

Einfluss von Adenosinrezeptoren auf den peristaltischen Reflex

- Untersuchungen am Dünndarm der Ratte -

von

Jutta Thammer

2001

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Kommissarischer Direktor: Univ. - Prof. Dr. Drs. h. c.

(Univ. Istanbul / Türkei, UMF Iassy, Univ. Athen) M. Classen (i. R.))

**Einfluss von Adenosinrezeptoren auf den peristaltischen Reflex
- Untersuchungen am Dünndarm der Ratte -**

Jutta Thammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. - D. Allescher
2. Univ. - Prof. (Komm. Direktor) Dr. Drs. h. c.
(Univ. Istanbul / Türkei, UMF Iassy, Univ.
Athen) M. Classen (i. R.)

Die Dissertation wurde am 28.09.2001 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.01.2002
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	5
2.	Material und Methodik.....	6
2.1	Versuchstiere.....	6
2.2	Versuchsordnung.....	6
2.3	Versuchsdurchführung.....	7
2.4	Datenauswertung	8
2.5	Statistik.....	9
2.6	Allgemeine Charakterisierung des Modells.....	9
2.7	Verwendete Substanzen.....	11
2.8	Geräte.....	13
3.	Ergebnisse	14
3.1	Charakterisierung des A ₁ -Adenosin-Rezeptors	14
3.1.1	A ₁ -Rezeptor-Antagonist.....	14
3.1.2	A ₁ -Rezeptor-Agonist.....	16
3.2	Charakterisierung des A ₂ -Adenosin-Rezeptors	18
3.2.1	Charakterisierung des A _{2a} -Adenosin-Rezeptors	18
3.2.1.1	A _{2a} -Rezeptor-Antagonist.....	18
3.2.1.2	A _{2a} -Rezeptor-Agonist.....	20
3.2.2	Charakterisierung des A _{2b} -Adenosin-Rezeptors	22
3.2.2.1	A _{2b} -Rezeptor-Antagonist.....	22
3.3	Charakterisierung des A ₃ -Adenosin-Rezeptors	24
3.3.1	A ₃ -Rezeptor-Antagonist.....	24
3.3.2	A ₃ -Rezeptor-Agonist.....	26
3.3.3	A ₃ -Rezeptor-Agonist und -Antagonist.....	28
3.4	Relaxationen.....	30
3.4.1	A ₁ -Rezeptor-Antagonist DPCPX.....	30
3.4.2	A ₁ -Rezeptor-Agonist CPA.....	32
3.4.3	A _{2a} -Rezeptor-Antagonist ZM 241385.....	33
3.4.4	A _{2a} -Rezeptor-Agonist CGS 21680	35
3.4.5	A _{2b} -Rezeptor-Antagonist Alloxazin	36
3.4.6	A ₃ -Rezeptor-Antagonist MRS 1191	38
3.4.7	A ₃ -Rezeptor-Agonist IB-MECA	39
3.4.8	A ₃ -Rezeptor-Agonist IB-MECA und -Antagonist MRS 1191 ..	41

3.5	Latenz.....	42
3.6	Überblick über alle Ergebnisse.....	43
4.	Allgemeine Diskussion	44
4.1	Der Aufbau des Dünndarms	44
4.2	Das enterische Nervensystem.....	44
4.2.1	Überblick.....	44
4.2.2	Neurotransmitter	45
4.3	Der myenterische Reflex	47
4.3.1	Mechanismus des myenterischen Reflexes.....	47
4.3.2	Aszendierender exzitatorischer Reflex	48
4.3.3	Deszendierender inhibitorischer Reflex	49
4.4	Adenosin.....	50
4.4.1	Historischer Überblick.....	50
4.4.2	Aktuelle Adenosinrezeptor-Einteilung.....	51
4.4.3	Struktur	52
4.4.4	Lokalisation.....	54
4.4.5	Biologische Effekte	55
5.	Spezielle Diskussion	58
5.1	Wirkung von Adenosin auf den Gastrointestinaltrakt.....	58
5.2	A ₁ -Rezeptor	60
5.3	A _{2a} -Rezeptor.....	62
5.4	A _{2b} -Rezeptor.....	62
5.5	A ₃ -Rezeptor	63
6.	Zusammenfassung	64
7.	Literaturverzeichnis.....	66
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	75
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	80
10.	Danksagung	81
11.	Lebenslauf.....	82

1. Einführung

Studien haben gezeigt, dass Adenosine in einer Vielzahl von Geweben eine Reihe von unterschiedlichen Funktionen modulieren können. Das Spektrum reicht u. a. von Herzfunktion, Schmerz, Thrombozytenaggregation und Immunregulation bis hin zu Kontraktion von glatter Muskulatur und Neurotransmission. Es ist bekannt, dass Adenosine eine nicht unerhebliche Wirkung auf die Feinregulation der Darmbewegung haben, jedoch wurde bisher am Dünndarm der Ratte der Einfluss der einzelnen Adenosinrezeptoren noch nicht untersucht.

Klinisch erlangt dieses Wissen über die Modulation der Peristaltik durch Adenosine Wichtigkeit im Erreichen eines besseren Verständnisses verschiedenster Krankheitsbilder wie z. B. des Reizdarmsyndroms, eine funktionelle Darmerkrankung mit auf den Dünn- und Dickdarm bezogenen Beschwerden. Typisch sind abdominale Schmerzen (oft in Beziehung zur Defäkation), Veränderung der Defäkation in Frequenz und Konsistenz, mühsame Passage und Assoziation mit dem Gefühl der abdominellen Distension und/oder Blähungen (Hotz, 2000, S. 2432). Die bisher publizierten Prävalenzdaten reichen von 6,6 % - 25 %. Zwar ist die Lebenserwartung gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht vermindert, jedoch ergibt sich die Notwendigkeit einer konsequenten Diagnostik und Therapie aus der erheblichen und langfristigen Einschränkung der Lebensqualität sowie aus den beträchtlichen sozioökonomischen Implikationen infolge von Arbeitsausfällen und Frühberentungen (Hotz, 2000, S. 2433). Bisher ist noch kein eindeutiger Pathomechanismus für diese Erkrankung bekannt. Diskutiert werden z. B. eine viszerale Hypersensitivität, eine zugrundeliegende psychosomatische Störung, Stress, eine alterierte Darmflora, aber auch eine Störung des autonomen, zentralen und des enteralen Nervensystems sowie eine Störung der Motilität.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Modulation des myenterischen Reflexes im Dünndarm der Ratte durch Adenosin zu untersuchen und die Wirkungen der einzelnen Typen von Adenosinrezeptoren zu charakterisieren. Die Charakterisierung der Grundzüge der gastrointestinalen Motilität und der darin involvierten Rezeptoren ist Voraussetzung für zukünftige pharmakologische

Ansätze, die die Motilität beeinflussen und schlussendlich in therapeutische Ansätze münden könnten.

2. Material und Methodik

2.1 Versuchstiere

Für die Experimente in diesem Modell wurden männliche Wistar-Ratten (Charles River Wiga GmbH in Sulzfeld) mit einem Körpergewicht zwischen 300 und 400 g verwendet. Die Tiere wurden in einem vollklimatisierten Raum bei künstlichem Tag/Nacht-Rhythmus gehalten und mit Trockenfutter und Wasser ernährt. Ab dem Vorabend des Versuchstages erhielten die Tiere nur noch Wasser, damit der Dünndarm keine Nahrungsreste mehr beinhaltete.

2.2 Versuchsanordnung

Für diesen Versuch wurde ein doppelwandiges Organbad mit je einem Abfluss links und rechts verwendet. In beiden Abflussrohren befand sich beiderseits ein kleiner Plastikschlauch, so dass das Dünndarmsegment an seinen Enden sicher mit Nadeln befestigt werden konnte. Das Organbad war gefüllt mit ca. 35 ml Krebs-Ringer-Puffer (Na^+ : 138,68 mM; Cl^- : 122,61 mM; HCO_3^- : 22,14 mM; Glucose: 11,11 mM; K^+ : 4,60 mM; Mg^{2+} : 1,25 mM; Ca^{2+} : 2,63 mM; SO_4^{2-} : 1,25 mM; $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$: 1,16 mM), der durch einen umgebenden Heizkreislauf konstant auf 37 °C gehalten und zur Oxygenierung mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2) begast wurde. Als Widerlager diente ein Glasstab mit einem Durchmesser von 2 mm, der in das Darmlumen und dann in die beiden Abflussrohre eingeführt wurde, so dass der Darm auf einer konstanten Höhe fixiert war.

In der Mitte des Darmsegmentes wurde ein Platinelektrodenpaar mit je einer Fläche von 10 x 5 mm und einem Abstand von 10 mm ohne direkten Kontakt zur Darmwand angebracht, über die der Darm mittels eines Stimulators (Grass S 11, Grass Medical Instruments, Quincy, Mass., USA) intermittierend alle zwei Minuten für eine Dauer von 15 Sekunden stimuliert wurde. Die elektrische

Feldstimulation wurde mit 25 Volt, einer Impulsdauer von einer Millisekunde und einer Frequenz von drei Impulsen / Sekunde durchgeführt.

Muskelkontraktionen bzw. Relaxationen der zirkulären glatten Muskulatur wurden mit Hilfe von zwei Kraftwandlern (FTO3C, Grass Medical Instruments, Quincy, Mass., USA) registriert, die durch je einen Faden mit einer Klemme an den Darm fixiert waren. Mit Hilfe dieser Kraftwandler wurden die Kontraktionen in elektrische Spannungsänderungen umgewandelt und von einem Schreiber (Sensormedics R 611) nach Verstärkung (A/C Verstärker, Beckmann) aufgezeichnet. Gleichzeitig mit der Motilitätsantwort wurde auch der Zeitpunkt und die Dauer der Stimulation aufgezeichnet.

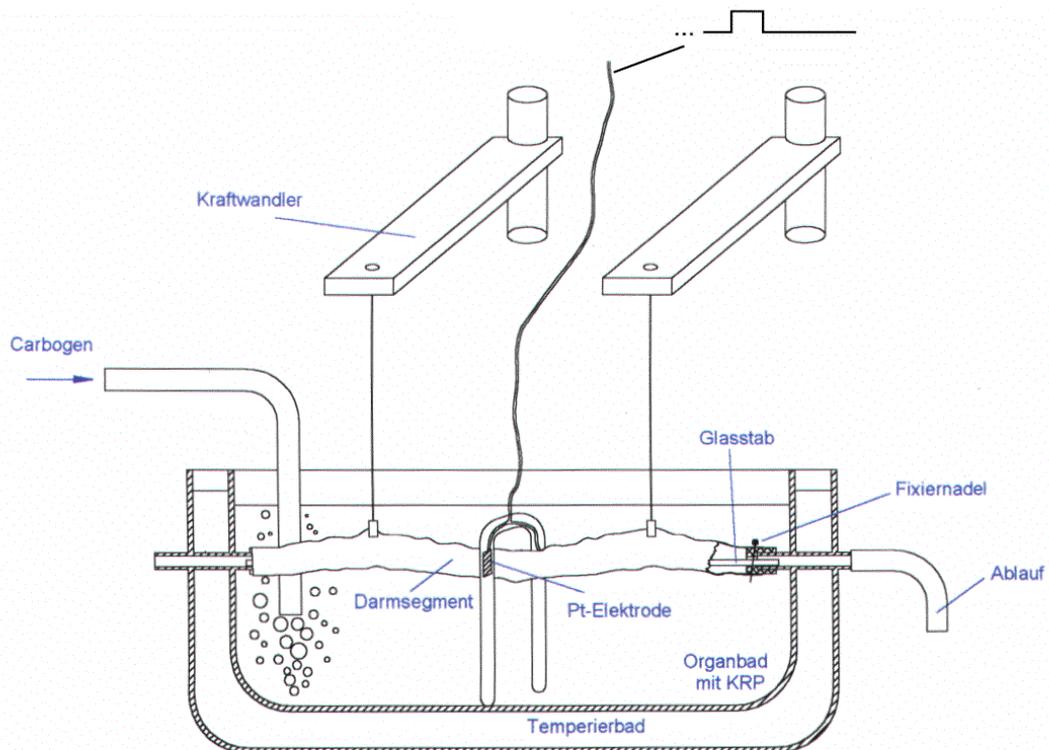


Abb.1:

Der isolierte Rattendarm befindet sich in einem mit Carbogen begasteten Organbad. Ein Glasstab fixiert die Unterseite des Darmsegmentes. Zwei Kraftwandler sind mit Fäden verbunden, die an der Serosa im Bereich des Mesenteriums befestigt sind. Zwischen den beiden Fäden befindet sich die Platinelektrode zur Stimulation des Darmes.

2.3 Versuchsdurchführung

Die Tiere wurden mit einer CO₂-Narkose von 15 Sekunden Dauer und einer anschließenden intraperitonealen Injektion von Na-Pentobarbital in einer Dosierung von 100 mg/kg betäubt. Ileum und Jejunum wurden sofort entnommen und nach vorsichtigem Abpräparieren des mesenterialen Fetts und Bindegewebes in oxygeniertem Krebs-Ringer-Puffers aufbewahrt.

Anschließend wurde ein ca. 8 cm langes Darmsegment vorsichtig innen und außen mit KRP gespült, über den Glasstab gestülpt und in das oben beschriebene Organbad eingebracht. Der Darm konnte an beiden Enden mit Hilfe von zwei Nadeln an den Plastikschläuchen in den Abflussrohren befestigt werden. Dies geschah immer so, dass sich das Mesenterium oben befand und der Darm seine natürliche Länge behielt.

Nun wurde das Platinelektrodenpaar in der Mitte des Darmsegmentes parallel zum Darm in das Organbad eingebracht und die zwei Klemmen, die durch je einen Faden mit den beiden Kraftwandlern verbunden waren, 2 cm oral und anal der Stimulationselektrode am Darm befestigt.

Anschließend wurde mit der Stimulation begonnen. Nach einer Equilibrierungsphase von mindestens 20 Minuten wurde, sobald ein stabiles Niveau mit mindestens drei gleichen Stimulationsantworten erreicht war, die niedrigste Konzentration einer Testsubstanz zugegeben. Nach jeweils drei weiteren Stimulationen wurde die nächsthöhere Konzentration in das Organbad gegeben. Am Ende der Versuchsreihe entfernte ein Waschvorgang – mehrmaliges Wechseln des Puffers im Organbad - die jeweilige Substanz wieder aus dem Organbad. Nachdem erneut ein stabiles Niveau der Reflexantworten erreicht war, dienten die drei letzten Antworten als Auswaschkontrolle. Darmsegmente, die nach 30 Minuten kein stabiles Niveau mit drei gleich hohen Stimulationsantworten erreicht haben, wurden vom Versuch ausgeschlossen.

2.4 Datenauswertung

Die elektrische Feldstimulation löste oral eine Kontraktion der glatten zirkulären Muskulatur, aboral eine Relaxation aus, der eine Kontraktion folgte. Die Fläche über bzw. unter der Basallinie des Ruhetonus diente als Maß für die

Kontraktions- bzw. Relaxationsstärke. Sie wurde mit Hilfe eines Digitalisierungsbrettes und eines Auswertungsprogrammes (Sigma scan, Jandel Scientific) ermittelt und als Integral über der Zeit berechnet. Über den Flächen der jeweils drei Stimulationsantworten wurde der Mittelwert berechnet und für die Vergleiche benützt. Des Weiteren erfolgte eine Messung der Latenzzeit zwischen Beginn der Stimulation und Anfang der Kontraktion oral der Stimulationselektrode. Auch hier wurden wiederum Mittelwerte über den drei Werten bei gleicher Konzentration berechnet und mit dem der Latenzzeiten ohne Substanzzugabe verglichen.

2.5 Statistik

Als Kontrolle wurden die Mittelwerte der Basalwerte vor Substanzzugabe verwendet. Die Kontraktions- bzw. Relaxationsstärke nach Substanzzugabe wurde auf diese Basalwerte bezogen und als relative Kontraktionsstärke in Prozent angegeben. Die Daten sind als Median und 25%- bzw. 75%-Perzentile angegeben. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwareprogramm Sigma Stat 2.0 (Jandel Scientific, Erkrath) durchgeführt. Die Varianzanalyse für wiederholte Messungen wurde mit dem Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test durchgeführt. Wenn die Differenz der Medianwerte größer war als durch eine Zufallsverteilung zu erwarten wäre, wurde die Signifikanz der Differenz zwischen der Messung und dem Kontrollwert durch einen geeigneten Test (Dunnett's oder Turkey's Method) überprüft.

Bei den Latenzen wurde nur der Kontrollwert mit der Messung bei maximaler Konzentration mit dem paired t-test verglichen und die Daten als Mittelwert \pm SEM (standard error of the mean: $SEM = \frac{STD}{\sqrt{n}}$) angegeben. n bezeichnet die Anzahl unabhängiger Ergebnisse an verschiedenen Segmenten.

Als Signifikanzniveau wurde eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ für * festgelegt.

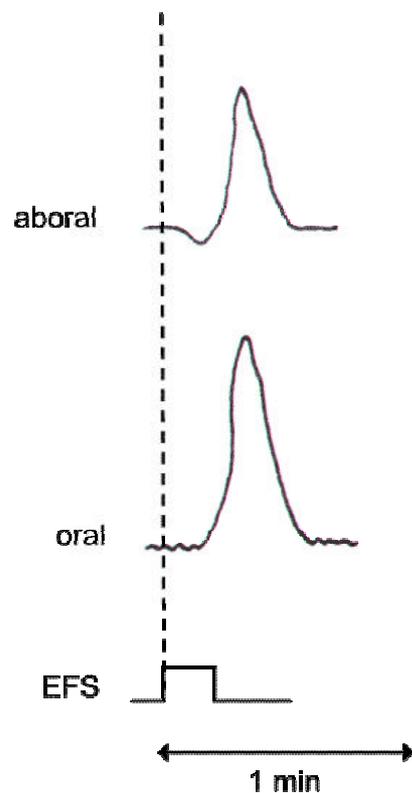
2.6 Allgemeine Charakterisierung des Modells

Eine elektrische Feldstimulation, wie sie hier durchgeführt wurde (drei Impulse pro Sekunde, eine Millisekunde Dauer und 25 Volt über 15 Sekunden), löst eine aszendierende orale Kontraktion sowie eine deszendierende anale Relaxation der zirkulären Muskulatur aus, der sich eine weitere Kontraktion anschloss.

Die hier verwendete Messmethode wurde bereits in vorausgegangenen Arbeiten charakterisiert. Hier zeigte sich, dass die anale Relaxation mit einer mittleren Latenz von $1,2 \pm 0,8$ sec. (Mittelwert \pm Standardabweichung; $n = 7$) nach der elektrischen Feldstimulation einsetzte, während die orale Kontraktion erst mit einer Latenz von $5,0 \pm 0,8$ sec. begann (Hahn, 1999, S.12).

Ebenfalls wurden bereits Versuche durchgeführt, um die Herkunft der deszendierenden analen Kontraktion zu untersuchen. Hierzu wurde die Latenz der deszendierenden kontraktilen Reflexantwort in mehreren Entfernungen von der Stimulationselektrode gemessen. Je weiter entfernt von der Elektrode gemessen wurde, desto länger waren die Latenzen. Es ist also anzunehmen, dass es sich bei der deszendierenden kontraktilen Reflexantwort um eine analwärts gerichtete Fortleitung der oralen Kontraktion handelt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass nach einer Äquilibrationsphase von 20 Minuten ein stabiles Niveau der Reflexantworten erreicht war, das über zwei Stunden unverändert blieb (Hahn, 1999, S. 12f).

In einem vergleichbaren Modell stellte sich bereits früher dar, dass nach kompletter Transsektion der Muscularis propria keine aszendierenden Reflexantworten mehr ausgelöst werden können (Brechmann, 1994, S. 60), was beweist, dass sich die für den Myenterischen Reflex verantwortlichen Neurone in der Tunika muskularis befinden.

**Abb.2:**

Typische Muskelkontraktionskurve; Oben: im deszendierenden Reflexweg aboral der Stimulationselektrode geht der Kontraktion eine deutliche Relaxation voraus. Unten: im ascendierenden Reflexweg (oral) steht die Kontraktion im Vordergrund. EFS: elektrische Feldstimulation.

2.7 Verwendete Substanzen

Die folgenden Substanzen wurden verwendet:

- ?? Alloxazin (Benzo[g]pteridin-2,4(1H,3H)-dion) (Biotrend Chemikalien GmbH, Köln)
- ?? CPA (N⁶-Cyclopentyladenosin) (Biotrend Chemikalien GmbH, Köln)
- ?? CGS 21680 (4-[2-[[6-Amino-9-(N-ethyl-?-D-ribofuranuronamidoyl-9H-purin-2-yl]amino]ethyl]benzenpropansäure) (Tocris Cookson Ltd., Bristol, UK)
- ?? DMSO (Dimethylsulfoxid) (Merck KGaA, Darmstadt)

- ?? DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin) (Tocris Cookson Ltd., Bristol, UK)
- ?? IB-MECA (1-Deoxy-1-[6-[[[(3-jodophenyl)methyl]amino]-9H-purin-9-yl]-N-methyl- β -D-ribofuranuronamid) (Tocris Cookson Ltd., Bristol, UK)
- ?? Krebs-Ringer-Puffer: Na^+ 138,68 mM; Cl^- 122,61 mM; HCO_3^- 22,14 mM; Glucose 11,11 mM; K^+ 4,60 mM; Mg^{2+} 1,25 mM; Ca^{2+} 2,63 mM; SO_4^{2-} 1,25 mM; H_2PO_4^- 1,16 mM. (Merck KGaA, Darmstadt)
- ?? MRS 1191 (3-Ethyl-5-(phenylmethyl)ester-1,4-dihydro-2-methyl-6-phenyl-4-(phenylmethyl)-3,5-pyridinedicarboxylsäure) (Biotrend Chemikalien GmbH, Köln)
- ?? ZM 241385 (4-(2-[7-Amino-2-(2-furyl)[1,2,4]triazolo-[2,3-a][1,3,5]triazin-5-ylamino]ethyl)phenol) (Tocris Cookson Ltd., Bristol, UK)

Die Testsubstanzen wurden, mit Ausnahme von CPA, in DMSO gelöst, mit KRP auf eine einheitliche Konzentration verdünnt und bei -20°C gelagert. CPA wurde in destilliertem Wasser gelöst. Unmittelbar vor Gebrauch wurden die Lösungen aufgetaut und in KRP weiter verdünnt. Die Endverdünnung aller Substanzen wurde so gewählt, dass durch die Zugabe von 35 μl Lösung die erwünschte Endkonzentration im Organbad erreicht wurde.

