

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Humanbiologie

In vitro-Reflexe am isolierten Magen

Michael Rohn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. J. Bauer

Prüfer der Dissertation: Univ.-Prof. Dr. M. Schemann
Univ.-Prof. Dr. M. Klingenspor

Die Dissertation wurde am 18.09.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum für Ernährung, Landnutzung und Umwelt am 09.02.2009 angenommen.

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

Inhalt

1. EINLEITUNG	7
ZIELSETZUNG.....	16
2. MATERIAL & METHODEN	16
2.1 VERSUCHSTIERE	16
2.2 PHARMAKOLOGIE	17
2.3 PRÄPARATIONEN	18
2.4 ALLGEMEINE VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	20
2.4.1 <i>Versuchsbedingungen</i>	20
2.4.2 <i>Voreinstellung der Software Chart</i>	21
2.4.4 <i>Applikation von Berührungsreizen: „Brushing“ (Versuchsreihe P)</i>	22
2.4.5 <i>Applikation von Dehnungsreizen (Versuchsreihe D)</i>	24
2.5 DATENERFASSUNG UND DATENANALYSE	30
2.5.1 <i>Allgemeine Auswertungen</i>	30
2.5.2 <i>Auswertung der berührungsinduzierten Antworten („Brushing“)</i>	32
2.5.3 <i>Auswertung der dehnungsinduzierten Antworten</i>	33
2.5.4 <i>Auswertung der passiven Gewebeeigenschaften</i>	34
3. ERGEBNISSE	35
3.1 ALLGEMEINE DATEN ZU DEN VERSUCHSTIEREN UND DEN GEWEBEN	35
3.1.1 <i>Meerschweinchendaten in Versuchsreihe P „Brushing“</i>	35
3.1.2 <i>Meerschweinchendaten in Versuchsreihe D</i>	36
3.2 ERGEBNISSE VERSUCHSREIHE P „BRUSHING“	36
3.3 ERGEBNISSE DEHNUNGSVERSUCHE „VERSUCHSREIHE D“	37
3.3.1 <i>Elektrische Stimulationen zur Kontrolle der Reaktionsfähigkeit des Gewebes</i>	37
3.3.2 <i>Wirkung der Neuropharmaka auf die elektrisch stimulierten Antworten</i>	40
3.3.3 <i>Neuropharmakologische Wirkung auf die Ruheaktivität des Gewebes</i>	49
3.3.4 <i>Dauer der Dehnungsreize</i>	66
3.3.5 <i>Wirkung von Papaverin in den Versuchsreihen mit Dehnungsstimulation</i>	67
3.3.6 <i>Dehnungsinduzierte Antworten im Magenkorpus (D1-D8)</i>	75
4. DISKUSSION	158
5. ZUSAMMENFASSUNG	167
5.1 SUMMARY	168
6 ANHÄNGE	169
6.1 REFERENZEN	169
6.2 DATENSAMMLUNG	182
6.3 ABKÜRZUNGEN.....	215
6.4 DANKSAGUNG	216
6.5 LEBENS LAUF	217

1. Einleitung

Trotz funktioneller Unterschiede ist der anatomische Aufbau der Magen und Darmwand ähnlich (9; 11; 27). Die Außenwand (Serosa) umschließt das gesamte Darmrohr. An der mesenterialen Linie treten die Blutgefäße und extrinsischen Nervenfasern in den Gastrointestinaltrakt ein. Der Muskelschlauch besteht aus der longitudinal verlaufenden Längsmuskulatur und der zirkulär verlaufenden Ringmuskulatur. Zwischen diesen beiden Muskelschichten befindet sich der *Plexus myentericus*. Zum Lumen hin gerichtet, zwischen *Mukosa* und Zirkulärmuskulatur, schließt sich nun der *Plexus submucosus* an. Die *Lamina muscularis mucosae* und die *Mukosa* bilden die innersten Schichten.

Mitte des 19. Jahrhunderts beschrieben Meissner und Auerbach (6; 114) das Nervengeflecht in der Darmwand. Diese Entdeckung ist die Grundlage für das heutige Wissen über die nervale Regulation der Funktionen des Verdauungstraktes. Nach diesen beiden Wissenschaftlern sind die Hauptnervengeflechte in der Darmwand benannt. Der Meissner'sche oder auch submuköse Plexus (*Plexus submucosus*) koordiniert hauptsächlich Funktionen, wie z.B. Sekretion, Resorption oder Durchblutung (114; 170). Der Auerbach'sche oder myenterische Plexus (*Plexus myentericus*) steuert hauptsächlich die Muskelfunktionen (6; 50; 164; 178).

Der Begriff „enterisches Nervensystem“ (ENS) wurde von Langley im Jahre 1921 eingeführt. Das ENS gehört zum vegetativen Nervensystem, ist aber funktionell und morphologisch ein eigenständiges, autonom arbeitendes Nervensystem (99). Das ENS reguliert die wesentlichen Magen-Darmfunktionen unabhängig von Einflüssen des zentralen, sympathischen oder parasympathischen Nervensystems. Diese Schlussfolgerung basierte auf zwei wichtigen Beobachtungen Langleys. Die Anzahl der intrinsischen Fasern übersteigt die Anzahl der extrinsisch innervierenden Nervenfasern. Des Weiteren können isolierte Darmsegmente ihre Funktionen ohne Verbindung zum Körperkreislauf und zum ZNS über mehrere Stunden aufrechterhalten (100).

Cannon (1905) erkannte verschiedene Gesetzmäßigkeiten, die der Nahrungsbewegung im Verdauungstrakt zugrunde liegen. Dazu gehören auch reproduzierbare Segmentations- und Peristaltikbewegungen des Gastrointestinaltraktes (20; 27-29).

Die Eigenschaft des Darmgewebes, einen Nahrungsbolus in anale Richtung bewegen zu können, wurde von Bayliss und Starling als „Law of the Intestine“ bezeichnet. Sie stellten fest, dass selbst isolierte Darmsegmente nach elektrischer Stimulation, aber auch durch physiologische Stimuli wie mechanische, oder chemische Reize eine koordinierte Darmmotilität zeigen (9; 10; 108).

Mit der Entdeckung des Acetylcholins (Bayliss, Starling & Loewi, 1902) wurde zugleich der wichtigste, erregende Transmitter des Darmnervensystems gefunden.

Die ersten morphologischen Untersuchungen von Nervenzellen im Darm wurden von Dogiel Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt (50). Er führte die noch heute gültige morphologische Klassifizierung enterischer Nervenzellen ein. Monoaxonale Zellen mit lamellaren Dendriten werden als Dogiel Typ1 Neurone, Multipolare Zellen werden als Dogiel Typ2 Neurone bezeichnet. Subpopulationen unterscheiden sich in der Länge der Axone oder der Größe der Zellkörper (162; 163).

In den Siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts begann die elektrophysiologische Klassifizierung enterischer Nervenzellen im Meerschweinchendünndarm mit modernen neurophysiologischen Methoden, wie extrazellulären und später intrazellulären Ableitungstechniken. Alvarez gelang es erste elektrische Ableitungen am Magen und Darm durchzuführen (2). Nishi und North sowie Hirst *et al.* teilten und identifizierten zwei Zelltypen, die sich in ihren elektrischen und synaptischen Eigenschaften unterscheiden (121). Diese werden als S/Typ 1 und AH/Typ 2 Neurone bezeichnet. S/Typ 1 Neurone können morphologisch als Dogiel Typ 1, und AH/Typ 2 als Dogiel Typ 2 klassifiziert werden. Letzteren wird die Funktion eines Interneurons zugesprochen. Heute wird auch die Funktion als „intrinsisch, primär afferentes Neuron“ (IPAN), also als sensorisches Neuron, diskutiert. Die meisten Motoneurone weisen eine S/Typ 1 Physiologie auf (71; 176).

Zur Erforschung des zentralnervösen Einflusses wurden viele Arbeiten veröffentlicht, die sich mit Innervationen des ENS durch sympathische und parasympathische Fasern und dem modulierenden Einfluss des zentralen Nervensystems (ZNS) beschäftigten (61; 113; 139). Schon früh wurde erkannt, dass der extrinsische Einfluss nur regulatorische Aufgaben haben konnte (58; 72). Die Funktionen des enterischen Nervensystems können zwar nicht vom zentralen Nervensystem direkt gesteuert werden, das ZNS kann aber regulatorischen Einfluss auf die Funktionen nehmen (26; 75), sowie Empfindungen aus dem Gastrointestinaltrakt (GIT) empfangen. Der Ösophagus, der Magen, der Dünndarm und Teile des Kolon werden vom *Nervus vagus* parasympathisch innerviert, der seinen Ursprung in der *Medulla oblongata* hat. Der Rest des Verdauungstraktes wird vom Sakralmark aus vom *N. pelvici* innerviert. Über die parasympathische Innervation kann eine Erhöhung des Muskeltonus und eine Verstärkung der Peristaltik bewirkt werden. Die Erregungsübertragung geschieht prä- und postsynaptisch über cholinerge Rezeptoren (82; 90). Sympathische Bahnen gehen als *N. splanchnici* vom Brust- und Lendenmark aus. Der Sympathikus wirkt postsynaptisch noradrenerg auf cholinerge Plexuszellen im kleinen Intestinum. Die Aktivierung von α_1 -Rezeptoren führt dort zu Inhibition der Zellen (106). Im Gegensatz dazu vermitteln im Magen α_1 -Rezeptoren Erhöhung von Kontraktionsamplituden (70). Der Sympathikus wirkt ansonsten über α_2 -Rezeptoren präsynaptisch hemmend auf cholinerge Transmission, und postsynaptisch hemmend durch IPSP Erzeugung (106) .

Trotz grundsätzlich ähnlicher Anatomie der einzelnen Regionen des Gastrointestinaltraktes bestehen wichtige Unterschiede in der Physiologie des ENS, worauf die unterschiedlichen Funktionen der einzelnen Abschnitte des GIT basieren. Alleine die Zusammensetzung der Transmitterpopulationen der Neurone und Ganglien in den verschiedenen Bereichen des GIT, unterscheiden sich teils deutlich voneinander.

Das ENS ist ein integratives und unabhängiges Nervensystem. Es fungiert ähnlich dem ZNS und besitzt neben Inter- und Motorneuronen auch mechano- und chemosensorische Zellen (40; 74; 112; 138). Diese können in exzitatorische oder inhibitorische Schaltkreise involviert sein. Da es unabhängig von extrinsischem Einfluss autonome Sekretions-, Mukosa- und Muskelfunktionen regulieren kann, wird es auch als „*Little brain of the gut*“, oder „*Darmhirn*“ bezeichnet (176; 177). Neben Motorneuronen, die eine sehr geringe Reichweite zwischen 1-4,5mm haben (115) und die glatte Muskulatur direkt innervieren, sind in den Plexus Interneurone vorhanden. Diese weisen im Wesentlichen ebenfalls Projektionslängen von bis zu 5mm auf. Ihre Funktionen sind die Verschaltung von neuronalen Reflexen im Plexus, und die Verbindung zwischen sensorischen und motorischen Nervenkomplexen (15; 119; 129; 132). Das ENS ist neben der Regulation der Darmmotorik auch für die Modulation von Durchblutung und Immunregulation zuständig (34; 36; 51; 53; 104; 177).

Durch immunohistochemische und neuropharmakologische Versuche wurden bis heute über 20 verschiedene Transmitter identifiziert (18; 56; 144). Diese kommen allerdings nur selten allein in einer Nervenzelle vor. Vielmehr sind verschiedene Transmitter nach einem relativ festen System kolokalisiert („neurochemical coding“) (33; 115; 116; 143).

Jede Nervenzelle synthetisiert einen spezifischen Transmittercocktail, durch den die Nervenfunktion definiert ist (56). Der primäre Transmitter bestimmt, ob eine Nervenzelle exzitatorische oder inhibitorische Wirkung hat. Die Co-Transmitter modulieren oft nur die präsynaptische Ausschüttungsgeschwindigkeit, die Rezeptorfunktionen oder den postsynaptischen Zellmetabolismus (107; 174). Exzitatorische Muskel-Motorneurone enthalten primär Acetylcholin als Botenstoff. Ein weiterer exzitatorischer Mediator ist das Tachykinin Substanz P (SP). Dazu kommen noch Peptide wie Enkephalin (ENK) und Neuropeptid Y (NPY) als Co-Transmitter. Inhibitorische Muskel-Motorneurone enthalten als primären Transmitter Stickoxid (NO), dessen Anwesenheit durch den Nachweis von Stickoxidsynthase (NOS) erbracht werden kann. NO und das Vasoaktive Intestinale Polypeptid (VIP) sind häufig kolokalisiert. Weitere inhibitorisch wirkende Transmitter sind ATP (AdenosinTriPhosphat), welches hyperpolarisierend auf die Muskelmembran wirkt (38). PACAP (Pituitary Adenylat Cyclase Activating Peptide) wirkt hemmend in Nervenzellen (165) und GABA (γ -Aminobuttersäure) depolarisiert AH-Neuronenmembranen im myenterischen Plexus (30).

Intrinsische, primär afferente Neurone (IPAN) sind in die Vermittlung der Sensorik im Nervengeflecht des Gastrointestinalsystems eingebunden (54; 88; 91). Die aufsteigenden IPAN sind zu großen Teilen Calbindin (CALB), Cholinacetyltransferase (ChAT), und zu einem kleinen Teil Tachykinin immunoreaktiv. Die Transmitter sind vornehmlich ACh und SP. Auch CGRP und Dynorphin (DYN) Immunoreaktivität ist nachweisbar (17; 126; 135). Die Identifizierung von Transmittern der IPAN, die mit absteigenden Interneuronen verbunden sind, ist noch nicht völlig aufgeklärt. Die oben genannten Transmitter scheinen aber keine Rolle zu spielen (83; 152).

Die Interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) nehmen eine besondere Stellung im Nervennetz des Gastrointestinaltraktes ein. ICCs liegen als spindelförmige Zellen zwischen der zirkulären und longitudinalen Muskulatur und stehen mit ihr in direkter Verbindung. Dabei werden die ICCs auch von Neuronen innerviert. Sie gelten als die Schrittmacherzellen im Gastrointestinaltrakt (39; 169), die auch aktiv die Verbreitung von elektrischen Vorgängen beeinflussen (123). Die grundlegende Besonderheit der ICCs ist, dass sie spontan aktiv sind (136), d.h. sie produzieren langsame, aber gleichmäßige Schwankungen ihres Ruhemembranpotenzials. Über Verbindungen zu Muskelzellen in Form von *gap junctions* können diese Spannungsschwankungen an die Muskulatur weitergegeben werden (12; 167). Dieses kann zu phasischen Kontraktionen des Muskelgewebes führen. Die Aktivität der ICCs ist dabei völlig autonom. Enterische Neurone sind nicht zwingend für die Funktion der ICCs erforderlich (32; 173). Im Magen konzentrieren sich die ICCs im Bereich des myenterischen Plexus des Korpus und Antrum. Im Fundus scheinen sehr wenige Schrittmacherzellen zu existieren (123).

Das Zusammenspiel von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen ist die Grundlage für das „*Law of the Intestine*“. Dabei werden die Kontraktionen und Relaxationen des Gewebes intrinsisch autonom durch den myenterischen Plexus geregelt, durch myogene Reflexe beeinflusst und extrinsisch über Parasympathikus, Sympathikus und extrinsische sensorische Nerven moduliert (35; 171). Werden sensorische Fasern des myenterischen Plexus im Darm gereizt, werden in aufsteigender Richtung exzitatorische Neurone aktiviert, was zu einer Kontraktion der oral vor dem Stimulationspunkt gelegenen glatten Muskulatur führt. Dem entgegengesetzt verlaufen in aboraler Richtung inhibitorische Neurone, deren Aktivierung zu einer Relaxation der Muskulatur führt (36).

Erste Vermutungen, dass der peristaltische Reflex, anatomisch bedingt, mukosaabhängig ist, wurden von Ginzler (57) widerlegt. Die Mukosaaktivität ist vielmehr abhängig von der muskulären Aktivität des Gewebes (177). Die Füllung des Lumens stellt den natürlichen Reiz dar, der zu einer Dehnung der Darmwand und somit zu einer Auslösung neuraler und myogener Mechanismen führt. Es werden adaptiv und rezeptiv Veränderungen in der

Gewebespannung ausgelöst. Wird der Darm durch Dehnung gereizt, kommt es zu lokalen Antworten des Gewebes. Die dabei auftretenden adaptiven Reflexe sind meist myogene Antworten, die durch nervalen Einfluss moduliert werden können (147). Man spricht von einem rezeptiven Reflex, wenn der Reiz aus einem weiter entfernt liegenden Gewebe stammt und somit neuronale Vermittlung obligatorisch wird (29). Im Magen sind solche Reflexe gegeben, wenn der Ösophagus oder das Duodenum durch Füllung gedehnt werden und regulierende Reflexe z.B. zur Relaxation oder der Verhinderung eines Rückflusses benötigt werden (147). Auch die mechanische Reizung der Mukosa löst peristaltische und sekretorische Reflexe aus, die über den myenterischen, bzw. den submukösen Plexus reguliert werden (181). Die Mechanosensoren befinden sich entweder direkt im Muskelgewebe oder den Plexus'. Die Reize werden über IPAN an die Plexus vermittelt. Es wird angenommen, dass diese Zellen einzig in sensorische Funktionen involviert sind (88; 94). Morphologisch sind die IPAN dem Typ Dogiel 2 zuzuordnen. Elektrophysiologisch gelten sie als AH-Neurone (88; 94). IPAN stehen in engen Verbindungen zueinander und sind über Synapsen miteinander verbunden (19; 54; 95; 156). Sie kommunizieren über lang anhaltende exzitatorische postsynaptische Potentiale („slow EPSP“) miteinander. Dadurch bilden sie ein sich selbst verstärkendes Netzwerk. Aszendierende und deszendierende Motor-, bzw. Interneurone stehen in engem Kontakt zu den IPAN. Dabei scheinen Tachykinine, die über NK_1 und NK_3 Rezeptoren wirken, für die Transmission eine große Rolle zu spielen. (77; 78). Auch Acetylcholin scheint involviert zu sein (17). Dieses gilt für alle Transmissionswege zu aszendierenden Inter- und Motorneuronen. Welche Transmitter bei der Reizvermittlung von IPAN auf deszendierende, hemmende Neurone eine Rolle spielen ist nicht ganz klar. Der Haupttransmitter scheint noch unbekannt zu sein. NO ist zwar in die inhibitorischen Vorgänge involviert (77; 78), IPANs selber sind aber NOS-negativ (31; 103; 109).

Die mechanosensitiven IPANs scheinen auf verschiedene Dehnungsreize zu reagieren. Der Beginn einer Gewebedehnung kann ebenso einen Reiz darstellen, wie eine Veränderung der passiven Länge des Gewebes oder ein anhaltender Dehnungsreiz (94). Die Beteiligung von mechanosensitiven Ionenkanälen in der neuronalen Membran scheint allen Vermittlungswegen gemein zu sein. Die Organe des Verdauungstraktes reagieren auf Spannungsveränderungen des Muskelgewebes. Es wurde schon früh festgestellt, dass der Darm auf Berührungstimuli mit Kontraktionen und Relaxationen antwortet (9; 29; 108). Dieses regulatorische Verhalten ist in allen Bereichen des GIT zu beobachten und stellt eine wichtige Grundlage für die Peristaltik dar. Andauernde Dehnungsreize im Kolon führen zu exzitatorischen Zellpotenzialen in Nervenzellen oberhalb der Reizstelle. Distal des gedehnten Gewebes kommt es zeitgleich zu inhibitorischen Potenzialen in den Zellen (159). Die Inhibition wird unter anderem durch NO vermittelt (89; 180). Im Ileum ist der gleiche

Reflex nachweisbar, wenn die Mukosa durch einen Reiz erregt wird, der durch Bestreichen des Gewebes, z.B. mit einem Pinsel erzeugt wird (154; 181). Dehnungsreize, die zu Veränderungen der tonischen Spannung der Darmmuskulatur beitragen, scheinen im myenterischen Plexus verarbeitet zu werden. Mayer und Wood untersuchten die Eigenschaften mechanosensitiver Neurone und fanden mehrere Typen von dehnungssensitiven Zellen im myenterischen Plexus des Katzenintestinums (112). Es gibt schnell adaptierende Zellen, die auf einen Dehnungsreiz spontan mit dem Erzeugen von Aktionspotenzialen reagieren. Das Beenden des Stimulus unterbricht auch die Bildung von Aktionspotenzialen. Ein anderer Zelltyp reagiert langsamer auf den Dehnungsstimulus. Die Frequenz der gebildeten Aktionspotenziale hängt aber direkt von der Reizintensität ab. Die dritte Form von dehnungssensitiven Zellen reagiert mit tonischen, lang dauernden Entladungsphasen, die zudem noch unabhängig von der Reizintensität waren (112).

Dehnungssensitive L-Typ Ca^{2+} -Kanäle scheinen eine wichtige Rolle bei der myogenen Reizvermittlung zu spielen. Nach Entfernung des myenterischen Plexus können noch Kontraktionen der Muskulatur durch Agonisierung der Kanäle erzeugt werden. Die Entfernung von Mukosa und dem submukösen Plexus hat dementsprechend auch keinen Einfluss auf die dehnungsinduzierte Reizvermittlung (161), da die dehnungssensitiven Kanäle in der Muskulatur liegen. Andererseits reagieren auch Neurone, trotz paralysierter Muskulatur, auf Dehnung (92; 93).

Vagale Innervation des Darmes scheint funktionell recht wenig Einfluss auf dehnungsinduzierte lokale Reizvermittlung zu haben (62). Dehnungsreize im Gastrointestinaltrakt bewirken allerdings, dass vagale, efferente Fasern mit Aktionspotenzialsentladungen auf afferente Reize von gastrointestinalen Mechanosensoren reagieren (63). Des Weiteren sind visceroviscerale Dehnungsreflexe direkt von vagaler Innervation abhängig (42; 45).

Tachykinine spielen eine Rolle bei dehnungsinduzierten Reizantworten im Kolon. Sobald cholinerge Neurone blockiert werden, z.B. mit Hexamethonium und Atropin, bewirken NK_3 -Rezeptor-Agonisten eine Erhöhung der dehnungsinduzierten Antworten. NK -Rezeptor-Antagonisten hatten keine Wirkung auf kontraktile Antworten, verhindern aber eine Inhibition (78). Die Antworten sind allerdings neuronal vermittelt, was zum einen durch die hemmende Wirkung von Hexamethonium und andererseits durch die blockierende Wirkung von Tetrodotoxin (TTX) nachgewiesen werden kann. Das Pinseln der Mukosa im Darm bewirkt eine peristaltische Welle im Kolon. Das Ileum zeigt die gleiche Reflexantwort (101; 158; 160).

Der Magen

Der Magen kann in drei Zonen aufgeteilt werden, die funktionell unterscheidbar sind. Aufgrund seiner Fähigkeit zu Akkomodationszwecken lokal zu relaxieren dient der Fundus als Reservoir und Speicherzone im Magen. Die Funktion des Korpus sind Propulsion zum Antrum und die Retropulsion zur Durchmischung des Nahrungsbreies. Das Antrum fungiert als Magenpumpe, die für Durchmischung, Zerkleinerung und Entleerung der Nahrungspartikel in das Duodenum verantwortlich ist. Der Magen ist die erste Region nach der Nahrungsaufnahme, in der komplexe Motilitätsmuster Speicherung, Durchmischung und koordinierte Entleerung sicherstellen müssen. Die Peristaltikmuster des Magens und der Tonus der Magenmuskulatur sind entscheidend für die Pro- oder Retropulsion des Mageninhaltes (5; 85; 105). Die nervale Grundlage für peristaltische Vorgänge sind ascendierende exzitatorische und descendierende inhibitorische Projektionen von Muskel-Motorneuronen. Hierin unterscheidet sich der Magen nicht vom Darm. Das enterische Nervengeflecht besteht hier ebenso wie im intestinalen Trakt, aus sensorischen, interneuronalen und motorischen Nerven (80; 113; 141). Sensor-, Motor- und Interneurone bilden im myenterischen Plexus des Magens ein autonomes Netzwerk, welches für die Reizaufnahme, Verschaltung, Modulation und Aktivierung von sensorischen, sekretorischen und motorischen Funktionen zuständig ist. Diese werden dabei von magenspezifisch transmittercodierten, sensorischen, interneuronalen und motorischen Nervenzellen ausgeführt (141; 144).

Dem Magen scheint ein submuköser Plexus zu fehlen. Das distale Antrum stellt eine Ausnahme dar, denn hier sind submuköse Ganglien nachzuweisen (139). Der myenterische Plexus muss also neben der Regulation der Motorik die Funktionen des submukösen Plexus, also mukosale Sensorik und Sekretionsvorgänge übernehmen. Der myenterische Plexus liegt als ganglioniertes Netzwerk zwischen Zirkulär- und Longitudinalmuskulatur. Die myenterischen Ganglien verlaufen dabei nicht parallel zur Zirkulärmuskulatur, wie in den anderen Bereichen des Intestinums, sondern bilden eher eine wabenähnliche Struktur. Ihre Dichte nimmt in Richtung von kleiner zu großer Krümmung ab. In longitudinaler Richtung, d.h. vom Fundus zum Antrum hin, nehmen die Dichte und die Größe der Ganglien zu (115; 138; 141). Die Motorneurone des Magens haben Projektionslängen von maximal 6 mm. Die relativ geringen Projektionslängen deuten auf vermehrte lokale Innervationen hin. Oral verlaufende Neurone über 12 mm und anal verlaufende Neurone über 6mm können als Interneurone angesehen werden (115; 116).

Innervationen durch parasympathische Vagusfasern dienen der Modulation von lokalen adaptiven und rezeptiven Reflexen. Selbst nach Durchtrennung der Nervenbahnen, die den Magen extrinsisch versorgen, erfolgt eine nervale Kontrolle der Muskelaktivität (46; 69; 125). Der obere gastrale Bereich weist eine starke vagale Innervation auf. Der Anteil vagaler

extrinsischer Innervation nimmt aber in Richtung großer Krümmung ab (139). Die Funktion der vagalen und sympathischen Fasern ist zwar auch im Bereich der funktionellen Modulation der Motorik zu sehen, aber hauptsächlich übertragen die Afferenzen Empfindungen wie Völlegefühl, Übelkeit oder Schmerzen aus dem Magen zum ZNS. Vagale Endigungen können sowohl in der Mukosa, der Muskulatur als auch in myenterischen Ganglien nachgewiesen werden. Diese haben überwiegend sensorische Funktionen (13; 14).

Regulation erfährt das neuronale Netz auch durch intrinsische, gastrointestinale Verschaltungen. Damit kann die Aktivität des Magens der Veränderungen des Milieus des Duodenums oder des Ileums angepasst werden (149). Eine Dehnung des Duodenums oder des Darmes löst zum Beispiel eine rezeptive Relaxation des Magens aus (7; 42).

Eine Korrelation zwischen der Morphologie, sowie der Physiologie und Funktion der Nervenzellen als Motor-, oder Interneurone ist im Magen schwieriger darzustellen als im Darmbereich. Der Unterschied in der Elektrophysiologie der Zellen wird daran deutlich, dass, bis auf wenige Nervenzellen im Antrum, keine AH/Type2 Zellen im myenterischen Plexus des Magens existieren (145). Elektrophysiologisch werden enterischen Nervenzellen im Magen Gastric1, Gastric2 oder Gastric3 bezeichnet, wobei die meisten den S/Typ 1 Zellen ähneln (139). Gastric1 Neurone sind morphologisch mit Dogiel Typ1 Zellen vergleichbar. Sie haben nur ein Axon und bilden kleine lamellenartige Dendriten (111; 144). Sie sind leicht erregbar und feuern bei einer Depolarisation wiederholt Aktionspotenziale. Gastric2 Neurone kommen weit seltener im Plexus vor und entladen während einer Depolarisation weniger Aktionspotenziale. Gastric3 Neurone sind praktisch unerregbar. Alle Nervenzellen mit primär deszendierender Projektion sind vom Typ Gastric1, während Neurone mit ascendierender Projektion je zur Hälfte den Typen Gastric1 und Gastric2 zugeordnet werden können. Deszendierende Neurone sind zudem größer als die ascendierenden Zellen (139).

In allen drei Magenregionen sind die meisten ascendierend verlaufenden Neurone immunoreaktiv für Cholinacetyltransferase (ChAT). Diese sind kleiner als die NOS-haltigen, deszendierenden Nerven, die dazu noch wesentlich längere Projektionen aufweisen (22; 24; 134). Im myenterischen Plexus des Korpus sind nur wenig Calbindin (CALB) positive Nervenzellen nachzuweisen. Dieses ist deshalb interessant, da dieses Kalzium bindende Protein als Marker für IPANs im Ileum angesehen wird (120; 126; 157). Calbindinhaltige Nervenzellen sind meist auch ChAT positiv. ChAT/CALB Zellen sind entweder mit Calretinin (CALRET) oder Serotonin (5-HT) kolokalisiert. Im Antrum sind verhältnismäßig viele Zellen calbindinhaltig (128). Die Morphologie und Physiologie gastraler IPANs bleibt jedoch ungeklärt. Auf der anderen Seite führen Dehnung, Kompression und Druckstimulation der Magenwand zur Akkommodation der Gewebespannung. Der Fundus reagiert zum Beispiel auf Dehnung mit Gewebeentspannung. Es handelt sich dabei um einen lokal vermittelten

Akkommodationsvorgang, der nicht von Innervationen aus anderen Bereichen des GIT abhängig ist (147).

Der Magen wird *in vivo* andauernden chemischen, mechanischen und elektrochemischen Reizen ausgesetzt. Diese lösen biphasische Antwortmuster aus. Abhängig von der Art des Stimulus und der Grundspannung des Gewebes besteht die Antwort aus kontraktiven und relaxierenden Komponenten. Grundlage dafür sind magenspezifische Transmitterkodierungen der Neurone im myenterischen Plexus. Die myenterischen Neurone des Magens sind, wie im restlichen Darmtrakt, plurichemisch codiert (64; 133; 133; 144). Der bedeutendste erregende Transmitter des Magens ist das Acetylcholin, das über muskarinerge Rezeptoren die glatte Muskulatur kontrahiert. Im Gegensatz zum Ileum und Kolon, gibt es im Magen einen wesentlich höheren Anteil cholinergischer Neurone (143; 144). In Motorneuronen mit oraler Projektionsrichtung ist primär Cholinacetyltransferase nachzuweisen. Die Kotransmitter der cholinergen Motorneurone sind Enkephalin (ENK) und Substanz P (SP) (142; 144). Die aktivierende Wirkung des SP wird wahrscheinlich über NK₃-Rezeptoren vermittelt (76; 117; 140). Deszendierende Motorneurone sind NOS positiv und inhibieren die glatte Muskulatur (115). Der relaxierende Anteil der Muskelantwort wird neuronal, aber „nicht-adrenergisch-nicht-cholinerg“ (NANC) vermittelt. Die Gruppe inhibitorischer Neurone enthält das Enzym Stickoxidsynthase (NOS), welches Stickoxid (NO) synthetisiert. Dieser Stoff ist der inhibitorisch wirksamste Transmitter (25). Auch das „Vasoaktive Intestinale Polypeptid“ (VIP) (52; 60), das „Pituitary adenylatcyclase activating Peptide“ (PACAP) (84) und das Neuropeptid Y (NPY) (66) sind mögliche Transmitter, die zur Muskelschlaffung führen können. Sie sind hauptsächlich mit NOS kolokalisiert. Gastrale ascendierende Interneurone sind ChAT positiv während deszendierende Interneurone je zur Hälfte ChAT- bzw. NOS-positiv sind.

Wie schon erwähnt wird der Magen von einem dichten Netzwerk extrinsisch sensorischer Fasern innerviert (41). Diese haben einen Einfluss auf die Adaptationsvorgänge der glatten Muskulatur (166; 182). So löst eine Stimulation der primär afferenten Neurone eine Relaxation des Magengewebes aus (102) (172). Die durch eine Druckerhöhung induzierte, adaptive Relaxation des Magens kann aber durch Desensibilisierung mit Capsaicin inhibiert werden. Dieser Effekt ist durch den Einsatz von TTX (48) und NOS-Antagonisten reduzierbar.

Schwache Dehnungsreize lösen auch exzitatorische Reflexe aus, die zu phasischen Kontraktionen führen können. Inhibitorische Reflexe entstehen bei höheren Druck- und Dehnungsreizen des Magengewebes. Ebenso bewirkt der Antagonist für muskarinerge Rezeptoren, Hyoscin, eine Zunahme der Relaxationen. Damit ist eine mögliche Beteiligung exzitatorischer, cholinergischer Neurone nachgewiesen (69). Neben der adaptiven Reizverarbeitung kommt es auch zu rezeptiven Reflexen im Magen. Dehnung des Antrum

oder Fundus erzeugt inhibitorische Potenziale im Korpus. Reizung des Korpus erzeugt Inhibition im Fundus aber nicht im Antrum. Zwischen den Regionen existieren gastro-gastrale Reflexverschaltungen, die bei lokalen Reizen zu rezeptiven Reflexen in den anderen Regionen führen können (69; 180). Sogar ascendierende Inhibition wurde beschrieben (4). Über den neuronalen Anteil hinaus gibt es auch myogene Reflexantworten. Dehnung der glatten Muskulatur kann zu Depolarisationen der Zellmembran führen, was zu erhöhten Aktionspotenzialfrequenzen und demnach zu Kontraktionen führen kann. Dabei sind dehnungssensitive L-Typ Ca^{2+} -Kanäle obligat (179).

Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist es, neuronale und myogene Komponenten bei adaptiver und rezeptiver Reizvermittlung im Meerschweinchenmagen zu identifizieren, sowie Projektionsabhängigkeit mechanisch stimulierter Reflexantworten zu untersuchen.

2. Material & Methoden

2.1 Versuchstiere

Die Versuchstiere wurden unter standardisierten Bedingungen in Luftstromschränken gehalten (Ehret Uniprotect, Firma Ehret; Emmendingen, Deutschland). Dazu wurden sie in Standardkäfigen (Makrolon IV) jeweils paarweise untergebracht. Das Futter bestand aus einer Standarddiät für Meerschweinchen (Rohfaserpellets, Altromin, Deutschland). Wasser stand *ad libidum* zur Verfügung.

Für die Versuchsreihen wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts der Typen „BFA-Bunt“, sowie „Dunkin Hartley“ (Charles River, Kißlegg, Deutschland) verwendet. In den Versuchsgruppen wurde darauf geachtet, dass Gewebe männlicher und weiblicher Tiere möglichst gleichmäßig zum Einsatz kamen. Um stressbedingte Verhaltens-, und Verdauungsstörungen der Meerschweinchen auszuschließen wurden die Tiere vor Versuchsbeginn mindestens zwei Wochen an die Umgebung gewöhnt. Der Tagesrhythmus wurde durch eine Zeitschaltuhr auf 14 Stunden Licht (von 7 bis 21 Uhr) eingestellt.

Die Tötung der Tiere erfolgte jeweils durch einen betäubenden Schlag auf den Hinterkopf und anschließendes Ausbluten durch einen Kehlschnitt. Diese Schlachtungsmethode ist nach den Tierschutzrichtlinien genehmigt. Das Töten zu wissenschaftlichen Zwecken fällt unter das Tierschutzgesetz (§4 Abs. 3). Bei der Schlachtung hatten die Tiere ein durchschnittliches Alter von sieben Wochen.

Versuchstiere in Versuchsreihe „P“ – „Brushing“

In den Versuchsreihen mit Pinselstimulation wurden ausschließlich Meerschweinchen vom Typ „BFA-Bunt“ eingesetzt. Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A1)

Versuchstiere in Versuchsreihe „D“ - Dehnungsreizung

In den Versuchsreihen mit Dehnungsreizung wurden zwei verschiedene Meerschweinstämme verwendet. In den Versuchsreihen wurden Meerschweinchen der Stämme „BFA-Bunt“ und „Dunkin Hartley“ (Charles River, Kißlegg, Deutschland) verwendet. Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A2)

2.2 Pharmakologie

Im Rahmen dieser Studie wurden mehrere Versuchsreihen durchgeführt in denen verschiedene Substanzen zur Beeinflussung neuronaler und myogener Eigenschaften des Magengewebes eingesetzt wurden. Diese Stoffe wurden direkt in das Reservoir, oder je nach Zielkonzentration aus einer vorgefertigten Stamm-Lösung zugegeben. Sowohl im Reservoir, als auch in der Versuchskammer wurde die Krebslösung ständig zur Versorgung mit Sauerstoff und zur Pufferung des pH-Wertes auf 7,4 mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast (Firma Andelfinger, Freising, Deutschland).

MgCl ₂	CaCl ₂	NaH ₂ PO ₄	NaCl	NaHCO ₃	Glukose	KCl
1,2	2,5	1,2	117	25	11	4,7

Tab. 1 Diese Tabelle gibt die Konzentrationen der in der Krebs-Lösung befindlichen Stoffe an. Die Konzentrationen sind in Milli-Mol (mM) angegeben.

Die folgenden neuropharmakologisch wirksamen Stoffe wurden in den verschiedenen Versuchsreihen appliziert (Tab. 2).

Übersichtstabelle Neuropharmaka

Name	Firma	Bestell- Nummer	Konzentration (μM)	Einwirkzeiten (Min.)	Zugabe-Methode
Atropin	Sigma	A-0257	1	30	Stamm-Lösung. (10^{-1}M)
Capsaicin	Sigma	M-2028	1	60	Stamm-Lösung. (10^{-1}M) DMSO(!)
Hexamethonium- bromid	Sigma	H-0879	200	20	Direktzugabe
L-NAME	Sigma	N-5751	100	20	Direktzugabe
3-Bromo-7- Nitroindazol	Tocris	0735	4	25	Stamm (10^{-1}M) DMSO(!)
Nifedipin	Sigma	N-7634	1	15	Stamm-Lösung. (10^{-2}M) Ethanol
Papaverin	Sigma	P-3510	10	15	Direktzugabe / Stamm 10^{-2}M
Tetrodotoxin (TTX)	Tocris	14A/37047	0,5	30	Stamm-Lösung. (10^{-2}M)

Tab. 2 In der Tabelle sind alle angewandten Neuropharmaka mit den jeweiligen Konzentrationen, Einwirkzeiten und der Art der Zugabe angegeben. Bei einer Direktzugabe wurde der Stoff in einem Milliliter Krebslösung aus dem Reservoir (500ml) vorgelöst und dann appliziert.

2.3 Präparationen

Nach Tötung der Tiere wurde das Fell mit Ethanol (70%) zu Befeuchtungs- und Desinfektionszwecken eingesprüht und der Bauchraum geöffnet. Dazu wurde eine Widerhaken-Pinzette (FST# 11023-10; Fine Science Tools, Heidelberg, Deutschland) und eine grobe Schere (FST #14001-13) zur seitlichen Öffnung und Anhebung der Haut benutzt. Eine flache Pinzette mit geriffelten Spitzen (FST#11000-14) wurde zum Halten der Bauchdecke verwendet. Um das umliegende Darmgewebe nicht zu beschädigen wurde beim Heraustrennen des Magens eine Schere mit abgerundeten Spitzen eingesetzt (FST #14010-15).

Alle Versuche wurden an isolierten Magenpräparaten durchgeführt. Dazu wurde der Magen komplett aus dem Bauchraum entnommen. Er wird von Bindegewebsresten befreit und der Ösophagus ca. 2 cm oberhalb des gastroösophagealen Sphinkters abgetrennt. Ebenso wurde das Duodenum 2 cm unterhalb des Pylorus durchtrennt.

Nach Entnahme des Magens folgte sofort eine Überführung in 100 ml frische, kühlstrankkalte (4°C) Krebslösung. Während der Präparation wurde die Krebslösung regelmäßig, spätestens alle 10 Minuten gegen frische Lösung ausgetauscht.

Vor der Öffnung des Magenkörpers wurden noch Daten über die Größe, den pH-Wert und die Füllung aufgenommen. Dazu wurde die Länge der parietalen und visceralen Seite in longitudinaler Richtung an der Stelle größter Ausdehnung von proximaler bis distaler „Spitze“ auf einer Linie unterhalb der *incissura angularis* ausgemessen. Die mesenteriale Linie stellte am oralen und analen Ende des Magens jeweils eine sichtbare Messgrenze dar.

Der Umfang wurde vom Mittelpunkt der kleinen Kurvatur, zwischen ösophagealem Ansatz und der *incissura angularis*, in Richtung der Zirkulärmuskulatur um den Magenkörper herum gemessen. Die Längenmessungen wurden mit Hilfe eines Fadens (Silkam USP 3/0, Braun Melsungen Deutschland) durchgeführt.

Um den pH-Wert im Mageninneren messen zu können wurde ein ca. 1 cm großes Loch in die kleine Kurvatur geschnitten und die pH-Elektrode (SenTix 81, WTW-Inolab, Weilheim, Deutschland) eingeführt. Das Magengewebe wurde mit einer Präparationsschere (FST# 14058-11) und einer Pinzette (Dumostar #5; Dumont, Schweiz) präpariert. Die Trennung der Magenhälften wurde durch einen Schnitt entlang der großen Kurvatur durchgeführt. Die Versuche zu dieser Studie wurden nur am Korpus der parietalen Magenwand durchgeführt. Das Gewebestück wurde immer aus der gleichen Region der Magenwand entnommen. Das Versuchsgewebe hatte eine longitudinale Länge von 5 cm und eine zirkuläre Breite von 2 cm (s. Abb. 1).

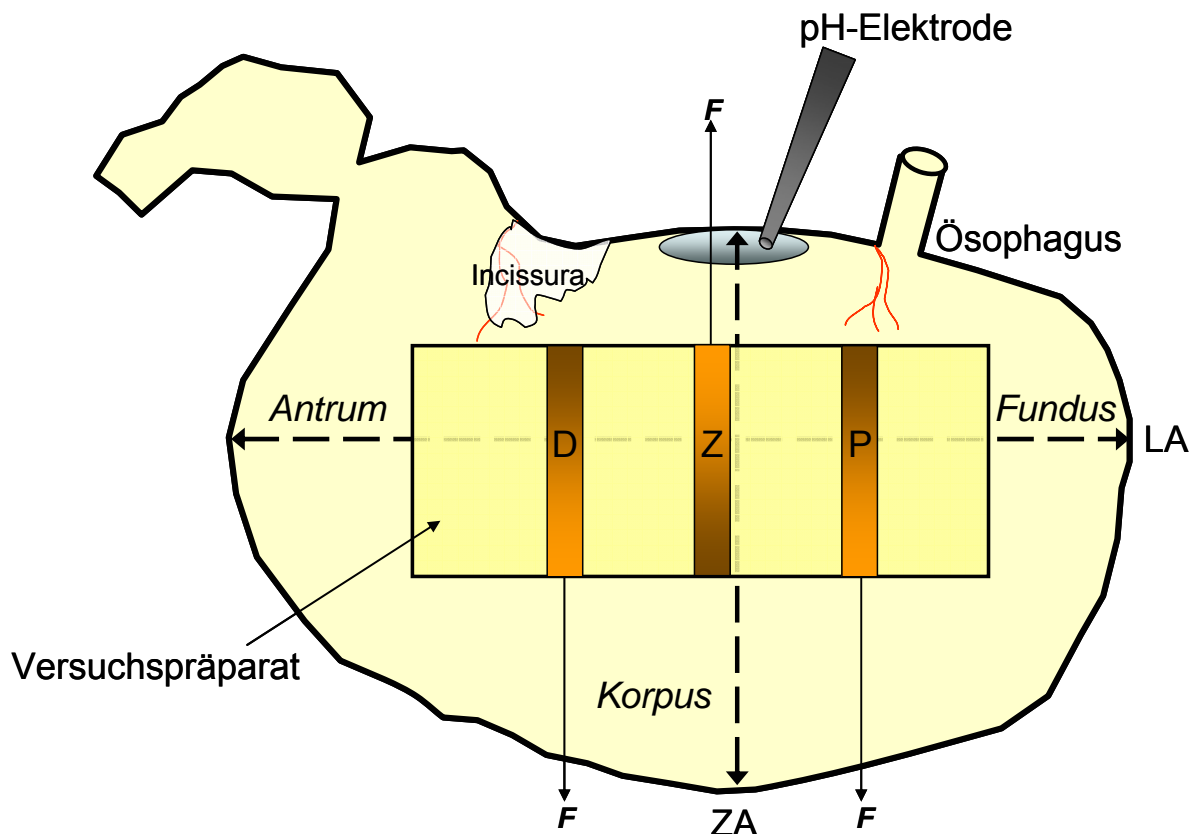


Abb. 1 Schematische Darstellung des Meerschwein-Magens. Zu sehen ist die parietale Seite des Magens. Oral befindet sich der untere Ösophagus sphinkter (LES) und anal der Pylorus mit dem Übergang zum Duodenum. Zur Messung des pH-Wertes im Magenkorpus wurde ein Loch entlang der mesenterialen Linie zwischen diesen beiden Punkten geschnitten und die Elektrode eingeführt. Die gestrichelten Linien zwischen diesen beiden Punkten zeigen den Verlauf der zirkulären und der longitudinalen Achse des Magens (ZA, LA). Mittig ist der Bereich hervorgehoben, aus dem später das Versuchsgewebe in einer Größe von 2x5 cm entnommen wurde (dunkles Rechteck). In diesem Bereich sind schematisch die drei Muskelstreifen des distalen (D), zentralen (Z) und proximalen Korpus (P) eingezeichnet von denen im Versuchsverlauf dehnungsinduzierte Spannungsänderungen (*F*) des Gewebes gemessen wurden. Vom zentralen Korpus wurde in Richtung der kleinen Krümmung, vom distalen und proximalen Korpus in Richtung der großen Krümmung abgeleitet.

Die Magenhälften wurden in einer Petrischale (Greiner Bio-One, Deutschland), deren Boden mit Sylgard (Sylgard 184, Dow Corning, Wiesbaden, Deutschland) ausgegossen worden war, mit Insektennadeln (FST #26002-10) unter leichter Spannung fixiert. Die Spannung war nur so groß, dass das Gewebe flach auf dem Sylgardboden lag und Gewebewellungen gerade verschwanden. Das Versuchsgewebe wurde zur Vorpräparation in der Versuchsschale mit nach oben gerichteter serosaler Seite, wie oben beschrieben, aufgespannt und mit den Nadeln befestigt. Das Gewebestück wurde daraufhin auf eine Standardgröße von 2 x 5 cm (zirkulär x longitudinal) geschnitten. Die Entfernung des oberen Präparatrandes zur kleinen Krümmung betrug ungefähr 5 mm. Dabei wurde darauf geachtet, dass kein Fettgewebe der *incisura angularis* in das Präparat hineinragte. Dieses gewährleistete eine Standardisierung der Fläche der Versuchspräparate. Die Ausrichtung des Gewebes orientierte sich an dem Verlauf der longitudinalen Muskulatur.

Für die verschiedenen Versuchsreihen wurden unterschiedliche Präparationsprotokolle verwendet (siehe ab Kapitel 2.5).

Zur Messung der Muskelaktivität der Präparate wurden die isometrischen Kraftaufnehmer (FSG-01, Experimetria, Budapest, Ungarn) über feine Polyamid Fäden (Gütermann *creativ*, Gutach, Deutschland) am Gewebe befestigt. Damit war es möglich phasische und tonische Muskelaktivität zu messen.

2.4 Allgemeine Versuchsdurchführung

2.4.1 Versuchsbedingungen

Die Temperatur der Krebslösung in der Versuchskammer wurde durch einen, auf 42°C erhitzten externen Wasserkreislauf über eine gläserne Warmwasserspirale (Glasbläser, Eigenbau) und eine, intern mit warmem Wasser erhitzte Aluminiumplatte unter der Versuchsschale (Betriebstechnik Tierärztliche Hochschule (TiHo) Hannover, Eigenbau) konstant auf physiologischem Niveau (~37°C) gehalten. Über eine Umlaufpumpe (Ismatec ISM 827, Zürich, Schweiz) wurde die Krebslösung in der Versuchskammer mit einer Geschwindigkeit von 20-25 ml pro Minute ausgetauscht. Die verwendeten Schläuche hatten

einen Durchmesser von $\sim 2,79$ mm (Tygon R3607). Das Gesamtvolumen der reperfundierenden Krebslösung betrug 500 ml. Das Reservoir (400ml) wurde durchgehend mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast und stichprobenartig, vor und während der Versuche, auf Temperatur und pH-Wert getestet. Die Krebslösung in der Versuchskammer (Volumen 100ml, Wasserpegel 1 cm) wurde zusätzlich durch seitlich befestigte, perforierte Schläuche (Polyethylen, Ø 1 mm, Portex, England) begast (s. Abb. 2). Um Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung zu verhindern wurde das Reservoir mit Parafilm M (American National Can, USA) abgedichtet. Die Versuchsschale wurde mit durchsichtigen Kunststoffplatten weitgehend abgedeckt, so dass nur eine schmale Öffnung für den senkrecht nach oben laufenden Stimulationsfaden offen blieb. Sämtliche Geräte, die Vibrationen der Labortischplatte verursachen könnten (Wasserpumpe, Umlaufpumpe) wurden auf Schaumstoffmatten gestellt. Ebenso die Fugen-Platte (PT-Aluminiumprofil, Firma Isel, Eichenzell, Deutschland), auf der die Versuchsgeräte (Haltestangen, Heizplatte) fixiert wurden.

2.4.2 Voreinstellung der Software Chart

Die computergestützten Messungen wurden über ein *Powerlab 8SP*, eine *8-Kanal-Brücke (Octalbridge)* und über die Software Chart v 4.12 (alle ADI, Castle Hill, Australien) durchgeführt und aufgezeichnet. In den Versuchsreihen wurden jeweils vier Messkanäle benutzt. Die Kanäle wurden in Millinewton (mN) geeicht. Der Anschluss der *Octalbridge* und des *PowerLab 8SP* ermöglichten das Einstellen des Brückenverstärkers in den einzelnen Kanal-Menüs. Der Messbereich in dem die Daten aufgezeichnet wurden betrug 5mV („Range“). Der Filter für die Aufzeichnung wurde auf 100Hz („LowPass“), und zur Nullabgleichung wurde der „Offset-Wert“ auf 0,0% eingestellt. Eine Kalibrierung der Kanäle konnte über das Untermenü „Units“ mit Hilfe eines Eichgewichtes (2,0g) durchgeführt werden.

2.4.3 Elektrische Stimulationen

Vor Beginn der Versuche erfolgte eine 45-minütige Equilibrierungsphase, während der sich ein konstanter Basistonus einstellte. Vor Beginn und während der eigentlichen Testreihen wurde das Gewebe elektrisch über eine bipolare Stimulationselektrode stimuliert. Diese bestand aus zwei teilisolierten Platindrähten. Die elektrischen Stimulationen dienten der Kontrolle der Vitalität des Gewebes und wurden regelmäßig, auch zwischen einzelnen Testphasen, durchgeführt. Die stimulierte Fläche zwischen den Drähten betrug ca. 16 mm². Die elektrischen Reize wurden durch einen *Stimulus Accupulser A310* erzeugt und über einen *Isolator (A385)* (beide WPI, New Haven, USA) übertragen. Die elektrische Feldstimulation (EFS) wurde über 10 Sekunden mit einem Pulsintervall von 50 Millisekunden

(20 Hz), einer Einzelpulsdauer von 0,5 Millisekunden und einer Stromstärke von 100 mA appliziert.

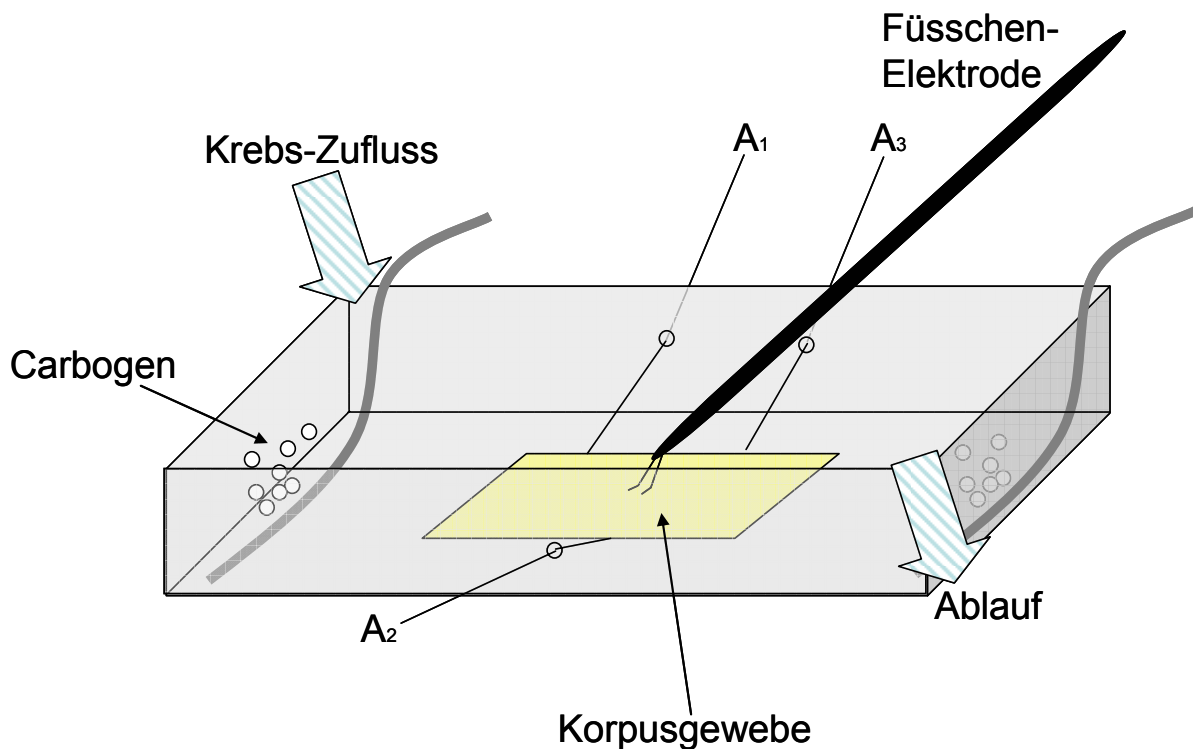


Abb. 2 Schematische Darstellung des Organbades und der elektrischen Stimulation. In der Kunststoffschale befinden sich 100 ml Krebslösung. Das Versuchsgewebe ist am Boden der Schale mit Nadeln befestigt. Die Kraftaufnehmer sind über Nylonfäden mit den drei abzuleitenden Muskelstreifen im distalen Bereich (A₁) des Korpus, im zentralen Bereich (A₂) und im proximalen Bereich (A₃) des Korpus befestigt. Das Gewebe wird mit Krebslösung ständig perfundiert. Die Krebslösung in der Versuchskammer wurde durchgehend über perforierte Schläuche mit Carbogen begast. Die Füßchenelektrode wird über einen Mikromanipulator an das Gewebe herangeführt ohne Druck auszuüben. Die Elektrode konnte über einen Mikromanipulator in jede Richtung bewegt werden.

2.4.4 Applikation von Berührungsreizen: „Brushing“ (Versuchsreihe P)

Der Magen wurde, wie unter 2.3 beschrieben, präpariert und auf ein 2 x 5 cm großes Versuchsgewebe reduziert. Je nach Versuchsanordnung wurde die Mukosa am Gewebe belassen oder entfernt. Es wurde im Setup eine „schwebende Installation“ des Magengewebes gewählt um Reibung des Gewebes mit dem Sylgardboden in der Schale zu vermeiden. Am Präparat wurde jeweils exakt gegenüber einer Ableitstelle ein weiterer Polyamidfaden am Gewebe befestigt der zusätzlich am Rand der Versuchsschale fixiert war. So konnte das Präparat in einer Höhe von ca. 5 mm über dem Sylgardboden mit insgesamt vier festen und 4 mobilen Verbindungen zur Versuchsschale aufgespannt werden. Das Gewebe wurde mit insgesamt vier Ableitungsfäden und vier Stabilisierungsfäden versehen

und in die Versuchsschale überführt. Dazu wurden die Kraftaufnehmer für den proximalen, zentralen und distalen Korpus an der Seite der großen Krümmung, und ein vierter Kraftaufnehmer in Richtung der longitudinalen Muskulatur an der proximalen Seite des Gewebes befestigt. Die Basisspannung wurde für alle Muskelstreifen vor der Equilibrierung des Gewebes auf 25 mN eingestellt. Die Versuchsschale bestand aus durchsichtigem Kunststoff (H 2,5cm, B 7,5cm, L 15cm). Das Volumen der Krebslösung in der Schale betrug 100 ml. Dadurch ergab sich ein Wasserpegel von ca. 1cm (s. Abb. 3).

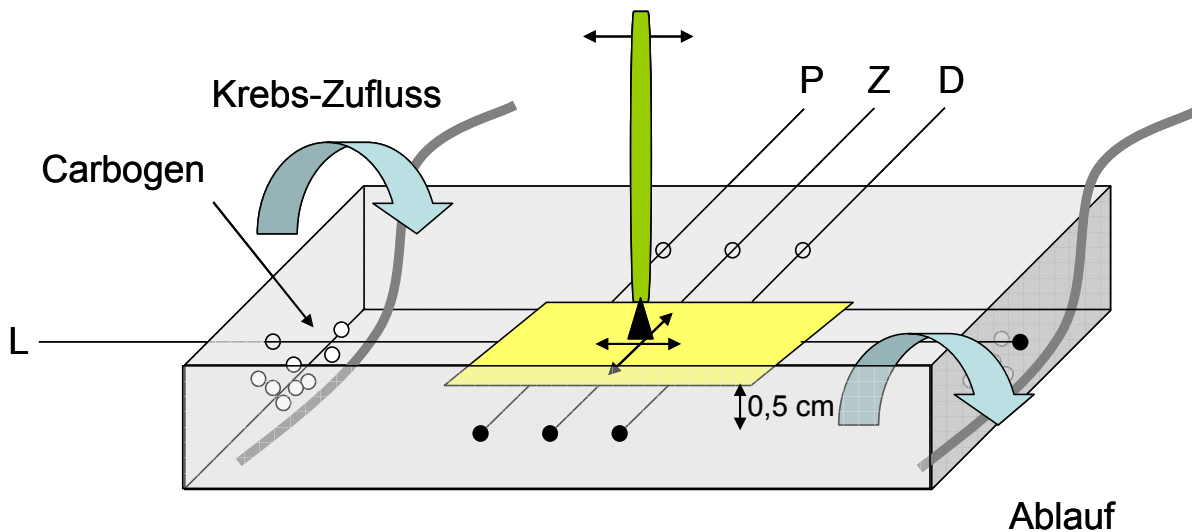


Abb. 3 Schematische Darstellung des eingespannten Versuchsgewebes in „schwebender“ Anordnung. Das Gewebe war ausschließlich über Nylonfäden mit dem Schalenrand (schwarze Punkte) und den Kraftaufnehmern verbunden. Dadurch wurde eine Höhe des Gewebes innerhalb des Versuchsbades von 0,5 cm aufrechterhalten. Die Krebslösung perfundiert das Gewebe von allen Seiten. Die berührungsinduzierten Antworten wurden am distalen (D), zentralen (Z) und proximalen Korpus (P) in zirkulärer Richtung abgeleitet und aufgezeichnet. Zudem wurde die Aktivität der longitudinalen Muskulatur (L) an der oralen Seite des Gewebes abgeleitet. Die Berührungsreize wurden mit einem Pinsel durchgeführt, der über einen Motor gleichmäßig über das Gewebe gefahren werden konnte.

Es wurden mehrere Versuchsreihen durchgeführt, in denen die Reaktionen des Magengewebes auf Berührungsreize hin untersucht wurden. TTX wurde in einer Konzentration von $0,5\mu\text{M}$ eingesetzt. Papaverin wurde in einer Konzentration von $10\mu\text{M}$ appliziert. Während der Versuchsdauer wurde die Krebslösung nicht ausgetauscht. Die Berührungsreize wurden durch einen mechanisch bewegten Pinsel ausgelöst. Ein Stromtransformator (Voltcraft DC Powersupply, Conrad, Deutschland) trieb dabei die „Pinselmaschine“ (Eigenbau aus Eitech *Construction 04 SET*, Pfaffschwende, Deutschland) an. Die weichen Kunsthaaborsten des Pinsels hatten eine Länge von ca. 12 mm. Die Borsten standen bei Berührung in einem Winkel von 45° zum Gewebe und berührten eine runde Fläche von ca. $0,25\text{ cm}^2$. Der Druck, den der Pinsel auf das Gewebe ausübte, betrug ungefähr 2550 Pa. Dieses entspricht einem Druck von 19 mm Hg. Der Pinsel wurde über einen Elektromotor angetrieben und mit einer Geschwindigkeit von 1 cm pro Sekunde über das Gewebe bewegt. Dabei wurde das Gewebe auf voller Länge in longitudinaler Richtung,

jeweils zweimal in orale und zweimal in anale Richtung bestrichen. Die Antworten des Gewebes wurden mit dem Computer registriert und als Chart-Datei gespeichert. In allen Versuchsreihen der Reihe P wurde der Einfluss nervaler Vermittlung bei berührungsinduzierten Antworten untersucht. Die Versuchsreihen unterschieden sich nur in der Art der Präparation und der stimulierten Gewebeseite. Bei allen drei Versuchsreihen wurde zeitgleich an den drei Muskelstreifen isometrisch die Kraftentwicklung des Gewebes abgeleitet.

In **Versuchsreihe P₁** wurde die serosale Seite des Gewebes mit dem Berührungsreizgeber (Pinzel) stimuliert. Das Gewebe war mukosatragend.

In **Versuchsreihe P₂** erfolgte die „Brushing“-Stimulation auf der mukosalen Seite, allerdings an einem mukosafreien Gewebe.

In der dritten **Versuchsreihe P₃** wurde die mukosale Seite des mukosatragenden Gewebes stimuliert (s. Tab. 3).

Reihe	Mukosa	Stimulation	Versuchsphase 1	Anzahl (n)
P ₁	Vorhanden	serosal	TTX	8
P ₂	Entfernt	mukosal	TTX	8
P ₃	Vorhanden	mukosal	TTX	5 (TTX=3)

Tab. 3 Aus der Tabelle lassen sich Versuchsbedingungen ablesen. Es wurden insgesamt 3 Versuchsreihen durchgeführt, die sich im Zustand der Mukosa, der angewandten Pharmakologie und der Stimulationsseite des Gewebes unterschieden.

2.4.5 Applikation von Dehnungsreizen (Versuchsreihe D)

Die Polyamid-Fäden zum Anschluss der Kraftaufnehmer wurden je nach Präparationsart angebracht. Für Versuchsreihen, in denen die Mukosa nicht entfernt wurde, konnten die Fäden mit einer Rundnadel (Aesculap Darmnadel, 1/3-Kreiskörper-rund, Ø 0,6mm) angenäht werden. Die Durchstiche durch das Gewebe erfolgten ca. 2 mm vom Geweberand entfernt. Es wurden drei Durchstiche auf einer Breite von 3 mm durchgeführt und der Faden in sich verknotet. Seitlich des Knotens wurde im Abstand von je 1,5 Millimeter das Gewebe 3 mm tief eingeschnitten, so dass ein 3x3 mm großes „Cut-Out“ entstand. In Versuchen an mukosafreiem Gewebe wurden dieses „Cut-Outs“ ebenfalls durch Einschneiden des Muskelgewebes erzeugt. Die Polyamidfäden wurden direkt an diesen Ausschnitten verknotet.

Der Dehnungsstimulator war ein Kunststoffplättchen aus Polypropylen (PP). Dieses wurde an einem Faden (Braun-Silkam, steril, USP 3/0, 45 cm, Ø 0,12mm) befestigt. Dieser wurde mit Hilfe einer Rundnadel durch die Mitte des Gewebes, mittig des zentralen Muskelstreifens geführt (s. Abb. 5). Das Plättchen befand sich später, im Versuch unter dem Gewebe, so

dass durch eine vertikale Bewegung eine Dehnung des Gewebes erfolgen konnte. Die Maße des Plättchens betragen 0,52 cm x 0,38 cm. Der am Plättchen befestigte Faden wurde zur Ermittlung des Dehnungsdruckes ebenfalls an einen isometrischen Kraftaufnehmer angeschlossen, der waagrecht über der Versuchsschale angebracht war. In den Versuchsreihen mit Dehnungsreizung wurden Kraftaufnehmer zur Ableitung der Muskelkontraktionen am proximalen und distalen Korpus in Richtung der großen Krümmung befestigt. Der Abstand der proximalen und distalen Ableitmuskelstreifen zum Rand des Plättchens betrug 10 mm. Zur Ableitung des lokal stimulierten zentralen Korpus wurde ein Faden am zentralen Muskelstreifen in Richtung kleiner Krümmung am zentralen Korpus befestigt. Das präparierte Gewebe wurde in die Versuchskammer überführt und so fixiert, dass sich ausschließlich die abzuleitenden Muskelstreifen frei bewegen konnten. Um zu verhindern, dass sich die Muskelstreifen gegenseitig beeinflussen konnten und zur Unterdrückung von mechanischen Artefakten wurden jeweils in zirkulärer Richtung, parallel zu den Muskelstreifen drei Nadeln mit einem Abstand von je 3 mm eingesetzt. Das Gewebe wurde vor Versuchsbeginn mit der serosalen Seite nach unten in der Versuchskammer aufgespannt, so dass die Dehnungsreize von der serosalen Seite aus appliziert werden konnten. Die Dehnung erfolgte also in Richtung einer natürlichen Einschnürung des Magens, und nicht in Richtung einer natürlichen Ausdehnung (s. Abb. 4).

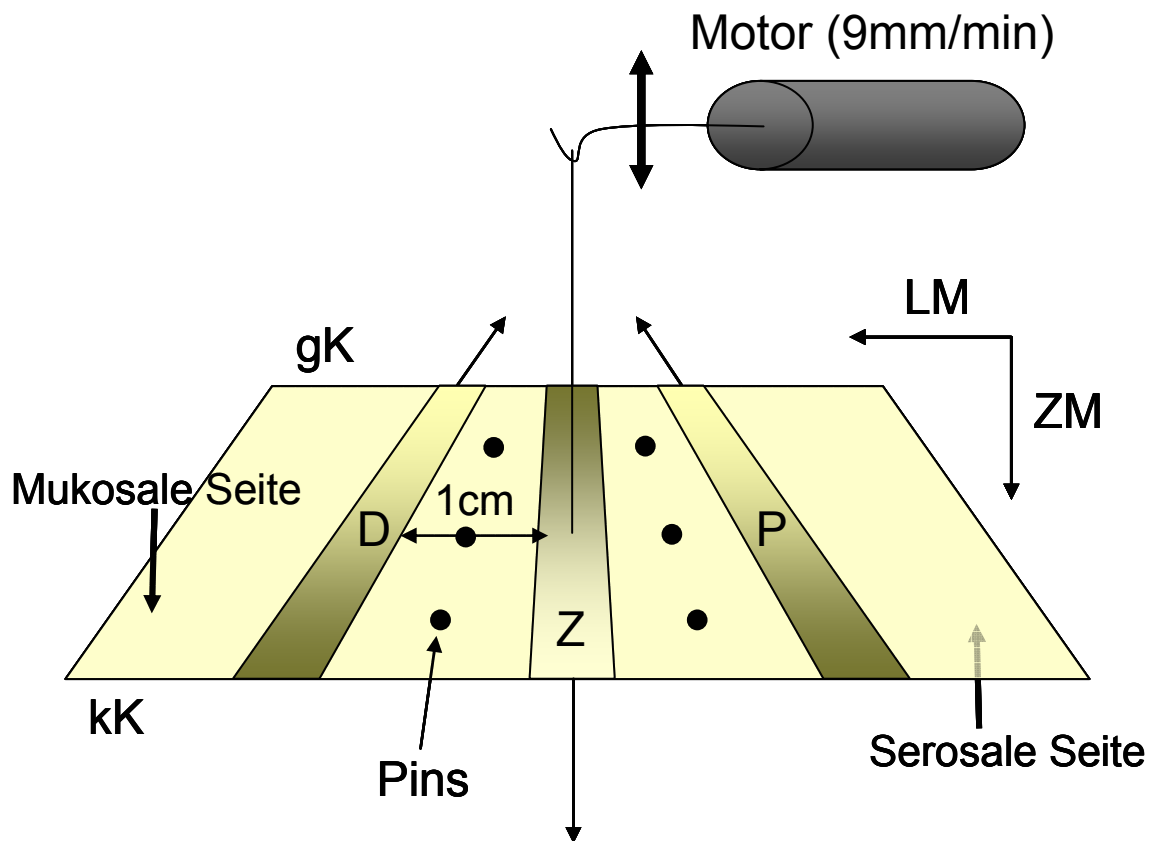


Abb. 4 Schematischer Aufbau der Dehnungsinduktionsversuche. Dargestellt ist das Magengewebe, welches aus der parietalen Magenhälfte stammt. Die Größe des Gewebestückes war 2 x 5 cm (zirkumferenziell x longitudinal). Der Dehnungsreiz wurde durch ein Kunststoffplättchen erzeugt, welches sich unter dem zentralen Muskelstreifen (auf der serosalen Seite des Gewebes) befand und mit einem durch das Gewebe laufenden Faden am vertikal beweglichen Kraftaufnehmer befestigt war. Das Plättchen hatte einen Abstand von einem Zentimeter zum Rand der distalen, bzw. proximalen Muskelstreifen. Die isometrische Kraftmessung der zentralen Korpusantworten wurde an der großen Kurvatur durchgeführt (gK). An der kleinen Kurvatur (kK) wurden die Kraftmessungen für die distalen und proximalen Korpusantworten durchgeführt. Die Muskelaktivität wurde in zirkulärer Richtung (ZM) abgeleitet. Zur Unterdrückung von gegenseitiger mechanischer Beeinflussung wurden zwischen den Muskelstreifen Pins zur Stabilisierung des Gewebes angebracht.

Nach der Equilibrierungsphase wurden zunächst elektrischen Feldstimulationen (EFS) zur Untersuchung der funktionellen Eigenschaften des Gewebes durchgeführt. Dazu wurde die Fußschienelektrode über einen manuell gesteuerten Mikromanipulator möglichst nah an das Gewebe herangefahren. Es wurden zu diesem Versuchszeitpunkt lokale EFS an allen drei abzuleitenden Muskelstreifen durchgeführt und dadurch Antworten auch in den jeweils versetzt liegenden Ableitungszonen induziert.

Es folgte eine Kontrollreihe mit Dehnungsstimulationen. Die Bewegungen des Dehnungsplättchens wurden maschinell mit einem Mikromanipulator (Piezo, Manipulator PM10, Märzhäuser, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Durch die Steuerungseinheit des Piezo konnte das Gewebe lokal mit einer Geschwindigkeit von 9 mm pro Minute angehoben werden. Die maximal zurücklegbare vertikale Strecke betrug 10 mm. Daher war auch der zeitliche Rahmen der maximalen Dehnung auf knapp 67 Sekunden Dauer limitiert. Mit Hilfe des Mikromanipulators konnte das Gewebe gedehnt werden. Nach Erreichen der gewünschten Dehnungsspannung wurde die Stimulationsdauer mit dem jeweiligen Wert auf 60 Sekunden begrenzt. Die Spannung wurde sofort nach Erreichen der Stimulationsdauer in der gleichen Geschwindigkeit (9mm/Min.) wieder auf null heruntergefahren.

Unter neuropharmakologischem Einfluss wurde jeder Druckwert zwischen 10 und 100 mN einmalig auf das Gewebe appliziert (s. Tab. 4).

Stimulationsparameter

Die Plättchenfläche des Zugapparates betrug 0,196 cm² (0,523cm x 0,375cm).

Stimulus	Entspricht in Pascal (Pa)	Entspricht in mm Hg
10 mN	510,2	3,83
25 mN	1275,5	9,57
50 mN	2551	19,13
75 mN	3826,5	28,7
100 mN	5102	38,27

Tab. 4 In dieser Tabelle sind die Stimuli samt umgerechneten Werte in Pascal (Pa) und in Millimeter Quecksilbersäule (mm Hg) angegeben.

Pharmakologie in den Versuchsphasen

Zwischen den Versuchsphasen wurden elektrische Stimulationen des zentralen Muskelstreifens durchgeführt. Diese Stimulationen dienten einerseits der Kontrolle der Vitalität des Gewebes und zweitens als Kontrollwert für die Wirksamkeit der Neuropharmaka. In allen Versuchsreihen wurden die Stoffe kumulativ eingesetzt. Zwischen den Versuchen wurde die Krebslösung nicht ausgetauscht und die eingesetzten Stoffe nicht ausgewaschen (s. Tab. 5). Insgesamt wurden mit diesen Setup-Einstellungen mehrere Versuchsreihen durchgeführt.

Reihe	Mukosa	Kontrollphase 0	Versuchsphase 1	Versuchsphase 2	Versuchsphase 3	n
D ₁	Ja	Krebslösung	TTX	Nifedipin	Papaverin	12
D ₂	Ja	Krebslösung	Hexamethonium	TTX	Papaverin	8
D ₃	Ja	Krebslösung	Capsaicin	Hexamethonium	/	7
D ₄	Ja	Krebslösung	Atropin	L-NAME	Papaverin	10
D ₅	Nein	Krebslösung	Atropin	L-NAME	Papaverin	10
D ₆	Ja	Krebslösung	LNAME	Atropin	Papaverin	8
D ₇	Nein	Krebslösung	LNAME	Atropin	Papaverin	10
D ₈	Ja	Krebslösung	3-Bromo-7-Nitroindazol	Papaverin	/	4

Tab. 5 Eine Übersicht über die verwendeten neuropharmakologischen Stoffe. Die Chemikalien wurden kumulativ appliziert. Zusätzlich ist angegeben ob die Mukosa vorhanden oder entfernt war. In Reihe D₅ und D₇ wurde die Mukosa entfernt. TTX wurde in den entsprechenden Versuchen in einer Konzentration von 0,5µM eingesetzt. Auch die anderen Stoffe wurden in den verschiedenen Versuchen in gleich bleibenden Konzentrationen appliziert. Konzentrationen der versch. Neuropharmakologischen Stoffe: Hexamethonium (200µM), Capsaicin (1µM), Nifedipin (1µM), Atropin(1µM), L-NAME(100µM), 3-Bromo-7-Nitroindazol(4µM) und Papaverin (10µM)

Versuchsreihe D₁:

In dieser Versuchsreihe sollte versucht werden nervale und myogene Komponenten der dehnungsinduzierten Antworten zu definieren. Es wurden TTX, Nifedipin und Papaverin appliziert. Die drei Substanzen wurden kumulativ appliziert. TTX (0,5µM) wirkte 30 Minuten ein. Mit Hilfe von elektrischen Feldstimulationen am zentralen Muskelstreifen sollte das Eintreten der Wirkung nachgewiesen werden. TTX blockiert selektiv spannungsabhängige schnelle Na⁺-Kanäle und verhindert so die Weiterleitung von Aktionspotentialen über neuronale Axone. Ein Ausbleiben der elektrisch induzierten Antwort bestätigte also die Wirkung des TTX. Elektrische Stimulationen des Gewebes wurden zu späteren Zeitpunkten dieser Versuchsreihe nicht mehr durchgeführt. Nifedipin (1µM) wurde in der zweiten Versuchsphase appliziert um L-Typ Kalzium-Kanäle zu blockieren. Dieses Dihydropyridin bindet mit hoher Affinität an L-Typ Ca²⁺-Kanäle und verhindert somit eine Muskelkontraktion. In der dritten Versuchsphase wurde das Alkaloid Papaverin (10µM) eingesetzt, um durch Hemmung der Phosphodiesterase eine Anreicherung von cAMP in der Muskelzelle und eine maximale Erschlaffung des Gewebes zu erreichen. Durch den Wegfall der Eigenspannung des Gewebes sollte man eventuelle mechanische Artefakte während der Stimulation erkennen können.

Versuchsreihe D₂:

Diese Versuchsreihe diente zum Nachweis interneuronaler Einflüsse durch den Einsatz des nicotinerger Rezeptorblockers Hexamethonium (200µM). Der Versuch wurde an einem vollständigen, d.h. Mukosa tragenden Gewebestück durchgeführt. Die Pharmakologie umfasste des weiteren TTX (0,5µM) und Papaverin (10µM). Vor und nach der Applikation von Hexamethonium und TTX wurden jeweils elektrische Kontrollstimulationen durchgeführt.

Versuchsreihe D₃:

In der dritten Versuchsreihe wurde getestet, ob extrinsische Afferenzen bei dem gegebenen Versuchssetup Einfluss auf die dehnungsinduzierte Reizvermittlung im Magengewebe hatten. Nach Ausschaltung dieser Afferenzen mit Capsaicin (1µM) in der ersten Versuchsphase, wurde durch Blockade nicotinerger Rezeptoren mit Hexamethonium (200µM) der interneuronale Einfluss auf dehnungsinduzierte Antworten getestet. Weitere Ergebnisse dazu lieferte Versuchsreihe D₂.

Versuchsreihe D₄:

In dieser Versuchsreihe sollten exzitatorische und inhibitorische nervale Komponenten der dehnungsinduzierter Antworten untersucht werden. In der ersten Versuchsphase wurde Atropin (1µM) eingesetzt. Damit sollte durch Blockade der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren nerval vermittelte Erregung der glatten Muskulatur inhibiert werden. Das Gewebe wurde dazu 30 Minuten mit Atropin equilibriert und anschließend elektrisch stimuliert um die Wirkung des Atropins nachzuweisen. In der zweiten Phase wurde L-NAME (100µM) appliziert um durch Blockade der Stickoxidsynthase (NOS) nitreger, inhibitorische Einflüsse auszuschalten. L-NAME wirkte 15 Minuten auf das Gewebe ein, bevor elektrische Stimulationen zur Wirksamkeitsprüfung und dann die Dehnungsreize durchgeführt wurden. Papaverin (10µM) wurde in der letzten Versuchsphase eingesetzt.

Versuchsreihe D₅:

Die Untersuchungen in dieser Versuchsreihe wurden an einem mukosafreien Gewebe durchgeführt. Es wurden die gleichen neuropharmakologischen Stoffe eingesetzt, wie in Versuchsreihe D₂, also Atropin (1µM), L-NAME (100µM) und Papaverin (10µM). Die Versuchsreihe sollte Aufschluss darüber geben, in wie weit die Mukosa in die dehnungsinduzierte Reizvermittlung involviert ist.

Versuchsreihe D₆:

In dieser Versuchsreihe wurde L-NAME (100µM) als erster neuropharmakologisch wirksamer Stoff appliziert. Dieses sollte die unbeeinflusste Blockade der Stickoxidsynthase (NOS) ermöglichen. Es sollte der Einfluss nitreger, inhibitorischer Neurone auf dehnungsinduzierte Spannungsveränderungen gemessen werden. Es folgten die kumulative Zugabe von Atropin (1µM) und Papaverin (10µM).

Versuchsreihe D₇:

In Versuchsreihe D₇ wurde die gleiche Versuchsanordnung angewendet. Der Unterschied bestand in der Entfernung der Mukosa. Zusammengenommen sollten die Versuche D₆ und D₇ Erkenntnisse über die Beteiligung der Mukosa und den Einfluss nitreger Neurone bei dehnungsinduzierten Antworten aufzeigen.

Versuchsreihe D₈:

In der Versuchsreihe D₈ wurde 3-Bromo-7-Nitroindazol als NOS Blocker eingesetzt, da L-NAME die Magenschleimhaut schädigen kann (Ohno et al., 2004; Izgut-Uysal et al., 2001).

2.5 Datenerfassung und Datenanalyse

2.5.1 Allgemeine Auswertungen

Zur kontinuierlichen Online-Aufzeichnung von Gewebespannung und induzierten Antworten wurde „Chart v4.12“ benutzt. Die Aufzeichnung wurde während des Versuches nicht unterbrochen. Die Daten wurden nach Versuchsende offline über das „Datapad“ gesammelt. Dieses erlaubt eine auf unterschiedlichen Funktionen basierende Auswertung. Die im „Datapad“ gespeicherten Daten können zur weiteren Auswertung in anderen Dateiformaten gespeichert werden. So konnten Veränderungen der Gewebespannung als maximale Amplitude (Δ mN), Integral (mN*s), oder Mittelwert (mN/Datenpunkt) verarbeitet werden. „Microsoft Excel 2002/XP“ und „Microsoft Powerpoint 2002/XP“ wurden zur graphischen Auswertung der gesammelten Daten genutzt. Zur statistischen Auswertung der gesammelten Versuchsdaten wurden „SigmaStat v1.01-v3.2“ (Jandel Scientific) und „KY-Plot v2.0-15“ (Koishi Yoshioka) verwendet.

Zur statistischen Auswertung wurden Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler (SEM) errechnet. Es wurden t-Tests nach Student, sowie „One-Way Repeated Measures ANOVA“-Tests nach Holm-Sidak zur Feststellung signifikanter Veränderungen im Versuchsverlauf, sowie Korrelationsuntersuchungen nach Spearman durchgeführt. Für alle Untersuchungen wurde der Unterschied zwischen verglichenen Datengruppen als signifikant definiert wenn $P \leq 0,05$ galt.

Auswertung des Basistonus

Zur Auswertung des Basistonus und der phasischen Aktivität wurden die durchschnittlichen Kontraktionsmaxima und Minima in mN, die phasischen Kontraktionen pro Minute (KPM) und die durchschnittliche maximale Amplitude der einzelnen phasischen Kontraktionen jeweils für einen Zeitraum von 300 Sekunden vor und nach Substanzapplikation ausgewertet. So konnten dann Kontroll-, und Testdaten erfasst und miteinander verglichen werden. Die Messungen wurden jeweils nach der Einwirkzeit des jeweiligen Stoffes und vor der ersten Stimulation eines Versuchsteils durchgeführt (s. Abb. 5).

Die auf diese Weise erfolgte Untersuchung des Basistonus unterscheidet sich von den Basiswerten, die zur Ermittlung von dehnungsinduzierten Amplituden verwendet wurden.

Basistonus des proximalen Korpus

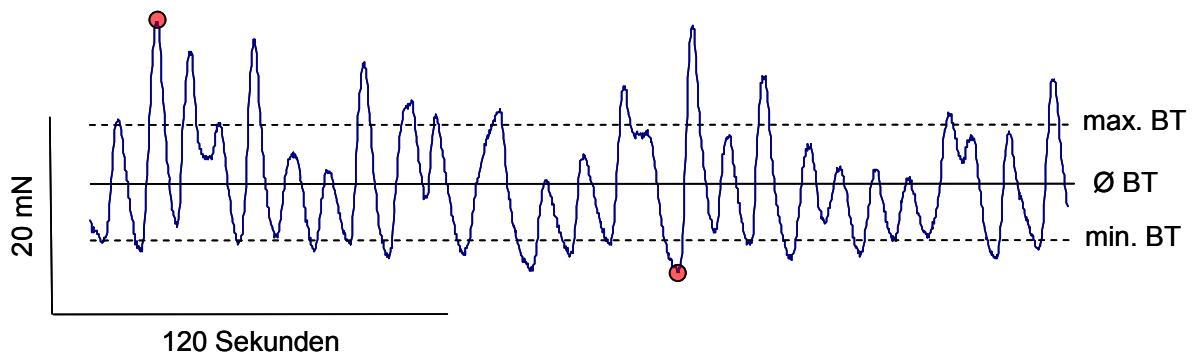


Abb. 5 Die Abbildung zeigt an Hand eines Beispiels die phasische Aktivität eines Muskelstreifens des proximalen Korpus unter Kontrollbedingungen. Dabei sind in der Grafik die durchschnittlichen maximalen und minimalen Basistonus' (gestrichelte Linien), sowie der sich daraus ergebende mittlere Basistonus (durchgehende Linie) angegeben. Zur Messung der maximalen Amplitude wurden die Beträge der maximalen und minimalen Punkte innerhalb des Messbereichs voneinander abgezogen (Kreise). Die Frequenz (KPM) konnte mit Hilfe des Programms „Chart v4.12“ automatisch errechnet werden.

