

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der  
Universität München**

**Vorstand: Prof. Dr. med. Burkhard Göke**

**Regulation der gastroduodenalen Motilität und Perzeption  
durch endogenes Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1):  
Wirkungen und cholinerge Interaktion.**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München.**

**vorgelegt von**

**Claudia Annegret Struckmeier geb. Craney**

**aus**

**Georgsmarienhütte**

**2004**



**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Burkhard Göke**

**Regulation der gastroduodenalen Motilität und Perzeption  
durch endogenes Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1):  
Wirkungen und cholinerge Interaktion.**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München.**

**vorgelegt von  
Claudia Annegret Struckmeier geb. Craney  
aus  
Georgsmarienhütte**

**2004**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. J. Schirra

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Landgraf  
Prof. Dr. L. Schaaf

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2004





## DANKSAGUNGEN

Herrn Priv. Doz. Dr. Jörg Schirra danke ich für die engagierte Begleitung bei der Planung, Durchführung, Interpretation und für die geduldige Korrektur der Arbeit. Mein Dank gilt Prof. Dr. Martin Katschinski, der die Arbeit zu jederzeit mit Interesse verfolgt und beratend zur Seite gestanden hat. Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Burkhard Göke, in dessen Klinischer Forschungsgruppe für Gastrointestinale Endokrinologie diese Arbeit möglich wurde. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Rudolf Arnold, der vorliegende Arbeit in seiner Abteilung ermöglicht hat. Mein besonderer Dank gilt Frau Michaela Junck und Frau Gabi Kraft, die mir bei der Betreuung der Probanden und in allen unerwarteten Situationen tatkräftig und sachkundig zur Seite standen. Ich danke Mathias Nicolaus für die gute und fruchtbare Zusammenarbeit, Uwe Wank für die sachkundige Unterstützung im Bereich der Physik und Gerätetechnik. Meinen Eltern danke ich für ihre moralische und finanzielle Unterstützung, sowie meinem Vater für die fleißige Korrekturarbeit. Ganz besonders danke ich meinem Ehemann Dr. Jens Struckmeier für seine mentale Unterstützung und für die Schaffung der nötigen Freiräume, sowohl zeitlich als auch bei der Wohnortswahl.



---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1	GLP-1(7-36)amid	13
1.1.1	Das Inkretinkonzept	13
1.1.2	Freisetzung von GLP-1 aus dem Intestinum	15
1.1.3	Wirkungen von GLP-1	16
1.1.4	GLP-1 und Diabetes	21
1.1.5	Der GLP-1 Rezeptor Antagonist Exendin(9-39)amid	22
1.2	Atropin	24
1.3	Motilität	25
1.3.1	Interdigestive Motilität: Migrating Motor Complex (MMC)	26
1.3.2	Postprandiale Motilität: Nahrungsaufnahme und Magenentleerung	29
1.3.3	Die neuroendokrine Regulation der gastralen Motilität	34
1.4	Gastrale Perzeption	36
<b>2</b>	<b>Ziele der Arbeit</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>41</b>
3.1	Probanden	41
3.2	Barostat	41
3.3	Antro-Pyloro-Duodenale Motilität	43
3.3.1	Messung der antro-duodenalen transmukosalen Potentialdifferenz (TMPD)	44

<b>3.4 Experimentelles Design .....</b>	<b>46</b>
3.4.1 Versuchsaufbau .....	46
3.4.2 Positionieren des Barostatballon.....	50
3.4.3 Minimaler Dehnungsdruck (MDP) .....	50
3.4.4 Messung von Fundustonus und isobare Distensionen .....	50
<b>3.5 Analyse der gastroduodenalen Motilität und Perzeption.....</b>	<b>54</b>
3.5.1 Fundustonus und Volumenkontraktionen .....	54
3.5.2 Proximal gastrale Compliance .....	55
3.5.3 Proximal gastrale Perzeption .....	56
3.5.4 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität.....	56
<b>3.6 Statistik .....</b>	<b>57</b>
<b><u>4 Ergebnisse .....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b>4.1 Fundusmotilität .....</b>	<b>59</b>
4.1.1 Fundustonus .....	59
4.1.2 Volumenkontraktionen des Fundus .....	64
4.1.3 Compliance des proximalen Magen.....	70
<b>4.2 Gastrale Perzeption isobarer Distensionen .....</b>	<b>76</b>
4.2.1 Interdigestiv .....	76
4.2.2 Postprandial.....	78
<b>4.3 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität .....</b>	<b>81</b>
4.3.1 Pylorustonus.....	81
4.3.2 Antrale Motilität.....	84
4.3.3 Duodenale Motilität .....	88
<b>4.4 Glykämie und Hormone .....</b>	<b>92</b>
4.4.1 Blutglukose .....	92
4.4.2 Insulin .....	96
4.4.3 C-Peptid .....	99
4.4.4 Glukagon.....	102
4.4.5 GLP-1 .....	105
4.4.6 Pankreatisches Polypeptid .....	108

<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>111</b>
5.1	Freisetzung von GLP-1.....	113
5.2	Wirkung von GLP-1 auf die Magenentleerung.....	116
5.3	Wirkung von GLP-1 auf die Glykämie und die endokrine Pankreasekretion .....	121
5.4	Motilität unter GLP-1: Einfluss der Glukosehomöostase und des cholinergen Nervensystem.....	125
5.5	Wirkung von GLP-1 auf die proximal gastrale Perzeption .....	131
5.6	Implikationen für einen therapeutischen Einsatz von GLP-1 .....	134
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>137</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>141</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>167</b>



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 GLP-1(7-36)amid

Es ist fast 20 Jahre her, dass GLP-1 erstmals in der cDNA eines Anglerfisches, als eine dem Glukagon ähnliche Sequenz, beschrieben wurde (Lund 1982). Beim Menschen wird GLP-1 in den L-Zellen der Dünndarmmukosa, den A-Zellen des endokrinen Pankreas und in einzelnen Neuronen des Hirnstammes exprimiert. Es bewirkt über verschiedene Mechanismen eine Reduktion des Blutglukosespiegels. GLP-1 ist bekannt als ein potentes glukoseabhängiges insulinotropes Hormon. Es hat außerdem einen wichtigen Einfluss auf die Magen-Darm-Motilität, auf den Plasmaglukagonspiegel und auf die Vermittlung des Sättigungsgefühls. Des weiteren wird, unabhängig von seiner Wirkung auf die Insulinausschüttung, eine Stimulation der Glukoseverwertung in peripheren Geweben diskutiert. Auf Grund dieser komplexen Wirkmechanismen wird zur Zeit untersucht, ob GLP-1 ein potentieller neuer Wirkstoff für die Therapie des Diabetes mellitus ist. Dies erklärt auch das stetig steigende wissenschaftliche Interesse an GLP-1.

### 1.1.1 Das Inkretinkonzept

Schon früh gab es die Vermutung, dass Hormone des Darmes die Glukoseverwertung im Blut beeinflussen könnten. Erstmals ist dies von Bayliss und Starling 1902 (Bayliss 1902) beschrieben worden, die das gastrointestinale Hormon „Sekretin“ entdeckten. Sie vermuteten, dass der Darm nach der Nahrungsaufnahme Signale aussendet, die auf das endogene Pankreas durch Abgabe von Hormonen in die Blutbahn wirken und die Verarbeitung von Kohlenhydraten beeinflussen könnten. Auch Moore und Kollegen spekulierten 1906 über die Existenz von im Dünndarm gebildeten Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen und versuchten, Patienten mit Diabetes mellitus durch Injektion von Darmextrakten zu behandeln. Ihre Versuche blieben jedoch erfolglos (Moore 1906). Am Hund konnten La Barre und seine Arbeitsgruppe

zwanzig Jahre später zeigen, dass die intravenöse Injektion von unverarbeitetem Sekretin über die Stimulation des endokrinen Pankreas eine Hypoglykämie auslöste. Sie vermuteten die Existenz zweier unterschiedlicher Wirksubstanzen in ihrem „Roh-Sekretin“. Zum einen erwarteten sie ein „Inkretin“, welches die endokrine / interne Pankreassekretion stimuliert, zum anderen ein auf das exokrine Pankreas (Enzyme werden in den Dünndarm abgegeben) wirkende „Exkretin“ (Zunz 1929; LaBarre 1930; LaBarre 1932). Zur gleichen Zeit wies Heller in Extrakten aus der Dünndarmschleimhaut von Rind und Kaninchen Substanzen nach, die erhöhte Blutzuckerspiegel zu senken vermochten. Er definierte sie als „Duodenin“ (Heller 1935).

Die Entwicklung von Radioimmunoassays in den sechziger Jahren durch Yalow und Berson zur Messung der Insulinspiegel im Blut erneuerte das Interesse an der Suche nach Inkretinhormonen (Yalow 1960). Es wurde gezeigt, dass die Wirkung der Blutglukose auf das Pankreas nicht die gesamte Insulinantwort erklärt (McIntyre 1964). Bei gleichen Blutglukosespiegeln führt die intravenöse Gabe von Glukose zu einer deutlich geringeren Insulinantwort als die orale Glukoseaufnahme (Elrick 1964; Perley 1967). Dieses Phänomen wurde „Inkretineffekt“ genannt. Unger und Eisentraut vermuteten schon damals, dass etwa die Hälfte der Insulinfreisetzung nach oraler Glucoseaufnahme über eine „entero-insulinäre Achse“ getriggert werde (Unger 1969). Später ließ sich dieser Inkretineffekt in weiteren Studien quantifizieren. Er liegt in Abhängigkeit von der Glukosemenge zwischen 25 und 60% der C-Peptidantwort nach Glukoseaufnahme (Nauck 1986a; Nauck 1986b; Tillil 1988).

Ein wesentlicher Durchbruch auf der Inkretinsuche war die Entdeckung des GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide oder auch als Glucose-dependent Insulin-releasing Polypeptide bezeichnet). Es ist ein Peptidhormon, welches in den K-Zellen der Duodenalschleimhaut gebildet wird und dessen ausgeprägte Insulin-freisetzende Wirkung in vitro und vivo nachgewiesen werden konnte (Brown 1969; Brown 1970; Brown 1971a; Brown 1971b). Es zeigte sich

allerdings, dass GIP nicht allein für den Inkretineffekt verantwortlich ist. So führte die in vivo-Immuneutralisation von GIP nach oraler Glukosebelastung lediglich zu einer 20-50%igen Reduktion des gesamten Inkretineffekts (Lauritsen 1980; Ebert 1982; Ebert 1983).

Lange blieb unklar, welches weitere Peptidhormon zum Inkretineffekt beiträgt. Der Nachweis der insulinotropen Wirkung von Glucagon-like Peptide 1(7-36)amid brachte den Durchbruch (Schmidt 1985; Mojsov 1987). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass GLP-1 zu einem großen Teil zum Inkretineffekt beiträgt (Goke 1988; Goke 1991; Fehmann 1992a; Orskov 1992). Beim gesunden Menschen ist die Interaktion von GIP und GLP-1 additiv (Nauck 1993; Elahi 1994; Schirra 1997b). Humane Studien legen nahe, dass durch diese beiden Peptidhormone der gesamte Inkretineffekt erklärbar ist (Nauck 1993).

### **1.1.2 Freisetzung von GLP-1 aus dem Intestinum**

Die Sequenz von GLP-1 ist im Proglukagon-Gen kodiert (Bell 1983). GLP-1 wird zunächst als ein Peptid aus 37 Aminosäuren gebildet, welches kaum eine biologische Aktivität besitzt. In einem weiteren Schritt werden die sechs N-terminalen Aminosäuren abgespalten, wobei das biologisch aktive GLP-1(7-37) entsteht. Zum Teil wird dann der C-terminale Rest amidiert (GLP-1(7-36)amid). Beide Peptide haben die gleiche biologische Aktivität und Halbwertszeit (Bell 1983; Orskov 1993).

Es wurde gezeigt, dass die orale Aufnahme von Glukose, Fett oder Aminosäuren, wie auch die Einnahme einer gemischten Mahlzeit, beim Menschen zu einer prompten Freisetzung von GLP-1 führt (Elliott 1993; Schirra 1997a). Die postprandiale GLP-1 Ausschüttung nach Glukoseingestion kann in zwei Phasen unterteilt werden:

1. Einem steilen Anstieg ca. 20 Minuten nach oraler Nahrungsaufnahme, der weitgehend dosisunabhängig ist.

2. Ein darauffolgendes Sekretionsplateau, welches abhängig von der Menge der zugeführten Glukose ist (Schirra 1996). Schirra et al zeigten weiterhin, dass die Freisetzung von GLP-1 von der exponentiellen Entleerung des Magens abhängt. Unterhalb einer Magenentleerungsgeschwindigkeit für Glukose von 1,4 kcal/min wurde keine messbare GLP-1-Freisetzung mehr beobachtet. Es existiert also ein Schwellenwert für den duodenalen Einstrom von Glukose, der die Freisetzung des Peptides determiniert (Schirra 1996).

Immer noch nicht geklärt ist, welche Mechanismen die Sekretion von GLP-1 initiieren. GLP-1 wird von den L-Zellen der Darmmukosa sezerniert. Die L-Zelle hat eine pyramidenartige Form, deren luminale Spitze mit Mikrovilli besetzt ist. Ihre Basis ist reich an endokrinen Granula (Larsson 1975; Eissele 1992). Dies lässt vermuten, dass diese Zellen auf Änderungen im Darmmilieu mit der Abgabe des Inhalts ihrer Granula in die Blutbahn reagieren können. Jedoch widerspricht die Verteilung der L-Zellen im Intestinaltrakt dieser Annahme, da L-Zellen zwar bereits im proximalen Jejunum nachweisbar sind, die höchste L-Zell-Dichte findet sich jedoch im distalen Darm, dem Ileum und Colon (Moody 1980; Bryant 1983; Sjolund 1983; Eissele 1992). Daher ist eine direkte Wirkung der Nahrungsbestandteile im Darmlumen auf die L-Zellen vor allem für die erste schnelle Phase des GLP-1-Anstieges unwahrscheinlich. Dies führte zu der Diskussion, die eine neuronale oder humorale Signalvermittlung vom oberen zum unteren Darmtrakt annimmt. Sicher ist, dass der direkte Kontakt luminaler Nährstoffe ein Reiz für die GLP-1-Freisetzung ist. Die Existenz eines putativen neuroendokrinen Signals zwischen proximalem und distalem Gastrointestinaltrakt für die Freisetzung des Peptidhormons wurde beim Menschen jedoch bislang nicht nachgewiesen.

### **1.1.3 Wirkungen von GLP-1**

#### **1.1.3.1 GLP-1-Rezeptor**

GLP-1 übt seine Wirkungen über den GLP-1 Rezeptor aus. Dieser Rezeptor wird beim Menschen auf dem Chromosom 6 exprimiert (Stoffel

1993). Der humane GLP-1 Rezeptor konnte in Zellkulturen kloniert und stabil exprimiert werden. Dies ermöglichte detaillierte Untersuchungen bezüglich seiner pharmakologischen Eigenschaften und spezifischer Ligand-Rezeptor-Interaktion (Dillon 1993; Thorens 1993; Van Eyll 1994). Der GLP-1 Rezeptor setzt sich aus 463 Aminosäuren zusammen und enthält sieben hydrophobe Regionen, die jeweils eine transmembranäre Domäne bilden. Er ist an G-Proteine gekoppelt.

Der GLP-1 Rezeptor von Mensch und Ratte hat eine Aminosäuresequenzhomologie von etwa 90%. Mittels Northern-Blot Analysen von Ratten-RNA konnte sowohl in den Pankreasinseln als auch in der Lunge eine starke Expression des GLP-1 Rezeptors nachgewiesen werden (Wheeler 1993). Innerhalb der Pankreasinsel der Ratte wurde der GLP-1 Rezeptor immunhistochemisch und durch Nachweis seiner m-RNA an der  $\beta$ -Zelle und der  $\delta$ -Zelle gefunden (Heller 1995; Heller 1997) und funktionell charakterisiert (Fehmann 1991; Gros 1993). Auch eine Subpopulation der Glukagon-produzierenden A-Zellen besitzt wahrscheinlich GLP-1 Rezeptoren (Heller 1997). Im Zentralnervensystem wurde in autoradiographischen Studien eine hohe Bindung radioaktiv markierten GLP-1 in verschiedenen Arealen gefunden, insbesondere dem subfornischen Organ, dem Hypothalamus, Thalamus, der inferioren Olive, der Area postrema und dem Nucleus tractus solitarii (Uttenthal 1992; Goke 1995a; b). In situ Hybridisierungen bestätigten die Verteilung der GLP-1 Rezeptoren im ZNS (Blazquez 1998).

Umstritten ist die Existenz von GLP-1 Rezeptoren in Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe, Organen, die für den Kohlenhydratstoffwechsel bedeutend sind. Northern Blot Analysen von RNA der Ratte zeigten nach langer Filmexposition putative Rezeptortranskripte in diesen Organen (Wheeler 1993). Mit sensitiveren Methoden wie RNase protection assay und RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) wurde die Rezeptor-mRNA in Pankreasinseln, Lunge, Gehirn, Magen, Herz und Niere, nicht jedoch in Leber, Fettgewebe und Skelettmuskulatur gefunden

(Wei 1994; Bullock 1996). Obwohl in den meisten Studien gezeigt werden konnte, dass in Fett-, Muskel- und Lebergewebe keine GLP-1 Rezeptoren exprimiert werden, konnte doch gezeigt werden, dass GLP-1 auch in diesen Geweben eine Wirkung auslöst. Eine mögliche Erklärung könnte ein noch unbekannter auf einem anderen Gen exprimierter GLP-1 Rezeptor oder eine andere Isoform des schon bekannten Rezeptors bieten.

Nach Bindung von GLP-1 an den Rezeptor wird das Peptid in die  $\beta$ -Zelle internalisiert (Goke 1989). GLP-1 aktiviert rezeptorvermittelt ein stimulatorisches GTP-bindendes Protein, welches die membrangebundene Adenylatcyclase aktiviert. Dies resultiert in einem Anstieg von intrazellulärem cAMP und einer Aktivierung der Proteinkinase A, welche Zielproteine phosphoryliert. Die Bindung von GLP-1 vermittelt eine Depolarisation der Zellmembran, gefolgt von einem Konzentrationsanstieg freien zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$  durch Stimulation (= Öffnung) spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{2+}$  Kanäle. Der Konzentrationsanstieg des freien zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$  hat die Stimulation der Insulinfreisetzung aus intrazellulären Vesikeln zur Folge. Der GLP-1 induzierte zytosolische  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg setzt erhöhte Glukosespiegel voraus (Cullinan 1994).

Über die unmittelbare Stimulation der Freisetzung präformierten Insulins hinaus, übt GLP-1 einen protrahierten Effekt auf die  $\beta$ -Zelle aus, der durch die Stimulation der Insulin-Biosynthese, als Folge einer cAMP-abhängigen Stimulation der Proinsulin-Gen-Transkription, erfolgt (Fehmann 1992b).

### **1.1.3.2 Glukosehomöostase und Nahrungsaufnahme**

Ein Zielorgan von GLP-1 ist das endokrine Pankreas. Dort übt GLP-1 einen glukoseabhängigen insulinotropen Effekt aus und hemmt die Glukagonausschüttung (Fehmann 1995a). Beim Menschen wurde gezeigt, dass die pankreatische A-Zelle unter einem tonisch inhibitorischen Einfluss durch GLP-1 steht. Dies gilt auch für den Fastenzustand. Während physiologischer Hyperglykämie stimulieren schon basale zirkulierende Konzentrationen von GLP-1 die Insulinausschüttung (Schirra 1998b). Sowohl in gesunden

Probanden als auch bei Patienten mit Diabetes Typ II reduziert GLP-1 die postprandialen Glukoseexkursionen. Dies geschieht durch das Zusammenspiel von verzögerter Magenentleerung, Stimulierung der Insulinausschüttung und Reduzierung der Glukagonfreisetzung (Schirra 1997a; Schirra 1998a). Darüber hinaus stellt GLP-1 die Fähigkeit der pankreatischen B-Zelle, schon geringe Änderungen der Blutglukosekonzentration wahrzunehmen und darauf adäquat zu reagieren, beim Diabetiker wieder her (Byrne 1998). Schließlich vermindert GLP-1 die Nahrungsaufnahme sowohl in gesunden Probanden, als auch in adipösen Patienten mit Diabetes Typ II (Gutzwiller 1999a; Gutzwiller 1999b). Es ist ein wichtiger Regulator für die Induktion der postprandialen Sättigung und des Appetites (Flint 1998; Gutzwiller 1999a; Naslund 1999; Toft-Nielsen 1999). Das Zusammenspiel aller dieser Effekte verbessert die Glukosetoleranz und bestärkt die Vermutung, dass GLP-1 ein therapeutisches Potential für die Behandlung des Diabetes Mellitus und der Glukoseintoleranz besitzt (Schirra 1998a; Holst 1999).

### ***1.1.3.3 Auswirkungen auf die Motilität und Perzeption des proximalen Gastrointestinaltrakt***

Wie bereits erwähnt, konnte gezeigt werden, dass synthetisches GLP-1 zu einer Verzögerung der Magenentleerung (Wettergren 1993; Schirra 1997a), zu einer Verstärkung des Sättigungsgefühls (Flint 1998; Gutzwiller 1999a; Naslund 1999; Toft-Nielsen 1999) und zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme (Gutzwiller 1999a; Gutzwiller 1999b) führt. Auf Grund dieser vielfältigen und weitreichenden Wirkungen von GLP-1, haben wir uns im Rahmen dieser Arbeit intensiver mit der Motilität und Perzeption des proximalen Magendarmtrakts als mögliche Vermittler dieser Wirkungen von GLP-1 beschäftigt.

Einer der Hauptmechanismen der Magenentleerung ist ein pulsatiler transpylorischer Fluss, der durch gastrale und fortgeleitete antro-pylorische Kontraktionen ausgelöst wird (Malbert 1994; Anvari 1995). Beim Menschen können antrale und vor allem antro-pyloro-duodenal fortgeleitete

Kontraktionen mit der Magenentleerungsrate von Flüssigkeiten (Camilleri 1985; Houghton 1988a; Schirra 1996) und fester Nahrung (Fraser 1993) korreliert werden. Vermindert wird die Nahrungsabgabe in das Duodenum durch einen Bremsmechanismus des Pylorus, der hierzu seine phasische und tonische Aktivität steigert (Heddle 1988b; Tougas 1992; Heddle 1993; Anvari 1995). So wurde gezeigt, dass synthetisches GLP-1 durch die Hemmung antraler Kontraktionen, die Reduktion transpylorisch fortgeleiteter Antrumwellen und durch die Stimulation phasischer und tonischer Pyloruskontraktionen die Kontraktilität des gastroduodenalen Übergangs spezifisch beeinflusst und dadurch die Magenentleerung hemmt (Schirra 2000b). Ein weiterer Mechanismus, der die Magenentleerung fördert, ist der Druckgradient zwischen Magen und Duodenum. Dieser Druckgradient wird durch eine Tonuszunahme im Magenfundus generiert. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass synthetisches GLP-1 zu einer dosisabhängigen Relaxation des Magenfundus führt, phasische Volumenkontraktionen reduziert und die Magencompliance erhöht (Schirra 2002). Diese Wirkungen von GLP-1 auf die gastroduodenale Motilität sind das motorische Korrelat einer Magenentleerungshemmung. Darüber hinaus erlaubt GLP-1 dem Magen mehr Volumen aufzunehmen, ohne die Wahrnehmung zu steigern. Daraus folgt, dass der Magen unter GLP-1 größere Volumina toleriert. Die Bedeutung dieses Mechanismus für die Sättigung ist noch nicht geklärt.

Während die Effekte des synthetischen, exogenen Peptids gut untersucht sind, kann die physiologische Rolle von GLP-1 in der Regulation gastrointestinaler Funktionen bislang nur vermutet werden. Es ist deshalb das Ziel der vorliegenden Arbeit, unter Einsatz eines spezifischen GLP-1-Antagonisten die physiologischen Wirkungen des endogenen Peptidhormons auf die gastrointestinale Motilität und die endokrine Pankreassekretion beim Menschen zu untersuchen.

### 1.1.4 GLP-1 und Diabetes

Die physiologischen Eigenschaften von GLP-1 machen es zu einem idealen Kandidaten in der Diabetestherapie. GLP-1 reduziert den Blutglukosespiegel über drei unterschiedliche Mechanismen: a) Es erhöht die Insulinsekretion, b) vermindert die Glukagonausschüttung und c) hemmt die Magenentleerung (Holst 1999). Es ist damit vielen zur Zeit verfügbaren Antidiabetika überlegen. Von großem Vorteil ist, dass GLP-1 die Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Glukosespiegel erhöht. So wird der Gefahr einer möglichen Hypoglykämie bei Überdosierung vermieden. Auch bleibt die insulinstimulierende Wirkung von GLP-1 beim Diabetiker (NIDDM = Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, auch als Altersdiabetes bezeichnet) noch nach mehreren Erkrankungsjahren erhalten (Perfetti 2000). Zusätzlich werden zur Zeit noch weitere neuere Forschungsergebnisse evaluiert. Sie weisen darauf hin, dass GLP-1 den Appetit und die Nahrungsaufnahme reduziert (Naslund 1999), und dass es die Wirkung von Insulin an dessen Zielzellen (Muskel, Fett und Leber) verstärkt (D'Alessio 1994). Dies erklärt das große Interesse an GLP-1, als ein mögliches neues Medikament in der Diabetestherapie. Ein Nachteil von GLP-1 ist seine kurze Halbwertszeit. Nach subkutaner Injektion sinkt die GLP-1-Konzentration schnell wieder auf Basalwerte ab (Ritzel 1995). Wird es jedoch kontinuierlich gegeben, normalisiert es bei Diabetikern (NIDDM) den Blutzuckerspiegel (Elahi 1994) und reduziert den Appetit (Toft-Nielsen 1999). Noch bedeutungsvoller ist wahrscheinlich, dass die postprandialen Glukoseexkursionen abgeschwächt werden (Rachman 1997). Dies alles geschieht ohne offensichtliche Nebenwirkungen (Toft-Nielsen 1999). Weitere Studien sind jedoch nötig, um Wirkungen und Nebenwirkungen von GLP-1 weiter zu definieren und um Möglichkeiten zu finden, seine Wirkdauer zu verlängern (Perfetti 2000).

### 1.1.5 Der GLP-1 Rezeptor Antagonist Exendin(9-39)amid

Es ist eine akzeptierte Praxis, die Wirkungen eines endogenen Hormons durch die Gabe seines spezifischen Antagonisten nachzuweisen, wodurch dessen physiologische Relevanz besser zu beurteilen ist als durch externe Applikation des Hormons, da diese mit vielen Fehlerquellen belastet ist. In unserer Studie benutzten wir Exendin(9-39)amid als Rezeptorantagonist von GLP-1.

Exendin(9-39)amid ist seit einigen Jahren als ein spezifischer und kompetitiver Antagonist von GLP-1 bekannt (Raufman 1992; Goke 1993; Rai 1993; Thorens 1993). Es handelt sich um ein Derivat des non-Mammalier Peptid Exendin-4. Exendin-4 ist ein aus dem Gift der Eidechse *Heloderma Suspectum* stammendes Peptid mit einer 53%igen Sequenzhomologie zu GLP-1(7-36)amid (Raufman 1992). Seine trunkierte Form Exendin(9-39)amid wirkt als spezifischer kompetitiver Rezeptorantagonist ohne jegliche agonistische Eigenschaften am GLP-1 Rezeptor. Exendin(9-39)amid wurde bereits in Human- und Tierexperimenten eingesetzt (Schirra 1998b; Edwards 1999).

In Tierexperimenten mit Ratten hat eine intracerebroventriculäre Injektion von Exendin(9-39)amid die Vermutung nahe gelegt, dass endogenes GLP-1 eine Rolle in der zentralen Regulation von Sättigung und auch der Wasser- und Salzhomöostase spielt (Tang-Christensen 1996; Turton 1996). Durch die intravenöse Applikation von Exendin(9-39)amid bei Ratten konnte demonstriert werden, dass endogenes GLP-1 ein wichtiger Verstärker der postprandialen Insulinausschüttung ist und damit in dieser Spezies als echtes Inkretinhormon wirkt (Kolligs 1995; Wang 1995). Auch beim Pavian führte die Antagonisierung von GLP-1 mit Exendin(9-39)amid zu einer beeinträchtigten Verwertung von intragastraler Glukose, was auch bei der Immunneutralisation von GLP-1 auftritt. Dies konnte teilweise auf eine reduzierte Insulinausschüttung während der frühen postprandialen Phase zurückgeführt werden (D'Alessio 1996).

Beim Menschen wurde gezeigt, dass Exendin(9-39)amid ein potenter Antagonist des GLP-1 Rezeptors ohne jegliche agonistische Eigenschaften ist. Es reduziert den Inkretineffekt und stimuliert die Glukagonfreisetzung (Schirra 1998b; Edwards 1999).

## 1.2 Atropin

Atropin ist das natürlich vorkommende Alkaloid des Nachtschattengewächs *Atropa Belladonna* (Tollkirsche). Es ist der Prototyp eines selektiven kompetitiven muskarinergen, cholinergen Rezeptorantagonisten. Atropin konkurriert mit Acetylcholin um die Rezeptorbindung, ohne jedoch zu einer Aktivierung des Rezeptors zu führen. Es bindet an den Rezeptor und verhindert so eine Bindung von Acetylcholin und damit die Aktivierung der Signaltransduktionsmechanismen. Wegen der großen Bedeutung der cholinergen Neurotransmission in der Regulation der gastrointestinalen Kontraktion und Propulsion kann der muskarinerge Rezeptorantagonist das Auftreten und die Amplitude von Kontraktionen stark reduzieren und damit die gastrointestinale Propulsion unterbinden (Borody 1985).

Muskarinerge Antagonisten können zwar durch die Verminderung der gastrointestinale Motilität medizinisch hilfreich sein, jedoch ist ihre Anwendung bei Patienten generell mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden. Zu diesen Nebenwirkungen zählen Mundtrockenheit, Harnverhalt, zirkulatorische Störungen und Obstipation. Deshalb ist es notwendig muskarinerge Nervenblockaden mit geringen Mengen von Atropin zu erreichen, um unspezifische zentrale oder zirkulatorische Nebenwirkungen zu vermeiden.

Desweiteren unterbindet Atropin die Wirkungen von Hormonen, deren Effekte zum Teil über eine Acetylcholinfreisetzung aus postganglionären cholinergen Neuronen vermittelt wird. Acetylcholin scheint der finale Mediator der exzitatorischen Effekte auf die antrale und pylorische Motilität in der postprandialen Phase zu sein (Katschinski 1996). Wir verwendeten Atropin in unserer Studie, um eine mögliche cholinerge Vermittlung der GLP-1 Wirkung auf die Magendarmmotilität zu untersuchen.

### **1.3 Motilität**

Die gastro-duodenale Motilität erfüllt vier wichtige Aufgaben bei der Verarbeitung und Aufnahme von Nahrung: Die postprandiale Akkomodation des proximalen Magens ermöglicht die Aufnahme großer Mengen an Nahrung, ohne ein unangenehmes Völlegefühl auszulösen. Des Weiteren wird die Nahrung zerkleinert und mit Verdauungssäften vermischt. Die Nahrung wird kontrolliert und bedarfsgerecht aus dem Magen in den Dünndarm entleert, so dass eine optimale Aufbereitung und Absorption der Nahrungsbestandteile im Darm gewährleistet ist. Schlussendlich bleibt durch die Motilität der orale Reflux von Duodenalsäften auf ein Minimum beschränkt.

Zwischen den Mahlzeiten (interdigestiv), nachdem sich der Magen entleert hat, sorgt die Magendarmmotilität durch regelmäßige Zyklen gesteigerter Aktivität für die Entleerung nicht verdaulicher Nahrungsbestandteile und für die Reduzierung der bakteriellen Besiedlung des Magen-Darm-Traktes (Vantrappen 1977).

Um all diese komplexen Aufgaben suffizient erfüllen zu können, existieren zwei verschiedene Aktivitätsmuster: Die interdigestive und postprandiale Motilität. An der Gestaltung dieser Aktivitätsmuster sind wiederum zwei unterschiedliche Motorregionen des oberen Gastrointestinaltraktes beteiligt: Der proximale Magen und die antro-pyloro-duodenale Motorregion im distalen Magen.

Noch vor wenigen Jahren glaubte man, dass der jeweiligen Motorregion eine eigene Aufgabe zuzuordnen sei (Minami 1984). Während der proximale Magen vorwiegend für die Aufnahme und Speicherung von Nahrung, sowie durch die Steigerung des intragastralen Drucks für die Entleerung von Flüssigkeiten zuständig sei, bestehe die Aufgabe des distalen Magens vor allem in der Zerkleinerung und Vermischung der Nahrung, der kontrollierten Nahrungsabgabe ins Duodenum und der Verhinderung eines duodenal-

gastrischen Refluxes (Kelly 1981). Jedoch erscheint es heute angemessener, das Zusammenspiel der beiden Motorregionen zu betrachten (Wingate 1994). Im Folgenden werden die interdigestive und postprandiale Motilität getrennt besprochen.

### **1.3.1 Interdigestive Motilität: Migrating Motor Complex (MMC)**

In der Nüchternperiode befindet sich der Magendarmtrakt nicht in einer Ruhephase, sondern durchläuft zyklische Aktivitätszustände. Die myoelektrische Komponente dieses Aktivitätsmusters wurde erstmals durch Szurszewski (Szurszewski 1969) beim Hund beschrieben. Seitdem ist dieses Phänomen und seine Motorkomponente bei vielen anderen Spezies einschließlich dem Menschen (Vantrappen 1977; Fleckenstein 1978) beschrieben und untersucht worden.

Dieser Komplex, der sogenannte Migrating-Motor-Complex, besteht aus drei zyklisch wiederkehrenden Phasen, die im gesamten Gastrointestinaltrakt vom unteren Ösophagussphinkter bis zum terminalen Ileum (Kellow 1986) angetroffen werden können. Es wechseln sich dabei Phasen relativer Ruhe mit Phasen kontraktiver Aktivität ab. Die Ruhephase wird als Phase I bezeichnet, in der fast keine Kontraktionen stattfinden und die mindestens 5 aber auch bis zu 60 Minuten andauern kann. Dieser Ruhephase schließt sich eine Phase zunehmender Motoraktivität an. Sie wird als Phase II bezeichnet. Sie teilt sich in eine Phase IIa mit sporadischen Kontraktionen im Antrum (<5 Kontraktionen/10 min) und im Duodenum (<5 K/min) und eine Phase IIb, die durch regelmäßige Kontraktionen über mindestens 2 Minuten mit einer Frequenz von > 5 K/min im Antrum und meist 6-9 K/min im Duodenum charakterisiert ist. Der Phase II folgt eine Periode mit maximaler kontraktiver Frequenz (~3/min im Antrum und ~11/min im Duodenum) (Quigley 1996), die als Phase III bezeichnet wird. In der Phase III des MMC wird jede Kontraktion nach distal fortgeleitet, so daß die Phase III als Aktivitätsfront mit maximaler Kontraktionsfrequenz vom proximalen Magen bis zum distalen Ileum

fortgeleitet wird. Der Phase III folgt immer eine Phase I, womit der Zyklus erneut beginnt.

In einigen Spezies sind die MMC-Zyklen von einer sehr regelmäßigen Periodik bestimmt (Kellow 1986). Dies trifft auf den Menschen jedoch nicht zu, bei dem eine große intra- und interindividuelle Varianz besteht. Die Zykluslänge variiert zwischen 113 und 230 Minuten (Dooley 1992). Es konnte gezeigt werden, dass der MMC beim Menschen von einer zirkadianen Rhythmik (Kumar 1986; Bortolotti 2000) bestimmt wird. Auch scheint es geschlechts- (Wilson 1994) und altersabhängige Unterschiede zu geben (Kellow 1986; Malagelada 1993).

Wegen seiner Fähigkeit Magen und Dünndarm komplett zu entleeren, wurde der MMC auch „interdigestive housekeeper“ des Gastrointestinaltraktes genannt (Szurszewski 1969; Code 1973). Die propulsiv fortgeleiteten interdigestiven Kontraktionen verschließen fast vollständig das Lumen des Magens. Da der Pylorus, ein Ringmuskel am Magenausgang, im Gegensatz zum postprandialen Zustand offen bleibt, werden im Magen verbliebene unverdauliche Nahrungsbestandteile, Zellreste und Bakterien aus dem Magen entfernt (Kelly 1981). Vantrappen konnte zeigen, dass das Fehlen einer Phase-III-Aktivität bei einigen Patienten mit einer übermäßigen bakteriellen Besiedlung assoziiert sein kann (Vantrappen 1977). Dies weist auf die physiologische Bedeutung dieses Komplexes hin.

