22,5	6,72	6,82	5,45	9,44	8,66	2,98
23	6,72	6,95	5,45	9,64	8,66	3,07

Tab. 21

Tier Nr. 3						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,10	0,28	0,38	0,70	0,32	0,00
1	0,16	0,41	0,38	1,48	0,43	0,00
1,5	0,16	0,85	0,77	1,90	0,59	0,00
2	0,55	1,05	1,04	2,52	0,86	0,11
2,5	0,65	1,47	1,10	3,66	1,02	0,11
3	0,76	1,72	1,40	4,26	1,34	0,34
3,5	1,07	2,08	1,81	4,78	1,72	0,51
4	1,28	2,54	2,14	5,71	1,72	0,80
4,5	1,51	3,01	2,14	6,26	2,12	0,80
5	1,64	3,01	2,66	7,66	2,61	1,14
5,5	2,17	3,78	2,85	8,36	2,77	1,59
6	2,17	4,29	3,15	8,73	3,04	1,59
6,5	2,53	4,29	3,15	9,06	3,20	1,59
7	2,53	4,81	3,62	9,06	3,58	1,93
7,5	2,87	5,12	3,62	9,58	3,79	2,10
8	2,92	5,37	4,11	9,58	4,06	2,10
8,5	3,34	5,53	4,27	10,2	4,38	2,44
9	3,34	5,99	4,27	10,2	4,65	2,73
9,5	3,71	6,04	4,60	10,6	4,81	2,73
10	3,86	6,32	4,77	10,8	4,81	3,01
10,5	4,07	6,48	5,15	10,9	5,03	3,13
11	4,13	6,68	5,48	11,4	5,13	3,13
11,5	4,33	6,94	5,64	11,4	5,35	3,41
12	4,44	7,10	5,97	11,7	5,62	3,58
12,5	4,44	7,10	5,97	11,7	5,62	3,58
13	4,70	7,10	5,97	11,7	5,62	3,58
13,5	4,91	7,10	5,97	11,7	5,62	3,58
14	4,96	7,10	5,97	11,7	5,62	3,58
14,5	4,96	7,46	6,03	11,7	5,62	3,86
15	5,25	7,46	6,41	11,7	5,62	4,09
15,5	5,25	7,46	6,41	11,7	5,78	4,09
16	5,25	7,61	6,41	11,7	5,83	4,09
16,5	5,25	7,66	6,63	11,7	5,83	4,43
17	5,25	7,66	6,63	11,9	5,83	4,43
17,5	5,25	7,66	6,63	11,9	6,08	4,43
18	5,25	7,66	6,85	11,9	6,08	4,43
18,5	5,25	7,66	6,96	11,9	6,08	4,60
19	5,25	7,66	7,18	12,2	6,18	4,60
19,5	5,51	7,66	7,18	12,2	6,34	4,94
20	5,51	7,97	7,18	12,2	6,34	5,11
20,5	5,51	7,97	7,18	12,2	6,34	5,11
21	5,51	7,97	7,18	12,2	6,61	5,40
21,5	5,51	7,97	7,18	12,2	6,61	5,40
22	5,56	8,17	7,34	12,3	6,61	5,45
22,5	5,72	8,17	7,45	12,3	6,61	5,68
23	5,72	8,17	7,45	12,4	6,77	5,68

Tab. 22

Tier Nr. 4						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,06	0,54	1,89	0,58	0,13	0,11
1	0,06	1,10	2,28	1,17	0,13	0,42
1,5	0,06	1,16	2,50	1,63	0,13	0,42
2	0,06	2,01	3,11	1,69	0,19	0,53
2,5	0,06	2,01	3,17	2,33	0,19	0,81
3	0,22	2,82	3,62	2,33	0,65	0,81
3,5	0,22	3,22	3,75	3,12	0,84	1,31
4	0,45	3,87	4,36	3,18	0,84	1,50
4,5	0,78	3,87	4,36	3,18	1,29	1,94
5	1,06	4,69	4,87	3,70	1,29	2,00
5,5	1,23	4,69	4,87	3,70	1,55	2,67
6	1,57	5,56	5,48	4,31	1,55	3,42
6,5	2,04	5,79	5,61	4,31	2,06	3,47
7	2,04	6,16	6,09	5,01	2,06	3,89
7,5	2,44	6,53	6,41	5,31	2,65	3,94
8	2,66	6,92	6,60	5,89	2,71	3,94
8,5	2,77	7,49	6,60	6,01	3,16	4,31
9	3,33	7,88	7,24	6,76	3,23	4,58
9,5	3,56	8,22	7,24	6,76	3,74	4,89
10	3,78	8,39	7,76	7,26	3,87	5,11
10,5	4,12	8,79	8,08	7,90	4,19	5,50
11	4,51	9,35	8,59	7,90	4,32	5,56
11,5	4,79	9,52	8,91	7,90	4,32	5,89
12	5,07	9,86	9,33	8,37	4,65	6,39
12,5	5,07	10,1	9,52	8,37	4,65	6,39
13	5,29	10,1	9,52	8,37	4,65	6,44
13,5	5,29	10,1	9,52	8,37	4,65	6,44
14	5,29	10,1	9,52	8,37	4,65	6,44
14,5	5,35	10,1	9,52	8,37	4,71	6,44
15	5,57	10,3	9,97	8,72	4,71	6,44
15,5	5,57	10,4	9,97	8,72	5,03	6,44
16	5,85	10,4	9,97	8,72	5,03	6,69
16,5	5,91	10,4	10,2	8,72	5,03	6,69
17	6,08	10,4	10,2	8,72	5,29	6,69
17,5	6,08	10,4	10,5	8,72	5,29	6,69
18	6,08	10,4	10,5	8,72	5,29	6,69
18,5	6,08	10,4	10,9	8,72	5,29	6,69
19	6,08	10,4	10,9	8,72	5,29	6,69
19,5	6,13	10,4	11,2	9,01	5,35	6,94
20	6,13	10,5	11,3	9,01	5,48	6,94
20,5	6,13	10,7	11,3	9,01	5,68	6,94
21	6,13	10,7	11,3	9,01	5,68	6,94
21,5	6,13	10,7	11,3	9,01	5,74	6,94
22	6,13	10,7	11,6	9,18	6,00	6,94
22,5	6,13	10,7	11,6	9,24	6,00	6,94
23	6,13	10,7	11,6	9,53	6,26	7,11

