

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer**

**Der Einfluß des vasoaktiven intestinalen Peptids auf  
den postoperativen Ileus bei der Ratte**

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

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

**vorgelegt von  
Anna-Maria Klumpp  
aus Wuppertal  
2005**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Zittel

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. v. Herbay

**Meinen lieben Eltern zum Dank**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
1.1 Gastrointestinale Motilität	6
1.2 Neuronale Verbindungen des Gastrointestinaltraktes	14
1.3 Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP)	18
1.4 Postoperativer Ileus	21
1.5 Fragestellungen	23
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>24</b>
2.1 Versuchstiere	24
2.2 Versuchsvorbereitungen	24
2.3 Versuchsaufbau	29
2.4 Versuchsdurchführung	32
2.5 Auswertung der Motilitätskurven	33
2.6 Statistik	36
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
3.1 Aufzeichnung von Magen-, Dünn- und Dickdarmmotilität	38
3.2 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) auf die Magenmotilität	40
3.3 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) auf die Dünndarmmotilität	44
3.4 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) auf die Kolonmotilität	49
3.5 Registrierung der postoperativen Futteraufnahme und der Defäkation	53
3.6 Beantwortung der Fragen	54

<b>4 DISKUSSION</b>	<b>58</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>64</b>
<b>6 REFERENZEN</b>	<b>66</b>
<b>7 DANKSAGUNGEN</b>	<b>81</b>
<b>8 LEBENSLAUF</b>	<b>82</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Gastrointestinale Motilität

### 1.1.1 Anatomie des Gastrointestinaltraktes

Anatomisch besteht der Magen aus Fundus, Corpus und Antrum.

Funktionell gibt es eine proximale (Kardia, Fundus, proximales Korpusdrittel) und eine distale (mittleres und distales Korpusdrittel, Antrum, Pylorus) Magenregion (Ruppin, 1990). Zum Dünndarm gehören das Duodenum, das Jejunum und das Ileum. Das Kolon bildet sich aus Zökum, Kolon ascendens, transversum und descendens, Sigmoid und Rektum (Vaupel und Ewe, 1995).

Histologisch können von innen nach außen folgende Schichten unterschieden werden: Mucosa (Lamina propria mucosae, Lamina muscularis mucosae), Tela submucosa mit Plexus submucosus, Lamina muscularis (innere Ringmuskelschicht, Plexus myentericus, äußere longitudinale Muskelschicht) und Serosa (Junqueira und Carneiro, 1996).

### 1.1.2 Motilitätsmuster

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

#### *Interdigestive Motilität*

Die Motilität des nüchternen Zustandes (interdigestive Motilität) ist durch ein zyklisches Grundmuster charakterisiert, das sich vom Antrum bis zum Ileum nachweisen läßt (Code und Marlett, 1975; Reinke et al., 1967; Sarna, 1985; Szurszewski, 1969). In regelmäßigem Ablauf erfolgen aufeinander eine Phase der motorischen Ruhe (Phase I), eine Phase unregelmäßiger Aktivität (Phase II)

und eine kurze Phase regelmäßiger, kräftiger, nach aboral propagierender Kontraktionen (Phase III). Die Gesamtlänge dieses sogenannten myoelektrischen Motorkomplexes (MMC) liegt beim Menschen meistens bei 100–120 Minuten, es besteht jedoch eine große Schwankungsbreite, so daß auch Zykluslängen von weniger als 60 Minuten oder von mehr als 4 Stunden im Rahmen der Normalität beobachtet werden. Bei der Ratte ist die Gesamtlänge des Zyklus mit 10–12 Minuten deutlich kürzer. Diese zyklische Motilität wird von periodischen Änderungen der sekretorischen Aktivität der Verdauungsdrüsen begleitet (DiMagno et al., 1979; Layer et al., 1988; Vantrappen et al., 1979). Der MMC entsteht in den interstitiellen Zellen von Cajal (ICC). Sie generieren rhythmische, sogenannte slow wave Potentiale (Thomsen et al., 1998), die als Schrittmacherpotentiale die glatte Muskulatur der Darmwand erregen (s. Abbildung 1). Die Kontraktionsfrequenz und die Propagationsgeschwindigkeit nimmt von oral nach aboral ab, es bestehen erhebliche speziesspezifische Unterschiede. Die Schrittmacherpotentiale der ICC sind ständig vorhanden, führen jedoch nur in Kombination mit zusätzlichen exzitatorischen Reizen zur Erregung der Muskelzellen und zum Entstehen sogenannter Erregungspotentiale (,spike potentials'). Diese werden über offene Verbindungen zwischen den Muskelzellen, sogenannten Nexus, weitergegeben (Seki und Komuro, 2001). Der Ablauf des Zyklus wird durch den Tag-Nacht-Rhythmus, das vegetative Nervensystem und durch gastrointestinale Hormone moduliert (Vaupel und Ewe, 1995).

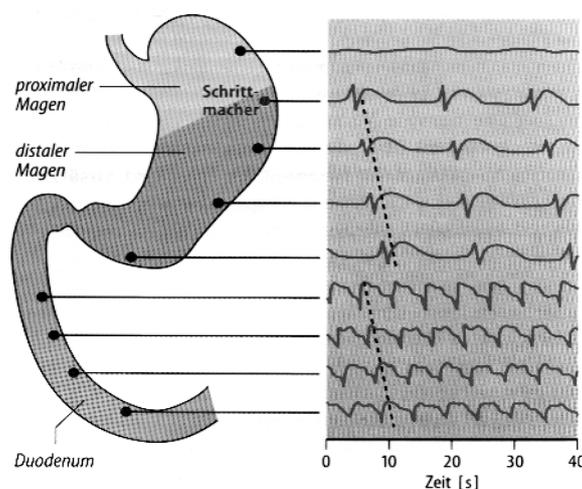


Abbildung 1: Ableitung der slow waves am Magen und Dünndarm. Der proximale Magen ist ohne Potentialwellen. Von der Schrittmacherregion aus wandern slow waves nach aboral.  
Aus: Vaupel und Ewe, 1995

## *MMC-Phasen des Dünndarms*

### *Phase I*

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

### *Phase II*

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

### *Phase III*

In Phase III treten regelmäßige, kräftige Kontraktionen mit maximal möglicher Frequenz auf. Diese entspricht der slow-wave-Frequenz und beträgt beim Menschen somit etwa 3 Kontraktionen pro Minute im distalen Magen, 11–12 Kontraktionen pro Minute im proximalen Dünndarm und etwa 8–9 Kontraktionen pro Minute im distalen Dünndarm. Jede Kontraktionsfront wandert in aboraler Richtung über den Dünndarm. Die Geschwindigkeit beträgt im proximalen Dünndarm etwa 6–8 cm/min und nimmt nach distal bis auf 2 cm/min ab, die meisten Kontraktionen werden über weite Strecken fortgeleitet (Siegle et al., 1990). Die longitudinale und die zirkuläre Muskelschicht kontrahieren und erschlaffen dabei wechselseitig (Sarna, 1993; Wood und Perkins, 1970; s. Abb.2).

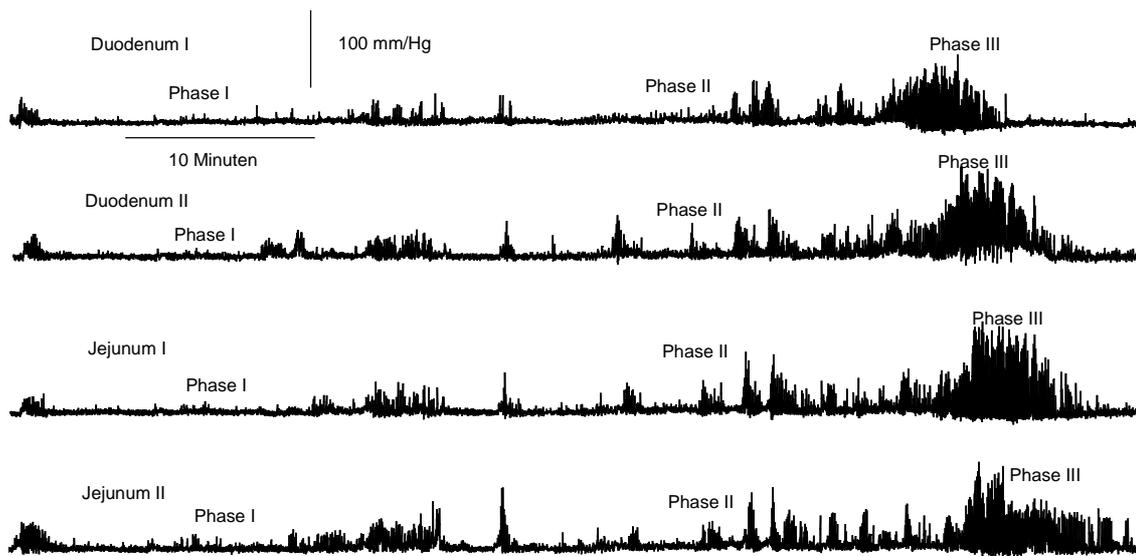


Abbildung 2: Manometrische Ableitung der Nüchternmotilität beim Hund (Meile, 2003).

### *Interdigestive Motilität des Kolons*

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

Die sogenannten „giant migrating contractions“ (s. Abbildung 3) führen zur Defäkation. Ihre maximale Amplitude ist bis zu 2,8 mal so groß wie die maximale Amplitude normaler Kontraktionen. Diese Riesenkontraktionen wandern über das gesamte Kolon bis zum Anus (Karaus und Sarna, 1987). Insgesamt ist beim Menschen die motorische Aktivität des Kolons weniger gut untersucht. Die bekannten Motilitätsmuster weichen jedoch offensichtlich nicht wesentlich von den beim Hund gewonnenen Erkenntnissen ab (Bassotti et al., 2001).

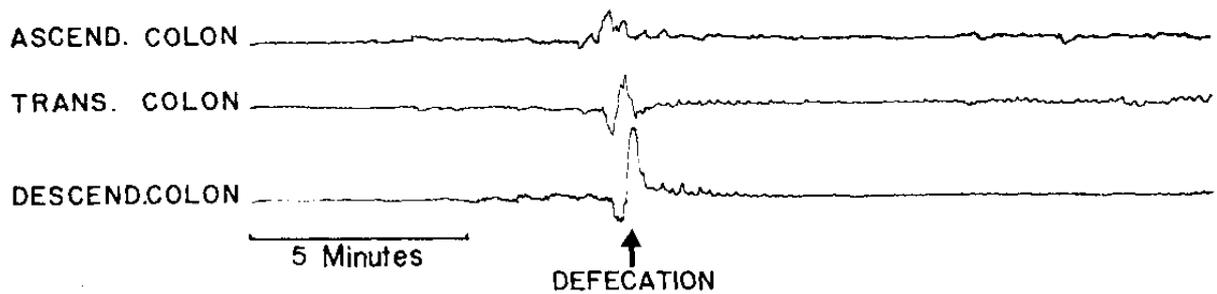


Abbildung 3: Giant migrating contraction im Kolon des Hundes, aufgezeichnet mit Dehnungsmeßstreifen während der Defäkation (Karus und Sarna, 1987).

### *Digestive Motilität*

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

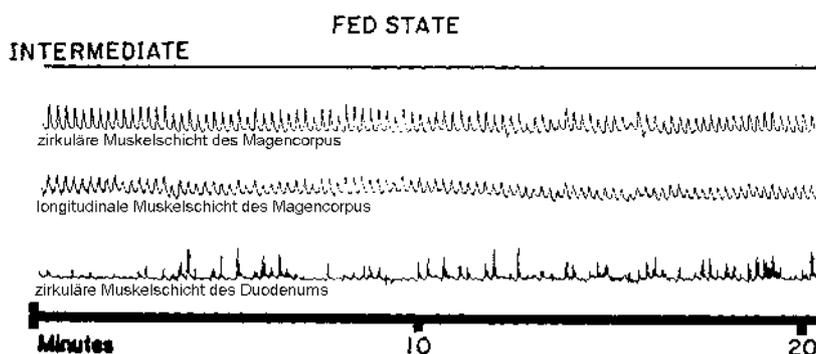


Abbildung 4: Digestive Motilität des Hundes, 30 Minuten nach Fütterung mit einer Dose Hundefutter. Aufgezeichnet mit Dehnungsmeßstreifen (Reinke et al., 1967).

### *Digestive Motilität des Magens*

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

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

### *Digestive Motilität des Dünndarms*

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

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

Durch die nichtpropulsive Peristaltik wird der Speisebrei mit den Verdauungssäften durchmischt. Der Darm macht dabei Segmentations- und Pendelbewegungen. Segmentation bedeutet dabei die gleichzeitige Kontraktion der Ringmuskulatur eng benachbarter Bereiche. Da die Frequenz der Kontraktionen von oral nach aboral abnimmt, wird der Darminhalt auch durch die nichtpropulsive Peristaltik langsam nach distal transportiert (Layer, 1992; Vaupel und Ewe, 1995).

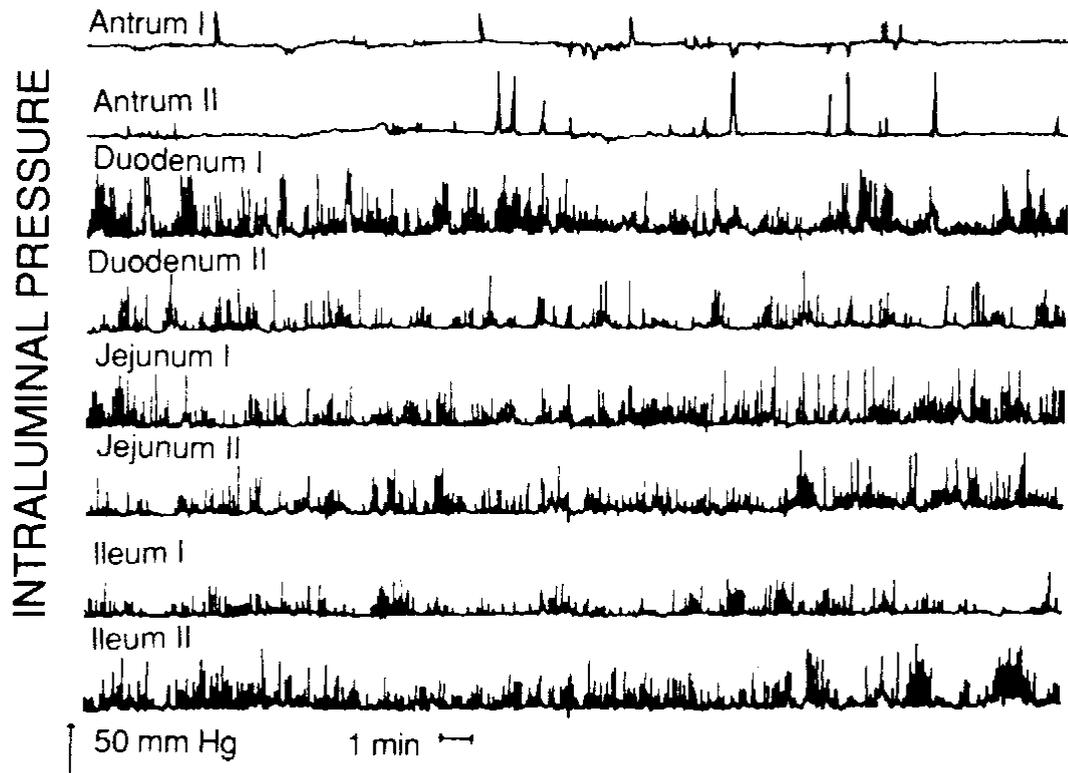


Abbildung 5: Manometrische Ableitung der postprandialen gastrointestinalen Motilität beim Menschen (Layer, 1992).

#### *Digestive Motilität des Kolons*

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

### **1.1.3 Regulation der gastrointestinalen Motilität**

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

## **1.2 Neuronale Verbindungen des Gastrointestinaltraktes**

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

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

Ganglien der Speicheldrüsen und der Leber. Die präganglionären Fasern des Sympathikus für den Gastrointestinaltrakt stammen aus dem 5. bis 12. Thorakal- sowie dem 1. bis 3. Lumbalsegment und werden in den prävertebralen Ganglien umgeschaltet. Postganglionäre sympathische Neurone innervieren die Blutgefäße des Gastrointestinaltrakts. Die Sensoren der viszeralen Afferenzen liegen in den Organen und messen den Füllungszustand des Darms (Mechanorezeptoren) oder registrieren chemische und noxische Reize. Bei den viszeralen Afferenzen handelt es sich vorwiegend um dünne marklose Neurone der Gruppe IV (C-Fasern) mit einer durchschnittlichen Leitungsgeschwindigkeit von unter 2,5 m/s (Vaupel und Ewe, 1995). Abbildung 6 und Abbildung 7 geben einen Überblick über neuronale Verschaltungen und deren chemische Kodierung in der Magen- und Darmwand.

# Magen

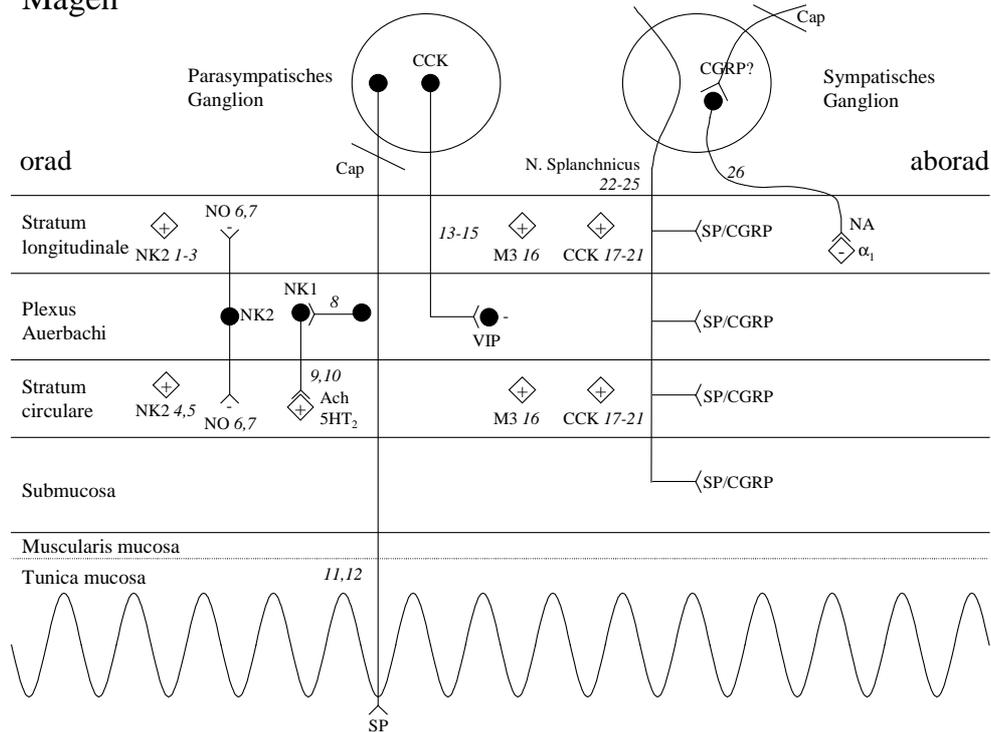


Abbildung 6: Ausgewählte Neuronenverbindungen und deren chemische Kodierung in der Magenwand.