Im folgenden wird die interdigestive Motilität für den proximalen und distalen Magenanteil getrennt besprochen.

### **1.3.1.1 Interdigestive Aktivität des proximalen Magen**

Im proximalen Magen gibt es zwei verschiedene Kontraktionstypen: Langsame, tonisch-anhaltende und schnellere phasische Kontraktionen. Die langsamen Kontraktionen führen zu Veränderungen des intragastrischen Druckes. Sie dauern 1-3 Minuten und haben Amplituden von 10-50 cm H<sub>2</sub>O.

Die schnellen phasischen Kontraktionen haben eine Amplitude von 5-15 cm H<sub>2</sub>O und dauern 10-15 Sekunden. Die phasischen Kontraktionen überlagern meist die Langsamen. Beide Kontraktionen können jedoch auch unabhängig voneinander auftreten (Kelly 1981).

Die Phase I im Fundus ist wie auch im restlichen Gastroduodenaltrakt durch ein Fehlen phasischer Kontraktionen gekennzeichnet, jedoch hält der proximale Magen eher einen mittleren Tonus bei, als komplett zu relaxieren (Azpiroz 1985). Die Phase III ist durch kraftvolle Kontraktionen über etwa 20 Minuten gekennzeichnet, die das Magenumen fast vollständig verschließen.

### ***1.3.1.2 Distaler Magen und antro-pyloro-duodenale Motorregion***

Die elektrischen und mechanischen Aktivitäten des distalen Magen unterscheiden sich grundlegend von denen des proximalen Magens. Im distalen Magen gibt es langsame Fluktuationen von elektrischer Aktivität, die auch als langsame Wellen oder Schrittmacherpotentiale bezeichnet werden. Diese Schrittmacherpotentiale gehen von der Schrittmacherregion des Magens aus, die sich in den glatten Muskelzellen des oberen Magenkörpers, an der großen Krümmung befindet. Diese Schrittmacherpotentiale legen die maximale Frequenz der Kontraktionen im distalen Magen (Phase III, max. 3/min) fest, da sich Kontraktionen nur auf der Grundlage einer dieser langsamen Wellen entwickeln können. Jedoch wird nicht auf Grundlage jeder Welle eine mechanische Kontraktion ausgelöst; lediglich in der Phase III wird die maximale Kontraktionsfrequenz erreicht (Minami 1984). Zur Auslösung einer Kontraktion ist ein Aktionspotential nötig, welches der eigentliche Initiator der Kontraktion ist.

Die myoelektrische Kontrolle des Duodenum gleicht dem des distalen Magens. Die langsamen Wellen haben jedoch eine höhere Frequenz (12/min). Das Duodenum besitzt ein eigenes Schrittmacherzentrum, welches sich im oberen Duodenum befindet. Der Pylorus bildet dabei eine Barriere für die

Weiterleitung der langsamen Wellen (Malagelada 1993). Trotz der unterschiedlichen Schrittmacherzentren, die miteinander nicht verbunden sind, konnten myoelektrische Aufzeichnungen zeigen, dass eine antro-pyloro-duodenale Koordination besteht. Diese Koordination ist von einem intakten intrinsischen Nervensystem abhängig (Richter 1988).

Während der Nüchternperiode funktionieren Antrum, Duodenum und Pylorus überwiegend als eine Einheit. Ihre Motilität besteht meist aus koordinierten und zum größten Teil auch weitergeleiteten Kontraktionen (Houghton 1988b). Unterschiede ergeben sich vor allem in der regionalen Verteilung der drei verschiedenen Phasen des MMC. Phase I dominiert im Antrum mit einem Gesamtanteil von  $55 \pm 23\%$  aller MMC. Im Duodenum überwiegt die Phase II. 71% der Phase III Ereignisse beginnen im Antrum, 18% im proximalen Duodenum (Dooley 1992). Ein interessantes Phänomen der Motilität des Pylorus sind isolierten pylorischen Druckwellen (isolated pyloric pressure Waves = IPPW). Dies sind Druckwellen im Pylorus, die nicht von Kontraktionen in den angrenzenden Darmbereichen begleitet werden. Houghton et al konnten diese IPPWs erstmals 1988 während der Nüchternperiode aufzeichnen. Sie begannen entweder kurz vor oder kurz nach einer Phase III und waren durch regelmäßige phasische Kontraktionen mit einer Frequenz von 3/min gekennzeichnet und dauerten 10-30 Minuten an (Houghton 1988b). Ihre physiologische Bedeutung in der interdigestiven Phase ist noch nicht geklärt.

### **1.3.2 Postprandiale Motilität: Nahrungsaufnahme und Magenentleerung**

Durch die Nahrungsaufnahme wird das zyklische Muster des MMC unterbrochen und durch eine irreguläre Kontraktilität abgelöst. Dieser Zustand kann in Abhängigkeit von der aufgenommenen Nahrungsmenge 2,5 bis 8 Stunden andauern, bevor er wieder durch den MMC ersetzt wird. Während die Entleerung des Magens von Flüssigkeiten recht frühzeitig beginnt und einem exponentiellen Muster entspricht, ist die Entleerung von festen

Nahrungsbestandteilen durch eine frühpostprandiale Lag-Periode gekennzeichnet, in der keine festen Nahrungsbestandteile den Magen verlassen. Setzt die Magenentleerung ein, folgt sie einem linearen Muster. An der Magenentleerung sind beide Motorregionen beteiligt. In den folgenden Abschnitten werden wir, wie schon interdigestiv, erst den proximalen und dann den distalen Magen besprechen.

### **1.3.2.1 Wirkmechanismen des proximalen Magens: Nahrungsaufnahme und Entleerung**

Die Hauptaufgaben des proximalen Magens sind die Nahrungsaufnahme, die Nahrungsspeicherung, sowie die Magenentleerung. Die Motoraktivität des proximalen Magens kann daher in zwei verschiedene Phasen unterteilt werden. Die erste Phase besteht in einer Fundusrelaxation, die hauptsächlich für die Nahrungsaufnahme und Reservoirfunktion des Magens von Bedeutung ist. Die zweite Phase besteht aus einer längeren Periode mit zunehmender tonischer Kontraktion, die für den gastroduodenalen Druckgradienten, die Kompression und den Transport der Nahrung, sowie für die intragastrale Umverteilung zuständig ist (Richter 1988).

Der Phase der Relaxation liegen zwei unterschiedliche Reflexe zugrunde. Bereits durch den Schluckvorgang relaxiert der proximale Magen. Es handelt sich dabei um einen vagal gesteuerten Reflex (Abrahamsson 1973), der erstmals von Cannon und Lieb 1911 beschrieben wurde (Cannon 1911). Sie nannten ihn „Receptive Relaxation“ (receptive = aufnahmefähig, empfänglich), weil er den Magen darauf vorbereitet, eine geschluckte Nahrungsmenge (Bolus) vom Ösophagus aufzunehmen. Darauf folgt der zweite relaxierende Reflex, die adaptative Akkomodation. Auch diese ist durch den Vagus vermittelt und ermöglicht es dem Magen, größere Volumina ohne ausgeprägte Drucksteigerung aufzunehmen (Richter 1988).

Mit Beginn der zweiten Phase kontrahiert sich der Magen zunehmend, bis am Ende der postprandialen Phase wieder der Ruhetonus des Magen erreicht

wird. Durch die Zunahme des Magentonus wird die Kapazität des Magens graduell reduziert und Flüssigkeiten aus dem Magen entleert. Feste Nahrungsbestandteile gelangen so in das Antrum, wo sie weiter verarbeitet werden.

Lange glaubte man, dass für die Entleerung von Flüssigkeiten allein der Tonus des proximalen Magens ausschlaggebend sei. Moragas et al (Moragas 1993) konnten jedoch mit Hilfe eines elektronischen Barostaten (3.2) zeigen, dass eine intragastrale Drucksteigerung zwar eine symptomatische Perzeption auslöste, die Magenentleerung jedoch unbeeinträchtigt liess. Heute wird allgemein davon ausgegangen, dass die Magenentleerung sowohl von festen als auch flüssigen Bestandteilen durch mehrere additive Mechanismen bestimmt wird, bei denen der Magentonus für einen Entleerungsdruck sorgt, der die eigentliche Magenentleerung moduliert, im Zusammenspiel mit anderen fördernden und hemmenden Mechanismen, wie die gesteigerte Kontraktionsfrequenz des Antrum und dem gesteigerten Pylorustonius (Heading 1994).

### ***1.3.2.2 Wirkmechanismen des distalen Magens und Duodenums: Verarbeitung und Entleerung von flüssiger und fester Nahrung***

Die Aufgaben des distalen Magens bei der Magenentleerung beinhalten die Zerkleinerung der Nahrung und deren Vermischung mit den Verdauungssäften, als auch deren Filterung und kontrollierte Abgabe ins Duodenum. Während die Entleerung von Flüssigkeiten recht frühzeitig beginnt, ist die Entleerung von festen Nahrungsbestandteilen durch eine Lag-Periode gekennzeichnet, in der keine festen Bestandteile den Magen verlassen. Die Geschwindigkeit und das Muster der Magenentleerung wird von vielen Faktoren, wie dem Volumen, dem Kaloriengehalt, der Viskosität, der Dichte und der Partikelgröße des Mageninhalts moduliert (Horowitz 1994).

Bei der Zerkleinerung, Vermischung und Filterung der Nahrung sind primär das Antrum und der Pylorus beteiligt. Hochamplitudige koordinierte

Wellen beginnen im proximalen Antrum und werden bis zum Pylorus fortgeleitet. Wenn diese Wellen das mittlere Antrum erreichen, ist der Pylorus offen und das Duodenum erschlafft, so dass für Flüssigkeiten und in ihnen gelöste Substanzen ein transpylorischer Fluss möglich ist. Wenn diese peristaltische Welle das distale Antrum erreicht, verschließt sich der Pylorus, was zu einem Mahlen aller Partikel führt, die für eine Passage des Pylorus zu groß sind. Der Verschluss des Pylorus bewirkt, dass die Partikel ins Antrum zurückgeschleudert werden, was zu einer weiteren Zerkleinerung der Nahrung beiträgt (Quigley 1996). Dieser Vorgang wiederholt sich, bis die Partikel klein genug sind, um durch den Pylorus zu entweichen. Meyer et al haben festgestellt, dass der Durchmesser der Partikel, die den Magen verlassen, kleiner als 1mm ist (Meyer 1981).

Die Motilität der antro-pyloro-duodenalen Region, die die Magenentleerung direkt beeinflusst, ändert sich deutlich in der postprandialen Phase. Houghton et al zeigten 1988, dass das Muster der Magenentleerung direkt mit der antro-pyloro-duodenalen Motilität korreliert werden kann (Houghton 1988a). Die flüssige Mahlzeitkomponente verließ den Magen rasch in exponentieller Weise. Die feste Komponente blieb im Fundus bis 80% der Flüssigkeit den Magen verlassen hatte, um dann in einem linearen Muster entleert zu werden. Der Beginn der Magenentleerung von festen Nahrungsbestandteilen war begleitet von einer Zunahme der antralen Kontraktilität. Die Magenentleerungsgeschwindigkeit (Dauer der Lag-Periode) korrelierte dabei mit der antralen Kontraktionsfrequenz, insbesondere aber auch mit der Frequenz antro-duodenal koordinierter Kontraktionen (Houghton 1988a). Die Zugabe von Dextrose zur flüssigen Komponente resultierte in einer Verlängerung der Halbwertszeit für die Entleerung von Flüssigkeiten von 8 auf 40 min und verlängerte die Lag-Periode auch der festen Nahrung von 40 auf 87 Minuten. Dies war begleitet von einer deutlichen Steigerung isolierter pylorischer Kontraktionen (IPPWs). Daraus folgt, dass (a) der Beginn der Magenentleerung der festen Nahrung von der Entleerungsrate der Flüssigkeit

abhängt, (b) es eine enge Beziehung zwischen der Entleerungsrate fester Bestandteile und antralen Kontraktionen gibt und (c) IPPWs eventuell eine Rolle bei der Verzögerung der Entleerung der flüssigen Komponente spielen und so auch den Beginn der Magenentleerung der festen Komponente beeinflussen können (Houghton 1988a).

Die Motilität des Pylorus besteht aus zwei Komponenten, der tonischen Kontraktion und den isolierten pylorischen Kontraktionen (IPPW). Die IPPW's sind nach der Einnahme einer nährstoffreichen Nahrung oder auch bei duodenaler Perfusion mit einer Lipidlösung zu beobachten. Sie sind gekennzeichnet durch pylorische Kontraktionen mit einer Frequenz von bis zu 3 pro Minute, bei gleichzeitiger antraler und duodenaler Hemmung. Die Interaktion von Lipid, Aminosäuren oder hyperosmolaren Lösungen mit duodenalen Rezeptoren induziert IPPW's bzw. hemmt eine antro-duodenale Koordination (Hedde 1988a). IPPW's verlangsamen die Magenentleerung durch einen intermittierenden Verschluss des Pylorus.

Der transpylorische Fluss wird entscheidend von der tonischen Aktivität des Pylorus bestimmt. Beim Menschen können antrale und vor allem antro-pyloro-duodenal fortgeleitete Kontraktionen mit der Magenentleerungsrate von Flüssigkeiten (Camilleri 1985; Houghton 1988a; Schirra 1996) und fester Nahrung (Fraser 1993) korreliert werden. Vermindert wird die Nahrungsabgabe in das Duodenum durch einen Bremsmechanismus des Pylorus, der hierzu seine phasische und tonische Aktivität steigert (Hedde 1988b; Tougas 1992; Hedde 1993; Anvari 1995). Der Pylorus ist damit eine wesentliche Determinante des transpylorischen Flusses und damit der Magenentleerung.

Letztendlich ist die Magenentleerung abhängig von dem Zusammenspiel der propulsiven Kraft der tonischen und phasischen Kontraktionen des proximalen Magens und den fördernden Wirkungen der antralen und fortgeleiteten Kontraktionen sowie dem durch den Pylorus generierten Widerstand (Heading 1994).

### **1.3.3 Die neuroendokrine Regulation der gastralen Motilität**

Die Magenentleerung wird kontrolliert durch die Motilität der antro-pyloro-duodenalen Region und den Tonus des proximalen Magens. Der cholinerge Input und Stickstoffmonoxid (NO), letzteres generiert durch die neuronale NO-Synthase, sind bedeutende neuronale Regulatoren der gastroduodenalen Motilität, die sowohl über die extrinsische vagale Innervation als auch innerhalb des enterischen Nervensystems agieren. Allgemein wirkt Acetylcholin als Stimulator, NO hingegen übt überwiegend einen hemmenden Effekt auf die intestinale Motilität aus. So konnte gezeigt werden, dass NO als Neurotransmitter die vagal vermittelte rezeptive Relaxation des Magenfundus und auch die adaptative Relaxation des isolierten Magens vermittelt (Desai 1991a; Desai 1991b; Meulemans 1995). Eigene humanphysiologische Studien zeigten, dass die postprandiale Fundusrelaxation beim Menschen eine Resultante eines stimulatorischen cholinergen Inputs (Kontraktion) einerseits und eines inhibitorischen, NO-vermittelten Inputs (Relaxation) andererseits ist. Der Pylorustonius steht unter exzitatorischer Kontrolle des vagal-cholinergen Nervensystems, wohingegen NO einen relaxatorischen Einfluss auf den Schließmuskel zu haben scheint (Orihata 1996; Anvari 1998a).

Postprandial freigesetzte gastrointestinale Hormone modulieren die gastroduodenale Motilität. Ein diesbezüglich bedeutendes Hormon ist Cholecystokinin (CCK), postprandial freigesetzt aus endokrinen Zellen des Duodenums. Unter Verwendung spezifischer CCK-Antagonisten konnte gezeigt werden, dass postprandial freigesetztes endogenes CCK den Magenfundus relaxiert (Feinle 1996), die antrale Kontraktilität hemmt und den Pylorus stimuliert (Katschinski 1996). Für weitere intestinale Peptidhormone wie Gastrin, Glukagon, Sekretin und GIP wurde eine inhibitorische Wirkung nur in supraphysiologischen Dosen des jeweiligen synthetischen Peptids gezeigt.

Zusammengefasst steht die gastrale Motilität überwiegend unter einer neuronalen Kontrolle, wobei aber postprandiale gastrointestinale Hormone Einfluss zu haben scheinen. Gerade diese modulatorischen Eigenschaften sind aber klinisch-pharmakologisch interessant, da die Gastroparese (Magenentleerungsstörung) eine klinisch relevante, aber schwierig zu therapierende Funktionsstörung darstellt. Es gibt nur wenige Medikamente (Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin), die die Magenentleerung bei Gastroparese verbessern, aber keines der Medikamente zeigt Langzeiteffekte.

GLP-1 ist ein Darmhormon, das - exogen gegeben - in postprandial physiologischen Plasmaspiegeln die Magenentleerung hemmt, dabei den Fundus relaxiert, den Pylorus stimuliert und die antrale und duodenale Kontraktilität hemmt (Schirra 2000b; Schirra 2002). Da synthetisches GLP-1 dosisabhängig die Freisetzung von pankreatischem Polypeptid (PP), einem hormonalen Marker des cholinergen Input, hemmt und keine GLP-1-Rezeptoren an der gastroduodenalen Muskulatur existieren, wird vermutet, dass eine Hemmung des exzitatorischen cholinergen Inputs die Wirkungen von GLP-1 auf die Motilität vermittelt. Die physiologischen Effekte des endogen freigesetzten GLP-1 sind unbekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, diese unter Verwendung des spezifischen GLP-1-Antagonisten Exendin(9-39)amid zu untersuchen. Eine mögliche Interaktion mit dem vagal-cholinergen Input untersuchten wir durch Kombination des GLP-1-Antagonisten mit Atropin.

## **1.4 Gastrale Perzeption**

Auch wenn viele physiologische Stimuli im gesunden Gastrointestinaltrakt meist nicht mit einer bewussten Wahrnehmung verbunden sind, so gehen doch viele Symptome von Patienten mit einer Störung der Perzeption, nicht aber der Motilität einher. Die funktionelle Dyspepsie ist eine der häufigsten funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen in westlichen Ländern. Sie ist charakterisiert durch Symptome wie postprandiales Völlegefühl, Blähung, epigastrischer Schmerz, frühe Sättigung, Aufstoßen und postprandiale Übelkeit mit oder ohne Erbrechen (Stanghellini 1996; Whitehead 1998). Es wird angenommen, dass etwa 50% der Patienten mit Dyspepsie keine organische Erkrankung haben (Knill-Jones 1991). Der Ausschluss einer organischen Erkrankung führt zur Diagnose der funktionellen Dyspepsie.

Die Pathophysiologie der funktionellen Dyspepsie ist bislang nur unzureichend geklärt. Dyspeptische Symptome können als Folge einer Magenentleerungsstörung (Camilleri 1986; Stanghellini 1996), einer viszeralen Hypersensitivität (Bradette 1991; Troncon 1995), einer gestörten postprandialen Akkomodation des Magenfundus und/oder einer Infektion mit *Helicobacter Pylori* (Mearin 1991) auftreten.

Die gastrale Akkomodation ist bei ungefähr 40% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie (Tack 1998) und der Mehrzahl der Patienten mit Diabetes mellitus gestört. Eine unzureichende Akkomodation kann für bestimmte Symptome der Erkrankung verantwortlich sein: frühe Sättigung, Blähung und postprandiales Völlegefühl.

Heutzutage wird die Barostat-Technik zur Messung der gastralen Akkomodation und der viszeralen Sensitivität eingesetzt (Whitehead 1997): Unter schrittweiser isobarer Distension des Magenfundus wird die Perzeption der Dehnungsreize anhand einer Skala gemessen (Druck bei erster

Wahrnehmung, Perzeptionsscores bei unterschiedlichen Drücken, maximal tolerierter Druck).

Zusätzlich zu einer gestörten Akkomodation, spielt eine Störung der viszeralen mechanosensorischen Funktion, gemessen durch die Barostat-Technik, eine Rolle, in der Entwicklung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen (Lemann 1991). So wurde eine Hypersensitivität gegenüber gastralen Dehnungsreizen bei 45% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie gefunden (Coffin 1994; Holtmann 2000; Tack 2001). Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass gastrale „serielle“ Spannungsrezeptoren die Sensitivität gegenüber gastraler Distension vermitteln (Azpiroz 1998). Diese Mechanorezeptoren sind während der Muskelrelaxation inaktiviert. Deshalb könnte eine Relaxation des Magens dyspeptische Symptome vor allem bei Patienten mit Akkomodationsstörungen bessern. Eine pharmakologische Steigerung der Fundusrelaxation wurde deshalb auch als therapeutisches Konzept bei der Funktionellen Dyspepsie propagiert.

Umgekehrt bewirkt eine pharmakologische Relaxation des Magens bei Gesunden, z.B. durch Glukagon (Notivol 1995) oder Atropin (Schirra 2000a), eine Zunahme der proximal gastralen Sensibilität gegenüber Dehnungsreizen. Hier wird eine Aktivierung epigastraler, „parallel geschalteter“ Spannungsrezeptoren vermutet. Viszerale sensorische Reize aus dem Magen werden über vagale und spinale Afferenzen ins ZNS geleitet. Deren Rolle bei der Entwicklung dyspeptischer Symptome ist bisher weitgehend unbekannt.

Untersuchungen mit synthetischem GLP-1 haben gezeigt, dass GLP-1 im Nüchternzustand zu einer deutlichen Relaxation des Magenfundus führt, ohne die Perzeption von isobaren Dehnungsreizen zu ändern (Schirra 2002). Da GLP-1 somit zu einer Toleranz höherer intragastraler Volumina führt, vermuten wir, dass eine antinozizeptive Wirkung von GLP-1, vermittelt über eine zentralnervöse Wirkung oder Effekte auf gastrale Afferenzen, durch die ausgeprägte Relaxation des Magens, die eigentlich eine Zunahme der

Perzeption von Dehnungsreizen vermuten ließe (oben), maskiert wurde. Tatsächlich existieren Hinweise für eine Existenz von GLP-1-Rezeptoren an vagalen Afferenzen (Imeryuz 1997). Deshalb war es ein Ziel der vorliegenden Arbeit, den Effekt von endogenem GLP-1 auf die gastrale Perzeption von Dehnungsreizen unter Verwendung des GLP-1-Antagonisten Exendin(9-39)amid zu untersuchen.

## 2 ZIELE DER ARBEIT

Das medizinische Interesse am Hormon GLP-1 ist seit seiner Entdeckung stetig gestiegen und viele Untersuchungen vermuten ein großes Potential dieses Peptids als neues Medikament in der Diabetestherapie. Seine blutzuckersenkende Wirkung beruht nicht allein auf einer Veränderung der Insulin- und Glukagonplasmaspiegel, sondern auch auf einer Verzögerung der Magenentleerung. Die bisherigen Studien untersuchten allein die Auswirkungen von synthetischem GLP-1. Um die physiologische Rolle dieses Peptids besser beurteilen zu können, ist es von besonderem Interesse, die Wirkungen des vom Körper freigesetzten endogenen GLP-1 zu verstehen. Bisherige Studien mit synthetischem GLP-1 lassen vermuten, dass dieses Peptid eine bedeutende Rolle in der Regulation postprandialer gastrointestinaler Funktionen spielt.

Mit Exendin(9-39)amid steht erstmals ein beim Menschen einsetzbarer, spezifischer GLP-1-Antagonist zur Verfügung (Schirra 1998b; Edwards 1999). Der Einfluss von endogenem GLP-1 auf die gastro-duodenale Motilität und die endokrine Pankreassekretion ist unbekannt. Neuere Studien lassen vermuten, dass GLP-1 die Wahrnehmung von Sättigung und Appetit verändert und die Sensibilität des proximalen Magens reduziert. Daher untersuchen wir unter Verwendung von Exendin(9-39)amid Wirkungen von endogenem GLP-1 auf die gastro-duodenale Motilität, die endokrine Pankreassekretion und die Perzeption des Magenfundus. Da die Wirkmechanismen von GLP-1 auf die Motilität bisher unbekannt sind, GLP-1-Rezeptoren an der glatten Muskulatur nicht existieren, untersuchen wir eine mögliche cholinerge Vermittlung der Effekte durch Kombination von Exendin(9-39)amid mit Atropin.

Daher sind die Ziele dieser Arbeit:

Den Einfluss von endogenem GLP-1 auf die proximal-gastrale und antropyloro-duodenale Motilität im Nüchternzustand (interdigestiv) und postprandial unter Verwendung des spezifischen GLP-1-Antagonisten Exendin(9-39)amid zu untersuchen. Da davon auszugehen ist, dass der GLP-1-Antagonist die Magenentleerung und somit den neurohumoralen duodeno-gastralen Feedback verändert, erzeugten wir den postprandialen Zustand durch direkte duodenale Perfusion einer gemischten Mahlzeit, die die exponentielle Kinetik der gastralen Entleerung einer Mahlzeit genau imitiert.

Die Wirkung von endogenem GLP-1 auf die Compliance und die Perzeption des proximalen Magens unter Verwendung des spezifischen GLP-1-Antagonisten Exendin(9-39)amid.

Die Wirkungen des cholinergen Nervensystems auf gastro-duodenale Motilität und proximal gastrale Perzeption unter Verwendung des cholinergen Antagonisten Atropin.

Die Rolle des cholinerge Nervensystem in der Vermittlung der durch endogenes GLP-1 ausgelösten Effekte.

## **3 MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 Probanden**

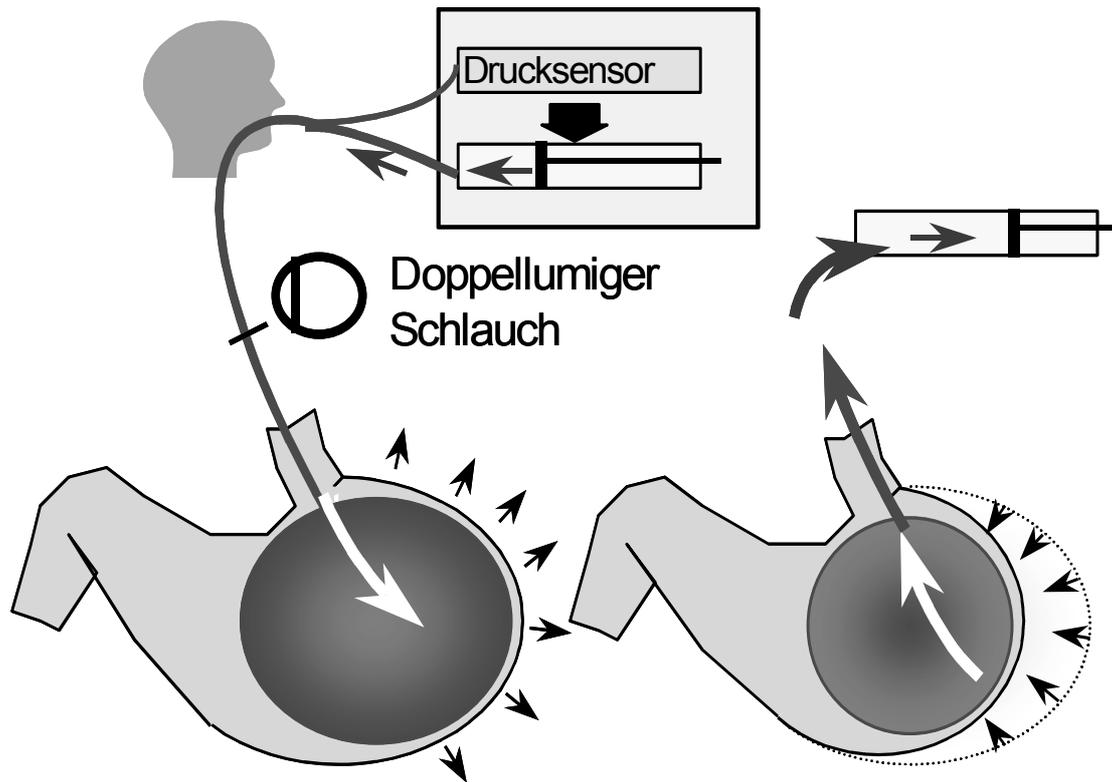
An der Studie nahmen neun gesunde männliche Probanden im Alter von 22 bis 36 Jahren teil. Keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Studie Medikamente ein, litt an gastrointestinalen Symptomen oder anderen systemischen Erkrankungen. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Philipps Universität Marburg geprüft und genehmigt, und alle Probanden erteilten nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

### **3.2 Barostat**

Ein elektronischer Barostat (Distender Series II, G&J Electronics, Toronto, Kanada, Abbildung 3.1) wurde verwendet, um die Volumenänderungen des proximalen Magens bei konstantem Druck aufzuzeichnen und um isobare Distensionen (Dehnungen des Magens mit einem konstanten Druck) durchzuführen. Ein Ballon aus Polyethylen mit einer maximalen Kapazität von 1000 ml wurde am Ende einer doppelumigen Sonde (innerer Durchmesser 4 mm, äußerer Durchmesser 5 mm) fixiert. Der Ballon hatte in Bezug auf die in dieser Studie beobachteten Volumina eine unendliche Compliance.

Der Barostat hat die Fähigkeit einen bestimmten Druck im Magenballon über einen elektronischen Rückkopplungsmechanismus mit Hilfe von Volumenänderungen konstant zu halten. Dies wurde genutzt, um erstens die Eigenbewegungen der Magenwand zu messen, und zweitens, um druckkontrollierte Magendistensionen durchzuführen. Kontrolliert und gesteuert wurde der Barostat durch eine Computersoftware, die auch Druck- und Volumenkurven aufzeichnete (Protokoll Plus, G&J Electronics, Toronto, Kanada).

## Elektronischer Barostat



### Abbildung 3.1 Schematische Darstellung der Funktion des Barostaten.

Beim Barostaten handelt es sich um eine Pumpe, die mit einem Drucksensor rückgekoppelt ist. Der Barostat wird mit einem Polyethylenballon verbunden, der im Magen plziert wird. Der Barostat hat die Fähigkeit, einen bestimmten Druck im Magenballon über einen elektronischen Rückkopplungsmechanismus mit Hilfe von Volumenänderungen konstant zu halten. Dies wurde genutzt, um erstens die Eigenbewegungen der Magenwand zu messen, und zweitens, um druckkontrollierte Magendistensionen durchzuführen.

### **3.3 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität**

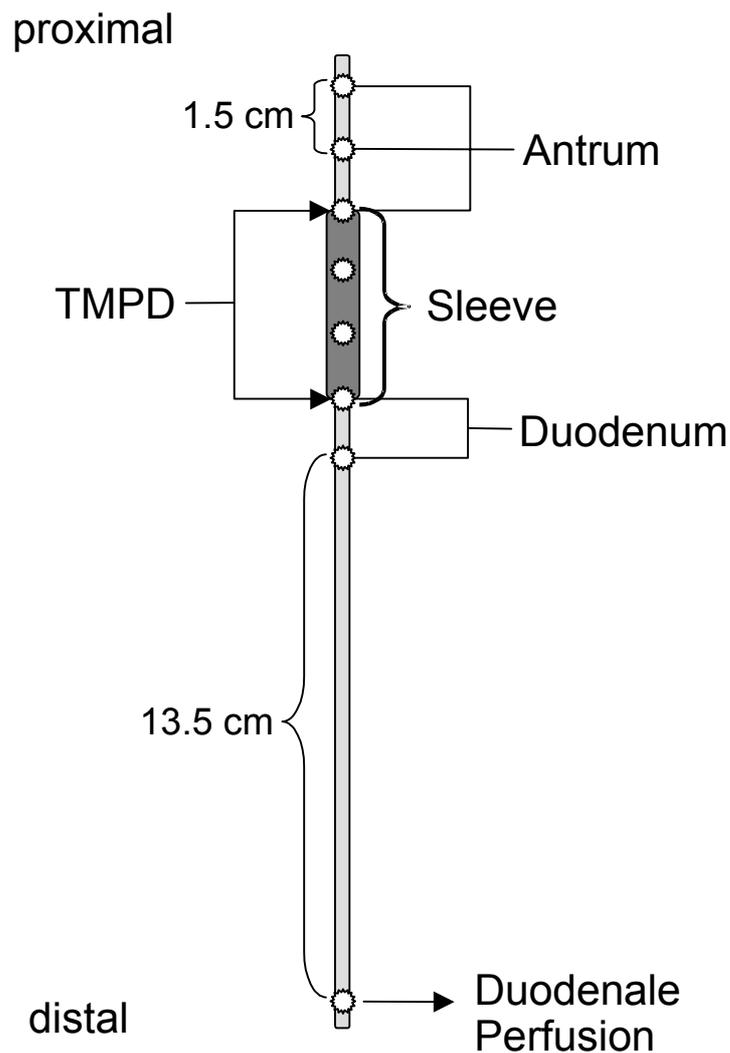
Die interdigestive und postprandiale Motilität des antro-pyloro-duodenalen Segments wurde mit Hilfe einer antro-duodenalen Sonde (Abbildung 3.2) perfusionsmanometrisch gemessen. Die Duodenalsonde enthält 9 Kanäle: 7 Kanäle münden als Seitlöcher und dienen der punktuellen Perfusionsmanometrie, ein Kanal der Nährstoffperfusion und ein Kanal endet in einem Sleeve-Sensor, der die kontinuierliche Registrierung der phasischen und tonischen Motilität des Pylorus ermöglicht (Abbildung 3.2). Der Sleeve-Sensor ist eine dünne Membran, die die Sonde auf einer Seite über eine Strecke von 4,5 cm überzieht. Durch die Sleeve ist es möglich, Druckveränderungen nicht nur punktuell zu erfassen, sondern den jeweils maximalen Druck auf der gesamten Länge. Liegt die Sleeve transpylorisch, so komprimiert jede Kontraktion des Pylorus die Sleeve-Membran. Entlang des Sleeve-Sensors münden 4 Seitlöcher. Die Sonde wird so positioniert, dass die Sleeve transpylorisch liegt und mit dem proximalen Seitloch im Antrum und dem distalen Seitloch im Duodenum zu liegen kommt. Insgesamt münden 3 Messkanäle im Antrum und 2 Messkanäle im Duodenum. Die korrekte Position der Duodenalsonde wurde durch die kontinuierliche Aufzeichnung der transmukosalen Potentialdifferenz (transmucosal potential difference = TMPD) (3.3.1) zwischen distalem Antrum und proximalem Duodenum, während des ganzen Versuches verifiziert.

Die Motilitätskanäle wurden mit einer Rate von 0,3 ml/min perfundiert, wofür wir eine pneumohydraulische Pumpe (Arndorfer Medical Specialists, Greendale, Wisconsin) verwendeten. Die Drücke wurden von externen Drucksensoren gemessen. Die Daten wurden gleichzeitig auf dem Bildschirm eines Multichannel Chart System (PC Polygraph, Synectics Medical, Stockholm, Schweden) aufgezeichnet und auf einem PC gespeichert.

Der Kanal für die Mahlzeitperfusion war am Ende der Sonde, 12 cm distal der Sleeve positioniert und stellte somit die Perfusion der Mahlzeit ins distale Duodenum sicher.

### **3.3.1 Messung der antro-duodenalen transmukosalen Potentialdifferenz (TMPD)**

Die transmukosale Potentialdifferenz wurde zwischen dem distalsten antralen und dem proximalsten duodenalen Kanal gemessen. Beide Kanäle wurden mit elektrisch leitender NaCl-Lösung perfundiert. Eine elektrische Brücke aus 1M KCl mit 3% Agar Agar wurde im Nebenschluss mit einem Drei-Wege-Hahn an den mit NaCl 0.9% perfundierten Manometriekanal angeschlossen. Das andere Ende der Brücke war mit einer Kalomel-Elektrode verbunden. Dadurch konnte die Potentialdifferenz gemessen werden, ohne dass es zu Druckverlusten kam. Als gemeinsame Referenzelektrode wurde eine Hautelektrode an der rechten Schulter angebracht. Eine Potentialdifferenz von Antrum und Duodenum von mindestens -15 mV zeigte die korrekte Sondenlage an. Das Elektrometer hielt die Spannungsasymmetrie unter 2 mV. Die TMPD wurde visuell überwacht und die Ergebnisse regelmäßig protokolliert. Für die Auswertung der antro-pyloro-duodenalen Motilität wurden nur Zeiten, in denen die Potentialdifferenz eine korrekte Sondenlage anzeigte, verwendet (92% der gesamten Messdauer).