Das Lösungsmittel DMSO zeigte bei der oralen Reflexantwort in den Konzentrationen 10^{-11} M bis zur puren Anwendung keine signifikante Auswirkung auf die Kontraktion (10^{-11} M: Median 101 % (25 %- ; 75 %- Perzentile 96 %; 103 %), 10^{-9} M: 102 % (100 %; 104 %), 10^{-7} M: 104 % (91 %; 111 %), 10^{-5} M: 97 % (86 %; 114 %), 10^{-3} M: 92 % (79 %; 108 %), pur: 83 % (69 %; 109 %)).

Bei der aboralen Reflexantwort jedoch beeinflusste das Lösungsmittel DMSO die Relaxation bereits ab der Konzentration 10^{-9} M signifikant (10^{-11} M: 87 % (83 %; 119 %), 10^{-9} M: 78 % (74 %; 90 %)*, 10^{-7} M: 73 % (60 %; 100 %)*, 10^{-5} M: 77 % (44 %; 86 %)*, 10^{-3} M: 55 % (45 %; 80 %)*, pur : 57 % (41 %; 74 %)*;

*: $p < 0,05$).

Die Latenzzeit wurde durch das Lösungsmittel nicht beeinflusst. Selbst bei purer Anwendung von DMSO zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Latenzzeit (DMSO pur: Mittelwert ? SEM: 114 % ? 13,7 %).

2.8 Geräte

Die folgenden Geräte wurden verwendet:

- ?? Digitalisierungsbrett zur Flächenberechnung mit Sigma Scan als Auswertungsprogramm (Jandel Scientific, Erkrath)
- ?? Kraftwandler: FTO3C Force Transducer (Grass, Quincy, Mass., USA)
- ?? Organbad doppelwandig aus Glas (Laborglaswaren Josef Schmitz, München)
- ?? Platinelektroden in Glas (Laborglaswaren Josef Schmitz, München)
- ?? Schreiber: Sormedics R 611 (Anaheim, Californien)
- ?? Stimulator: Grass S 11 Stimulator (Grass, Quincy, Mass., USA)

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des A₁- Adenosin-Rezeptors

3.1.1 A₁-Rezeptor-Antagonist

Der selektive A₁-Rezeptor-Antagonist 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin (DPCPX) (Lohse, 1987, S.204) führte zu einer signifikanten Abnahme der Stärke der durch elektrische Feldstimulation ausgelösten oralen Kontraktion. Bereits ab einer Konzentration von 10⁻¹⁰ M konnte eine signifikante Verminderung der Kontraktionsstärke festgestellt werden. Bei 10⁻⁷ M wurde nur noch 46 % der Ausgangskontraktion erreicht. Der durch den A₁-Antagonisten DPCPX ausgelöste Effekt war nach wiederholtem Wechseln des Puffers nur teilweise reversibel.

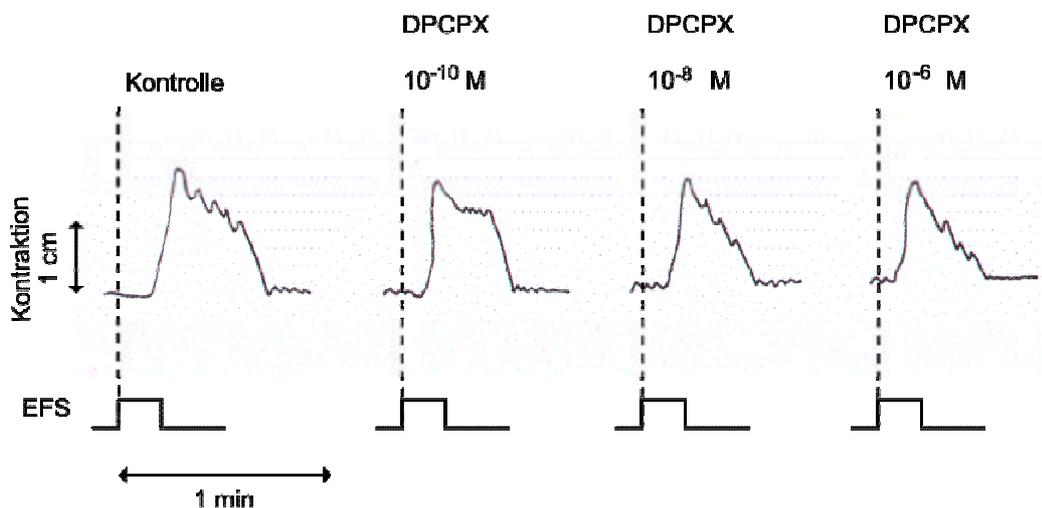


Abb. 3:

Repräsentative Muskelkontraktionskurve, die die hemmende Wirkung von DPCPX auf die ascendierende Kontraktion im myenterischen Reflex zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Tab.1:
Effekt von DPCPX auf die durch elektrische Feldstimulation (EFS) ausgelöste Kontraktion

n = 11;

Kontrolle: 149 mm² ? 100 %

10 ⁻¹⁰	95 % (87 %; 114 %)	p < 0,05
10 ⁻⁹	71 % (63 %; 97 %)	p < 0,05
10 ⁻⁸	73 % (48 %; 100 %)	p < 0,05
10 ⁻⁷	46 % (37 %; 72 %)	p < 0,05
10 ⁻⁶	56 % (25 %; 74 %)	p < 0,05
Auswaschen	74 % (63 %; 89 %)	p < 0,05

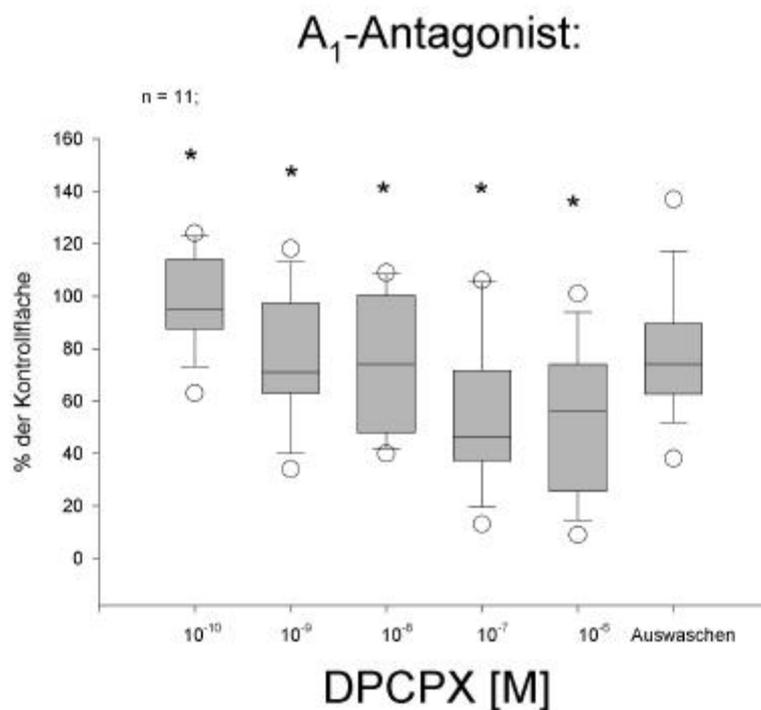


Abb.4:
Wirkung des A₁-Antagonisten DPCPX auf die aszendierende Reflexantwort im Dünndarm der Ratte. *: p < 0,05.

3.1.2 A₁-Rezeptor-Agonist

Der selektive A₁-Rezeptor-Agonist N⁶-Cyclopentyladenosin (CPA) (Williams, 1986, S. 179) führte in niedriger Konzentration (10^{-14} – 10^{-9} M) wie erwartet (invers zum Antagonist) zu einer Zunahme der Größe der oralen Reflexantwort, wobei sich in dieser Versuchsreihe nur in den Konzentrationen 10^{-13} M und 10^{-12} M eine leichte, jedoch signifikante Steigerung feststellen ließ. In höherer Konzentration (10^{-8} M) führte CPA ebenso wie der Antagonist zu einer statistisch signifikanten Abnahme der oralen Reflexantwort. Beim Wechseln des Puffers zeigte sich wie auch zuvor beim Antagonisten eine unvollständige Reversibilität.

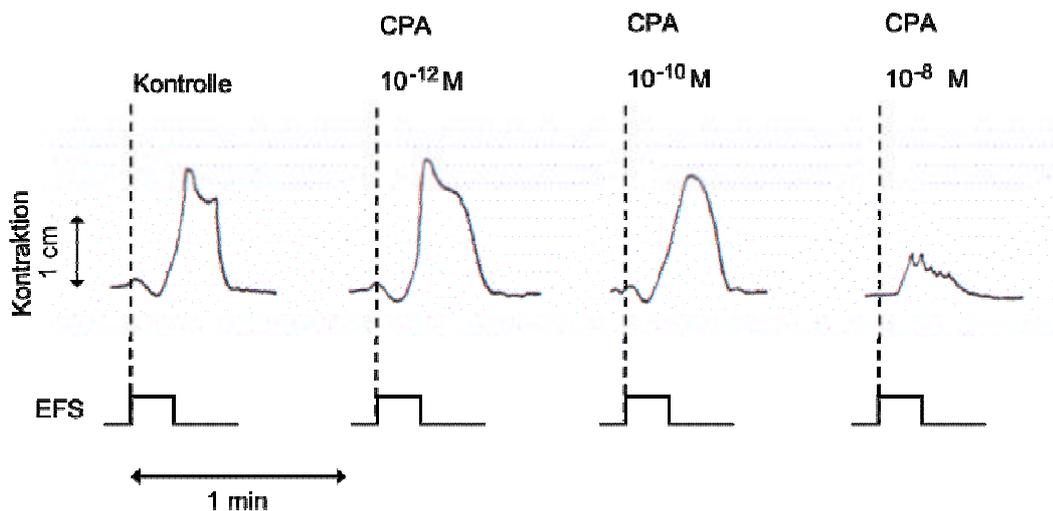


Abb. 5: Muskelkontraktionskurve, die die Reaktion des aszendierenden Reflexweges auf CPA veranschaulicht: in niedriger Konzentration ergibt sich eine Steigerung der Kontraktion, die dann bei höherer Konzentration immer weiter abnimmt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Tab.2:
Effekt von CPA auf die orale Reflexantwort

n = 17;

Kontrolle: 121 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁴	106 % (101 %; 117 %)	n.s.
10 ⁻¹³	108 % (97 %; 129 %)	p < 0,05
10 ⁻¹²	109 % (94 %; 133 %)	p < 0,05
10 ⁻¹¹	101 % (87 %; 136 %)	n. s.
10 ⁻¹⁰	105 % (87 %; 128 %)	n. s.
10 ⁻⁹	103 % (72 %; 114 %)	n. s.
10 ⁻⁸	46 % (22 %; 78 %)	p < 0,05
Auswaschen	87 % (68 %; 112 %)	n. s.

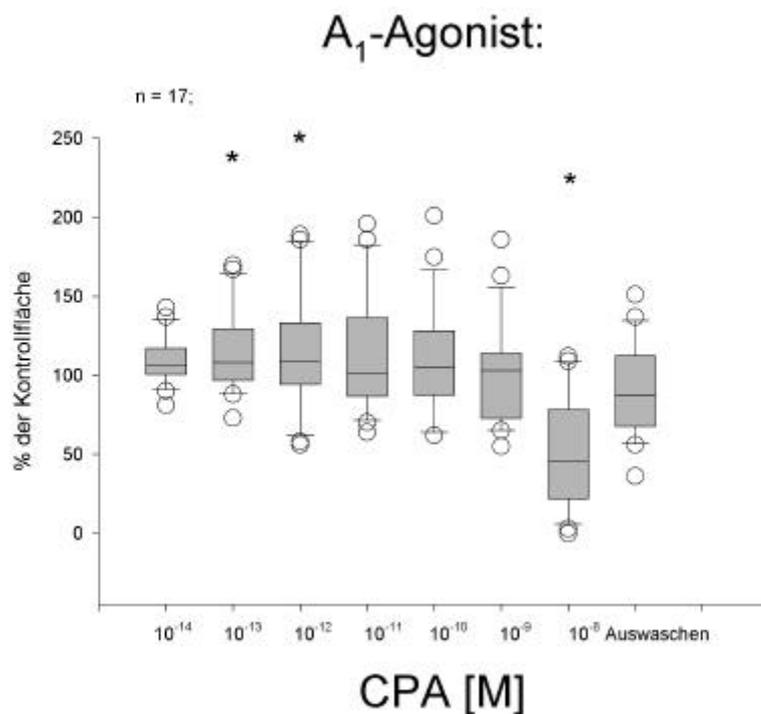


Abb.6:

Wenig deutliche Steigerung der Kontraktion des Darmes nach Zugabe von CPA. Nur in den Konzentrationen 10⁻¹³ und 10⁻¹² M führte CPA zu einer signifikanten Zunahme der Kontraktionsstärke.*: p < 0,05.

3.2 Charakterisierung des A₂-Rezeptors

3.2.1 Charakterisierung des A_{2a}-Adenosin-Rezeptors

3.2.1.1 A_{2a}-Rezeptor-Antagonist

Der selektive A_{2a}-Rezeptor-Antagonist 4-(2-(7-Amino-2-(2-furyl)-1,2,4-triazolo-2,3-a-1,3,5-triazin-5-ylamino)ethyl)phenol (ZM 241385) (Poucher, 1995, S. 1096) führte in niedriger Konzentration (10⁻¹⁰ M) zu keiner Veränderung der oralen Kontraktion. In sehr hoher Dosierung (10⁻⁶ M) kam es, wie zuvor bei CPA, zu einer signifikanten Abnahme der Reflexantwort, die auch nach wiederholtem Wechseln des Puffers bestehen blieb.

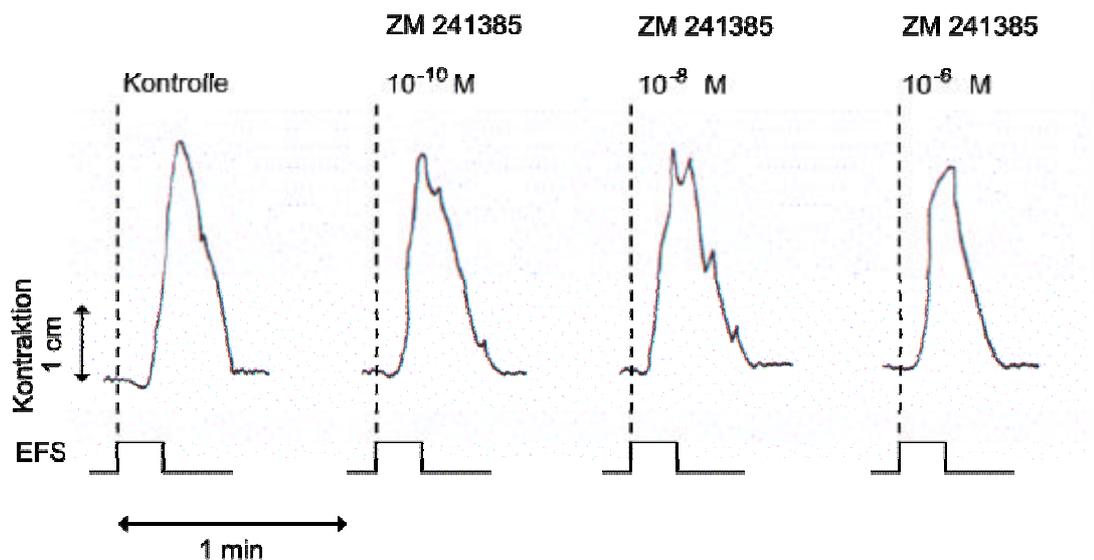


Abb. 7:

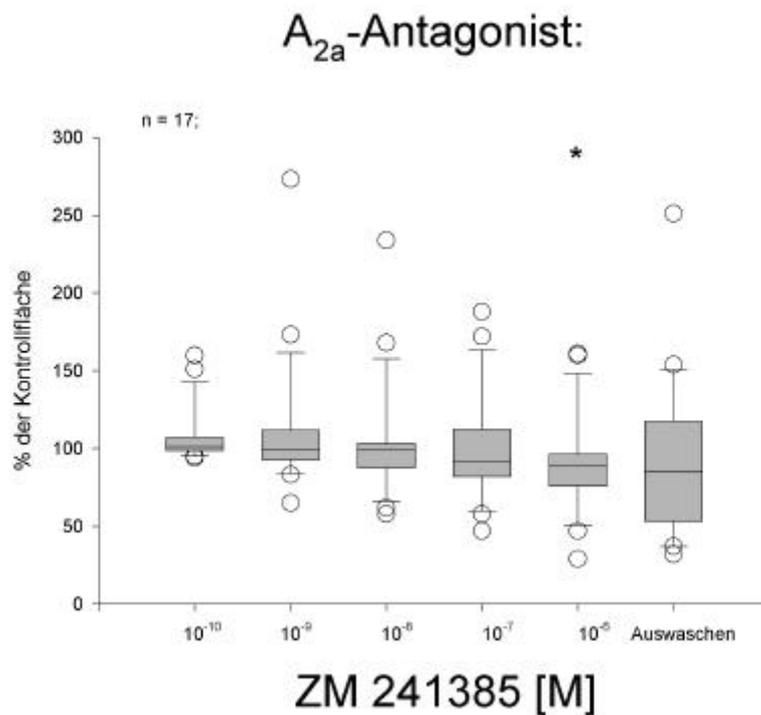
Typische Muskelkontraktionskurve, die die schwach hemmende Wirkung von ZM 241385 auf die ascendierende Kontraktion zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Tab.3:**Effekt von ZM 241385 auf die kontraktile Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.**

n = 17;

Kontrolle: 168 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	101 % (98 %; 107 %)	n. s.
10 ⁻⁹	99 % (93 %; 111 %)	n. s.
10 ⁻⁸	99 % (88 %; 103 %)	n. s.
10 ⁻⁷	91 % (82 %; 112 %)	n. s.
10 ⁻⁶	89 % (76 %; 96 %)	p < 0,05
Auswaschen	85 % (53 %; 117 %)	n. s.

**Abb.8:**

Wirkung von ZM 241385 auf die kontraktile Reflexantwort: Nach einer geringfügigen nicht signifikanten Steigerung der Kontraktion in der geringsten Konzentration kommt es mit zunehmender Konzentration zu einer deutlichen Abnahme der Kontraktion. *: p < 0,05.

3.2.1.2 A_{2a}-Rezeptor-Agonist

Der selektive A_{2a}-Agonist 4-(2- β -Amino-9-(N-ethyl- β -D-ribofuranuronamid-
osyl)-9H-purin-2-yl)aminoethylbenzenpropansäure (CGS 21680 Hydrochlorid)
(Jarvis, 1989, S. 888) führte nach einer nicht signifikanten Steigerung der
Kontraktion bei 10⁻¹⁰ M zu einer stetigen Abnahme der Größe der oralen
Reflexantwort. Diese Verminderung der Kontraktion ist ab der Konzentration
10⁻⁸ M signifikant und bleibt auch nach dem Auswaschen mit frischem KRP
bestehen.