Auswertung der Antworten nach elektrischen Feldstimulationen (EFS)

Elektrische Feldstimulationen induzieren mehrphasische Muskelantworten. Diese lassen sich in erregende und hemmende Komponenten differenzieren. Als Basistonus gilt der Bereich innerhalb der 60 Sekunden unmittelbar vor der Auslösung der Feldstimulation. Die Maxima und Minima dieses Kurvenbereiches gehen in die Berechnung der initialen und späten Antworten ein. Wir definierten die initiale Antwort (iA) als eine Veränderung der Gewebespannung, die zeitgleich mit dem elektrischen Impuls eintritt und ihr Maximum gegen Ende der Stimulationsdauer erreicht. Die initiale Antwort endet kurz nach Beendigung des elektrischen Reizes, aber spätestens mit dem Wiedererreichen des Basistonus. Zur Errechnung der Amplituden der iA wurde der höchste Punkt einer phasischen Kontraktion im Bereich von 60 Sekunden vor der Stimulation als Basiswert festgelegt, und später von der maximalen elektrisch induzierten Antwort abgezogen. Daraus ergab sich der Betrag der Amplitude (s. Abb. 6). Der initialen Antwort folgt die „späte Antwort“ (sA). Diese setzt erst nach Beendigung des elektrischen Reizes ein und kann in Form einer lang anhaltenden relaxierenden oder kontrahierenden Antwort auftreten. Die späte Antwort endete spätestens mit dem Erreichen des ursprünglichen Basistonus. Zur Berechnung der Amplitude der späten Antwort wird die maximale Abweichung während der ersten 60 Sekunden, nach Ende der initialen Antwort, mit dem tiefsten Punkt des Basistonus verrechnet. Je nach Versuch konnte das eine Relaxation oder eine Kontraktion sein. Die Dauer der späten Antwort konnte um ein Vielfaches länger sein, als die Dauer der initialen Antwort.

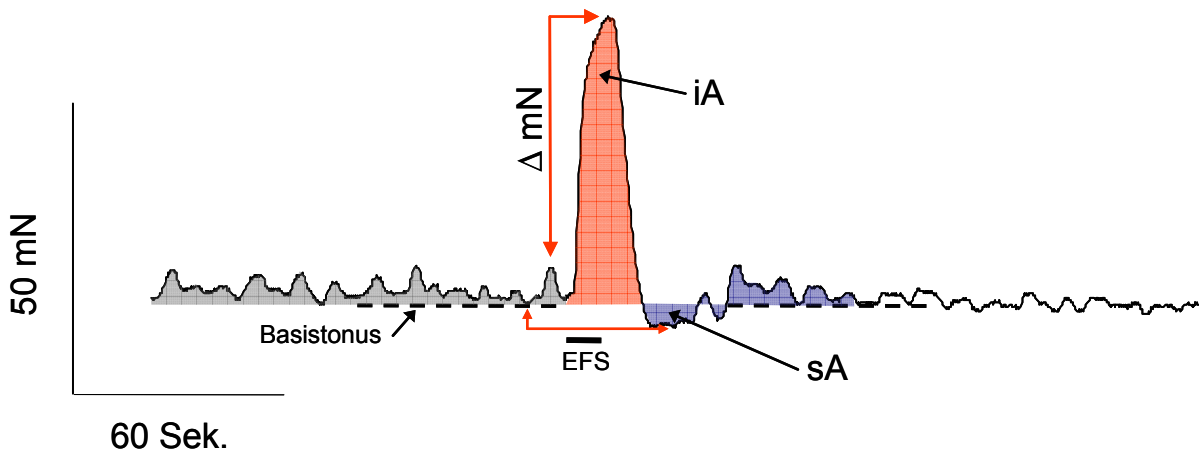


Abb. 6 Diese Grafik zeigt exemplarisch ein elektrisch induziertes Antwortmuster des distalen Muskelstreifens nach lokaler Stimulation. Die EFS löste initial kontraktile Antworten (iA) aus. Nach Beendigung dieser Kontraktionen waren Relaxationen des Gewebes zu beobachten. Dieses bezeichneten wir als späte Antwort (sA). Es dauert teils mehrere Minuten, bis der anfängliche Basistonus wieder erreicht wurde (gestrichelte Linie). Die verschiedenen Tönungen des Bildes geben die drei Messbereiche an: Basistonus (grauer Bereich), initiale Antwort (roter Bereich) und späte Antwort (blauer Bereich). Die roten Pfeile zeigen die Datenpunkte zur Berechnung der iA und sA. Der Basistonus scheint nicht korrekt markiert.

2.5.2 Auswertung der berührungsinduzierten Antworten („Brushing“)

Die Antworten des Gewebes nach der Pinselstimulation wurden mit Hilfe des Programms „Chart v.4.12“ berechnet.

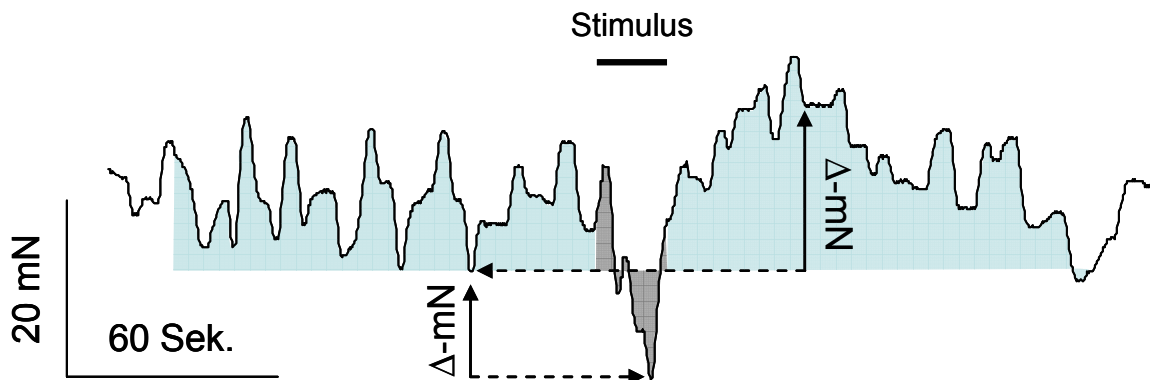


Abb. 7 Die Abbildung stellt eine Messkurve der Versuchsreihe P dar. Das Gewebe wurde longitudinal, je zweimal in Richtung des proximalen und distalen Endes stimuliert (dunkler Bereich). Die Messung wurde am proximalen Korpus durchgeführt. Für die hellen Flächen wurde der Integralwert (mN/s) berechnet. Die Bereiche waren vor, bzw. nach der Stimulation auf 120 Sekunden Dauer beschränkt. Der Bereich für den Basistonus (links, vor der Stimulation) wurde von dem Antwort-Bereich (rechts, nach der Stimulation) abgezogen. So ergab sich ein Differenzwert für die Antwort. Die Pfeile geben die Messpunkte zur Berechnung der maximalen Amplituden (Δ -mN) für die initiale (im dunkelgrauen Bereich) und für die späte Antwort an. Dazu wurde der tiefste Punkt vor der Stimulation mit den jeweils größtmöglichen Abweichungen des Basistonus während der initialen und späten Antwort verrechnet.

Es wurde die maximale Tonusänderung als Δ -mN berechnet (s. Abb. 7). Dazu wurde der niedrigste Punkt des Basistonus in einem Intervall von 120 Sekunden vor der Stimulation mit den maximalen Amplituden des Tonus in einem Intervall von 120 Sekunden nach der

Stimulation verrechnet. Dabei wurden initiale Antworten im Bereich des Stimulus und späte Antworten getrennt voneinander berechnet. Das Intervall, in dem die „initiale Antwort“ ermittelt wurde lag innerhalb von 20 Sekunden nach Beginn des Stimulus und damit auch in der Stimulationszeit. Dabei ist zu beachten, dass es während der Stimulation öfter zu mechanischen Störungen kam. Die „späte Antwort“ zieht sich über wenige Minuten hin, wobei der Messbereich auf 120 Sekunden festgelegt wurde. Diese Messdauer wurde in Vorversuchen ermittelt.

2.5.3 Auswertung der dehnungsinduzierten Antworten

Die dehnungsstimulierten Antworten des Gewebes wurden in allen Versuchsreihen auf mehrere Arten ausgewertet. Die Zeitspanne für die Berechnung von Kontrollwerte und Stimulationsantworten wurde in allen Fällen auf 60 Sekunden begrenzt. Diese Normierung der Auswertung diente der besseren Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Versuchen. Zur Ermittlung eines Basiswertes wurde in einem Intervall innerhalb von 60 Sekunden vor Stimulationsbeginn das Minimum des Basistonus festgelegt. Das Auswertungsintervall für die dehnungsinduzierten Antworten waren die 60 Sekunden zwischen dem Ende des Anhebens des Stimulationsplättchens und dem Beginn der Entdehnung. In diesem Bereich wurde der höchste Punkt der Basislinie als Messwert festgelegt. Diese Basislinie wurde als gedachte Linie definiert die, z.B. bei Versuchen mit phasisch sehr aktivem Gewebe, alle Tiefpunkte der „Senken“ zwischen den phasischen Kontraktionen verband (s. Abb. 8).

Zur Berechnung der Amplitude der dehnungsinduzierten Antwort wurde die Differenz von diesen errechneten maximalen und minimalen Messpunkten gebildet (siehe Abb. 10).

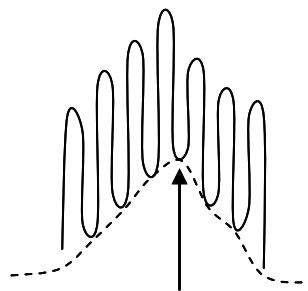


Abb. 8 Darstellung einer beispielhaften Tonusveränderung. Der Basistonus wird als Linie definiert, die die Tiefpunkte zwischen phasischen Kontraktionen miteinander verbindet (gestrichelte Linie). Der exponierteste Punkt wird als Antwortmaximum festgelegt (Pfeil). Diese Amplitude kann natürlich positiv (Kontraktion), oder negativ (Relaxation) sein.

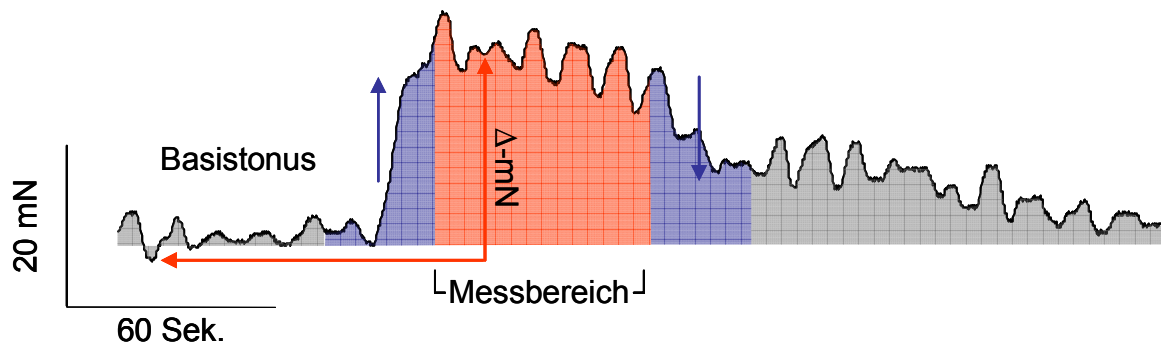


Abb. 9 Schematische Darstellung einer dehnungsinduzierten Antwort. Der Muskeltonus erhöht sich während der Dehnung (Blaue Fläche). Der Dehnungsreiz wird für 60 Sekunden aufrechterhalten (Rote Fläche). Exemplarisch zeigen hier die roten Pfeile den Zeitpunkt der maximalen Amplitudenerhöhung (Δ -mN) an. Die blauen Flächen geben die Phasen des Spannungsaufbaus (Pfeil nach oben) und der Spannungsabnahme (Pfeil nach unten) an. Nach Beendigung des Stimulus sinkt der Tonus wieder auf den Ausgangswert zurück.

Auch bei der Ermittlung der Integralwerte ($\text{mN}\cdot\text{s}$) wurde ein Messintervall von 60 Sekunden zwischen Dehnung und Entdehnung als Auswertungsgrundlage verwendet. Der Integralwert gibt die Fläche unterhalb der Kurve an. Für die Darstellung wurde der errechnete Integralwert durch den gemessenen Betrag der Zeit geteilt, so dass die Werte in Millinewton pro Sekunde (mN/s) angegeben werden.

2.5.4 Auswertung der passiven Gewebeeigenschaften

Es sollte untersucht werden, ob die Neuropharmaka eine Wirkung auf die passiven Gewebeeigenschaften hatten. Für die Berechnung dieser Eigenschaften wurden nicht die induzierten Antworten, sondern die lokal am Stimulationsplättchen aufgezeichneten Dehnungskurven untersucht. Die graphische Darstellung wurde mit Hilfe der vorhandenen Computer-Software (Chart v4.12 und MS Office XP) erstellt. Dazu wurden 1500 Datenpunkte (im Bereich t : -10s bis +290s) gegen die Zeit aufgetragen. Die Kurven, die sich unter verschiedenen pharmakologischen Einflüssen ergaben, konnten übereinander gelegt, direkt verglichen werden (s. Abb. 10). Die Anstiegsdauer der Kontraktionskurve und die Steigungsgeschwindigkeit wurden als Indiz für den Gewebewiderstand interpretiert. Je länger die Dehnungsdauer war, desto niedriger war die Eigenspannung des Gewebes einzuschätzen. Je höher die Eigenspannung des Gewebes, bzw. der Widerstand, desto schneller ist der Stimuluswert erreicht. Es wurde die Zeit vom Start des Dehnungsreizes bis zum Erreichen der Zielspannung gemessen vor und nach pharmakologischer Behandlung verglichen. Die Geschwindigkeit des Anhebens des Dehnungsplättchens war konstant. Dadurch ergaben sich Abweichungen durch die passiven Eigenschaften des Gewebes, sowie die pharmakologische Wirkung der applizierten Stoffe.

Während der Dehnung des Gewebes mit dem Plättchenlift beschreibt die Messlinie des Kraftaufnehmers bis zum Erreichen der Zielspannung eine meist konvexe Kurve, deren durchschnittliche und maximale Steigungsgeschwindigkeit in mN/s ermittelt wurden. Des Weiteren wurde der Zeitpunkt der maximalen Steigungsgeschwindigkeit während der Dehnung berechnet. Dieser Wert wurde aufgrund der unterschiedlichen maximalen Zugdauern und zur besseren Vergleichbarkeit der fünf verschiedenen Stimuli in Prozent der gesamten Stimulationsdauer angegeben.

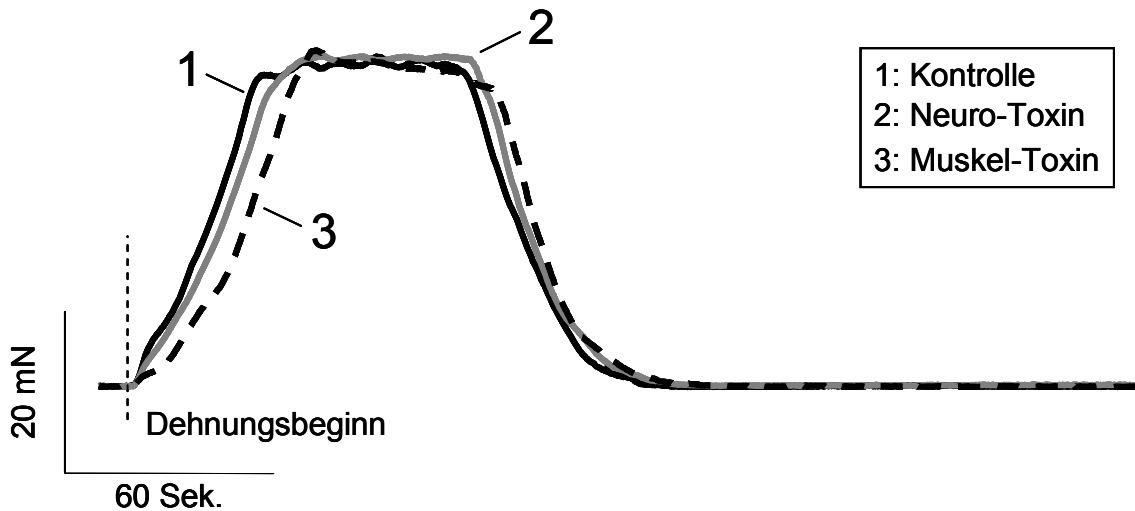


Abb. 10 Durch den Einsatz von Neuropharmaka kann sich der Gewebewiderstand verändern. Dieses Beispiel zeigt drei Stimulationsabläufe bei einer Dehnung bis 75mN unter Einfluss verschiedener Substanzen. Die Spannung (Y-Achse) ist gegen die Zeit (X-Achse) aufgetragen. Man konnte in diesem Beispiel beobachten, dass die Spannungskurve unter Kontrollbedingungen (1) schneller anstieg, als unter pharmakologischem Einfluss (2,3).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten zu den Versuchstieren und den Geweben

3.1.1 Meerschweinchendaten in Versuchsreihe P „Brushing“

Das durchschnittliche Gewicht der eingesetzten Tiere betrug $644 \pm 18,4$ g (Bereich: 430 - 780 g). Die Länge der verwendeten parietalen Magenhälfte betrug im Schnitt $6,6 \pm 0,2$ cm (Bereich: 5,2 - 7,9 cm). Der mittlere Umfang im Bereich des zentralen Korpus lag bei $8,3 \pm 0,3$ cm (Bereich: 5,6 - 10,7 cm). Der Mageninhalt hatte durchschnittlich einen pH-Wert von $2,38 \pm 0,27$ (Bereich: pH 1,15 - 4,9). Das Geschlecht hatte keine Auswirkung auf den pH-Wert des Mageninhaltes. Die 6 auswertbaren pH-Werte der Mägen männlicher Tiere (pH-Wert $2,25 \pm 0,57$ (♂)) unterschieden sich nicht signifikant von den 9 auswertbaren pH-Werten in den Mägen der weiblichen Tiere (pH-Wert $2,47 \pm 0,29$ (♀)).

3.1.2 Meerschweinchendaten in Versuchsreihe D

Das durchschnittliche Gewicht lag bei $459,6 \pm 10,4$ g (Bereich: 257 - 700 Gramm). Dieses entsprach einem Durchschnittsalter der Tiere von ca. 7 Wochen. Die eingesetzten Weibchen hatten ein durchschnittliches Gewicht von $486,9 \pm 12,2$ g, während die männlichen Tiere durchschnittlich $433 \pm 15,7$ g wogen. Auch die Magendimensionen waren bei den weiblichen Tieren größer. Tier- und Magengröße waren dabei jeweils positiv miteinander korreliert. Je schwerer das Tier, desto größer war der Magen. Die Länge der verwendeten parietalen Magenhälften betrug im Schnitt $6,28 \pm 0,09$ cm (Bereich: 4,7 -8,1 cm). Der mittlere Umfang im Bereich des zentralen Korpus lag bei $7,85 \pm 0,12$ cm (Bereich: 5,4-10,3 cm). Der Mageninhalt hatte durchschnittlich einen pH-Wert von $2,96 \pm 0,12$ (Bereich: pH 1,39-5,1). Das Geschlecht hatte keine Auswirkung auf den pH-Wert des Mageninhaltes. Die 35 auswertbaren pH-Werte der Mägen männlicher Tiere (pH-Wert $3,01 \pm 0,19$ (♂)) unterschieden sich nicht signifikant von den pH-Werten in den Mägen der 33 weiblichen Tiere (pH-Wert $2,88 \pm 0,16$ (♀)).

3.2 Ergebnisse Versuchsreihe P „Brushing“

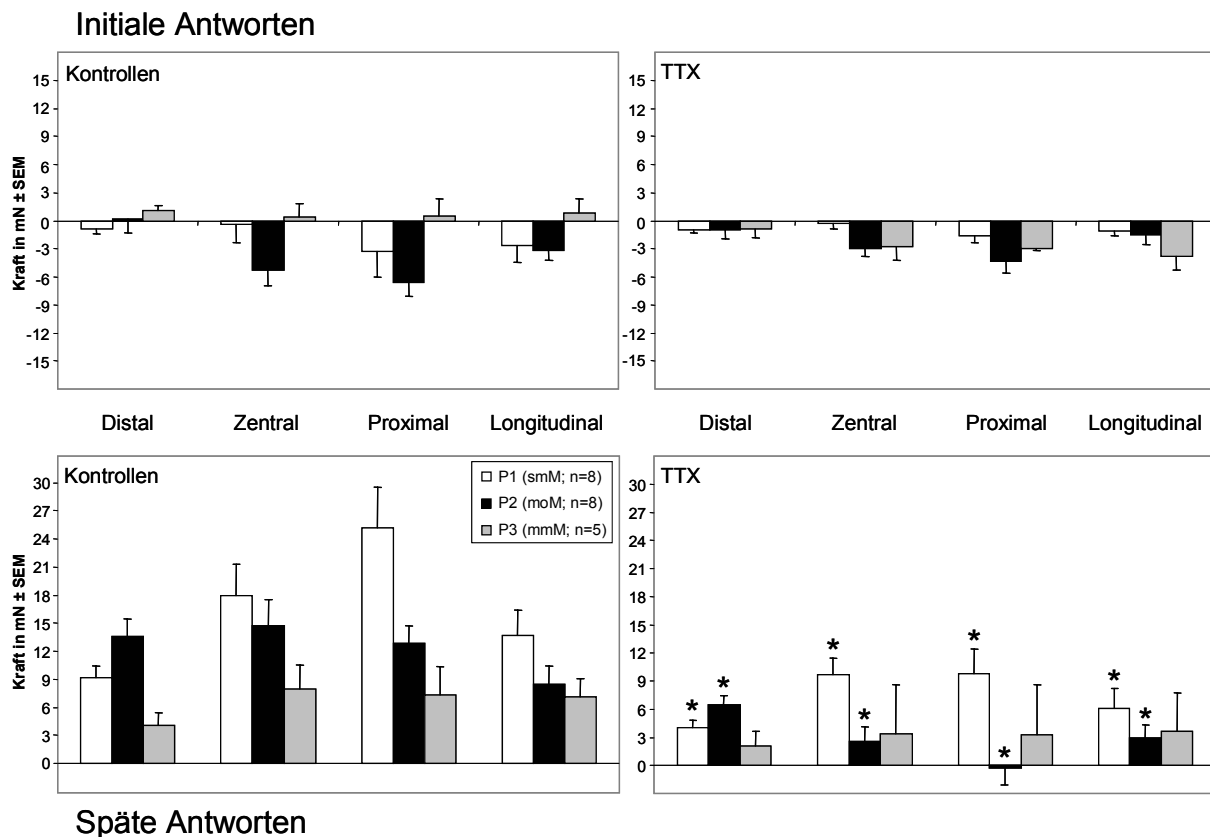


Abb. 11 Reaktionen der vier abgeleiteten Korpusbereiche (Distal, Zentral, Proximal, Longitudinal). In den oberen Graphen sind die initialen Antworten, in den unteren Graphen die späten Antworten abgebildet. Die beiden linken Graphen geben die Kontrollwerte, und die rechten Graphen die Antworten unter TTX-Einfluss an. Die Farbkodierung der einzelnen Säulen entspricht dem Versuchsaufbau. Die weißen Säulen geben die Ergebnisse der Versuchsreihe wieder, in der die

serosale Seite des Ganzwandpräparates per „Brushing“ gereizt wurde (P_1 , smM, $n=8$). Die schwarzen Säulen geben die Antworten wieder aus der Versuchsreihe, in der das mukosafreie Präparat von der mukosalen Seite her stimuliert wurde (P_2 , moM, $n=8$). Die grauen Säulen geben die Ergebnisse der Versuchsreihe wieder, in der die Mukosa in Ganzwandpräparaten direkt per „Brushing“ stimuliert worden war (P_3 , mmM, $n=5$, (TTX $n=3$)). (t-Test, *: $p \leq 0,05$) Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A3-8).

Versuchsreihe P_1

In der Versuchsreihe P_1 wurde das Ganzwandpräparat von der serosalen Seite mit einem Pinsel bestrichen und die resultierenden Amplituden aufgezeichnet. Deren maximale Werte können Abb. 11 entnommen werden. Die initialen Antworten der Muskelstreifen bestanden in Versuchsreihe P_1 in einer Relaxation, die durch TTX nicht beeinflusst wurden. Die späten Antworten äußerten sich in einer lang anhaltenden Kontraktion, die durch TTX signifikante verringert wurde.

Versuchsreihe P_2

In der Versuchsreihe P_2 wurde das mukosafreie Gewebe auf der mukosalen Seite mit einem Pinsel bestrichen. Das Korpus Gewebe zeigt, trotz fehlender Mukosa, ähnliche Antworten wie in Versuchsreihe P_1 . TTX hatte keinen signifikanten Einfluss auf die maximale Amplitude der Relaxationen. Während der späten Antworten konnten kontraktile Antworten an allen vier Muskelstreifen beobachtet werden. Die maximalen Amplituden wurden durch TTX signifikant reduziert.

Versuchsreihe P_3

In der Versuchsreihe P_3 wurde die Mukosa mit dem Pinsel bestrichen. Die initialen relaxierenden Antworten waren in allen Regionen ähnlich groß und durch TTX nicht verändert. Die späten kontraktilen Antworten waren ebenfalls insensitive für TTX.

3.3 Ergebnisse Dehnungsversuche „Versuchsreihe D“

3.3.1 Elektrische Stimulationen zur Kontrolle der Reaktionsfähigkeit des Gewebes

In allen Versuchen wurden elektrische Feldstimulationen (EFS) durchgeführt. Unter Kontrollbedingungen ließen sich durch elektrische Feldstimulationen lokale, bzw. aufsteigende und absteigende Reflexe induzieren. Dabei konnten biphasische Reaktionen beobachtet werden. Nach lokaler Stimulation kam es initial zu einer Kontraktion des Gewebes. Die Basisspannung des Gewebes stieg schnell an und fiel sofort nach Beendigung des elektrischen Reizes (10 s) wieder ab. Im weiteren Verlauf kam es häufig zu

relaxierenden Antworten des Gewebes. Diese Phase dauerte wesentlich länger als die initiale Kontraktion, war aber innerhalb von 60 Sekunden beendet. Als beendet galt die Reaktion, wenn der Basistonus wieder erreicht wurde. Für die Auswertungen wurde daher ein Bereich von 60 Sekunden nach der initialen Antwort zugrunde gelegt.

Durch EFS proximaler oder distaler Bereiche des Versuchsgewebes konnte man den funktionellen Einfluss ascendierender und deszendierender Nervenprojektionen feststellen (s. Abb. 12). Bei Reizung des proximalen Gewebes konnte man beobachten, dass der zentrale, bzw. distale Teil initiale Antworten mit kleinerer Amplitude produzierte. Wurde hingegen der distale Teil des Gewebes gereizt kam es im Verhältnis dazu zu größeren Amplituden in den oral vom Stimulationspunkt liegenden Bereichen.

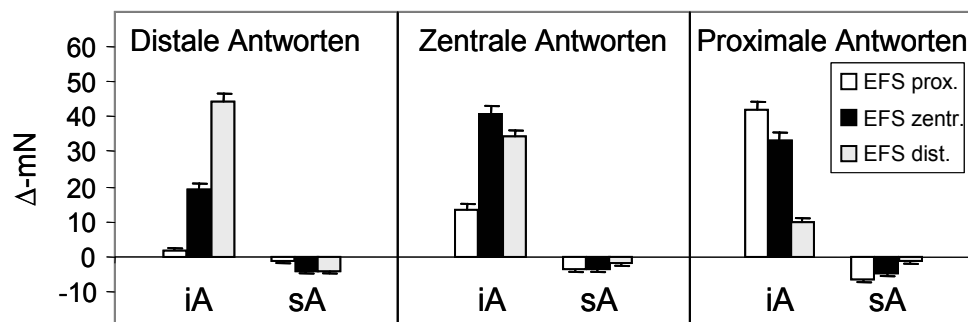


Abb. 12 Antworten auf elektrische Stimulation unter Kontrollbedingungen. In diesem Diagramm sind alle Kontrollstimulationen vor der Dehnungsstimulation zusammengefasst (n=69, MW±SEM). Die Stimulationen wurden auf dem distalen Muskelstreifen (graue Balken), dem zentralen (schwarze Balken), und proximalen Muskelstreifen (weiße Balken) durchgeführt und gleichzeitig in allen drei Regionen abgeleitet. Die Säulen geben jeweils die initiale (iA), bzw. späte Antwort (sA) als maximale Amplitude an (Werte in Tab. 6).

a)	Distaler Muskelstreifen		
	EFS Distal	EFS Zentral	EFS Proximal
Initiale Antwort	44,47±2,14	18,96±2,17	1,42±0,67
Späte Antwort	-4,48±0,57	-4,08±0,35	-1,12±0,49
b)	Zentraler Muskelstreifen		
	EFS Distal	EFS Zentral	EFS Proximal
Initiale Antwort	34,13±2,05	40,55±2,38	13,58±1,44
Späte Antwort	-1,73±0,47	-3,53±0,51	-3,55±0,31
c)	Proximaler Muskelstreifen		
	EFS Distal	EFS Zentral	EFS Proximal
Initiale Antwort	9,64±1,47	33,4±1,88	41,66±2,66
Späte Antwort	-1,43±0,4	-4,6±0,55	-6,36±0,68

Tab. 6 Die Tabelle initialen und späten Antworten der drei Muskelstreifen nach elektrischer Stimulation. Die Antworten auf lokale Stimulation sind jeweils „fett“ gedruckt. Die Tabellen a)- c) geben die Antworten der jeweiligen Muskelstreifen auf die EFS des Gewebes an. (n=69, MW±SEM)

Die initialen Kontraktionen des zentralen Korpus waren nach distaler Stimulation signifikant größer als nach proximaler Stimulation (Tab. 6: $p < 0,0001$, One-Way Anova und t-test für un gep. Beobachtungen). Die Antwort nach proximaler Stimulation erreichte eine durchschnittliche Amplitude von $13,58 \pm 1,44$ mN. Nach distaler Stimulation war die Amplitude $34,13 \pm 2,05$ mN ($n=69$). Dieses galt für ebenso für den Vergleich der Antworten nach Stimulation ascendierender und deszendierender Projektionen von distalem zum proximalen Korpus. D.h. die initiale Antwort des proximalen Korpus war nach Stimulation des distalen Korpus signifikant größer ($9,64 \pm 1,47$ mN), als die Antwort des distalen Korpus nach Stimulation des proximalen Korpus ($1,42 \pm 0,67$ mN, $p \leq 0,0001$). Auch nach Stimulation des zentralen Korpus konnte ein signifikanter Unterschied zwischen distal und proximal abgeleiteter Antwort nachgewiesen werden. Die initiale Antwort des proximalen Korpus ($33,4 \pm 1,88$ mN) war signifikant größer als die zeitgleich abgeleitete Antwort im distalen Korpus ($18,96 \pm 2,17$ mN; $p \leq 0,0001$).

Die Amplituden der initialen Antworten erreichten bei lokaler Stimulation die höchsten Werte. Die Amplituden der lokalen Antworten waren signifikant größer als die Amplituden nach Stimulation kurzer deszendierender Projektionen.

Die lokal stimulierte initiale Antwort des proximalen Korpus ($41,66 \pm 2,66$ mN) war signifikant größer als die proximale Antwort nach Stimulation des zentralen Korpus ($33,40 \pm 1,88$ mN; $p=0,01$). Die lokal stimulierte initiale Antwort des zentralen Korpus war signifikant größer ($40,55 \pm 2,38$ mN), als die zentrale Korpusantwort nach distaler Stimulation des Gewebes ($34,13 \pm 2,05$ mN; $p=0,04$).

Während der späten Antworten kam es zu deutlichen Relaxationen des Gewebes. Auch hier war eine Projektionsabhängigkeit zu erkennen. Nach Stimulation des proximalen Korpus relaxierte der zentrale Korpus in dieser Phase stärker ($-3,55 \pm 0,31$ mN) als nach Stimulation des distalen Korpus ($-1,73 \pm 0,47$ mN; $p=0,002$). Signifikante Unterschiede der Antworten nach Stimulation langer Projektionen lassen sich nicht feststellen ($p=0,53$). Nach Stimulation ascendierender kurzer Projektionen fiel die relaxierende späte Antwort signifikant kleiner aus als der lokal stimulierte Vergleichswert. Nach distaler Stimulation war die Relaxation der zentralen Korpusregion kleiner ($-1,73 \pm 0,47$ mN) als nach lokaler EFS ($-3,53 \pm 0,51$ mN; $p=0,01$). Genauso war die Relaxation des proximalen Korpus nach EFS des zentralen Korpus kleiner ($-4,6 \pm 0,55$ mN) als die Relaxation nach lokaler Stimulation des proximalen Korpus ($-6,36 \pm 0,68$ mN; $p=0,05$).

Die Antworten nach Stimulation deszendierender Projektionen unterschieden sich nicht signifikant von den Antworten nach lokaler Stimulation. Die Antworten im zentralen Korpus nach lokaler Stimulation ($-3,53 \pm 0,51$ mN) unterschieden sich nicht von den Antworten der zentralen Korpusregion nach proximaler Stimulation ($-3,55 \pm 0,31$ mN; $p=0,98$). Ebenso wenig

unterschieden sich Antworten des distalen Korpus nach lokaler Stimulation ($-4,48 \pm 0,57$ mN) von denen nach Stimulation des zentralen Korpus ($-4,08 \pm 0,35$ mN; $p=0,55$).

3.3.2 Wirkung der Neuropharmaka auf die elektrisch stimulierten Antworten

Nervale Vermittlung von elektrisch induzierte Antworten (Versuchsreihe D₁)

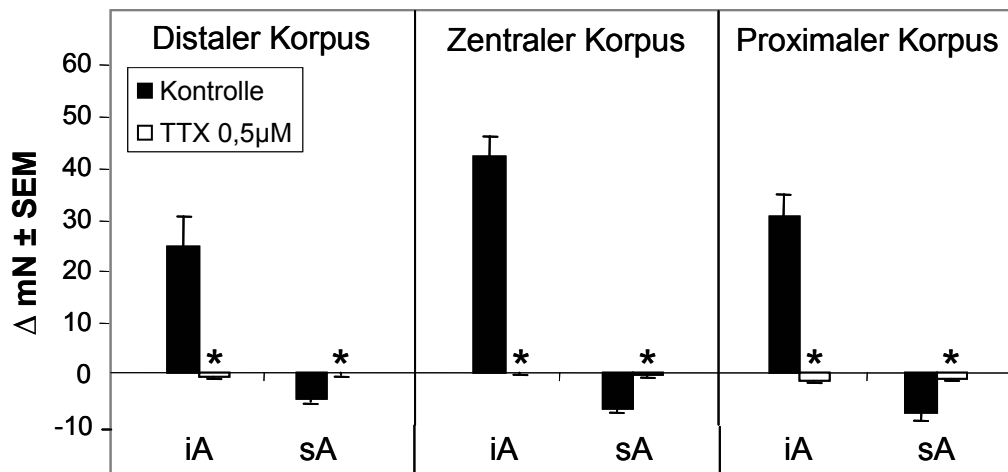


Abb. 13 Die Wirkung von Tetrodotoxin (TTX, 0,5 μM) auf elektrisch stimulierte Antworten. Die Kontrollantworten sind durch schwarze Balken dargestellt, die Antworten unter TTX als weiße Balken. Die kontraktile und relaxierende Antworten werden durch TTX blockiert (n=12, MW±SEM, *:p<0,05; gepaarter t-Test) Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9)

Der Nervenblocker Tetrodotoxin (TTX, 0,5 μM) inhibierte alle EFS induzierten Antworten (s. Abb. 13 und Tabelle im Anhang).

Interneurone Einflüsse auf elektrisch induzierte Antworten (Versuch D₂)

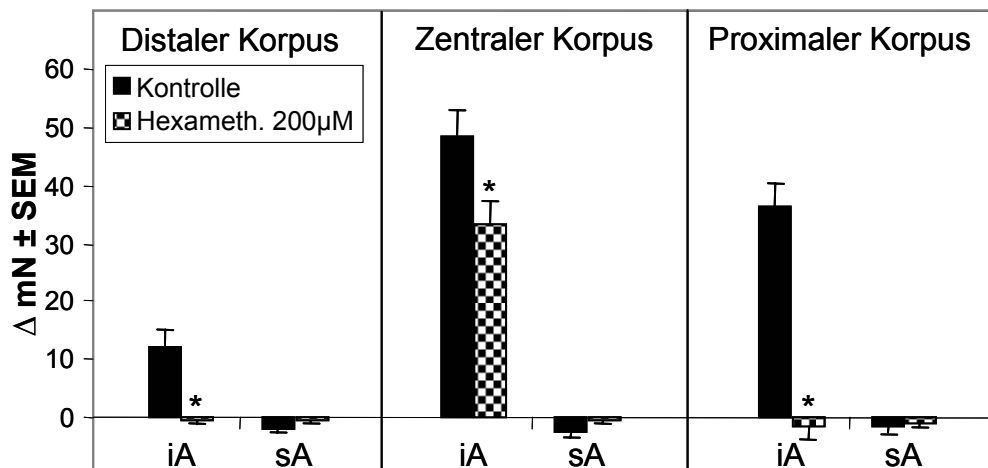


Abb. 14 Das Diagramm zeigt interneuronale Einflüsse auf Mukosa tragendes Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) und unter 200 μ M Hexamethonium (karierte Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=8, MW \pm SEM, *:p \leq 0,05, gepaarter t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9)

Der nicotinerge Rezeptorblocker Hexamethonium unterbricht die interneuronale Weiterleitung. Die elektrisch induzierten initialen, nicht aber die späten Antworten wurden durch Hexamethonium signifikant gehemmt (s. Abb. 14).

Einfluss extrinsischer Afferenzen auf die elektrisch induzierten Antworten (Versuch D₃)

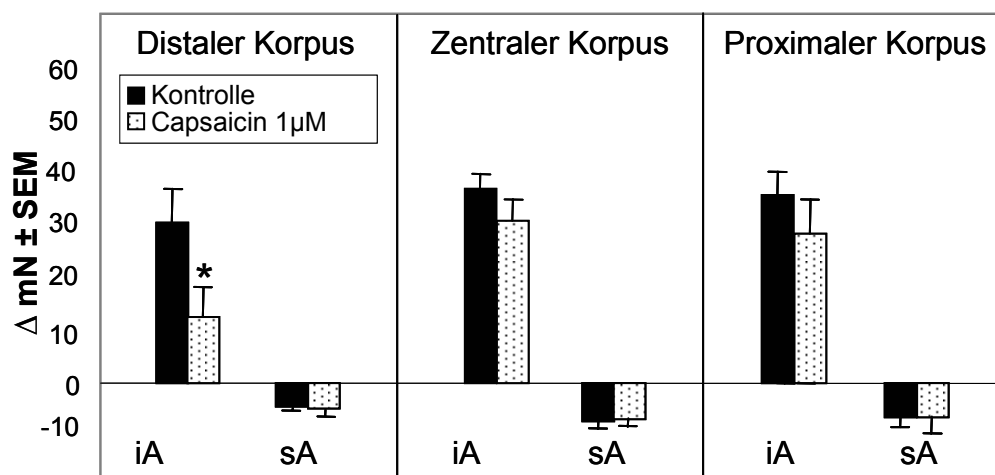


Abb. 15 Vagale Einflüsse auf Mukosa tragendes Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) unter 1 μ M Capsaicin (gepunktete Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA). (n=7, MW \pm SEM, *:p \leq 0,05, gepaarter t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9)

Eine lang anhaltende Perfusion des Gewebes mit Capsaicin führt zu einer funktionellen Blockade extrinsischer Afferenzen. Diese sensorische Denervierung hemmte nur im distalen Korpus signifikant die initialen Antworten. Auf die späten Antworten hatte Capsaicin in dieser keinen Einfluss (s. Abb. 15).

Cholinerge Komponenten elektrisch induzierter Antworten in mukosatragendem Gewebe (Versuch D₄)

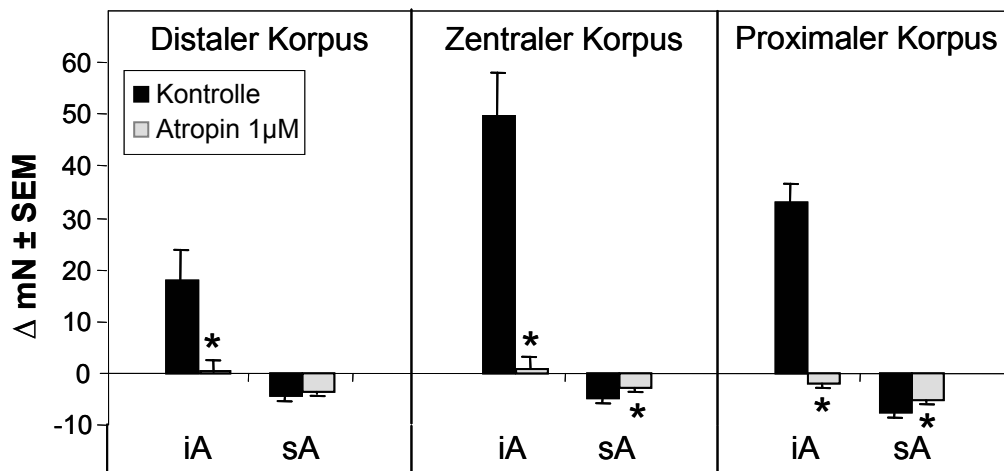


Abb. 16 Wirkung von Atropin auf elektrisch stimulierte Antworten in mukosatragendem Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) und unter Atropin (1 μM, graue Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=10, MW±SEM, *:p<0,05; Student'scher t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

Der muskarinerge Rezeptorblocker Atropin (1 μM) blockierte in allen Regionen die initialen Antworten. Die Amplituden der späten relaxierenden Antworten wurden nur im zentralen und proximalen Korpus signifikant reduziert (s. Abb. 16).

L-NAME-Wirkung unter Atropineinfluss bei mukosatragendem Gewebe (Versuch D₄)

In Anwesenheit von Atropin (1 μM) zeigte das mukosatragende Gewebe relaxierende Antworten nach elektrischer Stimulation des zentralen Korpus. LNAME verringerte die elektrisch induzierten Relaxationen. Signifikant wurden allerdings nur die proximalen initialen und späten Antworten sowie die späte Antwort des distalen Korpus inhibiert. Die distale späte Antwort wurde von $-3,61 \pm 0,64$ mN auf $-1,56 \pm 1,07$ mN verringert ($P=0,008$). Die initiale Relaxation des proximalen Korpus wurde von $-3,0 \pm 1,1$ mN auf $-1,23 \pm 0,71$ mN reduziert ($P=0,05$) und die Amplitude der späten Antwort von $-5,04 \pm 0,97$ mN auf $-2,77 \pm 0,58$ mN ($P=0,01$) (s. Abb. 17).

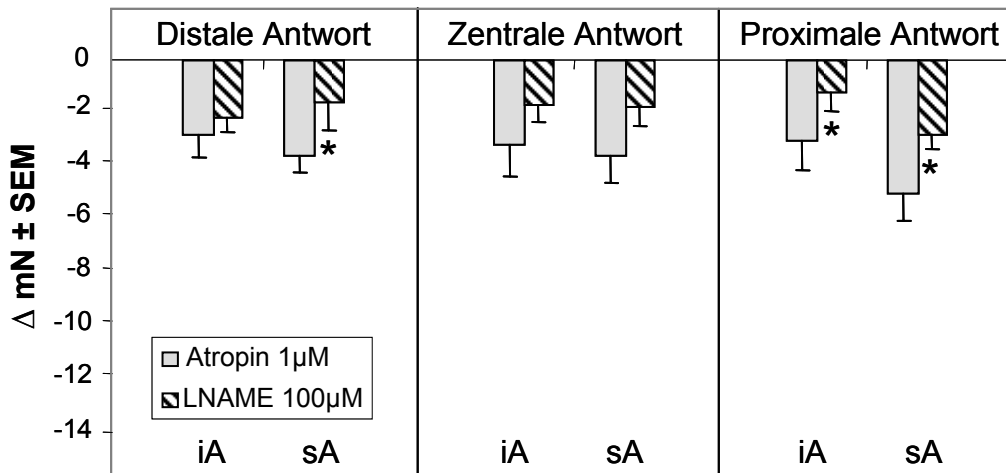


Abb. 17 Wirkung von LNAME auf elektrisch stimulierte, atropinbeeinflusste Relaxationen in mukosatragendem Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen in Atropin (1µM, graue Balken) und in LNAME (100µM, gestreifte Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=9, MW ± SEM, *:p<0,05, gepaarter t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

Cholinerge Komponente der elektrisch induzierten Antworten in mukosafreiem Gewebe (Versuch D₅)

Auch in dieser Versuchsreihe hemmte Atropin (1µM) signifikant die initialen und späten kontraktile Antworten. In Anwesenheit von Atropin führte die EFS in allen Regionen zu einer Relaxation (s. Abb. 18).

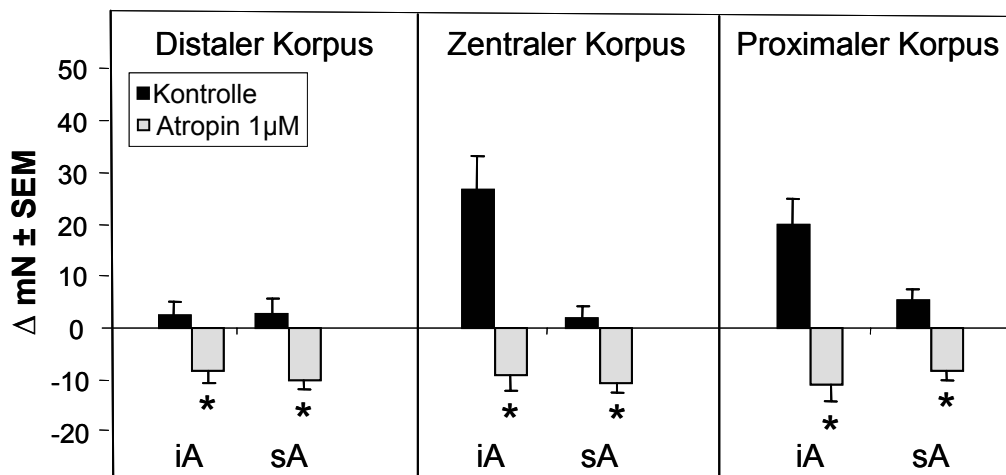


Abb. 18 Wirkung von Atropin auf elektrisch stimulierte Antworten in mukosafreiem Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) und unter Atropin (1µM, graue Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=10, MW ± SEM, *:p<0,05; gepaarter t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

L-NAME Wirkung unter Atropineinfluss bei mukosafreiem Gewebe (Versuch D₅)

Das mukosafreie Gewebe reagierte nach Applikation von Atropin (1µM) auf elektrische Reize mit ausgeprägten Relaxationen. Die nachfolgende Zugabe von 100µM LNAME bewirkte, dass die Relaxationsamplituden verringert wurden (Abb.19). Im distalen Korpus sanken die initialen Amplituden nur geringfügig von $-6,41 \pm 1,93$ mN auf $-6,05 \pm 1,4$ mN. Die späte Antwort des distalen Korpus wurde durch LNAME signifikant von $-7,77 \pm 1,32$ mN auf $-4,81 \pm 1,19$ mN verringert ($P=0,04$). Die initiale Hemmung im zentralen Korpus wurde durch LNAME signifikant von $-10,13 \pm 2,55$ mN auf $-3,78 \pm 1,93$ mN verringert ($P=0,007$), während die späte Antwort nicht verändert wurde ($9,67 \pm 1,55$ mN versus $-5,42 \pm 1,66$ mN $p=0,08$). Im proximalen Korpus wurde die Relaxationen während der initialen Antwort von $-11,65 \pm 2,56$ mN auf $-0,68 \pm 1,03$ mN signifikant reduziert ($P=0,0007$). Die anschließende späte Antwort wurde ebenfalls signifikant von $-5,93 \pm 0,68$ mN auf $-2,49 \pm 0,96$ mN reduziert ($P=0,02$) (s. Abb. 19).

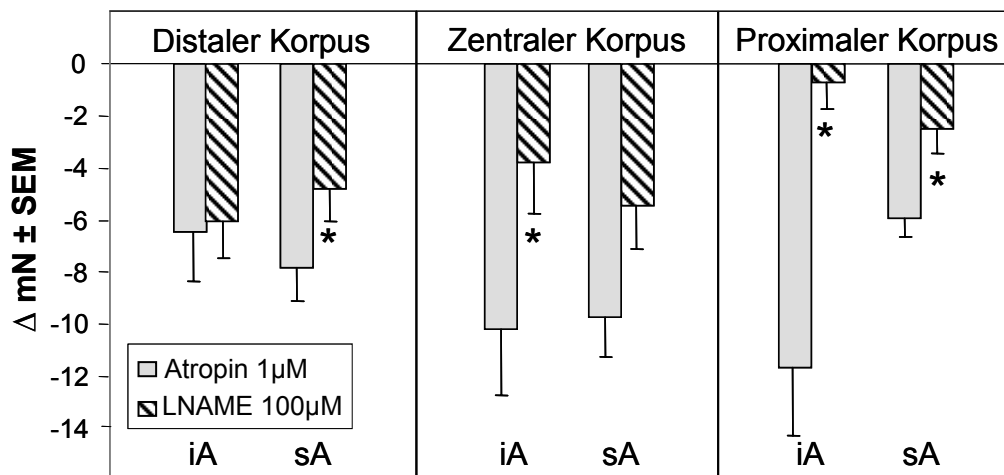


Abb. 19 Die Wirkung von LNAME auf elektrisch stimulierte, atropinbeeinflusste Relaxationen in mukosafreiem Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen in Atropin (1µM, grau) und in LNAME (100µM, gestreift) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) als Mittelwert (mN) ± SEM (n=10, *: $p \leq 0,05$, t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

Einfluss der Mukosa auf die Kontrollantworten in den Versuchen D₄ und D₅

Beim Vergleich der Kontrollen aus den beiden vorhergehend beschriebenen Versuchsreihen D₄ und D₅ fiel auf, dass das Gewebe ohne Mukosa schwächere initiale Antworten produzierte, aber dafür durchschnittlich kontraktile späte Antworten. Die Daten wurden mit einem einseitigen t-Test für unterschiedliche Versuchsgruppen verglichen. Es zeigte sich, dass Gewebe mit Mukosa signifikant stärkere initiale Antworten nach elektrischer Stimulation produzierte. Nur die Gewebe mit Mukosa zeigten nach elektrischer Stimulation eine späte relaxierende Antwort. Die späte Antwort der mukosafreien Gewebe bestand dagegen in einer Kontraktion (s. Abb. 20).

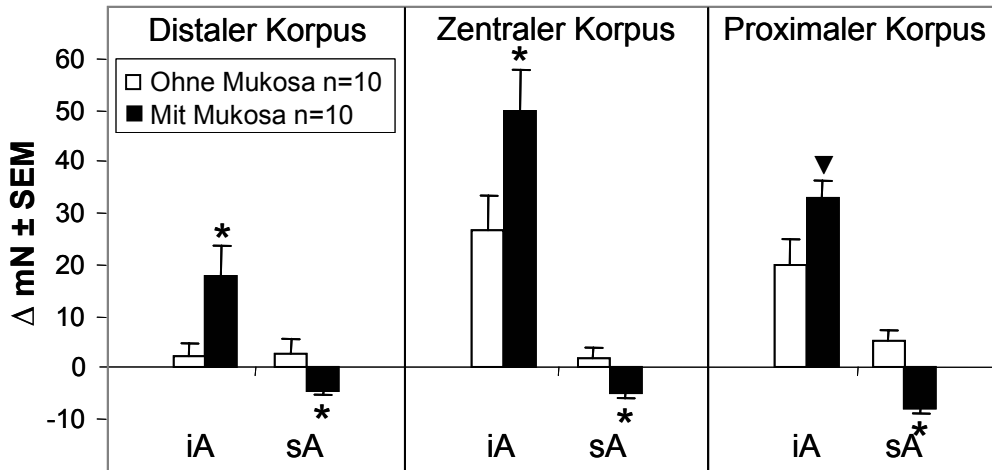


Abb. 20 Einfluss der Mukosa auf elektrisch stimulierte Antworten. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen ohne Mukosa (weiße Balken) und mit Mukosa (schwarze Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA). (n= je 10, MW±SEM, *:p<0,05, ▼ p=0,054, t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

Einfluss der Mukosa auf die Atropinwirkung in Versuchsreihe D₄ und D₅

Da sich in den Versuchsreihen D₄ und D₅ die Versuchsansätze nur durch das Fehlen der Mukosa in Versuchsreihe D₅ unterscheiden konnte man aufgrund der Antworten auf den Einfluss der Mukosa bei elektrischer Stimulation schließen.

Wurde die Mukosa auf dem Gewebe belassen, waren die Amplituden der Antworten signifikant kleiner. (Die späten Antworten des proximalen Korpus waren nur unsignifikant geringer.)

Die folgende Abbildung (Abb. 21) wurde aus Abb. 16 (schwarze Balken) und Abb. 18 (weiße Balken) zusammengefügt.

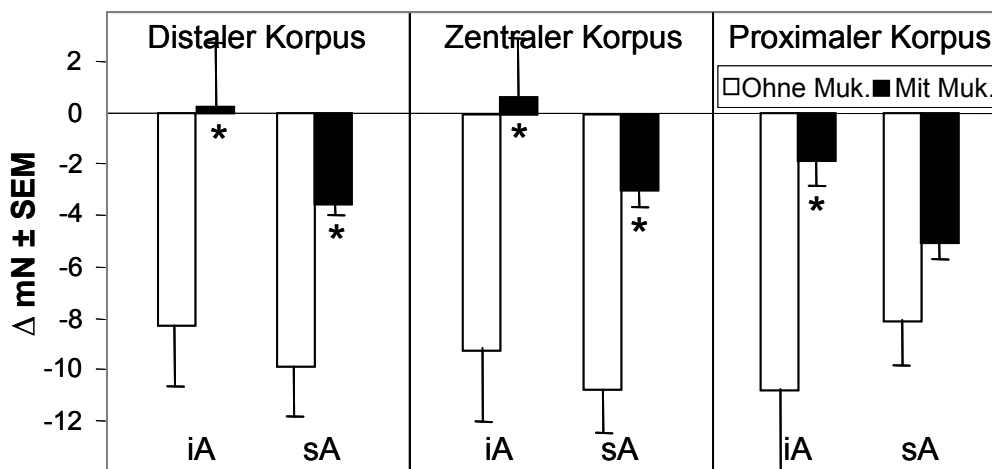


Abb. 21 Einfluss der Mukosa auf elektrisch induzierte Antworten unter Atropin. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen ohne Mukosa (weiße Balken) und mit Mukosa (schwarze Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und

die späten Antworten (sA) (n= je 10, MW±SEM, *:p≤0,05, t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A10).

Die dem folgenden Diagramm zugrunde liegenden Daten stammen von Stimulationsantworten, die ebenfalls unter Atropinwirkung gemessen wurden (s. Abb. 17 und Abb. 19, jeweils die grauen Balken). Diese Daten stammen aus dem fortgeschrittenen Versuchsverlauf und zeigen eine Reproduzierbarkeit der EFS-induzierten Antworten unter Atropin auf (s. Abb. 22).

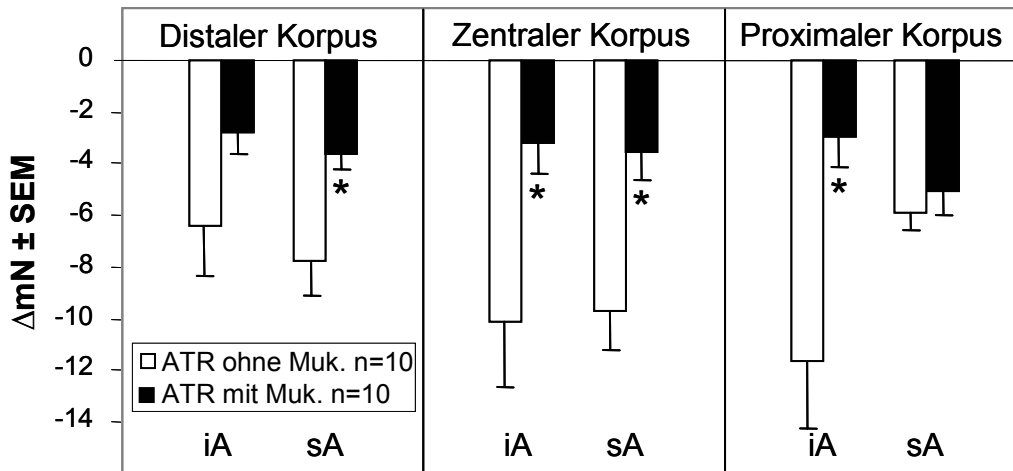


Abb. 22 Einfluss der Mukosa auf elektrisch stimulierte Antworten unter Atropineinfluss. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort ohne Mukosa (weiße Balken) und mit Mukosa (schwarze Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (je n=10, MW±SEM, *:p≤0,05, t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A10).

Nitricerger Einflüsse auf elektrisch induzierte Antworten (Versuchsreihe D₆)

Der NOS Blocker L-NAME hatte keine Wirkung auf die elektrisch induzierten Antworten in mukosatragendem Gewebe (s. Abb. 23).

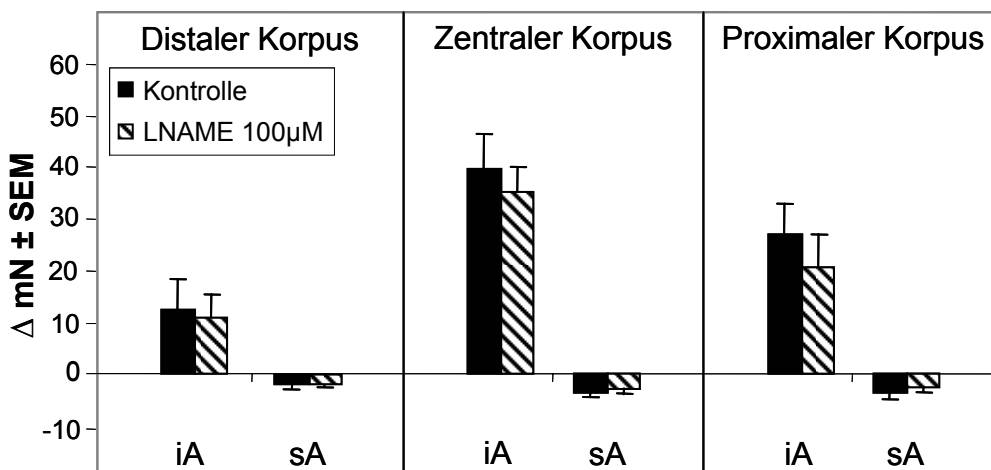


Abb. 23 L-NAME-Wirkung auf mukosatragendes Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) und unter 100µM LNAME (gestreifte Balken) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=8, MW±SEM, *:p≤0,05, t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

Nitrerge Einflüsse auf elektrisch induzierte Antworten in mukosafreiem Gewebe (Versuchsreihe D₇)

Um einen Einfluss der Mukosa auf die L-NAME Wirkung zu untersuchen wurde die Versuchsreihe an mukosafreien Geweben wiederholt. Nun führte L-NAME (100µM) zu einer signifikanten Amplitudensteigerungen der initialen Antworten des distalen und zentralen Korpus. Die initiale Antwort des proximalen Korpus blieb unverändert. Die späte Antwort im zentralen Korpus wurde ebenfalls signifikant gesteigert während die späten Antworten im distalen und proximalen Korpus nicht beeinflusst wurden.

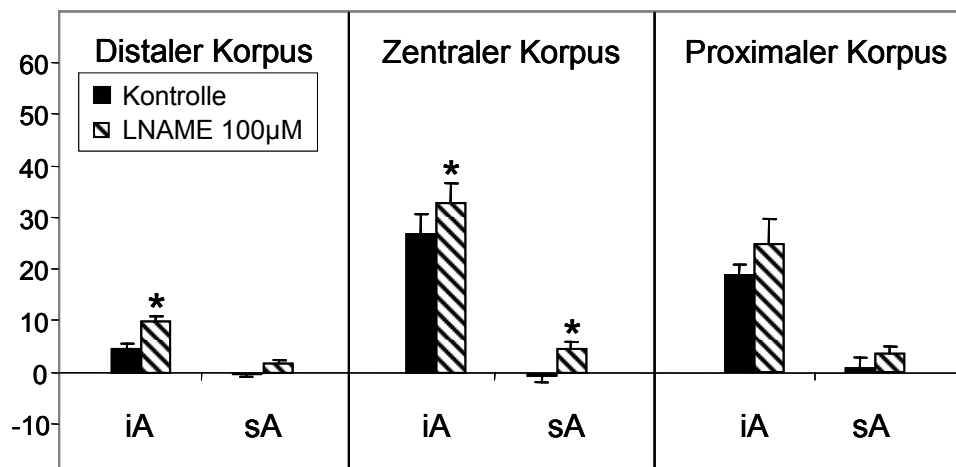


Abb. 24 L-NAME-Wirkung auf mukosafreies Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarz) und unter 100µM LNAME (gestreift) an. Gezeigt sind die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=10, MW±SEM, *:p≤0,05, Student'scher t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

Elektrisch induzierten Antworten in D₆ und D₇

In Ganzwandpräparaten schien es keine Wirkung von L-NAME auf die elektrisch stimulierten Antworten zu geben. Im distalen Korpus sanken die initialen Antworten durchschnittlich um $-1,44 \pm 2,17$ mN. Im zentralen Korpus sanken die Werte $-4,48 \pm 2,3$ mN. Im proximalen Korpus bewirkte L-NAME eine Abnahme der initialen Antworten um $-6,28 \pm 4,34$ mN. Die späten Antworten des Korpus waren weniger stark bis gar nicht beeinflusst. Im proximalen Korpus stiegen die Werte um $0,95 \pm 1,03$ mN. Im zentralen Korpus stiegen die Werte um $0,8 \pm 1,22$ mN

an, während es im distalen Korpus kaum eine Veränderung der späten Antwort gab ($0,06 \pm 0,51$ mN).

Wurde vor dem Versuch die Mukosa entfernt bewirkte L-NAME eine signifikante Steigerung der initialen Antworten. Im proximalen Korpus stiegen die Werte um durchschnittlich $5,92 \pm 3,73$ mN an. Im zentralen Korpus stiegen die Werte um $6,14 \pm 2,45$ mN, und im distalen Korpus stiegen die elektrisch induzierten initialen Antworten um $5,45 \pm 1,13$ mN an. Die späten Antworten wurden in allen drei Regionen geringfügig gesteigert. Im proximalen Korpus stiegen die Antworten durchschnittlich um $2,59 \pm 2,98$ mN an. Im zentralen Korpus stiegen die Werte um $4,81 \pm 1,67$ mN, während die späten Antworten des distalen Korpus um $1,87 \pm 1,01$ mN anstiegen. Im proximalen Korpus führte die Applikation von L-NAME auf mukosatragendes Gewebe zu einer nicht-signifikanten Abnahme der initialen Antworten. Wurde die Mukosa entfernt führte die Applikation von L-NAME zu einer Zunahme der initialen Antwort. Diese Werte unterschieden sich signifikant voneinander ($P=0,05$). Das gleiche Bild ergab sich für die Antworten des zentralen Korpus ($P=0,007$) und des distalen Korpus ($P=0,009$). Dagegen unterschieden sich die Differenzen der späten, eher relaxierenden Antworten nicht signifikant voneinander.

Wirkung von 3-Bromo-7-Nitroindazol auf elektrisch induzierte Antworten (Versuchsreihe D₈)

3-Bromo-7-Nitroindazol blockiert spezifisch die neuronale Stickoxidsynthase (nNOS) im zentralen Nervensystem. Auf die elektrisch induzierten Antworten im Meerschweinchenmagen hatte diese Substanz keine Wirkung (s. Abb. 25).

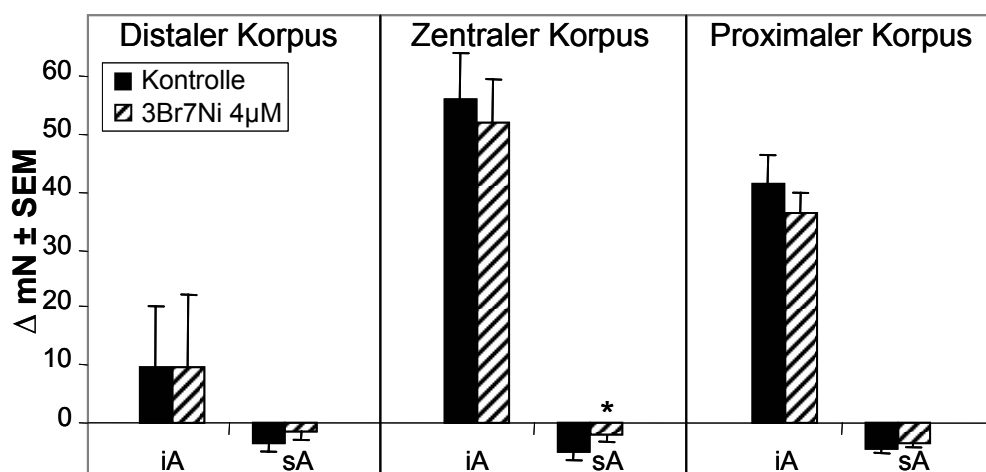


Abb. 25 Wirkung von 3-Bromo-7-Nitroindazol auf elektrisch stimulierte Antworten von mukosatragendem Gewebe. Die EFS wurde nur lokal am zentralen Korpus durchgeführt. Die Antworten des distalen und proximalen Korpus wurden zeitgleich aufgezeichnet. Die Balken geben die Antwort unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) und unter $4\mu\text{M}$ 3Br-7Ni (gestreifte Balken) an. Gezeigt sind

die Amplituden für die initialen Antworten (iA) und die späten Antworten (sA) (n=4, MW±SEM, *: $p \leq 0,05$, Student'scher t-Test). Daten hierzu befinden sich im Anhang (Abb. A9).

3.3.3 Neuropharmakologische Wirkung auf die Ruheaktivität des Gewebes

Nach der Equilibrierungsphase stellte sich im Gewebe ein konstanter Basistonus ein mit mehr oder weniger regelmäßigen phasischen Kontraktionen. Mit dieser Versuchsreihe sollte die Wirkung der eingesetzten Pharmaka auf die phasische Aktivität und den Basistonus untersucht werden. Die Daten zu den folgenden Abbildungen befinden sich im Anhang (Abb.A11-A18).

Versuchsreihe D₁

Der Basistonus im Versuchsverlauf (Abb. 26 A)

In dieser Versuchsreihe wurde die Wirkung von TTX, Nifedipin und Papaverin auf den Basistonus untersucht. TTX hatte keine Wirkung auf den Basistonus im distalen Korpus. Es bewirkte aber eine signifikante Steigerung des Basistonus im zentralen und proximalen Korpus. Nach Applikation von Nifedipin sank der TTX induzierte Tonus, der nach Papaverin nochmals dramatisch abnahm.

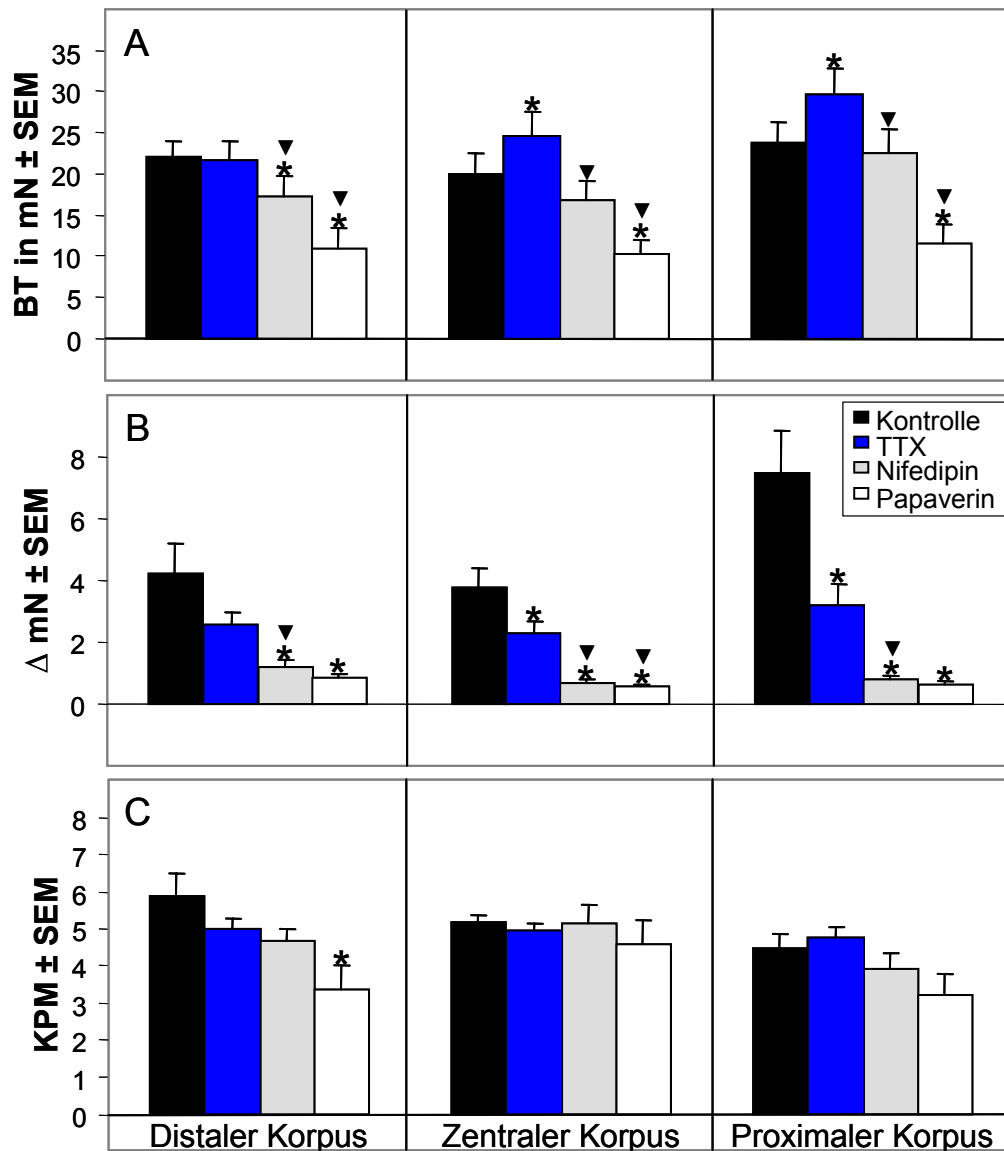


Abb. 26 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosatragendem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Milli-Newton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter TTX (0,5µM, blaue Balken), Nifedipin (1µM, graue Balken) und Papaverin (10µM, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN ± SEM; n=12; *:P≤0,05 zur Kontrolle; ▼:signifikant zur vorher applizierten Substanz)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 26 B)

Die Gewebe zeigten phasische Kontraktionen. Die Amplituden der phasischen Aktivität im proximalen Korpus waren größer als im zentralen ($P=0,02$) und distalen Korpus ($P=0,07$). Nach der TTX-Applikation nahm die Amplitude in allen drei Regionen signifikant ab. Nifedipin führte zu einer weiteren Abnahme. Im Vergleich zu Nifedipin bewirkte Papaverin ausschließlich im zentralen Korpus eine weitere signifikante Verringerung der Amplituden.

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 26 C)

Die Frequenzen der phasischen Kontraktionen lagen zwischen 6/min (distaler Korpus) und 4,5/min (proximaler Korpus). TTX und Nifedipinapplikation bewirkten keine signifikante Veränderung der Frequenz. Papaverin verringerte die Frequenz im distalen Korpus im Vergleich mit dem Kontrollwert signifikant. Ein signifikanter Unterschied zum Nifedipinwert bestand nicht.

Versuchsreihe D₂

Der Basistonus im Versuchsverlauf (Abb. 27 A)

In dieser Versuchsreihe wurde an mukosatragendem Gewebe zunächst Hexamethonium als Blocker interneuronaler Synapsen verwendet. Darauf folgten die Applikationen von Tetrodotoxin (TTX, 0,5µM) und Papaverin (10µM) eingesetzt. Der Basistonus lag in dieser Versuchsreihe durchschnittlich unter 20 mN. Hexamethonium hatte keine signifikante Wirkung auf den Tonus im distalen oder zentralen Korpus. Der Basistonus des proximalen Korpus wurde aber signifikant gesenkt ($P=0,03$). TTX senkte den Basistonus in allen drei Regionen signifikant. Papaverin senkte nochmals signifikant den Basistonus. Die Signifikanzwerte nach einem ungepaarten t-Test betragen für den distalen Korpus $P=0,005$, bzw. $P=0,008$ für den zentralen Korpus und $P=0,02$ und für den proximalen Korpus.

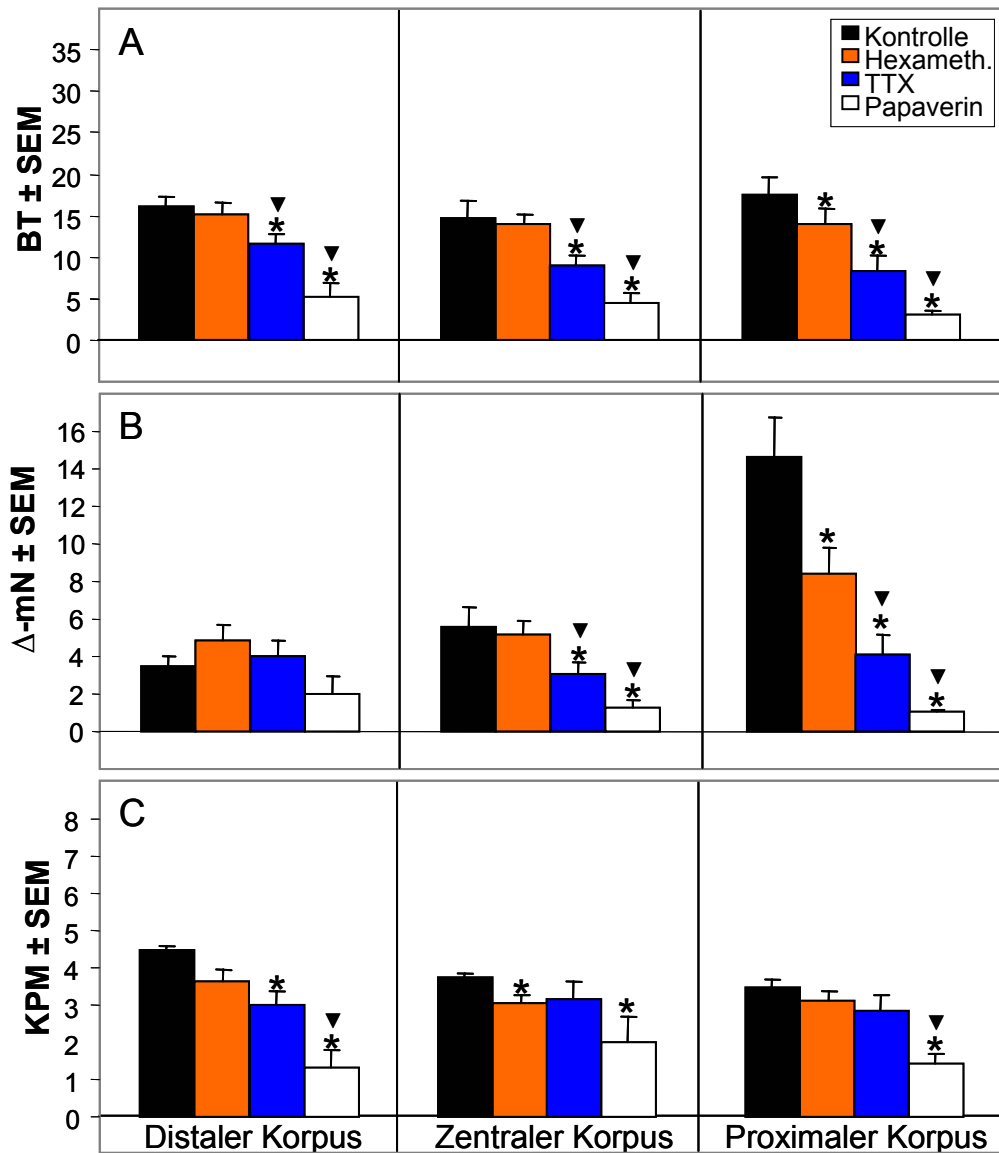


Abb. 27 Diese Diagramme zeigen den Einfluss von Hexamethonium, Tetrodotoxin und Papaverin auf den Muskeltonus. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Milli-Newton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter Hexamethonium (200 μ M, orangene Balken), TTX (0,5 μ M, blaue Balken) und Papaverin (10 μ M, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN \pm SEM; n=8; *:p \leq 0,05 zur Kontrolle; ▼: p \leq 0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. t-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 27 B)

Die maximalen durchschnittlichen Kontraktionsamplituden des proximalen Korpus betrugen 14,67 \pm 2,11 mN. Dieser Wert unterschied sich jeweils signifikant von den Kontraktionsamplituden des zentralen Korpus (5,58 \pm 1,03 mN) und des distalen Korpus (3,47 \pm 0,48 mN).

Die Zugabe von Hexamethonium hatte keinen signifikanten Effekt auf die Kontraktionsamplituden im distalen oder zentralen Korpus. Dem hingegen wurden die Kontraktionsamplituden des proximalen Korpus signifikant gesenkt ($P=0,004$).

TTX verringerte die Amplituden im zentralen und proximalen Korpus signifikant. Die Abnahme im distalen Korpus war nicht signifikant. Im Vergleich mit dem unter TTX-Einfluss gemessenen Wert hatte Papaverin im distalen Korpus keinen weiteren Effekt. Im zentralen und proximalen Korpus kam es jedoch zu einer signifikante Abnahme ($P=0,008$, bzw. $P=0,03$).

Die Frequenz der phasischen Amplituden im Versuchsverlauf (Abb. 27 C)

Die Kontraktionsfrequenz lag im distalen Korpus bei $4,45 \pm 0,11$ KPM. Im zentralen Korpus lag der Wert bei $3,74 \pm 0,12$ KPM und im proximalen Korpus bei $3,47 \pm 0,2$ KPM.

Hexamethonium hatte nur im zentralen Korpus eine hemmende Wirkung. TTX führte zu keiner zusätzlichen Änderung. Papaverin bewirkte in allen Regionen eine Abnahme der Frequenz im Verhältnis zum Kontrollwert. Im distalen Korpus war die Frequenz signifikant geringer als die unter TTX Einfluss ($P=0,006$). Im proximalen Korpus war die Absenkung der Frequenz gegenüber der Kontrolle ($P=0,0006$) und dem unter TTX-Einfluss gemessenen Wert ($P=0,02$) signifikant.

Versuchsreihe D₃

Der Basistonus im Versuchsverlauf (Abb. 28 A)

Die Applikation von Capsaicin in einer Konzentration von 1µM beeinflusste den Basistonus nicht. Auch die nachträgliche Zugabe von 200µM Hexamethonium veränderte den Basistonus nicht.

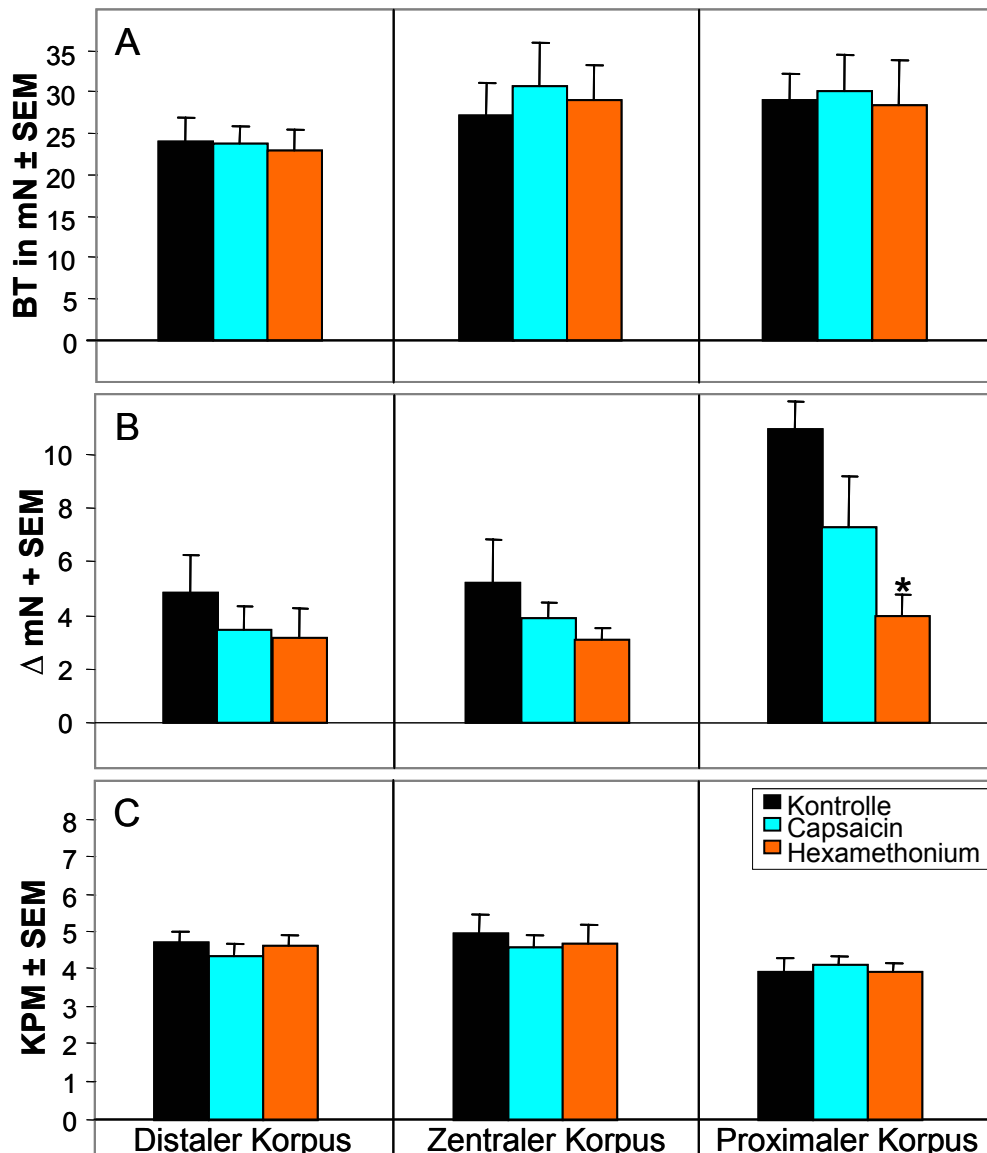


Abb. 28 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosaträgendem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Millinewton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter Capsaicin (1µM, blaue Balken) und Hexamethonium (200 µM, orangene Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN ± SEM; n=7; *:p≤0,05 zur Kontrolle; ▼: p≤0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. t-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 28 B)

Die durchschnittlichen Amplituden der phasischen Kontraktionen waren auch in dieser Versuchsreihe im proximalen Korpus signifikant größer als im zentralen und distalen Korpus. Die Amplituden hatten im proximalen Korpus einen Wert von durchschnittlich $10,98 \pm 1,03$ mN, während die Amplituden im zentralen Korpus bei $5,19 \pm 1,64$ mN lagen (ungepaarter t-Test; $P=0,01$). Die Amplituden im distalen Korpus lagen bei signifikant niedrigeren $4,89 \pm 1,35$ mN (ungepaarter t-Test; $P=0,004$). Capsaicin hatte keine signifikante Wirkung auf die Amplituden. Hexamethonium reduzierte die Amplituden nur im proximalen Korpus signifikant im Verhältnis zur Kontrolle. Einen signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen Werten unter Hexamethonium und Capsaicin gab es aber in keiner der Regionen.