**Abbildung 3.2 Aufbau der Antro-Pyloro-Duodenalsonde.**

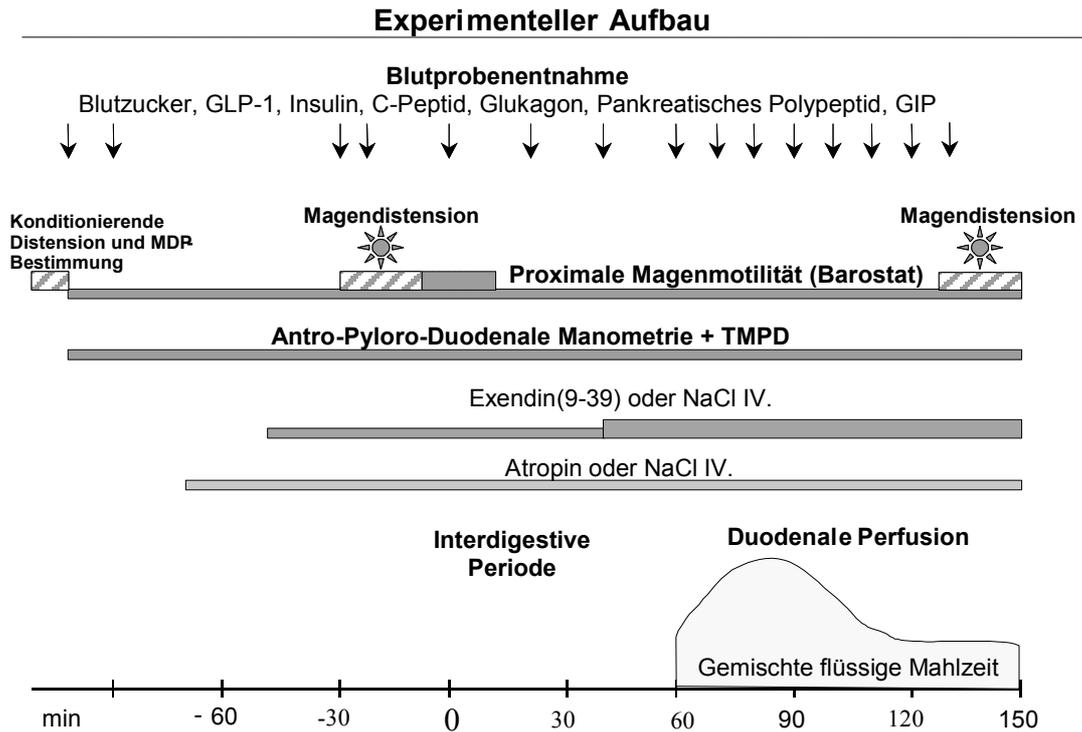
Die Sonde hat drei antrale und zwei duodenale Seitenlöcher zur Messung der Motilität. Eine Dent-Sleeve dient der kontinuierlichen Messung der Pylorusmotilität. Mit Hilfe eines weiteren antralen und eines weiteren duodenalen Kanals wird die transmukosalen Potentialdifferenz bestimmt. Da diese beiden Kanäle am proximalen und distalen Ende der Sleeve positioniert sind, ist somit die Kontrolle der transpylorischen Lage der Sleeve möglich. Am distalen Ende der Sonde befindet sich ein Kanal, der für die Mahlzeitperfusion in das distale Duodenum bestimmt ist.

## **3.4 Experimentelles Design**

### **3.4.1 Versuchsaufbau**

Alle Experimente wurden nach einer Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden durchgeführt und am Morgen des jeweiligen Versuchstags gestartet. Zwischen den Versuchstagen lag ein Abstand von mindestens einer Woche. Die Experimente wurden randomisiert und die Probanden bezüglich der zu infundierenden Substanzen verblindet.

Vor Versuchsbeginn schluckten die Probanden zwei Sonden: Zuerst die antro-duodenale Sonde, nach deren korrekter Positionierung die intragastrale Ballonsonde geschluckt und positioniert wurde (siehe Absatz 3.4.2). Während der Versuche waren die Probanden in einer bequemen halbsitzenden Position. Zur intravenösen Infusion wurde eine Verweilkanüle anterograd in einer antecubitalen Vene platziert. Am anderen Arm wurde eine retrograde Verweilkanüle ebenfalls intravenös gelegt, um wiederholte Blutentnahmen zu ermöglichen. Nach einer kurzen Ruhepause wurde mit dem Barostat über die Ballonsonde der Minimale Gastrale Distensionsdruck (MDP = Minimal Distension Pressure), der dem intraabdominellen Druck entspricht (siehe Absatz 3.4.3), bestimmt und nach Überprüfung der Potentialdifferenz mit der Aufzeichnung der gastro-duodenalen Motilität in einer 30 minütlichen basalen Periode begonnen. Während der gesamten Messperiode wurde – abgesehen von den Distensionen - der intragastrale Ballondruck zur Messung des Fundustonus durch den Barostat bei  $MDP+1$  mmHg gehalten.



**Abbildung 3.3 Experimenteller Aufbau.**

Abbildung 3.3 zeigt das Studiendesign. An die basale Periode schloss sich eine Phase für die Aufsättigung der intravenösen Prüfsubstanzen an, die nach 40 Minuten abgeschlossen war. Darauf wurden mit dem Barostat-Ballon zwei gastrale Distensionen durchgeführt (zur Messung der Compliance und der Perzeption, siehe unten). Der interdigestiven Distension schloss sich eine 60minütige Phase an, während der die interdigestive Motilität aufgezeichnet wurde (intraogastraler Ballondruck MDP +1 mmHg).

Anschließend wurde eine Mahlzeit intraduodenal perfundiert, um einen postprandialen Zustand zu erzeugen. Die Mahlzeit wurde als gemischte flüssige Lösung in das distale Duodenum abgegeben. Während der ersten 70 Minuten der postprandialen Periode wurde mit variablen Raten perfundiert, die mit der exponentiellen gastralen Entleerungskinetik einer physiologischen Magenentleerung nach einer oralen Mahlzeit hinsichtlich Kalorienfluss, Kaloriendichte und Volumenfluss identisch waren (Schirra 1997a). Dies wurde erreicht durch Mischung einer Nährstoffstammlösung mit einer 0.154 M NaCl-Lösung mit jeweils in fünfminütigen Abständen angepassten variablen Infusionsgeschwindigkeiten. Während der ersten 70 Minuten der postprandialen Periode wurden insgesamt 246 kcal perfundiert mit 66% Kohlenhydraten, 30% Fett und 4% Proteinen. Während der sich anschließenden postprandialen gastralen Ballondistension (zur Messung der Compliance und der Perzeption) wurde eine konstante Perfusionsrate von 2.1 kcal/min beibehalten. Die intraduodenale Perfusion der Mahlzeit wählten wir statt der oralen Mahlzeitgabe, um eine Interaktion mit der durch die Prüfsubstanzen veränderten Magenentleerung zu vermeiden und eine konstante duodenale Nährstoffperfusion zu gewährleisten.

Es wurden insgesamt vier Versuchstage durchgeführt. Als Hintergrundinfusion wurde an einem Versuchstag Exendin(9-39)amid, gelöst in 1% Humanalbumin, mit  $300 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , an einem zweiten Versuchstag Atropin mit  $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (nach initialem Bolus von  $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  i.v.) intravenös

infundiert. An einem dritten Versuchstag wurden beide Substanzen gemeinsam verabreicht, ein vierter Tag mit 0.154 M NaCl (Placebo) allein diente als Kontrolle. Exendin(9-39)amid wurde während 20 min, Atropin während 40 min vor Start der interdigestiven Distension aufgesättigt ( siehe Abbildung 3.3). 20 min vor Start der duodenalen Perfusion wurde die Dosis von Exendin(9-39)amid auf  $900 \text{ pmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  gesteigert, um das endogene GLP-1 auch während der Mahlzeitperfusion komplett zu antagonisieren. Während des Versuches wurden Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und Wohlbefinden der Probanden kontinuierlich überwacht.

In jedem Experiment wurden Blutentnahmen über die retrograde Venenverweilkanüle durchgeführt. Die entsprechende Hand und der Unterarm wurden während der Gesamtdauer des Experiments unter Verwendung einer Infrarotlampe, die durch einen temperatursensor-gesteuerten Biothermostaten kontrolliert wurde, kontinuierlich auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt, um das venöse Blut zu arterialisieren, das heißt, dem arteriellen Blut anzugleichen (Prinzip der „heated hand“, Öffnen der arteriovenösen Shunts). An jedem Versuchstag wurden insgesamt 15 Blutproben á 10 ml entnommen: Zwei Blutentnahmen zu Messbeginn vor der Aufsättigung der Hintergrundinfusionen, eine nach der Aufsättigung und unmittelbar vor der interdigestiven Distension, eine während der maximalen interdigestiven Distension, vier Blutentnahmen während der 60 minütigen interdigestiven Messperiode nach Ende der interdigestiven Distension ( $t = 0, 20, 40, 60 \text{ min}$ ) und sieben weitere Blutentnahmen in 10minütigen Abständen, während der duodenalen Perfusion ( $t = 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130$ ). Das Blut wurde in EDTA-Röhrchen, die 1000 Kallikrein-inhibitorische Einheiten Aprotinin pro ml Blut enthielten, auf Eis gelegt und sofort zentrifugiert (15 min bei 5000 Upm). Das Plasma wurde abpipettiert und bei  $-30^{\circ}\text{C}$  bis zur Hormonbestimmung eingefroren.

Die Blutentnahmen dienten zum einen der sofortigen Bestimmung der Blutglukosekonzentration, zum anderen dem Nachweis der Immunreaktivitäten

der Peptidhormone GLP-1, Insulin, C-Peptid, Glukagon und Pankreatisches Polypeptid (PP).

### **3.4.2 Positionieren des Barostatballon**

Der sorgfältig gefaltete und luftleere Ballon wurde durch den Mund in den Magen eingeführt. Um den Ballon zu entfalten, wurde er mit 300 ml Luft gefüllt und dann vorsichtig zurückgezogen, bis ein weiteres Zurückziehen durch den unteren Ösophagussphinkter verhindert wurde. Die richtige Lage konnte durch atemsynchrone Bewegungen der Sonde verifiziert werden. Nun wurde die Sonde zwei Zentimeter vorgeschoben, womit der obere Rand des Ballons zwei Zentimeter unter dem unteren Ösophagussphinkter zu liegen kam. Danach wurde die Luft wieder abgesaugt und der Ballon mit dem elektronischen Barostaten verbunden (Abbildung 3.1).

### **3.4.3 Minimaler Dehnungsdruck (MDP)**

Der minimale Dehnungsdruck ( Minimal Distension Pressure = MDP) ist der Druck, der nötig ist, um den intraabdominellen Druck aufzuheben. Ausgehend von einem Ballondruck von 0 mmHg (atmosphärischer Druck), wird der Barostatdruck um 1 mmHg pro Minute gesteigert, bis ein Ballonvolumen  $\geq 30$  ml erreicht ist und über mindestens 2 Minuten bestehen bleibt. Dieser Ballondruck entspricht dem MDP. Die Tonusmessung wurde dann bei einem konstanten intragastrischen Druck von  $MDP + 1$  mmHg durchgeführt (Moragas 1993). Durch dieses Vorgehen erreichten wir die Einstellung eines konstanten intragastrischen Drucks, der für die interindividuelle Variabilität des intraabdominellen Druckes korrigiert war.

### **3.4.4 Messung von Fundustonus und isobare Distensionen**

Der Barostat wurde auf einen Druck von  $MDP + 1$  mmHg eingestellt. Der Fundustonus wurde kontinuierlich während der Basalperiode, der Aufsättigungsphase, der interdigestiven Messperiode und der

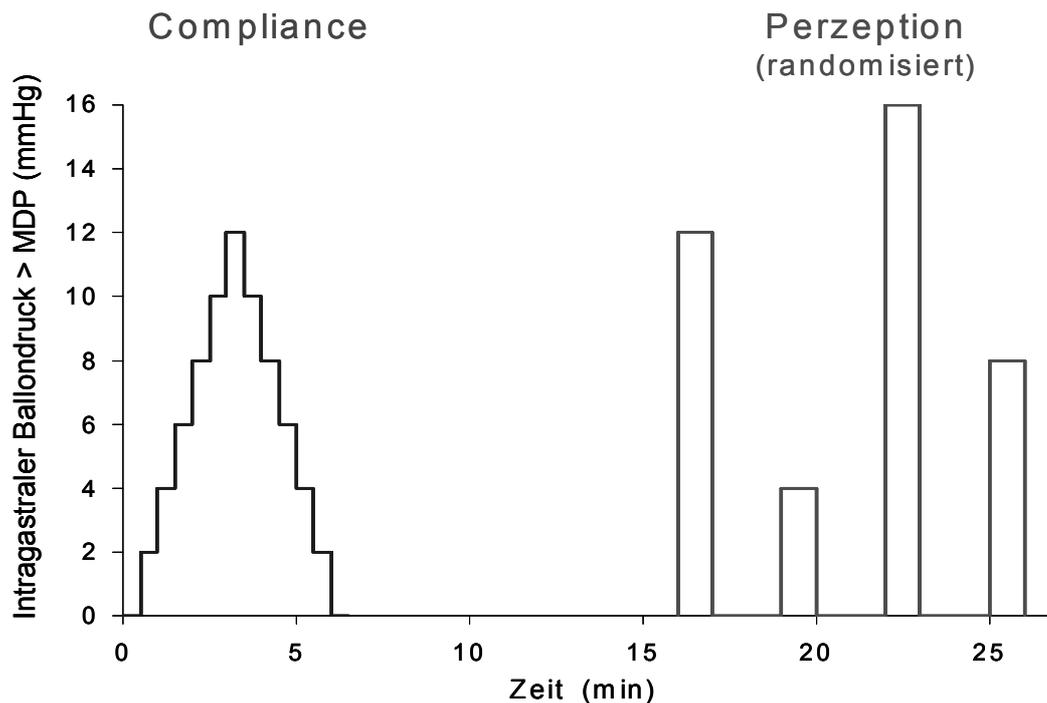
Mahlzeitperfusion gemessen. Dabei wurde das jeweilige Ballonvolumen kontinuierlich computergestützt aufgezeichnet. Das Ballonvolumen ist dabei ein Maß für den Magentonus und diesem umgekehrt proportional, d.h. je höher das Volumen, um so niedriger der Tonus.

Nach Beendigung der Aufsättigungsphase wurde eine interdigestive Distensionsserie durchgeführt, welche am Ende der Mahlzeitperfusion mit den gleichen Parametern wiederholt wurde. Die zweite Distensionsserie fand somit unter postprandialen Bedingungen statt.

Jede Distensionsserie (Abbildung 3.4) bestand aus zwei Teilen. Zunächst wurde eine isobare Distension zur Bestimmung der gastral Compliance (Dehnbarkeit, ml/mmHg) durchgeführt: Hierzu wurde der Druck im Ballon schrittweise von MDP + 0 mmHg alle 30 Sekunden um 2 mmHg bis zu einem MDP + 12 mmHg gesteigert, um dann in den gleichen Schritten wieder reduziert zu werden. Ausgeprägtes Missempfinden der Probanden führte zu einem sofortigen Abbruch der Distension. Während jeden Distensionsschrittes wurde das entsprechende gastrale Volumen (Ballonvolumen) computergestützt dokumentiert.

Nach einer mindestens zehnminütigen Pause, nach Normalisierung des Ballonvolumens auf Ausgangswerte, wurde der zweiten Teil der Distension eingeleitet. Es wurden vier randomisierte Distensionen mit Drucksteigerungen von MDP + 0 mmHg auf 4, 8, 12 und 16 mmHg über dem MDP durchgeführt. Die Distensionen dauerten je eine Minute und waren durch Pausen von zwei Minuten getrennt. Während jeder Distension wurden die Probanden aufgefordert, die Distension bezüglich der vier Qualitäten Übelkeit, Druck, Völlegefühl und Schmerz zu beurteilen. Wir bedienten uns dazu einer numerischen Skala, die von 0 (kein Empfinden) bis sechs (maximal vorstellbares Missempfinden) reichte. Die Abstände zwischen den Intervallen sollten als gleich groß betrachtet werden. Die Bewertung der Distensionen wurde jeweils nach einer Distensionsdauer von 30 Sekunden durchgeführt. Die

Beurteilung einer der vier Qualitäten mit einem Score von 6 führte zum sofortigen Abbruch der Distension.



**Abbildung 3.4 Aufbau der interdigestiven und postprandialen Distension.**

Die Abbildung zeigt den Ablauf des Distensionsprotokolls. Es wurde zweimal, einmal interdigestiv und einmal postprandial durchgeführt. Jede Distension bestand aus zwei Teilen. Zunächst wurde eine isobare Distension zur Bestimmung der gastralen Compliance (Dehnbarkeit, ml/mmHg) durchgeführt: hierzu wurde der Druck im Ballon schrittweise von MDP + 0 mmHg alle 30 Sekunden um 2 mmHg bis zu einem MDP + 12 mmHg gesteigert, um dann in den gleichen Schritten wieder reduziert zu werden. Nach einer mindestens zehnmütigen Pause, nach Normalisierung des Ballonvolumens auf Ausgangswerte, wurde mit dem zweiten Teil der Distension begonnen. Es wurden vier randomisierte Distensionen mit Drucksteigerungen von MDP + 0 mmHg auf 4, 8, 12 und 16 mmHg über dem MDP durchgeführt. Die Distensionen dauerten je eine Minute und waren durch Pausen von zwei Minuten getrennt. Während jeder Distension wurden die Probanden aufgefordert, die Distension bezüglich der vier Qualitäten Übelkeit, Druck, Völlegefühl und Schmerz zu beurteilen.

## **3.5 Analyse der gastroduodenalen Motilität und Perzeption**

### **3.5.1 Fundustonus und Volumenkontraktionen**

Druck und Volumen des Barostatballons wurden als digitale Signale mit einer Frequenz von 1 Hz aufgezeichnet. Die Volumendaten wurden automatisch durch die Software des Barostaten für die Komprimierbarkeit von Luft korrigiert. Mit Hilfe eines Computeralgorithmus wurden Bewegungs- und Atmungsartefakte eliminiert und Volumenkontraktionen identifiziert. Volumenkontraktionen wurden definiert als phasische Volumenabnahmen  $\geq 30$  ml, die innerhalb von 2 Minuten wieder mindestens 50 % ihres Ausgangsvolumen erreichten (Azpiroz 1987). Zum primären computergestützten Erkennen einer Volumenkontraktion wurde als deren Beginn und Ende das Überschreiten einer Steigung von 1,9 ml/Sekunde festgelegt. Nach Elimination der so erkannten Volumenkontraktionen wurde die Basislinie als minütlicher Mittelwert (running average) bestimmt. Nach Definition der Basislinie wurde dann der Schnittpunkt der vorher erkannten Volumenkontraktion mit der Basislinie als Anfang und Ende der Kontraktion bestimmt. Die Amplitude der Volumenkontraktionen wurde als Differenz zwischen der Basislinie und dem Volumenminimum der Kontraktion gemessen. Das durch die Volumenkontraktion verdrängte Volumen wurde als Fläche (Integral) zwischen dem tatsächlichen Volumen und der entsprechenden Basislinie der Volumenkontraktion ermittelt. Dieser computergestützte Algorithmus wurde von unserer Arbeitsgruppe entsprechend validiert (Schirra et al., Gut 2002). Die computergestützte Auswertung jeder Messung wurde visuell kontrolliert und ggf. manuell korrigiert. Die Fläche unter den Volumenkontraktionen, d.h. das durch die Kontraktion verdrängte Ballonvolumen während eines Zeitabschnitts  $t$ , wurde als „Volumenindex“ definiert (ml·min/t).

Der Fundustonus wird durch die Basislinie des Ballonvolumen, nach Elimination der oben beschriebenen Volumenkontraktionen, repräsentiert. Das basale Ballonvolumen ist dabei dem Tonus umgekehrt proportional.

### 3.5.2 Proximal gastrale Compliance

Die gastrale Compliance wurde wie zuvor erwähnt durch die schrittweise Steigerung des Ballonvolumen von 0 auf 12 mmHg über MDP gemessen. Die Compliancekurven (Volumen/Druck) für jede Distensionsserie und für jeden Probanden wurden nach einem exponentiellen Modell mit nicht-linearer Regression analysiert wie früher beschrieben (Schirra 2002):

$$pV = R + \exp(-(\sigma \cdot rP)^\gamma)$$

$rP$  ist der reziproke Druck (1/mmHg),  $R$  ist das Verhältnis des initialen Volumens bei Start der Distension zum Maximalvolumen,  $V_{\max}$  ist das maximale Volumen beim maximalen Druck, und  $pV$  ist das anteilige Volumen ( $V/V_{\max}$ ) beim jeweiligen Druck.  $pV - R$  reflektiert den anteiligen Anstieg des Ballonvolumens verglichen mit dem Volumen beim Startdruck der Distension.  $\gamma$  beschreibt die allgemeine Kurvenform,  $\sigma$  ist die unmittelbare Steigung der Volumenänderung als eine Funktion von 1/Druck.

Die geschätzten Werte für  $\gamma$  und  $\sigma$  wurden verwendet, um den Druck  $>$  MDP zu berechnen, der dem halbmaximalen Ballonvolumen entspricht:

$$P^{1/2} = \sigma / -\ln(0.5)^{(1/\gamma)}$$

In diesem Modell reflektiert eine Reduktion von  $P^{1/2}$  und  $\sigma$  eine Zunahme der Compliance. Zur Bewertung der Güte der Regression der nicht-linearen Kurven wurde der Anteil der Varianz der Daten, der durch die gefittete Kurve berücksichtigt wurde, für jede individuelle Kurve berechnet mit  $R^2 = 1 -$  (verbleibende Summe der Abweichungsquadrate (RSQ) /gesamte Summe der Abweichungsquadrate (TSQ)), mit  $TSQ = n - 1 \times$  das Quadrat der Standardabweichung der gemessenen Werte.

### **3.5.3 Proximal gastrale Perzeption**

Die Scores für die vier Wahrnehmungsqualitäten wurden für jeden Distensionsschritt dokumentiert. Für jedes Distensionsniveau wurde darüber hinaus die Summe aus den Werten der einzelnen Wahrnehmungsqualitäten als „Summenscore“ gebildet (Abschnitt 3.4.4).

### **3.5.4 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität**

Zur Auswertung wurden die manometrischen Motilitätsdaten in je 10 Minuten dauernde Intervalle unterteilt. Zeiten mit einer antro-duodenalen TMPD  $< 15$  mV oder Artefakte gingen nicht mit in die Auswertung ein (9% der Daten). Alle Daten wurden computergestützt ausgewertet. Um eine Verfälschung durch tonische Druckschwankungen zu verhindern, wurde für jede Minute die Basislinie neu bestimmt. Als Kontraktionen wurden alle Druckerhöhungen von mindestens 10 mmHg über der Basislinie ausgewertet (Katschinski 1992). Der Pylorustonius wurde durch die Subtraktion der minütlichen Basislinie des distalen Antrumkanals von der des pylorischen Sleevekanals ermittelt.

Aus den Rohdaten wurden Kontraktionsfrequenz, Motilitätsindex, Dauer der Kontraktionen und die Kontraktionsamplitude berechnet. Während die Kontraktionsfrequenz der Anzahl der Kontraktionen pro 10 Minuten entspricht, ist der Motilitätsindex als Integral der phasischen Kontraktionsaktivität (Fläche unter den Kontraktionen) mit der Einheit mmHg\*s/10min definiert. Diese Parameter wurden als Summe (Kontraktionszahl, Motilitätsindex) bzw. Mittelwert (Dauer, Amplitude) der drei antralen bzw. zwei duodenalen Kanäle berechnet.

### **3.6 Statistik**

Alle Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittelwertes) berechnet. Fundus- und Pylorustonos wurden minütlich berechnet und als Veränderung gegenüber dem Mittelwert der Basalperiode ausgedrückt. Die Veränderung des Fundusvolumens und des Pylorustonos wurden für die interdigestive und postprandiale Phase getrennt ausgewertet und als AUC (Area Under the Curve) über Basal angegeben. Als Basalwert wurde interdigestiv der Mittelwert der Periode vor Beginn der Aufsättigung und postprandial der Mittelwert der 10 Minuten direkt vor Beginn der duodenalen Mahlzeitperfusion zugrunde gelegt. Das postprandial ansteigende Fundusvolumen entspricht dabei der postprandialen Volumenakkommodation des Magenfundus.

Die Motilitätparameter der antro-duodenalen Motilität wurden für jede 10 min-Periode getrennt bestimmt. Die Veränderungen der Plasma-, Hormon- und Glukosewerte gegenüber dem Basalwert wurden als Integralwert (AUC) über dem Basalwert ausgedrückt. Die Basalwerte der Plasmaspiegel wurden aus dem Durchschnitt der zwei basalen Messwerte, die kurz vor Versuchsbeginn abgenommen wurden, bestimmt.

Alle Messwerte wurden mit dem Kolmogoroff-Smirnoff Test auf Normalverteilung überprüft. Unterschiede zwischen den Studientagen für jeden einzelnen Parameter wurden einer einfaktoriellem Varianzanalyse für wiederholte Messungen (OneWay repeated measures ANOVA) unterzogen. Wenn diese Analyse einen Unterschied der Reaktion auf die intravenöse Infusionen zeigte, wurde ein Student-Newman-Keuls Multicomarisons-Test durchgeführt.

Unterschiede in der Perzeption während der isobaren Distensionen wurden durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse (TwoWay repeated measures ANOVA) mit Distensionsstufe und Hintergrundperfusion als

Faktoren durchgeführt. Die kumulativen Wahrnehmungswerte und die Compliance wurden mit einfacher Varianzanalyse verglichen und falls erforderlich von einem Newman-Keuls Multivergleichstest gefolgt. Die Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn sich für p ein Wert  $< 0.05$  ergab.

Alle Parameter wurden für die interdigestive und postprandiale Phase getrennt untersucht. Die interdigestive Periode wurde durch die letzten 40 min repräsentiert, um eine Störung durch die vorangegangene gastrale Distension zu vermeiden.

## **4 ERGEBNISSE**

### ***4.1 Fundusmotilität***

#### **4.1.1 Fundustonus**

Der Fundustonus wurde bestimmt aus dem Ballonvolumen nach Elimination der phasischen Volumenkontraktionen. Das basale Fundusvolumen war an allen vier Versuchstagen nach der interdigestiven Distension zunächst deutlich erhöht; deshalb wurden bei der interdigestiven Messung nur die letzten 40 min vor Beginn der duodenalen Perfusion der Auswertung zugrunde gelegt. Postprandial wurden die gesamten 70 Minuten der exponentiellen Mahlzeitperfusion ausgewertet.

##### ***4.1.1.1 Interdigestiv***

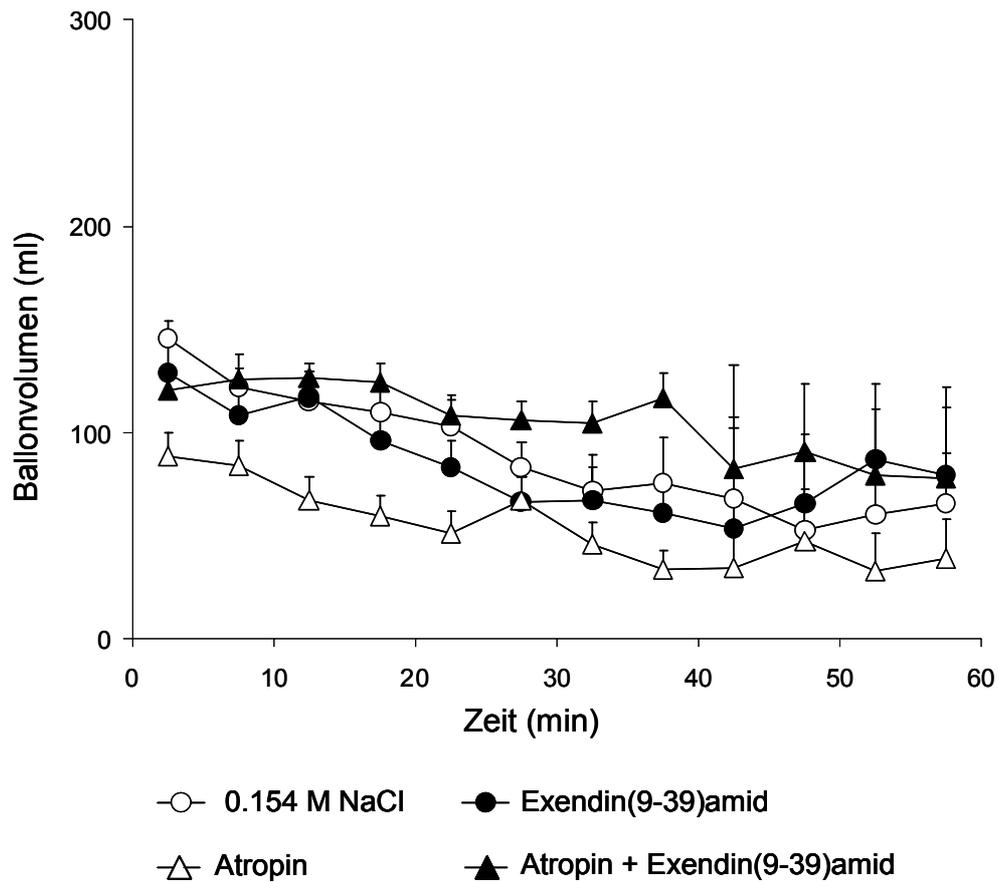
In der interdigestiven Phase betragen die AUC  $2,9 \pm 0,8$ ,  $2,8 \pm 0,9$ ,  $1,7 \pm 0,6$  und  $3,5 \pm 1,0$  l x 40min für 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin (Tabelle 1). Weder Exendin(9-39)amid, noch Atropin hatten einen signifikanten Effekt auf den interdigestiven Fundustonus (Abbildung 4.1).

**Tabelle 1:**

Tonus des Magenfundus (Volumen des Barostatballons) während Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid + Atropin in der interdigestiven Phase und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Der Fundustonuss entsprach dem Reziproken des basalen Ballonvolumens.

Fundustonuss (Intragastrales Volumen)	0.154 M NaCl	Exendin(9- 39)amid	Atropin	Exendin(9- 39)amid +Atropin
interdigestiv (1* 40 min)	2,9 ± 0,8	2,8 ± 0,9	1,7 ± 0,6	3,5 ± 1,0
postprandial (1* 70 min)	10,9 ± 1,4	7,4 ± 1,2*	14,3 ± 2,3*	14,7 ± 1,6*

AUC über basal. Mittelwert ± SEM, n=9. \*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl.

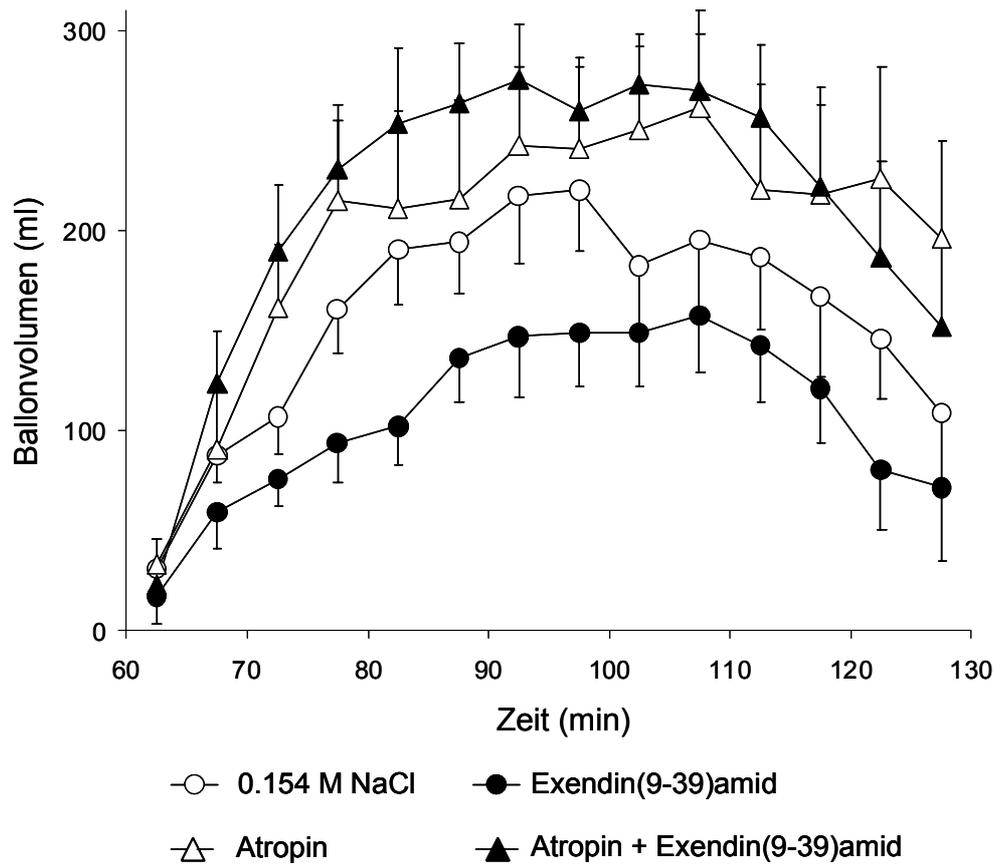


**Abbildung 4.1 Fundustonus in der interdigestiven Periode.**

Das Diagramm zeigt den Verlauf des Fundustonus (intra-gastrales Ballonvolumen) in der interdigestiven Phase für die Versuchstage mit 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin bei neun gesunden Probanden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstagen. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

#### **4.1.1.2 Postprandial**

Die duodenale Nährstoffperfusion führte an allen Versuchstagen zu einem deutlichen Anstieg des Fundusvolumens (Volumenakkommodation). Die postprandiale Volumenänderung des Magenfundus (AUC) betrug  $10,9 \pm 1,4$ ,  $7,4 \pm 1,2$ ,  $14,3 \pm 2,3$  und  $14,7 \pm 1,6$  l pro 70 min für 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Atropin mit Exendin(9-39)amid (Tabelle 1, Abbildung 4.2). Vor Hintergrund von Exendin(9-39)amid verminderte sich das Fundusvolumen auf 68,2% dessen unter Placebo. Unter Atropin stieg das Fundusvolumen auf 129,8% an. Vor dem Hintergrund von Exendin(9-39)amid + Atropin zeigte sich eine Zunahme auf 141,8%. Daraus lässt sich folgern, dass Exendin(9-39)amid das postprandiale Volumen des Magenfundus reduziert und somit die Volumenakkommodation hemmt: endogenes GLP-1 trägt signifikant zur postprandialen Volumenakkommodation bei. Atropin erhöhte das Volumen und verminderte somit den Magentonus. Das cholinerge Nervensystem hat somit einen hemmenden Einfluss auf die Volumenakkommodation. Wurden beide Substanzen zugleich gegeben, wurde die Wirkung von Exendin(9-39)amid komplett aufgehoben. Dies zeigt, dass die Vermittlung der Wirkung von Exendin(9-39)amid auf die Fundusakkommodation über das cholinerge Nervensystem erfolgt: Endogenes GLP-1 verstärkt die Volumenakkommodation des Magens durch Hemmung des cholinergen Inputs.



**Abbildung 4.2 Postprandiale Volumenakkommodation des Magenfundus.**

Effekte der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin auf den Fundustonus während der 70 minütigen Mahlzeitperfusion bei neun gesunden Probanden. Exendin(9-39)amid hemmte und Atropin steigerte die Fundusakkommodation ( $p < 0,001$ ). Die Hemmung der Fundusakkommodation durch Exendin(9-39)amid wurde durch Atropin komplett aufgehoben. Damit ist die postprandiale Akkomodationssteigerung durch endogenes GLP-1 cholinerg vermittelt. Mittelwerte  $\pm$  SEM.

