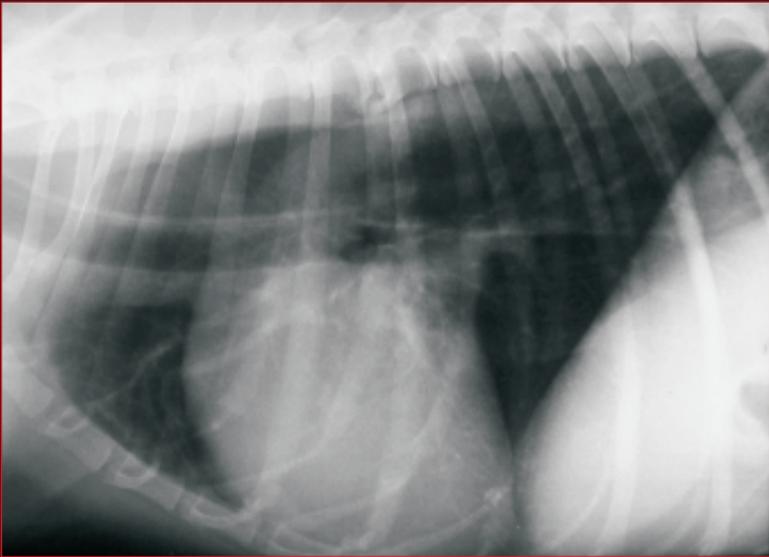


KATHARINA GRÖNDAHL

**MOTILITÄT UND ENTERALES NERVENSYSTEM
DES NORMALEN ÖSOPHAGUS VON RATTEN
UND HUNDEN SOWIE VON HUNDEN
MIT IDIOPATHISCHEM MEGAÖSOPHAGUS**



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

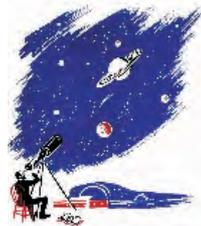
Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2009

© 2009 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere, Innere Medizin, der Justus-Liebig-Universität Gießen
und dem
Department of Equine and Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine,
Universität Helsinki
Betreuer: Prof. Dr. Thomas Spillmann
und dem
Institut für Veterinär-Physiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Martin Diener

**Motilität und enterales Nervensystem des normalen Ösophagus
von Ratten und Hunden sowie von Hunden mit idiopathischem
Megaösophagus**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Katharina Gröndahl

Tierärztin aus Berlin

Gießen 2009

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. Georg Baljer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Spillmann
Prof. Dr. M. Diener

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. S. Arnold

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2009

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
C1	erster Halswirbel
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium
CaCl ₂	Calciumchlorid
cGMP	cyclic guanosin monophosphate
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
dest.	destillata
d.h.	das heißt
EMG	Electromyogramm
ENS	enterales Nervensystem
et al.	et alii
g	Gramm
ggr.	Geringgradig
HCl	Salzsäure
ICC	interstitial cells of Cajal
IMC	interdigestive myoelectric complex
Kap.	Kapitel
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
l	Liter
L2	zweiter Lendenwirbel
LES	lower esophageal sphincter
L-NNA	N(G)-Nitro-L-Arginin
M	Mol
mg	Milligramm
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
mmol	Millimol
MVK I	Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I

MW	Mittelwert
n	Probenzahl
N.	Nervus
NaHCO ₃	Natriumbicarbonat
NaH ₂ PO ₄	Natriumhydrogenphosphat
NaCl	Natriumchlorid
n.d.	nicht durchgeführt
NO	nitric oxide
NPY	Neuropeptid Y
Nr.	Nummer
O ₂	Sauerstoff
s.	siehe
SEM	standard error of the mean
SNP	sodium nitroprusside
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
TTX	Tetrodotoxin
UES	upper esophageal sphincter
V	Volt
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
ZNS	zentrales Nervensystem
ΔF	Veränderung der Kontraktionskraft

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Aufgabenstellung	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1. Anatomie und Physiologie des Ösophagus	2
2.1.1. Anatomie	2
2.1.2. Physiologie	6
2.2. Das enterale Nervensystem	14
2.2.1. Morphologie und Physiologie	14
2.2.2. Transmitter des ENS – Acetylcholin und Stickoxid	15
2.2.2.1. AcCh – Acetylcholin	15
2.2.2.2. NO – Stickoxid	16
2.3. Idiopathischer Megaösophagus des Hundes	17
2.3.1. Pathogenese – derzeitiger Kenntnisstand	19
2.3.1.1. Morphologische Untersuchungen	20
2.3.1.2. Pathophysiologie	21
2.3.1.2.1. Afferenzen	22
2.3.1.2.2. Efferenzen	24
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1. Patientenauswahl	26
3.2. Aufbau und Durchführung der Untersuchungen	26
3.2.1. Labordiagnostische Methoden	28
3.2.2. Bildgebende Verfahren	29
3.2.2.1. Röntgen	29
3.2.2.2. Durchleuchtung	29
3.2.2.3. Sonographie	29
3.2.2.4. Endoskopie	30
3.2.3. Histologische Untersuchung von Ösophagusabschnitten	30
3.2.4. Isometrische Kontraktionsmessungen	30
3.2.4.1. Probengewinnung und –aufbereitung	31
3.2.4.2. Gruppierung der Proben	31

3.2.4.3. Durchführung der Messungen	33
3.2.4.3.1. Protokoll 1 – orientierende Studie	35
3.2.4.3.2. Protokoll 2 – Stickoxid	36
3.2.4.4. Auswertung	36
4. ERGEBNISSE	38
4.1. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen	38
4.1.1. Histologische Untersuchungen des Ösophagus der Ratte	38
4.1.2. Histologische Untersuchungen des Ösophagus des Hundes	39
4.2. Ergebnisse Protokoll 1	40
4.2.1. Ergebnisse der elektrischen Feldstimulation (EFS)	41
4.2.1.1. EFS – Ratten	41
4.2.1.2. EFS – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus	43
4.2.1.3. EFS – Hunde mit Megaösophagus	44
4.2.1.4. EFS – Gruppenvergleich	46
4.2.2. Ergebnisse des Einsatzes von Carbachol	47
4.2.2.1. Carbachol – Ratten	47
4.2.2.2. Carbachol – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus	50
4.2.2.3. Carbachol – Hunde mit Megaösophagus	52
4.2.2.4. Carbachol – Gruppenvergleich	53
4.2.3. Ergebnisse des Einsatzes von Stickoxid	54
4.2.3.1. Stickoxid – Ratten	54
4.2.3.2. Stickoxid – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus	56
4.2.3.3. Stickoxid – Hunde mit Megaösophagus	58
4.2.3.4. Stickoxid – Gruppenvergleich	59
4.3. Protokoll 2	60
4.3.1. Ergebnisse des Einsatzes von L-NNA	60
4.3.1.1. L-NNA – Ratten	60
4.3.1.2. L-NNA – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus	60
4.3.1.3. L-NNA – Gruppenvergleich	61
4.3.2. Ergebnisse des Einsatzes von Stickoxid nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin	61
4.3.2.1. Stickoxid nach Tetrodotoxin – Ratte	61

4.3.2.2. Stickoxid nach Tetrodotoxin – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus	62
4.3.2.3. Stickoxid nach Tetrodotoxin – Gruppenvergleich	63
5. DISKUSSION	64
5.1. Material und Methoden	64
5.1.1. Versuchsaufbau	64
5.1.1.1. Histologische Untersuchungen	64
5.1.1.2. Isometrische Kontraktionsmessungen	65
5.1.2. Patientenauswahl und Verifizierung der Diagnose	67
5.1.2.1. Kontrollgruppe	68
5.1.2.2. Megaösophagusgruppe	68
5.2. Ergebnisse	69
5.2.1. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen	69
5.2.2. Ergebnisse der isometrischen Kontraktionsmessungen	70
5.2.2.1. Protokoll 1	71
5.2.2.2. Protokoll 2	75
5.3. Unterschiede in der Ösophagusmotilität von Hund und Ratte	76
5.4. Erkenntnisse zum idiopathischen Megaösophagus des Hundes	77
5.5. Schlussbetrachtung	79
6. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	81
7. LITERATUR	85
8. ANHANG	104
8.1. Befunde und Diagnosen	104
8.1.1. Befunde und Diagnosen Kontrollgruppe Protokoll 1	104
8.1.2. Befunde und Diagnosen Protokoll Kontrollgruppe 2	108
8.1.3. Befunde und Diagnosen Megaösophagusgruppe	110
8.2. Untersuchungen zur Differentialdiagnostik Megaösophagusgruppe	112
8.3. Ergebnisse der isometrischen Kontraktionsmessungen	113
8.3.1. Ergebnisse der Elektrischen Feldstimulation (EFS)	113

8.3.1.1. Ergebnisse der EFS – Ratten	113
8.3.1.2. Ergebnisse der EFS – Hunde der Kontrollgruppe	114
8.3.1.3. Ergebnisse der EFS – Hunde mit Megaösophagus	115
8.3.2. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe	117
8.3.2.1. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe – Ratten	117
8.3.2.2. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe – Hunde der Kontrollgruppe	119
8.3.2.3. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe – Hunde mit Megaösophagus	122
8.3.3. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe	125
8.3.3.1. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe – Ratten	125
8.3.3.2. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe – Hunde der Kontrollgruppe	126
8.3.3.3. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe – Hunde mit Megaösophagus	127
8.3.4. Ergebnisse der N(G)-Nitro-L-Argininkonzentrationsreihe (L-NNA- Konzentrationsreihe)	129
8.3.4.1. Ergebnisse der L-NNA-Konzentrationsreihe – Ratte	129
8.3.4.2. Ergebnisse der L-NNA-Konzentrationsreihe – Hunde	130
8.3.5. Reaktionen auf Stickoxid (NO) nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin	131
8.3.5.1. Reaktionen auf NO nach Tetrodotoxin – Ratte	131
8.3.5.2. Reaktionen auf NO nach Tetrodotoxin – Hunde	132

1. EINLEITUNG

Die Motilität des Ösophagus nimmt innerhalb des Verdauungstraktes eine Sonderstellung ein. Dies begründet sich im Vorhandensein sowohl glatter als auch quergestreifter Muskulatur. Während die Motilität der quergestreiften Muskulatur überwiegend vom Zentralnervensystem (ZNS) gesteuert wird, spielt in der Regulation der Motilität der glattmuskulären Anteile das enterale Nervensystem eine wesentlich bedeutendere Rolle. Über das Zusammenspiel der beiden Nervensysteme und die Bedeutung des enteralen Nervensystems bei Spezies mit überwiegend quergestreifter Ösophagusmuskulatur ist jedoch noch wenig bekannt.

Die Regulation der Ösophagusmotilität beim Hund ist für die Veterinärmedizin von besonderem Interesse, da die Pathogenese des idiopathischen Megaösophagus bei dieser Tierart ungeklärt ist und auch eine zufriedenstellende Therapie dieser Erkrankung bislang nicht möglich ist.

1.1 Aufgabenstellung

Anhand der Messung isometrischer Muskelkontraktionen von Proben aus dem Ösophagus von Hunden und Ratten sollen die Reaktionen auf stimulierende sowie hemmende Transmitter und auf Reizung des enteralen Nervensystems ermittelt werden.

Diese Untersuchungen dienen der Referenzwertermittlung für eine klinische Studie zur Motilität der Ösophagusmuskulatur bei Hunden mit idiopathischem Megaösophagus. Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Ermittlung von Speziesunterschieden in der Ösophagusmotilität von Hund und Ratte und das Erkennen möglicher Auffälligkeiten in der Funktion erkrankter Ösophagusabschnitte beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes. In dieser Studie soll erstmals die Funktion des intrinsischen Nervensystems beim idiopathischen Megaösophagus überprüft werden.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Anatomie und Physiologie des Ösophagus

In den folgenden Kapiteln soll ein Überblick über die Lage und Struktur der Speiseröhre sowie ihre Blut- und Nervenversorgung vermittelt werden. Anschließend wird auf die Funktion und Motilität des Organs und deren Regulation eingegangen.

2.1.1. Anatomie

Der Ösophagus ist ein muskulöser Schlauch, der die Verbindung zwischen Pharynx und Magen herstellt. Der Halsteil geht aus dem Pharynx hervor und liegt zunächst dorsal, dann links der Trachea. An der kranialen Brustapertur beginnt der Brustteil, welcher im Mediastinum zunächst dorsal der Trachea und nach deren Verzweigung ventral der Aorta verläuft. Der Ösophagus tritt durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells in die Bauchhöhle ein, wo der Bauchteil beginnt. Dieser erreicht nach wenigen Zentimetern den Kardierteil des Magens (SCHUMMER et al., 1987a).

Der obere Ösophagussphinkter (upper esophageal sphincter = UES) besteht aus den Musculi cricopharyngei und thyropharyngei, welche sich nach kaudal hin mit der Ösophaguskulatur mischen, und der Cartilago cricoidea (STROMBECK und GUILFORD, 1996a; MANN und SHORTER, 1964). Der Übergang vom Pharynx in den Ösophagus ist durch einen Schleimhautringwulst, das Limen pharyngooesophageum, gekennzeichnet (BUSCH, 1980). Der untere Ösophagussphinkter (lower esophageal sphincter = LES) geht aus der Tunica muscularis des Ösophagus hervor. Der morphologisch und manometrisch identifizierbare Sphinkterbereich beginnt ca. 1,5 mm distal der Übergangszone zwischen kutaner Schleimhaut des Ösophagus und Drüsenschleimhaut des Magens (RINALDO et al., 1971). Es handelt sich nicht um einen zirkulären Sphinkter, die Muskelfaserbündel sind Teile eines apolaren Schraubensystems (BUSCH, 1980). Spiralige elastische Fasern bilden ein weiteres Verschlusselement. Sie winden sich um einzelne

Muskelfaserbündel herum, um sich dann in gleicher Weise um benachbarte Fasern zu winden. Dabei nehmen sie im Verhältnis zu den Muskelfasern eine schräge Verlaufsrichtung ein (CLERC, 1983).

Als erster Abschnitt des Vorderdarmes besitzt der Ösophagus den gleichen Aufbau wie die übrigen Anteile des Verdauungstraktes. Von innen nach außen besteht seine Wand aus der Tunica mucosa, Tunica muscularis und Tunica adventitia bzw. serosa. Die Tunica mucosa ist eine kutane Schleimhaut mit lückenhafter Lamina muscularis mucosae und einer stark entwickelten Tela submucosa, welche Schleimdrüsen enthält. Der Aufbau der Tunica muscularis weist tierartige Unterschiede auf und soll weiter unten eingehend beschrieben werden. Die bindegewebige Tunica adventitia im Halsteil des Ösophagus bildet eine stark verschiebliche Verbindung des Ösophagus mit der Umgebung. Brust- und Bauchteil der Speiseröhre besitzen einen Pleura- bzw. Peritonealüberzug (SCHUMMER et al., 1987a).

Die Ösophaguskulatur entstammt der Pharynxmuskulatur. Im Verlauf des Ösophagus geht die quergestreifte Muskulatur des Anfangsteils nach distal in glatte Muskulatur über. Das Verhältnis quergestreifter zu glatter Muskulatur bzw. der Punkt des Überganges sowie der genaue Verlauf der Muskelbündel sind tierartig verschieden (SCHUMMER et al., 1987a).

Die Tunica muscularis des Ösophagus des Hundes besteht nach vorherrschender Lehrmeinung ausschließlich aus quergestreifter Muskulatur (SCHUMMER et al., 1987b; MANN und SHORTER, 1964).

Einige Untersucher fanden in der inneren Muskelschicht des distalen Ösophagus des Hundes neben den quergestreiften Muskelfasern auch glatte Muskelzellen (BUSCH, 1980; JACOBOWITZ und NEMIR, 1969). Weitere Untersucher haben in beiden Muskelschichten glatte Muskelzellen bis zu 5 cm (PINTIN-QUEZADA et al., 1990) bzw. 7 cm proximal des LES nachgewiesen, wobei diese 1 cm proximal des LES einen Anteil von 25% und 0,5 cm proximal des LES einen Anteil von 50% ausmachen (BEREZIN et al., 1994).

Im Ösophagus des Hundes verläuft unmittelbar distal des oberen Ösophagussphinkters ein Teil der Muskelfasern annähernd ringförmig, während andere Fasern, die aus dem Pharynxbereich stammen, in steilem Winkel annähernd longitudinal verlaufen. Im zervikalen und thorakalen Ösophagus verlaufen die Fasern der Innen- und der Außenschicht

überwiegend schräg, zunächst in elliptischen Touren, dann in zwei sich kreuzenden Spiralen. Zum unteren Ösophagussphinkter hin nehmen die Fasern der Außenschicht eher einen längsgerichteten, die der Innenschicht eher einen zirkulären Verlauf an (BUSCH, 1980; SCHUMMER et al., 1987b; BEREZIN et al., 1994).

Eine Lamina muscularis mucosae ist beim Hund nur im distalen thorakalen Ösophagus vorhanden (BUSCH, 1980).

Der Ösophagus der Ratte besteht aus quergestreifter Muskulatur, nur im abdominalen Teil treten vereinzelt glatte Muskelzellen auf. Die Tunica muscularis wird von zwei Muskelmänteln gebildet. Der Außenmantel besteht aus einer äußeren Längs- und einer inneren Ringlage; der Innenmantel aus einer Längslage. Im zervikalen Sphinkterbereich hängen die beiden Mäntel zusammen (HEBEL und STROMBERG, 1985). Die äußere Längsmuskulatur umkreist den Ösophagus spiralig im Uhrzeigersinn, aus dieser Spirale strahlen fortwährend Fasern in die Ringlage ein. Im oberen Halsteil verlaufen fast alle Bündel der Ringlage zirkulär, weiter distal verlaufen sie zunehmend schräg. Die Bündel der inneren Längsschicht verlaufen gegen den Uhrzeigersinn mit gleichen Steigungswinkeln wie die der äußeren Längsschicht (KAUFMANN et al., 1968).

Die Blutversorgung des Ösophagus erfolgt im Halsteil über die Arteriae thyreoideae, im proximalen Brustteil über die Arteria bronchooesophagea. Distaler Brustteil und Bauchteil werden über Äste der Aorta, Arteriae intercostales und Arteria gastrica versorgt. Der venöse Abfluss verläuft über die begleitenden Venen (MILLER et al., 1972).

Der Ösophagus wird vorwiegend vom Nervus vagus innerviert. Dieser enthält somatische motorische Fasern, Fasern des autonomen Nervensystems und viszerale Afferenzen. Die somatischen motorischen Fasern innervieren ausschließlich die Tunica muscularis und entstammen dem Nucleus ambiguus, die autonomen Fasern innervieren alle Schichten des Ösophagus und entstammen dem Nucleus motoricus dorsalis. Die afferenten vagalen Fasern enden zum größten Teil im Ganglion nodosum, teilweise aber auch in jugulären proximalen Ganglien. Der Sympathikus innerviert alle Schichten des Ösophagus durch Fasern entlang der Arterien, die zervikalen bis thorakalen und celiacomesenterischen Ganglien entstammen (HUDSON und CUMMINGS, 1985; MILLER et al., 1972). Spinale Afferenzen der

Ösophagusmuskulatur erstrecken sich über die Ganglien vom C1 bis L2 (KHURANA und PETRAS, 1991; HUDSON und CUMMINGS, 1985).

Die Mechanorezeptoren der Speiseröhre sind noch nicht vollständig identifiziert. Sie sind nicht gleichmäßig verteilt, sondern konzentrieren sich am oberen und unteren Ende des thorakalen Ösophagus (CHRISTENSEN, 1984). Die Dehnungsrezeptoren sind mit der quergestreiften Ösophagusmuskulatur „in Serie“ geschaltet (SATCHELL, 1984). Daneben existieren mukosale und serosale Mechanorezeptoren (RODRIGO et al., 1975b; CLERC und MEI, 1983).

ASAAD et al. wiesen 1983 im Ösophagus des Hundes Muskelspindeln nach. Weitere Strukturen, die möglicherweise als Mechanorezeptoren fungieren, sind intraganglionäre laminare Nervenendigungen (RODRIGO et al., 1975a; CHRISTENSEN, 1984) sowie parafaszikuläre Ganglien (NONIDEZ, 1946; CHRISTENSEN 1984). Im Plexus myentericus des Darmes wurden bereits Zellen nachgewiesen, welche auf Deformation des Ganglions, in dem sie lokalisiert sind, mit Entladungen reagieren (WOOD, 1981).

Das intrinsische Nervensystem des Ösophagus besteht aus dem Plexus submucosus, der in diesem Organ unvollständig ausgebildet ist und keine Ganglien enthält, und dem Plexus myentericus (ASAAD, 1983; SEIFERLE und BÖHME, 1990). Die mikroskopische Anatomie ist vor allem beim Opossum genauer untersucht worden. Bei dieser Tierart unterscheidet sich der Plexus myentericus des Ösophagus sehr deutlich von dem des Darms. Es findet sich eine unregelmäßige Anordnung von Nervenfaserbündeln, der Durchmesser der Fasern variiert sehr stark und es sind verhältnismäßig wenige, kleine Ganglien vorhanden, die nicht regelmäßig mit den „Kreuzungspunkten“ assoziiert sind (CHRISTENSEN und ROBISON, 1982).

PINTIN-QUEZADA et al., 1990 und BEREZIN et al., 1994 wiesen im distalen Ösophagus und LES des Hundes bis zu 5 cm proximal des unteren Ösophagussphinkters interstitielle Cajal-Zellen (Interstitial Cells of Cajal, ICC) nach, die in Verbindung mit den glatten Muskelfaserbündeln standen. Es sind keine Kontakte zwischen ICC und den Skelettmuskelanteilen des Ösophagus oder deren Satellitenzellen nachweisbar. Anders als im Darm bilden die ICC im distalen Ösophagus des Hundes kein mit dem Plexus myentericus assoziiertes Netzwerk zwischen den Muskelschichten, sondern es scheinen zwei Netzwerke

zu existieren, eines in Verbindung mit der äußeren, das andere in Verbindung mit der inneren Muskelschicht.

2.1.2. Physiologie

Die Aufgabe des Ösophagus besteht im Transport des abgeschluckten Bissens vom Pharynx in den Magen, beim Erbrechen wird Mageninhalt in die entgegengesetzte Richtung transportiert. Im Ruhezustand verhindern Verschlussmechanismen am pharyngealen Eingang den Eintritt von Luft und am Übergang in den Magen den Reflux von Mageninhalt (INGELFINGER, 1958). Der Ösophagus besitzt demnach drei funktionelle Einheiten: den oberen und unteren Ösophagussphinkter und das Corpus des Ösophagus (CHRISTENSEN, 1975).

Die motorische Aktivität des Ösophagus des Hundes kann in drei Phasen unterteilt werden: Nahrungsaufnahme, Verdauungsphase und interdigestive Phase. Die dabei auftretenden Kontraktionen können in zwei Typen eingeteilt werden. Kontraktionen vom Typ I, die während der Nahrungsaufnahme und Verdauungsphase auftreten, sind peristaltische Wellen, die sich von proximal nach distal fortsetzen. In der interdigestiven Phase treten überwiegend Kontraktionen vom Typ II auf, das sind simultane Kontraktionen von LES und thorakalem Ösophagus, deren Amplitude und Dauer im Bereich des LES am größten sind (HABU et al., 2000).

Die Peristaltik des Ösophagus wird eingeteilt in primäre Peristaltik, die durch den Schluckakt ausgelöst wird und sekundäre Peristaltik, die durch intraösophageale Dehnung ausgelöst wird (FLESHLER et al., 1959).

Nur festes Material löst in 100% der Fälle eine peristaltische Welle aus, das Abschlucken von Flüssigkeit hat häufig keinen Effekt (WATROUS, 1979). Es ist auch bei festem Material eine bei jedem Tier individuelle kritische Bolusgröße erforderlich, um Peristaltik auszulösen (WATROUS, 1979; INGELFINGER, 1958). Nach einer peristaltischen Welle folgt eine kurze Refraktärperiode, so dass sich bei hastigem, wiederholten Abschlucken größere Mengen Ingesta ansammeln können, welche dann erst durch sekundäre Peristaltik abtransportiert werden (WATROUS, 1979).

Die ösophageale Peristaltik wird als unwillkürlicher Reflex unter Kontrolle des ZNS angesehen (TWEDT, 1994). Die Regulation der Ösophagusmotilität verläuft in segmentalen vagovagalen Reflexbögen. Den Ganglien des Plexus myentericus wird eine Rolle im afferenten Teil dieser Reflexe zugeschrieben (NONIDEZ, 1946; CHRISTENSEN, 1984). Die weiteren Bestandteile sind die vagalen Afferenzen, deren Zellkerne im Ganglion nodosum liegen, die ösophagealen Prämotorneuronen im Schluckzentrum, welche Kontrakt zu inhibitorischen respiratorischen Fasern aufnehmen, und die ösophagealen Motorneuronen. Die Motorneuronen, welche quergestreifte Muskelzellen innervieren, sind im Nucleus ambiguus lokalisiert, die Innervation der glatten Muskelzellen entstammt dem dorsalen motorischen Nucleus des Nervus vagus. Die motorischen Efferenzen verlaufen im Nervus vagus. Die Innervation der glatten Muskulatur beinhaltet Synapsen zu postganglionären Fasern innerhalb des enterischen Nervensystems ENS (STROMBECK und TROYA, 1976; LU und BIEGER, 1998). Der peristaltische Reflex des Ösophagus ist unabhängig von spinalen Afferenzen (DONG et al., 2001).

CARVETH et al. (1962) zeigten, dass eine intakte Vagusinnervation beim Hund essentiell für die Peristaltik des Ösophagus ist. Auch nach Durchtrennung des Nervus vagus waren allerdings gelegentlich Reaktionen des Ösophagus auf den Schluckvorgang zu beobachten, deren Ursprung nicht geklärt ist. Diese bestanden in schwachen, wiederholten Kontraktionen des gesamten Ösophagus. Bei anderen Spezies ist zumindest im glattmuskulären Teil des Ösophagus auch die intrinsische Generation von Peristaltik möglich (CHRISTENSEN und LUND, 1969).

Die primäre Peristaltik der Ösophagusmuskulatur als Reaktion auf den Schluckakt wird über cholinerge Innervation vermittelt (PATERSON, 1997). Die zentrale Regulation der Peristaltik des glattmuskulären Anteils des Ösophagus beinhaltet innerhalb der Ganglien nikotinerge Übermittlung, postganglionär wirkt Acetylcholin auf muskarinerge Rezeptoren (BLANK et al., 1989). Die Kontraktionsreaktion glatter Ösophagusmuskulatur auf elektrische Stimulation der intrinsischen Nerven besteht in einer cholinergen Komponente zu Beginn, teilweise auch während des Reizes und einer nichtcholinergen Komponente nach Beendigung des Stimulus (CRIST et al., 1984a). Der Einfluss der nichtcholinergen Komponente auf die Kontraktilität nimmt innerhalb des Ösophagus von kranial nach kaudal zu (CRIST et al., 1984b).

Die Kontraktion des LES wird über cholinerge und histaminerge Rezeptoren vermittelt (ALLESCHER et al., 1988). Die Inhibition des LES wird durch das Zusammenspiel stickoxid- und VIP-enhaltender Nerven des ENS vermittelt (DE MAN et al., 1991; TOTTRUP et al., 1991; TOTTRUP et al., 1993).

Die Motilität der Lamina muscularis mucosae wird durch exzitatorische cholinerge und inhibitorische adrenerge Fasern gesteuert (KAMIKAWA et al., 1982).

Reizung des Nervus vagus führt beim Hund zu simultanen tetanischen Kontraktionen des gesamten Ösophagus (GRAY, 1974; STROMBECK und TROYA, 1976 und HOLLAND et al., 1996). Experimentell kann bei anderen Spezies durch Stimulation des Vagus eine peristaltische Welle des glattmuskulären Anteils des Ösophagus ausgelöst werden, welche unempfindlich gegen Atropin ist. Die peristaltische Natur der zentral ausgelösten Kontraktion wird demnach im glattmuskulären Bereich durch intramurale Mechanismen vermittelt (MUKHOPADHYAY und WEISBRODT, 1975). Stickoxid schafft hierbei einen Latenzgradienten, welcher für das Voranschreiten der peristaltischen Welle essentiell ist (TOBIN und POPE, 1993).

Im glattmuskulären Bereich des Ösophagus existiert auch ein myogenes Kontrollsystem für die Peristaltik, welches jedoch spezifische Aktivierung benötigt. Es ist anzunehmen, dass es in vivo unter neuraler Kontrolle steht (SARNA, 1977; PREIKSAITIS und DIAMANT, 1999).

Die zentralen Regelmechanismen allein können die Motilität des Ösophagus beim Hund nicht aufrechterhalten. Dafür ist zumindest im zervikalen Abschnitt zusätzlich afferenter Einfluss in Form eines Dehnungsreizes erforderlich. Wird der abgeschluckte Bissen aus dem zervikalen Ösophagus mittels einer Fistel entfernt, so sind distal meist nur isolierte, unkoordinierte Kontraktionen festzustellen. Innerhalb des thorakalen Ösophagus des Hundes ist die Fortsetzung der peristaltischen Wellen gelegentlich auch ohne einen Bolus zu beobachten. Der Dehnungsreiz durch den Bolus erleichtert das Fortschreiten der Peristaltik jedoch auch dort erheblich (LONGHI und JORDAN, 1971; JANSSENS et al., 1973; JANSSENS et al., 1974).

Bei anderen Spezies ist der Dehnungsreiz nicht essentiell für die ösophageale Peristaltik. Beim Rhesusaffen beispielsweise läuft die peristaltische Welle in den meisten Fällen auch nach Entfernen des Bolus sowohl im proximalen quergestreiften Drittel als auch in den

glattmuskulären distalen zwei Dritteln des Ösophagus nach distal weiter. Im Gegensatz zum Hund ist nach Entfernung des Bolus eher im thorakalen Abschnitt eine Beeinträchtigung der Peristaltik sichtbar als im zervikalen Abschnitt. Die Peristaltik wird hier offenbar durch einen zentralen Mechanismus nicht nur induziert, sondern kann durch diesen auch ohne afferentes Feedback aufrechterhalten werden. Die peristaltische Welle verlangsamt sich jedoch, wenn kein Bolus vorhanden ist. Die afferente Information trägt also zur Koordination der Motilität bei (JANSSENS et al., 1976).

Beim überwiegend glattmuskulären Ösophagus des Menschen setzen sich peristaltische Wellen, die oberhalb einer Obstruktion beginnen, gewöhnlich nicht distal davon fort (CREAMER, 1957).

Vergleicht man den Einfluss des Bolus im zervikalen bzw. thorakalen Ösophagus beim Hund, Rhesusaffen und beim Menschen (JANSSENS et al., 1973; JANSSENS et al., 1974; JANSSENS et al., 1976; CREAMER, 1957), so scheinen diese Unterschiede speziesspezifisch zu sein, und nicht vom Vorliegen glatter oder quergestreifter Muskulatur in den entsprechenden Abschnitten abzuhängen.

Beim Hund sind Unterschiede in der Peristaltik zwischen dem zervikalen und dem thorakalen Ösophagus auch unter physiologischen Bedingungen zu beobachten. So erlischt die peristaltische Welle häufiger im zervikalen als im thorakalen Anteil, sekundäre Peristaltik lässt sich im thorakalen Teil leichter auslösen als im zervikalen Abschnitt (HWANG, 1954).

ANDREW stellte 1956 fest, dass die fortschreitende Kontraktion allein, auch ohne einen Bolus, eine afferente Stimulation darstellen kann.

Intramurale Leitungsbahnen haben beim Hund für den Ablauf der ösophagealen Peristaltik kaum eine Bedeutung. Eine vollständige Durchtrennung des Ösophagus mit anschließender End-zu-End-Anastomose verändert die Peristaltik des Ösophagus und die Funktion des unteren Ösophagussphinkters nicht, wenn man von einer geringgradigen Verringerung der Kontraktionskraft um die Anastomose herum absieht (CARVETH et al., 1962). Auch wenn keine Reanostomose vorgenommen wird, setzt sich nach Durchtrennung des thorakalen Ösophagus die peristaltische Welle in einigen Fällen distal weiter fort. Dabei verringert sich

die Geschwindigkeit der peristaltischen Welle an der Stelle der Durchtrennung, ist distal davon aber unverändert (JANSSENS et al., 1974).