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen (Abb. 28 C)

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen im Verlauf der Versuche lag bei 4 bis 5 Kontraktionen pro Minute (KPM) und wurden weder durch Capsaicin noch durch Hexamethonium beeinflusst.

Versuchsreihe D₄

Der Basistonus im Versuchsverlauf (Abb. 29 A)

Der gemessene Basistonus des zentralen Korpus war signifikant geringer als der Tonus des distalen und proximalen Korpus. Der zentrale Tonus lag bei $16,32 \pm 0,79$ mN. Im proximalen Korpus wurden $21,96 \pm 2,1$ gemessen ($P=0,02$). Der Basistonus des distalen Korpus betrug $21,96 \pm 1,51$ mN ($P=0,004$). Weder Atropin noch LNAME (100mM) veränderten diesen Muskeltonus. Auch Papaverin senkte den Basistonus im Vergleich zu Kontrollwert nicht. Eine geringe Verminderung des Basistonus ergab sich lediglich nach Gabe von Papaverin im Vergleich zur L-NAME Wirkung.

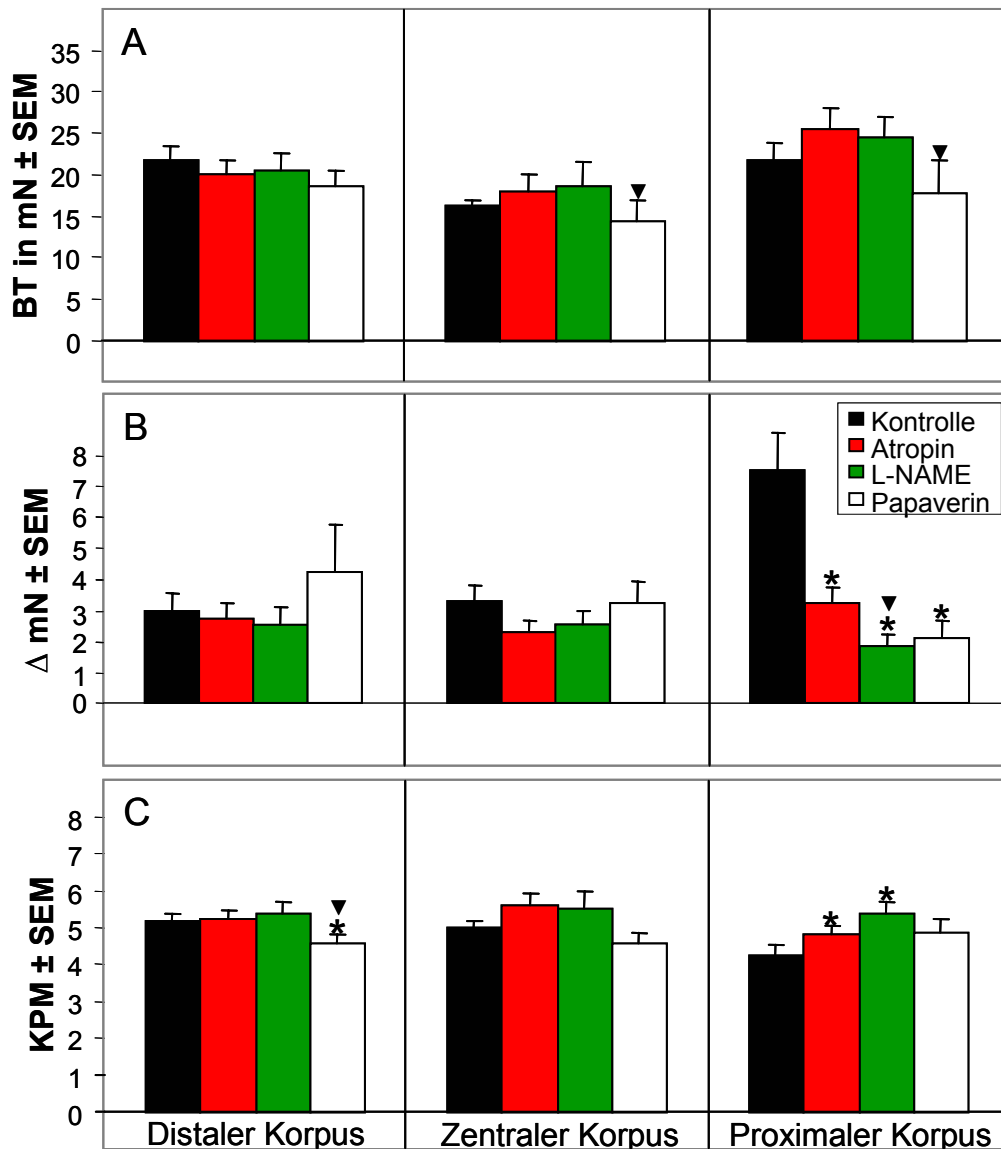


Abb. 29 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosatragendem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Millinewton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter Atropin (1 μ M, rote Balken), L-NAME (100 μ M, grüne Balken) und Papaverin (10 μ M, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN \pm SEM; n=10; *:p \leq 0,05 zur Kontrolle; ▼: p \leq 0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. t-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 29 B)

Unter Kontrollbedingungen waren die Amplituden der phasischen Wellen im proximalen Korpus signifikant größer, als in den anderen Regionen des Gewebes. Durchschnittliche 7,55 \pm 1,21 mN im proximalen Korpus standen Werte von 3,3 \pm 0,51 mN im zentralen (P=0,005), und 3,0 \pm 0,56 mN im distalen Korpus (P=0,003) gegenüber.

Atropin hatte keine signifikante Wirkung auf die durchschnittlichen Amplituden des distalen oder zentralen Korpus. Durch die Applikation wurden aber die maximalen Amplituden im

proximalen Korpus signifikant gesenkt ($P=0,003$). L-NAME hatte ebenfalls keine Wirkung auf die maximalen Amplituden. Im proximalen Korpus betrug die durchschnittliche Amplitude $1,87\pm 0,34$ mN. Dieser Wert war im Verhältnis zum Kontrollwert ($P=0,0006$) und zum Wert unter Atropineinfluss signifikant kleiner. Papaverin hatte keinen zusätzlichen Effekt auf die Amplituden der phasischen Kontraktionen. Die Amplituden im proximalen Korpus unterschieden sich zwar signifikant vom Kontrollwert ($P=0,002$), aber nicht von dem Wert unter L-NAME.

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 29 C)

Die Frequenzen der phasischen Kontraktionen blieben im Versuchsverlauf relativ konstant. Atropin bewirkte keine signifikante Veränderung der Frequenz. Der distale und der zentrale Korpus blieben von LNAME unbeeinflusst. LNAME Applikation führte aber zu einer signifikanten Frequenzsteigerung im proximalen Korpus im Vergleich zur Kontrolle ($P=0,002$), ein Unterschied zur Frequenz unter Atropineinfluss bestand nicht. Papaverin senkte die Frequenz im distalen Korpus signifikant auf $4,57\pm 0,22$ KPM ($P=0,03$). Die Frequenz des proximalen, bzw. zentralen Korpus blieben aber unbeeinflusst.

Versuchsreihe D₅

In dieser nachfolgenden Versuchsreihe wurden die Wirkungen der Substanzen an mukosafreiem Gewebe getestet. Der Basistonus erreichte in allen drei Regionen bei Geweben signifikant höhere Werte als in mukosatragendem Gewebe (s. Abb. 30). Im distalen Korpus lag der Wert bei $29,14\pm 2,06$ mN. Mukosa tragendes Gewebe (siehe dazu Versuchsreihe D₄) wies einen signifikant niedrigeren Basistonus von $21,96\pm 1,51$ mN auf ($P=0,01$). Im zentralen Korpus lag der Basistonus im mukosafreien Gewebe bei $30,79\pm 2,28$ mN, im Mukosa tragenden Gewebe bei $16,32\pm 0,79$ mN ($P\leq 0,0001$). Der mukosafreie proximale Korpus wies eine Spannung von durchschnittlich $38,0\pm 3,77$ mN auf, während das mukosatragende Gewebe einen signifikant niedrigeren Wert zeigte ($21,96\pm 2,1$ mN, $P=0,002$).

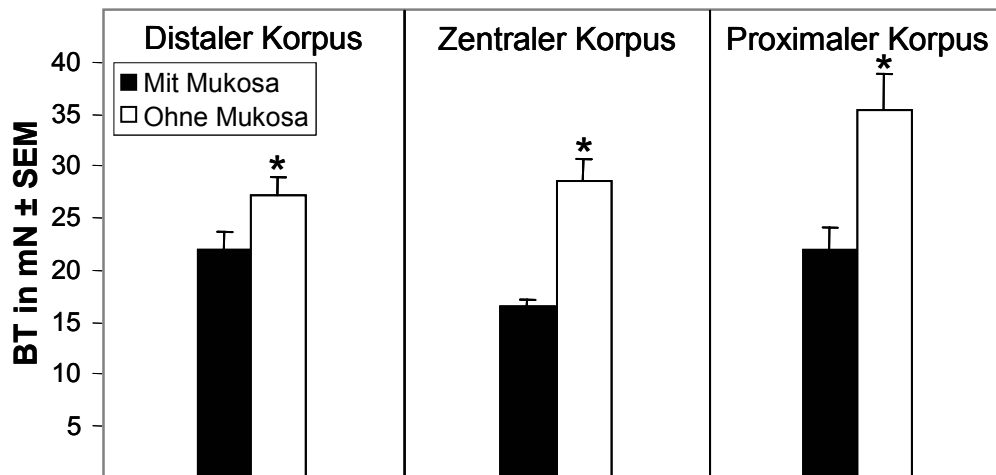


Abb. 30 Dieses Diagramm zeigt die Unterschiede des **Basistonus** bei Mukosa tragendem (schwarze Balken) und mukosafreiem Gewebe (weiße Balken). Die Kontrolldaten aus Versuchsreihe D₄ und D₅ (n= je 10, *: p<0,05; ungep. t-Test)

Der Basistonus im Versuchsverlauf bei mukosafreiem Gewebe (Abb. 31 A)

Die Applikation von Atropin bewirkte keine signifikante Veränderung des Basistonus. Auch die Applikation von LNAME veränderte den Basistonus im Verhältnis zur Kontrollmessung nicht. Allerdings steigerte LNAME den Basistonus im Verhältnis zur Atropin Messung im distalen und proximalen Korpus signifikant. Im Distalen Korpus wurde der Basistonus auf $30,27 \pm 2,87$ mN gesteigert ($P=0,003$). Im zentralen Korpus war ein Wert von $34,13 \pm 3,03$ mN zu messen. Im proximalen Korpus wurde der Wert durch L-NAME auf $40,31 \pm 3,70$ mN gesteigert ($P=0,009$). Papaverin verursachte einen signifikanten Abfall des Tonus im Verhältnis zu den Kontrollwerten. Auch im Vergleich zur Versuchsphase unter L-NAME-waren die Werte in allen drei Regionen signifikant niedriger.

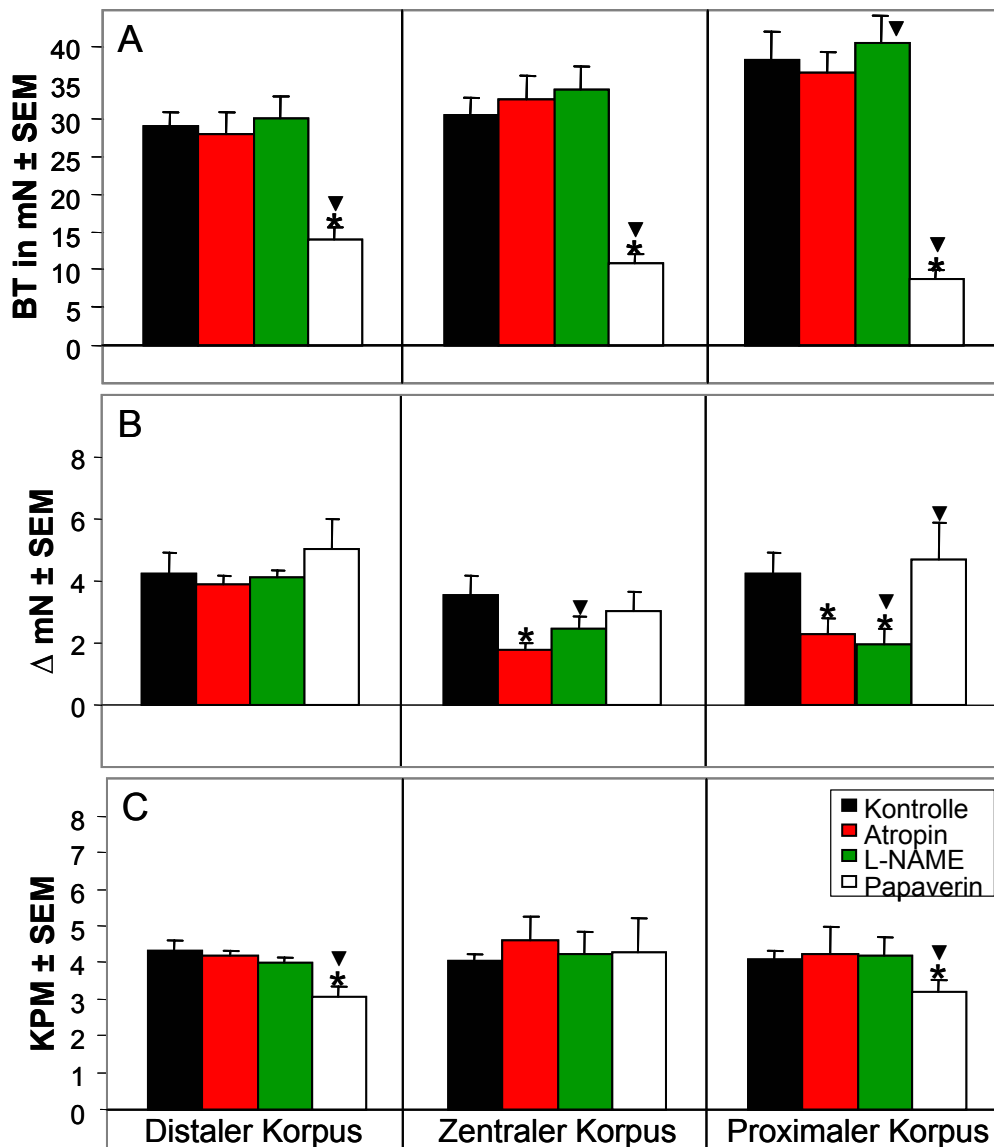


Abb. 31 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosafreiem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Millinewton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter Atropin (1µM, rote Balken), L-NAME (100µM, grüne Balken) und Papaverin (10µM, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN ± SEM; n=10; *:p<0,05 zur Kontrolle; ▼: p<0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. t-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf in mukosafreiem Gewebe

(Abb. 31 B)

Die Applikation von Atropin bewirkte im distalen Korpus keine signifikante Veränderung der maximalen Kontraktionsamplitude. Im zentralen und proximalen Korpus kam es durch die Applikation von Atropin zu einer signifikanten Abnahme der Amplituden ($p=0,005$ und $P=0,008$). L-NAME bewirkte am zentralen Korpus eine signifikante Steigerung der

Amplituden im Vergleich zum Atropinwert ($P=0,02$). Die Amplituden des proximalen Korpus wurden dagegen signifikant gesenkt ($P=0,03$). Auch im Verhältnis zum Kontrollwert waren die Amplituden signifikant niedriger ($P=0,002$). Papaverin verursachte eine leichte Steigerung der Amplituden. Im proximalen Korpus war diese Steigerung gegenüber dem vorher gemessenen Wert unter L-NAME-Einfluss signifikant ($P=0,03$).

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf bei mukosafreiem Gewebe

(Abb. 31 C)

Die Frequenzen der phasischen Wellen in dieser Versuchsreihe lagen in allen drei Regionen bei einem Wert von 4 Kontraktionen pro Minute (KPM). Atropinzugabe veränderte diese Frequenzen nicht signifikant. Auch die kumulative Zugabe von L-NAME bewirkte keine signifikante Veränderung. Unter Papaverin sank die Frequenz im distalen Korpus signifikant im Vergleich zur Kontrolle auf $3,1\pm 0,26$ KPM ab ($P=0,0004$). Auch im proximalen Korpus kam es nach der Applikation von Papaverin zu einer signifikanten Abnahme auf $3,23\pm 0,31$ KPM ($P=0,002$). Die Werte waren auch im Vergleich zu den unter L-NAME gemessenen Werten signifikant niedriger. Im zentralen Korpus hatte Papaverin keinen Einfluss auf die Frequenz der phasischen Kontraktionen ($4,32\pm 0,92$ KPM, $P=0,92$).

Versuchsreihe D₆

Der Basistonus im Versuchsverlauf bei mukosatragendem Gewebe (Abb. 32 A)

In dieser Versuchsreihe wurde die Wirkung der Pharmaka auf mukosatragendes Gewebe untersucht. Der Basistonus aller drei Regionen stellte sich auf einen Wert um 20 mN ein. L-NAME und Atropin hatten keine signifikante Wirkung auf den Basistonus. Im Vergleich zu den Kontrollwerten senkte Papaverin den Basistonus in allen drei Regionen signifikant. Im distalen Korpus fielen die Werte auf $7,37\pm 0,84$ mN ($P=0,0003$), im zentralen Korpus auf $7,53\pm 1,74$ mN ($P=0,0001$) und im proximalen Korpus auf $4,05\pm 1,45$ mN ($P=0,0001$).

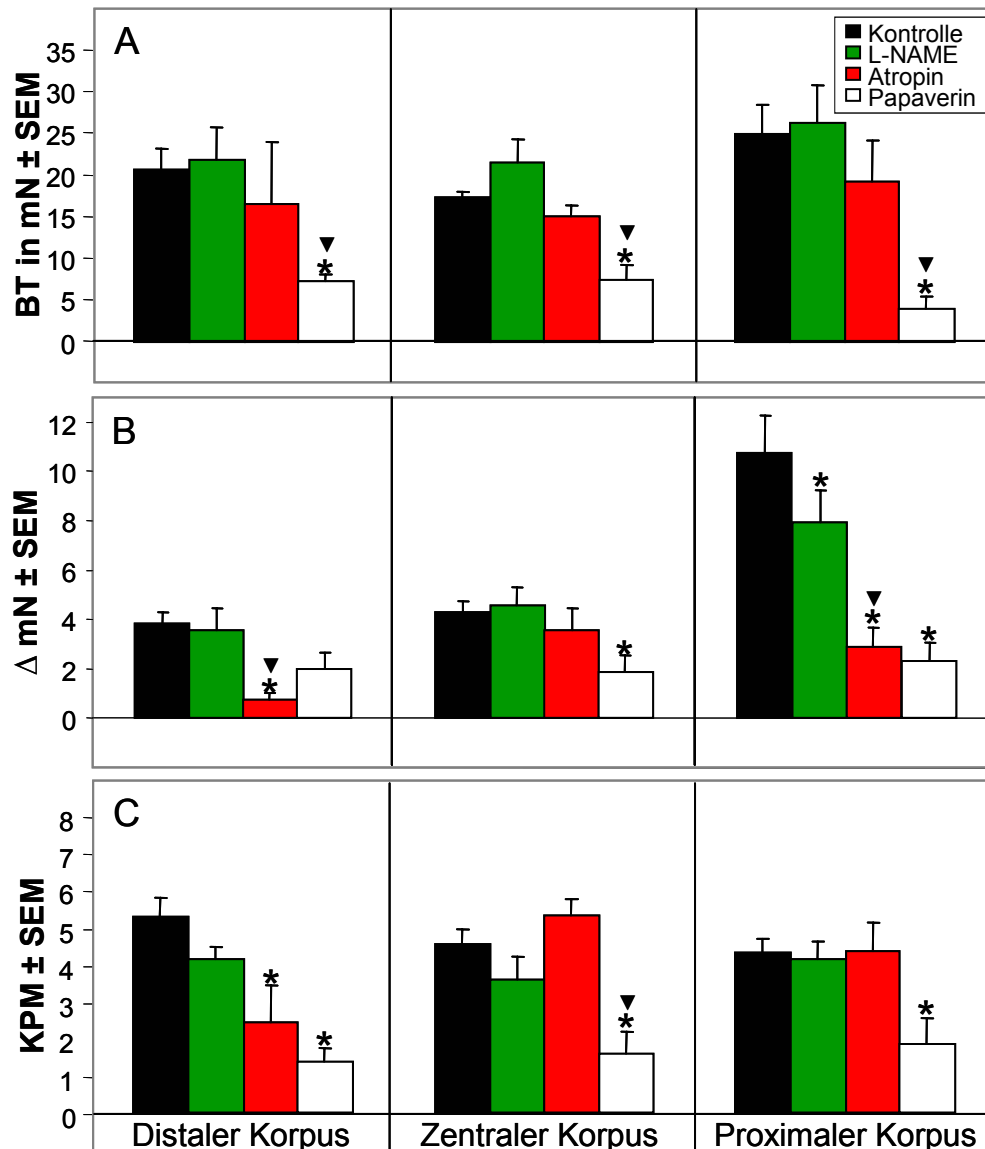


Abb. 32 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosaträgendem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Millinewton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter Atropin (1 μ M, rote Balken), L-NAME (100 μ M, grüne Balken) und Papaverin (10 μ M, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN \pm SEM; n=8 (Atropin n=4); *:p \leq 0,05 zur Kontrolle; \blacktriangledown : p \leq 0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. t-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf mukosaträgendem Gewebe (Abb. 32 B)

Die Amplituden des proximalen Korpus betragen $10,77 \pm 1,48$ mN und waren damit signifikant höher als im zentralen ($P=0,0009$) oder distalen Korpus ($P=0,0005$). LNAME bewirkte eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Amplituden im proximalen Korpus ($P=0,02$). In den anderen Regionen hatte L-NAME-Wirkung keine Wirkung. Atropin verringerte die Kontraktionsamplituden in allen drei Regionen, signifikant allerdings nur im distalen

($P \leq 0,0001$) und im proximalen Korpus ($P=0,005$). Unter Papaverineinfluss waren die Amplituden im Vergleich zu den Kontrollwerten im zentralen ($P=0,01$) und proximalen Korpus ($P=0,004$) niedriger. Diese Werte unterschieden sich aber nicht signifikant von dem Basistonus, die unter Atropineinfluss gemessen worden waren.

Die Frequenzen der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 32 C)

Das mukosatragende Magengewebe kontrahierte distal, zentral und proximal mit Frequenzen von ca. 5 Kontraktionen pro Minute (KPM). L-NAME hatte keine signifikante Wirkung auf die Frequenz. Atropin wirkte unterschiedlich in den drei Regionen des Korpus. Im distalen Korpus fiel die Frequenz signifikant auf einen Wert von $2,45 \pm 0,99$ KPM ($P=0,02$). Im zentralen Korpus änderte sich die Frequenz nur geringfügig ($5,3 \pm 0,44$ KPM) und unterschied sich nicht signifikant vom Kontrollwert oder der Frequenz unter L-NAME Einfluss. Im proximalen Korpus kam es zu keiner Veränderung der Frequenz ($4,35 \pm 0,77$ KPM). Papaverin senkte die Kontraktionsfrequenz in allen drei Regionen. Im Vergleich zu den unter Atropineinfluss gemessenen Werte unterschied sich allerdings einzig die Frequenz des zentralen Korpus ($P=0,004$).

Versuchsreihe D₇

Der Basistonus im Versuchsverlauf bei mukosafreiem Gewebe (Abb. 33 A)

Die Basisspannung des mukosafreien Gewebes war im proximalen Korpus signifikant höher, als im distalen Korpus. Im proximalen Korpus betrug sie $31,19 \pm 2,44$ mN, im distalen Korpus $23,28 \pm 1,89$ mN ($P=0,02$) und im zentralen Korpus $25,32 \pm 2,09$ mN ($P=0,08$).

Die Zugabe von L-NAME bewirkte keine signifikante Veränderung der Basisspannung. Atropinapplikation erzeugte eine Absenkung der Basisspannung, die nur im zentralen Korpus signifikant war. Der Wert unterschied sich auch signifikant von dem unter L-NAME Einfluss gemessenen Wert ($P=0,03$). Papaverin senkte die Basisspannung am deutlichsten. Die Signifikanzwerte lagen jeweils bei $P \leq 0,0001$. Die Werte waren auch im Verhältnis zu den gemessenen Werten unter Atropineinfluss signifikant niedriger.

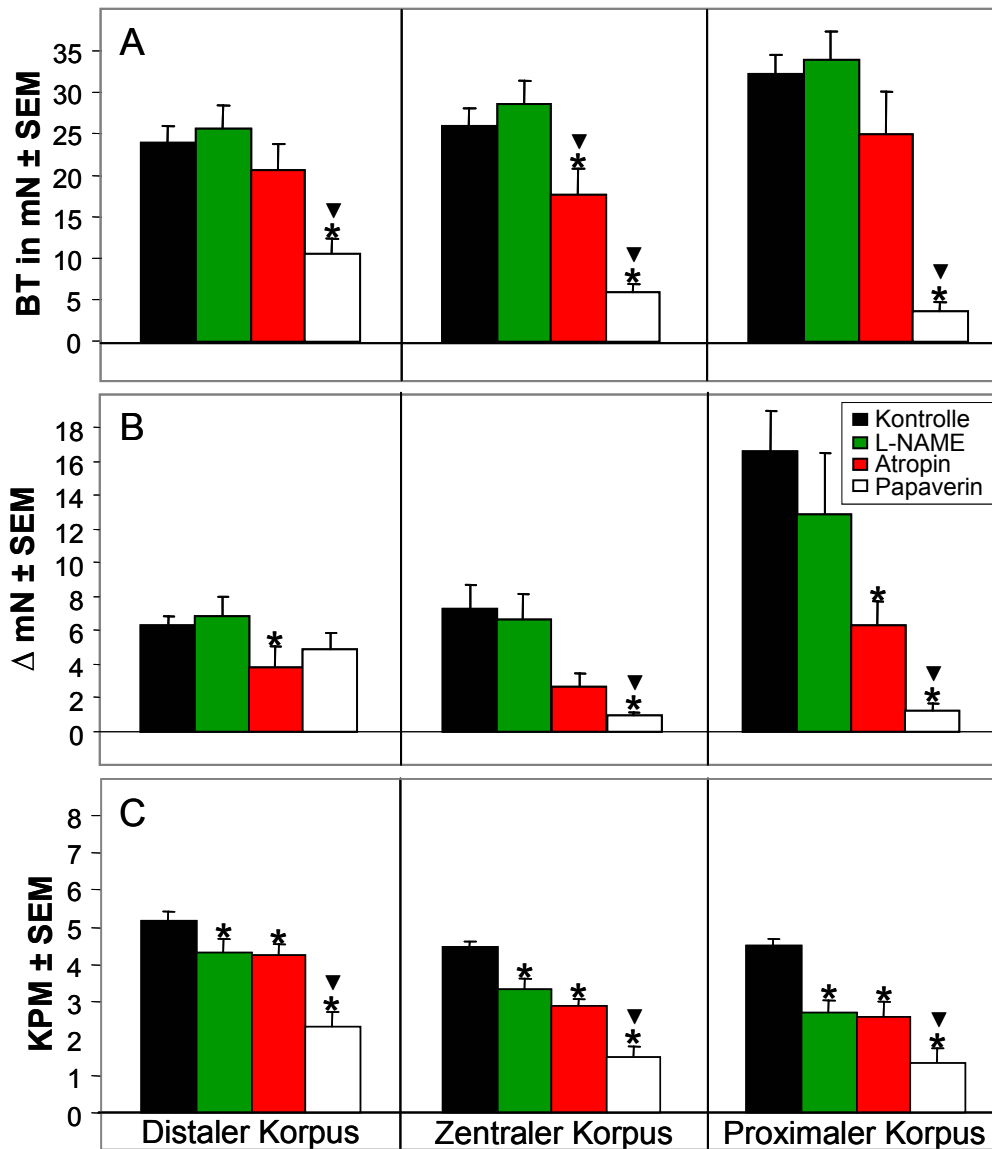


Abb. 33 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosafreiem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Milli-Newton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter Atropin (1 μ M, rote Balken), L-NAME (100 μ M, grüne Balken) und Papaverin (10 μ M, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN \pm SEM; n=10 (Atropin n=6); *:p \leq 0,05 zur Kontrolle; ▼: p \leq 0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. t-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf bei mukosafreiem Gewebe (Abb. 33 B)

In dieser Versuchsreihe wies der proximale Korpus auch wieder die höchsten Kontraktionsamplituden auf. Der Wert von $16,58 \pm 2,44$ mN war signifikant höher als die maximalen Amplituden des distalen Korpus ($P=0,0006$) und dem zentralen Korpus ($P=0,004$). L-NAME hatte keine signifikante Wirkung auf die durchschnittlichen Kontraktionsamplituden. Atropin verringerte die Amplituden im distalen ($P=0,05$) und

proximalen Korpus ($P=0,009$) im Vergleich zu den Kontrollwerten. Es waren keine signifikanten Unterschiede zu den unter L-NAME Einfluss gemessenen Werte festzustellen. Nach Papaverinapplikation unterschieden sich die Werte nur im zentralen ($P\leq 0,0001$) und proximalen Korpus ($P=0,0006$) von den Kontrollwerten und den vorher gemessenen Atropinwerten.

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf bei mukosafreiem Gewebe (Abb. 33 C)

Die Frequenzen der phasischen Kontraktionen mukosafreien Gewebes lagen, wie bei mukosatragendem Gewebe, bei Werten um 5 Kontraktionen pro Minute. Die Applikation von L-NAME führte zu einer signifikanten Abnahme der Frequenzen im gesamten Gewebe. Unter Atropin sanken die Werte nicht weiter ab. Papaverin hatte eine signifikante hemmende Wirkung auf die Kontraktionsfrequenzen in allen Regionen ($P\leq 0,0001$). Auch von den unter Atropineinfluss gemessenen Werten unterschieden sich die Frequenzen signifikant.

Versuchsreihe D₈

Der Basistonus im Versuchsverlauf (Abb. 34 A)

Ein Vergleich des Basistonus aller drei Regionen ergab keine Unterschiede. 3-Bromo-7-Nitroindazol (3-Br-7-NI) bewirkte keine signifikante Veränderung des Basistonus. Wie auch schon in vorhergehenden Versuchsreihen senkte Papaverin den Basistonus deutlich ab. Der Tonus im distalen und proximalen Korpus war signifikant niedriger. Im Vergleich zu den gemessenen Werten unter dem Einfluss des vorher applizierten 3Br7NI hatte Papaverin nur im distalen Korpus eine signifikante Wirkung ($P=0,01$).

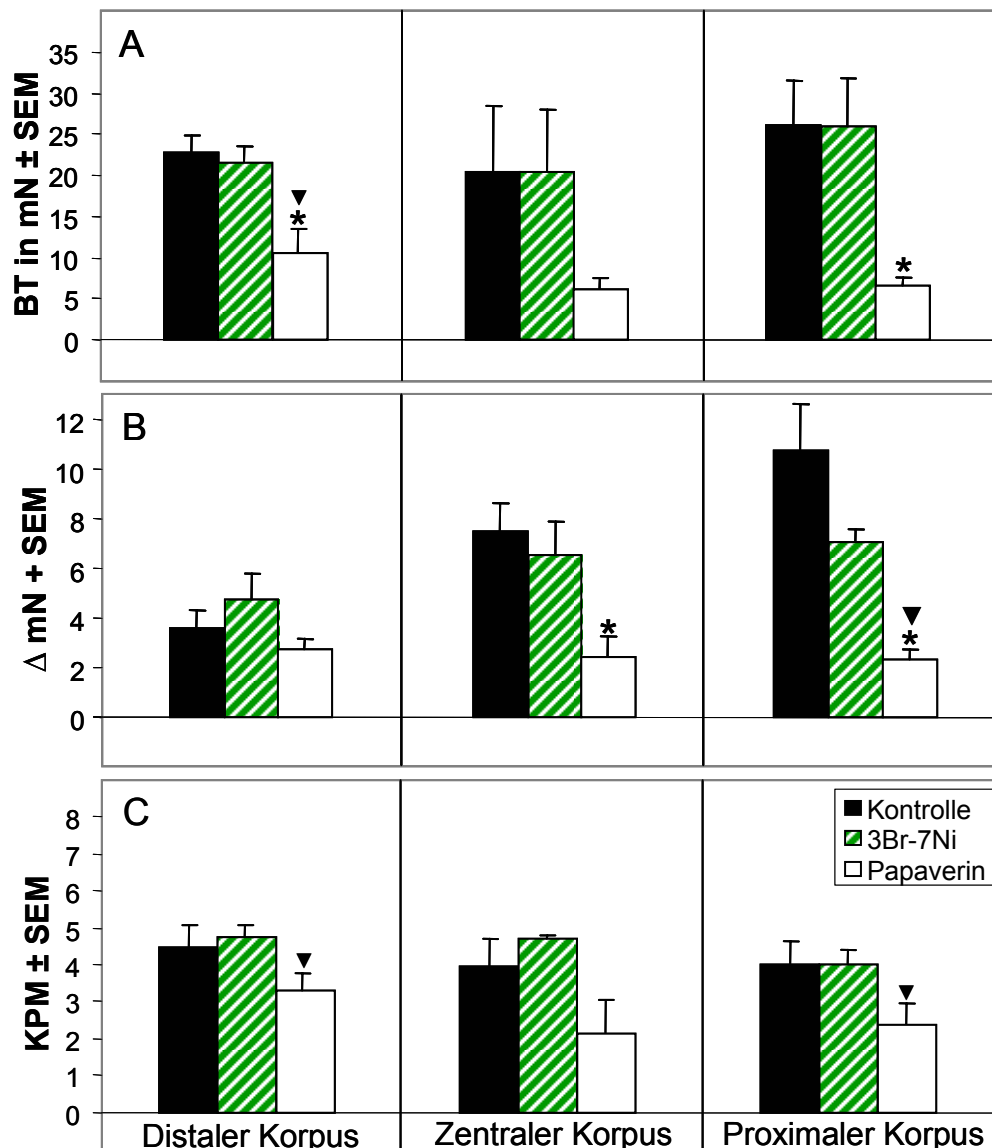


Abb. 34 Diese Diagramme zeigen die durchschnittlichen Werte der Eigenschaften des Tonus bei mukosatragendem Gewebe an. Die Wirkung der applizierten Pharmaka auf den Basistonus ist ebenfalls abzulesen. Die durchschnittlichen Spannungswerte für den **Basistonus (A)** wurden jeweils gegen Ende der jeweiligen Equilibrierungsphasen in einem Zeitraum von 300 Sekunden berechnet. Der Basistonus wird aus den durchschnittlichen Maxima und durchschnittlichen Minima in Millinewton berechnet und angegeben. In dem genannten Zeitrahmen wurden ebenfalls die **Amplituden (B)**, sowie die **Frequenz der phasischen Kontraktionen (C)** protokolliert. Die Kontrollwerte (schwarze Balken) wurden mit den Spannungswerten unter 3-Bromo-7-Nitroindazol (3Br7NI, 4 μ M, grüne Balken) und Papaverin (10 μ M, weiße Balken) verglichen. Die Stoffe wurden kumulativ eingesetzt. (mN \pm SEM; n=4; *:p \leq 0,05 zur Kontrolle; \blacktriangledown : p \leq 0,05 zum vorherigen Stoff; ungep. T-Test)

Die Amplituden der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 34 B)

Die maximale Amplitude des proximalen Korpus betrug 10,71 \pm 1,88 mN. Diese unterschied sich signifikant ($P=0,01$) von den Amplituden des distalen Korpus, die mit 3,57 \pm 0,8 mN im Vergleich mit den anderen Muskelstreifen am kleinsten war. Im zentralen Korpus wurden maximale Amplituden von 7,05 \pm 0,58 mN gemessen. Die Applikation von 3-Bromo-7-Nitroindazol bewirkte keine signifikante Veränderung der Amplituden. Papaverin bewirkte

eine Verringerung der Kontraktionsamplituden im Vergleich zu den Kontrollwerten, wobei die maximalen Amplituden des zentralen und des proximalen Korpus signifikant gesenkt wurden. Im Vergleich mit den Werten nach 3Br7NI-Applikation wurden nur die Kontraktionsamplituden des proximalen Korpus Papaverin gesenkt ($P=0,01$).

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen im Versuchsverlauf (Abb. 34 C)

Die Frequenz der phasischen Kontraktionen unterschied sich in den drei Regionen des Korpus nicht voneinander und lag bei 4 Kontraktionen pro Minute (KPM). 3-Bromo-7-Nitroindazol hatte keine Wirkung auf die Frequenz. Papaverin reduzierte die Frequenz im distalen ($P=0,04$) und im proximalen Korpus ($P=0,01$).

3.3.4 Dauer der Dehnungsreize

Aufgrund der festen Bewegungsgeschwindigkeit des Stimulators und der unterschiedlichen Dehnungskräfte, die bei den fünf Stimulationen erreicht werden sollten, ergaben sich auch unterschiedliche Daten bezüglich der gesamten Stimulationsdauer. Die drei Messwerte können aus den folgenden Diagrammen abgelesen werden (Abb. 35).

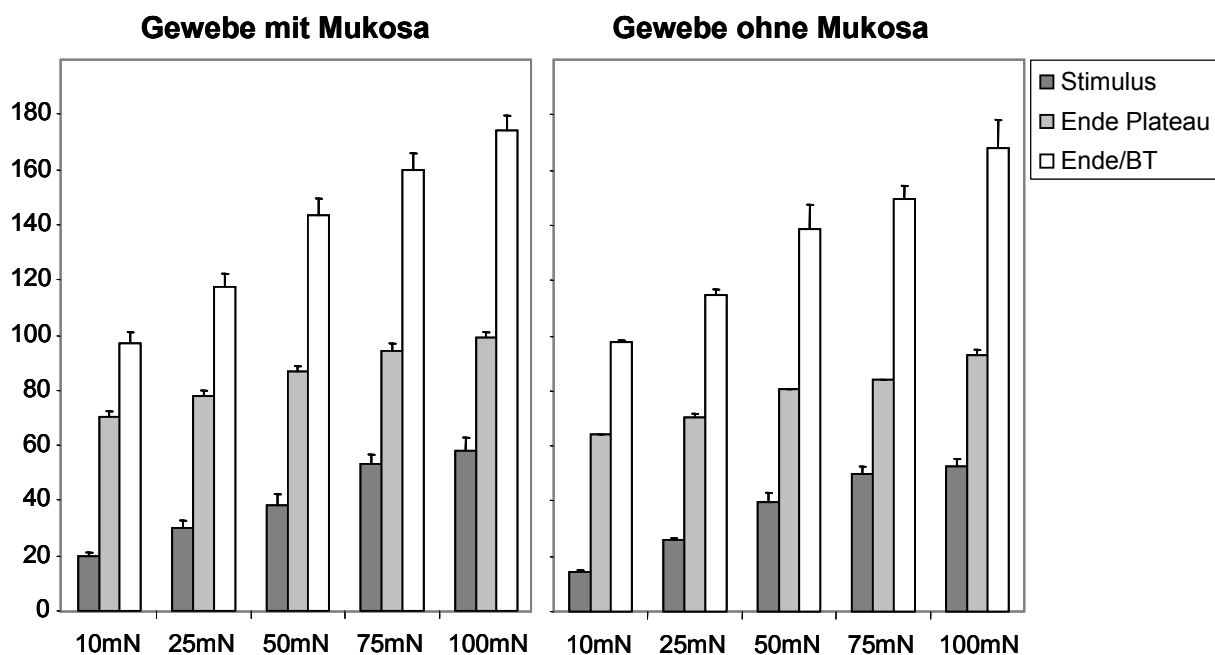


Abb. 35 In dieser Abbildung sind die Zeiträume dargestellt, die während des Stimulationsvorganges ablesbar waren. Die dunklen Balken geben die Zeit bis zum Erreichen des Zielstimulus an (siehe x-Achse). Die hellen Balken geben die Dauer bis zum Ende des Messplateaus an. Die weißen Balken zeigen die Dauer bis zum Wiedererreichen des Basistonus, nach Herabfahren des Stimulators an.

3.3.5 Wirkung von Papaverin in den Versuchsreihen mit Dehnungsstimulation

Papaverin führte zu einer signifikanten Absenkung der Basisspannung des Gewebes. Zudem wurde die Reaktionsfähigkeit des Gewebes auf Stimulationen stark eingeschränkt. Dieses ist unter anderem in den folgenden Abbildungen zu sehen.

Wirkung von Papaverin auf die maximale dehnungsinduzierte Amplitude

In den Versuchen, in denen die Mukosa auf dem Gewebe verblieben war, senkte Papaverin die Amplituden aller Antworten in allen Regionen signifikant. Proximal und distal nahmen die Antworten durch Papaverin im Schnitt um 88,5% ab. Im zentralen Korpus waren es durchschnittlich 67% (s. Abb. 36). Wurde die Mukosa vor den Versuchen entfernt, war dieser Effekt schwächer ausgeprägt. Proximal wurden die dehnungsinduzierten Amplituden gesenkt (94%), zentral und distal jedoch war dies nicht der Fall. Bei Vergleichen der Messergebnisse im zentralen Korpus ergaben sich signifikante Abnahmen nur nach 10, bzw. 100mN Dehnung. Die Antworten im distalen Korpus wurden nach 10, 25 und 75 mN Dehnung signifikant gesenkt. Die unter Papaverin beobachteten dehnungsinduzierten Tonuserhöhungen sind sehr wahrscheinlich auf passive Eigenschaften der Muskulatur zurückzuführen (s. Abb. 37 und Abb. 38).

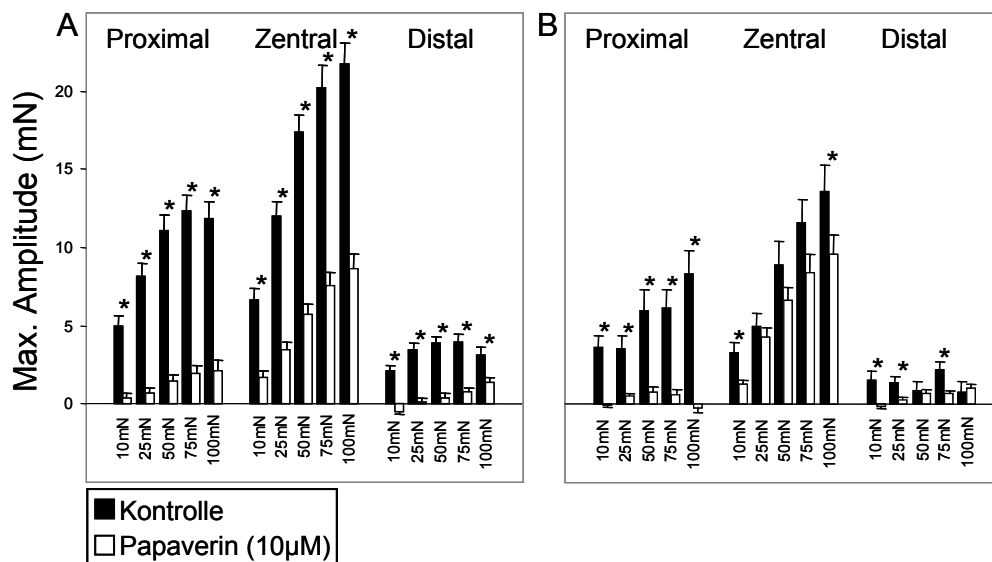


Abb. 36 Das Diagramm zeigt die maximalen, dehnungsinduzierten Amplituden unter Kontrollbedingungen und Papaverin (10µM). Die Säulen geben die Amplituden für die Kontrollen (schwarz) und die, unter Papaverin gemessenen Werte (weis) in Milli-Newton (mN) für die drei abgeleiteten Muskelstreifen (proximal, zentral, distal) an. Im linken Bild (A) sind die Antworten mit Mukosa, im rechten Bild (B) ohne Mukosa. (A: n=42; B: n=20; *:p≤0,05, ungep. t-Test) Daten befinden sich im Anhang (Abb. A11)

Die folgenden Abbildungen zeigen die dehnungsinduzierten Antworten unter Papaverin. Die Kurven entsprechen dem Durchschnitt aller Versuche. Die unter Papaverin auftretenden Tonuserhöhungen sind passive Reaktionen der gedehnten Muskulatur und daher als „mechanische Artefakte“ zu werten. Um normierte Kurven zu erhalten, die ausschließlich die aktive Antwort des Muskels widerspiegeln wurden die in Papaverin auftretenden Tonusänderungen mit denen unter Kontrollbedingungen verrechnet.

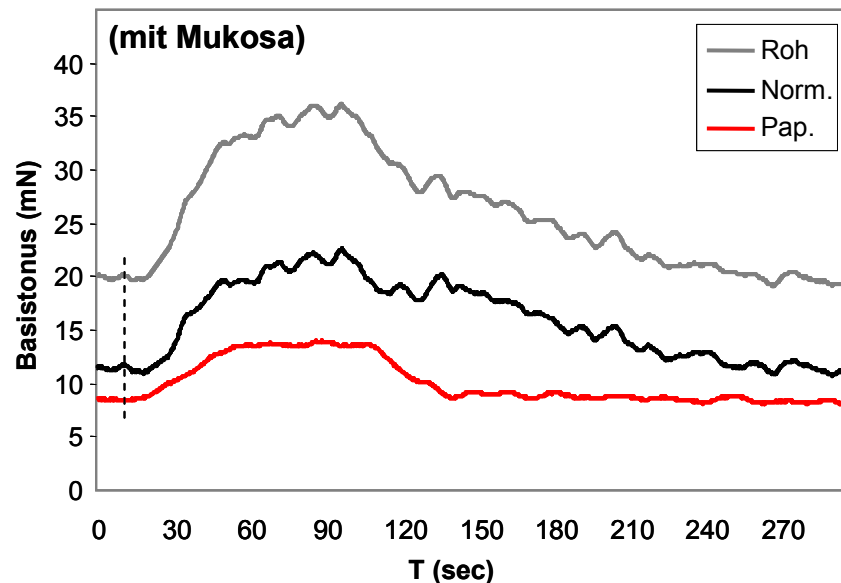


Abb. 37 Dieses Kurvendiagramm zeigt den durchschnittlichen Verlauf des Tonus des zentralen, mukosatragenden Korpus nach Stimulation mit 50 mN Kraft über einen Zeitraum von 300 Sekunden. Grundlage für diese Kurven sind die Daten von den 42 Versuchen, in denen die Mukosa auf dem Gewebe belassen wurde. Zu sehen sind die Kurven für die Rohdaten (graue Kurve), die normierten Daten (schwarze Kurve) und die Daten, die unter Papaverin gemessen wurden (rote Kurve). Die gestrichelte Linie gibt den Zeitpunkt des Dehnungsbeginns an. Die Y-Achse zeigt den Tonus in Milli-Newton (mN), die X-Achse zeigt die Zeit in Sekunden (t). (n=42)

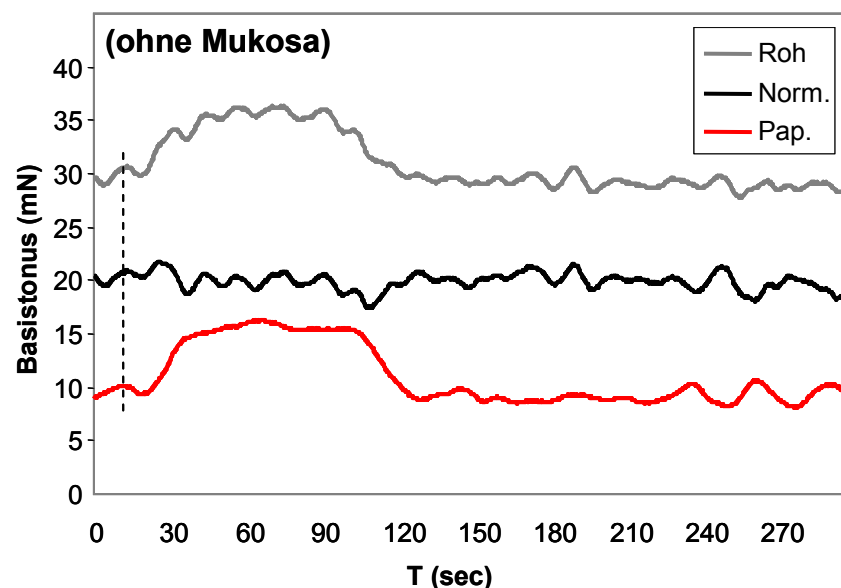


Abb. 38 Dieses Kurvendiagramm zeigt den durchschnittlichen Verlauf des Tonus des zentralen, mukosafreien Korpus nach Stimulation mit 50 mN Kraft über einen Zeitraum von 300 Sekunden. Grundlage für die se Kurven sind die Daten von den 20 Versuchen, in denen die Mukosa vom Gewebe entfernt wurde. Zu sehen sind die Kurven für die Rohdaten (graue Kurve), die normierten Daten (schwarze Kurve) und die Daten, die unter Papaverin gemessen wurden (rote Kurve). Die gestrichelte Linie gibt den Zeitpunkt des Dehnungsbeginns an. Die Y-Achse zeigt den Tonus in Milli-Newton (mN), die X-Achse zeigt die Zeit in Sekunden (t). (n=20)

Kurvenverläufe von dehnungsinduzierten Tonusänderungen bei mukosatragendem Gewebe

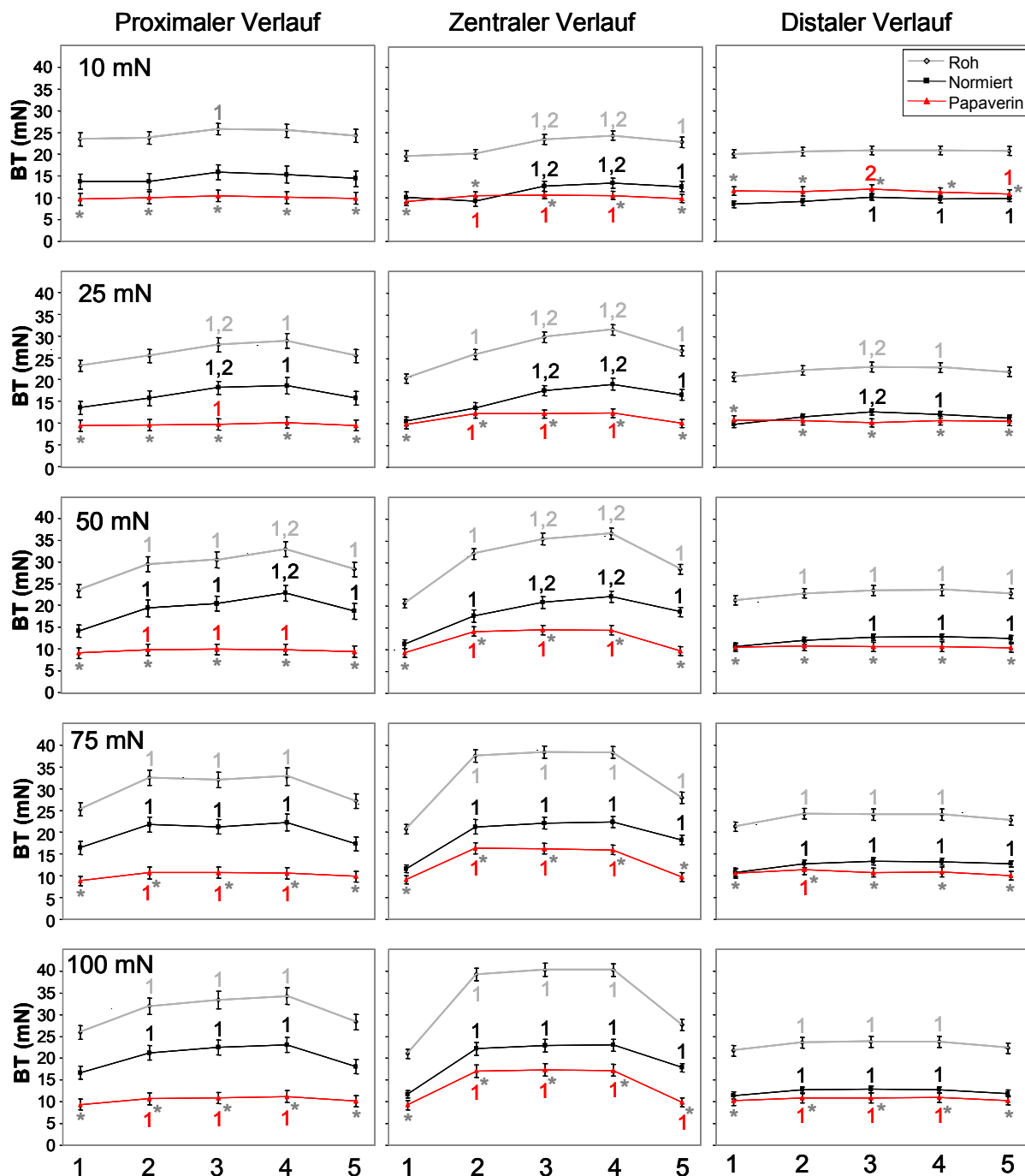


Abb. 39 Die Abbildungen zeigen schematisierte Verlaufskurven der dehnungsinduzierten Antworten. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) nach Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf

definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des **Dehnungsbeginns (1)**, den Tonus zum **Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2)**, den Tonus zum **Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3)**, Den Tonus zum **Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4)** und den Tonus zum **Zeitpunkt der Entdehnung (5)**. Während die Punkte 1,2+4-5 zu festgelegten Zeitpunkten aus den Datensätzen entnommen sind, legt die maximale Amplitude selbst den Zeitpunkt fest und ist nicht durch phasische Wellen beeinflusst. Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die Kontrolldaten im Rohzustand (grau), für die Kontrolldaten in normiertem Zustand (schwarz) und den Verlauf unter Papaverineinfluss (rot) an. Den Kurven liegen die Daten aus allen Versuchen zu Grunde, in denen das Gewebe Mukosa trug und in denen Papaverin eingesetzt wurde. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Kontrollen. Untersucht wurde, ob sich die Kontrolldaten signifikant von den Papaverindaten unterscheiden (*) und ob der Tonus im Verlauf signifikante Veränderungen aufwies. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1-2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=42, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; p≤0,05)

Wie aus den Abbildungen (Abb. 39) ersichtlich ist, lag der Muskeltonus unter Papaverineinfluss signifikant niedriger als der Tonus unter Kontrollbedingungen. Während der Dehnung zeigte sich in allen Regionen unter Kontrollbedingungen ein signifikanter Tonusanstieg. Proximal und distal des Dehnungsstimulus war ab 50 mN ein signifikanter Anstieg zu registrieren. Am Ort der Dehnung, d.h. im zentralen Korpus, war dieser Anstieg bereits bei 25mN signifikant. Zum Zeitpunkt der maximalen Kontraktionsamplituden war der Tonus in fast allen Fällen signifikant gegenüber dem Basistonus (Punkt „1“) erhöht. Der Tonus blieb während der gesamten Zeit der aufrechterhaltenen Dehnung auf einem hohen Niveau und war signifikant höher als der Basistonus.

Kurvenverläufe von dehnungsinduzierten Tonusänderungen bei Gewebe ohne Mukosa

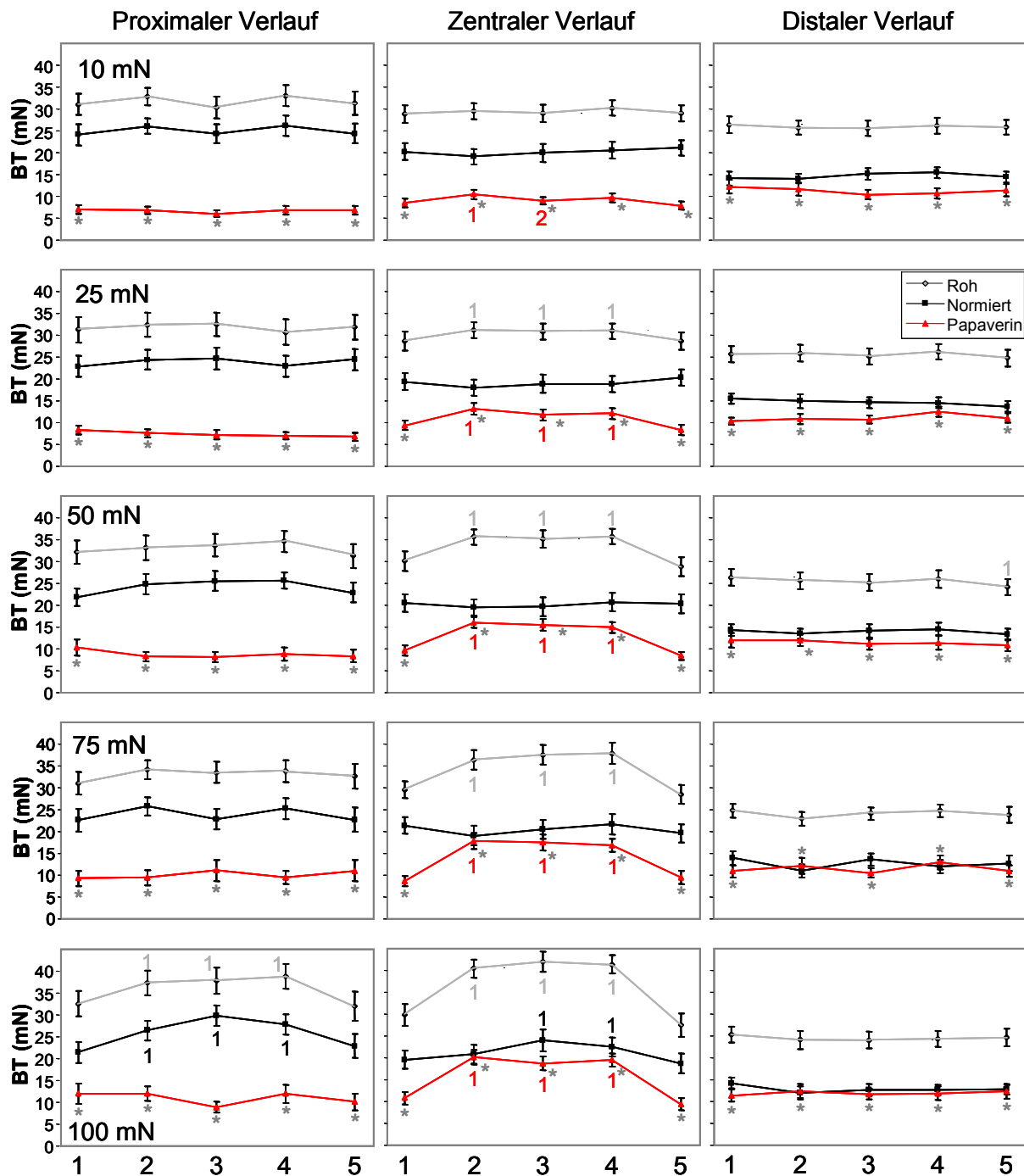


Abb. 40 Die Abbildungen zeigen schematisierte Verlaufskurven der dehnungsinduzierten Antworten bei mukosafreiem Gewebe. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) nach Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum **Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1)**, den Tonus zum **Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2)**, den Tonus zum **Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3)**, den Tonus zum **Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4)** und den Tonus zum **Zeitpunkt der Entdehnung (5)**. Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die Kontrolldaten im Rohzustand (grau), für die Kontrolldaten in normiertem Zustand (schwarz) und den Verlauf unter Papaverineinfluss (rot) an. Den Kurven liegen die Daten aus allen Versuchen zu Grunde, in denen das Gewebe Mukosa trug und in denen Papaverin eingesetzt wurde. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Kontrollen. Untersucht wurde, ob sich die Kontrolldaten signifikant von den Papaverindaten unterschieden (*) und ob der Tonus im Verlauf signifikante Veränderungen aufwies. Dazu wurden

die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1-2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=42, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05)

Aus den Abbildungen (s. Abb. 40) ist ein deutlicher, Tonus hemmender Effekt durch Papaverin zu erkennen. In allen drei Messbereichen (distal, zentral, proximal) und an allen 5 Messpunkten (s. Legende) waren die Tonuswerte signifikant gegenüber den Kontrollwerten gesenkt.

Unter Papaverineinfluss konnten im zentralen Messbereich des Gewebes schon ab einer Dehnung mit 25 mN Tonusanstiege während der Dehnungsstimulation nachgewiesen werden. Vorausgesetzt, dass Papaverin sämtliche Muskelkontraktionen hemmt, kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um mechanische Artefakte handelt. Distal und proximal sind keine Tonusänderungen unter Papaverin zu messen (s. Abb. 40).

Einfluss der Mukosa auf die maximalen Amplituden bei, mit Papaverin behandeltem Gewebe

An allen drei Regionen induzierten Dehnungen, ab Stimulationskräften von 25 mN, niedrigere maximale Amplituden, wenn dem Gewebe vor Versuchsbeginn die Mukosa entfernt worden war (s. Abb. 41).

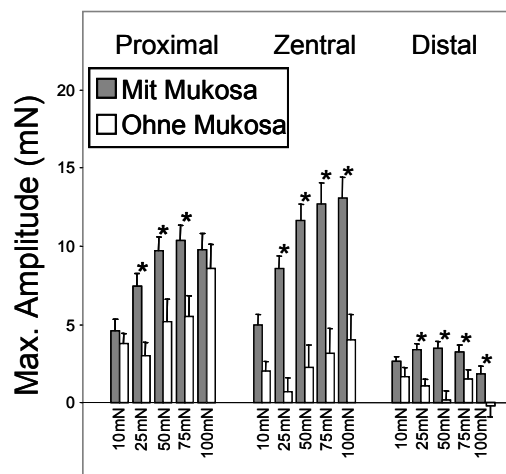


Abb. 41 Das Diagramm zeigt die normierten Kontrolldaten der maximalen Amplituden aus allen Versuchen in denen Papaverin eingesetzt wurde. Die Papaverindaten sind von allen Einzelwerten abgezogen worden. Die Säulendiagramme sind nach abgeleiteter Region (proximal, zentral, distal) und Stimulationskraft (10-100 mN) sortiert. Die Werte sind in Milli-Newton (mN) angegeben. (n=42 mit Mukosa; n=20 ohne Mukosa; ungepaarter t-Test; *: P≤0,05)

Vergleich der proximalen und distalen Antworten

Gewebe mit Mukosa:

Nach der Normierung der Daten wurde ein Vergleich zwischen den Amplituden, die vom proximalen, zentralen und distalen Korpus abgeleitet worden waren, durchgeführt. Dabei

ergab sich, dass die proximalen, sowie die zentralen Antworten signifikant größer waren als die dehnungsinduzierten Antworten im distalen Korpus. Die Antworten im proximalen und zentralen Korpus waren vergleichbar, mit Ausnahme der signifikant höheren Antwort im zentralen Korpus bei 100mN (Abb. 41 und Tab. 7).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	Ja	Ja	Nein
25mN	Ja	Ja	Nein
50mN	Ja	Ja	Nein
75mN	Ja	Ja	Nein
100mN	Ja	Ja	Ja

Tab. 7 Die Tabelle gibt Unterschiede der maximalen Amplituden zwischen den Regionen in mukosatragendem Gewebe an. (n=42 mit Mukosa; ungep. t-Test $P \leq 0,05$)

Gewebe ohne Mukosa:

Ein Vergleich der dehnungsinduzierten Antworten bei mukosafreiem Gewebe ergab, dass nach Dehnung des zentralen Korpus die Antworten des proximalen Korpus durchgehend größer waren, als die Antworten des distalen Korpus. Der Vergleich zwischen zentralem und proximalem Korpus ergab signifikante Unterschiede bei 10, 50 und 100 mN Dehnung. Die proximalen Antworten wiesen größere Amplituden auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen distalem und zentralem Korpus war nur nach 100 mN Dehnung nachweisbar. Hier war die zentral abgeleitete Kontraktion stärker (Abb. 41 und Tab. 8).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	Nein	Ja	Ja
25mN	Nein	Ja	Nein
50mN	Nein	Ja	Ja
75mN	Nein	Ja	Nein
100mN	Ja	Ja	Ja

Tab. 8 Die Tabelle gibt Unterschiede der maximalen Amplituden zwischen den Regionen in mukosafreiem Gewebe an. (n=20 ohne Mukosa; ungep. t-Test $P \leq 0,05$)

Dehnungsdauer unter Papaverineinfluss

Den folgenden Datentabellen und Säulendiagrammen liegen alle Daten aus den Versuchen zu Grunde in denen Papaverin eingesetzt worden war. Die Werte geben die Zeiten an, die benötigt worden waren, um die gewünschte Zielspannung am Gewebe zu erreichen (s. Abb. 42 und Tab. 9). Papaverin (10 μ M) führte zu einer signifikanten Verlangsamung.

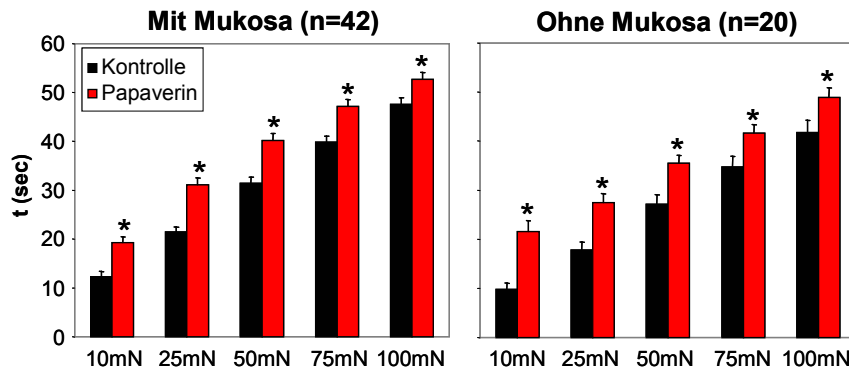


Abb. 42 Die Diagramme zeigen die Dehnungsdauer bis zur Zielspannung unter Kontrollbedingungen (schwarze Balken) und unter Papaverinwirkung (rote Balken). Im linken Diagramm sind die Daten für alle Versuche, in denen die Mukosa auf dem Gewebe belassen wurde, aufgezeichnet. Im rechten Diagramm sind alle Daten für die Versuche zusammengefasst, in denen die Mukosa vom Gewebe entfernt worden war. Es wurden für die Säulenpaare jeweils Signifikanztests durchgeführt. (MW± SEM; *:P≤0,05, ungep. t-Test).

	Mit Mukosa n=42		Ohne Mukosa n=20	
	Kontrolle	Papaverin	Kontrolle	Papaverin
10mN	12,34±0,99	19,88±1,17 *	9,75±1,35	21,55±2,15 *
25mN	21,50±1,03	31,28±1,41 *	17,82±1,69	27,45±1,81 *
50mN	31,49±1,16	40,65±1,26 *	27,18±1,98	35,49±1,74 *
75mN	39,85±1,28	47,14±1,31 *	34,77±2,25	41,55±1,78 *
100mN	47,59±1,37	52,91±1,38 *	41,79±2,41	48,85±2,05 *

Tab. 9 Werte zu Abb. 42. Angabe der Dehnungsdauer bis zur Zielspannung in Sekunden (MW± SEM; *:P≤0,05, ungep. t-Test)

3.3.6 Dehnungsinduzierte Antworten im Magenkorpus (D1-D8)

Versuchsreihe D₁: Untersuchung des nervalen Einflusses auf dehnungsinduzierte Antworten

In dieser Versuchsreihe wurde TTX (0,5µM), Nifedipin (1µM) und Papaverin (10µM) kumulativ appliziert. Der zentrale Korpus in mukosatragenden Geweben wurde gedehnt.

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

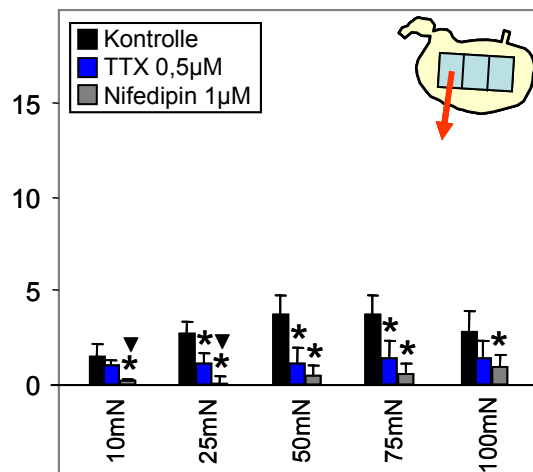


Abb. 43 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Tetrodotoxin (blaue Balken) wurde in einer Konzentration von 0,5µM, Nifedipin (graue Balken) in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. **Bild A** zeigt die Rohdaten der Amplituden für die fünf Stimulationen. **Bild B** zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: p<0,05 gegen Kontrolle; ▼: P<0,05 gegen das vorherige Pharmakon). Daten befinden sich im Anhang (Abb. A21)

Die Dehnung des zentralen Korpus induzierten im distalen Korpus kontraktile Antworten mit relativ geringer Amplitude (Abb. 43). TTX reduzierte die dehnungsinduzierten Antworten des distalen Korpus nach Stimuli zwischen 25 mN und 50 mN signifikant. Die nachfolgende Applikation von Nifedipin führte zu einer weiteren Absenkung der dehnungsinduzierten Amplituden, die jedoch nur bei geringer Dehnung signifikant waren. Papaverin führte zu keiner weiteren Reduzierung der Antworten.

Die Werte wurden durch die Normierung, also nach Abzug der Papaverindaten etwas reduziert. Das Verhältnis der unter TTX gemessenen Werte zur Kontrolle änderte sich durch die Normierung. Die Antworten nach Stimulation mit Werten zwischen 25 und 100 mN waren im Verhältnis zur Kontrolle hier signifikant gesenkt. Es ergab sich für die Wirkung von Nifedipin, dass sich die Antwort nach Stimulation mit 10 mN Kraft nicht mehr signifikant von der Kontrolle unterschied, aber dafür alle anderen Werte signifikant niedrigere Antworten

induzierten. Die weitergehende signifikante Reduzierung der Werte durch Nifedipin im Vergleich zu den unter TTX-Einfluss ermittelten Werten blieb auf die niedrigen Stimuli mit 10, bzw. 25 mN beschränkt.

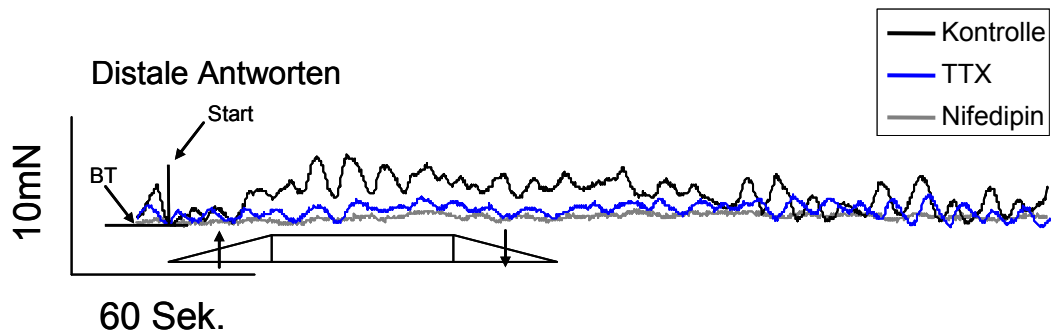


Abb. 44 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D₁ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=12). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter TTX-Einfluss (blaue Kurve) und die Antworten unter Nifedipineinfluss (graue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

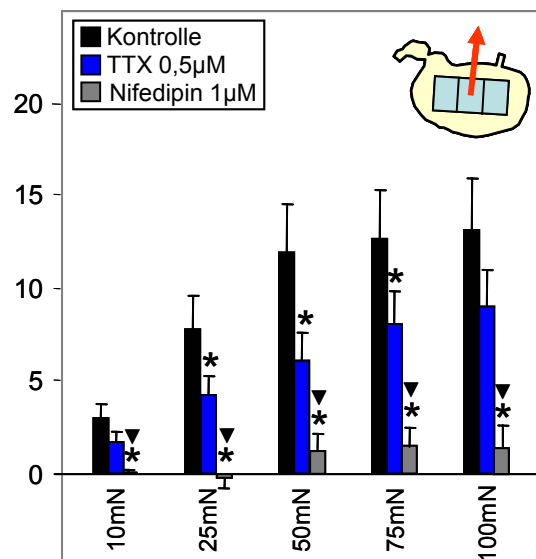


Abb. 45 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Tetrodotoxin (blaue Balken) wurde in einer Konzentration von 0,5µM, Nifedipin (graue Balken) in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P<0,05 gegen Kontrolle; ▼: p<0,05 gegen das vorherige Pharmakon). Daten befinden sich im Anhang (Abb. A22)

Die Dehnung des zentralen Korpus führte zu einer kontraktiven Antwort des zentralen Korpus, die stärker war als die im distalen Korpus (s. Abb. 45). TTX senkte deren Amplitude bei allen Dehnungsintensitäten. Nifedipin bewirkte eine weitere signifikante Abnahme der dehnungsinduzierten Kontraktion.

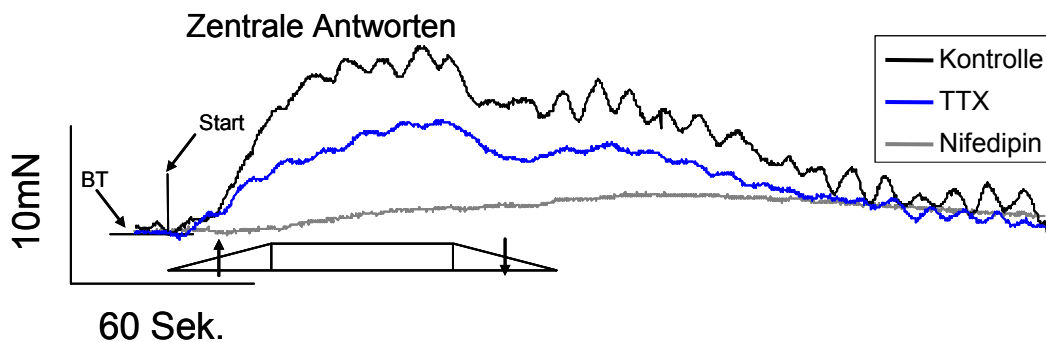


Abb. 46 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D₁ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=12). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter TTX-Einfluss (blaue Kurve) und die Antworten unter Nifedipineinfluss (graue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

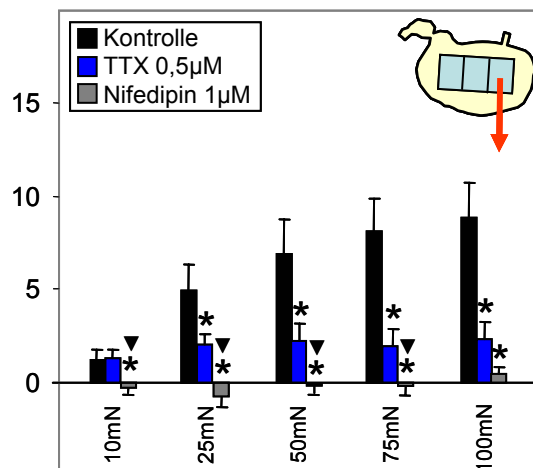


Abb. 47 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Tetrodotoxin (blaue Balken) wurde in einer Konzentration von 0,5µM, Nifedipin (graue Balken) in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P<0,05 gegen Kontrolle; ▼: p<0,05 gegen das vorherige Pharmakon). Daten befinden sich im Anhang (Abb. A23)

Auch die Antworten des proximalen Muskelstreifens waren nach Dehnung des zentralen Korpus kontraktile. TTX hatte keine Wirkung auf die Antworten nach 10mN Dehnung, bewirkte aber einen signifikanten Rückgang der Tonussteigerungen bei 25-100mN. Nifedipin bewirkte eine zusätzliche Reduzierung nur bei 10 und 25mN Dehnung (s. Abb. 47).

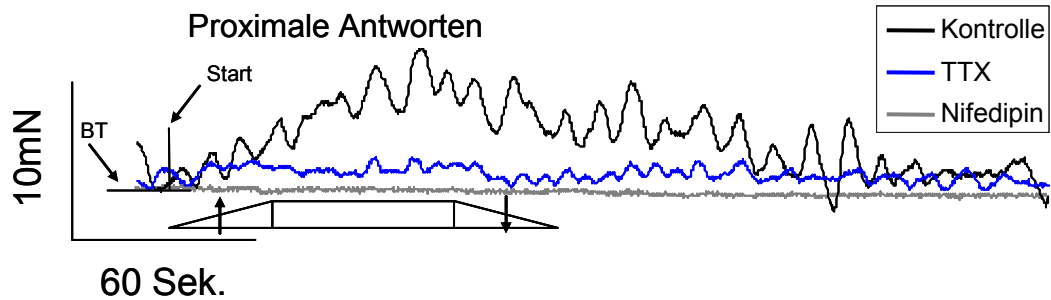


Abb. 48 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten proximalen Antworten aus Versuchsreihe D₁ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=12). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter TTX-Einfluss (blaue Kurve) und die Antworten unter Nifedipineinfluss (graue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Unterschiede zwischen den Antwortmustern der drei Korpusregionen

Unter Kontrollbedingungen unterschieden sich die Antworten des zentralen Korpus nicht signifikant von denen des proximalen Korpus. Sie waren jedoch für 25-100mN Dehnung signifikant größer als die des distalen Korpus. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Antworten des distalen und proximalen Korpus lag allein beim Vergleich der Antworten bei Stimulationen mit Werten von 75 bzw. 100mN (s. Tab. 10).

Stimulus	Distal<->Zentral	Distal<->Proximal	Zentral<->Proximal
10 mN	0,18	0,72	0,09
25mN	0,02	0,15	0,25
50mN	0,007	0,15	0,13
75mN	0,005	0,04	0,18
100mN	0,003	0,01	0,23

Tab. 10 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der normierten Daten ergeben (s. Abb. 43-47). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=12, ungepaarter t-Test)

Tonusverläufe in Versuchsreihe D₁ (Abb. 49)

Zu Beginn der zentralen Dehnungsstimulation lag der durchschnittliche Tonus im proximalen Korpus bei etwa 15 bis 17 mN. Unter Kontrollbedingungen stieg der Tonus bei Stimulationsstärken von 50 mN (~23 mN) und 100 mN (~25,6 mN) bis zum Ende des Stimulationsplateaus signifikant an. Bei Stimulation mit 75 mN Kraft stieg der Tonus schon bei Erreichen des Stimulusziels signifikant an (~20 mN) und verblieb auch bei Erreichen der maximalen Antwortamplitude (~22 mN) signifikant über dem Basistonus.

Nach Applikation von TTX stellte sich ein Basistonus von ca. 17 bis 20 mN ein. Im Verlauf des Tonus waren keine signifikanten Veränderungen feststellbar. Im Vergleich mit den Kontrolldaten gab es aber keine deutlichen Unterschiede.

Der Basistonus im proximalen Korpus lag unter Nifedipineinfluss nur noch zwischen 8 und 13 mN. Im Vergleich mit den Kontrolldaten lag der Tonus zu fast allen Messpunkten signifikant niedriger. Ausnahmen waren bei Stimulationen mit 10 mN Kraft zu sehen. Der Basistonus, der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude und der Tonus zum Ende der Messphase waren nicht signifikant niedriger. Im Vergleich mit den TTX-Daten waren die Nifedipinwerte jedoch alle signifikant niedriger. Im zentralen Korpus konnte ein durchschnittlicher Basistonus von 13 bis 16 mN gemessen werden. Durch die Dehnung kam es dazu, dass zum Zeitpunkt des Erreichens der Stimuli zwischen 50 und 100 mN der Tonus signifikant gesteigert war. Es kam zu einer weiteren signifikanten Erhöhung des Tonus bis zum Zeitpunkt der maximalen Amplituden nach allen Stimulationskräften.