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

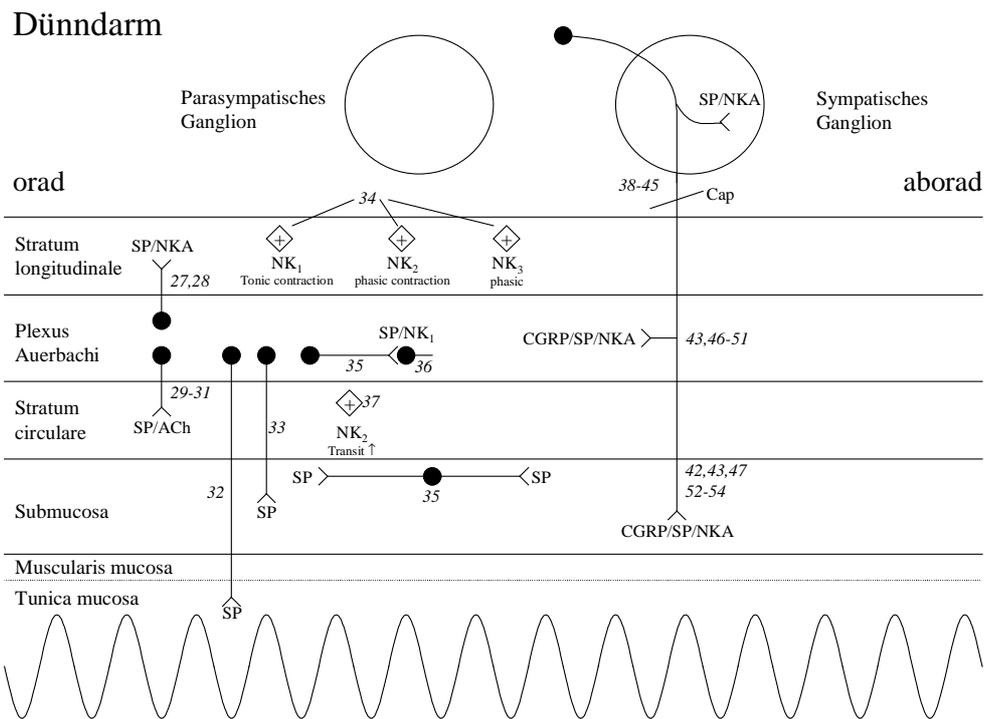


Abbildung 7: Ausgewählte Neuronenverbindungen und deren chemische Kodierung in der Dünndarmwand.

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

## **1.3 Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP)**

### **1.3.1 Allgemeines**

Das vasoaktive intestinale Peptid ist ein aus 28 Aminosäuren aufgebautes Peptid mit einer weit verteilten neuronalen Lokalisation (Fahrenkrug, 1993). Als Mitglied der Glucagon-Sekretin-Familie wirkt es als Neurotransmitter im zentralen und im peripheren Nervensystem. VIP ist als Mediator an verschiedenen physiologischen Vorgängen, wie zum Beispiel an der lokalen Regulation der Blutzirkulation, der Relaxation der glatten Muskulatur im gastrointestinalen System und an der Stimulation exokriner (z.B. Leber, Gallenblase, Pankreas) und endokriner Drüsen (z.B. Nebennierenmark, Schilddrüse) beteiligt (Alcon et al., 2001; El Salhy, 2000; Glad et al., 2003). Als Neurotransmitter wird VIP schubweise freigesetzt und schnell wieder abgebaut (Pandol et al., 1986).

### **1.3.2 VIP-Rezeptoren**

Das vasoaktive intestinale Peptid vermittelt seine Wirkung über zwei verschiedene Rezeptoren, welche zugleich die Wirkung des pituitary adenylate cyclase activating polypeptid (PACAP) vermitteln. Genannt werden diese beiden Rezeptoren daher VPAC 1 und VPAC 2.

VPAC 1 und VPAC 2 gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Diese bestehen aus einer einzigen Polypeptidkette mit sieben transmembranösen Segmenten, einem N-terminalen extrazellulären Ende sowie einem C-terminalen zytoplasmatischen Ende (Laburthe et al., 1994). Wie viele andere Neuropeptide bewirkt auch die Interaktion von VIP mit seinem Membranrezeptor einen starken Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration (Luis et al., 1988).

Die sehr breite Verteilung der VPAC-Rezeptoren im menschlichen Körper läßt bereits das Ausmaß des immensen Wirkungsspektrum dieser Neuropeptide erkennen. Der VPAC 1-Rezeptor wurde im gastrointestinalen System, in der Leber, im urogenitalen System, in der Lunge, sowie im Gehirn gefunden (Reubi,

2000). Ein Vorkommen des VPAC 2-Rezeptor konnte beim Menschen in der glatten Muskulatur der Blutgefäße und des Gastrointestinaltraktes, aber auch in Nierengefäßen, dem Nebennierenmark, der Retina, Schilddrüsenfollikeln und dem Pankreas nachgewiesen werden (Harmar et al.; 2004; Reubi, 2000). Bei verschiedenen menschlichen Tumoren konnte eine Expression von VPAC1-Rezeptoren ermittelt werden. Hierzu zählen unter anderem Karzinome der Brust (VPAC1-Inzidenz 100%), der Prostata (VPAC1-Inzidenz 100%), des Kolons (VPAC1-Inzidenz 96%), des Pankreas (VPAC1-Inzidenz 63%) und der Lunge (VPAC1-Inzidenz 58%), gefolgt von Karzinomen von Magen und Leber, dem Lymphom und dem Meningeom. Die Expression eines VPAC2-Rezeptors wurde lediglich bei dem benignen Leiomyom nachgewiesen (Reubi et al., 2000).

Ein variables Vorkommen der VPAC-Rezeptoren wurde in der glatten longitudinalen und zirkulären Muskulatur des Gastrointestinaltraktes sowie in den gastrointestinalen Lymphfollikeln nachgewiesen. (Rettenbacher und Reubi; 2001). Zudem wurde ein VPAC2-Rezeptor auf der schleimhautzugewandten Seite der zirkulären glatten Muskulatur nahe den interstitiellen Zellen von Cajal gefunden.

Die Wirkung von VIP auf die Motilität des Darms wird allerdings nicht nur direkt über die glatten Muskelzellen, sondern überwiegend auch durch eine Aktivierung des Plexus myentericus ausgeübt (Fox et al., 1986). Transitmessungen in einem Ileusmodell haben ergeben, daß die postoperative Transitzeit des Dünndarms signifikant durch die Applikation eines VPAC1-Rezeptorantagonisten verkürzt werden konnte, wohingegen die Transitzeit durch die Gabe eines VPAC1-Rezeptoragonisten gesteigert wurde (DeWinter et al.; 1998). In dieser sowie in einer Vielzahl weiterer Studien konnte VIP als ein die gastrointestinale Motilität hemmender Neurotransmitter identifiziert werden (Bojo et al, 1993; Fujimiya und Inui, 2000; Grider und Rivier, 1990; Holte und Kehlet, 2000).

### **1.3.3 VIP-sensible Organe**

Organe, die auf eine erhöhte VIP-Plasmakonzentration reagieren, sind vielfältig und im gesamten menschlichen Körper vorhanden. Zur Wirkung des VIP auf das gastrointestinale System gibt es zahlreiche Studien, aber auch in der Gehirnforschung, Immunologie oder der onkologischen Forschung wurden Wirkungen des VIP untersucht (Flood et al., 1990; Gomariz et al., 2001). Bezüglich des gastrointestinalen Systems wird VIP vor allem als für die Relaxation der glatten Muskulatur verantwortlicher Neurotransmitter beschrieben (Grider und Rivier, 1990; Hellstrom und Ljung, 1996; Ljung und Hellstrom, 1999; Krowicki und Hornby, 1996; Kumano et al., 2001). Oft wird die Produktion und Wirkung des VIP mit der Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) in Verbindung gebracht (Yamamoto et al. 1999; Keef et al., 1994; Ljung und Hellstrom, 1999). Der zeitliche Zusammenhang der Bildung beider Neurotransmitter wird jedoch zum Teil kontrovers diskutiert und ist bisher nicht eindeutig geklärt. In einer Versuchsreihe von Hellstrom und Ljung 1996 ergab sich, daß die Gabe des NO-Synthase-Inhibitors L-Arginin (L-NNA) keinen Einfluß auf die inhibitorische Wirkung des VIP auf die Motilität des Dünndarms ausübt. Jedoch blockierte die Vorbehandlung mit einem VIP-Antagonisten die Inhibition des MMC, welche durch NO verursacht wird. Die Autoren schließen hieraus, daß die inhibitorische Wirkung des NO durch VIP vermittelt wird und sich durch die Gabe eines VIP-Antagonisten blockieren läßt (Hellstrom und Ljung, 1996). Im Gegensatz hierzu beschreiben Yamamoto et al. 1999 einen umgekehrten Mechanismus, wobei die Wirkung von VIP durch L-NNA antagonisiert wird und postulieren, daß NO die inhibitorische Wirkung des VIP auf die duodenale Motilität vermittelt (Yamamoto et al., 1999). Auch scheinen hier regionale Unterschiede in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes zu bestehen. Weiterhin scheint die Freisetzung von VIP zumindest teilweise unter einem vagalen Einfluß zu stehen (Allescher und Daniel, 1994; Willis et al. 1996).

## 1.4 Postoperativer Ileus

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

### 1.4.1 Pathophysiologie

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

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des postoperativen Ileus spielen wahrscheinlich Neuropeptide wie CGRP (Zittel et al., 1998 b; Zittel et al., 1994), Substance P (Cullen et al., 1994), vasoaktives intestinales Peptid (Espat et al., 1995) und Stickstoffmonoxid (Huge et al., 1998a; Kalff et al., 2000).

Postoperativ kommt es nach wenigen Stunden zu einer inflammatorischen Reaktion in der Darmwand. Bei Untersuchungen an der Ratte konnte Kalff 1998 postoperativ eine Vermehrung aktivierter Granulozyten in der Darmwand nachweisen. Zusätzlich fand er eine gesteigerte Zahl von Neutrophilen,

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

### 1.4.2 Klinik

Der postoperative Ileus betrifft zwar alle Abschnitte des Darm, jedoch erholt sich der Dünndarm in der Regel schnell. Magen und Dickdarm benötigen mehr Zeit zur Restitutio und bestimmen in der Regel das klinische Bild (Tabelle 1).

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

Tabelle 1: Dauer des postoperativen Ileus in den verschiedenen Darmabschnitten (Resnick et al., 1997).

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

### 1.4.3 Kosten

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

Es besteht erheblicher Forschungsbedarf auf diesem Gebiet, um bei Patienten die Phase des postoperativen Ileus zu verkürzen. Dadurch wird eine Abnahme der Ileussyptome und ein schnellerer Kostaufbau erhofft, was zu

kürzeren Liegezeiten im Krankenhaus und damit zu reduzierten Kosten führen könnte (McFadden und Zinner, 1994).

## **1.5 Fragestellungen**

1. Wie beeinflusst die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten den Motilitätsindex von Magen, Dünn- und Dickdarm unter Ruhebedingungen?
2. Wie beeinflusst die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten die Kontraktionsfrequenz von Magen, Dünn- und Dickdarm unter Ruhebedingungen?
3. Wie beeinflusst die präoperative intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten den postoperativen Motilitätsindex und die postoperative Kontraktionsfrequenz des Magens?
4. Wie beeinflusst die präoperative intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten den postoperativen Motilitätsindex und die postoperative Kontraktionsfrequenz des Dünndarms?
5. Wie beeinflusst die präoperative intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten den postoperativen Motilitätsindex und die postoperative Kontraktionsfrequenz des Dickdarms?
6. Wie verändert sich die postoperative Nahrungsaufnahme sowie die postoperative Kotausscheidung nach der präoperativen intraperitonealen Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Versuchstiere**

Die Versuche wurden an männlichen Sprague-Dawley Ratten (Charles River, Kisslegg) durchgeführt. Das Gewicht der Ratten lag bei 220–275 g. Die Haltung der Tiere erfolgte während der gesamten Versuchsdauer einzeln in transparenten Polycarbonkäfigen der Größe 30x60 cm auf staubfreiem Weichholzstreu. Die Tiere hatten unbegrenzt Zugang zu gepreßtem Standardtrockenfutter (Fa. Sniff, Spezialdiäten GmbH, Soest), sowie zu Wasser, welches täglich gewechselt wurde.

Die Raumtemperatur betrug konstant  $22\pm 1^\circ\text{C}$ , die Beleuchtung erfolgte durch künstliches Licht im 12-Stunden-Rhythmus (Licht an von sechs Uhr morgens bis sechs Uhr abends). Nach Anlieferung wurden den Tieren mindestens drei Tage Zeit gegeben, um sich vom Transport zu erholen und sich an die neue Umgebung zu akklimatisieren. Vor der Operation wurden sie 16 Stunden nüchtern gesetzt bei uneingeschränktem Zugang zu Wasser.

Die Genehmigung zur Durchführung von Tierversuchen nach § 8, Abs.1 des Tierschutzgesetzes wurde durch das Regierungspräsidium Tübingen mit Votum der Tierschutzkommission erteilt. Die allgemeinen Richtlinien für die Pflege und den Umgang mit Labortieren wurden von der Anlieferung der Tiere bis zu ihrem Tod mit großer Sorgfalt eingehalten.

### **2.2 Versuchsvorbereitungen**

#### **2.2.1 Dehnungsmeßstreifen (DMS)**

Die verwendeten Dehnungsmeßstreifen sind elektronische Bauelemente, die bei Dehnung ihren elektrischen Widerstand ändern, so daß Kontraktionen der Magen- oder Darmwand über eine daraus resultierende Spannungsänderung registriert werden können. Hieraus läßt sich die Amplitudenhöhe und -dauer einer Kontraktion berechnen

Zwei DMS (Typ EA-06-062 DN-350 E, Fa. Measurements Group, München, Größe 3x4 mm) wurden unter einem binokularen Mikroskop bei 4-facher

Vergrößerung deckungsgleich auf ihren Rückseiten mit Tetrahydrofuran (M-Bond 610-E, Fa. Measurements Group) zusammengeklebt. Anschließend wurden sie halbkreisförmig auf eine Form aufgespannt, die der Krümmung von Magen- bzw. Darmwand nachempfunden ist. Auf dieser Form wurden sie für zwei Stunden bei 180° C in einem Wärmeschrank ausgehärtet und kühlten über Nacht ab. Kleberreste an den Meßstreifen wurden mit einem Lösungsmittel (RSK-2 Rosin Solvent, Fa. Measurements Group) vorsichtig entfernt und die Lötunkte mit einem Radierstift gereinigt, um die entstandene Oxydierung zu beseitigen.

Drei verschiedenfarbige, mit Teflon isolierte Kupferdrähte ( $\varnothing$  0,127 mm, 30 cm Länge, Fa. Measurements Group) wurden anschließend an die Kontaktpunkte der Dehnungsmeßstreifen angelötet. Die Farben der Drähte dienten dazu, später die Kontaktstellen zu identifizieren. Um eine Reihenschaltung der beiden Widerstände zu erreichen, wurden zwei gegenüberliegende Lötunkte mit einem ca. 6 mm langen isolierten Kupferdrähtchen verbunden (Schaltschema s. Abbildung 8). Der Gesamtwiderstand C wurde mit einem Multi-Meter (Voltcraft VC 404, Fa. Conrad Electronic, Tübingen) gemessen, er betrug  $700 \pm 2 \Omega$ , die Einzelwiderstände A und B betragen jeweils  $350 \pm 2 \Omega$ . Danach wurden die Lötunkte mittels Epoxidharz (M-Bond 43 B-E, Fa. Measurements Group) isoliert.

Am folgenden Tag wurden die Meßstreifen in Silikonpaste (Fa. Wacker, München) zwischen zwei Dakron-verstärkten Silikonfolien (Silastic, Maschenweite 0,178 mm, Fa. Dow Corning, Midland, Michigan, USA) in eine Form eingebettet und nach 24 Stunden auf ihre endgültige Größe von 5x7 mm für den Magen bzw. 4x5 mm für Dünn- und Dickdarm zugeschnitten. Die drei Kabel wurden miteinander verflochten, um eine höhere Zugfestigkeit zu gewährleisten. Vor dem Einsatz der Dehnungsmeßstreifen wurde nochmals eine Qualitätskontrolle durchgeführt. Nur Meßstreifen mit Widerstandswerten im angegebenen Bereich ( $700 \Omega$ ) wurden für Versuche verwendet.

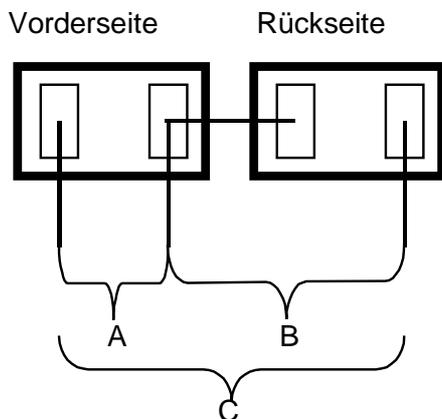


Abbildung 8: Schaltschema eines Dehnungsmeßstreifens.

### 2.2.2 Ledertäschchen

Um die Kabel der Meßstreifen vor Biss und Zug zu schützen, wurde ein kleines Täschchen (Größe ca. 3x4 cm) aus widerstandsfähigem Leder angefertigt. Um das Täschchen während der Versuche leicht öffnen und schließen zu können, wurde es mit einem Klettverschluß versehen.

### 2.2.3 Narkose

Für die Implantation der Dehnungsmeßstreifen wurden die Ratten durch eine intraperitoneale (i.p.) Injektion mit einem Gemisch aus Ketamin (Ketanest®, 50 mg/ml, Fa. Parke Davis, Berlin, Dosis 100 mg/kg Körpergewicht, KG) und Xylazin (Rompun® 2%, Fa. Bayer, Leverkusen, Dosis 15 mg/kg KG) narkotisiert. Initial wurde eine Menge von 0,4 ml des Gemisches injiziert (s. Tabelle 2). Die Narkosetiefe wurde durch Überprüfung des Flexionsreflexes bei Druck auf die Pfötchenballen kontrolliert. Bei Bedarf wurde die Narkose durch intraperitoneales Nachspritzen von 0,1-0,2 ml des Gemisches vertieft. Die Tiere waren spätestens 20 Minuten nach Operationsende wieder wach.