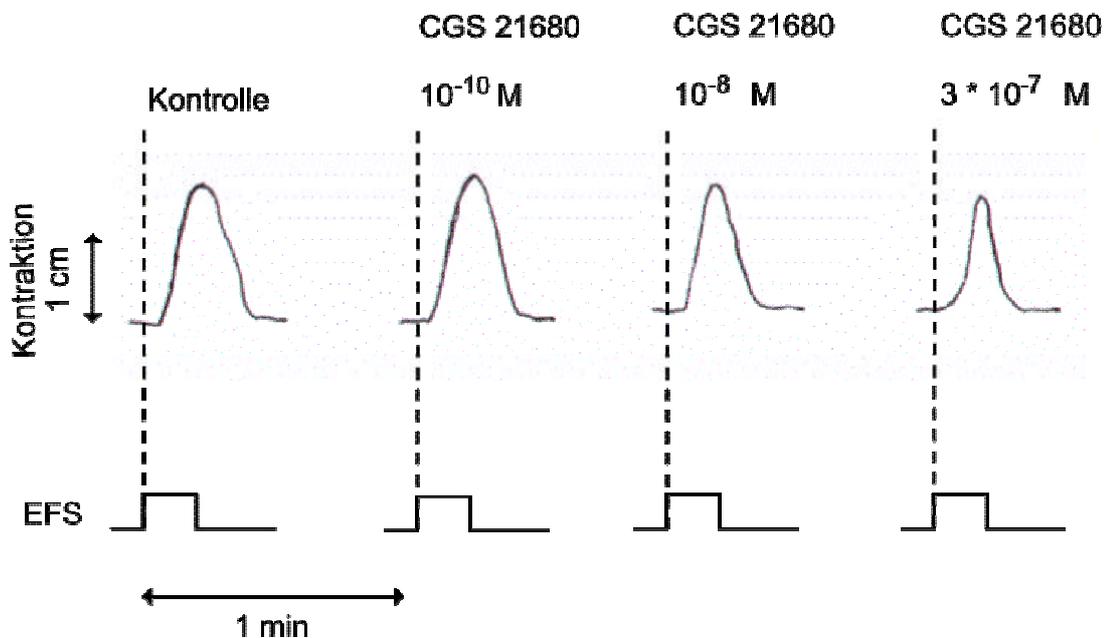


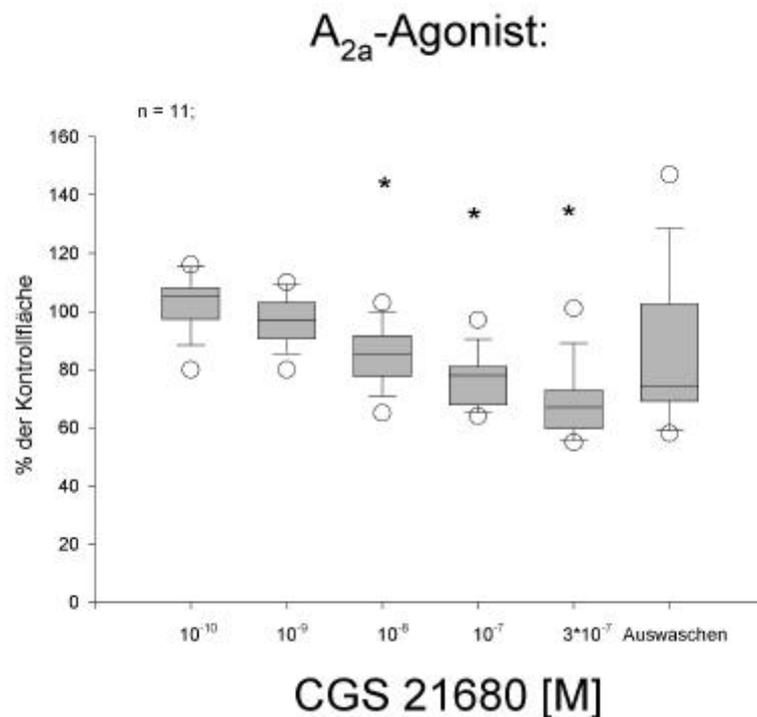
Abb. 9:
Repräsentative Muskelkontraktionskurve, die die hemmende Wirkung von
CGS 21680 auf die ascendierende Kontraktion veranschaulicht. EFS:
elektrische Feldstimulation.

Tab.4:**Effekt von CGS 21680 auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.**

n = 11;

Kontrolle: 121 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	105 % (97 %; 108 %)	n. s.
10 ⁻⁹	97 % (91 %; 103 %)	n. s.
10 ⁻⁸	85 % (78 %; 91 %)	p < 0,05
10 ⁻⁷	78 % (68 %; 81 %)	p < 0,05
3*10 ⁻⁷	67 % (59 %; 73 %)	p < 0,05
Auswaschen	74 % (69 %; 103 %)	p < 0,05

**Abb.10:**

CGS 21680 führt nach einer geringfügigen Steigerung der Kontraktionsstärke in der geringsten Konzentration dann zu einer stetigen Abnahme der Kontraktion. *: p < 0,05.

3.2.2 Charakterisierung des A_{2b}-Adenosin-Rezeptors

3.2.2.1 A_{2b}-Rezeptor-Antagonist

Der selektive A_{2b}-Rezeptor-Antagonist Benzo[*g*]pteridin-2,4(1H,3H)-dion (Alloxazin) (Daly, 1988, S. 655) führte zu einer Zunahme der Stärke der oralen Reflexantwort. Die Tendenz zur Verstärkung der Kontraktion war zwar bereits in den niedrigen Konzentrationen (10^{-10} – 10^{-7} M) zu erkennen, Signifikanz erreichte die Steigerung jedoch erst bei $3 \cdot 10^{-7}$ M. Dieser Effekt war nach Auswaschen des Alloxazins reversibel.

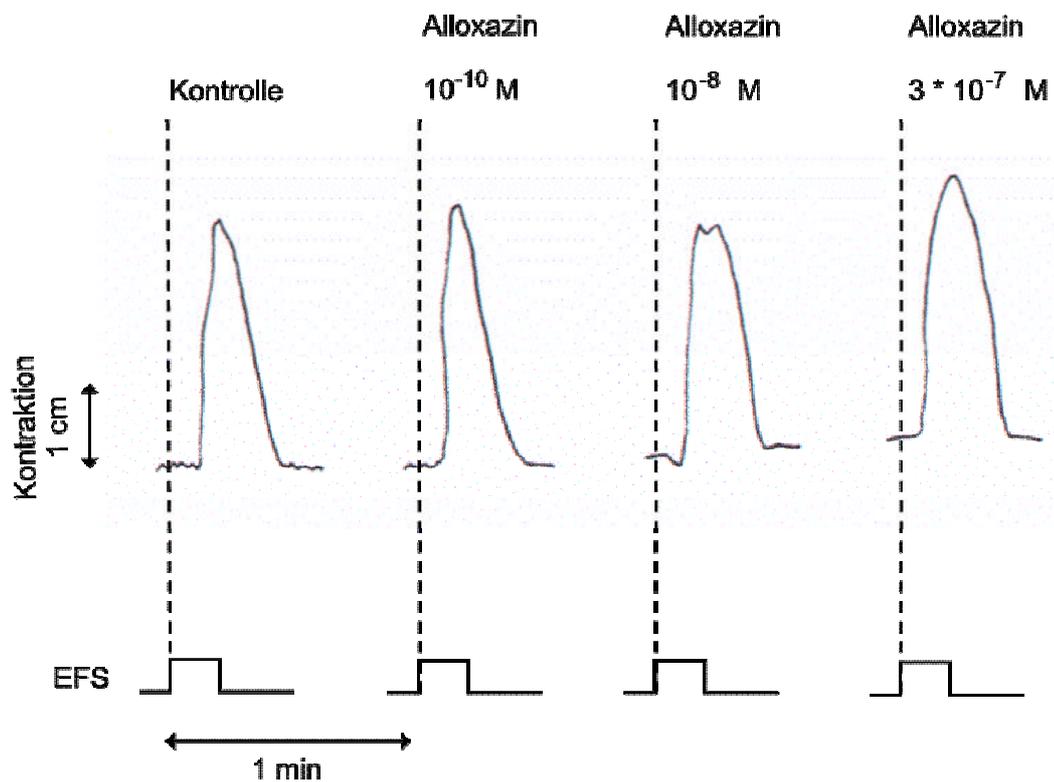


Abb. 11:

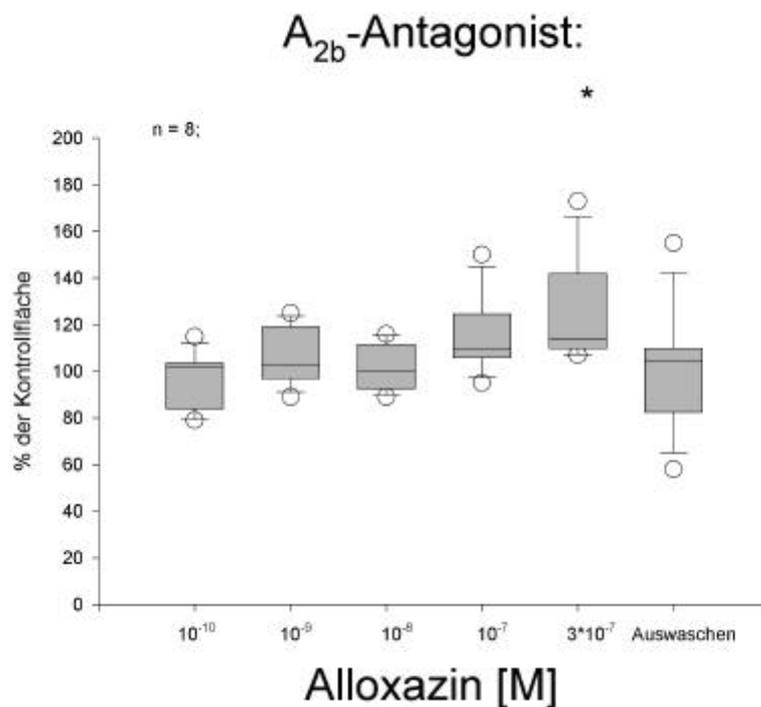
Typische Muskelkontraktionskurve, die zeigt, dass Alloxazin einen stimulierenden Einfluss auf die ascendierende Kontraktion zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Tab.5:**Effekt von Alloxazin auf die kontraktile Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.**

n = 8;

Kontrolle: 120 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	101 % (84 %; 104 %)	n. s.
10 ⁻⁹	103 % (97 %; 119 %)	n. s.
10 ⁻⁸	100 % (92 %; 111 %)	n. s.
10 ⁻⁷	109 % (106 %; 125 %)	n. s.
3*10 ⁻⁷	114 % (110 %; 142 %)	p < 0,05
Auswaschen	105 % (83 %; 110 %)	n. s.

**Abb.12:**

Mit steigender Konzentration des Alloxazins nimmt die Stärke der Kontraktion zu, bis sie schließlich 114 % des Ausgangswertes erreicht.

*: p < 0,05.

3.3 Charakterisierung des A₃-Adenosin-Rezeptors

3.3.1 A₃-Rezeptor-Antagonist

Der selektive A₃-Rezeptor-Antagonist 3-Ethyl-5-(phenylmethyl)ester-1,4-dihydro-2-methyl-6-phenyl-4-(phenylmethyl)-3,5-pyridindicarboxylsäure (MRS 1191) (Jacobson, 1997, S. 1157) führte zu einer stetigen Abnahme der Stärke der oralen Reflexantwort, die ab einer Konzentration von 10⁻¹⁰ M signifikant war. In der höchsten getesteten Konzentration von 3*10⁻⁷ M konnten nur noch 61 % der Kontrollkontraktionsstärke gemessen werden. Nach dem Auswaschen mit frischem KRP war keine Reversibilität zu beobachten.

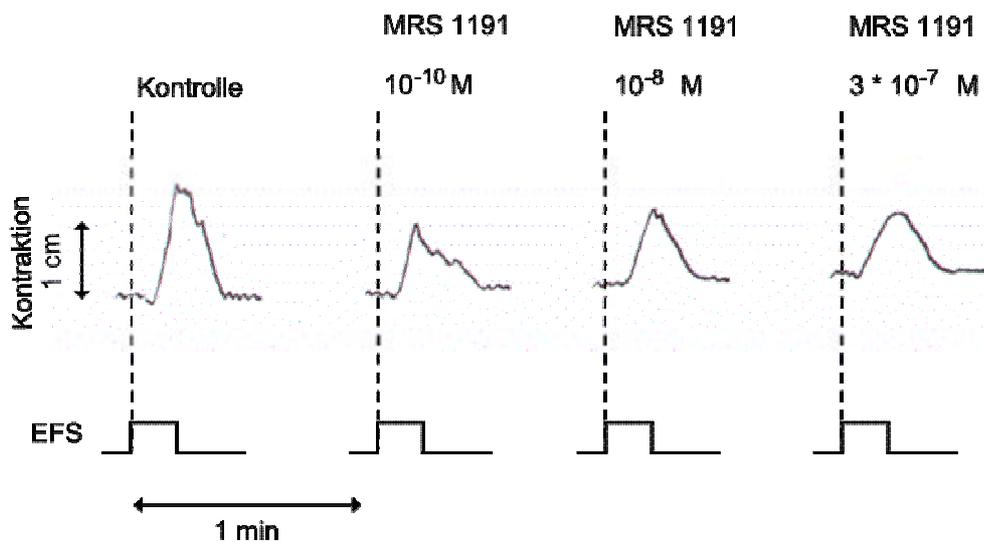


Abb. 13:

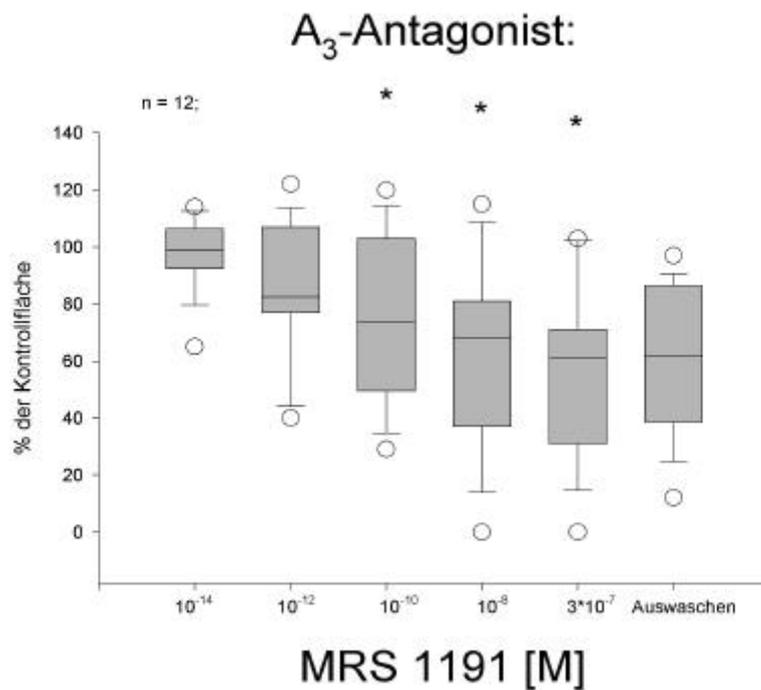
Repräsentative Muskelkontraktionskurve, die deutlich den hemmenden Einfluss auf die ascendierende Kontraktion erkennen lässt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Tab. 6:
Wirkung von MRS 1191 auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 12;

Kontrolle: 139 mm² ? 100 %;

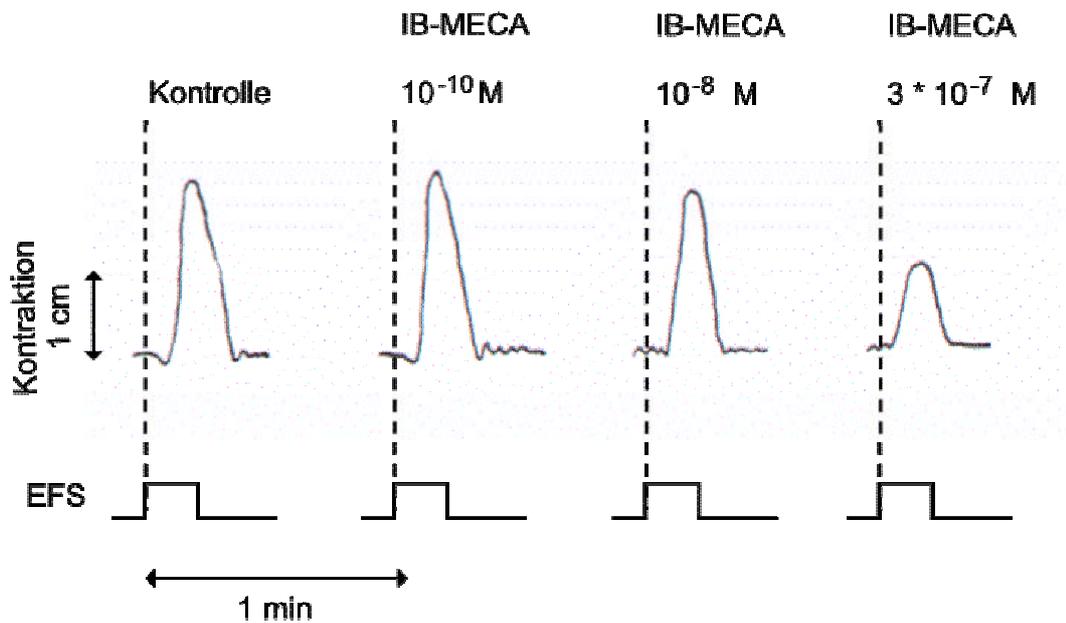
10 ⁻¹⁴	99 % (93 %; 106 %)	n. s.
10 ⁻¹³	93 % (77 %; 107 %)	n. s.
10 ⁻¹²	82 % (77 %; 107 %)	n. s.
10 ⁻¹¹	74 % (61 %; 107 %)	n. s.
10 ⁻¹⁰	73 % (50 %; 103 %)	p < 0,05
10 ⁻⁹	70 % (40 %; 101 %)	p < 0,05
10 ⁻⁸	68 % (37 %; 81 %)	p < 0,05
10 ⁻⁷	63 % (33 %; 76 %)	p < 0,05
3*10 ⁻⁷	61 % (31 %; 71 %)	p < 0,05
Auswaschen	62 % (39 %; 86 %)	p < 0,05

**Abb. 14:**

MRS 1191 führt ab 10^{-10} M zu einer signifikanten Abnahme der Kontraktion. *: $p < 0,05$.

3.3.2 A₃-Rezeptor-Agonist

Der selektive A₃-Rezeptor-Agonist 1-Deoxy-1-β-(3-iodophenyl)methyl-α-amino-9H-purin-9-yl-β-D-ribofuranuronamid (IB-MECA) (Gallo-Rodriguez, 1994, S. 636) führte ebenso wie der A₃-Rezeptor-Antagonist MRS 1191 ab 10^{-9} M zu einer stetigen Abnahme der Stärke der oralen Kontraktion, wobei ab 10^{-7} M die Abnahme signifikant war. Dieser Effekt von IB-MECA war nach Wechseln des Puffers teilweise reversibel.

**Abb. 15:**

Typische Muskelkontraktionskurve, die die hemmende Wirkung von IB-MECA auf die ascendierende Kontraktion zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

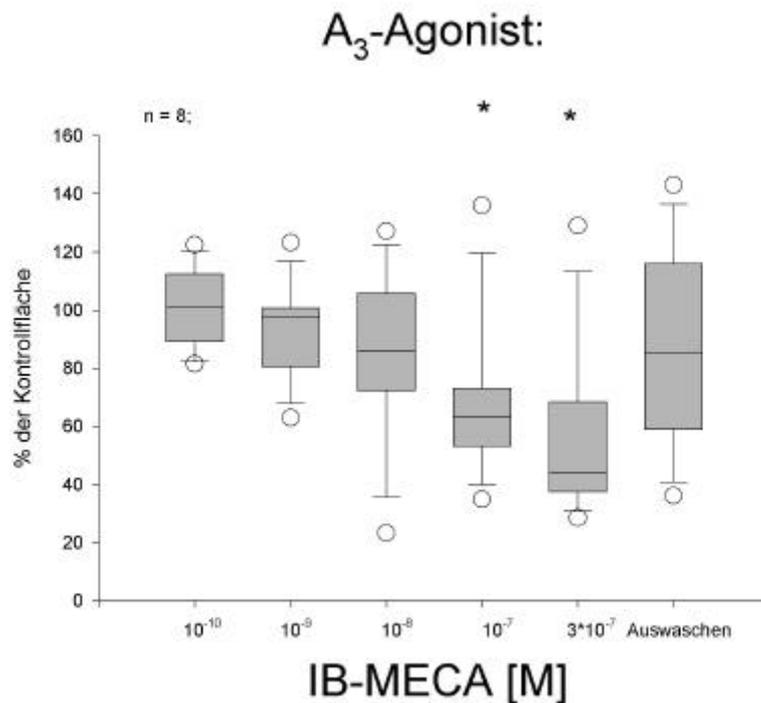
Tab. 7:

Wirkung des selektiven A₃-Adenosin-Agonists IB-MECA auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 8;

Kontrolle: 101 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	101 % (89 %; 112 %)	n. s.
10 ⁻⁹	97 % (81 %; 101 %)	n. s.
10 ⁻⁸	86 % (72 %; 106 %)	n. s.
10 ⁻⁷	63 % (53 %; 73 %)	p < 0,05
3*10 ⁻⁷	44 % (37 %; 68 %)	p < 0,05
Auswaschen	85 % (59 %; 116 %)	n. s.

**Abb. 16:**

IB-MECA bewirkt eine signifikante Verminderung der Kontraktion.

***: $p < 0,05$.**

3.3.3 A₃-Rezeptor-Agonist und -Antagonist

Diese Versuchsreihe wurde unternommen, um zu sehen, ob MRS 1191 den Effekt von IB-MECA antagonisiert, wenn sie direkt nacheinander an einem Darmsegment untersucht werden, da sie getrennt voneinander einen gleichsinnigen Effekt zeigen.