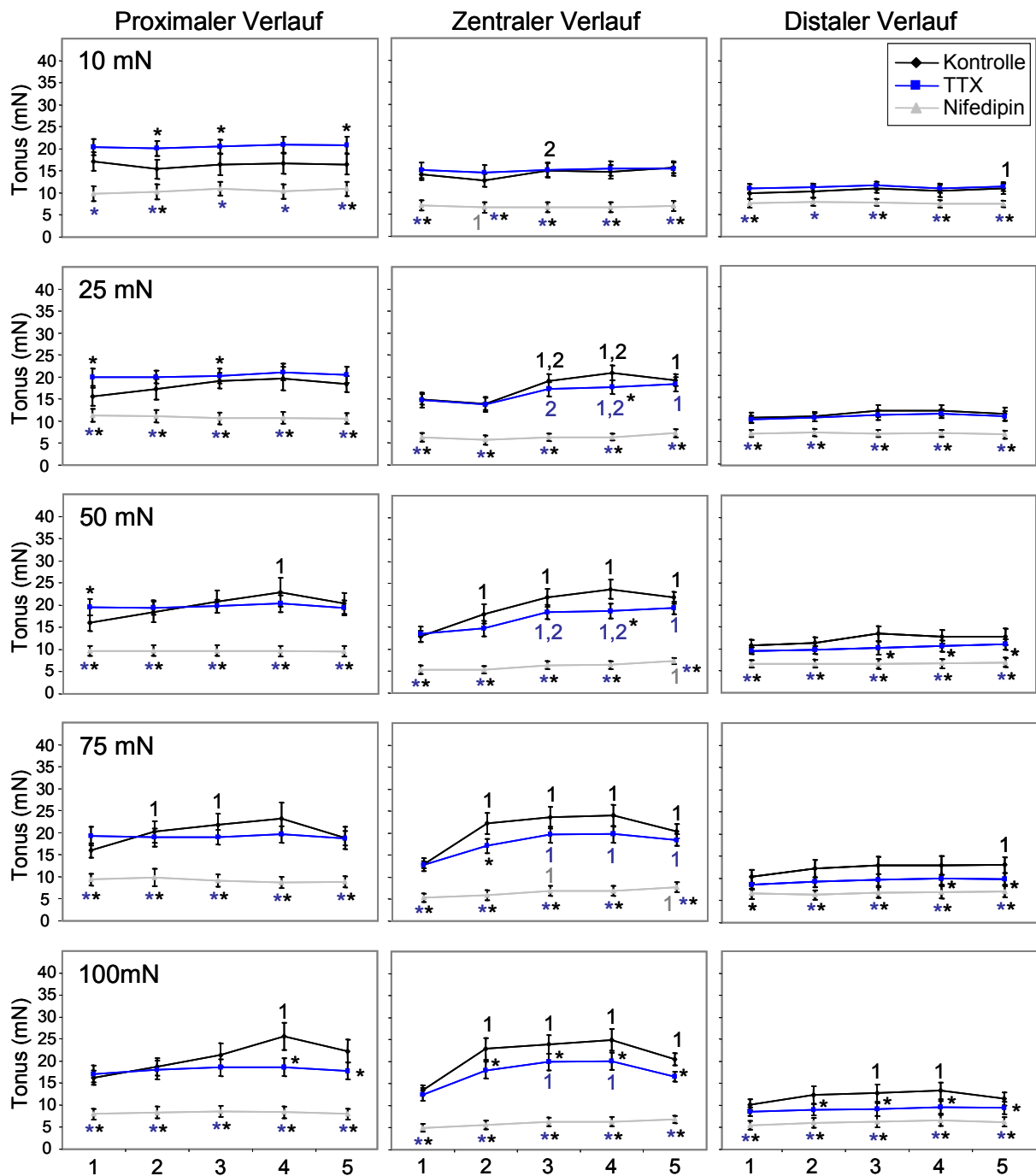


Abb. 49 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₁. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die TTX-Daten (0,5 µM) blau und die Nifedipindaten (1 µM) grau dargestellt. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=12, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak) Daten im Anhang (Tab. A 93)

Zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich alle Werte entweder zu Punkt 1 und, oder Punkt 2 signifikant. Dieser Effekt galt auch für den Tonus zum Ende des Stimulationsplateaus, wobei dieses nicht für die Untersuchung mit einem Stimulus von 10 mN galt. Der Tonus war nach Stimulationen zwischen 25 und 100 mN zum Zeitpunkt der Entdehnung noch nicht wieder am Startwert angelangt, er war im Verhältnis zum Startwert noch signifikant erhöht.

Unter TTX-Einfluss lag der Basistonus auf der Höhe der Kontrollkurven zwischen 13 und 15 mN. Im zentralen Korpus senkte TTX den Tonus im Vergleich zur Kontrolle während einzelner Messpunkte signifikant. So lag der Tonus während der Stimulation mit 75 mN und 100 mN zum Zeitpunkt des Stimulus (Punkt 2) und während der Stimulation mit 25, 50 und 100 mN zum Ende des Messplateaus (Punkt 4) signifikant niedriger.

Während des Verlaufes konnte man erkennen, dass die Tonus' nach Stimulationen mit 50 bis 100 mN Kraft zum Zeitpunkt der maximalen Amplituden signifikant im Vergleich zu den Basistonus' (Punkt 1) erhöht waren. Die Tonus' nach Stimulationen mit 25 und 50 mN lag zu diesem Zeitpunkt auch signifikant höher, als zum Zeitpunkt des Stimulusziels (Punkt 2). Der Tonus war nach Stimulationen zwischen 25 und 75 mN zum Zeitpunkt der Entdehnung noch nicht wieder am Startwert angelangt, er war im Verhältnis zum Startwert noch signifikant erhöht. Unter Nifedipineinfluss lag der Basistonus bei ungefähr 5 bis 7 mN. Damit lag er zu allen Zeitpunkten signifikant niedriger als die entsprechenden Kontroll-, und TTX-Werte. Während des Stimulus mit 10 mN Kraft konnte man erkennen dass der Tonus unter Nifedipin signifikant abgesenkt war. Die meisten Punkte waren aber nicht gegenüber dem Basistonuswert signifikant verändert. Ausnahmen bildeten die Tonus' der Entdehnungszeitpunkte nach Dehnung mit 50 und 75 mN Kraft. Diese Punkte waren genauso signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht, wie der Wert zum Zeitpunkt der Maximalen Amplitude nach Dehnung mit 75 mN Kraft. Distal lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen bei 10 bis 11 mN. Erst nach der Dehnungsstimulation mit 100 mN Kraft war eine signifikante Erhöhung des Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude im Vergleich mit dem Basistonus zu ermitteln. Auch zum Zeitpunkt des Endes der Messphase (Punkt 4) war der Tonus noch signifikant gesteigert. Nach einem Stimulus mit 10 und 75 mN Kraft war der Tonus zum Ende der Entdehnung (Punkt 5) noch signifikant höher als der Basistonus. Der Basistonus unter TTX-Einfluss lag anfangs wie unter Kontrollbedingungen zwischen 9 und 11 mN, sank aber während der Stimulationen mit 50 bis 100mN stellenweise signifikant unter den Kontrolltonus ab. Während der Dehnungsstimulation mit 50 mN Kraft lag der Tonus vom Zeitpunkt der maximalen Amplitude bis zum Ende der Entdehnung unter den Kontrollwerten. Während der Stimulation mit 75 mN unterschieden sich TTX- und Kontrolltonus zu den Zeiten des Plateauendes und der Entdehnung. Wenn das Gewebe mit 100 mN Kraft gedehnt worden war unterschied sich der Tonus schon ab dem Erreichen der gewünschten Dehnungskraft (Punkt 2) signifikant.

Der Verlauf der Kurven veränderte sich unter TTX nicht. Unter Nifedipineinfluss verlief der Tonus sehr geradlinig. Zu fast allen Zeitpunkten lag der Tonus signifikant unter den Kontroll- und TTX-Werten. Die Werte lagen zwischen 5 und 7 mN. Trotzdem konnte man nach Stimulation mit 10 und 75 mN erkennen, dass zum Ende der Stimulationen (Punkt 5) der Tonus noch nicht wieder auf den Basiswert abgesunken war. Die Werte waren signifikant erhöht. Während der Dehnung mit 100 mN Kraft konnte man erkennen, dass der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude und am Ende des Messplateaus signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht war.

Eigenschaften der Dehnungskurven in Versuchsreihe D₁

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (s. Abb. 50 und Abb. 51).

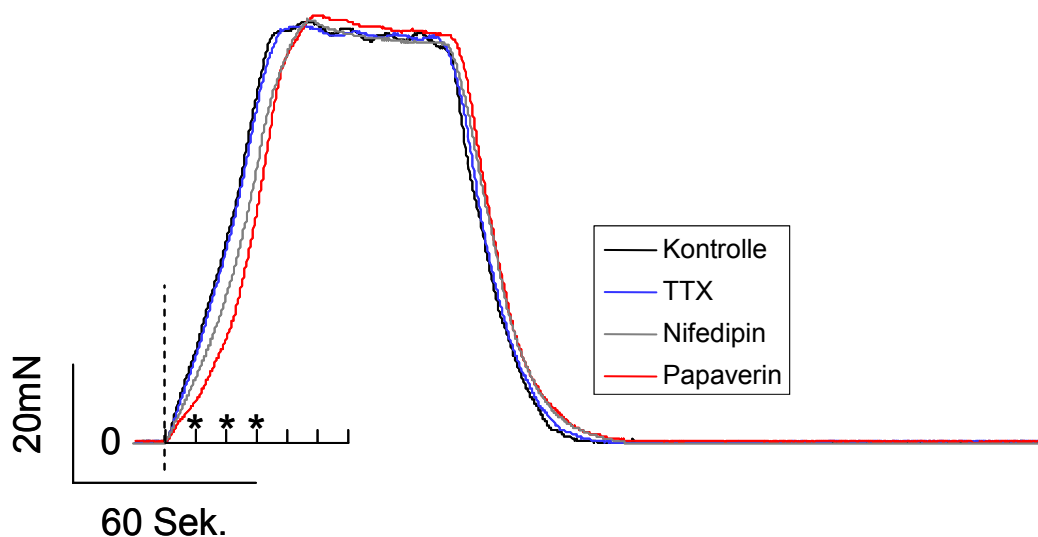


Abb. 50 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die TTX-Kurve blau, die Nifedipinkurve grau und die Papaverinkurve rot dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=12, *: P≤0,05; RM OW ANOVA)

Unter Kontrollbedingungen lagen die Dehnungszeiten zwischen ungefähr 10 Sekunden für eine Dehnung mit 10 mN Kraft und 42 Sekunden für eine Dehnung mit 100 mN Kraft. Dabei lagen die Dehnungsgeschwindigkeiten zwischen 1,5 und 2,3 mN/s. In dieser Versuchsreihe hatte TTX keine erkennbar signifikante Wirkung auf das lokal gedehnte Gewebe. Erst unter Einfluss von Nifedipin verlängerten sich die Zeiten der einzelnen Dehnungen. Im Vergleich zu den Kontrolldaten waren die Dehnungsdauern für Stimulationen mit 50 bis 100 mN signifikant verlängert. Im Vergleich mit den unter TTX-Einfluss gemessenen Daten war die

Dauer bei einer Stimulation mit 25 mN signifikant zusätzlich erhöht. Die Anstiegsgeschwindigkeiten nahmen gleichzeitig, bei Stimulationen zwischen 25 und 100 mN, signifikant im Vergleich zu Kontrolle und TTX-Daten ab.

Nach Applikation von Papaverin wurde die Dehnungsdauer aller Stimulationskräfte nochmals signifikant verlängert, auch im Vergleich zu den Nifedipindaten. Die Abstiegs-Geschwindigkeiten der Dehnungskurven waren unter Papaverin in allen fünf Fällen signifikant gegenüber den Kontroll- und TTX-Daten gesenkt. Auch gegenüber den Nifedipindaten sank die Geschwindigkeit der Dehnungskurven in den Versuchsteilen mit 25 bis 100 mN signifikant.

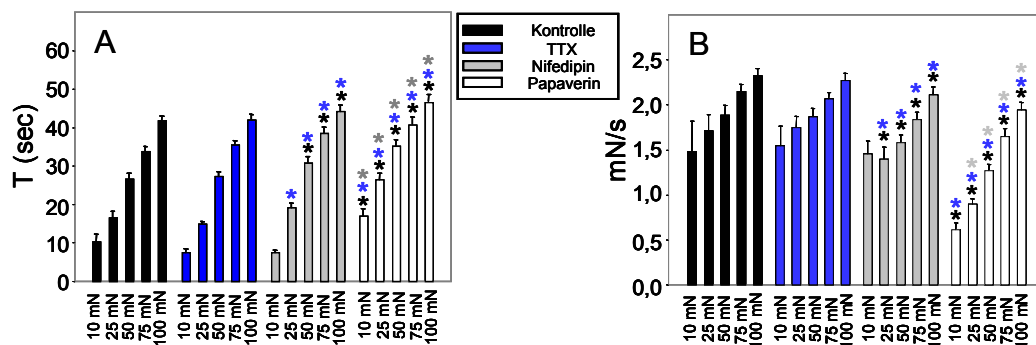


Abb. 51 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Dehnung. In **Bild A** (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In **Bild B** ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; $P \leq 0,05$). Daten im Anhang (Ab.. A25+A26)

Eigenschaften der Antwortkurven in Versuchsreihe D₁

Aus den folgenden Grafiken ist abzulesen, ob der Zeitpunkt der maximalen Amplitude innerhalb der 60-sekündigen Messphase einem festen Muster folgte, und wie groß die Steigungsgeschwindigkeiten der Antwortkurven vom Start der Dehnung bis zur maximalen Amplitude waren (s. Abb. 52).

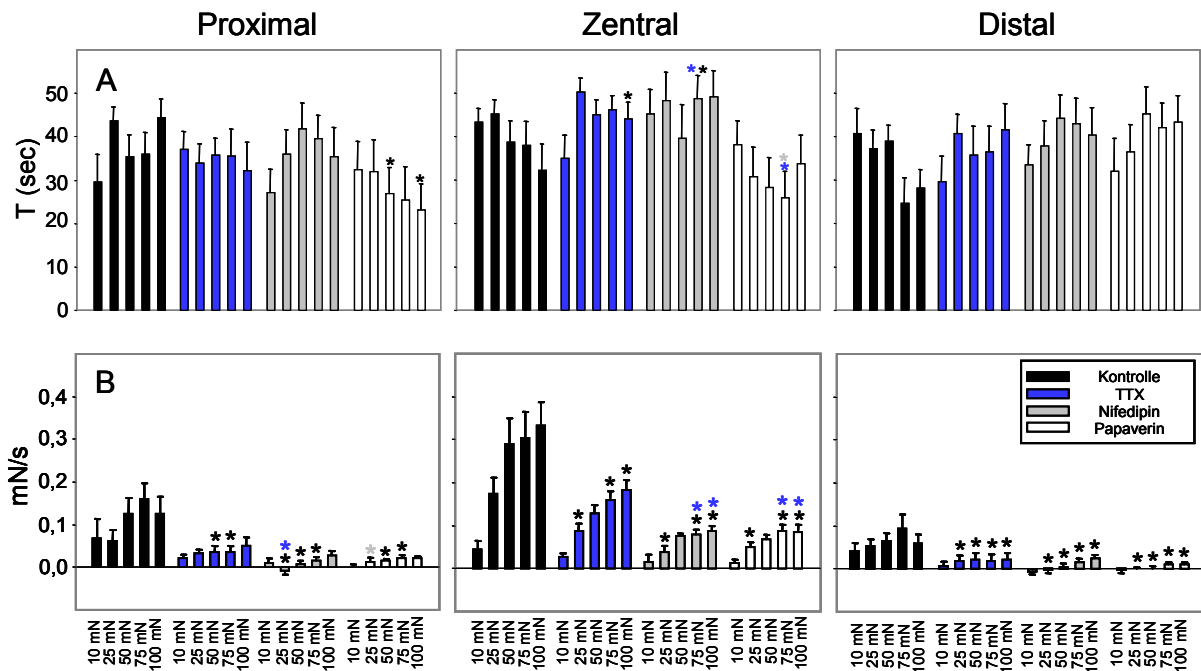


Abb. 52 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Messphase. In **Bildreihe A** (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In **Bildreihe B** (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von TTX (0,5 μ M), Nifedipin (1 μ M) und Papaverin (10 μ M) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin ($P \leq 0,05$). Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak). Daten im Anhang (Abb. A27-A29).

In keinem der drei abgeleiteten Muskelstreifen, auch unter Einbeziehung der Pharmakologie, schienen die Antwortzeitpunkte einem festen Muster zu unterliegen. ANOVA-Tests ergaben keine signifikanten Abhängigkeiten. Papaverin bewirkte bei der Zeitpunktmessung der maximalen Antworten des proximalen Muskelstreifens eine signifikante Verringerung der Dauer nach Stimulation mit 50 mN, bzw. 100mN Kraft. Es waren keine weiteren Tendenzen zu beobachten. TTX bewirkte am zentralen Muskelstreifen eine signifikante Verlängerung der Dauer nach Stimulation mit 100 mN Kraft. Nifedipin bewirkte allein nach Stimulation mit 75 mN eine signifikante Verlängerung der Dauer bis zur maximalen Amplitude gegenüber den Kontroll- und TTX-Werten. Papaverin verringerte die Dauer an gleicher Stelle gegenüber den TTX- und Nifedipin-Daten. Es waren keine allgemeine Tendenzen zu beobachten. Distal waren keine signifikanten pharmakologischen Wirkungen auf die Dauer bis zur maximalen Amplitude zu ermitteln.

Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten:

Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten waren in allen drei abgeleiteten Bereichen signifikant niedriger, als die entsprechenden Steigungsgeschwindigkeiten der lokalen Dehnungskurve.

Die distalen Antworten ließen keine Dehnungsabhängigkeit der Anstiegsgeschwindigkeiten erkennen. Unter Nifedipineinfluss unterschieden sich nur die Anstiegsgeschwindigkeiten der Antworten nach Stimulation von 10 und 100 mN voneinander. Die Applikation von TTX bewirkte eine signifikante Verringerung der Anstiegsgeschwindigkeiten der Antworten nach Stimulationen mit 25 bis 100 mN Kraft. Nifedipin und Papaverin hatten keine weitergehende Wirkung. Signifikante Unterschiede waren an gleicher Stelle nur gegenüber den entsprechenden Kontrollwerten sichtbar.

Die Anstiegsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten waren unter allen vier pharmakologischen Einflüssen signifikant stimulusabhängig. Nach TTX-Applikation waren die Werte nach Stimulation mit 25, 75 und 100 mN signifikant niedriger, als die entsprechenden Kontrolldaten. Dies galt auch für die Vergleiche der unter Nifedipin und Papaverin gemessenen Daten. Die Anstiegsgeschwindigkeitswerte unter diesen beiden pharmakologischen Wirkungen nach Stimulationen mit 75 und 100 mN waren auch signifikant niedriger als die entsprechenden TTX-Daten.

Die Steigungsgeschwindigkeiten der fünf Antworten des proximalen Korpus wiesen unter Kontrollbedingungen keine signifikanten Unterschiede auf. Es ist keine Abhängigkeit von der Stimulationskraft zu erkennen. Wurde TTX appliziert sanken die Werte, allerdings war ein signifikanter Unterschied nur beim Vergleich mit den Kontrollwerten bei Stimulation mit 50 und 75 mN Kraft erkennbar. Unter Nifedipineinfluss war auch eine stimulusabhängigkeit der Antwortgeschwindigkeiten zu erkennen (OW ANOVA $p \leq 0,05$). Allerdings unterschieden sich die Werte der Stimulationen von 10, 50, 75 und 100 mN nur von denen, nach Stimulation mit 25 mN Kraft signifikant, aber nicht untereinander.

Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten nach Stimulation mit Kräften von 25 bis 75 mN unterschieden sich signifikant von den entsprechenden Kontrollwerten. Sie waren niedriger. Der Wert nach Stimulation mit 25 mN Kraft unterschied sich auch von dem entsprechenden TTX-Wert signifikant.

Ein ANOVA-Test ergab zwar, dass sich die Anstiegsgeschwindigkeiten unter Papaverin im Verlauf der Stimulationen signifikant unterschieden, allerdings war ein direkter Unterschied nur zwischen den Geschwindigkeiten nach 10 und 100 mN erkennbar. Im Vergleich mit den Kontrolldaten waren die Geschwindigkeitswerte nach Stimulation mit 50 und 75 mN Kraft signifikant niedriger. Im Fall der 25 mN Stimulation war die Anstiegsgeschwindigkeit gegenüber dem Nifedipinwert signifikant höher.

Versuchsreihe D₂: Interneuroner Einfluss auf dehnungsinduzierte Antworten des Magenkorpus

In dieser Versuchsreihe wurden die Stoffe Hexamethonium (200 μ M), TTX (0,5 μ M) und Papaverin (10 μ M) kumulativ appliziert. Die Dehnungen wurden in zentralen mukosatragenden Geweben durchgeführt. Ergebnisdiagramme und Antwortkurven finden sich in Abb. 53 bis Abb. 57.

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

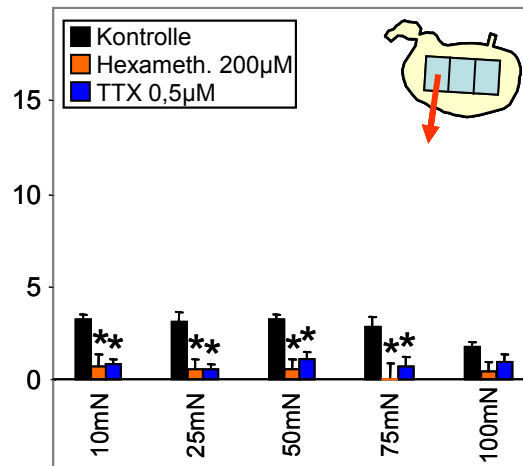


Abb. 53 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Hexamethonium (orangene Balken) wurde in einer Konzentration von 200 μ M appliziert. Tetrodotoxin (blaue Balken) wurde in einer Konzentration von 0,5 μ M und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10 μ M appliziert. In **Bild A** sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. **Bild B** zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=8; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: $p \leq 0,05$ gegen Kontrolle; \blacktriangledown : $P \leq 0,05$ gegen das vorherige Pharmakon). Daten im Anhang (Abb. A30)

Der distale Muskelstreifen reagierte auf Dehnungsstimulation des zentralen Korpus mit kleinen, aber gleichmäßigen Amplituden um 3 mN Stärke. Die Applikation von Hexamethonium senkte die Amplituden nach Stimulation mit Dehnungskräften von 10 bis 75 mN signifikant. Nach der Zugabe von TTX waren diese Werte ebenfalls im Vergleich zu den Kontrolldaten signifikant niedriger, unterschieden sich aber nicht von den Daten, die unter Hexamethonium ermittelt worden waren.

Im folgenden Kurvendiagramm (Abb. 54) kann man den durchschnittlichen Kurvenverlauf der distalen dehnungsinduzierten Antworten betrachten. Aufgrund der Kurven kann man keine genauen Aussagen machen. Jedoch scheint die Spannung des Gewebes unter Hexamethonium einfluss während der Stimulation zu sinken.

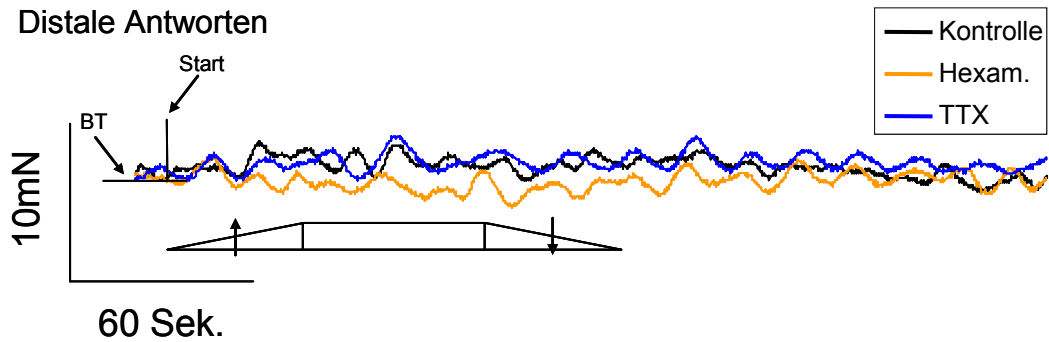


Abb. 54 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D_{2B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=8). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Hexamethoniumeinfluss (orangene Kurve) und die Antworten unter TTX-Einfluss (blaue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

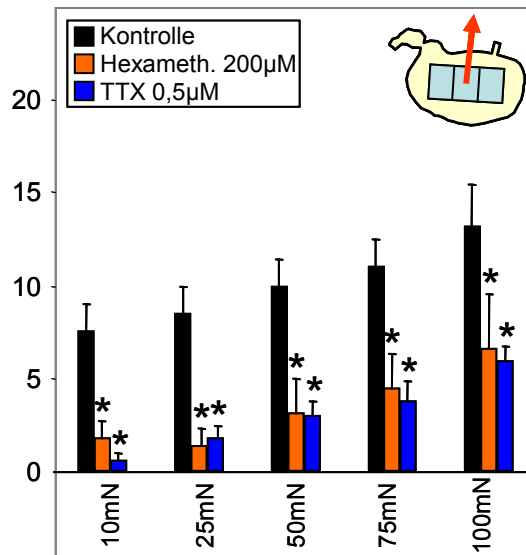


Abb. 55 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Hexamethonium (orangene Balken) wurde in einer Konzentration von 200 µM appliziert. Tetrodotoxin (blaue Balken) wurde in einer Konzentration von 0,5µM und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=8; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: p≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A31)

Die Amplituden der lokal dehnungsinduzierten Antworten des zentralen Korpus waren relativ groß, zwischen 8 und 15 mN. Hexamethonium senkte alle Durchschnittswerte signifikant um teilweise mehr als 50%. TTX-Applikation bewirkte keine weitere Abnahme der Amplituden (s. Abb. 55). Durch die Normierung durch Abzug der Papaverindaten wurden alle Werte, aufgrund der relativ großen Beträge stark reduziert. Diese Veränderung der Zahlenwerte hatte allerdings keinen Einfluss auf die Signifikanzverhältnisse der Versuchsphasen.

Im folgenden Kurvendiagramm (Abb. 56) kann man erkennen, dass die dehnungsinduzierten Antwortkurven nach Applikation von Hexamethonium im Vergleich mit der Kontrollkurve stark abfallen. TTX hat keine weiter absenkende Wirkung. Im Vergleich zu den Kurven der distalen Antworten (Abb. 54) fallen die Kurven größer aus.

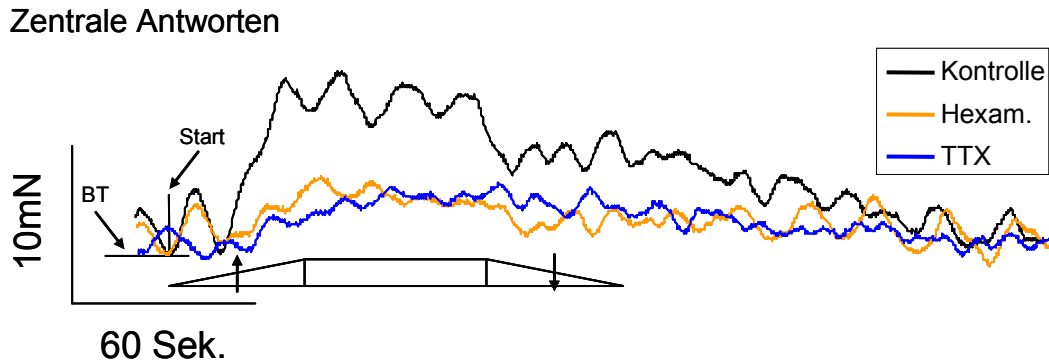


Abb. 56 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D_{2B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=8). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Hexamethonium einfluss (orangene Kurve) und die Antworten unter TTX-Einfluss (blaue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase(▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

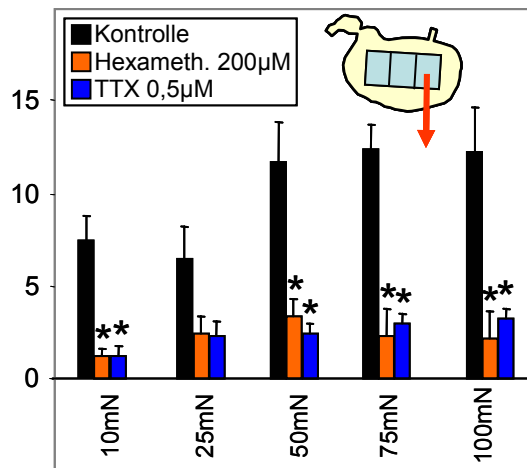


Abb. 57 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Hexamethonium (orangene Balken) wurde in einer Konzentration von 200 µM appliziert. Tetrodotoxin (blaue Balken) wurde in einer Konzentration von 0,5µM und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=8; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A32)

Auch auf die dehnungsinduzierten Antworten des proximalen Korpus hatte Hexamethonium eine hemmende Wirkung. Nach Stimulation mit Kräften von 10, 50, 75 und 100 mN waren die Amplituden der Antworten signifikant gesenkt. Die Antwort nach Stimulation mit 25 mN war unsignifikant reduziert. Die Applikation von TTX hatte keinen weiteren Effekt auf die Amplituden (Abb. 57). Im folgenden Kurvendiagramm (Abb. 58) kann man den durchschnittlichen Kurvenverlauf der proximalen dehnungsinduzierten Antworten betrachten. Die Kurven, die unter Hexamethonium-, bzw. TTX-Einfluss gemessen wurden sind deutlich gegenüber der Kontrollkurve gesenkt.

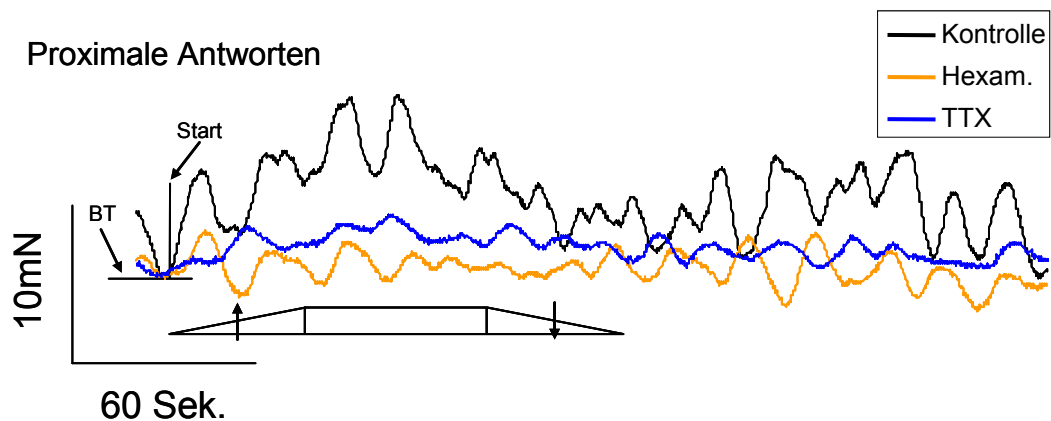


Abb. 58 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten proximalen Antworten aus Versuchsreihe D_{2B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=8). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Hexamethonium-Einfluss (orangene Kurve) und die Antworten unter TTX-Einfluss (blaue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Vergleich der Antwortamplituden der Regionen des Versuchsgewebes D₂

Um zu untersuchen, ob sich die Amplitudengrößen der drei Abgeleiteten Muskelstreifen unterschieden wurden ungepaarte t-Tests zwischen den einzelnen Kontrollwerten nach den einzelnen Stimulationsstärken durchgeführt.

Nach Normierung der einzelnen Daten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den distalen und den zentralen dehnungsinduzierten Antworten. Auch zwischen den Antworten des distalen und proximalen Korpus konnte man noch Signifikanzunterschiede zu messen, allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Antworten nach einem Stimulus mit 25 mN Kraft. Die Antworten von zentralem und proximalem Korpus unterschieden sich nicht signifikant (s. Tab. 11).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,01	0,006	0,97
25mN	0,005	0,08	0,4
50mN	0,0004	0,001	0,49
75mN	0,0002	<0,0001	0,5
100mN	0,0003	0,0007	0,8

Tab. 11 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der normierten Daten ergeben (s. Abb. 53-57). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=8, ungep. t-Test)

Tonusverlauf in Versuchsreihe D₂

Der Basistonus im proximalen Korpus lag zwischen 11 und 16 mN. Die Dehnungsstimulationen mit 50 und 75 mN Kraft sorgten dafür, dass der Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant gesteigert wurde. Nach dem 50mN-Stimulus war der Tonus auch noch am Ende der Messphase (Punkt 4) signifikant gesteigert. Nach dem 75mN-Stimulus war der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant erhöht. Die Applikation von Hexamethonium führte zunächst zu einer Erniedrigung des Basistonus auf 7 bis 9 mN, die auch zu den Zeitpunkten der Untersuchungen von 25mN- und 100mN-Dehnungen signifikant war. Der Tonus war unter Hexamethonumeinfluss während der Versuchsphasen zwischen der 25 mN und der 100 mN Dehnung ab dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus bis zur Entdehnung signifikant gesenkt. Im Verlauf der Tonus' war unter Hexamethonumeinfluss keine Veränderung zu registrieren.

Der Basistonus wurde durch TTX Applikation signifikant auf Werte zwischen 2 und 4 mN gesenkt. Im weiteren Verlauf der Versuche lag der Tonus zu allen Zeitpunkten signifikant unterhalb der Kontrolle. In 11 von den 25 möglichen Messpunkten lag der von TTX beeinflusste Tonus auch unterhalb der Hexamethoniumkurve (Abb. 59).

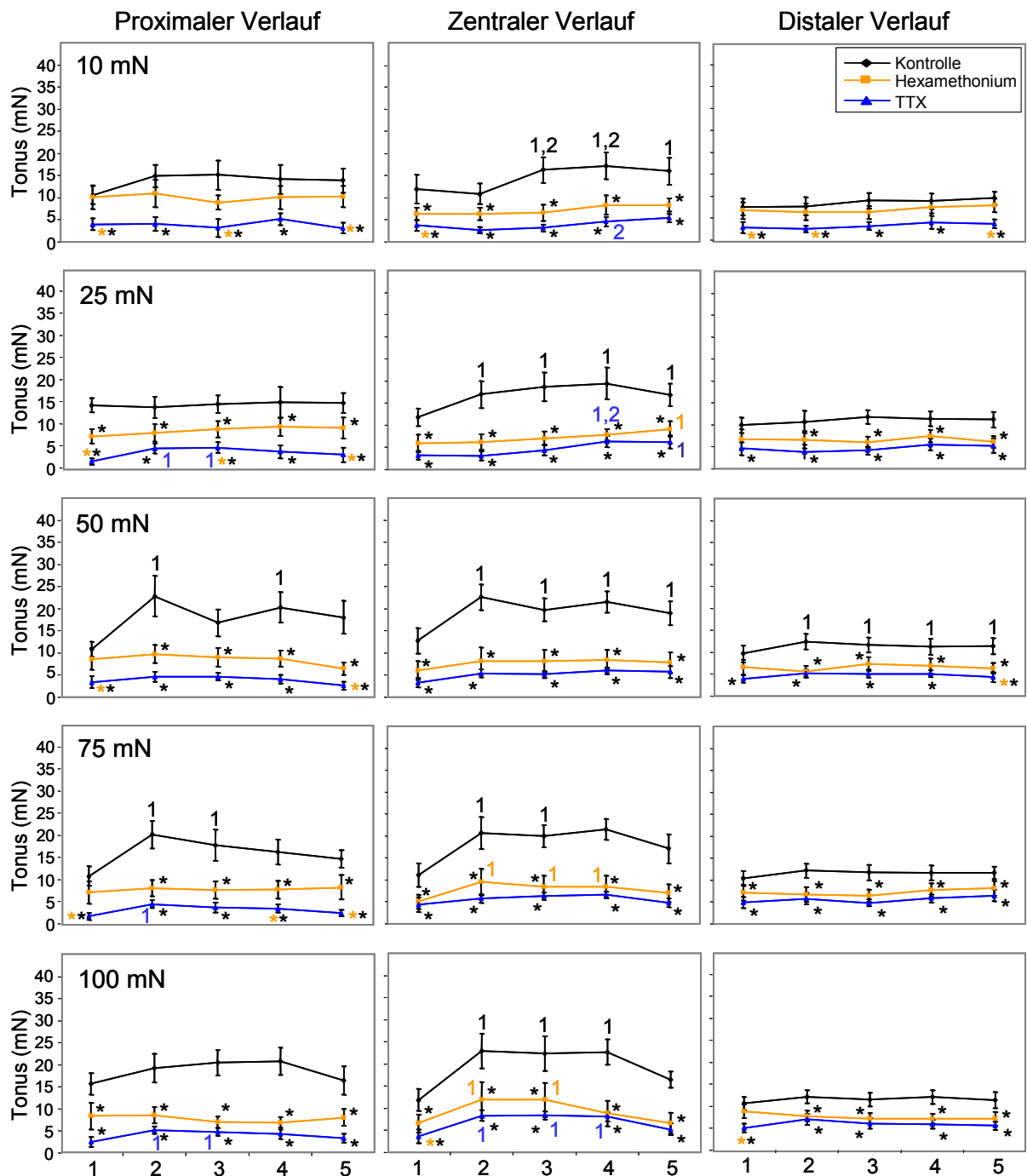


Abb. 59 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₂. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), Den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die Hexamethoniumdaten (200 µM) gelb und die TTX-Daten (0,5 µM) blau dargestellt. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=8, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak) Daten im Anhang (Tab. A 94)

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis zeigte das Gewebe unter TTX-Einfluss signifikante Verlaufsänderungen. Nach Stimulation mit 25, 75 und 100 mN zeigte sich eine signifikante Steigerung des Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Dehnungswertes. Im Fall der Dehnungsstimulationen mit 25 und 100 mN Kraft war auch der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant gesteigert. Im zentralen Korpus des Magens lagen die Basistonus' unter Kontrollbedingungen zwischen 11 und 13 mN. Im Verlauf der Versuche zeigte sich, dass ab einer Stimulationskraft von 25 bis 100 mN der Tonus schon zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant erhöht war. Zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude reichte auch schon ein Stimulus von 10 mN Kraft um den Tonus im Verhältnis zum Startwert zu erhöhen. Dieser Punkt war bei allen Stimulationskräften signifikant erhöht. Die Tonuskurve nach 10 mN Dehnungsstimulus zeigte auch signifikante Erhöhungen zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (Punkt 3) und des Plateauendes (Punkt 4) im Verhältnis zum Punkt des Erreichens des Stimulus (Punkt 2).

Der Tonus blieb auch am Ende der Messphase noch nach Stimulationen mit 10 bis 50 mN und 100 mN signifikant über dem Basiswert. Nach den Stimulationen mit 10 bis 50 mN Dehnungskraft blieb der Tonus auch noch nach Beendigung der Dehnung signifikant erhöht. Durch die Applikation von Hexamethonium sank der Basistonus auf 5 bis 6 mN ab. Zu allen ermittelten Zeitpunkten lag der Tonus damit signifikant unterhalb der Kontrollkurven. Im Verlauf des Tonus fiel auf, dass es an wesentlich weniger Punkten zu signifikanten Veränderungen kam. So war lediglich nach den Stimulationen mit 75 und 100 mN eine signifikante Erhöhung des Tonus zu den Zeiten des Erreichens des Stimulus und der maximalen Amplitude messbar. Nach dem Stimulus hielt sich die signifikante Erhöhung noch bis zum Ende der Messphase (Punkt 4). Nach der Stimulation mit 25 mN war nach Ende der Stimulation eine Tonussteigerung im Vergleich zu Startwert festzustellen.

Wurde TTX Appliziert lag der Basistonus zwischen 3 und 4 mN. Damit lag er an allen Messpunkte signifikant niedriger, als die Kontrollwerte. Gegenüber den Hexamethoniumwerten war allerdings kein großer Unterschied zu bemerken. Lediglich zu den Startpunkten der 10mN- und 100mN-Dehnung war der Tonus signifikant niedriger.

Nach den Stimulationen mit 10, bzw. 25 mN Dehnungskraft konnte unter TTX festgestellt werden, dass am Ende der Messphase eine signifikante Erhöhung des Tonus gegenüber dem Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus stattfand. Nach dem Stimulus war auch eine signifikante Erhöhung im Vergleich mit dem Startwert zu ermitteln. Nach dem Stimulus mit 100 mN Kraft trat auch eine signifikante Erhöhung des Tonus mit dem Erreichen der gewünschten Dehnungskraft ein, die sich bis zum Ende der Messphase hielt. Im distalen Korpus lagen die Basistonuswerte zwischen 7 und 11 mN. Die Dehnungsstimulationen erhöhten den Tonus lediglich nach Stimulation mit 50 mN Kraft signifikant. Diese Erhöhung hielt sich bis zu zum Zeitpunkt der Entdehnung. Die Applikation von Hexamethonium senkte

den Tonus auf 6-8 mN. In den Versuchsabschnitten von 25 bis 100 mN lag der Tonus ab dem Zeitpunkt des Erreichens des Zielwertes vollständig unterhalb der entsprechenden Kontrollwerte. In dem Versuchsteil mit 75 mN Dehnungsstimulus lag der Tonus von Beginn an signifikant unterhalb der Kontrolle. Im Verlauf des Versuchs waren keine Veränderungen des Tonus zu messen.

Unter TTX-Einfluss sank der Tonus nochmals, auf 3-5 mN ab. Alle Messpunkte lagen damit signifikant unterhalb der Kontrollkurve. Im Versuchsteil mit 10 mN Dehnungskraft lag der Tonus auch noch zu den Zeitpunkten 1,2 und 5 unterhalb der Hexamethoniumkurve. Im Versuchsteil mit 50 mN Dehnungskraft lag der Tonus am Ende, und im Versuchsteil mit 100 mN Dehnungskraft am Anfang der Kurve, signifikant unterhalb der Hexamethoniumkurve. Auch unter TTX waren keine Veränderungen im Verlauf der Kurve messbar.

Eigenschaften der Dehnungskurven am Reizgeber in Versuchsreihe D₂

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da am Reizgeber direkt ein Kraftaufnehmer angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve können als ein Maß für die Gewebewiderstand der gedehnten Stelle dienen (Abb. 60 und Abb. 61).

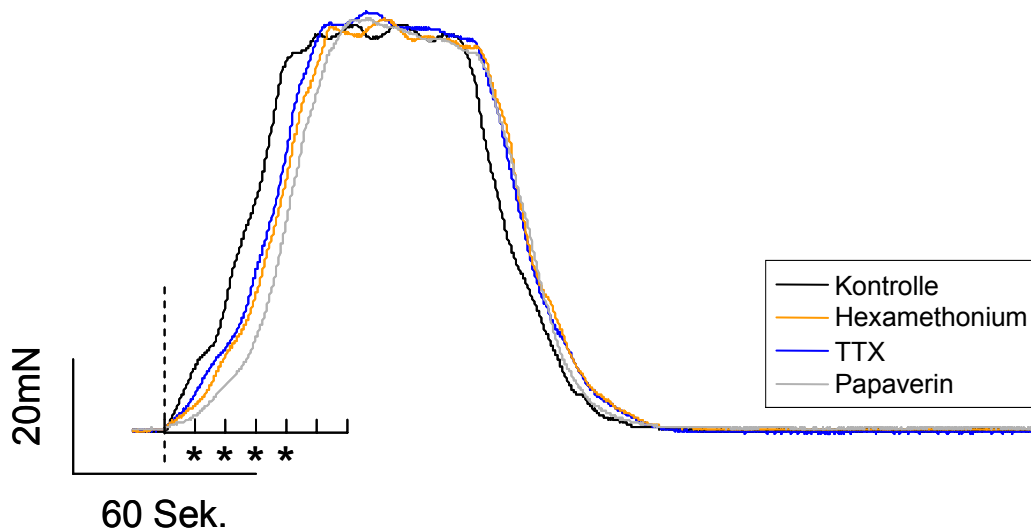


Abb. 60 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die Hexamethoniumkurve gelb, die TTX-Kurve blau und die Papaverinkurve grau dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte der Kurve zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=8, *: $P \leq 0,05$; RM OW ANOVA)

Eigenschaften der Dehnungskurven

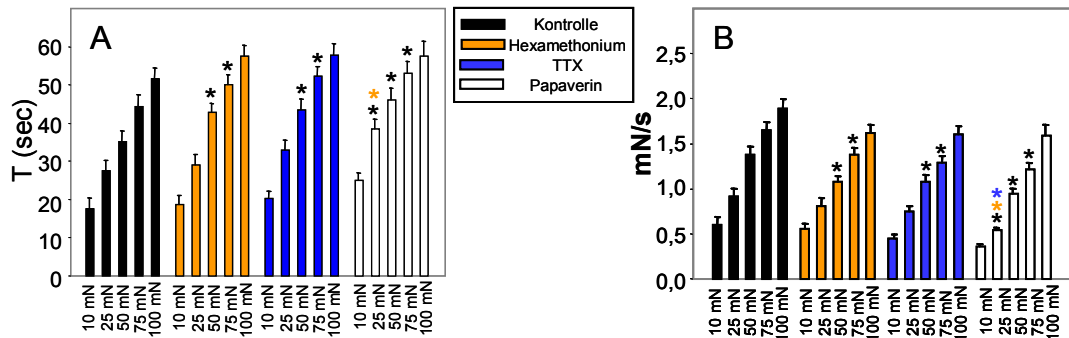


Abb. 61 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Hexamethonium (200µM), TTX (0,5µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Phasen hin ($P \leq 0,05$). Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak) Daten im Anhang (Abb. A34+A35)

Unter Kontrollbedingungen lagen die Dehnungszeiten zwischen ungefähr 18 Sekunden für eine Dehnung mit 10 mN Kraft und 52 Sekunden für eine Dehnung mit 100 mN Kraft. Dabei lagen die Dehnungsgeschwindigkeiten zwischen 0,6 und 1,9 mN/s. In dieser Versuchsreihe hatte Hexamethonium keine durchgehend signifikante Wirkung auf die Dehnungsdauer und die Dehnungsgeschwindigkeit. Nur die Stimulation hin zu 50 und 75 mN Dehnungskraft dauerte unter Hexamethonium signifikant länger. Unter Einfluss von TTX verlängerten sich die Zeiten der einzelnen Dehnungen nicht weiter. Im Vergleich zu den Kontrolldaten waren die Dehnungsdauern für Stimulationen mit 50 bis 75 mN signifikant verlängert. Im Vergleich mit den unter Hexamethonumeinfluss gemessenen Daten war die Dauer aber nicht signifikant verändert. Die Anstiegsgeschwindigkeiten nahmen unter Hexamethonumeinfluss bei Stimulationen mit 50 und 75 mN signifikant im Vergleich zur Kontrolle ab. Unter TTX-Einfluss war aber keine weitere Veränderung erkennbar. Nach Applikation von Papaverin wurde die Dehnungsdauer bei Stimuli von 25 bis 75 mN Kraft signifikant gegenüber den Kontrolldaten verlängert. Auch die Anstiegsgeschwindigkeiten der Dehnungskurven waren unter Papaverin in den drei Fällen signifikant gesenkt. Gegenüber den Hexamethoniumdaten stieg die Dauer bis zum Stimulus mit 25 mN Kraft signifikant an. Gleichzeitig sank auch die Anstiegsgeschwindigkeit signifikant.

Eigenschaften der Antwortkurven in Versuchsreihe D₂

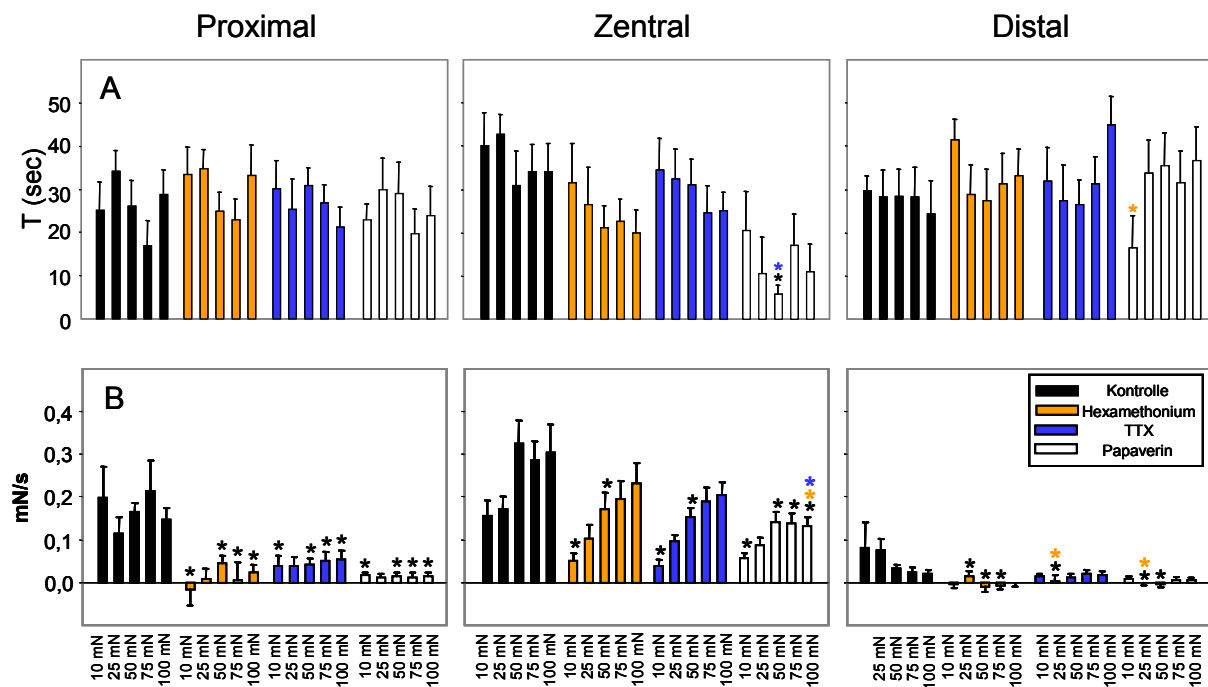


Abb. 62 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Hexamethonium (200µM), TTX (0,5µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak, P<0,05) Daten im Anhang (Abb. A36-A38)

In keinem der drei abgeleiteten Magenbereiche war eine Abhängigkeit des Zeitpunktes der maximalen Amplitude von der Stimulationskraft erkennbar. Auch nicht unter den verschiedenen pharmakologischen Wirkungen (s. Abb. 62). Vereinzelt waren signifikante Unterschiede der Dauer bis zur Amplitude unter Papaverin zu messen. Im zentralen Korpus war der Zeitraum bis zur maximalen Amplitude bei Stimulation mit 50 mN signifikant gegenüber den Kontroll-, bzw. TTX-Werten verkürzt. Im distalen Korpus traf das auf den Vergleich bei Stimulation mit 10 mN Kraft unter Hexamethonium einfluss zu.

Eine Abhängigkeit der Steigungsgeschwindigkeit der Antworten von der Dehnungsstärke war in keinem der drei abgeleiteten Bereiche des Korpus nachzuweisen. Alle ANOVA-Tests sind gescheitert. Auch die Pharmakologie hatte keinen Effekt auf dieses Ergebnis.

Im distalen Korpus bewirkte Hexamethonium eine signifikante Verringerung der Steigungsgeschwindigkeit der Antworten bei Stimulationen mit 25 bis 75 mN Kraft. Unter

TTX war die Steigungsgeschwindigkeit während der Stimulation mit 25 mN gegenüber den Kontroll-, sowie den TTX-Daten signifikant gesenkt. Unter Papaverineinfluss blieb dieser Unterschied bestehen. Zusätzlich war die Steigungsgeschwindigkeit bei einem 50mN-Stimulus gegenüber dem entsprechenden Kontrollwert signifikant gesenkt.

Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten des zentralen Korpus wurden durch Hexamethonium nur im Fall der Stimulation mit 10 und 50 mN signifikant verringert. Auch unter TTX-Einfluss blieb es bei diesen Unterschieden. TTX hatte keine weitergehende Wirkung. Unter Papaverin waren die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten auch während der Stimulationen mit 75 mN und 100 mN signifikant gegenüber den Kontrolldaten gesenkt. Ein Vergleich der einzelnen Werte in Bezug auf die pharmakologische Wirkung ergab für den proximalen Korpus, dass Hexamethonium die Steigungsgeschwindigkeiten der dehnungsinduzierten Antworten während der Stimulation mit 10, 50, 75 und 100 mN Kraft signifikant senkte. Auch unter TTX und Papaverin waren die induzierten Antworten signifikant gegenüber den Kontrolldaten gesenkt. Eine weitergehende Wirkung hatten diese Stoffe aber nicht.

Versuchsreihe D₃: Untersuchung des vagalen Einflusses auf dehnungsinduzierte Antworten im Magenkorpus

Capsaicin wurde in einer Konzentration von 1µM und Hexamethonium in einer Konzentration von 200µM appliziert. Damit sollte der Einfluss vagaler Fasern auf die dehnungsinduzierten Antworten untersucht werden. In dieser Versuchsreihe wurde kein Papaverin verwendet. Die Mukosa wurde für diese Versuchsreihe auf dem Gewebe belassen. Die Dehnungen wurden in festgelegten Zeitabständen zentral im Gewebe durchgeführt.

Die dehnungsinduzierten Antworten können aus den folgenden Diagrammen und Kurven abgelesen werden (Abb. 63 bis Abb. 67).

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

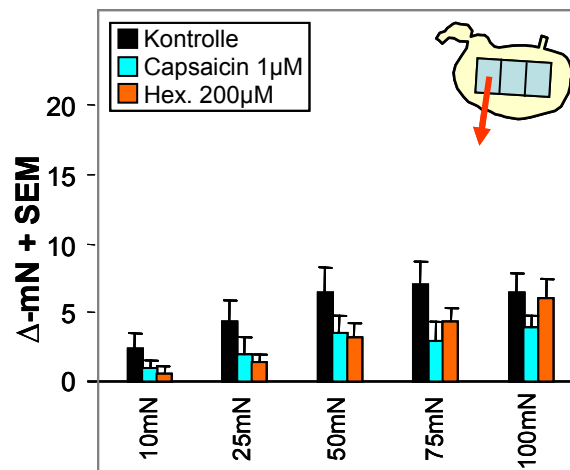


Abb. 63 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Capsaicin (türkise Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, Hexamethonium (orangene Balken) in einer Konzentration von 200µM. Papaverin wurde nicht eingesetzt. (n=7; *: p≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen den vorherigen Stoff) Daten im Anhang (Abb. A39)

Capsaicin Applikation führte im distalen Korpus zu einer unsignifikanten Abnahme der durchschnittlichen Amplituden. Auch die folgende Applikation von Hexamethonium veränderte die Amplituden nicht signifikant. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zu Versuchsreihe D₂, in der Hexamethonium eine sehr deutliche Wirkung auf die dehnungsinduzierten Antwortamplituden gezeigt hatte. Im folgenden Kurvendiagramm kann man den durchschnittlichen Kurvenverlauf der proximalen dehnungsinduzierten Antworten betrachten (Abb. 63).

Distale Antworten

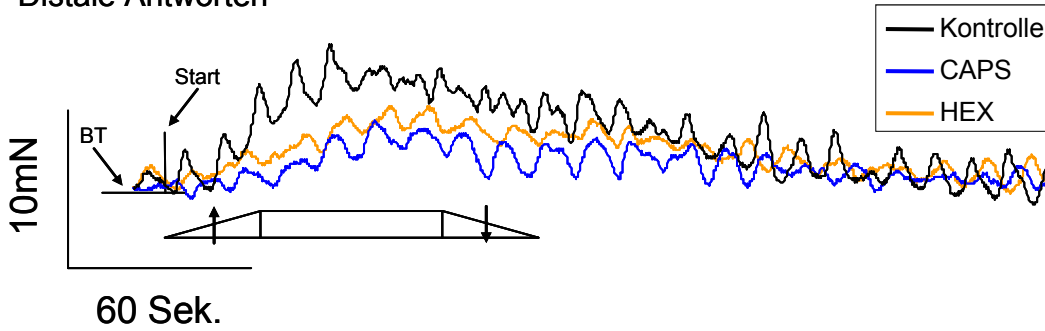


Abb. 64 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der distalen Antworten aus Versuchsreihe D₄ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=7). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Capsaicineinfluss (blaue Kurve) und die Antworten unter Hexamethoniuminfluss (orangene Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

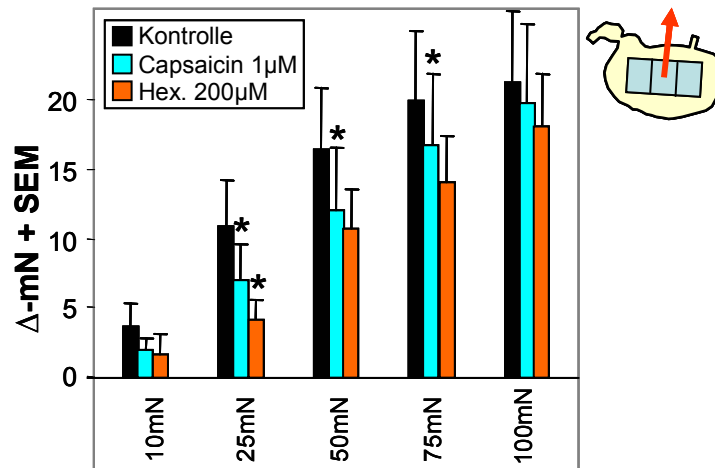


Abb. 65 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Capsaicin (türkise Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, Hexamethonium (orangene Balken) in einer Konzentration von 200µM. Papaverin wurde nicht eingesetzt. (n=7; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: p≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A40)

Die Applikation von Capsaicin bewirkte auch am zentralen Muskelstreifen keine signifikante Reduzierung der dehnungsinduzierten Amplituden. Die nachträgliche Applikation von Hexamethonium bewirkte einen Rückgang der Amplituden, wobei nur die Antworten nach Stimulation mit 25 mN und 75 mN signifikant im Vergleich mit den Kontrolldaten gesenkt wurden. Einen signifikanten Unterschied zu den unter Capsaicineinfluss gemessenen Werten gibt es allerdings nicht. In der nachfolgenden Abbildung kann anhand eines Beispiels

der Kurvenverlauf der zentralen Antwort betrachtet werden (Abb. 66). Die Antwortkurven weisen höhere Werte auf, als die der distalen Antworten (Abb. 64).

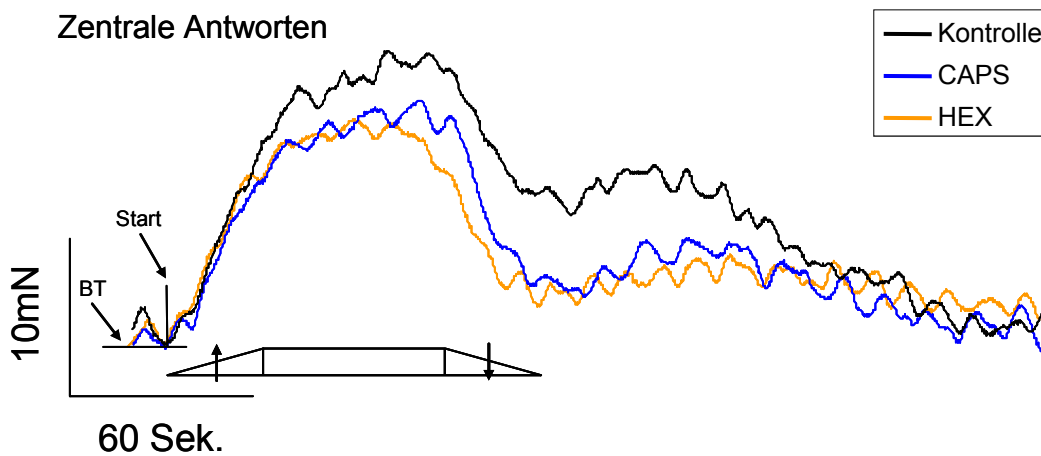


Abb. 66 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der zentralen Antworten aus Versuchsreihe D₄ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=7). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Capsaicineinfluss (blaue Kurve) und die Antworten unter Hexamethonium einfluss (orangene Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

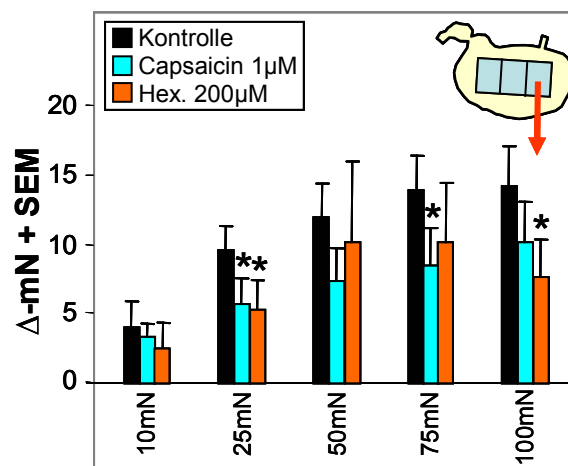


Abb. 67 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Capsaicin (türkise Balken) wurde in einer Konzentration von 1μM, Hexamethonium (orangene Balken) in einer Konzentration von 200μM. Papaverin wurde nicht eingesetzt. (n=7; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A41)

Capsaicin bewirkte im proximalen Korpus nur nach Stimulation mit 25 einen signifikanten Rückgang der Amplituden. Die Antworten nach den Stimulationen anderer Stärke waren nur unsignifikant gesenkt. Unter Hexamethonium einfluss blieb die Amplitude nach Stimulation

mit 25 mN signifikant im Verhältnis zu den Kontrolldaten gesenkt, es war allerdings kein signifikanter Unterschied zu den Werten, die unter Capsaicineinfluss gemessen worden waren, festzustellen (Abb. 67). In der nachfolgenden Abbildung kann anhand eines Beispiels der Kurvenverlauf der proximalen Antwort betrachtet werden (Abb. 68).

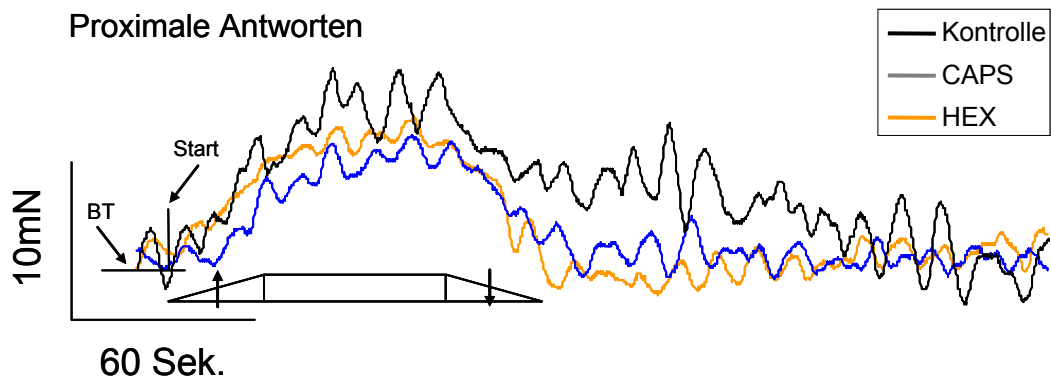


Abb. 68 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der zentralen Antworten aus Versuchsreihe D₄ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=7). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Capsaicineinfluss (blaue Kurve) und die Antworten unter Hexamethoniuminfluss (orangene Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Vergleich der Antwortamplituden der drei Regionen des Versuchsgewebes

Um zu untersuchen, ob sich die drei Abgeleiteten Muskelstreifen in der Amplitudengröße unterscheiden wurden einseitige t-Tests zwischen den einzelnen Kontrollwerten durchgeführt (Tab. 12).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,47	0,09	0,78
25mN	0,08	0,003	0,67
50mN	0,07	0,01	0,3
75mN	0,06	0,01	0,19
100mN	0,04	0,01	0,16

Tab. 12 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der unnormierten Daten ergeben (Abb. 63,65,67). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=7, ungep. t-Test)

Die Kontrollantworten des distalen Korpus unterschieden sich, bis auf den durch eine Kraft von 100 mN stimulierten Wert, nicht von den Antworten des zentralen Korpus. Werden proximale und distale Antworten verglichen fällt auf, dass die distalen Antworten nach Stimulationen zwischen 25 und 100 mN signifikant kleiner waren. Die Antworten des zentralen und des proximalen Korpus unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tonusverlauf in Versuchsreihe D₃

Den Tonusverlauf, bzw. die Wirkung der Pharmaka Capsaicin und Hexamethonium kann man aus der folgenden Grafik ersehen (Abb. 69).

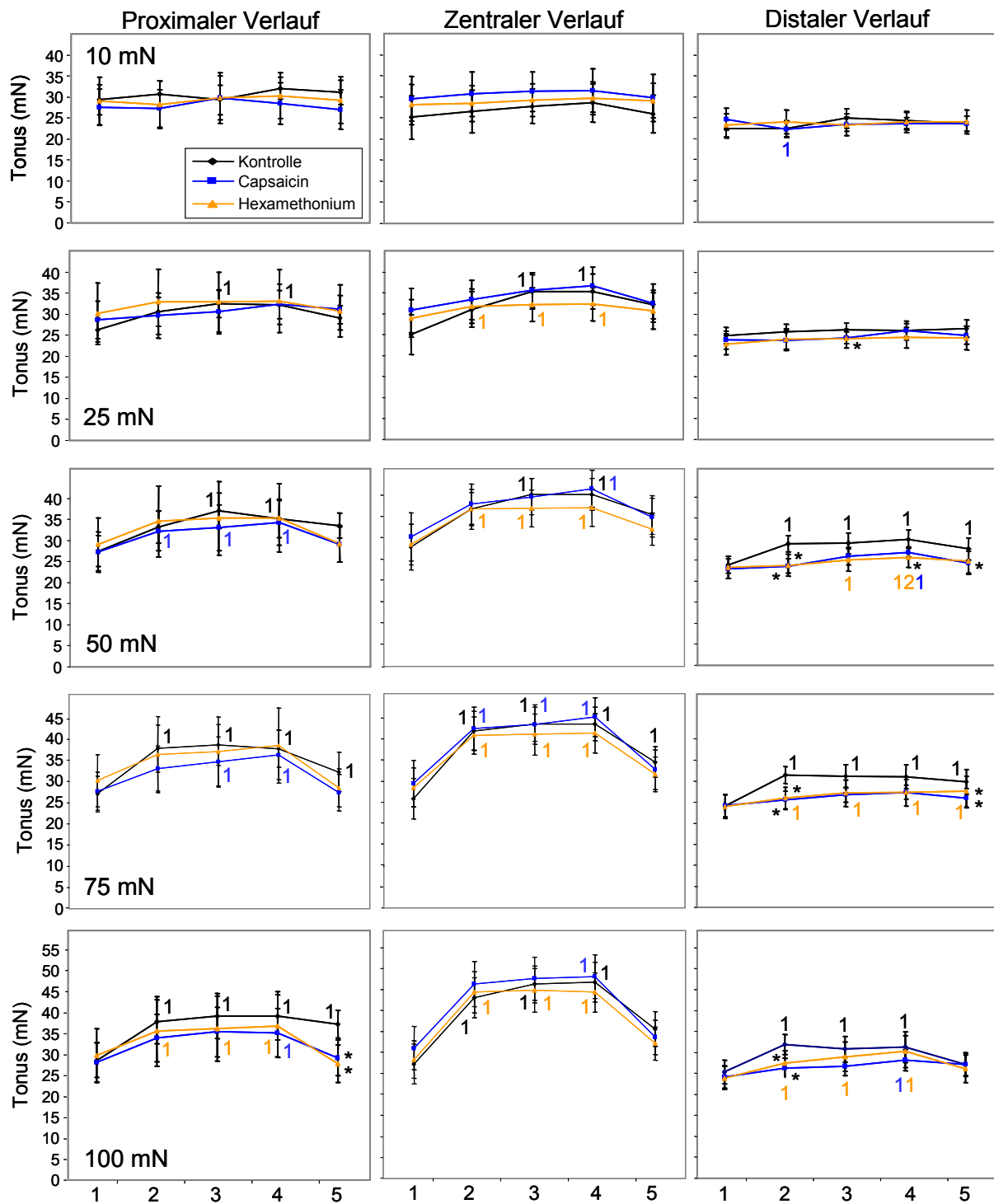


Abb. 69 Die Abbildungen zeigen schematisierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₃. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), Den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die Capsaicindaten (1 μ M) blau und die Hexamethoniumdaten (200 μ M) gelb dargestellt. Untersucht

wurde, ob sich die Tonus´ unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus´ im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=7, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; $P \leq 0,05$) Daten im Anhang (Tab. A 95)

Unter Kontrollbedingungen lag der Basistonus bei 26 bis 29 mN. Bei Stimulationen von 75 und 100 mN Kraft stieg der Tonus schon zum Zeitpunkt des Erreichens des Dehnungswertes signifikant an. Die Tonus´ waren zum Zeitpunkt der maximalen Amplituden nach Stimulationen zwischen 25 und 100 mN Dehnungskraft signifikant gesteigert. Diese signifikante Erhöhung hielt sich auch in allen vier Versuchsphasen bis zum Ende der Messphase (Punkt 4). In den Versuchsteilen mit 75 und 100 mN Kraft war der Tonus auch noch zum Zeitpunkt der Entdehnung signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht.

Capsaicinapplikation hatte so gut wie keine Wirkung auf den Basistonus des proximalen Gewebes. Der Wert lag zwischen 27 und 29 mN. Erst zum Zeitpunkt der Entdehnung des Versuchsteils mit 100 mN zeigte sich ein signifikant niedrigerer Basistonus. Das gleiche galt für den Tonus unter Hexamethoniumwirkung. Ab einem Stimulationswert von 50 mN veränderte sich der Verlauf des Tonus. Wurde mit einer Stimulationskraft von 50 mN gedehnt, so erhöhte sich der Tonus signifikant zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus. Diese Erhöhung hielt sich bis zum Ende der Messphase (Punkt 4). Bei einer Stimulationskraft von 75 mN ergab sich die signifikante Erhöhung erst zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude. Diese hielt sich auch bis zum Ende der Messphase. Nach einem Stimulus mit 100 mN Kraft ergab sich die signifikante Erhöhung erst zum Ende der Messphase.

Unter Hexamethoniumeinfluss änderte sich auch der Basistonus nicht. Der Wert lag zwischen 29 und 30 mN. Der Verlauf der Kurve änderte sich nur nach Stimulation mit 100 mN Dehnungskraft. Zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus war der Tonus signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht. Diese Erhöhung hielt sich bis zum Ende der Messphase (Punkt 4). Im zentralen Korpus lag der Basistonus bei 25 bis 28 mN. Die spätere Applikation von Capsaicin (29-31 mN) und Hexamethonium (28-29 mN) veränderte den Tonus nicht signifikant. Bei Stimulationen von 75 und 100 mN Kraft stieg im zentralen Korpus der Tonus schon zum Zeitpunkt des Erreichens des Dehnungswertes signifikant an (Punkt 2). Die Tonus´ waren zum Zeitpunkt der maximalen Amplituden nach Stimulationen (Punkt 3) zwischen 25 und 100 mN Dehnungskraft signifikant gesteigert. Die Erhöhung hielt sich auch jeweils bis zum Ende der Messphase (Punkt 4). In den Versuchsteilen mit 75 mN Kraft war der Tonus noch zum Zeitpunkt der Entdehnung (Punkt 5) signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht. Unter Capsaicin waren Veränderungen des Verlaufs erst ab Stimulationen mit 50 mN Kraft zu messen. In diesem Fall und nach der Dehnung mit 100 mN Kraft war der Tonus zum Ende der Messphase gegenüber dem Basistonus signifikant

erhöht. Bei Stimulation mit 75 mN Kraft stieg der Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant an, um bis zum Ende der Messphase erhöht zu bleiben.

Unter Hexamethoniumeinfluss war zu beobachten, dass der Tonus ab einem Stimulus von 25 mN (bis 100 mN) Kraft zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant anstieg um bis zum Ende der Messphase signifikant erhöht zu bleiben.

Im distalen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen bei 22 bis 25 mN. Die Tonus' waren zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (Punkt 2) nach Stimulationen zwischen 50 und 100 mN Dehnungskraft signifikant gesteigert. Die Erhöhung hielt auch jeweils bis zum Ende der Messphase an (Punkt 4). Nach dem Stimulus mit 50 und 75 mN Kraft war der Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung immer noch signifikant höher, als der Basistonus. Unter Capsaicin stellte sich der Basistonus bei Werte zwischen 23 und 25 mN ein. Trotz der vergleichbaren Startwerte mit der Kontrolle zeigten sich einige Messpunkte an denen der Tonus unterhalb der Kontrollwerte lag. Zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude nach einem Stimulus mit 25 mN war der Tonus ebenso signifikant niedriger, als zum Zeitpunkt des Erreichens der Stimulationskräfte von 50, 75 und 100 mN. In den ersten beiden Fällen war auch der Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung niedriger. Im Verlauf unter Capsaicin ergab sich bei Stimulation mit 10 mN Kraft eine signifikante Senkung des Tonus. Nach Stimulationen mit 50 mN, bzw. 100 mN Kraft ergab sich eine signifikante Steigerung der Tonus' am Ende der Messphase (Punkt 4).

Unter Hexamethonium lag der Basistonus auch im Bereich von 23 bis 24 mN. Zum Zeitpunkt des Erreichens der Stimulationskräfte von 50, 75 und 100 mN war der Tonus im Vergleich zu den Kontrolldaten signifikant niedriger. Im Versuchsteil in dem mit 50 mN Kraft stimuliert wurde war der Tonus zum Zeitpunkt des Endes der Messphase ebenso niedriger als die Kontrolle, wie auch der Tonus in dem Versuchsteil mit 75mN Dehnungskraft zum Zeitpunkt der Entdehnung.

Während des Verlaufes zeigte sich, dass ab Stimulationskräften von 50 mN signifikante Veränderungen auftraten. Bei diesem Stimulus lag der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude und am Ende der Messphase signifikant höher als der Basistonus. Letzterer Punkt war sogar noch signifikant höher als der Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens der 50 mN. Durch den Stimulus mit 75 mN Kraft stieg der Tonus mit Erreichen der 75 mN signifikant an und verblieb auch signifikant erhöht bis über das Ende der Entdehnung hinaus. Nach einem Stimulus mit 100 mN stieg der Tonus zum Erreichen des Stimulus signifikant an und blieb bis zum Ende der Messphase signifikant erhöht.

Eigenschaften der Dehnungskurven

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber

angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (Abb. 70 und Abb. 71).

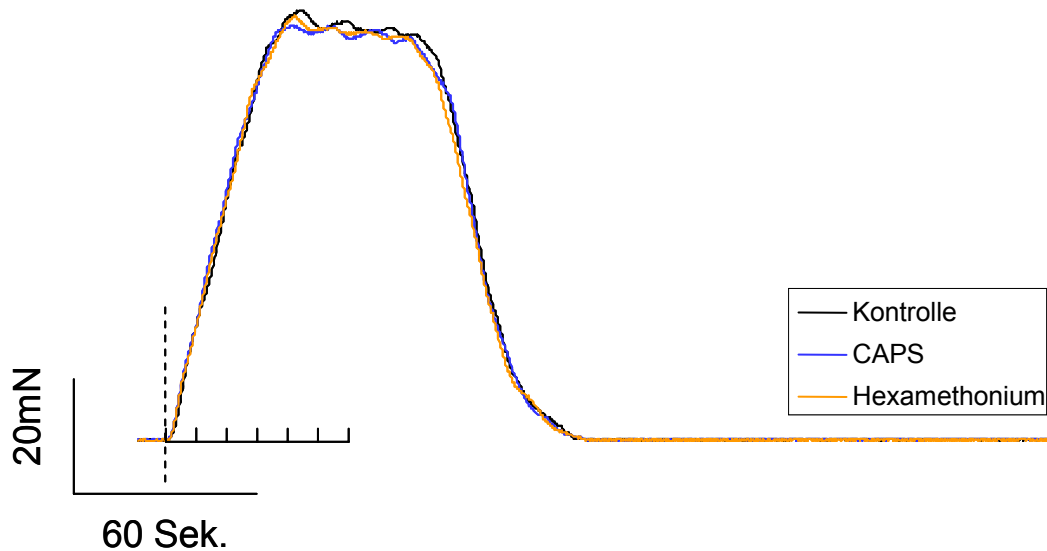


Abb. 70 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die Hexamethoniumkurve gelb, die Capsaicinkurve blau und die Hexamethoniumkurve gelb dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte auf den Kurven zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren ($n=7$, $^* P \leq 0,05$; RM OW ANOVA)

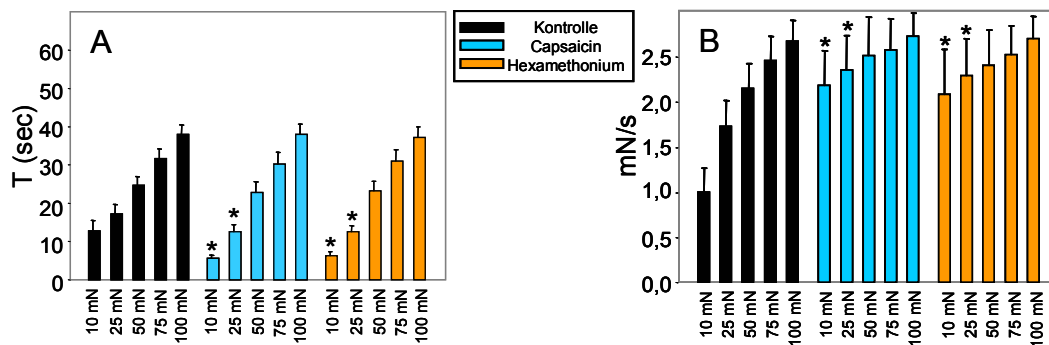


Abb. 71 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Capsaicin ($1\mu\text{M}$) und Hexamethonium ($200\mu\text{M}$) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. ($n=12$; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; $^* P \leq 0,05$) Daten im Anhang (Abb. A42-A43)

Unter Kontrollbedingungen lagen die Dehnungszeiten zwischen ungefähr 13 Sekunden für eine Dehnung mit 10 mN Kraft und 38 Sekunden für eine Dehnung mit 100 mN Kraft. Dabei

lagen die Dehnungsgeschwindigkeiten zwischen 1,0 und 2,7 mN/s. Capsaicin verkürzte die Dehnungsdauer bis zum gewünschten Stimulationswert nur leicht. Die Steigungsdauer bis zum Wert von 10 und 25 mN war signifikant verkürzt.

In dieser Versuchsreihe hatte Hexamethonium keine durchgehend signifikante Wirkung auf die Dehnungsdauer und die Dehnungsgeschwindigkeit. Nur die Stimulation bei 10 und 25 mN Dehnungskraft war unter Hexamethonium signifikant kürzer. Diese Werte unterschieden sich aber nicht von den entsprechenden Capsaicindaten.

Die Steigungsgeschwindigkeiten waren bei den gleichen Dehnungseinstellungen signifikant erhöht.

Eigenschaften der Antwortkurven der drei Messbereiche in Versuchsreihe D₃

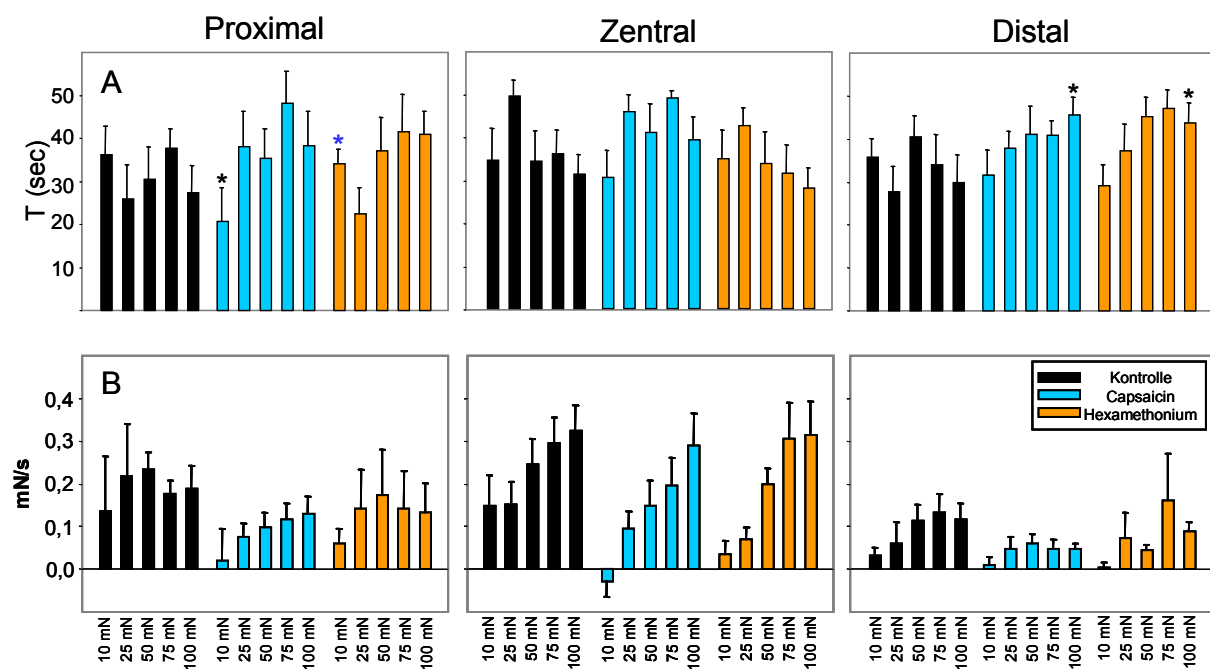


Abb. 72 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Capsaicin (1µM) und Hexamethonium (200µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A44-A46)

Im Gesamtbild ist keine Abhängigkeit des Zeitpunktes der maximalen Amplitude von der Dehnungsstärke erkennbar. Auch ein pharmakologischer Einfluss ist nicht erkennbar.

Proximal war die Dauer bis zur maximalen Amplitude nach einem 10 mN Stimulus unter Capsaicin signifikant gegenüber der Kontrolle verringert, während sie unter Hexamethonium gegenüber dem Capsaicinwert verlängert war. Distal kam es zu einer signifikanten Verlängerung der Dauer nach einem Stimulus mit 100 mN Kraft unter Capsaicineinfluss gegenüber der Kontrolle, die auch noch unter Hexamethonium einfluss bestehen blieb.

Eine pharmakologische Wirkung auf die Steigungsgeschwindigkeit der Antworten in den drei abgeleiteten Bereichen war nicht nachweisbar. Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten im distalen Korpus waren unter Kontroll- und Capsaicinbedingungen nicht stimulusabhängig. Wurde Hexamethonium appliziert sind alle übrigen Werte von der Steigungsgeschwindigkeit während der Stimulation mit 10 mN signifikant erhöht.

Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten des zentralen Korpus zeigten unter Kontrollbedingungen keine Abhängigkeiten von der Dehnungsstärke auf. Unter Capsaicineinfluss war zumindest ein signifikanter Unterschied der Werte nach Stimulation mit 10 und 100 mN nachweisbar. Unter Hexamethonium einfluss waren die Steigungsgeschwindigkeiten der dehnungsinduzierten Antworten nach Stimulationen mit 25 bis 100 mN signifikant größer als nach dem 10 mN Stimulus. Die Werte nach Stimulationen mit 50 bis 100 mN Kraft waren auch signifikant größer als die Werte nach Stimulation mit 25 mN Kraft. Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten des proximalen Korpus wiesen keine signifikanten Abhängigkeiten von den Stimuli auf. Auch nicht unter Wirkung von Capsaicin und Hexamethonium (Abb. 72).

Versuchsreihe D₄: Untersuchung cholinerg und nitrerger Reizvermittlung bei dehnungsinduzierten Antworten im Magenkorpus (Mukosa tragendes Gewebe)

In dieser Versuchsreihe wurden die Stoffe Atropin (1 μ M), L-NAME (100 μ M) und Papaverin (10 μ M) kumulativ in jeder Versuchsphase appliziert. Die Dehnungen wurden in festgelegten Zeitabständen zentral im Gewebe durchgeführt. Dabei wurde die Mukosa auf dem Gewebe belassen. Die dehnungsinduzierten Antworten können aus den folgenden Diagrammen und Abbildungen entnommen werden (Abb. 73 bis Abb. 78).

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

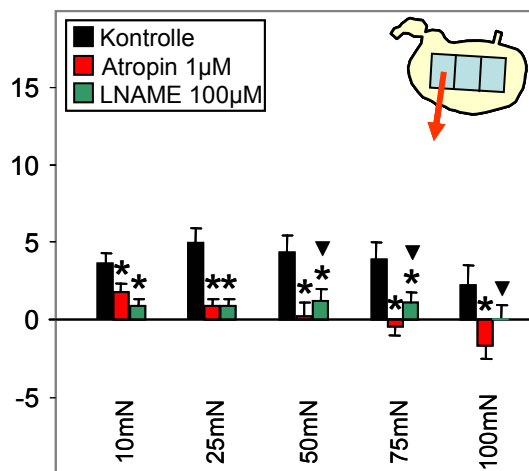


Abb. 73 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1 μ M, L-NAME (grüne Balken) in einer Konzentration von 100 μ M, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10 μ M appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P \leq 0,05 gegen Kontrolle; \blacktriangledown : P \leq 0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A47)

In dieser Versuchsreihe wurden exzitatorische und inhibitorische Einflüsse auf die dehnungsinduzierten Antworten untersucht (Abb. 73).

