



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

**Wirkung des M1-Rezeptorantagonisten Telenzepin auf die mit Sekretin
und L-Tryptophan stimulierte Pankreassekretion des wachen Hundes –
Vergleich zwischen einer aufsteigenden und absteigenden
Dosiswirkungskurve**

Autor: Christoph Haurand
Einrichtung: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof.Dr.med. M.V. Singer

Fragestellung: Welchen Einfluß hat der M1-Rezeptorantagonisten Telenzepin auf die mit Sekretin intravenös (i.v.) und Tryptophan (TRP) intraduodenal (i.d.) stimulierte exokrine Pankreassekretion und die Tryptophan Plasmaspiegel? Gibt es Unterschiede der exokrinen Pankreassekreionsantwort zwischen einer aufsteigenden und absteigenden Technik der Tryptophanmengen.

Material und Methodik: Die Versuche wurden an zwölf wachen Hunden mit chronischen Magen- und Duodenalfisteln durchgeführt. Es wurden die Herzfrequenz, die Pankreasflußrate, die Bikarbonatkonzentration, die Proteinkonzentration und die TRP Plasmaspiegel während einer Basalperiode, einer sekretinstimulierten Phase ($20,5\text{pmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) und während einer tryptophanstimulierten Phase gemessen. Es wurden bei Verwendung der aufsteigenden Technik 0,12; 0,37; 1,1; 3,3 und 10 $\text{mmol}\cdot\text{h}^{-1}$, bei absteigender Technik 10; 3,3 ;1,1; 0,37 und 0,12 $\text{mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ intraduodenal infundiert. Beide Versuchsreihen wurden mit und ohne Telenzepin ($243\text{nmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) i.v. durchgeführt.

Ergebnisse: Sekretin stimulierte die Volumen- und Bikarbonatsekretionsrate signifikant über das Niveau der Basalperiode. Weniger ausgeprägte Steigerungen gab es bei Anwesenheit von Telenzepin. Im Vergleich zur sekretinstimulierten Sekretion steigerte eine intraduodenale Tryptophaninfusion die Volumen- und Bikarbonatantwort. Die Proteinsekretionsrate wurde signifikant über die sekretinstimulierte Sekretion erhöht. Der M1-Rezeptorantagonist Telenzepin hemmte die durch Tryptophan stimulierte Volumensekretion und die Bikarbonatsekretionsrate signifikant (Ausnahme $10\text{mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ Tryptophan). Die Bikarbonatkonzentration wurde nicht beeinflusst. Signifikante Unterschiede zwischen auf- und absteigender Technik existierten nicht.

Die Proteinkonzentration und die Proteinsekretionsrate wurde durch Telenzepin signifikant inhibiert. Die Tryptophanplasmakonzentration stieg dosisabhängig mit steigenden intraduodenaler Tryptophanmenge an und wurde weder durch Telenzepin noch durch die Art der TRP-Gabe (auf- oder absteigende Technik) beeinflusst.

Schlußfolgerungen: Die cholinergen Einflüsse der sekretinstimulierten Pankreassekretion werden über M1-Rezeptoren vermittelt. Der M1-Rezeptorantagonist Telenzepin vermindert die Volumensekretionsantwort auf Sekretin um 30 %, die Bikarbonatsekretionsrate um 28 %. Muskarinergen Rezeptoren vom Subtyp M1 sind etwa zu einem Drittel an der Vermittlung der Volumen- und Bikarbonatsekretionsantwort auf Sekretin beteiligt. M1 Rezeptoren sind zu rund 70 % (73 % bei $0,12\text{mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ Tryptophan i.d. und 67 % bei $10\text{mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ Tryptophan i.d.) an der Proteinsekretionsantwort auf intraduodenales Tryptophan beteiligt. Die Wirkung des M1-Rezeptorantagonisten Telenzepin auf die Volumen- und Bikarbonatsekretionsrate ist bei niedrigen intraduodenalen Tryptophanmengen stärker ausgeprägt als bei hohen Tryptophanmengen. Daraus folgt, daß die Pankreasbikarbonatantwort auf kleine intraduodenale Reize (Tryptophan) vermehrt über enteropankreatische Reflexe und auf starke intraduodenale Reize hauptsächlich humoral vermittelt wird. Die Art der Dosiswirkungskurve (aufsteigende Technik/ absteigende Technik) hat keinen Einfluß auf die Höhe der Pankreassekretionsantwort. Die Tryptophanplasmaspiegel zeigten keinen Unterschied zwischen auf- und absteigender Technik, so daß weder eine Kumulation von Tryptophan im Intestinaltrakt (Peristaltik/Resorption) noch im Blut erfolgte. Tryptophanplasmakonzentration zeigten keinen Unterschied bei An- oder Abwesenheit von Telenzepin. Daraus folgt, daß die Resorption aus dem Intestinaltrakt unabhängig von M1-Rezeptoren erfolgt.