Bei Spezies mit glattmuskulären Ösophagusabschnitten tragen intramurale Strukturen jedoch maßgeblich zur Koordination der Motilität bei. Beim Rhesusaffen führt eine Durchtrennung des Ösophagus im glattmuskulären Abschnitt zu einer Beeinträchtigung der Peristaltik. Nicht alle Peristaltikwellen überspringen die Durchtrennungsstelle. Wird keine Reanostomose vorgenommen, so nimmt die Geschwindigkeit der peristaltischen Welle distal der Durchtrennungsstelle ab. Im quergestreiften Abschnitt des Ösophagus bleibt eine Durchtrennung auch hier ohne größere Auswirkungen (JANSSENS et al., 1976).

Bei einer peristaltischen Welle geht die Kontraktion der Längsmuskulatur der Kontraktion der Quermuskulatur voraus (SUGARBAKER et al., 1984b; EDMUNDOWICZ und CLOUSE, 1991). Nach distal hin nimmt der zeitliche Abstand zwischen der Kontraktion der beiden Muskelschichten zu, so dass im Ösophagus nicht von einer fixen Kopplung zwischen Längs- und Quermuskulatur ausgegangen werden kann. Die sequentielle Aktivierung der Längsmuskulatur ist zentral gesteuert, ein peripherer neuromuskulärer Mechanismus bedingt jedoch eine nach distal hin zunehmende Dauer der Kontraktionen. Die sequentielle Aktivierung der glatten Quermuskulatur ist peripher gesteuert. Die Kontraktionsdauer der Quermuskulatur verschiedener Ösophagusabschnitte unterscheidet sich nicht. Die Geschwindigkeit der peristaltischen Welle, welche von proximal nach distal abnimmt, unterliegt peripherer Kontrolle (SUGARBAKER et al., 1984b).

Die Unterschiede zwischen der Längs- und Quermuskulatur können in der Innervation begründet sein, da die Längsmuskulatur überwiegend exzitatorisch, die Quermuskulatur sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch innerviert ist (SUGARBAKER et al., 1984a).

Daneben geht bei der Peristaltik eine inhibitorische Welle den Kontraktionen voraus (FLESHLER et al., 1959). Es besteht die These, dass die Efferenzen des Vagus nicht nur die Kontraktion vermitteln, sondern parallel dazu inhibitorische Ganglienzellen des enteralen Nervensystems aktivieren (MILLER, 1982; LU und BIEGER, 1998).

Die ösophageale Peristaltik ist mit der Aktivität der Ösophagussphinkter koordiniert. Im Ruhezustand ist der Druck in den Übergangsbereichen zwischen Pharynx und Ösophagus

sowie zwischen Ösophagus und Magen deutlich höher als in den umgebenden Regionen. Beim Schluckakt geht eine Relaxation der Sphinkterregionen einer anschließenden Drucksteigerung nach Passage der peristaltischen Welle voraus (ANDREW, 1956; SCHLEGEL und CODE, 1958; HABU et al., 2000). Auf einen intraösophagealen Dehnungsreiz erhöht sich der Tonus des oberen Ösophagus sphinkters, während der untere Ösophagus sphinkter für die gesamte Dauer des Stimulus relaxiert bleibt (CREAMER, 1957).

Der Verschluss des oberen Sphinkters wird durch tonische zentrale Exzitation gewährleistet, die Relaxation spiegelt zentrale Inhibition dieses Mechanismus wider (CHRISTENSEN, 1975). Im pharyngoösophagealen Bereich ist im Ruhezustand elektromyographisch eine hohe Hintergrundaktivität der Muskulatur, insbesondere des Musculus cricothyreoideus und angrenzender Ösophagusmuskulatur, nachweisbar. An den versorgenden Nerven besteht ein kontinuierlicher Fluss von Impulsen (WATROUS, 1979).

Der untere Ösophagus sphinkter ist ein funktioneller Sphinkter, zu dessen Funktion der Muskeltonus, die interdigitierenden Schleimhautfalten von Ösophagus- und Magenschleimhaut, das Zwerchfell, der schräge Eintrittswinkel des Ösophagus in den Magen sowie der intraabdominelle Druck beitragen (WATROUS, 1979). Der Muskeltonus des LES wird durch einen tonischen exzitatorischen Input des Nervus vagus aufrechterhalten (ALLESCHER et al., 1988).

Die Reaktionen des unteren Ösophagus sphinkters im Rahmen der Peristaltik sind bei Spezies mit quergestreifter Ösophagusmuskulatur überwiegend zentral gesteuert, da sie durch Vagotomie beeinträchtigt oder aufgehoben werden (INGELFINGER, 1958). Nach Durchtrennung des Vagus sind nur gelegentlich Reaktionen des unteren Ösophagus sphinkters zu beobachten, diese bestehen in einer abgeschwächten Relaxation des Sphinkters mit verfrühter, abgeschwächter nachfolgender Kontraktion (CARVETH et al., 1962).

Dagegen findet die Koordination zwischen dem glattmuskulären Teil des Ösophagus und dem LES beim Menschen vollständig innerhalb des ENS statt (DIAMANT und EL-SHARKAWY, 1977).

Die Kontraktionen des LES während des interdigestiven myoelektrischen Komplexes (interdigestive myoelectric complex = IMC) und nach der Nahrungsaufnahme sind laut

HALL et al., 1986 von der Integrität des Vagus abhängig. HUIZINGA und WALTON wiesen jedoch 1989 im LES des Hundes spontane elektrische und mechanische Aktivität myogenen Ursprungs nach, als deren Ursache inzwischen interstitielle Cajal-Zellen (ICC) angesehen werden (PINTIN-QUEZADA et al., 1990; BEREZIN et al., 1994). ICC sind essentielle Elemente für die Entstehung spontaner elektrischer Aktivität der Muskulatur des Magen-Darm-Traktes (SUZUKI et al., 1986).

Nicht nur zwischen dem Ösophagus und seinen Sphinkteren, sondern auch innerhalb des Ösophagus ist eine Koordination der Motilität zu erkennen. Bei einem intraösophagealen Dehnungsreiz sind oral davon simultane Kontraktionen festzustellen, auf Höhe des Stimulus kontrahiert die Längsmuskulatur, distal des Reizes ist der Muskeltonus zunächst vermindert. Nach Beendigung des Stimulus kontrahiert auch distal die Zirkulärmuskulatur, entweder in Form einer peristaltischen Welle oder simultan (CREAMER, 1957; CHRISTENSEN und LUND, 1969, CHRISTENSEN, 1970).

Diese Reaktionen sind in Abschnitten des Ösophagus mit quergestreifter Muskulatur überwiegend vagusvermittelt (CREAMER, 1957). In glattmuskulären Abschnitten sind die Reaktionen der Quermuskulatur überwiegend intrinsischen Ursprungs (CHRISTENSEN und LUND 1969; CHRISTENSEN, 1970), die Reaktionen der Längsmuskulatur scheinen myogener Natur zu sein (PATERSON, 1997).

Die peristaltische Welle des Ösophagus setzt sich nicht in den Magen hinein fort. Postprandial steigt der Tonus des LES an, während der Tonus des Magens sich vermindert. Während des gastrischen IMC treten synchrone Kontraktionen des Ösophagus vom Typ II, d.h. simultane Kontraktionen des thorakalen Ösophagus und LES, auf (HABU et al., 2000).

Afferenzen des Ösophagus beeinflussen reflektorisch die Atmung. Dehnung des Ösophagus bewirkt eine Zunahme der Atemfrequenz. Ferner wird die Aktivität expiratorischer Muskeln, welche die Bauchhöhle umgeben, darunter auch das Zwerchfell, vermindert, während die Aktivität der expiratorischen Muskeln der Brustwand gefördert wird. Diese Reflexe sind über den N. vagus vermittelt (CHERNIAK et al., 1984; OLIVEN et al., 1989).

Dem enteralen Nervensystem des Ösophagus werden drei Funktionen zugeschrieben: Erstens die Förderung der vom ZNS ausgelösten Peristaltik, zweitens die Generation einer

inhibitorischen Welle, die der peristaltischen Welle vorausgeht und drittens die Koordination zwischen den Muskelschichten (MILLER, 1982).

WATTCHOW et al. untersuchten 1987 die Verteilung von Neuropeptiden im menschlichen Ösophagus und fanden innerhalb des Plexus myentericus vorwiegend vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Neuropeptid Y (NPY), Enkephalin und Substanz P. Die Nervenfasern innerhalb der glatten Ösophaguskulatur enthielten überwiegend VIP und NPY, und zwar in denselben Varikositäten, während andere Neuropeptide nur in geringen Mengen nachgewiesen wurden. In der quergestreiften Ösophaguskulatur wiesen diese Untersucher kaum Neuropeptide nach. Dem ENS dieser Ösophagusregionen wurde damit lediglich ein Einfluss auf die Lamina muscularis mucosae zugeschrieben.

Inzwischen mehren sich jedoch die Hinweise auf eine Beteiligung des enteralen Nervensystems des Ösophagus an der Innervation der quergestreiften Muskulatur. Bis zu 80% der motorischen Endplatten im Ösophagus der Ratte erhalten eine enterische Co-Innervation (NEUHUBER, et al. 1994). Die enteralen Nervenenden enthalten Stickoxid (nitric oxide = NO), VIP, Galanin, NPY und Opiode (NEUHUBER et al., 2001). Die nitrergen sind von den cholinergen Nervenendigungen zum großen Teil durch Telogliafortsätze getrennt, während zwischen der Hälfte der nitrergen Endigungen und dem Sarkolemn keine trennenden zellulären Elemente liegen. Somit besteht die Möglichkeit, dass enterales NO nicht nur auf die cholinergen Nervenendigungen, sondern auch direkt auf die quergestreiften Muskelfasern wirkt (WÖRL et al. 1994 und 1997).

Die Funktion des enteralen Nervensystems in Ösophagusabschnitten mit quergestreifter Muskulatur scheint in der Modulation zentralen Inputs zu bestehen. Beim Hamster zeigte sich, dass die Kontraktionsreaktionen auf Vagusreizung durch enterales Stickoxid verhindert werden können (IZUMI et al.; 2003).

2.2. Das enterale Nervensystem

Die folgenden Kapitel sollen einen Einblick in den Aufbau und die Funktion des intramuralen Nervensystems des Gastrointestinaltraktes vermitteln.

2.2.1. Morphologie und Physiologie

Das enterale Nervensystem (ENS) ist Teil des intramuralen Nervensystems der Eingeweide und damit Teil des vegetativen Nervensystems. Seine Ganglien liegen in mehreren miteinander in Verbindung stehenden Schichten als Plexus submucosus MEISSNER und Plexus myentericus AUERBACH, teilweise auch als Plexus subserosus in der Wand des Verdauungstraktes. (SEIFERLE und BÖHME, 1990).

Das Zahlenverhältnis extrinsischer Fasern zu intrinsischen Neuronen des ENS im Gastrointestinaltrakt ist 1:300 (LUNDGREN, 1988). Das ZNS moduliert die gastrointestinale Motilität, aber kontrolliert sie nicht. Das enterale Nervensystem stellt ein ergänzendes, unabhängiges System dar. Es unterliegt Einflüssen aus dem ZNS, welche über efferente Fasern des Sympathikus und Parasympathikus vermittelt werden, Einflüssen aus dem Lumen des Verdauungstraktes, welche über Mechanorezeptoren, Chemorezeptoren und Thermorezeptoren vermittelt werden, sowie hormonellen Einflüssen (GUILFORD, 1990b).

Durch Zerstörung des enteralen Nervensystems kurzer Dünndarmabschnitte von Hunden konnte gezeigt werden, dass der interdigestive myoelektrische Komplex in diesen Abschnitten ausfällt, distal davon jedoch wieder auftritt (FRANTZIDES et al., 1990). Somit ist nur die lokale, nicht die überregionale Koordination von der Funktion des ENS abhängig.

Die meisten Neurone des Plexus myentericus lassen sich grob in zwei große Kategorien einteilen. Exzitatorische Motorneurone enthalten Acetylcholin und die Tachykinine Substanz P und Neurokinin A, sie machen 40-50% der myenterischen Neurone aus. Inhibitorische Motorneurone, die Stickoxidsynthase sowie VIP und seine homologen Peptide enthalten, machen weitere 20-30% der myenterischen Neurone aus (FURNESS et al., 1992).

Die Aktivität des ENS kann unterteilt werden in mechanosensitive und spontane Muster. Verschiedenen Typen von Neuronen werden dabei verschiedene Aufgaben zugeschrieben.

Langsame exzitatorische postsynaptische Potentiale werden als Grundlage der Peristaltik angesehen, Neurone mit „ausbruchartiger“ Aktivität („burst-type“) sind geeignet, segmentale Kontraktionen zu vermitteln, und myenterische Neurone mit einem kontinuierlichen Entladungsmuster werden als verantwortlich für tonische Inhibition spontaner Aktivität der glatten Muskulatur angesehen (WOOD, 1987). Tonische inhibitorische Aktivität des ENS verhindert, dass die Schrittmacheraktivität zu Muskelkontraktionen führt. Disinhibition durch enterische Interneurone erlaubt kontrollierte Motilität (GUILFORD, 1990b). Intrinsische Schaltkreise ermöglichen die Koordination zwischen den Muskelschichten (GRIDER, 1998).

Die motorische Innervation des Verdauungstraktes durch das enterale Nervensystem ist zum größten Teil über die interstitiellen Cajal-Zellen vermittelt, mit welchen die Nervenzellen Synapsen-ähnliche Verbindungen eingehen. Nur ein Teil der enteralen Transmitter wirkt direkt auf die Muskulatur (RUMESSEN et al., 1982; WARD und SANDERS, 2001). Innerhalb der Muskulatur werden Impulse über Verbindungen zwischen den Muskelzellen weitervermittelt (LUNDGREN, 1988).

2.2.2. Transmitter des ENS – Acetylcholin und Stickoxid

Nachfolgend soll die Funktion von Acetylcholin und Stickoxid in der Regulation der Motilität skizziert werden.

2.2.2.1. AcCh – Acetylcholin

Acetylcholin ist der Transmitter zwischen somatischen Nervenendigungen und quergestreifter Muskulatur an der motorischen Endplatte (DEETJEN und SPECKMANN, 2003). Im Verdauungstrakt wirkt dieser Transmitter fast ausschließlich exzitatorisch auf Sekretion und Motilität, es existiert aber auch Atropin-resistente Motilität. Acetylcholin ist auch der Transmitter der Synapsen des Parasympathikus mit den enterischen Plexus (GUILFORD, 1990b).

2.2.2.2. NO – Stickoxid

Stickoxid wirkt relaxierend auf die Muskulatur des Verdauungstraktes (SHIKANO et al., 1988). Die inhibitorischen Effekte nichtadrenerger-nichtcholinerg intrinsischer Nerven werden zu einem großen Teil durch Stickoxid übermittelt (STARK et al., 1991; CHAKDER und RATTAN, 1993). Im Mechanismus der Stickoxid-Wirkung bestehen Speziesunterschiede, die in unterschiedlicher Interaktion mit anderen Neurotransmittern vermutet werden (STARK et al., 1993). In manchen Fällen tritt Stickoxid auch als exzitatorischer Transmitter auf, beispielsweise löst es an der glatten Muskulatur des Ösophagus beim Opossum eine Kontraktion aus (ZHANG und PETERSON; 2001)

Aus dem enteralen Nervensystem freigesetztes Stickoxid bewirkt die Freisetzung des Co-Transmitters VIP aus den inhibitorischen Nervenendigungen (GRIDER und JIN, 1993b). VIP stimuliert die Bildung von Stickoxid in den glatten Muskelzellen, so dass ein positiver Rückkopplungsmechanismus entsteht (GRIDER und JIN, 1993a). In der glatten Muskelzelle bewirken Stickoxid und VIP über Senkung des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels und Verminderung der Ansprechbarkeit des kontraktile Apparates auf Ca^{2+} die Relaxation (MURTHY und GRIDER, 1995). Außerdem induziert Stickoxid eine Hyperpolarisation der Zelle (DANIEL et al., 2000).

Die NO-vermittelte Relaxation beruht jedoch nicht allein auf einer direkten Wirkung auf die Muskelzellen, viel wichtiger scheint die Hemmung exzitatorischer Neurone zu sein, z.B. die Inhibition der Acetylcholinsekretion enteraler Nervenzellen (KILBINGER und WOLF 1994; FOX-THREKHELD et al., 1997).

Stickoxid ist überdies an der Regulation der Kontraktilität der Skelettmuskulatur beteiligt. Es fördert über einen cGMP-vermittelten Mechanismus die Relaxation quergestreifter Muskelfasern und vermindert die Kraftentwicklung bei der Kontraktion (KOBZIK et al., 1994). An der motorischen Endplatte hemmt Stickoxid die Freisetzung von Acetylcholin (RIBERA et al., 1998).

2.3. Idiopathischer Megaösophagus des Hundes

Der Begriff Megaösophagus ist definiert als generalisierte Dilatation des Ösophagus, hervorgerufen durch fehlende Peristaltik. Hierbei wird zwischen primärem, idiopathischem Megaösophagus, welcher angeboren oder erworben sein kann, und sekundärem Megaösophagus infolge anderer Erkrankungen unterschieden (TWEDT, 1994; STROMBECK und GUILFORD, 1996b). Im folgenden Kapitel erfolgt eine Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zu dieser Erkrankung.

Beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes ist nicht immer der gesamte Ösophagus funktionslos, teilweise sind nur die proximale Hälfte bis zwei Drittel betroffen. Bei allen betroffenen Tieren lösen jedoch weniger als 60% der Schluckvorgänge eine peristaltische Welle aus (DIAMANT et al., 1973). Die Schwere der Erkrankung ist laut LEIB und HALL (1984) von der Länge des nicht funktionierenden Segmentes abhängig. Dagegen konnte GUILFORD (1990b) keine Korrelation zwischen dem radiologisch bestimmbaren Ausmaß der Funktionsstörung und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik feststellen.

An der University of Pennsylvania bzw. der University of Missouri wurden innerhalb von 8 Jahren 79 bzw. 53 Hunde mit Megaösophagus vorgestellt, was etwa einem unter 1000 vorgestellten Fällen entspricht (HARVEY und O'BRIEN, 1974; GUILFORD, 1990a). Der angeborene idiopathische Megaösophagus wird als häufigste Ursache ösophagealer Dilatation angesehen. An den Veterinärkliniken der Universitäten wird allerdings die erworbene Form häufiger diagnostiziert, da erwachsene Hunde mit Megaösophagus häufiger an Spezialeinrichtungen überwiesen werden (GUILFORD, 1990a).

Beim Zwergschnauzer und beim Drahthaar-Foxterrier ist die angeborene Form der Erkrankung als erblich beschrieben (OSBORNE et al., 1967). Es wird als wahrscheinlich angesehen, dass dies auch bei anderen Rassen der Fall ist (LEIB und HALL, 1984; GUILFORD, 1990a). Eine Rasseprädisposition besteht bei Schäferhund, Dogge und Irish Setter (HARVEY und O'BRIEN, 1974).

Der erworbene idiopathische Megaösophagus tritt vorwiegend bei Hunden zwischen 7 und 15 Jahren auf, wobei große Rassen häufiger betroffen sind (LEIB, 1983), es bestehen keine Rasseprädispositionen (GUILFORD, 1990a).

Die Prognose des idiopathischen Megaösophagus beim Hund ist als vorsichtig bis schlecht zu bezeichnen (GUILFORD, 1990a), bei der erworbenen Form der Erkrankung wird die Prognose durchweg als ungünstig bezeichnet (TWEDT, 1994). Die Mortalität wird zwischen 73% (HARVEY und O'BRIEN, 1974) und 63% (LEIB und HALL, 1984) angegeben. Die Tiere versterben durchschnittlich ein Jahr nach Beginn der Symptomatik infolge chronischer Aspiration und Mangelernährung (CHANDRA et al., 1989). Die Erkrankung kann jedoch auch asymptomatisch verlaufen und einen Zufallsbefund bei der Sektion darstellen (OSBORNE et al., 1967).

Bei Welpen mit angeborenem idiopathischem Megaösophagus wurde nach Behandlung mit angepasstem Fütterungsregime verschiedentlich eine klinische Besserung oder sogar Symptomfreiheit beobachtet, wobei in einigen Fällen auch radiologisch keine Dilatation mehr nachweisbar blieb (SOKOLOVSKY, 1972; DIAMANT et al., 1974; KIPNIS, 1978).

Bei 2 Hunden mit erworbenem idiopathischen Megaösophagus wurde spontane Wiederherstellung der Motilität beschrieben. Der Autor stellt jedoch zur Diskussion, dass dies auf die Abheilung einer unerkannt gebliebenen Ösophagitis zurückzuführen sein kann (HENDRICKS et al., 1984). Ferner wurde vereinzelt über Behandlungserfolge mit Cisaprid (TAMS, 1994) oder Metoclopramid (MAGNE, 1986) berichtet. Auch in diesen Fällen wurde eine nicht diagnostizierte Ösophagitis eine mögliche Erkrankungsursache diskutiert. Da die beiden erwähnten Medikamente den Tonus des unteren Ösophagussphinkters erhöhen, würden sie sich positiv auf eine Refluxösophagitis auswirken (MEARS und JESSEN, 1997).

In einigen Fällen wurden bei Hunden mit Megaösophagus Parasympathomimetika mit Erfolg eingesetzt. Urecholin führte bei Welpen mit angeborenem idiopathischen Megaösophagus bei einem Teil der Tiere zu einer Steigerung der Amplitude von Kontraktionen und bewirkte das Auftreten von Peristaltik in zuvor aperistaltischen Ösophagussegmenten. Die Häufigkeit, mit der auf einen Schluckvorgang eine Reaktion des Ösophagus folgte, blieb dadurch jedoch unverändert (DIAMANT et al., 1974). Bethanechol förderte bei einzelnen Hunden mit Megaösophagus die Entstehung von Kontraktionen (WASHABAU, 1992).

Da eine Vielzahl von möglichen Ursachen für eine sekundäre ösophageale Dilatation existieren, ist der idiopathische Megaösophagus des Hundes nur im Ausschlussverfahren zu diagnostizieren (GUILFORD, 1990a). Nach retrospektiven Studien wurde bei 17-20% der

Hunde mit Megaösophagus ein sekundärer Megaösophagus festgestellt (BOUDRIEU und ROGERS, 1985; TWEDT, 1994).

Die häufigste Ursache eines sekundären Megaösophagus ist erworbene Myasthenia gravis, welche in ihrer fokalen Form ausschließlich den Ösophagus betreffen kann (SHELTON et al., 1990). Weitere mögliche Ursachen sind zentrale oder periphere Neuropathien, Störungen der neuromuskulären Übertragung, Myopathien und Ösophagitis. Endokrine Erkrankungen wie Hypothyreoidismus und Hypoadrenocortizismus können ebenfalls einen Megaösophagus bedingen, wobei es sich allerdings meist um Zufallsbefunde handelt (TWEDT, 1994). In einzelnen Fällen wurde beim Hund auch eine Achalasie der Kardia diagnostiziert und mittels Myotomie oder medikamentös erfolgreich behandelt (CLIFFORD et al., 1967; CHANDRA et al. 1989).

Nach Ausschluss einer Obstruktion werden in der Differentialdiagnostik des Megaösophagus Untersuchungen des Blutbildes und chemischer Blutparameter sowie Urin- und Kotuntersuchungen als primäre Untersuchungen angesehen. Als sekundäre Tests gelten die Bestimmung des Acetylcholinrezeptor-Antikörpertiters und Endoskopie, sowie bei einigen Autoren auch ACTH- und TSH-Stimulationstests. Untersuchungen auf antinukleäre Antikörper, Staupe, toxikologische Untersuchungen, Nerven- und Muskelbiopsien, Elektromyographie und Manometrie des Ösophagus und computertomographische Untersuchung des ZNS kommen in Einzelfällen als zusätzliche Tests in Frage (TWEDT, 1994; GUILFORD, 1990a).

Die Bestimmung des Acetylcholinrezeptor-Antikörpertiters ist als besonders wichtige Untersuchung hervorzuheben. Die fokale Myasthenia gravis ruft keine weiteren Symptome hervor. Daher bleibt sie bei den primären Untersuchungen unentdeckt, obwohl sie bis zu 40% der Fälle ausmachen kann (SHELTON, 1990; YAM et al., 1996).

2.3.1. Pathogenese – derzeitiger Kenntnisstand

Lange Zeit wurde der Begriff „Achalasie“ für den idiopathischen Megaösophagus des Hundes benutzt, da diese Erkrankung mit dem Megaösophagus des Menschen gleichgesetzt wurde. Beim Menschen mit Megaösophagus ist eine fehlende rezeptive Relaxation des unteren Ösophagussphinkters charakteristisch (O`HANRAHAN et al., 1992).

SOKOLOVSKY schlug 1972 vor, zur Unterscheidung für den Megaösophagus des Hundes den Begriff „Aperistalsis“ zu verwenden. Es herrscht inzwischen Einigkeit, dass fehlende Peristaltik des Corpus oesophagi als wichtigster Faktor der Pathogenese anzusehen ist (GUILFORD, 1990a). Achalasie der Kardia liegt beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes normalerweise nicht vor. Der Ruhetonus des unteren Ösophagusphinkters bei betroffenen Hunden ist vergleichbar mit dem gesunder Hunde (ROGERS et al., 1979) oder sogar vermindert (BARONTI, 1950). Auch während des Schluckvorganges ist eine normale Sphinkterfunktion zu beobachten (DIAMANT et al., 1973; WASHABAU, 1992). Chirurgische Behandlungsversuche mittels Myotomie der Kardia führen bei Hunden mit Megaösophagus zu erhöhter Mortalität im Vergleich zu unbehandelten Patienten (HARVEY und O'BRIEN, 1974).

Bei Welpen mit angeborenem idiopathischen Megaösophagus nimmt im Falle der klinischen Besserung der Anteil an Schluckvorgängen, denen eine peristaltische Welle folgt, zu und die Länge des funktionslosen Ösophagussegmentes ab (DIAMANT et al., 1973). Beim angeborenen idiopathischen Megaösophagus des Hundes wird daher eine Reifungsstörung der ösophagealen Innervation diskutiert (DIAMANT et al., 1974).

2.3.1.1. Morphologische Untersuchungen

Bei der Achalasie des Menschen liegen Veränderungen des ENS vor. Die Anzahl der Ganglienzellen im distalen Ösophagus und unteren Ösophagusphinkter ist stark vermindert (CASELLA und BROWN, 1964; SIGALA et al., 1995), dies betrifft besonders die Stickoxid enthaltenden inhibitorischen Fasern (DE GIORGIO et al., 1999).

Verschiedene Autoren haben in Hinblick darauf Untersuchungen des ENS bei Hunden mit idiopathischem Megaösophagus vorgenommen.

EARLAM et al., 1967 stellten bei einem Hund mit Megaösophagus das vollständige Fehlen von Ganglienzellen im Plexus myentericus fest. HOFFER et al., 1966 und 1967 fanden bei 8 betroffenen Hunden eine durchweg geringere Anzahl von Ganglienzellen im Plexus myentericus als bei Kontrolltieren. Es wurde zur Diskussion gestellt, dass es sich dabei um sekundäre Veränderungen handeln könnte, da die Zahl der Ganglienzellen mit fortschreitender Erkrankungsdauer abnahm.

CLIFFORD und GYORKEY (1967) und CLIFFORD und PIRSCH (1971) stellten keinen signifikanten Unterschied in der Zahl an Nervenzellen im Plexus myentericus zwischen 5 bzw. 10 gesunden Hunden und 3 bzw. 5 Hunden mit Megaösophagus fest. In der ersten Studie war die Zahl der Ganglienzellen im am stärksten dilatierten Abschnitt des Ösophagus etwas geringer, in der folgenden Arbeit fanden sich hier jedoch durchweg mehr Ganglienzellen als bei den Kontrolltieren.

Es ist möglich, dass sich die Zahl der Nervenzellen im ENS durch Dehnung der Ösophaguswand sekundär verändert. Bei Hunden mit einer Dilatation infolge einer Ringanomalie ist im dilatierten mittleren Ösophagusabschnitt die Zahl der Ganglienzellen vermindert, in nicht dilatierten Abschnitten entspricht sie der Zahl bei gesunden Hunden (CLIFFORD et al., 1971).

Bei Serienschnitten des Hirnstammes stellte CLIFFORD et al., 1973 bei einem Hund mit Megaösophagus eine im Vergleich zu gesunden Hunden um 50% reduzierte Anzahl von Nervenzellen im Nukleus ambiguus fest. Andere Untersucher fanden dort keinen Unterschied zwischen erkrankten Hunden und Kontrolltieren (LEIPOLD, unveröffentlichte Beobachtungen, zitiert nach GUFFY und ETTINGER, 1975).

Beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes ist also im Gegensatz zum Menschen nicht in allen Fällen eine verminderte Anzahl von Nervenzellen in ENS oder ZNS nachweisbar.

2.3.1.2. Pathophysiologie

Beim Menschen mit Achalasie ist ein Defekt der intrinsischen inhibitorischen Innervation durch nitrerge Neurone beschrieben (DE GIORGIO et al., 1999). Die Funktion von VIP- und D2-Rezeptoren, welche beide zur Relaxation des unteren Ösophagussphinkters beitragen, ist ebenfalls herabgesetzt bzw. fehlt (SIGALA et al., 1995). Auch bei menschlichen Patienten mit anderen ösophagealen Symptomen ist ein Fehlen des distalen inhibitorischen Reflexes die häufigste Motilitätsstörung (O'HANRAHAN et al., 1992). Bei einem Teil der betroffenen Patienten wurden zirkulierende antimyenterische neuronale Antikörper nachgewiesen. Es ist jedoch unklar, ob diese eine primäre Erkrankungsursache darstellen oder als eine autoimmune Reaktion auf das Absterben von Nervenzellen anzusehen sind (VERNE et al., 1997).

Zusätzlich wurden bei Patienten mit Achalasie Defekte der afferenten und efferenten extrinsischen Innervation nachgewiesen (RATE et al., 1999).

Beim Megaösophagus des Hundes konzentrieren sich die Untersuchungen auf die reflexvermittelte Motilität der Ösophagusmuskulatur. Der Reflexbogen, in welchem die Ursache für die Funktionsstörung zu suchen ist, besteht aus den sensorischen Rezeptoren des Ösophagus, den afferenten Nervenfasern des Nervus vagus, dem Nucleus ambiguus im Hirnstamm, efferenten somatischen und parasympathischen Fasern des Nervus vagus, die neuromuskuläre Verbindung und die überwiegend quergestreifte, in geringen Mengen auch glatte Ösophagusmuskulatur (GUILFORD, 1990a). Dem enteralen Nervensystem wird eine Beteiligung im afferenten Teil des Reflexes zugeschrieben (NONIDEZ, 1946; CHRISTENSEN, 1984).

2.3.1.2.1. Afferenzen

Viele Untersuchungen lassen Rückschlüsse auf die Funktion der ösophagealen Afferenzen beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes zu.

Zwei im Kapitel 2.3.2.2. näher beschriebene Studien befassen sich mit den Reaktionen von Hunden mit Megaösophagus auf experimentelle Vagusreizung. In der Studie von GRAY, 1974 konnte bei Hunden mit Megaösophagus im Gegensatz zu Kontrolltieren nicht in allen Fällen durch Vagusreizung Herzstillstand ausgelöst werden. Bei beiden Gruppen löste die Vagusreizung jedoch Apnoe aus. In der Studie von STROMBECK und TROYA, 1976 konnte während der Stimulation des Vagus nur bei einem der beiden Hunde mit Megaösophagus Apnoe ausgelöst werden.

TAN und DIAMANT, 1987 sowie WASHABAU, 1992 stellten bei Hunden mit Megaösophagus normale Reaktionen der Ösophagussphinkteren auf den Schluckvorgang fest. Das aperistaltische Segment beginnt ca. 1,5 cm distal des oberen Sphinkters, ca. 1,5 cm proximal des unteren Sphinkters taucht die peristaltische Welle wieder auf. Dagegen führte intraösophageale Drucksteigerung ohne vorangegangenen Schluckvorgang oder Instillation von Säure zu keiner oder stark verminderter Reaktion der Ösophagussphinkteren. Da die physiologische Reaktion der Sphinkteren auf den Schluckakt die Funktionsfähigkeit der

efferenten Bahnen belegt, wird von beiden Autoren im Umkehrschluss eine Störung der afferenten Funktion vermutet.

