



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Wirkung von Peptid YY 1-36 sowie des selektiven Y₁-Agonisten Pro³⁴ Peptid YY 1-36 und des Y₂-Agonisten Peptid YY 3-36 auf die Motilität des proximalen Dünndarms und des distalen Dickdarms des Kaninchens

Autor: Stefanie Schöler
Einrichtung: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Köbel

Peptid YY wurde 1980 erstmalig in der Mukosa des Schweinedünndarms nachgewiesen. Seither wurde das Vorkommen von Peptid YY in zahlreichen Organen unterschiedlicher Spezies beschrieben. Die Wirkung von Peptid YY auf die Motilität einzelner Darmabschnitte ist bisher nur partiell untersucht worden, die Ergebnisse sind widersprüchlich.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wirkung von Peptid YY 1-36, sowie der seiner selektiven Agonisten Peptid YY 3-36 (Y₂-Agonist) und Pro³⁴ Peptid YY 1-36 (Y₁-Agonist) auf Präparationen der circulären Muskulatur des Kaninchendünndarms und des Kaninchendickdarms. Darüberhinaus sollte geprüft werden, inwieweit nervale, insbesondere cholinerge Mechanismen an der motorischen Antwort auf Peptid YY beteiligt sind. Hierzu wurden Dosiswirkungskurven mit und ohne Atropin bzw. Tetrodotoxin erstellt.

In Organbadtechnik wurden Dosiswirkungskurven für die oben genannten Peptide erstellt, die isometrischen Kontraktionen wurden registriert und gemessen. Die motorischen Antworten des Dünndarms wurden mittels Motilitätsindex (integrierte Fläche unter der Kontraktionskurve) bestimmt. Die motorische Antwort der Dickdarmmuskulatur wurde in Relation zur maximalen Stimulationsantwort (in %) auf Carbachol (10⁻⁵ M) ausgedrückt.

Peptid YY hemmt die Motilität des circulär präparierten Ileums. Das Maximum dieser Hemmung liegt bei 10⁻⁷ M und reduziert die Motilität auf 39 ± 20% des Basalrhythmus.

Auch der selektive Y₁-Rezeptoragonist Pro³⁴ Peptid YY 1-36 hemmt die Motilität des circulären Ileums: Maximale Hemmung 52 ± 18% des basalen Motilitätsindex, bei einer Peptidkonzentration von 10⁻¹¹ M. In niedrigen Konzentrationen hemmt Peptid YY 3-36 am circulären Ileum den Motilitätsindex um maximal 35 ± 41%. Ab einer Konzentration von 10⁻¹⁰ M stimuliert Peptid YY 3-36 die Motilität des Ileums geringfügig: Maximal 15 ± 11% bei einer Peptidkonzentration von 10⁻⁶ M.

Am distalen Kolon des Kaninchens stimuliert Peptid YY dosisabhängig die isometrischen Kontraktionen. Eine maximale Stimulation erreichte Peptid YY 1-36 10⁻⁹ M. Der selektive Y₁-Rezeptoragonist Pro³⁴ Peptid YY 1-36 stimuliert die Kolonkontraktionen um 10 ± 1,4%, bezogen auf die maximale motorische Antwort auf Carbachol 10⁻⁵ M. Der Y₂-Agonist Peptid YY 3-36 steigert in einer Konzentration von 10⁻¹¹ M die isometrischen Kontraktionen um 17 ± 5,5 %. Die Wirkung von Peptid YY 3-36 und Pro³⁴ Peptid YY 1-36 auf Präparationen aus Kaninchendickdarm ist unter cholinerg (muscarinerg) Hemmung mittels Atropin reduziert, jedoch nicht aufgehoben. Auch Tetrodotoxin reduziert durch Blockade der Natriumkanal-anhängigen Aktionspotentiale die Wirkung von Peptid YY auf die Präparationen aus Kaninchendickdarm, ohne sie völlig aufzuheben.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß die hemmende Wirkung von Peptid YY am proximalen Dünndarm vorrangig Y₂-vermittelt ist. Diese Schlußfolgerung ergibt sich aus dem Vergleich der Dosiswirkungskurven auf die selektiven Y₁- bzw. Y₂-Rezeptoragonisten Peptid YY 3-36 und Pro³⁴ Peptid YY 1-36. In Korrelation mit dem Nachweis einer postprandial erhöhten Peptid YY-Blutplasmakonzentration kommt der Peptid-Wirkung am Dünndarm eine physiologische Bedeutung zu. In dieser intestinalen Phase wird die Motilität des Dünndarms reduziert. Hierzu passen die Ergebnisse früherer Untersuchungen, daß die Absorption von Wasser und Elektrolyten gesteigert ist, und daß der Y₂-Agonisten Peptid YY 3-36 postprandial die quantitativ bedeutsamere Peptidform ist. Peptid YY stimuliert die isometrischen Kontraktionen der circulären Kolonmuskulatur. Die Stimulation ist verglichen mit der Hemmung der Dünndarmmotilität gering, sie beträgt durchschnittlich 10%, während

die Hemmung am Ileum maximal 50% beträgt. Die Wirkstärke der verschiedenen Peptidderivate gestaltet sich analog zu den Beobachtungen am Ileum: In geringer Konzentration wirkt Peptid YY 3-36, während Pro³⁴ Peptid YY 1-36 erst in einer Konzentration von 10^{-7} M eine Stimulation der Kontraktionen auslöst. Demnach ist die Stimulation des Kolons durch Peptid YY primär durch Y_2 -Rezeptoren vermittelt.

Die Wirkung von Peptid YY kann durch Tetrodotoxin und durch Atropinsulfat partiell gehemmt werden. Die Daten belegen, daß auch der stimulatorische Effekt von Peptid YY am Kaninchenkolon partiell nerval und unter anderem muskarinerg vermittelt wird.