Atropin bewirkte eine signifikante Abnahme der Amplituden nach allen fünf Stimuluskräften. Bei höheren Stimuli von 75 und 100 mN Kraft ergaben sich negative Werte, also relaxierende Amplituden. L-NAME Applikation induzierte nur bei einem Stimulus von 75 mN Kraft eine signifikante Steigerung der Amplituden gegenüber den unter Atropineinfluss gemessenen Werten. Die Amplituden lagen nach allen Dehnungsreizen signifikant niedriger als die jeweiligen Kontrollantworten. In der nachfolgenden Abbildung sind dazu exemplarisch die Antwortkurven für die Stimulation mit 75mN abgebildet. Nach Applikation von Atropin ist der Kurvenverlauf abgesenkt. Die Kurve der L-NAME-Versuchsphase ist fast deckungsgleich (Abb. 73).

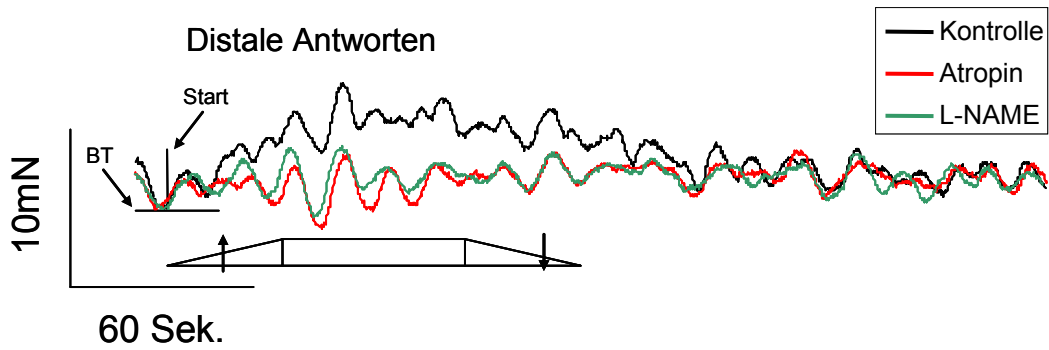


Abb. 74 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D_{4B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve), und die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

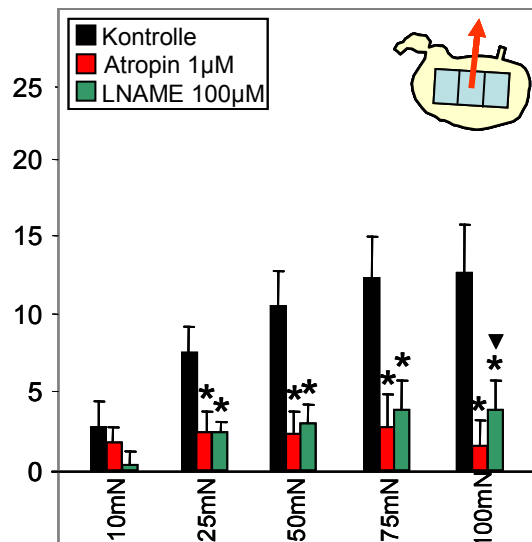


Abb. 75 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, LNAME (grüne Balken) in einer Konzentration von 100µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P<0,05 gegen Kontrolle; ▼: P<0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A48)

Lokale Dehnungsreize erzeugen im zentralen Korpus nach allen Stimuli von 10 bis 100 mN kontraktile Antworten. Atropin senkte die Amplituden bei Dehnung mit Werten zwischen 25 und 100 mN signifikant ab. Diese Werte waren auch nach Applikation von L-NAME noch signifikant niedriger als die jeweiligen Kontrolldaten, allerdings ergaben sich keine

signifikanten Veränderungen der Amplituden im Verhältnis zu den, unter Atropineinfluss gemessenen Antworten (Abb. 75).

In der nachfolgenden Abbildung ist der Kurvenverlauf der zentralen Antworten dargestellt. Man kann einen deutlich niedrigeren Kurvenverlauf nach Applikation von Atropin beobachten. Die Zugabe von L-NAME hat keinen weiteren Einfluss auf die Kurven (Abb. 76). Die Kontrollkurven fallen auch höher aus, als im distalen Messbereich (Abb. 74).

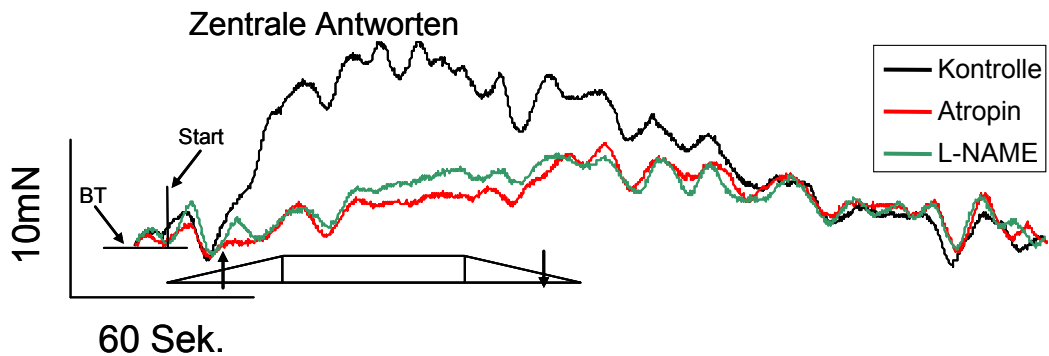


Abb. 76 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D₄ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve) und die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

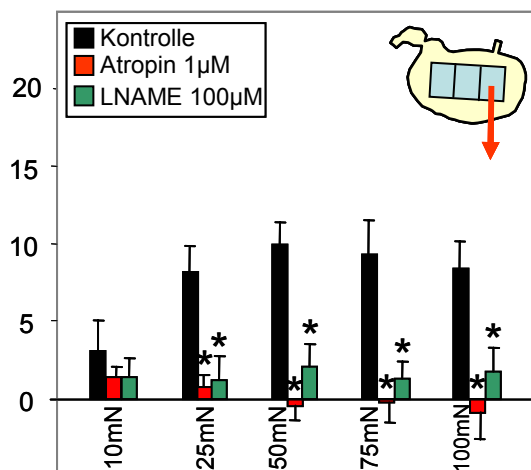


Abb. 77 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von $1\mu\text{M}$, LNAME (grüne Balken) in einer Konzentration von $100\mu\text{M}$, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von $10\mu\text{M}$ appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Antworten unter Papaverineinfluss ($n=10$; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: $P\leq 0,05$ gegen Kontrolle; \blacktriangledown : $P\leq 0,05$ gegen das vorherige Pharmakon). Daten im Anhang (Abb. A49)

Durch Dehnungsstimulation im zentralen Bereich des Korpus kam es im proximalen Korpus zu kontraktile Antworten. Die Werte, die sich für die atropinbeeinflussten Amplituden ergaben, liegen um den Wert Null herum. Bei Stimulationen zwischen 25 und 100 mN kam es zunächst zu signifikanten Abnahmen der Amplituden durch Atropin. L-NAME bewirkte daraufhin keine weitere signifikante Veränderung, während die Amplituden signifikant kleiner als die korrespondierenden Kontrolldaten waren (Abb. 77).

In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 78) sind die Kurvenverläufe der proximalen Antworten zu betrachten. Die L-NAME-Kurven liegen etwas höher, als die Atropinkurven, einen signifikanten Unterschied gab es aber nicht.

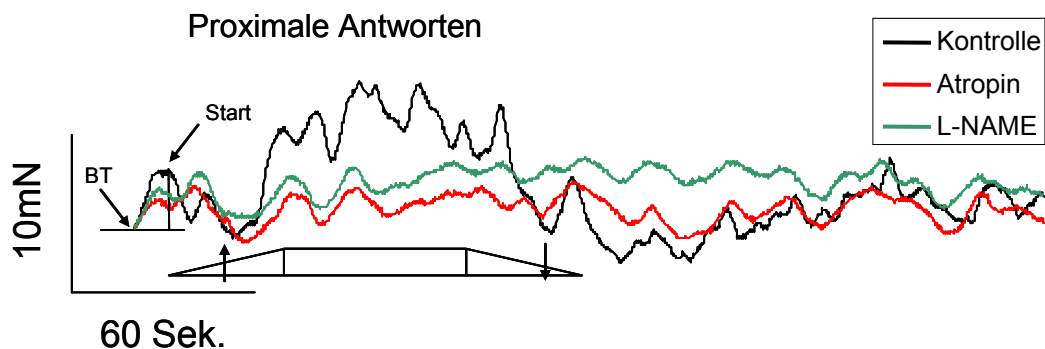


Abb. 78 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten proximalen Antworten aus Versuchsreihe D_{4B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft ($n=10$). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve) und die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (\blacktriangle), die Messphase und die Entdehnung (\blacktriangledown) an. ($t=5$ min.)

Unterschiede zwischen den Antworten der drei abgeleiteten Regionen des Korpus

Werden die Kontrollantworten der drei abgeleiteten Regionen verglichen ergibt sich, dass sich die Antworten des distalen Korpus ab einer Stimulationskraft von 50 mN von den Antworten des zentralen und proximalen Korpus signifikant unterscheiden. Einen signifikanten Unterschied zwischen zentralen und proximalen Antworten gab es nicht. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die P -Werte für diese Daten an (Tab. 13).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,68	0,84	0,9
25mN	0,16	0,08	0,78
50mN	0,02	0,007	0,81
75mN	0,009	0,04	0,4
100mN	0,006	0,01	0,25

Tab. 13 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der normierten Daten ergeben (s. Abb. 73-77). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=10, ungep. t-Test; *: $P \leq 0,05$)

Tonusverlauf in Versuchsreihe D₄

Unter Kontrollbedingungen lag der Basistonus im proximalen Korpus zwischen 4 und 16 mN. Im Verlauf ergab sich schon nach Stimulationen mit 25 mN Kraft eine signifikante Tonuserhöhung zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude im Verhältnis zum Basistonus und auch zum Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus. Nach Stimulation mit 50 mN Kraft ergab sich auch eine Erhöhung zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude, sowie eine signifikante Erhöhung des Tonus zum Zeitpunkt des Endes der Messphase im Verhältnis zum Basistonus und auch zum Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus.

Wurde Atropin appliziert lag der Basistonus zwischen 7 und 10 mN. Der Tonus war an 6 von 25 möglichen Punkten signifikant niedriger als der Tonus der Kontrolle. Es gab signifikante Unterschiede zwischen Atropinversuchen und Kontrolle zum Zeitpunkt des Endes der Messphase nach Stimulation mit 50 mN Kraft. Im Versuchsteil mit einem 75 mN Stimulus waren unterschiedliche Tonus' zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus und zum Ende der Messphase zu ermitteln. Im Versuchsteil mit 100 mN Stimulus war der Tonus in der Atropinreihe zwischen den Zeitpunkten des Erreichens des Stimulus und dem Ende der Messphase im Vergleich mit der Kontrolle signifikant niedriger (Abb. 79).

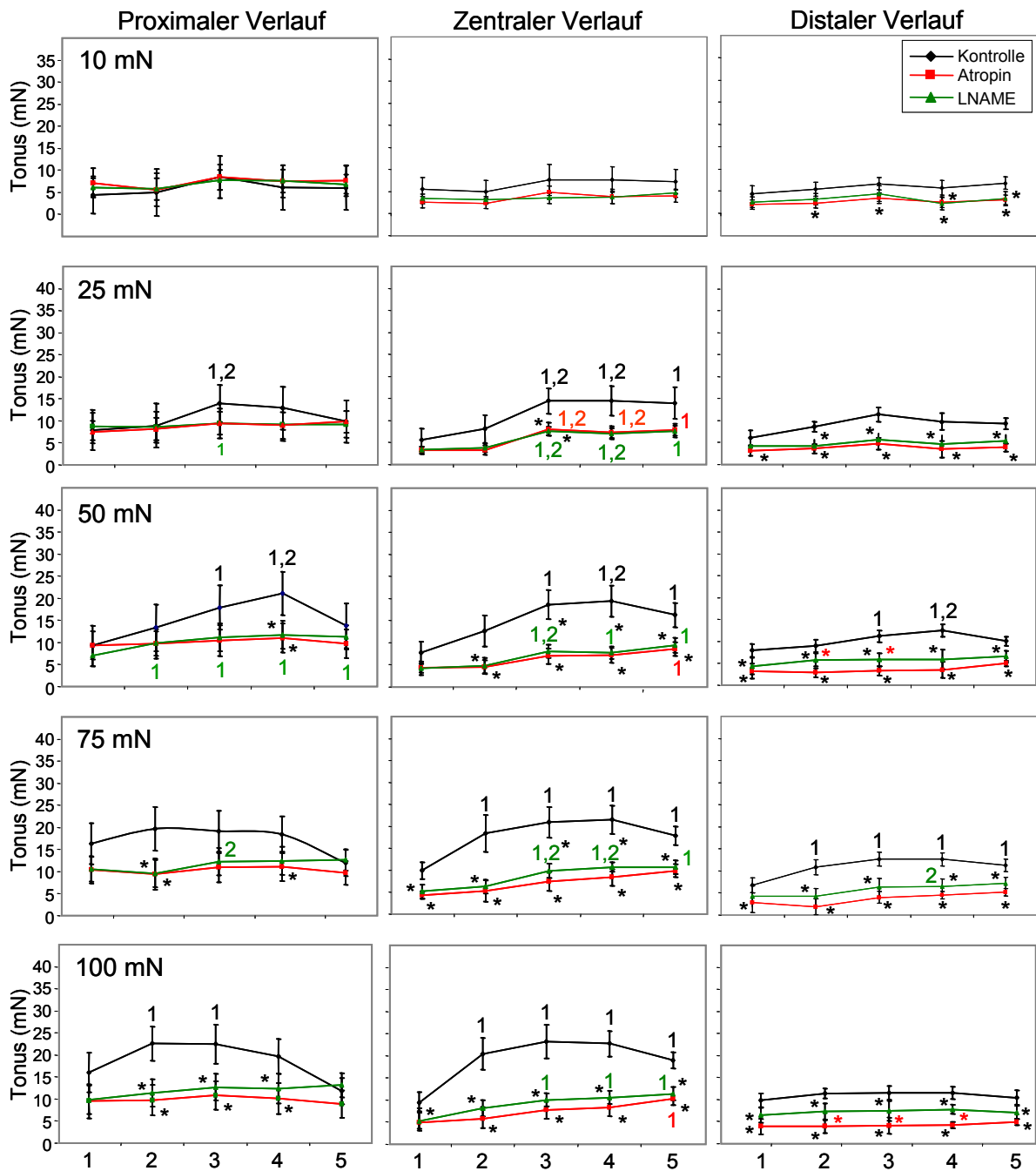


Abb. 79 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₄. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), Den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die Atropindaten (1 μ M) rot und die L-NAME-Daten (100 μ M) grün dargestellt. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=10, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P \leq 0,05) Daten im Anhang (Tab. A 96)

Im Verlauf gab es unter Atropin keine Veränderungen. Unter L-NAME-Einfluss lag der Basistonus zwischen 6 und 11 mN. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen „L-NAME Versuchen“ und Kontrolle zum Zeitpunkt des Endes der Messphase nach Stimulation mit 50 und 100 mN Kraft. Zudem war der Tonus unter L-NAME auch zum Zeitpunkt des Erreichens der Stimuli von 75 und 100 mN Kraft signifikant niedriger als der entsprechende Kontrollwert. Im Verlauf zeigte sich, dass der Tonus nach Stimulation mit 25 mN Kraft zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude auch signifikant gesteigert war. Wurde mit einer Stimulationskraft von 50 mN gedehnt stieg der Tonus mit Erreichen von 50 mN signifikant an und sank auch bis zur Entdehnung (Punkt 5) nicht wieder auf den Basistonus ab. Wurde mit 75 mN Stimulationskraft gedehnt zeigte sich, dass der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude gegenüber dem Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Tonus signifikant erhöht war. Im zentralen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen zwischen 6 und 10 mN. Nach Dehnungsstimulation mit 75, bzw. 100 mN regierte das zentrale Gewebe schon bei Erreichen des Stimulus mit signifikanter Tonuserhöhung. Ab Stimulationskräften von 25 mN war der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant höher im Vergleich zum Basistonus. Der Tonus blieb nach allen vier Stimulationsstärken bis zum Ende der Entdehnung signifikant erhöht. Nach Stimulation mit Dehnungskräften von 25 und 50 mN war auch der Tonus zum Ende der Messphase noch signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht. Nach Stimulation mit 25 mN Kraft war auch der Tonus der maximalen Amplitude gegenüber dem Basistonus signifikant erhöht. Unter Atropineinfluss lag der Basistonus bei 3 bis 5 mN. Im Versuchsteil mit dem 25 mN Stimulus lag der Tonus der maximalen Amplitude signifikant unter dem entsprechenden Kontrollwert. In den Versuchsteilen mit 50 und 100 mN Stimuluskraft lagen alle Punkte vom Erreichen des Stimulus bis zur Entdehnung unterhalb der Kontrolldaten. Beim Versuchsteil mit 75 mN Dehnungskraft lagen sogar alle fünf Punkte signifikant unter den Kontrollwerten.

Unter Atropineinfluss ist die Dehnungswirkung auf den Verlauf der Kurven etwas abgeschwächt. Im Versuchsteil mit 25 mN Dehnungskraft war der Tonus ab dem Zeitpunkt der maximalen Amplitude bis zur Entdehnung signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht. Der Tonus der maximalen Amplitude und des Endes der Messphase waren auch gegenüber dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant erhöht. Nach Stimulationen mit 50, bzw. 100 mN Kraft war der Tonus erst ab dem Ende der Entdehnung gegenüber dem Basistonus gesteigert.

Unter L-NAME lag der Basistonus auch zwischen 3 und 5 mN. Es gibt keinen Punkt an dem sich der Tonus von L-NAME und Atropinreihe signifikant unterschied. Der Tonus war im Versuchsteil mit 25 mN Stimulus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude gegenüber dem Kontrollwert signifikant gesenkt. Im Versuchsteil mit 50 mN Stimulus waren alle Punkte ab

dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant niedriger. In den Versuchsteilen mit 75 und 100 mN Dehnungskraft waren alle Punkte niedriger.

Ab Stimulationskräften von 25 bis 100 mN waren die Tonus' im Verlauf ab dem Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Nach Stimulationen mit 25, 50 und 75 mN war der Punkt der maximalen Amplitude auch gegenüber dem Tonus beim Erreichen des Stimulus (Punkt 2) signifikant erhöht. Beim Stimulus mit 75 mN war auch der Tonus am Ende der Messphase gegenüber dem Punkt 2 gesteigert.

Distal lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen bei 4 bis 10 mN. Nach Stimulationen mit 50 mN wurde der Tonus im Verlauf zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude und zum Ende der Messphase signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Dieser Punkt war auch signifikant gegenüber dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus signifikant erhöht. Nach Stimulation mit 75 mN Kraft war der Tonus vom Erreichen des Stimulus bis zum Entdehnen signifikant gesteigert. Unter Atropin lag der Basistonus nur noch bei 2-4 mN. Damit lag der Tonus in dem Versuchsteil mit 10 mN Stimulus ab dem Punkt des Erreichens des Stimulus signifikant niedriger als die Kontrollwerte.

In den Versuchsteilen höherer Stimuli waren alle Punkte signifikant gegenüber der Kontrolle gesenkt. Im weiteren Verlauf waren keine Veränderungen erkennbar. Unter L-NAME lag der Tonus zwischen 3 und 7 mN. Gegenüber den Kontrolldaten war der Tonus aber in allen Versuchsteilen gegenüber der Kontrolle gesenkt. In der Versuchsphase mit 10 mN Stimulus war der Tonus ab dem Ende der Messphase niedriger. In den Versuchsteilen mit 25 und 75 mN Stimulus waren alle Tonuswerte ab dem Punkt des Erreichens des Stimulus (Punkt 2) bis zur Entdehnung (Punkt 5) signifikant niedriger als die Kontrolle. In den Versuchsteilen mit 50 und 100 mN Stimulus waren alle Punkte signifikant niedriger als die Kontrolldaten. Zudem waren einzelne Tonusdaten signifikant gegenüber den Atropindaten gesteigert. Und zwar bei dem 50 mN Stimulus an Punkt 2 und Punkt 3, sowie bei dem 100 mN Stimulus bei allen Punkten von 2 bis 5.

Eigenschaften der Dehnungskurven in Versuchsreihe D₄

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (Abb. 80 und Abb. 81).

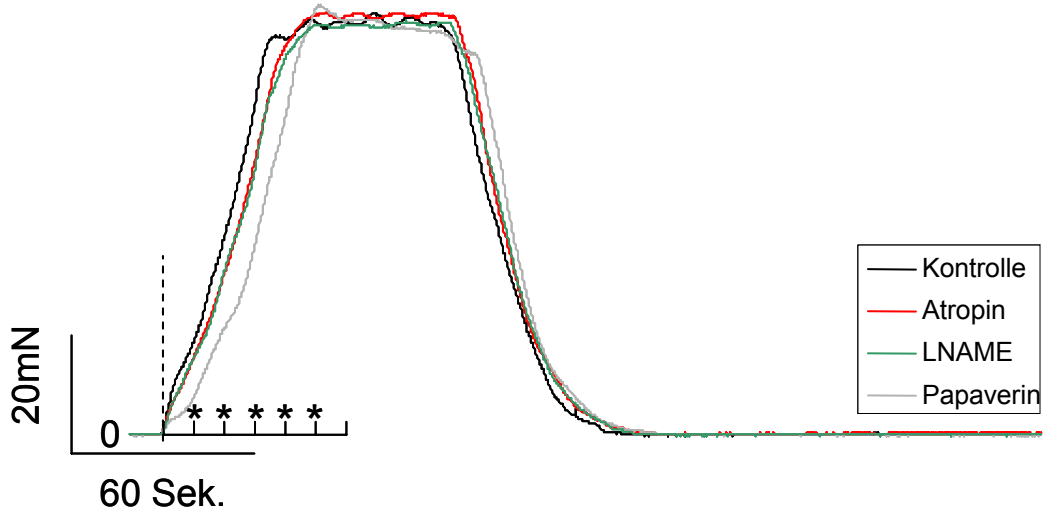


Abb. 80 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die Atropinkurve rot, die L-NAME-Kurve grün und die Papaverinkurve grau dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=10, *: P<0,05; RM OW ANOVA)

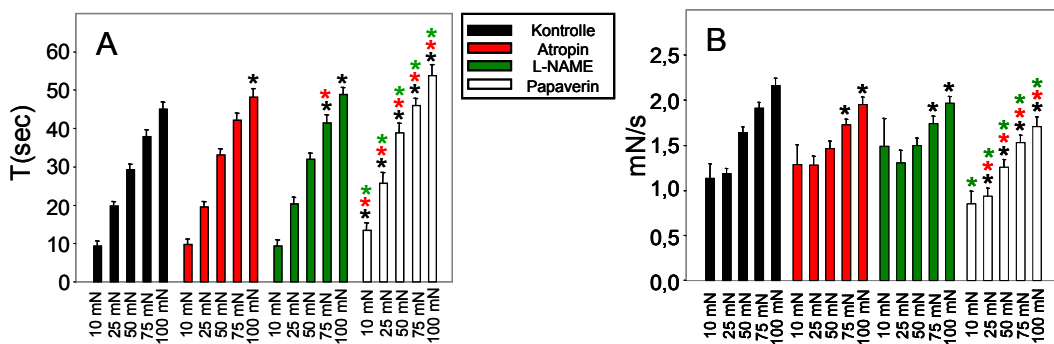


Abb. 81 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Atropin (1 μ M), L-NAME (100 μ M) und Papaverin (10 μ M) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P \leq 0,05) Daten im Anhang (Abb. A50-A51)

Die Dehnungsdauer lag in dieser Versuchsreihe unter Kontrollbedingungen zwischen 9 und 45 Sekunden. Die Applikation von Atropin hatte, bis auf eine signifikante Vergrößerung der Dauer während der Stimulation mit 100 mN Kraft, keine durchgehende Wirkung auf die Dehnungsdauer. Nach Applikation von L-NAME kam es zu einer signifikanten Verringerung der Dehnungsdauer bis der Stimulus von 75 mN erreicht ist, im Vergleich zu den Kontroll- und Atropindaten. Die Dauer bis zur Stimulation mit 100 mN war gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert, aber unterschied sich nicht vom Atropinwert. Unter Papaverineinfluss wurden alle Zeiten bis zum Erreichen des Stimulationswertes signifikant verlängert.

Die Steigungsgeschwindigkeiten sanken unter Atropineinfluss, während der Stimulationen mit 75 und 100 mN Kraft signifikant ab. Unter L-NAME waren die gleichen Werte noch signifikant niedriger, als die entsprechenden Kontrolldaten, aber sie unterschieden sich nicht von den Atropindaten. Unter Papaverineinfluss waren die Steigungsgeschwindigkeiten für die Dehnungskurven zwischen 25 und 100 mN gegenüber den Kontroll- und Atropinwerten signifikant gesenkt. Gegenüber den L-NAME-Werten waren sogar alle fünf Werte signifikant niedriger.

Eigenschaften der Antwortkurven der drei Messbereiche in Versuchsreihe D₄

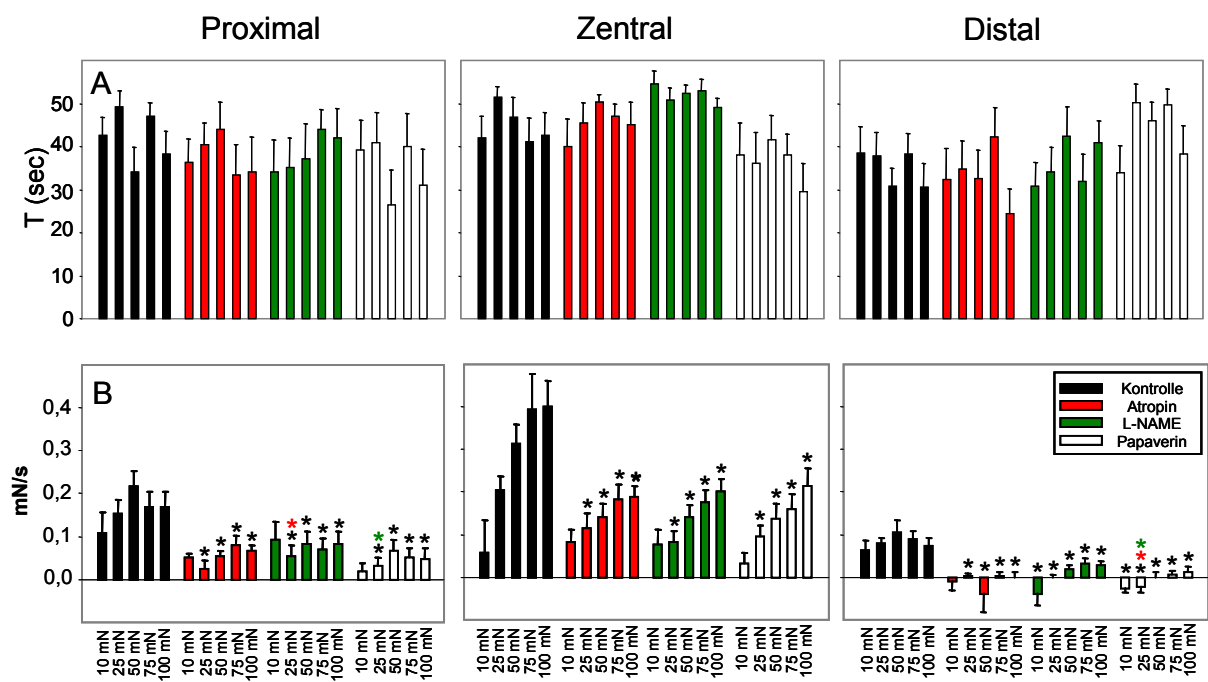


Abb. 82 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Atropin (1 μ M), L-NAME (100 μ M) und Papaverin (10 μ M) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P \leq 0,05) Daten im Anhang (Abb. A52-A54)

In keinem der drei abgeleiteten Magenbereiche war eine Abhängigkeit des Zeitpunktes der maximalen Amplitude von der Stimulationskraft erkennbar. Auch nicht unter den verschiedenen pharmakologischen Wirkungen. Die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten waren unter Kontroll-, Atropin und Papaverinbedingungen nicht Stimulationsstärkenabhängig. Unter L-NAME-Einfluss war ein signifikanter Unterschied zwischen dem Wert nach 10 mN Stimulation und allen anderen Werte zu sehen.

Die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten des zentralen Gewebes wiesen unter Kontrollbedingungen eine leichte Abhängigkeit von der Stimulationsstärke auf. Allerdings unterschieden sich nur die Werte der 10 mN-Stimulation von den Werten nach Stimulation mit 50 bis 100 mN. Unter Atropin war keine Kraftabhängigkeit der Steigungsgeschwindigkeiten zu messen. Unter L-NAME-Einfluss war lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Wert nach 10 mN Stimulation und 100 mN Stimulation zu sehen. Ein ANOVA-Test gab aber an, dass die Medianwerte signifikant unterschiedlich sind. Unter Papaverineinfluss unterscheiden sich die Mediane signifikant. Allerdings sind nur die Werte der Stimulation mit 10 mN gegenüber allen anderen Werten signifikant. Während der fünf Stimuli unter Kontrollbedingungen war keine Stimulations-

stärkenabhängigkeit der Steigungsgeschwindigkeit im proximalen Korpus zu messen. Allerdings verringerte die Applikation von Atropin die Steigungsgeschwindigkeiten während der Stimulationen mit 25 bis 100 mN Kraft. Diese Werte blieben auch unter L-NAME- und Papaverineinfluss bestehen. Unter L-NAME wurde die Steigungsgeschwindigkeit während der Stimulation mit 25 mN gegenüber dem Atropinwert signifikant erhöht. Unter Papaverineinfluss sank der Wert wieder signifikant ab (s. Abb. 82).

Versuchsreihe D₅: Cholinerg und nitrerger Einfluss auf dehnungsinduzierte Antworten bei mukosafreiem Magenkorpus

In dieser Versuchsreihe wurden die Stoffe Atropin (1 µM), L-NAME (100µM) und Papaverin (10µM) kumulativ in jeder Versuchsphase appliziert. Diese Versuchsreihe wurde grundsätzlich nach den gleichen Methoden, wie die zuvor dargestellte Versuchsreihe D₄ durchgeführt. Der bedeutendste Unterschied bestand darin, dass die Mukosa vor Versuchsbeginn entfernt wurde. Somit konnte der Einfluss der Mukosa auf die dehnungsinduzierten Antworten untersucht werden.

Unterschiede der Antworten an mukosafreiem und mukosatragendem Gewebe

Eine statistische Untersuchung der normierten Kontrollen aus Versuchsreihe D₄ und D₅ mittels eines t-Tests ergab, dass sich die dehnungsinduzierten distalen Antworten zwischen mukosatragendem und mukosafreiem Gewebe bei Stimulationskräften mit 25, 50 und 100 mN signifikant unterschieden. Die Antworten waren im Gewebe mit Mukosa größer.

Im zentralen Gewebe waren die Amplituden der Antworten ebenfalls im Gewebe mit Mukosa größer, wenn Stimulationskräfte von 25-100 mN appliziert wurden. Das gleiche Bild ergab sich für die Antwortamplituden des proximalen Gewebes bei Stimulationsstärken von 25 bis 75 mN. Die dehnungsinduzierten Antworten können aus den folgenden Diagrammen entnommen werden (s. Abb. 83).

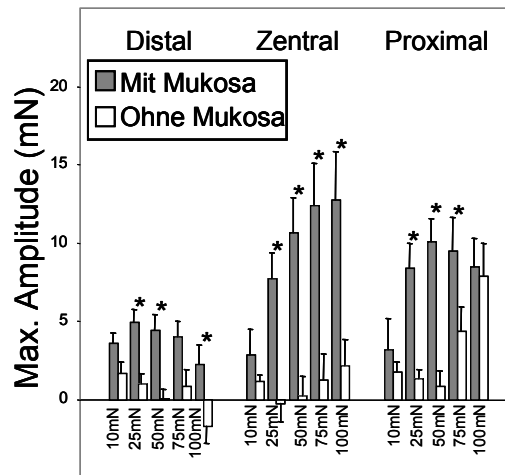


Abb. 83 Das Diagramm zeigt die normierten Daten der maximalen Amplituden aus den Versuchsreihen D4 und D5. Die Säulendiagramme sind nach abgeleiteter Region (Distal, zentral, proximal) und Dehnungskraft (10-100 mN) sortiert. Die Werte sind in Milli-Newton (mN) angegeben. (n= je 10; ungep. t-Test; *: P<0,05) Daten im Anhang (Abb. A47-49 und A56-58)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort in D₅

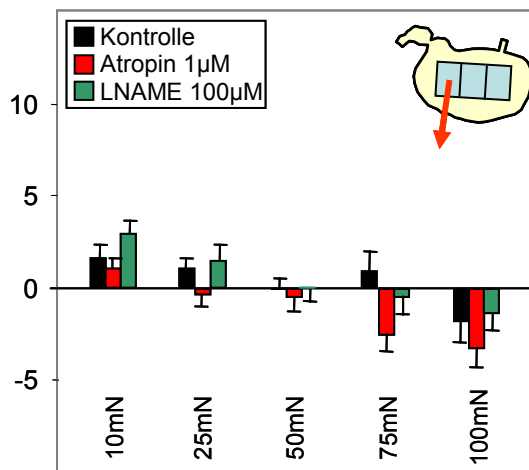


Abb. 84 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Diese Versuchsreihe wurde an mukosafreiem Gewebe durchgeführt. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, LNAME (grüne Balken) in einer Konzentration von 100µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P<0,05 gegen Kontrolle; ▼: P<0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A56)

Die angewandten Pharmaka haben keine signifikante Wirkung auf die Daten der Antwortamplituden in dieser Versuchsreihe. Weder Atropin noch L-NAME hatten einen

inhibitorischen, oder exzitatorischen signifikanten Effekt auf die dehnungsinduzierten Amplituden an mukosafreiem Gewebe (Abb. 84). In der nachfolgenden Abbildung ist der Kurvenverlauf der distalen Antworten dargestellt. Die drei Kurven sind fast deckungsgleich (Abb. 85).

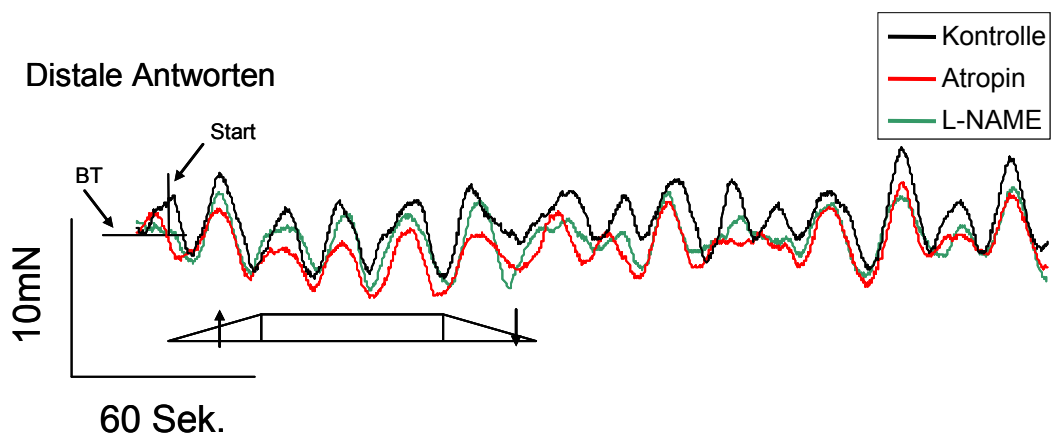


Abb. 85 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D_{2B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft ($n=10$). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Atropin-Einfluss (rote Kurve), die Antworten und unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (\blacktriangle), die Messphase und die Entdehnung (\blacktriangledown) an. ($t=5$ min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

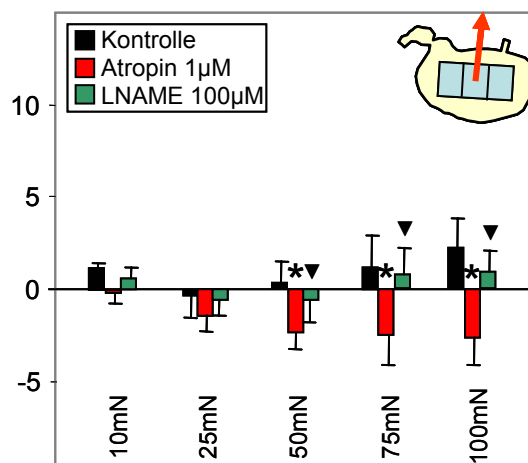


Abb. 86 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Diese Versuchsreihe wurde an mukosafreiem Gewebe durchgeführt. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von $1\mu\text{M}$, LNAME (grüne Balken) in einer Konzentration

von 100µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A57)

Die Kontrollantworten des Gewebes im zentralen Korpus sind (nach Normierung) sehr gering und liegen im Bereich unter 5mN. Atropinapplikation bewirkte eine signifikante Abnahme der Antworten nach Stimulation mit Kräften zwischen 50 und 100 mN. Viele der einzelnen, von Atropin beeinflussten Messdaten sind Relaxationen. L-NAME bewirkte eine leichte Verschiebung der Amplituden in den positiven Bereich. Die Antwortamplituden nach Stimulation mit 50 bis 100 mN waren auch dementsprechend signifikant gesteigert, ohne dabei die Kontrollwerte wieder zu erreichen (Abb. 86). Die Kurven der Antworten können in der nachfolgenden Abbildung betrachtet werden (Abb. 87).

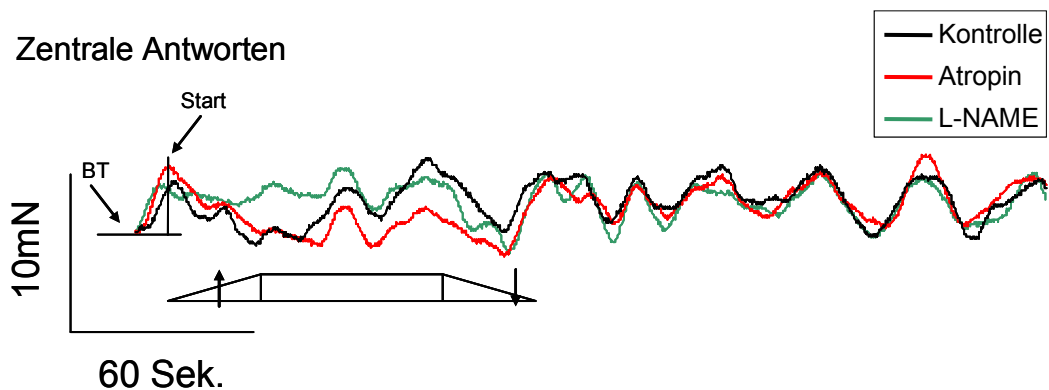


Abb. 87 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D_{2B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve), die Antworten und unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

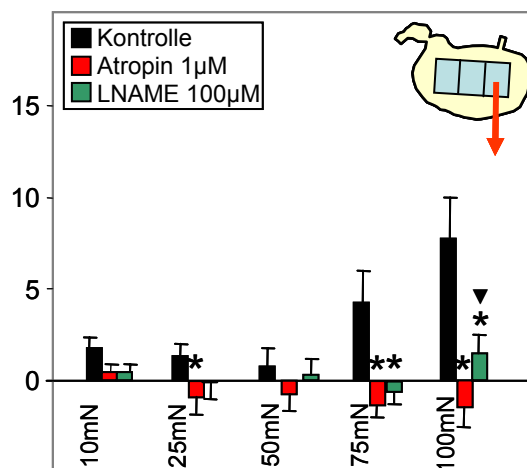


Abb. 88 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Diese Versuchsreihe wurde an mukosafreiem Gewebe durchgeführt. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, LNAME (grüne Balken) in einer Konzentration von 100µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A58)

Die durchschnittlichen Amplituden der Kontrollreihe, die sich nach zentraler Stimulation des Gewebes für die proximalen Amplituden ergaben sind kontraktile. Deren Werte liegen dabei unter 10mN. Nach Atropinapplikation waren die Amplituden nach Stimulation mit 25 mN, 75 mN und 100 mN Stimulus signifikant gegenüber den Kontrolldaten gesenkt. L-NAME bewirkte keine signifikante Veränderung der Amplituden gegenüber den Atropindaten (Abb. 88). In der nachfolgenden Abbildung sind die durchschnittlichen Antwortkurven zu betrachten (Abb. 89).

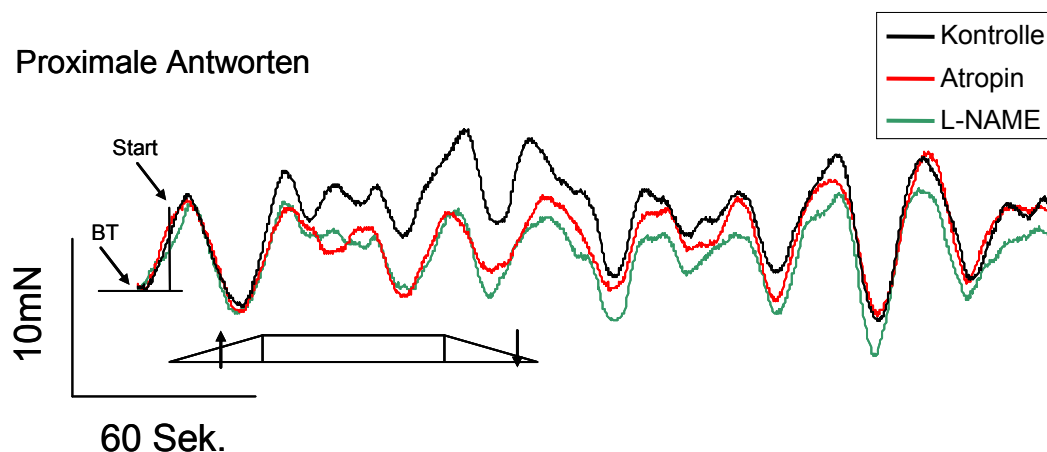


Abb. 89 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten proximalen Antworten aus Versuchsreihe D_{2B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter Atropin-Einfluss (rote Kurve), die Antworten und unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase(▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Unterschiede zwischen den Amplituden der drei abgeleiteten Regionen des Magenkorpus

Um zu untersuchen, ob sich die drei abgeleiteten Muskelstreifen in der Amplitudengröße unterscheiden, und damit die Reizleitungsrichtung eine Rolle spielt, wurden t-Tests zwischen den Kontrollwerten der Amplituden der abgeleiteten Regionen durchgeführt.

Wurden die normierten Antworten zwischen den Regionen verglichen, ergab sich, dass sich die Antworten des distalen Korpus nicht von den zentralen Antworten unterscheiden.

Erst bei einer Stimulationskraft von 100 mN unterschieden sich die Antworten des distalen vom proximalen Korpus von den Antworten des zentralen und proximalen Korpus signifikant.

Einen signifikanten Unterschied zwischen zentralen und proximalen Antworten gab es auch nur bei einem Stimulus von 100 mN (Tab. 14).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,55	0,93	0,45
25mN	0,36	0,68	0,22
50mN	0,88	0,54	0,74
75mN	0,85	0,09	0,21
100mN	0,07	0,0008	0,05

Tab. 14 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der *normierten* Daten ergeben (s. Abb. 83, 85 und 87). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=10, ungep. t-Test; *: $P \leq 0,05$)

Tonusverlauf in Versuchsreihe D₅

Im proximalen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen zwischen 21 und 27 mN. Im Verlauf änderte sich in dieser Versuchsreihe nicht viel. Nur bei einem Stimulus von 100 mN Kraft stieg der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant zum Basistonus an. Unter Atropineinfluss lag der Basistonus bei 20 bis 28 mN. Dabei waren signifikante Unterschiede nur im Versuchsteil mit 75 mN, zu den Zeiten der maximalen Amplituden und des Endes der Messphase, und im Versuchsteil mit 100 mN Stimulus vom Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus bis zum Ende der Messphase zu ermitteln. Im Verlauf stieg der Tonus nur bei einem Stimulus von 100 mN Kraft zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant zum Basistonus an. Unter L-NAME-Einfluss lag der Basistonus bei 21 bis 30 mN. Die Unterschiede des Tonus entsprachen denen der Atropinversuchsreihe. Zusätzlich gab es aber noch signifikante Tonuserhöhungen im Verhältnis zu den Atropindaten am Ende der Messphasen nach Stimulation mit 75 und 100 mN Kraft. Es waren keine signifikanten Verlaufsveränderungen feststellbar.

Im zentralen Korpus lag der Basistonus bei 21 bis 24 mN. Nach der Stimulation mit 10 mN Kraft lag der Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung signifikant höher als der Basistonus. Zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude nach Stimulation mit 100 mN Kraft war eine signifikante Verlaufsveränderung feststellbar. An diesem Punkt unterschied sich der Tonus vom Basistonus und vom Tonus zur Zeit des Erreichens des Stimulus (s. Abb. 90).

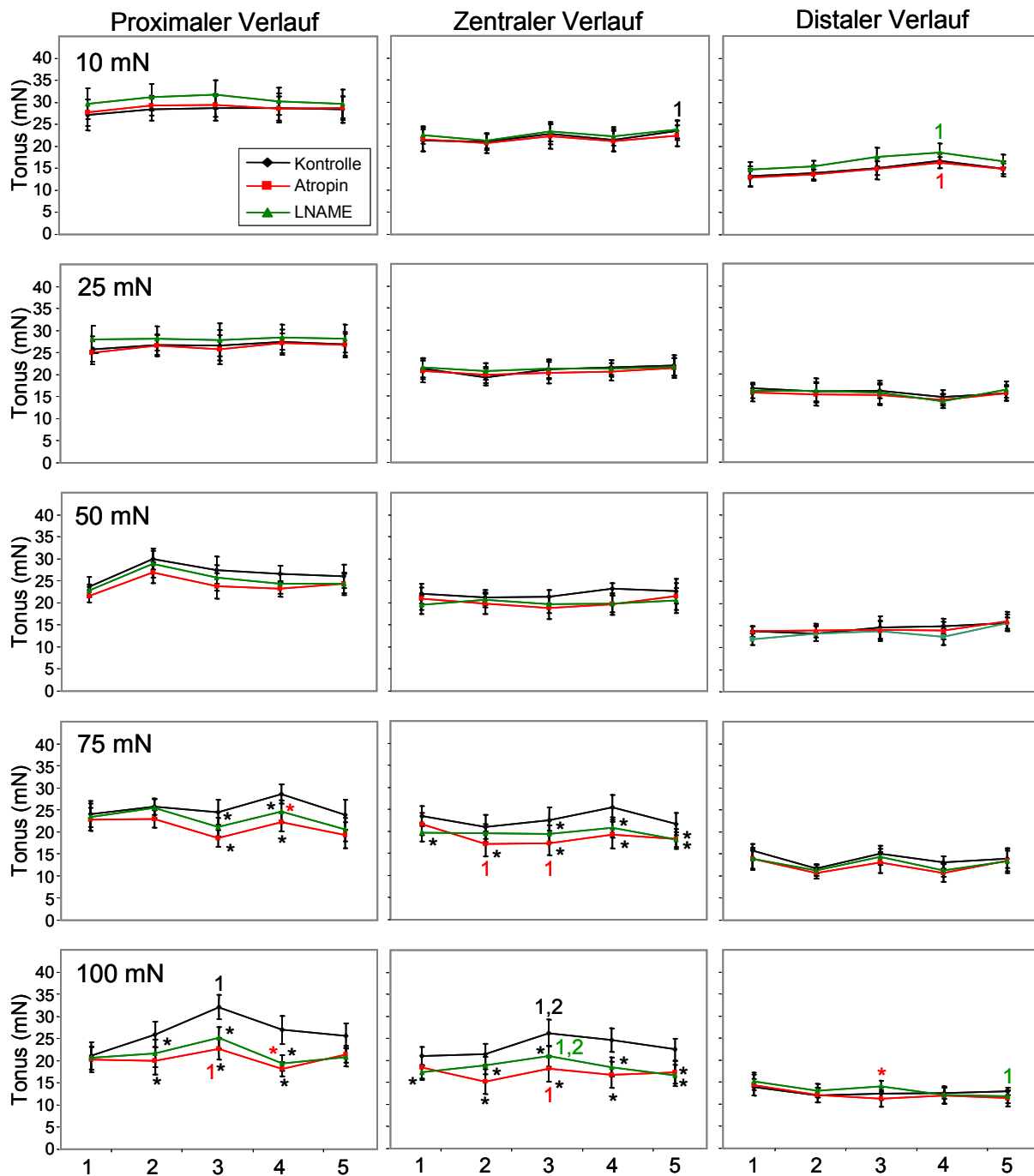


Abb. 90 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₅. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten mukosafreien Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), Den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die Atropindaten (1 µM) rot und die L-NAME-Daten (100 µM) grün dargestellt. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=10, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Tab. A 97)

Unter Atropin liegt der Basistonus zwischen 18 und 22 mN. Signifikante Unterschiede zur Kontrolle gab es nur in den Versuchsteilen mit 75 und 100 mN. Dort waren die Tonuswerte ab dem Erreichen des Stimulus bis zur Entdehnung niedriger als die entsprechenden Kontrollen. Der Verlauf änderte sich erst ab einem Stimulus von 75 mN Kraft. Zu dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus war der Tonus signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht. Ebenso, wie in der Stimulationsreihe mit 100 mN Kraft, war auch der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant gegenüber dem Basistonus erhöht. Unter L-NAME-Einfluss lag der Basistonus zwischen 17 und 22 mN. In der Versuchsreihe mit 75 mN Stimulus lag der Tonus an allen Punkten, außer dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus, signifikant unter den Kontrollwerten. In der Versuchsreihe mit 100 mN Stimulus lag der Tonus durchgehend unter dem Kontrollwert. Im Verlauf änderte sich nicht viel, außer, dass nach Stimulation mit 100 mN Kraft der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude gegenüber dem Basistonus signifikant erhöht war.

Im distalen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen zwischen 13 und 17 mN. Es war nach währende keiner der Stimulationen eine Verlaufsveränderung festzustellen.

Nach Atropinapplikation lag der Basistonus bei 12 bis 16 mN. Eine signifikante Tonusveränderung war aber nur in der Versuchsreihe mit 100 mN Stimulus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude zu messen. Dort war der Tonus gesenkt. Im Verlauf waren kaum Veränderungen gegenüber dem Basistonus zu messen. Lediglich nach Stimulation mit 10 mN war der Wert des Tonus am Ende der Messphase größer als der Basistonus. Unter L-NAME-Einfluss lag der Basistonus zwischen 14 und 16 mN. Dieser unterschied sich weder von den Kontroll- noch den Atropindaten. Im Verlauf waren auch nur 2 Punkte zu messen, während denen sich der Tonus gegenüber dem Basistonus veränderte. Nach Stimulation mit 10 mN Kraft stieg der Tonus am Ende der Messphase signifikant an. Zum Zeitpunkt der Entdehnung sank der Tonus signifikant nach der Stimulation mit 100 mN Kraft.

Eigenschaften der Dehnungskurven in Versuchsreihe D₅

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (Abb. 91 und Abb. 92).

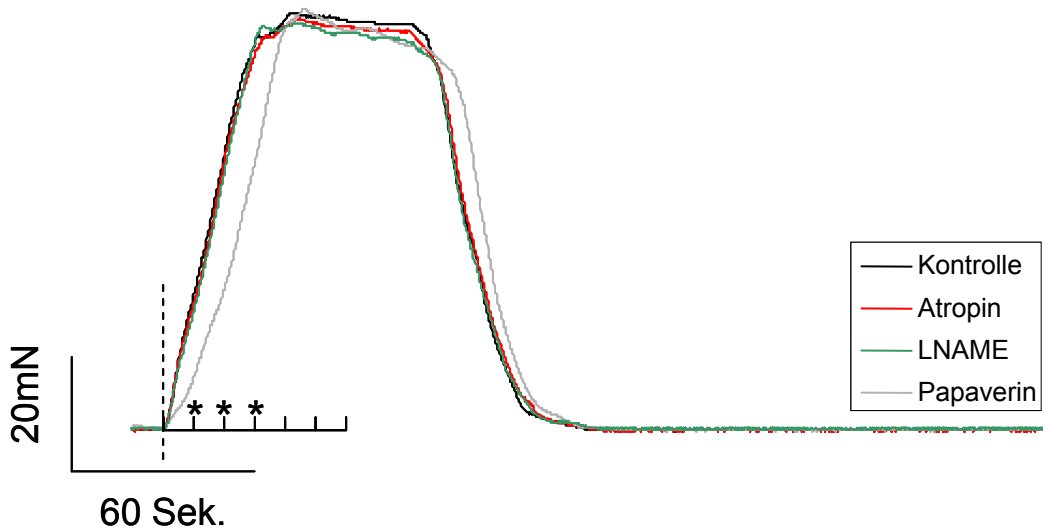


Abb. 91 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die Atropinkurve rot, die L-NAME-Kurve grün und die Papaverinkurve grau dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=10, *: P≤0,05; RM OW ANOVA)

Unter Kontrollbedingungen lagen die Dehnungsdauern zwischen 8 und 37 Sekunden. Nach Applikation von Atropin wurde die Dehnungsdauer während der Stimulation mit 25 mN signifikant verkürzt. Unter L-NAME-Einfluss wurde dieser Wert wieder signifikant erhöht. Nach Papaverinapplikation waren alle Zeiten signifikant verlängert.

Die Steigungsgeschwindigkeiten der Dehnungskurven wurden unter Atropin- und L-NAME-Wirkung nur stellenweise signifikant verändert. So stieg die Geschwindigkeit unter Atropin bei einem Stimulus von 25 mN und unter L-NAME-Einfluss während eines Stimulus mit 10 mN signifikant gegenüber der Kontrolle, sank aber signifikant während der Stimulation unter Atropin während der Stimulation mit 100 mN Kraft.

Wurde Papaverin appliziert sanken alle Steigungsgeschwindigkeiten signifikant ab.

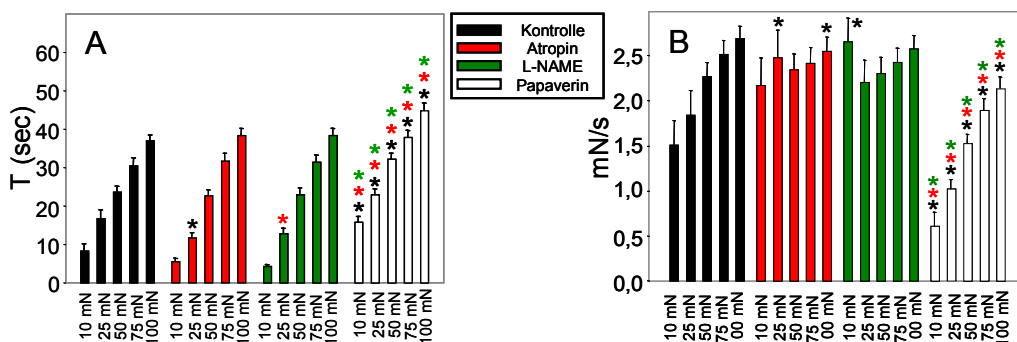


Abb. 92 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des mukosafreien Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Atropin (1µM), L-

NAME (100µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A59-A60)

Eigenschaften der Antwortkurven der drei Messbereiche in Versuchsreihe D₅

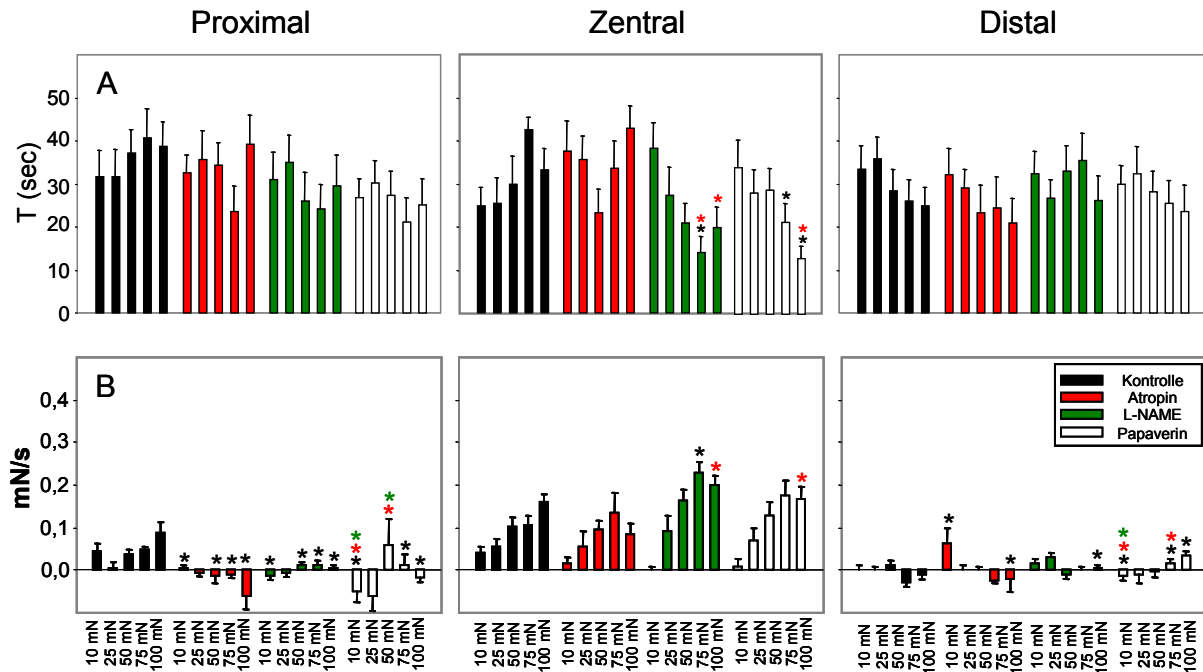


Abb. 93 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des mukosafreien Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von Atropin (1µM), L-NAME (100µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A61-A63)

Die Zeitpunkte der dehnungsinduzierten maximalen Amplituden waren nicht in Abhängigkeit der Stimulationskraft zu bringen. Die Zeitpunkte waren nicht mit den Stimulationsstärken korreliert. Nur im zentralen Magengewebe waren vereinzelte Reaktionszeitpunkte signifikant unterschiedlich zu den Kontrollzeiten. So konnten unter L-NAME-Einfluss signifikant frühere Zeitpunkte nach Stimulation mit 75 und 100 mN gemessen werden. Distal war unter Kontrollbedingungen und Papaverineinfluss keine Abhängigkeit der Steigungsgeschwindigkeit von der Stimulationskraft zu finden. Unter Atropineinfluss war ein signifikanter Unterschied der Daten nur zwischen den Werten nach 10 mN Stimulus und allen anderen Daten vorhanden. Nach L-NAME-Applikation war ein signifikanter Unterschied der Daten nur zwischen den Werten nach 50 mN Stimulus und allen anderen Daten zu ermitteln.

Unter Kontrollbedingungen war im zentralen Korpus eine Abhängigkeit von der Stimulationsstärke und der Anstiegsgeschwindigkeit zu messen. Zumindest unterschieden sich fast alle Mediane signifikant voneinander. Ausnahmen bildeten die Vergleiche der Werte für 10 und 25 mN-Stimulation, sowie 50 und 75 mN-Stimulation. Im Laufe der Sammlung an pharmakologisch beeinflussten Daten ergaben sich weitere Hinweise auf Stimulationsstärkenabhängigkeit der Antwortsteigungsgeschwindigkeiten. Allerdings waren signifikante Unterschiede bei direkten Vergleichen der Daten seltener zu finden, als unter Kontrollbedingungen. Unter Atropin und L-NAME unterschieden sich jeweils alle Werte bis auf die Steigungsgeschwindigkeiten nach Stimulation mit 50 mN im Vergleich mit 75 und 100mN, sowie dem Vergleich von 75 und 100 mN. Unter Papaverineinfluss unterschieden sich alle Werte, bis auf die Daten nach Stimulation von 10 mN Kraft mit den Daten nach Stimulation mit 75 und 100 mN Kraft. Im proximalen Korpus unterschieden sich nur unter Kontrollbedingungen die Werte für die Antwortsteigungsgeschwindigkeiten nach Stimulation von 25 und 100 mN. Die eingesetzten Pharmaka Atropin, L-NAME und Papaverin hatten keinen weiteren Einfluss (s. Abb. 93).

Versuchsreihe D₆: Untersuchung NO-vermittelter hemmender Anteile dehnungsinduzierter Antworten im Magenkorpus

In dieser Versuchsreihe wurde untersucht, ob die dehnungsinduzierten Antworten durch Stickoxid (NO) induzierte Hemmung beeinflusst worden sind. Dazu wurde L-NAME (100µM) als erstes Pharmakon appliziert. Später wurden Atropin (1µM) und Papaverin (10µM) appliziert. Die Mukosa wurde für die Experimente auf dem Gewebe belassen. Die Dehnungen wurden, wie in den vorangegangenen Versuchen in festgelegten Zeitabständen zentral im Gewebe durchgeführt. Die dehnungsinduzierten Antworten können aus den folgenden Diagrammen und Kurven entnommen werden (Abb. 94 bis Abb. 99).

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

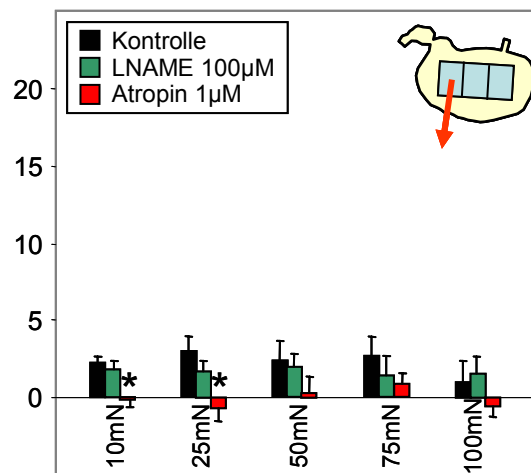


Abb. 94 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. L-NAME (grüne Balken) wurde in einer Konzentration von 100µM eingesetzt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=8 (Atropin n=4); *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A65)

Der distale Korpus reagierte nach Dehnungsstimulation des zentralen Korpus mit schwachen Kontraktionen, die durchschnittlich alle im Bereich unter 5 mN blieben. Die Applikation von L-NAME hatte keinen signifikanten Effekt auf die Amplituden. Auch die Zugabe von Atropin bewirkte keine signifikante Veränderung der Antworten. In dieser Versuchsreihe waren die dehnungsinduzierten Amplituden des distalen Korpus nicht pharmakologisch zu beeinflussen (Abb. 94).

In der folgenden Abbildung ist der Kurvenverlauf distaler Antworten während der Stimulation, exemplarisch mit 75 mN Kraft, zu sehen. Die Kurven weisen keine deutlichen Unterschiede auf (Abb. 95).

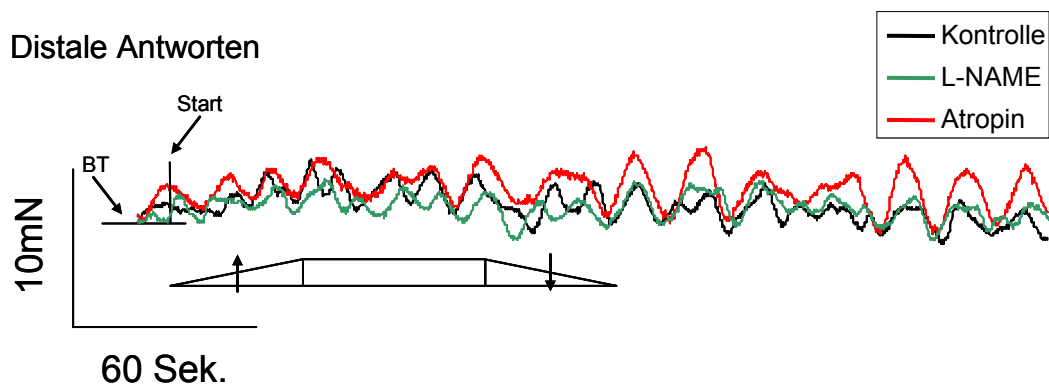


Abb. 95 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D_{3A} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=8, Atropin n=4). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) und unter Atropineinfluss (rote Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

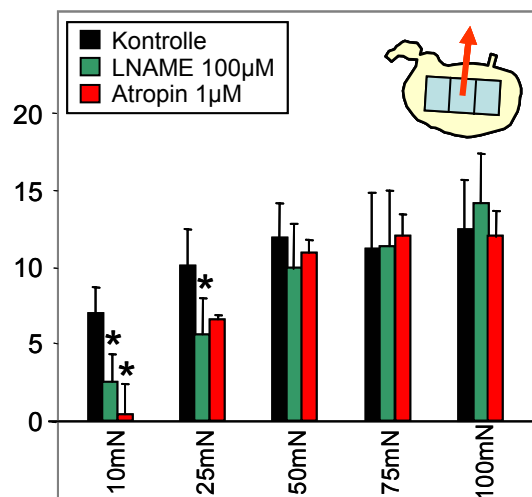


Abb. 96 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. LNAME (grüne Balken) wurde in einer Konzentration von 100µM eingesetzt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=8 (Atropin n=4); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A66)

Die Kontrollantworten des zentralen Korpus auf lokale Stimulation waren durchgehend kontraktile und größer, als die distalen Antworten des Gewebes. L-NAME beeinflusste auch im zentralen Gewebe des Magens die dehnungsinduzierten Antworten nicht. Auch Atropin hatte im Verhältnis zu den Kontrolldaten, im Gegensatz zu den Versuchsreihen mit Atropin als primärem Pharmakon (Versuchsreihe D₄ und D₅), keine signifikante Wirkung (Abb. 96). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Antwortkurven des zentralen Gewebes (Abb. 97).

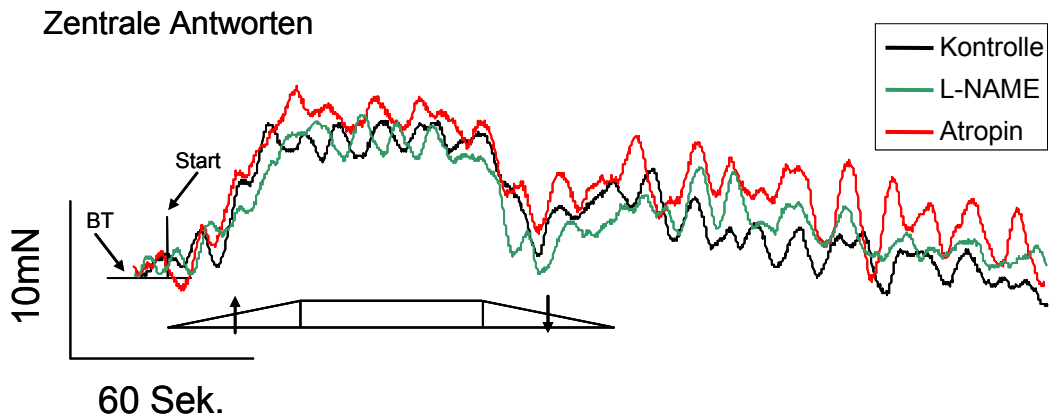


Abb. 97 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D_{3A} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=8, Atropin n=4). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) und die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

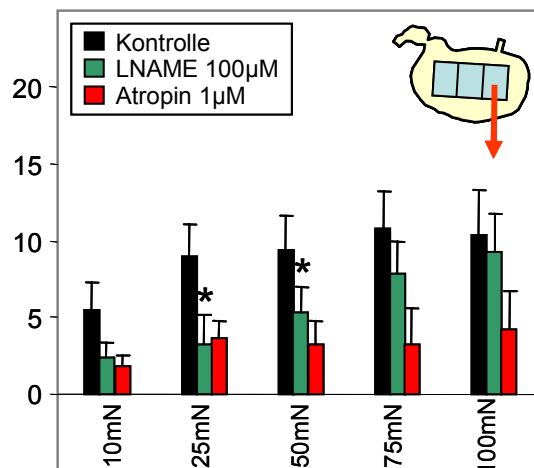


Abb. 98 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. LNAME (grüne Balken) wurde in einer Konzentration von 100µM eingesetzt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=8 (Atropin n=4); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: $P \leq 0,05$ gegen Kontrolle; ▼: $P \leq 0,05$ gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A67)

Die Dehnungsreizung bewirkte auch im proximalen Teil des Magengewebes kontraktile Antworten. Die Applikation von L-NAME bewirkte tendenziell eine Abnahme der Werte. Diese war nach Stimulation mit 25 mN Dehnungskraft signifikant. Auch unter dem Einfluss von Atropin lagen die Werte der Amplituden unter denen der entsprechenden Kontrolldaten,

unterschieden sich aber nicht signifikant von ihnen. Auch von den unter L-NAME-Einfluss gemessenen Daten unterschieden sich die Atropinwerte nicht signifikant (Abb. 98).

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 99) zeigt die Antwortkurven des proximalen Korpus. Die Antwortkurve nach Atropinzugabe ist flacher, als die Kontroll-, bzw. L-NAME-Kurven.

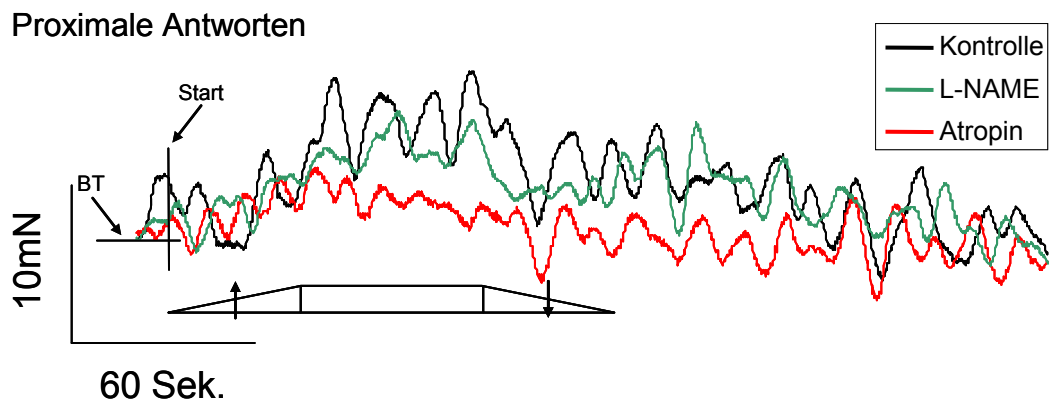


Abb. 99 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten proximalen Antworten aus Versuchsreihe D_{3A} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=8, Atropin n=4). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) und die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Vergleich der Antwortamplituden der Regionen

Um zu untersuchen, ob sich die Amplitudengrößen der drei abgeleiteten Muskelstreifen unterschieden wurden t-Tests zwischen den einzelnen Kontrollwerten durchgeführt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die jeweiligen P-Werte der Rohdaten an.

Der distale Muskelstreifen produzierte nach Stimulation mit allen fünf Dehnungswerten signifikant niedrigere Antworten als der lokal stimulierte zentrale Muskelstreifen. Mit Ausnahme der Antworten nach Stimulation mit 10 mN Kraft, waren die Amplituden des distalen Muskelstreifens auch signifikant kleiner als die Antworten des proximalen Muskelstreifens. Zentrale und proximale Antworten unterscheiden sich nicht signifikant (Tab. 15).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,02	0,12	0,57
25mN	0,01	0,02	0,71
50mN	0,002	0,02	0,44
75mN	0,04	0,01	0,93
100mN	0,006	0,01	0,64

Tab. 15 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der normierten Daten ergeben (Abb. 92, 94, 96). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=8, ungep. t-Test)

Tonusverlauf in Versuchsreihe D₆

Der Basistonus lag im proximalen Korpus unter Kontrollbedingungen bei 15-20 mN. Im Verlauf der Stimulationen änderte sich an den Tonus' nichts. Wurde L-NAME appliziert ergab sich am Startpunkt in der Versuchsreihe mit 100 mN Stimuluskraft ein signifikant gesenkter Tonus im Verhältnis zur Kontrolle. Im Verlauf wurde der Tonus in dem Versuchsteil mit 50 mN Stimulus am Ende der Messphase signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Wurde mit 100 mN Kraft gedehnt stieg der Basistonus schon bei Erreichen des Stimulus signifikant an und sank auch nicht wieder bis zum Zeitpunkt der Entdehnung. Unter Atropineinfluss änderte sich der Verlauf nicht, allerdings lag der Tonus an vielen Vergleichspunkten unter der Kontrollkurve, aber auch unter der L-NAME-Kurve. Im Versuchsteil mit 10 mN Stimuluskraft lag der Tonus zum Stimulationsbeginn und bei Erreichen des Stimulus signifikant unterhalb der Kontrollkurve, sowie am Ende der Stimulation unterhalb der L-NAME-Kurve. Im Versuchsteil mit 50 mN Stimulus lag die Atropinkurve zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant unterhalb der Kontrollkurve. In der Versuchsphase mit 75 mN Stimulus lag die Atropinkurve vom Start der Dehnung bis zum Ende der Messphase signifikant unterhalb der Kontrollkurve. Zudem lag die Kurve am Startpunkt und zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude auch unterhalb der L-NAME-Kurve. Im Versuchsteil mit 100 mN Stimulus lag die Atropinkurve zum Startzeitpunkt und zum Ende der Messphase signifikant unterhalb der Kontroll- und de L-NAME-Kurven (Abb. 100).

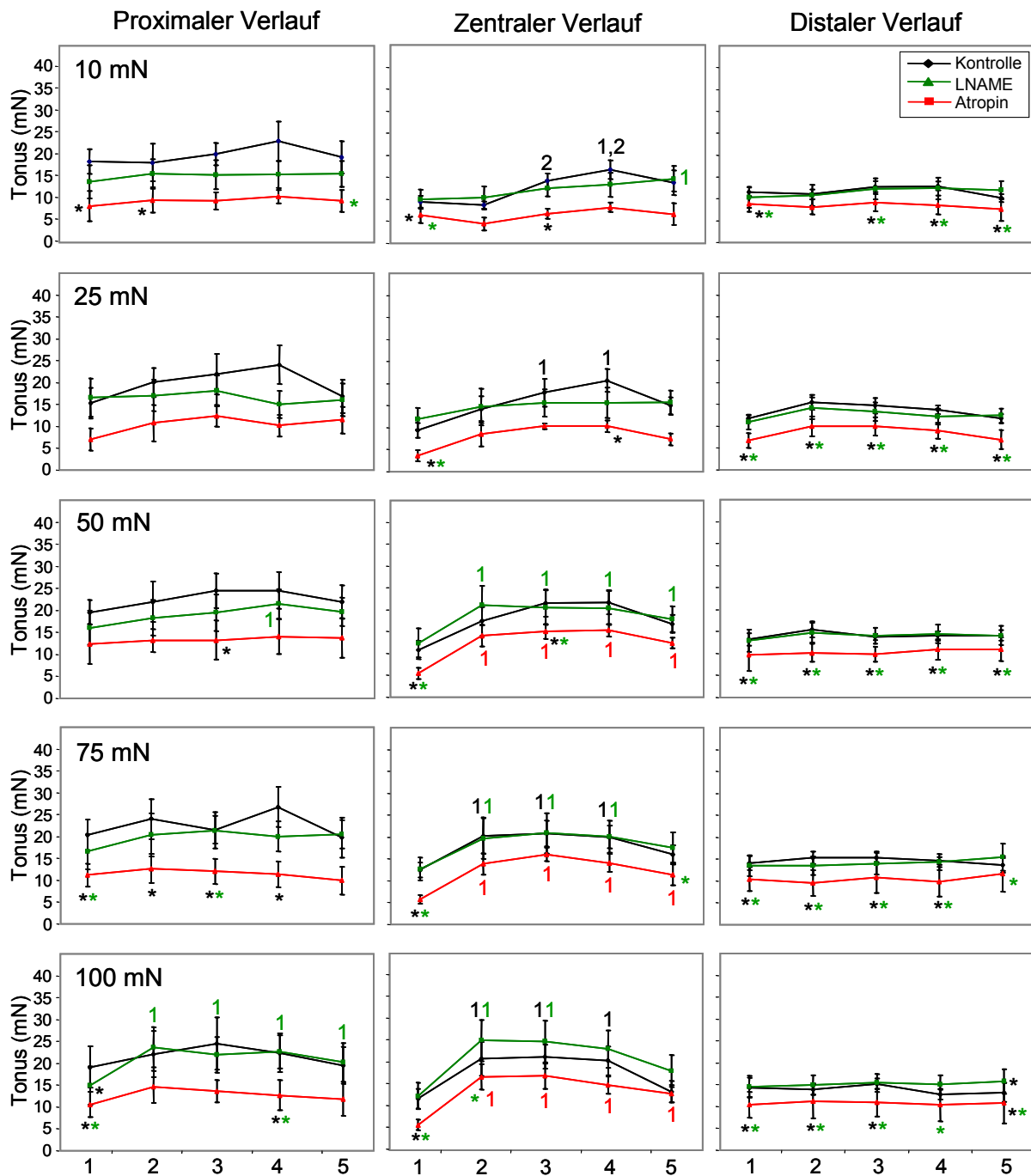


Abb. 100 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₆. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), Den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die Atropindaten (1 µM) rot und die L-NAME-Daten (100 µM) grün dargestellt. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=8 (Atropin n=4); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Tab. A 98)

Im zentralen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen bei 9 bis 13 mN. Im Verlauf konnte eine signifikante Veränderung des Basistonus schon während der Stimulation mit 10 mN ermittelt werden. Am Ende der Messphase war der Tonus signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude und dem Ende der Messphase war zudem noch eine signifikante Steigerung gegenüber dem Punkt des Erreichens des Stimulus erkennbar. Nach Stimulation mit 25 mN Kraft waren diese beiden Punkte signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Nach Stimulation mit 75, bzw. 100 mN Kraft war der Tonus vom Erreichen des Stimulus bis zum Ende der Messphase signifikant gesteigert. Unter L-NAME lag der Basistonus bei 10-13 mN. Es war keine Tonussteigerung zu messen. Nach Stimulation mit 10 mN Kraft war der Tonus nach der Entdehnung gegenüber dem Basistonus signifikant erhöht. Während der Stimulationen mit 50 bis 100 mN Kraft waren die Tonus' vom Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus bis zur maximalen Amplitude signifikant gesteigert. Im Fall der 50 mN Stimulation hielt sich diese Steigerung bis zum Entdehnen. Im Fall der 75 mN Stimulation blieb die signifikante Erhöhung bis zum Ende der Messphase bestehen.

Unter Atropin lag der Basistonus bei 4 bis 6 mN. Zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns lag die Atropinkurve in allen fünf Versuchsteilen signifikant unterhalb der Kontroll- und L-NAME-Kurven. In dem Versuchsteil mit 10 mN Stimulationskraft lag die Kurve auch noch zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant unterhalb der Kontrollkurve. In dem Versuchsteil mit 25 mN Stimulus lag die Kurve auch zum Zeitpunkt des Endes der Messphase unterhalb der Kontrollkurve. In der Versuchsphase mit 50 mN Stimulus lag die Kurve zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude zusätzlich noch signifikant unter der L-NAME-Kurve. In der Versuchsphase mit 75 mN Stimulus lag die Kurve zum Zeitpunkt der Entdehnung unterhalb der L-NAME-Kurve und in dem Versuchsteil mit 100 mN Stimulus lag die Atropinkurve zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus unterhalb der L-NAME-Kurve.

Im Verlauf der Kurven war der Tonus nach Stimulation mit 50 bis 100 mN Kraft vom Erreichen des Stimulus bis zur Entdehnung signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Der distale Basistonus lag unter Kontrollbedingungen bei 12 bis 14 mN. Im Verlauf waren keine Veränderungen messbar. Der Tonus lag nach Applikation von L-NAME bei 10 bis 15 mN. Der Tonus war unter L-NAME-Einfluss in der Versuchsphase mit 100 mN signifikant gegenüber dem Kontrollwert gesteigert. Am Verlauf änderte sich auch unter L-NAME nichts. Wurde Atropin appliziert lag der Tonus nur noch bei 7 bis 10 mN. Am Verlauf ändert sich nichts, der Tonus des Gewebes lag aber fast in allen Fällen unterhalb der Kontroll- und L-NAME-Kurven (Abb. 100).

Eigenschaften der Dehnungskurven in Versuchsreihe D₆

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (Abb. 101 und Abb. 102).

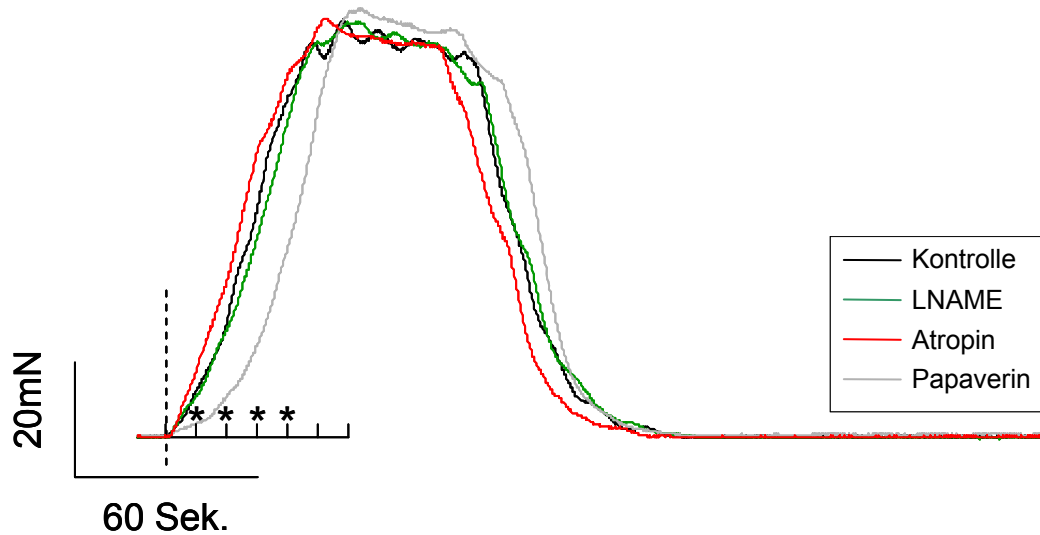


Abb. 101 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die L-NAME-Kurve grün, die Atropinkurve rot und die Papaverinkurve grau dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=8 (Atropin n=4); *: $P \leq 0,05$; RM OW ANOVA)

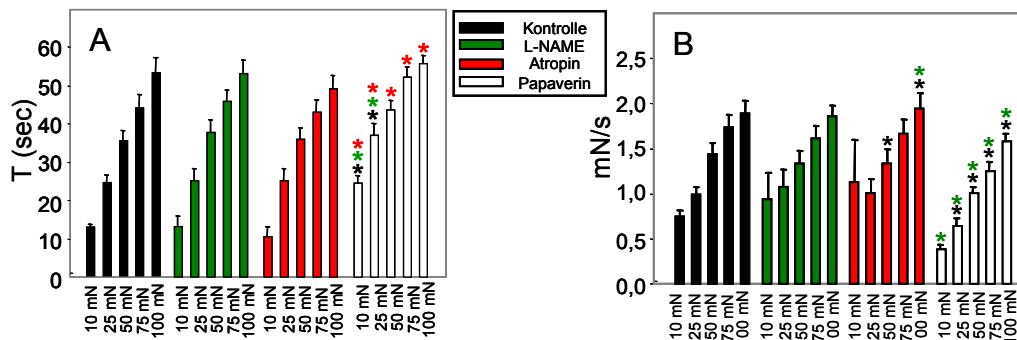


Abb. 102 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von L-NAME (100µM), Atropin (1µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=8 (Atropin n=4); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A69-A70)

Die Dehnungsdauer lag unter Kontrollbedingungen zwischen 13 und 53 Sekunden. Weder das zuerst eingesetzte L-NAME noch Atropin hatten einen signifikanten Einfluss auf die Werte. Unter Papaverin wurden alle Daten signifikant gegenüber dem vorher eingesetzten Stoff Atropin gesteigert.