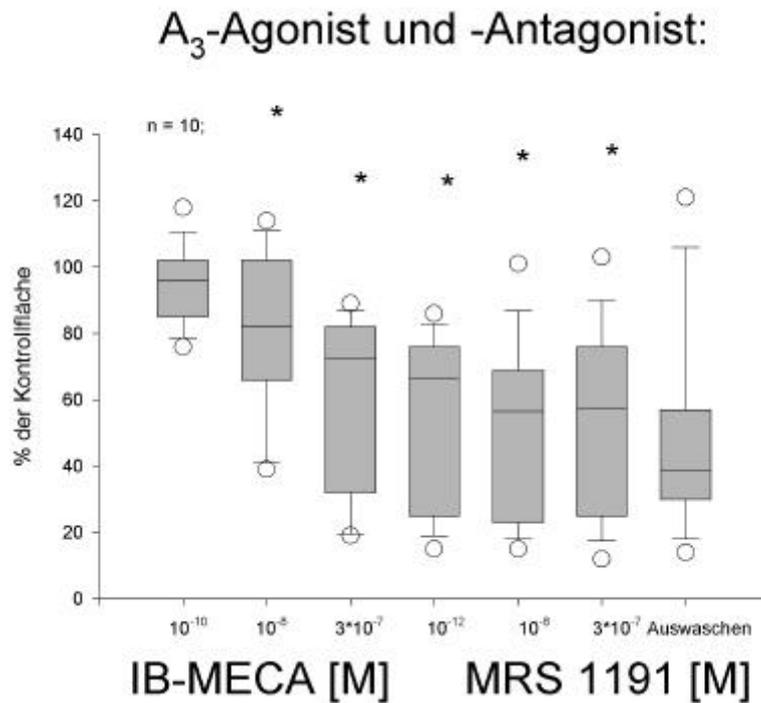
Die Zugabe des A₃ – Rezeptor – Agonists IB-MECA und daran anschließend des A₃ – Rezeptor – Antagonists MRS 1191 führte zu einer signifikanten Abnahme der Größe der oralen Reflexantwort, wie es auch bei der einzelnen Zugabe der Substanzen der Fall war.

Tab. 8:
Effekt von IB-MECA und anschließend MRS 1191 auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 10;

Kontrolle: 133 mm² ? 100 %;

IB-M. 10 ⁻¹⁰	96 % (85 %; 102 %)	n. s.
IB-M. 10 ⁻⁹	95 % (76 %; 103 %)	n. s.
IB-M.10 ⁻⁸	82 % (66 %; 102 %)	p < 0,05
IB-M.10 ⁻⁷	83 % (41 %; 94 %)	p < 0,05
IB-M. 3*10 ⁻⁷	73 % (32 %; 82 %)	p < 0,05
MRS 10 ⁻¹²	67 % (25 %; 76 %)	p < 0,05
MRS 10 ⁻¹⁰	59 % (21 %;65 %)	p < 0,05
MRS 10 ⁻⁸	56 % (23 %;68 %)	p < 0,05
MRS 3*10 ⁻⁷	58 % (25 %; 76 %)	p < 0,05
Auswaschen	39 % (30 %; 57 %)	p < 0,05

**Abb. 17:**

Zugabe des A₃-Agonists IB-MECA und des –Antagonists MRS 1191 bewirkt nur eine kontinuierliche Abnahme der Kontraktion.*: p < 0,05.

3.4 Relaxationen

3.4.1 A₁-Rezeptor-Antagonist DPCPX

DPCPX verringerte die aborale Reflexantwort (Relaxation) konzentrationsabhängig und bereits ab geringer Konzentration signifikant. Nach dem Auswaschen konnte keine Reversibilität festgestellt werden.

Tab. 9:
Effekt von DPCPX auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 11;

Kontrolle: 29 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	95 % (81 %; 105 %)	p < 0,05
10 ⁻⁹	87 % (76 %; 94 %)	p < 0,05
10 ⁻⁸	92 % (74 %; 99 %)	p < 0,05
10 ⁻⁷	76 % (62 %; 102 %)	p < 0,05
10 ⁻⁶	66 % (44 %; 108 %)	p < 0,05
Auswaschen	68 % (53 %; 99 %)	p < 0,05

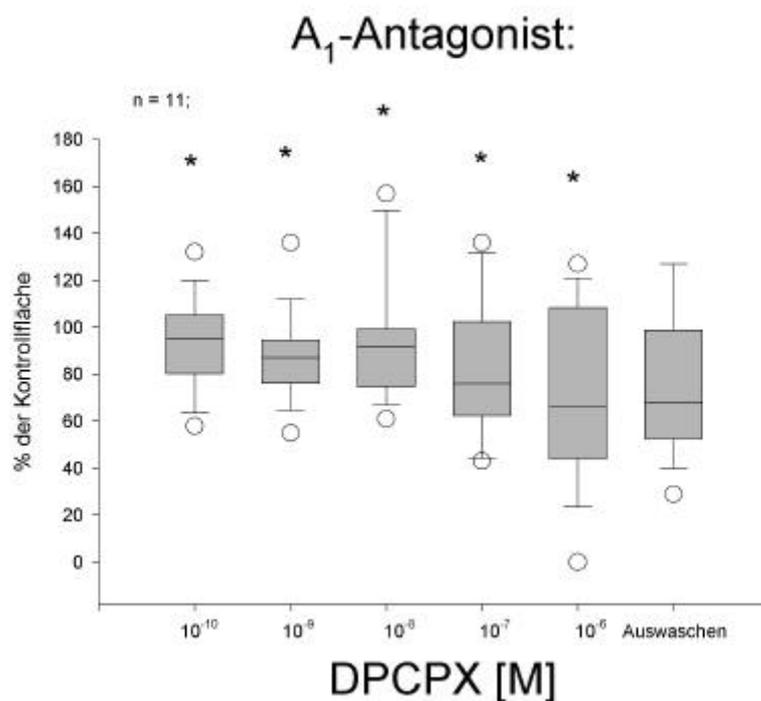


Abb. 18:
 Bereits bei der kleinsten Konzentration kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Relaxation. *: p < 0,05.

3.4.2 A₁-Rezeptor-Agonist CPA

CPA führte ebenfalls zu einer Verringerung der Relaxation. Der Effekt war ab einer Konzentration von 10^{-12} M signifikant und war nach dem Auswaschen nicht reversibel.

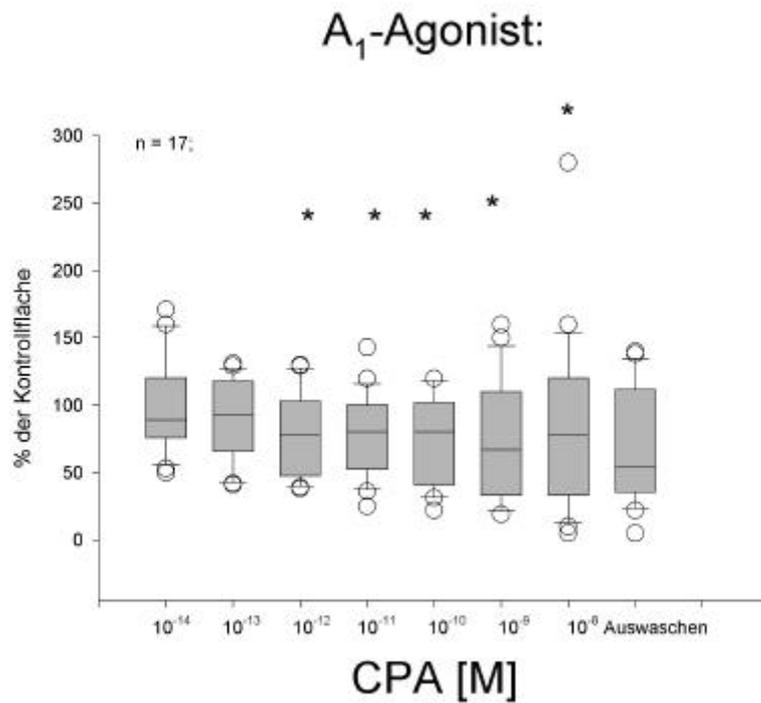
Tab. 10:

Wirkung von CPA auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 17;

Kontrolle: 19 mm² ? 100 %;

10^{-14}	89 % (76 %; 120 %)	n. s.
10^{-13}	93 % (65 %; 117 %)	n. s.
10^{-12}	78 % (47 %; 103 %)	p < 0,05
10^{-11}	80 % (52 %; 100 %)	p < 0,05
10^{-10}	80 % (41 %; 102 %)	p < 0,05
10^{-9}	67 % (33 %; 110 %)	p < 0,05
10^{-8}	78 % (33 %; 120 %)	p < 0,05
Auswaschen	54 % (36 %; 112 %)	p < 0,05

**Abb. 19:**

Der A₁-Adenosin-Agonist führt zu einer allmählichen Verringerung der Relaxation. *: p < 0,05.

3.4.3 A_{2a}-Rezeptor-Antagonist ZM 241385

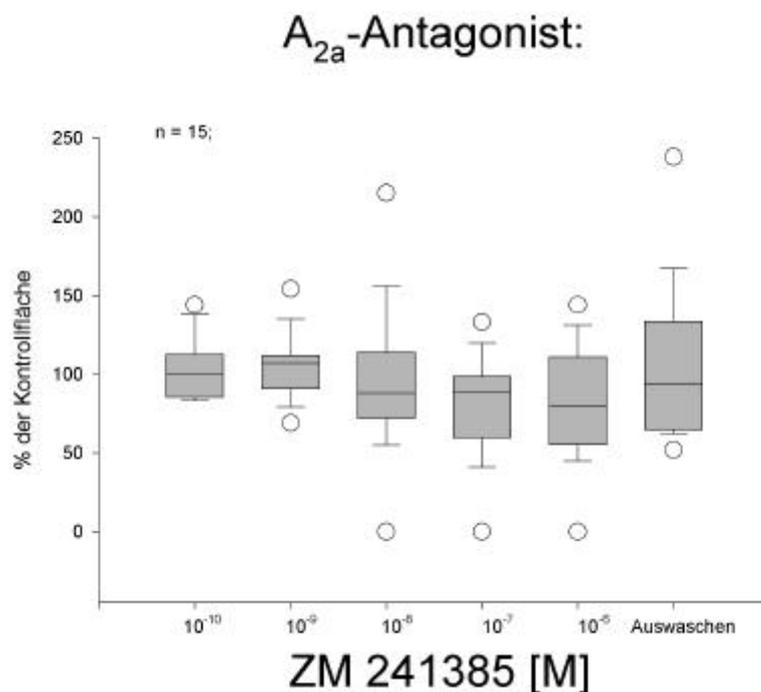
ZM 241385 hatte keinen Einfluss auf die deszendierende Relaxation des myenterischen Reflexes.

Tab. 11:**Wirkung von ZM 241385 auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.**

n = 15;

Kontrolle: 28 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	100 % (86 %; 113 %)	n. s.
10 ⁻⁹	107 % (91 %; 112 %)	n. s.
10 ⁻⁸	88 % (72 %; 113 %)	n. s.
10 ⁻⁷	89 % (60 %; 98 %)	n. s.
10 ⁻⁶	80 % (55 %; 111 %)	n. s.
Auswaschen	94 % (65 %; 133 %)	n. s.

**Abb. 20:**

ZM 241385 bewirkt keine signifikante Veränderung nach elektrischer Feldstimulation. *: p < 0,05;

3.4.4 A_{2a}-Rezeptor-Agonist CGS 21680

CGS 21680 hemmte ab einer Konzentration von 10^{-8} M den deszendierenden Reflexweg signifikant. Nach dem Auswaschen blieb der Effekt bestehen.

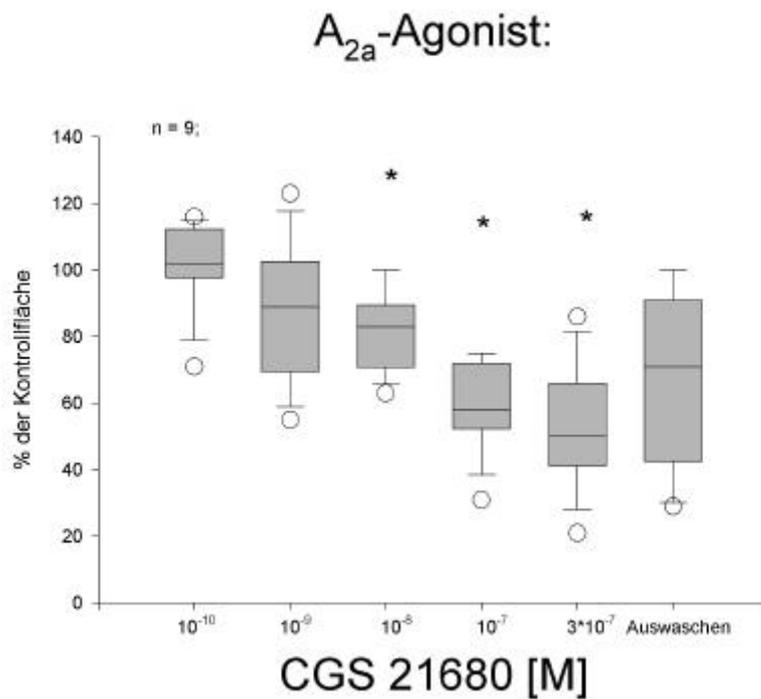
Tab.12:

Effekt von CGS 21680 auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 9;

Kontrolle: 20 mm² ? 100 %;

10^{-10}	102 % (98 %; 112 %)	n. s.
10^{-9}	89 % (70 %; 102 %)	n. s.
10^{-8}	83 % (70 %; 89 %)	p < 0,05
10^{-7}	58 % (52 %; 72 %)	p < 0,05
$3 \cdot 10^{-7}$	50 % (42 %; 66 %)	p < 0,05
Auswaschen	71 % (42 %; 91 %)	p < 0,05

**Abb. 21:**

Der A_{2a}-Agonist CGS 21680 führt zu einer deutlichen Verringerung der Relaxation. *: p < 0,05;

3.4.5 A_{2b}-Rezeptor-Antagonist Alloxazin

Alloxazin zeigte auf den deszendierenden Reflexweg keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Tab. 13:

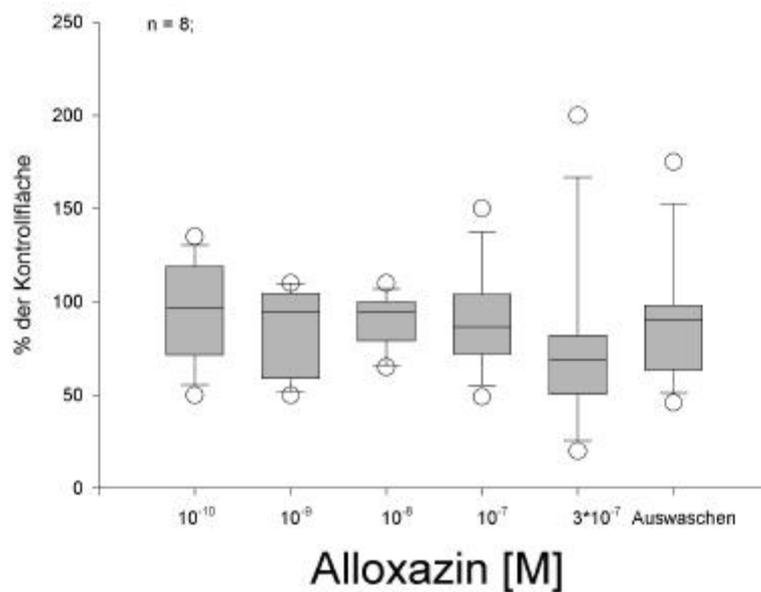
Wirkung von Alloxazin auf den deszendierenden Reflexweg nach elektrischer Feldstimulation.

n = 8;

Kontrolle: 19 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	96 % (71 %; 119 %)	n. s.
10 ⁻⁹	95 % (59 %; 104 %)	n. s.
10 ⁻⁸	94 % (79 %; 100 %)	n. s.
10 ⁻⁷	86 % (72 %; 104 %)	n. s.
3*10 ⁻⁷	69 % (50 %; 82 %)	n. s.
Auswaschen	90 % (63 %; 98 %)	n. s.

A_{2b}-Antagonist:

**Abb. 22:**

Die Zugabe von Alloxazin führt zu keiner signifikanten Veränderung der aboralen Reflexantwort. *: p < 0,05.

3.4.6 A₃-Rezeptor-Antagonist MRS 1191

MRS 1191 zeigte bereits bei geringsten Konzentrationen eine signifikante Hemmung der aboralen Reflexantwort. Die Relaxation wurde bis zu 37 % ihres Ausgangswertes vermindert. MRS 1191 zeigte keine Auswaschbarkeit, der Effekt war nach dem Auswaschen nicht reversibel.

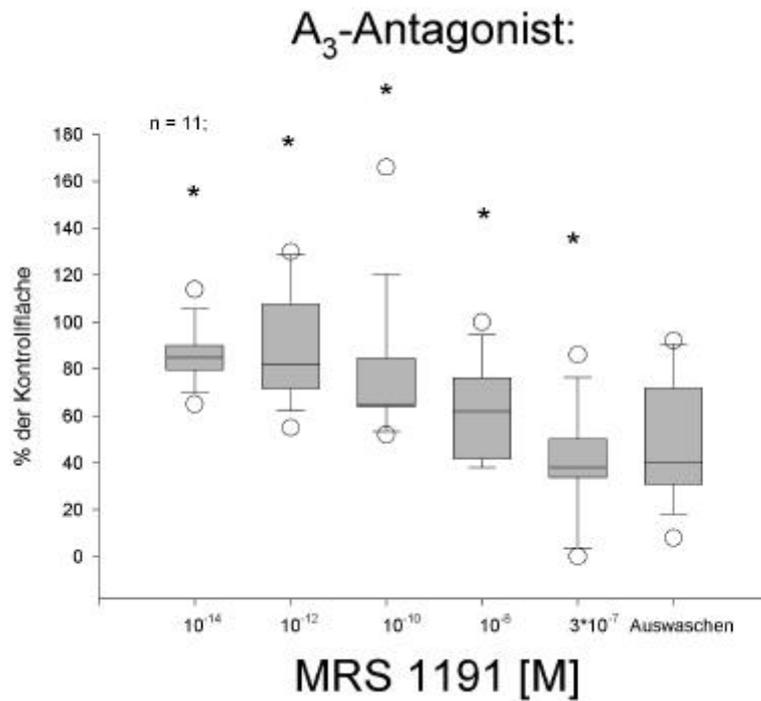
Tab. 14:

Effekt von MRS 1191 auf den deszendierenden Reflexweg nach elektrischer Feldstimulation.

n = 11;

Kontrolle: 18 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁴	85 % (79 %; 90 %)	p < 0,05
10 ⁻¹³	91 % (86 %; 99 %)	p < 0,05
10 ⁻¹²	82 % (72 %; 107 %)	p < 0,05
10 ⁻¹¹	80 % (66 %; 90 %)	p < 0,05
10 ⁻¹⁰	65 % (64 %; 85 %)	p < 0,05
10 ⁻⁹	64 % (49 %; 82 %)	p < 0,05
10 ⁻⁸	62 % (42 %; 76 %)	p < 0,05
10 ⁻⁷	50 % (38 %; 75 %)	p < 0,05
3*10 ⁻⁷	37 % (34 %; 50 %)	p < 0,05
Auswaschen	40 % (30 %; 72 %)	p < 0,05

**Abb. 23:**

MRS 1191 zeigte eine hemmende Wirkung auf die aborale Relaxation des myenterischen Reflexes. Bereits bei Zugabe von 10⁻¹⁴ M war der Effekt signifikant. *: p < 0,05.

3.4.7 A₃-Rezeptor-Agonist IB-MECA

Der A₃-Agonist IB-MECA zeigte zwar eine leichte Abnahme der Relaxation, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

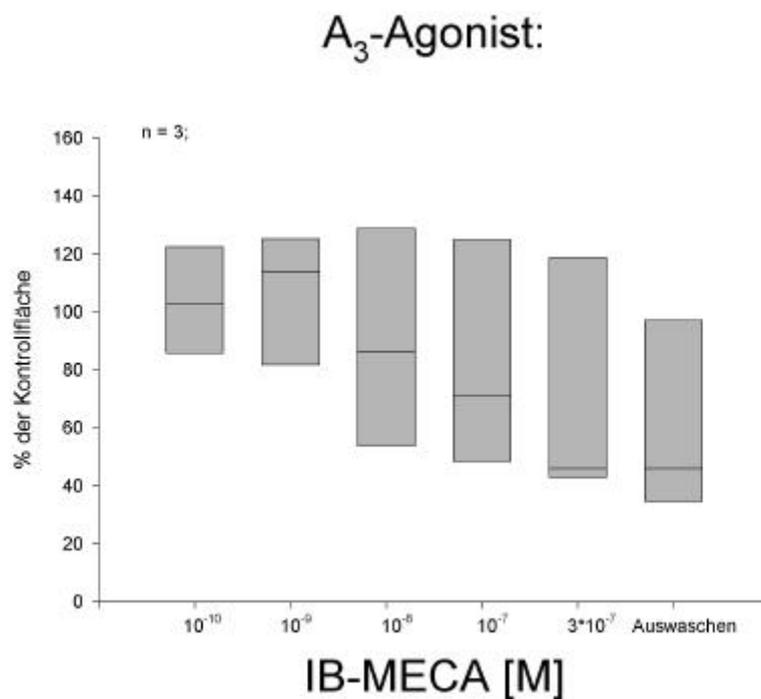
Tab. 15:

Effekt von IB-MECA auf den deszendierenden Reflexweg nach elektrischer Feldstimulation.

n = 3;

Kontrolle: 55 mm² ? 100 %;

10 ⁻¹⁰	103 % (86 %; 122 %)	n. s.
10 ⁻⁹	114 % (82 %; 125 %)	n. s.
10 ⁻⁸	86 % (53 %; 129 %)	n. s.
10 ⁻⁷	71 % (49 %; 125 %)	n. s.
3*10 ⁻⁷	46 % (43 %; 119 %)	n. s.
Auswaschen	46 % (35 %; 97 %)	n. s.

**Abb. 24:**

Der Graph lässt eine Tendenz zur Hemmung der aboralen Relaxation erkennen, jedoch ist der Effekt nicht signifikant.

3.4.8 A₃-Rezeptor-Agonist IB-MECA und -Antagonist MRS 1191

Da sowohl der A₃-Agonist als auch der A₃-Antagonist eine gleichsinnige Reaktion des deszendierenden Reflexweges auslöste, wurde versucht, die Reaktion weiter zu konkretisieren, indem im gleichen Experiment zuerst der Agonist und dann der Antagonist zugegeben wurde. Das Ergebnis gab jedoch keinen weiteren Aufschluss, da auch hier beide einen hemmenden Einfluss auf die Relaxation zeigten.