Tab. 23



Tier Nr. 5						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,30	0,31	0,19	0,40	0,05	0,26
1	0,43	0,31	0,54	0,40	0,05	0,43
1,5	0,63	0,70	0,54	0,40	0,10	0,78
2	0,68	0,70	0,86	0,40	0,10	1,28
2,5	1,09	1,00	0,86	0,40	0,26	1,33
3	1,66	1,00	1,32	0,80	0,39	1,51
3,5	1,88	1,36	1,32	0,80	0,39	1,86
4	1,96	1,45	1,73	1,43	0,78	1,86
4,5	2,55	1,45	1,73	2,09	0,78	2,41
5	3,02	1,87	2,11	2,09	1,10	2,61
5,5	3,02	1,92	2,16	2,95	1,51	2,72
6	3,02	2,23	2,51	3,30	1,62	3,25
6,5	3,59	2,45	2,86	3,78	1,62	3,25
7	3,59	2,51	3,22	4,33	1,78	3,65
7,5	4,05	2,84	3,22	4,44	1,98	3,80
8	4,27	2,84	3,54	4,99	2,17	3,80
8,5	4,51	3,06	3,54	5,44	2,38	4,26
9	4,95	3,23	3,81	5,79	2,85	4,26
9,5	4,95	3,40	4,08	5,96	2,90	4,75
10	4,95	3,65	4,38	6,28	2,90	4,87
10,5	4,95	3,90	4,54	6,56	3,37	5,45
11	4,95	4,01	4,76	6,79	3,89	5,45
11,5	5,46	4,23	4,97	7,08	3,89	5,83
12	5,57	4,46	5,24	7,45	4,15	6,14
12,5	5,82	4,46	5,24	7,56	4,15	6,41
13	5,95	4,60	5,24	7,62	4,31	6,41
13,5	6,01	4,60	5,35	7,62	4,31	6,99
14	6,01	4,71	5,43	7,62	4,31	6,99
14,5	6,01	4,76	5,43	7,62	4,31	6,99
15	6,01	5,04	5,43	7,68	4,31	6,99
15,5	6,01	5,04	5,43	7,91	4,57	6,99
16	6,01	5,04	5,43	8,14	4,83	7,28
16,5	6,01	5,04	5,68	8,14	4,83	7,28
17	6,01	5,04	5,86	8,14	5,12	7,28
17,5	6,01	5,04	5,86	8,19	5,12	7,28
18	6,01	5,04	5,86	8,19	5,12	7,36
18,5	6,01	5,04	5,86	8,19	5,12	7,42
19	6,01	5,04	5,86	8,19	5,27	7,68
19,5	6,01	5,04	5,86	8,19	5,27	7,68
20	6,01	5,04	5,86	8,19	5,27	7,68
20,5	6,01	5,04	5,86	8,31	5,27	7,68
21	6,01	5,04	5,86	8,31	5,48	7,68
21,5	6,01	5,15	5,86	8,31	5,48	8,03
22	6,01	5,15	5,92	8,65	5,48	8,03
22,5	6,01	5,15	5,92	8,65	5,48	8,35
23	6,01	5,35	5,92	8,65	5,48	8,52

Tab. 24

Tier Nr. 6						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,05	0,05	0,11	0,00	0,00	0,19
1	0,05	0,32	0,34	0,31	0,16	0,31
1,5	0,31	0,32	0,39	0,31	0,31	0,31
2	0,31	0,62	0,39	0,56	0,55	0,31
2,5	0,84	0,62	0,67	0,56	0,65	0,31
3	1,15	1,00	0,67	0,72	1,01	0,31
3,5	1,26	1,49	1,01	1,08	1,01	0,61
4	1,63	1,49	1,06	1,19	1,30	0,61
4,5	1,73	2,00	1,42	1,50	1,35	0,97
5	2,20	2,05	1,42	1,83	1,66	0,97
5,5	2,28	2,54	1,87	2,06	1,92	1,36
6	2,52	2,95	1,87	2,61	2,18	1,58
6,5	2,78	3,05	2,09	2,61	2,18	1,81
7	2,99	3,32	2,54	3,22	2,49	2,08
7,5	3,15	3,59	2,54	3,28	2,49	2,47
8	3,57	3,59	3,04	3,50	2,75	2,47
8,5	3,62	4,24	3,04	3,72	2,75	2,86
9	4,04	4,24	3,63	4,06	3,09	3,42
9,5	4,33	4,68	3,63	4,17	3,09	3,47
10	4,54	4,68	3,69	4,67	3,35	3,47
10,5	4,83	5,16	3,97	4,67	3,35	3,97
11	4,93	5,16	4,08	5,06	3,66	4,36
11,5	5,28	5,62	4,25	5,33	3,71	4,56
12	5,54	5,62	4,86	5,33	4,05	4,56
12,5	5,54	6,22	4,92	5,33	4,16	4,56
13	5,54	6,22	4,92	5,33	4,16	4,56
13,5	5,54	6,22	4,92	5,33	4,16	4,56
14	5,54	6,22	4,92	5,33	4,16	4,56
14,5	5,54	6,22	5,14	5,33	4,16	4,94
15	5,54	6,22	5,14	5,33	4,16	4,94
15,5	5,54	6,22	5,14	5,33	4,16	5,00
16	5,59	6,49	5,14	5,33	4,34	5,00
16,5	5,59	6,49	5,36	5,33	4,49	5,00
17	5,80	6,49	5,70	5,33	4,83	5,17
17,5	5,80	6,49	5,70	5,33	4,83	5,33
18	5,80	6,49	5,70	5,33	4,83	5,39
18,5	5,80	6,54	5,70	5,33	4,83	5,39
19	5,80	6,54	5,70	5,33	4,83	5,39
19,5	5,80	6,54	5,70	5,33	4,83	5,39
20	5,80	6,54	5,70	5,33	4,83	5,39
20,5	5,80	6,65	5,92	5,33	4,83	5,39
21	5,80	6,65	5,92	5,33	4,83	5,39
21,5	5,80	6,65	5,92	5,33	4,83	5,39
22	5,80	6,65	5,92	5,33	5,12	5,39
22,5	5,80	6,65	5,92	5,33	5,27	5,39
23	5,91	6,65	5,92	5,33	5,27	5,39

Tab. 25

Tier Nr. 7						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,17	0,18	0,29	0,31	0,42	0,12
1	0,17	0,29	0,53	0,60	0,79	0,29
1,5	0,41	0,44	0,67	0,88	0,85	0,41
2	0,47	0,56	0,91	1,28	2,03	0,59
2,5	0,70	0,67	1,14	1,62	2,33	0,94
3	1,05	0,67	1,14	1,85	2,79	1,41
3,5	1,34	0,91	1,55	2,31	2,79	1,41
4	1,63	1,09	1,67	2,93	3,42	1,76
4,5	1,98	1,26	1,96	3,50	3,73	2,12
5	2,38	1,44	2,19	3,79	3,73	2,24
5,5	2,67	1,44	2,19	3,85	4,30	2,71
6	2,97	1,55	2,19	4,25	4,55	3,06
6,5	3,31	1,85	2,49	4,36	4,70	3,29
7	3,55	2,02	2,49	4,76	5,00	3,59
7,5	3,84	2,26	3,01	4,76	5,18	3,88
8	4,19	2,43	3,01	5,10	5,24	4,00
8,5	4,36	2,61	3,48	5,56	5,58	4,47
9	4,59	2,73	3,60	5,56	5,58	4,59
9,5	4,88	2,96	3,95	6,18	5,91	4,88
10	4,94	3,26	3,95	6,24	5,91	4,88
10,5	5,12	3,55	4,30	6,70	6,06	5,06
11	5,29	3,55	4,62	6,75	6,39	5,24
11,5	5,35	3,72	4,91	6,75	6,55	5,65
12	5,64	3,90	5,38	7,04	6,76	5,76
12,5	5,64	4,13	5,73	7,04	6,94	5,76
13	5,64	4,13	5,73	7,04	7,15	5,76
13,5	5,64	4,25	6,08	7,04	7,15	5,76
14	5,70	4,25	6,08	7,09	7,39	5,82
14,5	5,70	4,25	6,08	7,26	7,58	5,82
15	5,70	4,31	6,46	7,26	7,88	5,94
15,5	5,70	4,31	6,46	7,49	7,88	5,94
16	5,70	4,31	6,52	7,49	7,88	6,12
16,5	5,81	4,55	7,05	7,49	7,88	6,12
17	5,81	4,55	7,34	7,75	7,88	6,35
17,5	5,81	4,66	7,40	7,75	7,88	6,35
18	5,87	4,66	7,40	7,75	7,88	6,35
18,5	5,87	4,66	7,81	7,86	7,88	6,35
19	5,87	4,72	7,81	7,92	7,88	6,35
19,5	5,87	4,72	7,81	7,92	7,88	6,41
20	5,99	4,78	8,10	8,03	7,94	6,53
20,5	5,99	4,90	8,10	8,21	8,06	6,53
21	5,99	4,90	8,10	8,21	8,06	6,53
21,5	5,99	4,90	8,10	8,43	8,06	6,53
22	6,10	4,90	8,10	8,55	8,18	6,53
22,5	6,16	4,96	8,45	8,66	8,18	6,53
23	6,22	5,01	8,45	8,66	8,18	6,53