## 4.1.2 Volumenkontraktionen des Fundus

### 4.1.2.1 Interdigestiv

Im Nüchternzustand fanden die Volumenkontraktionen mit einer Frequenz von  $9,3 \pm 1,2$ ,  $13,1 \pm 0,7$ ,  $3,6 \pm 0,5$  und  $4,2 \pm 1,0$  Volumenkontraktionen pro 10 Minuten für 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid kombiniert mit Atropin als Hintergrundinfusion statt (Tabelle 2, Abbildung 4.3). Exendin(9-39)amid steigerte schon interdigestiv die Frequenz der Volumenkontraktionen signifikant. Die gleichzeitige Gabe von Atropin unterdrückte die frequenzsteigernde Wirkung von Exendin(9-39)amid. Atropin alleine führte zu einer deutlichen Reduktion der Volumenkontraktionsfrequenz.

Die mittlere Dauer der Volumenkontraktionen betrug interdigestiv  $32,8 \pm 1,9$  Sekunden und variierte kaum zwischen den Versuchstagen (Tabelle 2). Auch die Amplitude der Volumenkontraktionen zeigte keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Hintergrundinfusionen (Tabelle 2).

Der Volumenkontraktionsindex entspricht der Summe der Flächen unter den Volumenkontraktionen. Er wurde interdigestiv durch Exendin(9-39)amid erhöht und durch Atropin vermindert (Tabelle 2). Die Wirkung von Exendin(9-39)amid wurde durch Atropin aufgehoben. Da die Dauer und die Amplitude der Volumenkontraktionen interdigestiv unverändert blieben, entspricht die Zunahme des Volumenkontraktionsindex der Zunahme der Kontraktionsfrequenz.

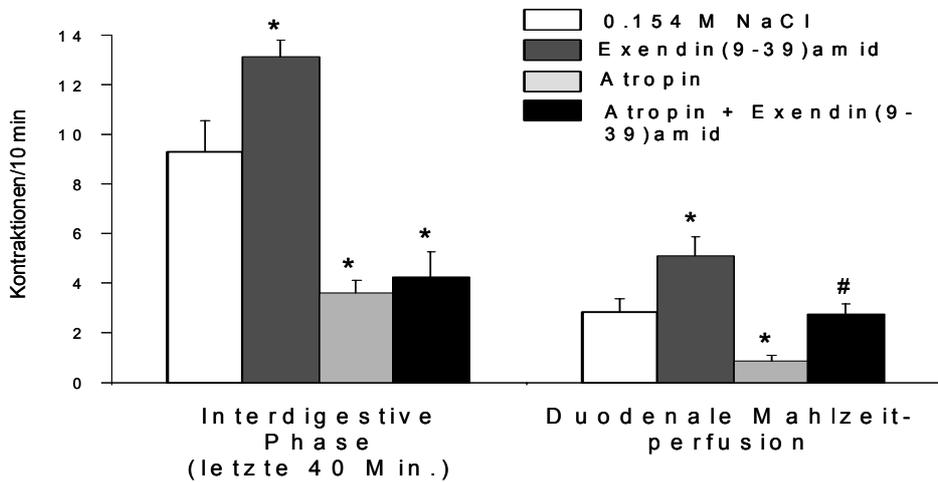
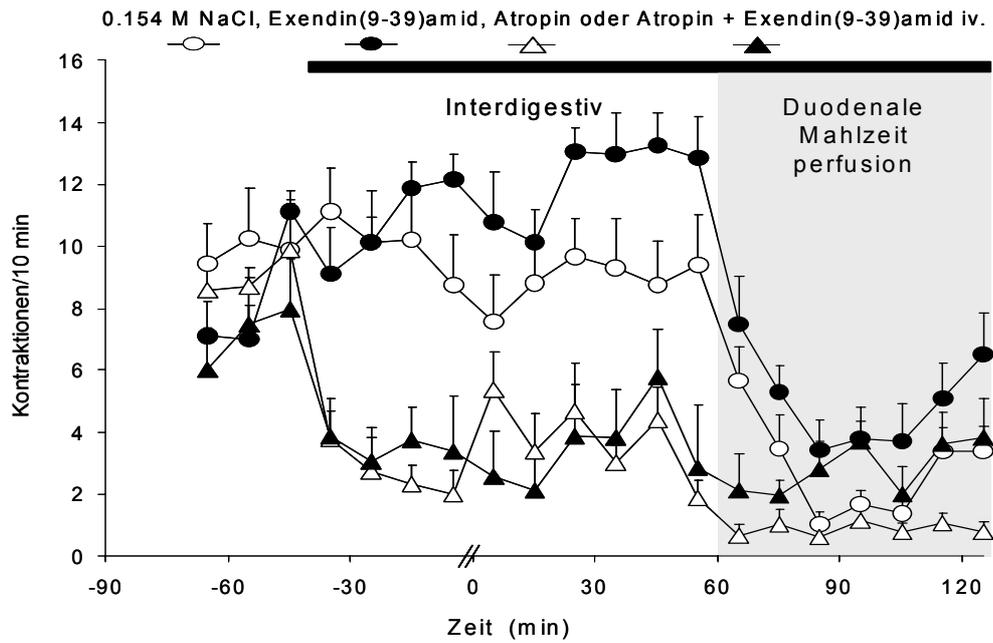
Die phasische Motilität des Magenfundus steht somit interdigestiv unter einer tonisch inhibitorischen Kontrolle von endogenem GLP-1, wohingegen der cholinerge Input einen tonisch stimulierenden Effekt vermittelt. Die Ergebnisse zeigen, dass die inhibitorische Wirkung von endogenem GLP-1 dabei durch eine Hemmung des cholinergen Input vermittelt ist.

**Tabelle 2:**

Volumenkontraktionen des Fundus in der interdigestiven Periode während Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid + Atropin.

Volumenkontraktionen des Fundus (interdigestiv)	0.154 M NaCl	Exendin(9- 39)amid	Atropin	Exendin(9- 39)amid+ Atropin
Anzahl (K / 10 min)	9,3 ± 1,2	13,1 ± 0,7*	3,6 ± 0,5*	4,2 ± 1,0*
Amplitude (ml)	74,1 ± 6,6	78,7 ± 8,2	68,2 ± 6,4	63,1 ± 7,5
Dauer (Sekunden)	31,9 ± 0,9	32,6 ± 1,2	32,8 ± 1,5	34 ± 3,8
Kontraktionsindex (ml*s/10 min)	12171 ± 2244	18404 ± 2397*	4684 ± 892*	5784 ± 1801*

Mittelwert ± SEM, n=9. \*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl.



\*:  $P < 0.05$  vs 0.154 M NaCl iv., #:  $P < 0.05$  vs Atropin iv.

**Abbildung 4.3 Effekte von Exendin(9-39)amid und Atropin auf die Frequenz der Volumenkontraktionen des Fundus interdigestiv und während duodener Mahlzeitperfusion.**

Die Kontraktionsfrequenz war sowohl interdigestiv als auch postprandial unter Exendin(9-39)amid erhöht. Atropin führte zu einer signifikanten Reduktion der Kontraktionsfrequenz. Interdigestiv wurde die Frequenzzunahme unter Exendin(9-39)amid durch Atropin komplett unterdrückt, postprandial blieb die kontraktionssteigernde Wirkung von Exendin(9-39)amid teilweise erhalten. Mittelwert  $\pm$  SEM,  $n=9$ .

#### **4.1.2.2 Duodenale Mahlzeitperfusion**

Die duodenale Mahlzeitperfusion führte an allen Versuchstagen zu einer Hemmung der Volumenkontraktionen (Abbildung 4.3). In der Abbildung 4.3 ist die Frequenz der Volumenkontraktionen im zeitlichen Verlauf dargestellt. Vor dem Hintergrund von Exendin(9-39)amid kam es durch die intraduodenale Perfusion zwar ebenfalls zu einer Abnahme der Anzahl der Volumenkontraktionen, die Frequenz der Volumenkontraktionen blieb allerdings im Vergleich zu den anderen Versuchstagen signifikant erhöht (Tabelle 3). Auch vor dem Hintergrund von Atropin steigerte Exendin(9-39)amid in der postprandialen Phase signifikant die Frequenz der Volumenkontraktionen. Atropin alleine führte im Gegensatz zu Exendin(9-39)amid zu einer Reduktion der Kontraktionsfrequenz.

Die mittlere Amplitude der Volumenkontraktionen zeigte keine signifikanten Unterschiede, weder im Vergleich zwischen der interdigestiven und der postprandialen Phase, noch zwischen den einzelnen Versuchstagen (Tabelle 3).

Für die mittlere Dauer der Volumenkontraktionen beobachteten wir postprandial, im Gegensatz zu interdigestiv, einen signifikanten Unterschied bei der Zugabe von Exendin(9-39)amid. Unter Exendin(9-39)amid war postprandial die Kontraktionsdauer auf  $46,2 \pm 1,8$  Sekunden verlängert, im Vergleich zu  $39 \pm 1,9$  unter  $0,154 \text{ M NaCl}$ ,  $35,7 \pm 4,1$  mit Atropin und  $36,4 \pm 2,1$  an dem Versuchstag mit Atropin und Exendin(9-39)amid (Tabelle 3). Diese Wirkung war cholinerg vermittelt. Atropin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Kontraktionsdauer.

Der Volumenkontraktionsindex, welcher der Fläche unter den Volumenkontraktionen entspricht, war unter der duodenalen Perfusion im Vergleich zur interdigestiven Phase deutlich reduziert. Auch postprandial führte Exendin(9-39)amid zu einer Steigerung des Volumenkontraktionsindex

und Atropin reduzierte ihn deutlich. Exendin(9-39)amid führte auch vor dem Hintergrund von Atropin zu einer signifikanten Steigerung des Volumenkontraktionsindex (Tabelle 3).

Daraus folgt, dass postprandial freigesetztes GLP-1 an der postprandialen Hemmung der phasischen Fundusmotilität beteiligt ist. Endogenes GLP-1 hemmt dabei die Kontraktionsfrequenz und verkürzt die Dauer der einzelnen Kontraktionen, hat aber keinen Einfluss auf die Amplitude der Volumenkontraktionen. Die hemmende Wirkung von GLP-1 scheint postprandial zumindest teilweise unabhängig vom cholinergen Input zu erfolgen, da Exendin(9-39)amid die Volumenkontraktionsfrequenz auch noch vor einem Hintergrund von Atropin signifikant steigert. Die postprandiale Hemmung der phasischen Fundusmotilität wird aber überwiegend nicht durch GLP-1 vermittelt.

**Tabelle 3:**

Volumenkontraktionen des Fundus während duodenaler Perfusion. Wirkung der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid + Atropin.

Volumenkontraktionen des Fundus (postprandial)	0.154 M NaCl	Exendin(9-39)amid	Atropin	Exendin(9-39)amid+ Atropin
Anzahl (K / 10 min)	2,8 ± 0,5	5,1 ± 0,8*	0,9 ± 0,2*	2,8 ± 0,4#
Amplitude (mmHg)	69,1 ± 4,5	66,7 ± 2,7	70,6 ± 14,6	65,7 ± 6,4
Dauer (Sekunden)	39,0 ± 1,9	46,2 ± 1,8*	35,7 ± 4,1	36,4 ± 2,1
Kontraktionsindex (mmHg*s/10 min)	4566 ± 881	8979 ± 1353*	1381 ± 441*	4101 ± 930#

Mittelwert ± SEM, n=9. \*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin.

### **4.1.3 Compliance des proximalen Magen**

Die dynamische Compliance des Magenfundus – die Druck-abhängige Volumenzunahme unter gastral Distension – wurde nach einer nicht-linearen Regression analysiert (3.5.2). Die Compliance wird dabei charakterisiert durch den Druck  $P_{1/2}$  und die Volumenanstiegsgeschwindigkeit  $\sigma$ .  $P_{1/2}$  entspricht dabei dem Druck, der zum Erreichen des halbmaximalen Volumens nötig ist. Je kleiner  $P_{1/2}$  desto grösser die gastrale Compliance, da schon bei niedrigen Drucken ein hohes Volumen erreicht wird.  $\sigma$  entspricht der schnellsten, stärksten Veränderung im Verlauf der Compliancekurve. Je später der Übergang vom flachen zum steilen Kurvenverlauf, desto größer ist die Veränderung der Steigung, desto mehr Druck wird für das gleiche Volumen benötigt (Rechtsverschiebung der Kurve) (Abbildung 4.4). Eine Steigerung von  $P_{1/2}$  und  $\sigma$  ist daher gleichbedeutend mit einer Abnahme der Compliance und spiegelt sich in einer Rechtsverschiebung der Compliancekurve wieder. Um die Werte bei unterschiedlichen Ausgangs- und Maximalvolumina vergleichen zu können, wurden keine absoluten Volumina angegeben, sondern der prozentuale Anteil an der gesamten Volumenzunahme unter der Distension.

#### **4.1.3.1 Interdigestive Periode**

In der Nüchternperiode kam es unter Exendin(9-39)amid zu einer Rechtsverschiebung der Kurve (Abbildung 4.4). Dies ist gleichbedeutend mit einer Abnahme der Compliance, da höhere Drucke zum Erreichen des gleichen Volumenanstiegs nötig wurden. Entsprechend waren die Parameter  $P_{1/2}$  und  $\sigma$  in den Versuchen mit Exendin(9-39)amid signifikant erhöht (Tabelle 4). Exendin(9-39)amid reduzierte die Compliance des proximalen Magen ( $p < 0.05$ ). Die Reduktion der Compliance durch Exendin(9-39)amid erfolgte dabei auch vor dem Hintergrund von Atropin (Erhöhung von  $\sigma$ ,  $P_{1/2}$  und die Rechtsverschiebung bleiben erhalten), war also unabhängig vom cholinergen Input. Atropin selbst hatte interdigestiv keinen Einfluss auf die Compliance.

Diese Ergebnisse zeigen, dass endogenes GLP-1 die Compliance des Magenfundus in der interdigestiven Phase steigert. Die Zunahme der Compliance blieb unter Zugabe des cholinergen Antagonisten Atropin bestehen, die Compliancezunahme unter GLP-1 ist somit nicht cholinerg vermittelt.

#### **4.1.3.2. Duodenale Nährstoffperfusion**

Die duodenale Mahlzeitperfusion führte zu einer Zunahme der proximal gastralen Compliance unter isobarer Distension (Linksverschiebung der Kurve, Abbildung 4.5).

Auch unter duodенaler Perfusion nahmen die Parameter der nicht-linearen Regression der Compliancekurve,  $P^{1/2}$  und  $\sigma$ , unter Exendin(9-39)amid signifikant zu (Tabelle 5). Exendin(9-39)amid reduzierte somit auch postprandial die Compliance des proximalen Magens. Atropin alleine bewirkte eine signifikante Reduktion von  $P^{1/2}$  und  $\sigma$ , was einer Zunahme der Compliance entspricht. Dies wird graphisch in einer Linksverschiebung der Volumen-Druck-Kurve unter Atropin deutlich (Abbildung 4.5). Exendin(9-39)amid reduzierte auch vor Hintergrund von Atropin die Compliance (Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Kurve). Die Abnahme der Compliance unter Exendin(9-39)amid ist somit unabhängig von Atropin.

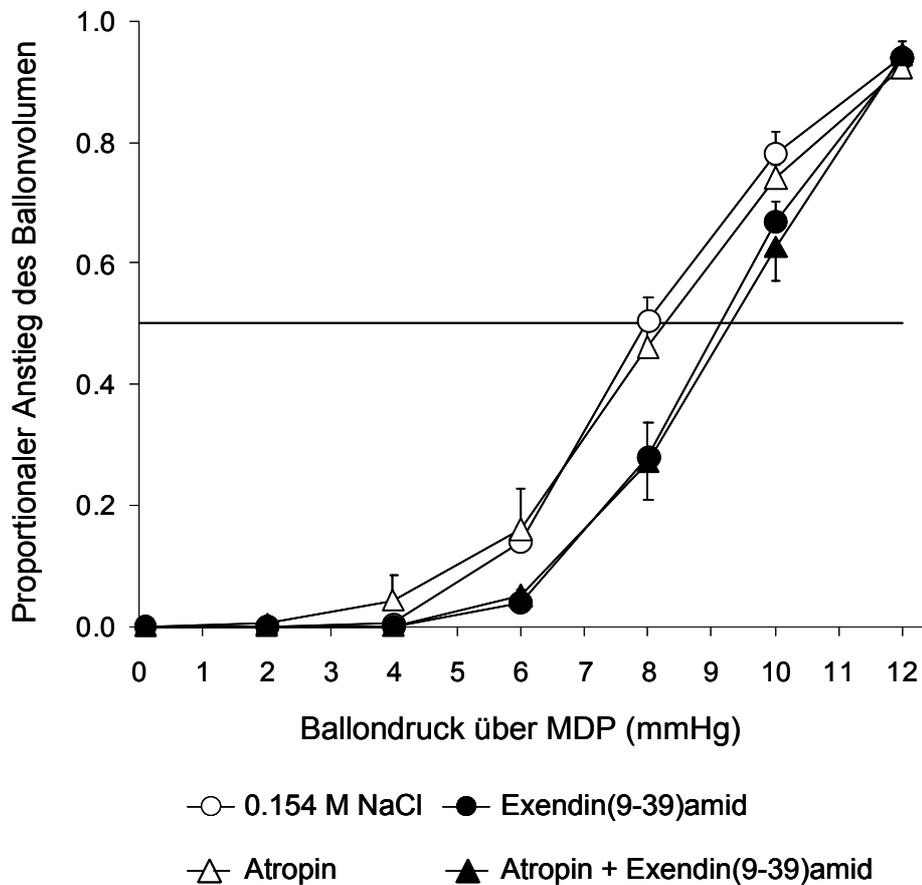
Zusammenfassend reduzierte Exendin(9-39)amid sowohl interdigestiv als auch postprandial die Compliance unabhängig von Atropin. Daraus folgt, dass endogenes GLP-1 die Compliance des proximalen Magens steigert. Die Steigerung der Compliance durch endogenes GLP-1 ist nicht cholinerg vermittelt. Atropin steigerte postprandial die Compliance. Das cholinerge Nervensystem hat somit postprandial einen tonisierenden Einfluss auf den Magenfundus.

**Tabelle 4:**

Compliance des Magenfundus in der interdigestiven Periode während isobarer Distension. Wirkung der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid + Atropin. Parameter der nicht-linearen Regression der Volumen-Druck-Kurven unter gastraler Distension:  $P_{1/2}$  ist der zum Erreichen des halbmaximalen Volumens notwendige Druck,  $\sigma$  entspricht der maximalen Volumenanstiegsgeschwindigkeit (siehe Text). Beide Parameter stiegen unter Exendin(9-39)amid mit und ohne Atropin signifikant an im Sinne einer Complianceabnahme.

Compliance (interdigestiv)	0.154 M NaCl	Exendin(9-39)amid	Atropin	Exendin(9-39)amid +Atropin
$P_{1/2}$ (mmHg)	$8,0 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,3^*$	$8,1 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,2^{* \#}$
$\sigma$ (l/mmHg)	$7,7 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,3^*$	$7,9 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,2^{* \#}$

Mittelwert  $\pm$  SEM. \*:P<0.05 vs. 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs. Atropin



**Abbildung 4.4 Wirkung von Exendin(9-39)amid und Atropin auf die interdigestive Compliance des Magenfundus während isobarer Distension.**

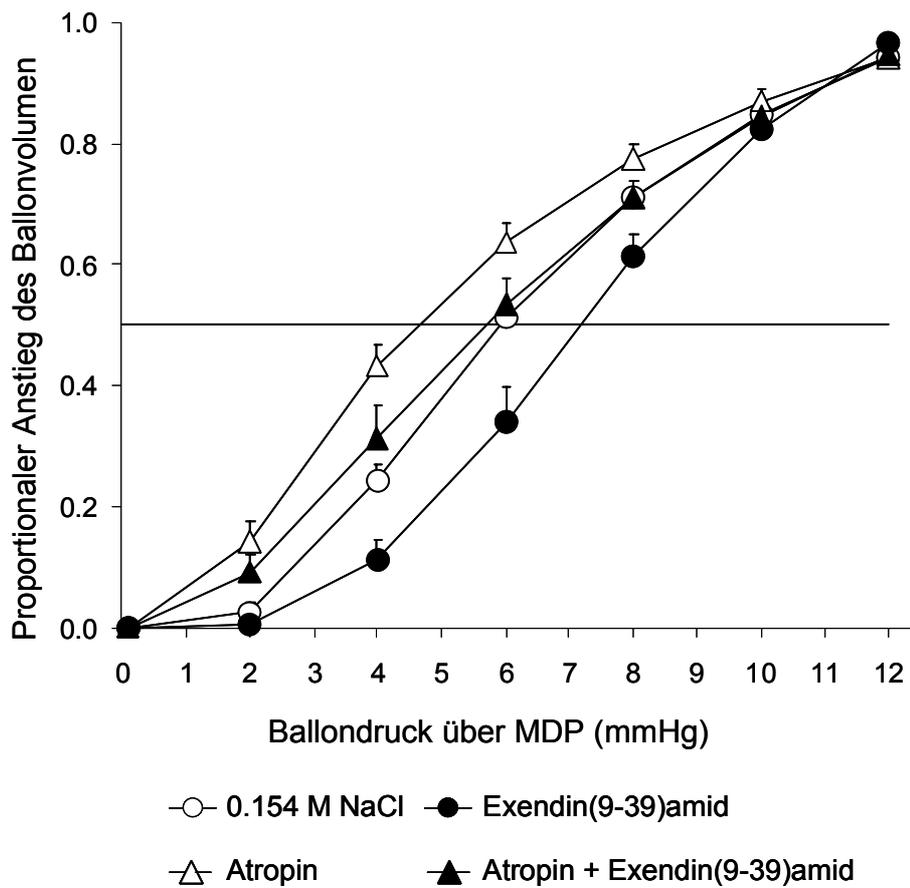
Exendin(9-39)amid führte mit und ohne Atropin zu einer Rechtsverschiebung der Volumen-Druck-Kurve, senkte also die Compliance. Compliance: druckabhängiger Volumenanstieg (ml/mmHg).  $P_{1/2}$ : Druck, der zum halbmaximalen Volumenanstieg führt. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 5:**

Compliance des Magenfundus unter duodенaler Nährstoffperfusion während isobarer Distension. Wirkung der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid + Atropin. Parameter der nicht-linearen Regression der Volumen-Druck-Kurven unter gastraler Distension:  $P_{1/2}$  ist der zum Erreichen des halbmaximalen Volumens notwendige Druck,  $\sigma$  entspricht der maximalen Volumenanstiegsgeschwindigkeit (siehe Text). Beide Parameter stiegen unter Exendin(9-39)amid mit und ohne Atropin signifikant, im Sinne einer Complianceabnahme, an. Atropin verminderte die Werte für  $\sigma$  und  $P_{1/2}$  und führte damit zu einer Compliancezunahme.

Compliance (postprandial)	0.154 M NaCl	Exendin(9-39)amid	Atropin	Exendin(9-39)amid +Atropin
$P_{1/2}$ (mmHg)	$5,9 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3^*$	$4,6 \pm 0,3^*$	$5,8 \pm 0,5\#$
$\sigma$ (l/mmHg)	$6,0 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,4^*$	$5,2 \pm 0,5^*$	$6,7 \pm 0,4\#$

Mittelwert  $\pm$  SEM. \*:P<0.05 vs. 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs. Atropin.



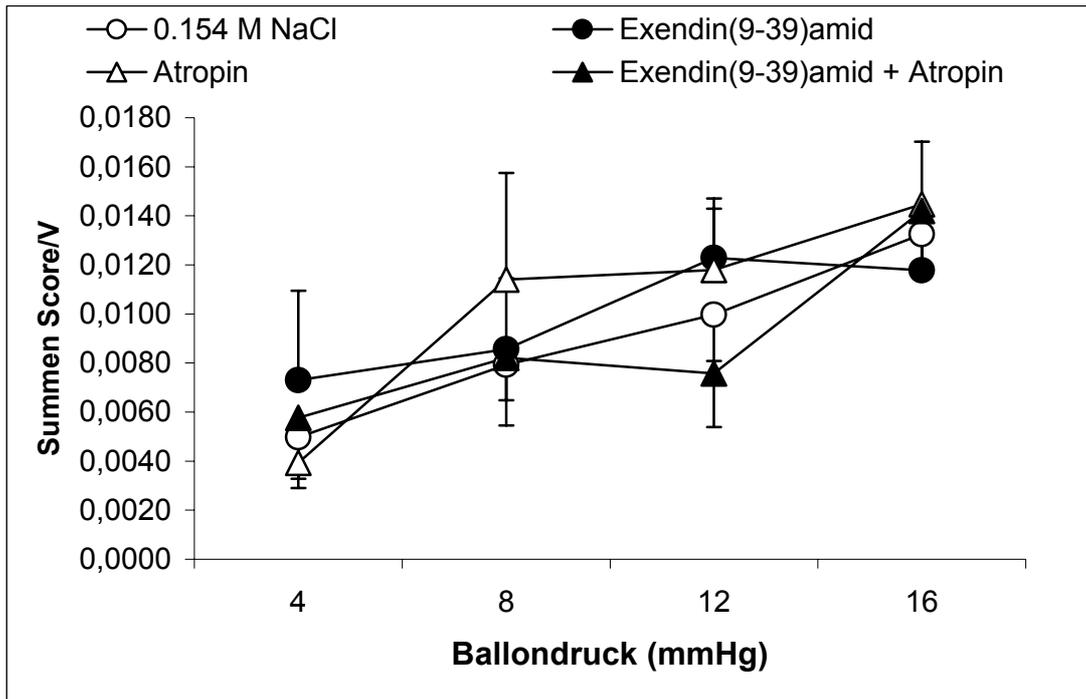
**Abbildung 4.5 Wirkung von Exendin(9-39)amid und Atropin auf die postprandiale Compliance des Magenfundus während isobarer Distension.**

Atropin führte zu einer Linksverschiebung der Kurve und damit zu einer Compliancesteigerung. Exendin(9-39)amid führte mit und ohne Atropin zu einer Rechtsverschiebung der Volumen-Druck-Kurve, senkte also die Compliance. Compliance: druckabhängiger Volumenanstieg (ml/mmHg).  $P_{1/2}$ : Druck, der zum halbmaximalen Volumenanstieg führt. Mittelwert  $\pm$  SEM,  $n=9$ .

## **4.2 *Gastrale Perzeption isobarer Distensionen***

### **4.2.1 Interdigestiv**

Die interdigestive isobare Distension des Magenfundus führte mit Zunahme der gastralen Drucke (4, 8, 12 und 16 mmHg über minimal distending pressure, MDP) zu einer linearen Steigerung aller drei untersuchten Wahrnehmungsqualitäten (Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz). Dieses Verhalten wurde weder durch Exendin(9-39)amid noch durch Atropin beeinflusst. Auch der Summenscore, die Summe der Scores für die einzelnen Wahrnehmungsqualitäten bei jedem Druckniveau, als globales Maß für die Perzeption, änderte sich entsprechend nicht. Da die Perzeption isobarer Distensionen auch mit dem gastralen Volumen ansteigt, wurden die Parameter auch unter Berücksichtigung des jeweiligen Volumens ausgewertet (Abbildung 4.6). Auch hier hatten weder Exendin(9-39)amid noch Atropin eine Wirkung auf die gastrale Perzeption.



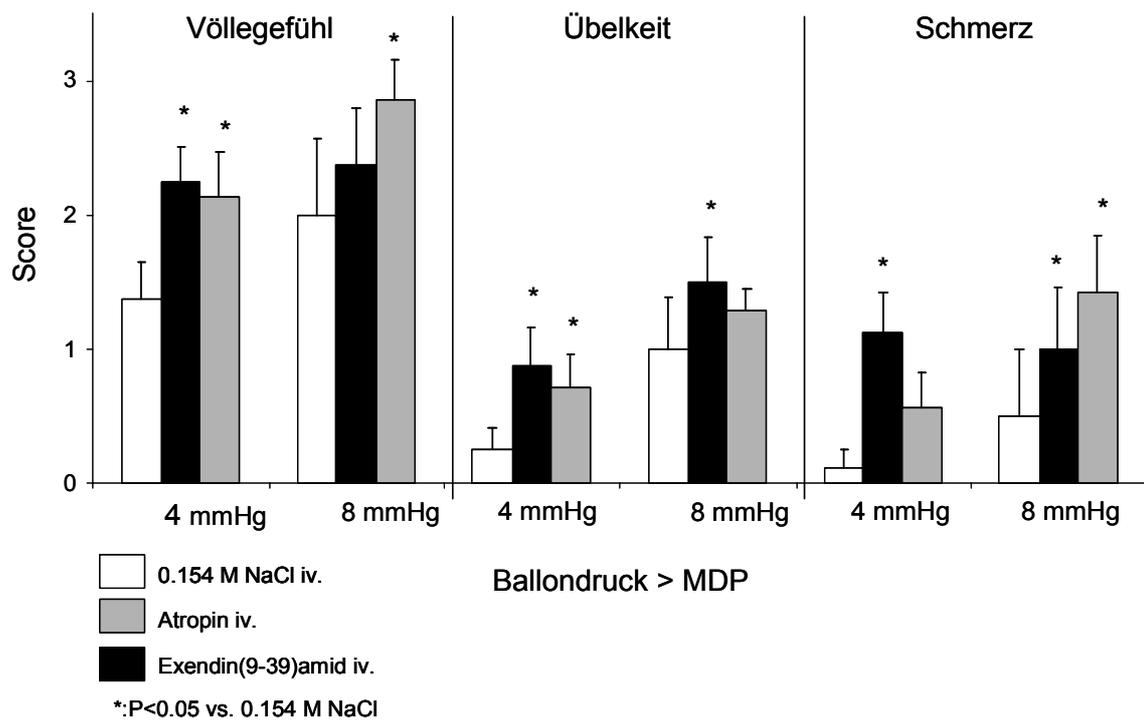
**Abbildung 4.6 Proximal gastrale Perzeption isobarer Distensionen in der interdigestiven Phase.**

Gezeigt ist der volumennormierte Summen Score für die Wahrnehmungsqualitäten Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz während randomisierter isobarer Distension mit 4, 8, 12 und 16 mmHg über MDP (minimal distending pressure). Weder Atropin noch Exendin(9-39)amid hatten einen signifikanten Effekt auf die Wahrnehmung der isobaren Distensionen. Mittelwerte  $\pm$  SEM, n=9.

## 4.2.2 Postprandial

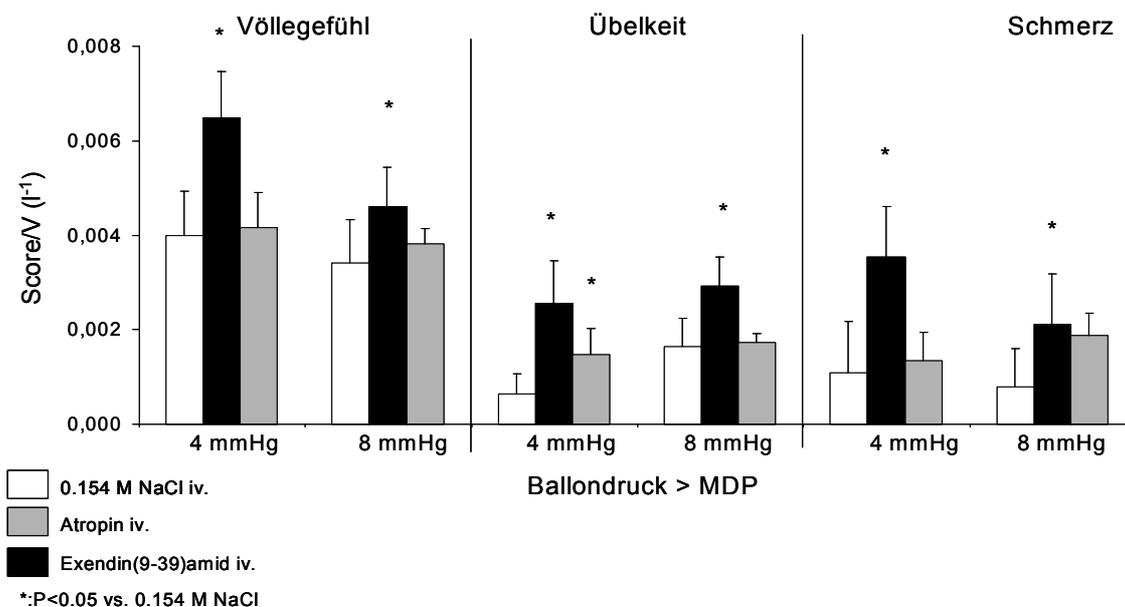
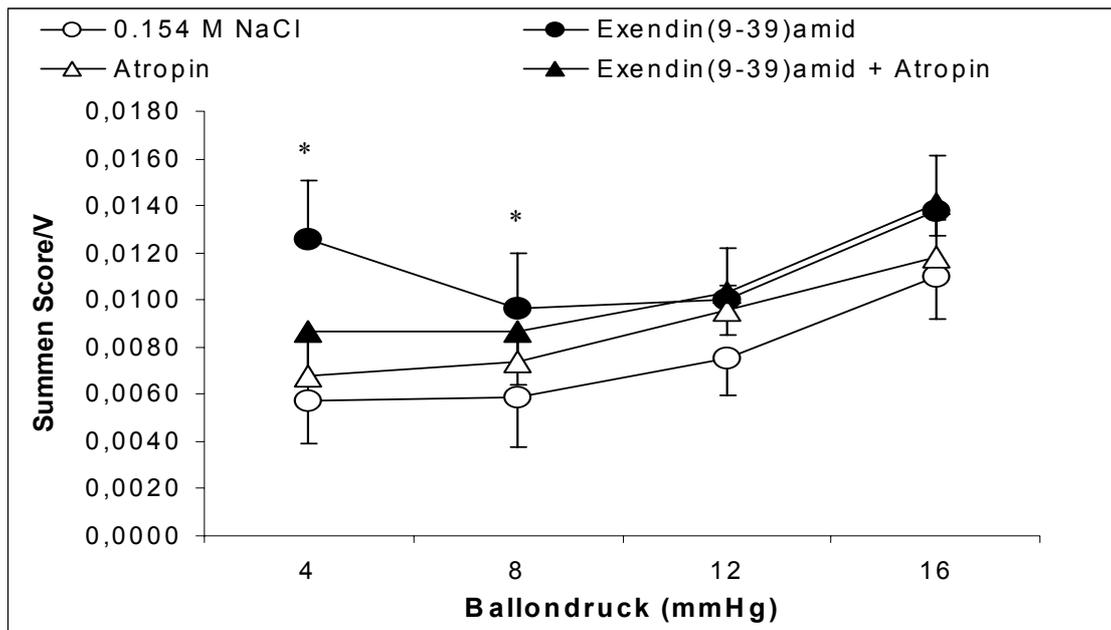
Postprandial zeigte sich für die Wahrnehmung großer, supraphysiologischer Drucke (12 und 16 mmHg über MDP) keine Beeinflussung durch Atropin oder Exendin(9-39)amid. Jedoch verstärkten sowohl Exendin(9-39)amid als auch Atropin die Sensationen für alle drei beurteilten Qualitäten bei niedrigen, am ehesten als physiologisch zu bezeichnenden, Distensionsdrücken (MDP + 4 und 8 mmHg) (Abbildung 4.7). Da Atropin die postprandiale Relaxation des Magenfundus verstärkt, Exendin(9-39)amid sie vermindert (4.1.1) und die gastrale Perzeption isobarer Distensionen volumenabhängig ist, wurden die einzelnen Wahrnehmungsqualitäten und der Summenscore für das jeweilige Volumen normiert (Abbildung 4.8). Nach Korrektur für das jeweilig korrespondierende gastrale Volumen war die Wahrnehmung lediglich noch für Exendin(9-39)amid, nicht jedoch für Atropin signifikant verändert. Dies legt nahe, dass Exendin(9-39)amid postprandial die Perzeption des Magen steigert, unabhängig vom jeweiligen Magenvolumen. Atropin steigert ebenfalls die Perzeption, nur scheint dies durch die Relaxation des Magens bedingt. Bei gleichzeitiger Gabe von Atropin und Exendin(9-39)amid wird die Wirkung von Exendin(9-39)amid aufgehoben.

Endogenes GLP-1 hemmt postprandial die Perzeption für physiologische Drucke im Magen. Im Gegensatz zu Atropin scheint dieser Effekt nicht durch die Motorik des Magens bedingt zu sein, sondern es handelt sich mutmaßlich um einen Effekt auf seine Sensorik. Die postprandiale Hemmung ist cholinerg vermittelt.



