Zusammenfassung

Die Wirkungen von Adrenalin auf den Transport von K^+, Na^+, Cl^- und HCO_3^- durch das Rattencolon wurden mit Hilfe der Ussing-Kammer-Technik untersucht. Adrenalin ($5 \cdot 10^{-6}$ $mol \cdot l^{-1}$) rief eine zweiphasige Änderung des Kurzschluß-Stroms (Isc) im distalen und proximalen Colon hervor: einen kurzen, transienten Anstieg, gefolgt von einer langanhaltenden Absenkung. Die 1. Phase der Isc-Antwort fehlte unter Cl^--freien Bedingungen und nach Vorbehandlung mit Bumetanid, einem Blocker des Na^+-K^+-2 Cl^--Cotransporters. Dies deutet auf eine vorübergehende Stimulierung der Cl^--Sekretion hin. Die 2. Phase des Adrenalin-Effekts wurde durch Zugabe des K^+-Kanal-Blockers Quinin unterdrückt und ging mit einem Anstieg des sekretorischen Rb^+-Flusses (J^{Rb}_{sm}) einher. Diese war jedoch deutlich kleiner als die Änderung des Isc. Daneben trat am distalen Colon nach Zusatz von Adrenalin eine Verminderung des resorptiven und des sekretorischen Cl^--Flusses auf.

Im distalen Segment hemmte der Cyclooxygenase-Blocker Indometacin die 1. Phase der Antwort auf Adrenalin, während die 2. Phase durch das Neurotoxin Tetrodotoxin aufgehoben wurde. Proximal waren beide Substanzen ohne Wirkung. Der neuronal vermittelte Einfluß von Adrenalin wurde distal durch den nicht-selektiven β-Rezeptorblocker Propranolol und den β_2-selektiven Blocker ICI 118551 unterdrückt. Die Adrenalin-induzierte K^+-Sekretion am proximalen Abschnitt wurde hingegen durch den unselektiven α-Blocker Phentolamin und den selektiven α_2-Blocker Yohimbin gehemmt.

Diese Ergebnisse deuten auf eine segment-sepezifische Wirkung von Adrenalin auf den Ionentransport hin: auf einen indirekten Einfluß, vermittelt über sekretomotorische Neurone, via β_2-Rezeptoren am distalen und auf eine

direkte Stimulation der Epithelzellen über α_2-Rezeptoren am proximalen Colon.

Summary

The effect of epinephrine on transport of K^+, Na^+, Cl^- and HCO_3^- across the colon of the rat was studied with the Ussing chamber technique. Epinephrine ($5 \cdot 10^{-6}$ mol·l^{-1}) induced a biphasic change in short-circuit current (Isc) in distal and proximal colon: a transient increase followed by a long-lasting decay. The first phase of the Isc response was abolished in Cl^--poor solution or after administration of bumetanide, an inhibitor of the Na^+-K^+-2 Cl^- cotransporter, indicating a transient induction of Cl^- secretion. The 2. phase of the response to epinephrine was suppressed by administration of the K^+ channel blocker, quinine, and was concomitant with an increase in J^{Rb}_{sm} indicating that epinephrine induced K^+ secretion, although this response was much smaller than the change in Isc. In addition, the distal colon displayed a decrease in J^{Cl}_{ms} and J^{Cl}_{sm} when treated with epinephrine.

In the distal colon indomethacin, a cyclooxygenase inhibitor, abolished the 1. phase of the epinephrine effect, whereas the 2. phase was suppressed by tetrodotoxin. In the proximal colon indomethacin and tetrodotoxin were ineffective. The neuronally-mediated response to epinephrine in the distal colon was suppressed by the non-selective ß-receptor blocker, propranolol, and by the $ß_2$-selective blocker, ICI 118551, whereas the epithelial response in the proximal colon was suppressed by the non-selective α-blocker, phentolamine, and by the selective α_2-blocker, yohimbine.

These results indicate a segment-specific action of epinephrine on ion transport: an indirect action on secretomotor neurons via $ß_2$-receptors in the distal and a direct stimulatory action on epithelial α_2-receptors in the proximal colon.

Literaturverzeichnis

Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. **1995**
Membrantransport kleiner Moleküle und Ionen als Grundlage der Membranerregbarkeit
In: Molekularbiologie der Zelle
Hrsg.: Jaenicke L., 3. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, pp. 599-650

Andres H., Bock R., Bridges R. J., Rummel W., Schreiner J. **1985**
Submucosal plexus and electrolyte transport across rat colonic mucosa.
Journal of Physiology 364: 301-312

Beubler E., Juan H. **1978**
PGE-release, blood flow and transmucosal water movement after mechanical stimulation of the rat jejunal mucosa
Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology 305: 91-95

Billroth T. **1858**
Einige Beobachtungen über das ausgedehnte Vorkommen von Nervenanastomosen im Tractus intestinalis.
Archiv für Anatomie und Physiologie, 148-158

Binder H.J., Sandle G.I. **1994**
Electrolyte Transport in the Mammalian Colon
In: Physiology of the Gastrointestinal Tract
Hrsg.: Johnson L.R., 3. Auflage, Raven Press, New York, pp. 2133-2171

Bridges R. J., Rack M., Rummel W., Schreiner J. **1986**
Mucosal plexus and electrolyte transport across the rat colonic mucosa
Journal of Physiology 376: 531-542

Burks T.F. **1994**
Neurotransmission and Neurotransmitters
In: Physiology of the Gastrointestinal Tract
Hrsg.: Johnson L.R., 3. Auflage, Raven Press, New York, pp. 211-242

Bylund D.B., Eikenberg D.C., Hieble J.P., Langer S.Z., Lefkowitz R.J., Minneman K.P., Molinoff P.B., Ruffolo R.R. Jr., Trendelenburg U. **1994**
International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors.
Pharmacological Reviews 46: 121-136

Cabantchik Z. I., Greger R. **1992**
Chemical probes for anion transporters of mammalian cell membranes.
American Journal of Physiology 262: C803-27

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

Catterall W.A. **1995**
Structure and function of voltage-gated ion channels.
Annual Review of Biochemistry 64: 493-531

Chang E.B., Field M., Miller R. J. **1982**
alpha 2-Adrenergic receptor regulation of ion transport in rabbit ileum.
American Journal of Physiology 242: G237-242

Chipperfield A.R. **1986**
The (Na+-K+-Cl-) co-transport system.
Clinical Science 71: 465-476

Cook N.S., Quast U. **1990**
Potassium channel pharmacology.
In: Potassium channels. Structure, classification, function and therapeutic potential.
Hrsg.: Cook N.S., Ellis Horwood Ltd., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, pp. 181-255

Craven P.A., DeRubertis F.R. **1986**
Profiles of eicosanoid production by superficial and proliferative colonic epithelial cells and sub-epithelial colonic tissue.
Prostaglandins 32: 387-399

Curtis-Prior P.B. **1976**
Agents affecting prostaglandin metabolism.
In: Prostaglandins. An Introduction to their Biochemistry, Physiology and Pharmacology.
Hrsg.: Curtis-Prior P.B., North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, pp. 41-54

Del Castillo J.R., Rajendran V.M., Binder H.J. **1991**
Apical membrane localization of ouabain-sensitive K-activated ATPase activities in rat distal colon.
American Journal of Physiology 261: G1005-1011

Diener M., Bridges R.J., Knobloch S.F., Rummel W. **1988**
Indirect effects of bradykinin on ion transport in rat colon descendens: mediated by prostaglandins and enteric neurons.
Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology 337: 69-73

Diener M., Hug F., Strabel D., Scharrer E. **1996**
Cyclic AMP-dependent regulation of K+ transport in the rat distal colon.
British Journal of Pharmacology 118: 1477-1487

Diener M., Mestres P., Bridges R.J., Rummel W. **1989**
Functional and morphological changes during electric field stimulation of rat colon descendens.
In.: Nerves and the Gastrointestinal Tract
Hrsg.: Singer M.v., Goebell H., MTP Press, Lancaster, Boston, The Hague, Dordrecht, pp. 705-712

Diener M., Nobles M., Rummel W. **1992**
Activation of basolateral Cl- channels in the rat colonic epithelium during regulatory volume decrease.
Pflügers Archiv European Journal of Physiology 421: 530-538

Döcke F., Kemper A. **1994**
Nebennierenmark
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie
Hrsg.: Döcke F., 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, pp. 357-396

Dudel J. **1995**a
Informationsvermittlung durch elektrische Erregung
In: Physiologie des Menschen
Hrsg.: Schmidt R. F., Thews G., 26. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokyo, pp. 20-42

Dudel J. **1995**b
Erregungsübertragung von Zelle zu Zelle
In: Physiologie des Menschen
Hrsg.: Schmidt R. F., Thews G., 26. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokyo, pp. 43-66

Fichtl B., Fülgraff G., Neumann H.-G., Wollenberg P., Forth W., Henschler D., Rummel W. **1996**
Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg.: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K., 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, pp. 3-102

Field M., McColl I. **1973**
Ion transport in rabbit ileal mucosa. 3. Effects of catecholamines.
American Journal of Physiology 225: 852-857

Field M., Sheerin H.D., Henderson A., Smith P. L. **1975**
Catecholamine effects on cyclic AMP levels and ion secretion in rabbit ileal mucosa.
American Journal of Physiology 229: 86-92

Foster E.S., Hayslett J.P., Binder H.J. **1984**
Mechanism of active potassium absorption and secretion in the rat colon.
American Journal of Physiology 245: G611-617

Foster E.S., Sandle G.I., Hayslett J.P., Binder H.J. **1983**
Cyclic adenosine monophosphate stimulates active potassium secretion in the rat colon.
Gastroenterology 84: 324-330

Frizzell R.A., Koch M.J., Schultz S.G. **1976**
Ion transport by rabbit colon. I. Active and passive components
Journal of Membrane Biology 27: 297-316

Fromm M., Hierholzer K. **1995**
Epithelien
In: Physiologie des Menschen
Hrsg.: Schmidt R. F., Thews G., 26. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokyo, pp. 719-736

Furness J.B., Costa M., Keast J.R., **1984**
Choline acetyltransferase- and peptide immunoreactivity of submucous neurons in the small intestine of the guinea-pig.
Cell and Tissue Research 237: 329-336

Halm D.R. **1984**
Neuromodulation ov intestinal ion transport. Symposium summary
Federation Proceedings 43(14): 2929-2934

Hoffmann B.B., Lefkowitz R.J. **1990**
Adrenergic receptor antagonists.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics
Hrsg.: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., 8. Auflage, Pergamon Press, Inc., New York, Oxford, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, pp. 221-243

Jänig W. **1995**
Vegetatives Nervensystem
In: Physiologie des Menschen
Hrsg.: Schmidt R. F., Thews G., 26. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokyo, pp. 340-368

Kaiser C., Rzeszotarski W.J. **1987**
Cholinergic agents.
Neurotransmission, Research Biochemicals Inc. 3: 1-5

Kashgarian M. **1980**
Changes in Cell Membrane Surfaces Associated with Alterations of Transepithelial Ion Movement
In: Current Topics in Membranes and Transport
Hrsg.: Boulpea E. L., Academic Press, New York, London, Toronto, Sydey, San Francisco, Band 13, pp. 149-160

Keast J.R., Furness J.B., Costa M. **1986**
Effects of noradrenaline and somatostatin on basal and stimulated mucosal ion transport in the guinea-pig small intestine.
Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology 333: 393-399

Kenyon J.L., Gibbons W.R. **1977**
Effects of low-chloride solutions on action potentials of sheep cardiac purkinje fibers.
Journal of General Physiology 70: 635-660

Lefkowitz R.J., Hoffmann B.B., Taylor P. **1990**
Neurohumoral transmission: The autonomic nand somatic motor nervous systems.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics
Hrsg.: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., 8. Auflage, Pergamon Press, Inc., New York, Oxford, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, pp. 94-121

Leonhardt H. **1985**
Verdauungsorgane
In: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
Hrsg.: Leonhardt H., 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp. 369-409

Lindström C.G., Rosengren J.E., Fork F.T. **1979**
Colon of the rat. An anatomic, histologic and radiographic investigation.
Acta Radiologica Diagnosis Stockholm 20: 523-536.

Meyer H.H.D. **1994**
Hormonrezeptoren: Überträger der Hormonwirkung in den Zielzellen
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie
Hrsg.: Döcke F., 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, pp. 76-88

Nobles M., Diener M., Mestres P., Rummel W. **1991**
Segmental heterogeneity of the rat colon in the response to activators of secretion on the cAMP-, the cGMP- and the Ca2+-pathway.
Acta Physiologica Scandinavia 142: 375-386

North R.A., Surprenant A. **1985**
Inhibitory synaptic potentials resulting from alpha2-adrenoceptor activation in guinea-pig submucous plexus neurones.
Journal of Physiology London 358: 17-33

O´Donnell S.R., Wanstall J.C. **1980**
Evidence taht ICI 118,551 is a potent, highly Beta 2-selective adrenoceptor antagonist and can be used to characterize Beta-adrenoceptor populations in tissues.
Life Sciences 27: 671-677

Olds R.J., Olds J.R. **1984**
Farbatlas der Anatomie der Ratte
Schober Verlags-GmbH, Hengersberg

Parsons D.S., Paterson C.R. **1965**
Fluid and solute transport across rat colonic mucosa.
Quarterly Journal of Experimental Physiology 50: 220-231

Powell D.W. **1981**
Barrier function of epithelia.
American Journal or Physiology 241: G275-288

Racusen L.C., Binder H.J. **1979**
Adrenergic interaction with ion transport across colonic mucosa: role of both alpha and beta adrenergic agonists.
In: Mechanisms of Intestinal Secretion
Hrsg.: Binder H.J., Alan R. Liss. Inc., New York, pp. 201-215

Rechkemmer G., Frizzell R.A., Halm D.R. **1996**
Active potassium transport across guinea-pig distal colon: action of secret-agogues.
Journal of Physiology London 493: 485-502

Ross E.M. **1990**
Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics
Hrsg.: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., 8. Auflage, Pergamon Press, Inc., New York, Oxford, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, pp.33-48

Sandle G.I., McGlone F. **1987**
Segmental variability of membrane conductances in rat and human colonic epithelia. Implications for Na, K and Cl transport.
Pflügers Archiv European Journal of Physiology 410: 173-180

Sangan P., Rajendran V.M., Mann A.S., Kashgarian M., Binder H.J. **1997**
Regulation of colonic H-K-ATPase in large intestine and kidney by dietary Na depletion and dietary K depletion.
American Journal of Physiology 272: C685-696

Schultheiß G., Diener M. **1997**
Regulation of apical and basolateral K+ conductances in rat colon.
British Journal of Pharmacology 122: 87-94

Schultheiß G., Hörger S., Diener M. **1998**
The bumetanide-resistant part of forskolin-induced anion secretion in rat colon
Acta Physiologica Scandinavia 164: 219-228

Seamon K.B., Padgett W., Daly J.W. **1981**
Forskolin: unique diterpene activator of adenylate cyclase in membranes and in intact cells.
Proceedings of the National Academy of Science USA 78: 3363-3367

Smith P.L., McCabe R.D. **1986**
Potassium secretion by rabbit desceding colon: effects of adrenergic stimuli
American Journal of Physiology 250(4 Pt 1): G432-G439

Sobotta J., Becher H. **1972**
Verdauungsapparat
In:Atlas der Anatomie des Menschen
Hrsg.: Ferner H., Staubesand J., 17. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, Band 2, pp. 61-143

Starke K. **1977**
Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems.
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology 77: 1-124

Starke K. **1996**a
Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg.: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K., 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, pp. 103-133

Starke K. **1996**b
Pharmakologie cholinerger Systeme.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg.: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K., 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, pp. 135-159

Starke K., Palm D. **1996**
Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg.: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K., 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, pp. 161-200

Stewart C. P., Winterhager J. M., Heintze K., Petersen K. U. **1989**
Electrogenic bicarbonate secretion by guinea pig gallbladder epithelium: apical membrane exit.
American Journal of Physiology 256: C736-49

Strabel D., Diener M. **1995**
The effect of neuropeptide Y on sodium, chloride and potassium transport across the rat distal colon.
British Journal of Pharmacology 115: 1071-1079

Surprenant A. **1992**
Neural control of submucosal vasculature
In: Advances in the innervation of gastrointestinal tract
Hrsg.: Halle G.E., Wood J.D., Elsevier Science Publishers BV, New York, pp. 455-464

Tapper E.J., Lewand D.L. **1981**
Actions of a nicotinic agonist, DMPP, on intestinal transport in vitro.
Life Science 28: 155-162

Vaupel P., Ewe K. **1995**
Funktion des Magen-Darm-Kanals
In: Physiologie des Menschen
Hrsg.: Schmidt R. F., Thews G., 26. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokyo, pp. 806-850

Winterhager J.M., Stewart C.O., Heintze K., Petersen K.U. **1986**
Electroneutral secretion of bicarbonate by guinea pig gallbladder epithelium.
American Journal of Physiology 250: C617-C628

Wood J.D. **1994**
Physiology of the enteric nervous system
In: Physiology of the gastrointestinal tract
Hrsg. Johnson L.R., 3. Auflage, Raven Press, New York, pp. 423-482

Danksagung

Dank an alle, die einen Beitrag zum Gelingen meiner Doktorarbeit geleistet haben:

an erster Stelle an Prof. Dr. Martin Diener für die Überlassung des Themas, die unermüdliche Beantwortung aller Fachfragen und die intensive und freundliche Betreuung bei der Versuchsdurchführung und der Erstellung dieser Dissertation,

an Dr. Gerhard Schultheiß, Dr. Bernhard Heinke und TA Guido Haschke für die Hilfestellung im Umgang mit der Versuchstechnik und mit dem Computer,

an Alice Metternich, Eva Haas, Bärbel Schmidt und Brigitta Brück für die Einweisung in die Handhabung der Laborgeräte und die sorgfältige Mitarbeit bei der Durchführung der Experimente,

an Karen, meine buchstabengenaue Korrekturleserin,

meiner Familie und allen, die mich während Studium und Promotion unterstützt haben - ganz besonders sei hier der Name Muscheid hervorgehoben -

und last, but not least den Ratten, die für diese Forschungsarbeit ihr Leben ließen.