Tab. 26

Tier Nr. 8						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,10	0,63	0,50	0,06	0,43	0,61
1	0,41	1,11	1,20	0,80	0,48	0,91
1,5	0,72	1,48	1,59	0,91	0,48	1,40
2	0,72	1,75	1,75	1,36	0,53	1,60
2,5	1,03	2,06	2,48	1,73	0,59	1,60
3	1,13	2,49	3,01	2,36	1,04	2,08
3,5	1,44	3,07	3,48	2,76	1,09	2,39
4	1,92	3,07	4,54	2,76	1,73	2,61
4,5	1,92	3,60	5,10	2,93	1,79	2,97
5	1,92	4,02	5,57	3,10	1,79	3,20
5,5	1,97	4,02	6,13	3,44	1,79	3,27
6	1,97	4,02	6,41	3,61	1,79	3,58
6,5	1,97	4,44	6,57	3,78	1,79	3,78
7	1,97	4,60	6,96	4,09	1,79	4,04
7,5	1,97	4,76	7,35	4,09	1,95	4,04
8	1,97	5,03	7,63	4,38	1,95	4,24
8,5	2,51	5,19	7,86	4,49	2,11	4,44
9	2,51	5,45	7,97	4,77	2,11	4,64
9,5	2,51	5,71	8,08	5,03	2,27	4,80
10	2,77	5,87	8,30	5,14	2,27	4,90
10,5	2,77	6,14	8,41	5,31	2,48	5,05
11	2,92	6,30	8,64	5,31	2,64	5,20
11,5	3,18	6,61	8,75	5,54	2,64	5,41
12	3,23	6,83	8,91	5,71	2,64	5,51
12,5	3,23	6,83	8,91	5,71	2,85	5,51
13	3,23	6,83	9,08	5,71	2,85	5,51
13,5	3,23	6,83	9,08	5,71	3,01	5,51
14	3,23	6,83	9,22	5,71	3,01	5,51
14,5	3,23	6,83	9,28	5,71	3,01	5,51
15	3,23	6,83	9,44	5,71	3,23	5,51
15,5	3,23	6,83	9,50	5,71	3,39	5,51
16	3,28	6,83	9,50	5,71	3,44	5,69
16,5	3,28	6,83	9,50	5,71	3,44	5,69
17	3,28	6,83	9,50	5,71	3,44	5,69
17,5	3,28	6,98	9,50	5,71	3,44	5,69
18	3,28	6,98	9,50	5,71	3,44	5,69
18,5	3,28	6,98	9,50	5,71	3,44	5,69
19	3,28	6,98	9,50	5,71	3,44	5,69
19,5	3,28	6,98	9,67	5,71	3,44	5,69
20	3,28	6,98	9,67	5,71	3,44	5,69
20,5	3,28	7,17	9,67	5,71	3,44	5,69
21	3,28	7,17	9,67	5,71	3,44	5,69
21,5	3,28	7,17	9,67	5,71	3,44	5,69
22	3,28	7,17	9,67	5,77	3,44	5,79
22,5	3,28	7,38	9,67	5,94	3,44	5,79
23	3,44	7,38	9,78	5,94	3,44	5,79

Tab. 27

Tier Nr. 9						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,25	0,52	1,41	0,34	0,05	0,23
1	0,32	0,72	1,52	0,41	0,05	0,23
1,5	0,60	1,24	2,01	0,88	0,05	0,33
2	1,02	1,32	2,06	1,01	0,05	0,38
2,5	1,34	1,82	2,52	1,34	0,31	0,38
3	1,52	2,24	2,62	1,40	0,31	0,77
3,5	1,87	2,29	3,01	1,76	0,72	1,08
4	1,87	2,29	3,01	2,07	0,98	1,24
4,5	2,19	2,74	3,42	2,43	1,34	1,64
5	2,46	2,74	3,78	2,64	1,39	1,69
5,5	2,79	3,31	3,96	2,82	1,94	2,30
6	2,99	3,36	4,01	2,97	2,11	2,30
6,5	3,56	3,46	4,45	3,23	2,54	2,58
7	3,56	3,76	4,65	3,39	2,54	3,10
7,5	4,00	3,86	4,76	3,75	2,54	3,15
8	4,00	4,25	5,04	3,95	2,94	3,15
8,5	4,00	4,30	5,04	4,16	2,94	3,73
9	4,00	4,85	5,24	4,16	3,23	3,73
9,5	4,00	4,95	5,55	4,37	3,23	3,73
10	4,00	4,95	5,66	4,70	3,66	4,06
10,5	4,00	5,30	5,99	4,91	3,95	4,06
11	4,25	5,65	6,25	5,12	4,33	4,34
11,5	4,25	5,75	6,53	5,12	4,52	4,81
12	4,55	5,97	6,68	5,32	4,71	5,09
12,5	4,68	5,97	6,68	5,48	5,14	5,09
13	4,68	5,97	6,68	5,48	5,14	5,09
13,5	4,68	5,97	6,94	5,53	5,14	5,09
14	4,68	5,97	7,15	5,53	5,14	5,09
14,5	4,68	5,97	7,43	5,53	5,14	5,09
15	4,68	5,97	7,43	5,53	5,14	5,09
15,5	4,98	6,12	7,43	5,53	5,14	5,19
16	4,98	6,12	7,43	5,53	5,19	5,42
16,5	4,98	6,12	7,43	5,53	5,33	5,70
17	4,98	6,12	7,48	5,53	5,62	5,70
17,5	4,98	6,12	7,48	5,53	5,67	5,70
18	4,98	6,17	7,69	5,53	5,67	5,70
18,5	4,98	6,17	7,69	5,63	5,67	5,75
19	4,98	6,17	7,69	5,63	5,67	5,75
19,5	5,15	6,17	7,69	5,63	5,67	5,75
20	5,15	6,17	7,69	5,63	5,67	5,75
20,5	5,15	6,17	7,69	5,63	5,67	5,75
21	5,15	6,27	7,69	5,63	5,67	5,75
21,5	5,37	6,37	7,69	5,74	5,67	5,75
22	5,37	6,37	7,81	5,79	5,86	5,75
22,5	5,37	6,62	7,92	5,94	5,96	5,75
23	5,55	6,62	7,92	5,94	5,96	5,85

**Tab. 28**

Tier Nr. 10						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,12	0,55	0,30	1,10	0,40	0,73
1	0,50	0,75	0,36	1,10	0,51	0,73
1,5	0,50	1,16	1,70	1,34	0,71	0,95
2	0,89	1,50	1,70	1,34	0,71	0,95
2,5	1,30	1,73	1,70	1,71	0,71	0,95
3	1,30	2,14	1,70	1,71	0,71	0,95
3,5	1,80	2,20	2,58	1,71	1,19	1,05
4	2,04	2,43	2,64	1,71	3,74	1,30
4,5	2,46	2,77	2,64	1,95	3,74	1,30
5	2,46	2,83	3,01	2,01	3,74	1,30
5,5	2,72	3,24	3,31	2,01	4,36	1,81
6	3,20	3,47	3,37	2,01	4,36	1,81
6,5	3,20	3,47	3,37	2,74	4,36	2,27
7	3,70	3,87	3,62	2,74	5,33	2,27
7,5	4,02	3,87	4,29	2,74	5,33	3,86
8	4,32	4,39	4,29	3,08	5,33	3,92
8,5	4,47	4,39	4,56	3,29	5,86	4,27
9	4,85	4,80	4,98	3,29	5,86	4,27
9,5	5,15	5,26	5,26	3,29	6,26	4,70
10	5,36	5,49	5,38	3,81	6,26	4,86
10,5	5,65	5,78	5,74	3,81	6,74	5,27
11	6,12	6,13	5,81	3,81	7,14	5,27
11,5	6,12	6,13	5,81	3,99	7,28	5,73
12	6,12	6,53	5,87	4,48	7,68	5,73
12,5	6,12	6,53	5,87	4,48	8,22	5,73
13	6,12	6,53	6,11	4,48	8,22	5,73
13,5	6,12	6,53	6,11	4,85	8,22	5,89
14	6,12	6,53	6,11	4,97	8,22	5,89
14,5	6,12	6,53	6,11	4,97	8,22	6,14
15	6,12	6,53	6,29	4,97	8,22	6,14
15,5	6,60	6,53	6,29	5,21	8,22	6,14
16	6,60	6,53	6,29	5,58	8,22	6,62
16,5	6,60	6,53	6,35	5,58	8,22	6,62
17	6,60	6,82	6,35	5,58	8,39	6,62
17,5	6,60	6,88	6,35	5,58	8,39	6,62
18	7,01	6,88	6,35	5,95	8,39	6,62
18,5	7,01	6,88	6,35	6,07	8,39	6,62
19	7,01	6,88	6,35	6,07	8,90	6,62
19,5	7,01	6,88	6,35	6,07	8,90	6,62
20	7,01	7,20	6,35	6,07	8,90	6,84
20,5	7,01	7,37	6,35	6,07	8,90	6,84
21	7,40	7,37	6,35	6,07	8,90	6,84
21,5	7,40	7,37	6,35	6,07	8,90	6,84
22	7,40	7,37	6,35	6,07	8,90	6,84
22,5	7,40	7,37	6,35	6,07	8,90	6,84
23	7,66	7,77	6,35	6,07	9,29	7,11