Ein weiterer Hinweis auf eine Störung der afferenten vagalen Leitungsbahnen beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes ist die Beobachtung der EMG-Aktivität der Zwerchfellpeiler durch von HOLLAND et al., 1994. Beim gesunden Hund löst die Dehnung des thorakalen Ösophagus reflektorisch deren Inhibition aus. Dieser Reflex wird durch vagale afferente Fasern, welche ösophageale Mechanorezeptoren innervieren, vermittelt (CHERNIAK et al., 1984; OLIVEN et al., 1989). Bei fünf von sechs Hunden mit idiopathischem Megaösophagus war dieser Reflex nicht auslösbar, wohingegen bei zwei Hunden mit sekundärer Dilatation infolge ösophagealer Myopathie und einem weiteren Hund mit idiopathischem Megaösophagus der Reflex durch sehr große Volumina ausgelöst werden konnte. Da nozizeptive Effekte, deren Afferenzen hauptsächlich in sympathischen Leitungsbahnen verlaufen (HUDSON und CUMMINGS, 1985; SENGUPTA, 2001), bei allen Hunden beobachtet wurde, ist auszuschließen, dass aufgrund mangelhaften Dehnungsreizes der Reflex vagaler Afferenzen ausblieb. Das Zustandekommen des Reflexes bei Hunden mit sekundärem Megaösophagus lässt eine Störung der Afferenzen durch sekundäre Effekte der Dilatation unwahrscheinlich erscheinen. Andere Reflexe, die sich ähnlicher vagaler Bahnen bedienen, sind bei den betroffenen Tieren nicht beeinträchtigt. Die afferente Dysfunktion scheint sich somit auf die ösophagealen vagalen Afferenzen zu beschränken (HOLLAND et al., 2002).

HOLLAND et al. stellten 1993 fest, dass bei Hunden mit Megaösophagus die Dehnbarkeit des Ösophagus erhöht ist. Im Vergleich mit vagotomierten Hunden ließ sich ausschließen, dass diese Veränderung auf fehlendem extrinsischen neuralen Einfluss beruht. Ein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer bestand nicht, somit scheint es sich nicht um eine Folge der Dilatation zu handeln. Vermehrte Dehnbarkeit des Ösophagus beeinträchtigt den Stimulus durch einen intraluminalen Druckanstieg und kann damit eine afferente Dysfunktion bewirken.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in allen Studien Hinweise auf eine gestörte afferente Funktion vorliegen, auch wenn dies nicht bei jedem Einzeltier der Fall zu sein scheint. Veränderte biomechanische Eigenschaften der Ösophaguswand sind eine mögliche

Ursache dieser Störung. Die Funktion des enteralen Nervensystems, welches einen Teil der afferenten Funktion beinhaltet, ist bislang nicht untersucht worden.

2.3.1.2.2. Efferenzen

EMG und Nervenleitfähigkeit waren in einer Studie von HOLLAND et al. (1996) bei 4 Hunden mit idiopathischem Megaösophagus normal. Eine Neuro- oder Myopathie ist demnach bei diesen Tieren ausgeschlossen. Andere Untersucher stellten EMG-Veränderungen (STROMBECK und TROYA 1976) oder Kombinationen normaler und abnormaler EMG-Aufzeichnungen (ROGERS et al., 1979) bei betroffenen Hunden fest. Veränderungen im EMG bei betroffenen Hunden müssen jedoch nicht unbedingt eine Erkrankung des unteren Motorneurons bedeuten, sondern können auch auf sekundärer Degeneration beruhen (LEIB, 1983).

GRAY stellte 1974 fest, dass der intraösophageale Druckanstieg nach Vagusreizung bei Hunden mit Megaösophagus geringer ist als bei Kontrolltieren. Die Vagusreizung rief bei den Kontrolltieren eine tetanische Kontraktion beider Muskelschichten hervor, während sich bei den Hunden mit Megaösophagus lediglich schwache, isolierte und lokalisierte Kontraktionen – scheinbar vor allem der quer verlaufenden Muskelemente – zeigten. Es zeigte sich bei einem Teil der Kontrolltiere und allen Hunden mit Megaösophagus im thorakalen Ösophagus eine glattmuskuläre Komponente der Kontraktionsreaktion, die bei den erkrankten Tieren jedoch wesentlich stärker ausgeprägt war.

STROMBECK und TROYA, 1976 beobachtete bei zwei Hunden mit Megaösophagus – einem Welpen und einem erwachsenen Hund - nach Vagusreizung tetanische Kontraktionen des gesamten Ösophagus, die von den Reaktionen gesunder Kontrolltiere nicht zu unterscheiden waren. Die Unterschiede zu der Studie von GRAY, 1974 führt er auf eine sekundäre Schädigung des Gewebes durch längere Erkrankungsdauer der damals untersuchten Tiere zurück.

In einer Studie von HOLLAND et al. (1996) konnten bei 4 Hunden mit Megaösophagus Zuckungen der Ösophaguskulatur durch Einzelpulse und tetanische Kontraktionen durch tetanische Stimulation des Vagus ausgelöst werden. Die maximalen intraösophagealen Drucksteigerungen waren bei den erkrankten Hunden meist geringer als bei den 16

Kontrolltieren. Diese Funktionsstörung wird von den Autoren auf veränderte ösophageale Dimensionen und biomechanische Eigenschaften zurückgeführt.

In Einzelfällen wurde beschrieben, dass bei Hunden mit Megaösophagus der Einsatz von Parasympathomimetika die Kontraktion der Ösophaguskulatur fördert (DIAMANT et al., 1974; WASHABAU, 1992).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den meisten Fällen die Funktionsfähigkeit der efferenten Bahnen gegeben ist. Es besteht eine Beeinträchtigung der Funktion im Vergleich zu gesunden Hunden, welche möglicherweise eine Folge der Dilatation ist.

3. MATERIAL UND METHODEN

Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Ösophagusmotilität und des enteralen Nervensystems anhand isometrischer Kontraktionsmessungen der Ösophagusmuskulatur. Hierzu wurden die Reaktionen von Vollschichtproben des Ösophagus von Ratten und Hunden auf elektrische und chemische Stimuli überprüft.

Das Ziel der Untersuchungen war die Klärung der Rolle des ENS bei der Steuerung der Motilität des überwiegend aus quergestreifter Muskulatur bestehenden Ösophagus von Ratten und Hunden. Mögliche Speziesunterschiede in der Ösophagusmotilität sollten erfasst werden. Durch die Untersuchung der ENS-Funktion der Speiseröhrenmuskulatur von Hunden mit idiopathischem Megaösophagus sollten mögliche Funktionsstörungen des ENS bei dieser Erkrankung festgestellt werden.

3.1. Patientenauswahl

Zur Durchführung der Untersuchungen an Ratten wurden Ösophagusproben von 12 klinisch gesunden Tieren entnommen, die im Rahmen anderer Forschungsvorhaben des Instituts für Veterinär-Physiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen getötet wurden. Die Tötung und Organentnahme waren durch das Regierungspräsidium Gießen genehmigt. Aus dem Patientengut der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen (MVK I) wurden 15 Hunde ausgewählt, die aufgrund einer unheilbaren Erkrankung eingeschläfert werden mussten und bei denen eine Erkrankung des Ösophagus ausgeschlossen werden konnte. Diese Patienten dienten als Kontrollgruppe im Vergleich zu 5 weiteren Hunden aus dem Patientengut der MVK I, die aufgrund eines idiopathischen Megaösophagus eingeschläfert werden mussten.

3.2. Aufbau und Durchführung der Untersuchungen

Bei den Ratten dieser Studie wurde eine Funktionsstörung des Ösophagus aufgrund des Fehlens von Schluckstörungen sowie durch makroskopisch-adspektorische Beurteilung des Organs ausgeschlossen.

Die Hunde dieser Studie wurden nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung in Abhängigkeit von der Leitsymptomatik sowie differentialdiagnostischen Erwägungen weiterführenden Untersuchungen unterzogen. Die Beurteilung der Ösophagusfunktion erfolgte anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung und Röntgenaufnahmen des Thorax sowie postmortaler makroskopisch-adspektorischer Beurteilung des Ösophagus.

Bei Patienten, die eine Ösophagusdilatation aufwiesen, wurden folgende weiterführende Untersuchungen durchgeführt:

- Rotes und weißes Blutbild
- Parameter des Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsels
- Organparameter von Leber und Niere
- Acetylcholinrezeptor-Antikörpertiter

In Abhängigkeit von den differentialdiagnostischen Erwägungen kamen bei einzelnen Patienten folgende serologische Untersuchungen hinzu:

- Borreliose (n=1)
- Toxoplasmose (n=1)
- Neosporose (n=1)
- Antinukleäre Antikörper (n=1)
- Staupe (n=1)

Die Funktion der Schilddrüse und Nebennierenrinde mittels Hormonbestimmung oder TSH- bzw. ACTH-Stimulationstests wurde bei 2 Hunden überprüft. Je nach den Erfordernissen der Differentialdiagnostik kamen bei den bildgebenden Verfahren Kontraströntgenaufnahmen (n=2), Durchleuchtung (n=1) und Endoskopie (n=2) ergänzend zum Einsatz. Eine genaue Aufstellung der bei den einzelnen Tieren erhobenen Befunde findet sich im Anhang 8 in den Tabellen 8.1.1. bis 8.2.

Von allen 12 Ratten und 20 Hunden der Studie wurden jeweils vier Vollschichtproben aus verschiedenen Ösophagusabschnitten gewonnen und mittels isometrischer Kontraktionsmessungen untersucht.

An Ösophagusproben von je drei zufällig ausgewählten Ratten und Hunden erfolgten histologische Untersuchungen zur Bestimmung des Gehaltes an glatten Muskelzellen und

quergestreiften Muskelfasern, da in der Literatur hierzu unterschiedliche Angaben vorliegen. (Siehe Kapitel 2.1.1)

3.2.1. Labordiagnostische Methoden

Die Ermittlung des roten und weißen Blutbildes sowie die blutchemischen Untersuchungen aller Hunde erfolgten durch die medizinisch-technischen Assistentinnen der MVK I.

Zur Zellzählung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sowie zur Bestimmung des Hämoglobinwertes wurde der Microzellcounter F-800 der Firma Sysmex verwendet. Die Untersuchung der Blutplasmakonzentrationen bzw. -aktivitäten von Harnstoff, Kreatinin, Triglyceriden, Gesamtcholesterin, Glukose, Gesamtprotein, Albumin, Bilirubin, Amylase, Lipase, Natrium, Chlorid, Kalium, Kalzium und anorganischem Phosphat sowie Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), alkalischer Phosphatase (AP) und Glutamatdehydrogenase (GLDH) erfolgte mit dem Autoanalyser Cobas Mira der Firma Hoffmann LaRoche.

Ferner wurden serologische und endokrinologische Untersuchungen in folgenden Fremdlabors durchgeführt:

- Acetylcholinrezeptor-Antikörpertiter (n=5) im Comparative Neuromuscular Laboratory der University of California in San Diego, USA
- Borreliose-Antikörpertiter (n=1) im Labor Biocontrol, Mainz
- Toxoplasmose-Antikörpertiter (n=1) im Institut für Veterinär-Parasitologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
- Neosporose-Antikörpertiter (n=1) im Institut für Veterinär-Parasitologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
- Staupe-Polymerase-Chain-Reaction (n=1) im Institut für Veterinär-Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
- Serulkortisol im Labor Biocontrol, Mainz
- Serumschilddrüsenhormon im Labor Biocontrol, Mainz

Zur Bestimmung des Acetylcholinrezeptor-Antikörpertiters wurde Serum auf Eis gekühlt per Express verschickt. Für die übrigen Untersuchung erfolgte der Versand ungekühlter Serumproben per Post oder Kurier.

3.2.2. Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren kamen in Rahmen der klinischen Diagnostik nur bei Hunden zum Einsatz. Diese Art der Untersuchung richtete sich dabei nach der individuellen Leitsymptomatik der Patienten.

3.2.2.1. Röntgen

Von allen Hunden lagen Röntgenaufnahmen des Thorax im laterolateralen Strahlengang vor. Bei 2 der 5 Patienten mit Megaösophagus wurden zusätzliche Thoraxröntgenaufnahmen nach oraler Eingabe eines Kontrastmittels (Bariumsulfat, Micropaque®, Guerbet, Sulzbach) angefertigt. Die Röntgenter Untersuchungen erfolgten am unseidierten Tier unter Verwendung der Geräte Maximus CM 80 (Phillips) bzw. APR vet 1 (MEVA).

3.2.2.2. Durchleuchtung

Bei einem Hund mit Megaösophagus wurde zusätzlich eine Schluckpassage unter röntgenologischer Durchleuchtung mittels Siremobil 2 (Siemens) vorgenommen und auf Video dokumentiert. Hierzu wurde mit Bariumsulfat vermischtes Hundefutter (a/d®, Hill's) angeboten. Der Hund stand zur Untersuchung unfixiert auf dem Untersuchungstisch und nahm das Futter selbständig auf.

3.2.2.3. Sonographie

Sonographische Untersuchungen fanden in der MVK I bzw. in der Chirurgischen Veterinärklinik (Leiter: Prof. Dr. E. Schimke) der Justus-Liebig-Universität, Gießen, statt, wobei die Ultraschallgeräte Powervision SSA 380 A (Toshiba) und ATL Ultramark 9 (HDI) verwendet wurden.

3.2.2.4. Endoskopie

Bei entsprechender Indikation wurden Ösophago-Gastroduodenoskopien mit der Entnahme von Schleimhautbiopsien durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten unter Isoflurannarkose nach Prämedikation mit Atropin (0,02 mg/kg KGW) und Valium (0,5 mg/kg KGW) in einer Mischspritze und Narkoseeinleitung mit Ketamin (3,0 mg/kg KGW) und Xylazin (0,3 mg/kg KGW) in einer Mischspritze. Es kam ein flexibles Videoendoskop der Firma Dr. Fritz, Tuttlingen zum Einsatz. Die Befunde wurden auf Video dokumentiert und die Schleimhautbiopsien im Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter: Prof. Dr. Reinacher) histologisch untersucht.

3.2.3. Histologische Untersuchung von Ösophagusabschnitten

Um den Anteil glatter und quergestreifter Muskulatur in unterschiedlichen Ösophagusabschnitten von Ratte und Hund abzuklären, wurden entsprechende Proben von drei Hunden und drei Ratten untersucht. Dazu erfolgte die Entnahme von Vollschichtpräparaten unmittelbar distal des oberen Ösophagussphinkters, aus dem zervikalen und thorakalen Ösophagus sowie unmittelbar proximal der Kardia.

Die ausgewählten Ösophagusabschnitte wurden für mindestens 12 Stunden in 4%igem Formalin fixiert. Nach der Einbettung in Paraffin wurden Schnitte angefertigt und mittels Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Muskelzelltypen erfolgten im Institut für Veterinär-Anatomie unter Anleitung von Prof. Dr. R. Leiser. Die Präparate wurden bei 400facher Vergrößerung durchgemustert. Je Präparat wurden an 2 Stellen des Schnittes 100 Zellen ausgezählt und so der Gehalt an glatten Muskelzellen festgestellt.

3.2.4. Isometrische Kontraktionsmessungen

Die isometrischen Kontraktionsmessungen wurden im Institut für Veterinär-Physiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen unter Anleitung von Prof. Dr. M. Diener durchgeführt.

3.2.4.1. Probengewinnung und –aufbereitung

Unmittelbar postmortal erfolgte die Präparation des Ösophagus der untersuchten Tiere durch einen ventralen medianen Schnitt am Hals, Eröffnung des Thorax links entlang der Rippen-Knorpel-Grenze und ventraler medianer Eröffnung des Abdomens. Nach Beurteilung des Organes in situ wurde der Ösophagus nach einem kreisförmigen Schnitt soweit wie möglich proximal entlang des Larynx und einem weiteren kreisförmigen Schnitt innerhalb des Magens abgesetzt. Daraufhin wurden unverzüglich jeweils 4 Ösophagusabschnitte entnommen. Die Aufbewahrung bis zum Beginn der Messung nach spätestens 30 Minuten erfolgte unter Kühlung mit zerstoßenem Eis in einer standardisierten Pufferlösung mit einem pH-Wert von 7,4 und folgender Zusammensetzung (mmol/l):

- NaCl 107
- KCl 4.5
- NaHCO₃ 25
- NaH₂PO₄ 0.2
- CaCl₂ 1.25
- MgSO₄ 1
- Glukose 12

3.2.4.2. Gruppierung der Proben

Je Tier wurden 4 Ösophaguspräparate untersucht. Die Proben entstammten vier definierten Lokalisationen des Ösophagus, die aus der Abbildung 1 zu ersehen sind. Es handelte sich um 1,0 cm lange Abschnitte (Ratte) bzw. 0,5 x 1,0 cm große Stücke (Hund). Von Hunden wurden die Präparate teils in Längs-, teils in Querrichtung zur Längsachse des Ösophagus entnommen.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ösophaguslokalisationen, aus denen die Vollschichtpräparate für die isometrischen Kontraktionsmessungen entnommen wurden

Ösophagus				
	Lokalisation	1	2	3
Definition	unmittelbar distal des Limen pharyngo-ösophageum	Übergang des ersten in das zweite Drittel des Ösophagus	Übergang des zweiten in das dritte Drittel des Ösophagus	unmittelbar proximal des Schleimhautüberganges

Im Protokoll 1 (orientierende Studie) kamen 24 Proben von 6 Ratten, 40 Proben von 10 Hunden der Kontrollgruppe und 20 Proben von 5 Hunden mit Megaösophagus zur Untersuchung. Eine genaue Aufstellung der Lokalisationen findet sich in der Tabelle 1.

Tabelle 1: Anzahl der aus den Ösophaguslokalisation 1-4 entnommenen Präparate

Lokalisation		Anzahl der entnommene Proben		
		Ratten	Hunde (Kontrollgruppe)	Hunde mit Megaösophagus
1	längs	6	7	3
	quer	-	3	2
2	längs	6	10	5
	quer	-	3	2
3	längs	6	7	3
	quer	-	3	2
Gesamt		24	40	20

Für das Protokoll 2 (Stickoxid-Studie) wurden 24 Präparate von 6 Ratten (6 Präparate je Lokalisation) und 20 Präparate von 5 Hunden der Kontrollgruppe (5 Präparate je Lokalisation) ausschließlich in Längsrichtung entnommen.

3.2.4.3. Durchführung der Messungen

Von jedem Tier wurden vier Vollschichtproben des Ösophagus untersucht. Zur Befestigung am Boden des Probengefäßes und an dem Kraftübermittler (Strain gauge amplifier SGM mit Force transducer FSG-01, Experimetria Ltd., Budapest, Ungarn) dienten Ligaturen an den kurzen Enden der Präparate. Die Probengefäße enthielten die unter Abschnitt 3.2.4.1. beschriebene Pufferlösung, deren pH bei 7,4 eingestellt war. Die Lösung wurde mit 5% CO₂ in 95% O₂ begast. Die Temperatur der Lösung betrug durch ein Wasserbad zwischen 37 und 38°C.

In den Gefäßen befanden sich jeweils 2 Reizelektroden, die auf beiden Seiten der Probe positioniert wurden. Das Signal des Kraftübermittlers entspricht der Kontraktionskraft der Probe und wurde auf Papier und gleichzeitig digital aufgezeichnet. Die Eichung der Apparatur erfolgte zuvor mit Gewichten, weshalb die Kontraktionskraft der Proben nachfolgend in Gramm angegeben wird.

Abbildung 2: Foto des Versuchsaufbaus



Eine Vorspannung von zunächst 2 g über 20 Minuten und danach 1 g für 10 Minuten diente der Stabilisierung der Proben.

Um die Funktion des enteralen Nervensystems und der Ösophaguskulatur zu überprüfen, kamen in zwei Versuchsphasen mit unterschiedlichen Protokollen verschiedene Reize zum Einsatz.

3.2.4.3.1. Protokoll 1 – orientierende Studie

Protokoll 1 beinhaltete elektrische Feldstimulation als unspezifischen Reiz auf das enterale Nervensystem, Carbachol als exzitatorischen Mediator mit Wirkung auf die Ösophaguskulatur und Stickoxid als inhibitorischen Mediator mit Wirkung auf das enterale Nervensystem und glatte Muskelzellen.

Nach der Stabilisierungsphase kam zunächst elektrische Feldstimulation durch ein im Institut für Veterinär-Physiologie konstruiertes Reizgerät zum Einsatz. Die Dauer betrug 1 Minute, die Frequenz 10 Hertz, die Pulsdauer 1 Millisekunde. Die Spannung wurde in drei aufeinanderfolgenden Stimulationsphasen von 1 auf 2 und schließlich auf 5 Volt erhöht. Auf jede Stimulationsphase folgte eine Ruhephase von 5 Minuten.

Anschließend an die elektrische Feldstimulation kamen schrittweise ansteigende Carbacholkonzentrationen zur Anwendung. Beginnend mit einer Konzentration von 10^{-8} mol/l wurden in den nachfolgenden Schritten Konzentrationen von 5×10^{-7} , 10^{-7} , 5×10^{-6} , 10^{-6} , 5×10^{-5} und 10^{-5} mol/l erreicht. Carbachol (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) wurde dazu in Aqua dest. gelöst und danach den Probengefäßen mittels einer Pipette zugegeben.

Der Einsatz von Stickoxid erfolgte nach der Carbacholgabe. Es wurde in gleicher Art schrittweise Natriumnitroprussid (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) als Stickoxid-Donor in Konzentrationen von 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} bzw. 10^{-3} mol/l zugefügt.

3.2.4.3.2. Protokoll 2 – Bedeutung und Wirkungsmechanismus von Stickoxid

Um die Bedeutung der endogenen Stickoxidproduktion in den Präparaten zu untersuchen wurde zunächst der NO-Synthetasehemmer N(G)-Nitro-L-Arginin (L-NNA) eingesetzt. Um zu überprüfen, ob die Stickoxidwirkung über das enterale Nervensystem vermittelt wird, wurde das ENS mit Tetrodotoxin blockiert und anschließend Natriumnitroprussid zugegeben.

Nach der Stabilisierungsphase (siehe Abschnitt 3.2.4.3.) wurde L-NNA (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) in 20% HCl und 80% Aqua dest. gelöst und den Probengefäßen in schrittweise ansteigender Konzentration von 10^{-6} , 10^{-5} und 10^{-4} mol/l zugegeben.

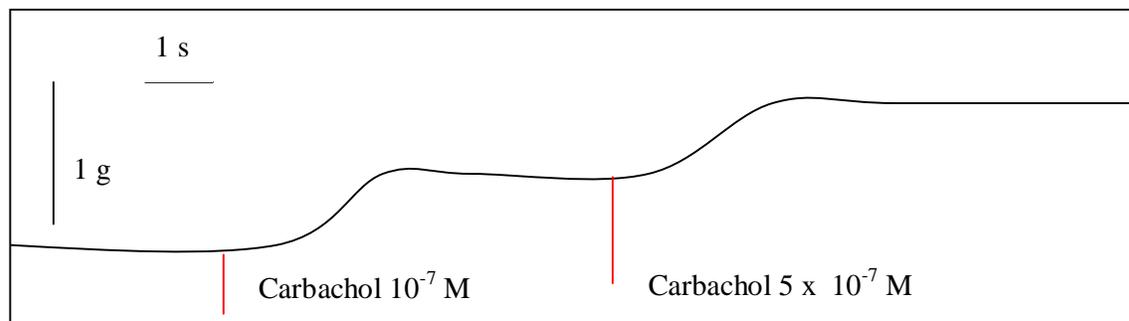
Nach Entfernen der Badlösung erfolgte eine zweimalige Waschung der Gefäße mit Pufferlösung. An die Neubefüllung der Probengefäße schloss sich eine zwanzigminütige Kalibrierungsphase und die Zugabe von Tetrodotoxin (Calbiochem, Bad Soden, Deutschland) in einer Konzentration von 10^{-6} mol/l an. Nach einer Einwirkzeit von 10 Minuten wurde Natriumnitroprussid in einer Konzentration von 10^{-3} mol/l zugefügt.

3.2.4.4. Auswertung

Die Aufzeichnung der Kontraktionskraft der Proben erfolgte fortwährend auf Papier und digital. Der Aufzeichnung, Wiedergabe und Auswertung der Daten dienen speziell für dieses Untersuchungsverfahren im Institut für Veterinär-Physiologie von Prof. M. Diener entwickelte Computerprogramme. Der Zeitpunkt des Einsatzes elektrischer Feldstimulation bzw. von Chemikalien wurde auf Papier und im Computer in der laufenden Aufzeichnung vermerkt.

Die Darstellung der Daten auf Papier und im Computer bestand in einer Kurve mit der Kontraktionskraft als y-Achse und der Zeit als x-Achse, wie das Beispiel in Abbildung 3 zeigt. Somit konnte ein Anstieg oder Abfall der Kontraktionskraft eindeutig den auf der Zeitachse vermerkten Stimuli zugeordnet werden. Eine Veränderung der Kontraktionskraft von mindestens 0,02 g wurde als Reaktion auf den vorangegangenen Stimulus gewertet.

Abbildung 3: Aufzeichnung der Kontraktionskraft einer Probe (Beispiel)



Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. Diener, zur Anwendung kam das Statistikprogramm StatMost for Windows.

Die Abhängigkeit der Häufigkeit bzw. der Größe der Reaktionen von der Probenlokalisierung wurde für die einzelnen Stimuli und Gruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse überprüft. Zum Vergleich der Häufigkeit der Reaktionen zwischen den Gruppen diente der χ^2 -Test. Bei der elektrischen Feldstimulation wurde der Einfluss der Spannung auf die Größe der Reaktionen mittels Varianzanalyse überprüft. Zur Ermittlung des Einflusses der Vorbehandlung mit Tetrodotoxin auf die Größe der Reaktionen auf Stickoxid kam der t-Test zum Einsatz.

4. ERGEBNISSE

Im Rahmen der Studien zum Einfluss des ENS auf die Ösophagusmotilität kamen Ösophagusproben von klinisch gesunden Ratten (n=12) und Hunden (n=15) zur Untersuchung. Außerdem wurden 5 Hunde in die Studie einbezogen, bei denen ein idiopathischer Megaösophagus diagnostiziert wurde, nachdem Grunderkrankungen mit sekundärer Ösophagusdilatation ausgeschlossen worden waren.

4.1. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Um die Verteilung quergestreifter und glatter Muskulatur im Ösophagus der untersuchten Ratten und Hunde zu klären, erfolgte eine histologische Untersuchung zufällig ausgewählter Ösophagusproben von Ratten (n=3) und Hunden ohne Ösophaguserkrankung (n=2) sowie von Hunden mit Megaösophagus (n=1). Von jedem Tier wurden Proben aus vier Ösophaguslokalisationen untersucht:

- Lokalisation 1 - unmittelbar distal des oberen Ösophagussphinkters
- Lokalisation 2 - Übergang vom oberen zum mittleren Drittel des Ösophagus (zervikaler Abschnitt)
- Lokalisation 3 - Übergang vom mittleren zum unteren Drittel des Ösophagus (thorakaler Abschnitt)
- Lokalisation 4 - unmittelbar proximal des unteren Ösophagussphinkters

4.1.1. Histologische Untersuchung des Ösophagus der Ratte

Wie die Tabelle 2 zeigt, waren nur Präparate der Lokalisation 1 (n=3) in allen Fällen frei von glatten Muskelzellen. Deren Gehalt nahm bei allen drei Präparaten von Lokalisation 2 bzw. 3 bis Lokalisation 4, also von proximal nach distal, zu. Unmittelbar proximal der Kardia bestand zumindest die innere Muskelschicht in allen Fällen ausschließlich aus glatter Muskulatur.

Tabelle 2: Anteil glatter Muskelzellen an der Muskulatur verschiedener Abschnitte des Ösophagus von drei Ratten

Anteil glatter Muskelzellen im Ösophagus in %			
Lokalisation	Ratte Nr. 1	Ratte Nr. 2	Ratte Nr. 3
1	Innenschicht	0	0
	Außenschicht	0	0
2	Innenschicht	0	vereinzelt
	Außenschicht	0	vereinzelt
3	Innenschicht	50	5
	Außenschicht	50	5
4	Innenschicht	100	100
	Außenschicht	50	80

4.1.2. Histologische Untersuchung des Ösophagus des Hundes

Wie die Tabelle 3 zeigt, war in den Lokalisationen 1 und 2 bei keinem der drei untersuchten Hunde glatte Muskulatur vorhanden. Die innere Muskelschicht der Lokalisation 3 enthielt in einem Fall geringe Mengen glatter Muskelzellen, während deren Anteil in der Lokalisation 4 in jedem Fall mindestens 50% erreichte.

Tabelle 3: Anteil glatter Muskelzellen an der Muskulatur verschiedener Abschnitte des Ösophagus von drei Hunden

Anteil glatter Muskelzellen im Ösophagus in %				
Lokalisation		Hund Nr. 3 - Megaösophagusgruppe	Hund Nr. 4 - Kontrollgruppe	Hund Nr. 6 - Kontrollgruppe
1	Innenschicht	0	0	0
	Außenschicht	0	0	0
2	Innenschicht	0	0	0
	Außenschicht	0	0	0
3	Innenschicht	5	0	0
	Außenschicht	0	0	0
4	Innenschicht	75	50	25
	Außenschicht	70	50	40

4.2. Ergebnisse Protokoll 1

Es erfolgte die Messung der Kontraktionskraft der Ösophagusproben von klinisch gesunden Ratten (n=6) und Hunden ohne Ösophaguserkrankung (n=10) sowie Hunden mit Megaösophagus (n=5). Dabei wurde als orientierende Studie die Reaktion der Präparate auf elektrische Feldstimulation, Carbachol und Stickoxid überprüft.

Die Darstellung der Ergebnisse folgt der zuvor getroffenen Gruppeneinteilung „gesunde Ratten“, „Hunde der Kontrollgruppe“ und „Hunde mit Megaösophagus“. Anschließend wird jeweils ein Gruppenvergleich vorgenommen. Wie in Kap. 3.2.4.3. beschrieben, wird die Kontraktionskraft in Gramm (g) angegeben, da die Messapparatur mit Gewichten geeicht wurde.

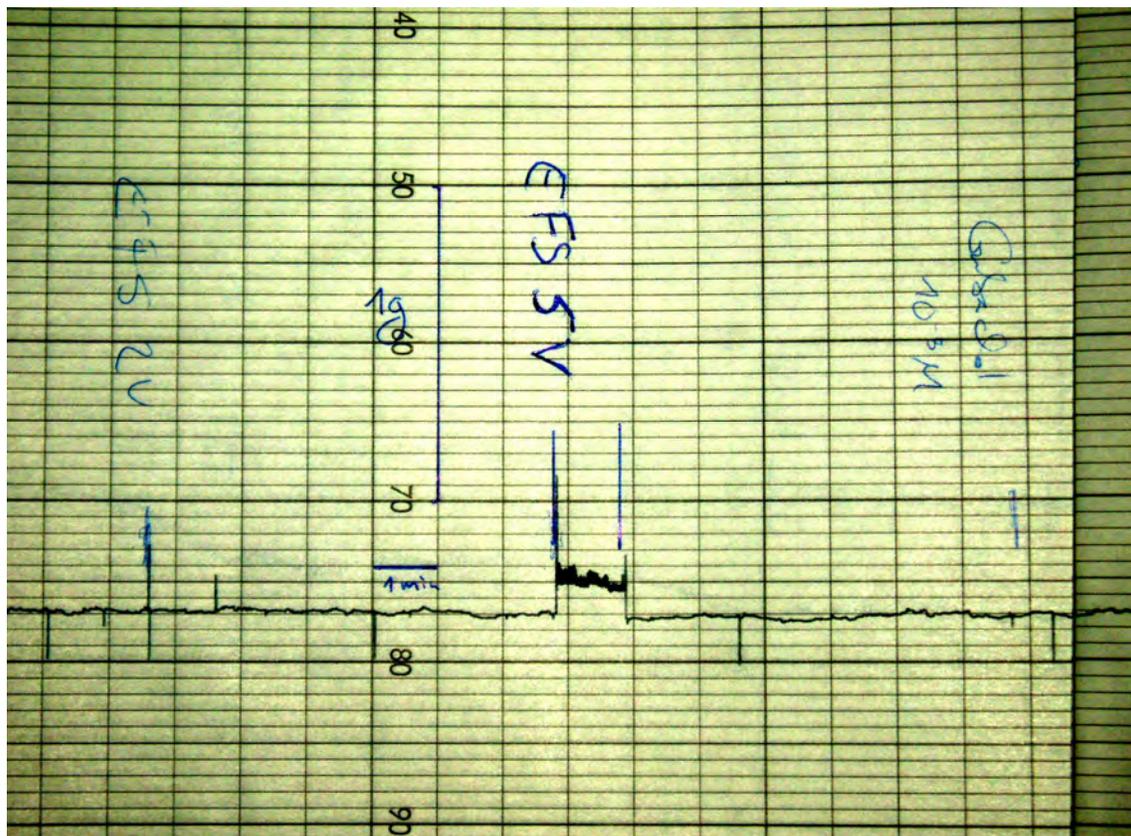
4.2.1. Ergebnisse der elektrischen Feldstimulation (EFS)

Durch unspezifische Reizung des enteralen Nervensystems mittels elektrischer Feldstimulation (EFS) konnten bei einem Teil der Ösophaguspräparate von Ratten und Hunden Kontraktionen ausgelöst werden. In keinem Fall wurde eine Relaxation beobachtet. Die Reaktionen der Präparate werden nachfolgend für die einzelnen Gruppen gesondert beschrieben, anschließend wird ein Gruppenvergleich vorgenommen. Eine Aufstellung der bei den einzelnen Präparaten gemessenen Werte findet sich in den Tabellen 8.3.1.1. bis 8.3.1.3. im Anhang.