**Abbildung 4.7 Proximal gastrale Perzeption isobarer Distensionen während duodener Nährstoffperfusion.**

Gezeigt sind die Scores für die Wahrnehmungsqualitäten Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz während randomisierter isobarer Distension mit 4 und 8 mmHg über MDP (minimal distending pressure). Sowohl Atropin als auch Exendin(9-39)amid steigerten signifikant die Wahrnehmung der isobaren Distensionen. Mittelwert  $\pm$  SEM. n=9. \*: P < 0.05 vs 0.154 M NaCl



**Abbildung 4.8 Proximal gastrale Perzeption isobarer Distensionen während duodенaler Nährstoffperfusion volumennormiert.**

Gezeigt sind die volumennormierten Scores für die Wahrnehmungsqualitäten Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz, einzeln und als Summenscore, während randomisierter isobarer Distension mit 4 und 8 mmHg über MDP (minimal distending pressure). Es zeigten sich relevante Veränderungen der Wahrnehmung unter Exendin(9-39)amid-Gabe. Unter gemeinsamer Infusion von Atropin und Exendin(9-39)amid ergibt sich keine weitere signifikante Veränderung der Perzeption mehr, so dass die Steigerung der Perzeption unter Exendin(9-39)amid cholinerg vermittelt ist. Nach Korrektur für das korrespondierende gastrale Volumen bewirkt nur noch Exendin(9-39)amid eine signifikante Steigerung der Wahrnehmung. Die Wirkung von Atropin ist damit volumenabhängig.

Mittelwert  $\pm$  SEM. n=9. \*: P < 0.05 vs 0.154 M 0.154 M NaCl.

## **4.3 Antro-Pyloro-Duodenale Motilität**

### **4.3.1 Pylorustonosis**

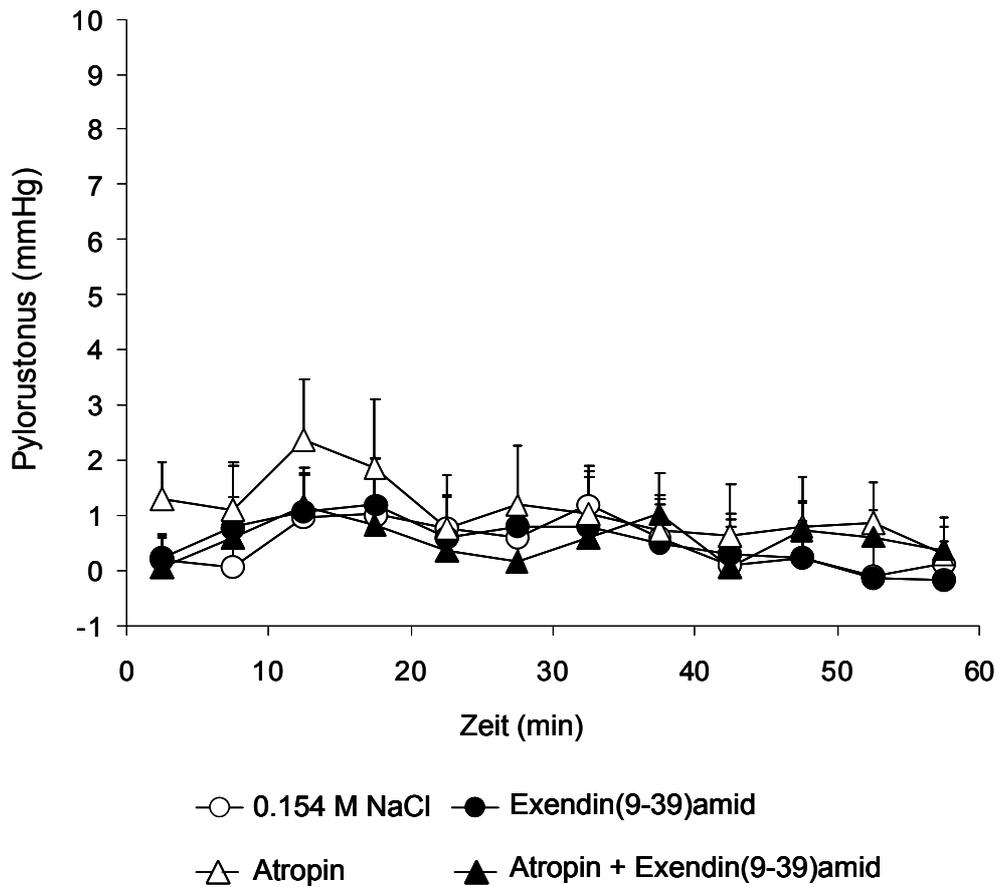
#### **4.3.1.1 Interdigestiv**

In der interdigestiven Phase zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für den Pylorustonosis zwischen den Versuchstagen. Der Pylorustonosis betrug während der Nüchternperiode  $0,37 \pm 0,61$  mmHg,  $0,43 \pm 0,53$  mmHg,  $0,71 \pm 0,59$  mmHg und  $0,36 \pm 0,59$  mmHg über basal für 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid + Atropin. Als Basalwerte verwendeten wir die Durchschnittswerte der Periode vor Beginn der Aufsättigung der Infusionen. Diese Ergebnisse zeigen, dass weder Atropin noch Exendin(9-39)amid den Pylorustonosis interdigestiv beeinflussen (Abbildung 4.9, Tabelle 6).

#### **4.3.1.2 Postprandial**

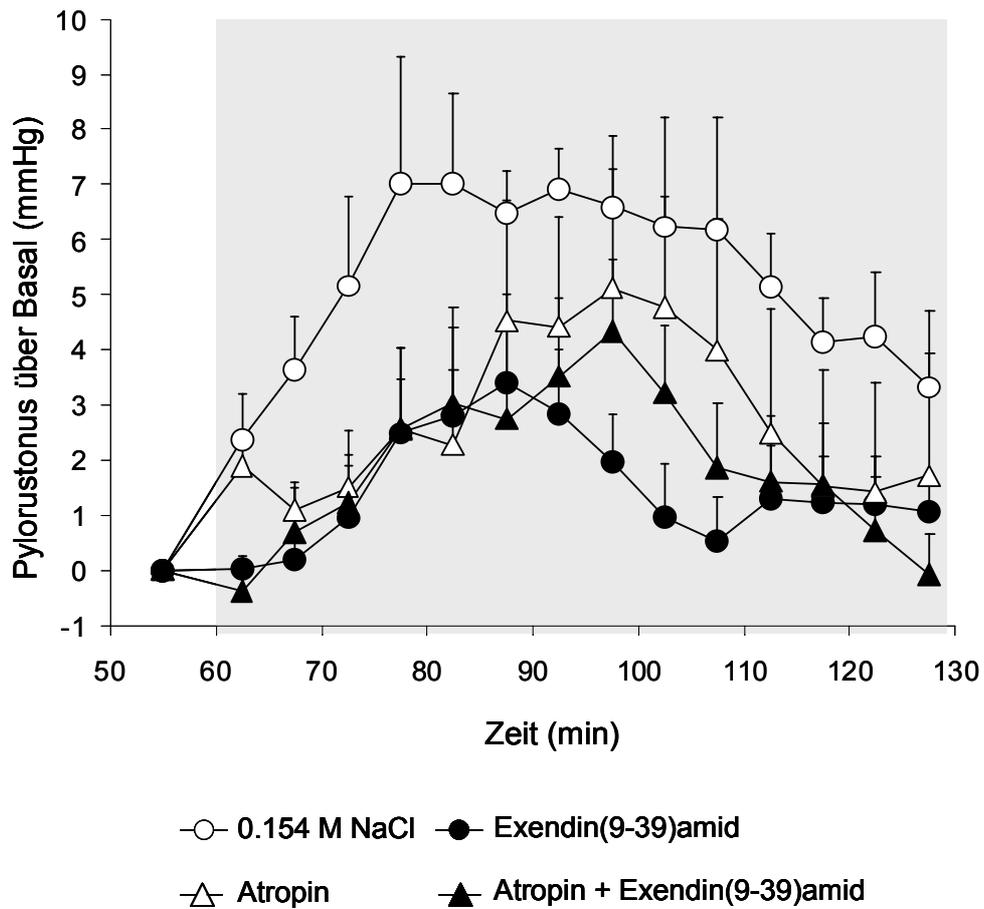
Unter duodenaler Perfusion stieg der Pylorustonosis an allen Versuchstagen deutlich an. Unter Exendin(9-39)amid und Atropin war dieser Anstieg signifikant niedriger (Abbildung 4.10). Der postprandiale Anstieg des Pylorustonosis betrug  $5,3 \pm 1,0$  mmHg für 0.154 M NaCl,  $1,4 \pm 0,8$  mmHg für Exendin(9-39)amid,  $2,8 \pm 1,3$  mmHg für Atropin und  $2,0 \pm 0,7$  mmHg für Exendin(9-39)amid mit Atropin (Tabelle 7). Sowohl Exendin(9-39)amid als auch Atropin hemmten den postprandialen Anstieg des Pylorustonosis. Die Hemmung durch die beiden Antagonisten war nicht additiv.

Postprandial freigesetztes GLP-1 steigert den Pylorustonosis. Der Pylorus steht unter einem tonisierenden cholinergen Input. Zwischen den beiden tonisierenden Komponenten – cholinergem Input und GLP-1 – besteht keine additive Wirkung.



**Abbildung 4.9 Pyloruston in der interdigestiven Periode während intravenöser Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid mit Atropin.**

Im Nüchternzustand haben weder Exendin(9-39)amid noch Atropin einen signifikanten Einfluss auf den Tonus des Pylorus. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.



**Abbildung 4.10 Pylorustonius während duodenaler Nährstoffperfusion.** Gezeigt ist der Anstieg des Pylorustonius während duodenaler Perfusion und Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. Exendin(9-39)amid hemmt den Tonusanstieg in der postprandialen Phase. Atropin hat ebenfalls einen hemmenden Einfluss auf den Pylorustonius. Die hemmende Wirkung von Exendin(9-39)amid und Atropin war nicht additiv. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

## 4.3.2 Antrale Motilität

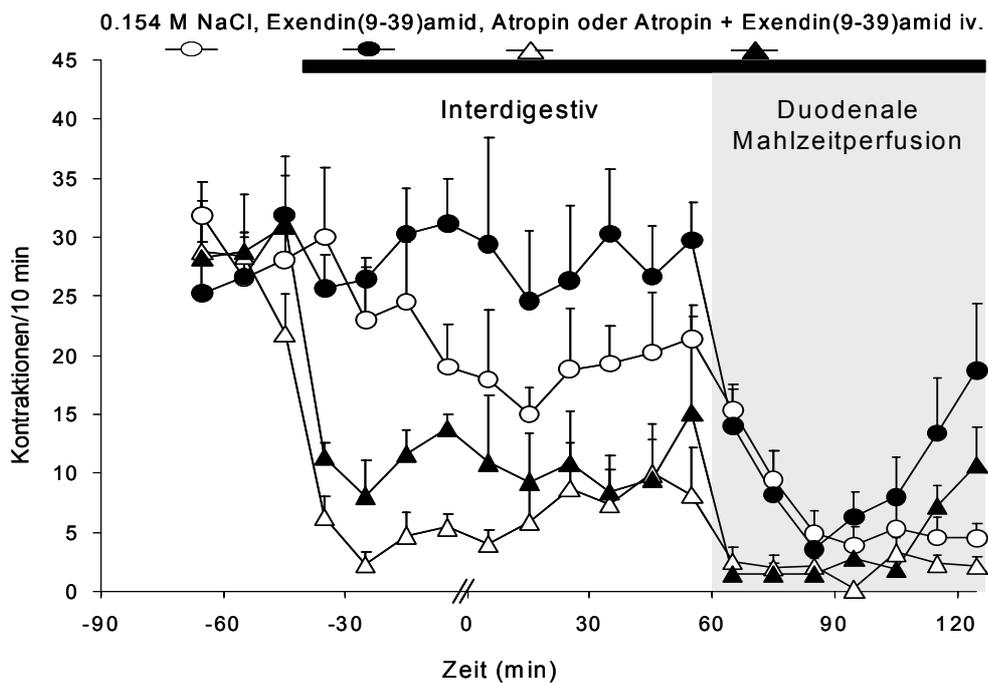
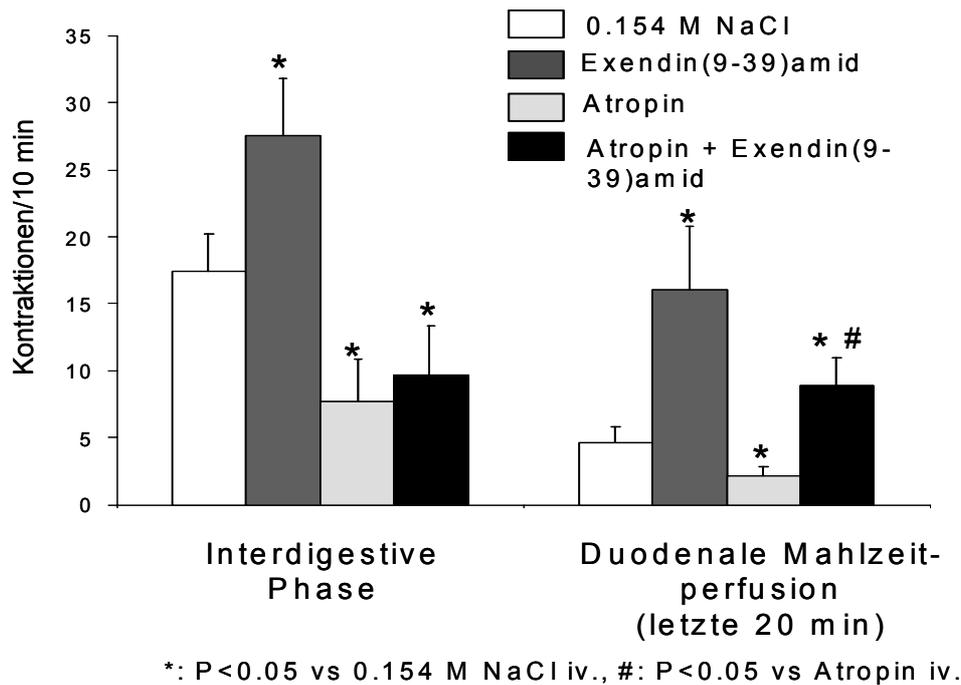
### 4.3.2.1 Interdigestiv

Die antrale Motilität wurde durch Exendin(9-39)amid deutlich gesteigert. Interdigestiv stieg die Kontraktionsfrequenz von  $17,4 \pm 2,8$  Kontraktionen/10 min unter 0.154 M NaCl auf  $27,5 \pm 4,3$  unter Exendin(9-39)amid an ( $p < 0.05$ ). Die antrale Frequenz war unter Atropin signifikant auf  $7,7 \pm 3,2$  Kontraktionen/10 min reduziert. Bei der kombinierten Gabe von Exendin(9-39)amid und Atropin lag die Kontraktionsfrequenz bei  $9,7 \pm 3,7$ , was gegenüber 0.154 M NaCl eine signifikante Abnahme darstellt. Vor Hintergrund von Atropin zeigte Exendin(9-39)amid keine stimulierende Wirkung mehr. (Abbildung 4.11, Tabelle 6).

Die Amplitude der antralen Kontraktionen wurde interdigestiv durch Exendin(9-39)amid nicht verändert. Atropin hingegen reduzierte die Amplitude deutlich, sowohl alleine als auch in Kombination mit Exendin(9-39)amid (Tabelle 6).

Der Motilitätsindex war unter Exendin(9-39)amid interdigestiv deutlich gesteigert. Atropin verminderte den Motilitätsindex signifikant (Tabelle 6). Die Steigerung des Index durch Exendin(9-39)amid war unter Atropin aufgehoben. Der Motilitätsindex als Summenmaß ist abhängig von der Frequenz, der Dauer und der Amplitude der Kontraktionen. Die Veränderung des Motilitätsindex unter Atropin ist also auf Modifikationen von Frequenz und Amplitude, unter Exendin(9-39)amid nur auf eine Steigerung der Frequenz zurückzuführen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Exendin(9-39)amid die antrale Motilität interdigestiv steigert. Vor dem Hintergrund von Atropin ist diese Wirkung aufgehoben. Atropin hemmt die antrale Motilität in der interdigestiven Phase. Bereits basale Spiegel von endogenem GLP-1 inhibieren somit tonisch die antrale Motilität über eine Hemmung des cholinergen Inputs.



**Abbildung 4.11 Antrale Kontraktionsfrequenz interdigestiv und unter duodenaler Perfusion.**

Zeitverlauf (unten) und Mittelwert (oben) der antralen Kontraktionsfrequenz unter Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. Exendin(9-39)amid stimuliert, Atropin hemmt die Kontraktionsfrequenz. Vor Hintergrund von Atropin hat Exendin(9-39)amid in der Nüchternphase keine Wirkung mehr. Die postprandiale Hemmung der antralen Kontraktionsfrequenz wird durch Exendin(9-39)amid signifikant verkürzt, auch unabhängig von Atropin. //: Unterbrechung der Darstellung während gastraler Distension. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9. \*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin.

#### **4.3.2.2 Duodenale Mahlzeitperfusion**

Die duodenale Mahlzeitperfusion führte an allen Versuchstagen zu einer unmittelbaren und ausgeprägten Hemmung der antralen Motilität (Abbildung 4.11). Diese Hemmung hielt im Placeboversuch während der gesamten Perfusionsdauer an. Auch unter Hintergrundinfusion von Exendin(9-39)amid führte die duodenale Perfusion zunächst zu einer unmittelbaren Hemmung der antralen Kontraktibilität. Sie war aber unter Exendin(9-39)amid nur von kurzer Dauer und gefolgt von einem signifikanten Wiederanstieg während der letzten 20 min der Perfusion (Tabelle 7 und Abbildung 4.11.,  $p < 0.05$  vs. 0.154 M NaCl). Auch postprandial steigert Exendin(9-39)amid somit die antrale Kontraktionsfrequenz und den Motilitätsindex. Es verdeutlicht, dass die physiologische Hemmung der antralen Kontraktionen durch die Einnahme einer Mahlzeit unter Exendin(9-39)amid nur für eine kürzere Zeitspanne erhalten bleibt.

Die Amplitude der Kontraktionen wurde postprandial durch Exendin(9-39)amid signifikant von  $22,1 \pm 2,1$  auf  $30,6 \pm 3,8$  mmHg erhöht (Tabelle 7). Auch diese Wirkung von Exendin(9-39)amid war in den letzten 20 Minuten mit einem Anstieg von  $17,5 \pm 2,0$  unter NaCl auf  $27,8 \pm 2,1$  mmHg besonders ausgeprägt.

Atropin hemmte postprandial sowohl die Frequenz als auch die Amplitude der antralen Kontraktionen und reduzierte damit auch signifikant den Motilitätsindex (Tabelle 7).

Wurden Exendin(9-39)amid und Atropin gemeinsam gegeben, blieb der motilitätssteigernde Einfluss von Exendin(9-39)amid erhalten. Exendin(9-39)amid mit Atropin steigerte, im Vergleich zum Atropinversuch, signifikant die antrale Motilität.

Postprandial freigesetztes GLP-1 hemmt die antrale Motilität durch eine Reduktion der Frequenz und der Amplitude. Diese Effekte sind nicht ausschliesslich cholinerg vermittelt, da die Motilitätssteigerung unter Atropin erhalten bleibt.

### **4.3.3 Duodenale Motilität**

#### **4.3.3.1 Interdigestiv**

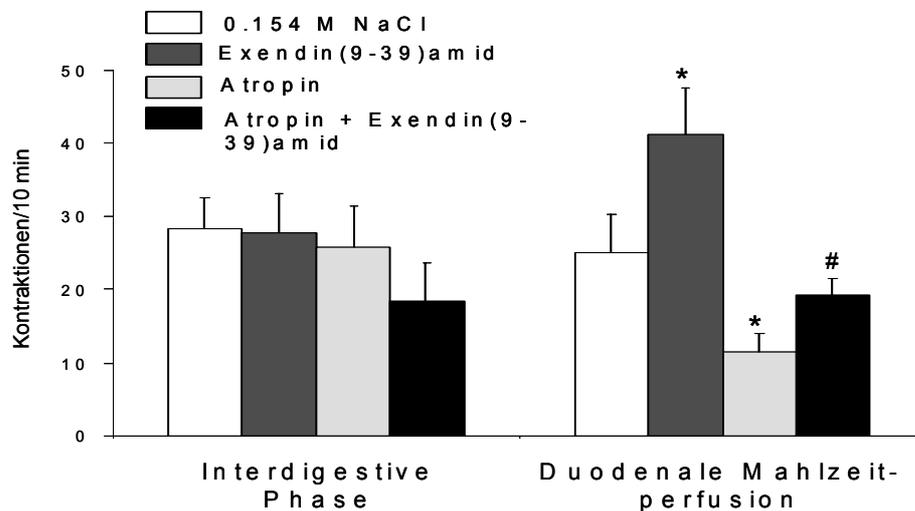
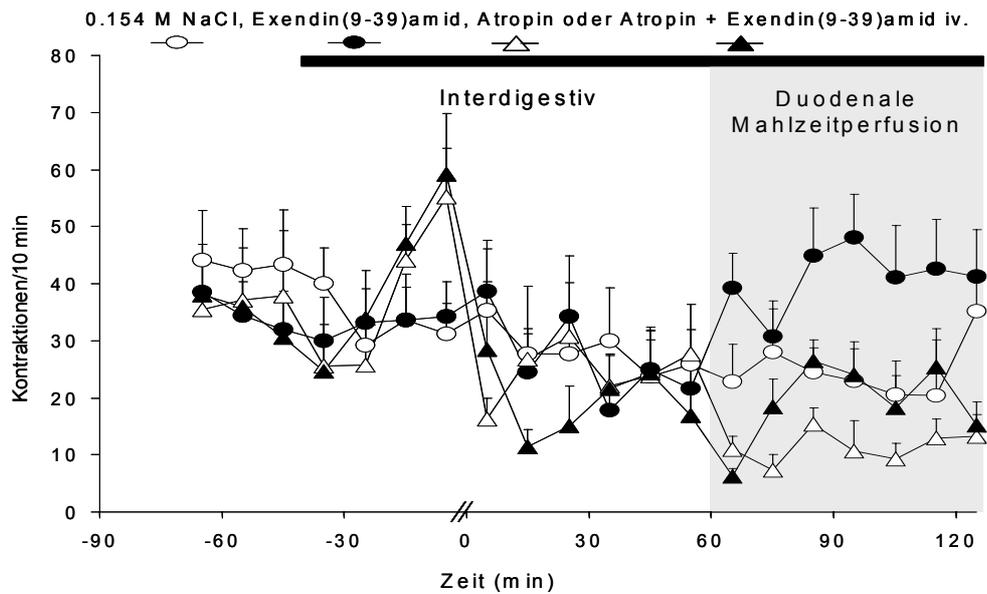
Die duodenale Kontraktionsfrequenz wurde in der Nüchternperiode weder durch Exendin(9-39)amid noch Atropin beeinflusst (Tabelle 6 und Abbildung 4.12). Auch die Amplitude der Kontraktionen sowie der Motilitätsindex zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen unter Exendin(9-39)amid.

#### **4.3.3.2 Postprandial**

Im Placeboversuch kam es durch die Mahlzeitperfusion zu keiner signifikanten Veränderung der Kontraktilität des Duodenum. Exendin(9-39)amid führte während der duodenalen Perfusion zu einer signifikanten Steigerung der duodenalen Kontraktionsfrequenz und des duodenalen Motilitätsindex ( $p < 0.05$  vs 0.154 M NaCl; Abbildung 4.12 und Tabelle 7). Atropin hemmte die postprandiale Kontraktilität des Duodenum signifikant. Der stimulatorische Effekt von Exendin(9-39)amid war auch vor dem Hintergrund von Atropin signifikant ausgeprägt und somit unabhängig vom cholinergen Input (Abbildung 4.12, Tabelle 7).

Die Kontraktionsamplitude wurde durch Exendin(9-39)amid signifikant erhöht (Tabelle 7), dies war in den letzten 20 Minuten der Mahlzeitperfusion besonders deutlich (Amplitude in den letzten 20 min der Mahlzeitperfusion: 0.154 M NaCl  $22,7 \pm 1,2$ , Exendin(9-39)amid  $28,9 \pm 3,1$ ,  $p < 0,05$ ). Atropin führte zu einer leichten, aber signifikanten Reduktion der Amplitude.

Diese Resultate zeigen, dass postprandial freigesetztes GLP-1 die Motilität des Duodenum hemmt. Dies geschieht sowohl durch eine Reduktion der Frequenz als auch der Amplitude. Die motilitätssteigernde Wirkung von GLP-1 erfolgt unabhängig vom cholinergen Input.



\*:  $P < 0.05$  vs 0.154 M NaCl iv., #:  $P < 0.05$  vs Atropin iv.

**Abbildung 4.12 Duodenale Kontraktionsfrequenz interdigestiv und unter duodenaler Perfusion.**

Zeitverlauf (oben) und Mittelwert (unten) der duodenalen Kontraktionsfrequenz unter Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. In der interdigestiven Phase gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstagen. Postprandial kam es durch Exendin(9-39)amid zu einer deutlichen Zunahme der Kontraktionsfrequenz. Atropin hemmte die postprandiale Kontraktilität des Duodenums signifikant. Der stimulatorische Effekt von Exendin(9-39)amid war auch vor dem Hintergrund von Atropin signifikant ausgeprägt und somit unabhängig vom cholinergen Input.

//: Unterbrechung der Darstellung während gastraler Distension. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9. \*:  $P < 0.05$  vs 0.154 M NaCl, #:  $P < 0.05$  vs Atropin.

**Tabelle 6**

Antro-pyloro-duodenale Motilitätsparameter während der interdigestiven Messperiode unter Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin.

	Kontraktionen (interdigestiv)	0.154 M NaCl	Exendin(9 -39)amid	Atropin	Exendin(9 -39)amid +Atropin
Antrum	Amplitude (mmHg)	48 ± 5	43,1 ± 5,5	27,2 ± 6,0*	21,2 ± 1,2*
	Frequenz (K /10 min)	17,4 ± 2,8	27,5 ± 4,3*	7,7 ± 3,2*	9,7 ± 3,7*
	Kontraktionsindex (mmHg*s/10 min)	2432 ± 495	3617 ± 268*	623 ± 222*	438 ± 168*
Duodenum	Amplitude (mmHg)	27,7 ± 2,2	30,6 ± 1,5	26,3 ± 5,4	24,5 ± 2,4
	Frequenz (K /10 min )	28,3 ± 4,4	27,7 ± 5,5	25,7± 5,6	18,4 ± 5,2
	Kontraktionsindex (mmHg*s/10 min)	1594 ± 473	1582 ± 296	1106 ± 385	1008 ± 294
Pylorus	Tonus (mmHg)	0,37 ± 0,61	0,43 ± 0,53	0,71 ± 0,59	0,36 ± 0,59

\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9.

**Tabelle 7**

Antro-pyloro-duodenale Motilitätsparameter während der duodenalen Mahlzeitperfusion unter Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin.

	Kontraktionen (postprandial)	0.154 M NaCl	Exendin(9-39)amid	Atropin	Exendin(9-39)amid +Atropin
Antrum	Amplitude (mmHg)	22,1 ± 2,1	30,6 ± 3,8*	15,9 ± 1,0*	22,0 ± 1,6#
	Frequenz (K / 10 min )	7,0 ± 1,3	10,3 ± 3,1*	2,1 ± 0,4*	3,8 ± 0,6*#
	Kontraktionsindex (mmHg*s/10 min)	410 ± 88	927 ± 209*	80 ± 23*	161 ± 25*#
Duodenum	Amplitude (mmHg)	22,3 ± 0,8	25,6 ± 1,3*	18,6 ± 1,2*	21,8 ± 1,7
	Frequenz (K / 10 min )	25,1 ± 5,2	41,1 ± 6,4*	11,4 ± 2,6*	19,2 ± 2,2#
	Kontraktionsindex (mmHg*s/ 10 min)	1101 ± 237	1928 ± 339*	382 ± 100*	1010 ± 203#
Pylorus	Tonus (mmHg)	5,28 ± 1,04	1,41 ± 0,75*	2,78 ± 1,25*	1,96 ± 0,72*

\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9.

## **4.4 Glykämie und Hormone**

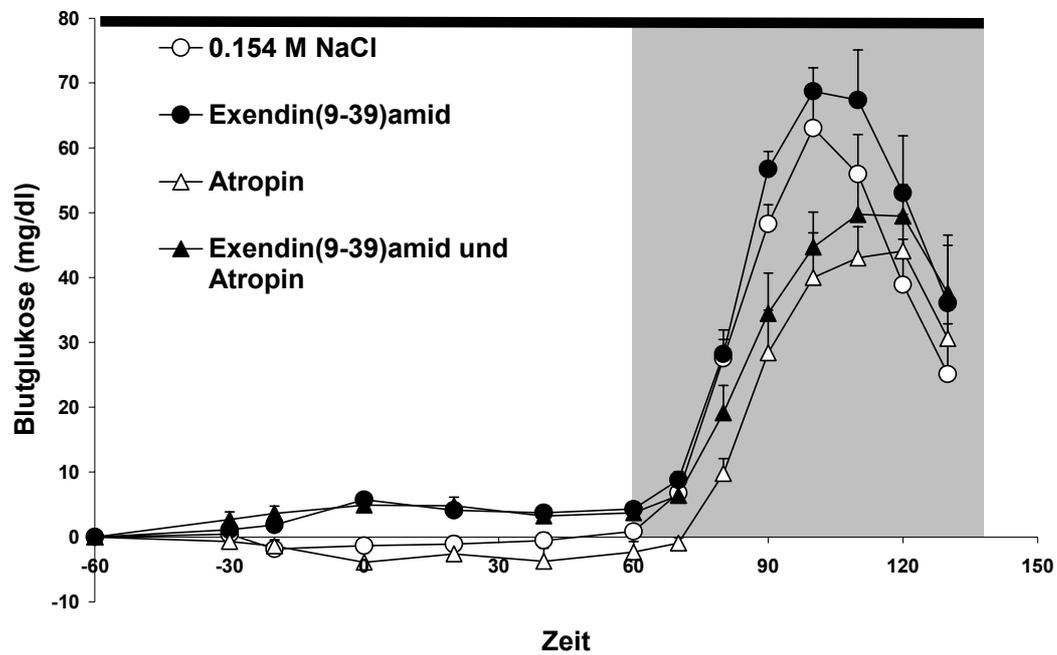
### **4.4.1 Blutglukose**

Die Blutglukosewerte haben wir für die verschiedenen Versuchstage mit 0.154 M NaCl, Atropin, Exendin(9-39)amid und Atropin mit Exendin(9-39)amid ausgewertet. Wir haben dabei die interdigestive und postprandiale Phase getrennt betrachtet. Eine gesonderte Darstellung des postprandialen Glukosepeaks haben wir gewählt, da dies für die Diabetestherapie besonders relevant ist. Bei Diabetikern kommt es postprandial häufig zu Spitzen der Glukosewerte. Eine Reduktion dieser Peaks wäre für eine suffiziente Einstellung wünschenswert. Als Basalwerte wurde der Mittelwert der beiden Blutabnahmen vor Beginn der Hintergrundinfusionen gewählt.

In der 60 min dauernden interdigestiven Phase zeigte sich unter Exendin(9-39)amid eine deutliche Zunahme der Blutglukosespiegel (Tabelle 8, Abbildung 4.13). Atropin allein hatte keinen signifikanten Einfluss auf die interdigestiven Glukosespiegel. Vor dem Hintergrund von Atropin blieb die glukosesteigernde Wirkung von Exendin(9-39)amid erhalten. Daraus folgt, dass endogenes GLP-1 den Blutglukosespiegel schon interdigestiv, also bei basalen Plasmaspiegeln, reduziert.

Die duodenale Mahlzeitperfusion führte an allen Versuchstagen zu einem deutlichen Glukoseanstieg (Abbildung 4.13). Unter Exendin(9-39)amid kam es in der 70-minütigen postprandialen Phase zu einer signifikanten Steigerung der Glukosewerte im Vergleich zu Placebo, auch der postprandiale Peak war signifikant gesteigert (Tabelle 8). Atropin hingegen bewirkte postprandial im Vergleich zum Placeboversuch eine signifikante Reduktion der Blutglukosespiegel. Vor dem Hintergrund von Atropin hatte Exendin(9-39)amid weiterhin, wie auch interdigestiv, eine Glukose-steigernde Wirkung.

Endogenes GLP-1 führt schon interdigestiv zu einer Reduktion der Blutglukosespiegel. GLP-1 reduziert die postprandiale Glykämie, auch postprandiale Spitzen der Glukosewerte werden reduziert. Endogenes GLP-1 hat damit eine antidiabetogene Wirkung.



**Abbildung 4.13 Zeitlicher Verlauf der Glukosewerte**

Blutglukosekonzentrationen über basal während intravenöser Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin interdigestiv und während duodenaler Mahlzeitperfusion. Exendin(9-39)amid steigerte interdigestiv und postprandial die Glykämie. Atropin bewirkte eine postprandiale Senkung der Glukosespiegel. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 8**

Blutglukosekonzentrationen interdigestiv und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Einfluss der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. AUC über basal. Basal: Mittelwert der Werte vor Beginn der Hintergrundinfusionen.

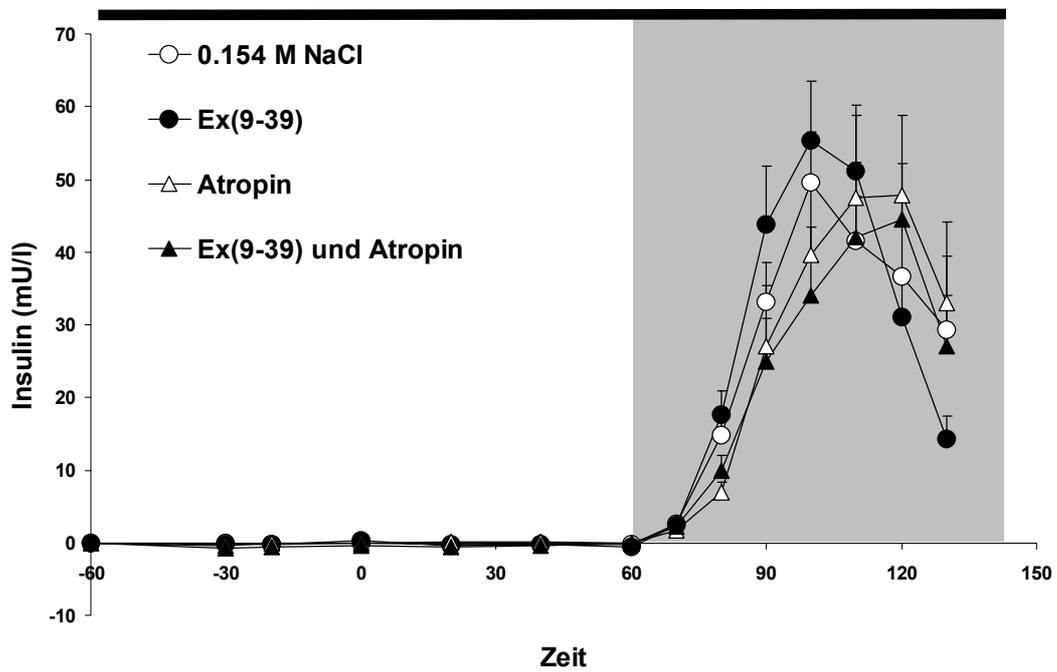
Glukose über Basal (mg/dl)	Interdigestiv (x 60 min)	Duodenale Mahlzeitperfusion (x 70 min)	Postprandialer Peak
0.154 M NaCl	-0,7 ± 3,5	265,6 ± 25,9	64,8 ± 4,6
Exendin(9-39)amid	18,9 ± 3,1*	318,9 ± 27,4*	74,1 ± 5,9*
Atropin	-9,5 ± 6,2	198,1 ± 22,9*	51,4 ± 3,6*
Atropin + Exendin(9-39)amid	17,2 ± 4,0*#	241,5 ± 21,9#	57,2 ± 4,4#

\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9

#### **4.4.2 Insulin**

Interdigestiv hatten weder Exendin(9-39)amid noch Atropin einen Einfluss auf die Insulinplasmaspiegel (Tabelle 9). Postprandial kam es zu einem deutlichen Anstieg der Insulinwerte, jedoch zeigten sich hier wie auch beim postprandialen Peak keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Hintergrundinfusionen.

Daraus folgt, dass in unserem Versuchsaufbau endogenes GLP-1 keinen Einfluss auf die Insulinausschüttung hat. Auch das cholinerge Nervensystem beeinflusst die Insulinplasmaspiegel nicht.