Tab. 29

### **7.3.2 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie**

Die folgenden Tabellen zeigen die halbstündliche Nahrungsaufnahme [g/100g Körpergewicht] fünf gastrektomierter Ratten über den Zeitraum von 23 Stunden nach intraperitonealer Injektion von Metergoline jeweils zwei Jahre nach Gastrektomie. Verwendet wurden die Dosierungen 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 3,0 mg/kg Körpergewicht (KG). Zur Darstellung kommen die halbstündliche Nahrungsaufnahme (Tab. 30-34) und die kumulative Nahrungsaufnahme über 23 Stunden (Tab. 35-39).

Tier Nr. 1						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,58	0,49	0,53	0,44	0,20	0,74
1	0,84	0,37	0,59	0,23	0,00	0,00
1,5	0,00	0,34	0,12	0,17	0,50	0,34
2	0,64	0,37	0,36	0,26	0,00	0,00
2,5	0,00	0,34	0,00	0,12	0,00	0,43
3	0,28	0,18	0,36	0,00	0,00	0,06
3,5	0,33	0,77	0,24	0,41	0,20	0,00
4	0,22	0,00	0,06	0,00	0,80	0,29
4,5	0,25	0,00	0,36	0,47	0,00	0,06
5	0,00	0,61	0,00	0,00	0,00	0,00
5,5	0,39	0,31	0,00	0,06	0,47	0,40
6	0,00	0,18	0,18	0,17	0,33	0,00
6,5	0,00	0,89	0,06	0,00	0,00	0,00
7	0,39	0,00	0,41	0,00	0,00	0,00
7,5	0,00	0,06	0,00	0,00	0,27	0,00
8	0,00	0,31	0,00	0,26	0,20	0,09
8,5	0,33	0,92	0,24	0,00	0,13	0,17
9	0,00	0,06	0,24	0,00	0,00	0,00
9,5	0,22	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00
10	0,22	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00
10,5	0,00	0,12	0,24	0,06	0,47	0,06
11	0,22	0,98	0,00	0,35	0,20	0,00
11,5	0,17	0,00	0,50	0,00	0,00	0,51
12	0,00	0,06	0,00	0,29	0,00	0,00
12,5	0,33	0,55	0,06	0,00	0,33	0,00
13	0,00	0,00	0,53	0,29	0,07	0,00
13,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00
14	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34
14,5	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,17
15	0,06	0,31	0,65	0,35	0,00	0,00
15,5	0,39	0,00	0,00	0,00	0,66	0,06
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
16,5	0,00	0,00	0,36	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,30	0,35	0,00	0,40
17,5	0,45	0,43	0,00	0,00	0,00	0,06
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,47	0,06	0,40	0,00
19,5	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,29
20	0,00	0,37	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,50	0,06	0,00	0,00	0,00	0,29
21	0,00	0,00	0,59	0,23	0,00	0,00
21,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,22	0,31	0,00	0,00	0,33	0,34
22,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	0,17	0,00	0,30	0,12	0,00	0,00

Tab.30



Tier Nr. 2						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,00	0,48	5,10	0,00	0,44	0,22
1	0,23	1,16	0,22	0,00	0,00	0,26
1,5	0,51	1,67	0,13	0,14	0,79	0,17
2	0,28	1,75	0,30	0,25	0,24	0,35
2,5	0,39	2,17	0,35	0,27	1,10	0,24
3	0,51	2,35	0,22	0,09	0,26	0,39
3,5	0,51	2,57	0,56	0,11	0,40	0,15
4	0,58	2,57	0,04	0,32	0,04	0,22
4,5	0,28	2,87	0,30	0,14	0,00	0,15
5	0,48	2,92	0,26	0,23	0,40	0,54
5,5	0,05	3,22	0,13	0,00	0,00	0,00
6	0,28	3,22	0,39	0,36	0,31	0,24
6,5	0,23	3,49	0,00	0,05	0,00	0,00
7	0,21	3,71	0,39	0,00	0,31	0,26
7,5	0,09	3,71	0,00	0,23	0,00	0,04
8	0,28	3,84	0,39	0,05	0,42	0,26
8,5	0,09	3,93	0,17	0,09	0,00	0,00
9	0,30	4,14	0,17	0,00	0,57	0,26
9,5	0,09	4,19	0,45	0,27	0,00	0,00
10	0,28	4,41	0,65	0,05	0,00	0,28
10,5	0,23	4,45	0,00	0,00	0,31	0,00
11	0,23	4,63	0,26	0,23	0,13	0,22
11,5	0,00	4,85	0,13	0,14	0,49	0,17
12	0,23	4,85	0,35	0,05	0,00	0,00
12,5	0,00	5,11	0,09	0,00	0,44	0,00
13	0,00	5,11	0,00	0,00	0,26	0,04
13,5	0,00	5,11	0,00	0,00	0,00	0,31
14	0,00	5,11	0,00	0,00	0,00	0,00
14,5	0,00	5,11	0,00	0,23	0,00	0,00
15	0,37	5,11	0,35	0,14	0,79	0,00
15,5	0,00	5,11	0,00	0,00	0,00	0,00
16	0,05	5,11	0,00	0,00	0,00	0,00
16,5	0,28	5,11	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	5,20	0,50	0,00	0,00	0,04
17,5	0,00	5,37	0,00	0,23	0,55	0,44
18	0,00	5,37	0,00	0,05	0,00	0,00
18,5	0,00	5,37	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,00	5,37	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,00	5,37	0,50	0,00	0,49	0,00
20	0,00	5,42	0,00	0,00	0,00	0,00
20,5	0,32	5,64	0,00	0,14	0,00	0,00
21	0,00	5,68	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	5,68	0,00	0,00	0,09	0,00
22	0,00	5,68	0,00	0,27	0,38	0,35
22,5	0,00	5,68	0,17	0,05	0,00	0,00
23	0,00	5,72	0,04	0,00	0,00	0,00