Die Steigungsgeschwindigkeiten wurden durch die Zugabe von L-NAME nicht beeinflusst. Atropin senkte allerdings während der Stimulation mit 50 mN Kraft die Steigungsgeschwindigkeit im Vergleich mit den Kontrollwerten signifikant. Papaverin bewirkte wieder eine Abnahme der Werte. Im Vergleich zur Kontrollreihe und zu den L-NAME-Werten waren fast alle Daten signifikant niedriger.

Eigenschaften der Antwortkurven der drei Messbereiche in Versuchsreihe D₆

Im proximalen und distalen Magen waren keine Abhängigkeiten des Zeitpunktes der maximalen Amplitude von der Stimulationsstärke messbar. Im zentralen Korpus war unter L-NAME-Einfluss ein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der Antwort nach 25 mN Stimulus und 100 mN Stimulus zu messen. Unter Papaverin war die Dauer bis zur maximalen Amplitude signifikant nach Stimulationen mit 10 und 25 mN Kraft verkürzt. Im zentralen Korpus ist im Allgemeinen auch keine Abhängigkeit der Steigungsgeschwindigkeit der Antworten von der Stimulationsstärke zu messen. Eine Ausnahme bildet der Versuchsteil, in dem L-NAME eingesetzt worden war. Dort unterscheidet sich allerdings auch nur die Steigungsgeschwindigkeit nach Stimulation mit 10 mN von der Steigungsgeschwindigkeit nach 100 mN Stimulationskraft. Dasselbe Ergebnis gilt für die Verhältnisse im distalen Korpus. Im proximalen Korpus war keine Abhängigkeit der Steigungsgeschwindigkeit der Antworten von der Stimulationskraft erkennbar. Unter L-NAME-Einfluss ist die Steigungs-Geschwindigkeit der Antwort nach Stimulation mit 25 mN

jedoch gegenüber dem Kontrollwert gesenkt. Unter Papaverin ist auch die Steigungsgeschwindigkeit nach Stimulation mit 25, sowie 75 mN Kraft gegenüber der Kontrolle gesenkt. Der Wert nach der 100mN-Stimulation ist gegenüber dem L-NAME-Wert signifikant gesenkt. Unter Atropin ist keine Wirkung auf die Steigungsgeschwindigkeit festzustellen (Abb. 103).

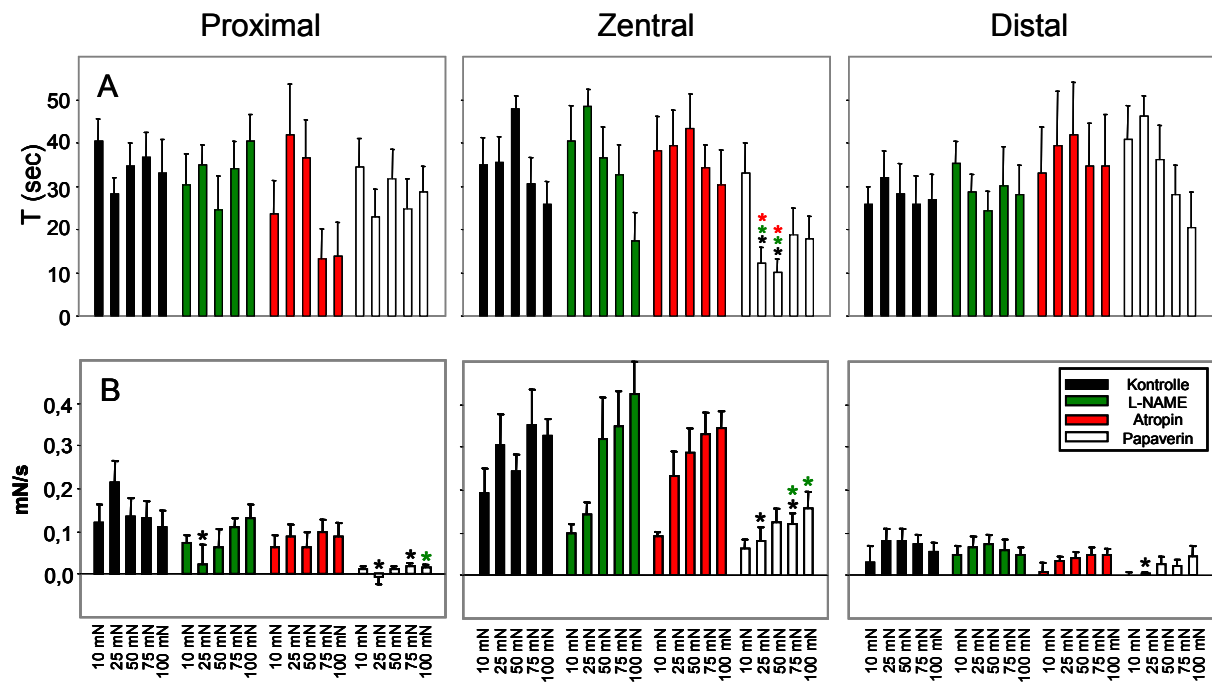


Abb. 103 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von L-NAME (100 μ M), Atropin (1 μ M) und Papaverin (10 μ M) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=12; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P \leq 0,05) Daten im Anhang (Abb. A71-A73)

Versuchsreihe D₇: Untersuchung NO vermittelter Hemmung bei dehnungsinduzierten Antworten an mukosafreiem Magenkorpus

In dieser Versuchsreihe wurden die Stoffe L-NAME (100µM), Atropin(1 µM), und Papaverin (10µM) kumulativ in jeder Versuchsphase appliziert. Der Versuch entspricht pharmakologisch Versuchsreihe D₆. Die Mukosa wurde aber vor Versuchsbeginn entfernt. Die Dehnungen wurden in festgelegten Zeitabständen zentral im Gewebe durchgeführt. Die dehnungsinduzierten Antworten können aus den folgenden Diagrammen und Tabellen entnommen werden (Abb. 104 bis Abb. 109).

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

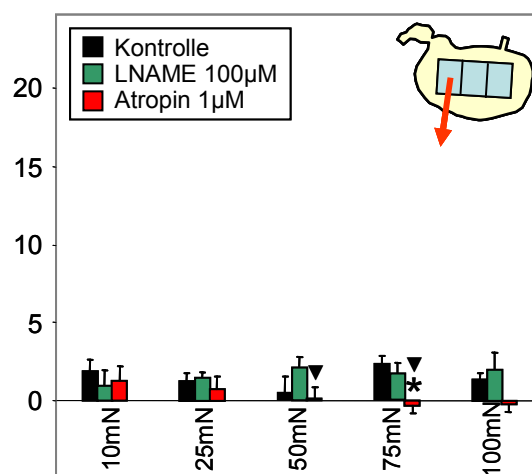


Abb. 104 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Diese Versuchsreihe wurde an mukosafreiem Gewebe durchgeführt. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. L-NAME (grüne Balken) wurde in einer Konzentration von 100µM eingesetzt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10 (Atropin n=6); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A74)

Wurde das mukosafreie Gewebe per Dehnungsstimulus zentral gereizt, reagierte der distal abgeleitete Muskelstreifen mit kleinen Amplituden unter 5 mN. Die Applikation von L-NAME hatte keine signifikante Wirkung auf die Amplituden. Eine kumulative Applikation von Atropin bewirkte einen leichten Rückgang der Durchschnittswerte. Die vom Atropin beeinflussten Werte unterschieden sich dabei nicht signifikant von den unter L-NAME-Einfluss gemessenen Werten (Abb. 104). In der nachfolgenden Abbildung sind die Antwortkurven des distalen Muskelstreifens nach Stimulation mit 75 mN Kraft zu sehen (Abb. 105).

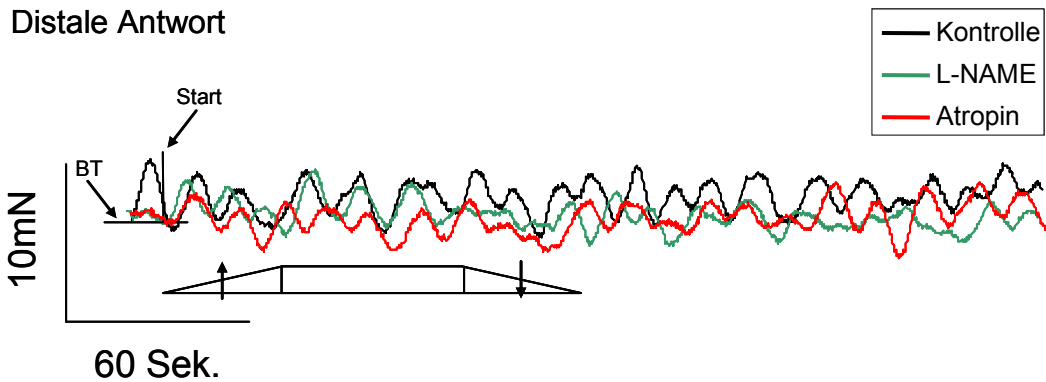


Abb. 105 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D₇ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10, Atropin n=6). Das Gewebe war mukosafrei. Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) und die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase(▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

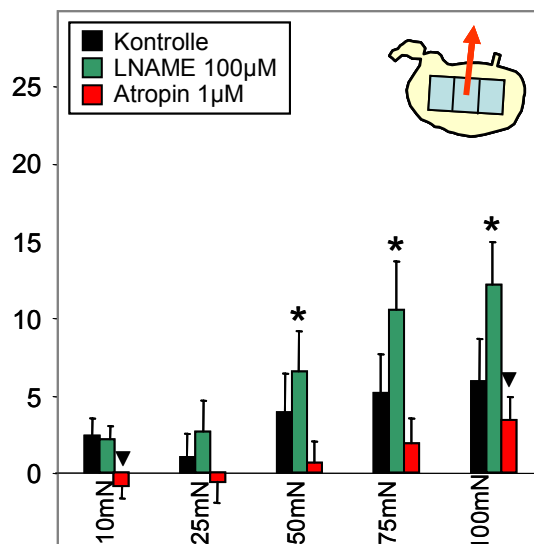


Abb. 106 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Diese Versuchsreihe wurde an mukosafreiem Gewebe durchgeführt. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. LNAME (grüne Balken) wurde in einer Konzentration von 100µM eingesetzt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10 (Atropin n=6); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A75)

Lokale Dehnungsstimulation erzeugte auch im mukosafreien, zentralen Gewebe kontraktile Antworten der Zirkulärmuskulatur. Je nach Stimulus bis zu 15 mN Größe. Die Applikation von L-NAME führte zu einer durchschnittlichen Steigerung der Antworten, Nach Stimulation mit 75, bzw. 100 mN Kraft waren diese Steigerungen sogar signifikant erhöht. Atropin senkte

die Amplituden tendenziell ab, wobei nur die Antwort nach einer Stimulation mit 100 mN Kraft signifikant gesenkt wurde (Abb. 106).

Die nachfolgende Abbildung zeigt anschaulich die Steigerung der Antwortkurve unter L-NAME-Einfluss bei Stimulation mit 75 mN Kraft (Abb. 107).

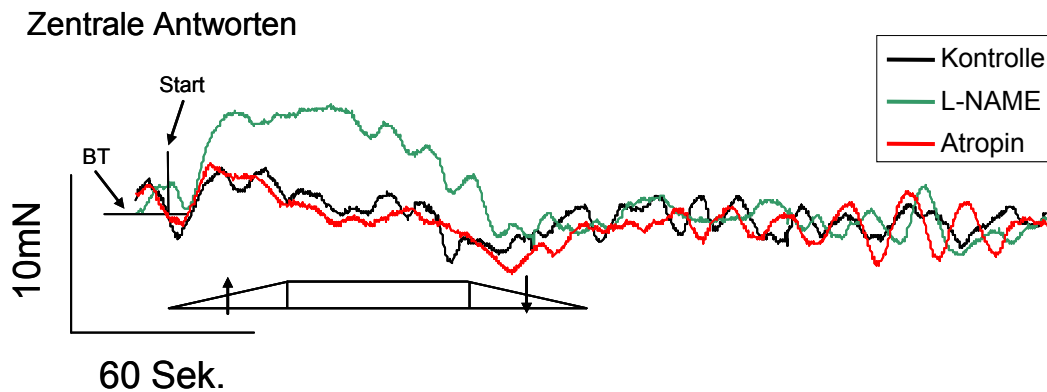


Abb. 107 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D₇ nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10, Atropin n=6). Das Gewebe war mukosafrei. Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter L-NAME-Einfluss (graue Kurve) und die Antworten unter Atropineinfluss (hellgraue Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

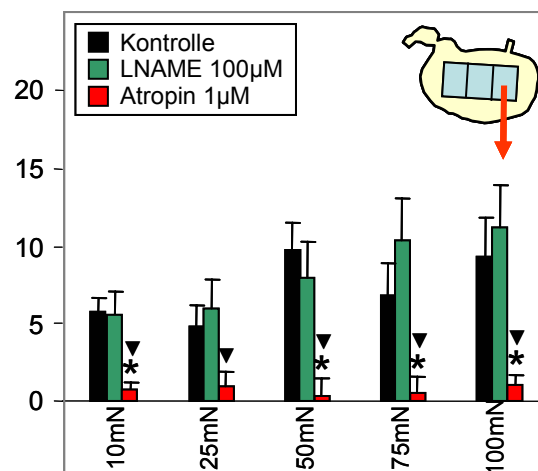


Abb. 108 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Diese Versuchsreihe wurde an mukosafreiem Gewebe durchgeführt. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. LNAME (grüne Balken) wurde in einer Konzentration von 100µM eingesetzt. Atropin (rote Balken) wurde in einer Konzentration von 1µM, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10µM appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=10 (Atropin n=6); RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: p≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A76)

Der proximale Muskelstreifen antwortete auch mit kontraktiven Antworten auf die Dehnungsstimulation des zentralen Korpus mit Antworten die teils über 10 mN stark waren.. L-NAME-Applikation bewirkte unabhängig vom Stimulus keine signifikante Veränderung der maximalen Amplituden. Atropin senkte die gemessenen dehnungsinduzierten Amplituden allerdings deutlich. Die Werte nach Stimulation mit Kräften von 10, 50 und 100 mN waren signifikant kleiner als die entsprechenden Kontroll-, oder L-NAME-Daten (Abb. 108). Die Abbildung in Abb. 109 zeigt exemplarisch die Antwortkurven des proximalen Gewebes nach Stimulation mit 75 mN Kraft.

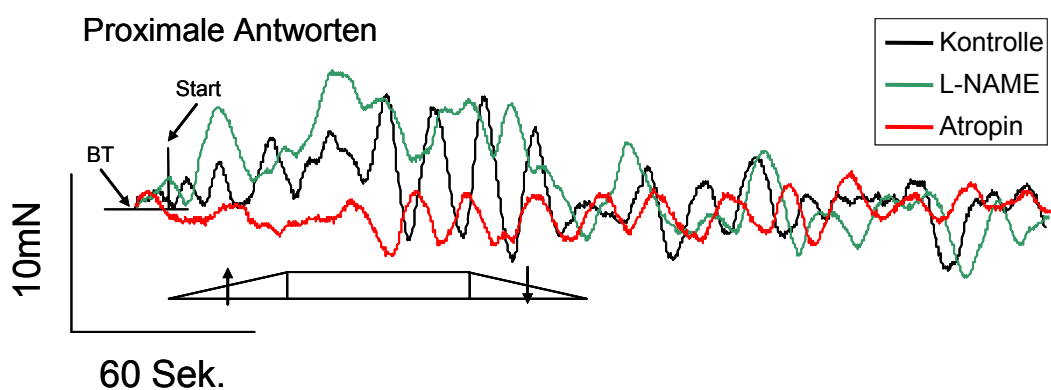


Abb. 109 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D_{3B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft (n=10, Atropin n=6). Das Gewebe war mukosafrei. Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter L-NAME-Einfluss (grüne Kurve) und die Antworten unter Atropineinfluss (rote Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. (t=5 min.)

Vergleich der Antwortamplituden der Regionen des Versuchsgewebes

Um zu untersuchen, ob sich die Amplitudengrößen der drei abgeleiteten Muskelstreifen unterschieden wurden t-Tests zwischen den einzelnen Kontrollwerten durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die jeweiligen P-Werte für die Vergleiche der Daten an. Die maximalen Amplituden der Antworten des distalen Muskelstreifens waren niedriger, als die der proximalen Antworten und unterschieden sich signifikant. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Antworten des zentralen und des proximalen Korpus gab es nur nach Stimulation mit 10 mN (Tab. 16).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,71	0,004	0,04
25mN	0,94	0,03	0,09
50mN	0,21	0,0002	0,08
75mN	0,25	0,04	0,63
100mN	0,12	0,005	0,38

Tab. 16 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der normierten Daten ergeben (s. Abb. 102, 104, 106). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=10, ungep. t-Test)

Tonusverläufe in Versuchsreihe D₇

Im mukosafreien, proximalen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen bei 20 bis 22 mN. Erst durch die Stimulation mit 100 mN wurde zum Ende der Messphase der Tonus signifikant angehoben. Unter L-NAME-Einfluss lag der Basistonus zwischen 20 und 24 mN. Der Verlauf des Tonus entsprach dem Kontrollwert. Zudem waren keine Unterschiede zwischen den L-NAME- und Kontrollwerten bzgl. des Tonus zu erkennen.

Durch Atropin sank der Basistonus an vielen Messpunkten ab und lag anfänglich bei 13 bis 19 mN. Am Verlauf des Tonus änderte sich durch die Stimulationen nichts.

Allerdings hatte Atropin eine deutliche Wirkung auf den Basistonus. In der Versuchsreihe mit 10 mN Stimulus waren die Tonuswerte zu den Zeitpunkten des Beginns, des Erreichens des Stimulus und dem Ende der Messphase signifikant gegenüber der Kontrolle gesenkt. Gegenüber den L-NAME-Werten war der Tonus durchgehend gesenkt. Im Versuchsteil mit 25 mN Stimulus war der Tonus zu den Zeitpunkten des Erreichens des Stimulus und des Endes der Messphase signifikant gegenüber den L-NAME-Werten gesenkt. In der Versuchsphase mit 50 mN Stimulus war der Tonus zu den Zeitpunkten der maximalen Amplitude und dem Ende der Messphase gegenüber der Kontrolle und den L-NAME-Werten gesenkt. Zusätzlich ist der atropinbeeinflusste Tonus auch signifikant gegenüber dem L-NAME-Wert beim Erreichen des Stimulus gesenkt. Im Versuchsteil mit 75 mN Stimulus senkte Atropin den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus gegenüber der Kontrolle und des L-NAME-Wertes. In der Versuchsreihe mit 100 mN Stimulus war der Tonus vom Start der Dehnung bis zum Ende der Messphase gegenüber den Kontroll- und L-NAME-Werten gesenkt (Abb. 110).

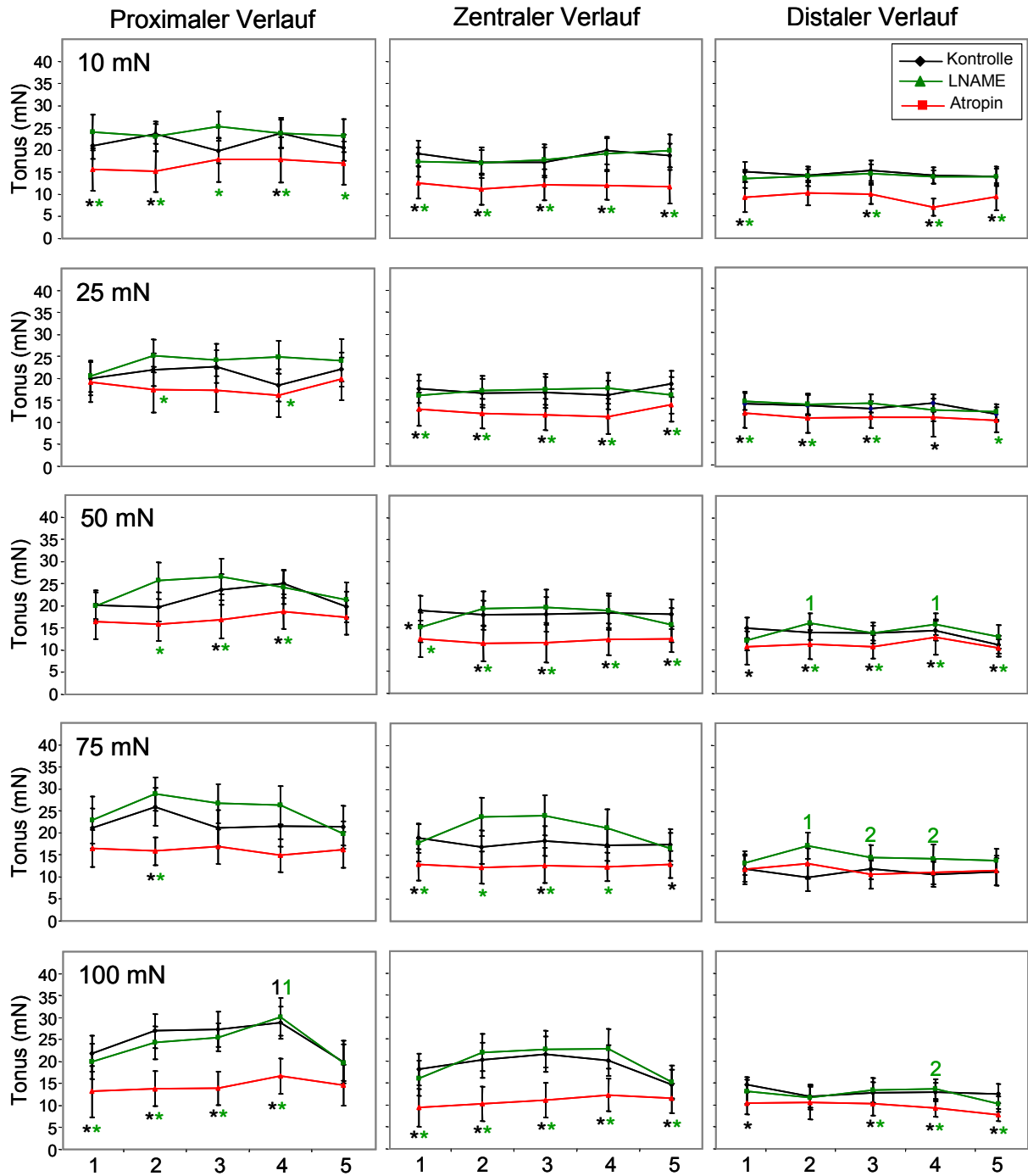


Abb. 110 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₇. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten mukosafreien Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den jeweiligen pharmakologischen Zustände an. Die Kontrolldaten sind schwarz, die Atropindaten (1 μ M) rot und die L-NAME-Daten (100 μ M) grün dargestellt. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheiden (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufweisen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1 und 2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. (n=10, Atropin n=6, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: $P \leq 0,05$) Daten im Anhang (Tab. A 99)

Im mukosafreien, zentralen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen bei 18 bis 19 mN. Eine Verlaufsveränderung war statistisch nicht nachweisbar. Wurde L-NAME appliziert lag der Basistonus bei 15 bis 18 mN. Eine Verlaufsveränderung ist auch hier nicht zu registrieren. Der Tonus war zu Beginn der Stimulation mit 50 mN Kraft sogar signifikant niedriger als der Kontrollwert. Nach Applikation von Atropin lag der Tonus bei 9 bis 13 mN. Auch hier war keine Verlaufsveränderung messbar. Der Tonus wurde allerdings deutlich gesenkt. In den Versuchsphasen mit 10, 25 und 100 mN Stimuluskraft waren die Tonuswerte zu allen Zeiten signifikant gegenüber den Kontrollen und den L-NAME-Werten gesenkt. In der Versuchsphase mit 50 mN Stimulus waren die Atropinwerte komplett gegenüber den L-NAME-Werten gesenkt. Auch gegenüber den Kontrolldaten waren die Tonuswerte, bis auf den Startwert, signifikant gesenkt. Im Versuchsteil mit 75 mN Stimulus waren die Tonuswerte unter Atropin vom Start bis zum Ende der Messphase signifikant niedriger als die L-NAME-Wert. Zudem waren sie gegenüber den Kontrolltonuswerten vom Startwert, der maximalen Amplitude und der Entdehnung signifikant kleiner. Der Basistonus im mukosafreien, distalen Korpus lag unter Kontrollbedingungen zwischen 12 und 15 mN. Eine Verlaufsveränderung war nicht nachweisbar. L-NAME veränderte den Basistonus nicht. Auch hier lag der Tonus zum Messbeginn zwischen 12 und 15 mN. Die Dehnung mit einer Kraft von 50 mN bewirkte einen signifikanten Anstieg des Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus. Der Tonus war auch am Ende der Messphase noch signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Nach Stimulation mit 75 mN Kraft war ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus zu ermitteln. Der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude und der Tonus am Ende der Messphase waren signifikant gegenüber dem Tonus des Zeitpunktes des Erreichens des Stimulus gesteigert. Nach Stimulation mit 100 mN Kraft war der Tonus am Ende der Messphase gegenüber dem Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus gesteigert. Unter Atropin lag der Basistonus zwischen 9 und 12 mN. Verlaufsveränderungen waren nicht festzustellen. In den Versuchsteilen mit 10 bis 50 mN und 100 mN lag der Tonus zu vielen Messzeitpunkten signifikant unterhalb der Kontroll- oder der L-NAME Kurve (Abb. 110).

Eigenschaften der Dehnungskurven in Versuchsreihe D₇

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (Abb. 111 und Abb. 112).

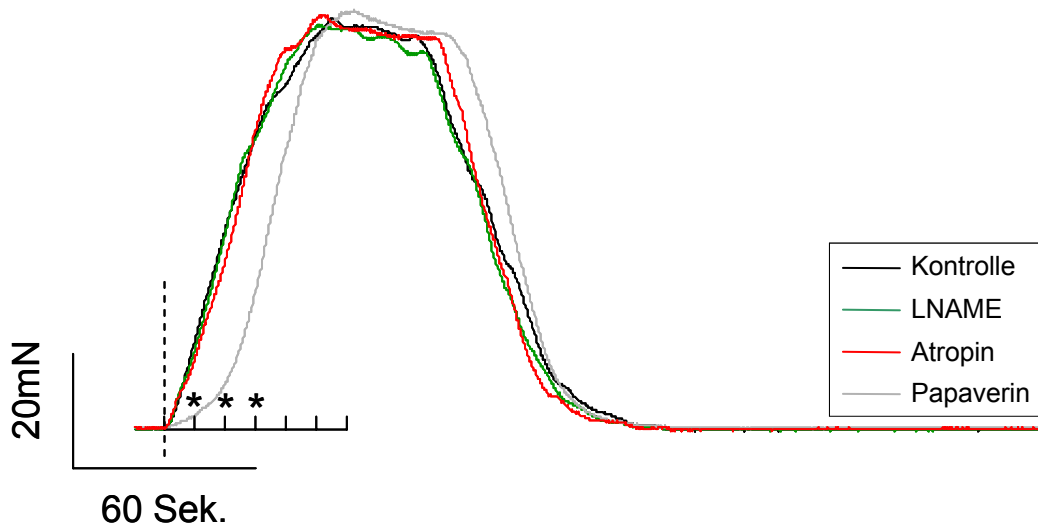


Abb. 111 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die L-NAME-Kurve grün, die Atropinkurve rot und die Papaverinkurve grau dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=10, Atropin n=6, *: P≤0,05; RM OW ANOVA)

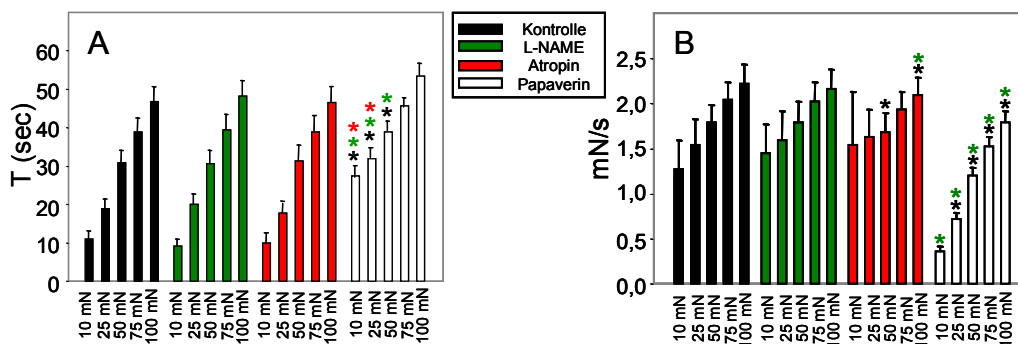


Abb. 112 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des mukosafreien Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von L-NAME (100µM), Atropin (1µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=10, Atropin n=6; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A78-A79)

Die Dehnungsdauer bis zu den Zielstimuli liegt unter Kontrollbedingungen zwischen 11 und 47 Sekunden. Weder L-NAME noch Atropin hatten in dieser Versuchsreihe eine Wirkung auf

die Dehnungsdauer. Unter Papaverineinfluss wurde die Dauer der Stimulationen von 10, 25 und 50 mN signifikant im Vergleich mit den Kontrollwerten, sowie den Werten unter L-NAME- und Atropineinfluss erhöht.

Die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurven stieg mit Erhöhung des Stimulus an. L-NAME hatte keine Wirkung auf die Steigungsgeschwindigkeiten. Unter Atropineinfluss sanken die Werte der Steigungsgeschwindigkeiten während der Stimulationen mit 50 und 100 mN signifikant im Verhältnis zu den Kontrolldaten und im letzten Fall auch im Verhältnis zu dem unter L-NAME gemessenen Wert. Papaverin bewirkte eine allgemeine Reduzierung der Steigungsgeschwindigkeit im Vergleich mit den Kontrolldaten. Die Werte während der Stimulation von 25 bis 100 mN waren signifikant niedriger. Im Vergleich zu den L-NAME-Daten waren alle Werte signifikant reduziert.

Eigenschaften der Antwortkurven der drei Messbereiche in Versuchsreihe D₇

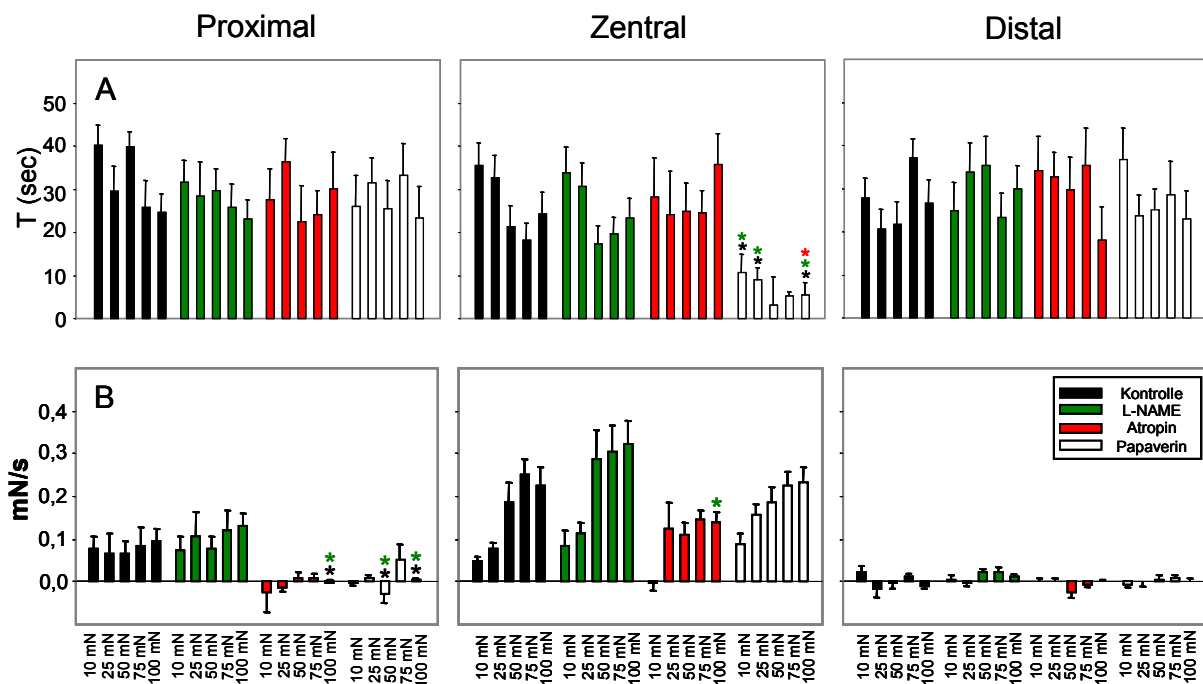


Abb. 113 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des mukosafreien Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von L-NAME (100µM), Atropin (1µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=10, Atropin n=6; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A80-82)

Im distalen Magenkorpus bestand kein Zusammenhang zwischen der Reizstärke und dem Zeitpunkt der maximalen Amplitude. Auch nach Untersuchung der pharmakologischen Wirkung auf diese Aspekte konnte kein Unterschied zwischen den Daten ermittelt werden.

Die Steigungsgeschwindigkeiten lagen in allen Messungen um den Wert Null. Es konnten keine signifikanten Unterschiede des Reizstärke/Steigungsgeschwindigkeitsverhältnisses, sowie der pharmakologischen Wirkung zwischen den Versuchsphasen nachgewiesen werden. Die zentralen Antworten wiesen unter Kontrollbedingungen keine signifikante Korrelation zwischen Stimulationskraft und Zeitpunkt der maximalen Amplitude auf. Auch nach L-NAME-Applikation konnte man keinen eindeutigen Zusammenhang erkennen. Es bestand zwar ein signifikanter Unterschied zwischen dem Wert nach Stimulation mit 25 mN und dem Wert nach Stimulation mit 100 mN Kraft, aber es war keine allgemeingültige Tendenz zu erkennen. Unter Atropin- und Papaverineinfluss waren keine signifikanten Zusammenhänge zu registrieren. Papaverin hatte jedoch die Wirkung, dass die Zeitpunkte der maximalen Amplitude im Vergleich zu den Kontroll- und L-NAME-Werte nach Stimulationen mit 10, 25 und 100 mN signifikant früher eintraten.

Die Steigungsgeschwindigkeiten stiegen innerhalb einer Versuchsphase zwar signifikant an, allerdings unterschieden sich beim Vergleich der Einzelwerte in der Kontrollgruppe nur die Steigungsgeschwindigkeiten nach Stimulationen mit 10 mN von den Werten nach Stimulation mit 50, 75 und 100 mN und die Steigungsgeschwindigkeiten nach Stimulation mit 25 mN Kraft von denen mit 75 und 100 mN. In der Versuchsreihe mit L-NAME als Pharmakon unterschieden sich die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten nach Stimulationen mit 10, bzw. 25 mN Kraft von den Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten nach Stimulation mit 50 bis 100 mN. Unter Atropineinfluss war lediglich ein Unterschied zwischen den Steigungsgeschwindigkeiten nach Stimulation mit 10 und 75 mN zu messen. Unter Papaverineinfluss war zusätzlich noch die Steigungsgeschwindigkeit der Antworten nach Stimulation mit 100 mN Kraft signifikant erhöht.

Die Zeitpunkte der maximalen Amplituden waren auch im proximalen Korpus nicht Reizstärken- oder pharmakologieabhängig. Die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten wurden durch die Applikation von L-NAME nicht signifikant beeinflusst. Atropin reduzierte zwar die Werte, diese waren aber nur im Fall der Stimulation mit 100 mN Kraft im Verhältnis zum Kontrollwert und zum, unter L-NAME-Einfluss gemessenen Wert, signifikant gesenkt. Nach Applikation von Papaverin ist auch die Geschwindigkeit der Antwortsteigung nach Stimulation mit 50 mN signifikant gegenüber den beiden Werten gesenkt (Abb. 113).

Versuchsreihe D₈: Blockade nitrerger Einflüsse auf dehnungsinduzierte Antworten mit 3-Bromo-7-Nitroindazol

In dieser Versuchsreihe wurden die Stoffe 3-Bromo-7-Nitroindazol (4 μ M) und Papaverin (10 μ M) kumulativ in jeder Versuchsphase appliziert. Die Mukosa wurde auf dem Gewebe belassen. Die Dehnungen wurden in festgelegten Zeitabständen zentral im Gewebe durchgeführt. Die dehnungsinduzierten Antworten können aus den folgenden Diagrammen entnommen werden (Abb. 114 bis Abb. 119)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten distalen Antwort

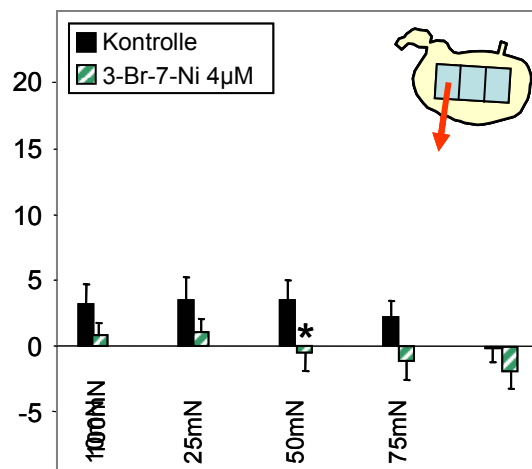


Abb. 114 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten distalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. 3-Bromo-7-Nitroindazol (grün gestreifte Balken) wurde in einer Konzentration von 4 μ M, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von 10 μ M appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. (n=4; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: $P \leq 0,05$ gegen Kontrolle; ▼: $P \leq 0,05$ gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A83)

Der nNOS-Inhibitor bewirkte keine Veränderung der induzierten Werte. Die Stimulation unter dem Einfluss von 3-Br-7NI führte zu einer Absenkung der Werte, wobei die Veränderungen der Amplituden nicht signifikant waren. Nach Normierung durch Subtraktion der Papaverinwerte ergab sich aufgrund negativer Amplituden eine Werteerhöhung der Kontrolldaten. Auch die gemessenen Werte unter 3-Br-7-NI-Einfluss waren teils deutlich verändert. An den Signifikanzverhältnissen ändert sich lediglich, dass die Amplituden nach Stimulation mit einer Kraft von 50 mN signifikant gesenkt waren (Abb. 114).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Antwortkurven des distalen Gewebes nach Dehnung mit 75 mN Kraft. Die Kurve verläuft unter 3-Br-7NI Einfluss niedriger (Abb. 115).

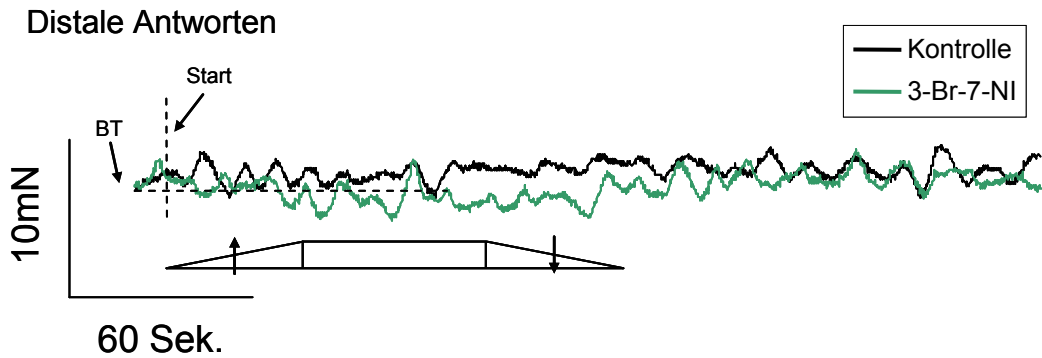


Abb. 115 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten distalen Antworten aus Versuchsreihe D_{8B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft ($n=4$). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve) und für die Antworten unter 3-Br-7-NI-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (\blacktriangle), die Messphase und die Entdehnung (\blacktriangledown) an. ($t=5$ min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten zentralen Antwort

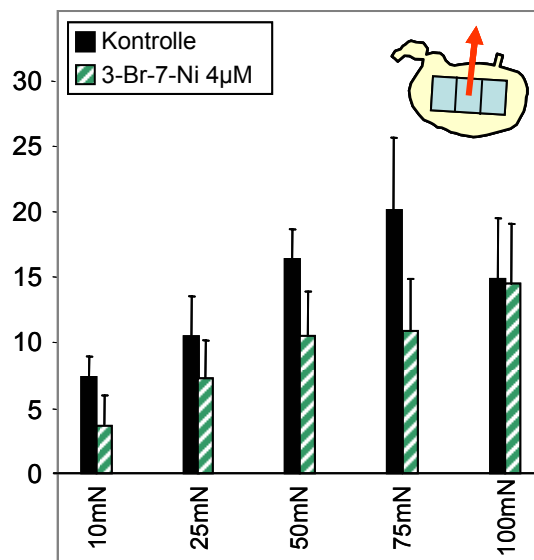


Abb. 116 Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten zentralen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. 3-Bromo-7-Nitroindazol (grün gestreifte Balken) wurde in einer Konzentration von $4\mu\text{M}$, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von $10\mu\text{M}$ appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. ($n=4$; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: $P\leq 0,05$ gegen Kontrolle; \blacktriangledown : $P\leq 0,05$ gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A84)

Die Applikation von 3-Br-7NI führte auch im zentralen Korpus zu unsignifikanten Werteabnahmen der dehnungsinduzierten Antworten. 3-Br-7-NI hatte keine signifikante Wirkung auf die dehnungsinduzierten Amplituden des zentralen Muskelstreifens (Abb. 116).

Die Abb. 95 zeigt die Antwortkurven nach Stimulation mit 75 mN Kraft. Die Kurve unter 3-Br-7NI Einfluss verläuft deutlich niedriger (Abb. 117).

Zentrale Antworten

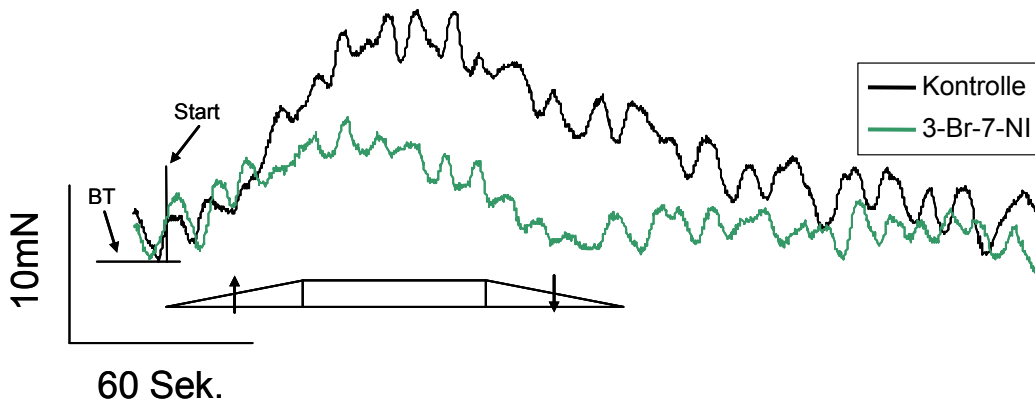


Abb. 117 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten zentralen Antworten aus Versuchsreihe D_{8B} nach Stimulation mit 75 mN Kraft ($n=4$). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve) und für die Antworten unter 3-Br-7-NI-Einfluss (grüne Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (▲), die Messphase und die Entdehnung (▼) an. ($t=5$ min.)

Maximale Amplitude der dehnungsinduzierten proximalen Antwort

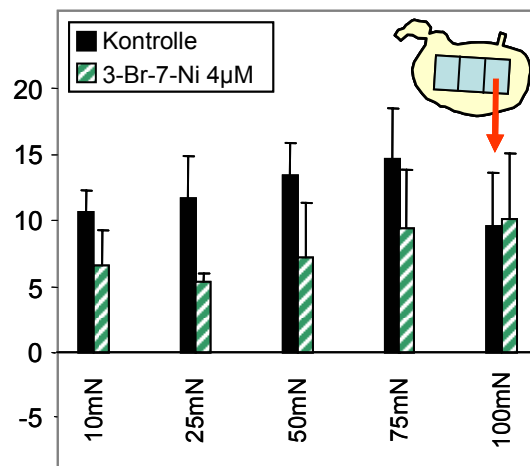


Abb. 118 Das Diagramm zeigt die maximalen Amplituden der dehnungsinduzierten proximalen Antworten auf die fünf Stimulationsstärken mit Werten zwischen 10 und 100 mN. Im Versuchsverlauf wurden die Neuropharmaka kumulativ appliziert und deren Wirkung auf die Antworten untersucht. Deren Wirkungen lassen sich an Hand der verschiedenen Säulen ablesen. Die Kontrollantworten sind als schwarze Balken dargestellt. 3-Bromo-7-Nitroindazol (grün gestreifte Balken) wurde in einer Konzentration von $4\mu\text{M}$, und Papaverin (weiße Balken) in einer Konzentration von $10\mu\text{M}$ appliziert. In Bild A sind die Rohdaten für die fünf Stimulationen zusammengefasst. Bild B zeigt die normierten Daten nach Abzug der Werte unter Papaverineinfluss. ($n=4$; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: $P\leq 0,05$ gegen Kontrolle; ▼: $P\leq 0,05$ gegen das vorherige Pharmakon) Daten im Anhang (Abb. A85)

Dehnungsreize im zentralen Bereich des Gewebes führten auch am proximalen Muskelstreifen zu primär kontraktile Antworten. 3-Bromo-7-Nitroindazol bewirkte einen unsignifikanten Rückgang der induzierten Antworten. 3-Br-7-NI hat keinen signifikanten Einfluss auf die dehnungsinduzierten Amplituden (Abb. 118).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Antwortkurven des proximalen Gewebes nach Stimulation mit 75 mN Kraft (Abb. 119).

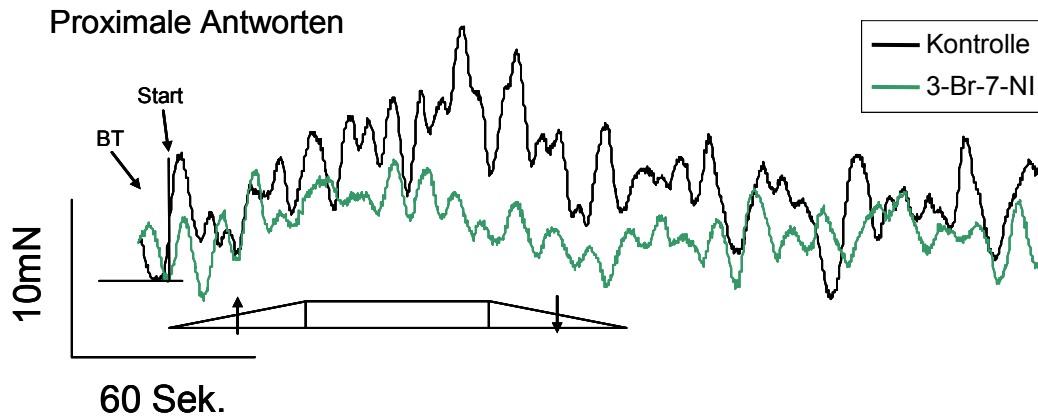


Abb. 119 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Kurven der normierten proximalen Antworten aus Versuchsreihe D_8 nach Stimulation mit 75 mN Kraft ($n=4$). Es sind die Kurven für die Kontrollantworten (schwarze Kurve), für die Antworten unter 3-Br-7-NI-Einfluss (grüne Kurve) und die Antworten unter Papaverineinfluss (rote Kurve) angegeben. Die Rampe unterhalb der Kurven gibt im Originalmaßstab die Dehnungsphase (\blacktriangle), die Messphase und die Entdehnung (\blacktriangledown) an. ($t=5$ min.)

Vergleich der Antwortamplituden der Regionen des Versuchsgewebes

Um zu untersuchen, ob sich die Amplitudengrößen der drei abgeleiteten Muskelstreifen unterschieden wurden t-Tests zwischen den einzelnen Kontrollwerten durchgeführt.

Die Amplituden der distalen und der zentralen Antworten unterscheiden sich nur ab Dehnungskräften von 50 mN von einander. Die zentralen Antworten waren größer.

Die Unterscheide der distalen und proximalen Antworten waren nur nach Stimulation mit 10, 50 und 75 mN signifikant. Ein messbarer Unterschied zwischen zentralen und proximalen Kontrollantworten war nicht festzustellen (Tab. 17).

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,1	0,01	0,18
25mN	0,09	0,07	0,79
50mN	0,003	0,01	0,44
75mN	0,02	0,02	0,46
100mN	0,02	0,06	0,43

Tab. 17 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der normierten Daten ergeben. Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede sind fett dargestellt ($n=4$, ungep. t-Test; *: $P \leq 0,05$)

Tonusverlauf in Versuchsreihe D_8

Im proximalen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen zwischen 18 und 24 mN. Der Verlauf änderte sich innerhalb der Versuchsreihen selten signifikant. Durch den Stimulus mit 50 mN Dehnungskraft stieg der Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant an. Nach Stimulation mit 100 mN Kraft geschah das Gleiche. Zusätzlich war der Tonus auch noch zum Ende der Messphase signifikant gegenüber dem Basistonus gesteigert. Wurde 3-Bromo-7-Nitroindazol (3-Br-7-NI) appliziert lag der Basistonus zwischen

14 und 19 mN. Der Tonus unterschied sich aber nur zum Beginn des Versuchsteils mit 10 mN Stimulus und bei Erreichen des 100 mN Stimulus signifikant von den entsprechenden Kontrolldaten. Innerhalb des Tonusverlaufs waren keine Veränderungen messbar.

Im zentralen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen zwischen 10 und 14 mN. Nach der Stimulation mit 75 mN Kraft stieg der Tonus schon bei Erreichen des Stimuluswertes signifikant an und blieb auch zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude signifikant erhöht. In den anderen Verlaufskurven waren keine weiteren Veränderungen sichtbar. Unter dem Einfluss von 3-Br-7-NI lag der Basistonus zwischen 14 und 19 mN. Der Tonus war bei Beginn des Versuchsteils mit 10 mN Kraft signifikant höher als der Kontrolltonus. Zum Zeitpunkt der Entdehnung nach dem 100 mN Stimulus lag der Tonus signifikant unter der Kontrollkurve. Veränderungen im Verlauf der Kurven waren nicht zu beobachten. Im distalen Korpus lag der Basistonus unter Kontrollbedingungen zwischen 10 und 15 mN. Eine Verlaufsveränderung innerhalb der einzelnen Kurven war nicht messbar. Unter dem Einfluss von 3-BNr-7-NI lag der Basistonus zwischen 10 und 13 mN. Der Tonus war an einer einzigen Messstelle signifikant niedriger. Bei Entdehnung nach dem Stimulus mit 100 mN Kraft war der Tonus im Vergleich zur Kontrolle niedriger. An dieser Stelle war allerdings der Tonus signifikant höher, als der Basistonus unter 3-Br-7NI (Abb. 120).

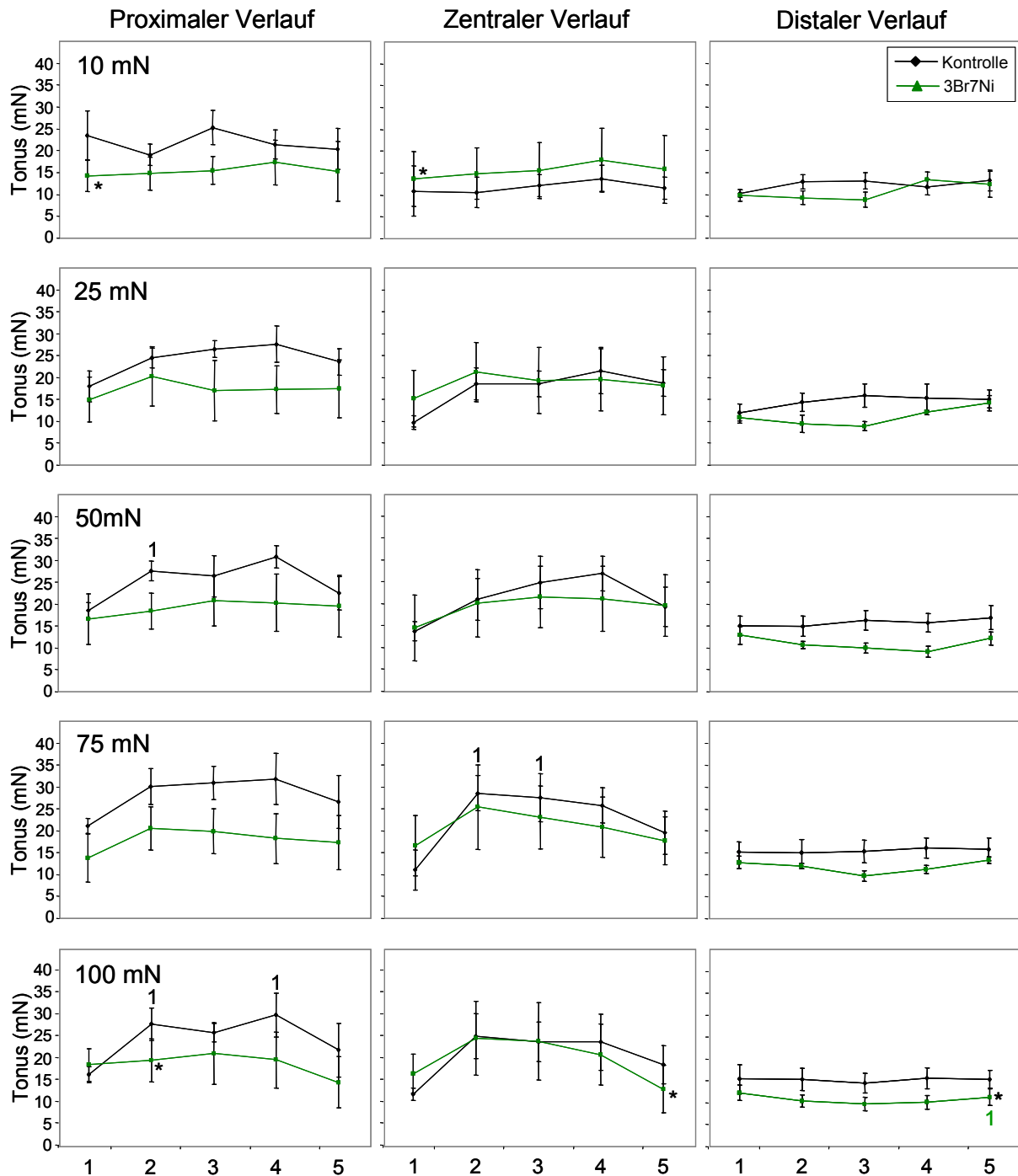


Abb. 120 Die Abbildungen zeigen schematisierte, normierte Tonuskurven der Versuche in Versuchsreihe D₈. Die Kurven zeigen die Daten für die drei abgeleiteten mukosafreie Muskelstreifen des Korpus (proximal, zentral, distal) während der Dehnungsstimulation mit jeweils 10-100mN Kraft. Die Kurven innerhalb eines Bildes zeigen fünf definierte Punkte an. Den Tonus zum Zeitpunkt des Dehnungsbeginns (1), den Tonus zum Zeitpunkt des Erreichens des Stimulus (2), den Tonus zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude (3), Den Tonus zum Zeitpunkt des Endes der 60-sekündigen Messphase (4) und den Tonus zum Zeitpunkt der Entdehnung (Kraft = 0 mN) (5). Die drei Kurven innerhalb eines Bildes geben den Verlauf für die jeweiligen pharmakologischen Zustände an, also unter Kontrollbedingungen (schwarz) und unter 3-Bromo-7Nitroindazol (4 μ M, grün) an. Normiert wurde durch den Abzug der einzelnen Papaverindaten von den Roh-Daten. Untersucht wurde, ob sich die Tonus' unter verschiedenen pharmakologischen Zuständen signifikant voneinander unterscheidet (*) und ob die Tonus' im Verlauf signifikante Veränderungen aufwiesen. Dazu wurden die Punkte 2-5 jeweils mit den Punkten 1-2 mit Hilfe eines ANOVA-Tests statistisch verglichen. ($n=4$, RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: $P \leq 0,05$) Daten im Anhang (Tab. A 100)

Eigenschaften der Dehnungskurven in Versuchsreihe D₈

In allen Versuchsreihen konnte neben den Eigenschaften und Werten der Antworten auch die Dehnungskurve selber untersucht werden, da ein Kraftaufnehmer direkt am Reizgeber angeschlossen war. Die Dehnungsdauer und die Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve sollten als ein Maß für die Gewebeeigenschaften der gereizten Stelle dienen (Abb. 121 und Abb. 122).

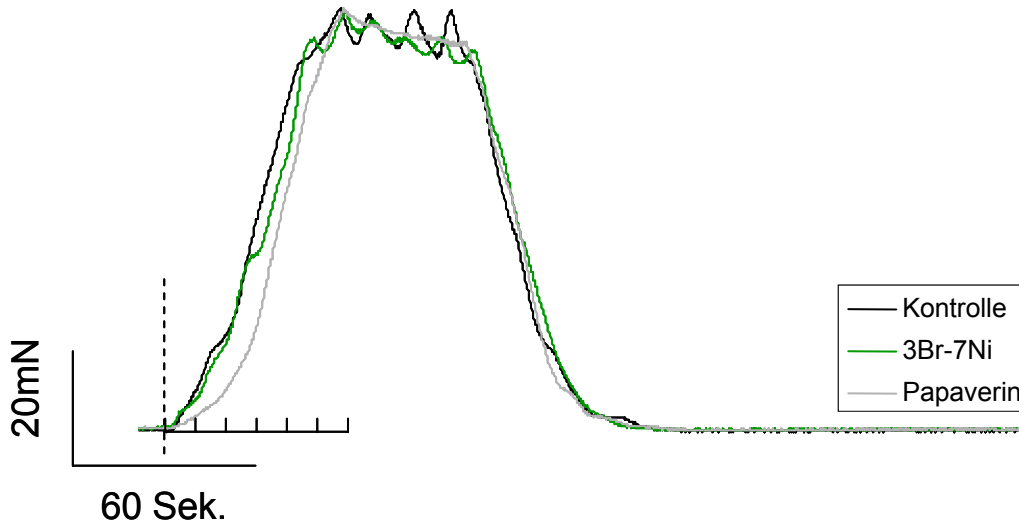


Abb. 121 Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Dehnungskurven, die am Kraftaufnehmer mit dem Dehnungsplättchen gemessen worden waren. Es ist die Kraft gegen die Zeit aufgetragen. Die vier Kurven sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Einflüsse farblich kodiert. Die Kontrollkurve ist schwarz, die 3-Bromo-7-Nitroindazol-Kurve grün und die Papaverinkurve grau dargestellt. Der „Kamm“ zeigt in 10 Sekundenschritten an, ob die Werte zu den Zeitpunkten signifikant verändert waren (n=4, *: P≤0,05; RM OW ANOVA)

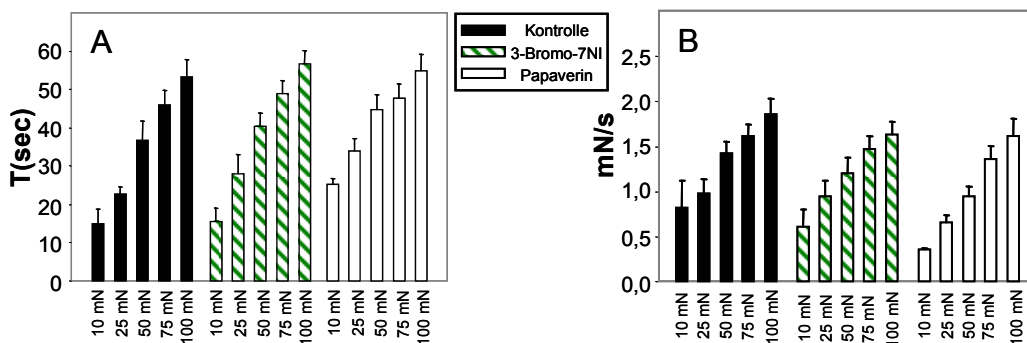


Abb. 122 Abbildungen zeigen die Eigenschaften des mukosafreien Gewebes während der Dehnung. In Bild A (links) ist die Zeit (s) angegeben, die der Manipulator brauchte um die Zielspannung des Gewebes zu Erreichen. In Bild B ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der entsprechenden Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von L-NAME (100µM), Atropin (1µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=4; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P≤0,05) Daten im Anhang (Abb. A87-A88)

Die Dehnungsdauer bis zu den jeweiligen gewünschten Stimulationskräften liegt unter Kontrollbedingungen zwischen 15 und 53 Sekunden. Die Steigungsgeschwindigkeiten haben unter Kontrollbedingungen Werte zwischen 0,8 und 1,9 mN/s. Die Werte nehmen mit steigender Reizstärke zu. Die eingesetzten Pharmaka hatten keinen signifikanten Effekt auf die Dehnungsdauer sowie die Steigungsgeschwindigkeiten.

Eigenschaften der Antwortkurven der drei Messbereiche in Versuchsreihe D₈

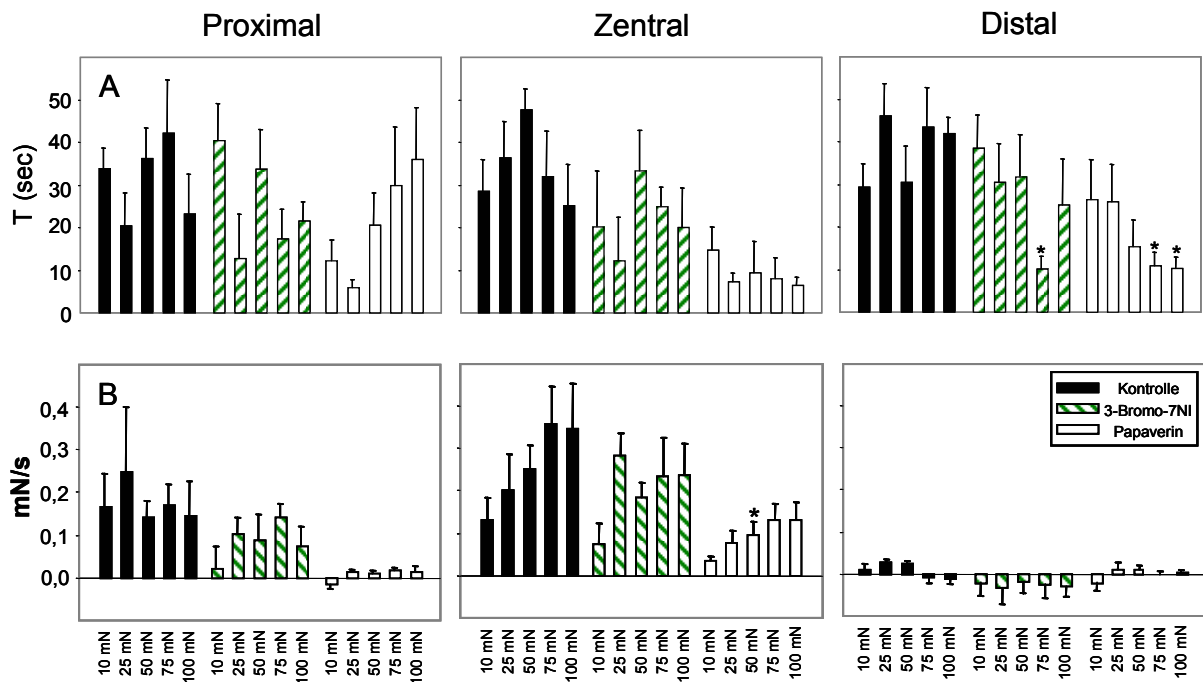


Abb. 123 Die Abbildungen zeigen die Eigenschaften des mukosafreien Gewebes während der Messphase. In Bildreihe A (oben) ist die Zeit (s) angegeben, zu der die Maximale Amplitude innerhalb der Dehnungsdauer eintritt. In Bildreihe B (unten) ist die Steigungsgeschwindigkeit (mN/s) der Antwortkurve des jeweiligen Muskelstreifens (proximal, zentral, distal) vom Beginn der Dehnung bis zur maximalen Amplitude angegeben. Die Werte sind jeweils für alle 5 Stimulationskräfte von 10 bis 100 mN und abhängig von der Pharmakologie abgebildet. Neben der Kontrollreihe wurde die Wirkung von L-NAME (100µM), Atropin (1µM) und Papaverin (10µM) untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen wurden mit einem ANOVA-Test ermittelt. Ein * deutet auf einen signifikanten Unterschied zu der entsprechenden Säule in den anderen Versuchsphasen hin. Die Farbcodierung zeigt an zu welcher Säule ein signifikanter Unterschied besteht. (n=4; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak; *: P<0,05) Daten im Anhang (Abb. A89-A91)

In dieser Versuchsreihe war in keinem der drei abgeleiteten Bereiche ein signifikanter Einfluss der Reizstärke auf den Zeitpunkt der maximalen Amplitude festzustellen.

Im distalen Korpus war nach Applikation mit 3-Br-7-NI die Dauer bis zur maximalen Amplitude nach Stimulation mit 75 mN signifikant gegenüber dem Kontrollwert verkürzt. Unter Papaverineinfluss galt das auch für den Wert während der Stimulation mit 100 mN Kraft. Im distalen Korpus wies die Steigungsgeschwindigkeit keine Reizstärkenabhängigkeit auf. Es war auch kein pharmakologischer Einfluss auf die Steigungsgeschwindigkeiten der Antworten festzustellen. Auch im zentralen Korpus wies die Steigungsgeschwindigkeit keine

Reizstärkenabhängigkeit auf. Die Werte für die einzelnen Stimulationen wurden unter Einfluss von 3-Br-7-NI unsignifikant gesenkt. Unter Papaverin war die Steigungsgeschwindigkeit der Antwort auf die Stimulation mit 50 mN Kraft signifikant gegenüber den Kontrolldaten gesenkt. Im proximalen Korpus weist die Steigungsgeschwindigkeit keine Reizstärkenabhängigkeit auf. Die Werte für die einzelnen Stimulationen werden unter Einfluss von 3-Br-7-NI unsignifikant gesenkt. Auch unter Papaverin sind keine Signifikanten Senkungen zu messen (Abb. 123).

4. Diskussion

In dieser vorliegenden Studie wurde das motorische Verhalten isolierter Magenpräparate aus dem zentralen Magenkorpus auf mechanische Reize hin untersucht. Hierbei wurde nach Dehnung einer $\sim 0,2 \text{ cm}^2$ Region die lokalen Muskelantworten sowie die proximal und distal auftretenden Muskelaktivitäten registriert. Die mechanische Stimulation löste neural und myogen vermittelte Reflexe aus, deren Komponenten pharmakologisch identifiziert wurden. Die Untersuchungen wurden an Ganzwandpräparaten und an mukosafreien Präparaten durchgeführt. Obwohl quantitative Unterschiede zwischen Ganzwand- und mukosafreien Präparaten zu beobachten waren, waren die Reflexantworten vergleichbar. Die Transmission von Dehnungsreizen, bzw. deren Antwortstärken waren projektionsabhängig, das heißt die proximal auftretenden kontraktile Antworten waren stärker als die distal auftretenden Kontraktionen.

Elektrisch induzierte Reflexantworten

Elektrische Feldstimulationen (EFS) führen zu einer unspezifischen Aktivierung exzitatorischer und inhibitorischer Bestandteile des Plexus. Sie wurden in den Versuchsreihen aus verschiedenen Gründen am Gewebe durchgeführt. Es konnte ein Vorabtest zur Funktionsfähigkeit des Nervengewebes im Versuchsgewebe durchgeführt werden. EFS aktivieren dabei prinzipiell immer alle neuralen Strukturen die im Bereich der Elektroden liegen (d.h. intrinsische und extrinsische Nerven). Um die einzelnen Bestandteile der möglichen Antworten zu ermitteln wurden verschiedene Neuropharmaka appliziert.

Elektrische Stimulationen erzeugten, abhängig von der Projektionsrichtung der stimulierten Nervenfasern, unterschiedliche Antwortmuster der Muskulatur oral und anal zum Stimulationspunkt. Elektrisch evozierte Kontraktionen waren auf der oralen Seite stets höher als auf der aboralen Seite. Ebenso waren die Relaxationen anal der Stimulationsstelle deutlicher als oral. Oral von definierten Punkten im Nervengeflecht befinden sich verhältnismäßig mehr Nervenzellen mit exzitatorischen Eigenschaften. Anal von einem definierten Stimulationspunkt befinden sich verhältnismäßig mehr Nervenzellen mit inhibitorischen Eigenschaften. Diese funktionellen Eigenschaften werden über die neurochemische Codierung der Nervenzellen definiert. Vornehmlich ChAT-haltige Neurone sind in exzitatorische Reizvermittlung eingebunden, während vornehmlich NOS-haltige Zellen inhibitorische Reizvermittlung induzieren (128-134). Die starke Wirkung von Hexamethonium auf die oral und anal gemessenen Antworten zeigte die große Bedeutung der interneuronalen nicotinerger Transmission. Die starke Wirkung von Atropin zeigte, dass Acetylcholin an muskarinergen Rezeptoren praktisch ausschließlich für die Wirkung der erregenden Motoneurone verantwortlich ist. Die Applikation von Atropin in einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$ bewirkt eine Blockade postsynaptischer muscarinergere Rezeptoren,

die an der Erregung der glatten Muskulatur beteiligt sind. Atropin führt zum Ausbleiben elektrisch induzierter, kontraktiver Antworten und möglicherweise zu einer Art Demaskierung inhibitorischer Anteile an der Reiztransmission, da diese nicht cholinerg vermittelt sind. Dieser Effekt wurde besonders in den Versuchsreihen mit mukosafreiem Gewebe deutlich. Dort kam es nach elektrischer Feldstimulation unter Atropineinfluss zu signifikanten Relaxationen. Nach Applikation von Atropin waren die elektrisch induzierten Relaxationen der sog. späten Antworten an mukosafreiem Gewebe signifikant größer, als an mukosatragendem Gewebe. Die Mukosa scheint also direkt in die Vermittlung von Nervenreizen mit eingebunden zu sein, denn elektrisch lassen sich auch an mukosafreiem Gewebe Antworten induzieren, die weniger stark ausgeprägt, aber dafür empfänglicher für neuropharmakologische Beeinflussung sind. Es ist nicht auszuschließen, dass die Mukosa als physische und chemische Barriere auf Neuropharmaka wirken kann. Der Bicarbonat-Schutzfilm der Mukosa sorgt dafür, dass schädliche Stoffe aus dem Magenlumen vom Gewebe ferngehalten werden (1; 150). Nervenfasern die für exzitatorische und inhibitorische Beeinflussung von Sekretionsvorgängen in diesem Zusammenhang wichtig sind verlaufen von und zur Mukosa (55; 134). Kontrollantworten mukosatragenden Gewebes nach EFS waren signifikant von den Antworten des mukosafreien Gewebes zu unterscheiden. Amplituden initialer Kontraktionen waren signifikant größer und während der späten Antworten kam es zu deutlichen Relaxationen.

Durch Capsaicin sollte der zentralnervöse Einfluss auf das intrinsische Nervengeflecht des Magenkorpus, über Desensibilisierung der vagalen Fasern blockiert werden. In der Studie ergab sich, dass Capsaicin (1 μ M) elektrisch induzierte, initiale Kontraktionen im distalen Korpus signifikant hemmte. In den anderen Regionen konnte keine Wirkung nachgewiesen werden. Auf die hemmenden, späten Antworten hatte Capsaicin keinen Einfluss, woraus sich ein fehlender vagaler Einfluss auf die hemmenden Bestandteile der Reaktion ergibt.

L-NAME bewirkt eine Blockade der Stickoxidsynthase (NOS). Stickoxid ist der wichtigste inhibitorische Transmitter im Magen. Dementsprechend war anzunehmen, dass die Applikation von L-NAME zu einer Steigerung von kontraktiven Bestandteilen durch Blockade von hemmenden Bestandteilen der Antworten führen würde (8; 47; 69).

In der vorliegenden Studie veränderten sich die Amplituden der Antworten unter L-NAME-Einfluss im Vergleich zu den Kontrollantworten allerdings nur sehr geringfügig. Ein zusätzlicher Befund war zudem, das Ausbleiben der Wirkung bei mukosatragendem Gewebe. Wurde die Mukosa vor Versuchsbeginn entfernt bewirkte die Applikation von L-NAME eine Steigerung der Antworten des lokal stimulierten zentralen Korpus und der initialen Antworten des distalen Korpus nach zentraler EFS des Korpusgewebes. In den Versuchsreihen einer anderen, von mir durchgeführten Studie (Rohn, M.; Diplomarbeit 2001 „Nerval vermittelte Muskelkontraktionen im Gastrointestinaltrakt des Meerschweinchens,

Guinea-Pig“) war die L-NAME-Wirkung allerdings signifikant. In den Versuchsreihen, in denen L-NAME als sekundärer Stoff nach Atropin eingesetzt worden war zeigte sich eine etwas deutlichere Wirkung des NOS-Blockers. Unabhängig vom Zustand der Mukosa bewirkte L-NAME einen Rückgang der Relaxationsamplituden, wobei die Antworten im proximalen Korpus am deutlichsten beeinflusst waren.

Mechanische Stimulation durch Dehnung an isolierten Magenpräparaten

Dehnung der Magenwand ist ein physiologischer Stimulus, der insbesondere bei der Füllung des Magens nach Nahrungsaufnahme stattfindet. Unterschiedliche Dehnung der Magenwand findet ebenso während der Magenentleerung statt, da die peristaltischen Wellen des Magen zu einer ständigen Umverteilung des Volumens zwischen distalem und proximalem Magen führen (65). Die nach Dehnung auftretenden Muskelreflexe treten auch im isolierten Magen auf, der mit zunehmendem Volumen relaxiert (46; 69). In dieser Arbeit wurde ein Flachpräparat aus der zentralen Korpusregion verwendet. Im Meerschweinchen Ileum konnte gezeigt werden, dass der peristaltische Reflex sowie die Initiierung peristaltischer Kontraktionen in aufgeschnittenen Flachpräparaten auftreten und sich im Wesentlichen nicht von Reflexantworten intakter Darmrohre unterscheiden (21; 23). Die Fokussierung auf den zentralen Korpus hatte den Vorteil, dass diese Region sowohl phasische als auch tonische Muskelaktivität zeigt. Dehnungsinduzierte Muskelantworten wurden im Magen bisher nur zwischen den funktionell unterschiedlichen Regionen Fundus, Korpus und Antrum untersucht. Im nativen Zustand sind rezeptive Reflexwege oft über lange Wege innerhalb eines Organabschnittes, aber auch über lange Strecken im Verdauungstrakt nachweisbar (29); (44); (81); (122). Daher stellt diese Studie die erste systematische Untersuchung zu dehnungsinduzierten Reflexen in einer nur wenige Zentimeter großen Magenregion dar. Es war auf Grund der Präparation schon der direkte Einfluss aus dem Fundus oder Antrum ausgeschlossen. Darüber hinaus konnte trotzdem die Frage beantwortet werden, ob eine zirkumferentielle Dehnung, ähnlich wie im Meerschweinchen Ileum, einen peristaltischen Reflex, bestehend aus proximaler Kontraktion und distaler Relaxation, auslöst.

Peristaltische Reflexantworten im nativen Zustand des Gewebes basieren auch auf rezeptiven Reflexwegen, oft über lange Wege innerhalb eines Organabschnittes (29); (43); (81); (122). In dieser Studie war auf Grund der Präparation schon der direkte Einfluss aus dem Fundus oder Antrum ausgeschlossen. Eine Ausschüttung von Stoffen über die Mukosa im Falle von Mikrorissen durch die Dehnung konnte auch nicht ganz ausgeschlossen werden.

Der in der vorliegenden Studie verwendete Dehnungsstimulus wurde lokal durch Anheben der Magenwand von serosaler Seite durchgeführt. Dem lagen verschiedene Überlegungen

zugrunde. Es sollte erstens verhindert werden, dass die Mukosa mehr verletzt wird als irgend nötig, zum anderen wird davon ausgegangen, dass die involvierten Mechanorezeptoren zwar dehnungssensitiv sind, aber nicht sensitiv für die Dehnungsrichtung sind. Eine Ausschüttung von Stoffen über die Mukosa im Falle von Mikrorissen durch die Dehnung kann auch nicht ganz ausgeschlossen werden.

Die gewählte Stimulation würde einer Einwölbung der Magenwand in das Lumen entsprechen. Um die Dehnung während der Magenfüllung zu simulieren müsste der Dehnungsreiz zu einer Auswölbung der Magenwand führen. Für die Initiierung der Reflexe sollte es jedoch irrelevant sein, in welche Richtung zirkumferentiell gedehnt wird. Diese Annahme wird unterstützt durch Untersuchungen am Meerschweinchen Ileum. Flachpräparate wurden hierbei über einen Ballon gespannt, der durch zunehmende Füllung die Darmwand einwölbte. Durch diese zirkumferentielle Dehnung konnte der peristaltische Reflex, identisch dem Reflex nach einer intraluminalen Dehnung, ausgelöst werden (152). Eine von serosal ausgelöste Dehnung garantiert aber eine selektive Stimulation von Mechanosensoren in der Muskulatur ohne dass mechanosensitive Strukturen in der Mukosa aktiviert werden. Die Deformation der Mukosa initiiert Reflexantworten, die über spezifische Reflexschaltkreise vermittelt werden (181) obwohl eine gewisse Konvergenz nach Muskeldehnung und mukosaler Deformation auftritt (153).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Dehnung der Magenwand war physiologisch und entspricht den nach physiologischer Füllung gemessenen Drücken im Meerschweinchen Magen (69). Darüber hinaus entsprach der Zeitraum, innerhalb dessen der maximale Dehnungsreiz erreicht wurde 20 bis 60 Sekunden. Zeitrahmen und Druckkraft wurden also moderat gewählt, um das Gewebe nicht zu ruckartig zu dehnen.

Mit zunehmender Dehnung wurden stärkere Antworten ausgelöst. Unabhängig von der Stärke der Dehnung wurden lokal, proximal und distal des Stimulus kontraktile Antworten gemessen. Dieser Befund war unerwartet, da mit zunehmender Füllung des Magens der Innendruck abnimmt (46; 69). Diese Abnahme beruht allerdings primär auf einer Relaxation des Fundus. Da der Fundus eine besondere Funktion als Magenspeicher hat, können diese im Fundus erhobenen Befunde nicht auf den Korpus übertragen werden. Auch in der Studie von Hennig et al. wurde bei geringeren Volumina eine Druckerhöhung gemessen. Dies würde einer Kontraktion der Magenwand entsprechen. Elektrische Stimulation von Muskelstreifen des Korpus führen reproduzierbar zu neural vermittelten Muskelkontraktionen, gefolgt von Muskelrelaxationen (125). Im myenterischen Plexus des Korpus befinden sich hemmende Muskelmotorneurone (115), so dass es letztendlich unklar bleibt warum auch nach stärkerer Dehnung keine hemmende Muskelantwort im Korpus gemessen wurde. Eine ähnliche Dominanz der kontraktilen Antworten wurde bereits sehr früh beschrieben (105; 151). Verschiedene mechanische und chemische Stimuli an isolierten Magenpräparaten

führten lokal sowie proximal und distal zu einer kontraktilen Antwort. Schon damals hatten die Autoren berichtet, dass der klassische peristaltische Reflex am Magen nur selten zu beobachten war. Grundsätzlich hat das enterische Nervensystem im Magen die identische Ausstattung an Muskelmotorneuronen wie der Dünndarm (119). Polarisierter Schaltkreise mit aufsteigenden erregenden und absteigenden hemmenden Muskelmotorneuronen wurden auch im myenterischen Plexus des Magens nachgewiesen (115). Offensichtlich löst eine dehnungsinduzierte Aktivierung dieser motorischen Schaltkreise magenspezifische Reflexe aus. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei großflächiger Dehnung der klassische polarisierte Reflex auszulösen gewesen wäre. Eine Dehnung der gesamten Zirkumferenz hätte die mechanischen Artefakte jedoch so verstärkt, dass genuine Muskelantworten nicht mehr zu registrieren gewesen wären.

Es kam immer zu „unspezifischen“ Antworten an der Stimulationsstelle, die durch mechanische Artefakte ausgelöst wurden. Dies kann aus dem Anstieg der Dehnungskurve in Anwesenheit von Papaverin geschlossen werden. Da das Alkaloid Papaverin die Muskulatur vor allem über eine Hemmung der Phosphodiesterase (PDE) völlig inaktiviert, wurde diese nur am Ort der Dehnung gefundene Messkurvenenerhöhung als ein Resultat der passiven Gewebeeigenschaften gedeutet. Während mechanische Artefakte an dem lokalen Messstreifen (Ort der Dehnung) nicht verhindert werden können, ermöglichte der Versuchsaufbau jedoch eine artefaktfreie Registrierung der distal und proximal auftretenden Muskelreflexe. Die distal und proximal registrierten Muskelantworten wurden durch die lokal auftretenden Muskelreflexe nicht beeinflusst.

Motorische Komponenten der dehnungsinduzierten Reflexantwort

Polarisierte Projektionen erregender und hemmender Motorneurone sind die Basis für den peristaltischen Reflex im Dün- und Dickdarm (118). Nach Dehnung der Zirkulärmuskulatur werden diese Motorneurone aktiviert, wodurch eine Kontraktion proximal sowie eine Relaxation distal des Stimulus ausgelöst werden. In nur wenigen Experimenten waren diese polarisierten Muskelantworten im Magenpräparat zu beobachten. Während der neural vermittelte peristaltische Reflex im Dünndarm Grundlage für die gerichtete Weiterleitung der Nahrung ist, haben die peristaltischen Wellen im Magen die Funktion Inhalt zu mischen. Nur ausreichend zerkleinerter Mageninhalt wird entleert. Anders als im Dün- und Dickdarm ist der Weitertransport des Mageninhaltes in das Duodenum das Ergebnis eines komplexen Wechselspiels zwischen Einschnürtiefe der peristaltischen Welle, Muskeltonus proximal und distal der peristaltischen Welle und dem Durchmesser des Pylorus (65). Trotz der ähnlichen Terminologie unterscheiden sich damit peristaltische Kontraktionen zwischen Magen und Darm. Im Gegensatz zum Dünndarm, der ohne nervale Innervation keine koordinierte Peristaltik zeigt, werden Amplitude und Ausbreitungsgeschwindigkeit der

peristaltischen Welle im Magen nur geringfügig durch den Nervenblocker Tetrodotoxin beeinflusst (64). Myogene Faktoren spielen demnach bei der peristaltischen Welle im Magen eine zentrale Rolle. Das enterische Nervensystem moduliert insbesondere den Muskeltonus während der Ausbreitung der peristaltischen Welle und ist damit in die Regulation der Propulsion und Retropulsion einbezogen.