**Abbildung 4.14 Zeitlicher Verlauf der Insulinwerte**

Verlauf der Insulinwerte in der interdigestiven und postprandialen Phase, vor dem Hintergrund von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin. Interdigestiv und postprandial gab es keine Unterschiede zwischen den Versuchstagen. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 9**

Insulinplasmakonzentrationen interdigestiv und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Einfluss der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. AUC über basal. Basal: Mittelwert der Werte vor Beginn der Hintergrundinfusionen. Exendin(9-39)amid und Atropin hatten keinen signifikanten Effekt auf die Plasmainsulinwerte.

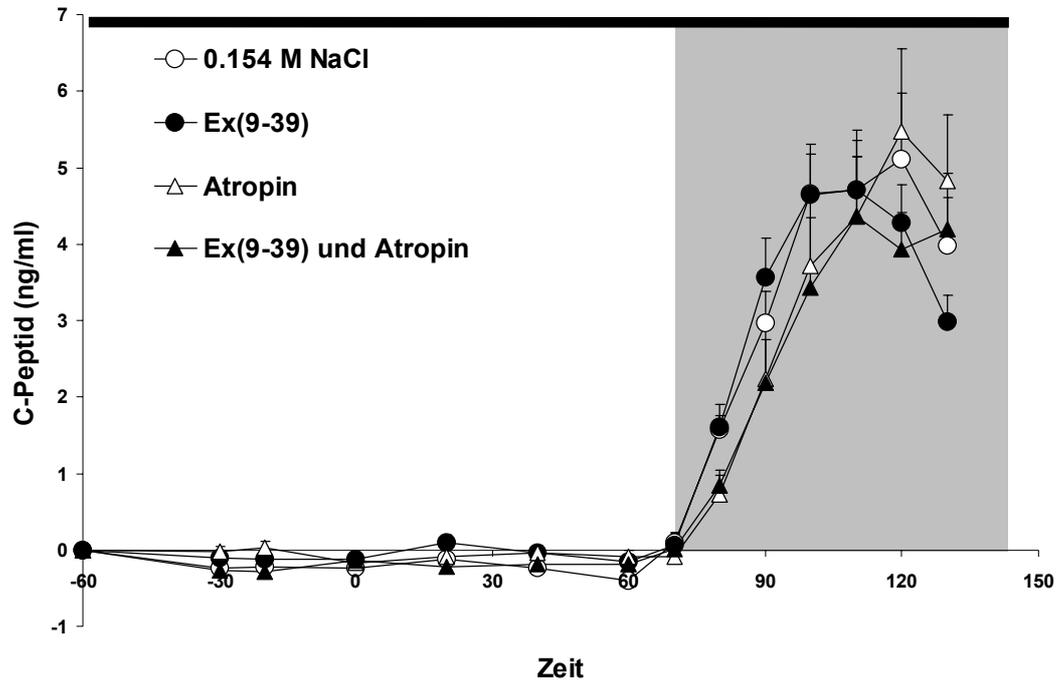
Insulin über Basal (mU/l)	Interdigestiv (x 60 min, AUC)	Duodenale Mahlzeitperfusion (x 70 min, AUC)	Postprandialer Peak
0.154 M NaCl	-0,8 ± 0,8	205,4 ± 31,4	57,6 ± 9,2
Exendin(9-39)amid	-0,8 ± 0,8	215,6 ± 30,9	59,3 ± 9,3
Atropin	0,0 ± 0,4	204,5 ± 42,6	56,5 ± 13,1
Atropin + Exendin(9-39)amid	-0,9 ± 1,0	184,5 ± 35,2	49,6 ± 10,0

\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9.

### **4.4.3 C-Peptid**

Wie auch bei den Ergebnissen der Insulinwerte hatten weder Exendin(9-39)amid noch Atropin einen Einfluss auf die C-Peptidplasmaspiegel (Tabelle 10). Postprandial stieg C-Peptid an. Auch postprandial gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstagen (Abbildung 4.15).

Dies bestätigt die schon bei den Insulinwerten gewonnenen Erkenntnisse, dass in unserem Versuchsaufbau endogenes GLP-1 keinen Einfluss auf die Insulin-/C-Peptidausschüttung hatte. Auch das cholinerge Nervensystem beeinflusste die Insulinplasmaspiegel und damit auch das C-Peptid nicht.



**Abbildung 4.15 Verlauf der C-Peptidwerte über Basal.**

Verlauf der C-Peptid-Werte in der interdigestiven und postprandialen Phase, vor dem Hintergrund von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin. Interdigestiv und postprandial gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstagen. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 10**

C-Peptid-Plasmakonzentrationen interdigestiv und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Einfluss der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. AUC über basal. Basal: Mittelwert der Werte vor Beginn der Hintergrundinfusionen. Exendin(9-39)amid und Atropin hatten keinen signifikanten Effekt auf C-Peptid.

C-Peptid über Basal (ng/ml)	Interdigestiv (x 60 min, AUC)	Duodenale Mahlzeitperfusion (x 70 min, AUC)	Postprandialer Peak
0.154 M NaCl	-0,9 ± 0,3	23,0 ± 2,1	6,1 ± 0,8
Exendin(9-39)amid	- 0,2 ± 0,3	21,9 ± 2,8	5,3 ± 0,7
Atropin	-0,4 ± 0,2	21,5 ± 4,0	5,8 ± 1,1
Atropin + Exendin(9-39)amid	-0,6 ± 0,3	19,0 ± 3,2	5,3 ± 0,9

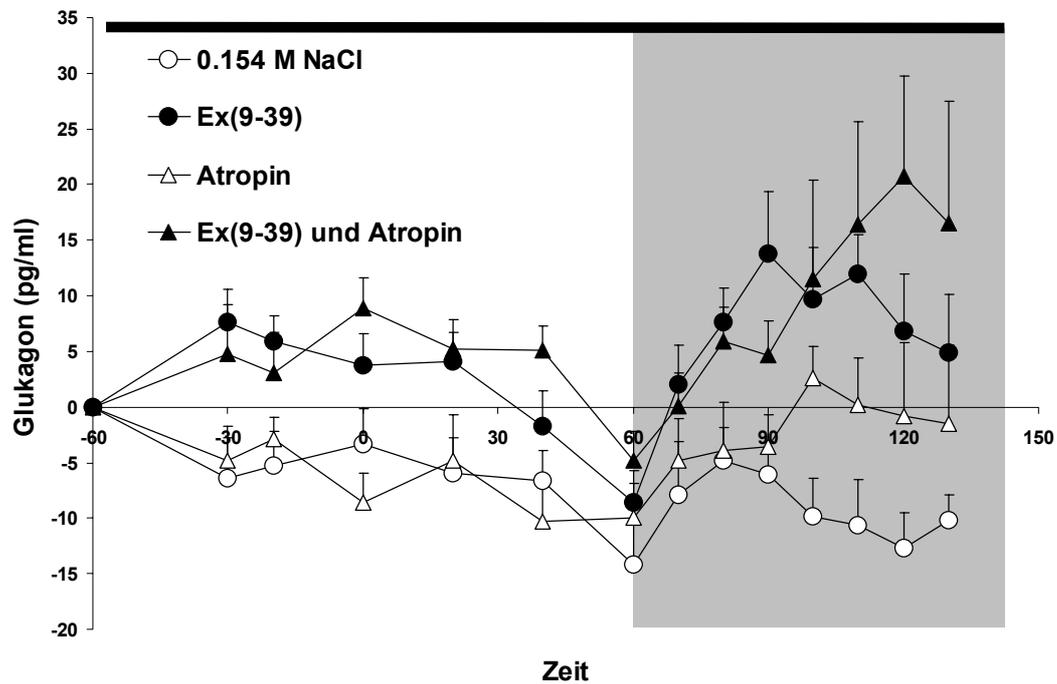
\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9.

#### 4.4.4 Glukagon

Interdigestiv bewirkte Exendin(9-39)amid einen signifikanten Anstieg der Glukagonplasmaspiegel mit und ohne Atropin (Abbildung 4.16). Während der interdigestiven Phase fiel Glukagon in allen Versuchen langsam ab. Die duodenale Mahlzeitperfusion steigerte Plasmaglukagon in allen Experimenten. Exendin(9-39)amid bewirkte auch postprandial signifikant höhere Glukagonspiegel (Tabelle 11). Diese postprandiale Steigerung beruhte nicht nur auf der tonischen Stimulation der Glukagonsekretion während der Nüchternphase, sondern Exendin(9-39)amid steigerte darüberhinaus den postprandialen Glukagonanstieg im Vergleich zum Kontrollversuch mit 0.154 M NaCl signifikant (AUC (70 min) für Exendin(9-39)amid  $116.7 \pm 16.9$  vs  $37.1 \pm 13.8$  pg/ml x 70 min für 0.154 NaCl,  $P < 0.05$ , Werte in der Tabelle nicht gezeigt). Atropin hatte keinen Einfluss auf die Glukagonplasmaspiegel.

Daraus folgt, dass Exendin(9-39)amid schon interdigestiv die Glukagonspiegel erhöhte. Dieser Effekt war postprandial noch verstärkt und wurde auch in einem verstärkten postprandialen Peak deutlich (Tabelle 11).

Endogenes GLP-1 inhibiert nüchtern tonisch die Glukagonsekretion. Es reduziert darüber hinaus den postprandialen Glukagonanstieg. Dies ist die Ursache der unter dem GLP-1-Antagonisten beobachteten Zunahme der Glykämie.



**Abbildung 4.16 Glukagonwerte interdigestiv und postprandial über Basal.**  
 Verlauf der Glukagon-Werte in der interdigestiven und postprandialen Phase, vor dem Hintergrund von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin. Exendin(9-39)amid erhöhte interdigestiv und postprandial die Glukagonwerte unabhängig von Atropin. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 11**

Plasmakonzentrationen von Glukagon interdigestiv und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Einfluss der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. AUC über basal. Basal: Mittelwert der Werte vor Beginn der Hintergrundinfusionen.

Glukagon über Basal (pg/ml)	Interdigestiv (x 60 min, AUC)	Duodenale Mahlzeitperfusion (x 70 min, AUC)	Postprandialer Peak
0.154 M NaCl	-27,9 ± 10,0	-62,0 ± 19,1	1,1 ± 3,4
Exendin(9-39)amid	-0,8 ± 7,0*	56,8 ± 24,2*	19,6 ± 5,3*
Atropin	-35,3 ± 8,2	-13,4 ± 24,8	10,2 ± 4,6
Atropin + Exendin(9-39)amid	8,0 ± 6,0*#	75,7 ± 33,8*#	29,8 ± 6,7*#

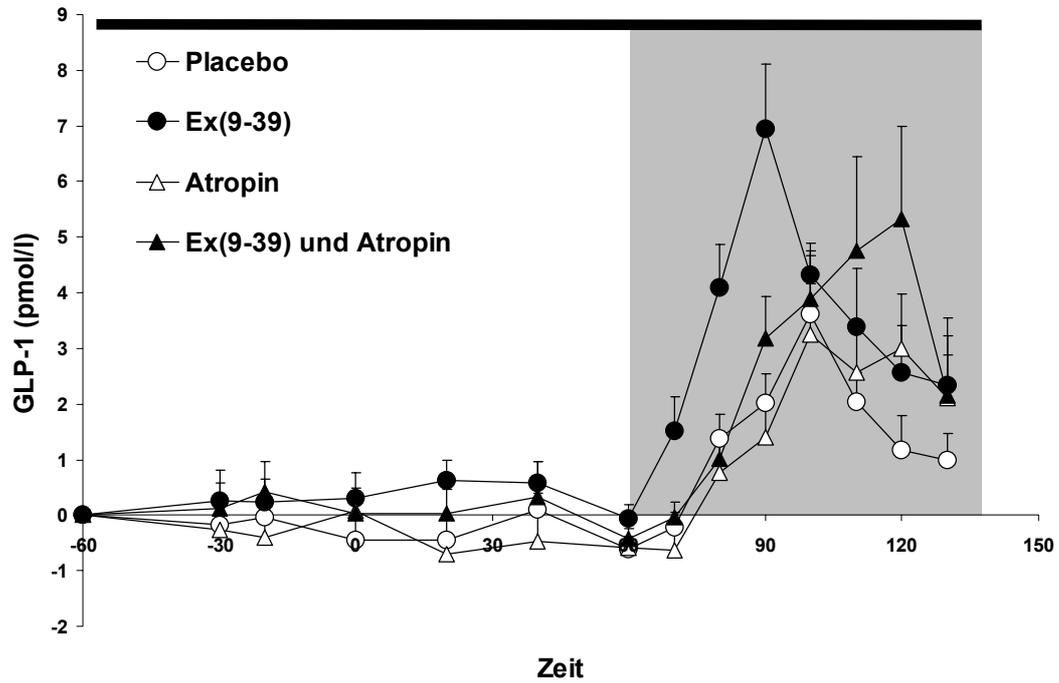
\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9.

#### **4.4.5 GLP-1**

Die Basalwerte von GLP-1 lagen an allen Versuchstagen zwischen 1.5 und 2.5 pmol/l. Schon während der interdigestiven Periode waren unter Exendin(9-39)amid die GLP-1-Plasmapiegel signifikant erhöht. Atropin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmaspiegel (Tabelle 12, Abbildung 4.17).

Die duodenale Nährstoffperfusion bewirkte im Kontrollversuch einen deutlichen Anstieg der GLP-1-Spiegel. Dieser postprandiale Anstieg wurde durch Exendin(9-39)amid signifikant gesteigert, auch mit gleichzeitiger Infusion von Atropin. Atropin hatte keinen Einfluss auf GLP-1 im Plasma (Tabelle 12).

Zusammengefasst induzierte unsere duodenale Mahlzeitperfusion eine GLP-1-Freisetzung, die durch Blockade der GLP-1-Rezeptoren gesteigert wurde. Der cholinerge Input hatte keinen Einfluss auf die GLP-1-Freisetzung.



**Abbildung 4.17 GLP-1 Werte im zeitlichen Verlauf.**

Verlauf der GLP-1-Werte in der interdigestiven und postprandialen Phase, vor dem Hintergrund von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin. Die Mahlzeitperfusion führte an allen Tagen zu einem signifikanten Anstieg der GLP-1-Werte. Exendin(9-39)amid steigerte die Ausschüttung deutlich alleine und vor dem Hintergrund von Atropin. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 12**

Plasmakonzentrationen von GLP-1 interdigestiv und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Einfluss der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. AUC über basal. Basal: Mittelwert der Werte vor Beginn der Hintergrundinfusionen.

GLP-1 über Basal (pmol/l)	Interdigestiv (x 60 min, AUC)	Duodenale Mahlzeitperfusion (x 70 min, AUC)	Postprandialer Peak
0.154 M NaCl	-1,4 ± 0,7	10,9 ± 1,4	4,4 ± 0,8
Exendin(9-39)amid	1,3 ± 0,8*	25,2 ± 4,0*	7,9 ± 0,9*
Atropin	-2,3 ± 0,7	13,0 ± 3,5	4,8 ± 1,1
Atropin + Exendin(9-39)amid	-0,6 ± 1,3	20,3 ± 4,5*#	7,5 ± 1,4*#

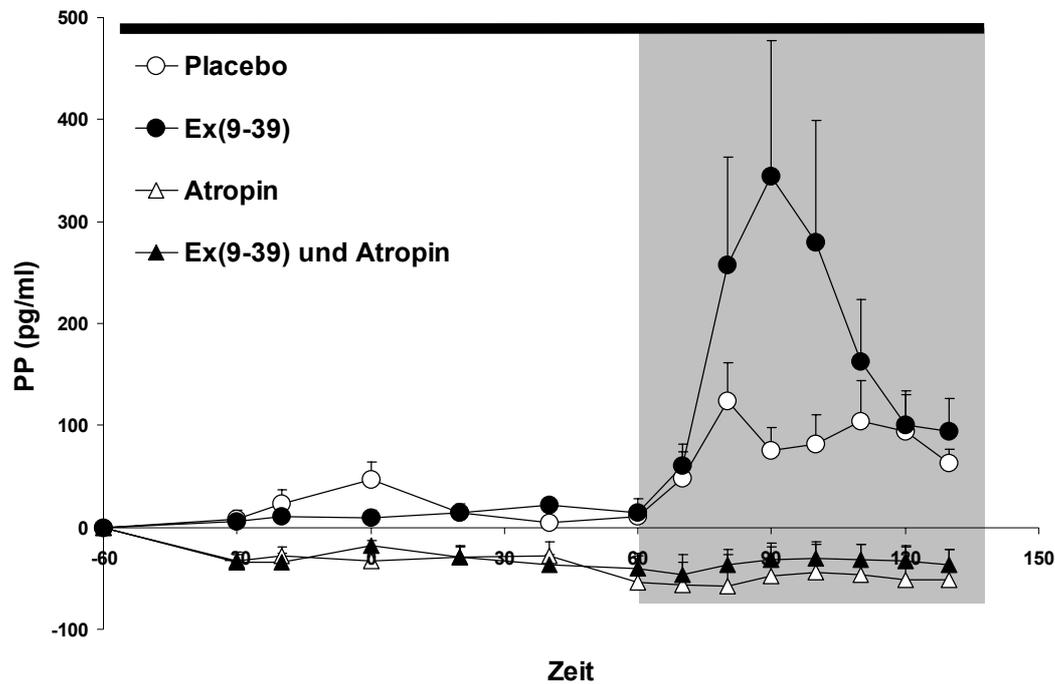
\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl, #:P<0.05 vs Atropin. Mittelwert ± SEM, n=9.

#### 4.4.6 Pankreatisches Polypeptid

Pankreatisches Polypeptid (PP) ist ein Hormon der Pankreasinseln, das unter strenger vagal-cholinergem Kontrolle steht und deshalb als „Marker“ des cholinergen Inputs verwendet werden kann.

Atropin reduzierte PP erwartungsgemäß bereits während der Nüchternperiode signifikant (Tabelle 13, Abbildung 4.18). Die duodenale Mahlzeitperfusion führte zu einem prompten Anstieg der PP-Plasmaspiegel als Hinweis auf die postprandiale vagal-cholinerge Stimulation. Exendin(9-39)amid hatte in der Nüchternperiode keinen signifikanten Einfluss auf PP, steigerte aber den postprandialen Anstieg um mehr als das Doppelte der Werte im Kontrollversuch mit 0.154 M NaCl, hinweisend auf eine cholinerge Stimulation. Die Steigerung der PP-Plasmaspiegel wurde durch simultane Infusion von Atropin komplett aufgehoben.

Endogenes GLP-1 hemmt also die postprandiale PP-Sekretion. Die Wirkung von GLP-1 wurde durch vorherige Applikation des muskarinergen Antagonisten Atropin aufgehoben. Dies weist darauf hin, dass endogenes GLP-1 zumindest postprandial die Stimulation des vagal-cholinergen Outputs unterdrückt. Die postprandiale Hemmung der vagal-cholinergen Stimulation ist ein Wirkmechanismus von endogenem GLP-1.



**Abbildung 4.18 PP-Werte im zeitlichen Verlauf.**

Verlauf der PP-Werte in der interdigestiven und postprandialen Phase, vor dem Hintergrund von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin und Exendin(9-39)amid mit Atropin. Schon interdigestiv hemmte Atropin die PP-Ausschüttung signifikant. Exendin(9-39)amid hatte interdigestiv keinen Einfluss auf die PP-Spiegel, verdoppelte aber den postprandialen PP-Anstieg. Vor dem Hintergrund von Atropin hatte Exendin(9-39)amid keinen Einfluss auf die PP-Werte. Mittelwert  $\pm$  SEM, n=9.

**Tabelle 13**

Plasmakonzentrationen von Pankreatischen Polypeptid (PP) interdigestiv und während duodенaler Mahlzeitperfusion. Einfluss der intravenösen Infusion von 0.154 M NaCl, Exendin(9-39)amid, Atropin oder Exendin(9-39)amid + Atropin. AUC über basal. Basal: Mittelwert der Werte vor Beginn der Hintergrundinfusionen.

PP über Basal (pg/ml)	Interdigestiv (x 60 min, AUC)	Duodenale Mahlzeitperfusion (x 70 min, AUC)	Postprandialer Peak
0.154 M NaCl	74,1 ± 40,1	602,8 ± 189,7	138,9 ± 35,7
Exendin(9-39)amid	89,7 ± 45,2	1298,7 ± 476,1*	374,0 ± 142,3*
Atropin	-223 ± 113,7*	-354,9 ± 211,4*	-41,4 ± 29,9*
Atropin + Exendin(9-39)amid	-159,3 ± 47,4*	-244,8 ± 97,6*	-22,3 ± 14,6*

\*:P<0.05 vs 0.154 M NaCl. Mittelwert ± SEM, n=9.

## 5 DISKUSSION

Das Inkretinhormon GLP-1 kontrolliert die postprandiale Glukosehomöostase. Die Wirkungen des endogenen Hormons sind weitgehend unbekannt. Studien mit synthetischem GLP-1 legen nahe, dass dieses Darmhormon zahlreiche gastrointestinale Wirkungen ausübt, die letztlich in einer Reduktion der postprandialen Blutglukosekonzentration münden: Stimulation von Insulin, Hemmung von Glukagon, Hemmung der Magenentleerung, eine Hemmung des intestinalen Transits und eine Reduktion der Nahrungsaufnahme.

Die physiologischen Effekte des von intestinalen L-Zellen endogen freigesetzten Peptidhormons sind jedoch weitgehend unbekannt. Möglichkeiten, die tatsächlichen Wirkungen eines endogenen Hormons zu untersuchen, umfassen die Elimination des Hormons oder aber die spezifische Blockade der Rezeptor-vermittelten Wirkungen durch einen Antagonisten. Exendin(9-39)amid ist ein spezifischer Antagonist des GLP-1-Rezeptors. Der Einsatz dieses Peptids als GLP-1-Antagonist wurde 1998 erstmals beim Menschen validiert (Schirra 1998b). Es konnte gezeigt werden, dass GLP-1 tonisch die Glukagonfreisetzung inhibiert. In einer weiteren Studie mit diesem Antagonisten wurde demonstriert, dass endogenes GLP-1 an der postprandialen Glukosehomöostase beteiligt ist, ohne dass dabei aber die Wirkmechanismen erarbeitet wurden (Edwards 1999).

Bei der Kontrolle der Glukosehomöostase durch synthetisches GLP-1 stehen Magenentleerung, Insulin- und Glukagonsekretion im Mittelpunkt. Ziel vorliegender Arbeit war deshalb, unter Einsatz des GLP-1-Antagonist Exendin(9-39)amid die Wirkungen von endogenem GLP-1 auf die proximal gastrale Motilität, die antro-pyloro-duodenale Motilität, die Perzeption des proximalen Magens gegenüber Dehnungsreizen, und die Wirkung auf die Insulin- und Glukagonfreisetzung im Nüchternzustand und unter duodenaler Mahlzeitperfusion zu untersuchen. Da die gastro-duodenale Motilität unter

stimulatorischer Kontrolle des cholinergen Nervensystems steht, wurde durch Kombination mit Atropin untersucht, inwiefern Wirkungen von Exendin(9-39)amid und damit von endogenem GLP-1 cholinerg-muskarinerg vermittelt sind.

Die wichtigsten Ergebnisse vorliegender Arbeit sind:

Endogenes GLP-1 inhibiert bereits im Nüchternzustand tonisch die phasische Motoraktivität von proximalem Magen und Antrum und steigert die proximal gastrale Compliance bereits bei interdigestiv basalen Plasmaspiegeln.

Postprandial freigesetztes GLP-1 vermittelt wesentlich die Akkomodation des Magenfundus. GLP-1 ist weiterhin beteiligt an der postprandialen Hemmung der antro-duodenalen Motilität. Im Gegensatz zu GLP-1 bewirkt der cholinerge Input postprandial eine Tonuszunahme des Magenfundus und wirkt so der Volumenakkomodation entgegen.

Endogenes GLP-1 wirkt auf die Motilität über cholinerge und nicht-cholinerge Mechanismen. Die postprandiale Relaxation des Magenfundus unter GLP-1 ist durch cholinerge Hemmung vermittelt. Die Hemmung der phasischen Motoraktivität des proximalen Magen und Antrum durch GLP-1 ist interdigestiv durch cholinerge Hemmung vermittelt, postprandial spielen auch nicht-cholinerge Mechanismen eine Rolle. Die Steigerung der gastralen Compliance durch GLP-1 erfolgt nicht-cholinerg.

Postprandial freigesetztes GLP-1 reduziert alle Qualitäten proximaler gastraler Perzeption von Dehnungsreizen: Völlegefühl, Übelkeit und Schmerz. GLP-1 wirkt antinozizeptiv. Dies gilt für niedrige, physiologische Drucke und ist unabhängig von simultanen Volumenänderungen des Magenfundus.

Endogenes GLP-1 reduziert die Blutglukosespiegel interdigestiv und postprandial. Endogenes GLP-1 hemmt tonisch die Glukagonfreisetzung. Wir konnten erstmals zeigen, dass die Reduktion der Blutglukosespiegel vor allem durch eine Hemmung von Glukagon ausgelöst wird.

## **5.1 Freisetzung von GLP-1**

GLP-1 wird nach Aufnahme einer oralen Mahlzeit in die Blutbahn abgegeben. Nach Einnahme von Glukose, Fett, Aminosäuren und einer gemischten Mahlzeit konnte eine prompte Freisetzung von GLP-1 gezeigt werden (Elliott 1993; Schirra 1997a). Die GLP-1 Ausschüttung kann in zwei Phasen eingeteilt werden, einen steilen Anstieg 20 Minuten nach oraler Mahlzeiteinnahme und einem dosisabhängigen Plateau (Schirra 1996). Schirra et al zeigten weiterhin, dass die Freisetzung von GLP-1 von der exponentiellen Entleerung des Magens abhängt. Unterhalb einer Magenentleerungsgeschwindigkeit für Glukose von 1,4 kcal/min wurde keine messbare GLP-1-Freisetzung mehr beobachtet. Es existiert also ein Schwellenwert für den duodenalen Einstrom von Glukose, der die Freisetzung des Peptides determiniert (Schirra 1996).

Immer noch nicht geklärt ist, welche Mechanismen die Sekretion von GLP-1 initiieren. Sicher ist aber, dass der direkte Kontakt luminaler Nährstoffe ein Reiz für die GLP-1-Freisetzung ist. Edwards et al wiesen nach, dass es nach oraler Zufuhr von 150 g Glukose zu einem signifikanten Anstieg der GLP-1 Plasmaspiegel kam (Edwards 1999). Schirra et al zeigten, dass auch eine duodenale Lipidperfusion die GLP-1-Freisetzung stimuliert (Schirra 2000b). Die erreichten Plasmaspiegel waren vergleichbar mit Plasmaspiegeln nach einer oralen Aufnahme von 50 g Glukose (Schirra 1996).

In der vorliegenden Studie wählten wir zur Herstellung eines postprandialen Zustandes eine Mahlzeit, die als gemischte flüssige Lösung in das distale Duodenum infundiert wurde. Wir imitierten dabei die exponentielle gastrale Entleerungskinetik einer physiologischen Magenentleerung nach einer oralen Mahlzeit hinsichtlich Kalorienfluss, Kaloriendichte und Volumenfluss (Schirra 1997a). Insgesamt wurden 246 kcal perfundiert mit 66% Kohlenhydraten, 30% Fett und 4% Proteinen. Die intraduodenale Perfusion der Mahlzeit wählten wir statt der oralen Mahlzeitgabe, um eine Interaktion mit

der durch die Prüfsubstanzen veränderten Magenentleerung zu vermeiden und dadurch einen konstanten duodenalen Nährstofffluss zu gewährleisten. Die duodenale Nährstoffperfusion vorliegender Studie führte zu einer der isokalorischen oralen Gabe (Schirra 1997a) vergleichbaren Anstieg von GLP-1 im Plasma.

Unter Exendin(9-39)amid-Infusion kam es postprandial zu einer signifikanten Steigerung der GLP-1-Plasmaspiegel. Edwards et al beobachteten unter Exendin-4-Infusion eine deutliche Reduktion von Plasma-GLP-1. Bei Exendin-4 handelt es sich um einen GLP-1 Agonisten mit erhöhter Wirkstärke (Edwards 2001). Dies weist auf eine negative Feedback-Kontrolle der GLP-1 Sekretion durch GLP-1 hin. Die Applikation von Exendin(9-39)amid könnte somit diesen Rückkopplungsmechanismus aufheben und zu einer vermehrten GLP-1 Ausschüttung führen.

Direkter Kontakt von Nährstoffen mit L-Zellen des Intestinum triggert die GLP-1-Freisetzung. Die schnelle postprandiale Freisetzung von GLP-1 trotz der Lokalisation der L-Zellen im distalen Darmtrakt legt jedoch nahe, dass ein neuroendokriner Reflexbogen zum distalen Darmtrakt existiert, der die GLP-1-Freisetzung triggert. Der neuroendokrine Trigger ist beim Menschen jedoch unbekannt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie legt nahe, dass die Sekretion von GLP-1 unter cholinerg muskarinerg Kontrolle steht (Balks 1997). Balks et al zeigten das Atropin nach oraler Mahlzeitungestion zur Verzögerung des Glukose- und GLP-1-Anstiegs führt, wobei die Verzögerung bezüglich des GLP-1 Anstieges deutlich ausgeprägter war als für Glukose. Daraus schlossen sie die Unabhängigkeit beider Variablen und somit eine cholinerge Vermittlung der GLP-1 Freisetzung. Unberücksichtigt blieben allerdings weitere Wirkungen von Atropin auf den Gastrointestinaltrakt, wie die Hemmung der gastrointestinalen Motilität, die Hemmung der Magenentleerung durch Atropin, ein damit veränderter Glukosetransport und eine veränderte Glukoseaufnahme. In vorliegender Arbeit hatte Atropin keinen signifikanten Einfluss auf die durch duodenale Nährstoffperfusion stimulierte GLP-1-Freisetzung. Die in oben

genannter Studie unter Atropin gehemmte GLP-1-Freisetzung beruhte auf einer Hemmung der Magenentleerung, eine cholinerge Kontrolle der GLP-1-Freisetzung können wir somit ausschließen.

## **5.2 Wirkung von GLP-1 auf die Magenentleerung**

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung wird von zwei Regionen des Magens entscheidend beeinflusst, dem Magenfundus und der antro-pyloro-duodenale Region.

Der Magenfundus fördert durch eine langsame Wiederherstellung seines Grundtonus nach der Mahlzeitakkommodation, den Transport der Nahrung in den distalen Magen. Durch seinen Tonus sorgt er für einen Druckgradienten zwischen Magen und Duodenum, der gerade für die Entleerung von Flüssigkeiten bedeutungsvoll ist.

Die postprandiale Relaxation des Fundus ist funktionell relevant, da der Fundustonius einer der Regulatoren der Magenentleerung, vor allem von Flüssigkeiten, ist (Moragas 1993). Es wird vermutet, dass die Volumenakkommodation des Fundus maßgeblich zu der durch synthetisches GLP-1 ausgelösten Entleerungsverzögerung beiträgt. Es konnte sowohl am Schweinemodell als auch beim Menschen gezeigt werden, dass GLP-1 die Entleerung von Flüssigkeiten und fester Nahrung verlangsamt (Schirra 1997a; Anvari 1998b; Schirra 1998a). Obwohl die Rolle der proximal gastralen Volumenkontraktionen noch nicht klar definiert ist, wird doch angenommen, dass auch diese die Magenentleerung und/oder die Durchmischung der Ingesta kontrollieren. Wir konnten zeigen, dass endogenes GLP-1 den Fundus postprandial relaxiert und sowohl interdigestiv als auch postprandial proximale gastrale Volumenkontraktionen hemmt. Dies ist einer der hauptsächlichen Mechanismen, mit dem endogenes GLP-1 insbesondere die Entleerung von Flüssigkeiten vermindern könnte. Aufschlussreich ist, dass bei Typ-2-Diabetikern während der frühen Stadien ohne autonome Neuropathie die Magenentleerung für Flüssigkeiten beschleunigt ist (Frank 1995). Weiterhin konnte sowohl mit Hilfe der Szintigrafie als auch des Ultraschalls gezeigt werden, dass ein Teil der Diabetiker eine reduzierte Akkommodation des proximalen Magens haben (Troncon 1998; Undeland 1998). Daher könnte die

Magenrelaxation und die Hemmung der phasischen Volumenkontraktionen, mit nachfolgender Verzögerung der intestinalen Glukosezufuhr, neben der gesteigerten Insulinausschüttung und der Hemmung von Glukagon, ein weiterer Mechanismus sein, mit dem GLP-1 die Glukosetoleranz verbessert. Eine Verlangsamung der Magenentleerung allein kann schon ein therapeutischer Ansatz in der Diabetestherapie sein (Rayner 2001). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass bei Diabetikern tatsächlich erniedrigte GLP-1-Spiegel nachgewiesen werden konnten (Toft-Nielsen 2001).

Die für die Regulation der Magenentleerung weitere wichtige Region ist der distale Magen mit Antrum, Pylorus und Duodenum. Diese Region hat entscheidenden Einfluss auf den pulsatilen transpylorischen Fluss, den eigentlichen Mechanismus der Magenentleerung. Durch fortgeleitete Kontraktionen über diese Region, kommt es zu einem Fluss von Nahrung aus dem Magen. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass antrale und antro-pyloro-duodenal fortgeleitete Kontraktionen die Entleerungsrate von Flüssigkeiten (Camilleri 1985; Houghton 1988a; Schirra 1996) und fester Nahrung (Fraser 1993) steigern. Dabei spielt die tonische und phasische Aktivität des Pylorus eine bedeutende Rolle. Durch Alteration seines Tonus und seiner phasischen Aktivität (IPPW's = phasische Kontraktionen des Pylorus, bei gleichzeitigem sistieren der Kontraktionen im Antrum und Duodenum) bestimmt er das Pulsationsvolumen. Anstiege des Pylorustonus und Zunahme der IPPW's führen zu einer Hemmung der Magenentleerung (Hedde 1988b; Tougas 1992).

Eine Hemmung der Magenentleerung wird somit durch eine Reduktion des Fundustonus und durch eine verstärkte Akkomodation nach Nahrungsaufnahme im proximalen Magen erreicht. Im distalen Magen ist eine Reduktion der antro-pyloro-duodenalen Kontraktionen, mit einem Nachlassen der Flussrate verbunden und gleichzeitig wird durch Steigerung des Pylorustonus, das Pulsationsvolumen vermindert.

Daher sind folgende Motoreffekte von GLP-1 bei der Hemmung der Magenentleerung bedeutend:

1. Relaxation des proximalen Magens und damit die Reduktion des Druckgradienten zwischen proximalem und distalem Magen.
2. Hemmung der antralen Motilität.
3. Stimulation der phasischen und tonischen Aktivität des Pylorus.

Frühere Humanstudien haben gezeigt, dass synthetisches GLP-1 die Magenentleerung von flüssigen und festen Nahrungsbestandteilen verzögert (Wettergren 1993; Schirra 1997a; Schirra 1998a). Für subkutan verabreichtes synthetisches GLP-1 konnte gezeigt werden, dass die antralen und koordinierten antro-duodenalen Kontraktionen gehemmt werden, wobei sich gleichzeitig eine Verlängerung der Lag-Phase (Zeit bis zum Beginn der Magenentleerung) für eine flüssige gemischte Mahlzeit zeigte (Schirra 1997a). Die phasische und tonische Aktivität des Pylorus wurde durch intravenöses GLP-1 gesteigert, wobei die tonische Reaktion des Pylorus von größerer physiologischer Bedeutung zu sein scheint (Schirra 2000b). Für den proximalen Magen konnte in Humanstudien eine dosisabhängige Relaxation durch intravenöses GLP-1 gezeigt werden (Schirra 2002). Da diese Wirkungen von GLP-1 schon bei physiologischen Plasmakonzentrationen auftraten, wurde vermutet, dass GLP-1 ein physiologischer Modulator der Magen-Darmmotilität ist.

Effekte von Exendin(9-39)amid auf die Motilität sind: In der Nüchternperiode beeinflusste Exendin(9-39)amid weder den Fundustonus, den Pylorustonus noch die duodenale Kontraktilität. Die Frequenz antraler Kontraktionen war unter Exendin(9-39)amid deutlich gesteigert. Exendin(9-39)amid reduzierte signifikant die Compliance des Magenfundus.