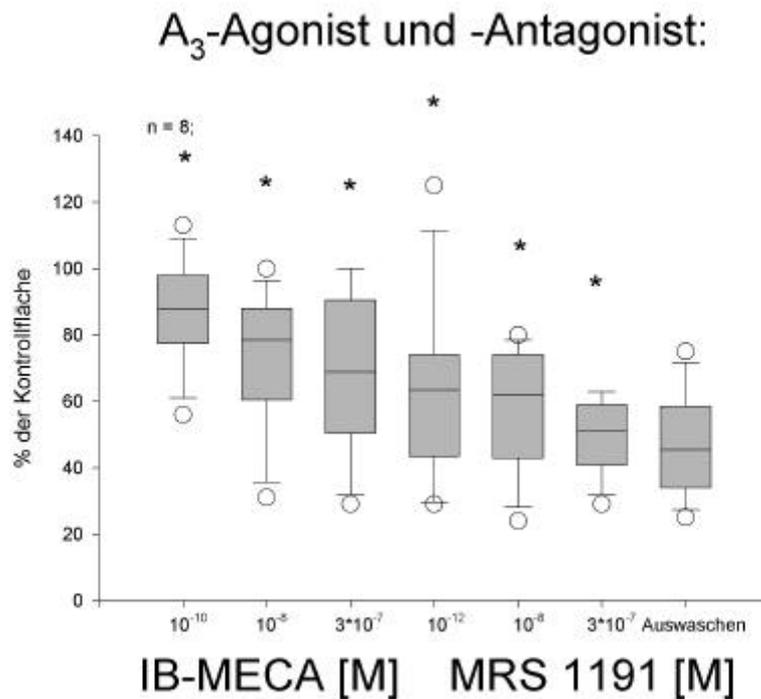
Tab. 16:

Wirkung von IB-MECA und anschließend MRS 1191 auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

n = 8;

Kontrolle: 20 mm² ? 100 %;

IB-M. 10 ⁻¹⁰	87 % (77 %; 98 %)	p < 0,05
IB-M. 10 ⁻⁹	88 % (75 %; 96 %)	p < 0,05
IB-M. 10 ⁻⁸	79 % (61 %; 87 %)	p < 0,05
IB-M. 10 ⁻⁷	74 % (55 %; 95 %)	p < 0,05
IB-M. 3*10 ⁻⁷	69 % (50 %; 91 %)	p < 0,05
MRS 10 ⁻¹²	63 % (43 %; 74 %)	p < 0,05
MRS 10 ⁻¹⁰	55 % (44 %; 74 %)	p < 0,05
MRS 10 ⁻⁸	62 % (43 %; 74 %)	p < 0,05
MRS 3*10 ⁻⁷	51 % (41 %; 58 %)	p < 0,05
Auswaschen	46 % (34 %; 58 %)	p < 0,05

**Abb. 25:**

Sowohl IB-MECA als auch MRS 1191 verringerten die Relaxation im deszendierenden Reflexweg. *: $p < 0,05$.

3.5 Latenz

Die Latenz bei diesen Experimenten wurde definiert als die Zeitspanne in Sekunden von Beginn der elektrischen Feldstimulation bis zum Beginn der Kontraktion. Verglichen wurde nur der Kontrollwert ohne Substanzzugabe mit dem Wert, der sich bei der maximalen Konzentration der jeweiligen Substanz ergab. Die Latenz wurde ausschließlich für die orale Reflexantwort, d. h. die Kontraktion, berechnet. Hier zeigte sich nur für den selektiven A₁-Rezeptor-Agonisten CPA und für den A₁-Rezeptor-Antagonisten DPCPX eine signifikante Verlängerung der Zeit von Beginn der Stimulation bis zur Kontraktion. Bei den übrigen Substanzen zeigte sich keine Veränderung oder eine nicht signifikante Zunahme.

Tab. 17:

Übersicht über den Einfluss der verwendeten Substanzen auf die Latenz bei der oralen Reflexantwort.

DPCPX 10^{-6} M	10	100 %	134 % ? 14 %	p < 0,05
CPA 10^{-8} M	16	100 %	171 % ? 22 %	p < 0,05
ZM 241385 10^{-6} M	16	100 %	106 % ? 6 %	n.s.
CGS 21680 $3 \cdot 10^{-7}$ M	11	100 %	104 % ? 9 %	n.s.
Alloxazin $3 \cdot 10^{-7}$ M	9	100 %	104 % ? 7 %	n.s.
MRS 1191 $3 \cdot 10^{-7}$ M	11	100 %	113 % ? 15 %	n.s.
IB-MECA $3 \cdot 10^{-7}$ M	8	100 %	111 % ? 14 %	n.s.

3.6 Überblick über alle Ergebnisse

Zum besseren Überblick folgt eine Tabelle, in der noch einmal alle Ergebnisse dieser Arbeit aufgelistet sind:

Tab. 18:

Zusammenfassender Überblick über alle Ergebnisse dieser Arbeit (+: wirkt stimulierend; -: wirkt inhibierend; /: nicht signifikant)

	Aszendierende Kontraktion	Deszendierende Relaxation	Latenz
A₁-Antagonist	-	-	+
A₁-Agonist	+	-	+
A_{2a}-Antagonist	-	/	/
A_{2a}-Agonist	-	-	/
A_{2b}-Antagonist	+	/	/
A₃-Antagonist	-	-	/
A₃-Agonist	-	/	/

4. Allgemeine Diskussion

4.1 Der Aufbau des Dünndarms

Der Dünndarm von Säugetieren kann in das Duodenum (Zwölffingerdarm), das Jejunum (Leerdarm) und das Ileum (Krummdarm) unterteilt werden. Der Wandaufbau, der innerhalb des gesamten Darmes grundsätzlich gleich bleibt, sieht folgendermaßen aus: Die innerste Schicht bildet die Tunika mukosa, an der man wiederum das Epithel, eine Bindegewebsschicht und eine dünne Muskelschicht, die Lamina muscularis mucosae, unterscheidet. Darauf folgt die Tela submukosa mit Bindegewebe und Gefäßen, eine innere Ringmuskelschicht mit zirkulär ausgerichteten Muskelzellen und eine äußere Längsmuskelschicht, die aus longitudinal verlaufenden Muskelzellen besteht. Den Abschluss nach außen bildet die Serosa, eine weitere Epithelschicht. Im Mesenterium, eine Bauchfellduplikatur, verlaufen die ab- und zuführenden Gefäße und Nerven.

4.2 Das enterische Nervensystem

4.2.1 Überblick

Schon 1921 unterschied Langley das autonome Nervensystem in das Sympathische und Parasympathische und in das Enterische Nervensystem (ENS) (Langley, 1921). Das ENS besteht aus einem Geflecht aus Nervenfasern, Ganglien und Plexi. Es werden zwei große ganglienhaltige Plexi unterschieden. Der Auerbach-Plexus oder auch Myenterische Plexus liegt zwischen der longitudinalen und der zirkulären Muskulatur (Auerbach, 1862, S.13). Er dient vorwiegend der Steuerung der Motilität. Zwischen einer inneren dünnen und einer äußeren dicken Schicht der zirkulären Muskulatur befindet sich der sogenannte tiefe muskuläre Plexus, der aus einem Bündel Nervenfasern besteht, die hauptsächlich von Neuronen aus dem Myenterischen Plexus stammen (Komuro, 1995, S.129, Wilson, 1987, S. 497). Der Meißnersche Plexus oder Plexus submucosus befindet sich in der Tela

submucosa zwischen der zirkulären Muskulatur der Tunica muscularis und der Tunica mukosa (Meissner, 1857, S.364). Er ist hauptsächlich verantwortlich für die Steuerung der Sekretion, der Absorption von Nahrung und der Regulation der Durchblutung. Interneurone vernetzen das System in longitudinaler und zirkulärer Richtung. Außerdem existieren Nervenstränge zur Muskulatur, zur Mukosa und zu den Gefäßen. Da komplette Reflexbögen mit sensorischen Neuronen, Interneuronen, exzitatorischen und inhibitorischen Effektorneuronen im ENS vorhanden sind, kann es autonom arbeiten. So ist auch noch nach Ausschaltung zentraler Einflüsse die intestinale Peristaltik intakt.

Extrinsische autonome Fasern enden vor allem an enterischen Neuronen. Somit kann die autonome Aktivität des ENS aktiviert bzw. deaktiviert werden. Neben der Regulation durch extrinsische Neurone existieren humorale und lokale Mechanismen, d.h. Hormon- und Entzündungsmediatorfreisetzung (Collins, 1997, S.118). Zusätzlich entdeckte S. Ramon Cajal (1893) einen netzartigen Verband von Zellen. Diese „interstitiellen Zellen von Cajal“ liegen zwischen Nerven- und Muskelzellen und sind durch gap junctions elektrotonisch gekoppelt. Sie sind zuständig für die Entstehung der myogenen slow waves (rhythmische Depolarisationen der glatten Muskulatur). Vermutlich sind diese Zellen spezielle Muskelzellen, die neben der Kontraktion auch eine Schrittmacherfunktion innehaben (Thomsen, 1998, S.104).

Die Signaltransduktion zwischen den einzelnen Neuronen erfolgt mit Hilfe einer Vielzahl von Neurotransmittern, die in den Nervenendigungen gespeichert sind. Im enterischen Nervensystem existieren neben den klassischen Neurotransmittern Acetylcholin (ACH) und Noradrenalin (NA) auch mehrere Neuropeptide, wie z.B. VIP, Substanz P oder PACAP, nicht peptiderge Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO), GABA, ATP und Peptide, die auch eine parakrine oder hormonelle Rolle haben (Somatostatin, CCK, 5-HT).

4.2.2 Neurotransmitter

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten Substanzen und ihre Funktion im Gastrointestinaltrakt:

Tab. 19:**Überblick über die wichtigsten Neurotransmitter im Gastrointestinaltrakt.****Ach: Acetylcholin; NO: Stickstoffmonoxid; Serotonin: 5-Hydroxytryptamin;****VIP: Vasoaktives intestinales Peptid; PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide; CGRP: calcitonin gene-related peptide;**

	Substanz	Vorkommen und Funktion im Intestinum
„klassische“ Neurotransmitter (NT)	ACh	Hauptsächlicher exzitatorischer Transmitter im Intestinum. Vorkommen: ?? In lokalen und ascendierenden Motoneuronen ?? In Interneuronen (Costa, 1987, S.1, Timmermans, 1997, S. 333) ?? In extrinsischen, präganglionären autonomen Neuronen, in postganglionären parasympathischen Neuronen und in postganglionären sympathischen Neuronen zu den Schweißdrüsen (Forth, 1993, S. 104)
Nicht-peptiderge NT	NO	Inhibitorischer Transmitter im Gastrointestinaltrakt (Bult, 1990, S. 346), aktiviert direkt die zytosolische Guanylatzyklase.
	Serotonin	Vorkommen in Interneuronen und in enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa (Timmermans, 1997, S. 334). Serotonin beeinflusst den intestinalen Ionentransport, steigert die Darmmotilität und wirkt inhibitorisch auf die Absorption der Nährstoffe (Salvador, 2000, S. 359).
Peptide	VIP	Vorkommen in langen und kurzen deszendierenden Neuronen des Plexus Myentericus, wirkt als inhibitorischer Transmitter (Manaka, 1989, S.182). Beteiligung an der Kontrolle von Muskeltonus der glatten Muskulatur, Motilität, Blutfluss und Sekretion im Gastrointestinaltrakt (Fahrenkrug, 1993, S. 354)
	PACAP	Inhibitorischer Transmitter, der die Relaxation des myenterischen Reflexes über inhibitorische Motoneurone zur zirkulären Muskulatur vermittelt (Grider, 1994, S. 151). Weiteres Vorkommen in intrinsischen Interneuronen und extrinsischen sensorischen Neuronen (Timmermans, 1997, S. 333)

	Substanz P	v. a. in intrinsischen Neuronen; exzitatorischer Transmitter an neuro-neuronalen Synapsen, an Motoneuronen des myenterischen Plexus und an Sekretomotoneuronen des Plexus submucosus (Grider, 1991, S. 445)
	CGRP	Vorkommen im enterischen NS und in Ganglien der Hinterwurzeln; fungiert als Transmitter in sensorischen Neuronen, vermittelt den peristaltischen Reflex sowohl extrinsisch nach Muskeldehnung als auch intrinsisch nach Mukosastimulation (Grider, 1994, S. 1139)

4.3 Der myenterische Reflex

4.3.1 Mechanismus des myenterischen Reflexes

Der myenterische Reflex führt bei einem entsprechenden Reiz, wie z. B. Dehnung der Darmwand durch einen Nahrungsbolus oder mechanische oder chemische Reizung der Mukosa, zu Kontraktionen und Relaxationen sowohl der longitudinalen als auch der zirkulären Muskulatur des Darmes und somit zum Weitertransport des Nahrungsbreies (Propulsion). Während die Pendelbewegungen der longitudinalen Muskulatur nur wenig der Propulsion, sondern eher der suffizienten Durchmischung des Darminhaltes dienen, stellt dieser Weitertransport die Hauptaufgabe der zirkulären Muskulatur dar (Trendelenburg, 1917, S.55ff).

Die Propulsion des Nahrungsbolus wird erreicht durch eine deszendierende aborale Relaxation und einer darauffolgenden ascendierenden oralen Kontraktion der zirkulären Muskulatur.

Es existieren mehrere Mechanismen zur Auslösung des Darmreflexes durch verschiedene initiale Reize. Grundsätzlich kann man zwischen mechanischen (u. a. Smith, 1988, S. 205; Yuan, 1991, S. 219) und chemischen Reizen auf die Mukosa (u. a. Bayliss und Starling, 1899, S. 99; Bülbring, 1958, S. 440) und einer Dehnung der Darmwand (u. a. Costa und Furness, 1976, S. 48; Smith, 1990, S. 203) unterscheiden. Während eine Vielzahl von Stimuli gefunden werden konnte, bereitet die Aufklärung, wie die Perzeption stattfindet, immer noch Schwierigkeiten. Spekulationen reichen von Mechano- und Chemorezeptoren in der Darmwand über eine Spreizung von Nervenfasern (Grider, 1991, S. 445) bis hin zu spezialisierten becherartigen Zellen der

Mukosa (Kirchgessner, 1992, S. 235) (siehe unten). Mechanorezeptoren ähnlich denen, die in der Haut vorkommen, konnten jedoch nicht gefunden werden. Auch freie Nervenendigungen, die als Chemorezeptoren fungieren könnten, waren bisher nicht nachweisbar.

Am wahrscheinlichsten dienen also spezialisierte becherartige enterochromaffine Zellen der Mukosa der Perzeption von Reizen an der Schleimhaut. Diese Zellen sind so gebaut, dass auf einer Seite einige Pili in das Darmlumen ragen. Nach Abscherung dieser Pili kommt es zu einer Neurotransmitterfreisetzung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT). Es handelt sich hierbei um einen Effekt, der über 5-HT₄-Rezeptoren vermittelt wird. Diese sitzen auf CGRP-haltigen sensorischen Neuronen, die, wenn sie aktiviert werden, die Ausschüttung von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern hervorrufen (Grider, 1998, S. 376). Als intrinsisches, primär afferentes Neuron für die mucosavermittelte chemische und mechanische Reizung konnten AH/Dogiel Typ II Neurone gefunden werden (Kunze, 1995, S. 1).

Zusätzlich ist die Reflexauslösung durch eine Dehnung der Darmwand möglich. Auch hier konnten Dogiel Typ II-Neuronen nachgewiesen werden, die als intrinsisches primär afferentes Neuron auf Dehnung reagieren (Kunze, 1998, S. 827).

Diese intrinsischen primär afferenten Neurone erregen Motoneurone von monosynaptischen Reflexbahnen oder Interneurone von polysynaptischen Reflexbahnen, die dann ihrerseits Motoneurone erregen (Kunze, 1998, S. 841).

4.3.2 Aszendierender exzitatorischer Reflex

Ein adäquater Stimulus führt vermutlich über einen der oben genannten Wege zu einer Aktivierung eines sensorischen Neurons. Als Transmitter dieses Neurons kommen z. B. Substanz P, CGRP oder Serotonin in Frage. Dieses Neuron aktiviert aszendierende cholinerge Interneurone, die wiederum exzitatorische lange und kurze Motoneurone erregen. Diese ziehen zur zirkulären Muskulatur und innervieren diese über muskarinerg-cholinerge Neurone. Als die entscheidenden Neurotransmitter der exzitatorischen Motoneurone im Gastrointestinaltrakt werden Ach und Tachykinine, wie z.B.

Substanz P und Neurokinin A, angesehen (Warner, 2000, S. 928; Holzer, 1989, S. 540; Grider, 1990, S. 248, De Ponti, 1991, S. 265).

Tab. 20:

Übersicht über die wesentlichen Neurotransmitter innerhalb des azzendierenden exzitatorischen Reflexes.

<i>Transmitter</i>	<i>Organ, z. B.</i>	<i>Literaturangabe</i>
Ach	Mensch Jejunum	Grider, 1989b, S. 1414
Substanz P	Meerschweinchen Ileum	Holzer, 1989, S. 540
	Ratte Kolon	Grider, 1989a, S.709
Neurokinin A	Mensch Kolon	Warner, 2000, S. 928

4.3.3 Deszendierender inhibitorischer Reflex

Hier führt der Reiz zu einer Aktivierung eines sensorischen Neurons (Hirst, 1974, S. 129) und einer Weiterleitung über deszendierende cholinerge Interneurone. Diese erregen inhibitorische Motoneurone, die zu der zirkulären Muskulatur ziehen und diese relaxieren. Die Aktivität der inhibitorischen Neurone wird moduliert durch Somatostatin- und Opioidneurone (Grider, 1990, S. 248, De Ponti, 1991, S. 267).

Als inhibitorische Neurotransmitter des deszendierenden Reflexes sind v. a. drei Substanzen charakterisiert: VIP, NO und PACAP (Grider, 1994, S. 151; Grider, 1993, S. 334).

Tab. 21:

Übersicht über die wesentlichen Neurotransmitter innerhalb des deszendierenden inhibitorischen Reflexes

<i>Transmitter</i>	<i>Organ, z.B.</i>	<i>Literaturangabe</i>
VIP	Mensch Jejunum	Grider, 1989b, S. 1414
	Meerschweinchen Ileum	Katayama, 1986, S. 1
NO	Ratte Kolon	Grider, 1993, S. 334

Opioide	Meerschweinchen Ileum	Kromer, 1990, S. 450
Somatostatin	Ratte Kolon	Grider, 1987, S. 434

4.4 Adenosin

4.4.1 Historischer Überblick

Adenosin zeigt verschiedenste Effekte auf eine Vielzahl von Funktionen, wie z. B. Kontraktion der glatten Muskulatur, Neurotransmission, exokrine und endokrine Sekretion, Immunregulation, Entzündungsreaktion, Thrombozytenaggregation, Schmerz und Herzfunktion. Bereits 1929 zeigten Drury und Szent-Györgyi, dass Adenosin und Adenosin-5-monophosphat (AMP) aus dem Herzmuskel unter anderem gefäßdilatierend und blutdrucksenkend wirkt (Drury, 1929, S. 213). Holton (1959) untersuchte sensorische Nerven des Kaninchenohres und konnte zeigen, dass es durch Stimulation dieser zu einer Ausschüttung von ATP kommt, das wiederum zur Dilatation der Ohrarterien führt (Holton, 1959, S. 494).

Berne und Gerlach erkannten 1963 unabhängig voneinander, dass Adenosin vom Herzen während einer Hypoxie ausgeschüttet wird (Berne, 1963, S. 317; Gerlach, 1963, S. 228). Hier hat Adenosin wohl eine Schlüsselrolle in der Regulation des koronaren Blutflusses inne, indem es die reaktive Hyperämie induziert. Die Beobachtung von Gubareff und Sleator (1965), dass die Effekte von Adenosin im Herzmuskel von Coffein blockiert werden können, legte die Existenz eines Adenosinrezeptors nahe (Fredholm, 1994, S. 143). 1972 postulierte Burnstock, dass ATP oder ein vergleichbares Purinanalogon als Transmitter in nonadrenergen – noncholinergen Nerven der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts und der Blase vorkommt und er unterschied 1978 zwei Arten von Purinrezeptoren: P_1 – Purinozeptoren oder auch Adenosinrezeptoren genannt, deren natürlicher Ligand Adenosin ist, die Adenylatzyklase aktivieren und durch Methylxanthine (z.B. Coffein) blockiert werden können, und P_2 – Purinozeptoren, die selektiv für Nukleotide (ADP, ATP, Diadenosintetraphosphat, γ,γ -me-thylen-ATP) sind (Burnstock, 1997, S. 1127).

4.4.2 Aktuelle Adenosinrezeptor – Einteilung

Die Adenosin – Rezeptoren werden weiter unterteilt in drei Subgruppen: A₁-, A₂- und A₃-Rezeptoren. Diese Unterteilung entstand aufgrund ihrer unterschiedlichen Molekularstruktur, Gewebsverteilung und aufgrund ihrer unterschiedlichen pharmakologischen Profile. Die A₂- Rezeptoren werden noch einmal unterschieden in A_{2a}- und A_{2b}- Rezeptoren. Diese Einteilung basiert auf der Eigenschaft von Adenosin, die Adenylatzyklase im Gehirn der Ratte mit Hilfe zweier verschiedener Bindungsstellen zu aktivieren. Rezeptoren im Striatum besitzen eine hohe Affinität zu Adenosin, andere Rezeptoren, die überall im Gehirn anzutreffen sind, haben nur eine niedrige Affinität (Daly, 1983, S. 69). Bewiesen wurde die Existenz dieser zwei Untertypen durch Klonierung und Sequenzierung (Ralevic, 1998, S. 419).