Gastrointestinaler Tonus lässt sich in zwei Kategorien, myogenen Tonus und neurogenen Tonus, einteilen (59). Ersterer wird durch die Weiterleitung von Potentialveränderungen über „gap junctions“ von einer glatten Muskelzelle zur nächsten induziert und autonom aufrechterhalten. Neurogener Tonus entsteht bei exzitatorischem oder inhibitorischem nervalen Einfluss auf die Muskelzellen. Der Tonus der glatten Muskulatur wird definiert, nach Gregersen et al. (59), als drei verschiedene Typen der Spannungsänderung, die in Kombination das Gesamtbild des Tonus ergeben. Phasische, regelmäßige Kontraktionen sind in vielen Bereichen des gastrointestinalen Systems zu finden. Grundlage dafür ist die direkte Kopplung von „Schrittmacherzellen“ und den glatten Muskelzellen (37). Diese so genannten Interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) generieren Potentialschwankungen und übertragen diese „Slow Waves“ vom myenterischen Plexus aus, auf die Muskelzellen. Neben den ICC's können auch elektrische Impulse aus dem ENS, hormonelle Einflüsse und mechanische Reize die motorische Aktivität beeinflussen (Sanders, 2006). „Tetanischer Tonus“ entsteht dann wenn die phasischen Kontraktionen, nerval beeinflusst, so schnell aufeinander folgen, dass keine Zeit bleibt den ursprünglichen Basistonus wieder zu erreichen, und sich so die minimale Spannung langsam erhöht. „Spezifischer Tonus“ ist durch lang anhaltende, rein myogen vermittelte, Spannungserhöhung gekennzeichnet. Bei Überschreitung zellspezifischer Schwellenwerte kann eine Depolarisation der Muskelzelle ausgelöst werden, in deren Folge spannungsabhängige Kalziumkanäle geöffnet werden. Der folgende Kalziumeinstrom führt letztendlich zu phasischen Kontraktionen der Muskulatur. Die Stärke der phasischen Kontraktionen wird partiell von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen, aber auch von vagalen Fasern beeinflusst. Eine Steigerung der nervalen Aktivität kann unter anderem auch durch Dehnungsreize erzielt werden (37; 79; 172; 175). In den meisten Versuchen dieser Studie zeigte der proximale Korpus ausgeprägte phasische Kontraktionen, während diese im distalen Bereich eher gering waren. Literatur spricht dagegen eher von ausgeprägten phasischen Kontraktionen im Antrum und eher spezifischem Tonus im Fundus. Die diesen phasischen Kontraktionen zu Grunde liegenden „Slow Waves“ werden von so genannten ICC_{MY} gebildet. Diese interstitiellen Zellen befinden sich hauptsächlich im myenterischen Plexus des Antrum. In Richtung Korpus nimmt die Dichte der ICC_{MY} stark ab. Gleichzeitig ist aber eine starke Präsenz von „Slow Waves“ nachweisbar. Hashitani et al. beschreiben ICC_{IM}, also Schrittmacherzellen, die intramuskulär im Korpus zu finden sind (68). Die Frequenzen der gemessenen „Slow Waves“ waren zudem

höher, als im Antrum. Das Zentrum für diese Taktgabe liegt im Korpus in Richtung der großen Krümmung (67; 73; 86; 87). Unterschiede in der Ausprägung der phasischen Kontraktionen ließen sich auch durch die Daten dieser Studie belegen. Der Tonus wurde in den Versuchsreihen dieser Studie primär myogen aufrechterhalten. Dieses war aus den Untersuchungen zum Einfluss der eingesetzten Chemikalien ersichtlich. Nifedipin und Papaverin senkten den Tonus signifikant, während die applizierten Neuropharmaka (TTX, Hexamethonium, Atropin) nur wenig oder gar keinen Einfluss auf den Tonus hatten.

Während dehnungsinduzierte, kontraktile Antworten im Korpuspräparat an allen Messstellen reproduzierbar auszulösen waren, konnte eine hemmende Komponente nur am Stimulationsort beobachtet werden. Nur in wenigen Experimenten kam es nach Blockade der erregenden, cholinergen Komponente zu einer Relaxation der Muskulatur distal der Stimulation. Die Projektionspolarität der erregenden cholinergen und hemmenden nitrogenen Motorneurone im myenterischen Plexus des Magenkorpuses (116) scheint demnach bei dehnungsinduzierten Muskelreflexen kein funktionelles Korrelat zu haben. Die Projektionslängen der Muskelmotorneurone sind im Mittel kleiner als die Abstände des proximalen und distalen Messstreifens vom Stimulationsort, wobei hemmende Motorneurone signifikant längere Projektionen aufweisen (115). In Analogie zu vergleichbaren Studien im Meerschweinchendünndarm hätte man trotzdem eine, durch direkte Aktivierung der Muskelmotorneurone ausgelöste, polarisierte Antwort erwartet. Auch in Anwesenheit des nikotinergen Blockers Hexamethonium, der fast alle interneuronalen Verschaltungen im Darm blockiert (145); (137), wurde keine polarisierte Antwort registriert.

Die Blockade interneuronaler Synapsen führte zu einer dramatischen Abnahme der Antworten. Diese Hemmung war genau so stark wie mit dem Neurotoxin Tetrodotoxin. Die verbleibende kontraktile Antwort an der lokalen Messstelle war nifedipinsensitiv, blockierbar durch Papaverin und damit rein myogen vermittelt. Unter dem Einfluss von Hexamethonium wurden die distal und proximal des Stimulus induzierten Muskelantworten vollständig blockiert. Dieser Befund spricht für die Beteiligung von Interneuronen an der Reflexantwort. Im myenterischen Plexus des Magens werden alle Nervenzellen durch nikotinerg vermittelte schnelle EPSPs innerviert (145). Die schnellen EPSPs werden entweder durch enterische Interneurone oder durch vagale Efferenzen vermittelt (139). Die hexamethoniumsensitive Komponente der dehnungsinduzierten Reflexantworten ist sehr wahrscheinlich auf Aktivierung der enterischen Interneurone zurückzuführen, da vagale Efferenzen nicht mechanosensitiv sind. Eine Aktivierung der vagalen Efferenzen durch nikotinerge Rezeptoren ist ebenfalls unwahrscheinlich, da eine solche Innervation bisher nicht beschrieben wurde. Eine Beteiligung vagaler oder spinaler Afferenzen kann aber nicht ausgeschlossen werden. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass vagale Afferenzen des

Magens durch nikotinerge Stimulation aktiviert werden können (98) und sensorische Nervenzellen im Ganglion nodosum nikotinerge Rezeptoren exprimieren (110). Es wäre also vorstellbar, dass die Acetylcholinfreisetzung enterischer Nervenzellen vagale Afferenzen aktiviert und als Folge davon enterische Motoneurone über Axonkollaterale der Afferenzen stimuliert werden. Dagegen spricht allerdings, dass die Inaktivierung vagaler Afferenzen durch Capsaicin die Reflexantworten nur unwesentlich beeinflusst haben. Capsaicin würde jedoch nur peptiderge Afferenzen ausschalten. Einige vagale sensorische Nervenzellen können Acetylcholin synthetisieren (124; 168) und damit in der Peripherie auch ausschütten. Deren funktionelle Rolle bei peripher vermittelten Muskelreflexen ist jedoch unbekannt. Die ausgeprägte Hexamethoniumsensitivität der dehnungsinduzierten Muskelantworten lässt daher auf die Beteiligung interneuronale Synapsen des enterischen Nervensystems schließen.

Hemmende nitregerge und insbesondere erregende cholinerge Muskelmotoneurone haben eine zirkumferentielle Projektionspräferenz. Dies stimmt mit der in dieser Studie beobachteten, Hexamethonium-insensitiven lokalen Antworten überein. Diese lokalen, insbesondere aber die dehnungsinduzierten Antworten, die proximal und distal des Stimulationsortes auftreten, scheinen primär durch interneuronale Verschaltungen vermittelt zu werden. Dehnungssensitive Interneurone wurden kürzlich im enterischen Nervensystem des Meerschweinchenkolons beschrieben (155). Das enterische Nervensystem des Magens verfügt über ascendierende und descendierende Interneurone mit multifunktionalen Eigenschaften (16; 130; 137).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass mechanosensitive Interneurone auch im Magen eine wichtige Rolle spielen. Die ausgeprägte Hexamethoniumsensitivität der am Ort der Stimulation auftretenden Antworten lässt darauf schließen, dass mechanosensitive Interneurone selbst für die Generierung der lokal auftretenden erregenden und hemmenden Komponenten im Magenkorpus verantwortlich sind. Eine elektrische Stimulation zirkumferentieller Projektionen induziert „fast EPSPs“ in hemmenden und erregenden Motoneuronen (146). Darüber hinaus projiziert ein Teil der Interneurone über sehr kurze Strecken (130). Diese neuroanatomischen und elektrophysiologischen Befunde belegen, dass lokal projizierende Interneurone lokal projizierende Motoneurone aktivieren (115; 137; 141). Ein Grund für die dominierende kontraktile Komponente am Ort der Dehnung liegt wahrscheinlich in der ausgeprägten lokalen, zirkumferentiellen Projektion der erregenden, cholinergen Motoneurone (115). Da hemmende Motoneurone primär descendierende Projektionen besitzen spielen sie bei der lokalen Antwort eine untergeordnete Rolle. Die hemmende Komponente der lokalen Antwort wird sehr wahrscheinlich nicht durch Aktivierung der hemmenden Motoneurone am Ort der Stimulation vermittelt sondern vielmehr durch cholinerg ascendierende Interneurone, die wiederum

nitreger, deszendierende Motorneurone aktivieren (116; 137). Die numerische Dominanz der ascendierenden Interneurone könnte auch die, im Vergleich zur distalen Antwort, wesentlich stärkere kontraktile Antwort proximal des Stimulus erklären. Ascendierende Interneurone innervieren nämlich ebenfalls lokal projizierende cholinerge Motorneurone. Die kleinere Population der cholinergen, deszendierenden Interneurone aktiviert dagegen distal des Dehnungsstimulus nur wesentlich weniger cholinerge Motorneurone. Eine ähnliche Argumentation würde auch das Fehlen der deszendierenden Hemmung erklären. Deszendierende cholinerge Interneurone innervieren nitreger hemmende Motorneurone. Distal des Stimulus bleibt die Hemmung jedoch aus, da hemmende Motorneurone eine ausgeprägte deszendierende Projektion haben. Eine weiter entfernt gelegene distale Messstelle hätte klären können, ob diese Hypothese zutrifft.

Diese durch Interneurone vermittelten Antworten haben ein physiologisches Korrelat, da eine stärkere Kontraktion proximal des Stimulus die Propulsion fördert. Eine entgegengesetzte Verschaltung würde ausschließlich Retropulsion fördern. Es macht daher Sinn, dass nervale vermittelte Propulsion Vorrang hat, da dadurch Durchmischung und Füllung der Antrum-pumpe gewährleistet werden. Allerdings muss der Magen unter bestimmten physiologischen Bedingungen, wie z.B. nach einem hochosmolaren, hochkalorischen oder wenig zerkleinerten Mal, eher Retropulsion als Propulsion fördern, um die Magenpumpe nicht zu überfordern und eine Durchmischung des Inhaltes zu ermöglichen. Eine gezielte Hemmung der ascendierenden Interneurone würde die propulsiven Kräfte minimieren. Die vorliegende Studie gibt keinen Aufschluss welche Schaltkreise bzw. Mediatoren diesen Vorgang vermitteln könnten.

Die vorliegende Studie konnte die Identität enterischer mechanosensitiver Nervenzellen nicht eindeutig klären, obwohl die Befunde die Existenz mechanosensitiver Interneurone nahe legen (siehe oben). Bis vor Kurzem war die Existenz sensorischer Nervenzellen im enterischen Nervensystem des Magens umstritten, da in dieser Region die Anzahl der multipolaren AH-Zellen sehr gering ist und darüber hinaus primär in einer bestimmten Magenregion vorkommt. Die vorliegende Studie zeigt allerdings auch die Bedeutung myogener Reflexe (148), da insbesondere die lokalen Antworten eine signifikante TTX-insensitive Komponente aufwiesen. Selbst in Magenpatches (zu Taschen geformte Muskelstreifen) zeigen Akkomodation (148). Hierbei könnten mechanosensitive ICC Zellen eine wichtige Vermittlerrolle spielen (49). In jedem Fall vermitteln im Magen nervale und myogene Reflexe primär lokale Antworten am Ort der mechanischen Stimulation. Dies bedeutet nicht, dass unter physiologischen Bedingungen Reflexe die Aktivität entfernterer Magenregionen regulieren. So kontrahiert das Antrum nach Dehnung des Fundus (127), eine Antwort, die vermutlich auf vago-vagalen Reflexen basiert (3). Elektrophysiologische Ableitung von Muskelpotentialen am isolierten Magen zeigen neben lokalen Antworten auch

Änderungen in entfernteren Magenregionen (180). Ob diese Reflexe durch Axonkollaterale extrinsischer Nervenfasern oder durch interneuronale Verschaltungen im enterischen Nervensystem vermittelt werden geht aus der Arbeit von Yuan et al. nicht hervor.

Die auf verschiedene Weisen induzierten Antworten waren in dieser Studie teils mukosaabhängig. Direkte Vergleiche der Antwortamplituden von Mukosa tragenden und mukosafreien Geweben ergaben signifikante Unterschiede. Da die dehnungsinduzierten Antworten bei Mukosa tragendem Gewebe wesentlich größer waren, kann man davon ausgehen, dass die Mukosa, beziehungsweise die durch sie verlaufenden Neurone, im zentralen Magen eine wichtige Rolle bei der Vermittlung exzitatorischer Dehnungsreize spielen. Beim direkten Vergleich zwischen Versuchsreihe D₄ und D₅ ergab sich ein großer Unterschied der dehnungsinduzierten Amplituden. War die Mukosa entfernt worden, waren die Amplituden oft signifikant niedriger. Sensorische Bestandteile der Mukosa konnten in dieser Studie weder belegt, noch ausgeschlossen werden. Smith et al. fanden im Ileum TTX-sensitive Mechanosensoren in der Mukosa (154). Es gibt Hinweise darauf, dass der myenterische Plexus im Korpus direkte nervale Verbindungen zur Mukosa hat (55; 55; 96; 97; 97).

5. Zusammenfassung

In dieser vorliegenden Studie wurde das motorische Verhalten isolierter Magenpräparate aus dem zentralen Magenkörper auf mechanische Reize hin untersucht. Die mechanische Stimulation löste nerval und myogen vermittelte kontraktile Reflexe aus, deren Komponenten pharmakologisch durch Applikation von Atropin, TTX, Hexamethonium, L-NAME, Nifedipin, Papaverin und 3-Bromo-7-Nitroindazol identifiziert wurden. Die Untersuchungen wurden an Ganzwandpräparaten und an mukosafreien Präparaten durchgeführt. Obwohl signifikante quantitative Unterschiede zwischen den Antworten der Ganzwand- und mukosafreien Präparate zu beobachten waren, waren die Reflexantworten in einem Punkt vergleichbar. Es wurden hauptsächlich kontraktile Antworten gemessen. Durch den Einsatz der Neuropharmaka konnte nachgewiesen werden, dass die nerval vermittelten dehnungsinduzierten Antworten ebenso interneuronal wie motorneuronal gesteuert werden. Die Transmission von Dehnungsreizen, bzw. deren Antwortstärken waren zudem projektionsabhängig, das heißt die proximal vom Stimulationspunkt auftretenden kontraktilen Antworten waren stärker als die distal auftretenden Kontraktionen. Dieser Befund konnte in fast allen Versuchreihen bestätigt werden. Nitroerg vermittelte Hemmungen konnten im zentralen Magen ebenso wie vagale Einflüsse durch das angewandte Versuchsssetup nicht eindeutig nachgewiesen werden. Neben den neuronalen Anteilen der Reizvermittlung wurde über die signifikante Antwortreduzierung durch Nifedipin noch ein großer Anteil L-Typ Ca²⁺-Kanäle nachgewiesen, die an dehnungsinduzierten Kontraktionen beteiligt sind.

5.1 Summary

Examination of polarised motoric networks in the isolated Guinea-pig stomach

In this study the motoric behaviour of isolated corpus preparations of the guinea-pig stomach to mechanical distension was analysed. The mechanical stimulation elicited neural and myogenic mediated contractile reflexes. The components of the involved mediators were identified through different pharmacological chemicals like Atropine, TTX, Hexamethonium, L-NAME, Nifedipine, Papaverine and 3-bromo-7-nitroindazole. „Whole-mount“ preparations were used as well as mucosa-free tissues. Even though significant quantitative differences were measurable between the responses of the „whole mount“ and „mucosa-free“-tissues there was one comparable important point. Nearly all responses have been contractile throughout the experiments.

By application of neuroactive chemicals it was possible to demonstrate that neural mediated, distension evoked responses are controlled interneurally and motoneurally. The transmission of the response values are projection dependent. Proximal contractile responses were bigger than distal contractile responses. This finding could be evaluated in all experimental rows. Nitrogen mediated inhibitions, just as well as vagal mediated reactions could not be clearly identified in this study.

Besides the neuronal aspects of the stimulus mediation, significant response reduction through nifedipine application showed a big part of L-type Ca^{2+} -channels involved in the pathways, leading to stretch induced contractions.

6 Anhänge

6.1 Referenzen

1. Allen A, Garner A. Mucus and Bicarbonate Secretion in the Stomach and Their Possible Role in Mucosal Protection. *Gut* 1980;21:249-262.
2. Alvarez WC, Mahoney LJ. Action currents in stomach and intestine. *Am J Physiol* 1921;58:476-493.
3. Andrews PLR, Lawes INC. The role of vagal and intramural inhibitory reflexes in the regulation of intragastric pressure in the ferret. *J Physiol (Lond)* 1982;326:435-451.
4. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K, Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation, reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res* 1997;33:81-88.
5. Armitage AK, Dean ACB. The effects of pressure and pharmacologically active substances on gastric peristalsis in a transmurally stimulated rat stomach-duodenum preparation. *J Physiol (Lond)* 1966;182:42-56.
6. Auerbach L. Über einen Plexus gangliosis myogastricus. 103-104. 1862. 39er jahr Bericht und Abhandlung d. schelsischen Gesellsch. f. Vaterländ. Kultur.
7. Azpiroz F, Malagelada JR. Perception and reflex relaxation of the stomach in response to gut distension. *Gastroenterology* 1990;98:1193-1198.
8. Baccari MC, Iacoviello C, Calamai F. Nitric oxide as modulator of cholinergic neurotransmission in gastric muscle of rabbits. *Am J Physiol* 1997;273:G456-63.
9. Bayliss WM, Starling EH. The movement and innervation of the small intestine. *J Physiol (Lond)* 1899;24:99-143.
10. Bayliss WM, Starling EH. The movement and innervation of the small intestine. II The small intestine of the rabbit. III the small intestine of the cat. *J Physiol (Lond)* 1899;125-138.
11. Bayliss WM, Starling EH. The movements and innervation of the large intestine. *J Physiol (Lond)* 1900;26:107-118.
12. Berezin I, Huizinga JD, Daniel EE. Structural characterization of interstitial cells of Cajal in myenteric plexus and muscle layers. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;11:1419-1431.
13. Berthoud HR, Patterson LM, Neumann F, Neuhuber WL. Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract. *Anat Embryol (Berl)* 1997;195:183-191.

14. Berthoud HR, Powley TL. Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: morphological characterization of the gastric tension receptor. *J Comp Neurol* 1992;319:261-276.
15. Bertrand PP, Kunze WA, Bornstein JC, Furness JB. Electrical mapping of the projections of intrinsic primary afferent neurones to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:533-541.
16. Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D, Schemann M. Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:1-19.
17. Bornstein JC, Furness JB. Correlated electrophysiological and histochemical studies of submucous neurons and their contribution to understanding enteric neural circuits. *J Auton Nerv Syst* 1988;25:1-13.
18. Bornstein JC, Furness JB. Enteric neurones and their chemical coding. In: Holle GE and Wood JD, eds. *Advances in the innervation of the gastrointestinal tract*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1992:101-114.
19. Bornstein J, Furness JB, Smith TK, Trussell DC. Synaptic responses evoked by mechanical stimulation of the mucosa in morphologically characterized myenteric neurons of the guinea-pig ileum. *Neurosci Lett* 1991;11(2): 505-518.
20. Brehmer A, Stach W, Krammer HJ, Neuhuber W. Distribution, morphology and projections of nitrergic and non- nitrergic submucosal neurons in the pig small intestine. *Histochem Cell Biol* 1998;109:87-94.
21. Brookes SJ, Chen BN, Costa M, Humphreys CM. Initiation of peristalsis by circumferential stretch of flat sheets of guinea-pig ileum. *J Physiol (Lond)* 1999;516:525-538.
22. Brookes SJ, Chen BN, Hodgson WM, Costa M. Characterization of excitatory and inhibitory motor neurons to the guinea pig lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1996;111:108-117.
23. Brookes SJ, D'Antona G, Zagorodnyuk VP, Humphreys CM, Costa M. Propagating contractions of the circular muscle evoked by slow stretch in flat sheets of guinea-pig ileum. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:519-531.
24. Brookes SJ, Schemann M, Hennig GW. Distribution and characterisation of circular muscle motor neurons in the guinea-pig gastric corpus. *J.Gastroenterol.Hepatol.* [9], 75. 1994.
25. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non cholinergic neurotransmitter. *Nature* 1990;345:346-347.
26. Campbell G. The inhibitory Nerve Fibres in the Vagal Supply to the Guinea- Pig Stomach. *J Physiol (Lond)* 1966;185:600-612.

27. Cannon WB. The passage of different food-stuffs from the stomach and through the small intestine. *Am J Physiol* 1905;12:387-418.
28. Cannon WB. The nature of gastric peristalsis. *Am J Physiol* 1911;29:250-266.
29. Cannon WB, Lieb CW. The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911;29:267-273.
30. Cherubini E, North RA. Actions of gamma-aminobutyric acid on neurones of guinea-pig myenteric plexus. *Br J Pharmacol* 1984;82:93-100.
31. Clerc N, Furness JB, Li ZS, Bornstein JC, Kunze WA. Morphological and immunohistochemical identification of neurons and their targets in the guinea-pig duodenum. *Neuroscience* 1998;86:679-694.
32. Connor JA, Kreulen D, Prosser CL, Weigel R. Interaction between longitudinal and circular muscle in intestine of cat. *J Physiol* 1977;273:665-689.
33. Costa M, Brookes S, Steele P, Vickers J. Chemical coding of neurons in the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1991;298:17-27.
34. Costa M, Brookes SJ, Waterman SA, Mayo R. Enteric neuronal circuitry and transmitters controlling intestinal motor function. In: Holle GE and Wood JD, eds. *Advances in the innervation of the gastrointestinal tract*. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica, 1992:115-121.
35. Costa M, Furness JB. The peristaltic reflex an analysis of the nerve pathways and their pharmacology. 294[*Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **294**: 47-60.], 47-60. 1976.
37. Cousins HM, Edwards FR, Hickey H, Hill CE, Hirst GDS. Electrical coupling between the myenteric interstitial cells of cajal and adjacent muscle layers in the guinea-pig gastric antrum. *J Physiol* 2003;550:829-844.
38. Crist JR, He XD, Goyal RK. Both ATP and the peptide VIP are inhibitory neurotransmitters in guinea-pig ileum circular muscle. *J Physiol (Lond)* 1992;447:119-31:119-131.
39. Daniel EE, Huizinga JD, Berezin I. Introduction to ionic basis of electrical behaviour: Origin and characteristics of gastrointestinal pacemakers. Alan R. Liss Inc, 1990:205-218.
40. Davison JS. Response of single vagal afferent fibres to mechanical and chemical stimulation of the gastric and duodenal mucosa in cats. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1972;57:405-416.
41. Davison JS, Grundy D. Modulation of single vagal efferent fibre discharge by gastrointestinal afferents in the rat. *J Physiol (Lond)* 1978;284:69-82.

42. De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex gastric relaxation in response to distension of the duodenum. *Am J Physiol* 1987;252:G595-G601.
43. De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR. Relaxatory responses of canine proximal stomach to esophageal and duodenal distension. Importance of vagal pathways. *Dig Dis Sci* 1989;34:873-881.
45. De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR. Relaxatory responses of canine proximal stomach to esophageal and duodenal distension. Importance of vagal pathways. *Dig Dis Sci* 1989;34:873-881.
46. Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991;351:477-479.
47. Desai KM, Warner TD, Bishop AE, Polak JM, Vane JR. Nitric oxide, and not vasoactive intestinal peptide, as the main neurotransmitter of vagally induced relaxation of the guinea pig stomach. *Br J Pharmacol* 1994;113:1197-1202.
48. Desai KM, Zembowicz A, Sessa WC, Vane JR. Nitroergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:11490-11494.
49. Dixit D, Zarate N, Liu LWC, Boreham DR, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal and adaptive relaxation in the mouse stomach. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2006;291:G1129-G1136.
50. Dogiel AS. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. *Arch Anat Phys , Anat Abt* 1895;130-158.
51. Dunn AJ. Nervous system-immune system interactions: an overview. *J Recept Res* 1988;8:589-607.
52. Eklund S, Jodal M, Lundgren O, Sjoqvist A. Effect of vasoactive intestinal polypeptide on blood flow, motility and fluid transport in the gastrointestinal tract of the cat. *Acta Physiol Scand* 1979;105:461-468.
53. Furness JB, Bornstein JC, Pompolo S, Young HM, Kunze WAA, Kelly H. The circuitry of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 1994;6:241-253.
54. Furness JB, Kunze WA, Bertrand PP, Clerc N, Bornstein JC. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog Neurobiol* 1998;54:1-18.
55. Furness JB, Lloyd KC, Sternini C, Walsh JH. Evidence that myenteric neurons of the gastric corpus project to both the mucosa and the external muscle: myectomy operations on the canine stomach. *Cell Tissue Res* 1991;266:475-481.
56. Furness JB, Young HM, Pompolo S, Bornstein JC, Kunze WA, McConalogue K. Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract. *Gastroenterology* 1995;108:554-563.

57. Ginzl. Are mucosal nerve fibres essential for the peristaltic reflex? *Nature* Oct 17;184(Suppl 16):1235-6. 1959.
58. Goltz Fr. Studien über die Bewegungen der Speiseröhre und des Magens des Frosches. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. Volume 6. 1872:616-647.
59. Gregersen H, Christensen J. Gastrointestinal Tone (Review Article). *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:501-508.
60. Grider JR, Cable MB, Said SI, Makhlof GM. Vasoactive intestinal peptide as a neural mediator of gastric relaxation. *Am J Physiol* 1985;248:G73-G78.
61. Grundy D. Vagal control of gastrointestinal function. *Clin Gastroent* 1988;2:23-43.
62. Grundy D, Hutson D, Scratcherd T. A permissive role for the vagus nerves in the genesis of antro- antral reflexes in the anaesthetized ferret. *J Physiol (Lond)* 1986;381:377-384.
63. Grundy D, Salih AA, Scratcherd T. Modulation of vagal efferent fibre discharge by mechanoreceptors in the stomach, duodenum and colon of the ferret. *J Physiol* 1981;319:43-52.
64. Grundy D, Schemann M. Neurology of the Stomach. In: Gustavsson S, Kumar D, and Graham DY, eds. *The Stomach*. 1 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992:21-40.
65. Grundy D, Schemann M. Motor Control of the Stomach. In: Brookes S and Costa M, eds. *Innervation of the Gastrointestinal Tract*. Volume 14. 1 ed. London: Taylor & Francis, 2002:57-102.
66. Grundy D, Schemann M, Hutson D. Correlation between morphology and function of neuropeptide-Y (NPY) neurones in the ferret gastric corpus. *J Gastro Mot* 1993;5:194.
67. Hashitani H, Garcia-Londono AP, Hirst GD, Edwards FR. Atypical slow waves generated in gastric corpus provide dominant pacemaker activity in guinea pig stomach. *J Physiol* 2005;569:459-465.
69. Hennig GW, Brookes SJ, Costa M. Excitatory and inhibitory motor reflexes in the isolated guinea- pig stomach. *J Physiol (Lond)* 1997;501:197-212.
70. Hillsley K, Schemann M, Grundy D. Alpha-adrenoreceptor modulation of neurally evoked circular muscle responses of the guinea pig stomach. *J Auton Nerv Syst* 1992;40:57-62.
71. Hodgkiss JP, Lees GM. Morphological studies of electrophysiologically-identified myenteric plexus neurons of the guinea-pig ileum. *Neuroscience* 1983;8:593-608.
72. Hofmeister F, Schütz E. Ueber die automatischen Bewegungen des Magens. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1886;20:1-33.

73. Hohenester B, Rühl A, Kelber O, Schemann M. Neurogastroenterol Motil 2004;16:765-773.
74. Holzer P, Michl T, Danzer M, Jovic M, Schicho R, Lippe I. Surveillance of the gastrointestinal mucosa by sensory neurons. [Dec;52(4 Pt 1)], 505-521. 2001. J Physiol Pharmacol.
75. Holzer P. Gastrointestinal afferents as targets of novel drugs for the treatment of functional bowel disorders and visceral pain. Eur J Pharmacol 2001;429:177-193.
76. Holzer P, Emson PC, Iversen LL, Sharman DF. Regional differences in the response to substance P of the longitudinal muscle and the concentration of substance P in the digestive tract of the guinea-pig. Neuroscience 1981;6:1433-1441.
77. Holzer P, Holzer Petsche U. Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. Pharmacol Ther 1997;73:173-217.
78. Holzer P, Holzer Petsche U. Tachykinins in the gut. Part II. Roles in neural excitation, secretion and inflammation. Pharmacol Ther 1997;73:219-263.
79. Horowitz B, Ward SM, Sanders KM. Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. Annu Rev Physiol 1999;61:19-43:19-43.
80. Iggo A. Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. J Physiol 1955;128:593-607.
81. Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, Martinson J. Vagal gastric relaxation in the dog. Scand J Gastroenterol 1977;12:221-224.
82. Jansson G. Extrinsic nervous control of gastric motility. Acta Physiol Scand 1969;326:3-42.
83. Johnson PJ, Bornstein JC, Yuan SY, Furness JB. Analysis of contributions of acetylcholine and tachykinins to neuro-neuronal transmission in motility reflexes in the guinea-pig ileum. Br J Pharmacol 1996;118:973-983.
84. Katsoulis S, Schmidt WE, Schwarzhoff R, Folsch UR, Jin JG, Grider JR, Makhoulouf GM. Inhibitory transmission in guinea pig stomach mediated by distinct receptors for pituitary adenylate cyclase-activating peptide. J Pharmacol Exp Ther 1996;278:199-204.
85. Keinke O, Ehrlein HJ, Wulschke S. Mechanical factors regulating gastric emptying examined by the effects of exogenous cholecystokinin and secretin on canine gastroduodenal motility. Can J Physiol Pharmacol 1987;65:287-292.
86. Kelly KA. Differential responses of the canine gastric corpus and antrum to electric stimulation. Am J Physiol 1974;226:230-234.
87. Kelly KA, Code CF. Canine gastric pacemaker. Am J Physiol 1971;220:112-118.

88. Kirchgessner AL, Tamir H, Gershon MD. 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* 1992;12:235-248.
89. Koh SD, Sanders KM. Stretch-dependent potassium channels in murine colonic smooth muscle cells. *J Physiol*. [May 15;533(Pt 1)], 155-163. 2001. *J Physiol*.
90. Kosterlitz HW. Intrinsic and extrinsic nervous control of motility of the stomach and the intestines. *Handbook of Physiology- Alimentary Canal IV*.2147-2170.
91. Kunze WA, Bornstein JC, Furness JB. Identification of sensory nerve cells in a peripheral organ (the intestine) of a mammal. *Neuroscience* 1995;66:1-4.
92. Kunze WA, Clerc N, Bertrand PP, Furness JB. Contractile activity in intestinal muscle evokes action potential discharge in guinea-pig myenteric neurons. *J Physiol (Lond)* 1999;517:547-561.
93. Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61:117-42:117-142.
94. Kunze WA, Furness JB, Bertrand PP, Bornstein JC. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. *J Physiol (Lond)* 1998;506:827-842.
95. Kunze W, Furness J, Bornstein JC. Simultaneous intracellular recordings from enteric neurons reveal that myenteric AH neurons transmit via slow excitatory postsynaptic potentials. *Neuroscience* Aug;55(3), 685-694. 1993. *Neuroscience*.
96. Kuwahara A. Changes in the gastric motility by the chemical and mechanical stimulations in the dog. *Jpn J Physiol JID - 2985184R* 1983;33:29-40.
97. Kuwahara A. Role of vagal and splanchnic nerves for gastric motility changes in response to chemical stimulation of canine gastric mucosa. *Jpn J Physiol* 1983;33:239-247.
98. Lang PM, Grafe P. Chemo sensitivity of unmyelinated axons in isolated human gastric vagus nerve. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 2007;136:100-104.
99. Langley JN. *The autonomic nervous system*. Cambridge: W. Heffer and Sons, 1921.
100. Langley JN, Magnus R. Some Observations of Movements of the Intestine Before and After Degenerative Section of the Mesenteric Nerves. *J Physiol* 1905;33:34-51.
101. Lecci A, Giuliani S, Tramontana M, Meini S, de Giorgio R, Maggi CA. In vivo evidence for the involvement of tachykinin NK3 receptors in the hexamethonium-resistant inhibitory transmission in the rat colon. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol JID - 0326264* 1996;353:671-679.
102. Lefebvre RA, De Beurme FA, Sas S. Relaxant effect of capsaicin in the rat gastric fundus. *Eur J Pharmacol* 1991;195:131-137.

103. Li ZS, Furness JB. Inputs from intrinsic primary afferent neurons to nitric oxide synthase-immunoreactive neurons in the myenteric plexus of guinea pig ileum. *Cell Tissue Res* 2000;299:1-8.
104. Lucchini S, Saumet JL, Mei N, Garnier L. Involvement of the vagus nerve, substance P and cholecystokinin in the regulation of intestinal blood flow. *J Auton Nerv Syst* 1996;60:182-192.
105. Lüderitz C. Das motorische Verhalten des Magens bei Reizung seiner äusseren Fläche. *Arch Ges Physiol Menschen Thiere* 1891;49:158-174.
106. Lundgren O. Sympathetic input into the enteric nervous system. *Gut* 2000;47 Suppl 4:iv33-5; discussion iv36.
107. Maggi CA. Principles of tachykininergic co-transmission in the peripheral and enteric nervous system. *Regul Pept* 2000;93:53-64.
108. Magnus R. Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. *Pflugers Arch* 1904;102:123-151.
109. Mann PT, Furness JB, Southwell BR. Choline acetyltransferase immunoreactivity of putative intrinsic primary afferent neurons in the rat ileum [In Process Citation]. *Cell Tissue Res* 1999;297:241-248.
110. Mao D, Yasuda RP, Fan H, Wolfe BB, Kellar KJ. Heterogeneity of nicotinic cholinergic receptors in rat superior cervical and nodose ganglia. *Mol Pharmacol* 2006;70:1693-1699.
111. Mawe GM, Schemann M, Wood JD, Gershon MD. Immunocytochemical analysis of potential neurotransmitters present in the myenteric plexus and muscular layers of the corpus of the guinea pig stomach. *Anat Rec* 1989;224:431-442.
112. Mayer CJ, Wood JD. Properties of mechanosensitive neurons within Auerbach's plexus of the small intestine of the cat. *J Physiol (Lond)* 1975;357:35-49.
113. McSwiney BA. Innervation of the stomach. *Physiological Review* 1931;478-514.
114. Meissner G. Über die Nerven der Darmwand. *Z Ration Med N F* 1857;8:364-366.
115. Michel K, Reiche D, Schemann M. Projections and neurochemical coding of circular and longitudinal muscle motor neurones in the myenteric plexus of the stomach. *Gastroenterology* 116[4], A1042. 1999.
116. Michel K, Reiche D, Schemann M. Projections and neurochemical coding of motor neurones to the circular and longitudinal muscle of the guinea pig gastric corpus. *Pflugers Arch* 2000;440:393-408.
117. Milenov K, Golenhofen K. Differentiated contractile responses of gastric smooth muscle to substance P. *Pflugers Arch* 1983;397:29-34.

118. Neunlist M, Michel K, Aube AC, Galmiche JP, Schemann M. Projections of excitatory and inhibitory motor neurones to the circular and longitudinal muscle of the guinea pig colon. *Cell Tissue Res* 2001;305:325-330.
119. Neunlist M, Reiche D, Michel K, Pfannkuche H, Hoppe S, Schemann M. The Enteric Nervous System: Region and Target Specific Projections and Neurochemical Codes. *Eur J Morphol* 1999;37:233-240.
120. Neunlist M, Schemann M. Projections and neurochemical coding of myenteric neurons innervating the mucosa of the guinea pig proximal colon. *Cell Tissue Res* 1996;287:119-125.
121. Nishi S, North RA. Intracellular recording from the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *J Physiol (Lond)* 1973;231:471-491.
122. Ohta T, Nakazato Y, Ohga A. Reflex control of the gastric motility by the vagus and splanchnic nerves in the guinea pig in vivo. *J Auton Nerv Syst* 1985;14:137-149.
123. Ordog T, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach [In Process Citation]. *J Physiol (Lond)* 1999;518:257-269.
124. Palouzier B, Barritchamoin MC, Portalier P, Ternaux JP. Cholinergic Neurons in the Rat Nodose Ganglia. *Neurosci Lett* 1987;80:147-152.
125. Paton WDM, Vane JR. An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J Physiol (Lond)* 1963;165:10-46.
126. Pompolo S, Furness JB. Ultrastructure and synaptic relationships of calbindin-reactive, dogiel type II neurons, in myenteric ganglia of guinea-pig small intestine. *J Neurocytol* 1988;17:771-782.
127. Rao SS, Vemuri S, Harris B, Schulze K. Fundic balloon distension stimulates antral and duodenal motility in man. *Dig Dis* 2002;47:1015-1019.
128. Reiche D, Huber K, Hoppe S, Schemann M. Neurochemically distinct myenteric neurone populations containing calbindin have specific distribution patterns around the circumference of the gastric corpus. *Cell Tissue Res* 2001;303:319-328.
129. Reiche D, Michel K, Pfannkuche H, Schemann M. Characteristics of putative enteric interneurons in the stomach. *Neurogastroenterology and Motility* 11[4], 284. 1999.
130. Reiche D, Michel K, Pfannkuche H, Schemann M. Projections and neurochemistry of interneurons in the myenteric plexus of the guinea-pig gastric corpus. *Neurosci Lett* 2000;295:109-112.
131. Reiche D, Michel K, Schemann M. Identification of motor and interneurons in the myenteric plexus of the stomach. Krammer, H.-J. and Singer, M. V. 87-91. 2000. Dordrecht, Boston, London, Kluwer Academic Publishers. *Neurogastroenterology - From the Basics to the Clinics*.

132. Reiche D, Pfannkuche H, Michel K, Hoppe S, Schemann M. Immunohistochemical evidence for the presence of calbindin containing neurones in the myenteric plexus of the guinea-pig stomach. *Neurosci Lett* 1999;270:71-74.
133. Reiche D, Pfannkuche H, Michel K, Schemann M. Structural and functional organization of the enteric nervous system in the stomach. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1998;105:461-465.
134. Reiche D, Schemann M. Ascending choline acetyltransferase and descending nitric oxide synthase immunoreactive neurones of the myenteric plexus project to the mucosa of the guinea pig gastric corpus. *Neurosci Lett* 1998;241:61-64.
135. Ritter RC, Costa M, Brookes SH. Nuclear Fos immunoreactivity in guinea pig myenteric neurons following activation of motor activity. *Am J Physiol* 1997;273:G498-507.
136. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515.
137. Schaaf C. Die Identifizierung und Charakterisierung cholinergischer und nitrergischer enterischer Schaltkreise im myenterischen Plexus des Meerschweinchenmagens. 1995. Justus-Liebig-Universität Giessen.
138. Schemann M. Regulation of gastrointestinal functions by the enteric nervous system. Breves, G. [10], 17-25. 2001. Frankfurt am Main, DLG-Verlag. Proceedings of the Society of Nutrition Physiology.
139. Schemann M, Grundy D. Electrophysiological identification of vagally innervated enteric neurons in guinea pig stomach. *Am J Physiol* 1992;263:G709-18.
140. Schemann M, Kayser H. Effects of tachykinins on myenteric neurones of the guinea-pig gastric corpus: involvement of NK-3 receptors. *Pflugers Arch* 1991;419:566-571.
141. Schemann M, Reiche D, Michel K. Enteric Pathways in the Stomach. *Anat Rec* 2001;262:47-57.
142. Schemann M, Sann H, Schaaf C, Mader M. Identification of cholinergic neurons in enteric nervous system by antibodies against choline acetyltransferase. *Am J Physiol* 1993;265:G1005-9.
143. Schemann M, Schaaf C. Differential projection of cholinergic and nitroxidergic neurons in the myenteric plexus of guinea pig stomach. *Am J Physiol* 1995;269:G186-95.
144. Schemann M, Schaaf C, Mader M. Neurochemical coding of enteric neurons in the guinea pig stomach. *J Comp Neurol* 1995;353:161-178.
145. Schemann M, Wood JD. Electrical behaviour of myenteric neurones in the gastric corpus of the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1989;417:501-18:501-518.

146. Schemann M, Wood JD. Synaptic behaviour of myenteric neurones in the gastric corpus of the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1989;417:519-35:519-535.
147. Schulze-Delrieu K. Volume Accomodation by distension of gastric fundus (rabbit) and gastric corpus (cat). *Dig Dis Sci* 1983;28:625-632.
148. Schulze-Delrieu K, Wall JP. Mechanical activity of muscular "patch pouches" from cat and rabbit stomachs. *Gastroenterology* 1985;88:1012-1019.
149. Shafik A, Shafik AA, el Sibai O. Study of the effect of jejuno-ileal distension on the motor activity of the stomach with evidence of "entero-gastric inhibitory reflex". *Hepatogastroenterology* 2003;50:1966-1969.
150. Shorrock C, Rees W. Overview of gastroduodenal mucosal protection. *Am J Med Sci* 1988;84:25-34.
151. Sick K, Tedesko F. Studien über Magenbewegung mit besonderer Berücksichtigung der Ausdehnungsfähigkeit des Hauptmagens (Fundus). *Dtsch Arch Klin Med* 1908;92:416-451.
152. Smith TK, Bornstein JC, Furness JB. Distension-evoked ascending and descending reflexes in the circular muscle of guinea-pig ileum: an intracellular study. *J Auton Nerv Syst* 1990;29:203-218.
153. Smith TK, Bornstein JC, Furness JB. Convergence of reflex pathways excited by distension and mechanical stimulation of the mucosa onto the same myenteric neurons of the guinea pig small intestine. *J Neurosci JID - 8102140* 1992;12:1502-1510.
154. Smith TK, Furness JB. Reflex changes in circular muscle activity elicited by stroking the mucosa: an electrophysiological analysis in the isolated guinea-pig ileum. *J Auton Nerv Syst* 1988;25:205-218.
155. Smith TK, Spencer NJ, Hennig GW, Dickson EJ. Recent advances in enteric neurobiology: mechanosensitive interneurons. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:869-878.
156. Smith T, Bornstein J, Furness J. Interactions between reflexes evoked by distension and mucosal stimulation: Electrophysiological studies of guinea-pig ileum. *Jun* 1;34(1), 69-75. 1991. *Auton Nerv Syst*.
157. Song ZM, Brookes SJ, Costa M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci Lett* 1994;180:219-222.
158. Spencer N, McCarron SL, Smith TK. Sympathetic inhibition of ascending and descending interneurons during the peristaltic reflex in the isolated guinea-pig distal colon [In Process Citation]. *J Physiol (Lond)* 1999;519 Pt 2:539-50:539-550.

159. Spencer N, Smith T. Simultaneous intracellular recordings from longitudinal and circular muscle during the peristaltic reflex in guinea-pig distal colon. *J Physiol* 2001;533:787-799.
160. Spencer N, Walsh M, Smith TK. Does the guinea-pig ileum obey the 'law of the intestine'? *J Physiol (Lond)* 1999;517:889-898.
161. Spencer NJ, Hennig GW, Smith T. A rhythmic motor pattern activated by circumferential stretch in guinea-pig distal colon. *J Physiol*. [Dec 1;545(Pt 2)], 629-648. 2002. *J Physiol*.
162. Stach W. A revised morphological classification of neurons in the enteric nervous system. MV Singer and H Göbell (Eds.) *Nerves and the Gastrointestinal Tract; Falk Symposium 50*. MTP Press Ltd, Lancaster, 29-45. 1989.
163. Stach W. Über die Erweiterung der Dogielschen Neuronentypisierung innerhalb des Darmwandnervensystems. *Verh Anat Ges* 1981;75:945-947.
164. Stach W. Zur neuronalen Organisation des Plexus myentericus (Auerbach) im Schweinedünndarm II. Typ II-Neurone. *Z mikrosk-anat Forsch* 1981;95:161-182.
165. Sundler F, Ekblad E, Absoud A, Hakanson R, Kovacs K, Arimura A. Pituitary adenylate cyclase activating peptide: a novel vasoactive intestinal peptide-like neuropeptide in the gut. *Neuroscience* 1992;46:439-454.
166. Takahashi T, Owyang C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. *J Physiol (Lond)* 1997;504:479-488.
167. Taylor AB, Kreulen D, Prosser CL. Electron microscopy of the connective tissues between longitudinal and circular muscle of small intestine of cat. *Am J Anat* 1977;150:427-441.
168. Ternaux JP, Falempin M, Palouzier B, Chamoin MC, Portalier P. Presence of cholinergic neurons in the vagal afferent system: biochemical and immunohistochemical approaches. *J Auton Nerv Syst* 1989;28:233-242.
169. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1982;71:1-130.
170. Timmermans JP, Adriaensen D, Cornelissen W, Scheuermann DW. Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes. *Comp Biochem Physiol A* 1997;118:331-340.
171. Tsuji S, Anglade P, Ozaki T, Sazi T, Yokoyama S. Peristaltic movement in intestinal tube devoid of mucosa and submucosa. *Jpn J Physiol* 1992;42:363-375.
172. Uno H, Arakawa T, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in gastric adaptive relaxation in isolated guinea-pig stomachs. *Digestion* 1997;58:232-239.

173. Ward SM, Ordog T, Bayguinov JR, Horowitz B, Epperson A, Shen L, Westphal H, Sanders KM. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology* 1999;117:584-594.
174. Whittaker VP. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as cholinergic co- transmitter: some recent results. *Cell Biology International Reports* 1989;13:1039-1951.
175. Won K.J., Sanders KM, Ward SM. Interstitial Cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the Stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14913-14918.
176. Wood JD. Application of classification schemes to the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 1994;48:17-29.
177. Wood JD. Physiology of the Enteric Nervous System. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Volume 1. 3 ed. New York: Raven Press, 1994:423-482.
178. Wood JD, Mayer CJ. Intracellular study of electrical activity of auerbach's plexus in guinea-pig small intestine. *Pflugers Arch* 1978;374:265-275.
179. Xu WX, Kim SJ, Kim SJ, So I, Kang TM, Rhee JC, Kim KW. Effect of stretch on calcium channel currents recorded from the antral circular myocytes of guinea-pig stomach. *Pflugers Arch* 1996;432:159-164.
180. Yuan SY, Brookes SJ, Costa M. Distension-evoked ascending and descending reflexes in the isolated guinea-pig stomach. *J Auton Nerv Syst* 1997;62:94-102.
181. Yuan SY, Furness JB, Bornstein JC, Smith TK. Mucosal distortion by compression elicits polarized reflexes and enhances responses of the circular muscle to distension in the small intestine. *J Auton Nerv Syst* 1991;35:219-226.
182. Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol* 2001;534:255-268.

6.2 Datensammlung

Tabellen und Abbildungen

Meerschweinchendaten Versuchsreihe P

	Tiere (n)	♂	♀	Gewicht	pH-Wert	Parietale Länge (cm)	Umfang (cm)
P ₁	8	4	4	618,3±38,8	1,97±0,28	6,98±0,31	8,55±0,58
P ₂	8	5	3	669±21,7 ⁺	2,86±0,5	6,55±0,28	8,75±0,54
P ₃	5	1	4	652±26,9	1,97±0,3	6,06±0,29	7,18±0,5
Gesamt	21	10	11	644,0±18,4⁺	2,38±0,27⁺	6,6±0,18	8,3±0,34

Tab. A 1 In dieser Tabelle sind alle verwendeten Tiere nach Anzahl in den einzelnen Versuchsreihen, Geschlecht und Gewicht in Gramm (g) und dem Standardfehler (SEM) aufgelistet. Des Weiteren sind der pH-Wert des Mageninhaltes, die parietale Länge und der Umfang der Mägen angegeben (n=21; MW±SEM) Bei Markierungen mit (+) sind Abweichungen von der n-Zahl aufgrund von einzelnen fehlenden Messwerten enthalten.

Meerschweinchendaten Versuchsreihe D

Gruppe	Tiere (n)	♂	♀	Gewicht	pH-Wert	Parietale Länge (cm)	Umfang (cm)
D ₁	12	8	4	421±23	3±0,3	6,06±0,2	7,35±0,3 ⁺
D ₂	8	8	0	464,3±28,5	3,56±0,5	5,95±0,1	7,61±0,2
D ₃	7	4	3	445±13,7	2,34±0,4	6,36±0,3	7,6±0,3
D ₄	10	5	5	470±19,5	2,77±0,2	6,11±0,2	7,55±0,4
D ₅	10	2	8	572,5±17,4	2,49±0,3	7,15±0,2	8,92±0,2
D ₆	8	2	6	429,4±25,2	3,44±0,3	6,21±0,2	8,03±0,4
D ₇	10	5	5	427,7±35,2	3,12±0,4	6,29±0,2	7,83±0,4
D ₈	4	1	3	422,5±24,6	2,87±0,4	5,83±0,8	7,95±0,6
Gesamt	69	35	34	459,6±10,4	2,96±0,12	6,28±0,09	7,85±0,12

Tab. A 2 In dieser Tabelle sind alle verwendeten Tiere nach Anzahl in den einzelnen Versuchsreihen, Geschlecht und Gewicht in Gramm (g) und dem Standardfehler (SEM) aufgelistet.

Tabellen für Amplituden in den Pinselversuchen

„Brushing“-Versuchsreihe P₁

	Kontrollwerte	TTX-Werte
Distale Antworten	-0,87±0,58	-0,97±0,38
Zentrale Antworten	-0,33±2,03	-0,22±0,66
Proximale Antworten	-3,28±2,68	-1,62±0,74
Longitudinale Antworten	-2,61±1,83	-1,13±0,46

Tab. A 3 Die Tabelle gibt die Daten in mN ± SEM an. (n=8; *:p≤0,05)

	Kontrollwerte	TTX-Werte
Distale Antworten	9,14±1,31	4,06±0,75 *
Zentrale Antworten	17,96±3,31	9,65±1,79 *
Proximale Antworten	25,14±4,37	9,82±2,56 *
Longitudinale Antworten	13,68±2,66	6,07±2,13 *

Tab. A 4 Die Tabelle gibt die Daten in mN ± SEM an. (n=8; *:p≤0,05)

„Brushing“-Versuchsreihe P₂

	Kontrollwerte	TTX-Werte
--	---------------	-----------

Distale Antworten	0,2±1,47	-0,94±1,04
Zentrale Antworten	-5,28±1,68	-3,0±0,83
Proximale Antworten	-6,65±1,46	-4,32±1,27
Longitudinale Antworten	-3,19±0,99	-1,56±0,95

Tab. A 5 Die Tabelle gibt die Daten in mN ± SEM an. (n=8; *:p≤0,05)

	Kontrollwerte	TTX-Werte
Distale Antworten	13,57±1,92	6,48±1,0
Zentrale Antworten	14,71±2,82	2,59±1,54
Proximale Antworten	12,79±1,93	-0,28±1,79
Longitudinale Antworten	8,5±1,95	2,9±1,43

Tab. A 6 Die Tabelle gibt die in mN ± SEM an. (n=8*:p≤0,05)

„Brushing“-Versuchsreihe P₃

	Kontrollwerte	TTX-Werte
Distale Antworten	1,1±0,49	-0,9±0,88
Zentrale Antworten	0,34±1,51	-2,76±1,42
Proximale Antworten	0,45±1,91	-2,94±0,24
Longitudinale Antworten	0,74±1,62	3,82±1,4

Tab. A 7 Die Tabelle gibt die Daten in mN ± SEM an. (n=5 (TTX n=3) *:p≤0,05)

	Kontrollwerte	TTX-Werte
Distale Antworten	4,07±1,4	2,09±1,58
Zentrale Antworten	7,93±2,64	3,31±5,29
Proximale Antworten	7,3±3,03	3,21±5,44
Longitudinale Antworten	7,06±2,0	3,59±4,17

Tab. A 8 Die Tabelle gibt die Daten in mN ± SEM an. (n=5 (TTX n=3) *:p≤0,05)

EFS Daten aus den Dehnungsversuchen D1-D8

	Distale Antworten		Zentrale Antworten		Proximale Antworten	
	iA	sA	iA	sA	iA	sA
D ₁						
Kontrolle	24,35±5,79	-4,92±0,81	41,79±3,77	-6,98±0,77	30,25±4,1	-7,51±1,23
TTX 0,5µM	-0,84±0,46 *	-0,12±0,13 *	-0,04±0,32 *	-0,19±0,43 *	-1,45±0,38 *	-0,95±0,4 *
D ₂						
Kontrolle	11,97± 3,38	-1,75±0,36	48,26±4,86	-2,23±0,93	36,46±4,05	-1,44±0,87
Hexamethonium	-0,5±0,65 *	-0,68±0,28	33,35±3,91 *	-0,47±0,77	1,54±1,9 *	-1,08±0,56
D ₃						
Kontrolle	30,25±6,72	-4,51±0,74	36,94±2,96	-7,3±1,93	35,80±4,26	-6,32±1,88
Capsaicin	12,63±5,81 *	-4,93±1,23	30,76±4,25	-6,67±1,4	28,49±6,32	-6,49±3,33
D ₄						
Kontrolle	18,01±5,77	-4,47±0,69	49,83±8,16	-4,89±0,99	32,84±3,62	-7,73±0,93
Atropin 1µM	0,26±2,48 *	-3,56±0,42	0,67±2,18 *	-2,97±0,76 *	-1,89±1,01 *	-5,05±0,68 *
D ₅						
Kontrolle	2,32±2,66	2,6±2,94	26,7±6,58	1,96±2,13	19,75±5,23	5,29±2,19
Atropin 1µM	-8,29±2,3 *	-9,88±1,94 *	-9,17±2,86 *	-10,68±1,69 *	-10,81±3,16	-8,1±1,78
D ₆						
Kontrolle	12,27±6,01	-1,78±0,72	39,66±6,61	-3,63±0,6	26,82±6,32	-3,57±1,36

L-NAME 100µM	10,83±4,48	-1,72±0,5	35,19±4,86	-2,83±1,16	20,54±6,33	-2,62±0,66
D ₇						
Kontrolle	4,46±1,13	-0,29±0,57	26,6±4,01	-0,52±1,47	18,79±1,97	0,7±2,05
L-NAME 100µM	9,91±1,04 *	1,59±0,78	32,74±3,79 *	4,29±1,68 *	24,71±4,82	3,29±1,56
D ₈						
Kontrolle	9,48±10,85	3,22±1,44	55,73±8,36	-4,9±1,3	41,14±5,28	-4,46±0,55
3-Br-7-NI 4µM	9,7±12,39	-1,59±1,46	51,77±7,68	-2,02±0,93 *	36,32±3,71	-3,67±0,92

Tab. A 9 In dieser Tabelle sind die initialen (iA) und späten (sA) elektrisch induzierten Antworten des Magengewebes nach EFS am zentralen Muskelstreifen in Millinewton angegeben. Dabei können die unterschiedlichen Antworten, sortiert nach Region und Pharmakologie abgelesen werden. (mN ± SEM; *: P≤0,05; gepaarter t-Test)

	Distale Antworten		Zentrale Antworten		Proximale Antworten	
	iA	sA	iA	sA	iA	sA
<u>Vergleich D₄+D₅</u> (Kontrolldaten)						
Ohne Mukosa	2,32±2,66	2,6±2,94	26,7±6,58	1,96±2,13	19,75±5,23	5,29±2,19
Mit Mukosa	18,01±5,77 *	-4,77±0,69 *	49,83±8,16 *	-4,89±0,99*	32,84±3,62 ▼	-7,73±0,93 *
<u>Vergleich D₄ und D₅</u> (Atropindaten)						
Ohne Mukosa	-8,29±2,3	-9,88±1,94	-9,17±2,86	-10,68±1,69	-10,81±3,16	-8,1±1,78
Mit Mukosa	0,26±2,48 *	-3,56±0,42 *	0,67±2,18 *	2,97±0,76 *	-1,89±1,01 *	-5,05±0,68
<u>Atropinwirkung</u> <u>kurz vor L-NAME</u> <u>Zugabe</u>						
Ohne Mukosa	-6,41±1,93	-7,77±1,32	-10,13±2,55	-9,67±1,55	-11,65±2,56	-5,93±0,68
Mit Mukosa	-2,77±0,86	-3,61±0,64 *	-3,2±1,17 *	-3,58±1,05 *	-2,99±1,1 *	-5,04±0,97

Tab. A 10 In dieser Tabelle sind die initialen (iA) und späten (sA) elektrisch induzierten Antworten des Magengewebes nach EFS am zentralen Muskelstreifen in Millinewton angegeben. Dabei können die unterschiedlichen Antworten, sortiert nach Zustand der Mukosa abgelesen werden. (mN ± SEM; *: P≤0,05; gepaarter t-Test)

Papaverinwirkung auf die Dehnung

	Distale Antworten		Zentrale Antworten		Proximale Antworten	
	Kontrolle	Papaverin	Kontrolle	Papaverin	Kontrolle	Papaverin
Mit Mukosa						
10mN	2,21±0,27	-0,46±0,18	6,25±0,67	1,71±0,38	4,82±0,62	0,37±0,32
25mN	3,6±0,41	0,09±0,26	11,87±0,9	3,45±0,53	8,39±0,75	0,72±0,34
50mN	4,27±0,47	0,4±0,32	17,24±1,13	5,69±0,72	11,25±0,92	1,45±0,44
75mN	4,41±0,5	0,74±0,31	20,23±1,36	7,55±0,82	12,58±0,9	1,94±0,55
100mN	3,63±0,51	1,34±0,37	21,67±1,33	8,68±0,91	12,22±1,01	2,1±0,67
Ohne Mukosa						
10mN	1,54±0,56	-0,2±0,14	3,31±0,68	1,25±0,26	3,67±0,69	-0,09±0,09
25mN	1,35±0,44	0,22±0,08	4,95±0,85	4,19±0,58	3,57±0,82	0,49±0,21
50mN	0,85±0,61	0,65±0,24	8,91±1,48	6,47±0,83	5,99±1,32	0,72±0,33
75mN	2,19±0,5	0,64±0,19	11,55±1,53	8,2±1,17	6,13±1,18	0,58±0,3
100mN	0,8±0,67	0,93±0,32	13,58±1,73	9,37±1,27	8,3±1,55	-0,24±0,35

Tab. A 11 In dieser Tabelle sind die durch Dehnung induzierten Antworten des Magengewebes am Magen in Millinewton angegeben. Dabei können die unterschiedlichen Antworten, sortiert nach Zustand der Mukosa abgelesen werden. (mN ± SEM)

Basistonuseinflüsse der Pharmaka

In den folgenden Tabellen sind die Werte aus den drei Versuchsreihen in Basistonus (BT), Amplituden der phasischen Kontraktionen (Δ -mN) und die Frequenz der phasischen Kontraktionen in Verbindung mit der pharmakologischen Wirkung angegeben. (*: $P \leq 0,05$ gegen Kontrolle; ▼: $P \leq 0,05$ gegen den vorherigen Stoff)

D1 (BT, Amplituden und FQ)

BT (mN) \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	22,0 \pm 2,07	19,92 \pm 2,54	23,78 \pm 2,46
TTX	21,73 \pm 2,21	24,65 \pm 2,96 *	29,6 \pm 3,26 *
Nifedipin	17,26 \pm 2,5 *▼	16,81 \pm 2,39 ▼	22,47 \pm 3,01 ▼
Papaverin	10,96 \pm 2,49 *▼	10,34 \pm 1,54*▼	11,51 \pm 2,28 *▼

Δ -mN \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	4,25 \pm 0,96	3,8 \pm 0,62	7,74 \pm 1,37
TTX	2,57 \pm 0,41 *	2,29 \pm 0,38 *	3,18 \pm 0,68 *
Nifedipin	1,19 \pm 0,24 *▼	0,7 \pm 0,11 *▼	0,78 \pm 0,14 *▼
Papaverin	0,86 \pm 0,13 *	0,57 \pm 0,08 *▼	0,63 \pm 0,09 *

KPM \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	5,9 \pm 0,61	5,19 \pm 0,17	4,47 \pm 0,4
TTX	5,0 \pm 0,27	4,97 \pm 0,17	4,75 \pm 0,29
Nifedipin	4,68 \pm 0,31	5,13 \pm 0,13	3,92 \pm 0,42
Papaverin	3,36 \pm 0,65 *	4,58 \pm 0,67	3,21 \pm 0,57

Tab. A 11 Daten zu Versuchsreihe D₁

D2 (BT, Amplituden und FQ)

BT (mN) \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	16,08 \pm 1,13	14,8 \pm 2,0	17,63 \pm 1,94
Hexamethonium	15,16 \pm 1,36	13,86 \pm 1,34	13,93 \pm 1,94 *
TTX	11,64 \pm 1,24 *▼	8,93 \pm 1,23 *▼	8,35 \pm 1,85 *▼
Papaverin	5,11 \pm 1,81 *▼	4,58 \pm 0,99 *▼	3,17 \pm 0,48 *▼

Δ -mN \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	3,47 \pm 0,48	5,58 \pm 1,03	14,67 \pm 2,11
Hexamethonium	4,83 \pm 0,82	5,11 \pm 0,76	8,41 \pm 1,42 *
TTX	3,96 \pm 0,93	3,06 \pm 0,62 *▼	4,09 \pm 1,08 *▼
Papaverin	1,98 \pm 0,94	1,26 \pm 0,4 *▼	1,05 \pm 0,08 *▼

KPM \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	4,45 \pm 0,11	3,74 \pm 0,12	3,47 \pm 0,2
Hexamethonium	3,61 \pm 0,35	3,04 \pm 0,2 *	3,1 \pm 0,29
TTX	3,03 \pm 0,36 *	3,15 \pm 0,49	2,87 \pm 0,37
Papaverin	1,32 \pm 0,48*▼	2,01 \pm 0,69 *	1,41 \pm 0,3 *▼

Tab. A 12 Daten zu Versuchsreihe D₂

D3 (BT, Amplituden und FQ)

BT (mN) \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	23,95 \pm 3,0	27,14 \pm 4,01	28,99 \pm 3,14
Capsaicin	23,78 \pm 2,17	30,76 \pm 5,24	30,01 \pm 4,42
Hexamethonium	22,94 \pm 2,54	29,11 \pm 4,19	28,37 \pm 5,55

Δ -mN \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	4,89 \pm 1,35	5,19 \pm 1,64	10,98 \pm 1,03
Capsaicin	3,47 \pm 0,85	3,87 \pm 0,61	7,27 \pm 1,94
Hexamethonium	3,16 \pm 1,07	3,1 \pm 0,43	3,97 \pm 0,82 *

KPM \pm SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Papaverin	4,68 \pm 0,29	5,72 \pm 0,52	3,95 \pm 0,28

Tab. A 13 Daten zu Versuchsreihe D₃

D4 (BT, Amplituden und FQ)

BT (mN) ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	21,96±1,51	16,32±0,79	21,96±2,1
Atropin	20,17±1,65	18,14±2,06	25,57±2,65
L-NAME	20,52±2,25	18,75±2,94	24,54±2,6
Papaverin	18,65±1,89	14,46±2,64 ▼	17,96±3,91 ▼

Δ-mN ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	3,0±0,56	3,3±0,51	7,55±1,21
Atropin	2,75±0,51	2,3±0,37	3,27±0,48 *
L-NAME	2,57±0,56	2,56±0,45	1,87±0,34 * ▼
Papaverin	4,28±1,47	3,23±0,72	2,12±0,54 *

KPM ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	5,17±0,22	5,0±0,17	4,26±0,27
Atropin	5,23±0,23	5,63±0,31	4,8±0,25 *
L-NAME	5,36±0,35	5,5±0,49	5,39±0,31 *
Papaverin	4,57±0,22 * ▼	4,59±0,27	4,86±0,38

Tab. A 14 Daten zu Versuchsreihe D₄

D5 (BT, Amplituden und FQ)

BT (mN) ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	29,14±2,06	30,79±2,28	38,0±3,77
Atropin	28,21±2,86	32,87±3,17	36,36±2,8
L-NAME	30,27±2,87	34,13±3,03	40,31±3,70 ▼
Papaverin	14,1±0,78 * ▼	10,88±1,3 * ▼	8,82±1,26 * ▼

Δ-mN ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	4,26±0,64	3,56±0,62	4,23±0,71
Atropin	3,91±4,11	1,75±0,23 *	2,29±0,49 *
L-NAME	4,11±0,25	2,44±0,4 ▼	1,97±0,49 * ▼
Papaverin	5,05±0,97	3,02±0,63	4,69±1,21 ▼

KPM ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	4,36±0,25	4,08±0,16	4,14±0,21
Atropin	4,23±0,14	4,64±0,63	4,26±0,73
L-NAME	4,0±0,16	4,26±0,59	4,21±0,51
Papaverin	3,1±0,26 * ▼	4,32±0,92	3,23±0,31 * ▼

Tab. A 15 Daten zu Versuchsreihe D₅

D6 (BT, Amplituden und FQ)

BT (mN) ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	20,76±2,43	17,36±0,67	25,06±3,45
L-NAME	21,91±3,86	21,6±2,89	26,32±4,52
Atropin	20,52±5,33	15,15±1,37	19,21±5,1
Papaverin	7,37±0,84 * ▼	7,53±1,74 * ▼	4,05±1,45 * ▼

Δ-mN ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	3,85±0,45	4,31±0,45	10,77±1,48
L-NAME	3,57±0,91	4,58±0,75	7,92±1,33 *
Atropin	0,73±0,32 * ▼	3,56±0,91	2,89±0,8 * ▼
Papaverin	1,97±0,69	1,87±0,69 *	2,33±0,74 *

KPM ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	5,29±0,52	4,54±0,4	4,32±0,38
L-NAME	4,15±0,33	3,59±0,61	4,15±0,46
Atropin	2,45±0,99 *	5,3±0,44	4,35±0,77
Papaverin	1,7±0,48 *	1,88±0,59 * ▼	2,09±0,65 *

Tab. A 16 Daten zu Versuchsreihe D₆

D7 (BT, Amplitude, FQ)

BT (mN) ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	23,28±1,89	25,32±2,09	31,19±2,44
L-NAME	24,41±2,84	27,46±2,89	32,45±3,56
Atropin	18,94±3,11	16,63±2,86 *▼	21,9±5,28
Papaverin	10,41±1,64 *▼	6,08±0,89 *▼	3,53±1,08 *▼
Δ-mN ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	6,31±0,49	7,3±1,38	16,58±2,44
L-NAME	6,86±1,09	6,67±1,44	12,83±3,68
Atropin	3,82±1,25 *	2,64±0,78	6,32±1,35 *
Papaverin	4,82±1,06	0,95±0,17 *▼	1,2±0,42 *▼
KPM ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	5,18±0,22	4,36±0,18	4,43±0,19
L-NAME	4,25±0,33 *	3,29±0,27 *	2,78±0,31 *
Atropin	4,11±0,28 *	2,96±0,18 *	2,59±0,36 *
Papaverin	2,29±0,41 *▼	1,58±0,27 *▼	1,29±0,39 *▼

Tab. A 17 Daten zu Versuchsreihe D₇

D8 (BT, Amplitude, FQ)

BT (mN) ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	22,88±2,07	20,41±8,06	27,05±5,01
3-Br-7-NI	21,49±1,93	20,39±7,64	26,47±5,81
Papaverin	10,67±2,84 *▼	6,1±1,33	7,66±0,74 *
Δ-mN ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	3,57±0,8	7,5±1,11	10,71±1,88
3-Br-7-NI	4,71±1,05	6,47±1,47	7,05±0,58
Papaverin	2,71±0,44	2,38±0,93 *	2,31±0,44 *▼
KPM ± SEM	Distaler Korpus	Zentraler Korpus	Proximaler Korpus
Kontrolle	4,36±0,55	3,99±0,077	4,0±0,63
3-Br-7-NI	4,73±0,36	4,7±0,11	3,98±0,37
Papaverin	3,33±0,47▼	2,16±0,9	2,35±0,57▼

Tab. A 18 Daten zu Versuchsreihe D₈

Dehnungsdauer

Mit Mukosa	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Max.Stimulus	19,82±1,27	30,17±2,36	38,10±3,93	53,57±3,39	58,33±4,24
Ende Plateau	70,47±1,98	77,93±1,93	86,77±2,13	94,50±2,72	98,73±2,41
Ende/BT	96,80±4,51	117,13±5,36	143,30±5,94	159,87±6,06	173,73±5,91
Ohne Mukosa	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Max.Stimulus	14,50±0,75	25,70±0,75	39,80±3,46	49,70±3,06	52,30±3,29
Ende Plateau	64,30±0,17	70,60±1,39	80,60±0,00	83,80±0,12	92,70±2,25
Ende/BT	97,50±0,87	114,90±2,02	138,40±8,78	149,60±4,73	167,80±10,39

Tab. A20a In dieser Tabelle sind die Zeiträume dargestellt, die während des Stimulationsvorganges ablesbar waren. Daten zu Abbildung 35.

Einfluss der Mukosa auf die max. Amplituden (normiert)

Stimulus	Prox. mM	Prox. oM	Zentral mM	Zentral oM	Distal mM	Distal oM
10 mN	4,56±0,79	3,75±0,7	4,96±0,71	2,03±0,63	2,62±0,31	1,7±0,54
25mN	7,45±0,84	3,06±0,83 *	8,57±0,87	0,68±0,95 *	3,38±0,41	1,1±0,44 *
50mN	9,67±0,92	5,23±1,42 *	11,66±1,05	2,31±1,42 *	3,49±0,47	0,18±0,61 *
75mN	10,41±0,98	5,51±1,3 *	12,7±1,33	3,19±1,53 *	3,22±0,5	1,5±0,6 *
100mN	9,77±1,04	8,55±1,58	13,05±1,35	4,03±1,64 *	1,82±0,52	-0,19±0,68 *

Tab. A 20b Daten zu Abb. 41. Es ist die Dehnungskraft gegen den Ort der Ableitung angegeben. Das Gewebe war entweder mit, oder ohne Mukosa (mM, oM) im Versuch behandelt worden. Die Werte sind in Milli-Newton (mN) angegeben. Die zugehörigen Säulendiagramme befinden sich in *Abb. 56*. (n=42 mit Mukosa; n=20 ohne Mukosa; t-Test)

Dehnungsantworten Versuchsreihe D1-8

Versuchsreihe D1

Distal:

Stimulus	Kontrollwert (mN)	TTX (0,5µM)	Nifedipin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,3±0,6	0,79±0,28	-0,07±0,14 *▼	-0,19±0,14 *
25mN	2,86±0,64	1,34±0,53 *	0,18±0,25 *	0,22±0,2 *
50mN	4,01±1,09	1,38±0,92 *	0,78±0,55 *	0,31±0,29 *
75mN	4,28±1,06	2,0±0,99	1,11±0,71	0,6±0,36
100mN	3,61±1,09	2,19±1,06	1,71±0,84	0,84±0,54 *

Stimulus	Kontrollwert	TTX (0,5µM)	Nifedipin (1µM)
10 mN	1,5±0,63	0,98±0,26 *	0,13±0,14 ▼
25mN	2,64±0,68	1,12±0,56 *	-0,04±0,35 *▼
50mN	3,7±1,08	1,07±0,86 *	0,47±0,49 *
75mN	3,67±1,1	1,4±0,87 *	0,51±0,55 *
100mN	2,77±1,1	1,35±0,92	0,87±0,69 *

Tab. A 21 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D₁. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=12; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral:

Stimulus	Kontrollwert (mN)	TTX (0,5µM)	Nifedipin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	3,3±0,88	2,04±0,46	0,33±0,42 * ▼	0,38±0,39 *
25mN	9,51±1,94	6,02±1,09	1,56±0,88 * ▼	1,8±0,57 *
50mN	15,03±2,53	9,14±1,55	4,33±0,81 * ▼	3,14±0,72 *
75mN	16,97±2,58	12,41±1,52	5,87±0,97 * ▼	4,36±0,78 *
100mN	18,31±2,94	14,2±1,71	6,69±1,08 * ▼	5,28±0,9 *

Stimulus	Kontrollwert (mN)	TTX (0,5µM)	Nifedipin (1µM)
10 mN	2,92±0,8	1,66±0,53 *	-0,05±0,23 ▼
25mN	7,71±1,87	4,22±1,03 *	-0,24±0,63 ▼
50mN	11,89±2,56	6,01±1,59 *	1,19±0,9 ▼
75mN	12,61±2,66	8,05±1,72 *	1,41±1,07 * ▼
100mN	13,03±2,87	8,92±1,98 *	1,41±1,16 ▼

Tab. A 19 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D₁. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=12; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal:

Stimulus	Kontrollwert (mN)	TTX (0,5µM)	Nifedipin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,15±0,53	1,27±0,36	-0,32±0,29 *▼	-0,04±0,11 *
25mN	5,36±1,37	2,41±0,66 *	-0,36±0,52 *	0,4±0,2 *
50mN	7,49±1,9	2,82±0,93 *	0,42±0,5 *	0,57±0,23 *
75mN	9,15±1,81	2,95±0,99	0,78±0,55	1,0±0,34
100mN	9,58±1,89	3,05±1,13	1,22±0,6	0,75±0,46 *

Stimulus	Kontrollwert (mN)	TTX (0,5µM)	Nifedipin (1µM)
10 mN	1,19±0,54	1,31±0,42 *	-0,28±0,27 ▼
25mN	4,96±1,38	2,01±0,61 *	-0,76±0,44 *▼
50mN	6,93±1,88	2,25±0,9 *	-0,15±0,43 *
75mN	8,14±1,76	1,95±0,94 *	-0,22±0,44 *
100mN	8,83±1,87	2,3±0,98	0,47±0,38 *

Tab. A 23 Dehnungsinduzierte proximale Antworten der Versuchsreihe D₁. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=12; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Vergleich der Antworten aus den abgeleiteten Regionen (Rohwerte)

Die nachfolgende Tabelle zeigt die jeweiligen P-Werte für die Rohdaten an.

Stimulus	Distal<->Zentral	Distal<->Proximal	Zentral<->Proximal
10 mN	0,07	0,85	0,05
25mN	0,004	0,11	0,09
50mN	0,0006	0,13	0,03
75mN	0,0002	0,03	0,02
100mN	0,0001	0,01	0,02

Tab. A 24 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der Rohdaten ergeben (s. Abb. E40A-42A). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede (P≤0,05) sind fett dargestellt (n=12, t-Test)

Gewebewiderstand in D1 während der Stimulationen

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	10,38±1,9	16,56±1,56	26,57±1,53	33,83±1,27	41,60±1,43
TTX	7,46±1,08	14,94±0,72	27,18±1,32	35,23±1,5	41,93±1,57
Nifedipin	7,45±0,65	19,07±1,42	30,77±1,6	38,41±1,7	44,03±1,75
Papaverin	17,00±1,85	26,43±1,72	35,11±1,73	40,55±1,91	46,49±1,81

Tab. A 25 In der Tabelle ist die Dehnungsdauer bis zum gewünschten Wert in Sekunden ± SEM angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	1,49±0,33	1,71±0,18	1,89±0,11	2,14±0,08	2,32±0,08
TTX	1,54±0,22	1,75±0,12	1,87±0,09	2,06±0,08	2,27±0,08
Nifedipin	1,46±0,14	1,39±0,14	1,58±0,09	1,84±0,09	2,11±0,08
Papaverin	0,61±0,08	0,89±0,06	1,27±0,07	1,65±0,08	1,94±0,09

Tab. A 20 In +dieser Tabelle sind die Daten zur Steigungsgeschwindigkeit der Dehnungskurve angegeben. Die Daten sind in mN/s ± SEM angegeben.