Unter duodenaler Mahlzeitperfusion relaxierte der proximale Magen verbunden

mit einer deutlichen Zunahme der gastralen Compliance. Exendin(9-39)amid hemmte deutlich die Fundusrelaxation und reduzierte die Compliance des Magenfundus. Die Mahlzeitperfusion steigerte den Tonus des Pylorus und hemmte die antrale Kontraktionsfrequenz. Erwartungsgemäß wurde die duodenale Kontraktionsfrequenz durch die Mahlzeit nicht signifikant verändert. Exendin(9-39)amid hemmte den postprandialen Anstieg des Pylorustonius um etwa 75% sehr deutlich. Unabhängig von Exendin(9-39)amid hemmte die Mahlzeit die antrale Kontraktilität frühpostprandial. Mit dem GLP-1-Antagonisten kam es aber bereits nach 20 Minuten zu einem signifikanten Wiederanstieg der Kontraktionsfrequenz. Auch die duodenale Kontraktilität wurde durch Exendin(9-39)amid deutlich stimuliert.

In vorliegender Arbeit konnten wir unter Einsatz des spezifischen GLP-1-Antagonisten Exendin(9-39)amid erstmals die physiologische Rolle von GLP-1 in der Regulation der gastroduodenalen Motilität beschreiben: Unter Nüchternbedingungen hemmt endogenes GLP-1 tonisch die antrale Kontraktilität und steigert die Compliance des Magenfundus, ist aber ohne Einfluss auf die Kontraktilität von Pylorus und Duodenum. Die postprandiale Freisetzung von endogenem GLP-1 bewirkt eine Zunahme der gastralen Compliance und des postprandialen Fundusvolumens. Endogenes GLP-1 ist wesentlich -zu etwa 30%- an der postprandialen Volumenakkommodation des Fundus beteiligt. Darüber hinaus vermittelt GLP-1 in der postprandialen Periode eine Hemmung der antro-duodenalen Motilität, sowie eine deutliche Steigerung des Pylorustonius (um etwa 75%).

Die Hemmung der antralen Motilität, Steigerung des Pylorustonius und eine Relaxation des proximalen Magens sind die motorischen Korrelate einer Magenentleerungshemmung. Postprandial freigesetztes endogenes GLP-1 hemmt die fördernden Mechanismen der Magenentleerung und verstärkt die bremsenden Mechanismen und nimmt somit Einfluss auf alle bekannten motorischen Mechanismen der Magenentleerung. Da GLP-1 als endogen

freigesetztes Darmhormon die Motilität des Magens deutlich beeinflusst, ist GLP-1 ein Enterogastron beim Menschen.

### **5.3 Wirkung von GLP-1 auf die Glykämie und die endokrine Pankreasekretion**

Während der Nüchternperiode bewirkte Exendin(9-39)amid einen signifikanten Anstieg der Blutglukosekonzentration um im Mittel 8-9 mg/dl. Endogenes GLP-1 wirkt also tonisch antiglykämisch. Die Insulinplasmaspiegel waren unter dem GLP-1-Antagonisten in der Nüchternperiode nicht verändert, hingegen war Glukagon signifikant gesteigert. Endogenes GLP-1 hemmt somit tonisch die Glukagonsekretion, verursacht dadurch eine Senkung der Nüchternglykämie und ist über diesen Mechanismus am Erhalt einer Normoglykämie beteiligt.

Die durch die duodenale Mahlzeitperfusion induzierte postprandiale Hyperglykämie wurde durch Exendin(9-39)amid ebenfalls signifikant gesteigert. Auch postprandial hatte der Antagonist in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die postprandiale Stimulation von Insulin, hingegen waren wiederum die Glukagonspiegel signifikant erhöht. Da aufgrund der duodenalen Perfusion eine Veränderung der Magenentleerung ausgeschlossen ist und auch Insulin unter dem GLP-1-Antagonisten unverändert blieb, ist die Hemmung von Glukagon – interdigestiv und postprandial – der Mechanismus, über den endogenes GLP-1 die Blutzuckerspiegel reguliert.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Wirkungen von synthetischen GLP-1, welches die Senkung von Glukose, neben einer Hemmung der Magenentleerung und Senkung von Glukagon, insbesondere auch durch eine vermehrte Insulinausschüttung vermittelt (Gutniak 1992; Schirra 1997a). Schirra et al konnten eindeutig belegen, dass es unter exogenem GLP-1 nach oraler Mahlzeit zu einer Zunahme der Insulinausschüttung kommt (Schirra 1997b). Schirra konnte 1998 ebenfalls zeigen, dass GLP-1 die Insulinsekretion während eines hyperglykämischen Clamps erhöhte (Schirra 1998b). In dieser Versuchskonstellation wurde diese Erhöhung des Insulinspiegels durch Exendin(9-39)amid geblockt.

Jedoch beschreiben auch Edwards et al eine fehlende Insulinhemmung unter Exendin(9-39)amid nach oraler Glukosegabe (Edwards 1999). Diese scheinbar paradoxe Reaktion läßt sich durch die unter Exendin(9-39)amid erhöhten Blutzuckerspiegel erklären, da sie die Insulinausschüttung stimulieren und somit eine tatsächlich stattfindende Insulinhemmung maskiert wird. In der Arbeit von Edwards et al könnten sowohl die unter Exendin(9-39)amid gesteigerte Glukagonausschüttung, als auch eine putative Magenentleerungsbeschleunigung die erhöhten Blutzuckerspiegel erklären.

Unsere Daten legen nahe, dass der Glukagon-Anstieg unter Exendin(9-39)amid der wahrscheinlich entscheidende Grund für den prä- und postprandialen BZ- und damit auch Insulinstieg ist. Eine Veränderung der Magenentleerung spielt sicher keine Rolle, da der duodenale Kalorienfluss in unserem Studiendesign vorbestimmt und nicht veränderlich war. Daraus folgt, dass endogenes GLP-1 seine interdigestive und postprandiale Hemmung der Blutglukose wesentlich über eine Hemmung der Glukagonausschüttung vermittelt.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass endogenes GLP-1 die Glykämie interdigestiv und postprandial reguliert. Als entscheidender Mechanismus der postprandialen antiglykämischen Wirkung von GLP-1 konnte erstmals die Glukagonhemmung charakterisiert werden.

Der Mechanismus der Glukagonhemmung durch GLP-1 ist nicht vollständig geklärt. GLP-1-Rezeptoren wurden auf einer Subpopulation von  $\alpha$ -Zellen nachgewiesen (Ding 1997; Heller 1997). Allerdings scheint GLP-1 über diese Rezeptoren die Glukagon-Sekretion der  $\alpha$ -Zelle zu stimulieren statt zu inhibieren (Ding 1997). Vermutlich wird die GLP-1-induzierte Glukagonhemmung über einen parakrinen Mechanismus - die Freisetzung von Insulin oder Somatostatin – vermittelt, zumal auf Glukagon-produzierenden Zelllinien Rezeptoren für Insulin und Somatostatin gefunden wurden (Fehmann 1994; Fehmann 1995c). Insulin übt eine streng hemmende Wirkung auf die

Glukagon-Sekretion aus (Maryama 1985) und auch Somatostatin ist als ein potenter Inhibitor der  $\alpha$ -Zell-Funktion bekannt (Samols 1986; Fehmann 1994; Fehmann 1995c). GLP-1 stimuliert die Freisetzung von Somatostatin aus Somatostatin-produzierenden Zelllinien (Fehmann 1991; Gros 1993), in isolierten Pankreasinseln von Ratte (D'Alessio 1989; Heller 1995) und Mensch (Fehmann 1995b) sowie in isoliert perfundierten Pankreata von Ratte (Schmid 1990) und Hund (Kawai 1989). Die Stimulation von Somatostatin ist vereinbar mit dem Nachweis von funktionell aktiven GLP-1-Rezeptoren an Somatostatin sezernierenden Zellen (Fehmann 1991; Gros 1993). Allerdings wurde eine Somatostatin-stimulierende Wirkung in vivo noch nicht nachgewiesen.

Atropin hatte interdigestiv keinen Effekt auf die Blutzuckerspiegel. Unter Mahlzeitperfusion bewirkte Atropin einen verzögerten und reduzierten Anstieg der Blutglukose. Die postprandialen Insulin- und C-Peptidspiegel stiegen unter Atropin verzögert an, ohne dass Atropin aber eine signifikante Reduktion der Insulinsekretion bewirkte. Atropin hatte keinen Effekt auf Glukagon.

Der langsamere Anstieg der Glukose unter Atropin wird vermutlich durch eine Hemmung der Dünndarmmotilität und einem damit verbundenen verzögerten Transport mit verspäteter Absorption der Glukose vermittelt. Bei einer pharmakologisch induzierten Hemmung der Dünndarmmotilität wurde gezeigt, dass die Absorption von Glukose aus dem Dünndarmlumen sinkt (Samsom 1999; Rayner 2001). Insulin und Glukagon waren unter Atropin unverändert, so dass sie keine Rolle im veränderten Glukosestoffwechsel spielten. Der verzögerte Insulinsanstieg unter Atropin trägt dabei der verzögerten Glukoseabsorption Rechnung.

Bei gleichzeitiger Gabe von Exendin(9-39)amid und Atropin blieben interdigestiv die erhöhten Blutglukosespiegel unter Exendin(9-39)amid voll erhalten. Postprandial stiegen die Blutglukosespiegel verspätet an und waren im Vergleich zum Exendin(9-39)amid-Versuch reduziert. Im Vergleich zum Atropinversuch, gab es jedoch eine signifikante Zunahme der Glukosewerte.

Daraus folgt, dass Exendin(9-39)amid die Blutglukosewerte interdigestiv und postprandial erhöht. Dies tut es auch vor dem Hintergrund von Atropin, so dass dies nicht cholinerg vermittelt ist.

Endogenes GLP-1 reduziert interdigestiv und postprandial über nicht-cholinerge Mechanismen die Blutglukosespiegel. Wir konnten erstmals zeigen, dass die Senkung der Blutglukosespiegel durch endogenes GLP-1 nicht durch eine verstärkte Insulinausschüttung, sondern durch eine Hemmung der Glukagonausschüttung erreicht wird.

## **5.4 Motilität unter GLP-1: Einfluss der Glukosehomöostase und des cholinergen Nervensystem**

An der gastroduodenalen Muskulatur konnten bisher keine GLP-1-Rezeptoren nachgewiesen werden. Veränderungen der Blutspiegel für Glukose, Insulin und Glukagon beeinflussen jedoch die Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes. Daher ist es wichtig, bei den beobachteten Veränderungen der Motilität unter Exendin(9-39)amid eine Wechselwirkung mit den veränderten Blutspiegeln zu berücksichtigen.

Der Glukoseanstieg unter Exendin(9-39)amid war signifikant, aber relativ gering ausgeprägt. Dennoch hemmen schon postprandial physiologische Glukoseanstiege die Magenentleerung von Flüssigkeiten und fester Nahrung (Schvarcz 1997). Die Motilität des Antrums wird bereits durch eine physiologische Hyperglykämie gehemmt (Barnett 1988; Hasler 1995; Andrews 1998), während die phasische und tonische Motilität des Pylorus gesteigert wird (Lingenfelser 1999; Rayner 2000). Eine physiologische Hyperglykämie beeinflusst jedoch nicht die Fundusmotilität (Verhagen 1999). Exendin(9-39)amid bewirkt allerdings keine Hemmung, sondern eine Stimulation der Motilität des Antrum. Der Pylorustonius wird unter Exendin(9-39)amid gehemmt, so dass die Glykämie unter Exendin(9-39)amid nicht die Ursache der beobachteten Motilitätseffekte sein kann. Die Effekte der physiologischen Hyperglykämien auf die Motilität des Duodenums ist nicht genau geklärt. Lediglich für deutliche Hyperglykämien ist eine Hemmung des Motilitätsindex bekannt (Bjornsson 1994). Daher ist es unwahrscheinlich, dass die postprandiale Steigerung der duodenalen Motilität durch den erhöhten Blutzucker unter Exendin(9-39)amid ausgelöst wurde.

Es konnte für die euglykämische Hyperinsulinämie gezeigt werden, dass Insulin in der Nüchternperiode die antro-duodenale Motilität hemmt und die Magenentleerung gesunder Probanden reduziert (Eliasson 1995). Jedoch kam

es in unserer Studie zu keinen signifikanten Veränderungen der Insulinspiegel, so dass Insulin als Mediator der Exendin(9-39)amid-Wirkungen ausscheidet.

Supraphysiologische Konzentrationen von Glukagon hemmen die Motilität und relaxieren den Magenfundus (Notivol 1995). Für physiologische Glukagonanstiege sind Wechselwirkungen mit der Motilität nicht bekannt. Da unter Exendin(9-39)amid deutlich stimulatorische Effekte auf die Motilität mit erhöhten Glukagonspiegeln einhergehen, kommt Glukagon nicht als Mediator der Wirkungen des GLP-1-Antagonisten in Frage.

Die Relaxation des Magenfundus und die Hemmung der antroduodenalen Motilität durch GLP-1 sind somit nicht indirekt durch veränderte Konzentrationen von Glukose, Insulin oder Glukagon vermittelt. Jedoch konnten wir erstmals zeigen, dass eine Hemmung des vagal-cholinergen Input eine bedeutende Rolle in der Vermittlung von motorischen Effekten des Darmhormons spielt.

Endogenes GLP-1 inhibiert bereits im Nüchternzustand tonisch die phasische Motoraktivität von proximalem Magen und Antrum. Postprandial freigesetztes GLP-1 vermittelt wesentlich die Akkomodation des Magenfundus. GLP-1 ist weiterhin beteiligt an der postprandialen Hemmung der antroduodenalen Motilität und der Steigerung des Pylorustonos.

Die postprandiale Relaxation des Magenfundus unter GLP-1 ist durch cholinerge Hemmung vermittelt. Die Hemmung der phasischen Motoraktivität des proximalen Magens und Antrums durch GLP-1 ist interdigestiv durch cholinerge Hemmung vermittelt, postprandial spielen auch nicht-cholinerge Mechanismen eine Rolle. Der Pylorus steht unter einem tonisierenden cholinergen Input. Der tonisierende Einfluss von endogenem GLP-1 ist über nicht-cholinerge Wege vermittelt.

Wenn stimulatorische Wirkungen von Exendin(9-39)amid auf die Motilität bei simultaner Gabe des muskarinergen Antagonisten Atropin nur

noch teilweise oder nicht mehr nachweisbar sind, so zeigt dies, dass die Stimulation unter dem GLP-1-Antagonisten über eine Stimulation des vagalen Inputs vermittelt ist. Es bedeutet, dass endogen freigesetztes GLP-1 seine inhibitorische Wirkung über eine vagale Hemmung bewirkt.

Der Fundustonus wurde durch Exendin(9-39)amid postprandial stimuliert, die Volumenakkommodation des Fundus dadurch erheblich eingeschränkt. Atropin allein senkte postprandial den Fundustonus, und die stimulatorische Wirkung von Exendin(9-39)amid wurde durch simultanes Atropin komplett aufgehoben. Die durch postprandial freigesetztes GLP-1 induzierte Volumenakkommodation des Fundus ist also durch eine Hemmung des vagalen Input induziert. Der relaxierende Effekt von GLP-1 auf den proximalen Magen wird durch die Hemmung cholinergischer Aktivität vermittelt. Erstmals konnte somit gezeigt werden, dass postprandial freigesetztes GLP-1 an der Volumenakkommodation des Magenfundus wesentlich beteiligt ist, und dass diese Wirkung von GLP-1 durch Hemmung cholinergischer Aktivität zustande kommt. Ebenso ist auch die Hemmung der antralen Motilität durch GLP-1 interdigestiv und - zum Teil – postprandial durch eine vagale Hemmung vermittelt.

Eine Hemmung der vagal-cholinergen Aktivität durch GLP-1 wird gestützt durch die Wirkung von Exendin(9-39)amid auf das pankreatische Polypeptid (PP). PP ist ein Peptidhormon der Pankreasinzellen und unterliegt einer strengen vagal-cholinergen Kontrolle. Die Freisetzung von PP dient deshalb als Marker der vagal-cholinergen Aktivität (Schwartz 1983). Entsprechend wurde der postprandiale Anstieg von PP in der vorliegenden Arbeit durch Atropin mit und ohne Exendin(9-39)amid vollständig gehemmt. Exendin(9-39)amid allein führte hingegen zu einer deutlichen Zunahme der postprandialen PP-Freisetzung. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine Stimulation des vagal-cholinergen Input durch Ex(9-39)amid und es bedeutet vice versa eine Hemmung durch endogenes GLP-1. Auch in einer früheren Studie hemmte synthetisches GLP-1 dosisabhängig und reversibel die

Freisetzung von PP während duodенaler Nährstoffperfusion (Schirra 2000b). Ein direkter Einfluss von GLP-1 auf die pankreatischen PP-Zellen oder parakrine Effekte über Somatostatin erscheinen unwahrscheinlich, da GLP-1 eher eine stimulierende als hemmende Wirkung auf die PP-Freisetzung aus isolierten humanen Pankreasinseln hat (Fehmann 1995b).

Viele kürzlich veröffentlichte Studien mit synthetischem GLP-1 weisen auf eine mögliche Wirkung von GLP-1 auf Motilität und Sekretion über vagal-cholinerge Einflüsse hin. Wettergren et al konnten 1994 zeigen, dass intravenöses GLP-1 die durch eine Scheinmahlzeit, welche einem vagal-cholinergen Stimulus entspricht, ausgelöste Magensäuresekretion fast völlig unterbindet (Wettergren 1994). Weiter zeigten sie, dass der Einfluss von GLP-1 auf die durch Pentagastrin induzierte Säuresekretion in vagotomierten Patienten verloren geht. Beim Schwein hemmte GLP-1 deutlich die vagal stimulierte gastropankreatische Sekretion und die antrale Motilität (Wettergren 1998). Der exakte Ansatzpunkt der hemmenden Wirkung von GLP-1 auf den vagalen Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt ist derzeit jedoch unklar. In Rattenexperimenten konnte gezeigt werden, dass bei der Hemmung der Magenentleerung ein Capsaicin-sensitiver Mechanismus involviert ist (Imeryuz 1997). Capsaicin zerstört selektiv vagale Afferenzen. Dies lässt eine Interaktion mit vagalen Afferenzen vermuten. Zudem wurden in Ratten spezifische GLP-1-Bindungsstellen in verschiedenen Regionen um den dritten Ventrikel gefunden. Diese beinhalten vor allem das subfornikale Organ und die Area Postrema, die für GLP-1 über die Blutzirkulation zugänglich sind (Goke 1995a; Orskov 1996). Am Schweinemodell konnten Wettergren et al. 1998 zeigen, dass GLP-1 seine Wirkungen auf die Sekretion und Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes über Zentren im Gehirn oder vagale Afferenzen ausübt, die in Beziehung zu den vagalen motorischen Kernen stehen (Wettergren 1998). Diese Untersuchungen legen nahe, dass gastrale Wirkungen von GLP-1 über nervale Mechanismen übertragen werden und dass eine Hemmung des

cholinergen Input involviert ist. Vorliegende Studie belegt die Hemmung der cholinergen Aktivität erstmals für endogenes GLP-1.

Die Lokalisation der Interaktion zwischen GLP-1 und cholinergen Neuronen ist unklar. GLP-1 verändert weder den basalen Muskeltonus in den glatten Muskelstreifen vom Magenfundus und -corpus der Ratte, noch verändert es die Länge aus dem Antrum des Kaninchens isolierter glatter Muskelzellen (Rodier 1997; Tolessa 1998). Wir vermuten, dass GLP-1 mit vagalen Afferenzen oder vagalen Zentren bluthirnschrankenfreier Regionen des Zentralnervensystems interagiert, wo spezifische GLP-1-Bindungsstellen nachgewiesen sind (Goke 1995a). Abgesehen von diesen bluthirnschrankenfreien Arealen ist gezeigt worden, dass GLP-1 auch die Hirschränke zu passieren vermag (Kastin 2002). Aber auch eine Interaktion mit cholinergen Neuronen innerhalb des enterischen Nervensystems erscheint möglich, wenn auch innerhalb des enterischen Nervensystems GLP-1-Rezeptoren bislang nicht nachgewiesen werden konnten.

Im Gegensatz zu der postprandialen Volumenakkommodation des Magenfundus waren andere stimulatorische Wirkungen von Exendin(9-39)amid durch Atropin nicht oder nur unvollständig hemmbar. So sind non-cholinerge Mechanismen bei der Steigerung der gastralen Compliance und des Pylorustonius durch GLP-1 involviert und auch die Hemmung der antralen Motilität durch GLP-1 ist nur partiell vermittelt durch eine cholinerge Hemmung.

Die non-cholinerg vermittelten Effekte von GLP-1, insbesondere auf die antrale Motilität und den Pylorustonius, sind derzeit schwierig zu erklären. Gegebenfalls spielt hier auch die Stimulation non-adrenerger non-cholinerg Neurone mit NO als inhibitorischem Neurotransmitter innerhalb des enterischen Nervensystems eine Rolle. Erste Untersuchungen an Ratten legen nahe, dass eine Freisetzung von NO an den motorischen Effekten von GLP-1

beteiligt ist (Tolessa 2001). Weitere Studien müssen jedoch zur genauen Klärung noch folgen.

## **5.5 Wirkung von GLP-1 auf die proximal gastrale Perzeption**

Das Zusammenspiel von Fundusrelaxation und dyspeptischen Symptomen erregt zunehmend mehr Aufmerksamkeit. Die pharmakologische Verstärkung der Fundusrelaxation wird als ein neuer Angriffspunkt zur Milderung funktioneller Dyspepsie diskutiert (Tack 1998). In dieser Studie konnten wir zeigen, dass endogenes GLP-1 die postprandiale Fundusrelaxation steigert, interdigestiv und postprandial die Compliance des proximalen Magens erhöht und die Perzeption isobarer Distensionen des Magenfundus reduziert. Die gastrale Perzeption blieb bei hohen Distensionsdrucken unverändert, während sich für niedrige Drucke eine Hemmung der Perzeption zeigte. GLP-1 wirkt antinozizeptiv. Dies trifft für niedrige und wahrscheinlich physiologisch relevante Drucke zu.

Eine Volumenzunahme ist mit einer Zunahme der Wandspannung verbunden. Es ist kürzlich gezeigt worden, dass die Wandspannung ein Mechanismus ist, der die Perzeption kontrolliert (Distrutti 1999). Atropin erhöhte in vorliegender Studie das proximal gastrale Volumen und steigerte die Perzeption isobarer Distensionen. Bei Korrektur für das korrespondierende gastrale Volumen hatte Atropin keinen Effekt mehr auf die gastrale Perzeption. Die Perzeptionszunahme unter Atropin ist somit abhängig von der simultanen Relaxation, ein relaxierter Magen scheint gegenüber isobaren Dehnungsreizen empfindlicher zu sein. Hingegen war die Perzeptionsabnahme unter endogenem GLP-1 unabhängig von gleichzeitigen Volumenänderungen. Dies lässt vermuten, dass die antinozizeptive Wirkung von GLP-1 unabhängig von der Magenmotilität ist. Bei höheren intragastralen Drucken ist jedoch die druckbedingte Wandspannungszunahme die entscheidende Determinante der Perzeption. In einer Studie mit gesunden Probanden führte synthetisches GLP-1 zu einer deutlichen Relaxation des Magenfundus ohne die Perzeption isobarer Dehnungsreize zu verändern (Schirra 2002). Mit GLP-1 wurden also größere Magenvolumina ohne eine Zunahme der Perzeption toleriert. Da endogenes

GLP-1 die Perzeption senkt, ist zu mutmaßen, dass die Perzeptions-senkende Wirkung von synthetischem GLP-1 durch die gleichzeitige Magenrelaxation maskiert wurde.

Es existieren zahlreiche Hinweise, dass die gastrale Perzeption nicht allein durch die Magenmotorik determiniert wird. Der 5-HT<sub>1</sub> Agonist Sumatriptan relaxiert den Fundus, reduziert das Sättigungsgefühl und verstärkt die Nahrungsaufnahme (Tack 1998; Gutzwiller 1999a; Gutzwiller 1999b), während GLP-1 den Fundus relaxiert, jedoch die Nahrungsaufnahme hemmt und Sättigung induziert (Gutzwiller 1999a; Gutzwiller 1999b). Der  $\alpha_2$  adrenerge Agonist Clonidin relaxiert den Fundus und reduziert die gastrale Perzeption, während der NO-Donor Nitroglyzerin den Magen relaxiert ohne die Perzeption zu verändern (Thumshirn 1999). Die in unserer Studie gezeigte Unabhängigkeit der antinozizeptiven Wirkung von GLP-1 von der Magenmotilität und die widersprüchlichen Wirkungen einiger Substanzen, die sowohl die Motorik als auch die Sensorik beeinflussen, legen nahe, dass weder die gastrale Wahrnehmung noch die Sättigung exklusiv durch gastrale Mechanismen kontrolliert werden. Wir vermuten für GLP-1 eine Interaktion des Peptides mit übergeordneten zentralen Mechanismen wie vagalen Afferenzen oder Rezeptoren in zirkumventrikulären Organen (Goke 1995a). Auch ein direkter Einfluss von GLP-1 auf Kerngebiete des ZNS (Turton 1996) scheint möglich, da dort GLP-1-Rezeptoren beschrieben sind und es gezeigt wurde, dass peripheres GLP-1 die Bluthirnschranke zu passieren vermag (Kastin 2002).

Die Senkung gastraler Perzeption ist ein therapeutisches Ziel in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie. Unter physiologischen Bedingungen relaxiert der Magenfundus nach Mahlzeiteinnahme, ein Anstieg des intragastralen Drucks wird so vermieden. Diese gastrale Akkomodation ist bei etwa 40% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie gestört (Tack 1998). Die gestörte Akkomodation ist mutmaßlich verantwortlich für die Symptome der Erkrankung wie frühe Sättigung, Blähung und das Gefühl abdomineller

Distension. Synthetisches GLP-1 ist ein zu überprüfender therapeutischer Ansatz bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie, insbesondere bei Patienten mit einer Störung der gastralen Akkomodation oder mit Diabetes mellitus.

## **5.6 Implikationen für einen therapeutischen Einsatz von GLP-1**

Die physiologischen Eigenschaften von GLP-1 machen es zu einem idealen Kandidaten in der Diabetestherapie. GLP-1 reduziert den Blutglukosespiegel über drei unterschiedliche Mechanismen: a) Es erhöht die Insulinsekretion, b) vermindert die Glukagonausschüttung und c) hemmt die Magenentleerung. Es ist damit vielen zur Zeit verfügbaren Antidiabetika überlegen. Von großem Vorteil ist, dass GLP-1 die Insulinsekretion in Abhängigkeit vom Glukosespiegel erhöht. So wird der Gefahr einer möglichen Hypoglykämie bei Überdosierung vermieden. Auch bleibt die insulinstimulierende Wirkung von GLP-1 beim Diabetiker (NIDDM = Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, auch als Altersdiabetes bezeichnet) noch nach mehreren Erkrankungsjahren erhalten (Perfetti 2000). Wie in vorliegender Arbeit gezeigt, ist unabhängig von Insulinstimulation und Magenentleerung allein bereits die Glukagon-hemmende Eigenschaft von GLP-1 in der Lage, die postprandiale Glykämie zu reduzieren. Die Hemmung von Glukagon ist eine ganz entscheidende Komponente im antidiabetischen Profil von GLP-1. Zusätzlich werden zur Zeit noch weitere neuere Forschungsergebnisse evaluiert. Sie weisen darauf hin, dass GLP-1 den Appetit und die Nahrungsaufnahme reduziert (Gutzwiller 1999a; Naslund 1999), und dass es die Wirkung von Insulin an dessen Zielzellen (Muskel, Fett und Leber) verstärkt (D'Alessio 1994). Dies erklärt das große Interesse an GLP-1 als einem neuen Medikament in der Diabetestherapie. Ein Nachteil von GLP-1 ist seine kurze Halbwertszeit. Nach subkutaner Injektion sinkt die GLP-1-Konzentration schnell wieder auf Basalwerte ab (Ritzel 1995). Wird es jedoch kontinuierlich gegeben, normalisiert es bei Diabetikern (NIDDM) den Blutzuckerspiegel (Elahi 1994) und reduziert den Appetit (Toft-Nielsen 1999). Noch bedeutungsvoller ist wahrscheinlich, dass die postprandialen Glukoseexkursionen abgeschwächt werden (Rachman 1997). Dies alles geschieht ohne offensichtliche Nebenwirkungen (Toft-Nielsen 1999). Weitere

Studien sind jedoch nötig, um Wirkungen und Nebenwirkungen von GLP-1 weiter zu definieren und um Möglichkeiten zu finden, seine Wirkdauer zu verlängern (Perfetti 2000). GLP-1-Agonisten mit verlängerter Wirkdauer sind derzeit unter Evaluation.

Aufgrund der Motilitätsänderungen a) Zunahme des Fundustonus, b) Steigerung der antralen Motilität und c) Hemmung des Pylorustonus ist unter Exendin(9-39)amid eine Beschleunigung der Magenentleerung zu erwarten. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob das stimmt, und ob der GLP-1-Antagonist auch in der Lage ist, bei Patienten mit symptomatischer Gastroparese die Magenentleerung unter therapeutischen Gesichtspunkten zu beschleunigen.

Die Dyspepsie ist eine der häufigsten funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen westlicher Länder. Unter physiologischen Bedingungen relaxiert der Magenfundus bei Mahlzeiteinnahme, so dass das Magenvolumen ohne Anstieg des intragastralen Drucks erhöht wird. Dieser Prozess, die gastrale Akkomodation, ist bei ungefähr 40% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie und der Mehrzahl der Patienten mit Diabetes mellitus gestört (Tack 1998; Troncon 1998). Zusätzlich zu einer gestörten Akkomodation spielt eine Störung der viszerale mechanosensorischen Funktion eine Rolle in der Entwicklung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen. So wurde eine Hypersensitivität gegenüber gastralen Dehnungsreizen bei 45% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie gefunden (Coffin 1994; Holtmann 2000; Tack 2001). Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass Spannungsrezeptoren innerhalb der gastralen Muskulatur die Sensitivität gegenüber gastraler Distension vermitteln (Azpiroz 1998). In vorliegender Studie konnten wir zeigen, dass endogenes GLP-1 zum einen den Magenfundus relaxiert, unabhängig davon aber die Perzeption von Dehnungsreizen senkt. In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass synthetisches GLP-1 den Magen relaxiert und dass größere Volumina ohne Steigerung der Perzeption von Distensionsreizen toleriert werden. Weitere Studien mit GLP-1 bei Patienten

mit dyspeptischen Beschwerden sind notwendig, um zu eruieren, ob GLP-1 therapeutische Relevanz bei der Behandlung der Dyspepsie erlangen könnte.

**Zusammenfassend** wurde in vorliegender Arbeit gezeigt, dass endogenes GLP-1 interdigestiv tonisch die phasische Motilität des Fundus, Antrum und Duodenum hemmt und die Compliance des proximalen Magens erhöht. Postprandial vermittelt GLP-1 die Fundusakkommodation, die Hemmung der antro-duodenalen Motilität, das Hormon steigert den Pylorustonius und die Funduscompliance. Postprandial freigesetztes GLP-1 unterstützt alle bekannten motorischen Mechanismen, die einer Magenentleerungshemmung zugrunde liegen. GLP-1 ist ein Enterogastron. Die Fundusakkommodation unter GLP-1 ist durch eine Hemmung des vagal-cholinergen Input vermittelt. Die Hemmung von antraler und duodenaler Motilität ist partiell cholinerg vermittelt, und die Steigerung der Funduscompliance und des Pylorustonius sind non-cholinerg vermittelt. Postprandial freigesetztes GLP-1 senkt die Perzeption von Dehnungsreizen. Diese Wirkung ist unabhängig von seiner Wirkung auf die Motilität des Fundus.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Das medizinische Interesse am Hormon GLP-1 ist seit seiner Entdeckung stetig gestiegen und viele Untersuchungen vermuten ein großes Potential dieses Peptids als neues Medikament in der Diabetestherapie. Seine blutzuckersenkende Wirkung beruht nicht allein auf einer Veränderung der Insulin- und Glukagonplasmaspiegel, sondern auch auf einer Verzögerung der Magenentleerung. Die bisherigen Studien untersuchten allein die Auswirkungen von synthetischem GLP-1. Um die physiologische Rolle dieses Peptids besser beurteilen zu können, ist es von besonderem Interesse, die Wirkungen des vom Körper freigesetzten endogenen GLP-1 zu verstehen. Bisherige Studien mit synthetischem GLP-1 lassen vermuten, dass dieses Peptid eine bedeutende Rolle in der Regulation postprandialer gastrointestinaler Funktionen spielt. Zur Untersuchung des endogen freigesetzten GLP-1 setzten wir den spezifischen, kompetitiven GLP-1-Rezeptorantagonisten Exendin(9-39)amid ein. Desweiteren interessierte uns, durch welche Mediatoren GLP-1 seine Wirkungen auf die Motilität ausübt, denn es gibt keine GLP-1 Rezeptoren auf den Muskelzellen des oberen Magen-Darm-Traktes. Da bekannt ist, dass das cholinerge Nervensystem eine entscheidende Rolle in der Motorik des Gastrointestinaltraktes spielt, untersuchten wir die Wirkungen von endogenem GLP-1 vor dem Hintergrund von Atropin. In diesem Versuchsaufbau war es uns ebenfalls möglich die Wirkungen von endogenem GLP-1 auf die Glukosehomöostase unabhängig von seiner motorischen Wirkung zu untersuchen.

Bei 9 gesunden Probanden untersuchten wir die interdigestive und postprandiale Motilität des proximalen Magen, des Antrum, Pylorus und Duodenum, sowie die Perzeption des Magenfundus. Als Hintergrundinfusionen verwendeten wir sowohl den GLP-1 Antagonisten Exendin(9-39)amid, als auch Atropin, um die Wirkungen von endogenem GLP-1 und die cholinerge Vermittlung seiner Wirkungen zu eruieren. Den postprandialen Zustand stellten

wir durch eine duodenale Mahlzeitperfusion her, um so die endokrinen Wirkungen unabhängig von den motorischen beurteilen zu können.

In vorliegender Arbeit konnten wir zeigen, dass endogenes GLP-1 interdigestiv tonisch die phasische Motilität des Fundus, Antrum und Duodenum hemmt und die Compliance des proximalen Magens erhöht. Postprandial vermittelt GLP-1 die Fundusakkommodation, die Hemmung der antro-duodenalen Motilität, das Hormon steigert den Pylorustonius und die Funduscompliance. Postprandial freigesetztes GLP-1 unterstützt damit alle bekannten motorischen Mechanismen, die einer Magenentleerungshemmung zugrunde liegen. GLP-1 ist ein Enterogastron. Die Fundusakkommodation unter GLP-1 ist durch eine Hemmung des vagal-cholinergen Input vermittelt. Die Hemmung von antraler und duodenaler Motilität ist partiell cholinerg vermittelt, und die Steigerung der Funduscompliance und des Pylorustonius sind non-cholinerg vermittelt. Postprandial freigesetztes GLP-1 senkt die Perzeption von Dehnungsreizen. Diese Wirkung ist unabhängig von seiner Wirkung auf die Motilität des Fundus. Endogenes GLP-1 reduziert interdigestiv und postprandial über nicht-cholinerge Mechanismen die Blutglukosespiegel. Wir konnten erstmals zeigen, dass die Senkung der Blutglukosespiegel durch endogenes GLP-1 unabhängig von einer Insulinstimulation durch eine Hemmung der Glukagonfreisetzung erreicht wird.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass endogenes GLP-1 durch eine Magenentleerungshemmung zur Dämpfung der postprandialen Glukosespitzen beiträgt. Unabhängig von seinen motorischen Wirkungen senkt es die Glukosespiegel durch eine Hemmung der Glukagonausschüttung. Die durch endogenes GLP-1 herbeigeführte Perzeptionssenkung lässt auf einen neuen Ansatz in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie hoffen, da bei einem großen Anteil dieser Patienten die Perzeption pathologisch verstärkt ist.

Diese Studie zeigt erstmals gastrointestinale und endokrine Wirkungen des Darmhormons GLP-1 beim Menschen. Dies kann zu einer rationalen Planung bei einem therapeutischen Einsatz von GLP-1 als Antidiabetikum beitragen. Sie liefert darüberhinaus die physiologische Grundlage, das Peptid in therapeutischen Studien zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie und seinen Antagonisten bei der Gastroparese einzusetzen.