<b>Gewicht des Tieres</b>	<b>Ketanest 50 mg/ml</b>	<b>Rompun 2%</b>	<b>Gesamt</b>
100 g	0,2 ml	0,075 ml	0,275 ml
200 g	0,4 ml	0,150 ml	0,550 ml
250 g	0,5 ml	0,188 ml	0,688 ml
300 g	0,6 ml	0,225 ml	0,825 ml
350 g	0,7 ml	0,263 ml	0,963 ml
400 g	0,8 ml	0,300 ml	1,100 ml
1000g	2,0 ml	0,750 ml	2,750 ml

Tabelle 2: Dosierung der Narkose in Bezug auf das Gewicht der Ratte.

#### **2.2.4 Implantation der Dehnungsmeßstreifen**

Nach Narkoseeintritt, gründlicher Rasur und alkoholischer Sprühdesinfektion (Softasept N, Fa. Braun, Melsungen) wurde das Operationsgebiet mit Kompressen abgedeckt. Dann wurde eine mediane Oberbauchlaparatomie durchgeführt. Zum Aufsuchen von Magen, Dün- oder Dickdarm wurden jeweils zwei sterile Watteträger (Fa. Schmeiser, Horb), die mit NaCl 0,9% angefeuchtet wurden, verwendet.

##### *Implantation am Magen*

Nach Aufsuchen des Magens wurde dieser mittels Watteträgern vor das Abdomen auf eine angefeuchtete sterile Kompresse gelagert. Der in 80%-igem Alkohol desinfizierte Dehnungsmeßstreifen wurde ventral auf den Magenkorpus parallel zur zirkulären Muskelschicht seromuskulär mittels 4 Einzelknopfnähten (7/0 Faden, Prolene, Fa. Ethicon, Hamburg) an den Ecken aufgenäht.

### *Implantation am Dünndarm*

Der erste Dehnungsmeßstreifen wurde genau 10 cm distal des Treitz'schen Bandes (Lig. duodenojejunalis) quer zur Längsrichtung des Darms seromuskulär aufgenäht (7/0 Faden, Prolene, Fa. Ethicon). Dabei wurde darauf geachtet, daß die Darmwand nicht durchstoßen und dadurch die Bauchhöhle mit Darminhalt kontaminiert wurde. Ein zweiter Meßstreifen wurde genau 5 cm aboral des ersten Meßstreifens auf den Dünndarm genäht. Bei der Rückverlagerung des Dünndarms in das Abdomen wurde darauf geachtet, daß die Dehnungsmeßstreifen nicht direkt der Bauchwand anlagen, um bei der späteren Messung Bewegungsartefakte zu vermeiden.



Abbildung 9: Meßstreifen am Magen.



Abbildung 10: Meßstreifen am Dünndarm.

### *Implantation am Dickdarm*

Nach Aufsuchen des Coecums wurde der Dickdarm bis zur rechten Flexur verfolgt und hier ein erster Dehnungsmeßstreifen quer zur Längsrichtung des Dickdarms aufgenäht (7/0 Faden Prolene, Fa. Ethicon). Ebenso wurde ein weiterer Meßstreifen in Höhe der linken Flexur auf die Dickdarmwand genäht. Stuhlpellets im Dickdarm dienten dabei zur Formgebung, da die Darmwand im Bereich des Dickdarms sehr dünn ist. Auch hier wurde darauf geachtet, daß die Dehnungsmeßstreifen genügend Abstand zur Bauchwand hatten, um bei der Motilitätsmessung Bewegungsartefakte zu vermeiden.

### *Ausleitung der Kabel*

Die Kabelenden der implantierten Dehnungsmeßstreifen wurden durch einen kleinen Schnitt rechts lateral der Linea alba durch Peritoneum und Bauchmuskulatur ausgeleitet. Anschließend wurden Peritoneum und Bauchmuskulatur der Laparatomie mit einer fortlaufenden Naht (3/0 Faden Ethilon II, Fa. Ethicon) verschlossen. Unter Zuhilfenahme eines Trokars wurden die Kabel subkutan zwischen den Schulterblättern ausgeleitet. Dann wurde der Hautschnitt am Bauch ebenfalls durch eine fortlaufende Naht (3/0 Faden Ethilon II, Fa. Ethicon) verschlossen.

Die Kabel der DMS wurden an der Austrittsstelle zwischen den Schulterblättern mit einem 3/0 Faden (Ethilon II, Fa. Ethicon) an der Haut fixiert, um einen Kabelzug auf die Dehnungsmeßstreifen zu verhindern.

Verstaut wurden die Kabel im Ledertäschchen, welches durch vier Einzelknopfnähte an der Rückenhaut aufgenäht wurde (3/0 Faden Ethilon II, Fa. Ethicon). Die Fäden wurden mit etwas Abstand zum Fell geknotet, um die Bewegungsfreiheit der Tiere nicht zu beeinträchtigen und den Tieren ihre zusammengekauerte Schlafposition zu ermöglichen.

Die gesamte Operationsdauer betrug ca. 45 Minuten. Im Anschluß an die Operation hatten die Tiere wieder freien Zugang zu Futter und Wasser.

## **2.3 Versuchsaufbau**

### **2.3.1 Registrierung der Motilität**

Für die Motilitätsmessung wurden die Tiere in kleine Käfige aus Metallstäben (Bollman-Käfige) gesetzt, die ein freies Herumlaufen der Tiere verhinderten. Hierdurch lassen sich Bewegungsartefakte weitgehend vermeiden.

Vor Versuchsbeginn wurden die Kabel der DMS an eine Wheatstone-Brücke (2100 System, Fa. Measurements Group) angeschlossen. An dieser Messbrücke können bis zu 6 DMS gleichzeitig angeschlossen werden. An die DMS wurde eine Spannung von vier Volt angelegt, das registrierte Signal wurde 2000-fach verstärkt. Das verstärkte analoge Signal wurde über eine Analog-

Digital-Wandler-Karte (A/D 1216 [PC] E, Fa. Contec Microelectronics, San Jose, CA, USA) digitalisiert und mittels eines Personalcomputers registriert. Mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms (Intestinal Data Acquisition and Analysis, Version 3.40.15, Fa. Standard Instruments, Karlsruhe) wurden die Motilitätskurven auf einem Bildschirm sichtbar gemacht. Dasselbe Programm diente später auch zur Auswertung der Kurven. Während der Aufzeichnung wurde das Signal zusätzlich als Kurve von einem Mehr-Kanal-Schreiber (Data Acquisition Recorder BD 300, Fa. Kipp & Zonen, Delft, Niederlande) auf Papier aufgezeichnet.

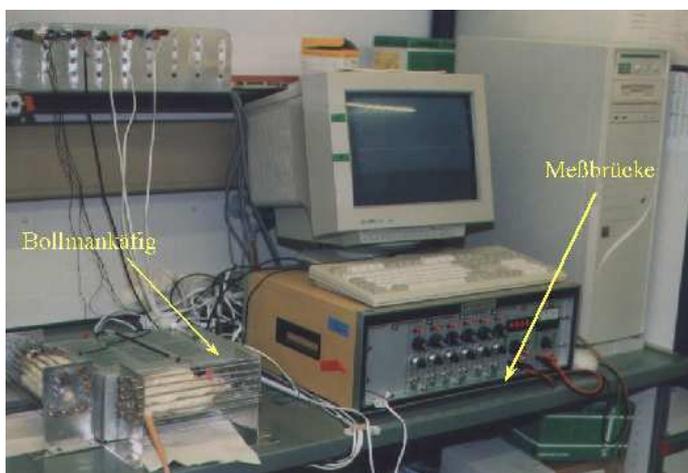


Abbildung 11: Messplatz und Ratten im Bollman-Käfig während der Messung.

### 2.3.2 Ileus-Modell

Die Induktion des Ileus wurde mit Hilfe eines abdominalen Eingriffs und Manipulation des Coecums durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein etabliertes Ileus-Modell (Huge et al., 1998b). Zunächst wurden die Tiere mit Enfluran (Ethrane, Fa. Abbott GmbH, Wiesbaden) in einem geschlossenen Glastopf betäubt. Unter kontinuierlicher Inhalationsnarkose wurde eine mediane Unterbauchlaparatomie durchgeführt und mit zwei sterilen, angefeuchteten Watteträgern das Coecum aufgesucht. Dieses wurde vor die Bauchdecke

gezogen und in eine mit 0,9%iger NaCl-Lösung getränkte sterile Kompresse eingeschlagen. Anschließend wurde das Coecum 5 Minuten mit mäßigem Druck zwischen Daumen und Zeigefinger geknetet. Das Coecum wurde in das Abdomen zurückverlagert und die Laparatomie zweireihig fortlaufend verschlossen (3/0 Faden, Ethilon II, Fa. Ethicon). Die Operation dauerte vom Hautschnitt bis zum Ende der Hautnaht  $15 \pm 1$  Minuten. Ca. 2 Minuten nach dem Eingriff waren die Tiere wieder wach, die Motilität wurde kontinuierlich vor, während und nach der Operation aufgezeichnet.

### **2.3.3 Registrierung von Futteraufnahme und Defäkation**

Nach Abschluß der Motilitätsmessung wurden die Ratten in einen sauberen Käfig mit abgewogener Futtermenge gesetzt. Im Käfig saßen die Tiere auf einem Metallgitter, wodurch die Aufnahme von Einstreu und Koprophagie verhindert werden kann. Gleichzeitig konnten die Futterstückchen, welche durch das Gitter fielen, gewogen werden. 20 Stunden später wurde die Futteraufnahme berechnet (Aufnahme Futter [g] - verstreutes Futter [g]), sowie Anzahl und Gewicht der ausgeschiedenen Stuhlpellets gemessen.

### **2.3.4 VIP-Rezeptorantagonist (VIP-RA) und Kontroll-Lösung**

Untersucht wurde der Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (D-P-Chloro-Phe6, Leu17-VIP, Fa. Sigma Chemical Co., St.Louis, MO, USA) auf die Motilität des Gastrointestinaltraktes. Der VIP-RA wurde in Form eines weißen lyophilisierten Puders in einem Glasfläschchen geliefert. Das spezifische Gewicht von VIP-RA beträgt 3342,2 g/mol. Direkt nach der Lieferung wurde der gesamte Inhalt des Fläschchens (250 µg) in 7,48 ml 0,9%- NaCl-Lösung aufgelöst, entsprechend einer Konzentration von 10 nmol/ml. Von dieser Lösung wurden jeweils 0,4 ml in einzelne Eppendorfhütchen abpipettiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  während der gesamten Versuchsdauer gelagert. An den einzelnen Versuchstagen wurde nur die benötigte Menge an VIP-RA-Lösung aufgetaut.

Die applizierte Menge betrug 1 ml/kg KG, wurde nicht der gesamte Inhalt eines Eppendorfhütchens verwendet, so wurde der Rest der Lösung verworfen.

Die Dosis, in der VIP-RA verabreicht wurde betrug 10 nmol/kg KG, eine 250 g schwere Ratte bekam damit z.B. 0,25 ml der VIP-RA-Lösung 30 Minuten vor Beginn der Ileusinduktion intraperitoneal injiziert.

Um den alleinigen Einfluß des Lösungsmittels (NaCl 0,9%) zu untersuchen, wurde dieses ebenfalls in der Dosis von 1 ml/kg intraperitoneal injiziert (Kontrollgruppe).

## **2.4 Versuchsdurchführung**

Die Motilitätsmessungen begannen zwei Tage nach Implantation der Dehnungsmeßstreifen. Vor Beginn der Messung saßen die Tiere über Nacht 16 Stunden nüchtern auf einem Metallgitter, um orale Streuaufnahme oder Koprophagie zu verhindern. Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser.

Es wurden jeweils zwei Tiere parallel gemessen, eines mit intraperitoneal appliziertem VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) und eines mit Lösungsmittel. Nachdem die Ratten in den Bollmankäfig gesetzt und an die Wheatstone Brücke angeschlossen waren, wurde zunächst die Ausgangsmotilität für 30 Minuten registriert. Anschließend wurde den Tieren entweder die Kontroll-Lösung oder der VIP-RA intraperitoneal injiziert und die Motilität für weitere 30 Minuten aufgezeichnet. Der Zeitpunkt der Injektion wurde auf der Messkurve durch einen elektronischen Marker gekennzeichnet. Nach weiteren 30 Minuten wurden die Tiere kurz von der Messbrücke diskonnektiert, um sie aus dem Bollmankäfig herauszunehmen und in einem geschlossenen Glastopf mit Enfluran zu betäuben. Sobald die Tiere narkotisiert waren, wurden die Kabel der Dehnungsmeßstreifen wieder an die Messbrücke angeschlossen, um die Motilität auch während der Operation aufzuzeichnen. Während der gesamten Operation wurde die Narkose mittels einer mit Enfluran getränkten Kompresse, die in einer leeren 20 ml Spritze vor die Schnauze des Tieres gelegt wurde, aufrechterhalten. Beginn und Ende der Operation wurden in der Messkurve wiederum mit einem Marker gekennzeichnet. Das Ileus-Modell wurde wie oben beschrieben durchgeführt (siehe 2.3.2). Im Anschluß an die Operation wurde

die Motilität für weitere 120 Minuten registriert. Zusammengenommen wurde demnach ab Beginn der Operation die Motilität für 135 Minuten registriert (s. Abbildung 12).

Nach Versuchsende wurden die Tiere wieder in saubere Käfige gesetzt, am nächsten Morgen erfolgte nach 20 Stunden die Messung der Futtermittelaufnahme und der Defäkation (s. 2.3.3.). Der Versuch wurde dann durch eine Überdosierung mit Enfluran beendet. Die Dehnungsmeßstreifen wurden nach dem Tod des Tieres entnommen und, sofern technisch nach Widerstandsmessung intakt, wieder verwendet.

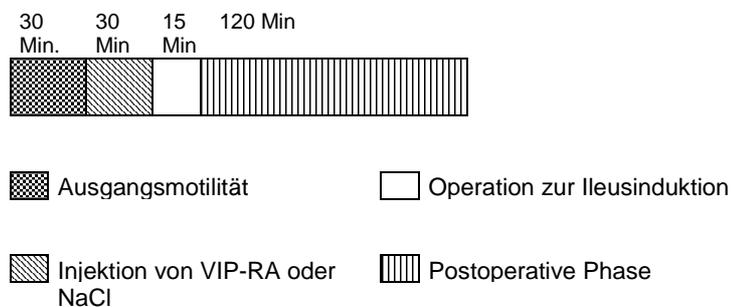


Abbildung 12: Zeitschema der Motilitätsmessung.

## 2.5 Auswertung der Motilitätskurven

Ausgewertet wurden die Motilitätskurven mit dem Computerprogramm IDAA (Intestinal Data Acquisition and Analysis) in der Version 3.40.15 (Fa. Standard Instruments, Karlsruhe), entwickelt von Karaus und Wienbeck. Dieses Programm erlaubt das Aufzeichnen, Darstellen und Analysieren von Motilitätskurven. Ausgewertet wurde die Fläche unter der Kurve der Kontraktionen von Magen, Dünndarm oder Kolon, die als Long Duration Contractions (LDCs, s.2.5.1.2.) bezeichnet wurden. Diese Fläche unter der Kurve wurde als Motilitätsindex (MI) bezeichnet. Zusätzlich wurden die Anzahl der Kontraktionen pro fünf Minuten (Kontraktionsfrequenz), die Fläche unter den einzelnen Kontraktionen, sowie die mittlere Amplitude der einzelnen Kontraktionen berechnet und ausgewertet.

### **2.5.1 Auswertung der Rohdaten mit IDAA**

Die Originalkurven enthielten Artefakte, welche zum Beispiel durch die Atmung oder Bewegungen der Ratten ausgelöst wurden. Zusätzlich traten bei den Messungen über längere Zeiträume Grundlinienschwankungen auf, die durch elektronischen Drift verursacht werden, da derartige Veränderungen linear verlaufen und eine biologische Ursache damit unwahrscheinlich ist. Diese Artefakte wurden von IDAA durch mehrere hintereinandergeschaltete Bearbeitungsschritte eliminiert, so daß am Ende nur die tatsächlichen Kontraktionen in korrekter Größe erfasst wurden.

#### *Grundlinienkorrektur*

Grundlinienkorrekturen waren notwendig, da bei den Messungen geringe Schwankungen der Grundlinie auftraten (s.2.5.1). Durch die Grundlinienkorrektur wurde für alle Kontraktionen eine gemeinsame Grundlinie errechnet.

#### *Trennung der Frequenzkomponenten*

IDAA unterscheidet drei Frequenzkomponenten:

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

Die Trennung erfolgte rechnerisch durch das Programm IDAA, wobei hier auf eine genaue mathematische Darstellung der Berechnung verzichtet wird. Sie kann im Handbuch zu IDAA (Version 3.3) nachgelesen werden. Entscheidend für die Auswertung waren die LDCs, die den tatsächlichen Kontraktionen im Magen-Darm-Trakt entsprechen.

#### *Erkennen von Kontraktionen*

Der Dehnungsmeßstreifen besteht aus zwei in Reihe geschalteten Widerständen. Bei einer Krümmung des Meßstreifens ändert sich das Spannungspotential des Gesamtwiderstandes. Nach dem Nullabgleich an der Wheatstone-Brücke wird die Krümmung des DMS, hervorgerufen durch die

Kontraktionen von Magen, Dünndarm oder Kolon, von der Brücke als Spannungsänderung registriert. Diese Spannungsänderung wurde verstärkt und in der Einheit Millivolt (mV) als digitales Signal an den PC übermittelt. Eine Zunahme des mV-Wertes entsprach dem Beginn einer Kontraktion.

Um als Kontraktionen erkannt zu werden, mußte der Messwert innerhalb von 500 Millisekunden (ms) kontinuierlich ansteigen. Der Beginn dieses Anstiegs wurde dann als Beginn einer Kontraktion gewertet. Danach wurde nach einem erneuten Anstieg gesucht. Nach dem Beginn der nächsten Kontraktion folgte IDAA ab diesem Anstieg den Daten in umgekehrter Richtung. Wenn die Messwerte innerhalb einer Periode von 300 ms in der umgekehrten Richtung stiegen, wurde der Anfang dieses Anstiegs in umgekehrter Richtung als Ende der zuerst betrachteten Kontraktion festgelegt. Wenn alle Kontraktionen auf diese Weise gefunden wurden, setzte das Programm alle Messwerte, die nicht einer Kontraktion entsprachen, auf Null.