Alle vier Typen sind G-Protein-gebunden, jedoch koppeln die einzelnen Typen an verschiedenen G-Proteinen, so ist z. B. die Signaltransduktion des A₁-Rezeptor an G-Proteine der G_{i/o}-Familie und die des A₂-Rezeptors an G_s-Proteine gebunden. Die Aktivierung der Rezeptoren bewirkt eine Veränderung des cAMP-Angebots, jedoch je nach Typ in verschiedene Richtungen. Dies wiederum moduliert die Aktivität von cAMP-abhängigen Proteinkinasen, die verschiedene Proteine phosphorylieren. Dieser Mechanismus wurde in mehreren Geweben gefunden, u.a. im Gehirn, Fettgewebe und im Hoden. (Ralevic, 1998, S. 417f).

Ein anderer Weg der Signaltransduktion, der auch von mehreren Adenosinrezeptoren benutzt wird, ist die Aktivierung von Phospholipase C (PLC), was zu einer Erhöhung von Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃) und zu einer Kalziummobilisation führt. IP₃ stimuliert die Ausschüttung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern. Erhöhung des cytosolischen Ca²⁺ stimuliert die Proteinkinase (PKC), die Phospholipase A₂ (PLA₂), Ca²⁺-abhängige K-Kanäle und die NO-Synthase. Diese Möglichkeit der Signaltransduktion wird in mehreren Geweben gefunden, wie z.B. im Myometrium des Meerschweinchens

(Schiemann, 1991, S. 429), in Mesangiumzellen der Ratte (Olivera, 1992, S. 871), in Astrozyten der Ratte (Peakman, 1995, S. 801) und in Trachealepithelzellen des Menschen (Galiotta, 1992, S. 61).

Im Herzmuskel werden durch A_1 -Rezeptoren mehrere Typen von Kaliumkanälen aktiviert. Im Atrium ist der A_1 -Rezeptor direkt über das G-Protein mit Kaliumkanälen gekoppelt, deren Aktivierung eine Bradykardie auslöst (Ito, 1995, S. 610). Des Weiteren aktivieren A_1 -Rezeptoren ATP-abhängige Kaliumkanäle, die ihrerseits eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer, Vasodilatation und eine Steigerung des Blutflusses bewirken. Solche Kanäle wurden sowohl im Herzen (Ito, 1994, S. 101) als auch in Gehirnzellen der Ratte (Heurteaux, 1995, S. 4666) gefunden.

Schließlich vermitteln A_1 -Rezeptoren eine Inhibition des Kalziumeinstroms. Dies konnte z.B. an Neuronen des Hippokampus der Ratte in vitro mit Hilfe der Patch-clamp-Technik gemessen werden (Scholz, 1991, S. 373).

Tab. 22:
Einteilung der Adenosin- Rezeptoren (modifiziert nach Ralevic, 1998, S. 418)

	A_1	A_{2A}	A_{2B}	A_3
G-Protein	$G_{i/o}$	G_s	G_s, G_q	G_i, G_q
Wirkung	cAMP? IP ₃ ? K ⁺ ? Ca ²⁺ ?	cAMP?	cAMP? IP ₃ ?	cAMP? IP ₃ ?
Selektive Agonisten	CPA, CHA, R-PIA	CGS 21680, HE-NECA	-	IB-MECA, 2CI-IB- MECA
Selektive Antagonisten	DPCPX, XAC	ZM 241385, KF 17837	Alloxazin	MRS 1191, MRS 1220

4.4.3 Struktur

Wie auch andere G-proteinbindende Rezeptoren besitzen die Adenosinrezeptoren sieben transmembranöse Anteile aus 21 - 28 hydrophoben Aminosäuren, die je eine α -Helix bilden und mit drei intrazellulären und drei extrazellulären Schleifen aus hydrophilen Aminosäuren verbunden sind. Das N-terminale Ende liegt extrazellulär, während sich das C-terminale Ende innerhalb der Zelle befindet. Die transmembranösen Teilstücke bilden eine Tasche, an die, wie man annimmt, der Ligand bindet (Ralevic, 1998, S. 419f). Ein intrazellulärer Teil des Rezeptors bindet das jeweilige G-Protein, was eine Aktivierung der intrazellulären Signaltransduktion zu Folge hat (Olah, 1997, S. 337).

Die transmembranösen Anteile sind in ihrer Sequenz in hohem Maße konserviert. Diese Aminosäurereste sind entscheidend für die Bindung des Liganden. Man nimmt an, dass Histidinreste in den transmembranösen Teilen 6 und 7 eine wichtige Aufgabe dabei übernehmen (Olah, 1992, S. 10764). Die meisten Unterschiede wurden in einer sog. hypervariablen Region in der N-terminalen Hälfte der zweiten extrazellulären Schleife gefunden (Tucker und Linden, 1993, S. 62).

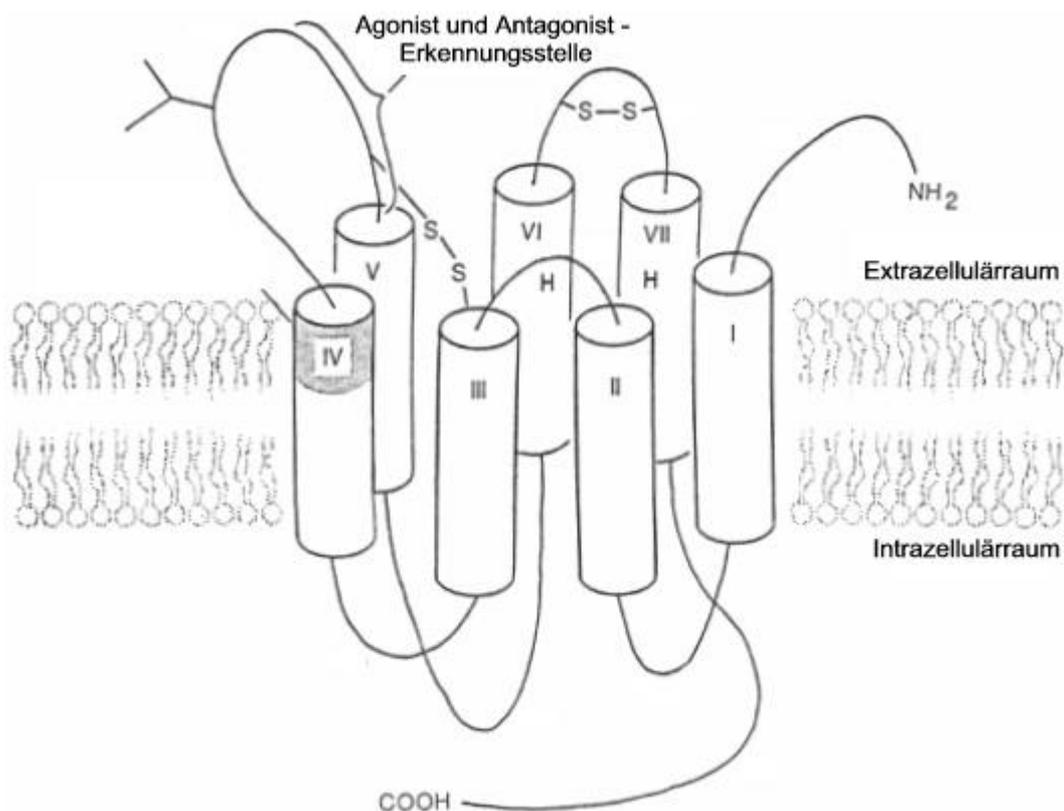


Abb. 26:

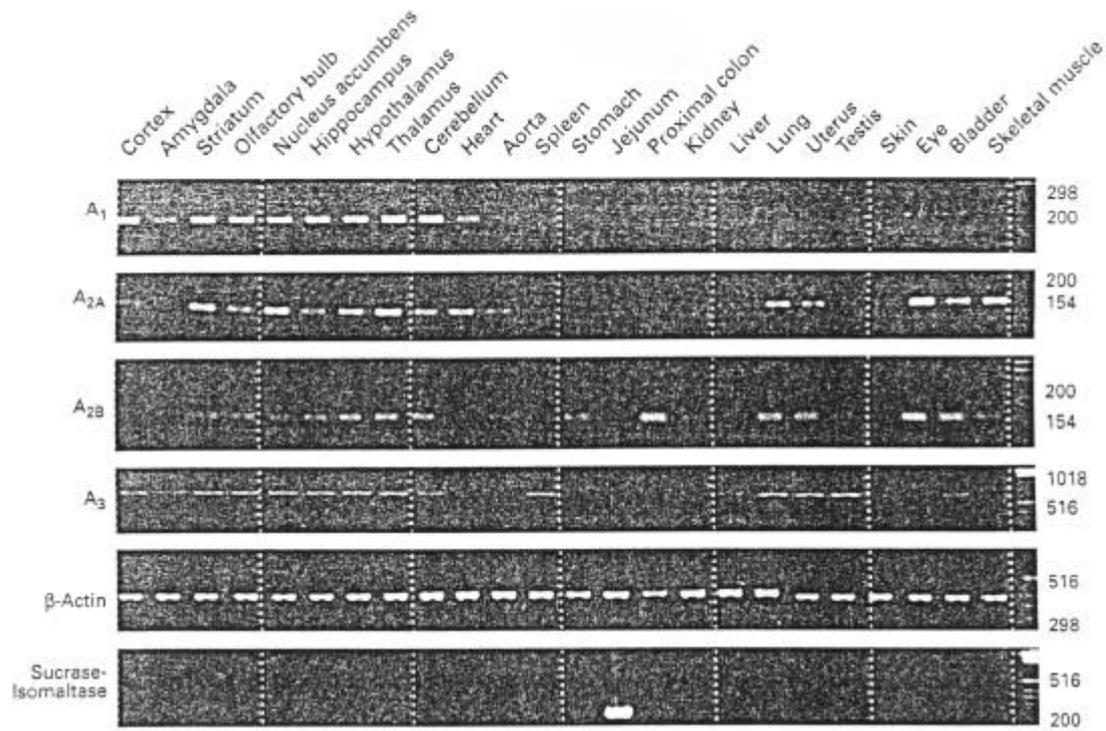
Schematische Abbildung des A₁-Rezeptors. Er besitzt wie auch andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sieben transmembranöse Bereiche aus hydrophoben Aminosäuren, die mit drei extrazellulären und drei intrazellulären hydrophilen Schleifen verbunden sind. Extrazelluläre und transmembranöse Regionen sollen für die Agonist- und Antagonistenbindung eine wichtige Rolle spielen. (modifiziert aus Ralevic, 1998, S. 420)

4.4.4 Lokalisation

Dixon et al. untersuchten bei der Ratte die Verteilung der mRNAs, die die Adenosin-Rezeptoren kodieren, mit Hilfe von in-situ-Hybridisation und der Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) (Dixon, 1996, S. 1461). Sie fanden folgende Ergebnisse:

Tab. 23:
Lokalisation der vier Adenosin-Rezeptorsubtypen (aus Dixon, 1996, S. 1464)

<i>Rezeptortyp</i>	<i>Lokalisation</i>
A ₁ -Rezeptor	Ubiquitär im ZNS, v.a. im Kortex, Hippocampus, Cerebellum, Thalamus und Hirnstamm. Peripher: in Herz, Aorta, Milz, Niere, Leber, Hoden, Auge; in geringem Ausmaß auch in Lunge, Uterus und Magen. Nicht in Haut, Skelettmuskel, Jejunum und proximales Kolon.
A _{2a} -Rezeptor	Im gesamten ZNS, v.a. im Striatum, Nucleus accumbens und Thalamus. Peripher: in immunologischen Geweben, im Auge, Skelettmuskel, Herz, Lunge, Blase, Uterus, Aorta, Milz, Magen, Hoden, Haut, Niere und Leber. Nicht in Jejunum und proximales Kolon.
A _{2b} -Rezeptor	Ubiquitär im ZNS. Peripher: Proximales Kolon, Auge, Lunge, Uterus, Blase, Aorta, Magen, Hoden und Skelettmuskel. Sehr gering im Jejunum, in der Niere, Herz, Haut, Milz und Leber.
A ₃ -Rezeptor	Ubiquitär im ZNS. Peripher: in Milz, Lunge, Uterus, Hoden, Leber, Blase. Sehr gering in Herz, Aorta, Magen, Jejunum, proximales Kolon, Niere und Auge. Nicht in der Haut und im Skelettmuskel.

**Abb. 27:**

Gewebsverteilung der mRNA-Expression der Adenosinrezeptoren, wie sie mittels RT-PCR gefunden wurde. RT-PCR von β -Aktin und Sucrase-Isomaltase dienten als Kontrolle (aus Dixon, 1996, S. 1466).

Obwohl Dixon et al. keine A₁-Rezeptoren im Dünndarm nachweisen konnte, gibt es eine Vielzahl an Studien, die funktionell die Existenz von A₁-Rezeptoren nachweisen. So wiesen 1995 Hancock und Coupar mit einer Reihe von A- und Antagonisten nach, dass der A₁-Rezeptor am Jejunum der Ratte eine Hemmung der Peristaltik bewirkt (Hancock, 1995, S. 741). Zusätzlich zeigten Nicholls und Hourani 1997, dass Adenosin sowohl das Ileum der Ratte als auch die longitudinale Muskulatur des Ileums über A₁-Rezeptoren relaxiert und die Muscularis mucosae des Ileums über A₁-Rezeptoren kontrahiert (Nicholls, 1997, S. 149).

Es konnten keine Studien gefunden werden, die die Existenz von A_{2a}-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt nachweisen.

4.4.5 Biologische Effekte

Endogenes Adenosin vermittelt die verschiedensten Effekte im Organismus. Die wichtigsten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tab. 24:
Die wichtigsten biologischen Effekte der Adenosinrezeptoren

<i>Rezeptortyp</i>	<i>Wirkung</i>
A ₁ -Rezeptor	Allgemein endogene Ausschüttung während hypoxischer und ischämischer Bedingungen. Verminderung der neuronalen Aktivität ? Verminderung des Sauerstoffverbrauchs (durch Verminderung der exzitatorischen Transmitterausschüttung, Hyperpolarisierung von Membranen, Verminderung der Erregbarkeit). (von Lubitz, 1999, S. 12) Herz: negativ chronotrop, dromotrop und inotrop (Olsson, 1990, S. 761)
A _{2a} -Rezeptor	Allgemein Förderung der Neurotransmitterausschüttung im ZNS und peripheren Nervensystem. An den Gefäßen (an glatter Muskulatur und am Endothel) kommt es zur Vasodilatation (Ralevic, 1998, S. 430f). Interessant ist eine Studie, in der sog. „A _{2a} R-knock-out-Mäuse“ untersucht wurden. Darunter versteht man Mäuse, deren Gen für den A _{2a} -Rezeptor ausgeschaltet wurde. Diese Tiere zeigten einen verminderten Erforschungsdrang gegenüber ihrer Umgebung, sie verhielten sich aggressiver und waren schmerzempfindlicher. Außerdem beobachtete man einen höheren Blutdruck und ein höheres Herzminutenvolumen ebenso wie die Thrombozytenaggregation zunahm. (Ledent, 1997, S. 674)
A _{2b} -Rezeptor	Sie scheinen eine Rolle bei Allergien und Entzündungen zu spielen, da sie Mastzellen aktivieren und somit eine Interleukin-8-Sekretion hervorrufen (Feoktistov, 1995, S. 1979). An den Gefäßen vermitteln sie ebenfalls Vasodilatation (Ralevic, 1998, S. 433).
A ₃ -Rezeptor	Noch weitgehend unbekannt und inhomogen. An Mastzellen und eosinophilen Granulozyten erleichtert er die Ausschüttung von Allergiemediatoren (z.B. Histamin) (Ramkumar, 1993, S. 16887). Kardioprotektion und Neuroprotektion bei Ischämie Bronchokonstriktion Hypotension (von Lubitz, 1999, S. 14f) Unter hypoxischen Bedingungen desensibilisiert die Aktivierung von A ₃ -Rezeptoren den neuroprotektiven Effekt des A ₁ -Rezeptors und führt so eher zum Zelltod (Dunwiddie,

	<p>1997, S. 607). Regulation der Differenzierung und des Zelltods in Astrozytomzellen: Geringe Konzentrationen fördern die Differenzierung, während hohe zur Apoptose führen (Abbracchio, 1997, S. 11) Eine Akutgabe des A3-Agonisten IB-MECA führte zu einer Schädigung von ischämischem Hirngewebe, chronische Zufuhr jedoch besaß schützende Wirkung (von Lubitz, 1994, S. 59)</p>
--	---

5. Spezielle Diskussion

5.1 Wirkung von Adenosin auf den Gastrointestinaltrakt

Im Gastrointestinaltrakt verursacht Adenosin mehrere verschiedene Effekte. So unterscheidet sich die Wirkung von Adenosin ganz erheblich sowohl in den verschiedenen Abschnitten des Darmes als auch in den unterschiedlichen Schichten.

Im Duodenum der Ratte bewirkt Adenosin in der longitudinalen Muskelschicht eine Relaxation wohl über A_1 - und A_2 -Rezeptoren, während es in der Muskularis mucosae zu einer Kontraktion führt. Hier wurden A_{2b} -Rezeptoren gefunden (Nicholls, 1996, S. 170; Brownhill, 1996, S. 321).

Im Ileum und Jejunum der Ratte und im Ileum des Meerschweinchens wurde 1994 von Hancock und Coupar ganz allgemein die Wirkung von NECA, einem non-selektiven Adenosin-Agonisten auf die Peristaltik und die intestinale Sekretion untersucht. Sie fanden heraus, dass NECA beides inhibiert (Coupar, 1994, S. 803). In dieser Studie untersuchten sie die Veränderung der Länge des longitudinalen Muskels am isolierten Rattenjejunum. Zusätzlich führten sie Versuche am isolierten Rattenileum durch. Hier provozierten sie den peristaltischen Reflex durch intraluminale Druckerhöhung und untersuchten die Volumenänderung in einem Reservoir als ein Zeichen für die Kontraktion der zirkulären Muskulatur (Coupar, 1994, S. 802). Da in dieser Studie sowohl der unselektive Adenosin-Agonist NECA verwendet wurde als auch sich die Versuchsanordnung deutlich von der hier angewendeten unterscheidet, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich.

Während die Hemmung der Peristaltik über A_1 -Rezeptoren vermittelt wird (Hancock, 1995b, S. 741), sind für die Inhibition der intestinalen Sekretion A_{2b} -Rezeptoren verantwortlich (Hancock, 1995a, S. 152).

Untersuchungen von isoliertem Ileum, longitudinaler Muskulatur und Muskularis mucosae des Ileums zeigen unterschiedliche Effekte. So verdeutlichte eine Studie von Nicholls und Hourani, dass Adenosin-Agonisten das mit Carbachol kontrahierte Ileum und die longitudinale Muskelschicht des Ileums der Ratte relaxieren, die Muskularis mucosae des Ileums jedoch kontrahieren (Nicholls, 1997, S. 148). Es scheint also, dass die longitudinale Muskulatur entscheidend für die Reaktion des gesamten Ileums ist. Die Rangordnung der Potenz der

jeweiligen Agonisten spricht dafür, dass hier die Effekte von Adenosin durch den A₁-Rezeptor vermittelt werden. Diese Rangordnung lautet: CPA > NECA > Adenosin (Nicholls, 1997, S. 148).

Coupar wollte 1999 die Lokalisation des A₁-Adenosinrezeptors im Ileum der Ratte bestimmen. Er untersuchte isolierte Ileumsegmente, die er einer regelmäßigen transmuralen Stimulation aussetzte und beobachtete gleichzeitig die Spannungsänderungen der zirkulären und der longitudinalen Muskulatur. An diesem Modell testete er die Beeinflussung des myenterischen Reflexes durch Adenosinagonist und -antagonisten und zog Rückschlüsse auf die Lokalisation des Rezeptors. So stellte er fest, dass sich im Rattenileum A₁-Rezeptoren an cholinergen Nervenendigungen befinden, die die zirkuläre Muskulatur innervieren (Coupar, 1999, S. 1273). Dies konnte er aus folgenden Ergebnissen schließen:

- ?? der nicht-selektive Adenosin-Agonist NECA bewirkte eine signifikante Verminderung der Antwort der zirkulären Muskulatur auf elektrische Feldstimulation, nicht aber bei der longitudinalen Muskulatur;
- ?? Es handelt sich um den A₁-Rezeptor, da die Reihenfolge der Potenz der Agonisten der Charakteristik des A₁-Rezeptors entspricht;
- ?? NECA und CPA reduzieren nicht die Carbachol-induzierte Spannung in Ileumsegmenten, die zuvor mit dem neuronalen Blocker Tetrodotoxin vorbehandelt wurden, d. h. die Rezeptoren befinden sich an Nervenendigungen (Coupar, 1999, S. 1269).

Schließlich gab es mehrere Untersuchungen des Kolons der Ratte, die einheitlich eine Kontraktion der Muskularis mucosae durch Adenosin-Agonisten fanden. Da die Adenosin-Agonisten durch DPCPX, einem selektiven A₁-Antagonist gehemmt werden konnten, liegt es nahe, dass die Kontraktion der Muskularis mucosae des Kolons durch A₁-Rezeptoren vermittelt wird (Bailey, 1992, S. 402). Reeves et al. bestätigten in ihren Studien, dass A₁-Rezeptoren für die Kontraktion der Muskularis mucosae des Kolons verantwortlich sind (Reeves, 1993, S. 1255; Reeves, 1995, S. 999).