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abrahamsson, H. (1973). "Studies on the inhibitory nervous control of gastric motility." Acta Physiol Scand Suppl **390**: 1-38.
- Andrews, J. M., C. K. Rayner, S. Doran, G. S. Hebbard and M. Horowitz (1998). "Physiological changes in blood glucose affect appetite and pyloric motility during intraduodenal lipid infusion." Am J Physiol **275**(4 Pt 1): G797-804.
- Anvari, M., J. Dent, C. Malbert and G. G. Jamieson (1995). "Mechanics of pulsatile transpyloric flow in the pig." J Physiol **488**(Pt 1): 193-202.
- Anvari, M., C. A. Paterson and E. E. Daniel (1998a). "Role of nitric oxide mechanisms in control of pyloric motility and transpyloric flow of liquids in conscious dogs." Dig Dis Sci **43**(3): 506-12.
- Anvari, M., C. A. Paterson, E. E. Daniel and T. J. McDonald (1998b). "Effects of GLP-1 on gastric emptying, antropyloric motility, and transpyloric flow in response to a nonnutrient liquid." Dig Dis Sci **43**(6): 1133-40.
- Azpiroz, F. (1998). "Gastric neurology: evolving concepts and techniques." Eur J Gastroenterol Hepatol **10**(9): 733-5.
- Azpiroz, F. and J. R. Malagelada (1984). "Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: response to distension." Am J Physiol **247**(3 Pt 1): G265-72.
- Azpiroz, F. and J. R. Malagelada (1985). "Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat." Am J Physiol **248**(2 Pt 1): G229-37.

- Azpiroz, F. and J. R. Malagelada (1987). "Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis." Gastroenterology **92**(4): 934-43.
- Balks, H. J., J. J. Holst, A. von zur Muhlen and G. Brabant (1997). "Rapid oscillations in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors." J Clin Endocrinol Metab **82**(3): 786-90.
- Barnett, J. L. and C. Owyang (1988). "Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility." Gastroenterology **94**(3): 739-44.
- Bayliss, W. M. and E. H. Starling (1902). "Mechanism of pancreatic secretion." J Physiol (Lond) **28**: 235-334.
- Bell, G. I., R. F. Santerre and G. T. Mullenbach (1983). "Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides." Nature **302**(5910): 716-8.
- Bjornsson, E. S., V. Urbanavicius, B. Eliasson, S. Attvall, U. Smith and H. Abrahamsson (1994). "Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans." Scand J Gastroenterol **29**(12): 1096-104.
- Blazquez, E., E. Alvarez, M. Navarro, I. Roncero, F. Rodriguez-Fonseca, J. A. Chowen and J. A. Zueco (1998). "Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide as a novel neuropeptide." Mol Neurobiol **18**: 157-173.
- Borody, T. J., E. M. Quigley, S. F. Phillips, M. Wienbeck, R. L. Tucker, A. Haddad and A. R. Zinsmeister (1985). "Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum." Gastroenterology **89**(3): 562-70.

- Bortolotti, M., V. Annese and G. Coccia (2000). "Twenty-four hour ambulatory antroduodenal manometry in normal subjects (co-operative study)." Neurogastroenterol Motil **12**(3): 231-8.
- Bradette, M., P. Pare, P. Douville and A. Morin (1991). "Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone." Dig Dis Sci **36**(1): 52-8.
- Brown, J. C. (1971a). "A gastric inhibitory polypeptide. I. The amino acid composition and the tryptic peptides." Can J Biochem **49**(2): 255-61.
- Brown, J. C. and J. R. Dryburgh (1971b). "A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence." Can J Biochem **49**(8): 867-72.
- Brown, J. C., V. Mutt and R. A. Pederson (1970). "Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity." J Physiol **209**(1): 57-64.
- Brown, J. C., R. A. Pederson, E. Jorpes and V. Mutt (1969). "Preparation of highly active enterogastrone." Can J Physiol Pharmacol **47**(1): 113-4.
- Bryant, M. G., S. R. Bloom, J. M. Polak, S. Hobbs, W. Domschke, S. Domschke, P. Mitznegg, H. Ruppin and L. Demling (1983). "Measurement of gut hormonal peptides in biopsies from human stomach and proximal small intestine." Gut **24**(2): 114-9.
- Bullock, B. P., R. S. Heller and J. F. Habener (1996). "Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor." Endocrinology **137**.
- Byrne, M. M., K. Gliem, U. Wank, R. Arnold, M. Katschinski, K. S. Polonsky and B. Goke (1998). "Glucagon-like peptide 1 improves the ability of the beta-cell to sense and respond to glucose in subjects with impaired glucose tolerance." Diabetes **47**(8): 1259-65.

- Camilleri, M., M. L. Brown and J. R. Malagelada (1986). "Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility." Gastroenterology **91**(1): 94-9.
- Camilleri, M., J. R. Malagelada, M. L. Brown, G. Becker and A. R. Zinsmeister (1985). "Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans." Am J Physiol **249**(5 Pt 1): G580-5.
- Cannon, W. B. and C. W. Lieb (1911). "The receptive relaxation of the stomach." American Journal of Physiology **29**: 267-73.
- Code, C. F. and J. Schlegel (1973). The gastrointestinal interdigestive housekeeper: motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. Fourth International Symposium on GI motility, Vancouver, Mitchell Press.
- Coffin, B., F. Azpiroz, F. Guarner and J. R. Malagelada (1994). "Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia." Gastroenterology **107**(5): 1345-51.
- Cullinan, C. A., E. J. Brady, R. Saperstein and M. D. Leibowitz (1994). "Glucose-dependent alterations of intracellular free calcium by glucagon-like peptide-1(7-36) in individual ob/ob mouse beta-cells." Cell Calcium **15**: 391-400.
- D'Alessio, D. A., W. Y. Fujimoto and J. W. Ensink (1989). "Effects of glucagon-like peptide-1(7-36) on release of insulin, glucagon, and somatostatin by rat pancreatic islet monolayer cultures." Diabetes **38**: 1534-1538.

- D'Alessio, D. A., S. E. Kahn, C. R. Leusner and J. W. Ensick (1994). "Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal." J Clin Invest **93**(5): 2263-6.
- D'Alessio, D. A., R. Vogel, R. Prigeon, E. Laschansky, D. Koerker, J. Eng and J. W. Ensick (1996). "Elimination of the action of glucagon-like peptide 1 causes an impairment of glucose tolerance after nutrient ingestion by healthy baboons." J Clin Invest **97**(1): 133-8.
- Desai, K. M., W. C. Sessa and J. R. Vane (1991a). "Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid." Nature **351**(6326): 477-9.
- Desai, K. M., A. Zembowicz, W. C. Sessa and J. R. Vane (1991b). "Nitroergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(24): 11490-4.
- Dillon, J. S., Y. Tanizawa, M. B. Wheeler, X. H. Leng, B. B. Ligon, D. U. Rabin, H. Y. Warren, M. A. Permutt and A. E. Boyd III (1993). "Cloning and functional expression of the human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor." Endocrinology **133**: 1907-1910.
- Ding, W. G., E. Renstrom, P. Rorsman, K. Buschard and J. Gromada (1997). "Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca<sup>2+</sup>-induced secretion in rat  $\alpha$ -cells by a protein kinase A-mediated mechanism." Diabetes **46**: 792-800.
- Distrutti, E., F. Azpiroz, A. Soldevilla and J. R. Malagelada (1999). "Gastric wall tension determines perception of gastric distention." Gastroenterology **116**(5): 1035-42.

- Dooley, C. P., C. Di Lorenzo and J. E. Valenzuela (1992). "Variability of migrating motor complex in humans." Dig Dis Sci **37**(5): 723-8.
- Ebert, R. and W. Creutzfeldt (1982). "Influence of gastric inhibitory polypeptide antiserum on glucose- induced insulin secretion in rats." Endocrinology **111**(5): 1601-6.
- Ebert, R., H. Unger and W. Creutzfeldt (1983). "Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoadsorption." Diabetologia **24**(6): 449-54.
- Edwards, C. M., S. A. Stanley, R. Davis, A. E. Brynes, G. S. Frost, L. J. Seal, M. A. Ghatei and S. R. Bloom (2001). "Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers." Am J Physiol Endocrinol Metab **281**(1): E155-61.
- Edwards, C. M., J. F. Todd, M. Mahmoudi, Z. Wang, R. M. Wang, M. A. Ghatei and S. R. Bloom (1999). "Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9- 39." Diabetes **48**(1): 86-93.
- Eissele, R., R. Goke, S. Willemer, H. P. Harthus, H. Vermeer, R. Arnold and B. Goke (1992). "Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man." Eur J Clin Invest **22**(4): 283-91.
- Elahi, D., M. McAloon-Dyke, N. K. Fukagawa, G. S. Meneilly, A. L. Sclater, K. L. Minaker, J. F. Habener and D. K. Andersen (1994). "The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects." Regul Pept **51**(1): 63-74.

- Eliasson, B., E. Bjornsson, V. Urbanavicius, H. Andersson, J. Fowelin, S. Attvall, H. Abrahamsson and U. Smith (1995). "Hyperinsulinaemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption." Diabetologia **38**(1): 79-85.
- Elliott, R. M., L. M. Morgan, J. A. Tredger, S. Deacon, J. Wright and V. Marks (1993). "Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns." J Endocrinol **138**(1): 159-66.
- Elrick, H., L. Stimmler, C. J. Hlad and Y. Arai (1964). "Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration." J Clin Endocrinol Metab **24**: 1076-1082.
- Fehmann, H. C., R. Goke and B. Goke (1992a). "Glucagon-like peptide-1(7-37)/(7-36)amide is a new incretin." Mol Cell Endocrinol **85**(1-2): C39-44.
- Fehmann, H. C., R. Goke and B. Goke (1995a). "Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide." Endocr Rev **16**(3): 390-410.
- Fehmann, H. C. and J. F. Habener (1991). "Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) on a somatostatin-secreting cell line." FEBS Lett **279**: 335-380.
- Fehmann, H. C. and J. F. Habener (1992b). "Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells." Endocrinology **130**: 159-166.

- Fehmann, H. C., B. J. Hering, M. J. Wolf, H. Brandhorst, D. Brandhorst, R. G. Bretzel, K. Federlin and B. Goke (1995b). "The effects of glucagon-like peptide-I (GLP-I) on hormone secretion from isolated human pancreatic islets." Pancreas **11**(2): 196-200.
- Fehmann, H. C., M. Jansen and B. Goke (1995c). "Interaction of GLP-1 and galanin at insulin ( $\beta$ TC-1)-and somatostatin (RIN T3)-secreting cells and evidence that both peptides have no receptors on glucagon (INR1G9)-secreting cells." Acta Diabetol **32**: 176-181.
- Fehmann, H. C., M. Strowski, B. Lankat-Buttgereit and B. Goke (1994). "Molecular and functional characterization of insulin receptors present on hamster glucagonoma cells." Digestion **55**: 214-220.
- Feinle, C., M. D'Amato and N. W. Read (1996). "Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor response to gastric distension and duodenal lipid." Gastroenterology **110**: 1379-1385.
- Fleckenstein, P. (1978). "Migrating electrical spike activity in the fasting human small intestine." Am J Dig Dis **23**(9): 769-75.
- Flint, A., A. Raben, A. Astrup and J. J. Holst (1998). "Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans." J Clin Invest **101**(3): 515-20.
- Frank, J. W., S. B. Saslow, M. Camilleri, G. M. Thomforde, S. Dinneen and R. A. Rizza (1995). "Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus." Gastroenterology **109**(3): 755-65.
- Fraser, R., M. Horowitz, A. Maddox and J. Dent (1993). "Dual effects of cisapride on gastric emptying and antropyloroduodenal motility." Am J Physiol **264**(2 Pt 1): G195-201.

- Goke, R., H. C. Fehmann and B. Goke (1991). "Glucagon-like peptide-1(7-36) amide is a new incretin/enterogastrone candidate." Eur J Clin Invest **21**(2): 135-44.
- Goke, R., H. C. Fehmann, T. Linn, H. Schmidt, M. Krause, J. Eng and B. Goke (1993). "Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells." J Biol Chem **268**(26): 19650-5.
- Goke, R., B. Goke, G. Richter and R. Arnold (1988). "[The entero-insular axis: the new incretin candidate glucagon-like peptide-1(7-36)amide (GLP-1(7-36))amide]." Z Gastroenterol **26**(11): 715-9.
- Goke, R., P. J. Larsen, J. D. Mikkelsen and S. P. Sheikh (1995a). "Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites." Eur J Neurosci **7**(11): 2294-300.
- Goke, R., P. J. Larsen, J. D. Mikkelsen and S. P. Sheikh (1995b). "Identification of specific binding sites for glucagon-like peptide-1 on the posterior lobe of the rat pituitary." Neuroendocrinology **62**: 130-134.
- Goke, R., M. E. Trautmann, E. Haus, G. Richter, H. C. Fehmann, R. Arnold and B. Goke (1989). "Signal transmission after GLP-1(7-36)amide binding in RINm5F cells." Am J Physiol **257**: G397-G401.
- Gros, L., B. Thorens, D. Bataille and A. Kervran (1993). "Glucagon-like peptide-1(7-36)amide, oxyntomodulin and glucagon interact with common receptor in a somatostatin-secreting cell line." Endocrinology **133**: 631-638.

- Gutniak, M., C. Orskov, J. J. Holst, B. Ahren and S. Efendic (1992). "Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus." N Engl J Med **326**(20): 1316-22.
- Gutzwiller, J. P., J. Drewe, B. Goke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida and C. Beglinger (1999a). "Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2." Am J Physiol **276**(5 Pt 2): R1541-4.
- Gutzwiller, J. P., B. Goke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen and C. Beglinger (1999b). "Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans." Gut **44**(1): 81-6.
- Hasler, W. L., H. C. Soudah, G. Dulai and C. Owyang (1995). "Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins." Gastroenterology **108**(3): 727-36.
- Heading, R. C. (1994). "Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying." Dig Dis Sci **39**(12 Suppl): 32S-34S.
- Hedde, R., J. Dent, J. Toouli and N. W. Read (1988a). "Topography and measurement of pyloric pressure waves and tone in humans." Am J Physiol **255**(4 Pt 1): G490-7.
- Hedde, R., D. Fone, J. Dent and M. Horowitz (1988b). "Stimulation of pyloric motility by intraduodenal dextrose in normal subjects." Gut **29**(10): 1349-57.
- Hedde, R., B. W. Miedema and K. A. Kelly (1993). "Integration of canine proximal gastric, antral, pyloric, and proximal duodenal motility during fasting and after a liquid meal." Dig Dis Sci **38**(5): 856-69.

- Heller, H. (1935). "Ueber das insulinotrope Hormon der Darmschleimhaut (Duodenin)." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **177**: 127-133.
- Heller, R. S. and G. W. Aponte (1995). "Intra-islet regulation of hormone secretion by glucagon-like peptide-1-(7-36)amide." Am J Physiol **269**: G852-G860.
- Heller, R. S., T. J. Kieffer and F. F. Habener (1997). "Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing  $\alpha$ -cells of the rat endocrine pancreas." Diabetes **46**: 785-791.
- Herrmann, C., B. Goke and G. Richter (1995). "Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients." Digestion **56**: 117-126.
- Holst, J. J. (1999). "Glucagon-like peptide-1, a gastrointestinal hormone with a pharmaceutical potential." Curr Med Chem **6**(11): 1005-17.
- Holtmann, G., J. Gschossmann, J. Neufang-Huber, G. Gerken and N. J. Talley (2000). "Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls." Gut **47**(3): 332-6.
- Horowitz, M., J. Dent, R. Fraser, W. Sun and G. Hebbard (1994). "Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying." Dig Dis Sci **39**(12 Suppl): 7S-13S.
- Houghton, L. A., N. W. Read, R. Heddle, M. Horowitz, P. J. Collins, B. Chatterton and J. Dent (1988a). "Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal." Gastroenterology **94**(6): 1285-91.

- Houghton, L. A., N. W. Read, R. Heddle, G. J. Maddern, J. Downton, J. Toouli and J. Dent (1988b). "Motor activity of the gastric antrum, pylorus, and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal." Gastroenterology **94**(6): 1276-84.
- Imeryuz, N., B. C. Yegen, A. Bozkurt, T. Coskun, M. L. Villanueva-Penacarrillo and N. B. Ulusoy (1997). "Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms." Am J Physiol **273**(4 Pt 1): G920-7.
- Kastin, A. J., V. Akerstrom and W. Pan (2002). "Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier." J Mol Neurosci **18**(1-2): 7-14.
- Katschinski, M., G. Dahmen, M. Reinshagen, C. Beglinger, H. Koop, R. Nustede and G. Adler (1992). "Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans." Gastroenterology **103**(2): 383-91.
- Katschinski, M., J. Schirra, C. Beglinger, S. Langbein, U. Wank, M. D'Amato and R. Arnold (1996). "Intestinal phase of human antropyloro-duodenal motility: cholinergic and CCK-mediated regulation." Eur J Clin Invest **26**(7): 574-83.
- Kawai, K., S. Suzuki, S. Ohashi, H. Mukai, H. Ohmori, Y. Murayama and K. Yamashita (1989). "Comparison of the effects of glucagon-like-peptide-1-(1-37) and -(7-37) and glucagon on islet hormone release from isolated perfused canine and rat pancreases." Endocrinology **124**: 1768-1773.
- Kellow, J. E., T. J. Borody, S. F. Phillips, R. L. Tucker and A. C. Haddad (1986). "Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon." Gastroenterology **91**(2): 386-95.

- Kelly, K. A. (1981). Motility of the Stomach and Gastroduodenal Junction. Physiology of the Gastrointestinal Tract. L. R. Johnson. New York, Ravens Press: 393-410.
- Knill-Jones, R. P. (1991). "Geographical differences in the prevalence of dyspepsia." Scand J Gastroenterol Suppl **182**: 17-24.
- Kolligs, F., H. C. Fehmann, R. Goke and B. Goke (1995). "Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide 1 receptor antagonist exendin (9-39) amide." Diabetes **44**(1): 16-9.
- Kumar, D., D. Wingate and Y. Ruckebusch (1986). "Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex." Gastroenterology **91**(4): 926-30.
- LaBarre, J. (1932). "Sur les possibilites d'un traitement du diabete oar l'incetine." Bull Acad Roy Med Belg **12**: 620-634.
- LaBarre, J. and E. U. Still (1930). "Studies on the physiology of secretin." Am J Physiol **91**: 649-653.
- Larsson, L. I., J. Holst, R. Hakanson and F. Sundler (1975). "Distribution and properties of glucagon immunoreactivity in the digestive tract of various mammals: an immunohistochemical and immunochemical study." Histochemistry **44**(4): 281-90.
- Lauritsen, K. B., A. J. Moody, K. C. Christensen and S. Lindkaer Jensen (1980). "Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small- bowel resection in man." Scand J Gastroenterol **15**(7): 833-40.
- Lemann, M., J. P. Dederding, B. Flourie, C. Franchisseur, J. C. Rambaud and R. Jian (1991). "Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome." Dig Dis Sci **36**(9): 1249-54.

- Lingenfelser, T., W. Sun, G. S. Hebbard, J. Dent and M. Horowitz (1999). "Effects of duodenal distension on antropyloroduodenal pressures and perception are modified by hyperglycemia." Am J Physiol **276**(3 Pt 1): G711-8.
- Lund, P. K., R. H. Goodman, P. C. Dee and J. F. Habener (1982). "Pancreatic preproglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem." Proc Natl Acad Sci U S A **79**(2): 345-9.
- Malagelada, J. R., F. Azpiroz and F. Mearin (1993). Gastroduodenal Motor Function in Health and Disease. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Sleisenger and Fordtran, Saunders Company. **1**: 486-508.
- Malbert, C. H. and C. Mathis (1994). "Antropyloric modulation of transpyloric flow of liquids in pigs." Gastroenterology **107**(1): 37-46.
- Maryama, H., M. Tominaga, G. Bolli, L. Orci and R. H. Unger (1985). "The alpha cell response to glucose change during perfusion of anti-insulin serum in pancreas isolated from normal rats." Diabetologia **28**: 836-840.
- McIntyre, N. and D. C. Holsworth (1964). "New interpretation of oral glucose tolerance." Lancet **2**: 20-21.
- Mearin, F., M. Cucala, F. Azpiroz and J. R. Malagelada (1991). "The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia." Gastroenterology **101**(4): 999-1006.
- Meulemans, A. L., J. G. Eelen and J. A. Schuurkes (1995). "NO mediates gastric relaxation after brief vagal stimulation in anesthetized dogs." Am J Physiol **269**(2 Pt 1): G255-61.

- Meyer, J. H., H. Ohashi, D. Jehn and J. B. Thomson (1981). "Size of liver particles emptied from the human stomach." Gastroenterology **80**(6): 1489-96.
- Minami, H. and R. W. McCallum (1984). "The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans." Gastroenterology **86**(6): 1592-610.
- Mojsov, S., G. C. Weir and J. F. Habener (1987). "Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas." J Clin Invest **79**(2): 616-9.
- Moody, A. J. (1980). "Gut glucagon-like immunoreactants." Clin Gastroenterol **9**(3): 699-709.
- Moore, B., E. S. Edie and J. H. Abram (1906). "On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucose membrane." Biochem J **1**: 28-38.
- Moragas, G., F. Azpiroz, J. Pavia and J. R. Malagelada (1993). "Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying." Am J Physiol **264**(6 Pt 1): G1112-7.
- Naslund, E., B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J. E. Blundell, J. J. Holst, S. Rossner and P. M. Hellstrom (1999). "Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men." Int J Obes Relat Metab Disord **23**(3): 304-11.
- Nauck, M., F. Stockmann, R. Ebert and W. Creutzfeldt (1986a). "Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes." Diabetologia **29**(1): 46-52.

- Nauck, M. A., E. Bartels, C. Orskov, R. Ebert and W. Creutzfeldt (1993). "Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations." J Clin Endocrinol Metab **76**(4): 912-7.
- Nauck, M. A., E. Homberger, E. G. Siegel, R. C. Allen, R. P. Eaton, R. Ebert and W. Creutzfeldt (1986b). "Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses." J Clin Endocrinol Metab **63**(2): 492-8.
- Notivol, R., B. Coffin, F. Azpiroz, F. Mearin, J. Serra and J. R. Malagelada (1995). "Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention." Gastroenterology **108**(2): 330-6.
- Orihata, M. and S. K. Sarna (1996). "Nitric oxide mediates mechano- and chemoreceptor-activated intestinal feedback control of gastric emptying." Dig Dis Sci **41**(7): 1303-9.
- Orskov, C. (1992). "Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis." Diabetologia **35**(8): 701-11.
- Orskov, C., S. S. Poulsen, M. Moller and J. J. Holst (1996). "Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I." Diabetes **45**(6): 832-5.
- Orskov, C., A. Wettergren and J. J. Holst (1993). "Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable." Diabetes **42**(5): 658-61.

- Perfetti, R. and P. Merkel (2000). "Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function." Eur J Endocrinol **143**(6): 717-25.
- Perley, M. J. and D. M. Kipnis (1967). "Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose. Studies in normal and diabetic subjects." J Clin Invest **46**: 1954-1962.
- Quigley, E. M. (1996). "Gastric and small intestinal motility in health and disease." Gastroenterol Clin North Am **25**(1): 113-45.
- Rachman, J., B. A. Barrow, J. C. Levy and R. C. Turner (1997). "Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM." Diabetologia **40**(2): 205-11.
- Rai, A., G. Singh, R. Raffaniello, J. Eng and J. P. Raufman (1993). "Actions of Helodermatidae venom peptides and mammalian glucagon-like peptides on gastric chief cells." Am J Physiol **265**(1 Pt 1): G118-25.
- Raufman, J. P., L. Singh, G. Singh and J. Eng (1992). "Truncated glucagon-like peptide-1 interacts with exendin receptors on dispersed acini from guinea pig pancreas. Identification of a mammalian analogue of the reptilian peptide exendin-4." J Biol Chem **267**(30): 21432-7.
- Rayner, C. K., H. S. Park, S. M. Doran, I. M. Chapman and M. Horowitz (2000). "Effects of cholecystokinin on appetite and pyloric motility during physiological hyperglycemia." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **278**(1): G98-G104.
- Rayner, C. K., M. Samsom, K. L. Jones and M. Horowitz (2001). "Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control." Diabetes Care **24**(2): 371-81.

- Richter, H. M. (1988). Stomach and Duodenum. An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility. D. Kumar and S. Gustavsson. Frome and London, John Wiley and Sons Ltd.: 163-174.
- Ritzel, R., C. Orskov, J. J. Holst and M. A. Nauck (1995). "Pharmacokinetic, insulintropic, and glucagonostatic properties of GLP- 1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose- response-relationships." Diabetologia **38**(6): 720-5.
- Rodier, G., R. Magous, T. Mochizuki, J. Martinez, D. L. Nguyen, J. P. Bali, D. Bataille and C. Jarrousse (1997). "Effect of glicentin, oxyntomodulin and related peptides on isolated gastric smooth muscle cells." Pflugers Arch **434**(6): 729-34.
- Samols, E., S. Bonner-Weir and G. C. Weir (1986). "Intra-islet insulin-glucagon-somatostatin relationships." Clin Endocrinol Metab **15**: 33-58.
- Sansom, M., M. A. Verhagen, G. P. vanBerge Henegouwen and A. J. Smout (1999). "Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients." Gastroenterology **116**(3): 515-20.
- Schirra, J., C. Craney, M. Nicolaus, U. Wank, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (2000a). Endogenous Glukagon-like peptide-1(7-36)amid reduziert die gastrale Perzeption beim Menschen. DGVS.
- Schirra, J., P. Houck, U. Wank, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (2000b). "Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antropyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans." Gut **46**(5): 622-31.

- Schirra, J., M. Katschinski, C. Weidmann, T. Schafer, U. Wank, R. Arnold and B. Goke (1996). "Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans." J Clin Invest **97**(1): 92-103.
- Schirra, J., P. Kuwert, U. Wank, P. Leicht, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (1997a). "Differential effects of subcutaneous GLP-1 on gastric emptying, antroduodenal motility, and pancreatic function in men." Proc Assoc Am Physicians **109**(1): 84-97.
- Schirra, J., P. Leicht, P. Hildebrand, C. Beglinger, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (1998a). "Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1(7-36)amide in non-insulin dependent diabetes mellitus." J Endocrinol **156**(1): 177-86.
- Schirra, J., P. Leicht, T. Schafer, C. Weidmann, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (1997b). "Insulinotropic activity of incretin hormones in men." Gastroenterology **112**: A1186 (Abstract).
- Schirra, J., K. Sturm, P. Leicht, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (1998b). "Exendin(9-39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7-36)amide in humans." J Clin Invest **101**(7): 1421-30.
- Schirra, J., U. Wank, R. Arnold, B. Goke and M. Katschinski (2002). "Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans." Gut **50**(3): 341-8.
- Schmid, R., V. Schusdziarra, R. Aulehner, N. Weigert and M. Classen (1990). "Comparison of GLP-1(7-36)amide and GIP on release of somatostatin-like immunoreactivity and insulin from the isolated perfused rat pancreas." Z Gastroenterol **28**: 280-284.

- Schmidt, W. E., E. G. Siegel and W. Creutzfeldt (1985). "Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets." Diabetologia **28**(9): 704-7.
- Schvarcz, E., M. Palmer, J. Aman, M. Horowitz, M. Stridsberg and C. Berne (1997). "Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus." Gastroenterology **113**: 60-66.
- Schwartz, T. W. (1983). "Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control." Gastroenterology **85**(6): 1411-25.
- Sjolund, K., G. Sanden, R. Hakanson and F. Sundler (1983). "Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study." Gastroenterology **85**(5): 1120-30.
- Stanghellini, V., C. Tosetti, A. Paternic inverted question mark, G. Barbara, A. M. Morselli-Labate, N. Monetti, M. Marengo and R. Corinaldesi (1996). "Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia." Gastroenterology **110**(4): 1036-42.
- Stoffel, M., R. Espinosa, M. M. Le Beau and G. I. Bell (1993). "Human glucagon-like peptide-1 receptor gene. Localisation to chromosome band 6p21 by fluorescence in situ hybridization and linkage of a highly polymorphic simple tandem repeat DNA polymorphism to other markers on chromosome 6." Diabetes **42**: 1215-1218.
- Szurszewski, J. H. (1969). "A migrating electric complex of canine small intestine." Am J Physiol **217**(6): 1757-63.
- Tack, J., P. Caenepeel, B. Fischler, H. Piessevaux and J. Janssens (2001). "Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia." Gastroenterology **121**(3): 526-35.

- Tack, J., H. Piessevaux, B. Coulie, P. Caenepeel and J. Janssens (1998). "Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia." Gastroenterology **115**(6): 1346-52.
- Tang-Christensen, M., P. J. Larsen, R. Goke, A. Fink-Jensen, D. S. Jessop, M. Moller and S. P. Sheikh (1996). "Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats." Am J Physiol **271**(4 Pt 2): R848-56.
- Thorens, B., A. Porret, L. Buhler, S. P. Deng, P. Morel and C. Widmann (1993). "Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor." Diabetes **42**(11): 1678-82.
- Thumshirn, M., M. Camilleri, M. G. Choi and A. R. Zinsmeister (1999). "Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha2-adrenergic agents in humans." Gastroenterology **116**(3): 573-85.
- Tillil, H., E. T. Shapiro, M. A. Miller, T. Karrison, B. H. Frank, J. A. Galloway, A. H. Rubenstein and K. S. Polonsky (1988). "Dose-dependent effects of oral and intravenous glucose on insulin secretion and clearance in normal humans." Am J Physiol **254**(3 Pt 1): E349-57.
- Toft-Nielsen, M. B., M. B. Damholt, S. Madsbad, L. M. Hilsted, T. E. Hughes, B. K. Michelsen and J. J. Holst (2001). "Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients." J Clin Endocrinol Metab **86**(8): 3717-23.
- Toft-Nielsen, M. B., S. Madsbad and J. J. Holst (1999). "Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients." Diabetes Care **22**(7): 1137-43.

- Tolessa, T., M. Gutniak, J. J. Holst, S. Efendic and P. M. Hellstrom (1998). "Glucagon-like peptide-1 retards gastric emptying and small bowel transit in the rat: effect mediated through central or enteric nervous mechanisms." Dig Dis Sci **43**(10): 2284-90.
- Tolessa, T., E. Naslund and P. M. Hellstrom (2001). "The inhibitory mechanism of GLP-1, but not glucagon, on fasted gut motility is dependent on the L-arginine/nitric oxide pathway." Regul Pept **98**(1-2): 33-40.
- Tougas, G., M. Anvari, J. Dent, S. Somers, D. Richards and G. W. Stevenson (1992). "Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects." Gut **33**(4): 466-71.
- Troncon, L. E., L. Rosa-e-Silva, R. B. Oliveira, N. Iazigi, L. Gallo, Jr. and M. C. Foss (1998). "Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus." Dig Dis Sci **43**(7): 1421-9.
- Troncon, L. E., D. G. Thompson, N. K. Ahluwalia, J. Barlow and L. Heggie (1995). "Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy." Gut **37**(1): 17-22.
- Turton, M. D., D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak, C. M. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor, M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. Wilding, D. M. Smith, M. A. Ghatei, J. Herbert and S. R. Bloom (1996). "A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding." Nature **379**(6560): 69-72.
- Undeland, K. A., T. Hausken, O. H. Gilja, S. Aanderud and A. Berstad (1998). "Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone." Scand J Gastroenterol **33**(3): 236-41.

- Unger, R. H. and A. M. Eisentraut (1969). "Entero-insular axis." Arch Intern Med **123**: 261-266.
- Uttenenthal, L. O., A. Toledano and E. Blazquez (1992). "Autoradiographic localization of receptors for glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in rat brain." Neuropeptides **21**: 143-146.
- Van Eyll, B., B. Lankat-Buttgereit, H. P. Bode, B. Goke and R. Goke (1994). "Signal transduction of the GLP-1 receptor cloned from a human insulinoma." FEBS Lett **348**: 7-13.
- Vantrappen, G., J. Janssens, J. Hellemans and Y. Ghooos (1977). "The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine." J Clin Invest **59**(6): 1158-66.
- Verhagen, M. A., C. K. Rayner, J. M. Andrews, G. S. Hebbard, S. M. Doran, M. Samsom and M. Horowitz (1999). "Physiological changes in blood glucose do not affect gastric compliance and perception in normal subjects." Am J Physiol **276**(3 Pt 1): G761-6.
- Wang, Z., R. M. Wang, A. A. Owji, D. M. Smith, M. A. Ghatei and S. R. Bloom (1995). "Glucagon-like peptide-1 is a physiological incretin in rat." J Clin Invest **95**(1): 417-21.
- Wei, Y. and S. Mojsov (1994). "Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-1: Brain, heart, pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences." FEBS Lett **358**: 219-224.
- Wettergren, A., H. Petersen, C. Orskov, J. Christiansen, S. P. Sheikh and J. J. Holst (1994). "Glucagon-like peptide-1 7-36 amide and peptide YY from the L-cell of the ileal mucosa are potent inhibitors of vagally induced gastric acid secretion in man." Scand J Gastroenterol **29**(6): 501-5.

- Wettergren, A., B. Schjoldager, P. E. Mortensen, J. Myhre, J. Christiansen and J. J. Holst (1993). "Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man." Dig Dis Sci **38**(4): 665-73.
- Wettergren, A., M. Wojdemann and J. J. Holst (1998). "Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow." Am J Physiol **275**(5 Pt 1): G984-92.
- Wheeler, M. B., M. Lu, J. S. Dillon, X. H. Leng, C. Chen and B. A. E. (1993). "Functional expression of the rat glucagon-like peptide-1 receptor, evidence for coupling to both adenylyl cyclase and phospholipase C." Endocrinology **133**: 57-62.
- Whitehead, W. E. and M. Delvaux (1997). "Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK." Dig Dis Sci **42**(2): 223-41.
- Whitehead, W. E., N. A. Gibbs, Z. Li and D. A. Drossman (1998). "Is functional dyspepsia just a subset of the irritable bowel syndrome?" Baillieres Clin Gastroenterol **12**(3): 443-61.
- Wilson, P., G. Perdakis, R. A. Hinder, E. J. Redmond, M. Anselmino and E. M. Quigley (1994). "Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans." Am J Gastroenterol **89**(9): 1489-95.
- Wingate, D. L., G. Stacher and C. Kreiss (1994). "Role and Integration of Mechanisms Controlling Gastric Emptying." Dig Dis Sci **39**(12): 120S-123S.
- Yalow, R. S. and S. A. Berson (1960). "Immunoassay of endogenous plasma insulin in man." J Clin Invest **39**: 1157-1165.

Zunz, E. and J. LaBarre (1929). "Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas: Relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas." Arch Int Physiol Biochim **31**: 20-40.



## 8 LEBENS LAUF

### PERSÖNLICHE DATEN

Familienstand                   verheiratet  
Geburtstag                       23.Feb.1974  
Geburtsort                       Georgmarienhütte

### SCHUL- UND BILDUNGSWEG

10/2000 bis 09/2000           Praktisches Jahr am Klinikum der Phillips-Universität-  
Marburg  
04/1995-09/2000           Studium der Humanmedizin an der Phillips-Universität-  
Marburg  
11/2001                         3. Staatsexamen  
09/2000                         2. Staatsexamen  
03/1998                         1. Staatsexamen  
03/1997                         Physikum  
05/1993                         Abitur

### BESCHAEFTIGUNGSVERHAELTNISSE

04/2002 bis heute           AIP am Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik II  
01/1999-06/2000           Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für  
Gastroenterologie und Endokrinologie  
10/1999-02/2000           Studentische Hilfskraft, Selbstuntersuchungskurs  
01/1996-10/1999           Führungen im Anatomischen Museum  
05/1995-05/1998           Krankenpflegehilfe im Krankenhaus Enger  
10/1993-04/1995           Krankenpflegeschülerin im Lukas Krankenhaus Bünde

### AUSLANDSERFAHRUNGEN

02/2001-03/2001           PJ an der University of Southern California LA  
11/1998-04/1999           Medizinstudium an der Universität Maastricht  
08/1990-06/1991           Austauschschülerin, Howell High School, New Jersey,  
USA

### PROMOTION

Seit 03/1998                 Promotion in der Abteilung für Gastroenterologie und  
Endokrinologie, Innere Medizin der Phillips-  
Universität-Marburg,  
PD. Dr. J. Schirra.  
Seit 04/2002                 Weiterführung der Promotion an der Ludwig  
Maximilian Universität München,  
PD. Dr. J. Schirra.

### SPRACHKENNTNISSE

Englisch fließend in Wort und Schrift  
Niederländisch

München, im April 2003