#### *Elimination von Artefakten*

Alle Kontraktionen, deren Dauer kürzer als 3 Sekunden oder länger als 20 Sekunden waren, wurden eliminiert. Ebenso wurden Kurvenschwankungen entfernt, deren größte Amplitude kleiner als 0,3 mV war. Die auf diese Art ausgeschlossenen Messwerte wurden ebenfalls auf Null gesetzt.

#### *Kontrolle der Auswertung*

IDAA bietet die Möglichkeit, die einzelnen Schritte der Auswertung in einer Grafik sichtbar zu machen. Somit kann visuell kontrolliert werden, ob eine sinnvolle Kurvenanalyse vorliegt.

Die Darstellung der wichtigsten Kanäle entspricht dabei folgenden Auswertungsschritten:

Kanal 0 Rohdaten, ohne jede Veränderung

Kanal 3 Tonische Komponente nach Grundlinienkorrektur

Kanal 5 LDC-Komponente nach Grundlinienkorrektur

Kanal 6 LDC-Komponente nach dem Finden aller möglichen Kontraktionen

Kanal 7 LDC-Komponente nach der Elimination von Artefakten

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

Unterteilt wurden die Daten in 30 Minuten Ausgangsmotilität, 30 Minuten Motilität nach der Injektion von VIP-RA bzw. Kontrollsubstanz, 15 Minuten Operation, sowie 120 Minuten postoperative Motilität.

### **2.5.2 Analyse des postoperativen Ileus**

Ausgewertet wurde die Gesamtkurve in 5-Minuten-Abschnitten. Die Ausgangsmotilität (Baseline) wurde als Mittelwert von sechs 5-Minuten-Abschnitten 100% gleichgesetzt. Dadurch wurde die methodisch bedingte Streubreite der Messwerte reduziert, da jedes Tier als seine eigene Kontrolle diente. Die Auswertung der folgenden Abschnitte erfolgte in Relation zur Ausgangsmotilität.

Nach der Injektion von VIP-RA bzw. Kontrollsubstanz wurde der Mittelwert aus jeweils drei 5-Minuten-Abschnitten der Motilität mit dem Mittelwert der Ausgangsmotilität verglichen.

Ab Beginn der Operation ( $t_0$ ) wurden ebenfalls drei 5-Minuten-Abschnitte zu einem 15-Minuten-Intervall zusammengefaßt und in Relation zur Ausgangsmotilität gesetzt (intraoperative Motilität). Ebenso konnten im postoperativen Verlauf acht weitere 15-Minuten-Intervalle mit der Ausgangsmotilität verglichen werden (postoperative Motilität).

## **2.6 Statistik**

Zur statistischen Auswertung der gastrointestinalen Motilität wurden die 5-Minuten-Intervalle in Relation zur Ausgangsmotilität (= 100%) herangezogen. Die Baseline-Motilität bestand aus sechs 5-Minuten-Intervallen (= 30 Minuten), der Durchschnittswert dieser 30 Minuten wurde 100% gleichgesetzt. Alle nachfolgenden Motilitätswerte wurden in Relation zu diesem Wert berechnet. Angegeben wurde jeweils der Mittelwert  $\pm$  SEM (standard error of the mean, Standardabweichung des Mittelwerts).

Berechnet wurden der Motilitätsindex als Fläche unter der Kurve und die Kontraktionsfrequenz (Anzahl der Kontraktionen pro 5 Minuten).

Verglichen wurde die Motilität nach Behandlung mit VIP-RA oder Kontrolllösung. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem ANOVA-Test ermittelt. Ergab sich aufgrund von Ausreißern eine große Streubreite der Werte, so wurde der Median der Werte, welcher stets bei der Berechnung der Signifikanz berücksichtigt wurde, zusätzlich angegeben. Bei Vergleichen der Motilität innerhalb einer Gruppe (Ausgangsmotilität versus Substanzgabe) wurde ebenfalls der ANOVA-Test verwendet.

Zur statistischen Auswertung der Futter- und Kotmessung wurde von je 16 Tieren der Mittelwert  $\pm$  SEM berechnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (VIP-RA versus Kontrolllösung) wurden mit Hilfe des zweiseitigen ungepaarten Student's t-Test bestimmt.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% ( $p < 0,05$ ) für das Zutreffen der Nullhypothese wurde als signifikant gewertet.

Alle Berechnungen der Mittelwerte und der Diagrammdarstellung erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel `97 (Microsoft Corporation, USA). Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SigmaStat (Microsoft Corporation, USA).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Aufzeichnung von Magen-, Dünn- und Dickdarmmotilität

Die Tiere zeigten unter Ruhebedingungen Kontraktionsmuster wie sie bei Ratten zu erwarten sind (s. Abbildungen 13-15).

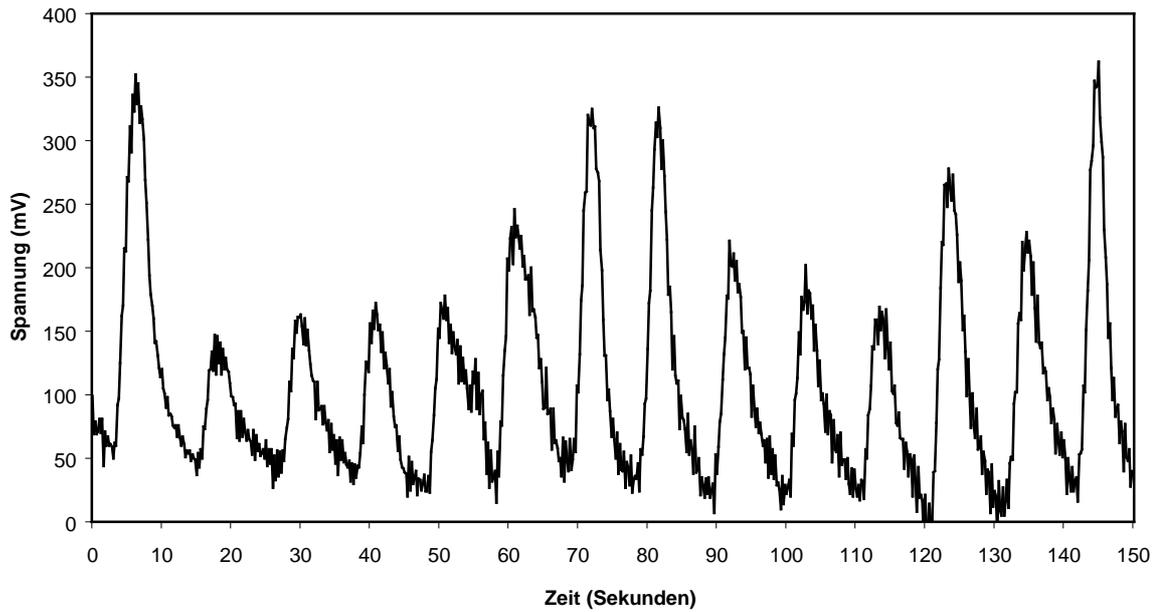


Abbildung 13: Magenmotilität.

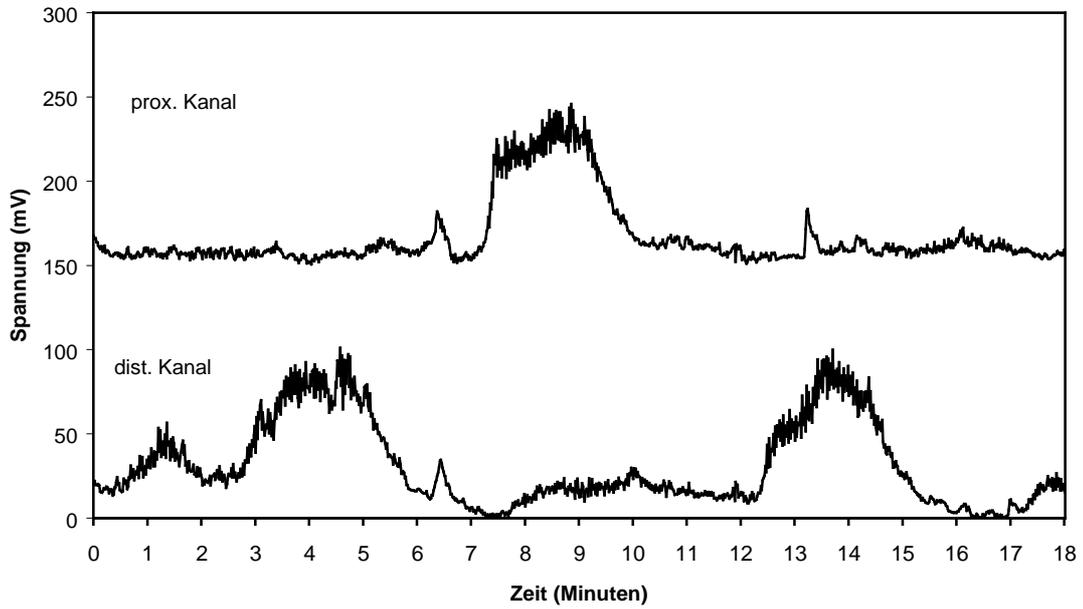


Abbildung 14: Dünndarmmotilität.

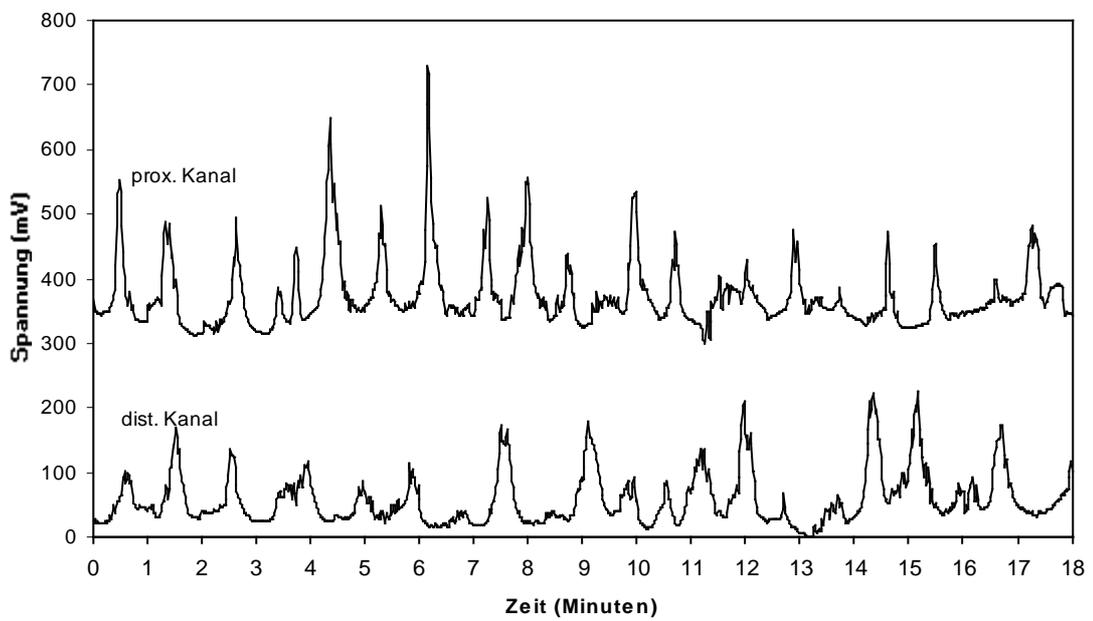


Abbildung 15: Dickdarmmotilität.

## **3.2 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) auf die Magenmotilität**

### **3.2.1 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten auf die Magenmotilität unter Ruhebedingungen**

Die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) oder der Kontrolllösung (NaCl 0,9%, Vehikel) bereitete den Tieren keine Schmerzen, ihr Verhalten war während und nach der Injektion völlig unauffällig.

In den ersten 15 Minuten nach intraperitonealer Gabe von VIP-RA (n=6) war der Magenmotilitätsindex auf  $93\pm 9\%$  im Vergleich zur Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ) verringert, 15-30 Minuten nach der Injektion von VIP-RA sank der Magenmotilitätsindex auf  $79\pm 7\%$ . Hierbei ergab sich jedoch bei der repetitiven Testung keine signifikante Differenz im Vergleich zur Ausgangsmotilität. Bei den Tieren der Kontrollgruppe (n=6) veränderte sich die Motilität nach der Injektion von Vehikelsubstanz nicht signifikant. So lag der Motilitätsindex in den ersten 15 Minuten nach der Injektion bei  $99\pm 6\%$ , 15-30 Minuten nach der Injektion bei  $116\pm 17\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 4\%$ ). Im Vergleich lag nach der Injektion der Kontrollsubstanz der Motilitätsindex tendenziell höher als nach Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten ( $p=0,052$ ).

Die Kontraktionsfrequenz zeigte weder durch die Injektion von VIP-RA noch durch die Injektion der Vehikellösung signifikante Veränderungen. Die Ausgangsfrequenz der Magenkontraktionen lag in der VIP-RA-Gruppe bei  $35\pm 1$  Kontraktionen pro 5 Minuten. 0-15 Minuten nach der Injektion des VIP-RA wurde ebenfalls eine Kontraktionsfrequenz von  $35\pm 1$  pro 5 Minuten registriert. 15-30 Minuten nach der Injektion des VIP-RA zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg der Kontraktionsfrequenz auf  $36\pm 2$  pro 5 Minuten. Auch in der Kontrollgruppe ergab sich durch die Injektion der Vehikelsubstanz keine signifikante Änderung der Kontraktionsfrequenz. Es wurde eine Ausgangsfrequenz von  $28\pm 2$  pro 5 Minuten registriert. Ebenso blieb auch hier in den ersten 15 Minuten nach der Injektion der Vehikelsubstanz die Kontraktionsfrequenz konstant mit  $28\pm 2$  pro 5 Minuten meßbar. 15-30 Minuten

nach der Injektion zeigte sich eine Kontraktionsfrequenz von  $26\pm 2$  pro 5 Minuten.

### **3.2.2 Einfluss des VIP-Rezeptorantagonisten auf die postoperative Magenmotilität.**

Intraoperativ unterschied sich die Hemmung der Magenmotilität nicht wesentlich zwischen den mit VIP-RA und den mit Vehikel behandelten Tieren. So lag der Motilitätsindex nach Beendigung der 15-minütigen Operation in der VIP-RA-Gruppe bei  $57\pm 7\%$  und in der Kontrollgruppe bei  $47\pm 5\%$  der Ausgangsmotilität (VIP-RA:  $100\pm 5\%$ , Vehikel:  $100\pm 4\%$ ).

Postoperativ war die Magenmotilität nach der Vorbehandlung mit dem VIP-Rezeptorantagonisten jedoch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) gesteigert im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten Tieren (s. Abbildung 16). Bereits 45 Minuten nach Ileusinduktion lag der Magenmotilitätsindex in der VIP-RA-Gruppe mit  $98\pm 8\%$  in Höhe der Ausgangsmotilität. 60-120 Minuten nach der Operation wurde hier ein Motilitätsindex von  $101\pm 8\%$  registriert. In der Vehikelgruppe erholte sich die Hemmung der Magenmotilität in der gesamten Zeit der postoperativen Messung nicht. So lag der Motilitätsindex 0-60 Minuten postoperativ bei  $62\pm 5\%$  der Ausgangsmotilität und 60-120 Minuten nach Beendigung der Operation bei  $67\pm 6\%$ .

Im gesamten postoperativen 120-Minuten-Intervall ergab sich in der VIP-RA-Gruppe ein Motilitätsindex von  $93\pm 5\%$  der Ausgangsmotilität und in der Kontrollgruppe ein Motilitätsindex von  $65\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität. Hierbei ergab sich eine hochsignifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ).

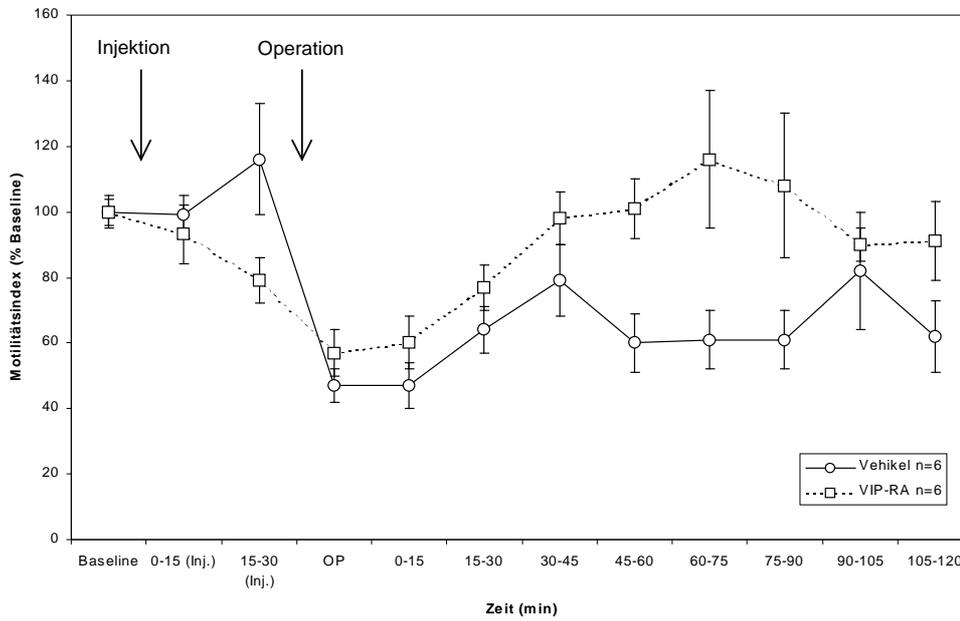


Abbildung 16: Motilitätsindex Magen; nach Aufzeichnung der Ausgangsmotilität für 30 Minuten wurden Vehikel oder VIP-RA i.p. injiziert. Nach weiteren 30 Minuten erfolgte die Operation (Dauer 15 Minuten), sowie daran anschließend die Aufzeichnung der Motilität für weitere 120 Minuten.

Die Kontraktionsfrequenz des Magens wurde weder durch VIP-RA- noch durch Vehikelgabe prä- oder postoperativ signifikant beeinflusst. Per Zufall wiesen die Tiere, die VIP-RA erhielten, eine höhere Magenkontraktionsfrequenz bereits unter Ruhebedingungen auf.