Am Kolon des Meerschweinchens führen wohl zwei Rezeptortypen zur Relaxation : A₁-Rezeptoren am enterischen Neuron und A_{2b}-Rezeptoren an der glatten Muskulatur (Kadowaki, 2000, S. 876).

Tab. 25:
Wirkungen von Adenosinen am Gastrointestinaltrakt

Rezeptor	Organ	Wirkung	Literaturangabe
A1	Ileum/Jejunum (Ratte)	?? Hemmt die Peristaltik ?? Longitudinalmuskel: Relaxation ?? Muskularis muc.: Kontraktion	Hancock, 1995b, S. 739 Nicholls, 1997, S. 143 Nicholls, 1997, S. 143
	Kolon (Ratte)	?? Muskularis muc.: Kontraktion	Bailey, 1992, S. 402
A2a	-	-	-
A2b	Darm (Ratte)	?? Hemmt die intestinale Sekretion	Hancock, 1995a, S. 152
	Coecum (Meerschweinchen)	?? Relaxation	Prentice, 1997, S. 103
	Kolon (Meerschweinchen)	?? Relaxiert die glatte Muskulatur	Kadowaki, 2000, S. 876
A3	-	-	-

5.2 A₁-Rezeptor

Der A₁-Rezeptor-Agonist CPA führte in der hier vorgestellten Versuchsreihe in den niedrigeren Konzentrationen (10^{-13} M und 10^{-12} M) zu einer signifikanten Steigerung der oralen Reflexantwort, während bei der Konzentration von 10^{-8} M die elektrische Feldstimulation eine signifikant geringere Kontraktion verglichen mit der Kontrollkontraktion ohne Substanzzugabe auslöste. Dieser Effekt war durch Auswaschen der Substanz durch Erneuern des Krebs-Ringer-Puffers reversibel.

Die aborale Reflexantwort, d. h. die Relaxation, wurde durch CPA in allen Konzentrationen verringert, jedoch konnte nach dem Auswaschen keine Reversibilität nachgewiesen werden.

Die Latenz am aufsteigenden Reflexweg wurde durch Zugabe von CPA signifikant verlängert.

Durch DPCPX, dem selektiven A_1 -Rezeptor-Antagonisten, kam es bei der oralen Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation zu einer Verminderung der Kontraktion, die bereits ab einer Konzentration von 10^{-10} M signifikant war und sich nach dem Auswaschen unvollständig reversibel zeigte.

Am absteigenden Reflexweg wurde eine stetige Verringerung der Relaxation sichtbar, die auch nach Auswaschen mit frischem Puffer bestehen blieb.

Die Latenz wurde am aufsteigenden Reflexweg durch DPCPX signifikant verlängert.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt, dass der A_1 -Rezeptor am Dünndarm der Ratte im Reflexmodell stimulierend auf den aufsteigenden Reflexweg wirkt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Versuchsreihe mit CPA bei niedrigen und höheren Konzentrationen können dadurch erklärt werden, dass bei niedrigen Konzentrationen die spezifischen Rezeptoren angesprochen werden, bei höheren Konzentrationen jedoch auch andere Rezeptoren unspezifisch miterregt werden.

Die Wirkung von A_1 -Rezeptoren auf die absteigende Relaxation lässt sich in unserem Modell nicht abschließend beurteilen, da sowohl der Agonist als auch der Antagonist sich in ihrer Wirkung gleichen. Informationen über eine mögliche agonistische Wirkung von DPCPX sind in der Literatur nicht zu finden.

Hancock und Coupar zeigten 1995 am Jejunum der Ratte, dass der A_1 -Rezeptor eine Hemmung der Peristaltik vermittelt (Hancock, 1995, S. 741). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen dieses Versuches, jedoch ist ein direkter Vergleich nicht möglich, da sich jenes Modell entscheidend von dem hier vorliegenden unterscheidet. Hancock und Coupar zählten die peristaltischen Kontraktionen nach Zugabe verschiedener Adenosinagonisten und verglichen diese mit der Ausgangszahl. In dieser Versuchsanordnung jedoch wurde die Fläche unter der Basallinie des Ruhetonus berechnet. 1997 charakterisierten Nicholls und Hourani die Adenosinrezeptoren am intakten Rattenileum, an der longitudinalen Muskulatur des Ileums und an der

Muskularis mucosae. CPA relaxierte die longitudinale Muskulatur, die zuvor mit Carbachol kontrahiert wurde, kontrahierte jedoch die Muskularis mucosae des Rattenileums. Da das intakte Ileum durch CPA relaxiert wurde, liegt es nahe, dass der Effekt der longitudinalen Muskulatur dominiert (Nicholls, 1997, S. 148). Auch hier ist ein direkter Vergleich nicht möglich, weil in diesem Versuch die zirkuläre Muskulatur nicht berücksichtigt wird.

5.3 A_{2a}-Rezeptor

Der A_{2a}-Rezeptor-Agonist CGS 21680 führt am aufsteigenden Reflexweg verglichen mit der Kontrolle zu einer geringeren Kontraktion nach elektrischer Feldstimulation. Ebenso eine Verminderung der Kontraktion ließ sich nach der Zugabe des selektiven A_{2a}-Antagonisten ZM 241385 erkennen. Diese Substanz hat eine hohe Affinität für A_{2a}-Rezeptoren, während sie nur eine geringe Potenz bei den anderen drei Rezeptortypen aufweist. So ist ZM 241385 1000-fach selektiver für A_{2a}-Rezeptoren gegenüber A₁-Rezeptoren und 91-fach selektiver für A_{2a}-Rezeptoren gegenüber A_{2b}-Rezeptoren, während es bei A₃-Rezeptoren keinen Effekt zeigt (Poucher, 1995, S. 1096).

Am absteigenden Reflexweg wurde die Relaxation sowohl durch den Agonisten als auch durch den Antagonisten verringert.

Die Latenz der oralen Reflexantwort wurde durch beide Substanzen nicht beeinflusst.

In der gesamten mir vorliegenden Literatur gibt es keine Hinweise, dass A_{2a}-Rezeptoren im Darm der Ratte existieren.

5.4 A_{2b}-Rezeptor

Leider steht derzeit noch kein geeigneter A_{2b}-Rezeptor-Agonist zur Verfügung, so dass hier direkt keine Aussage getroffen werden kann. Andere Forschungsgruppen behelfen sich damit, mit nicht-selektiven A_{1/2}-Agonisten wie NECA und selektiven Agonisten zu arbeiten, und dann indirekt Schlüsse über den A_{2b}-Rezeptor zu ziehen. Ich halte diese Methode nur für bedingt ausreichend, und hoffe, dass in näherer Zukunft ein selektiver A_{2b}-Agonist synthetisiert werden kann.

Der selektive A_{2b} -Antagonist Alloxazin führte im aufsteigenden Reflexweg zu einer signifikanten Steigerung der Kontraktion, während es im absteigenden Reflexweg und bei der Latenz zu keiner signifikanten Veränderung kam.

Nicholls und Hourani fanden in ihren Versuchen am Ileum der Ratte, dass DPCPX völlig die Reflexantwort auf CPA und auf NECA antagonisierte, worauf sie schlossen, dass hier keine A_2 -Rezeptoren vorliegen (Nicholls, 1997, S. 148). Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen im Duodenum der Ratte, wo sehr wohl A_{2b} -Rezeptoren gefunden wurden. Hier vermitteln sie in der longitudinalen Muskulatur Relaxation und in der Muscularis mucosae Kontraktion (Nicholls, 1996, S. 172f). Das negative Ergebnis im Ileum der Ratte, das im Widerspruch mit den vorliegenden Beobachtungen steht, kann aber wiederum nicht direkt zum Vergleich herangezogen werden, da die zirkuläre Muskulatur keine Berücksichtigung findet.

Im Kolon des Meerschweinchens dagegen existieren A_{2b} -Rezeptoren, die die longitudinale Muskulatur relaxieren (Kadowaki, 2000, S. 876).

5.5 A_3 -Rezeptor

Am aufsteigenden Reflexweg führen sowohl der A_3 -Agonist IB-MECA (50-fach selektiv für A_3 -Rezeptoren im Gehirn der Ratte gegenüber A_{2a} - oder A_1 -Rezeptoren (Gallo-Rodriguez, 1994, S. 636)) als auch der A_3 -Antagonist MRS 1191 zu einer Verminderung der Kontraktion. Sie zeigen hier beide einen inhibierenden Effekt. Ebenso wirken beide inhibierend auf den absteigenden Reflexweg, d. h. sie vermindern die Relaxation, jedoch erreicht die Veränderung nur bei dem Antagonisten MRS 1191 statistische Signifikanz. Die Latenz wird durch beide Substanzen nicht signifikant verändert.

In der Literatur findet sich keine Arbeit, in der eine Wirkung des A_3 -Rezeptors auf den Darm beschrieben wird.

Dixon et al. haben 1996 durch PCR festgestellt, dass A_3 -Rezeptoren, wenn auch in geringem Maße, im Jejunum der Ratte vorhanden sind (Dixon, 1996, S. 1464). Deshalb ist durchaus anzunehmen, dass A_3 -Rezeptoren eine Wirkung am Darm haben. Durch die hier vorliegenden Beobachtungen kann man also davon ausgehen, dass der A_3 -Rezeptor eine Verminderung der Kontraktion innerhalb des peristaltischen Reflexes bewirkt. Weiterhin unklar bleibt jedoch,

warum der Antagonist MRS 1191 eine gleichsinnige Reaktion wie der Agonist bewirkt.

6. Zusammenfassung

Adenosin trägt erheblich zur Modulation des peristaltischen Reflexes bei, ist im enterischen Nervensystem aber nur ein Mediator unter vielen (siehe 5.2.2).

Diese Arbeit zeigt erstmalig systematisch, wie Adenosin mittels der verschiedenen Rezeptorsubtypen den peristaltischen Reflex im Rattendünndarm beeinflusst.

Verwendet wurde ein in-vitro Organbadmodell, in dem isolierte Darmsegmente untersucht wurden. Eine ascendierende Kontraktion und eine deszendierende Relaxation wurde durch elektrische Feldstimulation alle zwei Minuten ausgelöst. Die ascendierende Kontraktion wird über den A₁-Rezeptor stimuliert, über den A_{2a}-Rezeptor und über den A₃-Rezeptor dagegen inhibiert. Dies wurde mit Hilfe von exogen zugeführten selektiven Agonisten beobachtet.

Rezeptorantagonisten alleine zeigten ebenfalls Wirkung: der A₁-Antagonist DPCPX und der A₃-Antagonist MRS 1191 hemmten signifikant die ascendierende Kontraktion, während der A_{2b}-Antagonist Alloxazin stimulierend auf den ascendierenden Reflexweg wirkte. Deshalb ist davon auszugehen, dass auch endogenes Adenosin selbst unter in-vitro-Bedingungen Bedeutung im myenterischen Reflex hat.

Eventuelle weitere endogene Agonisten, die ebenfalls am Adenosinrezeptor angreifen, sind in der Literatur nicht beschrieben worden.

Die Untersuchung des A_{2b}-Rezeptors gestaltet sich derzeit noch schwierig, da es für diesen nur mäßig spezifische Agonisten und Antagonisten gibt. Dies gilt in geringerem Maße auch für den A₃-Rezeptor. Deshalb ist die Synthese von hoch selektiven Substanzen in der Zukunft dringend erforderlich, da nur auf diesem Weg deutliche rezeptorspezifische Effekte gezeigt und somit exaktere Aussagen getroffen werden können.

Diese Arbeit zeigt, dass Adenosin im Dünndarm der Ratte über mehrere Rezeptorsubtypen zur Modulation des peristaltischen Reflexes beiträgt. Obwohl der Schluss von diesem Tiermodell auf den Menschen sicher als problematisch anzusehen ist, so tragen diese Erkenntnisse sicher als Grundlage dazu bei, in Zukunft eventuell hier einen pharmakologischen Therapieansatz für Darmerkrankungen bekommen zu können.

In den letzten Jahren wurden bereits mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungen auf die Serotonin- (5-HT-)-Rezeptorsubtypen entwickelt, die in das Regulationssystem des enterischen Nervensystems eingreifen und sich bereits in kontrollierten Studien als wirksam erwiesen. Analog hierzu könnte man in Zukunft auch Adenosinanaloga in der Therapie besonders von funktionellen Darmerkrankungen erwarten, die je nach Selektivität eine motilitätssteigernde oder –hemmende Wirkung entfalten.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbracchio, M.P., Ceruti, S., Brambila, R., Franceschi, C., Malorni, W., Jacobson, K.A., von Lubitz, D.K.J.E., Cattabeni, F.
Modulation of apoptosis by adenosine in the central nervous system: possible role for the A₃ receptor, pathophysiological significance and therapeutic implications for neurodegenerative disorders.
Ann N.Y. Acad Sci 825 (1997) 11-12
2. Auerbach, L.
Über einen Plexus myentericus, einen bisher unbekanntem ganglio-nervösen Apparat im Darmkanal der Wirbeltiere.
Breslau: E. Morgenstern, 1862, 13p
3. Bailey, S.J., Hickman, D., Hourani, S.M.O.
Characterization of the P₁-purinoceptors mediating contraction of the rat colon muscularis mucosae.
Br J Pharmacol 105 (1992) 400-404
4. Bayliss, W.M., Starling, E.H.
The movements and innervations of the small intestine.
J Physiol 24 (1899) 99-143
5. Berne, R.M.
Cardiac nucleotides in hypoxia: Possible role in regulation of coronary bloodflow.
Am J Physiol 204 (1963) 317-322
6. Brechmann, C.
Einfluss der Opiode auf den aufsteigenden exzitatorischen Reflex im Rattenileum.
Dissertation, 1994
7. Brownhill, V.R., Hourani, S.M.O., Kitchen, I.
Differential ontogeny of adenosine receptors in the longitudinal muscle and muscularis mucosae of the rat isolated duodenum.
Eur J Pharmacol 317 (1996) 321-328
8. Bülbring, E., Crema, A., Saxby, O.B.
A method for recording peristalsis in isolated intestine.
Brit J Pharmacol 13 (1958) 440-443
9. Bult, H., Boeckxstaens, G. E., Pelckmans, P.A., Jordeans, F.H., Van Maercke, Y.M., Herman, A.G.
Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter.
Nature 345 (1990) 346-347
10. Burnstock, G.
The Past, Present and Future of Purine Nucleotides as Signalling Molecules.
Neuropharmacology 36 (1997) 1127 – 1139
11. Collins, S., M., Kumar, D., Wingate, D.(editors)
An illustrated guide to gastrointestinal motility.

- 2nd ed. Churchill Communications Europe, 1997, 118p.
12. Costa, M., Furness, J.B.
The Peristaltic Reflex: An analysis of the nerve pathways and their Pharmacology.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 294 (1976) 47-60
 13. Costa, M., Furness, J. B., Meweilyn-Smith, I. J.; Johnson, L. R. (editor)
Physiology of the Gastrointestinal tract.
2nd ed. New York: Raven Press, 1987, 1p.
 14. Coupar, I.M.
Characterization and tissue location of the neural adenosine receptor in the rat ileum.
Br J Pharmacol 126 (1999) 1269-1275
 15. Coupar, I.M., Hancock, D.L.
The adenosine agonist NECA inhibits intestinal secretion and peristalsis.
J Pharm Pharmacol 46 (1994) 801-804
 16. Daly, J.W., Butts-Lamb, P., Padgett, W.
Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: interaction with caffeine and related methylxanthines.
Cell Mol Neurobiol 3(1) (1983) 69-80
 17. Daly, J.W., Hong, O., Padgett, W.L., Shamim, M.T., Jacobson, K.A., Ukena, D.
Non-xanthine heterocycles: activity as antagonists of A₁- and A₂-adenosine receptors.
Biochem Pharmacol 37(4) (1988) 655-664
 18. De Ponti, F., Cosentino, M., Lecchini, S., Frigo, G.M., Crema, A.
Physiopharmacology of the peristaltic reflex: an update.
Ital J Gastroenterol 23 (1991) 264-269
 19. Dixon, A.K., Gubitz, A.K., Sirinathsinghji, D.J.S., Richardson, P.J., Freeman, T.C.
Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat
Br J Pharmacol 118 (1996) 1461-1468
 20. Drury, A. N., Szent-Györgyi, A.
The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart.
J. Physiol. (Lond.) 68 (1929) 213 – 237
 21. Dunwiddie, T.V., Diao, L., Kim, H.O., Jiang, J.L., Jacobson, K.A.
Activation of hippocampal adenosine A₃ receptors produces a desensitization of A₁ receptor-mediated responses in rat hippocampus.
J Neurosci 17(2) (1997) 607-614
 22. Fahrenkrug, J.
Transmitter role of vasoactive intestinal peptide.
Pharmacol Toxicol 72(6) (1993) 354-363
 23. Feoktistov, I., Biaggioni, I.
Adenosine A_{2b} receptors evoke interleukin-8 secretion in human mast cells. An enprofylline-sensitive mechanism with implications for asthma.

- J Clin Invest 96 (1995) 1979-1986
24. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., et al.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
BI Wissenschaftsverlag, 1993
 25. Fredholm, B. B., Abbracchio, M. P., Burnstock, G., Daly, J. W., Kendall Harden, T., Jacobson, K. A., Leff, P., Williams, M.
Nomenclature and Classification of Purinoceptors.
Pharmacological Reviews (1994) 143 – 156
 26. Fressmuth, M., Schütz, W., Linder, M.E.
Interactions of the bovine brain A₁-adenosine receptor with recombinant G-protein β -subunits. Selectivity for rG_{i2-3}.
J Biol Chem 266 (1991) 17778-17783
 27. Galiotta, L.J.V., Rasola, A., Rugolo, M., Zottini, M., Mastrocola, T., Grünert, D.C., Romeo, G.
Extracellular 2-chloroadenosine and ATP stimulate volume-sensitive Cl⁻ current and calcium mobilization in human tracheal 9HTE_o-cells.
FEBS Lett 304 (1992) 61-65
 28. Gallo-Rodriguez, D., Ji, X.D., Melman, N., Siegman, B.D., Sanders, L.H., Orlina, J., Fischer, B., Pu, Q., Olah, M.E., van Galen, P.J., et al
Structure-activity relationships of N6-benzyladenosine-5'-uronamides as A₃-selective adenosine agonists.
J Med Chem 37(5) (1994) 636-646
 29. Gerlach, E., Deuticke, B., Dreisbach, R.H.
Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeutung für die Coronardurchblutung.
Naturwissenschaften 50 (1963) 228-229
 30. Gerwins, P., Fredholm, B.B.
Activation of adenosine A₁ and bradykinin receptors increases protein kinase C and phospholipase D activity in smooth muscle cells.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 351 (1995) 186-193
 31. Gerwins, P., Fredholm, B.B.
Activation of phospholipase C and phospholipase D by stimulation of adenosine A₁, bradykinin or P_{2U} receptors does not correlate well with protein kinase C activation.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 351 (1995) 194-201
 32. Grider, J.R.
Tachykinins as transmitters of ascending contractile component of the peristaltic reflex.
Am J Physiol 257 (1989) G709-G714
 33. Grider, J.R.
Identification of neurotransmitters regulating intestinal peristaltic reflex in humans.
Gastroenterology 97(6) (1989) 1414-1419
 34. Grider, J.R.
Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase

- of peristalsis.
Am J Physiol 264 (1993) G334-G340
35. Grider, J.R.
CGRP as a transmitter in the sensory pathway mediating peristaltic reflex.
Am J Physiol 266 (1994) G1139-G1145
36. Grider, J.R., Arimura, A., Makhlof, G.M.
Role of somatostatin neurons in intestinal peristalsis: facilitatory interneurons in descending pathways.
Am J Physiol 253 (1987) G434-G438
37. Grider, J.R., Foxx-Orenstein, A.E., Jin, J.-G.
5-Hydroxytryptamine₄ Receptor Agonists Initiate the Peristaltic Reflex in Human, Rat, and Guinea Pig Intestine.
Gastroenterology 115 (1998) 370-380
38. Grider, J.R., Jim, J.G.
Intestinal peristalsis is regulated by a sensory axon reflex with neuronal cell body in the dorsal root ganglion.[Abstract]
Gastroenterology 100 (1991) A445
39. Grider, J.R., Katsoulis, S., Schmidt, W.E., Jin J.-G.
Regulation of the descending relaxation phase of intestinal peristalsis by PACAP.
J Auton Nerv Syst 50 (1994) 151-159
40. Grider, J.R., Makhlof, G.M.
Regulation of the Peristaltic Reflex by Peptides of the Myenteric Plexus
Arch Int Pharmacodyn 303 (1990) 232-251
41. Hahn, A.
Einfluß von verschiedenen Entzündungsmediatoren auf den aufsteigenden und absteigenden Darmreflexweg der Ratte.
Dissertation, 1999
42. Hancock, D.L., Coupar, I.M.
Functional characterization of the adenosine receptor mediating inhibition of intestinal secretion.
Br J Pharmacol 114 (1995a) 152-156
43. Hancock, D.L., Coupar, I.M.
Functional characterization of the adenosine receptor mediating inhibition of peristalsis in the rat jejunum.
Br J Pharmacol 115 (1995b) 739-744
44. Heurteaux, C., Lauritzen, I., Widmann, C., Lazdunski, M.
Essential role of adenosine, adenosine A₁ receptors, and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning.
Proc Natl Acad Sci USA 92 (1995) 4666-4670
45. Hirst, G.D.S., McKirdy, H.C.
A nervous mechanism for descending inhibition in guinea-pig small intestine.
J Physiol (Lond) 238 (1974) 129-143

46. Holton, P.
The liberation of ATP on antidromic stimulation of sensory nerves.
J Physiol (Lond.) 145 (1959) 494-504
47. Holzer, P.
Ascending enteric reflex: multiple neurotransmitter systems and interactions.
Am J Physiol 256 (1989) 540-545
48. Hotz, J., Madisch, A., Enck, P., Goebell, H., Heymann-Mönnikes, I., Holtmann, G., Layer, P.
Das Reizdarmsyndrom – Definition, diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten
Dt Ärztebl 97:A (2000) 3263-3270 [Heft 48]
49. Ito, H., Vereecke, J., Carmeliet, E.
Mode of regulation by G protein of the ATP-sensitive K⁺ channel in guinea-pig ventricular cell membrane.
J Physiol (Lond.) 478 (1994) 101-108
50. Ito, H., Hosoya, Y., Inanobe, A., Tomoike, H., Endoh, M.
Acetylcholine and adenosine activate the G protein-gated muscarinic K⁺ channel in ferret ventricular myocytes.
Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 351 (1995) 510-617
51. Jacobson, K.A., Park, K.S., Jiang, J.L., Kim, Y.C., Olah, M.E., Stiles, G.L., Ji, X.D.
Pharmacological characterization of novel A3 adenosine receptor-selective antagonists.
Neuropharmacology 36(9) (1997) 1157-1165
52. Jarvis, M.F., Schulz, R., Hutchison, A.J., Do, U.H., Sills, M.A., Williams, M.
[3H]CGS 21680, a selective A2 adenosine receptor agonist directly labels A2 receptors in rat brain.
J Pharmacol Exp Ther 251(3) (1989) 888-893
53. Kadowaki, M., Takeda, M., Tokita, K., Hanaoka, K., Tomoi, M.
Molecular identification and pharmacological characterization of adenosine receptors in the guinea-pig colon.
Br J Pharmacol 129 (2000) 871-876
54. Katayama, Y., Lees, G.M., Pearson, G.T.
Electrophysiology and morphology of vasoactive-intestinal-peptide-immunoreactive neurons of the guinea pig ileum.
J Physiol 378 (1986) 1-11
55. Kirchgessner, A.L., Tamir, H., Gersgib, M.D.
Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity.
J Neurosci 12(1) (1992) 235-248
56. Komuro, T., Seki, K.
Fine structural study of interstitial cells associated with the deep muscular plexus of the rat small intestine, with special reference to the intestinal pacemaker cells.