Tab.31

Tier Nr. 3						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,25	0,15	0,00	0,15	0,49	0,15
1	0,18	0,00	0,00	0,15	0,12	0,04
1,5	0,00	0,04	0,00	0,19	0,08	0,04
2	0,04	0,12	0,00	0,12	0,00	0,00
2,5	0,11	0,00	0,00	0,12	0,16	0,00
3	0,00	0,19	0,00	0,08	0,00	0,00
3,5	0,11	0,12	0,00	0,08	0,27	0,00
4	0,14	0,04	0,00	0,15	0,31	0,00
4,5	0,04	0,12	0,00	0,15	0,04	0,04
5	0,14	0,04	0,00	0,15	0,43	0,00
5,5	0,07	0,23	0,04	0,19	0,31	0,00
6	0,04	0,12	0,00	0,15	0,00	0,00
6,5	0,07	0,15	0,00	0,12	0,00	0,00
7	0,04	0,08	0,15	0,12	0,39	0,00
7,5	0,11	0,12	0,00	0,08	0,00	0,00
8	0,00	0,08	0,00	0,12	0,27	0,00
8,5	0,11	0,15	0,00	0,12	0,00	0,00
9	0,00	0,12	0,00	0,12	0,33	0,00
9,5	0,07	0,00	0,19	0,08	0,00	0,00
10	0,11	0,15	0,00	0,15	0,29	0,00
10,5	0,11	0,00	0,00	0,08	0,25	0,04
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11,5	0,11	0,12	0,00	0,12	0,19	0,00
12	0,05	0,08	0,04	0,12	0,04	0,00
12,5	0,04	0,12	0,00	0,00	0,33	0,00
13	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04
13,5	0,00	0,12	0,00	0,12	0,00	0,00
14	0,04	0,00	0,00	0,00	0,16	0,06
14,5	0,00	0,00	0,08	0,10	0,00	0,00
15	0,18	0,08	0,08	0,08	0,00	0,00
15,5	0,00	0,04	0,00	0,00	0,16	0,00
16	0,00	0,12	0,00	0,15	0,16	0,04
16,5	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,12	0,00	0,08	0,12	0,00
17,5	0,00	0,00	0,04	0,00	0,16	0,04
18	0,00	0,12	0,00	0,14	0,00	0,00
18,5	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,08
20	0,07	0,12	0,00	0,12	0,04	0,00
20,5	0,04	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00
21	0,07	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00
21,5	0,00	0,08	0,00	0,15	0,04	0,00
22	0,04	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00
22,5	0,07	0,12	0,15	0,00	0,00	0,00
23	0,00	0,00	0,00	0,08	0,16	0,00

Tab.32

Tier Nr. 4						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,00	0,74	0,24	0,16	0,19	0,00
1	0,04	0,13	0,08	0,12	0,08	0,21
1,5	0,13	0,19	0,12	0,37	0,04	0,21
2	0,04	0,00	0,16	0,00	0,08	0,33
2,5	0,00	0,61	0,86	0,57	0,34	0,00
3	0,23	0,00	0,00	0,04	0,06	0,29
3,5	0,04	0,38	0,31	0,57	0,25	0,12
4	0,17	0,19	0,16	0,06	0,17	0,41
4,5	0,04	0,61	0,20	0,61	0,25	0,46
5	0,00	0,00	0,37	0,00	0,32	0,00
5,5	0,21	0,70	0,00	0,74	0,08	0,35
6	0,00	0,08	0,33	0,00	0,13	0,00
6,5	0,17	0,00	0,00	0,00	0,27	0,00
7	0,08	0,32	0,04	0,53	0,04	0,54
7,5	0,21	0,17	0,20	0,04	0,25	0,00
8	0,00	0,34	0,20	0,00	0,00	0,00
8,5	0,04	0,21	0,00	0,29	0,30	0,46
9	0,21	0,00	0,04	0,25	0,00	0,00
9,5	0,00	0,04	0,12	0,00	0,19	0,75
10	0,00	0,30	0,08	0,47	0,13	0,00
10,5	0,17	0,38	0,08	0,04	0,00	0,17
11	0,04	0,17	0,20	0,00	0,17	0,14
11,5	0,08	0,00	0,00	0,33	0,00	0,08
12	0,08	0,44	0,00	0,00	0,23	0,27
12,5	0,00	0,00	0,22	0,35	0,00	0,17
13	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00
14	0,23	0,40	0,20	0,20	0,15	0,43
14,5	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00
15,5	0,00	0,00	0,22	0,35	0,13	0,21
16	0,30	0,15	0,00	0,08	0,04	0,17
16,5	0,00	0,34	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,18	0,17	0,23
17,5	0,00	0,08	0,24	0,12	0,00	0,25
18	0,28	0,25	0,00	0,00	0,13	0,04
18,5	0,00	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,04	0,13	0,33
19,5	0,00	0,17	0,16	0,00	0,04	0,00
20	0,32	0,21	0,04	0,25	0,00	0,00
20,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,04
21	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33
21,5	0,04	0,13	0,16	0,16	0,00	0,00
22	0,00	0,15	0,00	0,00	0,11	0,00
22,5	0,13	0,00	0,00	0,33	0,04	0,25
23	0,00	0,27	0,00	0,04	0,00	0,08

Tab.33

Tier Nr. 5						
Zeit post Injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,20	0,19	0,51	0,00	0,18	0,00
1	0,00	0,05	0,00	0,00	0,18	0,00
1,5	0,30	0,22	0,41	0,00	0,05	0,00
2	0,10	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00
2,5	0,32	0,22	0,13	0,00	0,37	0,00
3	0,00	0,22	0,25	0,00	0,00	0,00
3,5	0,40	0,14	0,00	0,00	0,41	0,00
4	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
4,5	0,00	0,19	0,59	0,05	0,32	0,00
5	0,10	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00
5,5	0,25	0,14	0,00	0,00	0,28	0,00
6	0,25	0,05	0,00	0,00	0,28	0,00
6,5	0,00	0,24	0,46	0,00	0,00	0,00
7	0,20	0,14	0,00	0,05	0,28	0,00
7,5	0,07	0,19	0,00	0,00	0,09	0,00
8	0,35	0,00	0,41	0,00	0,00	0,00
8,5	0,00	0,29	0,00	0,00	0,46	0,00
9	0,20	0,00	0,05	0,00	0,05	0,00
9,5	0,05	0,19	0,46	0,00	0,00	0,00
10	0,20	0,00	0,00	0,13	0,37	0,00
10,5	0,15	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,05	0,51	0,00	0,23	0,00
11,5	0,25	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00
12	0,00	0,29	0,00	0,00	0,28	0,00
12,5	0,00	0,00	0,46	0,00	0,14	0,00
13	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13,5	0,00	0,36	0,00	0,00	0,28	0,00
14	0,00	0,00	0,15	0,11	0,00	0,00
14,5	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	0,00
15,5	0,25	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00
16	0,00	0,31	0,43	0,00	0,00	0,00
16,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00
17,5	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,10	0,05	0,41	0,00	0,00	0,00
18,5	0,10	0,00	0,00	0,00	0,41	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19,5	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,20	0,10	0,00	0,05	0,00	0,00
20,5	0,00	0,00	0,46	0,00	0,39	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21,5	0,20	0,22	0,00	0,00	0,05	0,00
22	0,00	0,00	0,08	0,00	0,32	0,00
22,5	0,00	0,14	0,33	0,00	0,00	0,00
23	0,15	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab.34