4.2.1.1. EFS –Ratten

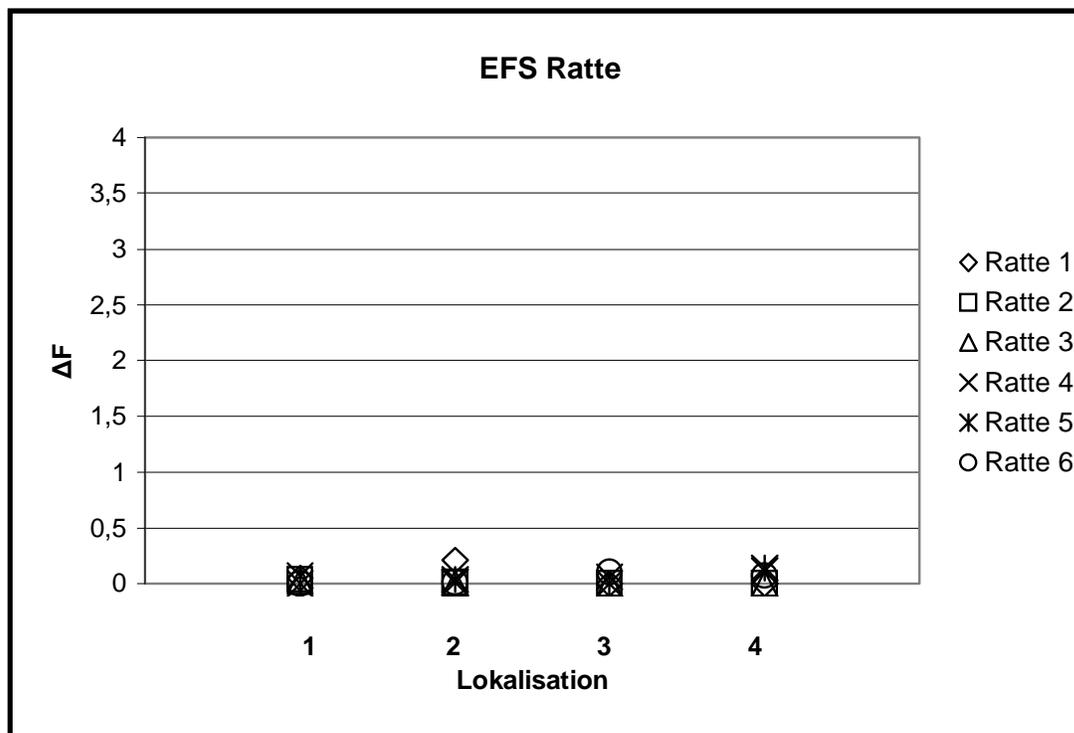
Die Untersuchungen mittels EFS bei gesunden Ratten zeigten, dass bei einer Spannung von 1-2 Volt kein Präparat auf die elektrische Feldstimulation reagierte. Bei einer Spannung von 5 Volt kam es bei 14 der insgesamt 24 Präparate (58%) zu tonischen Kontraktionen, wie das Beispiel in Abbildung 4 zeigt.

Abbildung 4: Aufzeichnung der Kontraktionskraft der Probe von Ratte Nr. 6 aus Lokalisation 3 während der elektrischen Feldstimulation



Die Abbildung 5 zeigt für jede Ösophaguslokalisierung die Größe der Kontraktionsreaktionen. Die Überprüfung mittels Varianzanalyse ergab, dass diese Größe nicht von der Ösophaguslokalisierung der Probe abhängig war ($p=0,82$).

Abbildung 5: Anstieg der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Ösophaguslokalisationen 1-4 von sechs Ratten als Reaktion auf EFS mit 5 V



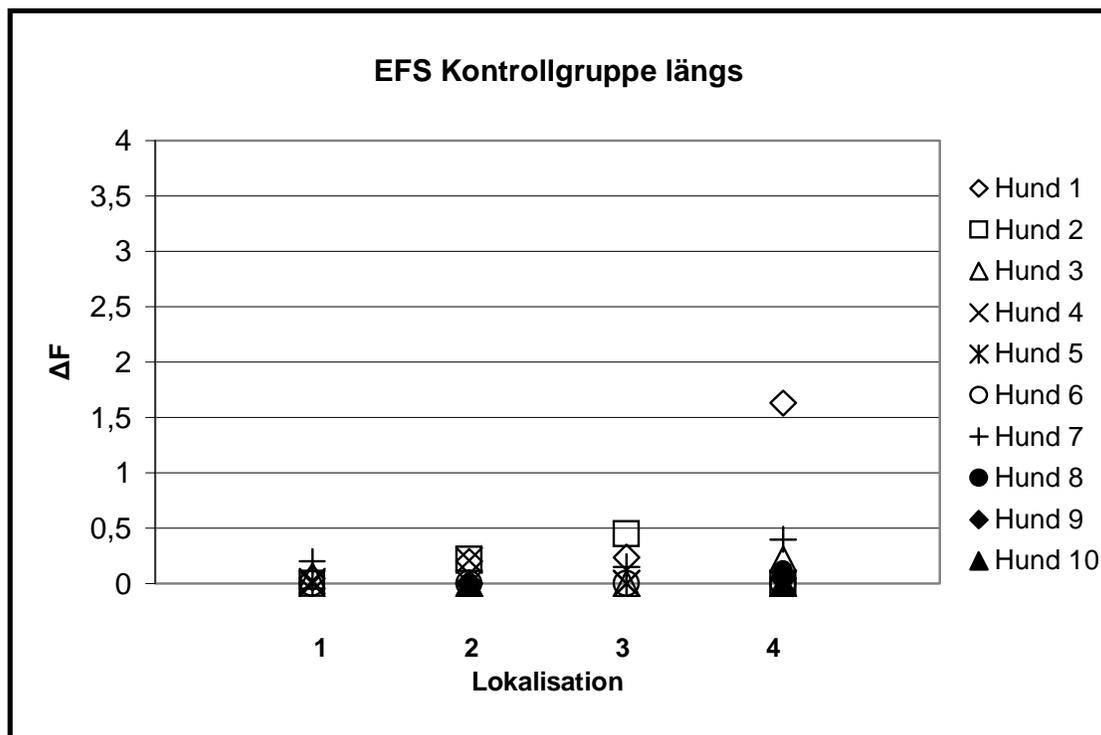
4.2.1.2. EFS – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus (Kontrollgruppe)

Bei den Hunden der Kontrollgruppe ließ sich mit einer Spannung von 1 V bei keinem Präparat eine Reaktion auslösen, wohingegen zwei der insgesamt 40 Präparate (5%) auf eine Spannung von 2 V mit einer tonischen Kontraktion reagierten. Bei einer Spannung von 5 V zeigten 15 der 40 Präparate (38%) tonische Kontraktionen.

Es fiel auf, dass bei keinem der Präparate in Querrichtung eine Reaktion auszulösen war. Bei den Präparaten in Längsrichtung ging die Erhöhung der Spannung von 2 auf 5 V mit einer laut χ^2 -Test statistisch signifikanten ($p \leq 0,01$) Zunahme der Häufigkeit der Kontraktionen einher. Die Abbildung 6 zeigt für die EFS mit 5 V die Größe der Kontraktionsreaktionen der

Präparate aus den einzelnen Lokalisationen. Im Vergleich der Lokalisationen ließ sich eine Tendenz zu größeren Reaktionen von proximal nach distal erkennen. Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Überprüfung mittels Varianzanalyse jedoch nicht als signifikant ($p = 0,49$).

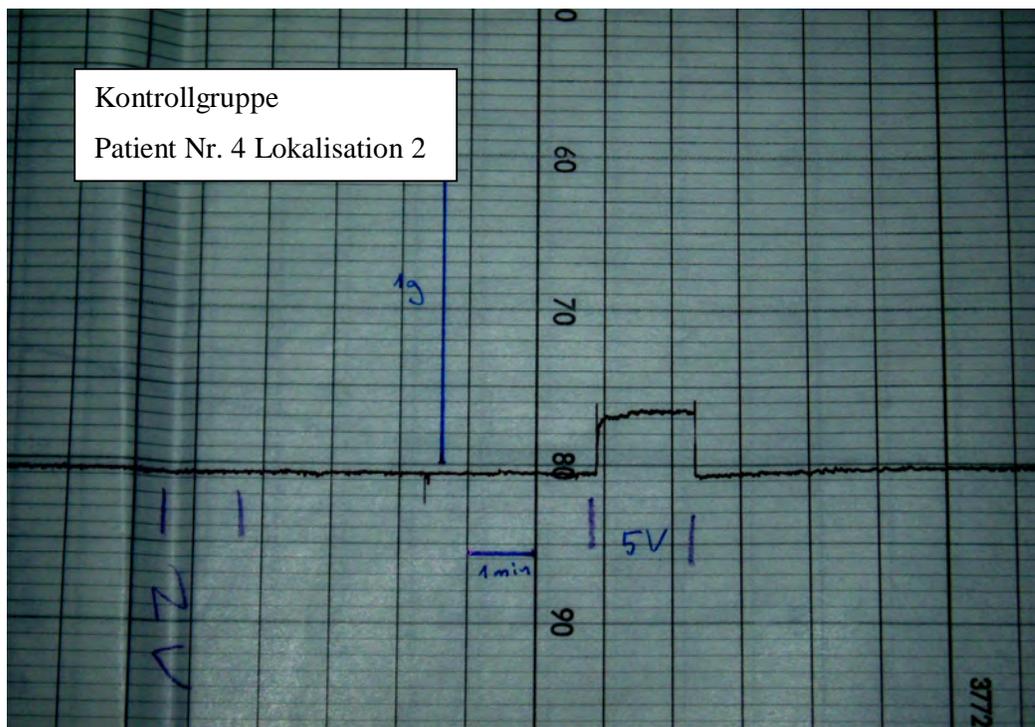
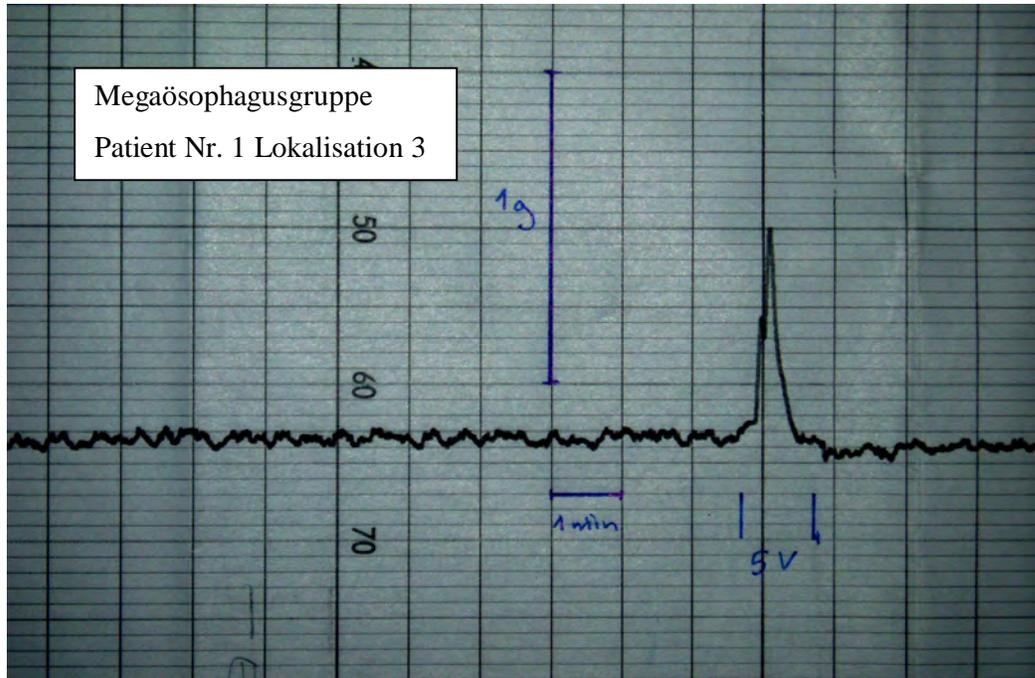
Abbildung 6: Anstieg der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Lokalisationen 1-4 in Längsrichtung von zehn Hunden der Kontrollgruppe als Reaktion auf EFS mit 5 V



4.2.1.3. EFS – Hunde mit Megaösophagus

In der Gruppe der Hunde mit Megaösophagus reagierte kein Präparat auf elektrische Feldstimulation mit 1-2 V. Bei einem der insgesamt 20 Präparate (5%) ließ sich mit einer Spannung von 5 V eine phasische Kontraktion von 0,6 g auslösen. Es handelte sich hierbei um ein in Längsrichtung untersuchtes Präparat. Abbildung 7 zeigt diese phasische Kontraktion im Vergleich zur Reaktion eines Präparates aus der Kontrollgruppe in Form einer tonischen Kontraktion.

Abbildung 7: Aufzeichnung der Kontraktionskraft des Präparates der Lokalisation Nr. 3 des Patienten 1 mit Megaösophagus, im Vergleich dazu des Präparates der Lokalisation Nr. 2 des Patienten 4 aus der Kontrollgruppe



4.2.1.4. EFS - Gruppenvergleich

Die Reaktionen der Ösophagusmuskulatur auf EFS wurden einem Speziesvergleich zwischen gesunden Ratten und Hunden ohne Ösophaguserkrankungen unterzogen. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Kontrollgruppe Hund mit den Ergebnissen der Hunde mit Megaösophagus. Die Ermittlung der Gruppenunterschiede erfolgte mittels χ^2 -Test ($p \leq 0,05$). In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der drei Gruppen im Vergleich dargestellt. Bei EFS mit 1 und 2 V bestanden keine Gruppenunterschiede. Bei EFS mit 5 V wurden zwischen Ratten und Hunden der Kontrollgruppe keine Unterschiede ermittelt. In der Megaösophagusgruppe waren hingegen signifikant weniger Reaktionen festzustellen als in den beiden übrigen Gruppen.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Gruppen bestand in der Art der Reaktion. Auf EFS reagierende Präparate von gesunden Ratten und Hunden der Kontrollgruppe zeigten tonische Kontraktionen. Das einzige auf EFS reagierende Präparat der Megaösophagusgruppe wies eine phasische Kontraktion auf.

Tabelle 4: Vergleich der Reaktionen von Ösophaguspräparaten der Untersuchungsgruppen gesunde Ratten, Kontrollgruppe Hund und Megaösophagus Hund auf elektrische Feldstimulation (EFS)

Fragestellung	EFS	Gesunde Ratte n=24	Kontrollgruppe Hund n=40	Megaösophagus Hund n=20
Anzahl Reaktionen	1 V	0	0	0
	2 V	0	2/40 (5%)	0
	5 V	14 (58%)	15 (38%)	1 (5%)
Art der Reaktion		tonische Kontraktion	tonische Kontraktion	phasische Kontraktion

Im Vergleich der Lokalisationen blieben bei der Ratte die Reaktionen (ΔF) auf EFS von proximal nach distal gleich (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,03 g, Lokalisation 4 = 0,05 g), beim Hund hingegen bestand die Tendenz zu größeren Reaktionen der distalen Abschnitte (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,05 g, Lokalisation 4 = 0,24 g).

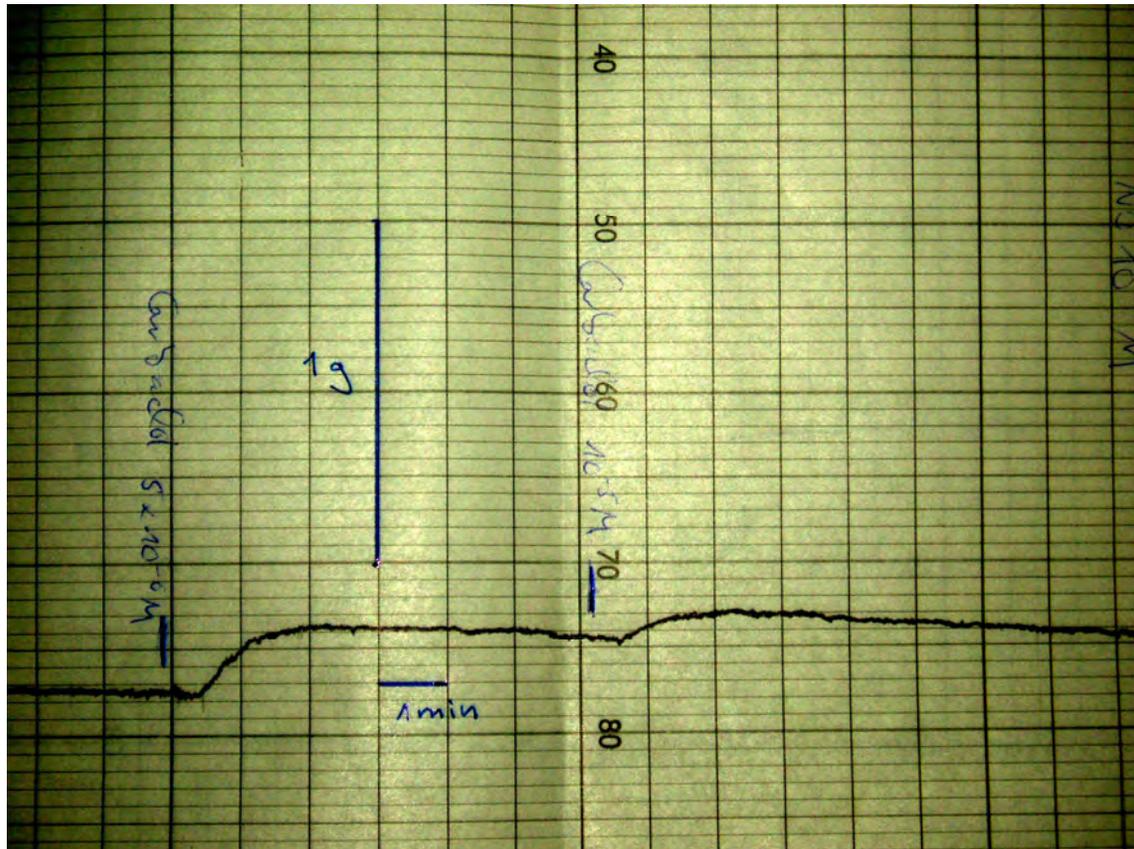
4.2.2. Ergebnisse des Einsatzes von Carbachol

Zur Überprüfung der Reaktion der Ösophagusmuskulatur der untersuchten Teilabschnitte auf Carbachol wurde dieses stabile Acetylcholderivat in ansteigenden Konzentrationen eingesetzt. Bei der überwiegenden Zahl der Präparate bewirkte es eine konzentrationsabhängige Steigerung des Muskeltonus. Die Carbacholwirkung auf die Ösophagusproben von gesunden Ratten, Hunden der Kontrollgruppe und Hunden mit Megaösophagus wird nachfolgend einzeln und im Gruppenvergleich dargestellt. Eine Aufstellung der bei den einzelnen Präparaten gemessenen Werte findet sich in den Tabellen 8.3.2.1. bis 8.3.2.3. im Anhang 8.

4.2.2.1. Carbachol - Ratten

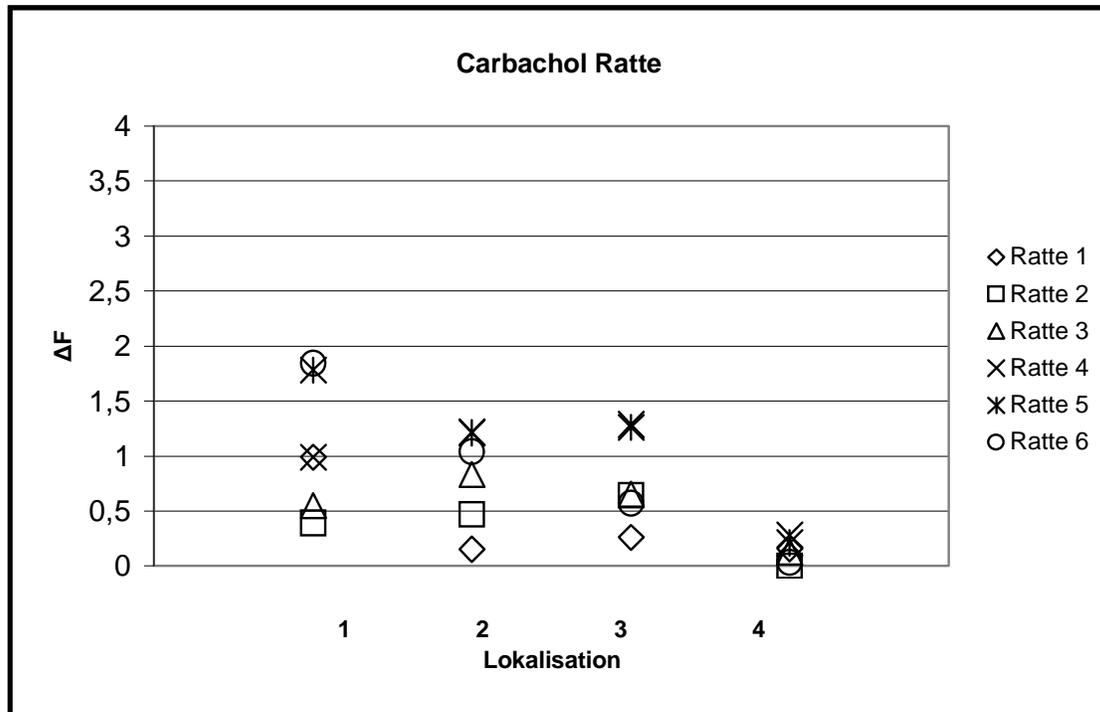
Von den 24 Ösophagusproben gesunder Ratten sprachen 23 (96%) innerhalb der Konzentrationsreihe von 10^{-8} bis 10^{-5} M auf Carbachol an. Die Abbildung 8 zeigt beispielhaft einen Ausschnitt der Aufzeichnung der Kontraktionskraft der Probe aus der Lokalisation 1 der Ratte 2.

Abbildung 8: Änderung der Kontraktionskraft des Ösophaguspräparates aus der Lokalisation 1 der Ratte 2 während der Carbacholkonzentrationsreihe



In der Abbildung 9 ist die maximale Steigerung der Kontraktionskraft (ΔF) der Muskelproben aus den Lokalisationen 1-4 bei einer Carbacholkonzentration von 10^{-5} M dargestellt. Die Größe der Reaktionen auf Carbachol schien von der proximalen Lokalisation 1 zur distalen Lokalisation 4 abzunehmen. Die Abhängigkeit dieser Größe von der Probenlokalisierung erwies sich in der Varianzanalyse als signifikant ($p=0,007$).

Abbildung 9: Maximaler Anstieg der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Ösophaguslokalisationen 1-4 von sechs Ratten als Reaktion auf Carbachol in einer Konzentrationsreihe von 10^{-8} bis 10^{-5} mol/l



4.2.2.2. Carbachol – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus

Die Ermittlung der Reaktion von Ösophagusproben, die von Hunden ohne Ösophaguserkrankungen gewonnen wurden, zeigte, dass 30 der 40 untersuchten Präparate (75%) auf eine ansteigende Carbacholreihe (10^{-8} – 10^{-5} M) mit einer konzentrationsabhängigen Tonussteigerung reagierten.

In der Abbildung 10 a und b ist die maximale Steigerung der Kontraktionskraft (ΔF) der Ösophagusproben aus den Lokalisationen 1-4 bei einer Carbacholkonzentration von 10^{-5} M dargestellt. Unter den in Längsrichtung gemessenen Proben fällt die Lokalisation 1 mit vergleichsweise geringen Kontraktionsreaktionen auf. Ein Zusammenhang zwischen der Größe der Kontraktionsreaktion und der Probenlokalisierung ließ sich jedoch in der Varianzanalyse statistisch nicht belegen ($p=0,16$). In Querrichtung waren in der Lokalisation 2 keine Reaktionen auf Carbachol festzustellen, während die Proben der Lokalisation 4 sehr deutliche Kontraktionen zeigten. Dieser Unterschied erwies sich in der Varianzanalyse als statistisch signifikant ($p = 0,004$).

Abbildung 10 a: Maximaler Anstieg der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Lokalisationen 1-4 in Längsrichtung von zehn Hunden der Kontrollgruppe als Reaktion auf Carbachol in einer Konzentrationsreihe von 10^{-8} bis 10^{-5} mol/l

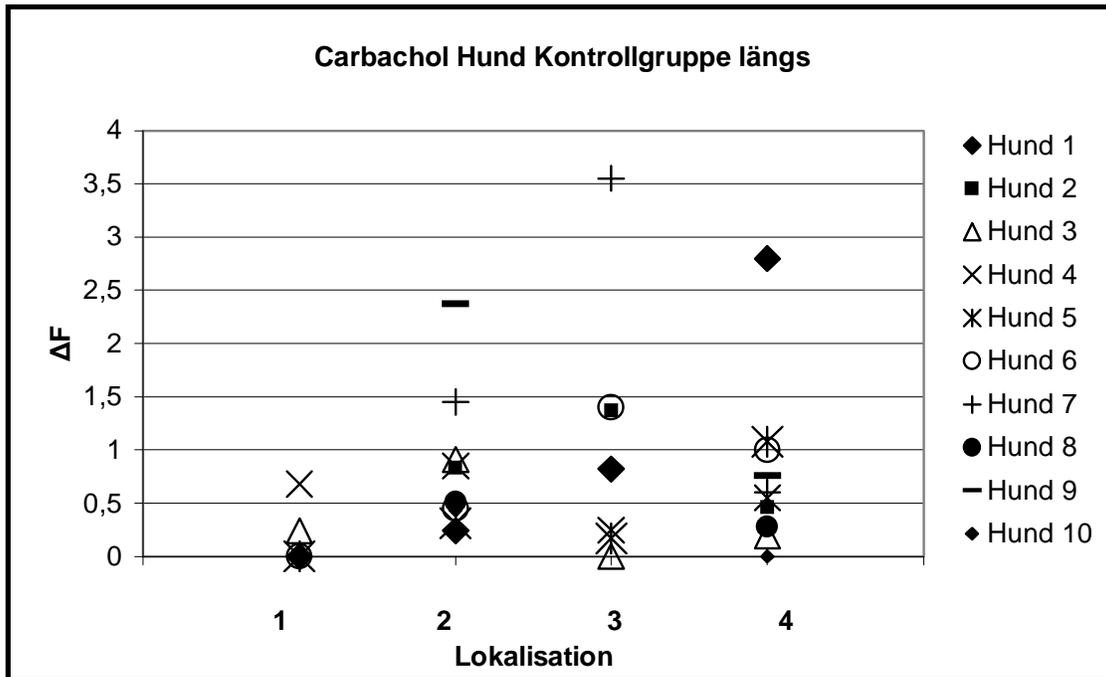
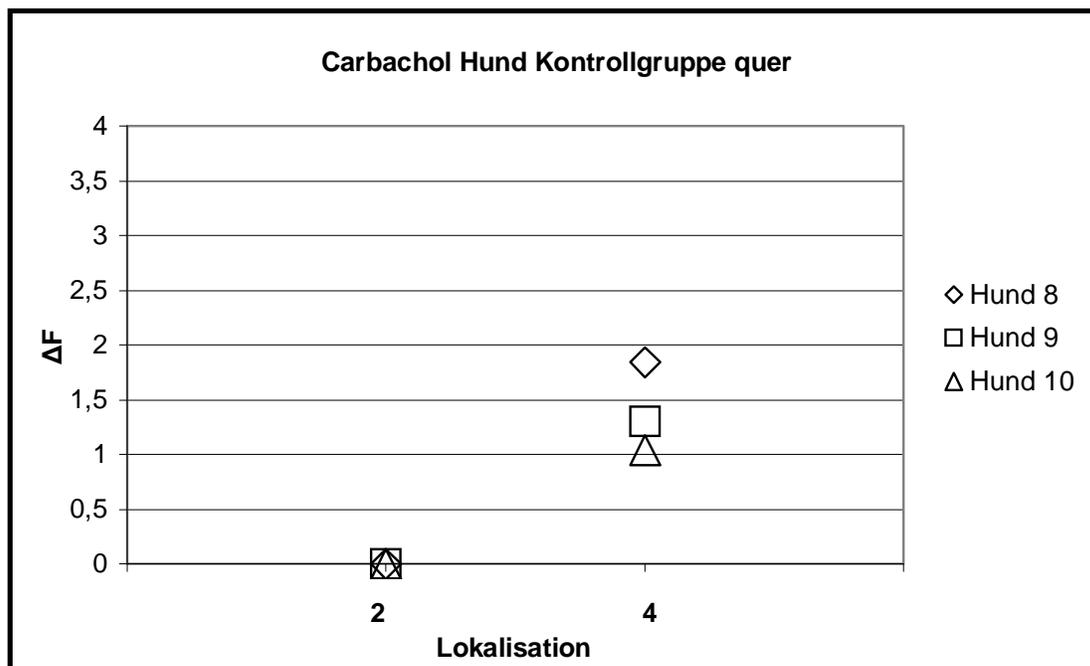


Abbildung 10 b: Maximaler Anstieg der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Lokalisationen 2 und 4 in Querrichtung von drei Hunden der Kontrollgruppe als Reaktion auf Carbachol in einer Konzentrationsreihe von 10^{-8} bis 10^{-5} mol/l

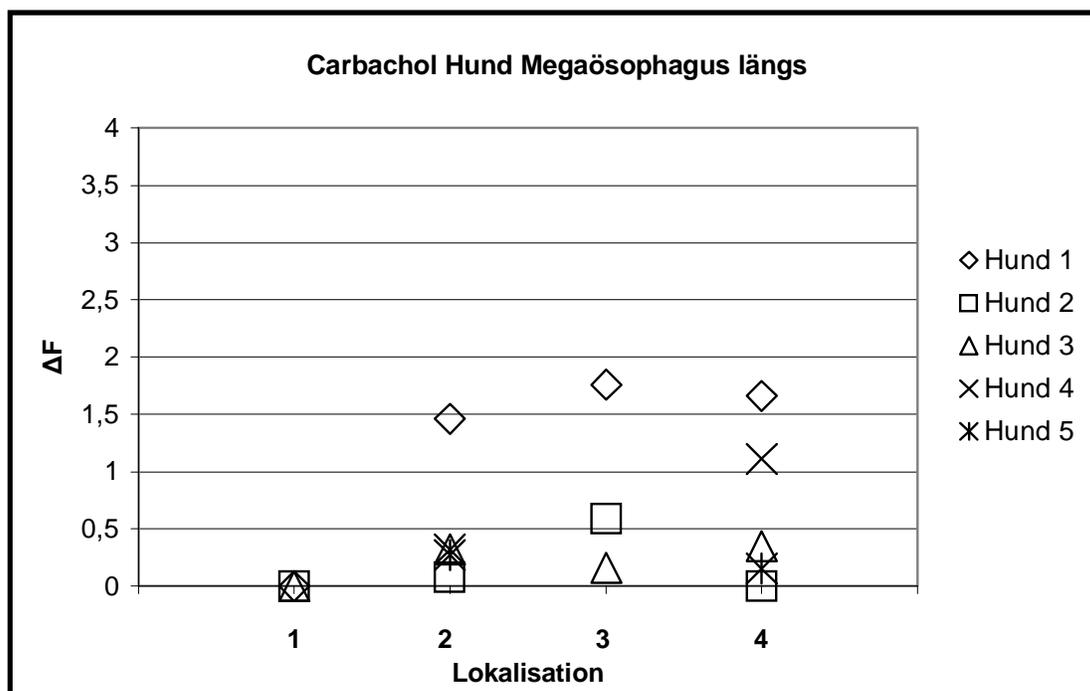


4.2.2.3. Carbachol – Hunde mit Megaösophagus

In der Gruppe der Hunde mit idiopathischem Megaösophagus reagierten 14 der 20 untersuchten Ösophaguspräparate (70%) auf Carbachol mit einer konzentrationsabhängigen Tonussteigerung.

In der Abbildung 11 ist die in Längsrichtung ermittelte maximale Steigerung der Kontraktionskraft (ΔF) der Muskelproben aus den Lokalisationen 1-4 bei einer Carbacholkonzentration von 10^{-5} M dargestellt. Tendenziell war ein Ansteigen der Reaktionen von der proximalen Lokalisation 1 zur distalen Lokalisation 4 zu beobachten. Dieser Unterschied erwies sich jedoch in der Varianzanalyse als nicht signifikant ($p=0,40$). Die Kontraktionsmessungen in Querrichtung zeigten, dass die Präparate aus der Lokalisation 2 keine Reaktion auf Carbachol aufwiesen, während in der Lokalisation 4 Steigerungen der Kontraktionskraft von 0,6 bzw. 0,15 g zu beobachten waren. Jedoch war auch in diesem Fall die Abhängigkeit von der Lokalisation statistisch nicht signifikant ($p=0,24$).

Abbildung 11: Maximaler Anstieg der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate von fünf Hunden mit Megaösophagus aus den Ösophaguslokalisationen 1-4 in Längsrichtung als Reaktion auf Carbachol in einer Konzentrationsreihe von 10^{-8} bis 10^{-5} mol/l



4.2.2.4. Carbachol - Gruppenvergleich

Der Vergleich der Reaktion von Ösophagusproben von gesunden Ratten, Hunden ohne Ösophaguserkrankung und Hunden mit idiopathischem Megaösophagus zeigte, dass ein großer Teil der Ösophaguspräparate auf Carbachol mit konzentrationsabhängigen tonischen Kontraktionen reagierte. Bei den Proben von Ratten war die Steigerung der Kontraktionskraft (ΔF) der proximalen Segmente signifikant größer ($p=0,007$) als die der distalen (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 1,09 g, Lokalisation 4 = 0,14 g). Bei den Hunden zeigte sich dagegen insbesondere bei den in Querrichtung gemessenen Präparaten sowohl der Kontrollgruppe (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,13 g, Lokalisation 4 = 0,77 g) als auch der Megaösophagusgruppe (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0 g, Lokalisation 4 = 0,65 g) eine Tendenz zu größeren Reaktionen der distalen Segmente. Statistisch belegen ließ sich dies jedoch nur bei den Präparaten der Kontrollgruppe, die in Querrichtung untersucht wurden.

4.2.3. Ergebnisse des Einsatzes von Stickoxid

Um die Reaktion der Ösophagmuskulatur auf Stickoxid (NO) zu untersuchen, wurde der NO-Donor Nitroprussid (sodium nitroprusside = SNP) in ansteigenden Konzentrationen eingesetzt. Bei der überwiegenden Zahl der Präparate zeigte sich hierauf ein konzentrationsabhängiger Abfall des Muskeltonus. Die Wirkung auf Ösophagusproben von gesunden Ratten, Hunden der Kontrollgruppe und Hunden mit Megaösophagus wird nachfolgend einzeln und im Gruppenvergleich dargestellt. Eine Aufstellung der bei den einzelnen Präparaten und Stickoxidkonzentrationen gemessenen Werte findet sich in den Tabellen 8.3.3.1 – 8.3.3.3. im Anhang 8.

4.2.3.1. Stickoxid - Ratten

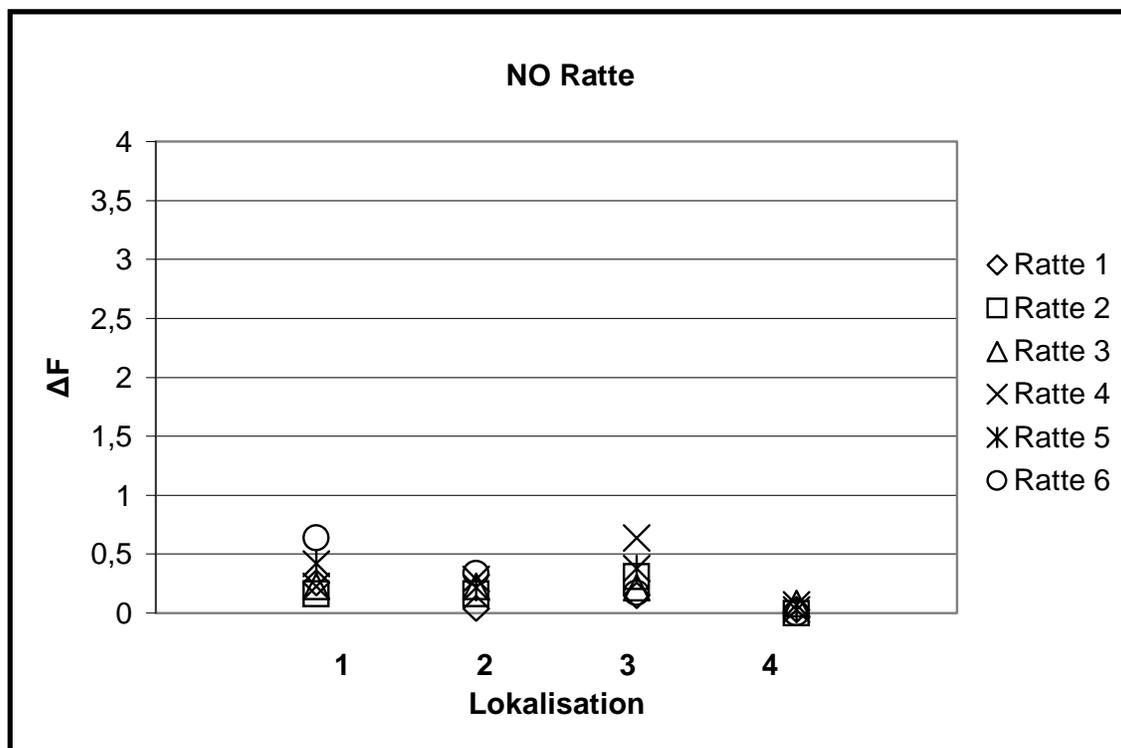
Innerhalb der Konzentrationsreihe von 10^{-6} bis 10^{-3} M sprachen 22 der 24 Proben (92%) von Ratten auf Stickoxid an. Die Abbildung 12 zeigt beispielhaft die Aufzeichnung der Kontraktionskraft einer Probe.

Abbildung 12: Aufzeichnung der Kontraktionskraft des Ösophaguspräparates aus Lokalisation 3 der Ratte 4 während der Stickoxidkonzentrationsreihe



In der Abbildung 13 ist die maximale Verringerung der Kontraktionskraft der Muskelproben aus den Lokalisationen 1-4 bei einer SNP-Konzentration von 10^{-3} M dargestellt. Die Präparate der Lokalisationen 1-3 zeigten ähnlich große Reaktionen auf Stickoxid, während die Präparate der Lokalisation 4 deutlich schwächer reagierten. Die Abhängigkeit der Größe der Reaktion von der Probenlokalisierung erwies sich in der Varianzanalyse ($p = 0,006$) als statistisch signifikant.

Abbildung 13: Maximale Verringerung der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Ösophaguslokalisationen 1-4 von sechs Ratten als Reaktion auf Stickoxid in einer Konzentrationsreihe von 10^{-6} bis 10^{-3} mol/l

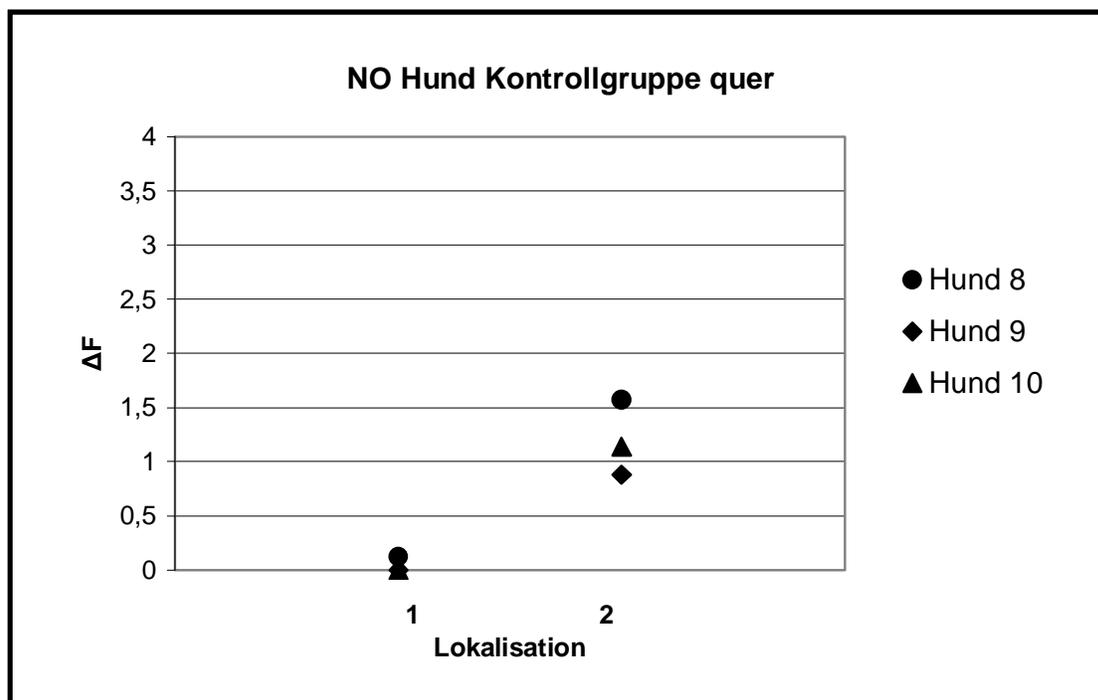


4.2.3.2. Stickoxid – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus

Die Reaktionen der Ösophagusproben von Hunden ohne Erkrankung des Ösophagus auf Stickoxid bestanden bei 22 der 40 Proben (55%) in einer Verminderung der Kontraktionskraft.

In der Abbildungen 14 a und b ist die maximale Verringerung der Kontraktionskraft der Muskelproben aus den Lokalisationen 1-4 bei einer SNP-Konzentration von 10^{-3} M dargestellt. Kein Präparat der Lokalisation 1 längs sprach auf Stickoxid in den verwendeten Konzentrationen an, die Reaktionen der Präparate aus den Lokalisationen 2-4 längs waren etwa gleich groß. Bei den in Längsrichtung gemessenen Proben ließ sich jedoch mittels Varianzanalyse keine Abhängigkeit von ΔF von der Lokalisation ermitteln ($p=0,22$). Anders verhielt es sich bei den in Querrichtung untersuchten Präparaten, wo die Reaktionen der Präparate aus der Lokalisation 2 quer vergleichsweise geringer ausfielen als Reaktionen der

Abbildung 14 b: Maximale Verringerung der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Lokalisationen 2 und 4 in Querrichtung von drei Hunden der Kontrollgruppe als Reaktion auf Stickoxid in einer Konzentrationsreihe von 10^{-6} bis 10^{-3} mol/l

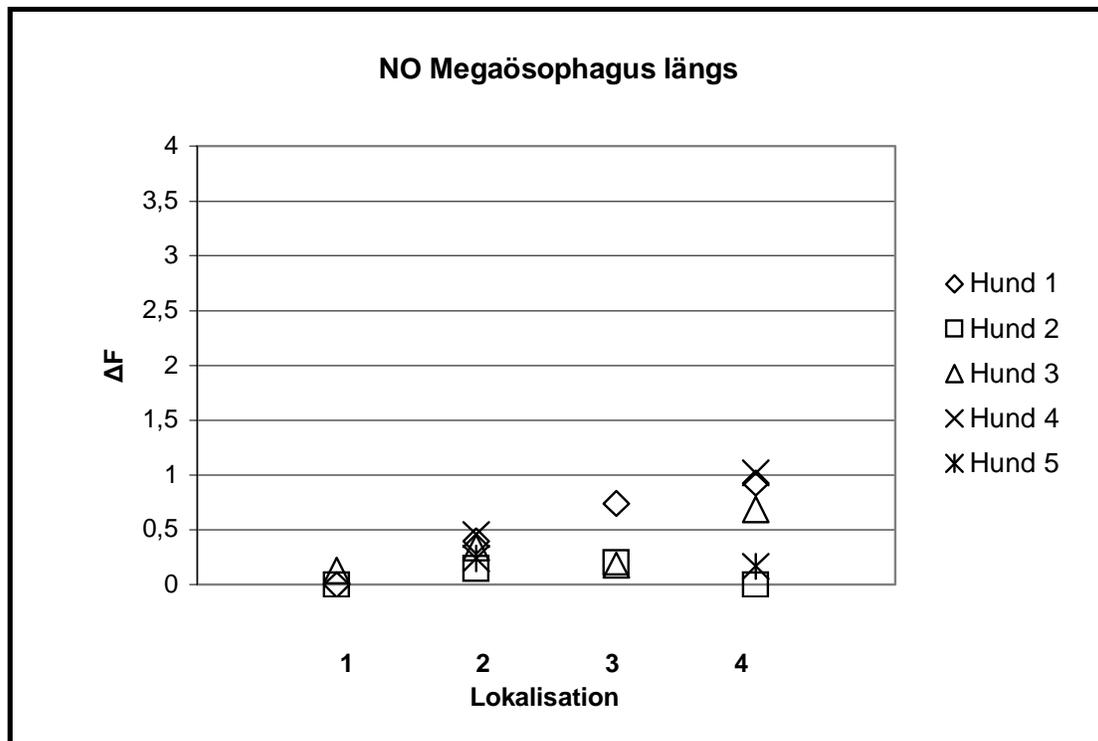


4.2.3.3. Stickoxid – Hunde mit Megaösophagus

In der Gruppe der Hunde mit idiopathischem Megaösophagus reagierten 15 der 20 untersuchten Proben (75%) auf Stickoxid mit einer Verminderung der Kontraktionskraft (ΔF).

In Abbildung 15 ist die Verringerung der Kontraktionskraft der Muskelproben aus den Lokalisationen 1-4 in Längsrichtung bei einer SNP-Konzentration von 10^{-3} M dargestellt. Bei den in Querrichtung untersuchten Präparaten gab es in der Lokalisation 2 keine Reaktionen auf Stickoxid, die Präparate der Lokalisation 4 zeigten einen Abfall der Kontraktionskraft von 0,38 bzw. 0,14 g. Sowohl bei den Präparaten in Längs- als auch in Querrichtung nahm die Größe der Reaktionen tendenziell von kranial nach kaudal zu. Es ließ sich jedoch mittels Varianzanalyse statistisch keine Abhängigkeit der Größe der Reaktion von der Ösophaguslokalisierung belegen (längs: $p=0,19$; quer: $p=0,26$).

Abbildung 15: Maximale Verringerung der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) der Ösophaguspräparate aus den Lokalisationen 1-4 in Längsrichtung von zehn Hunden mit Megaösophagus als Reaktion auf Stickoxid in einer Konzentrationsreihe von 10^{-6} bis 10^{-3} mol/l



4.2.3.4. Stickoxid - Gruppenvergleich

In allen drei Gruppen löste Stickoxid bei einem Teil der Präparate eine konzentrationsabhängige Relaxation aus. Bei den Ratten war die Größe der Reaktion von Proben aus der Lokalisation 4 signifikant geringer als von weiter proximal gelegenen Segmenten. (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,32 g, Lokalisation 4 = 0,04 g) Bei den Hunden, sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der Megaösophagusgruppe, ließ sich dagegen eine Tendenz zu größeren Reaktionen kaudal gelegener Lokalisationen ausmachen (Kontrollgruppe: Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0 g, Lokalisation 4 = 0,32 g; Megaösophagusgruppe: 1 = 0 g, Lokalisation 4 = 0,65 g). Der Unterschied zwischen den Lokalisationen erwies sich jedoch beim Hund nur bei den in Querrichtung gemessenen Präparaten der Kontrollgruppe als statistisch signifikant.

4.3. Protokoll 2

In der zweiten Versuchsphase wurde zunächst die Bedeutung des relaxierenden Transmitters Stickoxid (NO) für den Muskeltonus der Ösophaguspräparate überprüft. Hierzu wurde die endogene NO-Produktion durch den NO-Synthetasehemmer N(G)-Nitro-L-Arginin (L-NNA) gehemmt. Im weiteren wurde untersucht, ob der relaxierende Effekt des Stickoxid in den untersuchten Ösophagusproben über das enterale Nervensystem vermittelt ist, oder durch direkte Wirkung von NO an den Muskelzellen zustande kommt. Hierzu kam Stickoxid nach Blockierung des enteralen Nervensystems der Präparate mit dem Nervengift Tetrodotoxin zum Einsatz.

4.3.1. Ergebnisse des Einsatzes von L-NNA

Zur Beurteilung des Einflusses von Stickoxid auf den Tonus der untersuchten Ösophagusteilstücke wurde durch Zugabe von L-NNA in verschiedenen Konzentrationen die Stickoxidproduktion in den Präparaten gehemmt. Die Reaktionen der Ösophagusproben von Ratten und Hunden auf den NO-Synthetasehemmer werden nachfolgend einzeln und im Gruppenvergleich dargestellt. Die bei den Präparaten der einzelnen Tiere gemessenen Werte finden sich in den Tabellen 8.3.4.1. und 8.3.4.2. im Anhang 8.

4.3.1.1. L-NNA - Ratten

Bei keinem der 24 untersuchten Präparate zeigte sich eine Veränderung der Kontraktionskraft nach Zugabe von L-NNA in den Konzentrationen von 10^{-6} – 10^{-4} M.

4.3.1.2. L-NNA – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus

Der Einsatz von L-NNA bewirkte bei dem Präparat aus der Lokalisation 3 von Hund Nr. 5 und bei dem Präparat aus der Lokalisation 4 von Hund Nr. 4 einen Anstieg des Tonus um 0,15 g bzw. 0,05 g. Die Steigerung der Kontraktionskraft als Reaktion auf L-NNA beträgt somit im Mittel 0,03 g in der Lokalisation 3 und 0,01 g in der Lokalisation 4. Eine Abhängigkeit dieser Reaktion von der Ösophaguslokalisierung der Probe ist bei den vorliegenden Untersuchungszahlen nicht zu erkennen.

4.3.1.3. L-NNA - Gruppenvergleich

Der Anteil der Präparate, die eine Reaktion auf L-NNA zeigten, unterschied sich statistisch mittels χ^2 -Test ($p \leq 0,05$) nicht signifikant zwischen Ratten (0 von 24) und Hunden (2 von 20).

4.3.2. Ergebnisse des Einsatzes von Stickoxid nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin

Nachfolgend wird die Wirkung von Stickoxid in einer Konzentration von 10^{-3} M auf Ösophaguspräparate von Ratten und Hunden, die mit Tetrodotoxin mit einer Konzentration von 10^{-6} M vorbehandelt wurden, gesondert besprochen. Die bei den Präparaten der einzelnen Tiere gemessenen Werte finden sich in den Tabellen 8.3.5.1. und 8.3.5.2. im Anhang 8.

4.3.2.1. Stickoxid nach Tetrodotoxin - Ratte

Bei drei der insgesamt 24 Präparate (12,5%) gesunder Ratten bewirkte Stickoxid auch nach Vorbehandlung der Proben mit Tetrodotoxin einen Abfall der Kontraktionskraft. Diese Reaktionen waren bei Präparaten aus den Lokalisationen 3 und 4 zu beobachten. Eine Abhängigkeit der Reaktion von der Ösophaguslokalisierung der Probe ist jedoch bei den vorliegenden Untersuchungszahlen nicht festzustellen. Die Reaktionen auf Stickoxid fielen nach dem Einsatz von Tetrodotoxin in der Lokalisationen 3, nicht jedoch in der Lokalisation 4, signifikant geringer aus als diejenigen nicht vorbehandelter Proben im Protokoll 1, wie die Überprüfung mittels t-Test ($p=0,005$) ergab.

Die Tabelle 5 zeigt für jede Ösophaguslokalisierung die Verringerung der Kontraktionskraft (ΔF) als Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Mittelwertes ($MW \pm SEM$), sowie den Anteil der Proben, die mit einer Relaxation reagierten.

Tabelle 5: Verringerung der Kontraktionskraft (ΔF , angegeben in g) von Proben der Ösophaguskulatur als Reaktion auf NO im Vergleich zur Reaktion auf NO nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin (TTX); Anteil der Präparate mit Relaxation

Reaktion auf NO ($10^{-3}M$) bzw. NO ($10^{-3}M$) nach TTX (10^{-6})			Lokalisation			
			1	2	3	4
Substanz	NO	ΔF (g)	$0,32 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,01$
		Präparate mit Relaxation	6/6	6/6	6/6	4/6
	NO + TTX	ΔF (g)	0	0	$0,003 \pm 0,003$	$0,012 \pm 0,008$
		Präparate mit Relaxation	0/6	0/6	1/6	2/6

4.3.2.2. Stickoxid nach Tetrodotoxin – Hunde ohne Erkrankung des Ösophagus

Von den 20 Ösophagusproben von Hunden ohne Erkrankung des Ösophagus zeigten 7 (35%) nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin eine Reaktion auf Stickoxid in Form einer Relaxation. Diese Proben stammten aus den Lokalisationen 3 und 4. Es besteht eine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten der Reaktion auf NO nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin und der Probenlokalisierung. Die Reaktionen der Präparate auf Stickoxid nach dem Einsatz von Tetrodotoxin fielen in der Lokalisationen 1 und 2, nicht jedoch in den Lokalisationen 3 und 4, signifikant geringer aus als diejenigen nicht vorbehandelter Proben im Protokoll 1, wie die Überprüfung mittels t-Test ($p=0,04$) ergab.

Die Tabelle 6 zeigt für jede Ösophaguslokalisierung die Reaktionen der Präparate auf Stickoxid ohne bzw. mit Vorbehandlung mit Tetrodotoxin. Angegeben ist die Verringerung der Kontraktionskraft (ΔF) als Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Mittelwertes ($MW \pm SEM$), sowie den Anteil der Proben, die mit einer Relaxation reagierten.

Tabelle 6: Reaktion der Ösophaguspräparate aus vier Lokalisationen von fünf Hunden auf NO nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin, im Vergleich die maximale Reaktion auf NO ohne Vorbehandlung mit TTX

Reaktion auf NO (10^{-3}M) bzw. NO(10^{-3}M) nach TTX (10^{-6})			Lokalisation			
			1	2	3	4
Substanz	NO	ΔF (g)	0	$0,31 \pm 0,15$	$0,36 \pm 0,14$	$0,32 \pm 0,08$
		Präparate mit Relaxation	0/7	6/10	4/7	8/10
	NO + TTX	ΔF (g)	0	0	$0,08 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,11$
		Präparate mit Relaxation	0/5	0/5	2/5	5/5

4.3.2.3. Stickoxid nach Tetrodotoxin – Gruppenvergleich

Der Vergleich der Reaktionen von gesunden Ratten und Hunden ohne Erkrankung des Ösophagus zeigte, dass in beiden Gruppen ein Teil der Ösophaguspräparate auch nach der Blockade des enteralen Nervensystems mit Tetrodotoxin eine Reaktion auf Stickoxid aufwiesen. Diese Proben stammten aus Lokalisationen, in denen im ersten Teil der Studie glatte Muskulatur nachgewiesen wurde. Der Anteil von Präparaten, welche auch nach Tetrodotoxin auf Stickoxid reagierten, unterschied sich nicht signifikant zwischen Ratten (3 von 24) und Hunden (7 von 20), wie die Überprüfung mittels χ^2 -Test ($p \leq 0,05$) ergab.

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie sollten die Regulation der Motilität und die Funktion des enteralen Nervensystems (ENS) des normalen Ösophagus von Ratte und Hund vergleichend untersucht werden. Zusätzlich wurden Ösophagusproben von Hunden mit idiopathischem Megaösophagus in die Studie mit einbezogen, um zu klären, ob bei diesem Syndrom Abweichungen der Motilitätsregulation und des ENS auftreten.

Hierzu war ein Versuchsaufbau erforderlich, der die Überprüfung der ösophagealen Motilität und ihrer Regulation gewährleistete und darüber hinaus die Möglichkeit bot, neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie des idiopathischen Megaösophagus zu gewinnen.

Es folgen Ausführungen zu Material und Methoden der Studie, den Ergebnissen und deren Auswertung.

5.1. Material und Methoden

Hier sollen die Hintergründe für die Planung des Versuchsaufbaus, sowie die Kriterien der Patientenauswahl und hierfür gewählte Untersuchungsverfahren erläuternd diskutiert werden.

5.1.1. Versuchsaufbau

Es erfolgt zunächst die Besprechung der histologischen Untersuchungen, dann die der isometrischen Kontraktionsmessungen.

5.1.1.1. Histologische Untersuchungen

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zum Anteil glatter Muskelzellen in der Ösophagmuskulatur des Hundes (SCHUMMER et al., 1987b; MANN und SHORTER, 1964; JACOBOWITZ und NEMIR, 1969; BUSCH, 1980; PINTIN-QUEZADA et al., 1990;

BEREZIN et al., 1994). Daher wurden Präparate aus verschiedenen Ösophaguslokalisationen histologisch untersucht.

Um die histologisch untersuchten Proben sicher den für die isometrischen Kontraktionsmessungen gewählten Ösophaguslokalisationen 1-4 zuzuordnen, wurden beim Hund für beide Untersuchungsschritte direkt nebeneinanderliegende Gewebestücke entnommen. Bei der Ratte wurde hierzu jeweils der gesamte Ösophagus in 4 Abschnitte unterteilt.

Das Gewebe wurde für die Fixation mit Nadeln auf eine feste Unterlage aufgespannt, so dass die Beurteilung nicht durch Verdrehen der Probe erschwert wurde.

Die ausgewählte Färbung des Gewebes (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) wird sowohl am Institut für Veterinär-Anatomie als auch am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen routinemäßig für die orientierende histologische Untersuchung verwandt. Die Unterscheidung zwischen glatten Muskelzellen und quergestreifter Muskulatur stellt bei derart aufbereitetem Gewebe keinerlei Schwierigkeit dar.

Da bei der Präparation die Schleimhaut an den Proben belassen wurde, war gewährleistet, dass unter dem Mikroskop Innen- und Außenschicht zugeordnet werden konnten. Die Schnitte wurden in Längsrichtung angefertigt, so dass auch der Verlauf der Muskulatur zu erkennen war.

5.1.1.2. Isometrische Kontraktionsmessungen

Isometrische Kontraktionsmessungen an Vollschichtpräparaten in vitro wurden bereits von verschiedenen Untersuchern zur Funktionsüberprüfung der Motilität des Darmes und des Ösophagus eingesetzt (DIENER und GABATO, 1994). Mit diesem Verfahren können die Reaktionen der Muskulatur und des enteralen Nervensystems auf chemische und elektrische Stimuli untersucht werden.

Die Untersuchung der Funktion von Proben aus verschiedenen Ösophagusabschnitten erschien wichtig, da Unterschiede in der Motilität innerhalb des Ösophagus beschrieben sind und hier auch tierartige Unterschiede bestehen (JANSSENS et al., 1973, 1974 und 1976).

Ferner war beim Hund die Unterscheidung längs- und querverlaufender Elemente erforderlich, da beim Megaösophagus des Hundes isolierte Kontraktionen quer verlaufender Elemente beobachtet wurden (GRAY, 1974).

Die Ösophaguspräparate wurden unmittelbar postmortal entnommen. Durch eine möglichst zügige Entnahme der Proben und schnelles Verbringen in eine auf Eis gekühlte Pufferlösung wurde die Vitalität des Gewebes bis zum Versuchsbeginn gewährleistet. Die Untersuchungen begannen spätestens 30 Minuten nach der Entnahme des Gewebes, um postmortale Veränderungen so gering wie möglich zu halten.

Die Messvorrichtung der Versuchsanordnung wurde vor jeder Untersuchung überprüft und geeicht, indem am Kraftübermittler ein Gewicht von 2 g angebracht wurde. Die Pufferlösung wurde jeweils am Tag der Untersuchung hergestellt. Die Temperatur der Organbäder wurde über Thermostate konstant gehalten und die Begasung wurde fortwährend durch Sichtkontrolle überprüft.

Die Funktion des enteralen Nervensystems wurde mittels elektrischer Feldstimulation einer Frequenz von 10 Hz und Pulsdauer von 1 ms über 1 min untersucht. Dabei erfolgte eine Steigerung der Spannung nach jeweils 5 Minuten Ruhepause schrittweise von 1 V auf 2 V und dann auf 5 V. So war eine direkte Stimulation der Muskulatur ausgeschlossen (OHHASHI et al., 1980).

Zur Untersuchung der Motilität kam Carbachol als exzitatorischer Wirkstoff zum Einsatz. Carbachol löst sowohl bei glatter wie auch bei quergestreifter Muskulatur eine Kontraktion aus (GUILFORD, 1990b; DEETJEN und SPECKMANN, 2003). Die aufsteigenden Carbacholkonzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-5} M wurden so gewählt, dass spätestens in der höchsten Konzentration auf jeden Fall eine Reaktion der Muskulatur zu erwarten war (VERMILLON und COLLINS, 1988).

Als inhibitorischer Wirkstoff wurde der Stickoxid-Donor Natriumnitroprussid verwendet. Stickoxid vermittelt sowohl an der quergestreiften als auch an der glatten Ösophaguskulatur eine Relaxation. Derzeit ist nicht geklärt, ob dieser Effekt überwiegend prä- oder postsynaptisch ist (NEUHUBER et al., 1994; WÖRL et al., 1997). Die

aufsteigenden Stickoxidkonzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-3} M gewährleisteten in der höchsten Konzentration ein Ansprechen dieser Signalwege (HATA et al., 1990).

Um die Bedeutung von Stickoxid für den Ruhetonus der Ösophagusmuskulatur zu studieren, kam der Stickoxidsynthasehemmer L-NNA zum Einsatz. Die aufsteigende Konzentration von 10^{-6} , 10^{-5} und 10^{-4} mol/l L-NNA wurde so gewählt, dass in der höchsten Konzentration eine vollständige Hemmung der Stickoxidsynthetase in den Präparaten gewährleistet war (DWYER et al., 1991).

Die bisher nicht näher geklärte Wirkungsweise von Stickoxid an der Ösophagusmuskulatur wurde nach Blockierung des enteralen Nervensystems mit Tetrodotoxin näher untersucht. Die verwendete Konzentration von Tetrodotoxin stellte eine vollständige Ausschaltung des enteralen Nervensystems sicher (CATTERAL, 1980). Reaktionen der so vorbehandelten Präparate auf Stickoxid müssen somit auf direkter Wirkung von Stickoxid auf die Muskulatur beruhen. Die Stickoxidkonzentration entsprach der höchsten in Protokoll 1 eingesetzten Konzentration. Damit war es möglich, den Einfluss von Tetrodotoxin auf die Größe der Stickoxidwirkung zu vergleichen.

5.1.2. Patientenauswahl und Verifizierung der Diagnose

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Ösophagusproben stammten von Ratten des Instituts für Veterinär-Physiologie (Prof. Dr. M. Diener), die im Rahmen anderer Forschungsvorhaben getötet wurden. Die Tötung und Organentnahme waren durch das Regierungspräsidium Gießen genehmigt. Alle 12 Ratten zeigten einen normalen Schluckvorgang und der Ösophagus zeigte bei Entnahme keine Anzeichen einer Dilatation.

Weitere Proben wurden 20 Hunden entnommen, die als Patienten in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I vorgestellt wurden und aufgrund unheilbarer Erkrankungen eingeschläfert werden mussten. Die Besitzer waren mit der Sektion der Hunde einverstanden. Die Hunde wurden in eine Kontrollgruppe und eine Megaösophagusgruppe eingeteilt. Hierfür war ein Untersuchungsplan erforderlich, anhand dessen eine Motilitätsstörung des Ösophagus sicher auszuschließen war bzw. ein idiopathischer Megaösophagus diagnostiziert werden konnte.

5.1.2.1. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste 15 Patienten, die aufgrund verschiedener Krankheitsbilder vorgestellt wurden. Laut Anamnese war bei keinem der Patienten Regurgitieren beobachtet worden, dieses trat auch während des stationären Aufenthaltes nicht auf. Es lag bei allen Patienten mindestens eine laterolaterale Röntgenaufnahme des Thorax vor, die keine Anzeichen für eine ösophageale Dilatation erkennen ließ.

Die Untersuchungsbefunde und die bei den einzelnen Patienten gestellten Diagnosen sind in den Patiententabellen 8.1.1. und 8.1.2. im Anhang 8 zu finden.

5.1.2.2. Megaösophagusgruppe

Die Megaösophagusgruppe umfasste 5 Patienten, bei denen ein idiopathischer Megaösophagus vorlag. Bei allen Patienten wurden nach Anamnese und klinischer Untersuchung Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt sowie eine Basis von Labordaten erstellt, bestehend aus Untersuchungen des roten und weißen Blutbildes, sowie Bestimmung von Serumelektrolyten, Serumcholesterin, -albumin, -globulin und -glukose. Diese Untersuchungen gelten bei der Megaösophagusdiagnostik als primäre Untersuchungen zum Ausschluss einer Grunderkrankung (TWEDT, 1994). Bei zweifelhaften klinischen oder labor diagnostischen Befunden wurden in Einzelfällen Röntgenkontrastaufnahmen, Endoskopie des Ösophagus, ACTH- und/oder TSH-Stimulationstest angeschlossen, welche in der Differentialdiagnostik des idiopathischen Megaösophagus als sekundäre Untersuchungen gelten (TWEDT, 1994). Nach Auswertung dieser Untersuchungen waren bei allen 5 Patienten Grunderkrankungen wie Hypothyreose, Hypoadrenokortizismus, systemischen Lupus erythematosus, Myo- und Neuropathien ausgeschlossen. Bei allen 5 Patienten wurde ferner durch Untersuchung auf Acetylcholinrezeptor-Antikörper eine fokale Myasthenia gravis ausgeschlossen. Bei dem Patienten Nr. 5 wurde mittels Endoskopie und Histologie des Ösophagus eine Ösophagitis diagnostiziert. Die Diagnose Megaösophagus war jedoch bereits 2 Jahre zuvor gestellt worden und damals war mittels Ösophagoskopie eine Ösophagitis ausgeschlossen worden. Daher kann die Entzündung nicht Ursache des Motilitätsstörung gewesen sein, sondern ist als Folgeerkrankung anzusehen.

Die bei den einzelnen Patienten durchgeführten Untersuchungen und die Untersuchungsergebnisse finden sich in den Patiententabellen 8.1.3. und 8.2. im Anhang 8.

5.2. Ergebnisse

Zunächst erfolgt die Besprechung der histologischen Untersuchungen, anschließend soll auf die Kontraktionsmessungen eingegangen werden.

5.2.1. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Das Vorkommen glatter Muskelzellen in verschiedenen Ösophagusabschnitten von Ratte und Hund wird nachfolgend mit den Angaben aus der Literatur verglichen und die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Auswertung der isometrischen Kontraktionsmessungen erörtert.

Histologische Untersuchungen des Ösophagus der Ratte

Laut KAUFMANN et al. (1968) und HEBEL und STROMBERG (1985) sind glatte Muskelzellen im Ösophagus der Ratte nur im abdominalen Teil vorhanden. In der vorliegenden Studie konnten aber bei zwei von drei Ratten bereits in der Lokalisation 2, was dem distalen zervikalen Abschnitt entspricht, glatte Muskelzellen nachgewiesen werden (s. Tab. 2). In der Lokalisation 3, also dem thorakalen Ösophagus, waren bei allen drei Tieren glatte Muskelzellen vorhanden.

Histologische Untersuchungen des Ösophagus des Hundes

Nach gängiger Lehrmeinung besteht der Ösophagus des Hundes ausschließlich aus quergestreifter Muskulatur (SCHUMMER et al., 1987b; MANN und SHORTER, 1964). Einige Autoren haben jedoch im distalen Ösophagus glatte Muskulatur nachgewiesen (PINTIN-QUEZADA et al., 1990; BEREZIN et al., 1994), was in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte (s. Tab. 3).

Bei allen drei untersuchten Hunden fanden sich in der Lokalisation 4 (unmittelbar proximal der Kardia) in beiden der Muskelschichten glatte Muskelzellen. Die Proben enthielten 1 cm proximal der Kardia 5-50 % glatte Muskulatur und im Übergang zur Kardia 50-100%. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von BEREZIN et al. (1994), die den Gehalt an glatter Muskulatur 1 cm proximal der Kardia mit 25% und 0,5 cm proximal der Kardia mit 50% angeben. Bei einem der drei untersuchten Hunde waren bereits in der Lokalisation 3 glatte Muskelzellen vorhanden. Bei dem Hund handelte es sich um einen ausgewachsenen Husky, die Probe wurde am Übergang vom mittleren zum kaudalen Drittel des Ösophagus ca. 12 cm proximal des unteren Ösophagussphinkters entnommen. SPINTIN-QUEZADA et al. (1990) fanden bis zu 7 cm proximal der Kardia glatte Muskulatur – ohne Angabe der Größe des Tieres sind diese Ergebnisse jedoch schwer vergleichbar.

Bei beiden Spezies wurden in der vorliegenden Studie glatte Muskelzellen noch weiter proximal nachgewiesen, als in der Literatur bisher angegeben. Sowohl bei der Ratte als auch beim Hund scheint eine große Variabilität des Anteils glatter Muskelzellen im distalen Ösophagus zu bestehen, was die aufgezeigten Unterschiede zwischen den vorliegenden Untersuchungen erklären kann. Die starke individuelle Schwankung des Anteils an glatter Muskulatur im Ösophagus von Hunden könnte Auswirkungen auf die Entwicklung ösophagealer Erkrankungen haben.

Die Kenntnis des Gehalts an glatter Muskulatur ist für Interpretation der Ergebnisse der isometrischen Kontraktionsmessungen essentiell. Es wurde beim Menschen beschrieben, dass das enterale Nervensystem des Ösophagus in Abschnitten mit quergestreifter Muskulatur kaum Neuropeptide enthält (WATTCHOW et al., 1987). Darüber hinaus ist Stickoxid an der glatten Muskulatur als inhibitorischer Mediator wirksam (SHIKANO et al., 1988), während der Einfluss von Stickoxid auf die quergestreifte Ösophaguskulatur noch nicht ganz geklärt ist.

5.2.2. Ergebnisse der isometrischen Kontraktionsmessungen

Voranzustellen ist, dass die Größe der Kontraktionsreaktionen zwischen den Gruppen nicht verglichen werden kann, da die Dicke der Tunica muscularis zu stark variiert.

5.2.2.1. Protokoll 1

Zur Überprüfung der Motilität und des enteralen Nervensystems kamen elektrische Feldstimulation (EFS), Carbachol und Stickoxid zum Einsatz. Es wurden bei allen Gruppen Proben aus 4 Ösophaguslokalisationen in Längsrichtung untersucht. Bei den Hunden der Kontrollgruppe und der Megaösophagusgruppe zusätzlich Proben aus den Lokalisationen 2 und 4 in Querrichtung.

Elektrische Feldstimulation

Ein großer Teil der Proben von Ratten (58%) und Hunden der Kontrollgruppe (38%) reagierten auf elektrische Feldstimulation spannungsabhängig mit einer tonischen Kontraktion. In der Megaösophagusgruppe hingegen zeigte nur ein einziges Präparat (5%) eine Reaktion auf Stimulation mit 5 V, die jedoch in einer phasischen Kontraktion bestand (s. Abb. 7).

Die Kontraktionsreaktionen auf elektrische Feldstimulation weisen darauf hin, dass die Innervation der längsverlaufenden Ösophagusmuskulatur durch das ENS bei Hund und Ratte vorwiegend exzitatorisch ist.

Die in Querrichtung untersuchten Präparate sprachen auch bei den Hunden der Kontrollgruppe nicht auf elektrische Feldstimulation an. Dies bedeutet nicht unbedingt ein Fehlen enteraler Innervation der Quermuskulatur. Ebenso ist denkbar, dass sich die Effekte exzitatorischer und inhibitorischer Neuronen hier aufheben.

Im Vergleich zwischen Ratten und Hunden der Kontrollgruppe zeigte sich, dass bei der Ratte die Größe der Reaktionen auf elektrische Feldstimulation im Verlauf des Ösophagus gleich bleiben (s. Abb. 5). Bei den Hunden der Kontrollgruppe nahmen die maximalen Reaktionen der in Längsrichtung untersuchten Proben von proximal nach distal tendenziell zu (s. Abb. 6).

Beim Menschen ist bekannt, dass die intrinsische Innervation glatter und quergestreifter Ösophagusmuskulatur unterschiedlich ist (WATTCHOW et al., 1987). Bei Reizung des enteralen Nervensystems mittels elektrischer Feldstimulation (EFS) wären somit Unterschiede zu erwarten gewesen zwischen den Lokalisationen 1 bis 3, wo in der vorliegenden Studie

überwiegend quergestreifte Muskulatur nachgewiesen wurde, und Lokalisation 4, wo glatte Muskulatur vorherrscht.

Bei Ratte und Hund ist die Reaktion auf EFS jedoch nicht von der Art der Ösophagusmuskulatur abhängig. Die unterschiedlich großen Reaktionen verschiedener Ösophagusabschnitte sind demnach am ehesten durch Speziesunterschiede in der Verteilung von Ganglienzellen und Rezeptoren sowie im Gehalt an Neurotransmittern entlang der Speiseröhre zu erklären.

Im Vergleich zwischen Hunden der Kontrollgruppe und Megaösophagusgruppe weist das weitgehende Fehlen einer Reaktion auf elektrische Feldstimulation bei Hunden der Megaösophagusgruppe (s. Tab. 4) auf eine Funktionsstörung des enteralen Nervensystems hin. Eine Funktionsstörung der Muskulatur konnte ausgeschlossen werden, da die Reaktionen auf Carbachol und Stickoxid sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden (s. Kap. 4.2.2.3. und 4.2.3.3.). Es handelt sich demnach auch nicht um einen völligen Funktionsverlust des enteralen Nervensystems. Im der vorliegenden Studie konnte nämlich gezeigt werden, dass die Wirkung von Stickoxid auf die Ösophaguspräparate größtenteils über das ENS vermittelt wird. (s. Kap. 4.3.2. und 5.2.2.2.). Es ist denkbar, dass eine partielle Funktionsstörung exzitatorischer Anteile bzw. ein verschobenes Verhältnis exzitatorischer und inhibitorischer Innervation besteht.

Carbachol

Sowohl bei Ratten (96%), als auch Hunden der Kontrollgruppe (75%) und Megaösophagusgruppe (70%) bewirkte Carbachol bei der Mehrzahl der Präparate eine konzentrationsabhängige Steigerung des Muskeltonus.

Bei den in Querrichtung untersuchten Präparaten von Hunden der Kontrollgruppe und Megaösophagusgruppe gab es in der Lokalisation 2 keine Reaktionen auf Carbachol, während die Reaktionen in der Lokalisation 4 auffallend groß ausfielen (s. Kap. 4.2.2.2., Abb. 10b und Kap. 4.2.2.3.). Letzteres überrascht nicht weiter, da diese Muskulatur zur Funktion des unteren Ösophagussphinkters beiträgt. In der Lokalisation 2 wäre jedoch auch eine Kontraktion der Muskelzellen zu erwarten gewesen. Vielleicht spielt hier das ENS eine größere Rolle, als bisher angenommen. Beim Opossum ist beschrieben, dass die Kontraktion

der Ösophagusmuskulatur im Rahmen der Peristaltik schrittweise vor sich geht. Zunächst erfolgt eine zentral vermittelte Kontraktion der Längsmuskulatur bei gleichzeitiger Relaxation der Quermuskulatur, anschließend erfolgt die Kontraktion der Quermuskulatur, die sowohl zentraler als auch peripherer Kontrolle unterliegt (SUGARBAKER et al.; 1984b). Denkbar ist demnach, das Carbachol parallel inhibitorische Neuronen des ENS aktiviert, die den direkten Effekt an der Muskelfaser aufheben. Möglicherweise wäre zur Kontraktion der Quermuskulatur auch spezifische Deaktivierung inhibitorischer Einflüsse des ENS nötig.

Der Vergleich zwischen Ratte und Hund ergab, dass bei der Ratte die Lokalisation 4, welche überwiegend aus glatter Muskulatur besteht, durch besonders kleine Reaktionen auffiel (s. Abb. 9). Dagegen waren beim Hund bei beiden Gruppen in der Lokalisation 1 tendenziell weniger und kleinere Reaktionen zu beobachten als in weiter distal gelegenen Abschnitten (s. Kap. 4.2.2.2., Abb. 10a und Kap. 4.2.2.3.). Wie bei den Reaktionen auf elektrische Feldstimulation bestand beim Hund kein Zusammenhang zwischen der Größe der Reaktion auf Carbachol und Art der Ösophagusmuskulatur. Die Stärke der Kontraktion muss von anderen intrinsischen Faktoren abhängen, worin ein Speziesunterschied zur Ratte besteht.

Im Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Megaösophagusgruppe ergaben sich beim Hund keine Unterschiede. Dies bedeutet dass bei den Hunden mit Megaösophagus keine Störung der Muskelfunktion bestand. Da diese Untersuchung zeitlich nach der elektrischen Feldstimulation durchgeführt wurde, können auch postmortale Veränderungen der Muskulatur ausgeschlossen werden.

Stickoxid

Stickoxid bewirkte bei Ratten (92%), Hunden der Kontrollgruppe (55%) und Megaösophagusgruppe (75%) bei der Mehrzahl der Proben eine konzentrationsabhängige Verminderung des Muskeltonus. Stickoxid vermittelt demnach bei diesen Spezies, deren Ösophagus überwiegend aus quergestreifter Muskulatur besteht, eine Relaxation.

Bei den in Querrichtung untersuchten Proben der Hunde sprach in Lokalisation 2 nur ein Präparat der Kontrollgruppe und kein Präparat der Megaösophagusgruppe auf Stickoxid an, die Reaktionen der Lokalisation 4 waren dagegen bei beiden Gruppen auffallend groß (s. Kap. 4.2.3.2, Abb. 14b und Kap. 4.2.3.3.). Letzteres ist wiederum durch die Sphinkterfunktion

dieser Muskulatur zu erklären. Das Fehlen einer Relaxationsreaktion in vitro bedeutet nicht zwangsläufig, dass in Lokalisation 2 keine inhibitorische Innervation vorhanden ist. Es ist möglich, dass diese nur in vivo im Zusammenspiel mit zentralem Input eine Rolle spielt.

Beim Opossum, das einen überwiegend glattmuskulären Ösophagus besitzt, ist die Längsmuskulatur überwiegend exzitatorisch, die Quermuskulatur exzitatorisch und inhibitorisch innerviert (SUGARBAKER et al.; 1984a). Bei Ratte und Hund ist nach obigen Resultaten die Längsmuskulatur auch inhibitorisch innerviert. Bei der Ratte wurde die Funktion der Quermuskulatur nicht überprüft, beim Hund war in vitro außerhalb des unteren Ösophagussphinkters kaum inhibitorische Innervation nachweisbar. Es könnte sich hier um einen generellen Unterschied zwischen Spezies mit überwiegend glatter bzw. quergestreifter Ösophaguskulatur handeln, was durch Untersuchungen an weiteren Tierarten zu klären wäre.

Der Vergleich zwischen Ratte und Hund fällt ähnlich aus wie bei Carbachol. Bei der Ratte waren auch hier die Reaktionen der Lokalisation 4 auffallend klein (s. Abb. 13), was wie zuvor mit der Art der Ösophaguskulatur erklärt werden könnte. Beim Hund traten dagegen auch hier bei beiden Gruppen in der Lokalisation 1 tendenziell weniger und kleinere Reaktionen auf als im weiteren Verlauf des Ösophagus (s. Kap. 4.2.3.2., Abb 14a und Kap. 4.2.3.3.), es besteht kein Zusammenhang zwischen der Stärke der Relaxation und Art der Ösophaguskulatur. Auch die Größe der Reaktion auf Stickoxid muss von anderen intrinsischen Faktoren abhängen, worin ein Speziesunterschied zur Ratte besteht.

Im Vergleich zwischen Hunden der Kontrollgruppe und Megaösophagusgruppe zeigten sich keine Unterschiede in der Reaktion auf Stickoxid. Da sich später zeigte, dass die Stickoxidwirkung beim Hund überwiegend über das ENS vermittelt wird (s. Kap. 4.3.2. und 5.2.2.2.), kann ein vollständiger Funktionsausfall des ENS beim idiopathischen Megaösophagus ausgeschlossen werden. Der Einsatz von Stickoxid erfolgte nach der elektrischen Feldstimulation (EFS). Somit können fehlende Reaktionen auf EFS nicht auf postmortalen Veränderungen des ENS beruhen.

5.2.2.2. Protokoll 2

Die Bedeutung und Wirkungsweise von Stickoxid wurde durch Zugabe des Stickoxidsynthasehemmers L-NNA und Einsatz von Stickoxid nach Blockade des ENS mittels Tetrodotoxin weiter untersucht. Es wurden bei beiden Gruppen Proben aus 4 Ösophaguslokalisationen in Längsrichtung untersucht.

Bedeutung von Stickoxid – L-NNA

Während bei der Ratte keine Reaktionen des Muskeltonus auf L-NNA zu beobachten waren, reagierten beim Hund zwei von 10 Präparaten mit einer Steigerung des Muskeltonus. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht relevant, zur Abklärung wären größere Untersuchungszahlen erforderlich.

Die Reaktion auf L-NNA zeigt eine mögliche Rolle von Stickoxid in der Regulation des Ruhetonus der Ösophagmuskulatur auf. Der Einfluss endogenen Stickoxids war nur bei Präparaten aus den Lokalisationen 3 und 4 zu beobachten, wo auch glatte Muskelzellen vorkommen. Es ist also möglich, dass endogenes Stickoxid nur bei glatter Ösophagmuskulatur einen Einfluss auf den Ruhetonus hat.

Wirkungsweise von Stickoxid – Stickoxid nach Tetrodotoxin

Auch nach Blockierung des enteralen Nervensystems reagierte ein Teil der Präparate von Ratten (12,5 %) und Hunden (35 %) auf Stickoxid mit einer Relaxation. Es muss also ein Angriffspunkt an der Ösophagmuskulatur bestehen.

Ohne Vorbehandlung mit Tetrodotoxin hatte ein größerer Anteil der Proben von Ratte (92 %) bzw. Hund (55 %) auf Stickoxid angesprochen (s. Kapitel 4.2.3.1.). Die maximale Reaktion der Muskulatur auf Stickoxid nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin erschien geringer als zuvor (s. Tab. 5 und 6), auch wenn dieser Unterschied nur in der Lokalisation 3 der Ratte statistisch signifikant war. Es ist also anzunehmen, dass der Effekt von Stickoxid auf die Ösophagmuskulatur von Hund und Ratte in vitro überwiegend über das enterale Nervensystem vermittelt wird.

Die Proben, die eine Reaktion zeigten, stammten aus den Lokalisationen 3 und 4, in denen in der vorliegenden Studie auch glatte Muskelzellen nachgewiesen wurden. Es lässt sich also *in vitro* kein direkter Effekt von Stickoxid auf den Tonus der quergestreiften Ösophagusmuskulatur nachweisen. Die Funktion der nitrergen Nervenendigungen am Sarkolemn quergestreifter Ösophagusmuskulatur (WÖRL et al., 1997) dürfte *in vivo* in der Modulation extrinsischen Inputs bestehen, wie es für die Skelettmuskulatur bereits beschrieben ist (KOBZIK et al., 1994; RIBERA, 1998).

5.3. Unterschiede der Ösophagusmotilität von Hund und Ratte

Ratte und Hund unterscheiden sich nicht in Art und Anzahl der Reaktionen auf elektrische Feldstimulation, Carbachol oder Stickoxid.

Speziesunterschiede zeigten sich in der intrinsischen Regulation der Motilität verschiedener Ösophagusabschnitte. Bei der Ratte erschienen die Reaktionen auf elektrische Feldstimulation im Verlauf der Speiseröhre gleich groß, die Reaktionen auf Carbachol bzw. Stickoxid waren im distalen Ösophagus eher kleiner (s. Abb. 5, 9 und 13). Beim Hund zeigten sich dagegen durchweg eine Tendenz zu größeren Reaktionen im distalen Ösophagus (s. Abb. 6, 10a und 14 a). Eine mögliche Erklärung für die Speziesunterschiede in der Motilität der einzelnen Ösophagusabschnitte ist eine speziesspezifische Verteilung von Ganglienzellen, Rezeptoren oder Neurotransmittern.

Beim Hund enthält das proximale Drittel des Ösophagus nur sehr wenige Ganglienzellen (MANN und SHORTER, 1964). Damit würde die intrinsische Regulation der Ösophagusmotilität beim Hund von proximal nach distal an Bedeutung gewinnen. Dies steht im Einklang mit Beobachtungen anderer Untersucher, nach denen im thorakalen Ösophagus die Peristaltik nicht so stark von afferentem Feedback abhängig ist, die peristaltische Welle seltener erlischt und sekundäre Peristaltik leichter auszulösen ist als im zervikalen Ösophagus (HWANG, 1954; LONGHI und JORDAN, 1971; JANSSENS et al., 1973 und 1974).

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich vermuten, dass bei der Ratte ein umgekehrtes Verhältnis vorliegt, wie es beispielsweise auch beim Opossum und Schwein beschrieben wurde (CHRISTENSEN und ROBISON, 1982; WU et al., 2003). Bei diesen Spezies nimmt die Dichte an Nervenzellen und Ganglien des enteralen Nervensystems bzw. cholinergischer Nervenendigungen von proximal nach distal ab.

Bislang wurden Speziesunterschiede in der Motilität verschiedener Ösophagusabschnitte allein den zentralen Regelmechanismen zugeschrieben (HWANG, 1954; LONGHI und JORDAN, 1971; JANSSENS et al., 1973, 1974 und 1976).

Ein weiterer Unterschied zwischen Ratte und Hund zeigte sich bei der Untersuchung der Bedeutung von Stickoxid. Beim Hund konnte in der vorliegenden Studie im Gegensatz zur Ratte ein Einfluss von endogenem Stickoxid auf den Ruhetonus des Ösophagus nachgewiesen werden. Andere Untersucher haben Kontraktionsreaktionen des Ösophagus der Ratte auf Vagusreizung überprüft und hier ebenfalls keinen Einfluss endogener Stickoxidproduktion feststellen können (STORR et al., 2001).

Trotzdem ist davon auszugehen, dass die nitrerge Innervation auch bei dieser Tierart die Ösophagusmotilität moduliert. Untersuchungen an der quergestreiften Urethralmuskulatur des Schafes haben gezeigt, dass die Einflüsse der endogenen Stickoxidproduktion infolge der Übermacht der exzitatorischen Elemente teilweise erst nachweisbar werden, wenn die neuromuskuläre Übertragung partiell blockiert wird (GARCÍA-PASQUAL, 2005).

5.4. Erkenntnisse zum idiopathischen Megaösophagus des Hundes

In der vorliegenden Studie wurden erstmals Hinweise auf eine Funktionsstörung des enteralen Nervensystems (ENS) beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes erbracht.

Vollschichtproben aus dem Ösophagus betroffener Tiere zeigten mit einer Ausnahme keine Reaktionen auf Reizung des ENS mittels elektrischer Feldstimulation. Nur bei einem Präparat wurde eine phasische Kontraktion ausgelöst. Dagegen reagierte ein großer Teil der Proben von Hunden der Kontrollgruppe mit einer tonischen Kontraktion (s. Tab. 4).

Diese Funktionsstörung könnte zum Defekt der ösophagealen Afferenzen beitragen, der von vielen Autoren als Ursache des idiopathischen Megaösophagus des Hundes vermutet wird (TAN und DIAMANT, 1987; WASHABAU, 1992; HOLLAND et al., 1994), denn die Ganglien des Plexus myentericus werden als Teil der ösophagealen Afferenzen angesehen (NONIDEZ, 1946).

Es besteht allerdings kein vollständiger Funktionsausfall des ENS, denn die Vermittlung der NO-induzierten Relaxation ist nicht betroffen. Die Störung ist am ehesten als Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Anteilen zu beschreiben.

Eine vermehrte Aktivität der inhibitorischen Elemente des ENS würde eine erhöhte Produktion von enteralem Stickoxid bedingen, welche Ursache von Motilitätsstörungen sein kann. Es ist bekannt, dass Inhibitoren der Stickoxid-Synthetase bei Katzen mit Ösophagitis Motilitätsstörungen vermindern (LIU, 2003). Darüber hinaus kann enterales Stickoxid die Kontraktionsreaktion quergestreifter Ösophaguskulatur auf Vagusreizung hemmen (IZUMI et al., 2003).

Stickoxid hat beim Hund Einfluss auf den Ruhetonus des Ösophagus, wie in der vorliegenden Studie gezeigt wurde. Daher könnte eine erhöhte endogene Stickoxidproduktion für die erhöhte Dehnbarkeit des Ösophagus verantwortlich sein, die laut HOLLAND et al. (1993) Ursache der afferenten Dysfunktion beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes ist.

Bei näherer Betrachtung stellt sich die Frage, warum ein einzelnes Präparat der Megaösophagusgruppe auf Reizung des ENS eine Reaktion zeigte. Es stammte von einem Hund mit angeborenem idiopathischen Megaösophagus, welcher 14 Tage nach Stellung der Diagnose euthanasiert wurde. Bei einem weiteren Tier der Gruppe bestand ebenfalls ein angeborener idiopathischer Megaösophagus, daher ist ein Unterschied zwischen angeborenem und erworbenem idiopathischem Megaösophagus nicht wahrscheinlich. Bei den übrigen Hunden hatte die Symptomatik mehrere Monate bis Jahre andauert. Die Erkrankungsdauer könnte demnach eine Rolle spielen.

Die naheliegende These von HOFFER et al. (1967), dass das ENS durch die anhaltende Dilatation sekundär geschädigt wird, scheint sich jedoch nicht zu bestätigen, da die ENS-vermittelte Relaxation auf Stickoxid nicht beeinträchtigt ist.

Eine weitere Beobachtung aus der Literatur bleibt ohne Erklärung. GRAY (1974) hatte bei gesunden Hunden als Reaktion auf Vagusreizung, tonische Kontraktionen des gesamten Ösophagus beobachtet. Bei Hunden mit Megaösophagus traten in der damaligen Studie lediglich isolierte Kontraktionen quer verlaufender Muskelemente auf. In der vorliegenden Studie waren jedoch bei beiden Gruppen im Bereich des Corpus des Ösophagus keine Kontraktionsreaktionen der in Querrichtung untersuchten Präparate nachzuweisen.

5.5. Schlussbetrachtung

Die Messung isometrischer Kontraktionen von Vollschichtpräparaten des Ösophagus hat es ermöglicht, Erkenntnisse über die Bedeutung des enteralen Nervensystems für die Regulation der Motilität bei Hund und Ratte zu gewinnen, Speziesunterschiede in der Ösophagusmotilität zu ermitteln und einen Vergleich der Ösophagusfunktion von gesunden Hunden und Hunden mit Megaösophagus anzustellen.

Aufgrund des fehlenden extrinsischen Einflusses in der Versuchsanordnung der vorliegenden Studie muss betont werden, dass die Ergebnisse nicht die Zustände *in vivo* widerspiegeln.

Einschränkend für die Aussagekraft des Verfahrens war die unterschiedliche Dicke der Muskulatur in den drei Untersuchungsgruppen. Es war dadurch lediglich einen qualitativer, kein quantitativer Vergleich der Reaktionen möglich.

Ein weiterer limitierender Faktor waren die Untersuchungszahlen, die durch das Patientenaufkommen begrenzt waren. Bei dem Vergleich zwischen den Ösophaguslokalisationen des Hundes waren Tendenzen erkennbar, die nur durch größere Untersuchungszahlen statistisch zu belegen wären.

Beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes scheint eine Funktionsstörung des enteralen Nervensystems (ENS) zu bestehen. Diese lässt sich am besten mit einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Anteilen beschreiben.

Ein Übermaß inhibitorischer Elemente des ENS könnte auf zwei Arten zur Pathogenese des idiopathischen Megaösophagus des Hundes beitragen. Zum einen könnte vermehrte

inhibitorische Aktivität die erhöhte Dehnbarkeit des Ösophagus bei dieser Erkrankung bedingen. Es wäre zu untersuchen, welche Rolle das enterale Nervensystem in vivo für den Tonus des Ösophagus hat. Zum anderen könnte die vagusvermittelte Kontraktion der Speiseröhre durch abnorme Aktivität inhibitorischer Neurone des ENS behindert werden. Um dies zu klären, müsste die Rolle der inhibitorischen Elemente während des Schluckaktes näher betrachtet werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY

Zur Überprüfung von Motilität und enteralem Nervensystem (ENS) des Ösophagus wurden Vollschichtpräparate der Speiseröhre von 12 Ratten, 15 Hunden einer Kontrollgruppe und 5 Hunden mit idiopathischem Megaösophagus isometrischen Kontraktionsmessungen unterzogen. Im Rahmen einer orientierenden Studie kamen an 64 Vollschichtpräparaten aus unterschiedlichen Ösophagusabschnitten (Lokalisation 1-4) elektrische Feldstimulation (EFS), das Acetylcholinanalogon Carbachol und der Stickstoffdonor Natriumnitroprussid zum Einsatz. In einer weiteren Studie zur Wirkungsweise von Stickoxid wurde an 44 Präparaten aus 4 Ösophaguslokalisationen der Effekt einer Hemmung der endogenen Stickoxidsynthese mittels L-Nitroarginin und die Wirkung von Natriumnitroprussid nach Vorbehandlung der Proben mit Tetrodotoxin überprüft.

Zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse erfolgte bei 3 Ratten, 2 Hunden der Kontrollgruppe und einem Hund der Megaösophagusgruppe eine histologische Untersuchung von Vollschichtpräparaten aus verschiedenen Ösophaguslokalisationen. Dabei zeigte sich, dass bei Ratten und Hunden bereits im thorakalen Ösophagus glatte Muskelzellen vorkommen. Ratten zeigten in der Lokalisation 2 einen Anteil glatter Muskulatur von 2%, in der Lokalisation 3 von 23% und in der Lokalisation 4 von 88%. Hunde hatten in der Lokalisation 3 einen Anteil glatter Muskelzellen von 1 % und in der Lokalisation 4 von 50 %. Nach Literaturangaben wurde glatte Muskulatur bei der Ratte nur im abdominalen Ösophagus, beim Hund bis zu 12 cm proximal des unteren Ösophagusphinkters gefunden. Es besteht jedoch eine hohe individuelle Varianz im Anteil an glatten Muskelzellen.

Isometrische Kontraktionsmessungen der Ösophaguspräparate zeigten, dass EFS bei beiden Spezies tonische Kontraktionen der längsverlaufenden Muskulatur auslöst. Allerdings war dies bei den nur beim Hund untersuchten querverlaufenden Proben nicht der Fall. Dies deutet auf eine überwiegend exzitatorische Innervation der Längsmuskulatur durch das ENS hin, wohingegen die Quermuskulatur entweder gar keine oder gleichermaßen exzitatorische und inhibitorische Innervation erfährt. Carbachol bewirkte eine konzentrationsabhängige tonische Kontraktion, Stickoxid eine konzentrationsabhängige tonische Relaxation, wobei der Effekt von Stickoxid auf die quergestreifte Muskulatur anscheinend ausschließlich über das ENS vermittelt wird.

Die Motilität verschiedener Ösophagusabschnitte von Ratte und Hund unterschied sich trotz vergleichbarem histologischen Aufbau der Tunica muscularis. Bei der Ratte blieben die Reaktionen (ΔF) auf EFS von proximal nach distal gleich (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,03 g, Lokalisation 4 = 0,05 g), die Reaktionen auf Carbachol nahmen tendenziell ab (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 1,09 g, Lokalisation 4 = 0,14 g), ebenso die Reaktionen auf Stickoxid (Mittelwert von ΔF auf Stickoxid in Lokalisation 1 = 0,32 g, Lokalisation 4 = 0,04 g). Beim Hund hingegen bestand die Tendenz zu kleineren Reaktionen der proximalen Abschnitte sowohl bei EFS (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,05 g, Lokalisation 4 = 0,24 g), als auch Carbachol (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0,13 g, Lokalisation 4 = 0,77 g) und Stickoxid (Mittelwert von ΔF in Lokalisation 1 = 0 g, Lokalisation 4 = 0,32 g). Diese Speziesunterschiede müssen in den intrinsischen Regelkreisen begründet sein. Beim Hund hatte endogenes Stickoxid im Gegensatz zur Ratte in Einzelfällen Einfluss auf den Ruhetonus des Ösophagus.

Beim idiopathischen Megaösophagus des Hundes war die Kontraktionsfähigkeit der Muskulatur nicht beeinträchtigt. Die Reizung mittels elektrischer Feldstimulation ergab jedoch Hinweise auf eine Funktionsstörung des enteralen Nervensystems. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe waren bei den erkrankten Hunden keine tonischen Kontraktionsreaktionen zu beobachten. Die Vermittlung der Stickoxid-induzierten Relaxation durch das ENS ist jedoch nicht gestört. Es scheint demnach ein Ungleichgewicht von inhibitorischen und exzitatorischen Anteilen zu bestehen. Da Stickoxid beim Hund Einfluss auf den Ruhetonus des Ösophagus hat, könnte eine Überaktivität der inhibitorischen Elemente die vermehrte Dehnbarkeit der Speiseröhre beim idiopathischen Megaösophagus bedingen. Denkbar wäre ferner, dass abnorme Aktivität inhibitorischer Neurone die vagusvermittelte Kontraktion behindert. Diese Annahmen müssten in Folgestudien untersucht werden.

SUMMARY

The isometric contractions of full-thickness preparations of the esophagus of 12 rats, 15 dogs of a control group, and 5 dogs with megaesophagus were recorded in order to study esophageal motility and the enteric nervous system (ENS). For survey electrical field stimulation (EFS), acetylcholine-analogue carbachol and nitrogen-donor sodium-nitroprusside were applied to 64 preparations from 4 esophageal segments (localisations 1-4). To further

study the mechanism of action of nitric oxide, 44 preparations from 4 esophageal localisations were examined by blocking the synthesis of endogenous nitric oxide using L-nitroarginine and by applying sodium nitroprusside after blocking the enteric nervous system with tetrodotoxin.

The histological examination of different esophageal localisations were carried out on full-thickness preparations from three rats, two dogs of the control group and one dog with megaesophagus. Smooth muscle cells were found as far proximal as the thoracic esophagus in both species. In the rat smooth muscle cells comprised 1% of localisation 3, and 50% of localisation 4; in the dog smooth muscle cells comprised 2% of localisation 2, 33% of localisation 3, and 88% of localisation 4. The literature indicates that smooth muscle cells have been found only in the abdominal part of the esophagus of the rat, and as far as 12 cm proximal to the lower esophageal sphincter in the dog. The number of smooth muscle cells varied greatly between individuals.

The measurement of isometric contractions showed that EFS provokes tonic contractions in longitudinal esophageal muscle in both species; transverse sections examined only in the dog failed to respond, indicating that excitatory innervation predominates in longitudinal muscle, whereas in transverse muscle there is no enteric innervation or equality of excitatory and inhibitory elements exists. Carbachol yielded concentration-dependent tonic contraction and nitric oxide concentration-dependent tonic relaxation. The effect of nitric oxide on striated esophageal muscle appears to be mediated by the ENS.

The motility of different esophageal localisations of the rat and dog differed despite the similar structure of the tunica muscularis. In the rat, reactions (ΔF) to EFS remained the same along the esophagus (mean $\Delta F = 0.03$ g in localisation 1; 0.05 g in localisation 4). Reactions to carbachol appeared to decrease from proximal to distal localisations (mean $\Delta F = 1.09$ g in localisation 1; 0.14 g in localisation 4), as did the reactions to nitric oxide (mean $\Delta F = 0.32$ g in localisation 1; 0.04 g in localisation 4). In the dog reactions to EFS (mean $\Delta F = 0.05$ g in localisation 1; 0.24 g in localisation 4) as well as to carbachol (mean $\Delta F = 0.13$ g in localisation 1; 0.77 g in localisation 4) and to nitric oxide (mean $\Delta F = 0$ g in localisation 1; 0.32 g in localisation 4) appeared to be smaller in the proximal localisations. These differences between species stem from the intrinsic regulation of esophageal motility. In the dog, endogenous nitric oxide influenced the baseline tone of esophageal preparations.

The contractile function of the esophageal muscle was unimpaired in dogs with idiopathic megaesophagus. The electrical stimulation of intrinsic nerves revealed a functional disorder of the esophageal enteric nervous system in these animals. Unlike in the control group, electrical field stimulation failed to provoke tonic contractions. Consequently, inhibitory and excitatory influences appear to be imbalanced. Because endogenous nitric oxide influences the esophageal tone of the dog, the abnormal activity of intrinsic inhibitory elements could result in increased esophageal compliance which is known to be part of the pathogenesis of canine idiopathic megaesophagus. Furthermore, the abnormal activity of inhibitory neurons could interfere with vagal excitatory impulses. Investigating such theories, however, would require follow-up studies.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ALLESCHER, H. D.; BEREZIN, I.; JURY, J. (1988): Characteristics of canine lower esophageal sphincter: a new electrophysiological tool.

American Journal of Physiology 255: G 441-G 453

ANDREW, B. L. (1956): The nervous control of the cervical oesophagus of the rat during swallowing.

Journal of Physiology (London) 134: 729-740

ASAAD, K., ABD-EL RAHMAN, S.; NAWAR, N. N. Y. ; MIKHAIL, Y. (1983): Intrinsic innervation of the oesophagus in dogs with special reference to the presence of muscle spindles.

Acta Anatomica 115: 91-96

BARONTI, A. C. (1950): Congenital Esophageal Dilatation in a Cocker Puppy.

The North American Veterinarian 31: 666-667

BEREZIN, I.; DANIEL, E. E.; HUIZINGA, J. D. (1994): Ultrastructure of interstitial cells of Cajal in the canine distal esophagus.

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 72: 1049-1059

BLANK, E. L.; GREENWOOD, B.; DODDS, W. J. (1989): Cholinergic control of smooth muscle peristalsis in the cat esophagus.

American Journal of Physiology 257: G 517-G 523

BOUDRIEAU, R. J.; ROGERS, W. A. (1985): Megaesophagus in the dog: A review of 50 cases.

Journal of the American Animal Hospital Association 21: 33-40

BUSCH, C.H. (1980): Zur Struktur der Speiseröhre des Hundes.

Acta Anatomica 107: 339-360

CARVETH, S.W., SCHLEGEL, J. F.; CODE, C. F.; ELLIS, F. H. (1962): Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy, and myomectomy in dogs.
Surgery, Gynecology, Obstetrics 114: 31-42

CASSELLA, R. R.; BROWN, A. L. (1964): Achalasia of the esophagus: Pathologic and etiologic considerations.
American Surgery 160: 474-487

CATTERALL, W.A. (1980): Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes.
Annual Review of Pharmacology and Toxicology 20: 15-43

CHAKDER, S.; RATTAN, S. (1993): Release of nitric oxide by activation of nonadrenergic noncholinergic neurons of internal anal sphincter.
American Journal of Physiology 264: G 7-G 12

CHANDRA, N.C.; MCLEOD, C. G. JR.; HESS, J. L. (1989): Nifedipine: A temporizing therapeutic option for the treatment of megaesophagus in adult dogs.
Journal of the American Animal Hospital Association 25: 175

CHERNIAK, N. S., HAXHIU, M. A.; MIRTA, J.; STROHL, K.; VAN LUNTEREN, E. (1984): Responses of upper airway, intercostal and diaphragm muscle activity to stimulation of oesophageal afferents in dogs.
Journal of Physiology (London) 349: 15-25

CHRISTENSEN, J.; LUND, G. F. (1969): Esophageal response to distension and electrical stimulation.
Journal of Clinical Investigation 48: 408-419

CHRISTENSEN, J. (1970): Patterns and origins of some esophageal responses to stretch and electrical stimulation. Gastroenterology 59: 909-916

CHRISTENSEN, J. (1975): Pharmacology of the esophageal motor function
Annual Review of Pharmacology 15: 243-257

CHRISTENSEN, J. ; ROBISON; B. A. (1982): Anatomy of the myenteric plexus of the opossum
esophagus.
Gastroenterology 83: 1033-1042

CHRISTENSEN, J. (1984): Origin of sensation in the esophagus.
American Journal of Physiology 246: G 221-G 225

CLERC, N. (1983): Histological characteristics of the lower esophageal sphincter in the cat
Acta anatomica 117: 201-208

CLERC, N.; MEL, N. (1983): Thoracic esophageal mechanoreceptors connected with fibers
following sympathetic pathways. Brain Research Bulletin 10: 1-7

CLIFFORD, D. H.; WILSON, C. F.; WADDEL, E. D.; THOMPSON, H. G. (1967):
Esophagomyotomy (Heller's) for relief of esophageal achalasia in three dogs
Journal of the American Veterinary Medical Association 151: 1190-1201

CLIFFORD, D. H.; GYORKEY, F. (1967): Myenteric ganglial cells in dogs with and without
achalasia of the esophagus
Journal of the American Veterinary Medical Association 150: 205-210

CLIFFORD, D. H.; PIRSCH, J. G. (1971): Myenteric ganglial cells in dogs with and without
hereditary achalasia of the esophagus.
American Journal of Veterinary Research 32: 615-619

CLIFFORD, D. H.; ROSS, J. N. JR.; WADDEL, E. D.; WILSON, C. F. (1971): Effect of
Persistent Aortic Arth on the Ganglial Cells of the Canine Esophagus.
Journal of the American Veterinary Medical Association 158: 1401-1410

CLIFFORD, D.H.; PIRSCH, J.G.; MAULDIN, M.L. (1973): Comparison of motor nuclei of the vagus nerve in dogs with and without esophageal achalasia.

Proceedings of the Society of Experimental Biology 142: 878-882

CREAMER, B. (1957): Motor responses of the esophagus to distension.

Journal of Applied Physiology 10: 498-504

CRIST, J., GIDDA, J. S.; GOYAL, R. K. (1984a): Characteristics of "on" and "off" contractions in esophageal circular muscle in vitro.

American Journal of Physiology 246: G 137-G 144

CRIST, J.; GIDDA, J. S.; GOYAL, R. K. (1984b): Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 81: 3595-3599

DANIEL, E. E.; JURY, J.; SALAPATEK, A. M.; BOWES, T.; LAM, A.; THOMAS, S.; RAMNARAIN, M.; NGUYEN, V.; MISTRY, V. (2000): Nitric oxide from enteric nerves acts by a different mechanism from myogenic nitric oxide in canine lower esophageal sphincter.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 294: 270-279

DE GIORGIO, R.; DI SIMONE, M. P.; STANGHELLINI, V.; BARBARA, G. TONINI, M.; SALVIOLI, B.; MATTIOLI, S.; CORINALDESI, R. (1999): Esophageal and Gastric Nitric Oxide Synthesizing Innervation in Primary Achalasia.

American Journal of Gastroenterology 94: 2357-2362

DE MAN, J. G.; PELCKMANS, P. A.; BOECKXSTAENS, G. E.; BULT, H.; OOSTERBOSCH, L.; HERMAN, A. G.; VAN MAERCKE, Y. M. (1991): The role of nitric oxide in inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission in the canine lower esophageal sphincter.

British Journal of Pharmacology 103: 1092-1096

DEETJEN, P.; SPECKMANN E.-J. (2003): Die motorische Einheit.

In: P. Deetjen (Hrsg.): Physiologie. Urban & Fischer München, S. 180

DIAMANT, N. E.; SZCZEPANSKI, M.; MUI, H. (1973): Manometric characteristics of idiopathic megaesophagus in the dog: an unsuitable animal model for achalasia in man. *Gastroenterology* 65: 215

DIAMANT, N. E.; SZCZEPANSKI, M.; MUI, H. (1974): Idiopathic megaesophagus in the dog: Reasons for spontaneous improvement and a possible method of medical therapy. *Canadian Veterinary Journal* 15: 66-71

DIAMANT, N. E.; EL-SHARKAWY, T. Y. (1977): Neural control of esophageal peristalsis. A conceptual analysis. *Gastroenterology* 72: 546-556

DIENER, M.; GABATO, D. (1994): Thromboxane-like actions of prostaglandin D₂ on the contractility of the rat colon in vitro. *Acta Physiologica Scandinavica* 150: 95-101

DONG, H.; LOOMIS, C. W.; BIEGER, D. (2001): Vagal afferent input determines the volume dependence of rat esophageal motility patterns. *American Journal of Physiology* 281: G44-G53

DWYER, M.A.; BREDET, D.S. (1991): Nitric oxide synthase: Irreversible inhibition by L-NG-Nitroarginine in brain image and image. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 176: 1136-1141

EARLAM, R. J.; ZOLLMAN, P. E.; ELLIS, F. H. (1967): Congenital oesophageal achalasia in the dog. *Thorax* 22: 466-472

EDMUNDOWICZ, S. A.; CLOUSE, R. E. (1991): Shortening of the esophagus in response to swallowing. *American Journal of Physiology* 260: G512-G516

FLESHLER, B.; HENDRIX, T. R.; KRAMER, P.; INGELFINGER, F. J. (1959): The characteristics and similarity of primary and secondary peristalsis in the esophagus. *Journal of Clinical Investigation* 38: 110-116

FOX-THREKHELD, J. E., Z. WOSKOWSKA, AND E. E. DANIEL (1997): Sites of nitric oxide (NO) actions in control of circular muscle motility of the perfused isolated canine ileum. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 75: 1340-1349

FRANTZIDES, C.T., R.E. CONDON, AND B.T. DOUMAS, B. T. (1990): Effects of enteric neural defunctioning on small bowel motility. *American Journal of Physiology* 259: G 226-G 232

FURNESS, J.B.; BORNSTEIN, J. C.; MURPHY, R.; POMPOLO, S. (1992): Roles of peptides in transmission in the enteric nervous system. *Trends in Neuroscience* 15: 66-71

GARCIA-PASQUAL, A.; COSTA, G.; LABADIA, A.; JIMENEZ, E.; TRIGUERO, D.; RODRIGUEZ-VEIGA, E.; GONZALEZ-SORIANO, J. (2005): Partial nicotinic receptor blockade unmasks a modulatory role of nitric oxide on urethral striated neuromuscular transmission. *Nitric Oxide* 13(2): 98-110

GRAY, G.W. (1974): Acute experiments on neuroeffectorfunction in canine esophageal achalasia. *American Journal of Veterinary Research* 35: 1075-1081

GRIDER, J. R.; JIN, J. G. (1993a): VIP-induced nitric oxide (NO) production and relaxation in isolated muscle cells of the gut in human and in other mammalian species (Abstract). *Gastroenterology* 104: A515

GRIDER, J. R.; JIN, J. G. (1993b): VIP release and L-citrullin production from isolated ganglia of the myenteric plexus: Evidence for regulation of VIP release by nitric oxide.
Neuroscience 54: 521-526

GRIDER, J. R. (1998): Regulation of excitatory neural input to longitudinal intestinal muscle by myenteric interneurons
American Journal of Physiology 275 (5 Part 1): G 973 - G 978

GUFFY, M. M.; ETTINGER, S. J. (1975): Esophageal disorders.
In: S. J. ETTINGER (Hrsg.): Veterinary Internal Medicine, Saunders Philadelphia

GUILFORD, W. G. (1990a): Megaesophagus in the dog and cat.
Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals) 5: 37-45

GUILFORD, W. G. (1990b): The enteric nervous system: Function, dysfunction and pharmacological manipulation.
Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals) 5: 46-56

HABU, S.; MATSUSHIMA, Y.; ISHIKAWA, H.; SHA, S.; OKAMOTO, E. (2000): Diurnal motor activities of the esophagus in conscious dogs.
Digestive Diseases and Sciences 45: 1267-1273

HALL, J. A.; EL-SHARKAWY, T. Y.; DIAMANT, N. E. (1986): Vagal control of canine postprandial upper gastrointestinal motility.
American Journal of Physiology 250: G 501 - G 510

HARVEY, C.E.; O'BRIEN, J. A. (1974): Megaesophagus in the dog: A clinical survey of 79 cases.
Journal of the American Veterinary Medical Association 165: 443-446

HATA, F.; ISHII, T.; KANADA, A.; YAMAMO, N.; KATAOKA, T.; TAKEUCHI, T.; YAGASAKI, O. (1990): Essential role of nitric oxide in descending inhibition in the rat proximal colon.

Biochemical and Biophysical Research Communications 172: 1400-1406

HEBEL, R.; STROMBERG, M. W. (1985): Esophagus.

In: R. HEBEL AND M. W. STROMBECK (Hrsg.): Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat, BioMed Verlag Wörthsee, S. 49

HENDRICKS, J.; MAGGIO-PRICE, C. L.; DOUGHERTY, J. F. (1984): Transient esophageal dysfunction mimicking megaesophagus in three dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association 185: 90

HOFFER, R. E.; VALDES-DAPENA, A.; BAUE, A. E. (1966): Dogs achalasia and the lower esophageal sphincter.

Surgical Forum 17: 334-336

HOFFER, R. E.; VALDES-DAPENA, A.; BAUE, A. E. (1967): A comparative study of naturally occurring canine achalasia.

Surgical Forum 95: 83-88

HOLLAND, C. T.; SATCHELL, P. M.; FARROW, R. H. (1993): Oesophageal compliance in naturally occurring canine megaesophagus.

Australian Veterinary Journal 70: 414-420

HOLLAND, C. T.; SATCHELL, P. M.; FARROW, R. H. (1994): Vagal afferent dysfunction in naturally occurring canine esophageal motility disorder.

Digestive Diseases and Sciences 39: 2090-2098

HOLLAND, C. T., SATCHELL, P. M.; FARROW, R. H. (1996): Vagal esophagomotor nerve function and esophageal motor performance in dogs with congenital idiopathic megaesophagus.

American Journal of Veterinary Research 57: 906-913

HOLLAND, C. T., SATCHELL, P. M.; FARROW, R. H. (2002): Selective vagal afferent dysfunction in dogs with congenital idiopathic megaesophagus.

Auton Neuroscience 99: 18-23

HUDSON, L. C.; CUMMINGS, J. F. (1985): The origins of innervation of the esophagus of the dog.

Brain Research 326: 125-136

HUIZINGA, J. D.; WALTON, P. D. (1989): Pacemaker activity in the proximal lower oesophageal sphincter of the dog.

Journal of Physiology (London) 408: 19-30

HWANG, K. (1954): Mechanism of transportation of the content of the esophagus.

Journal of Applied Physiology 6: 781-796

INGELFINGER, F. J. (1958): Esophageal motility.

Physiological Review 38: 533-584

IZUMI, N.; MATSUYAMA, H.; KO, M.; SHIMIZU, Y.; TAKEWAKI, T. (2003): Role of intrinsic nitrergic neurones on vagally mediated striated muscle contractions in the hamster oesophagus.

Journal of physiology 551 (1): 287-294

JACOBOWITZ, D.; NEMIR, P. JR. (1969): The autonomic innervation of the esophagus of the dog.

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 58: 678-684

JANSSENS, J.; VALEMBOIS, P.; VANTRAPPEN, G. (1973): Is the primary peristaltic contraction of the canine esophagus bolus dependent?

Gastroenterology 65: 750-756

JANSSENS, J. ; VALEMBOIS, P. ; HELLMANNS, J. (1974): Studies on the necessity of a bolus for the progression of secondary peristalsis in the canine esophagus.

Gastroenterology 67: 245-251

JANSSENS, J.; DEVEWER, I.; VANTRAPPEN, G.; HELLMANNS, J. (1976): Peristalsis in smooth muscle esophagus after transection and bolus deviation.

Gastroenterology 71: 1004-1009

KAMIKAWA, Y.; SHIMO, Y; UCHIDA, K. (1982): Inhibitory actions of catecholamines on electrically induced contractions of the submucous plexus-longitudinal muscularis mucosae preparation of the guinea-pig oesophagus.

British Journal of Pharmacology 76: 271-277

KAUFMANN, P.; LIERSE, W.; STARK, J.; STELZNER, F. (1968): Muscle arrangement in the esophagus (man, rhesus monkey, rabbit, mouse, rat, seal). Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte 40: 3-33

KHURANA, R. K.; PETRAS, J. M. (1991): Sensory innervation of the canine esophagus, stomach and duodenum.

American Journal of Anatomy 192: 293-306

KILBINGER, H.; WOLF, D. (1994): Increase by NO synthase inhibitors of acetylcholine release from guinea-pig myenteric plexus.

Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology 349: 543-545

KIPNIS, R.M. (1978): Megaesophagus: remission in two dogs.

Journal of the American Animal Hospital Association 14: 247-251

KOBZIK, L.; REID, M. B.; BREDET, D. S.; STAMLER, J. S. (1994): Nitric oxide in skeletal muscle.

Nature 372: 546-548

LEIB, M.S. (1983): Megaesophagus in the dog. Part I. Anatomy, physiology, and pathophysiology.

Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 5: 825-833

LEIB, M.S.; HALL, R. L. (1984): Megaesophagus in the dog. II. Clinical aspects.

Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 6: 11-17

LIU, B. (2003): Effects of nitric oxide synthase inhibitor to esophagus in a feline esophagitis model.

Diseases of the Esophagus 16 (4): 312-312

LONGHI, E. H.; JORDAN, P. H. JR. (1971): Necessity of a bolus for propagation of primary peristalsis in canine esophagus.

American Journal of Physiology 220: 609-612

LU, W. Y.; BIEGER, D. (1998): Vagovagal reflex motility patterns of the rat esophagus.

American Journal of Physiology 274: 1425-1435

LUNDGREN, O. (1988): Nervous control of intestinal fluid transport: Physiology and pathophysiology.

Comparative Biochemistry and Physiology 90: 603-609

MAGNE, M.L. (1986): Esophageal motility disorders in the dog.

Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine 4: 9

MANN, C. V.; SHORTER, R. G. (1964): Structure of the canine esophagus and its sphincters.

Journal of Surgical Research 4: 160-163

MEARS, E. A. AND C. C. JESSEN. (1997): Canine and feline megaesophagus.

Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 19: 313

MILLER, A. J. (1982) : Deglutition.

Physiological Review 62: 129-184

MILLER, M. E.; CHRISTENSEN, G. C. EVANS, H E. (1972): Esophagus

In: Anatomy of the dog, WB Saunders Philadelphia

MUKHOPADHYAY, A. K.; WEISBRODT, N.W. (1975): Neural organization of esophageal peristalsis: role of vagus nerve.

Gastroenterology 68: 447

MURTHY, K.S.; GRIDER, J. R. (1995): Interplay of VIP and nitric oxide in the regulation of neuromuscular activity in the gut.

Archives of international Pharmacodynamics 329: 27-38

NEUHUBER, W. L.; WOERL, J.; BERTHOUD, H. R.; CONTE, B. (1994): NADPH-diaphorase-positive nerve fibers associated with motor endplates in the rat esophagus: new evidence for co-innervation of striated muscle by enteric neurons.

Cell and Tissue Research 276: 23-30

NEUHUBER, W. L.; EICHHORN, U.; WOERL, J. (2001): Enteric co-innervation of striated muscle fibers in the esophagus: just a "hangover"?

The Anatomical Record 262: 41-46

NONIDEZ, J. F. (1946): Afferent nerve endings in the ganglia of the intermuscular plexus of the dog's esophagus.

Journal of Comparative Neurology 85: 177-189

O'HANRAHAN, T.; BANCEWICZ, J.; THOMPSON, D.; MARPLES, M.; WILLIAMS, D. (1992): Oesophageal reflex responses: abnormalities of the enteric nervous system in patients with oesophageal symptoms.

British Journal of Surgery 79: 938-941

OHHASHI, T.; MC HALE, N.G.; RODDIE, I.C.; THORNBURY, K.D. (1980): Electrical Field Stimulation as a Method of Stimulating Nerve or Smooth Muscle in Isolated Bovine Mesenteric Lymphatics.

Pflügers Archiv 388: 221-226

OLIVEN, A.; HAXHIU, M.; KELSEN, S. G. (1989): Reflex effect of esophageal distension on respiratory muscle activity and pressure.

Journal of Applied Physiology 66: 536-541

OSBORNE, C. A.; CLIFFORD, D. H.; JESSEN, C. (1967): Hereditary esophageal achalasia in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association 151: 572-581

PATERSON, W. G. (1997): Studies on opossum esophageal longitudinal muscle function.

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 75: 65-73

PINTIN-QUEZADA, J.; BEREZIN, I.; DANIEL, E. E.; HUIZINGA, J. D. (1990): Bundles of smooth muscle, interstitial cells of Cajal (ICC) and nerves are interspersed with skeletal muscle and generate pacemaking activity in canine esophagus.

Gastroenterology 99 (II): 1215

PREIKSAITIS, H. G.; DIAMANT, N. E. (1999): Myogenic mechanism for peristalsis in the cat esophagus.

American Journal of Physiology 277: G306-G313

RATE, A. J.; HOBSON, A. R.; BARLOW, J.; BANCEWICZ, J. (1999): Abnormal neurophysiology in patients with oesophageal motility disorders.

British Journal of Surgery 86: 1202-1206

RIBERA, J.; MARSAL, J.; CASANOVAS, A.; HUKKANEN, M.; ESSEX, H.E.; ESQUERDA, J.E. (1998): nitric oxide synthase in rat neuromuscular junctions and in nerve terminals of torpedo electric organ: its role as regulator of acetylcholine release.

Journal of Neuroscience Research 51: 90-102

RINALDO, J. A.; LEVEY, J. F.; SMATHERS, H. M.; GARDNER, L. W.; MCGINNIS, K. D. (1971): An integrated anatomic, physiologic and cineradiologic study of the canine gastroesophageal sphincter.

Digestive Diseases and Sciences 16: 556-565

RODRIGO, J.; HERNANDEZ, C. V.; VIDAL, M. A.; PEDROSA, J. A. (1975a): Vegetative innervation of the esophagus. II. Intraganglionic laminar endings.

Acta Anatomica 92: 79-100

RODRIGO, J.; HERNANDEZ, C. V.; VIDAL, M. A.; PEDROSA, J. A. (1975b): Vegetative innervation of the esophagus. III. Intraepithelial endings.

Acta Anatomica 92: 242-258

ROGERS, W. A.; FENNER, W. R.; SNYDER, S. H. (1979): Electromyographic and esophagomanometric findings in clinically normal dogs and dogs with idiopathic megaesophagus.

Journal of the American Veterinary Medical Association 174: 181-183

RUMESSEN, J. J.; THUNEBERG, L.; MIKKELSEN, H. B. (1982): Plexus muscularis profundus and associated interstitial cells. Ultrastructural studies of mouse small intestine.

The Anatomical Record 203: 129-146

SARNA, S. K. (1985): Cyclic motor activity; migrating motor complex.

Gastroenterology 89: 894-913

SATCHELL, P. M. (1984): Canine oesophageal mechanoreceptors.

Journal of Physiology (London) 346: 287-300

SCHLEGEL, J. F.; CODE, C. F. (1958): Pressure characteristics of the esophagus and its sphincters in dogs.

American Journal of Physiology 183: 9-14

SCHUMMER, A.; HABERMEHL, K.-H. (1987a): Rumpfdarm: Allgemeine und vergleichende Betrachtung: Vorderdarm: Speiseröhre.

In: A. SCHUMMER, R. NICKEL, K.-H. HABERMEHL, B. VOLLMERHAUS, AND H. WILKENS (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II: Eingeweide, Parey, Berlin, S. 100-103.

SCHUMMER, A.; HABERMEHL, K.-H. (1987b): Rumpfdarm der Fleischfresser: Vorderdarm.

In: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II: In: A. SCHUMMER, R. NICKEL, K.-H. HABERMEHL, B. VOLLMERHAUS, AND H. WILKENS (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II: Eingeweide, Parey, Berlin, S. 131-138.

SEIFERLE, E.; BOEHME, G. (1990): Nervensystem: Peripheres Nervensystem: Vegetatives Nervensystem: Intramurales System.

In: R. NICKEL, A. SCHUMMER, AND E. SEIFERLE (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere. Band IV: Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüse, Parey Berlin, S. 352

SENGUPTA, J. N. (2001): Electrophysiological recording from neurons controlling sensory and motor functions of the esophagus.

American Journal of Medicine 111: 169S-173S

SHELTON, G. D.; WILLARD, M. D.; CARDINET, G. H.; LINDSTROM, J. (1990): Acquired myasthenia gravis: Selective involvement of esophageal, pharyngeal and facial muscles.

Journal of Veterinary Internal Medicine 4: 281-284

SHIKANO, K.; LONG, C. J.; OHLSTEIN, E. H.; BERKOWITZ, B. A. (1988): Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 247: 873-881

SIGALA, S.; MISSALE, G.; MISSALE, C.; VILLANACCI, V.; CESTARI, R.; RIGOLATO, P.; LOJACONO, L.; SPANO, P. (1995): Different neurotransmitter systems are involved in the development of esophageal achalasia.

Life Sciences 56: 1311-1320

SOKOLVSKY, V. (1972): Achalasia and paralysis of the canine esophagus.

Journal of the American Veterinary Medical Association 260: 943-955

STARK, M. E.; BAUER, A. J.; SZURSZEWski, J. H. (1991): Effect of nitric oxide on circular muscle of the canine small intestine.

Journal of Physiology (London) 444: 743-761

STARK, M. E.; BAUER, A. J.; SZURSZEWski, J. H. (1993): Nitric oxide mediates inhibitory nerve input in human and canine jejunum.

Gastroenterology 104: 398-409

STORR, M.; GEISLER, F.; NEUHUBER, W.L.; SCHUDZIARRA, V.; ALLESCHER, H.D. (2001): Characterization of vagal input to the rat esophageal muscle

Autonomic Neuroscience 91 (1-2): 1-9

STROMBECK, D. R.; TROYA, L. (1976): Evaluation of lower motor neuron function in two dogs with megaesophagus.

Journal of the American Veterinary Medical Association 169: 411-414

STROMBECK, D. R.; GUILFORD, W. G. (1996a): Pharynx and Esophagus: Normal Structure and Function.

In: D. R. STROMBECK; W. G. GUILFORD (Hrsg.): Small Animal Gastroenterology, Stonegate Publishing Davis London, S. 202-210

STROMBECK, D. R.; GUILFORD, W. G. (1996b): Diseases of Swallowing.

In: D. R. STROMBECK; W. G. GUILFORD (Hrsg.): Small Animal Gastroenterology, Stonegate Publishing Davis London, S. 211-238

SUGARBAKER, D. J.; RATTAN, S.; GOYAL, R. K. (1984a): Mechanical and electrical activity of esophageal smooth muscle during peristalsis.

American Journal of Physiology 246: G145-G150

SUGARBAKER, D. J.; RATTAN, S.; GOYAL, R. K. (1984b): Swallowing induces sequential activation of esophageal longitudinal smooth muscle.

American Journal of Physiology 247: G515-G519

SUZUKI, N.; PROSSER, C. L.; DAHMS, V. (1986): Boundary cells between longitudinal and circular layers: essential for electrical slow waves in cat intestine.

American Journal of Physiology 250: G 287-G 294

TAMS, T. R. (1994): Cisapride: Clinical experience with the newest GI prokinetic drug.

Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine 12: 100-102

TAN, B. J. K.; DIAMANT, N. E. (1987): Assessment of the neural defect in a dog with idiopathic megaesophagus.

Digestive Diseases and Sciences 32: 76-85

TOBIN, R. W.; POPE, C. E. (1993): Esophageal motility.

Current Opinion in Gastroenterology 9: 622-628

TOTTRUP, A.; SVANE, D.; FORMAN, A. (1991): Nitric oxide mediating NANC inhibition of opossum lower esophageal sphincter.

American Journal of Physiology (Gastroenterology, Liver Physiology) 260: G 385-G 389

TOTTRUP, A.; NY, L.; ALM, P. (1993): The role of L-arginine/nitric oxide pathway for relaxation of the human lower esophageal sphincter.

Acta Physiologica Scandinavica 149: 451-459

TWEDT, D. C. (1994): Diseases of the Esophagus.

In: S. J. ETTINGER (Hrsg.): Veterinary Internal Medicine, Saunders Philadelphia, S. 1124-1142

VERMILLION, D.L.; COLLINS, S.M. (1988): Increased responsiveness of jejunal longitudinal muscle in *Trichinella*-infected rats.

American Journal of Physiology 254: G 124 – G 129

VERNE, G. N.; SALLUSTIO, J. E.; EAKER, E. Y. (1997): Anti-Myenteric Neuronal Antibodies in Patients with Achalasia.

Digestive Diseases and Sciences 42: 307-313

WARD, S. M.; SANDERS, K. M. (2001): Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation.

The Anatomical Record 262: 125-135

WASHABAU, R. J. (1992): Canine megaesophagus: Pathogenesis and therapy.

Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine 10: 671-674

WATROUS, B. J. (1979): Normal swallowing in the dog: A cineradiographic study.

Veterinary Radiology 20: 99-109

WATTCHOW, D. A.; FURNESS, J. B.; COSTA, M.; O'BRIEN, F. F.; PEACOCK, M. (1987): Distributions of Neuropeptides in the Human Esophagus.

Gastroenterology 93: 1363-1371

WOERL, J.; MAYER, B.; NEUHUBER, W. L. (1994): Nitroergic innervation of the rat esophagus: focus on motor endplates.

Journal of the Autonomic Nervous System 49: 227-233

WOERL, J.; MAYER, B.; NEUHUBER, W. L. (1997): Spatial relationships of enteric nerve fibers to vagal motor terminals and the sarcolemma in motor endplates of the rat esophagus: a confocal laser scanning and electron-microscopic study.

Cell and Tissue Research 287: 113-118

WOOD, J. C. (1981): Physiology of the enteric nervous system.

In: L. R. JOHNSON (Hrsg.): Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven New York, S. 1-38

WOOD, J. C. (1987): Physiology of the enteric nervous system.

In: L. R. JOHNSON (Hrsg.): Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven New York, S. 67-109

WU, M.; MAJEWSKI, M.; WOJTKIEWICZ, J.; VANDERWINDEN, J.M.; ADRIAENSEN, D.; TOBIN, R.W. (2003): Anatomical and neurochemical features of the extrinsic and intrinsic innervation of the striated muscle in the porcine esophagus: evidence for regional and species differences

Cell and Tissue Research 311: 289-297

YAM, P. S., SHELTON, G. D.; SIMPSON, J. W. (1996): Megaesophagus secondary to acquired myasthenia gravis.

Journal of Small Animal Practice 37: 179-183

ZHANG, Y.; PATERSON, W.G. (2001): Nitric oxide contracts longitudinal smooth muscle of opossum oesophagus via excitation-contraction coupling.

Journal of Physiology 536 (1): 133-140

8. ANHANG

8.1. Befunde und Diagnosen

8.1.1. Befunde und Diagnosen Kontrollgruppe Protokoll 1

Nummer	1	2	3
Name	Rex	Natascha	Rocky
Rasse	DSH	Kuvasz	Boxer
Alter	10 J	8 J	4 J
Geschlecht	M	WK	M
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • Dekompensierte Niereninsuffizienz • Prostatakarzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Milztumor • ZNS-Störungen unklarer Genese 	<ul style="list-style-type: none"> • Dekompensierte Niereninsuffizienz
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexie • Polyurie • Polydipsie • Apathie • Schwäche • Vomitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwanken • Kopfschiefhaltung • Orientierungslosigkeit • Polyurie/Polydipsie • Anorexie 	<ul style="list-style-type: none"> • Aggressivität • Vomitus • Inappetenz • Apathie
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Kachexie • Exsikkose • Abdominale Zubildung 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolenz • blasse SH • Zubildung im Abdomen • Mydriasis • Nystagmus horizontalis • zentrale Ataxie 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlechter Ernährungszustand • Dehydratation
Relevante Befunde Labor/ bildgebende Verfahren	<u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Azothämie <u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rundliche Zubildung im caudalen Abdomen 	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie <u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zwischen Leber und Blase fußballgroße weichteildichte Verschattung <u>Ultraschall:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zubildung aus der Milz herausziehend 	<u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Azothämie • Hyperphosphatämie <u>Ultraschall:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nieren verwaschen
Zytologie, Histologie, Sektion	<u>Zytologie UV im Abdomen:</u> Verbände von riesigen, z.T. mehrkernigen Zellen mit deutlichen Malignitätskriterien <u>Sektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • anaplastisches Karzinom der Prostata • Lymphangiosis carcinomatosa • Hydronephrose 	<u>Sektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneratknoten der Milz mit Nekrosen • Proteinzylinder in Nierentubuli 	<u>Sektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tubulonephrose

Nummer	4	5	6
Name	Sari	Sam	Minto
Rasse	Mischling	Husky	Husky
Alter	9	9	5
Geschlecht	WK	M	M
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Inappetenz • Apathie • Exophthalmus • Visus eingeschränkt 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwäche • Schwanken • Speicheln • Gewichtsverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle • Inappetenz
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • Hämangiosarkom 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningotheliales Meningiom 	<ul style="list-style-type: none"> • ZNS-Störungen unklarer Genese
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Mydriasis • bds. Exophthalmus • Retinaablösung 	<ul style="list-style-type: none"> • Mattigkeit • blasse SH • Tachykardie • Propriozeption links eingeschränkt 	<ul style="list-style-type: none"> • o.b.B.
Labor/ bildgebende Verfahren	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombopenie • Lymphopenie • Neutrophilie <u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperbilirubinämie <u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rundschaten über gesamter Lunge • Hepatosplenomegalie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Befunde
Zytologie, Histologie, Sektion	<u>Sektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hämangiosarkome (Milz, Leber, Lunge, Herz) 	<u>Sektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meningotheliales Meningiom 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht durchgeführt

Nummer	7	8
Name	Tony	Gilda
Rasse	Hütehund	DSH
Alter	1 J	10 J
Geschlecht	M	WK
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Apathie • Anorexie • Blässe • dunkler Urin 	<ul style="list-style-type: none"> • Mattigkeit • Polyurie • Polydipsie
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • autoimmunhämolytische Anämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes insipidus
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Mattigkeit • schlechter Ernährungszustand • blasse Schleimhäute • Exsikkose • Tachykardie 	<ul style="list-style-type: none"> • schwacher Puls
Labor/ bildgebende Verfahren	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Spontanagglutination <u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperbilirubinämie <u>Urinuntersuchung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinurie <u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie 	<u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperbilirubinämie <u>Urinuntersuchung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hyposthenurie <u>Endokrinologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vasopressinspiegel vermindert
Zytologie, Histologie, Sektion	<u>Knochenmark:</u> <ul style="list-style-type: none"> • gesteigerte Erythropoese • gesteigerte Megakaryopoese • gesteigerte Myelopoese • Erythrophagie • Anisozytose • Polychromasie 	<u>Histologie Ösophagus:</u> <ul style="list-style-type: none"> • o.b.B.

Nummer	9	10
Name	Joyce	Liesa II
Rasse	Airedale Terrier	Wachtel
Alter	10 J	6 J
Geschlecht	WK	W
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> Nasenbluten 	<ul style="list-style-type: none"> dauerhafte Cortisonmedikation Zittern vermehrter Bauchumfang,
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> hämorrhagische Diathese 	<ul style="list-style-type: none"> Echinokokkose
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> Somnolenz Petechien/Ekchymosen Hämatome weiße Schleimhäute Tachykardie kleiner Puls Epistaxis einseitig rechts Splenomegalie dunkler Urin 	<ul style="list-style-type: none"> Mattigkeit Exsikkose blasse Schleimhäute Inspiratorische Dyspnoe birnenförmige UV des Abdomens mit Fluktuation
Labor/ bildgebende Verfahren	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anämie Thrombopenie <u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hyperbilirubinämie <u>Gerinnungsparameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hypofibrinogenämie Prothrombin-Zeit verlängert partielle Thromboplastin-Zeit verlängert <u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> verminderte Detailerkennbarkeit <u>Ultraschall:</u> <ul style="list-style-type: none"> freie Flüssigkeit im Abdomen mehrere rundliche Gebilde bis 6 mm Durchmesser 	<u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hypoalbuminämie <u>Abdomenpunktat:</u> <ul style="list-style-type: none"> modifiziertes Transsudat <u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> verminderte Detailerkennbarkeit Splenomegalie Leberrand nicht zu erkennen
Zytologie, Histologie, Sektion	<u>Histologie Ösophagus:</u> <ul style="list-style-type: none"> o.b.B. 	<u>Zytologie Abdomenpunktat:</u> <ul style="list-style-type: none"> ausgefälltes Protein degenerierte Neutrophile aktivierte Makrophagen Eosinophile epitheloide Riesenzellen mehrkernige in Verbänden liegende Zellen mit stark basophilem, leicht vakuoligem Zytoplasma <u>Histologie von Pellet des Abdomenpunktates:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anschnitte Nematoden-artiger Gebilde <u>Leberzytologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> amorphes Material in Verbänden liegende spindelförmige bis ovale Zellen

8.1.2. Befunde und Diagnosen Kontrollgruppe Protokoll 2

Nummer	1	2	3
Name	Daisy	Shane	Cindy
Rasse	Mischling	Labrador	Berner Sennenhund
Alter	10 J	11 J	3 J
Geschlecht	W	M	W
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Vomitus • Anorexie • Gewichtsverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Hautläsionen • Inappetenz 	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexie • Gewichtsverlust • Vomitus • Polydipsie
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • Magenkarzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • cutanes Lymphosarkom 	<ul style="list-style-type: none"> • dekompensierte Niereninsuffizienz
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Foetor ex ore 	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Mattigkeit • Multiple Hautläsionen und -knoten • Haut z.T. großflächig ablösbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Apathie • blasse Schleimhäute
Relevante Befunde Labor und bildgebende Verfahren	<u>Blutchemie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Erniedrigung Harnstoff • Hyperbilirubinämie • Erhöhung Lipase <u>Ultraschall Abdomen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Magenwand verdickt <u>Endoskopie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagus ggr. höckrig und gerötet • kleine Kurvatur verbreitert • höckrige Schleimhaut • kein Zeltzeichen • Duodenum höckrig und speckig 	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Leukozytose • Monozytose • Neutrophilie 	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Azothämie • Hypoalbuminämie <u>Urinuntersuchung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Isosthenurie • Proteinurie
Zytologie, Histologie, Sektion	<u>Histologie Ösophagus:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisatin 1-3 o.b.B. • Lokalisation 4 diffus infiltrierendes Adenokarzinom <u>Histologie Magen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Adenoarzinom 	<u>Zytologie der kutanen Umfangsvermehrung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Spindelzellen mit Malignitätskriterien • Makrophagen lymphatische Blasten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht durchgeführt

Nummer	4	5
Name	Daisy	Colin
Rasse	Bernhardiner	Englischer Springer-Spaniel
Alter	4 J	1 J
Geschlecht	W	M
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Vomitus • Apathie • Anorexie • Hecheln 	<ul style="list-style-type: none"> • Mattigkeit • Diarrhoe – zeitweise blutig • Schluckbeschwerden • Inappetenz
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanischer Ileus 	<ul style="list-style-type: none"> • Babesiose
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Apathie • schlechter Ernährungszustand • Exsikkose • zyanotische Schleimhäute • Tachykardie • schwacher Puls • injizierte Episkleralgefäße 	<ul style="list-style-type: none"> • Mattigkeit, • blasse Schleimhäute • HNG • Ulcera der Maulschleimhaut • Petechien
Relevante Befunde Labor und bildgebende Verfahren	<p><u>Hämatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämokonzentration • Leukozytose • Neutrophilie <p><u>Blutchemie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung Harnstoff • Hypokaliämie • Hyponatriämie • Erhöhung Lipase <p><u>Röntgen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gasdepot im Magen • Meteorismus <p><u>Ultraschall:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Invaginationsverdacht 	<p><u>Hämatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Monozytose <p><u>Urinuntersuchung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinurie <p><u>Röntgen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lobäre Lungenzeichnung
Zytologie, Histologie, Sektion	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht durchgeführt 	<p><u>Lymphknotenzytologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • reaktive Hyperplasie <p><u>Blutausstrich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anisozytose • intraerythrozytär liegende Babesien • aktivierte Thrombozyten <p><u>Knochenmarkzytologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • myeloische Hyperplasie • vermehrt atypische Mitosen • toxisch degenerierte Neutrophile • erythroide Hypoplasie • Erythrophagie

8.1.3. Befunde und Diagnosen Megaösophagusgruppe

Nummer	1	2	3
Name	Meggie	Luis	Easy
Rasse	DSH	Rottweiler	Husky
Alter	4 Mo	10 J	4 J
Geschlecht	W	M	M
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitieren • Gewichtsverlust • Mattigkeit
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Megaösophagus 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Megaösophagus • Gastritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Megaösophagus
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Druck auf den Thorax luftgefüllte Aussackung am Hals palpabel 	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydratation 	<ul style="list-style-type: none"> • Mattigkeit • Fieber • schlechter Ernährungszustand • Dehydratation
Laborbefunde	<p><u>Hämatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose • Linksverschiebung <p><u>Blutchemie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Auffälligkeiten 	<p><u>Hämatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie • Thrombozytose <p><u>Blutchemie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung Kreatinin • Erhöhung AP • Hypercholesterolämie • Erhöhung Lipase 	<p><u>Hämatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose <p><u>Blutchemie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erniedrigung Harnstoff
Bildgebende Verfahren	<p><u>Röntgen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusdilatation 	<p><u>Röntgen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusdilatation • interstitielle Zeichnung der Lunge • Herz verbreitert • Spondylosen • Magenwand verdickt <p><u>Ultraschall Abdomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Magenwand teilweise verdickt • Schichtung dort aufgehoben <p><u>Endoskopie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusdilatation • Geronnenes Blut im Magen • Magenschleimhaut speckig • Pylorus nicht passierbar 	<p><u>Röntgen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusdilatation
Zytologie, Histologie, Sektion	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht durchgeführt 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht durchgeführt 	<p><u>Sektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämosiderose der Milz • Anthrakose der Lungenlymphknoten • Ösophagitis

Nummer	4	5
Name	Nora	Max
Rasse	DSH	Mischling
Alter	2 J	9 J
Geschlecht	W	MK
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Aussackung im Halsbereich • Gewichtsverlust • Regurgitieren • Husten 	<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitieren • Husten
Diagnose(n)	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Megaösophagus • Aspirationspneumonie 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Megaösophagus
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • schlechter Ernährungszustand • Exsikkose • Tachykardie • gemischte Dyspnoe • verschärftes bronchiales Atemgeräusch 	<ul style="list-style-type: none"> • verschärftes bronchovesikuläres Atemgeräusch
Laborbefunde	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose • Monozytose <u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoalbuminämie 	<u>Hämatologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose <u>Blutchemie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Harnstoff erniedrigt • Lipase erhöht
Bildgebende Verfahren	<u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusdilatiatio • Luftbronchogramme 	<u>Röntgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusdilataion • Spondylosen • Interstitielle Lungenzeichnung • Magenwand verdickt <u>Endoskopie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagus dilatiert und gerötet • Reflux aus Cardia • Magen gerötet • Gallereflux • Duodenum gerötet und granuliert
Zytologie, Histologie, Sektion	<u>Sektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Megaösophagus • Pneumonie 	<u>Histologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagus - herdförmige eitrig Myositis • Duodenum - ggr. lymphoplasmozelluläre Infiltration der Lamina propria

8.2. Untersuchungen zur Differentialdiagnostik Megaösophagusgruppe

Nummer	1	2	3
Name	Meggie	Luis	Easy
Rasse	DSH	Rottweiler	Husky
Alter	4 Mo	10 J	4 J
Geschlecht	W	M	M
Serologie	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Acetylcholin-Rezeptor-Ak-Titer:</u> 0,02 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Acetylcholin-Rezeptor-Ak-Titer:</u> 0,01 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Acetylcholin-Rezeptor-Ak-Titer:</u> 0,02 • <u>ANA-Test:</u> negativ • <u>BorrelioseTiter:</u> negativ • <u>Toxoplasmose-Titer:</u> negativ
Endokrinologie	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ACTH-Stimulationstest:</u> Cortisol basal 0,5; Cortisol nach Stimulation: 5,3 • <u>TSH-Stimulationstest:</u> T4 basal 1,0; T4 nach Stimulation 2,6
Bildgebende Verfahren	<u>Röntgen mit Kontrastmittel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrastmittel füllt gesamten Ösophagus <u>Durchleuchtung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keinerlei Peristaltik des Ösophagus • Keine Engstelle 	Nicht durchgeführt	<u>Endoskopie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dilatation des Ösophagus</u>

Nummer	4	5
Name	Nora	Max
Rasse	DSH	Mischling
Alter	2 J	9 J
Geschlecht	WK	MK
Serologie	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylcholin-Rezeptor-Ak-Titer: 0,09 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylcholin-Rezeptor-Ak-Titer: 0,03
Endokrinologie	<u>ACTH-Stimulationstest:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol basal 1,6 • Cortisol nach Stimulation 11,1 <u>Schilddrüsenhormone:</u> <ul style="list-style-type: none"> • T4: 1,3 • fT4: 1,3 	Nicht durchgeführt
Bildgebende Verfahren	<u>Röntgen mit Kontrastmittel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • kein Hinweis auf Engstellen oder Divertikel 	<u>Endoskopie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation und Rötung des Ösophagus

8.3. Ergebnisse der Isometrischen Kontraktionsmessungen

8.3.1. Ergebnisse der Elektrischen Feldstimulation (EFS)

8.3.1.1. Ergebnisse der EFS – Ratten

Lokalisation 1	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Spannung in Volt	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
5	0,05	0,04	0,02	0,07	0	0

Lokalisation 2	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Spannung in Volt	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
5	0,21	0,01	0	0,01	0,04	0,01

Lokalisation 3	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Spannung in Volt	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0,06	0	0,1

Lokalisation 4	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Spannung in Volt	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0,11	0,14	0,07

8.3.1.2. Ergebnisse der EFS – Hunde Kontrollgruppe

Lokalisation 1 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Spannung in Volt	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	n.d.*	n.d.	n.d.
2	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
5	0,05	0	0,07	0,02	0	0	0,2	n.d.	n.d.	n.d.

Lokalisation 2 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Spannung in Volt	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0,2	0,22	0	0,21	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 2 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Spannung in Volt	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0

Lokalisation 3 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Spannung in Volt	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
2	0,1	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
5	0,24	0,45	0	0	0	0	0,15	n.d.	n.d.	n.d.

Lokalisation 4 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Spannung in Volt	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1,63	0	0,22	0	0	0	0,4	0,12	0,05	0

Lokalisation 4 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Spannung in Volt	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0

*n.d. = nicht durchgeführt

8.3.1.3. Ergebnisse der EFS – Hunde Megaösophagus

Lokalisation 1 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Spannung in Volt	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
1	0	0	0	n.d.	n.d.
2	0	0	0	n.d.	n.d.
5	0	0	0	n.d.	n.d.

Lokalisation 2 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Spannung in Volt	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0

Lokalisation 2 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Spannung in Volt	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
1	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
2	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5	n.d.	n.d.	n.d.	0	0

Lokalisation 3 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Spannung in Volt	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
1	0	0	0	n.d.	n.d.
2	0	0	0	n.d.	n.d.
5	0,64	0	0	n.d.	n.d.

Lokalisation 4 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Spannung in Volt	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0

Lokalisation 4 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Spannung in Volt	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
1	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
2	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5	n.d.	n.d.	n.d.	0	0

8.3.2. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe

8.5.2.1. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe – Ratten

Lokalisation 1	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Carbachol in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-8}	0	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0	0	0	0,10	0
10^{-7}	0,03	0	0,04	0,17	0,36	0,08
5×10^{-7}	0,25	0,04	0,22	0,40	1,2	0,88
10^{-6}	0,53	0,14	0,41	0,63	1,56	1,23
5×10^{-6}	0,93	0,32	0,55	0,86	1,78	1,78
10^{-5}	0,99	0,39	0,55	0,99	1,78	1,84

Lokalisation 2	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Carbachol in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-8}	0	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0,03	0	0	0	0,01
10^{-7}	0	0	0	0,1	0,05	0,02
5×10^{-7}	0,04	0,09	0,28	0,55	0,55	0,24
10^{-6}	0,09	0,21	0,55	0,76	0,93	0,52
5×10^{-6}	0,13	0,41	0,83	1,17	1,19	0,92
10^{-5}	0,15	0,47	0,83	1,22	1,21	1,04

Lokalisation 3	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Carbachol in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-8}	0	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0	0,03	0,05	0,07	0
10^{-7}	0	0,01	0,1	0,2	0,25	0
5×10^{-7}	0,12	0,17	0,35	0,72	0,83	0,15
10^{-6}	0	0,38	0,5	1,01	1,17	0,39
5×10^{-6}	0,2	0,6	0,65	1,24	1,26	0,57
10^{-5}	0,26	0,64	0,65	1,29	1,26	0,57

Lokalisation 4	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
Carbachol in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-8}	0	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0	0	0	0	0
10^{-7}	0	0	0	0,02	0,02	0
5×10^{-7}	0,05	0	0,06	0,08	0,09	0
10^{-6}	0,11	0	0,09	0,15	0,14	0
5×10^{-6}	0,16	0	0,13	0,28	0,21	0,03
10^{-5}	0,16	0	0,13	0,28	0,21	0,03

8.5.2.2. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe – Hunde Kontrollgruppe

Lokalisation 1 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Carbachol in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-8}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.*	n.d.	n.d.
5×10^{-8}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.*	n.d.*	n.d.
10^{-7}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.*	n.d.*	n.d.
5×10^{-7}	0	0	0,04	0,08	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-6}	0	0	0,06	0,2	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
5×10^{-6}	0	0	0,12	0,46	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-5}	0	0	0,24	0,68	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.

Lokalisation 2 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Carbachol in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-8}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10^{-7}	0,03	0	0	0	0	0	0	0	0,06	0,04
5×10^{-7}	0,05	0,2	0,12	0,15	0	0	0	0,4	0,33	0,12
10^{-6}	0,1	0,38	0,21	0,35	0	0,15	0,45	0,4	0,78	0,26
5×10^{-6}	0,16	0,75	0,52	0,35	0,12	0,25	0,95	0,44	1,6	0,31
10^{-5}	0,24	0,83	0,91	0,85	0,31	0,45	1,45	0,51	2,37	0,43

Lokalisation 2 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Carbachol in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
5×10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
5×10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
5×10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0

Lokalisation 3 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Carbachol in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-8}	0,14	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
5×10^{-8}	0,24	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-7}	0,39	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
5×10^{-7}	0,52	0,32	0	0	0	0,3	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-6}	0,64	0,71	0	0,04	0	0,65	0,75	n.d.	n.d.	n.d.
5×10^{-6}	0,82	1,11	0	0,12	0,11	1,15	2,15	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-5}	0,82	1,37	0	0,25	0,17	1,4	3,55	n.d.	n.d.	n.d.

Lokalisation 4 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Carbachol in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-8}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0,43	0,08	0	0	0	0	0	0	0	0
10^{-7}	0,43	0,08	0	0	0	0	0	0	0	0
5×10^{-7}	0,9	0,22	0	0	0	0,3	0	0,16	0,1	0
10^{-6}	0,9	0,39	0	0,08	0,13	0,5	0,1	0,16	0,3	0
5×10^{-6}	2,8	0,39	0,19	0,3	0,53	0,75	0,3	0,16	0,62	0
10^{-5}	2,8	0,46	0,19	0,55	1,08	1	0,6	0,28	0,76	0

Lokalisation 4 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g									
Carbachol in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
5×10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,12	0	0
10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,24	0,1	0,15
5×10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,34	0,46	0,31
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,64	0,54	0,68
5×10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,84	1	0,88
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,84	1,3	1,04

8.3.2.3. Ergebnisse der Carbacholkonzentrationsreihe – Hunde Megaösophagus

Lokalisation 1 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Carbachol in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-8}	0	0	0	n.d.*	n.d.
5×10^{-8}	0	0	0	n.d.	n.d.
10^{-7}	0	0	0	n.d.	n.d.
5×10^{-7}	0	0	0	n.d.	n.d.
10^{-6}	0	0	0	n.d.	n.d.
5×10^{-6}	0	0	0	n.d.	n.d.
10^{-5}	0	0	0	n.d.	n.d.

Lokalisation 2 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Carbachol in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-8}	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0	0	0	0
10^{-7}	0,16	0	0	0	0
5×10^{-7}	0,28	0	0	0	0,08
10^{-6}	1,18	0,04	0	0	0,15
5×10^{-6}	1,3	0,08	0,18	0,16	0,27
10^{-5}	1,46	0,08	0,32	0,32	0,27

Lokalisation 2 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Carbachol in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5×10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5×10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5×10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0

Lokalisation 3 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Carbachol in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-8}	0	0	0	n.d.*	n.d.
5×10^{-8}	0	0	0	n.d.	n.d.
10^{-7}	0	0,05	0	n.d.	n.d.
5×10^{-7}	0,24	0,25	0	n.d.	n.d.
10^{-6}	0,44	0,35	0	n.d.	n.d.
5×10^{-6}	1,31	0,59	0,13	n.d.	n.d.
10^{-5}	1,76	0,59	0,16	n.d.	n.d.

Lokalisation 4 längs	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Carbachol in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-8}	0	0	0	0	0
5×10^{-8}	0	0	0	0	0
10^{-7}	0	0	0	0,05	0
5×10^{-7}	0,24	0	0,15	0,3	0
10^{-6}	0,7	0	0,25	0,43	0,03
5×10^{-6}	1,26	0	0,35	0,66	0,12
10^{-5}	1,66	0	0,35	1,11	0,15

Lokalisation 4 quer	Anstieg der Kontraktionskraft in g				
Carbachol in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5×10^{-8}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
5×10^{-7}	n.d.	n.d.	n.d.	0,09	0,03
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	0,21	0,05
5×10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	0,37	0,12
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	0,6	0,15

8.3.3. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe**8.5.3.1. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe - Ratten**

Lokalisation 1	Verringerung der Kontraktionskraft in Gramm					
Nitroprussid in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0,1
10^{-5}	0,1	0,09	0,18	0,13	0,3	0,4
10^{-4}	0,26	0,12	0,23	0,23	0,42	0,64
10^{-3}	0,26	0,16	0,23	0,23	0,42	0,64

Lokalisation 2	Verringerung der Kontraktionskraft in Gramm					
Nitroprussid in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0
10^{-5}	0,02	0,1	0,16	0,09	0,1	0,17
10^{-4}	0,04	0,13	0,23	0,29	0,22	0,34
10^{-3}	0,04	0,16	0,23	0,29	0,22	0,34

Lokalisation 3	Verringerung der Kontraktionskraft in Gramm					
Nitroprussid in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0,05	0	0,07
10^{-5}	0	0,08	0,1	0,39	0,26	0,12
10^{-4}	0,15	0,27	0,22	0,62	0,38	0,17
10^{-3}	0,15	0,31	0,22	0,64	0,38	0,17

Lokalisation 4	Verringerung der Kontraktionskraft in Gramm					
Nitroprussid in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0,05	0	0,03	0
10^{-4}	0	0	0,08	0,07	0,03	0
10^{-3}	0,03	0	0,08	0,07	0,03	0

8.5.3.2. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe – Hunde Kontrollgruppe

Lokalisation 1 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g									
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-6}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-5}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-4}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-3}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.

Lokalisation 2 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g									
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-6}	0	0	0	0	0	0	0	0,06	0,12	0
10^{-5}	0	0	0	0	0,18	0	0	0,06	0,57	0
10^{-4}	0	0,13	0	0	0,31	0	0	0,21	0,99	0,07
10^{-3}	0,05	0,39	0	0	0,42	0	0	0,45	1,66	0,15

Lokalisation 2 quer	Verringerung der Kontraktionskraft in g									
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,02	0	0
10^{-4}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,08	0	0
10^{-3}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,12	0	0

Lokalisation 3 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g									
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-6}	0	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-5}	0,1	0	0	0	0	0,05	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-4}	0,3	0,5	0	0	0	0,1	0	n.d.	n.d.	n.d.
10^{-3}	0,8	0,95	0	0	0	0,35	0,4	n.d.	n.d.	n.d.

Lokalisation 4 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g									
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-6}	0	0	0	0	0	0	0,05	0	0	0
10^{-5}	0,09	0,07	0	0	0,15	0	0,1	0	0,08	0
10^{-4}	0,3	0,24	0,07	0	0,31	0,1	0,15	0,07	0,12	0
10^{-3}	0,9	0,34	0,25	0	0,49	0,3	0,45	0,22	0,23	0

Lokalisation 4 quer	Verringerung der Kontraktionskraft in g									
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2	0	0
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,72	0,4	0,3
10^{-4}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,21	0,76	0,81
10^{-3}	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,57	0,88	1,14

8.3.3.3. Ergebnisse der Stickoxidkonzentrationsreihe – Hunde Megaösophagus

Lokalisation 1 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g				
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	n.d.*	n.d.
10^{-5}	0	0	0	n.d.	n.d.
10^{-4}	0	0	0	n.d.	n.d.
10^{-3}	0	0	0,13	n.d.	n.d.

Lokalisation 2 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g				
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	0	0
10^{-5}	0,12	0,05	0,06	0	0
10^{-4}	0,22	0,12	0,1	0,25	0,2
10^{-3}	0,4	0,15	0,34	0,46	0,24

Lokalisation 2 quer	Verringerung der Kontraktionskraft in g				
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-4}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0
10^{-3}	n.d.	n.d.	n.d.	0	0

Lokalisation 3 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g				
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0,07	0	0	n.d.	n.d.
10^{-5}	0,15	0	0,02	n.d.	n.d.
10^{-4}	0,4	0,1	0,09	n.d.	n.d.
10^{-3}	0,74	0,2	0,18	n.d.	n.d.

Lokalisation 4 längs	Verringerung der Kontraktionskraft in g				
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	0	0
10^{-5}	0,31	0	0	0,34	0,03
10^{-4}	0,62	0	0,2	0,52	0,12
10^{-3}	0,93	0	0,69	1,02	0,17

Lokalisation 4 quer	Verringerung der Kontraktionskraft in g				
Nitroprussid in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	n.d.	n.d.	n.d.	0,08	0
10^{-5}	n.d.	n.d.	n.d.	0,2	0
10^{-4}	n.d.	n.d.	n.d.	0,29	0,07
10^{-3}	n.d.	n.d.	n.d.	0,38	0,14

8.3.4. Ergebnisse der N(G)-Nitro-L-Argininkonzentrationsreihe (L-NNA-Konzentrationsreihe)

8.3.4.1. Ergebnisse der L-NNA-Konzentrationsreihe - Ratten

Lokalisation 1	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
L-NNA in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0	0	0
10^{-4}	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 2	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
L-NNA in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0	0	0
10^{-4}	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 3	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
L-NNA in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0	0	0
10^{-4}	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 4	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
L-NNA in mol/l	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
10^{-6}	0	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0	0	0
10^{-4}	0	0	0	0	0	0

8.3.4.2. Ergebnisse der L-NNA-Konzentrationsreihe - Hunde

Lokalisation 1	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm				
L-NNA in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0	0
10^{-4}	0	0	0	0	0

Lokalisation 2	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm				
L-NNA in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0	0
10^{-4}	0	0	0	0	0

Lokalisation 3	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm				
L-NNA in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	0	0,15
10^{-5}	0	0	0	0	0,15
10^{-4}	0	0	0	0	0,15

Lokalisation 4	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm				
L-NNA in mol/l	Hund Nr.				
	1	2	3	4	5
10^{-6}	0	0	0	0,05	0
10^{-5}	0	0	0	0,05	0
10^{-4}	0	0	0	0,05	0

8.3.5. Reaktionen auf Stickoxid (NO) nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin

8.3.5.1. Reaktionen auf NO nach Tetrodotoxin – Ratte

Lokalisation 1	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 2	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 3	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 4	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Ratte Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0,02	0,05

8.3.5.2. Reaktionen auf NO nach Tetrodotoxin – Hunde

Lokalisation 1	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Hund Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 2	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Hund Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0	0

Lokalisation 3	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Hund Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0	0	0	0	0,19	0,2

Lokalisation 4	Anstieg der Kontraktionskraft in Gramm					
TTX: 10^{-6} M NNP: 10^{-3} M	Hund Nr.					
	1	2	3	4	5	6
	0,05	0,04	0,01	0,06	0,65	0,05

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5598888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5463-6



9 17 8 3 8 3 5 1 9 5 4 6 3 2