Anstiegsgeschwindigkeiten der Antwortkurven

Distal:

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,04±0,02	0,05±0,01	0,06±0,02	0,09±0,03	0,06±0,02
TTX	0,01±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01
Nifedipin	0,00±0,01	0,00±0,01	0,00±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01
Papaverin	0,00±0,01	0,00±0,0	0,00±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01

Tab. A 21 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Zentral

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,04±0,02	0,17±0,04	0,29±0,06	0,30±0,06	0,33±0,05
TTX	0,03±0,01	0,09±0,02	0,13±0,02	0,16±0,02	0,18±0,02
Nifedipin	0,01±0,02	0,04±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01
Papaverin	0,01±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01	0,09±0,02	0,09±0,02

Tab. A 28 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Proximal

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,07±0,05	0,06±0,02	0,13±0,04	0,16±0,04	0,13±0,04
TTX	0,02±0,01	0,03±0,01	0,03±0,02	0,03±0,02	0,05±0,02
Nifedipin	0,01±0,01	-0,01±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01
Papaverin	0,00±0	0,01±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01

Tab. A 22 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Versuchsreihe D2

Distal:

Stimulus	Kontrollwert	Hexamethonium (100µM)	TTX (0,5µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	3,02±0,35	0,51±0,54 *	0,61±0,26 *	-0,15±0,21 *
25 mN	3,08±0,54	0,52±0,59 *	0,49±0,26 *	0,0±0,21 *
50 mN	3,09±0,29	0,4±0,67 *	1,01±0,49 *	-0,07±0,19 *
75 mN	3,02±0,58	0,28±0,77 *	0,91±0,54 *	0,27±0,21 *
100 mN	2,38±0,39	0,95±0,73	1,5±0,54	0,61±0,22 *

Stimulus	Kontrollwert	Hexamethonium (100µM)	TTX (0,5µM)
10 mN	3,17±0,36	0,66±0,69 *	0,76±0,29 *
25 mN	3,08±0,61	0,51±0,63 *	0,49±0,32 *
50 mN	3,17±0,27	0,47±0,56 *	1,08±0,42 *
75 mN	2,76±0,6	0,01±0,74 *	0,64±0,51 *
100 mN	1,76±0,31	0,34±0,55	0,89±0,44

Tab. A 30 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D₂. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=8 mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral:

Stimulus	Kontrollwert	Hexamethonium (100µM)	TTX (0,5µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	9,15±1,27	3,4±0,81 *	2,15±0,48 *	1,64±0,33 *
25 mN	11,88±1,25	4,76±0,99 *	5,21±0,78 *	3,42±0,58 *
50 mN	15,83±1,61	9,01±1,87 *	8,83±1,01 *	5,89±0,74 *▼
75 mN	18,74±2,09	12,14±2,15 *	11,54±1,07 *	7,74±0,88 *▼
100 mN	20,72±2,05	14,2±2,55 *	13,54±1,19 *	7,6±1,25 *▼

Stimulus	Kontrollwert	Hexamethonium (100µM)	TTX (0,5µM)
10 mN	7,51±1,48	1,76±0,99 *	0,52±0,4 *
25 mN	8,45±1,5	1,34±0,94 *	1,79±0,64 *
50 mN	9,94±1,46	3,13±1,81 *	2,95±0,79 *
75 mN	11,0±1,52	4,4±1,86 *	3,8±1,05 *
100 mN	13,12±2,35	6,61±2,97 *	5,94±0,72 *

Tab. A 31 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D₂ Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=8 mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal:

Stimulus	Kontrollwert	Hexamethonium (100µM)	TTX (0,5µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	7,92±1,23	1,68±0,56 *	1,64±0,69 *	0,49±0,18 *
25 mN	6,9±1,65	2,89±0,95	2,77±0,79	0,43±0,23 *
50 mN	12,42±1,97	4,02±1,1 *	3,06±0,93 *	0,68±0,39 * ▼
75 mN	13,03±1,33	2,95±1,64 *	3,53±0,95 *	0,62±0,45 *
100 mN	12,91±2,49	2,82±1,61 *	3,82±1,01 *	0,64±0,51 * ▼

Stimulus	Kontrollwert	Hexamethonium (100µM)	TTX (0,5µM)
10 mN	7,43±1,25	1,18±0,47 *	1,15±0,59 *
25 mN	6,47±1,7	2,46±0,86	2,35±0,73
50 mN	11,74±2,08	3,34±1,0 *	2,37±0,61 *
75 mN	12,41±1,35	2,33±1,45 *	2,9±0,6 *
100 mN	12,26±2,41	2,18±1,4 *	3,18±0,59 *

Tab. A 32 Dehnungsinduzierte proximalen Antworten der Versuchsreihe D₂ Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=8 mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Regionenvergleich D₂ (Rohdaten)

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,0004	0,002	0,5
25mN	<0,0001	0,05	0,03
50mN	<0,0001	0,0004	0,2
75mN	<0,0001	<0,0001	0,04
100mN	<0,0001	0,0009	0,03

Tab. A 23 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der Rohdaten ergeben. Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede (P≤0,05) sind fett dargestellt (n=8, t-Test)

Gewebewiderstand in D₂

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	17,48±2,88	27,43±2,91	35,19±2,67	44,28±3,11	51,54±2,91
Hexamethonium	18,60±2,41	28,95±2,84	42,74±2,52	50,04±2,72	57,48±2,95
TTX	20,13±2,07	32,99±2,51	43,54±2,78	52,29±2,47	57,63±3,27
Papaverin	25,00±1,9	38,33±2,61	45,99±3,16	53,13±3,0	57,55±3,89

Tab. A 24 Daten zu Abb. 59A. In der Tabelle ist die Dehnungsdauer bis zum gewünschten Wert in Sekunden ± SEM angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,60±0,09	0,91±0,1	1,38±0,09	1,64±0,1	1,89±0,1
Hexamethonium	0,55±0,07	0,82±0,08	1,08±0,07	1,39±0,08	1,61±0,1
TTX	0,46±0,04	0,75±0,06	1,09±0,07	1,29±0,07	1,60±0,1
Papaverin	0,36±0,03	0,54±0,03	0,95±0,07	1,22±0,07	1,58±0,12

Tab. A 25 Daten zu Abb. 59B. In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten zu sehen. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

Anstiegsgeschwindigkeiten D₂

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,20±0,07	0,11±0,04	0,17±0,02	0,21±0,07	0,15±0,03
Hexamethonium	-0,01±0,04	0,01±0,02	0,05±0,02	0,01±0,04	0,02±0,02
TTX	0,04±0,02	0,04±0,02	0,04±0,01	0,05±0,02	0,05±0,02
Papaverin	0,02±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01

Tab. A 26 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,16±0,03	0,17±0,03	0,33±0,05	0,29±0,05	0,30±0,07
Hexamethonium	0,05±0,02	0,10±0,03	0,17±0,04	0,20±0,04	0,23±0,05
TTX	0,04±0,01	0,10±0,02	0,15±0,02	0,19±0,03	0,20±0,03
Papaverin	0,06±0,01	0,09±0,02	0,14±0,02	0,14±0,02	0,13±0,02

Tab. A 27 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,08±0,06	0,07±0,03	0,03±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01
Hexamethonium	0,00±0,01	0,02±0,01	-0,01±0,01	-0,01±0,01	0,00±0,01
TTX	0,01±0,01	0,00±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01
Papaverin	0,01±0,01	0,00±0,0	-0,01±0,01	0,00±0,0	0,01±0,0

Tab. A 28 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Versuchsreihe D3

Distal

Stimulus	Kontrollwert	Capsaicin (1µM)	Hexamethonium (200µM)
10 mN	2,5±1,2	1,08±0,53	0,67±0,53
25mN	4,37±1,56	2,01±1,22	1,49±0,59
50mN	6,57±1,75	3,57±1,3	3,25±0,96
75mN	7,15±1,62	2,97±1,47	4,39±0,94
100mN	6,48±1,5	3,92±0,96	6,04±1,49

Tab. A 29 Die Daten entsprechen den Säulendiagrammen aus Abb. 61. (n=7; mN ± SEM; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05. gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral

Stimulus	Kontrollwert	Capsaicin (1µM)	Hexamethonium (200µM)
10 mN	3,67±1,71	2,03±0,85	1,76±1,45
25mN	10,98±3,32	7,06±2,59	4,25±1,37 *
50mN	16,58±4,38	12,17±4,47	10,83±2,77
75mN	20,05±5,08	16,86±5,08	14,09±3,46 *
100mN	21,33±5,17	19,95±5,63	18,19±3,77

Tab. A 40 Die Daten entsprechen den Säulendiagrammen aus Abb. 63. (n=7; mN ± SEM; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05. gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal

Stimulus	Kontrollwert	Capsaicin (1µM)	Hexamethonium (200µM)
10 mN	4,13±1,73	3,44±0,88	2,5±1,92
25mN	9,73±1,59	5,72±1,9 *	5,29±2,11 *
50mN	12,06±2,43	7,48±2,3	10,16±5,98
75mN	13,98±2,49	8,55±2,7	10,16±4,39
100mN	14,29±2,91	10,18±3,03	7,74±2,64

Tab. A 30 Die Daten entsprechen den Säulendiagrammen aus Abb. 65. (n=7; mN ± SEM; RM OW ANOVA nach Holm-Sidak *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05. gegen das vorherige Pharmakon)

Gewebewiderstand D₃

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	12,83±2,65	17,31±2,56	24,61±2,33	31,73±2,48	37,81±2,67
Capsaicin	5,51±0,89	12,56±1,77	22,70±2,77	30,31±2,87	37,83±2,89
Hexamethonium	6,20±1,33	12,51±1,78	23,23±2,64	31,04±2,86	37,26±2,64

Tab. A 42 In der Tabelle ist die Dehnungsdauer bis zum gewünschten Wert in Sekunden ± SEM angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	1,00±0,26	1,72±0,29	2,13±0,28	2,45±0,27	2,67±0,23
Capsaicin	2,18±0,38	2,34±0,38	2,50±0,43	2,57±0,34	2,72±0,26
Hexamethonium	2,07±0,5	2,28±0,41	2,40±0,39	2,51±0,32	2,69±0,25

Tab. A 43 In dieser Tabelle sind die Daten zu Diagramm B aus Abb. 69-B zu sehen. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

Anstiegsgeschwindigkeiten D₃

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,13±0,13	0,22±0,12	0,23±0,04	0,18±0,03	0,19±0,05
Capsaicin	0,02±0,08	0,08±0,03	0,10±0,03	0,12±0,04	0,13±0,04
Hexamethonium	0,06±0,03	0,14±0,09	0,17±0,11	0,14±0,09	0,13±0,07

Tab. A 31 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,15±0,07	0,15±0,05	0,25±0,06	0,30±0,06	0,32±0,06
Capsaicin	-0,03±0,04	0,09±0,04	0,15±0,06	0,19±0,07	0,29±0,08
Hexamethonium	0,03±0,03	0,07±0,03	0,20±0,2	0,30±0,09	0,32±0,08

Tab. A 32 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,03±0,02	0,06±0,05	0,11±0,04	0,13±0,04	0,12±0,04
Capsaicin	0,01±0,02	0,05±0,03	0,06±0,02	0,05±0,02	0,05±0,01
Hexamethonium	0,00±0,01	0,07±0,06	0,04±0,01	0,16±0,11	0,09±0,02

Tab. A 33 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Versuchsreihe D₄

Distal:

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	2,78±0,58	1,0±0,4	0,13±0,4 *	-0,81±0,54 *
25mN	4,65±0,84	0,64±0,59 *	0,62±0,56 *	-0,25±0,82 *
50mN	4,83±1,03	0,73±0,59 *	1,71±0,86 *	0,45±1,09 *
75mN	4,98±1,11	0,53±0,84 *	2,09±0,9 *	1,0±0,96 *
100mN	4,46±1,1	0,64±0,97 *	2,29±1,17 ▼	2,24±1,05

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)
10 mN	3,59±0,66	1,81±0,6 *	0,94±0,39 *
25mN	4,9±0,9	0,89±0,49 *	0,87±0,5 *
50mN	4,38±1,07	0,28±0,82 *	1,27±0,76 *
75mN	3,98±1,05	-1,47±0,62 *	1,09±0,76 *▼
100mN	2,22±1,28	-1,6±0,73 *	0,05±0,87 *

Tab. A 34 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D₄ Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral:

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	5,89±1,37	4,84±1,4	3,41±1,11	3,04±1,15
25mN	12,87±1,97	7,72±2,03 *	7,65±1,52 *	5,2±1,64 *
50mN	19,67±2,85	11,41±2,05 *	12,06±1,95 *	9,0±2,18 *
75mN	24,0±3,03	14,45±1,9 *	15,56±2,02 *	11,59±2,23 *
100mN	26,89±3,03	15,72±1,62 *	18,1±1,94 *	14,16±2,19

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)
10 mN	2,85±1,64	1,81±0,95	0,37±0,85
25mN	7,67±1,67	2,52±1,26 *	2,45±0,73 *
50mN	10,67±2,23	2,41±1,45 *	3,06±1,17 *
75mN	12,41±2,69	2,86±2,07 *	3,97±1,9 *

Tab. A 35 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D₄ Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	4,05±0,98	3,25±1,19	2,38±0,99	0,87±1,33
25mN	9,91±1,42	2,42±0,86 *	2,83±1,77 *	1,58±1,38 *
50mN	13,45±3,14	3,04±1,52 *	5,58±2,34 *	3,43±1,62 *
75mN	14,09±1,98	4,44±1,37 *	5,97±1,97 *	4,64±2,03 *
100mN	14,38±2,17	5,03±1,23 *	7,75±2,53 *	5,98±2,43 *

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)
10 mN	3,18±1,97	1,48±0,63	1,5±1,15
25mN	8,33±1,64	0,84±0,8 *	1,25±1,57 *
50mN	10,02±1,5	-0,39±0,85 *	2,16±1,49 *
75mN	9,45±2,18	-0,2±1,26 *	1,33±1,16 *
100mN	8,48±1,81	-0,86±1,73 *	1,85±1,5 *

Tab. A 36 Dehnungsinduzierte proximalen Antworten der Versuchsreihe D₄ Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Gewebewiderstand D₄

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	9,3±1,34	19,88±0,97	29,28±1,42	37,96±1,76	45,07±1,94
Atropin	9,75±1,55	19,53±1,31	32,98±1,7	42,16±1,97	48,2±2,17
LNAME	9,18±1,67	20,25±1,83	31,99±1,65	41,48±2,11	48,72±1,89
Papaverin	13,39±2,13	25,83±2,83	38,91±2,44	46,04±1,89	53,86±2,77

Tab. A 50 In der Tabelle ist die Dehnungsdauer bis zum gewünschten Wert in Sekunden ± SEM angegeben. Die Werte entsprechen den Säulendiagrammen aus Abb. 104-A.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	1,14±0,15	1,18±0,06	1,64±0,07	1,91±0,07	2,16±0,08
Atropin	1,29±0,21	1,28±0,1	1,47±0,08	1,72±0,07	1,95±0,09
LNAME	1,49±0,31	1,30±0,15	1,50±0,09	1,74±0,09	1,96±0,08
Papaverin	0,85±0,15	0,94±0,09	1,25±0,09	1,53±0,08	1,71±0,11

Tab. A 37 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der Dehnungskurve angegeben. Die Daten entsprechen den Säulen aus Diagramm Abb. 104-B. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

Regionenvergleich D₄ (Rohdaten)

Stimulus	Distal<->Zentral	Distal<->Proximal	Zentral<->Proximal
10 mN	0,051	0,28	0,29
25mN	0,001	0,005	0,24
50mN	0,0001	0,002	0,1
75mN	<0,0001	0,0008	0,01
100mN	<0,0001	0,0007	0,004

Tab. A 38 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der Rohdaten ergeben (s. Abb. 71A, 73A, 75A). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede (P≤0,05) sind fett dargestellt (n=10, t-Test)

Steigungsgeschwindigkeiten bis zur maximalen Amplitude D₄

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,11±0,05	0,15±0,03	0,22±0,04	0,17±0,04	0,17±0,03
Atropin	0,05±0,01	0,02±0,02	0,05±0,01	0,08±0,02	0,07±0,01
LNAME	0,09±0,04	0,06±0,02	0,08±0,03	0,07±0,03	0,08±0,03
Papaverin	0,02±0,02	0,03±0,02	0,07±0,03	0,05±0,02	0,05±0,02

Tab. A 39 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,06±0,08	0,20±0,03	0,31±0,04	0,39±0,08	0,40±0,06
Atropin	0,08±0,03	0,12±0,03	0,14±0,03	0,18±0,04	0,19±0,03
LNAME	0,08±0,04	0,08±0,02	0,14±0,03	0,17±0,03	0,20±0,03
Papaverin	0,03±0,02	0,10±0,03	0,14±0,04	0,16±0,04	0,21±0,04

Tab. A 40 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,06±0,02	0,08±0,01	0,11±0,03	0,09±0,02	0,07±0,02
Atropin	-0,01±0,02	0,00±0,01	-0,04±0,05	0,00±0,01	0,00±0,01
LNAME	-0,04±0,03	0,00±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01
Papaverin	-0,03±0,01	-0,02±0,01	0,00±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01

Tab. A 41 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Versuchsreihe D5

Distal

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,37±0,88	0,74±0,68	2,63±0,64	-0,26±0,24
25mN	1,3±0,73	0,0±0,61	1,83±0,84	0,34±0,13
50mN	1,18±0,56	0,71±0,59	1,11±0,78	1,17±0,46
75mN	1,84±0,9	-1,45±0,91	0,58±0,98	1,04±0,35
100mN	-0,02±1,26	-1,52±0,87	0,37±0,91	1,69±0,57

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)
10 mN	1,63±0,73	1,0±0,6	2,89±0,74
25mN	0,97±0,71	-0,34±0,65	1,5±0,86
50mN	0,01±0,64	-0,46±0,71	-0,05±0,82
75mN	0,81±1,04	-2,49±0,85	-0,46±1,02
100mN	-1,71±1,1	-3,21±0,98	-1,32±0,94

Tab. A 42 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D5 Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,71±0,51	0,44±0,5	1,24±0,62	0,59±0,26
25mN	3,36±0,88	2,21±0,51	3,1±0,69	3,68±0,82
50mN	6,13±1,34	3,49±0,72	5,39±0,8	5,91±1,13
75mN	9,37±1,58	5,67±1,1	8,93±1,05	8,18±1,66
100mN	11,88±1,49	7,06±1,3 *	10,58±1,25	9,72±1,96

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)
10 mN	1,11±0,43	-0,15±0,55	0,65±0,46
25mN	-0,32±1,18	-1,47±0,92	-0,58±0,94
50mN	0,22±1,24	-2,42±0,98 *	-0,52±1,04 ▼
75mN	1,19±1,73	-2,51±1,64 *	0,74±1,49 ▼
100mN	2,15±1,68	-2,67±1,49 *	0,86±1,2 ▼

Tab. A 43 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D5 Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,64±0,62	0,3±0,52	0,41±0,41	-0,08±0,15 *
25mN	2,21±0,69	0,05±0,49	0,83±0,81	0,87±0,41
50mN	1,89±0,85	0,41±0,41	1,35±0,53	1,12±0,65
75mN	5,22±1,34	-0,43±0,4 *	0,36±0,58 *	0,92±0,59 *
100mN	7,02±1,94	-2,25±0,57 *	0,57±0,81 *	-0,84±0,7 *

Stimulus	Kontrollwert	Atropin (1µM)	L-NAME (100µM)
10 mN	1,72±0,65	0,38±0,5	0,49±0,41
25mN	1,33±0,53	-0,83±0,76 *	-0,05±0,93
50mN	0,77±1,04	-0,71±0,86	0,23±0,88
75mN	4,3±1,66	-1,34±0,65 *	-0,56±0,61 *
100mN	7,85±2,11	-1,41±0,94 *	1,41±1,09 *

Tab. A 44 Dehnungsinduzierte proximale Antworten der Versuchsreihe D₅ Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Unterschiede der Regionen in D5 (Rohdaten)

Stimulus	Distal<->Zentral	Distal<->Proximal	Zentral<->Proximal
10 mN	0,74	0,8	0,94
25mN	0,09	0,38	0,32
50mN	0,003	0,49	0,02
75mN	0,0006	0,052	0,06
100mN	<0,0001	0,007	0,06

Tab. A 45 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der unnormierten Daten ergeben. Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede (P≤0,05) sind fett dargestellt (n=10, t-Test)

Eigenschaftswerte der Antworten

Gewebewiderstand

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	8,35±1,82	16,7±2,43	23,57±1,64	30,52±2,09	36,91±1,72
Atropin	5,51±0,97	11,7±1,39	22,58±1,68	31,69±2,19	38,41±1,91
LNAME	4,2±0,65	12,93±1,31	22,81±1,86	31,37±1,94	38,38±1,96
Papaverin	15,69±1,8	22,81±1,82	32,17±1,74	37,91±1,94	44,81±2,03

Tab. A 60 In dieser Tabelle sind die Steigungsdauer der Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	1,52±0,27	1,85±0,28	2,27±0,16	2,52±0,16	2,70±0,14
Atropin	2,17±0,31	2,48±0,31	2,36±0,18	2,42±0,18	2,56±0,16
LNAME	2,66±0,27	2,21±0,25	2,31±0,18	2,44±0,15	2,59±0,15
Papaverin	0,61±0,16	1,02±0,11	1,53±0,1	1,90±0,14	2,14±0,13

Tab. A 61 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

Steigungsgeschwindigkeit der Antwortkurven

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,00±0,01	0,00±0,01	0,01±0,01	-0,03±0,01	-0,01±0,01
Atropin	0,06±0,04	0,00±0,01	0,00±0,01	-0,03±0,01	-0,02±0,03
LNAME	0,02±0,01	0,03±0,01	-0,01±0,01	0,00±0,0	0,00±0,01
Papaverin	-0,01±0,01	-0,01±0,02	0,00±0,01	0,01±0,01	0,03±0,01

Tab. A 46 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,04±0,01	0,06±0,02	0,10±0,02	0,11±0,02	0,16±0,02
Atropin	0,02±0,01	0,05±0,04	0,10±0,02	0,13±0,05	0,08±0,03
LNAME	0,00±0,01	0,09±0,04	0,16±0,03	0,23±0,03	0,20±0,02
Papaverin	0,01±0,02	0,07±0,03	0,13±0,04	0,18±0,03	0,17±0,03

Tab. A 47 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,05±0,02	0,01±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,09±0,02
Atropin	0,01±0,01	0,00±0,01	-0,01±0,02	-0,01±0,01	-0,06±0,03
LNAME	-0,01±0,01	-0,01±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	0,00±0,01
Papaverin	-0,05±0,03	-0,06±0,04	0,06±0,06	0,01±0,02	-0,02±0,01

Tab. A 48 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Versuchsreihe D6

Distal

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	2,11±0,59	1,65±0,51	-0,14±0,69	-0,14±0,28 *
25mN	3,85±1,38	2,59±0,67	1,33±0,65	0,99±0,72
50mN	3,72±1,11	3,23±0,89	2,62±1,15	1,33±0,81
75mN	4,1±1,33	2,91±1,08	3,56±1,74	1,52±0,93
100mN	3,14±1,29	3,63±1,02	3,16±1,44	2,21±1,16

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)
10 mN	2,26±0,44	1,77±0,58	-0,23±0,48
25mN	2,86±1,04	1,63±0,77	-0,77±0,9
50mN	2,39±1,16	1,93±0,83	0,26±1,01
75mN	2,58±1,37	1,41±1,21	0,85±0,66
100mN	0,93±1,36	1,47±1,09	-0,68±0,75

Tab. A 49 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D₆. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=8; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	9,86±1,96	5,3±1,72	4,98±1,62	2,74±0,96 *
25mN	14,53±2,09	9,96±2,10	12,78±2,01	4,37±1,29 *▼
50mN	17,98±2,16	15,98±3,12	18,76±2,4	6,02±1,66 *▼
75mN	19,27±2,81	19,37±3,23	21,81±2,57	7,98±2,09 *▼
100mN	21,44±1,98	23,08±2,72	22,66±2,5	8,92±2,19 *▼

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)
10 mN	6,94±1,79	2,56±1,76	0,3±1,99
25mN	10,16±2,29	5,59±2,45	6,53±0,27
50mN	11,96±2,29	9,95±2,93	11,03±0,78
75mN	11,28±3,57	11,38±3,91	12,02±1,52
100mN	12,52±3,26	14,16±3,33	12,11±1,7

Tab. A50 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D₆. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=8; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	6,14±1,85	3,07±1,0	2,54±0,78	0,71±0,18 *
25 mN	9,66±2,23	3,95±2,12 *	4,63±1,76	0,7±0,37 *
50 mN	10,9±2,33	6,77±1,8	5,68±2,1	1,5±0,56 *
75 mN	12,54±2,61	9,58±2,2	5,76±3,12	1,67±0,54 *
100 mN	11,77±2,9	10,69±2,65	6,07±2,94	1,4±0,37 *

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)
10 mN	5,43±1,84	2,37±1,01	1,74±0,77
25 mN	8,96±2,16	3,25±1,97 *	3,66±1,11
50 mN	9,4±2,31	5,27±1,68	3,21±1,59
75 mN	10,87±2,55	7,92±2,05	3,26±2,31
100 mN	10,38±2,98	9,3±2,52	4,24±2,48

Tab. A 51 Dehnungsinduzierte proximale Antworten der Versuchsreihe D₆. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=8; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Regionenvergleich D₆ (Rohdaten)

Stimulus	Distal<>Zentral	Distal<>Proximal	Zentral<>Proximal
10 mN	0,002	0,06	0,21
25mN	0,0008	0,04	0,13
50mN	<0,0001	0,01	0,04
75mN	0,0002	0,01	0,1
100mN	<0,0001	0,02	0,02

Tab. A 68 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der unnormierten Rohdaten ergeben (Abb. 92A, 94A, 96A). Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede (P≤0,05) sind fett dargestellt (n=8, t-Test)

Eigenschaftswerte der Dehnungskurven

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	12,68±0,89	24,41±2,08	35,38±2,74	43,83±3,6	52,98±4,07
LNAME	13,25±2,71	25,18±3,3	37,88±3,26	45,83±3,22	53,36±3,5
Atropin	10,70±2,59	25,18±3,14	36,08±2,89	43,00±3,44	49,10±3,63
Papaverin	24,55±2,14	36,98±3,09	43,73±2,32	52,14±2,86	55,71±2,44

Tab. A 52 In dieser Tabelle ist die Steigungsdauer der Dehnungskurve angegeben. Die Daten entsprechen den Säulen aus Diagramm A in Abb. 100. Die Werte sind in s ± SEM angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,75±0,07	0,99±0,08	1,43±0,13	1,73±0,14	1,88±0,14
LNAME	0,94±0,29	1,07±0,19	1,33±0,14	1,62±0,13	1,85±0,13
Atropin	1,13±0,46	1,00±0,16	1,34±0,15	1,66±0,17	1,95±0,17
Papaverin	0,38±0,05	0,63±0,09	1,00±0,08	1,25±0,1	1,57±0,1

Tab. A 70 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der Dehnungskurven angegeben. Die Daten entsprechen den Säulen aus Diagramm B in Abb. 100. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

Eigenschaftswerte der Antwortkurven

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,03±0,04	0,08±0,03	0,08±0,03	0,07±0,02	0,05±0,02
LNAME	0,05±0,02	0,07±0,02	0,07±0,02	0,06±0,03	0,05±0,02
Atropin	0,01±0,02	0,03±0,01	0,04±0,01	0,05±0,02	0,05±0,02
Papaverin	0,00±0,01	0,00±0,0	0,03±0,02	0,02±0,01	0,05±0,02

Tab. A 53 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,19±0,06	0,31±0,07	0,24±0,04	0,35±0,08	0,33±0,04
LNAME	0,10±0,02	0,14±0,03	0,32±0,1	0,35±0,08	0,42±0,08
Atropin	0,09±0,01	0,23±0,06	0,29±0,06	0,33±0,05	0,34±0,04
Papaverin	0,06±0,02	0,08±0,03	0,12±0,03	0,12±0,03	0,16±0,04

Tab. A 54 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,12±0,04	0,21±0,05	0,14±0,04	0,13±0,04	0,11±0,04
LNAME	0,07±0,02	0,02±0,05	0,06±0,04	0,11±0,02	0,13±0,03
Atropin	0,06±0,03	0,09±0,03	0,06±0,04	0,10±0,03	0,09±0,03
Papaverin	0,01±0,01	0,00±0,02	0,01±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01

Tab. A 55 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Versuchsreihe D7

Distal

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,72±0,88	0,81±1,15	1,0±0,88	-0,06±0,18
25 mN	1,39±0,64	1,59±0,4	0,98±0,68	0,16±0,11
50 mN	0,53±1,32	2,24±0,73	0,32±0,7	0,19±0,11
75 mN	2,53±0,58	1,92±0,75	0,05±0,36 *	0,33±0,13 *
100 mN	1,62±0,43	2,23±1,28	0,55±0,3	0,3±0,24

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)
10 mN	1,81±0,84	1,63±0,62	1,25±0,95
25 mN	1,2±0,56	1,32±0,34	0,77±0,8
50 mN	0,4±1,04	2,18±0,59	0,13±0,72
75 mN	2,2±0,56	1,59±0,6	-0,31±0,44
100 mN	1,32±0,48	1,94±1,07	0,18±0,43

Tab. A 56 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D₇. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10 (Atropin n=6); mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	4,91±1,27	3,96±1,26	0,72±0,57 *	1,97±0,45 *
25 mN	6,55±1,56	7,61±2,62	3,09±0,75	4,87±1,07
50 mN	11,7±2,87	14,04±3,31	6,0±0,86	7,3±1,57
75 mN	13,73±3,03	19,07±4,15	9,11±0,82	8,55±2,24
100 mN	15,29±3,74	21,57±4,07	11,14±0,6	9,39±2,25

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)
10 mN	2,36±1,21	2,1±0,9	-0,8±0,65
25 mN	1,08±1,45	2,68±1,97	-0,57±1,34
50 mN	3,95±2,5	6,54±2,62	0,6±1,41
75 mN	5,18±2,45	10,52±3,13 *	1,87±1,63
100 mN	5,9±2,78	12,18±2,81 *	3,43±1,53 ▼

Tab. A 57 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D₇. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10 (Atropin n=6); mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	5,69±1,02	5,46±1,66	0,57±0,42 * ▼	-0,09±0,16 *
25 mN	4,92±1,68	6,09±2,19	1,1±0,9	0,14±0,06
50 mN	10,08±2,04	8,33±2,52	0,82±0,88 * ▼	0,4±0,24 *
75 mN	7,03±2,36	10,51±3,25	0,8±1,15 ▼	0,3±0,24 *
100 mN	9,58±2,94	11,43±3,23	1,41±0,7 ▼	0,33±0,14 *

Stimulus	Kontrollwert	L-NAME (100µM)	Atropin (1µM)
10 mN	5,73±0,84	5,71±1,50	0,74±0,4 ▼
25 mN	4,7±1,41	6,93±2,37	0,97±0,97
50 mN	9,66±1,74	7,74±2,05	0,3±1,22 * ▼
75 mN	6,73±2,01	10,21±2,7	0,53±1,07
100 mN	9,25±2,43	11,1±2,67	1,04±0,63 * ▼

Tab. A 58 Dehnungsinduzierte proximale Antworten der Versuchsreihe D₇. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=10 (Atropin n=6); mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Regionenunterschiede D7 (Rohwerte)

Stimulus	Distal	Zentral	Distal	Zentral	Proximal
10 mN	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
25 mN	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007
50 mN	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
75 mN	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08

Tab. A 59 Angegeben sind die P-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der unnormierten Daten ergeben. Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt ($n=10$, t-Test)

Eigenschaften der Dehnungskurve (D_7)

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	11,14±2	18,93±2,41	30,78±3,31	39,01±3,6	46,66±4,04
LNAME	9,20±1,84	19,99±2,88	30,59±3,58	39,41±4,01	48,10±4,21
Atropin	9,92±2,71	17,73±2,51	31,40±3,75	38,93±3,84	46,53±3,9
Papaverin	27,40±2,94	32,09±2,39	38,80±2,7	45,60±2,53	53,34±3,15

Tab. A 60 In dieser Tabelle ist die Dauer der Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind in $s \pm SEM$ angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	1,26±0,33	1,54±0,29	1,78±0,21	2,04±0,2	2,21±0,21
LNAME	1,45±0,32	1,59±0,32	1,79±0,22	2,02±0,22	2,17±0,2
Atropin	1,53±0,59	1,62±0,31	1,67±0,22	1,92±0,2	2,09±0,2
Papaverin	0,35±0,05	0,71±0,07	1,19±0,09	1,52±0,1	1,78±0,14

Tab. A 61 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der Dehnungskurve angegeben. Die Werte sind in $mN/s \pm SEM$ angegeben.

Eigenschaftswerte der Antwortkurven (D_7)

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,02±0,01	-0,02±0,02	0,00±0,01	0,01±0,01	-0,01±0,01
LNAME	0,01±0,01	0,00±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,01±0,0
Atropin	0,00±0,01	0,00±0,01	-0,02±0,01	-0,01±0,0	0,00±0,01
Papaverin	0,00±0,01	0,00±0,01	0,00±0,01	0,01±0,01	0,00±0,01

Tab. A 80 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in $mN/s \pm SEM$ eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,05±0,01	0,08±0,01	0,19±0,05	0,25±0,04	0,22±0,04
LNAME	0,08±0,04	0,11±0,02	0,29±0,07	0,31±0,06	0,32±0,05
Atropin	0,00±0,02	0,13±0,06	0,11±0,03	0,15±0,02	0,14±0,03
Papaverin	0,09±0,02	0,16±0,02	0,18±0,04	0,23±0,03	0,23±0,03

Tab. A 62 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in $mN/s \pm SEM$ eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,08±0,03	0,07±0,05	0,07±0,03	0,08±0,04	0,09±0,03
LNAME	0,08±0,03	0,11±0,06	0,08±0,03	0,12±0,05	0,13±0,03
Atropin	-0,02±0,04	-0,01±0,01	0,01±0,02	0,01±0,01	0,00±0,01
Papaverin	0,00±0,0	0,01±0,01	-0,03±0,02	0,05±0,04	0,01±0,0

Tab. A 63 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in $mN/s \pm SEM$ eingetragen.

Versuchsreihe D8

Distal

Stimulus	Kontrollwert	3-Br-7-NI (4µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	1,61±0,8	-0,82±1,79	-1,59±1,05
25 mN	2,4±1,03	-0,09±1,76	-1,1±0,81
50 mN	3,1±1,12	-1,89±1,36	-0,36±0,7
75 mN	2,07±1,1	-1,23±1,64	-0,08±0,41
100 mN	0,16±1,41	-1,67±1,66	0,26±0,49

Stimulus	Kontrollwert	3-Br-7-NI (4µM)
10 mN	3,19±1,47	0,77±0,91
25 mN	3,49±1,72	1,01±0,99
50 mN	3,46±1,51	-0,53±1,31 *
75 mN	2,15±1,27	-1,15±1,47
100 mN	-0,1±0,98	-1,93±1,37

Tab. A 64 Dehnungsinduzierte distale Antworten der Versuchsreihe D₈. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=4; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Zentral

Stimulus	Kontrollwert	3-Br-7-NI (4µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	7,84±1,52	4,16±2,41	0,51±0,24 *
25 mN	12,65±2,98	9,42±2,89	2,21±0,53 *
50 mN	20,3±2,06	14,45±3,29	4,07±1,3 *
75 mN	25,77±6,77	16,61±3,97	5,81±1,56 *
100 mN	21,64±3,95	21,24±4,89	6,86±2,23 *

Stimulus	Kontrollwert	3-Br-7-NI (4µM)
10 mN	7,32±1,57	3,65±2,2
25 mN	10,44±3,01	7,22±2,79
50 mN	16,24±2,25	10,39±3,39
75 mN	19,96±5,51	10,8±3,89
100 mN	14,78±4,59	14,38±4,56

Tab. A 65 Dehnungsinduzierte zentrale Antworten der Versuchsreihe D₈. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=4; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Proximal

Stimulus	Kontrollwert	3-Br-7-NI (4µM)	Papaverin (10µM)
10 mN	10,13±1,15	6,12±2,76	-0,55±0,48 *
25 mN	11,79±3,28	5,47±0,6	0,14±0,3 *
50 mN	14,05±2,23	7,83±4,07	0,58±0,34 *
75 mN	15,85±3,45	10,53±4,21	1,16±0,44
100 mN	10,63±3,45	11,13±4,85	1,01±0,66

Stimulus	Kontrollwert	3-Br-7-NI (4µM)
10 mN	10,68±1,57	6,66±2,68
25 mN	11,65±3,28	5,33±0,67
50 mN	13,47±2,49	7,25±4,09
75 mN	14,68±3,77	9,37±4,51
100 mN	9,62±4,01	10,12±5,0

Tab. A 66 Dehnungsinduzierte proximale Antworten der Versuchsreihe D₈. Oben die Rohdaten, unten die normierten Daten. (n=4; mN ± SEM; RM OW ANOVA; *: P≤0,05 gegen Kontrolle; ▼: P≤0,05 gegen das vorherige Pharmakon)

Vergleiche zwischen den Regionen (Rohdaten D8)

Stimulus	Distal	Zentral	Distal	Proximal	Zentral	Proximal
50 mN	0,003	0,003	0,005	0,005	0,003	0,003
75 mN	0,006	0,006	0,009	0,009	0,007	0,007
100 mN	0,002	0,002	0,03	0,03	0,08	0,08

Tab. A 67 Angegeben sind die *P*-Werte, die sich aus den direkten Vergleichen der unnormierten Daten ergeben. Es wurden jeweils die Kontrollwerte des distalen, zentralen und proximalen Korpus miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) sind fett dargestellt (n=4, t-Test)

Eigenschaftswerte der Dehnungskurven (D8)

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	14,88±3,84	22,73±1,91	36,63±5,2	45,88±3,9	53,18±4,58
3Br7Ni	15,55±3,55	28,03±5,09	40,35±3,37	48,85±3,56	56,65±3,46
Papaverin	25,15±1,64	33,93±3,31	44,75±3,85	47,70±3,69	54,95±4,2

Tab. A 68 In dieser Tabelle ist die Dauer der Dehnungskurve angegeben. Die Daten entsprechen den Säulen aus Diagramm A in Abb. 120. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,82±0,3	0,97±0,16	1,41±0,13	1,61±0,13	1,85±0,19
3Br7Ni	0,61±0,18	0,94±0,17	1,19±0,18	1,46±0,14	1,63±0,14
Papaverin	0,35±0,02	0,66±0,08	0,94±0,12	1,36±0,14	1,61±0,19

Tab. A 69 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der Dehnungskurve angegeben. Die Daten entsprechen den Säulen aus Diagramm B in Abb. 120. Die Werte sind in mN/s ± SEM angegeben.

Eigenschaften der Antwortkurven (D8)

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,17±0,08	0,25±0,15	0,14±0,04	0,17±0,05	0,15±0,08
3Br7Ni	0,02±0,05	0,10±0,04	0,09±0,06	0,14±0,03	0,07±0,05
Papaverin	-0,01±0,01	0,01±0,0	0,01±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01

Tab. A 70 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der proximalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,13±0,05	0,20±0,09	0,25±0,06	0,36±0,09	0,35±0,1
3Br7Ni	0,07±0,05	0,28±0,05	0,18±0,04	0,24±0,09	0,24±0,08
Papaverin	0,04±0,01	0,08±0,03	0,10±0,03	0,13±0,04	0,13±0,04

Tab. A 90 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der zentralen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen. Die

	10mN	25mN	50mN	75mN	100mN
Kontrolle	0,01±0,01	0,03±0,01	0,02±0,0	-0,01±0,01	-0,01±0,01
3Br7Ni	-0,02±0,03	-0,03±0,04	-0,02±0,03	-0,03±0,03	-0,03±0,02
Papaverin	-0,02±0,02	0,01±0,02	0,01±0,01	0,00±0,01	0,00±0,01

Tab. A 71 In dieser Tabelle sind die Steigungsgeschwindigkeiten der distalen Antworten in mN/s ± SEM eingetragen.

Allgemeines zu Papaverin

mM	10mN	25mN
10mN	12,34±0,99	19,88±1,17 *
25mN	21,50±1,03	31,28±1,41 *
50mN	31,49±1,16	40,65±1,26 *
75mN	39,85±1,28	47,14±1,31 *
100mN	47,59±1,37	52,91±1,38 *

oM	10mN	25mN
10mN	9,75±1,35	21,55±2,15 *
25mN	17,82±1,69	27,45±1,81 *
50mN	27,18±1,98	35,49±1,74 *
75mN	34,77±2,25	41,55±1,78 *
100mN	41,79±2,41	48,85±2,05 *

Tab. A 72 In den Tabellen sind die durchschnittlichen Daten für das Dehnungsdauerdiagramm für das Mukosa tragende Gewebe (mM; linke Tabelle) und das mukosafreie Gewebe (oM; rechte Tabelle) aufgelistet. (mit Mukosa: n=42, ohne Mukosa: n=20 *: $P \leq 0,05$; t-Test)

10 mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	17,16±	14,06±	9,84±	MW	15,45	12,73	10,32	MW	16,48	14,93	10,98	MW	16,68	14,62	10,37	MW	16,53	15,56	10,92
	SEM	2,06	1,74	1,28	SEM	2,18	1,76	1,40	SEM	2,35	1,33	1,02	SEM	2,36	1,28	1,38	SEM	2,38	1,22	1,18
TTX	MW	20,39	15,01	10,96	MW	20,11	14,46	11,18	MW	20,52	15,08	11,62	MW	20,90	15,33	11,01	MW	20,87	15,39	11,42
	SEM	1,87	1,75	1,05	SEM	1,63	1,73	0,97	SEM	1,56	1,60	0,93	SEM	1,82	1,61	1,04	SEM	1,91	1,66	1,01
Nifedipin	MW	13,18	7,02	7,62	MW	12,93	6,60	7,93	MW	12,67	6,59	7,81	MW	12,54	6,62	7,43	MW	12,55	6,89	7,51
	SEM	1,73	1,17	0,94	SEM	1,70	1,20	0,94	SEM	1,57	1,09	0,83	SEM	1,58	1,13	0,83	SEM	1,57	1,10	0,73

25mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	15,58	14,96	10,85	MW	17,26	13,98	11,06	MW	19,15	19,08	12,32	MW	19,66	20,88	12,45	MW	18,48	19,29	11,63
	SEM	2,02	1,21	1,08	SEM	2,34	1,40	1,02	SEM	1,73	1,53	1,29	SEM	2,66	1,69	1,21	SEM	1,81	1,33	1,51
TTX	MW	19,99	14,73	10,38	MW	20,03	13,73	10,85	MW	20,29	17,25	11,42	MW	21,14	17,68	11,65	MW	20,53	18,39	11,18
	SEM	1,99	1,68	0,87	SEM	1,48	1,68	0,90	SEM	1,70	1,59	1,10	SEM	1,90	1,55	0,98	SEM	1,80	1,64	1,10
Nifedipin	MW	11,32	6,33	7,23	MW	11,14	5,75	7,50	MW	10,64	6,35	7,18	MW	10,73	6,41	7,27	MW	10,61	7,26	6,96
	SEM	1,45	1,01	0,81	SEM	1,39	1,04	0,87	SEM	1,32	0,80	0,77	SEM	1,33	0,81	0,81	SEM	1,20	0,86	0,95

50mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	15,97	12,90	10,79	MW	18,49	18,04	11,34	MW	20,83	21,74	13,48	MW	22,93	23,67	12,84	MW	20,41	21,74	12,83
	SEM	1,77	1,26	1,31	SEM	2,28	2,19	1,29	SEM	2,57	2,09	1,71	SEM	3,18	2,14	1,57	SEM	2,41	1,35	1,79
TTX	MW	19,56	13,48	9,57	MW	19,45	14,71	9,79	MW	19,79	18,45	10,23	MW	20,33	18,69	10,68	MW	19,40	19,40	11,04
	SEM	1,78	1,75	0,76	SEM	1,64	1,74	0,95	SEM	1,50	1,61	1,44	SEM	1,93	1,66	1,29	SEM	1,64	1,42	1,25
Nifedipin	MW	9,69	5,34	6,61	MW	9,77	5,40	6,68	MW	9,74	6,38	6,63	MW	9,64	6,45	6,69	MW	9,64	7,36	6,96
	SEM	1,17	0,95	0,85	SEM	1,17	0,84	0,94	SEM	1,17	0,88	1,10	SEM	1,21	0,90	1,08	SEM	1,20	0,69	1,09

75mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	15,97	12,89	10,45	MW	20,21	22,18	12,23	MW	21,81	23,56	12,97	MW	23,21	24,02	12,93	MW	18,90	20,47	13,03
	SEM	1,65	0,79	1,50	SEM	2,41	2,39	1,95	SEM	2,59	2,43	2,01	SEM	3,62	2,48	2,13	SEM	2,52	1,65	1,79
TTX	MW	19,22	12,85	8,63	MW	18,92	17,09	9,31	MW	19,03	19,69	9,64	MW	19,68	19,78	10,03	MW	18,75	18,46	9,83

	SEM	2,10	1,48	0,98	SEM	2,01	1,66	1,32	SEM	1,71	1,82	1,32	SEM	1,90	1,95	1,43	SEM	1,57	1,35	1,25
Nifedipin	MW	9,36	5,31	6,58	MW	9,80	5,89	6,28	MW	9,13	6,86	6,83	MW	8,77	6,89	6,90	MW	8,84	7,73	6,99
	SEM	1,33	0,98	1,17	SEM	1,94	1,09	1,06	SEM	1,42	1,11	1,15	SEM	1,24	1,09	1,37	SEM	1,29	1,08	1,28

100mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	16,22	13,57	10,13	MW	18,71	22,87	12,39	MW	21,43	23,97	12,80	MW	25,58	24,94	13,33	MW	22,30	20,58	11,47
	SEM	1,59	1,10	1,20	SEM	1,97	2,51	2,01	SEM	2,64	2,11	1,99	SEM	3,13	2,43	1,89	SEM	2,62	1,40	1,48
TTX	MW	17,05	12,55	8,53	MW	18,00	18,06	8,97	MW	18,51	19,92	9,08	MW	18,60	20,13	9,58	MW	17,79	16,62	9,45
	SEM	1,90	1,48	0,98	SEM	2,06	1,90	1,28	SEM	1,89	1,91	1,44	SEM	2,04	1,93	1,45	SEM	1,90	1,16	1,36
Nifedipin	MW	8,02	4,96	5,48	MW	8,34	5,66	6,08	MW	8,53	6,34	6,30	MW	8,39	6,38	6,58	MW	7,95	6,87	6,25
	SEM	1,19	0,94	0,93	SEM	1,36	1,02	1,12	SEM	1,26	0,98	1,26	SEM	1,29	1,02	1,24	SEM	1,16	0,84	1,03

Tab. A 93 Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D1

10mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	10,60	12,01	7,93	MW	14,86	10,89	8,09	MW	15,15	16,28	9,43	MW	14,19	17,21	9,23	MW	13,88	16,00	9,95
	SEM	2,00	3,04	1,76	SEM	2,38	2,17	2,09	SEM	3,33	2,87	1,76	SEM	3,30	3,06	1,72	SEM	2,74	3,06	1,49
Hex	MW	10,13	6,36	7,15	MW	11,01	6,31	6,81	MW	8,90	6,60	6,75	MW	10,06	8,34	7,88	MW	10,29	8,34	8,30
	SEM	2,51	1,29	1,78	SEM	2,88	1,30	1,76	SEM	1,57	1,77	1,39	SEM	2,45	2,06	1,28	SEM	2,30	1,41	1,47
TTX	MW	4,00	3,76	3,30	MW	4,09	2,70	2,90	MW	3,19	3,20	3,58	MW	5,14	4,59	4,44	MW	3,11	5,40	4,05
	SEM	1,25	1,16	1,21	SEM	1,48	0,62	0,71	SEM	1,89	0,76	0,89	SEM	1,29	0,97	1,44	SEM	1,11	0,91	0,91

25mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	14,54	11,79	9,95	MW	14,08	16,96	10,73	MW	14,73	18,76	11,84	MW	15,24	19,46	11,31	MW	15,05	16,88	11,23
	SEM	1,66	2,00	1,77	SEM	2,40	3,07	2,51	SEM	1,98	3,24	1,56	SEM	3,44	3,57	1,69	SEM	2,26	2,59	1,75
Hex	MW	7,51	5,91	6,76	MW	8,29	6,20	6,66	MW	9,16	7,08	6,06	MW	9,65	7,81	7,46	MW	9,43	9,21	6,13
	SEM	1,50	1,83	2,11	SEM	1,86	1,66	1,88	SEM	1,70	1,45	1,17	SEM	1,97	1,19	1,33	SEM	2,28	1,60	1,23
TTX	MW	1,81	3,25	4,59	MW	4,76	3,08	3,88	MW	4,95	4,40	4,21	MW	4,01	6,34	5,56	MW	3,33	6,24	5,28
	SEM	0,65	1,03	1,43	SEM	1,14	1,00	1,65	SEM	1,22	1,17	0,90	SEM	1,50	1,23	1,33	SEM	1,61	1,48	1,61

50mN	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
------	-------	---	---	---	----------	---	---	---	---------------	---	---	---	------------------------	---	---	---	------	---	---	---

Kontrolle	MW	10,83	12,81	9,66	MW	22,83	22,63	12,44	MW	16,83	19,74	11,68	MW	20,30	21,51	11,26	MW	18,05	18,95	11,43
	SEM	1,64	2,88	1,94	SEM	4,60	2,89	1,75	SEM	2,99	2,59	1,73	SEM	3,42	2,36	1,76	SEM	3,73	2,70	1,83
Hex	MW	8,61	6,03	6,56	MW	9,78	8,23	5,68	MW	9,00	8,15	7,25	MW	8,70	8,50	6,90	MW	6,44	7,80	6,41
	SEM	2,47	2,09	1,68	SEM	2,08	2,96	1,27	SEM	2,16	2,46	1,54	SEM	1,87	2,17	1,69	SEM	1,41	2,31	1,16
TTX	MW	3,46	3,30	3,89	MW	4,66	5,40	5,16	MW	4,65	5,19	5,13	MW	4,11	6,03	5,10	MW	2,65	5,73	4,33
	SEM	1,32	0,99	0,86	SEM	1,06	0,89	0,91	SEM	0,86	0,78	0,93	SEM	1,00	0,79	0,77	SEM	0,91	1,37	1,12

75mN	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	11,03	11,14	10,41	MW	20,43	20,75	12,16	MW	18,03	20,03	11,80	MW	16,43	21,51	11,70	MW	14,91	17,15	11,70
	SEM	2,18	2,66	1,69	SEM	3,13	3,65	1,59	SEM	3,54	2,54	1,74	SEM	2,82	2,43	1,69	SEM	1,91	3,30	1,39
Hex	MW	7,31	5,05	7,23	MW	8,26	9,53	6,74	MW	7,83	8,51	6,49	MW	7,98	8,41	7,70	MW	8,51	6,98	8,16
	SEM	2,35	1,53	1,72	SEM	1,70	2,85	1,56	SEM	1,83	2,32	1,35	SEM	1,96	2,36	1,48	SEM	2,54	1,93	1,58
TTX	c	1,95	4,39	4,95	MW	4,69	5,76	5,84	MW	3,95	6,38	4,85	MW	3,73	6,61	5,89	MW	2,65	4,78	6,49
	SEM	0,66	1,47	1,14	SEM	0,78	0,87	1,18	SEM	1,04	0,78	0,73	SEM	0,86	0,63	0,83	SEM	0,65	0,84	1,22

100mN	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	15,71	11,86	10,63	MW	19,28	22,94	12,16	MW	20,50	22,36	11,49	MW	20,83	22,73	12,11	MW	16,45	16,45	11,46
	SEM	2,49	2,47	1,48	SEM	3,25	3,92	1,45	SEM	2,89	3,94	1,55	SEM	3,08	2,93	1,50	SEM	3,21	1,79	1,82
Hex	MW	8,41	6,55	8,88	MW	8,64	11,94	7,79	MW	7,06	11,91	7,23	MW	6,96	8,80	7,20	MW	8,06	6,65	7,16
	SEM	2,86	1,98	1,51	SEM	1,75	3,79	1,14	SEM	1,18	3,62	1,14	SEM	1,18	2,73	1,11	SEM	1,83	2,24	1,48
TTX	MW	2,53	3,66	5,08	MW	5,19	8,31	7,08	MW	4,78	8,41	6,10	MW	4,33	8,11	5,89	MW	3,34	5,24	5,60
	SEM	1,03	1,50	0,92	SEM	0,81	1,11	1,21	SEM	0,78	0,85	1,08	SEM	0,95	0,97	0,94	SEM	0,92	1,26	0,85

Tab. A 94 Verlaufdaten zu Versuchsreihe D2

10mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	29,33	25,13	22,27	MW	30,73	26,53	22,30	MW	29,30	27,77	24,81	MW	32,10	28,56	24,29	MW	31,13	25,91	23,50
	SEM	3,56	5,13	2,13	SEM	3,10	5,06	2,02	SEM	3,50	4,10	2,26	SEM	2,61	4,53	1,88	SEM	2,92	4,42	1,77
Caps	MW	27,63	29,53	24,63	MW	27,29	30,64	22,21	MW	29,83	31,23	23,43	MW	28,44	31,49	23,54	MW	27,00	29,73	23,53
	SEM	4,24	5,28	2,64	SEM	4,50	5,29	1,81	SEM	5,26	4,66	1,69	SEM	4,91	5,17	1,43	SEM	4,73	5,64	1,83
Hex	MW	29,00	28,14	23,17	MW	28,16	28,44	23,91	MW	29,74	29,27	23,30	MW	30,33	29,66	23,94	MW	29,26	29,10	24,00

		SEM	5,69	4,80	2,73	SEM	5,67	4,23	2,84	SEM	5,99	3,87	2,60	SEM	5,41	3,87	2,50	SEM	5,57	4,12	2,90
25mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau /Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
Kontrolle	MW	26,24	25,03	24,86	MW	30,54	31,07	25,81	MW	32,41	35,30	26,23	MW	32,26	35,27	26,09	MW	29,14	32,20	26,59	
	SEM	2,78	4,71	1,96	SEM	3,39	4,24	1,83	SEM	3,21	4,11	1,66	SEM	3,33	4,18	2,26	SEM	2,96	3,43	2,10	
Caps	MW	28,67	30,81	23,79	MW	29,63	33,36	23,71	MW	30,59	35,67	24,37	MW	32,31	36,61	26,16	MW	31,11	32,56	24,91	
	SEM	4,45	5,29	2,22	SEM	5,33	4,69	2,35	SEM	5,20	4,05	1,43	SEM	4,75	4,57	1,55	SEM	3,33	4,51	2,17	
Hex	MW	30,06	28,89	22,77	MW	32,89	31,77	24,09	MW	32,87	32,23	24,16	MW	33,11	32,30	24,39	MW	30,73	30,69	24,36	
	SEM	7,33	4,42	2,56	SEM	7,77	4,08	2,40	SEM	7,03	4,03	2,23	SEM	7,47	3,96	2,47	SEM	6,17	4,34	2,86	
50mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau /Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
Kontrolle	MW	27,46	27,80	24,03	MW	33,27	36,67	29,06	MW	37,10	40,10	29,17	MW	35,23	40,10	30,16	MW	33,57	35,33	27,83	
	SEM	3,62	5,33	2,06	SEM	3,85	4,64	1,95	SEM	4,18	3,72	2,50	SEM	4,50	3,72	2,17	SEM	3,00	4,52	2,59	
Caps	MW	27,29	30,17	23,11	MW	32,20	37,89	23,73	MW	33,06	39,61	26,10	MW	34,26	41,47	27,00	MW	29,07	34,74	24,49	
	SEM	4,80	5,63	2,37	SEM	4,70	4,70	1,71	SEM	5,44	4,23	2,09	SEM	5,26	4,34	1,02	SEM	4,21	4,59	2,70	
Hex	MW	29,03	28,36	23,41	MW	34,50	36,74	23,89	MW	35,23	36,89	25,16	MW	35,37	37,13	25,84	MW	29,27	32,03	24,91	
	SEM	6,22	4,78	2,73	SEM	8,45	3,95	2,62	SEM	8,72	4,39	2,65	SEM	8,10	4,36	2,50	SEM	4,31	3,81	2,93	
75mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau /Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
Kontrolle	MW	27,06	25,86	24,09	MW	37,79	42,00	31,47	MW	38,67	43,60	31,16	MW	37,74	43,59	31,06	MW	32,24	34,56	29,86	
	SEM	4,19	4,85	2,64	SEM	5,56	4,66	1,96	SEM	4,83	4,05	2,73	SEM	4,38	4,02	2,85	SEM	4,63	3,68	2,93	
Caps	MW	27,70	29,39	24,19	MW	33,01	42,54	25,53	MW	34,63	43,53	26,79	MW	36,27	45,29	27,37	MW	27,36	32,69	26,00	
	SEM	4,47	5,47	2,63	SEM	5,29	5,06	2,06	SEM	5,91	4,69	1,76	SEM	5,79	4,62	1,68	SEM	4,30	4,67	2,30	
Hex	MW	30,19	28,46	24,00	MW	36,39	40,90	25,97	MW	37,09	41,10	27,13	MW	38,50	41,40	27,27	MW	28,47	31,59	27,56	
	SEM	6,14	4,67	2,83	SEM	8,95	4,45	2,60	SEM	8,05	4,91	3,14	SEM	8,84	4,71	3,15	SEM	4,50	4,16	3,67	
100mN																					

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	28,67	27,23	25,34	MW	37,89	43,07	31,97	MW	39,19	46,21	30,81	MW	39,20	46,80	31,24	MW	37,26	35,53	27,17
	SEM	4,08	4,73	2,81	SEM	5,22	4,77	2,40	SEM	5,42	4,42	3,04	SEM	5,74	4,80	3,66	SEM	3,22	4,19	2,67
Caps	MW	28,20	31,00	24,20	MW	34,03	46,36	26,29	MW	35,44	47,57	26,67	MW	35,14	48,13	28,13	MW	29,26	33,59	27,10
	SEM	4,78	5,20	2,67	SEM	5,68	5,36	2,32	SEM	5,92	5,12	2,18	SEM	5,86	5,20	2,57	SEM	4,21	4,12	2,85
Hex	MW	29,87	28,27	23,91	MW	35,59	44,34	27,37	MW	36,21	44,79	28,94	MW	36,87	44,30	30,23	MW	27,89	32,10	26,03
	SEM	6,35	4,42	2,74	SEM	8,28	4,92	3,06	SEM	7,73	5,25	3,51	SEM	7,39	4,71	3,80	SEM	4,43	3,98	3,30

Tab. A 95 Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D3

10mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	4,42	5,61	4,36	MW	5,02	4,95	5,46	MW	8,55	7,66	6,69	MW	6,15	7,73	5,75	MW	6,00	7,29	6,84
	SEM	4,25	2,67	1,88	SEM	5,33	2,53	1,58	SEM	4,79	3,54	1,36	SEM	5,03	2,86	1,68	SEM	5,03	2,73	1,42
Atropin	MW	7,12	2,62	2,02	MW	5,61	2,34	2,32	MW	8,49	4,80	3,49	MW	7,48	3,92	2,52	MW	7,67	4,02	3,07
	SEM	3,30	1,24	1,10	SEM	3,76	1,09	1,16	SEM	2,88	1,49	1,23	SEM	3,65	1,66	1,22	SEM	3,50	1,43	1,10
LNAME	MW	6,12	3,38	2,60	MW	5,77	3,09	3,25	MW	7,81	3,52	4,45	MW	7,58	3,74	2,26	MW	6,84	4,64	3,33
	SEM	2,08	1,05	1,20	SEM	2,43	0,75	1,23	SEM	2,23	1,21	1,79	SEM	2,53	1,45	1,40	SEM	2,17	0,96	1,57

25mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	7,94	5,59	6,09	MW	8,91	8,11	8,54	MW	13,94	14,42	11,32	MW	12,89	14,56	9,76	MW	9,88	13,96	9,31
	SEM	4,54	2,56	1,66	SEM	4,98	3,14	1,13	SEM	4,27	2,87	1,62	SEM	4,82	3,37	1,90	SEM	4,80	3,59	1,25
Atropin	MW	8,74	3,19	3,09	MW	8,54	3,30	3,61	MW	9,42	8,04	4,73	MW	9,18	7,35	3,50	MW	9,20	7,92	3,86
	SEM	3,13	0,85	1,07	SEM	3,49	1,04	1,04	SEM	3,40	1,46	1,31	SEM	3,69	1,36	1,91	SEM	3,05	1,36	0,96
LNAME	MW	7,46	3,33	4,26	MW	8,13	3,76	4,28	MW	9,44	7,62	5,64	MW	8,94	7,07	4,66	MW	9,79	7,54	5,41
	SEM	2,52	0,75	1,08	SEM	2,53	0,96	1,33	SEM	2,59	0,99	1,41	SEM	2,99	1,25	1,95	SEM	2,49	1,28	1,29

50mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	9,23	7,73	7,95	MW	13,33	12,64	9,08	MW	17,92	18,58	11,20	MW	21,06	19,41	12,54	MW	13,79	16,27	10,10
	SEM	4,61	2,49	1,41	SEM	5,30	3,47	1,40	SEM	5,03	3,29	1,40	SEM	4,92	3,48	1,44	SEM	5,11	2,73	1,04

Atropin	MW	9,29	4,34	3,22	MW	9,72	4,48	2,90	MW	10,46	6,99	3,34	MW	11,00	7,18	3,49	MW	9,76	8,58	5,01
	SEM	3,16	1,03	1,67	SEM	3,44	1,55	1,02	SEM	3,51	1,76	1,03	SEM	3,29	1,71	1,86	SEM	3,21	1,54	0,65
LNAME	MW	7,04	4,22	4,40	MW	9,81	4,85	5,78	MW	11,15	8,09	5,86	MW	11,74	7,73	5,92	MW	11,20	9,45	6,57
	SEM	2,42	1,58	1,86	SEM	2,77	1,79	1,45	SEM	3,15	1,50	1,46	SEM	3,18	1,36	2,23	SEM	2,77	1,71	1,37

75mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	16,32	9,95	6,81	MW	19,68	18,42	10,87	MW	19,13	20,98	12,65	MW	18,36	21,53	12,62	MW	11,97	17,82	11,28
	SEM	4,65	1,94	1,69	SEM	4,96	4,17	1,70	SEM	4,67	3,53	1,57	SEM	4,15	3,22	1,50	SEM	2,98	2,11	1,42
Atropin	MW	10,45	4,40	2,76	MW	9,44	5,28	1,87	MW	10,89	7,52	3,94	MW	11,14	8,37	4,46	MW	9,72	9,90	5,22
	SEM	3,08	0,86	2,25	SEM	3,56	2,48	1,79	SEM	3,26	2,16	1,33	SEM	3,28	1,87	0,87	SEM	2,65	1,53	0,88
LNAME	MW	10,57	5,17	4,22	MW	9,57	6,35	4,22	MW	12,29	9,91	6,39	MW	12,45	10,71	6,50	MW	12,61	10,64	7,21
	SEM	2,81	1,62	2,35	SEM	3,09	1,51	1,85	SEM	3,10	1,57	1,92	SEM	3,18	1,05	1,61	SEM	2,38	1,54	1,37

100mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	16,06	9,47	9,80	MW	22,59	20,42	11,39	MW	22,47	23,18	11,53	MW	19,73	22,71	11,53	MW	11,77	18,98	10,45
	SEM	4,50	2,35	1,64	SEM	3,83	3,59	1,18	SEM	4,48	3,81	1,51	SEM	3,95	2,86	1,42	SEM	2,98	1,82	1,60
Atropin	MW	9,50	4,97	3,88	MW	9,76	5,74	3,89	MW	10,80	7,74	4,04	MW	10,16	8,28	4,24	MW	8,85	10,21	4,95
	SEM	3,87	1,40	1,80	SEM	3,47	2,09	1,43	SEM	3,25	1,96	1,81	SEM	3,53	1,99	0,68	SEM	3,11	1,37	0,67
LNAME	MW	9,83	5,24	6,51	MW	11,39	8,18	7,33	MW	12,71	10,05	7,44	MW	12,36	10,60	7,81	MW	13,15	11,43	7,08
	SEM	3,26	2,19	1,75	SEM	3,08	1,84	1,83	SEM	3,00	1,48	2,29	SEM	3,35	1,46	1,00	SEM	2,69	1,49	1,46

Tab. A 96 Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D4

10mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	27,20	21,26	13,27	MW	28,38	21,01	13,94	MW	28,69	22,75	15,03	MW	28,71	21,35	16,74	MW	28,34	23,55	14,90
	SEM	3,53	2,48	2,25	SEM	2,55	1,83	1,77	SEM	2,79	2,28	1,59	SEM	3,31	2,53	1,74	SEM	3,04	2,13	1,73
Atropin	MW	27,67	21,53	12,88	MW	29,28	20,65	13,61	MW	29,38	22,18	14,97	MW	28,59	21,16	16,29	MW	28,65	22,36	14,99
	SEM	3,05	2,65	2,07	SEM	2,24	2,18	1,11	SEM	2,61	2,78	2,41	SEM	2,71	2,30	1,24	SEM	2,67	2,40	1,22
LNAME	MW	29,67	22,45	14,71	MW	31,16	21,26	15,51	MW	31,76	23,30	17,59	MW	30,28	22,27	18,65	MW	29,74	23,83	16,63
	SEM	3,47	1,96	1,77	SEM	3,08	1,67	1,26	SEM	3,21	2,19	2,13	SEM	3,13	2,11	2,09	SEM	3,22	2,05	1,47

25mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	25,79	21,17	16,77	MW	26,79	19,33	15,97	MW	26,63	21,05	16,20	MW	27,39	21,52	14,75	MW	26,82	21,91	15,68
	SEM	2,90	2,34	0,75	SEM	2,38	1,89	2,22	SEM	3,44	2,14	1,66	SEM	2,89	1,65	1,55	SEM	2,90	2,35	1,80
Atropin	MW	24,98	20,64	15,74	MW	26,57	19,83	15,38	MW	25,70	20,28	15,22	MW	27,13	20,53	14,08	MW	26,76	21,39	15,59
	SEM	2,59	2,44	1,97	SEM	2,40	1,87	2,54	SEM	3,29	2,44	2,32	SEM	2,30	1,99	1,29	SEM	2,47	2,20	1,61
LNAME	MW	27,92	21,47	16,22	MW	28,18	20,63	16,25	MW	27,91	21,25	15,78	MW	28,46	21,32	13,85	MW	28,19	21,65	16,45
	SEM	3,10	2,23	1,75	SEM	2,71	1,86	2,71	SEM	3,75	2,14	2,63	SEM	2,87	1,90	1,60	SEM	3,21	1,95	1,86

50mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	23,63	22,08	13,72	MW	29,98	21,27	13,18	MW	27,43	21,42	14,54	MW	26,52	23,15	14,80	MW	26,03	22,70	15,61
	SEM	2,28	2,21	1,21	SEM	2,38	1,68	1,64	SEM	3,05	1,59	2,60	SEM	1,90	1,29	1,78	SEM	2,64	2,80	1,28
Atropin	MW	21,51	20,95	11,91	MW	26,89	19,78	13,20	MW	23,79	18,83	13,72	MW	23,13	19,72	12,49	MW	24,35	21,47	15,63
	SEM	1,46	2,51	1,23	SEM	2,40	2,30	1,75	SEM	2,88	2,51	2,22	SEM	1,81	2,44	1,86	SEM	2,17	3,06	1,92
LNAME	MW	22,78	19,50	13,69	MW	28,82	20,71	13,87	MW	25,73	19,63	14,07	MW	24,37	19,79	13,90	MW	24,31	20,55	16,01
	SEM	1,38	2,09	1,22	SEM	3,02	1,69	1,55	SEM	2,88	1,91	2,01	SEM	2,22	1,88	1,98	SEM	2,53	2,79	2,12

75mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	24,07	23,54	15,72	MW	25,68	21,01	11,64	MW	24,50	22,45	15,06	MW	28,60	25,45	13,15	MW	23,97	21,67	13,96
	SEM	2,97	2,27	1,63	SEM	1,75	2,74	1,06	SEM	2,85	2,95	1,87	SEM	2,15	2,85	1,40	SEM	3,38	2,56	2,17
Atropin	MW	22,83	21,64	13,95	MW	22,88	17,21	10,68	MW	18,51	17,33	13,09	MW	22,29	19,23	10,72	MW	19,21	18,29	13,45
	SEM	2,58	2,57	2,54	SEM	1,95	2,82	1,26	SEM	1,85	2,77	2,42	SEM	2,13	2,98	1,96	SEM	2,96	2,24	2,83
LNAME	MW	23,34	19,76	13,89	MW	25,42	19,60	11,24	MW	21,12	19,42	14,35	MW	24,64	20,84	11,29	MW	20,56	18,19	13,40
	SEM	3,13	2,10	2,19	SEM	2,21	2,01	1,28	SEM	2,16	1,97	1,81	SEM	2,48	2,32	1,45	SEM	2,65	1,66	2,29

100mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	21,10	20,88	13,88	MW	25,92	21,32	12,01	MW	32,11	26,18	12,42	MW	26,96	24,63	12,53	MW	25,57	22,45	12,94
	SEM	3,08	2,22	1,90	SEM	2,86	2,37	1,65	SEM	2,77	3,02	1,44	SEM	3,21	2,61	1,29	SEM	2,81	2,51	0,90
Atropin	MW	20,28	18,48	14,30	MW	20,02	15,23	12,10	MW	22,71	18,19	11,28	MW	18,09	16,76	11,90	MW	21,38	17,33	11,36

	SEM	2,80	2,55	2,42	SEM	3,08	2,80	1,73	SEM	2,45	2,95	1,89	SEM	1,58	2,95	1,80	SEM	1,90	2,51	1,73
LNAME	MW	20,64	17,31	15,17	MW	21,64	18,86	13,06	MW	25,21	20,90	14,04	MW	19,45	18,48	12,09	MW	20,82	16,58	11,80
Tab. A 97	SEM	2,56	1,65	1,93	SEM	3,06	2,00	1,50	SEM	2,42	2,40	1,24	SEM	1,76	2,17	2,02	SEM	2,16	2,34	1,48

Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D5

10mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	18,61	9,45	11,61	MW	18,31	8,70	11,05	MW	20,30	14,16	12,84	MW	23,19	16,74	12,95	MW	19,51	13,79	10,20
	SEM	2,85	1,39	1,08	SEM	4,28	0,90	1,09	SEM	2,55	1,79	1,23	SEM	4,51	2,10	1,00	SEM	3,65	2,87	0,95
LNAME	MW	13,95	10,01	10,31	MW	15,73	10,45	10,75	MW	15,54	12,55	12,26	MW	15,68	13,35	12,43	MW	15,73	14,68	11,95
	SEM	3,82	2,17	2,37	SEM	3,40	2,50	2,35	SEM	3,28	1,85	2,39	SEM	3,11	2,76	2,47	SEM	2,91	2,85	2,12
Atropin	MW	8,35	6,40	8,85	MW	9,75	4,48	8,18	MW	9,58	6,78	9,20	MW	10,55	8,18	8,58	MW	9,58	6,65	7,60
	SEM	3,44	1,69	1,74	SEM	2,88	1,45	1,78	SEM	1,98	1,11	1,97	SEM	1,60	1,06	2,20	SEM	2,56	2,43	2,65

25mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	15,31	9,45	11,89	MW	20,06	14,18	15,46	MW	21,93	17,99	14,74	MW	24,11	20,73	13,79	MW	16,85	15,01	11,78
	SEM	3,49	1,73	0,83	SEM	3,27	3,00	1,62	SEM	4,69	3,15	1,78	SEM	4,45	2,60	0,99	SEM	3,79	1,91	1,08
LNAME	MW	16,58	12,03	10,90	MW	17,04	14,74	14,16	MW	18,14	15,59	13,36	MW	15,04	15,66	12,21	MW	16,09	15,70	12,51
	SEM	4,32	2,50	1,62	SEM	3,58	4,11	2,49	SEM	3,57	3,06	2,05	SEM	3,14	3,47	1,87	SEM	3,77	2,75	1,62
Atropin	MW	6,98	3,60	6,75	MW	10,80	8,63	9,95	MW	12,45	10,38	10,00	MW	10,23	10,35	9,00	MW	11,50	7,45	6,95
	SEM	2,56	1,27	1,72	SEM	4,17	2,88	2,22	SEM	2,46	0,63	2,13	SEM	2,45	1,37	1,85	SEM	3,04	1,35	2,15

50mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	19,59	10,83	13,26	MW	22,00	17,40	15,49	MW	24,46	21,59	13,79	MW	24,54	21,70	14,06	MW	21,93	16,78	14,10
	SEM	2,76	2,11	1,44	SEM	4,58	3,27	1,87	SEM	3,96	3,09	0,71	SEM	4,20	2,74	1,06	SEM	3,75	2,05	1,18
LNAME	MW	16,05	12,41	12,89	MW	18,35	21,04	14,78	MW	19,50	20,54	14,04	MW	21,44	20,45	14,51	MW	19,68	17,90	14,15
	SEM	3,86	3,31	2,54	SEM	4,04	4,43	2,25	SEM	4,11	3,97	1,82	SEM	3,29	3,82	2,07	SEM	3,20	2,98	2,20
Atropin	MW	12,38	5,50	9,65	MW	13,18	14,08	10,18	MW	13,30	15,05	9,85	MW	14,08	15,28	10,90	MW	13,80	12,45	11,00
	SEM	4,47	1,26	3,56	SEM	2,59	2,36	2,05	SEM	4,41	1,68	1,65	SEM	3,93	1,39	2,30	SEM	4,54	1,21	2,70

75mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max	P	Z	D	Ende	P	Z	D	Ende	P	Z	D
--	-------	---	---	---	----------	---	---	---	-----	---	---	---	------	---	---	---	------	---	---	---

		Amplitude									Plateau/Kontrolle									
Kontrolle	MW	20,36	12,58	14,14	MW	24,03	20,23	15,29	MW	21,60	20,78	15,31	MW	26,79	20,04	14,68	MW	19,78	16,00	13,64
	SEM	3,56	1,70	1,64	SEM	4,55	4,10	1,40	SEM	3,18	2,94	1,40	SEM	4,61	2,58	0,86	SEM	4,60	2,12	1,66
LNAME	MW	16,55	12,71	13,51	MW	20,36	19,73	13,54	MW	21,44	20,91	13,98	MW	20,03	20,14	14,39	MW	20,56	17,63	15,50
	SEM	4,01	2,60	2,42	SEM	4,93	4,75	2,10	SEM	4,19	4,58	2,50	SEM	3,38	3,69	1,80	SEM	3,25	3,47	3,10
Atropin	MW	11,23	5,70	10,45	MW	12,70	13,93	9,53	MW	12,05	16,00	10,88	MW	11,43	14,10	9,83	MW	9,93	11,38	11,68
	SEM	2,57	0,98	2,74	SEM	3,33	2,48	2,91	SEM	2,91	1,53	3,49	SEM	2,93	2,03	3,40	SEM	3,18	2,35	4,07

100mN

		Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	19,20	11,85	14,41	MW	22,14	20,91	14,01	MW	24,51	21,41	15,23	MW	22,38	20,53	12,84	MW	19,55	13,44	13,29	
	SEM	4,67	2,25	2,18	SEM	5,29	3,86	1,40	SEM	6,02	2,72	1,18	SEM	4,43	3,30	1,12	SEM	4,24	2,50	2,20	
LNAME	MW	14,89	12,41	14,53	MW	23,66	25,11	14,96	MW	21,93	24,84	15,43	MW	22,64	23,16	15,00	MW	20,19	18,14	15,76	
	SEM	4,39	2,99	2,47	SEM	4,59	4,71	2,18	SEM	4,10	4,78	2,08	SEM	3,78	4,31	2,19	SEM	4,45	3,68	2,86	
Atropin	MW	10,60	5,85	10,38	MW	14,63	16,78	11,20	MW	13,63	16,98	10,90	MW	12,68	14,98	10,38	MW	11,85	12,95	10,88	
	SEM	2,87	1,16	2,99	SEM	3,61	2,86	3,85	SEM	2,53	2,89	3,17	SEM	3,44	1,96	3,77	SEM	3,86	2,00	4,62	

Tab. A 98 Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D6

10mN

		Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	21,00	19,19	15,02	MW	23,67	17,16	14,20	MW	19,86	17,15	15,30	MW	23,70	19,83	14,19	MW	20,50	18,75	13,96	
	SEM	3,04	2,92	2,34	SEM	2,22	2,81	1,47	SEM	2,81	3,34	2,33	SEM	3,19	3,07	1,78	SEM	2,94	2,65	1,87	
LNAME	MW	24,00	17,27	13,43	MW	23,11	17,04	14,03	MW	25,38	17,67	14,65	MW	23,84	19,07	13,92	MW	23,27	19,80	13,96	
	SEM	3,98	3,29	2,01	SEM	3,28	3,46	2,17	SEM	3,27	3,50	2,08	SEM	3,50	3,54	1,47	SEM	3,72	3,70	2,19	
Atropin	MW	15,73	12,80	9,62	MW	15,17	11,22	10,57	MW	17,80	12,07	9,93	MW	17,82	12,00	7,55	MW	17,08	11,78	9,47	
	SEM	4,74	3,50	3,30	SEM	4,58	3,42	2,56	SEM	4,99	3,50	2,14	SEM	5,13	3,22	1,59	SEM	4,85	3,75	3,09	

25mN

		Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	20,01	17,64	14,22	MW	22,01	16,61	13,87	MW	22,70	16,69	13,02	MW	18,48	16,21	14,37	MW	22,04	18,68	11,75	
	SEM	3,80	3,23	2,31	SEM	3,75	3,27	2,35	SEM	3,76	3,50	1,79	SEM	3,65	3,20	1,96	SEM	3,85	2,94	1,54	

LNAME	MW	20,52	16,06	14,79	MW	25,14	17,22	14,13	MW	24,25	17,47	14,35	MW	24,86	17,73	12,84	MW	24,10	16,10	12,36
	SEM	3,61	3,41	2,05	SEM	3,71	3,32	2,30	SEM	3,66	3,51	2,04	SEM	3,72	3,49	2,54	SEM	4,81	4,09	1,76
Atropin	MW	19,18	12,98	12,15	MW	17,50	11,98	10,98	MW	17,28	11,73	11,15	MW	16,15	11,32	11,13	MW	19,90	13,88	10,37
	SEM	4,52	3,77	3,48	SEM	5,18	3,43	3,39	SEM	4,89	3,55	2,50	SEM	4,93	4,03	4,44	SEM	4,84	3,73	2,54

50mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau /Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	20,05	18,91	14,94	MW	19,76	17,80	13,96	MW	23,69	17,94	13,77	MW	24,97	18,36	14,36	MW	19,77	18,00	11,15
	SEM	3,39	3,27	2,30	SEM	3,27	3,32	1,77	SEM	3,42	3,95	1,65	SEM	3,21	3,82	2,20	SEM	3,43	3,37	2,05
LNAME	MW	20,02	15,06	12,03	MW	25,71	19,34	16,11	MW	26,64	19,59	13,79	MW	24,19	18,84	15,77	MW	21,37	15,54	12,94
	SEM	3,06	3,32	2,20	SEM	4,14	3,90	2,24	SEM	3,95	4,01	2,39	SEM	3,85	3,97	2,47	SEM	4,00	3,83	2,69
Atropin	MW	16,43	12,42	10,75	MW	15,93	11,37	11,20	MW	16,92	11,53	10,67	MW	18,68	12,28	12,85	MW	17,40	12,40	10,37
	SEM	4,00	4,15	4,11	SEM	3,83	3,99	3,32	SEM	4,29	4,48	2,69	SEM	3,95	3,56	4,01	SEM	3,81	2,93	1,97

75mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau /Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	21,06	18,96	12,09	MW	25,93	16,86	10,10	MW	21,04	18,32	12,04	MW	21,56	17,36	10,80	MW	21,32	17,38	11,37
	SEM	4,58	3,29	2,92	SEM	4,31	3,83	3,11	SEM	4,08	3,40	2,27	SEM	4,66	3,61	2,77	SEM	4,87	3,61	3,12
LNAME	MW	22,94	17,90	13,37	MW	28,83	23,78	17,33	MW	26,64	24,12	14,66	MW	26,26	21,19	14,30	MW	19,88	16,56	13,97
	SEM	5,33	4,21	2,68	SEM	3,80	4,34	2,96	SEM	4,38	4,57	2,79	SEM	4,37	4,27	3,21	SEM	2,76	3,63	2,61
Atropin	MW	16,45	12,93	11,97	MW	15,85	12,25	13,28	MW	16,88	12,70	10,80	MW	14,87	12,40	11,30	MW	16,20	12,95	11,70
	SEM	4,23	3,61	3,39	SEM	3,22	3,60	3,50	SEM	3,94	4,00	3,13	SEM	3,73	3,19	2,78	SEM	4,06	3,14	3,41

100mN

	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau /Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D
Kontrolle	MW	21,82	18,09	14,58	MW	26,97	20,18	11,99	MW	27,32	21,58	12,84	MW	28,83	20,11	12,92	MW	19,89	14,64	12,57
	SEM	4,11	3,59	1,70	SEM	3,86	3,98	2,56	SEM	4,02	3,97	2,33	SEM	3,66	3,52	2,13	SEM	4,86	3,32	2,18
LNAME	MW	20,01	16,10	13,06	MW	24,31	21,92	11,62	MW	25,49	22,71	13,30	MW	30,17	22,80	13,63	MW	19,73	15,23	10,22
	SEM	3,98	4,02	2,72	SEM	3,75	4,20	2,56	SEM	3,15	4,19	2,92	SEM	4,29	4,48	2,24	SEM	4,14	3,76	1,79
Atropin	MW	13,17	9,38	10,38	MW	13,83	10,33	10,60	MW	13,88	11,12	10,25	MW	16,73	12,30	9,27	MW	14,63	11,57	7,75

		SEM	5,88	4,28	2,56	SEM	4,04	3,95	3,91	SEM	3,81	3,93	2,67	SEM	4,01	3,72	1,89	SEM	4,67	3,40	1,41
Tab. A 99		Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D7																			
10mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
K	MW	21,10	11,05	15,25	MW	30,03	28,63	15,10	MW	30,95	27,55	15,33	MW	31,80	25,80	16,13	MW	26,58	19,53	15,80	
	SEM	1,68	4,53	2,19	SEM	4,07	3,97	3,06	SEM	3,75	5,49	2,56	SEM	5,86	4,02	2,31	SEM	6,01	4,97	2,53	
3Br	MW	13,73	16,63	12,83	MW	20,55	25,43	12,00	MW	19,85	23,08	9,73	MW	18,23	20,75	11,28	MW	17,25	17,70	13,40	
	SEM	5,48	6,85	1,41	SEM	4,90	9,61	0,62	SEM	5,16	7,16	1,25	SEM	5,68	6,87	0,89	SEM	6,20	5,49	0,73	
25mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
K	MW	18,00	9,73	12,03	MW	24,48	18,58	14,35	MW	26,48	18,55	15,90	MW	27,63	21,48	15,30	MW	23,63	18,78	15,10	
	SEM	3,49	1,52	1,92	SEM	2,24	3,64	2,13	SEM	1,87	2,93	2,68	SEM	4,12	5,11	3,23	SEM	3,02	3,06	2,06	
3Br	MW	14,93	15,18	10,80	MW	20,33	21,25	9,43	MW	16,98	19,33	8,88	MW	17,30	19,58	12,10	MW	17,43	18,10	14,13	
	SEM	5,11	6,47	1,20	SEM	6,74	6,81	1,97	SEM	6,88	7,49	1,05	SEM	5,41	7,24	0,49	SEM	6,56	6,60	1,76	
50mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
K	MW	18,53	13,85	15,08	MW	27,58	21,13	14,98	MW	26,40	24,93	16,33	MW	30,83	26,98	15,70	MW	22,55	19,38	16,95	
	SEM	1,81	2,13	2,26	SEM	2,27	4,84	2,32	SEM	4,71	6,00	2,27	SEM	2,53	3,94	2,11	SEM	3,81	4,50	2,72	
3Br	MW	16,63	14,55	12,90	MW	18,43	20,23	10,68	MW	20,88	21,68	9,95	MW	20,33	21,28	9,13	MW	19,58	19,68	12,25	
	SEM	5,74	7,54	2,07	SEM	4,10	7,69	0,83	SEM	5,77	7,04	1,16	SEM	6,53	7,42	1,22	SEM	7,00	7,03	1,48	
75mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	
K	MW	21,10	11,05	15,25	MW	30,03	28,63	15,10	MW	30,95	27,55	15,33	MW	31,80	25,80	16,13	MW	26,58	19,53	15,80	
	SEM	1,68	4,53	2,19	SEM	4,07	3,97	3,06	SEM	3,75	5,49	2,56	SEM	5,86	4,02	2,31	SEM	6,01	4,97	2,53	
3Br	MW	13,73	16,63	12,83	MW	20,55	25,43	12,00	MW	19,85	23,08	9,73	MW	18,23	20,75	11,28	MW	17,25	17,70	13,40	
	SEM	5,48	6,85	1,41	SEM	4,90	9,61	0,62	SEM	5,16	7,16	1,25	SEM	5,68	6,87	0,89	SEM	6,20	5,49	0,73	
100mN																					
	Start	P	Z	D	Stimulus	P	Z	D	Max Amplitude	P	Z	D	Ende Plateau/Kontrolle	P	Z	D	Ende	P	Z	D	

K	MW	16,43	11,95	15,43	MW	27,95	25,25	15,33	MW	26,00	23,98	14,50	MW	30,08	23,88	15,58	MW	22,05	18,70	15,40
	SEM	1,88	1,46	3,31	SEM	3,76	5,10	2,54	SEM	2,11	4,51	2,25	SEM	5,03	6,37	2,41	SEM	6,09	4,34	2,04
3Br	MW	18,68	16,65	12,30	MW	19,68	24,73	10,40	MW	21,18	24,05	9,68	MW	19,83	21,05	10,15	MW	14,68	13,08	11,33
	SEM	3,68	4,48	1,76	SEM	4,90	8,42	1,40	SEM	7,03	8,86	1,51	SEM	6,38	7,02	1,58	SEM	5,77	5,42	1,91

Tab. A 100
Verlaufsdaten zu Versuchsreihe D8

6.3 Abkürzungen

3-Br-7Ni	3-Bromo-7-Nitroindazol
5-HT	Serotonin
ATP	Adenosintriphosphat
CaCl ₂	Kalziumchlorid
CALB	Calbindin
CGRP	Calcitonin gene related Peptide
ChAT	Cholin Acetyl Transferase
EFS	Elektrische Feld Stimulation
ENS	Enterisches Nervensystem
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GIT	Gastrointestinaltrakt
iA/sA	Initiale Antwort /späte Antwort
ICC	Interstitielle Zelle von Cajal
IPAN	Intrinsic, primary afferent neuron
IPSP	Inhibierendes postsynaptisches Potential
KCl	Kaliumchlorid
L-NAME	L-Nitro-Arginin-Methyl-Esther
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
mN	Milli-Newton
n=	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NaH ₂ PO ₄	Natriumdihydrogenphosphat
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NANC	„nicht adrenerg-nicht cholinerg“
NO	Stickoxid
NPY	Neuropeptid Y
p<= 0,05	Signifikanzangabe
PACAP	Pituitary adenylate cyclase activating peptide
PDE	Phosphodiesterase
SP	Substanz P
TTX	Tetrodotoxin
VIP	Vasoactives intestinales Polypeptid
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.4 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Schemann bedanken. Nicht nur für das interessante Thema, sondern auch für die Unterstützung an meiner Arbeit und vor Allem für die Geduld mit mir.

Des Weiteren danke ich Dr. Klaus Michel der immer ein offenes Ohr für meine Versuchsprobleme hatte und die Lösung des einen oder anderen Computerproblems.

Natürlich auch ein riesiges Dankeschön an meine (ex-)Kollegen und Mitstudierenden Eva, Sebastian, Jutta, Michal, Christa, Birgit, Marlene, Nadine, Sheila, Kerstin, Marlen, Thomas, Dagmar, Gemma, Li, und alle anderen.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie ganz herzlich für die Unterstützung und die Geduld bedanken, ohne die das „Projekt Promotion“ wohl gescheitert wäre.

6.5 Lebenslauf

Name: Michael Rohn
Geburtsdatum: 17.02.1975 in Hannover
Geburtsort: Hannover

Schulbildung	1987-1994	Besuch des Gymnasiums Langenhagen Abschluss: Abitur
Studium	1994-2000 2000-2001	Diplom Biologie an der Universität Hannover Diplomarbeit an der Tierärztlichen Hochschule Hannover bei Prof. Dr. M. Schemann Thema: „Nerval vermittelte Muskelkontraktionen im Gastrointestinalsystem des Meerschweinchens“ Fächer: Zoologie, Ökologie, Biophysik, Tierversuchskunde Abschluss: Diplom Biologe
Promotion	2001 bis 2008	Doktorarbeit an der Tierärztlichen Hochschule Hannover/ Technische Universität München bei Prof. Dr. M.Schemann Thema: „In-vitro Reflexe am isolierten Magen des Meerschweinchens“
Arbeitsanstellungen	07/2002-12/2003 + 01/2004-05/2004 03-04/2006 03-04/2007 01-05/2008 Ab 06/2008	Wissenschaftlicher Angestellter an der TUM Freising, Lehrstuhl f. Humanbiologie Wissenschaftlicher Angestellter an der TUM Freising, Lehrstuhl f. Humanbiologie Angestellter bei der Stadt Freising als Hilfskraft im Strassendienst Servicemitarbeiter bei AS Advanced Security Services, Flughafen München Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der TUM Freising, Institut für Humanbiologie