Tier Nr. 1						
Zeit post Injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,58	0,49	0,53	0,44	0,20	0,74
1	1,42	0,86	1,12	0,67	0,20	0,74
1,5	1,42	1,20	1,24	0,84	0,70	1,09
2	2,06	1,56	1,60	1,10	0,70	1,09
2,5	2,06	1,90	1,60	1,22	0,70	1,51
3	2,34	2,09	1,95	1,22	0,70	1,57
3,5	2,67	2,85	2,19	1,63	0,90	1,57
4	2,90	2,85	2,25	1,63	1,69	1,86
4,5	3,15	2,85	2,60	2,09	1,69	1,91
5	3,15	3,47	2,60	2,09	1,69	1,91
5,5	3,54	3,77	2,60	2,15	2,16	2,31
6	3,54	3,96	2,78	2,33	2,49	2,31
6,5	3,54	4,85	2,84	2,33	2,49	2,31
7	3,93	4,85	3,25	2,33	2,49	2,31
7,5	3,93	4,91	3,25	2,33	2,76	2,31
8	3,93	5,21	3,25	2,59	2,96	2,40
8,5	4,26	6,13	3,49	2,59	3,09	2,57
9	4,26	6,20	3,73	2,59	3,09	2,57
9,5	4,48	6,20	3,73	2,99	3,09	2,57
10	4,71	6,20	3,85	2,99	3,09	2,57
10,5	4,71	6,32	4,08	3,05	3,55	2,63
11	4,93	7,30	4,08	3,40	3,75	2,63
11,5	5,10	7,30	4,59	3,40	3,75	3,14
12	5,10	7,36	4,59	3,69	3,75	3,14
12,5	5,43	7,91	4,64	3,69	4,09	3,14
13	5,43	7,91	5,18	3,98	4,15	3,14
13,5	5,43	7,91	5,18	3,98	4,22	3,14
14	5,88	7,91	5,18	3,98	4,22	3,49
14,5	5,88	8,59	5,18	3,98	4,22	3,66
15	5,93	8,90	5,83	4,33	4,22	3,66
15,5	6,32	8,90	5,83	4,33	4,88	3,71
16	6,32	8,90	5,83	4,33	4,88	3,71
16,5	6,32	8,90	6,18	4,33	4,88	3,71
17	6,32	8,90	6,48	4,68	4,88	4,11
17,5	6,77	9,33	6,48	4,68	4,88	4,17
18	6,77	9,33	6,48	4,68	4,88	4,17
18,5	6,77	9,33	6,48	4,68	4,88	4,17
19	6,77	9,33	6,95	4,74	5,28	4,17
19,5	6,77	9,33	6,95	4,97	5,28	4,46
20	6,77	9,69	6,95	4,97	5,28	4,46
20,5	7,27	9,75	6,95	4,97	5,28	4,74
21	7,27	9,75	7,54	5,20	5,28	4,74
21,5	7,27	9,75	7,54	5,20	5,28	4,74
22	7,49	10,06	7,54	5,20	5,61	5,09
22,5	7,49	10,06	7,54	5,20	5,61	5,09
23	7,66	10,06	7,84	5,32	5,61	5,09

Tab.35

Tier Nr. 2						
Zeit post Injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,00	0,48	5,10	0,00	0,44	0,22
1	0,23	1,16	5,31	0,00	0,44	0,48
1,5	0,74	1,67	5,44	0,14	1,24	0,65
2	1,01	1,75	5,75	0,39	1,48	1,00
2,5	1,41	2,17	6,09	0,66	2,58	1,24
3	1,91	2,35	6,31	0,75	2,85	1,63
3,5	2,42	2,57	6,87	0,86	3,25	1,79
4	3,00	2,57	6,91	1,18	3,29	2,00
4,5	3,27	2,87	7,21	1,32	3,29	2,16
5	3,76	2,92	7,47	1,54	3,69	2,70
5,5	3,80	3,22	7,60	1,54	3,69	2,70
6	4,08	3,22	7,99	1,90	4,00	2,94
6,5	4,31	3,49	7,99	1,95	4,00	2,94
7	4,52	3,71	8,38	1,95	4,30	3,20
7,5	4,61	3,71	8,38	2,18	4,30	3,25
8	4,88	3,84	8,77	2,22	4,72	3,51
8,5	4,98	3,93	8,94	2,31	4,72	3,51
9	5,28	4,14	9,11	2,31	5,30	3,77
9,5	5,37	4,19	9,57	2,59	5,30	3,77
10	5,65	4,41	10,22	2,63	5,30	4,05
10,5	5,88	4,45	10,22	2,63	5,61	4,05
11	6,11	4,63	10,48	2,86	5,74	4,27
11,5	6,11	4,85	10,60	2,99	6,23	4,44
12	6,34	4,85	10,95	3,04	6,23	4,44
12,5	6,34	5,11	11,04	3,04	6,67	4,44
13	6,34	5,11	11,04	3,04	6,93	4,49
13,5	6,34	5,11	11,04	3,04	6,93	4,79
14	6,34	5,11	11,04	3,04	6,93	4,79
14,5	6,34	5,11	11,04	3,27	6,93	4,79
15	6,71	5,11	11,38	3,40	7,73	4,79
15,5	6,71	5,11	11,38	3,40	7,73	4,79
16	6,75	5,11	11,38	3,40	7,73	4,79
16,5	7,03	5,11	11,38	3,40	7,73	4,79
17	7,03	5,20	11,88	3,40	7,73	4,84
17,5	7,03	5,37	11,88	3,63	8,28	5,27
18	7,03	5,37	11,88	3,67	8,28	5,27
18,5	7,03	5,37	11,88	3,67	8,28	5,27
19	7,03	5,37	11,88	3,67	8,28	5,27
19,5	7,03	5,37	12,38	3,67	8,76	5,27
20	7,03	5,42	12,38	3,67	8,76	5,27
20,5	7,35	5,64	12,38	3,81	8,76	5,27
21	7,35	5,68	12,38	3,81	8,76	5,27
21,5	7,35	5,68	12,38	3,81	8,85	5,27
22	7,35	5,68	12,38	4,08	9,23	5,62
22,5	7,35	5,68	12,55	4,13	9,23	5,62
23	7,35	5,72	12,59	4,13	9,23	5,62

Tab.36

Tier Nr. 3						
Zeit post Injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,25	0,15	0,00	0,15	0,49	0,15
1	0,42	0,15	0,00	0,31	0,60	0,19
1,5	0,42	0,19	0,00	0,50	0,68	0,23
2	0,46	0,31	0,00	0,62	0,68	0,23
2,5	0,56	0,31	0,00	0,74	0,84	0,23
3	0,56	0,50	0,00	0,81	0,84	0,23
3,5	0,67	0,62	0,00	0,89	1,11	0,23
4	0,81	0,66	0,00	1,04	1,42	0,23
4,5	0,84	0,77	0,00	1,20	1,46	0,27
5	0,98	0,81	0,00	1,35	1,89	0,27
5,5	1,05	1,04	0,04	1,55	2,20	0,27
6	1,09	1,16	0,04	1,70	2,20	0,27
6,5	1,16	1,32	0,04	1,82	2,20	0,27
7	1,20	1,39	0,19	1,93	2,59	0,27
7,5	1,30	1,51	0,19	2,01	2,59	0,27
8	1,30	1,59	0,19	2,13	2,86	0,27
8,5	1,41	1,74	0,19	2,24	2,86	0,27
9	1,41	1,86	0,19	2,36	3,19	0,27
9,5	1,48	1,86	0,38	2,44	3,19	0,27
10	1,58	2,01	0,38	2,59	3,48	0,27
10,5	1,69	2,01	0,38	2,67	3,74	0,31
11	1,69	2,01	0,38	2,67	3,74	0,31
11,5	1,79	2,13	0,38	2,79	3,93	0,31
12	1,85	2,21	0,42	2,90	3,97	0,31
12,5	1,88	2,32	0,42	2,90	4,30	0,31
13	1,92	2,32	0,42	2,90	4,30	0,34
13,5	1,92	2,44	0,42	3,02	4,30	0,34
14	1,95	2,44	0,42	3,02	4,46	0,40
14,5	1,95	2,44	0,50	3,11	4,46	0,40
15	2,13	2,51	0,58	3,19	4,46	0,40
15,5	2,13	2,55	0,58	3,19	4,61	0,40
16	2,13	2,67	0,58	3,35	4,77	0,44
16,5	2,20	2,67	0,58	3,35	4,77	0,44
17	2,20	2,79	0,58	3,42	4,88	0,44
17,5	2,20	2,79	0,61	3,42	5,04	0,48
18	2,20	2,90	0,61	3,56	5,04	0,48
18,5	2,23	2,90	0,61	3,56	5,04	0,48
19	2,27	2,90	0,61	3,56	5,04	0,48
19,5	2,27	2,90	0,61	3,56	5,21	0,56
20	2,34	3,02	0,61	3,68	5,25	0,56
20,5	2,37	3,02	0,61	3,68	5,37	0,56
21	2,44	3,02	0,86	3,68	5,37	0,56
21,5	2,44	3,09	0,86	3,83	5,41	0,56
22	2,48	3,09	0,86	3,83	5,53	0,56
22,5	2,55	3,21	1,02	3,83	5,53	0,56
23	2,55	3,21	1,02	3,91	5,68	0,56

