

Charakteristika und Kontrolle der equinen intestinalen Motilität

Helga Pfannkuche und Gotthold Gäbel

Physiologisches Institut, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Zusammenfassung

Im equinen Intestinaltrakt können regionenabhängig spezifische Motilitätsmuster beschrieben werden. Die Kontrolle dieser motorischen Ereignisse erfolgt auf verschiedenen, miteinander verzahnten Ebenen. Der basale Taktgeber für die rhythmischen, wiederkehrenden Kontraktionen der glatten Muskulatur sind die „interstitiellen Zellen nach Cajal“ (ICC). Die von den ICC induzierten Depolarisationen der Muskulatur sind aber nicht zwingend kontraktionsauslösend, sondern nur, wenn sich der Darm auf einem gewissen Aktivitätslevel befindet. Dieser Aktivitätslevel wird nerval und zum Teil hormonell kontrolliert. Die wichtigste nervale Kontrolle erfolgt durch Nervenzellen des enterischen Nervensystems (ENS), die im Plexus myentericus lokalisiert sind. Die myenterischen Nervenzellen kontrollieren die Muskulatur durch die Ausschüttung verschiedener Kombinationen von erregenden und hemmenden Neurotransmittern. Die Wirkungsweise dieser Transmitter (wie z.B. Acetylcholin) kann z.T. pharmakologisch nachgeahmt, verstärkt oder blockiert werden. Die Freisetzung von hemmenden Transmittern wie Stickstoffmonoxid aus enterischen Nervenzellen hat bei der Pathogenese von Motilitätsstörungen eine hohe Relevanz. Auch endogene Opioide fungieren als Neurotransmitter im ENS und hemmen die propulsive Motilität. Das Vorhandensein von Opioidrezeptoren auf enterischen Nervenzellen muss daher bei der pharmakologischen Verabreichung von Opioiden bedacht werden. Die Aktivität der enterischen Nervenzellen wird übergeordnet durch das parasymphatische und sympathische Nervensystem moduliert. Während der Parasympathikus die intestinale Motilität steigert, wirkt der Sympathikus motilitätshemmend. Letzteres spielt insbesondere unter pathophysiologischen Gesichtspunkten bei der Entstehung einer Hypomotilität eine Rolle.

Schlüsselwörter: Motilität, Enterisches Nervensystem, Magen-Darm-Trakt, Pferd, Peristaltik

Characteristics and control of equine intestinal motility

The equine intestinal tract expresses region- and specific motility patterns. These motoric events are controlled on different levels, with the levels interacting with each other. Basal myogenic rhythm is given by the "interstitial cells of cajal" (ICC). ICCs generate periodic depolarisations of the smooth muscles. If the basic electrical activity of the gut reaches a distinct level, the depolarisations are able to induce contractions. Control of the intestinal activity level is accomplished by hormones and neurones. In this regard, neurones of the enteric nervous system (ENS) located in the myenteric plexus are most relevant. Myenteric neurones influence the smooth muscle by the release of distinct combinations of excitatory and inhibitory neurotransmitters. The mode of action of those neurotransmitters, e.g., acetylcholine, can be imitated, increased or blocked pharmacologically. The release of inhibitory neurotransmitters (e.g., nitric oxide) from enteric neurones is highly relevant for the pathogenesis of motility disturbances. Endogenous opioids also represent neurotransmitters in the ENS. They are able to inhibit propulsive motility patterns. The existence of opioid receptors on enteric neurones has to be taken into account by the application of opioids. The activity of the ENS is centrally modulated by the parasympathetic and sympathetic nervous system. The parasympathetic system increases gastrointestinal motility, whereby the sympathetic system exerts an inhibitory mode. Sympathetic inhibition of motility is important particularly with regard to the pathogenesis of hypomotility.

Keywords: Motility, enteric nervous system, gastrointestinal tract, horse, peristalsis

Generelle Motilitätsmuster

Die Motilitätsmuster des equinen Gastrointestinaltrakts lassen sich sowohl entsprechend ihrer Funktion als auch regionenspezifisch einteilen. In ihrer Funktion dienen die Muster generell drei Zwecken: 1. Durchmischung des Chymus, 2. Weitertransport und 3. Speicherung. Entsprechend der vorrangigen Aufgabe des jeweiligen Abschnittes im Gastrointestinaltrakt sind die Motilitätsmuster in unterschiedlichem Maße ausgeprägt.

Magen

Der Magen dient primär der Speicherung der aufgenommenen Nahrung. Um dieser Funktion gerecht zu werden, sind im Magen Mechanismen angelegt, die bei Nahrungsauf-

nahme zur Relaxation der Magenwand führen und somit die Reservoirfunktion ermöglichen (Tack 2006). Das erste Signal für die Relaxation wird über vago-vagale Reflexe vermittelt, die ausgelöst werden, wenn der Nahrungsbrei Pharynx und Ösophagus passiert und dort entsprechende Mechanorezeptoren aktiviert (rezeptive Relaxation). Die Relaxation wird bei Eintreffen der Nahrung im Magen durch Dehnung der Magenwand verstärkt (adaptive Relaxation) (Tack 2006). Trotz dieser Mechanismen hat der Pferdemagen im Vergleich mit anderen Spezies ein relativ geringes Fassungsvermögen von ca. 8-15 Litern (Pfeiffer und McPherson 1990). Dieses geringe Magenvolumen, in Kombination mit einer häufigen Aufnahme von geringen Futtermengen (bei einer entsprechenden, physiologisch orientierten Fütterungspraxis) führt zu einer kontinuierlichen Abgabe kleiner Chymusmengen in den Dünndarm.

Dünndarm

Die Hauptaufgaben des Dünndarmes bestehen einerseits in der Durchmischung der Nahrung, um eine kontinuierliche enzymatische Umsetzung und Resorption zu gewährleisten und andererseits im Weitertransport des Chymus in Richtung Caecum und Colon.

Als basale digestive Motilitätsmuster wurden im Dünndarm peristaltische Wellen zum Weitertransport des Chymus, sowie singuläre Segmentationskontraktionen und Kontraktionsgruppen (stationär oder wandernd) zur Durchmischung beschrieben (Hasler 2006). Allerdings erfolgten diese Untersuchungen meist bei Spezies mit ausgeprägter Trennung zwischen digestiver und interdigestiver Motorik.

Da aber, wie im vorigen Abschnitt bereits aufgeführt, der Mageninhalt beim Pferd in sehr kleinen Mengen kontinuierlich ins Duodenum abgegeben wird, ist der Dünndarm unter physiologischen Bedingungen nie stark gefüllt. Mit der geringen Füllung gehen vor allem Motilitätsmuster einher, die bei anderen Spezies (insbesondere bei Fleischfressern) der sogenannten interdigestiven Motorik zugeordnet werden (Siegle und Ehrlein 1987). Diese interdigestiven Motilitätsmuster lassen sich im Wesentlichen in drei Phasen unterteilen. Phase I ist durch motorische Ruhe gekennzeichnet. In der Phase II treten unregelmäßige Kontraktionen der Dünndarmmuskulatur (insbesondere der Ringmuskulatur) auf. Ein gerichteter Transport des Chymus ist in dieser Phase kaum vorhanden. In der Phase III kontrahiert sich insbesondere die Ringmuskulatur stark. Diese Kontraktion beginnt in den oral gelegenen Dünndarmabschnitten (Merritt 1999), wandert über weite Teile des Dünndarms in Richtung Caecum und Colon und führt so zu einem gerichteten Transport des Dünndarminhaltes nach aboral (Davies 1989).