Cell Tissue Res. 282 (1995) 129-134

57. Kromer, W.
Reflex peristalsis in the guinea pig isolated ileum is endogenously controlled by kappa opioid receptors.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 341 (1990) 450-454
58. Kunze, W.A.A., Bornstein, J.C., Furness, J.B.
Identification of sensory nerve cells in a peripheral organ (the intestine) of a mammal.
Neuroscience 66 (1995) 1-4
59. Kunze, W.A.A., Furness, J.B., Bertrand, P.P., Bornstein, J.C.
Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch.
J Physiol 506.3 (1998) 827-842
60. Langley, JN.
The autonomic nervous system.
Cambridge: Heffer, 1921
61. Ledent, C., Vaugeois, J., Schiffmann, S.N., Pedrazzini, T., Yacoubi, M.E., Vanderhaeghen, J.J., Costentin, J., Heath, J.K., Vassart, G., Parmentier, M.
Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2a} receptor.
Nature 388 (1997) 674-678
62. Lohse, M.J., Klotz, K.N., Lindenborn-Fotinos, J., Reddington, M., Schwabe, U., Olsson, R.A.
8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX) – a selective high affinity antagonist radioligand for A₁ adenosine receptors.
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 336(2) (1987) 204-210
63. von Lubitz, D.K.J.E., Lin, R.C., Popik, P., Carter, M.F., Jacobson, K.A.
Adenosine A₃ receptor stimulation and cerebral ischemia.
Eur J Pharmacol 263 (1994) 59-67
64. von Lubitz, D.K.J.E.
Adenosine and cerebral ischemia: therapeutic future or death of a brave concept?
Eur J Pharmacol 365 (1999) 9-25
65. Manaka, H., Manaka, Y., Kostolanska, F., Fox, J.E.T., Daniel, E.E.
Release of VIP and Substance P from isolated perfused canine ileum.
Am J Physiol 257 (1989) G182-190
66. Meissner, G.
Über die Nerven der Darmwand.
Z Ration Med NF8 (1857) 364-366
67. Nicholls, J., Brownhill, V.R., Hourani, S.M.O.
Characterization of P₁-purinoceptors on rat isolated duodenum longitudinal muscle and muscularis mucosae.
Br J Pharmacol 117 (1996) 170-174

68. Nicholls, J., Hourani, S.M.O.
Characterization of adenosine receptors on rat ileum, ileal longitudinal muscle and muscularis mucosae.
Eur J Pharmacol 338 (1997) 143-150
69. Olah, M.E., Ren, H., Ostrowski, J., Jacobson K.A., Stiles, G.L.
Cloning, expression and characterization of the unique bovine A₁ adenosine receptor.
J Biol Chem 267 (1992) 10764-10770
70. Olivera, A., Lopez-Rivas, A., Lopez-Novoa, J.M.
Adenosine stimulates Ca²⁺ fluxes and increases cytosolic free Ca²⁺ in cultured rat mesangial cells.
Biochem J 282 (1992) 871-876
71. Olsson, E., Pearson, J.D.
Cardiovascular purinoceptors.
Physiol Rev 70 (1990) 761-845
72. Peakman, M.C., Hill, S.J.
Adenosine A₁ receptor-mediated changes in basal and histamine-stimulated levels of intracellular calcium in primary rat astrocytes.
Br J Pharmacol 115 (1995) 801-810
73. Poucher, S.M., Keddie, J.R., Singh, P., Stoggall, S.M., Caulkett, P.W., Jones, G., coll, M.G.
The in vitro pharmacology of ZM 241385, a potent, non-xanthine A_{2a} selective adenosine receptor antagonist.
Br J Pharmacol 115(6) (1995) 1096-1102
74. Ralevic, V., Burnstock, G.
Receptors for Purines and Pyrimidines.
Pharmacological Reviews 50(3) (1998) 413 - 492
75. Ramkumar, V., Stiles, G.L., Beaven, M.A., Ali, H.
The A₃ adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells.
J Biol Chem 268 (1993) 16887-16890
76. Reeves, J.J., Coates, J., Jarvis, J.E., Sheehan, M.J., Strong, P.
Characterization of the adenosine receptor mediating contraction in rat colonic muscularis mucosae.
Br J Pharmacol 110 (1993) 1255-1259
77. Reeves, J.J., Jarvis, J.E., Sheehan, M.J., Strong, P.
Further investigations into adenosine A₁ receptor-mediated contraction in rat colonic muscularis mucosae and its augmentation by alkylxanthine antagonists.
Br J Pharmacol 114 (1995) 999-1004
78. Salvador, M.T., Murillo, M.D., Rodriguez-Yoldi, M.C., Alcalde, A.I., Mesonero, J.E., Rodriguez-Yoldi, M.J.
Effects of serotonin on the physiology of the rabbit small intestine.
Can J Physiol Pharmacol 78(5) (2000) 359-366
79. Schiemann, W.P., Doggwiler, K.O., Buxton, I.L.
Action of adenosine in estrogen-primed nonpregnant guinea-pig myometrium:

- Characterisation of the smooth muscle receptor and coupling to phosphoinositide metabolism.
J Pharmacol Exp Ther 258 (1991) 429-437
80. Scholz, K.P., Miller, R.J.
Analysis of adenosine actions on Ca^{2+} currents and synaptic transmission in cultured rat hippocampal pyramidal neurones.
J Physiol 435 (1991) 373-393
81. Smith, T.K., Bornstein, J.C., Furness, J.B.
Distension-evoked ascending and descending reflexes in the circular muscle of guinea-pig ileum: an intracellular study.
J Auton Nerv Syst 29 (1990) 203-218
82. Smith, T.K., Furness, J.B.
Reflex changes in circular muscle activity elicited by stroking the mucosa: an electrophysiological analysis in the isolated guinea-pig ileum.
J Auton Nerv Syst 25 (1988) 205-218
83. Thomsen, J.E., Robinson, T., Lee, J., et al.
Characterization of spontaneous electrical activity in isolated interstitial cells of cajal.[Abstract]
Neurogastroenterology and Motility 10(1) (1998) 104
84. Timmermans, J. P., Adriaensen, D., Cornelissen, W., Scheuermann, D. W.
Structural Organisation and Neuropeptide Distribution in the Mammalian Enteric Nervous System, with Special Attention to Those Components Involved in Mucosal Reflexes.
Comp Biochem Physiol 118A (1997) 331-340
85. Trendelenburg, P.
Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 81 (1917) 55-129
86. Tucker, A.L., Linden, J.
Cloned receptors and cardiovascular responses to adenosine.
Cardiocasc Res 27 (1993) 62-67
87. Van Calker, D., Muller, M., Hamprecht, B.
Adenosine inhibits the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells.
Nature (Lond.) 276 (1978) 839-841
88. Warner, F.J., Liu, L., Lubowski, D.Z., Burcher, E.
Circular muscle contraction, messenger signalling and localization of binding sites for Neurokinin A in human sigmoid colon.
Clin Exp Pharmacol Physiol 27 (2000) 928-933
89. Williams, M., Braunwalder, A., Erickson, T.J.
Evaluation of the binding of the A1 selective adenosine radioligand, cyclopentyladenosine (CPA), to rat brain tissue.
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 332(2) (1986) 179-183
90. Wilson, A.J., Llewellyn-Smith, I.J., Furness, J.B., Costa, M.
The source of the nerve fibres forming the deep muscular and circular muscle plexuses in the small intestine of the guinea-pig.

Cell Tissue Res 247(3) (1987) 497-504

91. Yuan, S.Y., Firmess, J.B., Bornstein, J.C., Smith, T.K.
Mucosal distortion by compression elicits polarized reflexes and enhances responses of the circular muscle to distension in the small intestine.
J Auton Nerv Syst 35 (1991) 219-226

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1:

Der isolierte Rattendarm befindet sich in einem mit Carbogen begasten Organbad. Ein Glasstab fixierte die Unterseite des Darmsegmentes. Zwei Kraftwandler wurden mit Fäden verbunden, die an der Serosa im Bereich des Mesenteriums angebracht wurden. Zwischen den beiden Fäden befindet sich die Platinelektrode zur Stimulation des Darmes.

Abb. 2:

Typische Muskelkontraktionskurve; Oben: im deszendierenden Reflexweg aboral der Stimulationselektrode geht der Kontraktion eine deutliche Relaxation voraus. Unten: im ascendierenden Reflexweg (oral) steht die Kontraktion im Vordergrund. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 3:

Repräsentative Muskelkontraktionskurve, die die hemmende Wirkung von DPCPX auf die ascendierende Kontraktion im myenterischen Reflex zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 4:

Wirkung des A₁-Antagonisten DPCPX auf die ascendierende Reflexantwort im Dünndarm der Ratte. *: p < 0,05.

Abb. 5:

Muskelkontraktionskurve, die die Reaktion des ascendierenden Reflexweges auf CPA veranschaulicht: in niedriger Konzentration ergibt sich eine Steigerung der Kontraktion, die dann bei höherer Konzentration immer weiter abnimmt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 6:

Wenig deutliche Steigerung der Kontraktion des Darmes nach Zugabe von CPA. Nur in den Konzentrationen 10⁻¹³ und 10⁻¹² M führte CPA zu einer signifikanten Zunahme der Kontraktionsstärke. *: p < 0,05.

Abb. 7:

Typische Muskelkontraktionskurve, die die schwach hemmende Wirkung von ZM 241385 auf die ascendierende Kontraktion zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 8:

Wirkung von ZM 241385 auf die kontraktile Reflexantwort: Nach einer geringfügigen nicht signifikanten Steigerung der Kontraktion in der geringsten Konzentration kommt es mit zunehmender Konzentration zu einer deutlichen Abnahme der Kontraktion. *: p < 0,05.

Abb. 9:

Repräsentative Muskelkontraktionskurve, die die hemmende Wirkung von CGS 21680 auf die ascendierende Kontraktion veranschaulicht. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 10:

CGS 21680 führt nach einer geringfügigen Steigerung der Kontraktionsstärke in der geringsten Konzentration dann zu einer stetigen Abnahme der Kontraktion. *: $p < 0,05$.

Abb. 11:

Typische Muskelkontraktionskurve, die zeigt, dass Alloxazin einen stimulierenden Einfluss auf die ascendierende Kontraktion zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 12:

Mit steigender Konzentration des Alloxazins nimmt die Stärke der Kontraktion zu, bis sie schließlich 114 % des Ausgangswertes erreicht.

*: $p < 0,05$.

Abb. 13:

Repräsentative Muskelkontraktionskurve, die deutlich den hemmenden Einfluss auf die ascendierende Kontraktion erkennen lässt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 14:

MRS 1191 führt ab 10^{-10} M zu einer signifikanten Abnahme der Kontraktion. *: $p < 0,05$.

Abb. 15:

Typische Muskelkontraktionskurve, die die hemmende Wirkung von IB-MECA auf die ascendierende Kontraktion zeigt. EFS: elektrische Feldstimulation.

Abb. 16:

IB-MECA bewirkt eine signifikante Verminderung der Kontraktion.

*: $p < 0,05$.

Abb. 17:

Zugabe des A_3 -Agonists IB-MECA und des –Antagonists MRS 1191 bewirkt nur eine kontinuierliche Abnahme der Kontraktion. *: $p < 0,05$.

Abb. 18:

Bereits bei der kleinsten Konzentration kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Relaxation. *: $p < 0,05$.

Abb. 19:

Der A_1 -Adenosin-Agonist führt zu einer allmählichen Verringerung der Relaxation. *: $p < 0,05$.

Abb. 20:

ZM 241385 bewirkt keine signifikante Veränderung nach elektrischer Feldstimulation. *: $p < 0,05$;

Abb. 21:

Der A_{2a} -Agonist CGS 21680 führt zu einer deutlichen Verringerung der Relaxation. *: $p < 0,05$;

Abb. 22:

Die Zugabe von Alloxazin führt zu keiner signifikanten Veränderung der aboralen Reflexantwort. *: $p < 0,05$.

Abb. 23:

MRS 1191 zeigte eine hemmende Wirkung auf die aborale Relaxation des myenterischen Reflexes. Bereits bei Zugabe von 10^{-14} M war der Effekt signifikant. *: $p < 0,05$.

Abb. 24:

Der Graph lässt eine Tendenz zur Hemmung der aboralen Relaxation erkennen, jedoch ist der Effekt nicht signifikant.

Abb. 25:

Sowohl IB-MECA als auch MRS 1191 verringerten die Relaxation im deszendierenden Reflexweg. *: $p < 0,05$.

Abb. 26:

Schematische Abbildung des A1-Rezeptors. Er besitzt wie auch andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sieben transmembranöse Bereiche aus hydrophoben Aminosäuren, die mit drei extrazellulären und drei intrazellulären hydrophilen Schleifen verbunden sind. Extrazelluläre und transmembranöse Regionen sollen für die Agonist- und Antagonistenbindung eine wichtige Rolle spielen. (modifiziert aus Ralevic, 1998, S. 420)

Abb 27:

Gewebsverteilung der mRNA-Expression der Adenosinrezeptoren, wie sie mittels RT-PCR gefunden wurde. RT-PCR von β -Aktin und Sucrase-Isomaltase dienten als Kontrolle.

Tab. 1:

Effekt von DPCPX auf die durch elektrische Feldstimulation (EFS) ausgelöste Kontraktion

Tab. 2:

Effekt von CPA auf die orale Reflexantwort

Tab. 3:

Effekt von ZM 241385 auf die kontraktile Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 4:

Effekt von CGS 21680 auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 5:

Effekt von Alloxazin auf die kontraktile Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 6:

Wirkung von MRS 1191 auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 7:

Wirkung des selektiven A₃-Adenosin-Agonists IB-MECA auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 8:

Effekt von IB-MECA und anschließend MRS 1191 auf die orale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 9:

Effekt von DPCPX auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 10:

Wirkung von CPA auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 11:

Wirkung von ZM 241385 auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 12:

Effekt von CGS 21680 auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 13:

Wirkung von Alloxazin auf den deszendierenden Reflexweg nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 14:

Effekt von MRS 1191 auf den deszendierenden Reflexweg nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 15:

Effekt von IB-MECA auf den deszendierenden Reflexweg nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 16:

Wirkung von IB-MECA und anschließend MRS 1191 auf die aborale Reflexantwort nach elektrischer Feldstimulation.

Tab. 17:

Übersicht über den Einfluss der verwendeten Substanzen auf die Latenz

Tab. 18:

Zusammenfassender Überblick über alle Ergebnisse dieser Arbeit

Tab. 19:

Überblick über die wichtigsten Neurotransmitter im Gastrointestinaltrakt.

Ach: Acetylcholin; NO: Stickstoffmonoxid; Serotonin: 5-Hydroxytryptamin; VIP: Vasoaktives intestinales Peptid; PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide; CGRP: calcitonin gene-related peptide;

Tab. 20:

Übersicht über die wesentlichen Neurotransmitter innerhalb des ascendierenden exzitatorischen Reflexes.

Tab. 21:

Übersicht über die wesentlichen Neurotransmitter innerhalb des deszendierenden inhibitorischen Reflexes

Tab. 22:

Einteilung der Adenosin-Rezeptoren (modifiziert nach Ralevic, 1998, S.418)

Tab. 23:

Lokalisation der vier Adenosin-Rezeptorsubtypen (aus Dixon, 1996, S.1464)

Tab. 24:

Die wichtigsten biologischen Effekte der Adenosinrezeptoren

Tab. 25:

Wirkungen von Adenosinen am Gastrointestinaltrakt

9. Abkürzungsverzeichnis

Ach: Acetylcholin

cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat

CCK: Cholecystokinin

CGRP: Calcitonin gene-related peptide

CPA: N⁶-Cyclopentyladenosin

DMSO: Dimethylsulfoxid

DPCPX: 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin

EFS: elektrische Feldstimulation

IB-MECA: 1-Deoxy-1-β-D-ribofuranuronamid
3-(3-jodophenyl)methylamino-9H-purin-9-yl-N-methyl-

IP₃: Inositol-1,4,5-triphosphat

KRP: Krebs-Ringer-Puffer

n: Anzahl der Versuche

n.s.: nicht signifikant

NECA: 5-N-ethylcarboxamidoadenosin

NO: Stickstoffmonoxid

PACAP: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide

PLC: Phospholipase C

PLD: Phospholipase D

VIP: Vasoaktives intestinales Peptid

10. Danksagung

Größter Dank gebührt Herrn Prof. Dr. H. D. Allescher, der mich jederzeit mit Rat und Tat unterstützte und mir die Möglichkeit gab, Einblick in wissenschaftliches Arbeiten zu erhalten.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. M. Classen und Herrn Prof. Dr. Schusdziarra, die mir ermöglichten, im Labor der II. Medizinischen Klinik zu arbeiten.

Ganz besonders danke ich meinen beiden Betreuern Herrn Dr. Ralf Dunkel und Herrn Dr. Martin Storr für die großartige Unterstützung und Geduld bei der Verwirklichung der Versuche und allen diesbezüglichen Fragen.

Einen herzlichen Dank an Herrn Jens Zimmermann, der mir im Labor bei allen technischen und organisatorischen Problemen immer freundlich zur Seite stand.

Meinen Eltern, meinem Bruder Gerhard und meinem Ehemann Thomas danke ich für die finanzielle und jede ideelle Hilfe während meines Studiums.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Jutta Thammer, geb. Gabriel
Geboren: 25.02.1975 in Plattling
Familienstand: verheiratet
Straße: Isarblick 19
PLZ / Wohnort: 94469 Deggendorf
Telefon: 0991/ 3830842
Email: jutta.thammer@myokay.net

Schulbildung:

1981 - 1985 Grundschole Plattling
1985 - 1994 Comenius Gymnasium Deggendorf

Studium:

1994 - 1996 Studium der Humanmedizin an der Universität
Regensburg
August 1996 Ärztliche Vorprüfung
1996 - 2000 Studium der Humanmedizin an der
Technischen Universität München
August 1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

März 1997 Chirurg. Abt. des Kreiskrankenhauses Plattling
Sept. – Okt. 1997 Internistische Abteilung des Klinikums
Deggendorf

- Sept. – Okt. 1998* Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
des Krankenhauses München Schwabing
- August 1999* Praxis für Innere Medizin, Lungen- und
Bronchialheilkunde, Allergologie Dr. Talkner in
Deggendorf
- Sept. 1999* Praxis für Innere Medizin A. Menacher in
Plattling

Praktisches Jahr:

- April – Aug. 2000* Klinikum St. Elisabeth Straubing (Chirurgie)
Aug. – Dez. 2000 Klinikum St. Elisabeth Straubing (Innere
Medizin)
Dez. 00 – März 01 Klinikum St. Elisabeth Straubing
(Gynäkologie)

Beruflicher Werdegang:

- Seit Juni 01* Tätigkeit als ÄIP am Klinikum Deggendorf in
der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe

Promotion:

- 1998 – 2001* Bei Prof. Dr. H. D. Allescher.
Thema: Einfluss von Adenosinrezeptoren auf
den peristaltischen Reflex
- Untersuchungen am Dünndarm der Ratte -

Fremdsprachen:

Latinum, Englisch, Französisch