Tab.37

Tier Nr. 4						
Zeit post Injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,00	0,74	0,24	0,16	0,19	0,00
1	0,04	0,87	0,33	0,29	0,27	0,21
1,5	0,17	1,06	0,45	0,66	0,32	0,41
2	0,21	1,06	0,61	0,66	0,40	0,75
2,5	0,21	1,67	1,47	1,23	0,74	0,75
3	0,44	1,67	1,47	1,27	0,80	1,04
3,5	0,49	2,05	1,77	1,84	1,05	1,16
4	0,66	2,24	1,93	1,91	1,22	1,57
4,5	0,70	2,85	2,14	2,52	1,48	2,03
5	0,70	2,85	2,51	2,52	1,79	2,03
5,5	0,91	3,55	2,51	3,26	1,88	2,38
6	0,91	3,64	2,83	3,26	2,00	2,38
6,5	1,08	3,64	2,83	3,26	2,28	2,38
7	1,17	3,95	2,87	3,79	2,32	2,92
7,5	1,38	4,12	3,08	3,83	2,57	2,92
8	1,38	4,46	3,28	3,83	2,57	2,92
8,5	1,42	4,67	3,28	4,12	2,87	3,37
9	1,63	4,67	3,32	4,36	2,87	3,37
9,5	1,63	4,71	3,44	4,36	3,06	4,12
10	1,63	5,01	3,52	4,84	3,19	4,12
10,5	1,80	5,39	3,60	4,88	3,19	4,29
11	1,84	5,56	3,81	4,88	3,35	4,43
11,5	1,93	5,56	3,81	5,20	3,35	4,51
12	2,01	6,00	3,81	5,20	3,59	4,78
12,5	2,01	6,00	4,03	5,55	3,59	4,95
13	2,18	6,00	4,03	5,55	3,59	4,95
13,5	2,18	6,00	4,03	5,55	3,63	4,95
14	2,42	6,41	4,24	5,76	3,78	5,38
14,5	2,46	6,41	4,24	5,76	3,78	5,51
15	2,46	6,41	4,24	5,76	3,95	5,51
15,5	2,46	6,41	4,46	6,11	4,07	5,71
16	2,75	6,55	4,46	6,19	4,11	5,88
16,5	2,75	6,89	4,46	6,19	4,11	5,88
17	2,75	6,89	4,46	6,37	4,28	6,11
17,5	2,75	6,98	4,70	6,50	4,28	6,36
18	3,03	7,23	4,70	6,50	4,41	6,40
18,5	3,03	7,23	4,70	6,78	4,41	6,40
19	3,03	7,23	4,70	6,82	4,54	6,73
19,5	3,03	7,40	4,87	6,82	4,58	6,73
20	3,35	7,61	4,91	7,07	4,58	6,73
20,5	3,35	7,61	4,91	7,07	4,75	6,77
21	3,47	7,61	4,91	7,07	4,75	7,10
21,5	3,52	7,74	5,07	7,23	4,75	7,10
22	3,52	7,89	5,07	7,23	4,85	7,10
22,5	3,64	7,89	5,07	7,56	4,89	7,35
23	3,64	8,16	5,07	7,60	4,89	7,43

Tab.38



Tier Nr. 5						
Zeit post injectionem [h]	Nahrungsaufnahme [g/100g KG]					
	Vehikel	0,1mg MET	0,2mg MET	1,0mg MET	2,0mg MET	3,0mg MET
0,5	0,20	0,19	0,51	0,00	0,18	0,00
1	0,20	0,24	0,51	0,00	0,37	0,00
1,5	0,50	0,46	0,92	0,00	0,41	0,00
2	0,59	0,51	1,07	0,00	0,41	0,00
2,5	0,92	0,72	1,20	0,00	0,78	0,00
3	0,92	0,94	1,45	0,00	0,78	0,00
3,5	1,31	1,08	1,45	0,00	1,19	0,00
4	1,31	1,18	1,45	0,00	1,19	0,00
4,5	1,31	1,37	2,04	0,05	1,51	0,00
5	1,41	1,57	2,04	0,05	1,51	0,00
5,5	1,66	1,71	2,04	0,05	1,79	0,00
6	1,91	1,76	2,04	0,05	2,06	0,00
6,5	1,91	2,00	2,49	0,05	2,06	0,00
7	2,10	2,14	2,49	0,11	2,34	0,00
7,5	2,18	2,34	2,49	0,11	2,43	0,00
8	2,52	2,34	2,90	0,11	2,43	0,00
8,5	2,52	2,63	2,90	0,11	2,89	0,00
9	2,72	2,63	2,95	0,11	2,94	0,00
9,5	2,77	2,82	3,41	0,11	2,94	0,00
10	2,97	2,82	3,41	0,24	3,30	0,00
10,5	3,12	3,11	3,41	0,24	3,30	0,00
11	3,12	3,16	3,92	0,24	3,53	0,00
11,5	3,37	3,16	3,92	0,24	3,67	0,00
12	3,37	3,45	3,92	0,24	3,94	0,00
12,5	3,37	3,45	4,38	0,24	4,08	0,00
13	3,64	3,45	4,38	0,24	4,08	0,00
13,5	3,64	3,81	4,38	0,24	4,36	0,00
14	3,64	3,81	4,53	0,35	4,36	0,00
14,5	3,64	3,81	4,78	0,35	4,36	0,00
15	3,64	3,81	4,78	0,35	4,68	0,00
15,5	3,89	3,81	4,83	0,35	4,68	0,00
16	3,89	4,12	5,27	0,35	4,68	0,00
16,5	3,89	4,12	5,27	0,35	4,68	0,00
17	3,89	4,12	5,27	0,35	4,95	0,00
17,5	3,89	4,36	5,27	0,35	4,95	0,00
18	3,99	4,41	5,67	0,35	4,95	0,00
18,5	4,08	4,41	5,67	0,35	5,37	0,00
19	4,08	4,41	5,67	0,35	5,37	0,00
19,5	4,08	4,55	5,67	0,35	5,37	0,00
20	4,28	4,65	5,67	0,40	5,37	0,00
20,5	4,28	4,65	6,13	0,40	5,76	0,00
21	4,28	4,65	6,13	0,40	5,76	0,00
21,5	4,48	4,87	6,13	0,40	5,80	0,00
22	4,48	4,87	6,21	0,40	6,12	0,00
22,5	4,48	5,01	6,54	0,40	6,12	0,00
23	4,63	5,08	6,54	0,40	6,12	0,00

Tab.39

### 7.3.3 Einfluss auf die Nahrungsaufnahme über zwölf Wochen

#### Metergoline-Behandlung

Tier	W1	W2	W3	W4	W5	W6
1	26,3	41,6	35,6	36	28,96	35,61
2	31,4	38	35,8	36,5	30,11	32,68
3	30,7	35	37,4	37,87	32,91	34,32
4	33,9	39	36,6	39,27	33,49	34,44
5	27,7	35,3	36,7	37,16	32,15	35,4
6	30,7	45,8	39,8	40,67	31,64	36,16
MW	30,12	39,12	36,98	37,91	31,54	34,77
STA	2,48	3,73	1,39	1,62	1,57	1,13
SEM	1,01	1,52	0,56	0,66	0,64	0,46