Die Phasen I-III sind als mit der Motorik korrespondierende elektrische Phänomene sowohl bei gefütterten als auch bei gefasteten Pferden abzuleiten (Lamar et al. 1984, Merritt et al. 1989, Ross et al. 1990). Die Dauer der einzelnen Phasen unterscheidet sich dabei auf Ebene der elektrischen Aktivität nicht (Merritt et al. 1989, Ross et al. 1990). Allerdings scheint es eine quantitative Modulation der letztendlich entstehenden motorischen Aktivität im Dünndarm zu geben. So ist das Ausmaß an ultrasonographisch feststellbarer motorischer Aktivität im Dünndarm bei gefütterten Pferden deutlich höher als bei Tieren, die eine achtstündige Hungerperiode durchlaufen haben (Mitchell et al. 2005). Neben den für Phase I-III typischen Motilitätsmustern, die sich in allen Dünndarmabschnitten finden, existiert im equinen Ileum noch ein weiteres typisches Muster, der MAPC (migrating actionpotential complex) (Ross et al. 1990, Lester et al. 1998c). Der MAPC löst, ähnlich wie die Aktionspotentiale während der Phase III, starke, nach aboral wandernde Kontraktionen der Ringmuskulatur aus. Es wird vermutet, dass dieses Motilitätsmuster der gezielten und schnellen Beförderung des Chymus in das Caecum dient (Koenig und Cote 2006).

Dickdarm

Die Motilitätsmuster des equinen Caecums und Colons sind komplexer als die des Dünndarmes. Im Gegensatz zum Dünndarm, der den Chymus nur durchmischen und weitertransportieren muss, sind die Anforderungen an die Dickdarmmotorik differenzierter. Neben der Durchmischung und dem Weitertransport der Nahrung muss im Dickdarm der Chymus zur mikrobiellen Umsetzung über eine geraume Zeit gespeichert werden. Die Dauer dieser Speicherung muss einerseits ausreichen, um die entsprechenden luminalen Fermentationsprozesse zu vollenden und die entstehenden kurzkettigen Fettsäuren zu resorbieren. Zum anderen darf die Verweildauer aber auch nicht zu lange sein, da durch die permanente Wasserresorption aus dem Chymus eine zu starke Eindickung erfolgen kann, was die Gefahr einer Obstipation birgt. Letztendlich muss der Chymus nach seiner Speicherung aus den distalen Bereichen des Colons in zügigem Tempo zum Kotabsatz in das Rektum abgegeben werden (Sarna und Shi 2006).

Bei der Betrachtung der Dickdarmmotorik muss zwischen Caecum und den verschiedenen Anteilen des Colons unterschieden werden. Mittels myoelektrischer Aufzeichnungen konnten am Caecum vier verschiedene Aktivitätsmuster (I-IV) unterschieden werden (Ross et al. 1990). Muster II und III bezeichnen elektrische Entladungen (und entsprechende Kontraktionen), die von der caudalen bzw. cranialen Caecumbasis zum Apex wandern. Diese Muster führen also zum Transport des Chymus in das Caecum hinein. Sie treten häufig unmittelbar nach den MAPCs des Ileums auf (Ross et al. 1990).

Muster I und IV verlaufen in andere Richtung. Sie nehmen ihren Ursprung an der Caecumspitze und enden an der Basis (I) oder befördern den Chymus durch das Ostium caecocolicum (IV) in die rechte ventrale Längslage des Colons (Ross et al. 1990). Insbesondere das Muster IV dient also der Entleerung des Caecuminhalt und dem Weitertransport des Chymus entlang des Darmes. Bei gefütterten Pferden tritt die Entleerung des Caecums ca. alle 4 Minuten auf (Sellers und Lowe 1986).

Neben diesen eng definierten Mustern können im Caecum und auch im Colon noch lokale Kontraktionen im Bereich der Haustren beobachtet werden, die vornehmlich zur Durchmischung des Chymus dienen. Sie treten im Caecum 2-3x/Minute und im Colon 4-5x/Minute auf (Sellers und Lowe 1986).

Ähnlich wie im Caecum verlaufen auch im Colon die Aktivitätsmuster sowohl in oraler als auch in aboraler Richtung (Sellers et al. 1979, Lamar et al. 1984). Nach oral verlaufende Kontraktionen bleiben dabei aber auf das Colon beschränkt und enden vor dem Ostium caecocolicum (Ross et al. 1990). Es findet hier also kein Reflux von Coloninhalt in das Caecum statt, sondern vielmehr eine Zurückhaltung der Ingesta im Colon mit (durch Haustrenkontraktionen unterstützter) gründlicher Durchmischung. Aboral verlaufende Kontraktionen finden sich im Colon alle 2-3 Minuten (Sellers und Lowe 1986). Im Zusammenspiel mit den antiperistaltischen Bewegungen befördern diese nach aboral gerichteten Kontraktionen, die stark fermentierte Anteile des Chymus nach aboral, während die noch weniger umgesetzten Partikel zurückgehalten werden (Sellers und Lowe 1986).

Eine wesentliche Rolle für die Colonmotorik spielt der Bereich der Beckenflexur. Nach oral und aboral verlaufende Kontraktionswellen nehmen ihren Ursprung häufig in diesem Bereich (Sellers et al. 1979, Lamar et al. 1984, Sellers und Lowe 1986). Diese in verschiedene Richtungen verlaufenden Kontraktionswellen beginnen häufig zeitgleich (Sellers et al.

1979). Daher wird dem Bereich der Beckenflexur auch eine Funktion als interner Taktgeber („Schrittmacherzentrum“) für die Colonmotorik zugesprochen (Sellers et al. 1979, Sellers et al. 1982). Störungen der Motilität und des Transits in diesem Bereich haben daher weitreichende klinische Folgen (Sellers und Lowe 1986).

Steuerung der gastrointestinalen Motilität

Für den geregelten Transit, ist eine Kopplung der Aktivität von Ileum, Caecum und Colon ausschlaggebend (Koenig und Cote 2006). Generell erfolgt die Beeinflussung gastrointestinaler Motilitätsmuster auf drei Ebenen: Myogen auf Ebene der Schrittmacherzellen, lokal neural durch das enterische Nervensystem, hormonell sowie zentral unter der Mitwirkung vom parasympathischen und sympathischen Nervensystem sowie spinaler Afferenzen.

Myogene Kontrolle

Die unterste Kontrollinstanz für die Steuerung der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt sind die sogenannten Interstitiellen Zellen nach Cajal (ICC) (Takaki 2003). Diese Zellen sind sowohl zwischen der Ring- und Längsmuskelschicht im Bereich des myenterischen Plexus, als auch innerhalb der Schichten zwischen den glatten Muskelzellen lokalisiert (Abb. 1) (Komuro 2006). Die ICC erfüllen durch ihre besonderen strukturellen und elektrophysiologischen Eigenschaften die Funktion eines internen Schrittmachers. Die wichtigste Eigenschaft in diesem Zusammenhang ist das instabile Ruhepotential (Takaki 2003). Dadurch kommt es zu periodischen Schwankungen in der Erregbarkeit der Zellen. Die Erregbarkeit ist immer dann am höchsten, wenn das Membranpotential seinen niedrigsten (am wenigsten negativen) Wert erreicht hat und somit in die Nähe der Schwellenwertes zur Auslösung von Aktionspotentialen kommt (Abb. 1). Diese Schwankungen der Erregbarkeit einzelner ICC würden aber per se die Darmmotorik nicht beeinflussen. Ein Einfluss der ICC kommt erst dadurch zustande, dass die ICC sowohl untereinander, als auch mit den glatten Muskelzellen über gap junctions direkt verbunden sind (Komuro 2006). Damit greift die Erregung jeder ICC auch auf andere ICC sowie auf alle Muskelzellen in diesem Darmabschnitt über. Dies hat den entscheidenden Vorteil, dass die Kontraktionen der Muskelzellen in einem Darmabschnitt synchron ablaufen ohne dass eine aufwendige neuronale Synchronisation der Muskulatur stattfinden muss (Takaki 2003). Die wellenförmigen Schwankungen des Ruhemembranpotentials, die an den ICC und folglich auch an den glatten Muskelzellen abgeleitet werden können, werden als „slow waves“ bezeichnet. Auf den Höhepunkten der slow waves sind die Zellen so leicht erregbar, dass nur noch geringe Stimuli dazukommen müssen um ein oder mehrere Aktionspotentiale auszulösen. Zu diesen Stimuli zählt zum Beispiel die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Acetylcholin (Hanani und Freund 2000, Ward und Sanders 2001). Aktionspotentiale an den glatten Muskelzellen führen im Weiteren zur Kontraktion der Muskulatur und zum Transit des Chymus.

Obwohl die generellen Charakteristika der ICC in allen Anschnitten des Gastrointestinaltraktes vergleichbar sind, exi-

stieren doch auch regionenspezifische Unterschiede. So nimmt die Frequenz der slow waves im Verlaufe des Dünndarmes ab (Diamant und Bortoff 1969, Hasler 2006). Ähnlich wie im Herzen ist das Prinzip hierbei, dass Zellen mit einer höheren Depolarisationsfrequenz die Frequenz der langsameren Zellen bestimmen. Allerdings ist im Darm - aufgrund von Widerständen bei der elektrischen Übertragung - die Reichweite der initialen Taktgeber begrenzt. Dies führt dazu, dass die elektrische Synchronisation der Muskelzellen abschnittsweise stattfindet (Diamant und Bortoff 1969, Hasler 2006). Funktionell bedeutet das, dass in einem bestimmten Dünndarmabschnitt der Chymus mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit nach aboral transportiert wird. Diese Geschwindigkeit nimmt im Verlaufe des Dünndarms (entsprechend der Frequenz der slow waves) ab (Hasler 2006). Allerdings kann im Ileum eine hohe Dichte an ICC nachgewiesen werden, weswegen für diesen Darmabschnitt eine Funktion als interner Schrittmacher diskutiert wird (Hudson et al. 1999).

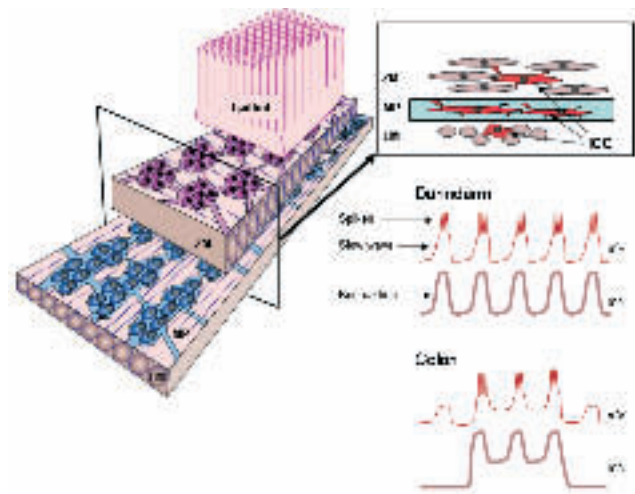


Abb 1 Steuerung der Motorik durch die „interstitiellen Zellen nach Cajal“ (ICC). Die ICC sind innerhalb der Zirkulärmuskulatur (ZM) und Längsmuskulatur (LM) sowie im myenterischen Plexus (MP) lokalisiert. ICC generieren rhythmische Depolarisationen (slow waves), die zur Auslösung von Aktionspotentialen (Spikes) und somit zur Muskelkontraktion führen können. Die Abbildung zeigt ein Beispiel aus dem Dünndarm, in dem jede slow wave eine Kontraktion induziert und ein Beispiel aus dem Dickdarm, wo es durch Anheben der Basislinie zur Ausbildung von Spikes und zur Kontraktion kommt. *Control of motility by the „interstitial cells of cajal“ (ICC). The ICC are located within the circular (ZM) and longitudinal muscle layer (LM) and in the myenteric plexus (MP). ICC generate rhythmical depolarizations (slow waves) which may lead to the generation of action potentials (spikes) and subsequent contractions. The figure shows examples from the small and large intestine. In the small intestine, every slow wave leads to a contraction. In the large intestine spikes and subsequent contractions are induced by increase of the baseline.*

Im Dickdarm konnten bisher zwei Bereiche mit einer erhöhten Dichte an ICC nachgewiesen werden: Der Caecumkörper und die Beckenflexur (Hudson et al. 1999). Auch für diese beiden Darmabschnitte wird daher eine Funktion als Taktgeber diskutiert.

Obwohl im Dickdarm, ähnlich wie im Dünndarm, slow waves gleichmäßig durch die ICC generiert werden, sind doch die spontanen Motilitätsmuster in diesem Darmabschnitt deutlich anders als im Dünndarm (Sarna und Shi 2006). Während die

Dünndarmmuskulatur *in vitro* entsprechend der Frequenz der slow waves gleichmäßig und stetig spontan kontrahiert, sind im Dickdarm *in vitro* Kontraktionsgruppen im Wechsel mit Phasen motorischer Ruhe zu beobachten (Abb. 1) (Köhn 2000). Die für den Dickdarm spezifischen Motilitätsmuster werden somit noch über weitere Regulationsmechanismen kontrolliert (Sarna und Shi 2006).

Die Frequenz der slow waves und damit auch letztendlich der Kontraktionen der Muskulatur ist nicht starr fixiert. Durch Faktoren wie die Dehnung der Darmwand kann die Frequenz erhöht werden (Sanders et al. 2006), so dass eine Adaptation an ablaufende Verdauungsvorgänge gegeben ist.

Unter pathophysiologischen Bedingungen spielt insbesondere ein Verlust von ICC eine Rolle. Bei der equinen Dysautonomie (Graskrankheit) kommt es zur Reduktion der ICC und zu einer Reduktion der Frequenz von slow waves (Hudson et al. 2001, Hudson et al. 2002). Diese Veränderungen spielen vermutlich bei der Entwicklung der gastrointestinalen Hypomotilität eine Rolle (Hudson et al. 2001, Hudson et al. 2002). Ebenso konnte bei Pferden mit obstruktiven Erkrankungen des Colons eine verminderte Dichte an ICC nachgewiesen werden (Fintl et al. 2004). Solche Alterationen konnten bei Passagestörungen, die durch Dünndarmstrangulationen hervorgerufen waren, nicht nachgewiesen werden (Fintl et al. 2004). Die ICC scheinen also für die physiologische Aufrechterhaltung des gastrointestinalen Transits essentiell zu sein.

Kontrolle durch das enterische Nervensystem (ENS) und durch lokale Hormone

Die weitestgehende und differenzierteste Kontrolle der gastrointestinalen Motorik erfolgt durch das ENS. Das ENS ist außerhalb des zentralen Nervensystems die größte Ansammlung von Nervenzellen im Organismus und beherbergt eine vergleichbare Anzahl Neurone wie das Rückenmark. Die Nervenzellen des ENS bilden ein zweidimensionales Netzwerk, welches in Form von zwei Plexus (Pl. submukosus bzw. Meißner-Plexus und Pl. myentericus bzw. Auerbach-Plexus) in die Wand des gesamten Magendarmtraktes integriert ist (Brookes und Costa 2006). Eine besonders hohe Dichte von Nervenzellen findet sich im myenterischen Plexus von Ileum, Beckenflexur und linkem dorsalen und transversen Colon (Burns und Cummings 1991, Doxey et al. 1995, Schusser und White 1997).

Beide Plexus bestehen aus in Ganglien angeordneten Nervenzellen und interganglionären Fasersträngen, die durch die Axone der Nervenzellen gebildet werden. Die myogene Steuerung sowie die Kontrolle der Motorik durch Sympathikus und Parasympathikus können einen Ausfall des ENS nicht kompensieren. Dies wird deutlich beim sogenannten „Overo lethal white syndrom“, der equinen Form des Morbus Hirschsprung. Die betroffenen Tiere sind homozygot für das „Overo lethal white gene“. Kombiniert mit der weißen Fellfarbe tritt bei diesen Pferden eine Aganglionose im Bereich des distalen Dünndarms und Dickdarms auf (Hultgren 1982, Vonderfecht et al. 1983, McCabe et al. 1990). Die betroffenen Darmbereiche kontrahieren stark und ein Transport von Darminhalt ist nicht möglich. „Lethal white foals“ sterben innerhalb weniger Tage nach der Geburt bzw. müssen euthanasiert werden.

Im intakten enterischen Nervensystem erfolgt die Steuerung der Motorik primär durch die Nervenzellen, die im Pl. myentericus lokalisiert sind (Brookes und Costa 2006). Hier kann funktionell zwischen sensorischen Neuronen, Interneuronen und Motorneuronen unterschieden werden (Brookes und Costa 2006). Die Motorneurone innervieren die glatte Muskulatur direkt und induzieren Kontraktionen oder Relaxationen durch die Ausschüttung von erregenden und hemmenden Neurotransmittern im Bereich der glatten Muskelzellen (Brookes und Costa 2006).

Der geregelte Transport des Chymus wird im Wesentlichen durch die propulsive Peristaltik gewährleistet. Das entsprechende Motilitätsmuster setzt sich aus einer Kontraktion der Ringmuskulatur oral eines Ingestabulus und einer Relaxation der Ringmuskulatur anal des Bolus zusammen. Dadurch wird der Bolus in anale Richtung befördert (Brookes und Costa 2006). Die neuroanatomische Grundlage für diesen gerichteten Transport ist durch die spezielle Anordnung von erregenden und hemmenden motorischen Nervenzellen im myenterischen Plexus gegeben. In Verknüpfung mit sensorischen Neuronen und Interneuronen bildet diese Anordnung die wesentliche Grundlage für den sogenannten peristaltischen Reflex. Beim reflektorischen Ablauf der propulsiven Peristaltik werden zunächst sensorische Nervenzellen durch Dehnung der Darmwand oder chemisch durch Nahrungsinhaltsstoffe erregt. Im Folgenden werden dann exzitatorische und inhibitorische Motorneurone aktiviert. Hierbei können auch Interneurone „zwischen geschaltet“ sein. Exzitatorische Motorneurone liegen so im myenterischen Plexus, dass ihr Axon vom Zellkörper weg nach oral projiziert (aszendierende Projektion) (Brookes 2001a). Bei Erregung des Motorneurons wird folglich der exzitatorische Neurotransmitter Acetylcholin oral des durch den Chymus stimulierten Bereiches ausgeschüttet und führt zur Kontraktion der Ringmuskulatur (Brookes 2001a). Die inhibitorischen Motorneurone haben ein entgegen gesetztes Projektionsverhalten nach anal. Folglich wird bei Erregung dieser Nervenzellen durch Ausschüttung des inhibitorischen Transmitters Stickstoffmonoxid (NO) eine Relaxation anal des erregten Bereiches initiiert (Brookes 2001a). Obwohl es außer den propulsiven peristaltischen Kontraktionen auch andere Motilitätsmuster im Darm gibt, scheint diese Verschaltung doch die generelle Basis für eine geregelte Motilität darzustellen (Abb. 2).

Ein Spezifikum der enterischen Nervenzellen ist, dass sie immer Kombinationen von Neurotransmittern synthetisieren (Brookes 2001b, Brookes und Costa 2006). Diese Kombinationen sind eng mit der Funktion der Neurone gekoppelt und werden als deren neurochemischer Code bezeichnet. Im Verdauungstrakt des Pferdes sind verschiedene Neurotransmitter und neuronale Marker nachgewiesen worden, die auch aus dem ENS kleiner Labortiere und dem zentralen Nervensystem bereits bekannt sind. Gezeigt wurde bisher die Expression von Cholinacetyl-Transferase (ChAT, ein Synthesenzym für Acetylcholin), Stickoxidsynthase (NOS, ein Synthesenzym für Stickstoffmonoxid), Galanin (GAL), Substanz P (SP), Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), Enkephalin (ENK), Calcitonin gene related Peptide (CGRP) und Neuropeptid Y (NPY) (Burns und Cummings 1991, Burns und Cummings 1993, Pearson 1994, Rakestraw et al. 1996a, Domeneghini et al. 2004).

Acetylcholin gilt als primärer und wichtigster exzitatorischer Transmitter auch im equinen Gastrointestinaltrakt. Es wirkt

durch die Bindung an muskarinerge Rezeptoren und induziert so über die Aktivierung einer Second Messenger Kaskade die Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels in den glatten Muskelzellen der Darmwand (Makhlouf und Murthy 2006). Acetylcholinrezeptor-Agonisten wie Betanechol haben eine vergleichbare Wirkung (Roger und Ruckebusch 1987, Lester et al. 1998a, Marti et al. 2005). Neostigmin hemmt das für den Acetylcholinabbau zuständige Enzym, die Acetylcholinesterase. Dadurch kommt es zu einer lokalen Erhöhung des Acetylcholinspiegels, was eine Motilitätssteigerung zur Folge hat (Abb. 2) (Rutkowski et al. 1989, Steiner und Roussel 1995, Lester et al. 1998a). Im Gegensatz dazu verhindern Acetylcholinrezeptor-Antagonisten wie Butylscopolamin den kontraktilen Effekt von Acetylcholin (Davies und Gerring 1983), was ihren Einsatz als Spasmolytika ermöglicht.

Ein weiterer kontraktil wirkender Transmitter ist das Neuropeptid SP. SP wirkt über verschiedene Neurokininrezeptoren (NK Rezeptoren) direkt und indirekt (via Erregung von Motoneuronen) fördernd auf die gastrointestinale Motilität im Dün- und Dickdarm des Pferdes (Sellers et al. 1985, Belloli et al. 1994, Malone et al. 2000). Beim Pferd konnten im Bereich der Beckenflexur insbesondere NK1- und NK3-Rezeptoren in der glatten Muskulatur nachgewiesen werden (Sonea et al. 1997). Neben der Stimulation der Motilität, ist SP gemeinsam mit CGRP ein wichtiger Transmitter bei der Übertragung intestinaler nozizeptiver Reize und bei der Pathogenese lokaler inflammatorischer Prozesse (Improta und Broccardo 2006).

Ein Mediator, der im equinen Gastrointestinaltrakt bisher in endokrinen Zellen des Epithels nachgewiesen wurde, ist das Serotonin (5-HT = 5-Hydroxytryptamin) (Fink et al. 2006). Serotonin gilt auch als wichtiger Neurotransmitter im enterischen Nervensystem. In der Humanmedizin existieren mittlerweile verschiedene Therapieansätze zur Behandlung gastrointestinaler Motilitätsstörungen bei denen Serotonin-Agonisten eine Schlüsselrolle spielen (Karamanolis und Tack 2006). Im equinen Darm scheinen bei der Regulation der Motorik vor allem 5-HT3- und 5-HT4-Rezeptoren eine Rolle zu spielen (Weiss et al. 2002, Sasaki et al. 2005). Zur Therapie humaner gastrointestinaler Hypomotilität werden vor allem 5-HT4 Rezeptor Agonisten genutzt. Die Bindung von Serotonin an die 5-HT4-Rezeptoren, die vornehmlich auf cholinergen intrinsischen Neuronen lokalisiert sind, hat eine Erregung der exzitatorischen neuralen Schaltkreise und somit eine Stimulation der Motilität zur Folge (Taniyama et al. 2000, Gershon 2004). Neben den „klassischen“ Serotonin-Rezeptor-Agonisten, wie Cisaprid (Sasaki und Yoshihara 2000), die in Deutschland nicht verwendet werden, spielen auch andere Substanzen in diesem Zusammenhang eine Rolle. So hat der dopaminerge Antagonist Metoclopramid eine agonistische Wirkung auf 5-HT4-Rezeptoren und kann so lokal die gastrointestinale Motilität steigern (Abb. 2) (Karamanolis und Tack 2006).

Die intestinale Motorik kann zum einen durch direkte Beeinflussung der glatten Muskulatur gesteuert werden, zum anderen sind auch die Neurone im myenterischen Plexus ein Angriffspunkt zur Modulation der Muskelaktionen. Auf myenterischen Neuronen können Rezeptoren für das Hormon Motilin, welches im oberen Gastrointestinaltrakt sezerniert wird, nachgewiesen werden (Xu et al. 2005). Allerdings scheint ein großer Teil der Motilin-Wirkung durch Rezeptoren vermittelt zu werden, die direkt auf der glatten Muskulatur lokalisiert sind

(Takeshita et al. 2006). Beim Pferd konnte nach intravenöser Gabe von Motilin vor allem eine Kontraktionssteigerung im proximalen Dünndarm festgestellt werden (Sasaki und Yoshihara 1999). Dieser prokinetische Effekt von Motilin kann bei der Gabe von Erythromycin, einem Motilin-Rezeptor-Agonisten, genutzt werden. Nach der Applikation von Erythromycin wurde bei Ponies nicht nur im Dünndarm sondern auch insbesondere im Caecum und Colon eine Motilitätssteigerung beobachtet (Lester et al. 1998b, Roussel et al. 2000). Allerdings muss beachtet werden, dass die Dichte der Motilinrezeptoren durch Alterationen des Darmes verändert werden

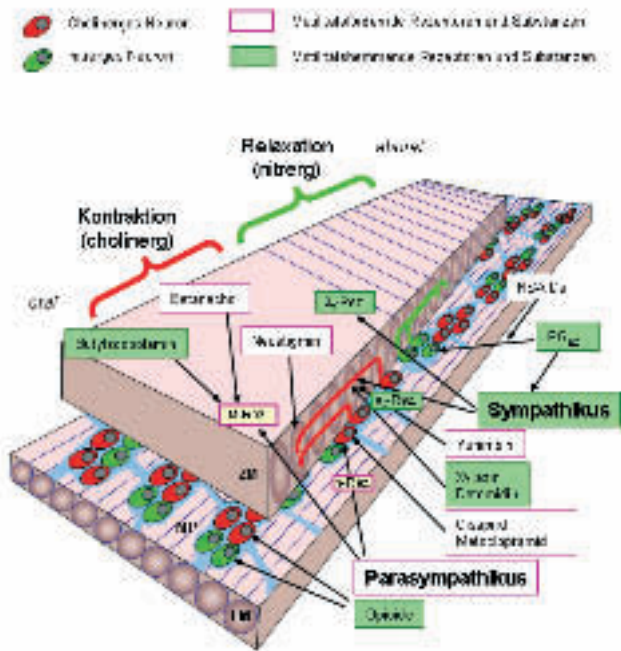


Abb 2 Innervation der Darmwand und Steuerung der Motorik durch verschiedene Pharmaka. Cholinerge und nitrogene Neurone aus dem myenterischen Plexus (MP) steigern bzw. hemmen die Motilität. In der Abbildung sind die Innervationmuster für die Zirkulärmuskulatur (ZM) dargestellt. Die Modulation der durch das ENS gesteuerten Motorik kann durch Sympathikus und Parasympathikus sowie zahlreiche Pharmaka und Mediatoren erfolgen. Die genauere Wirkungsweise ist im Text erläutert. M-Rez. = muskarinerges Rezeptor für Acetylcholin; n-Rez. = nikotinerges Rezeptor für Acetylcholin. *Innervation of the intestinal wall and pharmacological control of motility. Cholinergic and nitrogenic myenteric neurones increase or decrease motility, respectively. The figure shows the innervation patterns for the circular muscle layer (ZM). Motility patterns, controlled by the ENS, can be modulated by the sympathetic and the parasympathetic system and by various mediators and pharmaceuticals. The exact mode of action is explained in the text. M-Rez. = muscarinic receptor for acetylcholine; n-Rez. = nicotinic receptor for acetylcholine.*

kann. So konnte eine verminderte Anzahl von Motilinrezeptoren nach experimentell zugeführter ischämischer Strangulationsobstruktion und nach intraluminaler Distension im Jejunum des Pferdes nachgewiesen werden (Koenig et al. 2006).

Neben den kontraktil wirkenden Transmittern werden im Darm auch eine Reihe inhibitorischer Transmitter exprimiert. Obwohl die kontraktile Aktivität der gastrointestinalen Muskulatur mit dem Transit von Chymus assoziiert wird, ist auch gerade diese bremsende Wirkung des ENS essentiell für eine funktionsfähige Darmmotorik.

Einer der wichtigsten hemmenden Transmitter ist das Stickstoffmonoxid (NO), welches von inhibitorischen Motorneuronen synthetisiert wird (Rakestraw et al. 1996b, Van Hoogmoed et al. 2000). Als Kotransmitter für das NO gelten VIP, NPY, das Pituitary Adenylate-Cyclase Activating Peptide (PACAP) und ATP (Zagorodnyuk et al. 1996). Dieser Cocktail aus inhibitorisch wirkenden Substanzen ist im Zusammenspiel für die Relaxation der Darmmuskulatur verantwortlich. Dies wird bei In vitro-Untersuchungen deutlich, in denen Hemmstoffe für einzelne dieser Substanzen nicht in der Lage waren, die nerval induzierten Relaxationen der Darmmuskulatur vollständig zu unterdrücken (Rakestraw et al. 1996b, Van Hoogmoed et al. 2000).

Störungen des gastrointestinalen Transits durch eine Hypomotilität der Darmmuskulatur sind ein bedeutendes klinisches Problem (Schlag 1996, Mair and Hillyer 1997, Koenig und Cote 2006). Eine Hypomotilität kann wesentlich durch Erregung enterischer inhibitorischer Neurone induziert werden (Takahashi 2003). Stickoxid ist ein Mediator, der nicht nur von enterischen hemmenden Nervenzellen sondern auch von Gefäßendothelien und Entzündungszellen freigesetzt wird. Bei lokalen Traumen im Gastrointestinaltrakt und den darauf folgenden inflammatorischen Vorgängen ist somit mit einer verstärkten Freisetzung von NO zu rechnen. Dass diese auch pathophysiologisch von Bedeutung ist, zeigt eine Studie zum postoperativen Ileus am Rattenmodell. Hier konnte die durch mechanisches Trauma verursachte Hemmung des Ingestatransits mit NO-Syntheseblockern verhindert werden (De Winter et al. 1997). Auch bei der Modulation der Motorik durch Endotoxine spielt NO eine Rolle (Hellstrom et al. 1997). Stimulantien für die NO-Freisetzung sind dabei vor allem verschiedene Entzündungsmediatoren. Eine besondere Rolle scheint bei der Wirkung der Endotoxine auf die Darmmotorik Prostaglandin E₂ zu spielen (King and Gerring 1991). Die Prostaglandin vermittelten Motilitätsänderungen bei lokalen Traumen und Entzündungen sind möglicherweise auch ein Angriffsort für nicht steroidale Antiphlogistika, NSAIDs, die durch Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 die Prostaglandinsynthese unterdrücken (Abb. 2).

Zu den hemmenden Transmittern des ENS gehören auch endogene Opioide wie die Enkephaline, Endorphine und Dynorphine. Generell senken diese Substanzen die Erregbarkeit von Neuronen (Wood und Galligan 2004). Dieser Effekt tritt nicht nur im Darm auf, sondern ist auch die Basis für die körpereigene Schmerzunterdrückung im zentralen Nervensystem. Im enterischen Nervensystem werden nach operativen Eingriffen am Abdomen endogene Opioide freigesetzt (Patierno et al. 2005). Im enterischen Nervensystem werden durch endogene Opioide oder durch iatrogen zugeführte Opioid Agonisten die enterischen Nervenzellen gehemmt (Abb. 2). Prinzipiell betrifft diese Hemmung sowohl die erregenden als auch die hemmenden Motorneurone. Damit ist der Einfluss des ENS auf die glatte Muskulatur verringert. Durch den Wegfall der „bremsenden“ Wirkung des ENS kann es initial nach Opiodapplikation zunächst zu starken myogenen Kontraktionen kommen (Roger et al. 1985, Wood und Galligan 2004). Insgesamt haben die Opioide aber einen konstipatorischen Effekt, weil sie den reflektorischen Weitertransport des Chymus inhibieren (Boscan et al. 2006a). Auch kann durch die Gabe von Opioid-Antagonisten die Motorik im equinen Intestinaltrakt stimuliert werden (Roger et al. 1985, Van Hoogmoed und Boscan 2005, Boscan et al. 2006b).

Der Effekt von Opioiden auf die intestinale Motilität wird durch verschiedene Opioidrezeptoren (μ , κ , δ) vermittelt. Bei der Hemmung des Transits scheinen vor allem μ -Rezeptoren und zum Teil δ -Rezeptoren eine Rolle zu spielen (Roger et al. 1994, Gray et al. 2005). Insbesondere die Beteiligung der μ -Rezeptoren muss beim Einsatz von Substanzen wie Levomehtadon, die eine deutliche Affinität zu μ -Rezeptoren haben, beachtet werden. Die Verwendung von κ -Agonisten ist in diesem Zusammenhang unproblematischer, da diese zwar die segmentalen Kontraktionen im Dickdarm vermindern, aber keinen Einfluss auf die Transitdauer des Darminhaltes haben (Roger et al. 1994). Allerdings zeigen auch vorwiegende κ -Agonisten wie Butorphanol noch eine geringe Bindungsaffinität zu μ -Rezeptoren (Wongchanapai et al. 1998). Dies kann auch beim Pferd von Bedeutung sein, da bereits gezeigt werden konnte, dass Butorphanol die propulsive Peristaltik im Bereich von Caecum und rechtem ventralem Colon hemmt (Rutkowski et al. 1989).

Kontrolle durch das Parasympathische und Sympathische Nervensystem

Generell wirkt der Parasympathikus im Intestinaltrakt motilitätssteigernd und der Sympathikus inhibierend (Abb. 2). Die periphere Wirkung des Parasympathikus am Darm wird über Acetylcholin vermittelt. Der Angriff kann sowohl direkt an muskarinergen Rezeptoren auf der glatten Muskulatur erfolgen, als auch indirekt über nikotinerge (und zum Teil muskarinerge) Rezeptoren auf den enterischen Nervenzellen vermittelt sein. Cholinerge Rezeptor-Agonisten (Betanecol), -Antagonisten (Butylscopolamin), sowie Cholinesterase-Hemmstoffe (Neostigmin) spielen folglich nicht nur auf Ebene des ENS, sondern auch bei der pharmakologischen Modulation der Parasympathikuswirkung eine Rolle. Insgesamt scheint der Parasympathikus aber weniger für die Induktion einzelner Kontraktionen verantwortlich zu sein, sondern vielmehr den Aktivitätslevel der enterischen Neurone zu erhöhen (Brookes und Costa 2006). So können z.B im Magenfundus inhibitorische Motorneurone durch den Parasympathikus erregt werden was zur reflektorischen Speicherung des Nahrungsbreies führt (Tack 2006). Im Dünndarm erfolgt dann eher eine Stimulation der Motorik via exzitatorischer Motorneurone (Hasler 2006). Beide intrinsischen Neuronenpopulationen sind – obwohl sie unterschiedlich auf die glatte Muskulatur einwirken – also essentiell für den geregelten Ablauf der Digestion.

Als Gegenspieler des Parasympathikus setzt der Sympathikus den Aktivitätslevel der glatten Muskulatur und des enterischen Nervensystems herab. Es kommt zu einer Hemmung der Motorik. Dies erfolgt auch sowohl durch direkten Angriff an den glatten Muskelzellen, als auch indirekt durch Modulation des enterischen Nervensystems und der Parasympathikusaktivität (Brookes und Costa 2006). Als Neurotransmitter in der Peripherie verwendet der Sympathikus Noradrenalin und z.T. Adrenalin. Adrenalin kann auch aus der Nebenniere stammen. Als Rezeptoren für Noradrenalin (und Adrenalin) spielen β_2 -Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen und α_2 -Rezeptoren auf enterischen Nervenzellen und parasympathischen Endigungen sowie α_1 -Rezeptoren auf der Muskulatur der Sphinkteren eine Rolle (Brookes und Costa 2006). Der Beteiligung dieser Rezeptoren (insbesondere der α_2 -Rezeptoren) an der Herabsetzung der gastrointestinalen Motilität muss auch beim Einsatz von α_2 -

Agonisten wie Xylazin und Detomidin Rechnung getragen werden. Für Xylazin konnten nach systemischer Applikation eine deutliche Hemmung der Motorik und des Transits im equinen Intestinaltrakt nachgewiesen werden, die im Colon deutlicher als im Dünndarm zu sein scheint (Sellers et al. 1985, Rutkowski et al. 1989, Merritt et al. 1989, Lester et al. 1998a).

Während der Parasympathikus vermehrt in Ruhe aktiv ist, kommt es unter Belastung zu einer Erhöhung des Sympathikuslevels. Bezüglich der Sympathikus-vermittelten Modulation der gastrointestinalen Motorik sind vor allem Belastungssituationen wie Schmerzen sowie prä- und intraoperativer Stress pathophysiologisch relevant. Dies spielt vermutlich auch bei der Pathogenese des postoperativen Ileus eine Rolle. In einem equinen postoperativen Ileusmodell konnte folglich mit dem α -Adrenolytikum Yohimbin der postoperative Transit verbessert werden (Gerring und Hunt 1986).

Schmerzen innerhalb und außerhalb des Gastrointestinaltraktes führen zu einer Steigerung des Sympathikotonus und folglich zu einer Hemmung der gastrointestinalen Motorik. Eine Möglichkeit zur Schmerzbekämpfung ist die Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika. Ihre positive Wirkung bei der Behandlung von Koliken kann also neben der generellen Senkung des Schmerzes auch durch eine indirekte Erniedrigung des Sympathikotonus und damit durch eine Wiederherstellung der physiologischen Motilität begründet sein. Wie bereits ausgeführt, ist eine weitere Wirkweise der NSAIDs die Unterdrückung der Endotoxin-induzierten Hypomotilität (King und Gerring 1989). Die im Zuge der Endotoxinexposition freigesetzten Prostaglandine (Insbesondere Prostaglandin E₂) scheinen hierbei auch über adrenerge Mechanismen einen Einfluss auf die gastrointestinale Motilität zu nehmen (Steiner und Roussel 1995).

Die Wirkung der NSAIDs scheint jedoch nicht zwingend an einen pathophysiologischen Zustand gekoppelt zu sein. So konnte bei gesunden Pferden mit verschiedenen NSAIDs eine Hemmung der kontraktilen Aktivität im Colon hervorgerufen werden (Van Hoogmoed et al. 1999, Van Hoogmoed et al. 2002). Diese Befunde könnten - neben der schmerzunterdrückenden Wirkung der NSAIDs - deren erfolgreichen Einsatz bei der Behandlung von spastischen Koliken erklären.

Fazit

Der equine Gastrointestinaltrakt bildet spezifische Motilitätsmuster aus. Die Kontrolle dieser Motilitätsmuster ist komplex. Obwohl hierbei verschiedene Ebenen beteiligt sind, scheint die wesentlichste und genaueste Regulation auf Ebene des ENS stattzufinden. Das ENS ist daher und durch seine Vielfalt an Neurotransmittern und Modulatoren ein prädisponierter Angriffspunkt für eine pharmakologische Beeinflussung der gastrointestinalen Motorik.

Literatur

Belloli C., F. Arioli, C. Beretta und M. Madonna (1994): In vitro effects of tachykinins on the smooth musculature of horse gut. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17, 379-383
 Boscan P., L. M. Van Hoogmoed, T. B. Farver und J. R. Snyder (2006a): Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *Am. J. Vet. Res.* 67, 992-997

Boscan P., L. M. Van Hoogmoed, B. H. Pypendop, T. B. Farver und J. R. Snyder (2006b): Pharmacokinetics of the opioid antagonist N-methylaltrexone and evaluation of its effects on gastrointestinal tract function in horses treated or not treated with morphine. *Am. J. Vet. Res.* 67, 998-1004
 Brookes S. (2001a): Retrograde tracing of enteric neuronal pathways. *Neurogastroenterol. Motil.* 13, 1-18
 Brookes S. J. (2001b): Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. *Anat. Rec.* 262, 58-70
 Brookes S. J. H. und M. Costa (2006): Functional histoanatomy of the enteric nervous system. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, 577-602
 Burns G. A. und J. F. Cummings (1991): Equine myenteric plexus with special reference to the pelvic flexure pacemaker. *Anat. Rec.* 230, 417-424
 Burns G. A. und J. F. Cummings (1993): Neuropeptide distributions in the colon, cecum, and jejunum of the horse. *Anat. Rec.* 236, 341-350
 Davies J. V. (1989): Normal intestinal motility. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 5, 271-281
 Davies J. V. und E. L. Gerring (1983): Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine. *Res. Vet. Sci.* 34, 334-339
 De Winter B. Y., G. E. Boeckxstaens, J. G. De Man, T. G. Moreels, A. G. Herman und P. A. Pelckmans (1997): Effect of adrenergic and nitric blockade on experimental ileus in rats. *Br. J. Pharmacol.* 120, 464-468
 Diamant N. E. und A. Bortoff (1969): Nature of the intestinal low-wave frequency gradient. *Am. J. Physiol.* 216, 301-307
 Domeneghini C., G. Radaelli, S. Arrighi, G. Bosi und M. Dolera (2004): Cholinergic, nitric and peptidergic (Substance P- and CGRP-utilizing) innervation of the horse intestine. A histochemical and immunohistochemical study. *Histol. Histopathol.* 19, 357-370
 Doxey D. L., G. T. Pearson, E. M. Milne, J. S. Gilmour und H. K. Chisholm (1995): The equine enteric nervous system—neuron characterization and distribution in adults and juveniles. *Vet. Res. Commun.* 19, 433-449
 Fink C., M. Tatar, K. Failing, R. Hospes, M. Kressin und K. Klisch (2006): Serotonin-containing cells in the gastrointestinal tract of newborn foals and adult horses. *Anat. Histol. Embryol.* 35, 23-27
 Finfl C., N. P. Hudson, I. G. Mayhew, G. B. Edwards, C. J. Proudman und G. T. Pearson (2004): Interstitial cells of Cajal (ICC) in equine colic: an immunohistochemical study of horses with obstructive disorders of the small and large intestines. *Equine Vet. J.* 36, 474-479
 Gerring E. E. und J. M. Hunt (1986): Pathophysiology of equine post-operative ileus: effect of adrenergic blockade, parasympathetic stimulation and metoclopramide in an experimental model. *Equine Vet. J.* 18, 249-255
 Gershon M. D. (2004): Review article: serotonin receptors and transporters - roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20 Suppl. 7, 3-14
 Gray A.C., P. J. White und I. M. Coupar (2005): Characterisation of opioid receptors involved in modulating circular and longitudinal muscle contraction in the rat ileum. *Br. J. Pharmacol.* 144, 687-694
 Hanani M. und H. R. Freund (2000): Interstitial cells of Cajal—their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol. Scand.* 170, 177-190
 Hasler W. L. (2006): Small intestinal motility. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, 935-964
 Hellstrom P. M., A. al-Saffar, T. Ljung und E. Theodorsson (1997): Endotoxin actions on myoelectric activity, transit, and neuropeptides in the gut. Role of nitric oxide. *Dig. Dis. Sci.* 42, 1640-1651
 Hudson N., I. Mayhew und G. Pearson (2001): A reduction in interstitial cells of Cajal in horses with equine dysautonomia (grass sickness). *Auton. Neurosci.* 92, 37-44
 Hudson N., I. Mayhew und G. Pearson (2002): Presence of in vitro electrical activity in the ileum of horses with enteric nervous system pathology: equine dysautonomia (grass sickness). *Auton. Neurosci.* 99, 119-126
 Hudson N. P., G. T. Pearson, N. Kitamura und I. G. Mayhew (1999): An immunohistochemical study of interstitial cells of Cajal (ICC) in the equine gastrointestinal tract. *Res. Vet. Sci.* 66, 265-271

- Hultgren B. D. (1982): Ileocolonic aganglionosis in white progeny of overo spotted horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180, 289-292
- Improta G. und M. Broccardo (2006): Tachykinins: role in human gastrointestinal tract physiology and pathology. *Curr. Drug Targets* 7, 1021-1029
- Karamanolis G. und J. Tack (2006): Pro motility medications—now and in the future. *Dig. Dis.* 24, 297-307
- King J. N. und E. L. Gerring (1989): Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone. *Equine Vet. J. Suppl.* 38-42
- King J. N. und E. L. Gerring (1991): The action of low dose endotoxin on equine bowel motility. *Equine Vet. J.* 23, 11-17
- Köhn E. (2000): Dünn- und Dickdarmmotilität des Pferdes. *Vet. Med. Diss. Hannover*
- Koenig J. und N. Cote (2006): Equine gastrointestinal motility—ileus and pharmacological modification. *Can. Vet. J.* 47, 551-559
- Koenig J. B., S. Sawhney, N. Cote und J. LaMarre (2006): Effect of intraluminal distension or ischemic strangulation obstruction of the equine jejunum on jejunal motilin receptors and binding of erythromycin lactobionate. *Am. J. Vet. Res.* 67, 815-820
- Komuro T. (2006): Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J. Physiol.* 576, 653-658
- Lamar C. H., J. Masty, S. B. Adams und W. A. Tacker Jr. (1984): Impedance monitoring of equine intestinal motility. *Am. J. Vet. Res.* 45, 810-812
- Lester G. D., A. M. Merritt, L. Neuwirth, T. Vetro-Widenhouse, C. Steible und B. Rice (1998a): Effect of alpha 2-adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am. J. Vet. Res.* 59, 320-327
- Lester G. D., A. M. Merritt, L. Neuwirth, T. Vetro-Widenhouse, C. Steible und B. Rice (1998b): Effect of erythromycin lactobionate on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon, and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am. J. Vet. Res.* 59, 328-334
- Lester G. D., A. M. Merritt, L. Neuwirth, T. Vetro-Widenhouse, C. Steible, B. Rice, D. F. Mauragis und J. B. Madison (1998c): Myoelectric activity of the ileum, cecum, and right ventral colon, and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am. J. Vet. Res.* 59, 313-319
- Makhlouf G. M. und K. S. Murthy (2006): Cellular physiology of gastrointestinal smooth muscle. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, 523-532
- Mair T. S. und M. H. Hillyer (1997): Chronic colic in the mature horse: a retrospective review of 106 cases. *Equine Vet. J.* 29, 415-420
- Malone E. D., M. S. Kannan und D. R. Brown (2000): Evaluation of substance P as a neurotransmitter in equine jejunum. *Am. J. Vet. Res.* 61, 1178-1184
- Marti M., M. Mevissen, H. Althaus und A. Steiner (2005): In vitro effects of bethanechol on equine gastrointestinal contractility and functional characterization of involved muscarinic receptor subtypes. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28, 565-574
- McCabe L. D., L. D. Griffin, A. Kinzer, M. Chandler, J. B. Beckwith und E. R. McCabe (1990): Overo lethal white foal syndrome: equine model of aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). *Am. J. Med. Genet.* 36, 336-340
- Merritt A. M. (1999): Normal equine gastroduodenal secretion and motility. *Equine Vet. J. Suppl.* 7-13
- Merritt A. M., M. L. Campbell-Thompson und S. Lowrey (1989): Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity. *Am. J. Vet. Res.* 50, 945-949
- Mitchell C. F., E. D. Malone, A. M. Sage und K. Nicksich (2005): Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler ultrasonography. *Can. Vet. J.* 46, 134-140
- Patierno S., W. Zellelem, A. Ho, C.G. Parsons, K. C. Lloyd, M. Tonini und C. Sternini (2005): N-methyl-D-aspartate receptors mediate endogenous opioid release in enteric neurons after abdominal surgery. *Gastroenterology* 128, 2009-2019
- Pearson G. T. (1994): Structural organization and neuropeptide distributions in the equine enteric nervous system: an immunohistochemical study using whole-mount preparations from the small intestine. *Cell Tissue Res.* 276, 523-534
- Pfeiffer C. J. und MacPherson (1990): Anatomy of the gastrointestinal tract and peritoneal cavity. In: *White NA; The equine acute abdomen.* Lea & Febiger, Philadelphia, 2-24
- Rakestraw P. C., J. R. Snyder, M. J. Woliner, K. M. Sanders und C. W. Shuttleworth (1996a): Involvement of nitric oxide in inhibitory neuromuscular transmission in equine jejunum. *Am. J. Vet. Res.* 57, 1206-1213
- Rakestraw P. C., J. R. Snyder, M. J. Woliner, K. M. Sanders und C. W. Shuttleworth (1996b): Involvement of nitric oxide in inhibitory neuromuscular transmission in equine jejunum. *Am. J. Vet. Res.* 57, 1206-1213
- Roger T., T. Bardon und Y. Ruckebusch (1985): Colonic motor responses in the pony: relevance of colonic stimulation by opiate antagonists. *Am. J. Vet. Res.* 46, 31-35
- Roger T., T. Bardon und Y. Ruckebusch (1994): Comparative effects of mu and kappa opiate agonists on the cecocolic motility in the pony. *Can. J. Vet. Res.* 58, 163-166
- Roger T. und Y. Ruckebusch (1987): Pharmacological modulation of postprandial colonic motor activity in the pony. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 10, 273-282
- Ross M. W., K. K. Cullen und J. A. Rutkowski (1990): Myoelectric activity of the ileum, cecum, and right ventral colon in ponies during interdigestive, nonfeeding, and digestive periods. *Am. J. Vet. Res.* 51, 561-566
- Roussel A. J., R. N. Hooper N. D. Cohen, A. D. Bye, R. J. Hicks und T. W. Bohl (2000): Prokinetic effects of erythromycin on the ileum, cecum, and pelvic flexure of horses during the postoperative period. *Am. J. Vet. Res.* 61, 420-424
- Rutkowski J. A., M. W. Ross und K. Cullen (1989): Effects of xylazine and/or butorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies. *Am. J. Vet. Res.* 50, 1096-1101
- Sanders K. M., S. D. Koh und S. M. Ward (2006): Organization and electrophysiology of interstitial cells of Cajal and smooth muscle cells in the gastrointestinal tract. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, 533-576
- Sarna S. K. und X. Z. Shi (2006): Function and regulation of colonic contractions in health and disease. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, 965-994
- Sasaki N., K. Okamura und H. Yamada (2005): Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1321-1323
- Sasaki N. und T. Yoshihara (1999): The effect of motilin on the regulation mechanism of intestinal motility in conscious horses. *J. Vet. Med. Sci.* 61, 167-170
- Sasaki N. und T. Yoshihara (2000): The effect of orally administered cisapride on intestinal motility in conscious horses. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 211-213
- Schlag C. (1996): Paralytischer Ileus beim Pferd nach Kolikoperationen - eine retrospektive Analyse. *Vet. Med. Diss. Leipzig*
- Schusser G. F. und N. A. White (1997): Morphologic and quantitative evaluation of the myenteric plexuses and neurons in the large colon of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 928-934
- Sellers A. F. und J. E. Lowe (1986): Review of large intestinal motility and mechanisms of impaction in the horse. *Equine Vet. J.* 18, 261-263
- Sellers A. F., J. E. Lowe und J. Brondum (1979): Motor events in equine large colon. *Am. J. Physiol.* 237, E457-E464
- Sellers A. F., J. E. Lowe und J. F. Cummings (1985): Trials of serotonin, substance P and alpha 2-adrenergic receptor effects on the equine large colon. *Cornell Vet.* 75, 319-323
- Sellers A. F., J. E. Lowe, C. J. Drost, V. T. Rendano, J. R. Georgi und M. C. Roberts (1982): Retropulsion-propulsion in equine large colon. *Am. J. Vet. Res.* 43, 390-396
- Siegle M. L. und H. J. Ehrlein (1987): Interdigestive contractile patterns of the ileum in dogs. *Am. J. Physiol.* 253, G452-G460

- Sonea I. M., D. V. Wilson, R. M. Bowker und N. E. Robinson (1997): Tachykinin receptors in the equine pelvic flexure. *Equine Vet. J.* 29, 306-312
- Steiner A. und A. J. Rousel (1995): Drugs coordinating and restoring gastrointestinal motility and their effect on selected hypodynamic gastrointestinal disorders in horses and cattle. *Zentralbl. Veterinarmed. A* 42, 613-631
- Tack J. (2006): Neurophysiologic mechanisms of gastric reservoir function. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, 927-934
- Takahashi T. (2003): Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol.* 38, 421-430
- Takaki M. (2003): Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J. Smooth Muscle Res.* 39, 137-161
- Takeshita E., B. Matsuura, M. Dong, L. J. Miller, H. Matsui und M. Onji (2006): Molecular characterization and distribution of motilin family receptors in the human gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol.* 41, 223-230
- Taniyama K., N. Makimoto, A. Furuichi, Y. Sakurai-Yamashita, Y. Nagase, M. Kaibara und T. Kanematsu (2000): Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine₄ receptor, in gastrointestinal motility. *J. Gastroenterol.* 35, 575-582
- Van Hoogmoed L. M. und P. L. Boscan (2005): In vitro evaluation of the effect of the opioid antagonist N-methylnaltrexone on motility of the equine jejunum and pelvic flexure. *Equine Vet. J.* 37, 325-328
- Van Hoogmoed L. M., P. C. Rakestraw, J. R. Snyder und F. A. Harmon (2000): Evaluation of nitric oxide as an inhibitory neurotransmitter in the equine ventral colon. *Am. J. Vet. Res.* 61, 64-68
- Van Hoogmoed L. M., J. R. Snyder und F. A. Harmon (2002): In vitro investigation of the effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on contractile activity of the equine dorsal and ventral colon. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1496-1500
- Van Hoogmoed L., P. C. Rakestraw, J. R. Snyder und F. A. Harmon (1999): In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents and prostaglandins I₂, E₂, and F₂alpha on contractility of taenia of the large colon of horses. *Am. J. Vet. Res.* 60, 1004-1009
- Vonderfecht S. L., A. T. Bowling und M. Cohen (1983): Congenital intestinal aganglionosis in white foals. *Vet. Pathol.* 20, 65-70
- Ward S. M. und K. M. Sanders (2001): Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation. *Anat. Rec.* 262, 125-135
- Weiss R., D. Abel, G. Scholtysik, R. Straub und M. Mevissen (2002): 5-Hydroxytryptamine mediated contractions in isolated preparations of equine ileum and pelvic flexure: pharmacological characterization of a new 5-HT₄ agonist. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 25, 49-58
- Wongchanapai W., B.K.Tsang, Z. He und I. K. Ho (1998): Differential involvement of opioid receptors in intrathecal butorphanol-induced analgesia: compared to morphine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 59, 723-727
- Wood J. D. und J. J. Galligan (2004): Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.* 16 Suppl. 2, 17-28
- Xu L., I. Depoortere, C. Tomasetto, M. Zandecki, M. Tang, J. P. Timmermans und T. L. Peeters (2005): Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul. Pept.* 124, 119-125
- Zagorodnyuk V., P. Santicoli, C. A. Maggi und A. Giachetti (1996): The possible role of ATP and PACAP as mediators of apamin-sensitive NANC inhibitory junction potentials in circular muscle of guinea-pig colon. *Br. J. Pharmacol.* 119, 779-786

PD Dr. Helga Pfannkuche
 Universität Leipzig
 Veterinär-Physiologisches Institut
 An den Tierkliniken 7, 04103 Leipzig
 pfannku@rz.uni-leipzig.de