	<b>Kontrolle</b>	<b>VIP-RA</b>
Baseline	28±2	35±1
0-15 (Inj.)	28±2	35±1
15-30 (Inj.)	26±2	36±2
OP	30±4	40±4
0-15	28±4	37±4
15-30	29±3	34±3
30-45	30±2	33±2
45-60	33±3	34±2
60-75	29±3	34±3
75-90	28±3	34±2
90-105	28±3	36±2
105-120	25±3	31±2

Tabelle 3: Kontraktionsfrequenz des Magens. Einfluß von VIP-RA- oder Vehikelinjektion auf die Kontraktionsfrequenz des Magens (n=6 pro Gruppe). Die Frequenz ist als Anzahl der Kontraktionen / 5min ± SEM angegeben.

### **3.3 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) auf die Dünndarmmotilität**

#### **3.3.1 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten auf die Dünndarmmotilität unter Ruhebedingungen**

In den ersten 15 Minuten nach der intraperitonealen Injektion von VIP-RA (n=5) lag der Dünndarmmotilitätsindex bei  $100\pm 11\%$  im Vergleich zur Ausgangsmotilität ( $100\pm 8\%$ ). 15-30 Minuten nach der Injektion stieg der Darmmotilitätsindex nicht signifikant auf  $115\pm 15\%$  im Vergleich zur Ausgangsmotilität an. In der Kontrollgruppe (n=5) war 0-15 Minuten nach Injektion des Vehikels ein Motilitätsindex von  $100\pm 13\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 8\%$ ) zu verzeichnen. 15-30 Minuten nach der Injektion war der Motilitätsindex nicht signifikant auf  $126\pm 12\%$  der Ausgangsmotilität gestiegen.

Die Kontraktionsfrequenz des Darms sank in den ersten 15 Minuten nach der Injektion von VIP-RA nicht signifikant von  $90\pm 9$  Kontraktionen pro 5 Minuten auf  $80\pm 12$  Kontraktionen pro 5 Minuten ab, 15-30 Minuten nach der Injektion zeigte sich eine Kontraktionsfrequenz von  $81\pm 10$  Kontraktionen pro 5 Minuten. 0-15 Minuten nach der Injektion des Vehikels wurde ein nicht signifikanter Abfall der Kontraktionsfrequenz von  $93\pm 8$  auf  $91\pm 13$  Kontraktionen pro 5 Minuten registriert, 15-30 Minuten nach der Injektion von Vehikel war die Kontraktionsfrequenz nicht signifikant auf  $103\pm 11$  Kontraktionen pro 5 Minuten angestiegen.

#### **3.3.2 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten auf die postoperative Dünndarmmotilität**

Intraoperativ fiel der Dünndarmmotilitätsindex in der VIP-RA-Gruppe auf  $76\pm 10\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 8\%$ ) ab. In der Kontrollgruppe war die Motilität intraoperativ auf  $94\pm 14\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 8\%$ ) gefallen, fiel jedoch im anschließenden 15-Minuten-Intervall weiter auf  $59\pm 7\%$  ab.

In beiden Gruppen lag während der gesamten postoperativen Messzeit eine Hemmung der Dünndarmmotilität vor (s. Abbildung 17). So wurde in den ersten 60 Minuten postoperativ in der VIP-RA-Gruppe ein Motilitätsindex von  $47\pm 6\%$  der Ausgangsmotilität registriert. 60-120 Minuten postoperativ lag der Motilitätsindex in dieser Gruppe bei  $38\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität. Bei den mit Vehikel behandelten Tieren zeigte sich in der ersten postoperativen Stunde ein Dünndarmmotilitätsindex von  $43\pm 3\%$  der Ausgangsmotilität, in der zweiten postoperativen Stunde wurde ein Motilitätsindex von  $39\pm 2\%$  aufgezeichnet. Somit ergab sich durch die Gabe von VIP-RA in der ersten postoperativen Stunde keine signifikante Beeinflussung der Dünndarmmotilität. Bei der Berechnung der Signifikanz in der zweiten postoperativen Stunde ergab sich jedoch aufgrund von Ausreißern eine signifikante Differenz ( $p=0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen. Hier lag der Median des Motilitätsindex in der VIP-RA-Gruppe mit  $25\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit einem Median des Motilitätsindex von  $40\pm 2\%$  der Ausgangsmotilität.

Im gesamten postoperativen 120-Minuten-Intervall ergab sich in der VIP-RA-Gruppe ein Median des Motilitätsindex von  $30\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität und in der Kontrollgruppe ein Median des Motilitätsindex von  $39\pm 2\%$  der Ausgangsmotilität. Hierbei ergab sich aufgrund der Ausreißer eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen ( $p<0,05$ ).

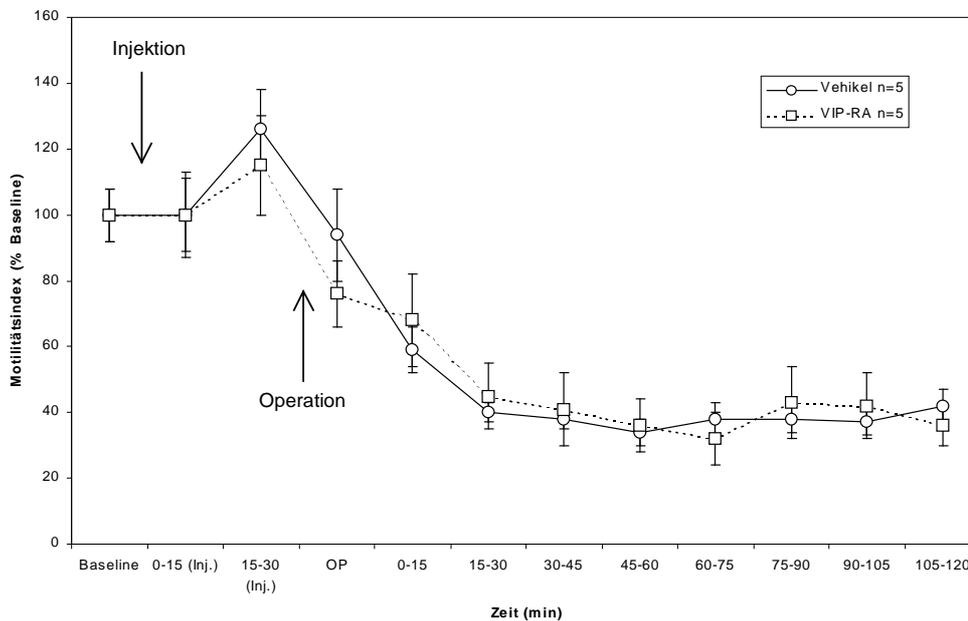


Abbildung 17: Motilitätsindex Dünndarm; nach Aufzeichnung der Ausgangsmotilität für 30 Minuten wurden Vehikel oder VIP-RA i.p. injiziert. Nach weiteren 30 Minuten erfolgte die Operation (Dauer 15 Minuten), sowie daran anschließend die Aufzeichnung der Motilität für weitere 120 Minuten. Angegeben sind die Mittelwerte des Motilitätsindex.

Ebenso sank die Kontraktionsfrequenz des Dünndarms durch die Operation in beiden Gruppen ab und erholte sich während der postoperativen Messzeit nicht. Tendenziell lag nach VIP-RA-Behandlung eine etwas niedrigere Kontraktionsfrequenz vor als in der Kontrollgruppe; dies war im Vergleich jedoch nicht signifikant different.

	Kontrolle	VIP-RA
Baseline	93±8	90±9
0-15 (Inj.)	91±13	80±12
15-30 (Inj.)	103±11	81±10
OP	71±8	55±7
0-15	64±8	51±7
15-30	52±8	45±8
30-45	54±9	42±9
45-60	49±9	38±8
60-75	50±8	32±6
75-90	54±7	39±7
90-105	48±8	42±7
105-120	51±9	40±7

Tabelle 4: Kontraktionsfrequenz des Dünndarms. Einfluß von VIP-RA- oder Vehikelinjektion auf die Kontraktionsfrequenz des Dünndarms (n=5 pro Gruppe). Die Frequenz ist als Anzahl der Kontraktionen / 5min ± SEM angegeben.

### **3.3.3 Registrierung der postoperativen Phase III-Motilität im Bereich des Dünndarms**

Das für den Dünndarm typische interdigestive Motilitätsmuster mit regelmäßig wiederkehrenden kräftigen Kontraktionen, genannt Phase III, konnte präoperativ regelmäßig sowohl bei den Tieren der VIP-RA- als auch bei den Tieren der Kontrollgruppe aufgezeichnet werden. Hierbei lag die durchschnittliche Dauer einer Phase III in der VIP-RA-Gruppe bei  $384 \pm 115$  Sekunden und in der Kontrollgruppe bei  $208 \pm 26$  Sekunden. Über eine Stunde gerechnet kam es in der VIP-RA-Gruppe zu durchschnittlich  $5,6 \pm 1,0$  Phasen III und in der Kontrollgruppe zu durchschnittlich  $6,8 \pm 1,4$  Phasen III.

Postoperativ kam es lediglich bei einem einzelnen Tier der VIP-RA-Gruppe 33 Minuten nach Beendigung der Operation zum Wiederauftreten von Phasen III, die Frequenz betrug 6 pro Stunde, die durchschnittliche Dauer der Phasen III betrug  $169 \pm 23$  Sekunden. Bei allen weiteren Tieren beider Gruppen konnten im Rahmen der 120 Minuten dauernden postoperativen Messzeit keine regelmäßigen Kontraktionsmuster oder eine Wiederkehr der Phase III beobachtet werden.

### **3.4 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten (VIP-RA) auf die Kolonmotilität**

#### **3.4.1 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten auf die Kolonmotilität unter Ruhebedingungen**

Die Injektionen von VIP-RA (n=5) und Vehikellösung (n=5) ergaben keine signifikanten Veränderungen des Kolonmotilitätsindex. So lag der Kolonmotilitätsindex in den ersten 15 Minuten nach der Injektion von VIP-RA bei  $96\pm 9\%$  und 15-30 Minuten nach Injektion bei  $108\pm 9\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ). In der Kontrollgruppe lag der Motilitätsindex 0-15 Minuten nach der Vehikelinjektion bei  $105\pm 5\%$ , 15-30 lag er bei  $103\pm 9\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ).

Auch die Kontraktionsfrequenz des Kolons veränderte sich nach VIP-RA- oder Vehikelergabe nicht signifikant. Bei einer Ausgangsfrequenz von  $8\pm 0,6$  Kontraktionen pro 5 Minuten zeigte sich im ersten 15-Minutenintervall nach der Injektion von VIP-RA eine Kontraktionsfrequenz von  $7\pm 0,9$  pro 5 Minuten, 15-30 Minuten nach Injektion wurde eine Kontraktionsfrequenz von  $7\pm 0,4$  pro 5 Minuten registriert. Eine Ausgangskontraktionsfrequenz von  $7\pm 0,4$  Kontraktionen pro 5 Minuten in der Kontrollgruppe blieb sowohl im ersten 15-Minutenintervall ( $7\pm 0,7$ ), wie auch im zweiten 15-Minutenintervall ( $7\pm 0,4$ ) konstant messbar.

#### **3.4.2 Einfluß des VIP-Rezeptorantagonisten auf die postoperative Kolonmotilität**

Sowohl in der VIP-RA- als auch in der Kontrollgruppe nahm die Kolonmotilität intraoperativ stark ab. Bei den mit VIP-RA behandelten Tieren sank die Motilität im Laufe der 15-minütigen Operation auf  $89\pm 18\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ), in der Kontrollgruppe sogar auf  $48\pm 11\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ) ab.

Auch im weiteren Verlauf der anschließenden Motilitätsmessung lagen die Werte der VIP-RA-Gruppe stets etwas höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe (s. Abbildung 18). Im ersten 60-Minutenintervall postoperativ lag der Motilitätsindex der VIP-RA-Gruppe bei  $68\pm 6\%$  der Ausgangsmotilität. 60-120 Minuten nach Operationsende lag die Motilität bei den mit VIP-RA behandelten Tieren bei  $47\pm 4\%$ . Bei den Kontrolltieren war in der ersten postoperativen Stunde ein Motilitätsindex von  $58\pm 5\%$  und 60-120 Minuten nach der Operation ein Motilitätsindex von  $38\pm 3\%$  der Ausgangsmotilität zu verzeichnen. Hierbei ergab sich jedoch keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen.

Berechnete man die Motilität des gesamten 120-Minuten-Intervalls nach der Operation, so betrug der Motilitätsindex  $58\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität bei den Tieren der VIP-RA-Gruppe, bei den Tieren der Kontrollgruppe betrug der Motilitätsindex im postoperativen 120-Minuten-Intervall  $48\pm 3\%$  der Ausgangsmotilität. Somit lag keine signifikante Differenz der postoperativen Motilität zwischen den beiden Gruppen vor.

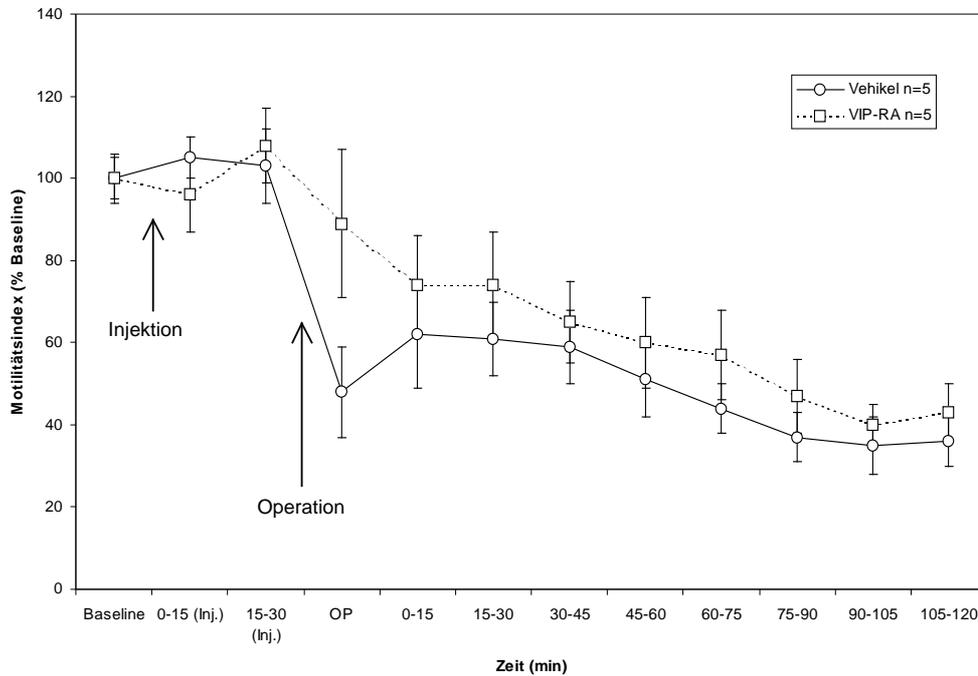


Abbildung 18: Motilitätsindex Kolon; nach Aufzeichnung der Ausgangsmotilität für 30 Minuten wurden Vehikel oder VIP-RA i.p. injiziert. Nach weiteren 30 Minuten erfolgte die Operation (Dauer 15 Minuten), sowie daran anschließend die Aufzeichnung der Motilität für weitere 120 Minuten.

Die Kontraktionsfrequenz des Kolons stieg in der Gruppe der mit VIP-RA behandelten Tiere bereits intraoperativ leicht an, fiel postoperativ jedoch wieder auf das Ausgangsniveau zurück. So lag in der VIP-RA-Gruppe bei einer Ausgangsfrequenz von  $8 \pm 0,6$  Kontraktionen pro 5 Minuten die Kontraktionsfrequenz im ersten postoperativen 60-Minuten-Intervall bei  $9 \pm 0,8$  Kontraktionen pro 5 Minuten und 60-120 Minuten bei  $6 \pm 0,4$  Kontraktionen pro 5 Minuten. In der Kontrollgruppe war die Kontraktionsfrequenz im Vergleich zur VIP-RA-Gruppe in beiden postoperativen Stunden signifikant ( $p < 0,05$ ) verringert und erholte sich auch während der gesamten postoperativen Messung nicht.

Sie lag bei einer Ausgangsfrequenz von  $7\pm 0,4$  Kontraktionen pro 5 Minuten im ersten Stunden-Intervall bei  $6\pm 0,3$  Kontraktionen pro 5 Minuten und 60-120 Minuten postoperativ bei  $4\pm 0,2$  Kontraktionen pro 5 Minuten.

In den gesamten 120 Minuten postoperativer Messung zeigte sich in der VIP-RA-Gruppe eine Kontraktionsfrequenz von  $7\pm 0,5$  Kontraktionen pro 5 Minuten und in der Kontrollgruppe eine Frequenz von  $5\pm 0,2$  pro 5 Minuten. Damit lag die postoperative Kontraktionsfrequenz über zwei Stunden in der VIP-RA-Gruppe hochsignifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ).

	<b>Kontrolle</b>	<b>VIP-RA</b>
Baseline	$7\pm 0,4$	$8\pm 0,6$
0-15 (Inj.)	$7\pm 0,7$	$7\pm 0,9$
15-30 (Inj)	$7\pm 0,4$	$7\pm 0,4$
OP	$6\pm 0,6$	$9\pm 1,7$
0-15	$6\pm 0,6$	$10\pm 2,1$
15-30	$6\pm 0,4$	$8\pm 1,4$
30-45	$5\pm 0,5$	$8\pm 1,2$
45-60	$5\pm 0,5$	$9\pm 1,3$
60-75	$5\pm 0,5$	$6\pm 0,8$
75-90	$5\pm 0,4$	$7\pm 1,1$
90-105	$4\pm 0,5$	$6\pm 0,7$
105-120	$4\pm 0,5$	$6\pm 0,9$

Tabelle 5: Kontraktionsfrequenz des Kolon. Einfluß von VIP-RA- oder Vehikelinjektion auf die Kontraktionsfrequenz des Kolons (n=5 pro Gruppe). Die Frequenz ist als Anzahl der Kontraktionen / 5min  $\pm$  SEM angegeben.

## **3.5 Registrierung der postoperativen Futteraufnahme und der Defäkation**

### **3.5.1 Durchschnittliche postoperative Futteraufnahme**

In den ersten 20 Stunden postoperativ lag die durchschnittliche Futteraufnahme bei den Tieren der Vehikelgruppe (n=16) bei  $36 \pm 7$  g/kg Körpergewicht. Bei den mit VIP-RA behandelten Tieren (n=16) betrug die durchschnittlich aufgenommene Futtermenge  $51 \pm 11$  g/kg Körpergewicht, lag damit jedoch aufgrund der hohen Streubreite der Werte nicht signifikant über der von der Kontrollgruppe aufgenommenen Menge.

### **3.5.2 Durchschnittliche postoperative Defäkationsmenge und Anzahl der Stuhlpellets**

Die Messung der Kotmenge und Anzahl der Stuhlpellets wurde als Absolutwert in die Auswertung der Daten genommen. Es wurde ein Mittelwert aus sämtlichen VIP-RA- bzw. Vehikeltieren berechnet.

Die von den Tieren durchschnittlich ausgeschiedene Kotmenge betrug in der Vehikelgruppe (n=16) nach 20 Stunden postoperativ  $4,57 \pm 1,24$  g bei einer Anzahl von  $16 \pm 4$  Stuhlpellets. In der VIP-RA-Gruppe (n=16) wurden durchschnittlich  $4,88 \pm 0,98$  g Kot bei  $27 \pm 6$  Pellets ausgeschieden. Somit lag bei den mit VIP-RA behandelten Tieren die postoperative Defäkationsmenge nicht signifikant höher als bei den Tieren der Vehikelgruppe.

### 3.6 Beantwortung der Fragen

1. Die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten führte im Bereich des Magens 0-15 Minuten ( $93\pm 9\%$ ) sowie 15-30 Minuten ( $79\pm 7\%$ ) nach der Injektion zu keiner signifikanten Veränderung des Motilitätsindex im Vergleich zur Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ).

Im Bereich des Dünndarms kam es durch die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten nach 0-15 Minuten zu keiner Veränderung des Motilitätsindex ( $100\pm 11\%$ ), 15-30 Minuten nach der Injektion zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg des Motilitätsindex auf  $115\pm 15\%$  der Ausgangsmotilität ( $100\pm 8\%$ ).

Im Dickdarmbereich kam es durch die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten weder 0-15 Minuten ( $96\pm 9\%$ ) noch 15-30 Minuten ( $108\pm 9\%$ ) nach der Injektion zu einer signifikanten Veränderung des Motilitätsindex im Vergleich zur Ausgangsmotilität ( $100\pm 5\%$ ).

2. Die intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten führte unter Ruhebedingungen im gesamten Gastrointestinaltrakt zu keiner signifikanten Veränderung der Kontraktionsfrequenz.

Diese blieb im Bereich des Magens bei einer Ausgangsfrequenz von  $35\pm 1$  Kontraktionen pro 5 Minuten in den ersten 15 Minuten nach der Injektion konstant messbar und stieg 15-30 Minuten nach der Injektion nicht signifikant auf  $36\pm 2$  Kontraktionen pro 5 Minuten an.

Im Bereich des Dünndarms fiel die Kontraktionsfrequenz nicht signifikant von  $90\pm 9$  Kontraktionen pro 5 Minuten in Ruhe auf  $80\pm 12$  Kontraktionen pro 5 Minuten ab, 15-30 Minuten lag sie bei  $81\pm 10$  Kontraktionen pro 5 Minuten.

Im Kolon fiel die Kontraktionsfrequenz nach der Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten nicht signifikant ab von  $8\pm 0,6$  auf  $7\pm 0,9$  Kontraktionen pro 5 Minuten in den ersten 15 Minuten und auf  $7\pm 0,4$  Kontraktionen pro 5 Minuten in den weiteren 15 Minuten.

3. Die präoperative intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten führte im Bereich des Magens im Vergleich zu den mit Kontrollsubstanz

vorbehandelten Tieren zu einer signifikanten Steigerung der postoperativen Motilität. So zeigte sich bereits 45 Minuten nach der Operation in der VIP-RA-Gruppe ein Motilitätsindex von  $98 \pm 8\%$  der Ausgangsmotilität ( $100 \pm 5\%$ ), wohingegen in der Kontrollgruppe der Motilitätsindex auch 60-120 Minuten postoperativ noch bei  $67 \pm 6\%$  der Ausgangsmotilität ( $100 \pm 4\%$ ) lag. Die Kontraktionsfrequenz des Magens wurde durch die Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten weder prä- noch postoperativ signifikant beeinflusst. Nach einer Ausgangsfrequenz von  $35 \pm 1$  Kontraktionen pro 5 Minuten wurde über die 120 Minuten postoperative Messzeit eine Kontraktionsfrequenz von  $34 \pm 1$  Kontraktionen pro 5 Minuten gemessen. Durch Zufall lag die Kontraktionsfrequenz der Tiere der Kontrollgruppe in der gesamten Messzeit, also auch präoperativ, niedriger als bei den Tieren der VIP-RA-Gruppe. Nach einer Ausgangsfrequenz von  $28 \pm 2$  Kontraktionen pro 5 Minuten zeigte sich hier in der postoperativen Messzeit eine Frequenz von  $29 \pm 1$  Kontraktionen pro 5 Minuten.

4. Im Bereich des Dünndarms führte die präoperative intraperitoneale Gabe des VIP-Rezeptorantagonisten zu keiner signifikanten Steigerung der postoperativen Motilität im Vergleich zu den Kontrolltieren. So lag der mittlere Motilitätsindex 0-120 Minuten postoperativ sowohl in der VIP-RA-Gruppe ( $43 \pm 4\%$ ), als auch in der Kontrollgruppe ( $41 \pm 2\%$ ) noch wesentlich unter der Ausgangsmotilität (VIP-RA:  $100 \pm 8\%$ , Vehikel:  $100 \pm 8\%$ ) Bei der Berechnung der Signifikanz ergab sich aufgrund weniger Ausreißer in der zweiten postoperativen Stunde eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. Dabei lag der Median des Motilitätsindex in der VIP-RA-Gruppe bei  $25 \pm 4\%$  der Ausgangsmotilität und in der Kontrollgruppe bei  $40 \pm 2\%$  der Ausgangsmotilität. Somit ergab sich in der VIP-RA-Gruppe postoperativ eine signifikant verminderte Motilität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die postoperative Kontraktionsfrequenz des Dünndarms wurde durch die präoperative Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten nicht signifikant beeinflusst im Vergleich zu den mit Vehikelsubstanz behandelten Tieren. Sie lag bei den mit VIP-RA behandelten Tieren nach einer

Ausgangsfrequenz von  $90 \pm 9$  Kontraktionen pro 5 Minuten in den 120 Minuten postoperativer Messzeit bei  $41 \pm 3$  Kontraktionen pro 5 Minuten, in der Kontrollgruppe bei einer postoperativen Frequenz von  $53 \pm 3$  Kontraktionen pro 5 Minuten nach einer Ausgangsfrequenz von  $93 \pm 8$  Kontraktionen pro 5 Minuten.

Ein Wiederauftreten des für den Dünndarm typischen Motilitätsmusters mit Phase III-Kontraktionen konnte postoperativ lediglich bei einem einzigen Tier der VIP-RA-Gruppe 33 Minuten nach Beendigung der Operation beobachtet werden. Bei allen weiteren Tieren beider Gruppen konnten im Rahmen der postoperativen Messzeit keine regelmäßigen Kontraktionsmuster beobachtet werden.

5. Im Bereich des Dickdarms kam es während der postoperativen Messzeit bei den mit VIP-Rezeptorantagonist vorbehandelten Tieren zu keiner signifikanten Steigerung des Motilitätsindex im Vergleich zu den Kontrolltieren. Der Motilitätsindex lag während der 120 Minuten dauernden postoperativen Messzeit bei den mit VIP-RA vorbehandelten Tieren bei  $58 \pm 4\%$  der Ausgangsmotilität ( $100 \pm 5\%$ ) und bei den Kontrolltieren bei  $48 \pm 3\%$  der Ausgangsmotilität ( $100 \pm 5\%$ ). Die postoperative Kontraktionsfrequenz des Kolons lag jedoch bei den mit VIP-RA vorbehandelten Tieren signifikant höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe. Nach einer Ausgangsfrequenz von  $8 \pm 0,6$  Kontraktionen pro 5 Minuten in der VIP-RA-Gruppe lag die Frequenz in den 120 Minuten postoperativer Messzeit bei  $7 \pm 0,5$  Kontraktionen pro 5 Minuten. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe nach einer Ausgangsfrequenz von  $7 \pm 0,4$  Kontraktionen pro 5 Minuten in der postoperativen Messzeit eine Frequenz von  $5 \pm 0,2$  Kontraktionen pro 5 Minuten.
6. Durch die präoperative Injektion des VIP-RA kam es zu einer nicht signifikant gesteigerten postoperativen Futteraufnahme bei den mit VIP-RA vorbehandelten Tieren im Vergleich zu den mit Kontrollsubstanz behandelten Tieren.

Auch die ausgeschiedene Stuhlmenge lag bei den mit VIP-Rezeptorantagonist vorbehandelten Tieren nicht signifikant höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe.

## 4 Diskussion

Der postoperative Ileus wird definiert als vorübergehende Hemmung der Motilität des Gastrointestinaltraktes vor allem nach abdominalchirurgischen Eingriffen. Im klinischen Bild wird er charakterisiert durch einen Mangel an Darmgeräuschen und eine gestörte Stuhlpassage. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Magenkrämpfe tragen zu den postoperativen Beschwerden bei. Hierdurch verzögert sich die Zeit bis zur regulären Nahrungsaufnahme und die Mobilisation, so daß sich damit auch die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes verlängert und die Behandlungskosten steigen (Holte und Kehlet, 2000).

Die pathophysiologischen Vorgänge des postoperativen Ileus sind allerdings bis heute nicht eindeutig geklärt und scheinen sich aus einer Vielzahl inhibitorischer somatoviszeraler und viszeroviszeraler Reflexe, verbunden mit der Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter zusammensetzen. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß an der Pathogenese des postoperativen Ileus neben inhibitorischen neuralen Reflexen auch inflammatorische Vorgänge beteiligt sind. Hierbei konnte nach chirurgischen Manipulationen eine massive Einwanderung von Leukozyten in intestinale Muskelschichten festgestellt werden (Kalff et al., 1998). Diese könnten zur Produktion von zusätzlichem NO führen, welches wiederum die Funktion der glatten Muskulatur des Darms beeinträchtigt und zu einer Hemmung der gastrointestinalen Motilität führt (Kalff et al., 2000). Ein Zusammenhang zwischen der inflammatorischen Leukozyteninfiltration und der VIP-abhängigen Komponente des postoperativen Ileus konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden sogar verminderte Spiegel von VIP beobachtet (Eysselein und Nast, 1991; Mazumdar und Das, 1992). Ein Mitwirken von VIP bei der Pathogenese des postoperativen Ileus wurde tierexperimentell schon zuvor vermutet (Espat et al., 1995).

Das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) ist als Mitglied der Sekretin-Familie ein aus 28 Aminosäuren bestehender Neurotransmitter des zentralen und

peripheren Nervensystems (Pandol et al., 1986). VIP enthaltende Neurone können unter anderem im zentralen Nervensystem, im Verdauungstrakt, im Urogenitaltrakt und in den Nebennieren gefunden werden (Fahrenkrug, 1979). Vor allem im gastrointestinalen System fungiert VIP als Neurotransmitter einer Vielzahl nicht-cholinерger, nicht-adrenerger autonomer Reflexe (Fahrenkrug, 1993). Lokalisiert in Nervenendigungen afferenter Nerven und in intrinsischen Nervenzellen der Darmwand wird es sowohl auf mechanische als auch auf chemische Reize freigesetzt (Fujimiya und Inui, 2000). Die Wirkung von VIP wird über spezifische membrangebundene Rezeptoren vermittelt (Fahrenkrug, 1993). Zu den Hauptwirkungen in der Peripherie zählen die Vasodilatation, die Relaxation der glatten Muskulatur und die Stimulation exokriner Drüsen, z.B. des Pankreas (Zudenigo und Lackovic, 1989). Im Gastrointestinaltrakt besitzt VIP einen inhibitorischen Effekt auf die Motilität und bewirkt somit eine Relaxation der Magen- und Darmwand (Grider und Rivier, 1990).

Ziel unserer Untersuchungen war nun, festzustellen, in welchem Maße sich der postoperative Ileus durch die präoperative Gabe eines VIP-Rezeptorantagonisten verhindern oder zumindest abschwächen läßt. Für den hierzu verwendeten, kommerziell erhältlichen VIP-Rezeptorantagonisten [4-Cl-D-Phe<sup>6</sup>,Leu<sup>17</sup>]VIP wurde bereits gezeigt, daß er eine VIP-induzierte Relaxation der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes antagonisieren kann (Grider und Rivier, 1990).

Das von uns gewählte Ileus-Modell ist etabliert und anerkannt zur Untersuchung postoperativer Motilitätsstörungen (Huge et al., 1998b). Das Coecum wird dabei als Ort der Manipulation gewählt, da es bei der Ratte über eine ausgeprägte afferente Innervation verfügt (Altschuler et al., 1992). Die Motilitätsmessung mittels Dehnungsmeßstreifen ist ebenfalls seit langem etabliert und in zahlreichen Publikationen dokumentiert (Huge et al., 1998b), ihre Aussagekraft ist vergleichbar mit der Ableitung myoelektrischer Potentiale (Bueno et al., 1978). Als Maß für die Stärke einer postoperativen Motilitätsstörung wurde der Motilitätsindex aus den gewonnenen Rohdaten berechnet und in Relation zur präoperativen Ausgangsmotilität gesetzt. Zusätzlich wurde die Kontraktionsfrequenz von Magen, Dünn- und Dickdarm

beobachtet und mit der jeweiligen Ausgangsfrequenz verglichen. Der simulierte abdominalchirurgische Eingriff verringerte die Magen-, Dünndarm- und Dickdarmmotilität erheblich. Die hier gemessenen Ergebnisse kontrollbehandelter Tiere unterscheiden sich nicht von vorbeschriebenen Versuchen mit unbehandelten Tieren (Huge et al., 1998a, Huge et al., 1998b). Auch bei den mit VIP-Rezeptorantagonist vorbehandelten Tieren kam es intraoperativ zunächst zu einer starken Hemmung der Motilität des gesamten Gastrointestinaltraktes. Hierzu tragen neben viszeralen inhibitorischen Reflexbogen auch die Vollnarkose und die Laparatomie bei. Für beide wurde eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität beschrieben (Bueno et al., 1978, Huge et al., 1998b).

Im Bereich des Magens werden sowohl schmerzinduzierte wie auch durch Dehnung des Kolons hervorgerufene Motilitätsstörungen zu einem wesentlichen Anteil durch eine Ausschüttung von VIP vermittelt (Bojo et al., 1993). In Bezug auf den postoperativen Ileus konnte dies auch in den von uns durchgeführten Versuchen nachvollzogen werden. Erholte sich die intraoperativ stark gehemmte Motilität bei den Tieren der Kontrollgruppe während der gesamten Zeit der postoperativen Messung über zwei Stunden nicht vollständig, so ließ sich durch die präoperative intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten eine signifikante Steigerung der postoperativen Motilität im Vergleich zur Placebogabe feststellen, wobei bereits eine Stunde nach Ileusinduktion die Magenmotilität ihren Ausgangswert wieder erreichte. Bei der Beobachtung der Kontraktionsfrequenz ließ sich selbst unmittelbar postoperativ kein Frequenzabfall beobachten. Diese Daten legen die Vermutung nahe, daß VIP bei der Vermittlung des postoperativen Ileus am Magen eine entscheidende Rolle spielt.

Durch elektrische Feldstimulationsversuche an isolierten Muskelzellen des Magens konnte ein Zusammenhang zwischen VIP-vermittelter Relaxation und der Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) hergestellt werden. So bewirkt eine vermehrte Freisetzung von VIP einerseits eine direkte Relaxation der glatten Muskulatur, gleichzeitig wird die Produktion von NO in den Muskelzellen stimuliert, was seinerseits wiederum die Freisetzung von VIP steigert und die

relaxierende Wirkung von VIP verstärkt (Grider et al., 1992). Die Gabe eines NO-Synthase-Inhibitor blockiert somit komplett die NO-Produktion, schwächt jedoch nur teilweise die Freisetzung von VIP und die daraus resultierende Relaxation ab. VIP scheint hier also der primäre inhibitorische Transmitter zu sein (Grider et al., 1992; Allescher und Daniel, 1994). In anderen Untersuchungen ließ sich allerdings auch durch eine alleinige Blockade der NO-Synthese die postoperative Motilität wesentlich steigern (Zittel et al., 1998a). Dies erklärt sich dadurch, daß neben VIP auch noch andere NO-freisetzende Mechanismen an der Entstehung des postoperativen Ileus beteiligt sind. Durch unsere Experimente konnte jedoch ein inhibitorischer Reflexbogen unter Einbeziehung von VIP nachgewiesen werden, der postoperativ eine Hemmung der Magenmotilität bewirkt und sich durch die Blockade der VIP-Rezeptoren unterbrechen läßt.

Auch bei inhibitorischen Vorgängen im Bereich des Dünndarms wird den Neurotransmittern VIP und NO eine wichtige Rolle zugeschrieben (Grider und Rivier, 1990). Klar ist jedoch auch, daß dies nicht die einzigen inhibitorischen Transmitter sind, sondern eine ganze Reihe anderer Substanzen zur intestinalen Inhibition beitragen (Brookes, 1993). Motilitätsmessungen anderer Autoren im Bereich des Dünndarms erwiesen zudem, daß die Effekte von VIP auf die Motilität direkt und unabhängig von einer NO-Produktion sein können (Hellstrom und Ljung, 1996; Ljung und Hellstrom, 1999). Auch hier gibt es allerdings kontroverse Ansichten, ob die NO-Produktion vom primären Transmitter VIP stimuliert wird oder ob NO und VIP im Sinne von Co-Transmittern gleichzeitig von enterischen inhibitorischen Nervenzellen ausgeschüttet werden (Keef et al., 1994; Yamamoto et al., 1999). Außerdem konnte an isolierten, perfundierten Segmenten des Kaninchenileums eine tonisch-inhibitorische Komponente des endogenen NO gefunden werden, deren Blockade eine verminderte Freisetzung von VIP bewirkte, so daß vermutlich die tonische Freisetzung von VIP auch von der endogenen Freisetzung des NO abhängig sein kann (Daniel et al., 1994). Eindeutig greifen im Bereich des Dünndarmes eine Vielzahl inhibitorischer und exzitatorischer Neurotransmitter ineinander. Fraglich bleibt nach unseren Versuchen jedoch, wie groß der

alleinige Einfluß des VIP bei der Entstehung des postoperativen Ileus im Bereich des Dünndarms ist. So wurde nach der präoperativen intraperitonealen Verabreichung des VIP-Rezeptorantagonisten innerhalb der zweistündigen postoperativen Messung am Dünndarm lediglich aufgrund von Ausreißern eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen registriert. Dabei lag der Median des Motilitätsindex bei den mit VIP-RA behandelten Tieren niedriger als bei den mit Kontrollsubstanz behandelten Tieren. Der postoperative Abfall der Kontraktionsfrequenz am Dünndarm ließ sich durch die präoperative Gabe des VIP-Rezeptorantagonisten nicht signifikant steigern. Im Dünndarm müssen somit entweder überwiegend andere Mechanismen eine Rolle spielen, oder der postoperativ untersuchte Zeitraum von 120 Minuten war zu kurz, um eventuell vorhandene Effekte aufzuzeigen.

Frühere Studien konnten auch einen direkten inhibitorischen Effekt von VIP auf die motorische Aktivität des Kolons nachweisen, der über einen an den glatten Muskelzellen lokalisierten Rezeptor vermittelt wird. Ein festgestellter Anstieg der Kolonmotilität durch die einmalige Injektion eines VIP-Antagonisten oder eines NO-Synthase-Hemmer ließ vermuten, daß die physiologische Kolonmotilität tonisch supprimiert wird durch VIP- und/oder NO (Kumano et al., 2001). Ebenso wird eine durch Feldstimulation oder Dehnung hervorgerufene Relaxation der glatten Kolonmuskulatur von einer VIP- und NO-Freisetzung begleitet (Grider, 1993). Jedoch konnte in den von uns durchgeführten Untersuchungen keine Steigerung des postoperativen Motilitätsindex durch die präoperative intraperitoneale Gabe des VIP-Rezeptorantagonisten im Vergleich zur präoperativen Gabe der Kontrolllösung erzielt werden. Auch hier ist möglich, daß der postoperativ gemessene Zeitraum zu kurz war, um eventuell vorhandene Effekte aufzuzeigen. Auffällig war allerdings eine hochsignifikante Steigerung der Kontraktionsfrequenz bei den mit VIP-RA vorbehandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusammenfassend legen unsere Untersuchungen nahe, daß der Neurotransmitter VIP im Bereich des Magens und des Kolons eine Rolle bei der postoperativen Inhibition der Motilität spielt. Da sich die postoperative Motilität des Magens durch die Vorbehandlung mit dem VIP-Rezeptorantagonisten

[4-CI-D-Phe6,Leu17]VIP deutlich steigern ließ, stellt dies möglicherweise einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt dar. Im Bereich des Kolons kam es durch die präoperative intraperitoneale Gabe des VIP-Rezeptorantagonisten lediglich zu einer postoperativ gesteigerten Kontraktionsfrequenz im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe. Möglicherweise war der postoperativ gemessene Zeitraum zu kurz, um zudem eine Steigerung des Motilitätsindex zu erkennen. Offensichtlich scheint jedoch auch hier der Neurotransmitter VIP zur Entstehung des postoperativen Ileus beizutragen.

Obwohl VIP-haltige Nervenfasern unter physiologischen Bedingungen die Motilität des Dünndarms beeinflussen, scheinen in diesem Bereich postoperative Motilitätsstörungen hauptsächlich durch andere Inhibitoren ausgelöst zu werden, so daß hier der VIP-Rezeptorantagonist keinen Ansatzpunkt für eine Therapie darzustellen scheint.

Insgesamt sollte jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, daß die Problematik des postoperativen Ileus überwiegend in den Bereichen des Magens und des Kolons entsteht. Bereits im Eingangsteil wurde auf die Dauer des postoperativen Ileus in den verschiedenen Abschnitten des gastrointestinalen Systems hingewiesen. Liegt die Dauer im Bereich des Dünndarms lediglich im Zeitrahmen von Stunden, so kann sich der postoperative Ileus im Bereich des Magens und des Kolons über Tage erstrecken. Eine experimentelle Steigerung der postoperativen Motilität in diesen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes durch einen VIP-Rezeptorantagonisten könnte somit die Grundlage für neue Therapieansätze zur Behandlung des postoperativen Ileus darstellen.

## 5 Zusammenfassung

Der postoperative Ileus steht häufig einer schnellen Genesung der Patienten im Wege. Frühere Untersuchungen haben erkennen lassen, daß der Neurotransmitter „Vasoaktives intestinales Peptid“ (VIP) an der Induktion des postoperativen Ileus möglicherweise beteiligt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden Dehnungsmeßstreifen zur Registrierung der gastrointestinalen Motilität auf die Magen-, Dünn- und Dickdarmwand von Ratten genäht. Mit Hilfe eines etablierten Ileus-Modells konnte die postoperative Motilität der Kontrolltiere, die präoperativ eine Kontrollsubstanz intraperitoneal injiziert bekamen, verglichen werden mit der Motilität der Tiere, welche präoperativ einen VIP-Rezeptorantagonist (VIP-RA) intraperitoneal erhielten.

Die intraperitoneale Vorbehandlung mit dem VIP-Rezeptorantagonisten führte im Bereich des Magens zu einer signifikanten Zunahme der postoperativen Motilität im Vergleich zu den mit Kontrollsubstanz vorbehandelten Tieren. So lag der Motilitätsindex im Magenbereich bereits 45 Minuten postoperativ bei  $98\pm 8\%$  und in den gesamten 120 Minuten postoperativer Messzeit bei  $93\pm 5\%$  der Ausgangsmotilität, wohingegen der Motilitätsindex der Kontrollgruppe während der 120 Minuten nach Ileusinduktion lediglich bei  $65\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität lag.

Im Bereich des Dünndarms führte die präoperative intraperitoneale Injektion des VIP-Rezeptorantagonisten zu keinem signifikanten Anstieg der postoperativen Motilität verglichen mit den mit Kontrollsubstanz vorbehandelten Tieren. Hier wurde in den 120 Minuten postoperativer Messung in der VIP-RA-Gruppe ein mittlerer Motilitätsindex von  $43\pm 4\%$  der Ausgangsmotilität, in der Kontrollgruppe ein Motilitätsindex von  $41\pm 2\%$  der Ausgangsmotilität registriert.

Im Kolon zeigte sich in der 120 Minuten dauernden postoperativen Messzeit in der VIP-RA-Gruppe ein Motilitätsindex von  $58\pm 4\%$  im Vergleich zu einem Motilitätsindex in der Kontrollgruppe von  $48\pm 3\%$  (nicht signifikant different). Es kam jedoch zu einer signifikant gesteigerten Kontraktionsfrequenz bei den mit

VIP-RA vorbehandelten Tieren im Vergleich zu den Tieren, welche präoperativ die Kontrollsubstanz erhalten hatten.

Die Ergebnisse nach der intraperitonealen präoperativen Injektion eines VIP-Rezeptorantagonisten weisen auf eine wichtige Beteiligung des vasoaktiven intestinalen Peptids am postoperativen Ileus im Bereich des Magens und des Kolons hin, da hier die postoperative Motilität bzw. die Kontraktionsfrequenz durch die präoperative Behandlung mit dem VIP-Rezeptorantagonisten deutlich gesteigert werden konnte.

Klinische Bedeutung bekommen diese Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Tatsache, daß beim postoperativen Ileus eine Hemmung der Motilität überwiegend in den Bereichen des Magens und des Kolons, weniger jedoch im Dünndarm vorliegt. So lassen sich in Zukunft möglicherweise neue Therapiemöglichkeiten entwickeln, welche auf einer Blockade der VIP-Rezeptoren basieren und somit eine postoperative Steigerung der gastrointestinalen Motilität herbeiführen. Nicht nur für Patienten, welchen die mitunter schmerzhafteste Zeit nach Operationen erspart oder zumindest verkürzt werden könnte, sondern auch für Krankenhäuser, die durch postoperativ verkürzte Liegezeiten eine Kostenersparnis erzielen würden, wäre dies ein wünschenswertes Ziel.

## 6 Referenzen

Alcon, S., Morales, S., Camello, P.J., Salido, G.M., Miler, S.M., Pozo, M.J. (2001)

Relaxation of canine gallbladder to nerve stimulation involves adrenergic and non-adrenergic non-cholinergic mechanismus  
Neurogastroenterol Motil., 13, 556-566

Allescher, H.D., Daniel, E.E. (1994)

Role of NO in pyloric, antral, and duodenal motility and ist interaction with other inhibitory mediators  
Dig Dis Sci, 39, 73S-75S

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

Viscerotopic representation of the alimentary tract in the dorsa and ventral vagal complexes in the rat, 21-53  
In: Ritter, S., Ritter, R.C. and Barnes, C. D.: Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents  
Auflage, CRC Press, Boca Raton

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

Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat  
Am J Physiol, 248, G229-237

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

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

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

Low-amplitude propagated contractile waves: a relevant propulsive mechanism of human colon  
Dig Liver Dis, 33, 36-40

Bojo, L., Lefebvre, R.A., Nellgard, P., Cassuto, J. (1993)

Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in gastric reflex relaxation  
Eur J Pharmacol, 236, 443-448

Brookes, S.J. (1993)

Neuronal nitric oxide in the gut  
J Gastroenterol Hepatol, 8, 590-603

- Budgell, B., Suzuki, A. (2000)  
Inhibition of gastric motility by noxious chemical stimulation of interspinous tissues in the rat  
J Auton Nerv Syst, 80, 162-168
- Bueno, L., Ferre, J.P., Ruckebusch, Y. (1978)  
Effects of anesthesia and surgical procedures on intestinal myoelectric activity in rats  
Am J Dig Dis, 23, 690-695
- Burcher, E., Badgery-Parker, T., Zeng, X.P., Lavielle, S. (1993)  
Characterisation of a novel, selective radioligand, [125I] [Lys5, Tyr(12)7, MeLeu9, Nle10]neurokinin A-(4-10), for the tachykinin NK2 receptor in rat fundus  
Eur J Pharmacol, 233, 201-207
- Burcher, E., Buck, S.H., Lovenberg, W., O'Donohue, T.L. (1986)  
Characterization and autoradiographic localization of multiple tachykinin binding sites in gastrointestinal tract and bladder  
J Pharmacol Exp Ther, 236, 819-831
- Cannon, W., Lieb, C. (1911)  
The receptive relaxation of the stomach  
Am J Physiol, 270-273
- Cannon, W., Murphy, F. (1907)  
Physiologic observations on experimentally produced ileus  
JAMA, 49, 840-843
- Code, C.F., Marlett J.A. (1975)  
The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs.  
J Physiol, 246, 289-309
- Costa, M., Furness, J.B., Llewellyn-Smith, I.J., Cuello, A.C. (1981)  
Projections of substance P-containing neurons within the guinea-pig small intestine  
Neuroscience, 6, 411-424
- Cullen, J.J., Eagon, J.C., Kelly, K.A. (1994)  
Gastrointestinal peptide hormones during postoperative ileus. Effect of octreotide  
Dig Dis Sci, 39, 1179-1184

Daniel, E.E., Haugh, C., Woskowska, Z., Cipris, S., Jury, J., Fox-Threlkeld, J.E. (1994)

Role of nitric oxide-related inhibition in intestinal function: relation to vasoactive intestinal polypeptide  
Am J Physiol, 266, G31-39

DeWinter, B.Y., Robberecht, P., Boeckxstaens, G.E., De Man, J.G., Moreels, T.G., Herman, A.G., Pelckmans, P.A. (1998)

Role of VIP1/PACAP receptors in postoperative ileus in rats  
Br J Pharmacol, 124, 1181-1186

DiMagno, E.P., Hendricks, J.C., Go V.L., Dozois R.R. (1979)

Relationships among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure, and duodenal phase III motor activity—Boldyreff revisited  
Dig Dis Sci, 24, 689-693

Douglas, D., Mann, F. (1941)

The effect of peritoneal irritation on the activity of the intestine  
BMJ, 1, 227-231

Dubois, A., Henry, D.P., Kopin, I.J. (1975)

Plasma catecholamines and postoperative gastric emptying and small intestinal propulsion in the rat  
Gastroenterology, 68, 466-469.

Dubois, A., Kopin, I.J., Pettigrew, K.D., Jacobowitz, D.M. (1974)

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

Dubois, A., Weise, V.K., Kopin, I.J. (1973)

Postoperative ileus in the rat: physiopathology, etiology and treatment  
Ann Surg, 178, 781-786

Ekblad, E., Winther, C., Ekman, R., Hakanson, R., Sundler, F. (1987)

Projections of peptide-containing neurons in rat small intestine  
Neuroscience, 20, 169-188

Ei-Salhy, M. (2000)

Neuropeptide levels in murine liver and biliary pathways  
Ups J Med Sci, 105, 207-213

Espat, N.J., Cheng, G., Kelley, M.C., Vogel, S.B., Sninsky, C.A., Hocking, M.P. (1995)

Vasoactive intestinal peptide and substance P receptor antagonists improve postoperative ileus  
J Surg Res, 58, 719-723

- Eysselein, V.E., Nast, C.C. (1991)  
Neuropeptides and inflammatory bowel disease  
*Z Gastroenterol Verh*, 26, 253-257
- Fahrenkrug, J. (1979)  
Vasoactive intestinal polypeptide: measurement, distribution and putative neurotransmitter function  
*Digestion*, 19, 149-169
- Fahrenkrug, J. (1993)  
Transmitter role of vasoactive intestinal peptide  
*Pharmacol Toxicol*, 72, 354-363
- Flood, J.F., Garland, J.S., Morley, J.E. (1990)  
Vasoactive intestinal peptide (VIP): an amnestic neuropeptide  
*Peptides*, 11, 933-938
- Forster, E.R., Green, T., Dockray, G.J. (1991)  
Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats  
*Am J Physiol*, 260, G499-504
- Forster, E.R., Green, T., Elliot, M., Bremner, A., Dockray, G.J. (1990)  
Gastric emptying in rats: role of afferent neurons and cholecystokinin  
*Am J Physiol*, 258, G552-556
- Fox, D.A., Herman, J.R., Bass, P. (1986)  
Differentiation between myenteric plexus and longitudinal muscle of the rat jejunum as the site of action of putative enteric neurotransmitters  
*Eur J Pharmacol*, 131, 39-47
- Fujimiya, M., Inui, A. (2000)  
Peptidergic regulation of gastrointestinal motility in rodents  
*Peptides*, 21, 1565-1582
- Furness, J.B., Papka, R.E., Della, N.G., Costa, M., Eskay, R.L. (1982)  
Substance P-like immunoreactivity in nerves associated with the vascular system of guinea-pigs  
*Neuroscience*, 7, 447-459
- Furness, J.B., Pompolo, S., Shuttleworth, C.W., Burleigh, D.E. (1992)  
Light- and electron-microscopic immunochemical analysis of nerve fibre types innervating the taenia of the guinea-pig caecum  
*Cell Tissue Res*, 270, 125-137

Glad, H., Ainsworth, M.A., Svendsen, P., Fahrenkrug, J., Schffalitzky de Muckadell, O.B. (2003)

Effect of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on pancreatic, hepatic and duodenal mucosal bicarbonate secretion in pig

Digestion, 67, 56-66

Gibbins, I.L., Furness, J.B., Costa, M. (1987)

Pathway-specific patterns of the co-existence of substance P, calcitonin gene-related peptide, cholecystokinin and dynorphin in neurons of the dorsal root ganglia of the guinea-pig

Cell Tissue Res, 248, 417-437

Gomariz, R.P., Martinez, C., Abad, C., Leceta, J., Delgado, M. (2001)

Immunology of VIP: a review and therapeutical perspectives

Curr Pharm Des, 7, 89-111

Green, T., Dockray, G.J. (1988)

Characterization of the peptidergic afferent innervation of the stomach in the rat, mouse and guinea-pig

Neuroscience, 25, 181-193

Grider, J.R. (1993)

Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis

Am J Physiol, 264, G334-340

Grider, J.R., Murthy, K.S., Jin, J.G., Makhlof, G.M. (1992)

Stimulation of nitric oxide from muscle cells by VIP: prejunctional enhancement of VIP release

Am J Physiol, 262, G774-778

Grider, J.R., Rivier, J.R. (1990)

Vasoactive intestinal peptide (VIP) as transmitter of inhibitory motor neurons of the gut: evidence from the use of selective VIP antagonists and VIP antiserum

J Pharmacol Exp Ther, 253, 738-742

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

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

Gastroenterology, 98, 1299-1306

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

Effect of two new cholecystokinin antagonists on gallbladder emptying in opossums

Am J Physiol, 260, G258-264

- Harmar, A.J., Sheward, W.J., Morrison, C.F., Waser, B., Gugger, M., Reubi, J.C. (2004)  
Distribution of the VPAC2 receptor in peripheral tissues of the mouse  
*Endocrinology*, 145, 1203-1210
- Hayashi, H., Nishiyama, K., Majima, M., Katori, M., Saigenji, K. (1996)  
Role of endogenous substance P in ethanol-induced mucosal damage in the rat stomach  
*J Gastroenterol*, 31, 314-322
- Hayashi, H., Ohsumi, K., Ueda, N., Fujiwara, M., Mizuno, N. (1982)  
Effect of spinal ganglionectomy on substance P-like immunoreactivity in the gastroduodenal tract of cats  
*Brain Res*, 232, 227-230
- Hellstrom, P.M., Ljung, T. (1996)  
Nitroergic inhibition of migrating myoelectric complex in the rat is mediated by vasoactive intestinal peptide  
*Neurogastroenterol Motil*, 8, 299-306
- Hildebrandt, H. (1994)  
*Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch*  
Walter de Gruyter, Berlin, New York
- Holmgren, S., Grove, D.J., Nilsson, S. (1985)  
Substance P acts by releasing 5-hydroxytryptamine from enteric neurons in the stomach of the rainbow trout, *Salmo gairdneri*  
*Neuroscience*, 14, 683-693
- Holte, K., Kehlet, H (2000)  
Postoperative ileus: A preventable event  
*Br J Surg*, 87, 1480-1493
- Holzer, P. (1991)  
Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons  
*Pharmacol Rev*, 43, 143-201
- Holzer-Petsche, U. (1991)  
Modulation of gastric contractions in response to tachykinins and bethanechol by extrinsic nerves  
*Br J Pharmacol*, 103, 1958-1962
- Holzer, P., Holzer-Petsche, U. (1997)  
Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function  
*Pharmacol Ther*, 73, 173-217

- Holzer-Petsche, U., Lembeck, F., Seitz, H. (1987)  
 Contractile effects of substance P and neurokinin A on the rat stomach in vivo and in vitro  
 Br J Pharmacol, 90, 273-279
- Huge, A., Habermann, F.M., Jehle, E.C., Zittel, T.T. (1998a)  
 Strain gauge transducer technique for investigation of the pathophysiology of postoperative colonic ileus in awake rats  
 Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 105, 450-452
- Huge, A., Kreis, M.E., Jehle, E.C., Ehrlein, H.J., Starlinger, M., Becker, H.D., Zittel, T.T. (1998b)  
 A model to investigate postoperative ileus with strain gauge transducers in awake rats  
 J Surg Res, 74, 112-118
- Junqueira, Carneiro (1996)  
 Verdauungsorgane, 482  
 in: Junqueira and Carneiro: Histologie;  
 Auflage, Springer-Verlag, Berlin
- Kalff, J.C., Schraut, W.H., Billiar, T.R., Simmons, R.L., Bauer, A.J. (2000)  
 Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents  
 Gastroenterology, 118, 316-327
- Kalff, J.C., Schraut, W.H., Simmons, R.L., Bauer, A.J. (1998)  
 Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus  
 Ann Surg, 228, 652-663
- Karaus, M., Sarna, S.K. (1987)  
 Giant migrating contractions during defecation in the dog colon  
 Gastroenterology, 92, 925-933
- Keef, K.D., Shuttleworth, C.W., Xue, C., Bayguinov, O., Publicover, N.G., Sanders, K.M. (1994)  
 Relationship between nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide in enteric inhibitory neurotransmission  
 Neuropharmacology, 33, 1303-1314
- Kirchgessner, A.L., Dodd, J., Gershon, M.D. (1988)  
 Markers shared between dorsal root and enteric ganglia  
 J Comp Neurol, 276, 607-621

- Krowicki, Z.K., Hornby, P.J. (1996)  
 Contribution of acetylcholine, vasoactive intestinal polypeptide and nitric oxide to CNS-evoked vagal gastric relaxation in the rat  
*Neurogastroenterol Motil*, 8, 307-317
- Kumano, K., Fujimura, M., Oshima, S., Yamamoto, H., Hayashi, N., Nakamura, T., Fujimiya, M. (2001)  
 Effects of VIP and NO on the motor activity of vascularly perfused rat proximal colon  
*Peptides*, 22, 91-98
- Laburthe, M., Couvineau, A., Amiranoff, B., Voisin, T. (1994)  
 Receptors for gut regulatory peptides  
*Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 8, 77-110
- Layer, P. (1992)  
 Physiologie der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes, 1-12  
 in: Goebell, H. and Layer, P.: *Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes*;  
 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
- Layer, P., Chan, A.T., Go, V.L., DiMagno, E.P. (1988)  
 Human pancreatic secretion during phase II antral motility of the interdigestive cycle  
*Am J Physiol.* , 254, G249-253
- Lee, Y., Takami, K., Kawai, Y., Girgis, S., Hillyard, C.J., MacIntyre, I., Emson, P.C., Tohyama, M. (1985)  
 Distribution of calcitonin gene-related peptide in the rat peripheral nervous system with reference to its coexistence with substance P  
*Neuroscience*, 15, 1227-1237.
- Levard, G., Revillon, Y., Arhan, P., Calisse, D., Ghnassia, D., Chourrout, Y., Barbier, J. (1994)  
 Motility of the transplanted small bowel: a manometric study in the piglet  
*Eur J Pediatr Surg*, 4, 98-102
- Lidberg, P., Dahlstrom, A., Ahlman, H. (1985)  
 On the nature of the contractile motor responses of the rat stomach elicited by serotonin or substance P in vitro  
*J Neural Transm*, 63, 73-89
- Liddle, R.A., Gertz, B.J., Kanayama, S., Beccaria, L., Coker, L.D., Turnbull, T.A., Morita, E.T. (1989)  
 Effects of a novel cholecystokinin (CCK) receptor antagonist, MK-329, on gallbladder contraction and gastric emptying in humans. Implications for the physiology of CCK  
*J Clin Invest*, 84, 1220-1225

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

Lindh, B., Aldskogius, H., Hokfelt, T. (1989)  
Simultaneous immunohistochemical demonstration of intra-axonally transported markers and neuropeptides in the peripheral nervous system of the guinea pig  
*Histochemistry*, 92, 367-376

Lindh, B., Dalsgaard, C.J., Elfvin, L.G., Hokfelt, T., Cuello, A.C. (1983)  
Evidence of substance P immunoreactive neurons in dorsal root ganglia and vagal ganglia projecting to the guinea pig pylorus  
*Brain Res*, 269, 365-369

Lindh, B., Hokfelt, T., Elfvin, L.G. (1988)  
Distribution and origin of peptide-containing nerve fibers in the celiac superior mesenteric ganglion of the guinea-pig  
*Neuroscience*, 26, 1037-1071

Lippe, I.T., Sametz, W., Sabin, K., Holzer, P. (1993)  
Inhibitory role of capsaicin-sensitive afferent neurons and nitric oxide in hemostasis  
*Am J Physiol*, 265, H1864-1868

Livingston, E.H., Passaro, E.P. Jr (1990)  
Postoperative ileus  
*Dig Dis Sci*, 35, 121-132

Ljung, T., Hellstrom, P.M. (1999)  
Vasoactive intestinal peptide suppresses migrating myoelectric complex of rat small intestine independent of nitric oxide  
*Acta Physiol Scand*, 165, 225-231

Luis, J., Martin, J.M., el Battari, A., Marvaldi, J., Pichon, J. (1988)  
The vasoactive intestinal peptide (VIP) receptor: recent data and hypothesis  
*Biochimie*, 70, 1311-1322

Matthews, M.R., Cuello, A.C. (1984)  
The origin and possible significance of substance P immunoreactive networks in the prevertebral ganglia and related structures in the guinea-pig  
*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 306, 247-276

- Mazumdar, S., Das, K.M. (1992)  
 Immunocytochemical localization of vasoactive intestinal peptide and substance P in the colon from normal subjects and patients with inflammatory bowel disease  
 Am J Gastroenterol, 87, 176-181
- McFadden, D., Zinner, M. (1994)  
 Manifestations of gastrointestinal disease, 1015-1042  
 in: Schwartz, S. I.: Principles of surgery;  
 6th. Auflage, McGraw-Hill, New York
- Meile, T. (2003)  
 Der Einfluß viszerenter afferenter Nervenfasern auf den postoperativen Ileus bei der Ratte.  
 Dissertation, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen
- Meltzer, S., Auer, J. (1907)  
 Peristaltic movements of the rabbit's cecum and their inhibition, with demonstration.  
 Proc Soc Exp Biol Med, 4, 37-40
- Messenger, J.P. (1993)  
 Immunohistochemical analysis of neurons and their projections in the proximal colon of the guinea-pig  
 Arch Histol Cytol, 56, 459-474
- Messenger, J.P., Furness, J.B. (1990)  
 Projections of chemically-specified neurons in the guinea-pig colon  
 Arch Histol Cytol, 53, 467-495
- Minagawa, H., Shiosaka, S., Inoue, H., Hayashi, N., Kasahara, A., Kamata, T., Tohyama, M., Shiotani, Y. (1984)  
 Origins and three-dimensional distribution of substance P-containing structures on the rat stomach using whole-mount tissue  
 Gastroenterology, 86, 51-59
- Mousa, H., Bueno, J., Griffiths, J., Kocoshis, S., Todo, S., Reyes, J., Di Lorenzo, C. (1998)  
 Intestinal motility after small bowel transplantation  
 Transplant Proc., 30, 2535-2536
- Mussap, C.J., Burcher, E. (1993)  
 Characterization and autoradiographic localization of tachykinin receptors in rat gastric fundus  
 J Pharmacol Exp Ther, 266, 1043-1053

- Oberdisse, E. (1997)  
Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative System, 75-111  
in: Oberdisse, E., Hackenthal, E. and Kuschinsky, K.: Pharmakologie und Toxikologie;  
1. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York
- Pandol, S.J., Dharmasathaphorn, K., Schoeffield, M.S., Vale, W., Rivier, J. (1986)  
Vasoactive intestinal peptide receptor antagonist [4Cl-D-Phe<sup>6</sup>,Leu<sup>17</sup>]VIP  
Am J Physiol, 250, G553-557
- Papka, R.E., Furness, J.B., Della, N.G., Murphy, R., Costa, M. (1984)  
Time course of effect of capsaicin on ultrastructure and histochemistry of substance P-immunoreactive nerves associated with the cardiovascular system of the guinea-pig  
Neuroscience, 12, 1277-1292
- Quigley, E.M., Spanta, A.D., Rose, S.G., Lof, J., Thompson, J.S. (1990)  
Long-term effects of jejunoileal autotransplantation on myoelectrical activity in canine small intestine  
Dig Dis Sci, 35, 1505-1507
- Reinke, D.A., Rosenbaum A.H., Bennett D.R. (1967)  
Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with extraluminal force transducers  
Am J Dig Dis., 12, 113-141
- Renzi, D., Santicioli, P., Maggi, C.A., Surrenti, C., Pradelles, P., Meli, A. (1988)  
Capsaicin-induced release of substance P-like immunoreactivity from the guinea pig stomach in vitro and in vivo  
Neurosci Lett, 92, 254-258
- Resnick, J., Greenwald, D.A., Brandt, L.J. (1997)  
Delayed gastric emptying and postoperative ileus after nongastric abdominal surgery: part II  
Am J Gastroenterol, 92, 934-940
- Rettenbacher, M., Reubi, J.C. (2001)  
Localisation and characterization of neuropeptide receptor in human colon  
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 364, 291-304
- Reubi, J.C. (2000)  
In vitro evaluation of VIP/PACAP receptors in healthy and diseased human tissues. Clinical implications  
Ann N Y Acad Sci, 921, 1-25

Reubi, J.C., Laderach, U., Waser, B., Gebbers, J.O., Robberecht, P., Laissue, J.A. (2000)

Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor subtypes in human tumors and their tissues of origin.  
Cancer Res, 60, 3105-3112

Ruppin, H. (1990)

Physiology of gastric motility  
Z Gastroenterol, 28, 3-5, discussion 17-18

Rushakoff, R.J., Goldfine, I.D., Carter, J.D., Liddle, R.A. (1987)

Physiological concentrations of cholecystokinin stimulate amino acid-induced insulin release in humans  
J Clin Endocrinol Metab, 65, 395-401

Sarna, S.K. (1985)

Cyclic motor activity; migrating motor complex: 1985  
Gastroenterology, 89, 894-913

Sarna, S.K. (1993)

Gastrointestinal longitudinal muscle contractions  
American Journal of Physiology, 265, G156-164

Sarna, S.K., Condon, R., Cowles, V. (1984)

Colonic migrating and nonmigrating motor complexes in dogs  
Am J Physiol, 246, G355-360

Sarna, S.K., Lang, I.M. (1989)

Colonic motor response to a meal in dogs [see comments]  
Am J Physiol, 257, G830-835

Sarr, M.G. (1996)

Motility and absorption in the transplanted gut  
Transplant Proc, 28, 2535-2538

Sarr, M.G., Duenes, J.A. (1990)

Early and long term effects of a model of intestinal autotransplantation on intestinal motor patterns  
Surg Gynecol Obstet, 170, 338-346

Seki, K., Komuro, T. (2001)

Immunocytochemical demonstration of the gap junction proteins connexin 43 and connexin 45 in the musculature of the rat small intestine  
Cell Tissue Res, 306, 417-422

- Sharkey, K.A., Williams, R.G., Dockray, G.J. (1984)  
Sensory substance P innervation of the stomach and pancreas. Demonstration of capsaicin-sensitive sensory neurons in the rat by combined immunohistochemistry and retrograde tracing  
*Gastroenterology*, 87, 914-921
- Shuttleworth, C.W., Murphy, R., Furness, J.B., Pompolo, S. (1991)  
Comparison of the presence and actions of substance P and neurokinin A in guinea-pig taenia coli  
*Neuropeptides*, 19, 23-34
- Siegle, M.L., Buhner, S., Schemann, M., Schmid, H.R., Ehrlein, H.J. (1990)  
Propagation velocities and frequencies of contractions along canine small intestine  
*Am J Physiol.*, 258, G738-744
- Smith, J., Kelly, K.A., Weinshilboum, R.M. (1977)  
Pathophysiology of postoperative ileus  
*Arch Surg*, 112, 203-209
- Song, Z.M., Brookes, S.J., Costa, M. (1991)  
Identification of myenteric neurons which project to the mucosa of the guinea-pig small intestine  
*Neurosci Lett*, 129, 294-298
- Stadaas, J.O. (1975)  
Intragastric pressure/volume relationship before and after proximal gastric vagotomy  
*Scand J Gastroenterol.*, 10, 129-134
- Stadaas, J.O. (1980)  
Gastric motility 1 year after proximal gastric vagotomy  
*Scand J Gastroenterol.*, 15, 799-804
- Steele, P.A., Brookes, S.J., Costa, M. (1991)  
Immunohistochemical identification of cholinergic neurons in the myenteric plexus of guinea-pig small intestine  
*Neuroscience*, 45, 227-239
- Sternini, C., Anderson, K. (1992)  
Calcitonin gene-related peptide-containing neurons supplying the rat digestive system: differential distribution and expression pattern  
*Somatosens Mot Res*, 9, 45-59
- Sternini, C., Su, D., Gamp, P.D., Bunnett, N.W. (1995)  
Cellular sites of expression of the neurokinin-1 receptor in the rat gastrointestinal tract  
*J Comp Neurol*, 358, 531-540

Stroff, T., Plate, S., Ebrahim, J.S., Ehrlich, K.H., Respondek, M., Peskar, B.M. (1996)

Tachykinin-induced increase in gastric mucosal resistance: role of primary afferent neurons, CGRP, and NO

Am J Physiol, 271, G1017-1027

Strunz, U.T., Grossman, M.I. (1978)

Effect of intragastric pressure on gastric emptying and secretion

Am J Physiol., 235, E 552-555

Su, H.C., Bishop, A.E., Power, R.F., Hamada, Y., Polak, J.M. (1987)

Dual intrinsic and extrinsic origins of CGRP- and NPY-immunoreactive nerves of rat gut and pancreas

J Neurosci, 7, 2674-2687

Szurszewski J.H.(1969)

A migratin electric complex of canine small intestine

Am J Physiol, 217, 1757-1763

Takahashi, T., May, D., Owyang, C. (1991)

Cholinergic dependence of gallbladder response to cholecystokinin in the guinea pig in vivo

Am J Physiol, 261, G565-569

Thomsen, L., Robinson, T.L., Lee, J.C., Farraway, L.A., Hughes, M.J., Andrews, D.W., Huizinga, J.D. (1998)

Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current

Nat Med, 4, 848-851

Tramontana, M., Maggi, C.A., Evangelista, S. (1994)

Spasmolytic effect of the NK2-receptor-selective antagonist MEN 10,627 in rat small intestine

Jpn J Pharmacol, 65, 281-283

Vantrappen, G.R., Peeters T.L., Janssens, J. (1979)

The secretory component of the interdigestive migrating motor complex in man

Scand J Gastroenterol., 14, 663-667

Vaupel, P., Ewe, K. (1995)

Funktionen des Magen-Darm-Kanals, 806-848

in: Schmidt, R. F. and Thews, G.: Physiologie des Menschen;

16. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Waterman, S.A., Tonini, M., Costa, M. (1994)

The role of ascending excitatory and descending inhibitory pathways in peristalsis in the isolated guinea-pig small intestine

J Physiol, 481, 223-232

- Willis, S., Allescher, H.D., Schusdziarra, V., Regoli, D., Drapeau, G., Classen, M. (1993)  
Differential effects of selective neurokinin agonists on phasic and tonic activity in rat ileal longitudinal muscle  
*Neuropeptides*, 25, 315-323
- Willis, S., Allescher, H.D., Weigert, N., Schusdziarra, V., Schumpelick, V. (1996)  
Influence of the L-arginine-nitric oxide pathway on vasoactive intestinal polypeptide release and motility in the rat stomach in vitro  
*Eur J Pharmacol*, 315, 59-64
- Wood, J.D., Perkins, W.E. (1970)  
Mechanical interaction between longitudinal and circular axes of the small intestine  
*Am J Physio*, 218, 762-768
- Yamamoto, H., Kuwahara, A., Fujimura, M., Maeda, T., Fujimiya, M. (1999)  
Motor activity of vascularly perfused rat duodenum. 2. Effects of VIP, PACAP27 and PACAP38  
*Neurogastroenterol Motil*, 11, 235-241
- Zittel, T.T., Hüge, A., Kreis, M.E., Habermann, F.-M., Herrscher, T., Meile, T., Starlinger, M.J., Becker, H.D., Jehle, E.C. (1998a)  
Substance P and nitric oxide partly mediate postoperative gastric ileus in rats  
*Gastroenterology*, 114, A1436
- Zittel, T.T., Lloyd, K.C., Rothenhofer, I., Wong, H., Walsh, J.H., Raybould, H.E. (1998b)  
Calcitonin gene-related peptide and spinal afferents partly mediate postoperative colonic ileus in the rat  
*Surgery*, 123, 518-527
- Zittel, T.T., Reddy, S.N., Plourde, V., Raybould, H.E. (1994)  
Role of spinal afferents and calcitonin gene-related peptide in the postoperative gastric ileus in anesthetized rats  
*Ann Surg*, 219, 79-87
- Zudenigo, D., Lackovic, Z. (1989)  
Vasoactive intestinal polypeptide: a potential neurotransmitter  
*Lijec Vjesn*, 111, 354-359

## **7 Danksagungen**

Ich danke Herrn Prof. A. Königsrainer für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit. Besonders möchte ich auch Herrn PD Dr. med. T. Zittel für die Überlassung des Themas sowie für die außerordentlich gute Betreuung während dieser Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. T. Meile für zahlreiche theoretische und praktische Ratschläge während der Durchführung dieser Arbeit.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meinen Eltern für die finanzielle und moralische Unterstützung während meines Studiums und während dieser Arbeit, sowie meinen Brüdern für die wertvollen Ratschläge zum Umgang mit meinem Computer.

## 8 Lebenslauf

Geboren: 19. November 1976 in Wuppertal

Eltern: Dr. med. Karl Friedrich Klumpp, Internist  
Agnes Klumpp, Hausfrau

Familienstand: ledig

Schulbesuch: 4 Jahre Grundschule in Heidenheim a.d. Brenz  
9 Jahre Hellenstein-Gymnasium in Heidenheim a.d. Brenz  
Abitur 1996

Fremdsprachen: 7 Jahre Latein  
7 Jahre Englisch  
5 Jahre Französisch

Studium: September 1996 bis Mai 2003 in Jena, Ulm, Tübingen  
PJ am Marienhospital Stuttgart, Wahlfach Gynäkologie  
Physikum 8/98 in Ulm  
1. Staatsexamen 9/99 in Tübingen  
2. Staatsexamen 4/02 in Tübingen  
3. Staatsexamen am 30.04.2003 in Stuttgart

Famulaturen: Universitätsklinik Hamburg: Pädiatrie  
Waikato Hospital, Neuseeland: Chirurgie  
Praxis Dr. Tutsch, Heidenheim: Allgemeinmedizin  
Marienhospital Stuttgart: Gynäkologie

- Beruf:
- 06/03-11/04: ÄiP in der Medizinischen Klinik der Städtischen Kliniken Esslingen, Fachbereich Kardiologie
  - Seit 12/04 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik, Kreiskrankenhaus Schorndorf