Tier	W7	W8	W9	W10	W11	W12
1	37,26	39,01	28,9	35,2	33,54	31,74
2	36,63	36,84	29,96	31,27	35,54	33,27
3	37,91	37,77	31,38	34,66	40,12	36,89
4	36,44	36,65	28,76	33,34	36,15	31,1
5	37,28	38,66	29,72	33,34	36,18	32,24
6	37,34	38,61	25,86	32,42	46,79	43,86
MW	37,14	37,92	29,10	33,37	38,05	34,85
STA	0,49	0,91	1,68	1,31	4,37	4,44
SEM	0,2	0,37	0,69	0,53	1,78	1,81

**Tabelle 40** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG / Woche], die pro Woche aufgenommen wurde. (W=Woche)

## Vehikel-Behandlung

Tier	W1	W2	W3	W4	W5	W6
1	27,8	42,7	39,2	42,77	25,37	31,33
2	25,7	32,8	33,2	26,36	26,72	36,15
3	31,3	36,7	38,2	37,41	30,05	32,3
4	38,3	42,1	31,9	40,42	31,81	37,79
5	34	32,1	31,9	33,25	28,19	32,11
6	43	39,7	35,1	36,01	25,4	34,88
MW	33,35	37,68	34,92	36,04	27,92	34,09
STA	5,94	4,18	2,90	5,29	2,38	2,36
SEM	2,42	1,71	1,18	2,16	0,97	0,96

Tier	W7	W8	W9	W10	W11	W12
1	31,76	39,35	27,16	32,17	38,05	35,33
2	34,63	37,92	20	34,91	28,04	32,27
3	34,03	33,8	29,34	32,36	26,67	22,48
4	35,98	36,14	28,91	29,68	32,48	29,28
5	34,62	35,58	21,69	33,49	36,28	30,49
6	37,07	33,75	26	32,58	36,54	32,72
MW	34,68	36,09	25,52	32,53	33,01	30,43
STA	1,65	2,04	3,52	1,57	4,35	4,02
SEM	0,67	0,83	1,44	0,64	1,78	1,64

**Tabelle 41** : Effekt des Lösungsmittels (Zitronensäure, 1%) bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=6). Dargestellt ist die Futtermenge [g / 100g KG / Woche], die pro Woche aufgenommen wurde. (W=Woche)

### 7.3.4 Einfluss auf das Körpergewicht über zwölf Wochen

Die folgende Tabelle (Tab.42) zeigt das Ausgangsgewicht der einzelnen mit Metergoline und mit Vehikel behandelten Tiere im Versuch über zwölf Wochen vier Monate nach Gastrektomie. Dargestellt ist jeweils das Körpergewicht [g] der einzelnen Tiere.

Tier	Metergoline	Vehikel
1	456	473
2	477	430
3	457	410
4	427	476
5	461	418
6	412	423
MW	448,33	438,33
STA	21,95	26,27
SEM	8,96	10,72

**Tabelle 42** : Effekt des 5-HT<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie im Vergleich zur Trägersubstanz (Vehikel, 1%ige Zitronensäure, n=6). Dargestellt ist das Ausgangsgewicht [g] der einzelnen Tiere beider Gruppen.

## Metergoline-Behandlung

Tier	W1	W2	W3	W4	W5	W6
1	478	490	492	500	480	528
2	470	488	478	474	465	456
3	453	458	462	478	477	472
4	433	447	440	438	436	450
5	472	478	469	479	479	483
6	417	438	430	445	433	437
MW	453,83	466,50	461,83	469,00	461,67	471,00
STA	22,24	20,05	21,26	21,23	19,85	29,48
SEM	9,08	8,18	8,68	8,67	8,1	12,04

Tier	W7	W8	W9	W10	W11	W12
1	518	517	512	500	495	501
2	486	494	474	486	498	499
3	488	503	497	502	521	534
4	461	461	459	459	462	463
5	507	507	498	498	503	518
6	466	474	464	364	421	472
MW	487,67	492,67	484,00	468,17	483,33	497,83
STA	20,32	19,40	19,47	48,82	32,91	24,52
SEM	8,3	7,92	7,95	19,93	13,44	10,01

**Tabelle 43** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=6). Dargestellt ist das Gewicht [g] der einzelnen Tiere der Metergoline-Gruppe in Wochen nach Implantation der Pumpen (W=Woche).

## Vehikel-Behandlung

Tier	W1	W2	W3	W4	W5	W6
1	476	478	485	498	469	466
2	416	401	410	387	393	426
3	428	419	421	425	436	418
4	484	463	473	480	437	479
5	412	398	405	412	408	408
6	431	454	445	461	441	453
MW	441,17	435,50	439,83	443,83	430,67	441,67
STA	28,31	31,02	30,62	39,02	24,42	25,99
SEM	11,56	12,66	12,5	15,93	9,97	10,61

Tier	W7	W8	W9	W10	W11	W12
1	507	521	497	516	544	518
2	436	443	430	401	428	437
3	432	432	426	430	435	436
4	492	487	467	465	471	461
5	416	416	415	418	441	446
6	410	480	446	445	468	486
MW	448,83	463,17	446,83	445,83	464,50	464,00
STA	37,15	36,05	27,85	37,25	39,01	29,57
SEM	15,17	14,72	11,37	15,21	15,93	12,07

**Tabelle 44** : Effekt des 5-HT<sub>1/2</sub>-Rezeptorantagonisten Metergoline bei kontinuierlicher Gabe über 12 Wochen (MET=Metergoline; 21,5 µg/kg Körpergewicht / h mittels osmotischer Pumpen, n=6) auf die Nahrungsaufnahme vier Monate nach Gastrektomie (n=6). Dargestellt ist das Gewicht [g] der einzelnen Tiere der Vehikel-Gruppe in Wochen nach Implantation der Pumpen (W=Woche).

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas und die Einarbeitung in das tierexperimentelle Arbeiten, sowie die kompetente fachliche Betreuung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. T. T. Zittel bedanken.

Dank gilt auch der medizinisch-technischen Assistentin Frau Hahn für die hilfreiche Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima.

Bei meiner Mutter, die meine Interessen gefördert und meine Ausbildung ermöglicht hat, sowie meiner Frau, möchte ich mich ganz besonders bedanken.

# Lebenslauf

Steffen Kless

Geburtsdatum : 20.10.1974  
Geburtsort: Stuttgart  
Familienstand: verheiratet

1981-1985 Silcherschule Stuttgart  
1985-1994 Ferdinand - Porsche - Gymnasium Stuttgart  
06/94 Abitur  
08/94-10/95 Zivildienst „Mobile Jugendarbeit“ Stuttgart

04/96-04/98 Humanmedizinstudium Justus - Liebig - Universität, Gießen  
04/98 Ärztliche Vorprüfung  
04/98-10/98 Humanmedizinstudium Ruprecht - Karls - Universität, Heidelberg  
10/98 Doppelstudium der Human- und Zahnmedizin Eberhard - Karls - Universität, Tübingen

03/99 1. Medizinisches Staatsexamen  
10/99 Step One des Amerikanischen Staatsexamens (USMLE)  
04/01 2. Medizinisches Staatsexamen  
04/01-08/01 PJ Innere Medizin, Klinikum Stuttgart  
08/01-11/01 PJ MKG-Chirurgie, Universitätsklinikum Tübingen  
09/01 Physikum der Zahnmedizin  
12/01-03/02 PJ Chirurgie, Tulane Medical School New Orleans, USA  
24/05/02 3. Medizinisches Staatsexamen  
1999-2002 Promotion an der Universitätsklinik Tübingen für Allgemeine Chirurgie mit Poliklinik  
Thema: Einfluss von Metergoline auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht nach Gastrektomie bei der Ratte. Dosis-Wirkungsbeziehung und Langzeiteffekte.

08/02 Arzt im Praktikum, Universitätsklinik Tübingen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie