

50376
1987
125

50376
1987
125

n° d'ordre 729

THESE DE DOCTORAT D'ETAT

présentée à

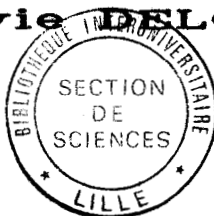
L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE FLANDRES ARTOIS
UFR de BIOLOGIE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

par

Sylvie DELOOF



ETUDE DE LA REGULATION NERVEUSE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DE L'ESTOMAC DISTAL CHEZ LE LAPIN

Exemplaire corrigé après avis du jury

Soutenue en Juin 1987 devant la commission d'Examen

Président : M DUPOUY Professeur à l'Université de Lille 1

Rapporteurs : M GONELLA Directeur de Recherches au C.N.R.S.

: M LAPLACE Directeur de Recherches à l'I.N.R.A.

: M ROUSSEAU Professeur à l'Université de Paris VI

Examineur : M COQUERY Professeur à l'Université de Lille 1

Travail réalisé au Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, responsable
Professeur JP ROUSSEAU, Université des Sciences et Techniques de Lille
Flandres Artois, Unité associée au C.N.R.S. n°308

Les recherches qui font l'objet de cette thèse ont été réalisées au Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, sous la direction de Monsieur le Professeur J.P. ROUSSEAU.

Monsieur le Professeur ROUSSEAU m'avait fait l'honneur de m'accueillir dans son Laboratoire. Son expérience, ses critiques et ses conseils m'ont beaucoup aidée lors de la phase expérimentale et lors de la rédaction des articles. Qu'il veuille bien croire à l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur GONELLA, Directeur de Recherches au C.N.R.S., m'a initiée aux techniques électrophysiologiques d'expérimentation en conditions aigües. Il a bien voulu apporter ses critiques à ce travail et me faire profiter de sa compétence. Qu'il veuille accepter ma profonde reconnaissance.

Monsieur LAPLACE, Directeur de Recherches à l'I.N.R.A., a bien voulu examiner ce mémoire et me faire part de ses suggestions. Il m'avait déjà appris la technique de fabrication des électrodes intrapériétales. Qu'il veuille trouver ici mes très sincères remerciements.

Monsieur le Professeur DUPOUY, Directeur du Laboratoire de Neuroendocrinologie du Développement de Lille I, m'a accueillie dans son Laboratoire depuis peu. Il a bien voulu accepter la présidence de ce jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements.

Monsieur le Professeur COQUERY, Directeur du Laboratoire de Psychophysiologie de Lille I, a accepté de faire partie de ce jury. Je lui en suis très reconnaissante et je le remercie vivement.

Qu'il me soit permis d'associer à ces remerciements l'ensemble du personnel des laboratoires, chercheurs, techniciens et administratifs, qui m'ont aidée directement ou indirectement. Je remercie également D. CROIX et G. TRAMU, chercheurs de l'Unité 56 de l'I.N.S.E.R.M. de Lille qui m'ont permis de mener à bien les travaux de dosage radioimmunologique et d'immunohistologie concernant le VIP.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'ESTOMAC DES MONOGASTRIQUES	p. 1
I - ANATOMIE DE L'ESTOMAC	p. 5
1 - La structure de l'estomac	p. 5
2 - L'innervation gastrique	p. 12
2.1 - Innervation efférente	p. 12
2.2 - Innervation afférente	p. 13
2.3 - Innervation intrinsèque	p. 15
2.4 - Caractéristiques de la transmission neuromusculaire	p. 15
II - PHYSIOLOGIE DE LA MOTRICITE GASTRIQUE	p. 16
1 - Estomac proximal	p. 17
1.1 - Réflexes parasympathiques	p. 17
1.2 - Réflexes sympathiques	p. 19
1.3 - Effets des hormones	p. 20
2 - Estomac distal	p. 21
2.1 - Description de la motricite	p. 21
2.1.1 - Phénomènes électriques	p. 21
2.1.2 - Activités électriques et contractions	p. 22
2.1.3 - Organisation de la motricité gastrique au cours de la vidange gastrique	p. 23
2.2 - Régulation nerveuse de la motricité antrale	p. 24
2.2.1 - A point de départ du corpus	p. 24
2.2.2 - A point de départ antral	p. 25
2.2.3 - A point de départ duodéal	p. 26
2.2.4 - Rôle du pylore	p. 27
2.3 - Régulation hormonale de la motricité de l'estomac distal	p. 27
2.3.1 - Rôle de la gastrine	p. 27

2.3.2 - Rôle de la secrétine	p. 28
2.3.3 - Rôle de la CCK	p. 29
2.3.4 - Rôle du VIP	p. 29

CHAPITRE I

<i>Specific effects of thoracic vagotomy on the electrical activity of the gastric antrum and pylorus in rabbits</i>	p. 31
INTRODUCTION	p. 35
METHODES	p. 36
RESULTATS	p. 36
DISCUSSION	p. 42

CHAPITRE II

<i>Inhibition of antral and pyloric electrical activity by vagal afferent stimulation in the rabbit</i>	p. 46
INTRODUCTION	p. 48
METHODES	p. 49
RESULTATS	p. 50
DISCUSSION	p. 54

CHAPITRE III

<i>Sympathetic control of antral and pyloric electrical activity in the rabbit</i>	p. 57
INTRODUCTION	p. 60
METHODES	p. 61
RESULTATS	p. 64
DISCUSSION	p. 76

CHAPITRE IV

<i>Neural control of electrical gastric activity in response to inflation of the antrum in the rabbit</i>	p. 81
INTRODUCTION	p. 84
METHODES	p. 84
RESULTATS	p. 86
DISCUSSION	p. 93

CHAPITRE V

Les effets de la stimulation des afférences vagales sur le taux de VIP dans la veine porte

I - INTRODUCTION	p. 96
II - METHODES	p. 97
Préparation des animaux	p. 97
Protocole expérimental	p. 98
Dosage radioimmunologique	p. 98
Immunohistochimie	p. 99
III - EFFET DE L'ADMINISTRATION DE VIP	p. 100
1 - Résultats	p. 100
2 - Discussion	p. 102
IV - IMMUNOHISTOCHIMIE	p. 103
1 - Résultats	p. 103
2 - Discussion	p. 103

V - VARIATIONS DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE VIP	p. 105
DANS LE SANG DE LA VEINE PORTE ET STIMULATION DES	
AFFERENCES VAGALES	
1 - Résultats	p. 105
1.1 - Effets de la stimulation des afférences vagues	p. 105
1.2 - Effets de la distension du duodénum	p. 105
2 - Discussion	p. 108
 DISCUSSION GENERALE	 p. 111
 RESUME ET CONCLUSION	 p. 116
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 p. 119

INTRODUCTION

Chez les Monogastriques, l'estomac est un organe relativement simple, l'essentiel de la digestion et de l'absorption s'effectuant dans l'intestin. Sa fonction est de réduire les aliments solides en fines particules qui, mêlées aux liquides, sont progressivement évacuées dans le duodénum. Bien que constitué d'une seule poche, l'estomac peut être séparé en deux régions, proximale et distale, dont le fonctionnement mécanique est différent. L'estomac proximal qui comprend le corpus et le fundus, se comporte comme un réservoir assurant l'ingestion de repas importants mais peu fréquents. Il s'adapte à l'ingestion d'un important volume d'aliments en ne provoquant qu'une faible augmentation de la pression dans sa lumière, selon un mécanisme appelé relaxation réceptive (Cannon, 1902). Sa paroi, dont la musculature est formée de deux couches, longitudinale et circulaire, a une faible épaisseur. L'estomac distal qui comprend le corpus distal, l'antrum et le pylore, fonctionne comme une pompe musculaire qui broie les aliments, les mêle aux sécrétions gastriques et entraîne le chyme semi-solide à travers le sphincter pylorique jusque dans le duodénum. La plus grande épaisseur de la paroi de cette région s'explique en partie par la présence d'une troisième couche musculaire constituée de fibres obliques d'autant plus abondantes qu'on se rapproche du pylore. L'estomac distal est le siège de contractions péristaltiques qui coordonnées avec celles du pylore et du duodénum assurent la vidange gastrique.

L'estomac reçoit une abondante innervation extrinsèque, parasympathique et sympathique dont la suppression n'a que des effets limités sur la motricité. Le muscle lisse digestif, qui possède sa propre innervation intrinsèque, ne présente pas une dépendance absolue vis à vis des centres

nerveux. La dénervation est suivie tout au plus par une période de désorganisation transitoire de la motricité allant de quelques jours à plusieurs semaines. Un retour progressif à la normale est observé bien avant les premiers signes de réinnervation, en raison de la remarquable adaptation des plexus intrinsèques en l'absence de l'innervation extrinsèque. Ceux-ci, avec leurs millions de neurones, représentent un réseau nerveux préprogrammé qui détermine les différents types de motricité ; l'innervation extrinsèque assure le contrôle de ces programmes moteurs locaux et leur coordination par son contingent de fibres efférentes. On connaît aussi la nature de l'intéroception digestive véhiculée par les fibres afférentes qui composent la plus grande partie des nerfs extrinsèques tels que le nerf vague et les nerfs splanchniques (Iggo, 1957a et b ; Leek, 1977 ; Mei, 1981). La plupart des études concernant la motricité gastrique et sa régulation nerveuse ont été réalisées chez le Chat, le Chien, le Porc et l'Homme (revues de Roman & Gonella, 1981 ; Meyer, 1987 ; Walsh, 1987). Les résultats se rapportent essentiellement à l'estomac proximal. Nous avons voulu connaître le rôle de l'innervation dans la régulation de la motricité de l'estomac distal en utilisant comme modèle le Lapin.

D'une façon générale, on possède peu de données sur la motricité de l'antrum et du pylore chez le Lapin. Roche et Santini (1970) donnent une première description de cette motricité à partir d'enregistrements électromyographiques. Erhlein (1975) puis Prove et Erhlein (1982), grâce à des enregistrements par jauges de contrainte, en précisent l'organisation lors de l'évacuation gastrique. Cependant, l'influence du système nerveux est à peine abordée (Ruckebusch, Grivel & Fargeas, 1971). Nous nous sommes donc intéressée à la motricité de l'estomac distal chez le Lapin et au rôle de son innervation en faisant appel aux techniques les plus traditionnelles de la physiologie, puisqu'on ne trouve aucune étude sur ce sujet dans la bibliographie qui aurait pu servir de point de départ à des

études plus focalisées.

Nous avons donc entrepris une description de la motricité de l'estomac distal par les techniques électromyographiques pour étudier les effets de la section des nerfs vagues et splanchniques. Devant la permanence de la motricité de l'estomac privé de son innervation extrinsèque, nous nous sommes posé les questions de savoir quelle pouvait être la part du système nerveux intrinsèque dans l'expression de la motricité et si l'estomac répondait encore à des stimulus périphériques. Les inhibitions induites par les afférences véhiculées par les nerfs extrinsèques nous ont ensuite servi de modèle expérimental pour étudier l'organisation de réflexes longs qui pourraient être impliqués dans les régulations de la motricité antrale.

Notre mémoire de thèse est présenté en cinq chapitres précédés d'un rappel préliminaire des données anatomiques, associé à une étude histologique de la paroi gastrique que nous avons réalisée chez le Lapin, puis d'une revue de l'état de nos connaissances sur les mécanismes de la régulation nerveuse et hormonale de la motricité gastrique chez les Monogastriques. Ces chapitres correspondent pour les uns à des travaux dont les résultats sont déjà publiés et pour les autres à l'exposé de résultats complémentaires qu'il nous a paru nécessaire d'entreprendre plus récemment pour donner plus de corps à notre travail.

Le premier chapitre précise les caractéristiques de l'activité électrique de l'antra et du pylore, enregistrée chez l'animal éveillé, et l'organisation de cette activité en fonction du jeûne et de la prise alimentaire. Il présente également les effets de la section des nerfs vagues sur la prise alimentaire, sur les caractéristiques et l'organisation de l'activité électrique de l'antra et du pylore (Deloof & Rousseau, 1985a).

L'existence d'une inhibition réflexe de la motricité antrale et pylorique chez l'animal décortiqué ou éveillé induite par la stimulation des afférences vagues, est démontrée dans le deuxième chapitre. L'organisation

et la spécificité de ce réflexe y sont étudiées (Deloof, Bennis & Rousseau, 1987).

Le troisième chapitre a trait à l'étude du rôle du système sympathique dans la régulation de la motricité antrale. Nous démontrons que la stimulation des efférences splanchniques induit une inhibition de la motricité antrale par l'intermédiaire de récepteurs bêta, alors que les efférences mises en jeu par la stimulation des afférences sympathiques, exercent leur effet inhibiteur par les récepteurs alpha.

Le quatrième chapitre traite du rôle respectif de l'innervation extrinsèque et des plexus intramuraux dans la réponse gastrique de l'antra à sa propre distension chez l'animal bivagotomisé et/ou splanchnectomisé et chez l'animal désafférenté (Deloof & Rousseau, 1985b).

Nous exposerons dans un dernier chapitre les résultats les plus récents concernant la libération du Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) au cours de la mise en jeu du réflexe inhibiteur vago-vagal dont l'existence est démontrée au chapitre II.

Les techniques expérimentales que nous avons utilisées ont été détaillées au début de chaque chapitre et ne feront pas l'objet d'un chapitre particulier.

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE
DE L'ESTOMAC DES MONOGASTRIQUES

I - ANATOMIE DE L'ESTOMAC

1- LA STRUCTURE DE L'ESTOMAC

L'estomac des monogastriques est une poche présentant une petite et une grande courbure. Il est divisé en trois parties : une partie supérieure ou fundus dont les parois sont peu épaisses, une médiane ou corpus et une inférieure, l'antra pylorique ou antrum caractérisé par un fort développement de sa musculature. L'oesophage débouche dans le fundus par un orifice sphinctérien, le cardia ; l'antra pylorique et le duodénum délimitent le pylore.

La paroi de l'estomac est constituée de quatre tuniques qui sont de l'extérieur vers la lumière : la séreuse, la musculaire, la sous-muqueuse et la muqueuse. La musculature comprend selon Mc Swiney (1931) trois couches de fibres musculaires lisses. La couche longitudinale externe est formée de fibres disposées parallèlement à l'axe de l'estomac, la couche moyenne circulaire, de fibres orientées perpendiculairement à cet axe et la couche interne, de fibres obliques. Le plexus nerveux d'Auerbach ou plexus myentérique est situé entre les couches longitudinale et circulaire. La sous-muqueuse est formée d'un tissu conjonctivo-élastique renfermant des éléments vasculaires et des éléments nerveux correspondant au plexus de Meissner ou plexus sous-muqueux. Elle est séparée de la muqueuse par la muscularis mucosae, constituée de fibres musculaires lisses entremêlées de fibres conjonctives. La muqueuse est formée d'un chorion conjonctif et d'un épithélium glandulaire. Les glandes fundiques qui s'enfoncent dans le chorion présentent trois types de cellules, des cellules à mucus au niveau du col de la glande, des cellules bordantes sécrétant des ions H^+ et des cellules principales sécrétant des enzymes dans son corps et sa crypte. Les glandes pyloriques sécrètent essentiellement du mucus.

On note également dans le tube digestif la présence de cellules endocrines qui ont été classées en quinze types différents sur la base d'études ultrastructurales et immunohistochimiques (Solcia, Capella, Buffa, Frigerio, Usellini & Fiocca, 1980). Dans l'estomac, on distingue les cellules entérochromaffines ou E.C. qui produisent et libèrent des amines telles que la sérotonine (5-HT) ou des peptides : substance P, motiline et enképhalines, les cellules A présentes dans la muqueuse du fundus du Chien, du Chat et du Singe qui produisent le glucagon, des cellules D présentes dans l'antré et la région fundique qui produisent de la somatostatine et les cellules G ou cellules à gastrine présentes dans l'antré gastrique et dans le duodénum. On a également décrit des cellules X dans la muqueuse du fundus chez l'Homme et dans la muqueuse pylorique chez le Lapin et des cellules EC-like dans la muqueuse du fundus. Dans la muqueuse duodénale et jéjunale sont notamment présentes les cellules S ou cellules à sécrétine et les cellules I ou cellules à CCK.

Nous avons tout particulièrement étudié l'organisation anatomique de la musculature de la région antropylorique chez le Lapin. La figure 1 montre une coupe sagittale de cette région : la couche musculaire la plus externe, composée de fibres longitudinales (fl) est plus fournie sur la grande courbure que sur la petite courbure. Les coupes transversales 1B et 1D permettent de préciser la disposition anatomique des différentes couches. Sur le versant duodénal du pylore, la couche longitudinale reste importante, surtout sur la grande courbure (Fig. 1B). La couche circulaire moyenne (fc) est bien développée tout au long de la région antropylorique (Fig. 1B et 1D). La couche interne, constituée de fibres obliques (fo), également épaisse, est constante sur la grande courbure. Ceci est particulièrement net dans l'antré où elle apparaît comme un anneau ouvert du côté de la petite courbure (Fig. 1D). Elle est réduite à des faisceaux localisés au niveau des courbures dans le pylore (Fig. 1C) et à quelques massifs imbriqués avec les

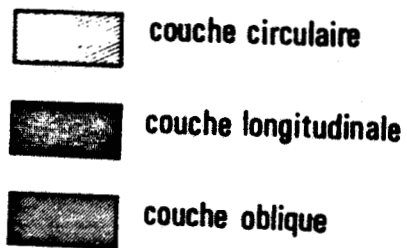
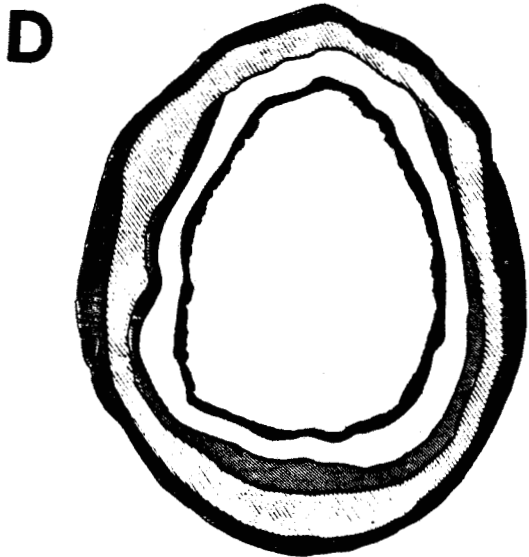
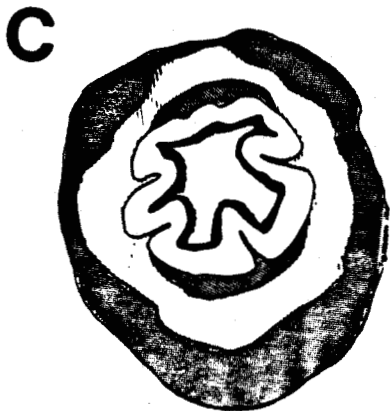
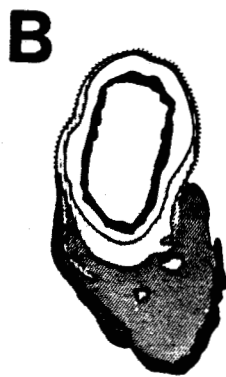
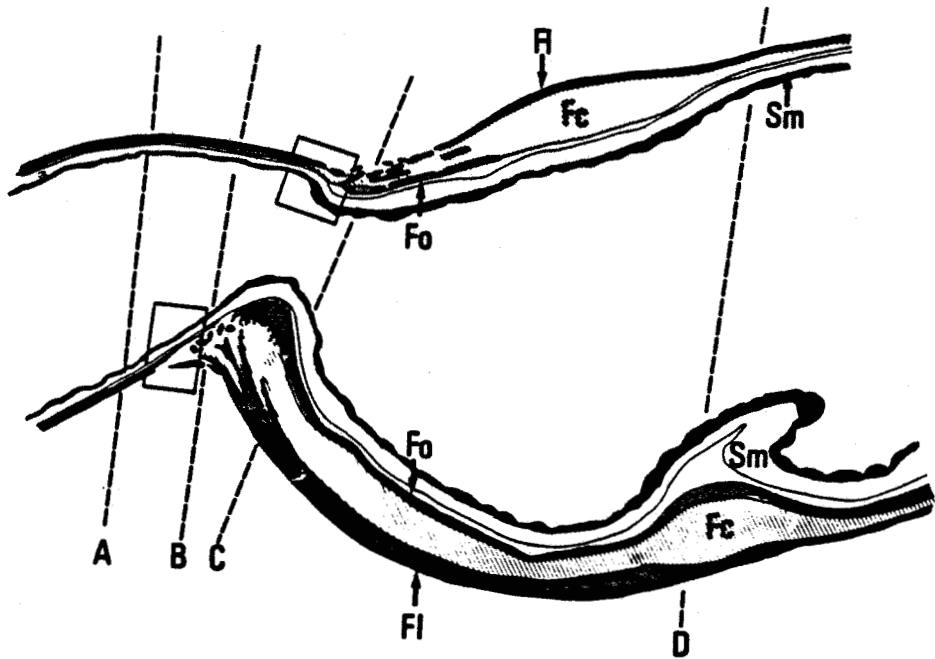


Fig. 1 - Représentation de coupes sagittale et frontales de la région gastroduodénale, chez le Lapin.

La figure supérieure représente la coupe sagittale de la région gastroduodénale placée en position anatomique : petite courbure, partie supérieure et grande courbure, partie inférieure. Les coupes A à D sont réalisées selon les plans matérialisés sur la coupe sagittale par les lignes A à D.

La coupe A passe par le duodénum proximal. Les coupes B et C intéressent la région pylorique et la coupe D, l'antrum pylorique. Le pôle supérieur de chaque coupe représente la petite courbure. Les zones encadrées correspondent aux montages microphotographiques de la figure 2.

Les fibres longitudinales (fl) constituent la couche longitudinale externe. Les fibres obliques (fo) forment la couche interne directement en contact avec la sous-muqueuse (sm). La couche moyenne est composée de fibres circulaires (fc). La couche longitudinale est plus importante sur la grande que sur la petite courbure. La couche circulaire est bien développée tout au long de la région antropylorique. La couche oblique se présente comme un anneau ouvert du côté de la petite courbure (D). Les faisceaux obliques ne subsistent plus que sur les courbures au niveau du pylore (C). Ils forment des massifs imbriqués avec les fibres circulaires sur le versant duodénal de l'orifice pylorique à l'extrémité de la grande courbure (B).

fibres circulaires, sur le versant duodénal de l'orifice pylorique, à l'extrémité de la grande courbure (Fig. 1B). On peut penser que la couche oblique est une émanation de la couche moyenne circulaire dont les faisceaux les plus internes ont pris une disposition spiralée. Ils doublent cette couche circulaire en un anneau ouvert au niveau de l'antra et en une écharpe musculaire très oblique au niveau du pylore. Cette disposition spiralée et les épaisissements de la musculature circulaire dans la partie terminale de l'antra déterminent, selon certains auteurs, deux sphincters : le sphincter intermédiaire en amont, et le sphincter distal en aval, juste avant l'orifice pylorique (Schulze-Delrieu, Wright, Lu & Shirazi, 1984 ; Ehrlein, 1975).

La figure 2 précise les rapports entre les fibres musculaires du pylore et du duodénum. Sur la petite courbure, les fibres longitudinales et circulaires du pylore se poursuivent respectivement dans les couches longitudinale et circulaire duodénales (Fig. 2A). Sur la grande courbure, des faisceaux de fibres longitudinales du pylore se prolongent dans la couche longitudinale du duodénum. Les massifs de fibres obliques et circulaires viennent affronter les premiers éléments de la circulaire duodénale et s'enfoncent sur deux millimètres entre les deux couches de l'intestin (Fig. 2B). Edwards et Rowlands (1968), chez l'Homme, décrivent les mêmes rapports entre les fibres longitudinales du pylore et celles du duodénum. Quant aux fibres circulaires et obliques, elles sont séparées des fibres circulaires duodénales par une cloison de tissu conjonctif que nous n'avons pas observée chez le Lapin.



220 μ

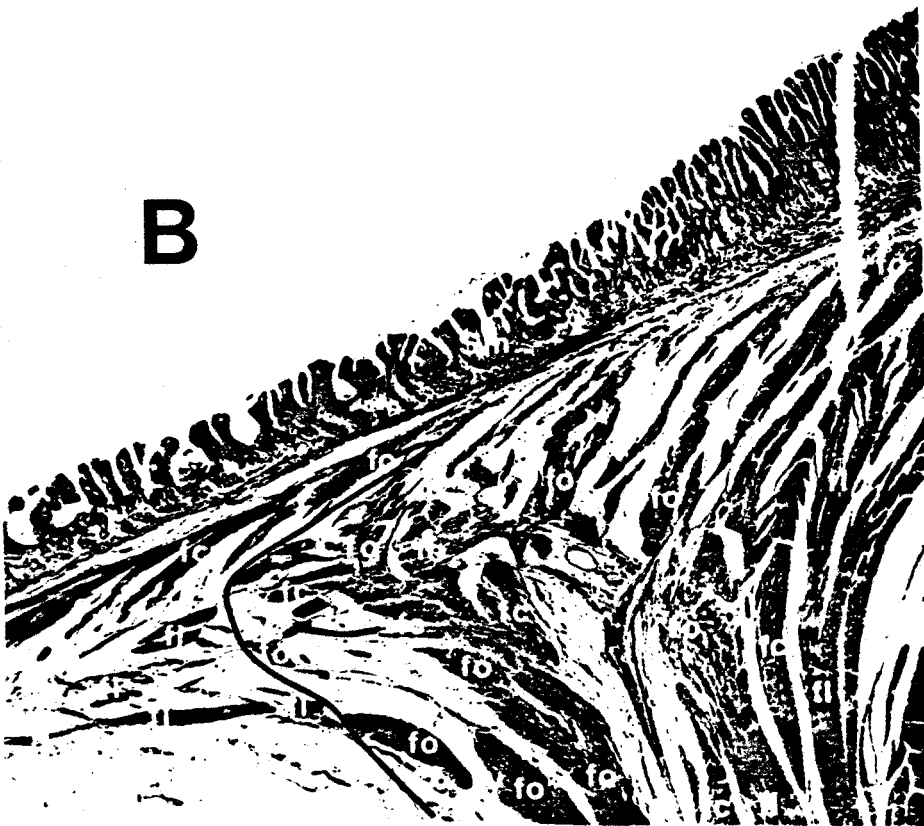


Fig. 2 - Microphotographies de la jonction gastroduodénale de la petite courbure (A) et de la grande courbure (B) de l'estomac de Lapin, effectuées à partir de coupes sagittales placées en position anatomique.

A - Les fibres longitudinales (fl) et circulaires (fc) pyloriques se poursuivent respectivement dans les couches circulaire et longitudinale du duodénum. Les fibres obliques (fo) de la couche interne apparaissent sur l'ancre.

B - Les fibres circulaires et obliques forment des massifs enchevêtrés qui s'enfoncent sur 2 mm entre les deux couches de l'intestin. Une ligne noire marque la limite de cette pénétration. On observe une discontinuité entre les couches circulaires pylorique et duodénale. Une partie seulement des fibres longitudinales antropyloriques se poursuivent dans la couche longitudinale duodénale.

2 - L'INNERVATION GASTRIQUE

2.1 - L'innervation efférente

L'innervation de l'estomac est assurée par le nerf vague parasymphatique et le nerf splanchnique orthosymphatique. Après un trajet cervical, les nerfs vagues droit et gauche pénètrent dans la cavité thoracique et longent latéralement l'oesophage. Ils donnent naissance, chez le Lapin, aux troncs thoraciques dorsal et ventral. Le vague cervical gauche fournit la plus grande part des fibres du tronc ventral ; le tronc dorsal est plutôt constitué de fibres provenant du vague cervical droit (Evans et Murray, 1954). Le tronc ventral se divise en plusieurs branches. Les fibres à destination de l'estomac se dirigent vers le corpus, la face ventrale de l'antré, le pylore et le duodénum proximal. Le tronc dorsal donne deux branches principales vers la face dorsale du corpus proximal et vers l'antré pylorique (Mc Swiney, 1931). Les axones efférents préganglionnaires dont les corps cellulaires sont situés dans le noyau dorsal du bulbe font synapse avec les neurones postganglionnaires des plexus. Les fibres vagues sont principalement des fibres C de petit diamètre et de faible vitesse de conduction. Le nerf vague est un nerf mixte ; les afférences représentent 75 à 80 % des 23 000 fibres d'un vague cervical de Lapin. A leur entrée dans l'abdomen, les troncs vagues contiennent 26 000 fibres dont plus de 90 % sont sensibles et moins de 75 fibres myélinisées (Evans et Murray, 1954).

Le nerf grand splanchnique est constitué d'axones préganglionnaires en majorité myélinisés. Ils sont issus de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans le tractus intermedio-latéralis de la moelle épinière. Ils en émergent par les racines ventrales de D5 à D9, traversent les rameaux communicants blancs et les ganglions correspondants de la chaîne

sympathique. Ils se terminent dans le ganglion coeliaque ; ils y font synapse avec les neurones postganglionnaires noradrénergiques dont les axones amyéliniques n'innervent pas uniquement le muscle lisse : grâce à la technique de Falck-Hillarp, Norberg (1967) met en évidence des terminaisons noradrénergiques à la surface des ganglions dans les plexus myentériques de la paroi intestinale.

2.2 - Innervation afférente

Les fibres afférentes sont beaucoup plus nombreuses que les fibres efférentes et jouent un rôle important dans la régulation des fonctions digestives. Ce rôle a souvent été délaissé du fait que les informations sensorielles atteignant le système nerveux central, sont rarement conscientes dans les conditions normales et, quand elles le sont, produisent des sensations diffuses. Les terminaisons sensibles des viscères, contrairement à la majorité des récepteurs cutanés, n'ont pas été identifiées morphologiquement en tant que récepteurs spécialisés. Il s'agit de terminaisons nerveuses libres localisées dans les différentes couches de la paroi gastrique.

Les fibres afférentes associées aux récepteurs muqueux et musculaires appartiennent principalement au nerf vague tandis que les récepteurs séreux sont les terminaisons des fibres afférentes cheminant dans les nerfs splanchniques. Les neurones sensitifs vagues ont leur corps cellulaire situé dans le ganglion plexiforme à la base du cou et leur axone se termine dans la région du noyau du tractus solitaire, dans le bulbe. Les afférences sympathiques ont leur corps cellulaire dans les ganglions des racines dorsales bien qu'un nombre non négligable d'axones afférents pénètre dans la moelle par les racines ventrales.

La première preuve de l'existence de mécanorécepteurs gastriques a été

apportée par Iggo (1957a) chez le Chat et le Chien. Il s'agit de récepteurs sensibles à la contraction, dénommés depuis récepteurs de tension "en série" bien qu'aucune donnée morphologique ne prouve que les terminaisons soient anatomiquement en série avec les fibres musculaires (revue de Paintal, 1973 ; Leek, 1972 ; Clarke & Davison, 1978 ; Mei, 1981). Ce sont des récepteurs à adaptation lente dont la décharge présente une relation linéaire avec le volume de la distension. Leur activité augmente lors de l'ingestion d'eau et d'aliments, atteignant un maximum à la fin du repas ; leur décharge diminue ensuite à un niveau déterminé par le volume du contenu gastrique. Ils sont situés dans la région pylorique de l'estomac sur la petite courbure, certains sont aussi présents dans le corpus et le fundus. Ils seraient associés à la sensation immédiate de satiété qui fait suite à l'ingestion d'eau ou d'aliments et permettraient par voie réflexe la régulation de la fonction réservoir de l'estomac et celle de la motilité antrale.

Iggo (1957a) a également décrit des récepteurs gastriques stimulés par une forte distension de l'estomac, le frottement local de la muqueuse et par l'application de solutions fortement alcalines ou acides. Le pH est leur stimulus principal : ils ne répondent pas à l'application de substances variées telles que les peptones, l'alcool, certains acides aminés. Ils s'adaptent lentement aux variations du pH, l'intensité de la décharge variant avec le pH de la solution. Il est difficile de déterminer s'il s'agit de mécanorécepteurs déchargeant en plus lors d'une application de solution acide ou alcaline ou s'il s'agit de chémorécepteurs muqueux qui sont aussi stimulés par la distension de l'estomac (Paintal, 1973). Pour Iggo (1957b) ces terminaisons, situées dans toute la muqueuse de l'estomac seraient des récepteurs au pH.

Des thermorécepteurs ont été décrits dans la paroi de l'antré et du duodénum du Chat (El Ouazzani & Mei, 1979). Ces récepteurs ont une fréquence de décharge optimale lorsque des solutions chaudes (46 à 49°C) ou froides

(12 à 10°C) sont perfusées dans la zone gastroduodénale. Ils ne répondent ni aux stimulus mécaniques, compression et distension, ni aux stimulus chimiques (glucose ou solutions acides), il s'agit de vrais thermorécepteurs répondant spécifiquement aux variations de température.

2.3 - Innervation intrinsèque

La paroi du tractus digestif contient un réseau étendu de ganglions et de fibres nerveuses qui constituent les plexus myentérique et sous-muqueux. Bien que ce système intrinsèque soit en relation avec les efférences parasympathiques et sympathiques, il n'est pas une structure de simple relais. Les plexus comportent, comme le système nerveux central, des neurones sensitifs, des neurones effecteurs et surtout des interneurones qui donnent à ce réseau sa capacité intégrative pour assimiler les informations et fournir des réponses adaptées au niveau local. Les connaissances que l'on a de ce système viennent d'études anatomiques et électrophysiologiques réalisées uniquement sur les plexus de l'intestin. On pourra se référer aux revues exhaustives de Wood (1975), Gabella (1981), mais nous n'avons pas trouvé dans la bibliographie d'informations spécifiques concernant l'estomac des Monogastriques.

2.4 - Caractéristiques de la transmission neuromusculaire

L'innervation des fibres musculaires lisses est relativement lâche. Peu de cellules musculaires lisses sont directement innervées par des fibres nerveuses. Il n'existe pas de structures spécialisées dans les cellules musculaires lisses correspondant à des synapses ; la distance entre axone et cellules musculaires est importante, 20 nm dans la musculature circulaire et 100 nm dans la musculature longitudinale. Le neurotransmetteur doit donc

diffuser sur une longue distance avant de modifier le potentiel de membrane des cellules les plus proches. Cette modification se propage ensuite aux cellules adjacentes par voie musculo-musculaire. Les neurotransmetteurs ne sont pas libérés par les terminaisons axonales mais tout au long de l'axone, par des renflements ou varicosités qui contiennent les vésicules renfermant les neurotransmetteurs. Il s'agit d'une libération "en passage" qui se produit au fur et à mesure que le potentiel d'action se propage le long de l'axone. Cet aspect caractéristique de l'innervation permet vraisemblablement la modulation simultanée de l'activité d'un grand nombre de cellules musculaires lisses mais en plus, le muscle lisse dont celui de l'estomac doit être considéré comme un syncytium fonctionnel : l'unité motrice est le faisceau de fibres musculaires lisses couplées entre elles par des zones de juxtaposition de leur membrane qui ont une faible résistance électrique, les gap-jonctions.

II — PHYSIOLOGIE DE LA MOTRICITE GASTRIQUE

Les cellules musculaires lisses du fundus ont un potentiel de repos moins négatif que celui des cellules de l'antrum d'environ 20 mV (Szurszewski, 1981). Elles sont partiellement contractées à leur potentiel de repos. Aussi, leur hyperpolarisation leur permet-elle de se relâcher et donc d'augmenter le volume de cette région. Ce n'est pas le cas pour l'antrum dont les fibres musculaires ne développent aucune tension à leur potentiel de repos et ne sont pas relâchées quand elles sont hyperpolarisées. De plus, des lambeaux isolés de ces deux régions, soumis à l'étirement, présentent une relation tension-longueur différente (Andrews, Grundy & Scratcherd, 1980a). Pour une même tension développée par les deux types de lambeaux, celui du fundus se raccourcit moins que celui de l'antrum. Ainsi, à la différence de celle de l'antrum, la musculature du corpus possède la capacité de se relâcher.

Le potentiel de repos des cellules musculaires de l'estomac distal présente des oscillations ou ondes lentes qui n'apparaissent pas dans les cellules musculaires du fundus. Ces ondes lentes qui constituent le rythme électrique de base ou l'activité pacesetter, naissent sur la grande courbure, à mi-hauteur du corpus, à la fréquence de 3/mn chez l'Homme, de 5/mn chez le Chien. Elles se propagent par voie musculo-musculaire le long de l'estomac distal vers le pylore à une vitesse de 0,5 cm/s qui s'accroît au fur et à mesure qu'elles affectent la partie la plus distale de l'estomac jusqu'à 2 cm/s (Daniel & Irwin, 1968). C'est à ce niveau qu'elles sont surchargées le plus souvent de potentiels de pointe. Elles sous-tendent les contractions péristaltiques qui naissent à mi-hauteur de l'estomac et se propagent en direction aborale vers le pylore sous la forme d'un anneau de contraction. La fréquence des contractions péristaltiques de l'antré est déterminée par celle des ondes lentes omniprésentes. Ces contractions sont la force motrice de la vidange gastrique et, coordonnées à celles du pylore et du duodénum, elles déterminent le rythme auquel le contenu gastrique est évacué dans le duodénum.

1 - ESTOMAC PROXIMAL

Aux propriétés inhérentes au muscle lisse tant de l'estomac proximal que de l'estomac distal, s'ajoute une régulation nerveuse et endocrinienne qui contribue à adapter la motricité gastrique aux fonctions qu'elle remplit.

1.1 - Les réflexes parasympathiques

Le relâchement du sphincter oesophagien inférieur, qui se produit au cours de la déglutition (Miolan & Roman, 1978a) s'étend à l'estomac, de sorte que la pression intragastrique chute au fur et à mesure de l'ingestion. Le décours de cette relaxation réceptive est tel que la pression la plus faible

est atteinte au moment où le bol pénètre dans l'estomac ; elle reste basse en permanence lors de déglutitions répétées. L'arrivée du bol dans l'estomac n'est pas une condition indispensable à la relaxation réceptive, puisque celle-ci se produit au cours d'un repas fictif, lorsque le bol est dérivé vers l'extérieur à la suite d'une oesophagotomie ou lors d'une distension de l'oesophage par un ballonnet (Abrahamsson & Jansson, 1969). L'augmentation de la volée afférente consécutive à la stimulation des mécanorécepteurs de l'oesophage est à l'origine de l'accélération de la décharge de fibres vagues dont l'effet gastrique est inhibiteur. La relaxation réceptive est également observée à la suite de la distension de l'estomac (Abrahamsson & Jansson, 1973). Le même système efférent est mis en jeu par la stimulation de récepteurs de tension situés dans la paroi gastrique, ce qui aboutit à limiter l'augmentation de la pression lors de l'arrivée des aliments dans l'estomac. Il est constitué de fibres préganglionnaires vagues qui attaquent dans les plexus des neurones postganglionnaires dont le médiateur n'est ni l'acétylcholine ni la noradrénaline. Un candidat possible est le Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP).

Les différents facteurs contribuant à l'adaptation du volume gastrique ont été étudiés en mesurant l'augmentation de la pression intragastrique, lors de la perfusion d'un volume constant de fluide, à un débit choisi de telle façon qu'il corresponde à un stimulus physiologique (Andrews, Grundy & Lawes, 1980). La pression de l'estomac augmente, atteint un maximum à l'arrêt de la perfusion, puis s'adapte lentement au cours des 2 mn qui suivent. Après bivaotomie, les valeurs atteintes au maximum et lors de l'adaptation, sont plus élevées que les valeurs témoin. L'activité vagale exerce donc un effet inhibiteur sur l'estomac permettant le maintien d'une pression intragastrique basse. Cependant, puisque l'atropine injectée chez l'animal intact réduit la réponse à la distension, l'estomac proximal doit présenter normalement un tonus cholinergique (Andrews, Grundy & Lawes, 1980). L'activation de la voie inhibitrice vagale non-adrénergique,

non-cholinergique par la distension s'accompagnerait de la suppression de ce tonus cholinergique. Des expériences électrophysiologiques effectuées chez le chien éveillé dont l'hémidiaphragme est réinnervé par des fibres vagues préganglionnaires (Miolan & Roman, 1974), confirment cette hypothèse. Deux modalités distinctes d'activité vagale ont été identifiées, corrélées dans le temps avec le relâchement du sphincter oesophagien inférieur et de l'estomac, induit soit par la déglutition soit par la distension de l'oesophage. Au cours de la relaxation réceptive, certaines fibres préganglionnaires ont leur décharge exacerbée, tandis que d'autres sont inhibées, suggérant un contrôle réciproque de la voie vagale cholinergique excitatrice et de la voie vagale non-adrénergique non-cholinergique inhibitrice. On peut juger de l'efficacité des réflexes vagues dans l'adaptation gastrique par le fait que la pression intragastrique excède rarement 10 mm Hg, même pendant l'ingestion d'une quantité importante d'aliments.

Le relâchement gastrique se produit aussi au cours du vomissement. Il doit vraisemblablement permettre un meilleur effet de la contraction des muscles abdominaux sur l'expulsion du contenu de l'estomac dont la paroi est relâchée (Abrahamsson, Jansson & Martinson, 1973).

1.2 - Réflexes sympathiques

La décharge des fibres sympathiques contribue aussi à maintenir une pression intragastrique basse. Des réflexes spinaux activés par la distension de l'antré (Abrahamsson, 1974) et de l'intestin (Jansson & Martinson, 1966) diminuent le tonus gastrique, que ces stimulus soient naturels ou provoqués. L'injection de guanéthidine, qui bloque la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, produit une augmentation du tonus gastrique chez le chien éveillé (Jahnberg, Abrahamsson, Jansson & Martinson, 1977), suggérant que l'activité

sympathique inhibitrice s'exerce en permanence dans les conditions normales et que sa suppression provoque l'élévation du tonus. Andrews, Grundy & Lawes (1980), chez le Furet, observent une augmentation significative de la pression après la section des nerfs splanchniques, seulement si elle est précédée par la section des nerfs vagues ou par le traitement par l'atropine. Ces résultats suggèrent qu'en présence de l'innervation vagale, les nerfs sympathiques n'interviennent pas dans la régulation de la pression intragastrique, lorsque des distensions physiologiques sont utilisées.

1.3 - Effets des hormones

Les capacités d'adaptation de l'estomac proximal au volume ingéré peuvent être augmentées par la gastrine, la cholécystokinine (CCK) et la sécrétine exogène (Wilbur & Kelly, 1974 ; Valenzuela, 1976). Ces trois hormones provoquent le relâchement de la paroi de l'estomac proximal distendu et la diminution de la pression intragastrique. De plus, la gastrine et la CCK inhibent le tonus fundique par un mécanisme qui dépend en partie de l'intégrité de l'innervation vagale (Okike & Kelly, 1977 ; Yamagishi & Debas, 1978). Puisque la gastrine, la CCK et la sécrétine diminuent la pression intragastrique, il n'est pas surprenant que pour un volume donné de liquide, ces hormones ralentissent la vitesse d'évacuation gastrique (Chey, Hitanant, Hendricks & Lorber, 1970). Cependant, seules les quantités de CCK nécessaires pour ralentir la vidange gastrique sont proches des quantités endogènes libérées par stimulation (Debas, Farooq & Grossman, 1975 ; Strunz & Grossman, 1978). Le VIP ralentirait également la vidange gastrique, puisqu'il inhibe les contractions gastriques proximales (Cooke, 1975), sans que l'on sache s'il s'agit d'un effet physiologique.

2 - L'ESTOMAC DISTAL

2.1 - Description de la motricité

2.1.1 - *Phénomènes électriques*

L'activité électromyographique (EMG) de la musculature lisse de l'estomac varie selon les espèces animales. Chez les Carnivores, le Porc, le Singe, l'Homme, les fibres lisses de l'antrum gastrique présentent, en enregistrement intracellulaire par microélectrode, des potentiels d'action "en plateau" ou activité électrique de contrôle (ECA) survenant au rythme de 3 à 5 par minute et ayant une durée de 5 à 6 secondes. Lorsque l'estomac est quiescent, le potentiel en plateau est réduit à un potentiel initial constitué d'une phase de dépolarisation rapide, puis d'une phase de repolarisation rapide. Lorsque la repolarisation n'est que partielle, l'estomac se contracte ; cette repolarisation est alors suivie d'une phase à décours, très lent, ou plateau, traduisant soit d'une repolarisation progressive, soit une lente dépolarisation précédant la repolarisation (Laplace & Roman, 1979). L'intensité de la contraction dépend de l'amplitude et de la durée du plateau. Lorsque la dépolarisation pendant le plateau est suffisante, celui-ci peut être surchargé par des potentiels de pointe. Ce type d'activité est plutôt recueilli dans des fibres lisses de la partie la plus distale de l'antrum et du pylore. Il est contemporain de contractions de plus forte intensité. L'absence de ces potentiels de pointe ne signifie pas pour autant que la fibre ne s'est pas contractée. Quand l'EMG est enregistré par électrodes bipolaires implantées à demeure, l'amplification utilisant de faibles constantes de temps, différencie le potentiel en plateau en une onde triphasique qui peut être suivie par une activité de potentiels de pointe.

Les fibres lisses de l'antrum gastrique du Cobaye, du Lapin, du Rat et

celles de l'intestin grêle de toutes les espèces, sauf le Cobaye, présentent des oscillations lentes, permanentes, presque sinusoïdales, appelées ondes lentes, comportant une dépolarisation relativement rapide et soutenue, suivie d'une repolarisation graduelle. Elles peuvent exister à l'état pur. Dans ce cas, on n'enregistre pas d'activité mécanique concomitante. Les contractions ne sont observées que lorsque les potentiels de pointe sont présents sur les ondes lentes. En fait, ces ondes lentes, comme les potentiels en plateau, constituent le rythme électrique de base encore appelé activité électrique de contrôle ou activité pacesetter.

2.1.2 - Activités électriques et contractions

Les ondes lentes sont associées à des contractions, lorsque les fluctuations périodiques du potentiel membranaire amène ce dernier à la valeur seuil qui permet l'apparition de potentiels de pointe et le couplage . excitation-contraction. Le rythme électrique de base définit donc le rythme maximum auquel l'antré peut se contracter. Lorsque les ondes lentes sont recueillies tout au long de l'estomac, elles semblent se propager à partir d'une région située à mi-hauteur de l'estomac qui présente la plus grande fréquence intrinsèque et qui, véritable zone pacemaker, impose son rythme aux régions plus distales. Leur direction et leur vitesse de propagation apparente déterminent celles de la contraction. Les fibres de la couche musculaire circulaire, étroitement couplées, assurent ainsi le développement d'un anneau de contraction qui apparaît en premier à mi-hauteur de l'estomac, sur toute la circonférence, et qui se propage, avec une vitesse croissante, jusqu'au pylore en une onde péristaltique. En fait un certain nombre d'ondes s'achèvent sur l'antré et n'entraînent que peu de digesta dans le duodénum. D'autres au contraire franchissent la totalité de l'antré avec une intensité croissante et s'achèvent en une contraction quasi simultanée de l'antré terminal et du canal pylorique, formant ainsi une véritable systole antrale (Code & Carlson, 1968). Ces contractions

propulsent des quantités non négligeables de contenu qui sont évacuées dans le duodénum, tant que le pylore reste ouvert.

L'enregistrement de l'activité électrique pendant de longues périodes de temps, simultanément en différents points de l'estomac, révèle l'existence d'une organisation spatio-temporelle (Szurszewski, 1969). Code et Marlett (1975) ont identifié la séquence complète des événements myoélectriques qui se propagent sur l'estomac et l'intestin chez le Chien à jeun, dénommée complexe myoélectrique migrant ou MMC. Elle comprend quatre phases, la phase I est caractérisée par la présence d'ondes lentes sans potentiels de pointe et par l'absence de contraction, la phase III ou activité de front, par des ondes lentes toutes surchargées de potentiels de pointe et par la présence de fortes contractions régulières ; les phases II et IV sont des phases intermédiaires. La phase III du MMC, qui dure une vingtaine de minutes et se reproduit toutes les 90mn, correspond à la phase d'intense activité responsable de l'évacuation des résidus du repas ou vraisemblablement aux contractions dites de la faim (Carlson, 1916) si l'estomac est totalement vide. Lors du repas, cette organisation est remplacée par une activité contractile continue qui se produit simultanément dans l'estomac et l'intestin, presque immédiatement après l'ingestion d'aliments, et qui se maintient pendant 4 - 5 heures chez l'Homme, encore plus longtemps chez le Chien. Par contre, chez les Herbivores, Mouton, Lapin, dont l'alimentation est presque continue, le MMC persiste malgré l'ingestion d'aliments (Grivel & Ruckebusch, 1972). Chez le Porc, les deux situations peuvent se produire, selon qu'il est nourri ad libitum ou par un ou deux grands repas (Ruckebusch & Bueno, 1976).

2.1.3 - organisation de la motricité gastrique au cours de la vidange gastrique

Le processus de la vidange gastrique, particulièrement celle des solides, implique une séquence coordonnée des contractions de l'antrum, du

sphincter pylorique et du duodénum. L'estomac proximal agit comme une trémie qui délivre les aliments dans la pompe antrale. Les solides, broyés en fines particules, sont dispersés dans les liquides avant d'être évacués dans le duodénum. En utilisant à la fois l'électromyographie et la cinéradiographie, Erhlein, Keinke & Schemann (1984) ont distingué trois phases dans la vidange gastrique lors de l'évolution d'une même onde péristaltique ou cycle antral. La phase propulsive se produit principalement lorsque l'onde péristaltique envahit la région antrale moyenne. L'antré terminal est relâché et l'orifice pylorique est ouvert à son maximum, de sorte que la résistance à l'écoulement est faible et que le contenu gastrique s'écoule dans le duodénum. Au fur et à mesure que l'onde contractile se dirige vers le sphincter pylorique, le contenu est soit évacué par l'ouverture pylorique, soit refoulé vers les régions proximales. Evacuation et rétropropulsion se produisent alors simultanément au cours de cette seconde phase. Quand la contraction affecte l'antré terminal pendant la troisième phase dite de rétropropulsion, le sphincter pylorique se ferme et l'évacuation cesse. Le contenu est repoussé vers l'antré proximal. Le duodénum se contracte deux ou trois fois pendant chaque cycle antral de manière coordonnée, probablement grâce aux plexus entériques, de sorte que le chyme qui vient d'être évacué est rapidement chassé dans le duodénum distal et le jéjunum. Des contractions duodénales non coordonnées avec le cycle antral perturbent l'évacuation gastrique en augmentant la résistance à l'écoulement.

2.2 - Régulation nerveuse de la motricité antrale

2.2.1 - A point de départ du corpus

Les expériences réalisées sur l'estomac divisé montre que la motricité antrale est augmentée par la distension du corpus (Andrews, Grundy & Scratcherd, 1980b). Ce réflexe corpo-antral est vagal, puisqu'aboli par la bivaotomie. La voie afférente est constituée par les fibres sensibles dont

les terminaisons sont vraisemblablement des récepteurs de tension en série localisés dans la paroi du fundus et du corpus (Iggo, 1957a). Les fibres efférentes dont l'activité est accélérée au cours de la distension gastrique pourraient constituer la voie centrifuge du réflexe, dans la mesure où elles attaqueraient des neurones postganglionnaires cholinergiques excitateurs (Davison & Grundy, 1978). L'augmentation des contractions antrales est proportionnelle au degré de distension du corpus et comme celles-ci sont la force motrice de la vidange gastrique, ce réflexe expliquerait que la vidange gastrique soit proportionnelle au volume du repas (Hunt & MacDonald, 1954). Il existe cependant une certaine latence entre l'ingestion d'un repas et le début de la vidange gastrique. Cela pourrait s'expliquer par le fait que pendant l'ingestion, la relaxation réceptive réduise temporairement la volée d'informations afférentes en provenance du corpus, de sorte que le réflexe est seulement activé quand l'influence inhibitrice s'estompe et que le tonus augmente. Ainsi, au fur et à mesure que le tonus de l'estomac proximal augmente, le contenu gastrique est dirigé vers la pompe antrale, ce qui facilite la vidange.

2.2.2 - A point de départ antral

Les contractions antrales sont d'amplitude d'autant plus faible que le contenu gastrique est plus visqueux. La vidange en est ralentie (Prove & Ehrlein, 1982). Dans ce cas, la tension exercée sur les parois de l'antrum pendant les contractions est plus grande et cette augmentation de tension, détectée par les mécanorécepteurs en série de l'antrum, peut limiter de façon réflexe la force des contractions. Certaines fibres vagues efférentes présentent en effet une réponse différente selon le seuil des stimulations afférentes (Davison & Grundy, 1978). Leur décharge, d'abord augmentée pour de faibles tensions, est supprimée quand la paroi de l'antrum est soumise à des contractions de plus en plus fortes. Si ces fibres efférentes ont pour effet de stimuler normalement l'activité antrale, alors la diminution ou la

suppression de leur décharge réduira la force des contractions antrales et de ce fait la vidange gastrique.

2.2.3 - A point de départ duodénal

L'inhibition de la motricité antrale est provoquée par la distension d'une région quelconque de l'intestin grêle. Ce réflexe inhibiteur disparaît après section des nerfs splanchniques ou l'injection d'adrénobloquants (Jansson & Martinson, 1966). Un tel réflexe interrompt la totalité de la motricité gastroduodénale et représente probablement un mécanisme protecteur mis en jeu lors d'obstruction intestinale. On a également observé que la décharge de fibres vagues efférentes gastriques pouvait aussi être inhibée par la distension intestinale (Davison & Grundy, 1978).

La motricité antrale est aussi inhibée à la suite de la stimulation de chémorécepteurs de l'intestin grêle. La mise en évidence de récepteurs vagues sensibles au pH (Iggo, 1957b), la courte latence de la réponse inhibitrice et la nécessité de l'intégrité des nerfs vagues pour qu'elle s'exprime, suggèrent fortement la mise en jeu d'un réflexe duodéno-antral. La décharge des fibres vagues efférentes gastriques est effectivement réduite lors d'une instillation d'acide dans le duodénum (Roman & Gonella, 1981). La signification physiologique de ce réflexe n'est pas certaine, puisque des mesures en continu du pH duodénal indiquent que le pH descend rarement à des valeurs suffisamment basses pour stimuler les récepteurs et déclencher un tel réflexe. Une chute importante du pH duodénal n'est de toute façon que transitoire, en raison de la libération de sécrétine qui stimule la sécrétion de bicarbonates pancréatiques venant neutraliser l'acide.

Le duodénum par son équipement en chémorécepteurs sensibles aux glucides et aux acides aminés, doit informer les centres de la nature du chyme. De telles afférences ont été bien étudiées (Jeanningros & Mei, 1980). On sait

d'autre part que les protéines, comme les glucides, sont évacuées à une vitesse en rapport avec la concentration en produits d'hydrolyse. Mais rien ne prouve qu'il existe des réflexes spécifiques duodéno-antraux assurant à partir de ce type d'informations une modulation de la motricité antrale, pour réguler la vidange gastrique. Il est par contre démontré que la vidange gastrique dépend aussi de l'osmolarité du chyme (Hunt & Knox, 1968), et des récepteurs épithéliaux polymodaux osmosensibles viennent d'être mis en évidence dans le duodénum proximal (Mei & Garnier, 1986)

2.2.4 - Rôle du pylore

Le diamètre de la lumière du canal pylorique peut varier indépendamment des ondes contractiles. Cette région est richement innervée par les nerfs sympathiques et parasympathiques. L'activation des récepteurs adrénergiques provoque la contraction du sphincter et contribue au maintien du tonus de base du muscle qui, à son tour, détermine le diamètre pylorique pendant la phase d'ouverture (Lerman, Mason, Bathon & Ormsbee, 1981). Une immunoréactivité au VIP a été détectée dans le pylore ; elle serait responsable d'une inhibition nerveuse du tonus sphinctérien (Edin, 1980).

2.3 - Régulation hormonale de la motricité de l'estomac distal

On considère qu'une hormone ou un peptide a une action physiologique si le taux plasmatique de cette substance, lors de sa perfusion exogène, est comparable à la concentration plasmatique de ce même peptide endogène quand il est libéré lors d'une stimulation physiologique.

2.3.1 - Rôle de la gastrine

La gastrine exogène augmente la fréquence des potentiels pacesetter et le nombre des potentiels d'action qui leur sont associés (Kelly, 1970 ; Cooke, Chvasta & Weisbrodt, 1972). La stimulation des contractions de

l'estomac distal semble être un effet physiologique de l'hormone, puisque la quantité et le type moléculaire de la gastrine exogène nécessaire pour produire cet effet sont semblables à la quantité et au type de gastrine libérée de façon endogène. La gastrine peut agir selon deux voies, indirectement en stimulant la libération d'acétylcholine par les fibres postganglionnaires cholinergiques et directement sur le muscle lisse en augmentant et en régularisant la fréquence des potentiels d'action (Szurszewski, 1975).

Les facteurs physiologiques connus pour stimuler la libération de gastrine sont la nature chimique du contenu gastrique, les acides aminés et les graisses ingérées (Cooke & Grossman, 1968) et la distension de l'estomac (Vagne & Grossman, 1970). Par contre, la sécrétion de gastrine est inhibée par l'acidification du contenu antral. Cette inhibition ne s'exerce pas sur la sécrétion de base mais sur la sécrétion stimulée ; elle n'est pas influencée par l'application locale d'anesthésiques, ce qui est en faveur d'une action directe de l'acide sur les cellules G. On comprend que l'acide gastrique libéré sous l'influence de la gastrine endogène, puisse interrompre la sécrétion de cette hormone.

2.3.2 - Rôle de la sécrétine

La sécrétine inhibe les contractions de l'estomac distal (Kelly, Woodward & Code, 1969) mais stimule les contractions pyloriques et augmente la pression dans le sphincter chez l'Homme (Fisher, Lipshutz & Cohen, 1973). L'acidification du contenu duodénal est le stimulant majeur de la libération de sécrétine et de la sécrétion pancréatique qui en résulte (Meyer, Way & Grossman, 1970). Chez l'Homme et chez le Chien, le taux plasmatique de sécrétine augmente d'environ trois fois après acidification duodénale (Chisholm, Young & Lazurus, 1969 ; Boden, Essa & Owen, 1975). Les anesthésiques appliqués sur le duodénum inhibent la réponse du pancréas à l'acidification, ce qui suggère une médiation nerveuse de la sécrétion que

faciliterait le nerf vague. On a vu que l'acidification du duodénum entraîne un réflexe inhibiteur entérogastrique, auquel peut s'ajouter l'effet inhibiteur de la secrétine.

2.3.3 - Rôle de la CCK

Les effets de la CCK sur l'antré sont controversés. In vitro, la CCK augmente le tonus de base et l'amplitude des contractions de l'antré (Gerner & Haffner, 1977) ; par contre, elle inhibe les contractions spontanées de l'estomac intact chez l'Homme (Dinosa, Chey, Hendricks & Lorber, 1969) ou d'une poche antrale chez le Chien (Sugawara, Isaza, Curt & Woodward, 1969). Elle provoque la contraction du pylore (Fisher, Phaosawasdi, Boden & Kolts, 1978) et retarde la vidange gastrique des liquides (Debas, Farooq & Grossman, 1975). La perfusion d'hydrolysats de protéines produit la sécrétion d'un suc pancréatique riche en enzymes qui sert de preuve à la libération de CCK (Thomas & Crider, 1939). Les peptones et les acides aminés, leucine, phénylalanine et tryptophane sont des stimulants puissants (Meyer, Spingola & Jones, 1973) ainsi que les acides gras à longue chaîne carbonée. La vagotomie déprime l'effet stimulant des acides aminés ou des acides gras présents dans la duodénum sur la sécrétion pancréatique enzymatique, sans affecter l'effet de la CCK exogène. Ceci suggère que le vague a un rôle permissif sur la libération de CCK au niveau de la muqueuse duodénale (Konturek, Radecki & Biernat, 1972).

2.3.4 - Rôle du VIP

Le VIP inhibe aussi les contractions gastriques en découplant les mécanismes électromécaniques qui produisent normalement la contraction (Morgan, Schmalz & Szurszewski, 1978).

La perfusion intraduodénale d'HCl, de graisses ou d'éthanol augmente le taux de VIP dans le plasma de la circulation périphérique chez l'Homme normal ou vagotomisé. Les mêmes stimulus provoquent la libération de VIP

dans le plasma de la veine porte ou le plasma périphérique chez le Porc anesthésié. Par contre, l'ingestion d'un repas mixte chez l'Homme ou la perfusion d'acides aminés, de glucose isotonique ou hypotonique, de NaCl isotonique ou hypertonique n'entraîne aucune libération de VIP (Schaffalitzky de Muckadell, Fahrenkrug, Holst & Lauritsen, 1977). La stimulation électrique du nerf vague chez le Porc anesthésié double le taux de VIP ; l'hexamethonium empêche cette augmentation, alors que l'atropine est sans effet (Schaffalitzky de Muckadell, Fahrenkrug & Holst, 1977). Une libération semblable dans le sang et dans la lymphe a été décrite chez le Veau (Bloom & Edwards, 1980). La distension du fundus chez le Chien produit une libération modérée de VIP dans la circulation portale (Chayvialle, Miyata, Rayford & Thompson, 1978).

Nous pouvons retenir trois points essentiels de cette courte revue. Le plus souvent, les hormones gastrointestinales ont un effet inhibiteur sur la motricité de l'antré et provoque une contraction du pylore, ce qui signifie que l'effet de ces hormones est de ralentir, voire de supprimer la vidange gastrique. Il est remarquable de noter que les stimulus qui déclenchent la sécrétion de ces hormones sont l'acidification du milieu antral, celle du contenu duodénal et la composition de ce dernier en graisses et peptones. Tout écart de la composition du chyme entraîne certainement l'arrêt de la vidange gastrique, la régulation hormonale doublant ainsi la régulation nerveuse pour renforcer un effet de protection.

CHAPITRE I

SPECIFIC EFFECTS OF THORACIC VAGOTOMY ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF THE GASTRIC ANTRUM AND PYLORUS IN RABBITS

Lorsque nous avons entrepris notre étude de la régulation nerveuse de la motricité gastrique chez le Lapin, peu d'équipes avaient utilisé ce modèle auparavant. Dans une étude comparative de l'activité électromyographique de l'estomac, Roche & Santini (1970) rapportent que, chez le Lapin, l'activité électrique gastrique est constituée de bouffées de potentiels ou salves, ses trois caractéristiques essentielles étant l'absence d'ondes lentes, l'irrégularité de la fréquence des salves et la faible activité du corpus. L'activité EMG pylorique est l'un des paramètres étudiés par Ruckebusch, Grivel & Fargeas (1971) lors de la prise de nourriture conditionnelle chez le Lapin mais l'essentiel des résultats concerne la motricité intestinale. La vidange gastrique chez le Lapin fait l'objet du travail d'Ehrlein (1975) qui enregistre les modifications de l'activité mécanique de l'estomac à l'aide de jauges de contrainte et montre l'influence de la viscosité du repas sur le type de motricité. Aucune de ces études ne donne une description précise de la motricité de l'estomac distal du Lapin ou de son organisation. Or, il était indispensable d'en bien connaître les caractéristiques avant d'entreprendre l'étude de sa régulation. Nous avons commencé par décrire la motricité gastrique en recueillant l'activité électrique de la musculature chez l'animal décortiqué et curarisé, par des électrodes de succion monopolaires et chez l'animal éveillé, par des électrodes bipolaires implantées à demeure dans la paroi de l'estomac. L'activité électrique enregistrée dans le premier type d'expériences est constituée d'ondes lentes à une fréquence de 4-5/mn sur lesquelles se greffent des potentiels de pointe lorsque l'estomac se contracte (Fig. 1). Nous avons ainsi obtenu une image ponctuelle de l'activité électrique en différents points de l'antra ; comme l'électrode de succion ne restait pas

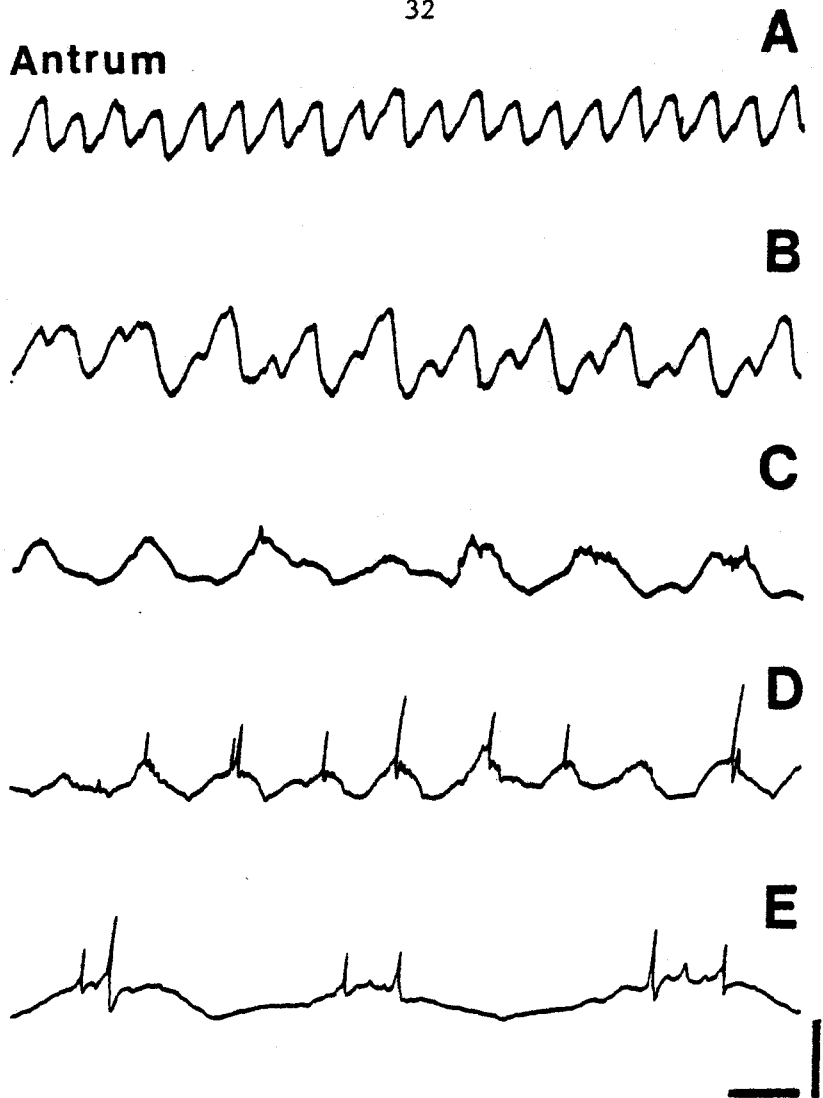


Fig. 1 - EMG de l'antrum de Lapin recueilli, en conditions expérimentales aiguës, à l'aide d'électrodes de succion.

- A - Ondes lentes d'une durée de 5 s recueillies au début de l'enregistrement.**
 - B - Ondes lentes d'une durée de 10 s recueillies 40 mn plus tard.**
 - C - L'évolution de la forme des ondes lentes se poursuit. Les ondes lentes ont une durée de 12 à 15 s. On note l'amorce de potentiels de pointe au sommet des dernières ondes lentes.**
 - D - Des potentiels de pointe caractérisant l'activité rapide antrale apparaissent au sommet des ondes lentes.**
 - E - L'activité rapide antrale est constituée de potentiels monophasiques.**
- On note dans les salves, la présence de potentiels avortés.**

Etalonnages : amplitude : 2 mV ; temps : 10 s (A,B,C,D), 4 s (E)

au contact du muscle lors des fortes contractions, cette méthode d'enregistrement a été abandonnée mais elle nous a permis d'authentifier les salves recueillies par les électrodes bipolaires, dans les conditions expérimentales chroniques. Ce premier chapitre concerne les résultats obtenus dans ces conditions. Afin de comparer l'organisation de la motricité antrale du Lapin à celle décrite jusque là essentiellement chez le Chat, le Chien et l'Homme, nous avons travaillé dans deux conditions différentes : chez l'animal à jeun depuis 24 heures et lors de la prise alimentaire. Les habitudes alimentaires du Lapin sont très différentes de celles des autres espèces étudiées : les aliments ne sont pas consommés en un repas unique quotidien, ni en plusieurs grands repas mais font l'objet de nombreuses prises fractionnées. Ces données nous ont amenée à tenir compte de deux facteurs dans notre étude de la régulation nerveuse de la prise alimentaire : la quantité d'aliments ingérés et la durée de l'ingestion. Le nerf vague étant par excellence le nerf moteur de l'estomac, nous nous sommes intéressée aux effets de sa suppression. Les sections vagues ont été effectuées dans le thorax, en arrière des branches cardiaques et pulmonaires, afin de restreindre au territoire vagal abdominal les influences des sections et d'éviter l'oedème pulmonaire fatal que provoque la bivagotomie cervicale (Fig. 2). Les perturbations liées à la suppression totale (bivagotomie) ou partielle des vagues (vagotomie ventrale et dorsale) et leur évolution au cours du temps ont été appréciées par la quantification de la consommation alimentaire et les modifications du tracé électrique de l'antrum et du pylore au cours du jeûne et du repas.

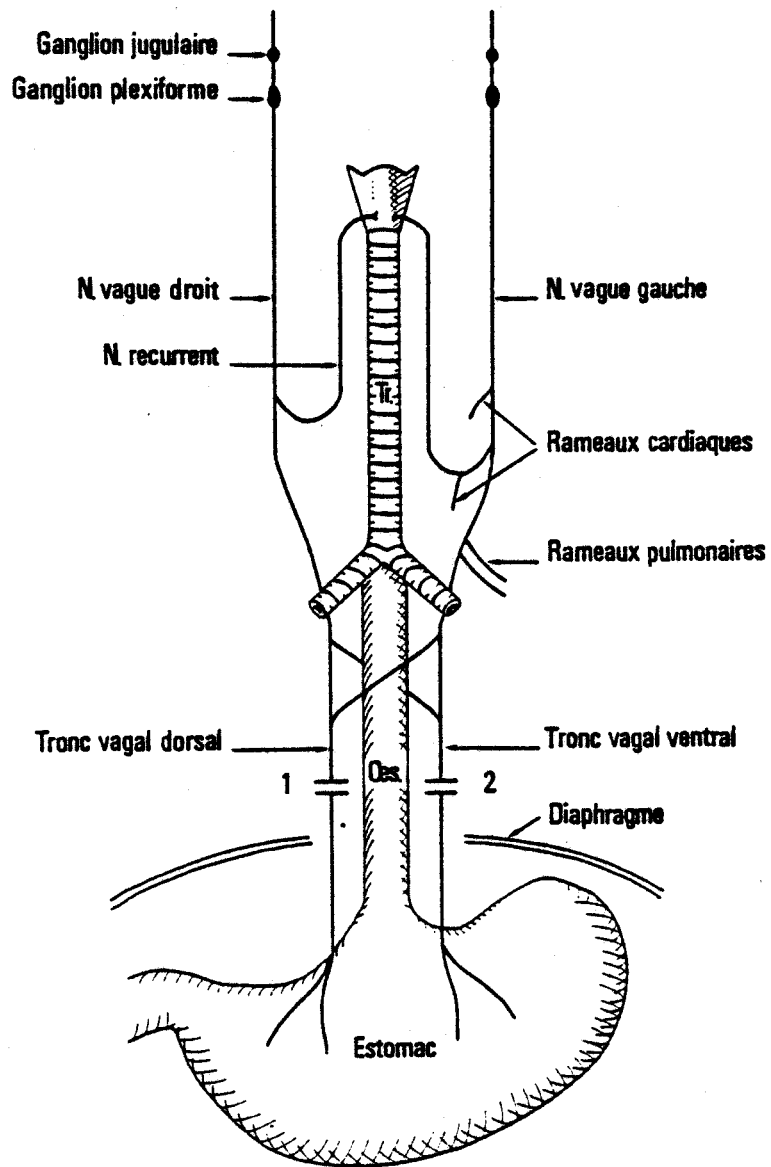


Fig. 2 - Représentation schématique de l'innervation vagale de l'estomac.

Section au niveau 1 : vagotomie dorsale

Section au niveau 2 : vagotomie ventrale

Section aux niveaux 1 et 2 : bivaготomie

SPECIFIC EFFECTS OF THORACIC VAGOTOMY ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF THE GASTRIC ANTRUM AND PYLORUS IN RABBITS

SYLVIE DELOOF AND J. P. ROUSSEAU

Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, CNRS LA n° 308, Bâtiment SN4, Université des Sciences et Techniques de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

(RECEIVED FOR PUBLICATION 12 NOVEMBER 1984)

SUMMARY

The electrical activity of the antrum and the pylorus was recorded in rabbits, with chronically implanted electrodes. Effects of food intake were studied before and after bilateral vagotomy (b.v.), ventral vagotomy (v.v.) or dorsal vagotomy (d.v.) performed just above the diaphragm. In fasted animals, the electrical activity was characterized by bursts of potentials at a frequency of $1.93 \pm 0.09/\text{min}$, initiated 45 mm or 20 mm from the pylorus in the greater and the lesser curvature respectively. The velocity of propagation of the bursts increased from 5–6 mm/s in the proximal antrum to 12–25 mm/s in the last 10 mm of the antrum along the greater curvature and from 2–4 mm/s to 5–15 mm/s along the lesser curvature. Feeding led to a rapid increase in the frequency of both antral and pyloric bursts up to $4.01 \pm 0.10/\text{min}$, lasting 30–60 min after a large meal but only 15 min when the amount of food was restricted. The behaviour of the rabbits was not significantly affected by bilateral or ventral vagotomy. In contrast, dorsal vagotomy resulted in a drastic decrease of food intake. The mean frequency (f_0) of bursts before meals was significantly reduced after vagotomy in v.v. animals ($1.49 \pm 0.11/\text{min}$, $P < 0.02$) and in d.v. animals ($1.34 \pm 0.08/\text{min}$, $P < 0.001$) but not in b.v. or sham-operated rabbits. For the first 3 d after surgery, the frequency (f) of bursts during the 30 min after the beginning of meals was significantly different from f_0 and reduced relative to f before nerve sections ($1.9 \pm 0.11/\text{min}$ and $2.32 \pm 0.20/\text{min}$ respectively in b.v. and v.v. animals). In sham-operated animals, the value of f was closely similar to f before surgery. The effects of meals on the frequency of bursts were again similar to the effects in intact animals within 4–6 d for v.v. animals and 6–9 d for b.v. animals. In the pylorus, a different pattern for electrical activity, which consisted of trains of spikes at a frequency of 0.3/s, was superimposed on the bursts and was most marked in d.v. animals. The spiking activity was not affected by atropine, phentolamine or propranolol. The role of the vagus nerve in the motile responses of the antrum to food intake is discussed. These results indicate the existence of a non-cholinergic, non-adrenergic innervation of the pylorus which is involved in the opening of the sphincter and appears to be mediated by the dorsal vagal trunk.

INTRODUCTION

Gastric motility is modulated by extrinsic nerves especially the vagi. Vagotomy impairs the adaptive relaxation of the proximal stomach, slows the emptying of solids and increases that of liquids. It also induces disturbances in the patterns of electromyograms (e.m.g.s) such that slow waves recorded in the antrum and body are no longer synchronized and the propagation of pace-setter potentials is slowed (Kelly & Code, 1969). The abnormal antral slow waves are not followed by spike potentials and do not trigger gastric contractions (Papasova, Atanasova & Boev, 1976). Usually the normal pattern is restored within a week after vagotomy although some dogs continued to have occasional periods of disorganized rhythm for several months after vagotomy (Kelly & Code, 1969). The aim of the present work was to investigate the influence of vagal pathways on gastric electrical activity in

conscious rabbits. In general there are few data concerning the motility of the antrum and pylorus in rabbits. It has been described from recordings of the e.m.g. (Roche & Santini, 1970) or mechanical activity (Ehrlein, 1975) but little is known of the influence of extrinsic nerves. The experiments to be described examined the effects of unilateral or bilateral transthoracic sections of vagus nerves on patterns of antral and pyloric electrical activity during fasting and food intake.

METHODS

Twenty-seven rabbits weighing 2.5–3 kg were used. Intramural electrodes were implanted in the gastroduodenal layers during a mid-line laparotomy performed under aseptic conditions under general anaesthesia (sodium pentobarbitone (Nembutal) 35 mg/kg intravenously). Electrodes consisted of enamelled nickel–chrome wire (diameter 0.15 mm) insulated with medical silicone (Rhodorsil). One end of the wire was bared, curved in a hook and inserted into the muscular layers with a hypodermic needle. Three wires, 3–5 mm apart, were inserted at each site either on a circumference of the stomach or in a triangle. After a recovery period of 3 d, records were obtained on a curvilinear pen recorder (Beckman R 611, bandpass 0–125 Hz for a pen deviation of 10 mm). Recordings were made every morning for 5 d, at the end of a fasting period of 18 h, before food was delivered. The animals were free to move in their experimental cage. Access to food was recorded as long as their heads were across the beam produced by a photo-electric cell placed just in front of the manger. Analysis of records was carried out for two periods (i) the 30 min before the meal and (ii) the 2 h during and after the meal. The number of bursts was calculated during successive 10 min periods. In addition, the pattern of electrical activity during fasting was identified in five animals. The time required for conduction of thirty consecutive bursts between adjacent electrodes was measured at rapid paper speed (2.5 cm/s) and the mean velocities calculated from knowledge of the effective distance between recording electrodes.

Vagotomy was carried out transthoracically 10 d later under pentobarbitone anaesthesia using artificial respiration. The lower part of the oesophagus was exposed by a right thoracotomy and a 1 cm segment of the vagal trunk was removed between two ligatures. The wound was closed and the animals allowed to recover. Three experimental groups were produced in which animals had either the dorsal vagal trunk (d.v., $n = 9$), the ventral vagal trunk (v.v., $n = 8$) or both (b.v., $n = 8$) nerves sectioned. Four animals from each group, not bearing electrodes, were used to measure food consumption before and after vagotomy. Sham operations were performed in two animals: the vagus nerves were dissected after thoracotomy but not transected. Antibiotics (chloramphenicol 40 mg/kg and prednisolone 2 mg/kg) were administered routinely for 4–6 d after surgery. The electrical activity and responses to meals were recorded at the end of a fasting period of 18 h each day after surgery for 10 d except for d.v. rabbits which exhibiting drastic reduction of consumption were killed at the latest on the 6th d after dorsal vagotomy. As in intact and sham-operated animals, access to food during each recording session was allowed for 20 min. Analysis was carried out for the two periods before and after meals as in the intact animals.

Statistical comparisons were made for each meal by Student's t test. f_0 is the frequency of bursts for the 30 min preceding meal and f for the 30 min during and after meal. In each group of animals, the mean value of the frequency f_0 was compared to the mean value of the frequency f . Amplitude of spikes and duration of bursts were analysed in the same way. The mean values f_0 and f in each group of operated animals were compared to the mean values f_0 and f calculated from the same animals in the control period.

Drugs: the following drugs were used: atropine 0.5 mg/kg (Aguettant), propranolol 0.5 mg/kg (ICI), phentolamine 2.5 mg/kg (CIBA).

RESULTS

Patterns of activity in 18 h fasted animals

Electrodes located on the greater curvature of the stomach more than 60 mm from the pylorus failed to record any electrical activity whereas those located 50–60 mm from the pylorus characteristically recorded slow waves at a frequency of 3–5/min (Fig. 1A). Further

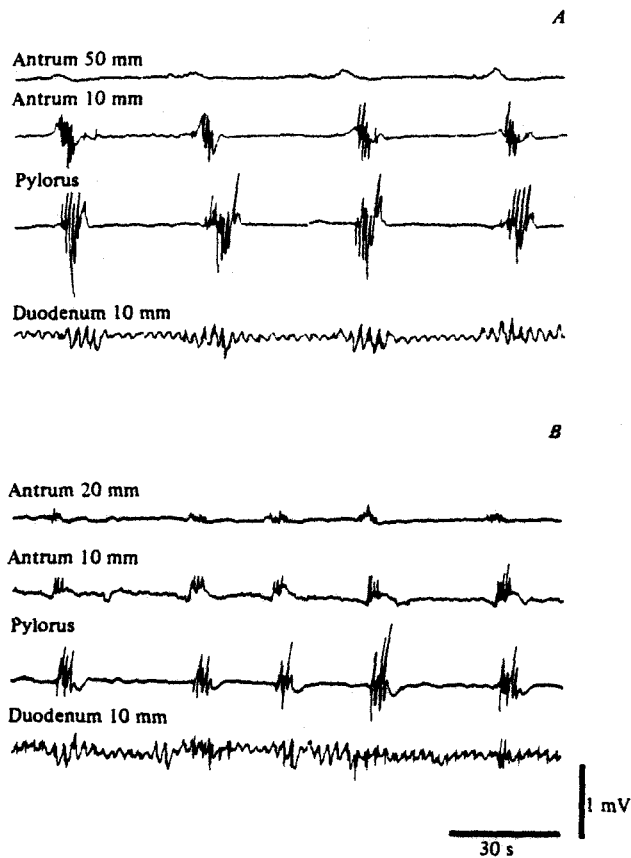


Fig. 1. Electrical activity recorded on antrum, pylorus and duodenum. *A*, on the greater curvature, slow waves were characteristically recorded 50 mm from the pylorus; on the remaining part of the antrum electrical activity consisted of bursts of potentials. *B*, on the lesser curvature bursts appeared 20 mm cranial to the pylorus.

caudally on the antrum and at the pylorus itself, electrical activity consisted of bursts of spikes (5–10 s duration, 2–10 spikes/s, 0.75–10 mV) at frequencies varying up to 4 bursts/min. The amplitude of the spikes differed in different regions so that those recorded from the distal antrum were typically of higher voltage than those detected 40–50 mm cranial to the pylorus.

In recordings from the lesser curvature electrical activity was not present at sites more than 30 mm cranial to the pylorus while between 20 and 30 mm it was characteristically seen as slow wave activity. Only on the most caudal 20 mm of the antrum, up to the gastroduodenal junction, were bursts of spikes present (Fig. 1 *B*).

Bursts of spikes were detected successively by electrodes located along both the greater curvature of the antrum, between 50 and 10 mm from the pylorus, and along the lesser curvature between 20 and 10 mm from the pylorus. The aboral propagation of such bursts was estimated to be at velocities of 5–6 mm/s and of 2–4 mm/s respectively on the greater and the lesser curvatures. In the distal 10 mm of the antrum measurable delays between propagated bursts were observed in 65–95% of patterns of activity in fasted animals corresponding to velocities of propagation of peristaltic waves of 12–25 mm/s and 5–15 mm/s

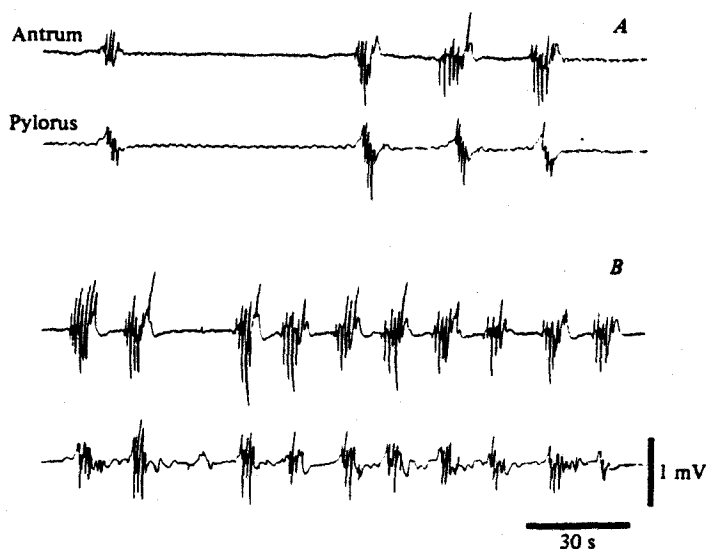


Fig. 2. Two patterns of activity in fasted animals. *A*, a group of three bursts and an isolated burst are separated by a period of electrical silence of 72 s duration forming a slow rhythm. *B*, a rapid rhythm is seen when intervals between bursts decrease to 12–30 s.

on the greater and lesser curvatures respectively. However, no delay was measurable in 5–35% of records and activity appeared synchronously in the distal antrum and pylorus.

Effects of meals on the frequency of bursts

During periods of 30 min before meals, the mean frequency (f_0) of antral bursts was $1.93 \pm 0.09/\text{min}$ (mean $\pm$ S.E.M., $n = 65$ periods). f_0 of pyloric bursts was less than that of antral bursts because 5–7% of bursts were not propagated to the pylorus. Two patterns of activity alternated irregularly: in one, groups of two or three bursts or isolated bursts were separated by periods of electrical silence up to 103 s of duration (Fig. 2*A*); in the other, the electrical activity was more regular and the intervals between bursts decreased to 12–40 s (Fig. 2*B*).

When food was given *ad libitum* in fasted animals, food intake lasted 20 min and the amount consumed was 15–20 g. There was a rapid increase in the frequency of the antral and pyloric bursts up to 5/min (Fig. 3*A*). The instantaneous frequency never exceeded 6/min and the rise in frequency was more evident when the preprandial rhythm was low. The duration of bursts was significantly increased (4.63 ± 0.26 s versus 5.55 ± 0.25 s, mean $\pm$ S.E.M., $P < 0.02$) but the amplitude of the spikes was not affected. The high frequency of the bursts was usually sustained for 40–60 min after the beginning of the meal in 75% of the analysed periods. In the remainder, a decrease in frequency occurred after 30 min. The mean frequency (f) of bursts during the first 30 min after the beginning of food intake was found to be significantly different from f_0 ($4.01 \pm 0.10/\text{min}$ versus $1.93 \pm 0.09/\text{min}$, $P < 0.001$). The relative increase of the frequency ($(f - f_0)/f_0$) was 108%. The preprandial rhythm was slowly restored within 3–5 h (Fig. 4). When a restricted quantity of food (5 g) was given, the frequency (f) of bursts was increased as with the *ad libitum* meal. This high frequency only lasted 10 min and the duration of the meal never exceeded 5 min. The recovery of the preprandial rhythm took place within 20 min after the beginning of the

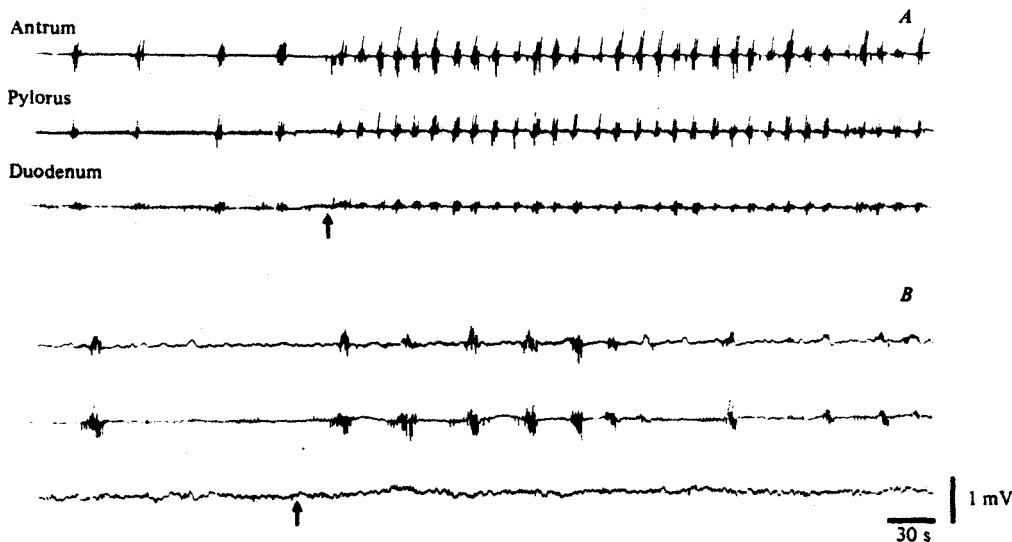


Fig. 3. Effects of meals on the gastroduodenal e.m.g. *A*, in an intact animal, the frequency of bursts was rapidly increased up to 5/min. *B*, 1 d after b.v. the frequency of bursts did not exceed 2/min during and after a meal. Arrows indicate the beginning of meals.

meal instead of 3–5 h after the unrestricted meal. When animals were supplied with the same quantity of food (5 g) delivered by five fractions of 1 g every 5 min for 20 min, the increase in the frequency (f) was the same as with meals of 5 g consumed within 5 min. In contrast, the high frequency lasted three times longer and the recovery of the preprandial rhythm occurred 40 min after the beginning of the meals (Fig. 4).

Effects of vagotomy

The daily consumption of food by four rabbits of each group (b.v., v.v., d.v.) was measured before and after vagotomy in order to assess the influence of the level of food intake on motor patterns after vagotomy. The daily consumption of food before vagotomy was 133 ± 21 g ($n = 36$). It fell immediately after vagotomy in the three groups. Then in b.v. rabbits ($n = 4$), it regularly increased from the day D_1 after bivagotomy (17 ± 10 g) to the day D_6 (132 ± 19 g) when recovery of normal consumption was achieved. In v.v. animals ($n = 4$), recovery occurred within 4 d (D_1 : 78 ± 31 g, D_4 : 140 ± 12 g). Thus, intake was depressed in the b.v. rabbits by comparison with the v.v. ones and restored to the control value later. Both the b.v. and v.v. animals recovered their initial body weights within 1–2 months. In contrast, daily consumption remained greatly reduced in the d.v. rabbits ($n = 4$) and never exceeded 13 ± 9 g before they were killed. At post-mortem examination their stomachs were all found to be filled with firm dry digesta.

The mean frequency (f_0) of bursts before meals was reduced for the first 3 d after vagotomy in v.v. and d.v. fasted animals. This decrease was estimated to be a 24% reduction over the control values in v.v. animals and 38% in d.v. ones. The decrease in the frequency of bursts in b.v. animals was not significant. No change in the velocity of propagation of bursts was observed. Velocities were still included in the same ranges as in intact animals. The frequency (f_0) remained unchanged in sham-operated fasted animals (Table 1). The influence of food intake on the gastric rhythm could only be studied in b.v. and v.v. groups.

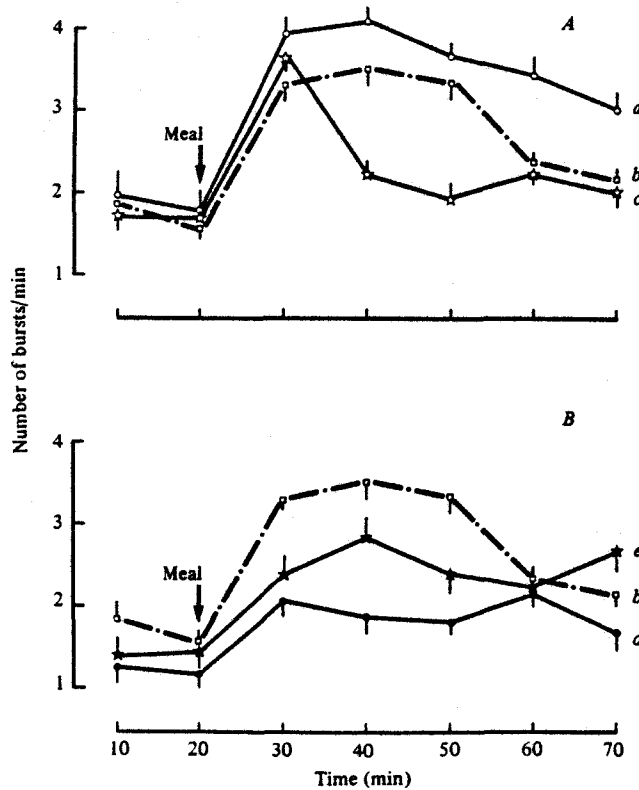


Fig. 4. Effects of meals on the frequency of bursts (mean frequency and standard error) in intact animals eating either 20 g of food over 20 min (*a*) or 5 g delivered by fractions every 5 min over 20 min (*b*) or 5 g over 5 min (*c*), in b.v. animals eating 5 g over 20 min (*d*) and in v.v. animals eating 10 g over 20 min (*e*). The same curve (*b*) is represented in both *A* and *B*. With respect to vagotomized animals, frequencies were calculated for the first 3 d after surgery. Consumption of a reduced quantity of food (5 g) at a low rate (over 20 min) elicited an increase in the frequency of bursts which persisted for 30 min, a much longer time than in animals which ate the same quantity at a higher rate (5 min). Effects of meals on the frequency of bursts is less marked in vagotomized animals.

For the first 3 d after surgery, the size of meals was 5–7 g in b.v. animals and 10–15 g in v.v. ones; these quantities of food were consumed in small fractions over 20 min. The mean frequency (f) of bursts during the 30 min after the beginning of meals was increased and significantly different from f_0 and was significantly reduced compared to f before surgery in both groups (Table 1). The relative increase in the frequency of bursts ($(f - f_0)/f_0$) during meals was less than half the relative increase in intact animals, respectively 44 and 55% in b.v. and v.v. animals. During the same period it was of 108% in sham-operated animals and the course of the changes in the frequency was similar to that in intact animals. Fig. 4*B* shows the effects of ingestion on the frequency (f) of bursts when small quantities of food (5 g) were consumed in small fractions over 20 min, both in intact and vagotomized animals for the first 3 d after surgery. The increase in the frequency (f) of bursts was clearly less marked in b.v. animals than in intact ones, while the depression of this feeding response was not so great in v.v. rabbits.

The changes in the frequency of bursts during and after meals returned to normal within

Table 1. Values of f_0 and f before and after surgery in the different groups of animals

	Before surgery	First 3 d after surgery
B.v.	$f_0 = 1.68 \pm 0.26, n = 20$ $f = 3.77 \pm 0.16, n = 20$	$f_0 = 1.32 \pm 0.13, n = 12$ n.s. $f = 1.9 \pm 0.11, n = 12^*$
V.v.	$f_0 = 1.97 \pm 0.13, n = 20$ $f = 4.02 \pm 0.14, n = 20$	$f_0 = 1.49 \pm 0.11, n = 12^{***}$ $f = 2.32 \pm 0.20, n = 12^{**}$
D.v.	$f_0 = 2.03 \pm 0.11, n = 25$	$f_0 = 1.34 \pm 0.08, n = 15^*$
Sham-operated animals	$f_0 = 2.12 \pm 0.17, n = 10$ $f = 4.36 \pm 0.15, n = 10$	$f_0 = 2.03 \pm 0.22, n = 6$ n.s. $f = 4.23 \pm 0.15, n = 6$ n.s.

For each group of animals f_0 is the mean frequency of bursts (means $\pm$ S.E.M.) during the first 30 min before meals and f the mean frequency of bursts (means $\pm$ S.E.M.) during the first 30 min after the beginning of food intake. The mean values (f) are significantly increased relative to f_0 before and after surgery for each group ($P < 0.001$ except in v.v. animals for the first 3 d after surgery: $P < 0.05$). The mean values (f_0) are significantly reduced in v.v. and d.v. animals for the first 3 d after vagotomy compared to f_0 before surgery and not significantly different in b.v. and sham-operated animals. f values in b.v. and v.v. animals are significantly reduced for the first 3 d after vagotomy compared to f before vagotomy. Symbols represent levels of significance of f and f_0 before surgery compared respectively to f and f_0 for the first 3 d after surgery in each group of animals: $^*P < 0.001$, $^{**}0.01 < P < 0.001$, $^{***}0.02 < P < 0.01$, n.s. not significant.

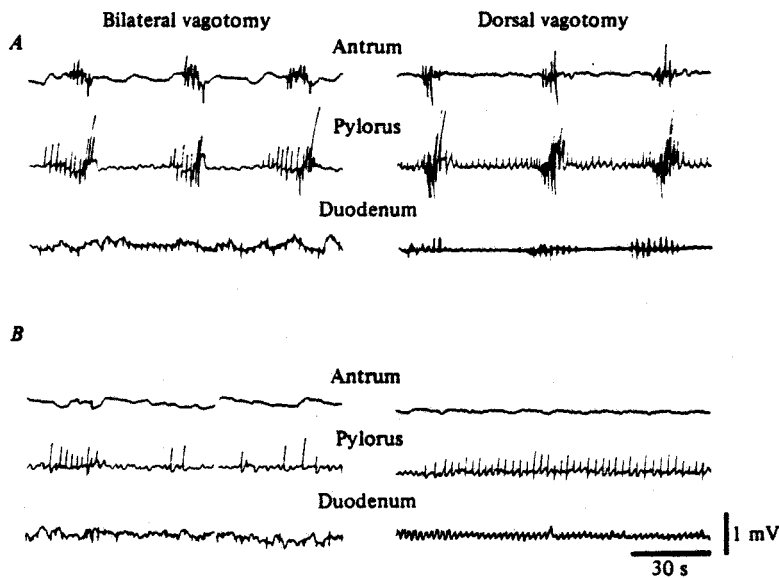


Fig. 5. Patterns of activity after vagotomy. Bilateral vagotomy, short trains of spiking activity precede pyloric bursts (A); spiking activity can be recorded without burst activity (B). Dorsal vagotomy, spiking activity occurs in the intervals between consecutive bursts (A); long trains of spiking activity of 1–4 min duration are usually recorded in the absence of burst activity (B).

4–6 d in v.v. animals and 6–9 d in b.v. animals. The amplitude of spikes and duration of bursts in b.v. and v.v. animals, before and after meals, were not significantly different from ones in intact animals over the same periods.

Although the characteristics of antral and pyloric bursts were not altered by vagotomy, a different type of electrical activity was superimposed on the pattern of bursts in the pylorus from time to time. This change was more marked after dorsal vagotomy, when it consisted

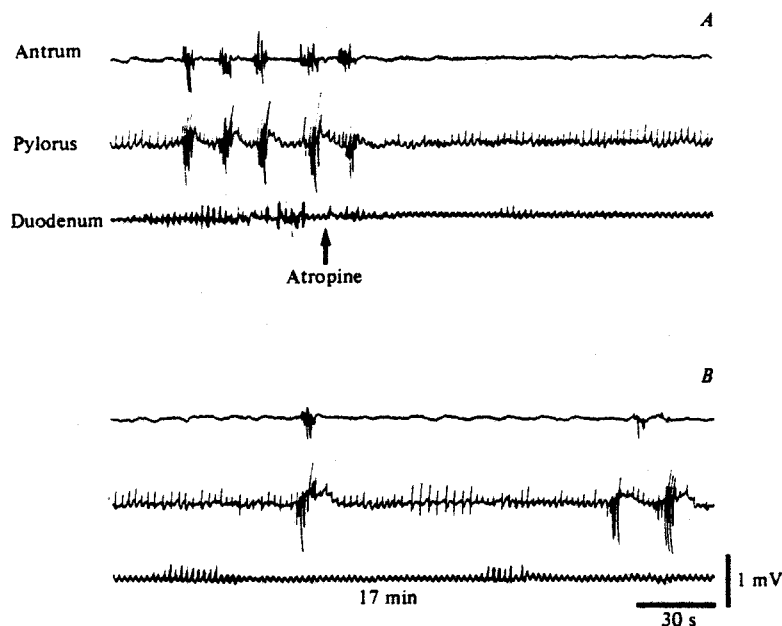


Fig. 6. Action of atropine on antral and pyloric activity in a d.v. animal. *A*, the injection of atropine (0.5 mg/kg) induced a rapid inhibition of burst activity but failed to change the spiking activity. *B*, 17 min later, the first bursts reappeared.

of trains of spikes at a frequency of 0.3/s; it was never seen synchronously with duodenal slow waves. Thus, three patterns of activity were recorded from the pylorus of d.v. animals: repetitive bursts, phases of spiking in the intervals between successive bursts when they occurred and long trains of spikes of 1–4 min duration when bursts were absent (Fig. 5). Similar spiking activity also appeared in b.v. rabbits but it was less pronounced and the spikes were of smaller amplitude. It consisted of shorter trains of seven to eight potentials which preceded the bursts when they were recorded but also occurred independently (Fig. 5). In both b.v. and v.v. groups, these trains of spiking activity faded and were not recorded 10–15 d post-vagotomy.

In all rabbits the antral and pyloric bursts were abolished for 15–40 min by atropine (0.5 mg/kg) but the spiking activity was unaffected in 50% of them (Fig. 6) and disappeared for only 5 min after injection in the others. Adrenergic α - and β -blockers (phentolamine 2.5 mg/kg; propranolol 0.5 mg/kg) failed to change either the bursts or the spiking activity.

DISCUSSION

The characteristics of antral and pyloric bursts recorded in this study are similar to those previously described by Roche & Santini (1970) and Ruckebusch, Grivel & Fargeas (1971). Unlike the pig, dog or man, the antrum of rabbits did not exhibit plateau potentials. Bursts we have recorded with bipolar electrodes correspond to action potentials which are superimposed on slow waves in monopolar recordings. This pattern of bursts is similar to that observed in the antrum of the guinea-pig, rat, in the abomasum of ruminants and in the small intestine of all species (Gonella, 1978). Recording sessions were undertaken 3–4 d post-operatively in order to avoid the period of paralytic ileus commonly observed after

abdominal surgery (Bueno, Fioramonti & Ruckebusch, 1978; Abrahamson, Glise & Glise, 1979). The frequency of bursts varied over a wide range up to 4/min as also reported in pigs (Laplace, 1972) and in the abomasum of ruminants (Van Bruchem, 1977; Madhloum, 1982). In fasted rabbits bursts were propagated aborally from the upper part of the antrum to within 10 mm of the pylorus. Then, in the distal antrum (the last 10 mm) and in the pylorus they appeared either in a peristaltic pattern or synchronously over both regions. Mechanical patterns of gastric motility which resemble these electrical ones were described by Ehrlein (1975) when strain gauges were implanted in the so-called intermediate sphincter and the pyloric sphincter of rabbits (Torgensen, 1942). Thus, a peristaltic contraction is initiated about 50 mm before the pylorus, propagated along the antrum and the cycle is completed by the closure of the pylorus. Meals enhance the rhythm of antral cycles up to a maximum as was observed in the pylorus and intestine in rabbits (Ruckebusch *et al.* 1971) and other species including the dog (Kelly & Code, 1969), man (Monges & Salducci, 1972) and sheep (Laplace, 1968; Madhloum, 1982).

The increase of the rhythm in intact rabbits is mainly due to the excitatory response of gastric motor centres to vagal afferents stimulated by gastric distension and/or to oro-pharyngeal afferents as suggested by Ruckebusch *et al.* (1971). The role of these afferents clearly appears by comparing curves *b* and *c* of Fig. 4. As the same quantity of food was consumed during both kinds of meals (5 g), the increase in the frequency of bursts observed during meals of longer duration (20 min) is most likely due to the prolonged period of food ingestion which would enhance the oro-pharyngeal afferent input. The persisting increase for the 20 min following a meal could result from remanence of the hyperexcitability so induced. During the post-ingestive phase, beyond 40 min after the beginning of a meal, the frequency of bursts recorded in animals with restricted food (curves *b* and *c*, Fig. 4) was less than the frequency in unrestricted animals, suggesting that the post-ingestive motility of the antrum is related to the degree of gastric repletion. Therefore the increase of the rhythm of antral cycles during meals is essentially due to excitatory response of gastric centres to oro-pharyngeal afferents while the persisting activity after meals depends on gastric volume.

The effect of bilateral section of the vagi was slight and transient. There was no significant reduction in the basal frequency of antral and pyloric bursts in fasted animals. For the first 3 d post-operatively the quantity and rate of food consumption decreased and the increase in the frequency of bursts during meals of 20 min duration was weaker compared to the rhythm in intact animals fed with the same quantity and at the same rate (Fig. 4*B*). It is suggested that bivagotomy prevents the excitatory effect of oro-pharyngeal afferents from being expressed and that the smaller post-ingestive increase of the frequency observed in this group of rabbits is due to local reflexes induced by distension. In v.v. rabbits a greater response to meals was evident (curve *e*, Fig. 4*B*) than in b.v. animals as the excitatory effects of oro-pharyngeal and gastric afferents could still be expressed through the intact dorsal vagus nerve. The response of e.m.g. activity to meals resumed the normal level within 2 weeks after bivagotomy. This recovery probably reflects a gradual reorganization within the myenteric plexus during this period. Similar reorganization of intrinsic motility after removal of antral influences has been described in dogs (Kelly & Code, 1969), pigs (Rayner, 1977) and the abomasum of sheep (Duncan, 1953). The reticulo-rumen of vagotomized sheep also has this potential if provided with a continuous intragastric infusion of adequate nutrients (Gregory, 1982). In long-term vagotomized animals, the recovered increase of the rhythm during meals, as the excitatory response of the oro-pharyngeal input does not exist anymore, could be due to hypersensitivity to gastric stimuli of intramural neurones deprived of their central control by vagal preganglionic efferents.

After dorsal vagotomy, rabbits ceased eating and were killed within 6 d post-operatively. As their stomachs were still full at the post-mortem examination, gastric emptying had presumably failed to occur. This observation is consistent with the recording in the pylorus (but not the antrum) of an almost continuous spiking activity indicating a tonic contraction of the sphincter which would prevent gastric emptying. As pyloric potentials were never seen synchronously with duodenal slow waves the frequency of which is in the same range (20 cycles/min), this activity is probably restricted to muscular layers of the pylorus. If the trains of spikes were due to spread of charge from the duodenum, they should have been seen in the pylorus of intact animals. On the other hand, there were periods without the pyloric spiking activity in vagotomized animals while activity of duodenal slow waves was permanent. No such drastic effects were observed in ventrally vagotomized animals. The dorsal trunk is thought to play a preponderant role in the control of the opening of the pylorus as both vagal nerves at the thoracic level are not equipotent (Powley, Prechtel, Fox & Berthoud, 1983). In b.v. rabbits, section of the ventral trunk appears to offset the effects of section of the dorsal thoracic trunk suggesting a reorganization of the control by local mechanisms. Pyloric spiking activity was not suppressed by adrenergic blocking agents. Unlike pyloric bursts, it was not sensitive to atropine and when it disappeared, it was restored within 5 min after injection while the activity of bursts was recovered much later. It is supposed that the pyloric spiking activity is normally depressed or inhibited in intact animals by non-cholinergic, non-adrenergic neurones. Efferent vagal stimulation caused an atropine-resistant inhibition of the spontaneous pyloric activity in dogs (Mir, Mason & Ormsbee, 1977; Mir, Telford, Mason & Ormsbee, 1979) and an increased transpyloric flow in cats (Edin, Ahlman & Kewenter, 1979), demonstrating the presence of vagal inhibitory fibres innervating the pyloric sphincter. A conclusion consistent with these observations is that the dorsal trunk of the vagus nerve contains efferent fibres that control the opening of the pylorus in intact animals by inhibiting its tonic contraction.

REFERENCES

- ABRAHAMSON, H., GLISE, H. & GLISE, K. (1979). Reflex suppression of gastric motility during laparotomy and gastroduodenal nociceptive stimulation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **14**, 101-106.
- BUENO, L., FIORAMONTI, J. & RUCKEBUSCH, Y. (1978). Postoperative intestinal motility in dogs and sheep. *American Journal of Digestive Diseases* **23**, 682-689.
- DUNCAN, D. L. (1953). The effects of vagotomy and splanchnicotomy on gastric motility in the sheep. *Journal of Physiology* **119**, 157-169.
- EDIN, R., AHLMAN, H. & KEWENTER, J. (1979). The vagal control of the feline pyloric sphincter. *Acta physiologica scandinavica* **107**, 169-174.
- EHRLIN, H. J. (1975). Gastric motility and emptying in rabbits. *Proceedings of the Fifth International Symposium on Gastrointestinal Motility*, 284-288. Louvain.
- GONELLA, J. (1978). La motricité digestive et sa régulation nerveuse. *Journal de physiologie* **74**, 131-140.
- GREGORY, P. C. (1982). Forestomach motility in the chronically vagotomized sheep. *Journal of Physiology* **328**, 431-447.
- KELLY, K. A. & CODE, C. F. (1969). Effect of transthoracic vagotomy on canine gastric electrical activity. *Gastroenterology* **57**, 51-58.
- LAPLACE, J. P. (1968). Sur les phénomènes mécaniques et électriques du tractus digestif chez le Mouton. Thèse de 3ème cycle, Lyon.
- LAPLACE, J. P. (1972). Motricité gastro-intestinale chez le Porc: étude descriptive par électromyographie et corrélations nutritionnelles. *Recherche Médicale Vétérinaire* **148**, 37-61.
- MADHLOUM, A. (1982). Effets de la suppression des afférences vagues sur la motricité digestive chez le Mouton. Thèse de 3ème cycle, Lille.

- MIR, S. S., MASON, G. R. & ORMSBEE, H. S. (1977). An inhibitory innervation at the gastroduodenal junction in anesthetized dogs. *Gastroenterology* 73, 432-434.
- MIR, S. S., TELFORD, G. L., MASON, G. R. & ORMSBEE, H. S. (1979). Noncholinergic nonadrenergic inhibitory innervation of the canine pylorus. *Gastroenterology* 76, 1443-1448.
- MONGES, H. & SALDUCCI, J. (1972). Variations of the gastric electrical activity in Man produced by administration of pentagastrin and by introduction of water or liquid nutritive substance into the stomach. *American Journal of Digestive Diseases* 17, 333-338.
- PAPASOVA, M., ATANASOVA, E. & BOEV, K. (1976). Disturbances in the electrical and contractile gastric activities after bilateral transthoracic vagotomy. *Acta physiologica et pharmacologica bulgarica* 2, 15-22.
- POWLEY, T. L., PRECHTL, J. C., FOX, E. A. & BERTHOUD, H. R. (1983). Anatomical considerations for surgery of the rat abdominal vagus: distribution paraganglia and regeneration. *Journal of the Autonomic Nervous System* 9, 79-87.
- RAYNER, V. (1977). Stomach motility in the pig before and after vagotomy. *Journal of Physiology* 273, 73-74P.
- ROCHE, M. & SANTINI, R. (1970). Etude électrophysiologique de la motricité gastrique. I - Electrogastromyographie comparée. *Comptes Rendus des séances de la Société de Biologie* 164, 1528-1534.
- RUCKEBUSCH, Y., GRIVEL, M. L. & FARGEAS, M. J. (1971). Electrical activity of the intestine and feeding associated with a visual conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior* 6, 359-365.
- TORGENSEN, J. (1942). The muscular build and movements of the stomach and duodenal bulb. *Acta radiologica* 45, suppl., 1-191.
- VAN BRUCHEM, J. (1977). Abomasal secretion and motility in sheep. Effect of diet and digesta components. Thesis, Agricultural University, Wageningen.

CHAPITRE II

INHIBITION OF ANTRAL AND PYLORIC ELECTRICAL ACTIVITY BY VAGAL AFFERENT STIMULATION IN THE RABBIT

Les sections des vagues thoraciques entraînent peu de modifications de la motricité antrale ; la vagotomie dorsale révèle que des fibres vagues exercent une inhibition permanente sur la musculature du pylore. Ces résultats font apparaître la nécessité de connaître les effets de la stimulation des vagues pour mieux évaluer leur rôle dans la motricité gastrique. Chez le Lapin, la stimulation des efférences vagues augmente la fréquence des salves, si une activité spontanée existe déjà ou déclenche des salves, en l'absence d'activité spontanée (Deloof & Rousseau, 1980). Il s'agit là de l'effet moteur cholinergique classique du vague sur la motricité antrale. Chez le Chat, Jansson & Martinson (1965) ont mis en évidence, par cette technique, deux types de fibres vagues, des fibres de bas seuil, excitatrices, et des fibres de seuil élevé, qui provoquent le relâchement de l'estomac proximal (fundus et corpus) et dont les effets inhibiteurs sont révélés en présence d'atropine. Dans ces conditions, chez le lapin dont l'estomac est divisé, la stimulation périphérique provoque bien le relâchement du fundus mais on n'observe aucune chute de la pression dans l'antré dont l'activité phasique est par ailleurs totalement supprimée : l'antré ne se contracte plus mais ne se relâche pas. Puisque l'effet des efférences inhibitrices s'exprime sous atropine et qu'en présence de celle-ci toute motricité antrale disparaît, on ne peut utiliser, sous atropine, la stimulation supramaximale des efférences vagues pour mettre en évidence une éventuelle inhibition de l'antré. On sait que le contingent de fibres inhibitrices innervant le fundus peut être activé de façon réflexe par la stimulation des afférences vagues (Jansson, 1969) ; nous avons eu recours à cette même stratégie pour vérifier si l'antré recevait aussi une innervation vagale inhibitrice. Dans une première série d'expériences chez le lapin décortiqué et curarisé, nous avons décrit les réponses de l'antré à la stimulation des afférences vagues, montré que,

lorsqu'elles existent, elles s'expriment par le vague efférent et par une voie encore non précisée empruntant la moelle. La mise au point d'une technique de stimulation des afférences vagales chez l'animal éveillé a facilité l'obtention des inhibitions et permis une étude plus approfondie des mécanismes mis en jeu.

Inhibition of antral and pyloric electrical activity by vagal afferent stimulation in the rabbit

S. Deloof, M. Bennis and J.P. Rousseau

Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, CNRS L.A. Université des Sciences et Techniques de Lille, Villeneuve d'Ascq (France)

(Received 31 May 1986)

(Revised version received 17 October 1986)

(Accepted 4 November 1986)

Key words: Gastric antrum; Vagal afferent; Rabbit

Summary

The effects of stimulation of cervical vagal afferents on the electromyographic activity (e.m.g.) of the gastric antrum and pylorus have been studied both in conscious and decorticate, curarized rabbits. In the latter group, stimulation at 10–15 Hz (0.3–0.4 mA; 5–7 ms duration) inhibited both the antral and pyloric e.m.g. in 21 rabbits, elicited an excitatory response in two more but produced no change in the remaining 13 animals. The inhibitory response was not affected by guanethidine (1 mg/kg, i.v.), phentolamine (1 mg/kg, i.v.) or propranolol (0.1 mg/kg, i.v.) and persisted in rabbits in which the contralateral cervical vagus and both splanchnic nerves had been cut, the coeliac ganglia and both adrenal glands had been extirpated. It was only abolished by combined section of the spinal cord at the level of C₁, C₂ and the contralateral vagus in the neck. In conscious rabbits, vagal stimulation at 2–5 Hz (0.4 mA; 0.5–1.0 ms duration) consistently inhibited antral and pyloric e.m.g. This inhibitory response persisted in the presence of phentolamine, propranolol and naloxone (0.25–1.00 mg/kg), and in adrenalectomized rabbits with cut splanchnic nerves and extirpated coeliac ganglia. However, it was completely abolished by section of both vagi above the diaphragm. It is concluded that (1) the vagal afferents responsible of the inhibition of the gastric e.m.g. are already included in the abdominal vagus nerves, (2) this inhibition of gastric e.m.g. is mediated by non-adrenergic fibers, one group of them emerging from the thoracic spinal cord to join the thoracic vagi via the stellate ganglia.

Introduction

Electrical stimulation of the peripheral end of the cut vagus nerve has been used to investigate the role of parasympathetic efferent nerves in the control of gastric motility by several groups [4,8,12,13,15,16]. In cats, dogs and ferrets it has

been shown that two separate populations of vagal efferent fibers can be activated: one connected with intramural cholinergic excitatory neurons and the other with intramural non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurons. Stimulation of the inhibitory fibers induced a marked relaxation of the gastric corpus and fundus. This efferent pathway is also involved in vago-vagal inhibitory reflexes elicited by electrical stimulation of afferent vagal branches at the level of the diaphragm [11], by oesophageal distension or mechanical stimulation of the pharynx [2]. Electrical stimulation of afferent branches from the corpus and antrum produced gastric relaxation which resembled that

* On leave from the University of Marrakech, Faculty of Sciences.

Correspondence: S. Deloof, Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, CNRS L.A. No. 308, Bâtiment SN4, Université des Sciences et Techniques de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq, France

elicited in response to gastric distension [3].

Most of these studies have been performed by recording gross changes in gastric pressure and volume. Moreover, they only deal with the relaxation produced by vagal efferent inhibitory fibers in the proximal stomach of the cat. These works have shown that the proximal part of the stomach, the corpus and fundic regions, has a capacity for relaxation which is absent in the distal part, the antrum and pylorus. The aim of this study is to investigate the effect of vagal afferent stimulation used to mimic vago-vagal reflexes seen in physiological states on the distal part of the stomach about which few data are available. In rabbits, we have shown that with bipolar recording, the e.m.g. activity of the antrum and pylorus consisted of bursts and that with monopolar recording this activity corresponded to action potentials which were superimposed on slow waves [9]. The present paper is concerned with the effects of stimulation of the central end of the cut vagus nerve on electrical activity recorded in the antrum and gastroduodenal junction in anaesthetized, decorticate and conscious rabbits.

Materials and methods

Animals

Fifty-one female rabbits weighing 2.5 kg, 2-3 months old, fed with standard pellets were used. Food, but not water, ^{was} invariably withheld for at least 24 h before each surgical intervention or experiment.

Acute experiments

The animals ($n = 35$) were anaesthetized with sodium pentobarbitone (35 mg/kg i.v.; Nembutal; Clin-Midy). Decortication was achieved by aspiration of the cortical region and the animals were then curarized by i.v. injection of gallamine triethiodide (Flaxedil 1 mg/kg; Specia), after which respiration was supported by intermittent positive pressure ventilation. Rectal temperature was monitored continuously and maintained within the normal range by adjusting the temperature of the operating table. Arterial blood pressure was also

recorded continuously throughout each experiment.

A midline laparotomy was employed to expose the stomach, the antral and fundic regions of which were then separated by a ligature placed 1.0 cm above the incisura angularis, in order to avoid the influence of the fundic pressure changes on the antral pressure. Great care was taken to preserve both the local innervation and blood supply. A small balloon was inserted into the pyloric antrum via the duodenum and into the lower part of the fundus via the oesophagus and connected to pressure transducers (Telco M52) by polyvinyl catheters; in addition, recording electrodes were implanted in the antrum (20 and 10 mm above the pylorus) and in the pylorus itself as has been described previously [9]. One cervical vagus was cut and the peripheral and central ends were attached to platinum stimulating electrodes connected to a stimulator built in the laboratory (Bous & Deslandes). Both splanchnic thoracic nerves were isolated and loosely ligated in order that they could be cut during the subsequent experiments. In 5 rabbits either the left or right stellate ganglion was prepared in a similar way. In a second group ($n = 5$) the spinal cord was sectioned immediately below the first cervical vertebra. In a third group ($n = 5$), animals were prepared for stimulation of the abdominal vagi. Either the dorsal or ventral trunk was separated from the oesophagus, cut and the central end placed over platinum stimulating electrodes.

Semi-chronic experiments

In order to avoid disturbances of gastrointestinal function commonly observed after abdominal surgery [1], similar acute experiments were carried out in a further group ($n = 10$) several days after abdominal surgery had been performed. This abdominal surgery consisted in a midline laparotomy under pentobarbitone anaesthesia, section of both splanchnic nerves, removal of both adrenal glands and the coeliac ganglia. Recording electrodes were implanted as described above and the wound closed. The animals were subsequently maintained with daily i.m. injections of acetate cortisone (Roussel; 10 mg/kg) and chloramphenical (Cortanmycétine, Roussel UCLAF, 40 mg/kg).

After a recovery period of several days the animals underwent an acute experiment.

Chronic experiments

Intramural recording electrodes were implanted in the gastric muscle of 16 rabbits (2.5–3.0 kg b. wt.) under general anaesthesia taking full aseptic precautions. A silastic catheter (Dow Corning; 0.6 mm i.d.) filled with heparin solution was inserted into the aorta via the carotid artery in order to monitor arterial blood pressure. At the same time one or the other cervical vagus was exposed, ligated and cut. The central end was then attached to a fluid electrode based on the design of Porter and Allamon [14] in such a way that the bared end was in contact with a nickel-chrome wire cathode. During subsequent periods of stimulation a large indifferent electrode was placed on the neck. The fluid electrode was designed to prevent spread of stimulus and enabled stimulation to be carried out below behavioural threshold after recovery from anaesthesia. In 5 rabbits, a T catheter was inserted around the central end of the cut cervical nerve just above the stimulating electrode in order that conduction in the vagus nerve could be blocked in subsequent experiment by local application of 2% lignocaine (Xylocaine, Astra). The free ends of the recording and stimulating electrodes, together with the silastic catheters were directed toward the back of the neck s.c. and secured there. In 10 of these animals both splanchnic nerves were bilaterally in the abdomen and both adrenal glands removed together with the coeliac ganglia. In 5 rabbits out of the 10 both the dorsal and ventral vagi were isolated and cut just above the diaphragm under pentobarbitone anaesthesia, employing intermittent positive pressure ventilation during the intrathoracic phase of the surgery. Recording sessions were generally started on the day after surgery and all adrenalectomized animals were maintained with daily i.m. injections of cortisone (10 mg/kg).

Statistical analysis was done by Student's *t*-test for paired observations, comparing duration of inhibition before and after injection of diclofenac.

The following drugs were used: propranolol 0.1–2 mg/kg (ICI), phentolamine 1–3 mg/kg (CIBA), guanethidine 1–5 mg/kg (Ciba-Geigy),

diclofenac 10 mg/kg (a gift of Ciba-Geigy), naloxone 0.25–1.00 mg/kg (Sigma), 2% lignocaine (xylocaine, Astra). They were administered via the marginal vein of the ear, except lignocaine (local application).

Results

Acute experiments

Inhibition of antral and pyloric electrical activity

Burst of spikes lasting 2–3 s and occurring with a frequency of 2–4/min were recorded from both the antrum and pylorus of 12 anaesthetized rabbits with intact vagi and this e.m.g. activity was similar to that which occurs in conscious animals [7]. In the remaining 23 the rhythm of bursts was much slower and more irregular (0–1/min). Accordingly, a regular gastric e.m.g. rhythm was induced in this latter group by stimulation of the peripheral end of one cervical vagus for 4–5 min (0.2–0.4 mA, 1 ms, 5 Hz) and afferent stimulation carried out during this period via the central end of the same nerve. Repetitive afferent stimulation at 10–15 Hz (0.3–0.4 mA, 5–7 ms) completely abolished both antral and pyloric bursts of spikes in 21 of 35 rabbits tested (60%). An excitatory response consisting of bursts of spikes (5–7 s duration, 1.2–1.5 mV) at a frequency of 5–6/min, was obtained in two and no effect observed in the remaining 13 animals (37%) although the usual rise in arterial blood pressure and fall in fundic pressure were recorded. The above proportions were not affected by stimulating either the right or the left vagus nerve.

In order to underline the specificity of the responses, afferent stimulation of the sciatic nerve was undertaken. There was no effect on the spontaneous electrical activity of the antrum or the e.m.g. activity induced by vagal efferent stimulation nor on the fundic pressure whatever the duration or frequency of impulses (0.5–7 ms; 2–20 Hz). However, a concomitant increase in arterial blood pressure was usually recorded.

The pattern of e.m.g. activity during recovery from reflex vagal inhibition was different in the two groups of animals. In rabbits which exhibited

spontaneous regular antral and pyloric e.m.g. activity, inhibition persisted throughout the period of afferent stimulation, as long this did not exceed 2 min, and the bursts re-appeared with an enhanced frequency (4.1 ± 0.4 Hz vs 2.8 ± 0.7 Hz, $P < 0.001$) at offset of stimulation (rebound activity). Both the duration of bursts (4.7 ± 1.5 s vs 6.2 ± 0.9 s; $0.05 < P < 0.02$) and the amplitude of the spikes (1.9 ± 0.5 mV vs 0.7 ± 0.2 mV; $P < 0.001$) within each burst were also increased. This rebound activity lasted for several minutes, after which the original pattern of activity was gradually restored (Fig. 1).

In the animals in which antral and pyloric e.m.g. activity was induced by vagal efferent stimulation, bursts re-appeared with no rebound during the recovery phase, so long as the duration of inhibition was less than 1 min. During longer periods of afferent stimulation, e.m.g. activity re-appeared with roughly the same frequency and duration of bursts and the same spike amplitude in spite of continued afferent stimulation, suggesting that the activity induced by vagal stimulation had somehow escaped from the central inhibition (Fig. 2).

The central end of the abdominal vagus nerve

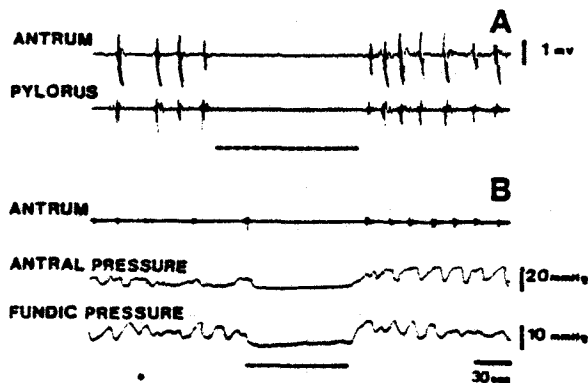


Fig. 1. Inhibition of spontaneous gastric e.m.g. activity by stimulation of the central end of the cervical vagus nerve. A: continuous nerve stimulation indicated by the dashed line abolishes electrical activity. Notice the increase in burst frequency at offset of stimulation. B: during the inhibitory response concomitant inhibition of the mechanical activity of the antrum and relaxation of the fundus is observed. Central stimulation parameters: A: 5 ms, 15 Hz, 0.4 mA; B: 5 ms, 15 Hz, 0.3 mA.

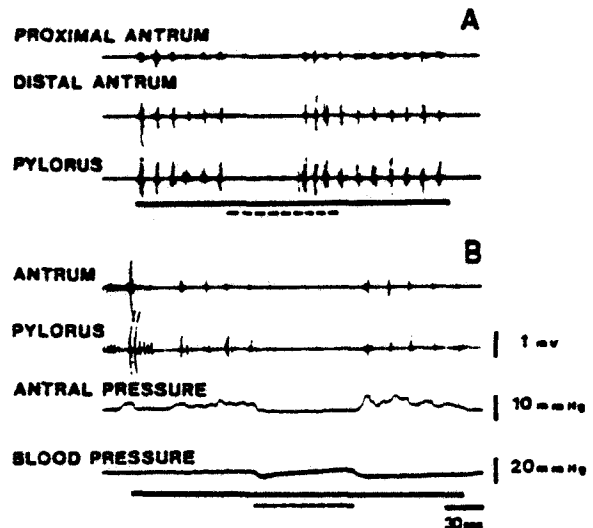


Fig. 2. Inhibition of vagally initiated e.m.g. activity by stimulation of the central end of the cervical vagus nerve. A: stimulation of the peripheral end of one vagus nerve (solid line) elicits a discharge of bursts which are inhibited by stimulation of the central cut end of the same nerve (dashed line). The inhibition ceases before the end of central stimulation. B: during the inhibitory response concomitant fall in antral pressure and increase in blood pressure are observed. Peripheral stimulation parameters: 1 ms, 5 Hz, 0.1 mA. Central stimulation parameters: A, 7 ms, 15 Hz, 0.4 mA; B, 5 ms, 15 Hz, 0.3 mA.

was stimulated in a similar way in 5 rabbits. This resulted in inhibition of both the antral and pyloric e.m.g. followed by a rebound effect in 3 of them. Subsequent stimulation, imposed during the phase of rebound activity, led to a further period of inhibition which was followed in turn by its own rebound phase.

Effects of changing the characteristics of the central stimulus

The effects of varying parameters of afferent vagal stimulation were investigated in 8 animals in which antral and pyloric e.m.g. activity, elicited by stimulation of the peripheral end of a cut vagus, was regularly inhibited by stimulation of the central end of the same nerve. The afferent stimulus comprised of pulses of constant intensity and duration (0.2 mA; 5 ms) the frequency of which was varied. No inhibition was observed at 5 Hz but at higher frequencies the stimulus led to inhibition followed by escape, as that described

previously. At a frequency as high as 15 Hz the duration of inhibition was longer and escape less obvious, at least in the antrum. Afferent stimulation with 1–3 ms pulses of constant intensity and frequency (0.2 mA, 10 Hz) merely led to a decrease in the duration of bursts and amplitude of the spikes. More marked inhibition occurred when pulse-widths of 5–7 ms were employed under the same conditions (Fig. 3).

Effects of pharmacological blockade and nerve section

Pharmacological blockade. Inhibition of antral and pyloric e.m.g. activity by stimulation of the central end of a cervical vagus nerve persisted after guanethidine (1–5 mg/kg i.v.; $n = 5$), phen-tolamine (1–3 mg/kg, i.v.; $n = 6$) and propranolol (0.1–2 mg/kg i.v.; $n = 6$) administration whereas the increase in arterial blood pressure failed to occur in all of them. The action of diclofenac (10 mg/kg i.v.), an inhibitor of prostaglandin-synthetase was studied in 6 animals during the 30 min immediately after it had been administered. In one of these rabbits, which exhibited spontaneous regular e.m.g. activity, the inhibitory effect of affer-

ent stimulation was unaltered but the postinhibitory rebound was suppressed. In the other 5 the effect of diclofenac was tested on e.m.g. activity induced by vagal stimulation and escape occurred later, at 167 ± 64 s as opposed to 59 ± 17 s ($P < 0.001$) in the absence of this drug (Fig. 4).

Nerve section. In 20 rabbits section of the contralateral vagus in the neck failed to abolish the inhibitory response to afferent vagal stimulation and bilateral section of the splanchnic nerves was similarly ineffective in another 12. In 10 rabbits, in which both splanchnic nerves had been cut and both adrenal glands removed together with the coeliac ganglia 4 days previously, afferent vagal stimulation caused a fall in intraluminal fundic pressure but inhibited e.m.g. activity in only 5. In two of these 5 animals the inhibitory response persisted after section of the contralateral vagus in the neck but was abolished by subsequent section of the spinal cord between the first and second cervical vertebrae. In the remaining 3 of these rabbits the procedure was reversed and the inhibitory response was found to persist after transection of the spinal cord in the neck and subsequently abolished when the contralateral

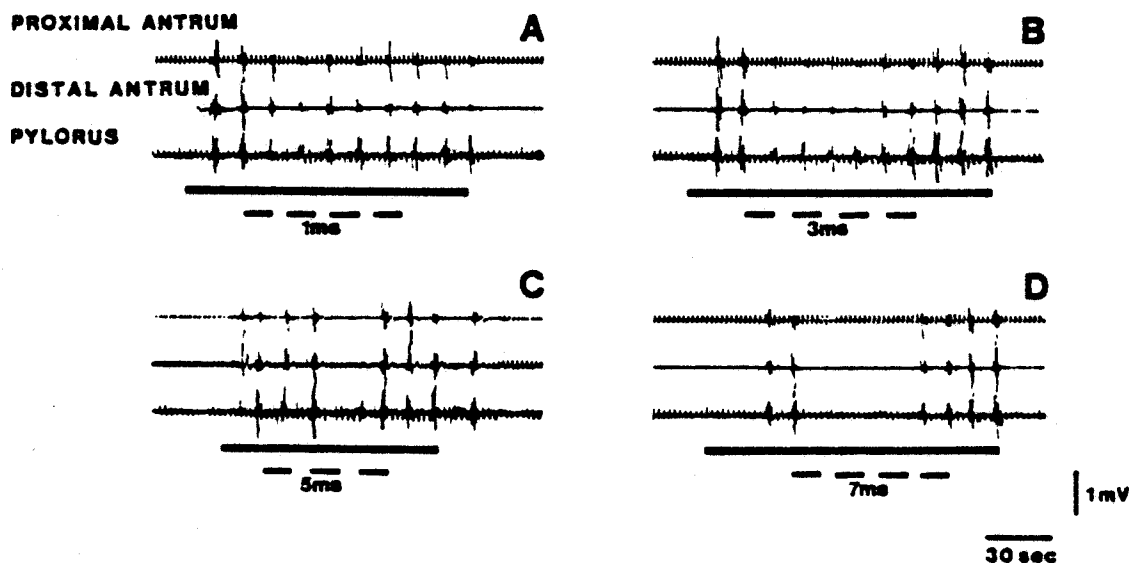


Fig. 3. Effects of an increase in the duration of stimulation pulses applied to the central end of one vagus. Antral and pyloric bursts are elicited by stimulation of the peripheral end of the same nerve (solid line, 1 ms, 5 Hz, 0.2 mA). Inhibition of antral and pyloric activity by central end stimulation (dashed line, 10 Hz, 0.2 mA) increases with the increase in duration of pulses.

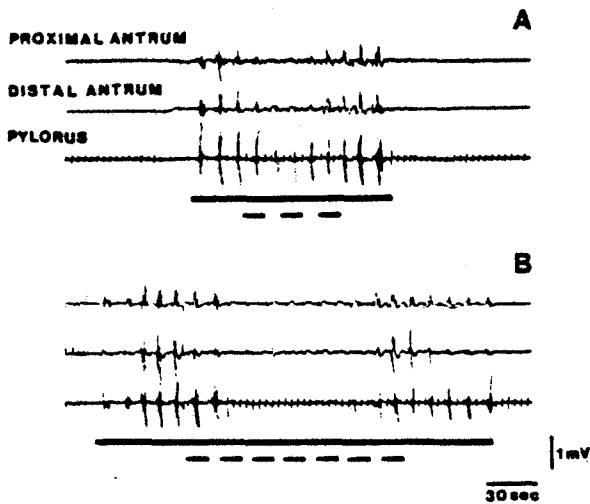


Fig. 4. Action of diclofenac (10 mg/kg) on inhibition of antral and pyloric activity by stimulation of the central end of one vagus nerve. Antral and pyloric activity are elicited by stimulation of the peripheral end of the same nerve (solid line, 1 ms, 10 Hz, 2 mA). A: control stimulation of the central end of the vagus nerve, (dashed line, 7 ms, 14 Hz, 0.4 mA) is unable to completely abolish the response of the pylorus to stimulation of the peripheral end. B: 30 min after the injection of diclofenac the stimulation of the central end (dashed line, same parameters as in A) induces a complete inhibition of the responses; in addition escape of the response to inhibition has a longer delay than in the control.

cervical vagus was cut. In all the rabbits fundic relaxation in response to afferent vagal stimulation was suppressed whenever the second vagus nerve was cut.

Stimulation of the stellate ganglia

In 5 rabbits which exhibited the usual inhibitory response to afferent vagal stimulation it was effectively mimicked by stimulation of either the right or left stellate ganglion (0.4 mA; 2 ms; 10 Hz) (Fig. 5). In another 4 rabbits in which afferent vagal stimulation failed to inhibit antral or pyloric e.m.g. activity stimulation of the stellate ganglia proved similarly ineffectual.

Chronic experiments

In conscious rabbits repetitive stimulation of the central end of the cervical vagus invariably inhibited antral and pyloric e.m.g. activity ($n = 6$)

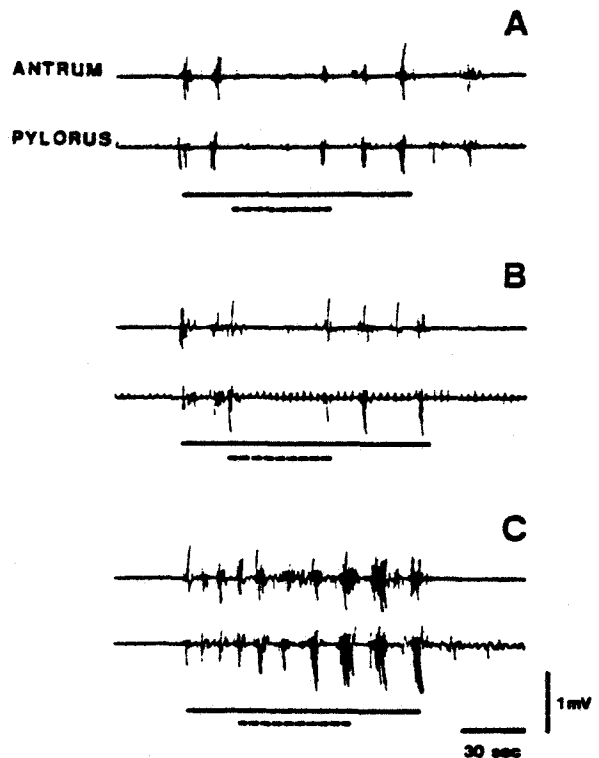


Fig. 5. Effect of stimulation or removal of stellate ganglia on antral and pyloric activity. Antral and pyloric activity are elicited by stimulation of the peripheral end of the cut vagus (solid line, 1 ms, 5 Hz, 0.4 mA). A: inhibition of antral and pyloric activity by the central end of the same vagus stimulation (dashed line, 5 ms, 15 Hz, 0.4 mA). B: stimulation of the left stellate ganglion (dashed line, 2 ms, 10 Hz, 0.4 mA) induces a similar inhibition of gastric activity. C: after removal of both stellate ganglia, stimulation of vagal afferents (dashed line, 5 ms, 15 Hz, 0.4 mA) failed to elicit an inhibitory response.

and this effect was abolished by the prior application of 2% lignocaine to the central end of the nerve just above the stimulating electrodes. Stimulation at 2–5 Hz (0.4 mA; 0.5–1.0 ms) effectively inhibited the gastric e.m.g. for up to 10 days after surgery and was never associated with any behavioural changes. Vagal afferent stimulation effectively inhibited gastric e.m.g. for up to 6 min but escape occurred when stimulation was continued for longer periods. No postinhibitory rebound was observed such as that which occurred

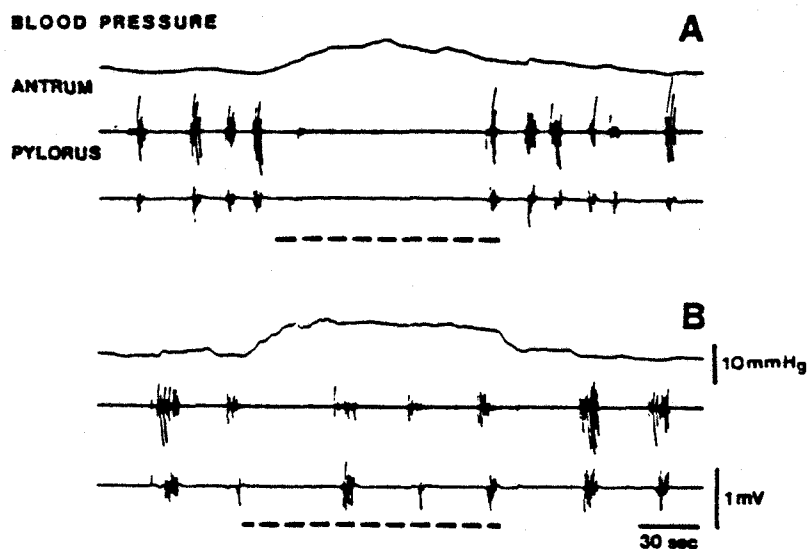


Fig. 6. Effect of bilateral vagotomy at the thoracic level on the inhibitory response to vagal stimulation in a conscious rabbit. A: vagal stimulation induces an inhibition of antral and pyloric e.m.g. activity and an increase of blood pressure. B: after bilateral vagotomy the inhibition of antral and pyloric activity failed to occur as the change of blood pressure is still recorded. Central stimulation parameters: A, 1 ms, 5 Hz, 0.4 mA; B, 2 ms, 5 Hz, 0.7 mA.

in anaesthetized decorticate rabbits that were exhibiting a regular spontaneous e.m.g. rhythm prior to stimulation.

The inhibitory response persisted in the presence of phentolamine (1 mg/kg i.v.), propranolol (0.1 mg/kg i.v.) or naloxone (0.25–1.00 mg/kg i.v.), but failed to occur in two out of 5 rabbits that were given guanethidine (1 mg/kg i.v.).

Potential inhibitory pathways were investigated in 10 rabbits in which the splanchnic nerves had been sectioned, both adrenal glands and both coeliac ganglia removed under general anaesthesia at least 24 h previously. Subsequent vagal afferent stimulation still inhibited both antral and pyloric e.m.g. and the response persisted in such animals after the contralateral cervical vagus had been blocked with local anaesthetic (2% lignocaine) or cut ($n = 5$). In contrast, it was invariably eliminated by section of both thoracic vagi just above the diaphragm ($n = 5$) even though the usual changes in arterial blood pressure were still observed (Fig. 6).

Discussion

It seems likely that the inhibition of the antral and pyloric e.m.g. which occurs in response to vagal afferent stimulation in the rabbit is mediated by a non-adrenergic pathway since adrenergic blocking agents did not prevent the inhibition. Since atropine per se abolishes the electrical activity, and moreover a decrease in antral pressure which reflects the relaxation of this part of stomach cannot be obtained by vagal afferent stimulation, it is difficult to demonstrate that the inhibition is also a non-cholinergic one. It is interesting to point out that the rebound phenomenon, which occurred when stimulation was discontinued, was suppressed by an inhibitor of prostaglandin synthesis. Furthermore, the escape of e.m.g. activity which occurred during prolonged periods of stimulation was delayed by the same agent. Therefore, prostaglandins may be involved in the rebound and escape phenomena observed in this study which are characteristics also of the

responses of *taenia coli* to stimulation via non-adrenergic, non-cholinergic pathways [6,7].

The finding that antral inhibition in response to vagal afferent stimulation was eliminated by section of both vagus nerves in the thorax, but not in the neck, in conscious rabbits suggests that the efferent fibers join the vagi at some point in the thorax. In decorticate rabbits it was necessary to section both the cervical vagi and the cervical spinal cord in order to eliminate the response and stimulation of a stellate ganglion was found to produce a closely similar antral inhibition to that observed during afferent vagal stimulation. It therefore appears that the inhibitory fibers follow two routes to the gastric antrum and pylorus, one group passing down the neck in the vagi and the other emerging from the thoracic spinal cord to join the thoracic vagi, possibly via the stellate ganglia as the removal of these both ganglia suppresses the inhibition (Fig. 5). It is surprising that the section of both cervical vagi did not reduce the inhibition. It seems likely that one route is sufficient to achieve the inhibitory response.

The wide individual variation between the gastric responses of different decorticate rabbits has been commented on by others previously [5,10]. It was necessary to use a more intense stimulus in the acute than in the chronic experiments, which could have led to the activation of a more diverse population of afferent fibers with a consequent increase in the complexity of the responses thereto. In conscious rabbits a less intense stimulus invariably effectively inhibited both the antral and pyloric e.m.g..

It seems likely that afferent fibers carrying information from the numerous mechano- and chemoreceptors in the gastrointestinal tract are involved in physiological regulations such as gastric emptying. For example, reflex responses of duodenal origin induced by arrival of acid chyme or duodenal distension are known to inhibit gastric motility. The final pathway of these reflexes may well involve peptides-containing neurons, however, a precise evaluation of the nature of the vagal afferents that are involved is not possible in the light of present knowledge.

Acknowledgement

The authors are grateful to Dr. A.V. Edwards for reviewing the manuscript. Thanks also to Mrs. C. Baehr for her skilled technical assistance and to Ciba-Geigy lab for providing diclofenac.

References

- 1 Abrahamsson, H., Glise, H. and Glise, K., Reflex suppression of gastric motility during laparotomy and gastroduodenal nociceptive stimulation, *Scand. J. Gastroenterol.*, 14 (1979) 101-106.
- 2 Abrahamsson, H. and Jansson, G., Elicitation of reflex vagal relaxation of the stomach from pharynx and esophagus in the cat, *Acta Physiol. Scand.*, 77 (1969) 172-178.
- 3 Abrahamsson, H. and Jansson, G., Vago-vagal gastrogastic relaxation in the cat, *Acta Physiol. Scand.*, 88 (1973) 289-295.
- 4 Andrews, P.L.R. and Scratcherd, T., The gastric motility patterns induced by direct and reflex excitation of the vagus nerves in the anaesthetized ferret, *J. Physiol. (London)*, 302 (1980) 363-378.
- 5 Babkin, B.P. and Kite, W.C., Control and reflex regulation of motility of pyloric antrum, *J. Neurophysiol.*, 13 (1950) 321-394.
- 6 Burnstock, G., Autonomic innervation and transmission, *Brit. Med. Bull.*, 35 (1979) 256-262.
- 7 Burnstock, G., Cocks, T., Paddle, B. and Staszewska-Barczak, J., Evidence that prostaglandin is responsible for the "rebound contraction" following stimulation of non-adrenergic non-cholinergic ("purinergic") inhibitory nerves, *Eur. J. Pharmacol.*, 31 (1975) 360-362.
- 8 Daniel, E.E. and Irwin, J., Electrical activity of the stomach and upper intestine, *Am. J. Dig. Dis.*, 16 (1971) 602-610.
- 9 Deloof, S. and Rousseau, J.P., Neural control of electrical gastric activity in response to inflation of the antrum in the rabbit, *J. Physiol. (London)*, 367 (1985) 13-25.
- 10 Harper, A.A., Kidd, C. and Scratcherd, T., Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastro-intestinal motility, *J. Physiol. (London)*, 148 (1959) 417-436.
- 11 Jansson, G., Vago-vagal reflex relaxation of the stomach in the cat, *Acta Physiol. Scand.*, 75 (1969) 245-252.
- 12 Kelly, K.A., Code, C.F. and Elveback, L.R., Patterns of canine gastric electrical activity, *Am. J. Physiol.*, 217 (1969) 461-470.
- 13 Martinson, J., Vagal relaxation of the stomach. Experimental re-investigation of the concept of the transmission mechanism, *Acta Physiol. Scand.*, 64 (1965) 453-462.
- 14 Porter, E.L. and Allamon, E.L., Barbiturate-strychnine antagonism in the spinal cat. A quantitative study, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 58 (2) (1936) 178-191.

- 15 Szurzewski, J.H., Electrophysiological basis for gastrointestinal motility. In L.R. Johnson (Ed.), *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Vol. 2, Raven, New York, 1981, pp. 1435-1466.
- 16 Telford, G.L., Mir, S.S., Masson, G.R. and Ormsbee, H.S., Neural control of the canine pylorus, *Am. J. Surg.*, 137 (1979) 92-98.

CHAPITRE III

SYMPATHETIC CONTROL OF ANTRAL AND PYLORIC ELECTRICAL ACTIVITY IN THE RABBIT

Les deux chapitres précédents ont permis de montrer que le vague exerce à la fois un effet excitateur par des neurones postganglionnaires cholinergiques et un effet inhibiteur par des neurones postganglionnaires qui ne sont pas noradrénergiques. Nous avons voulu connaître la part du système sympathique dans la régulation de la motricité antrale. Chez le lapin éveillé, nous montrons par les expériences de section des nerfs splanchniques que le rôle du système sympathique sur la motricité antrale est loin d'être négligeable et qu'il agit notamment sur le rythme de base des salves. Les expériences de stimulation des efférences splanchniques font apparaître le rôle inhibiteur du sympathique sur la réponse motrice de l'antré à sa propre distension. Les efférences sympathiques peuvent agir selon deux modalités, directement sur le muscle lisse par l'intermédiaire des récepteurs beta et indirectement, par les récepteurs alpha, en inhibant la libération d'acétylcholine par les neurones vagues postganglionnaires (Kosterlitz, Lydon & Watt, 1970). L'inhibition, par le sympathique, de la contraction du côlon induite par la stimulation des nerfs pelviens, disparaît en présence de phentolamine et s'exerce par les récepteurs alpha ; l'inhibition sympathique de la contraction induite par l'acétylcholine ou du tonus de base est supprimée par le propranolol, suggérant un effet direct des efférences noradrénergiques sur les récepteurs bêta (Gillepsie & Khoyi, 1977). Pour mettre en évidence l'existence de ces deux voies d'expression du système sympathique, nous avons étudié les effets des substances sympatholytiques sur des inhibitions induites par la stimulation des efférences ou des afférences splanchniques chez l'animal décortiqué et curarisé.

SYMPATHETIC CONTROL OF ANTRAL AND PYLORIC ELECTRICAL
ACTIVITY IN THE RABBIT.

S. DELOOF

Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, CNRS U.A. n° 308,
Bâtiment SN4, Université des Sciences et Techniques de Lille,
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France.

Key words : gastric antrum, splanchnic nerves, efferent and afferent
stimulation, rabbit.

ABSTRACT

The effects of section and stimulation of the thoracic sympathetic nerve trunk on gastric motility were investigated in conscious and decorticate rabbits. In conscious animals rhythm of antral and pyloric bursts was enhanced and more regular after section of the sympathetic nerve trunks. The duration of the rhythm of bursts which was usually observed on withdrawal of inflation of the antrum in intact rabbits was reduced from 112.2 ± 14.6 sec to 33.6 ± 4.0 sec. Adrenergic agonists, phenylephrine (100 $\mu\text{g/kg}$), clonidine (5 $\mu\text{g/kg}$) and salbutamol (1 mg/kg) inhibited antral and pyloric activity. The peripheral or the central end of the splanchnic nerve was stimulated in decorticate rabbits. With each, the major effect of stimulation was inhibition; this was seen both with the spontaneous e.m.g. activity of the antrum and pylorus and vagally induced activity. Inhibition induced by stimulation of sympathetic efferents was abolished by β blocking agents and that induced by stimulation of the splanchnic afferents disappeared after α adrenergic block. Significance of a dual control of the gastric motility by the sympathetic is discussed.

INTRODUCTION

Sympathetic nerve stimulation has long been known to inhibit the smooth muscle of the proximal stomach of guinea-pig (3,17) although motor responses of this part have also been obtained in the dog (16,20). Afferent or efferent sympathetic nerve stimulation exerts its inhibitory effect when the vagal excitatory fibres were active (10).

In contrast in the ferret, the principal effect of splanchnic nerves on mean gastric pressure is direct and does not depend on inhibition of cholinergic neurones either centrally or peripherally (1) and the question still raised to know whether the sympathetic nerves act on the vagal excitatory pathway or directly on the muscle itself (1,8). Most investigations were carried out on the proximal and not on the distal part of the stomach. Further pursuing our studies on the nervous control of the motility of antrum in rabbits (5,6,7) the role of sympathetic innervation was examined. Effects of section of the abdominal splanchnic nerves on the spontaneous electromyographic (e.m.g.) activity of the antrum and on its response to inflation were studied in conscious rabbits. Effects of stimulation of the thoracic sympathetic nerve trunk were investigated upon either the spontaneous e.m.g. activity or the e.m.g. response to vagal cholinergic pathway in decorticate rabbits.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Thirty seven female rabbits weighing 2.5 kg, 2-3 months old, fed with standard pellets were used. Food, but not water, was invariably withheld for at least 24 h before each surgical intervention or experiment.

Chronic experiments

Intramural electrodes were implanted in the gastric muscle of ten rabbits during a mid-line laparotomy performed under general anaesthesia with sodium pentobarbitone (35 mg/kg i.v. ; Nembutal, Clin-Midy) taking full aseptic precautions. In five rabbits, a balloon attached to the tip of a catheter was introduced into the antrum through an opening of the fundic wall and retained with a purse-string suture. The free ends of the electrodes and the catheter were passed subcutaneously and passed through the skin in a mid-dorsal position over the fourth thoracic vertebra and secured there. From 3-4 days after the operation, the e.m.g. activity of the antrum and the pylorus was recorded on a curvilinear recorder (Beckman R611, bandpass 0-125 Hz for a pen deviation of 10 mm). Responses to distension of the antrum were recorded in rabbits fed *ad libitum*. The balloon was inflated with 20 ml of air injected in less than 2 sec via the catheter and maintained for 2 min. The inflation tests were carried out in each animal

during control recording sessions on five successive days. Seven days after the beginning of the recording period both thoracic sympathetic nerve trunks were isolated and cut above the diaphragm under pentobarbitone anaesthesia employing intermittent positive pressure ventilation during an intrathoracic surgery in the five rabbits with a balloon in the antrum. In the five others both abdominal sympathetic nerves were isolated and cut. The electrical activity was recorded each day after surgery for ten days.

Acute experiments

The animals ($n = 27$) were anaesthetized with sodium pentobarbitone (35 mg/kg i.v. ; Nembutal, Clin-Midy). Decortication was achieved by sucking out the cerebral hemispheres and the animals were then curarized by i.v. injection of gallamine triethiodide (1 mg/kg ; Flaxedil, Specia), after which respiration was supported by intermittent positive pressure ventilation. Rectal temperature was monitored continuously and maintained within the normal range by adjusting the temperature of the operating table. Arterial blood pressure was also recorded continuously throughout each experiment.

A mid-line laparotomy was employed to expose the stomach, the antral and fundic regions of which were then separated by a ligature and balloons respectively of 10 ml and 50 ml inserted into the pyloric antrum and the fundus to record pressure as previously described (5). In addition, recording electrodes were implanted in the antrum (20 and 10 mm above the pylorus) and in the pylorus itself as has been described previously (6). The peripheral and central ends of one or other of the thoracic sympathetic nerve trunks were attached to platinum stimulating electrodes connected to a stimulator

built in the laboratory (Bous & Deslandes) delivering square wave pulses, usually 1-7 msec duration, at a frequency of 2-15 Hz.

In eleven of these rabbits both vagus nerves were isolated in the neck and a linen ligature placed loosely as a snare in order to be able to cut the nerves later in the experiments.

Drugs : the following drugs were used : atenolol 50 μ g/kg (ICI-Pharma), Clonidine 5 μ g/kg (Sigma), hexamethonium bromide 5 mg/kg (Merck), Phentolamine 1-3 mg/kg (Ciba), Phenylephrine 100 μ g/kg (Sigma), Propranolol 1 mg/kg (ICI), Salbutamol 1 mg/kg (Glaxo), Yohimbine 0.3 mg/kg (Sigma). They were administered via the marginal vein of the ear.

Statistical analysis was done by Student's t test for paired observations.

RESULTS

Chronic experiments

Section of abdominal splanchnic nerves

The electrical activity of the antrum and pylorus consisted of bursts of spikes (5-10 sec duration, 2-10 spikes/sec, mean of 30 bursts in 5 rabbits) at a mean frequency of $1.9 \pm 0.9/\text{min}$. The mean interval between bursts was 26.7 ± 21.3 sec. (Fig. 1). After abdominal splanchnic nerves section, the mean frequency of antral and pyloric bursts was significantly increased to $2.4 \pm 0.6/\text{min}$ ($0.01 < P < 0.001$) and the bursts appeared at more regular intervals of 19.7 ± 7.9 sec (Fig. 2).

(Fig. 1 and Fig. 2 near here)

Sympathetic influence on gastric e.m.g. in response to inflation of the antrum

In five rabbits tested, a 20 ml step inflation led to an increase of the frequency of bursts of the antrum and pylorus from $1.6 \pm 0.1/\text{min}$ to $2.5 \pm 0.2/\text{min}$ (5 tests per rabbit, $n = 25$) during the inflation and a period of cessation of electrical activity for a mean of 111.2 ± 14.6 sec with a return to resting activity. The arrest of electrical activity after inflation was significantly greater than the mean interval (35.8 ± 2.8 sec, $n = 25$ $P < 0.001$) between bursts in the 30 min preceding distension (control period).

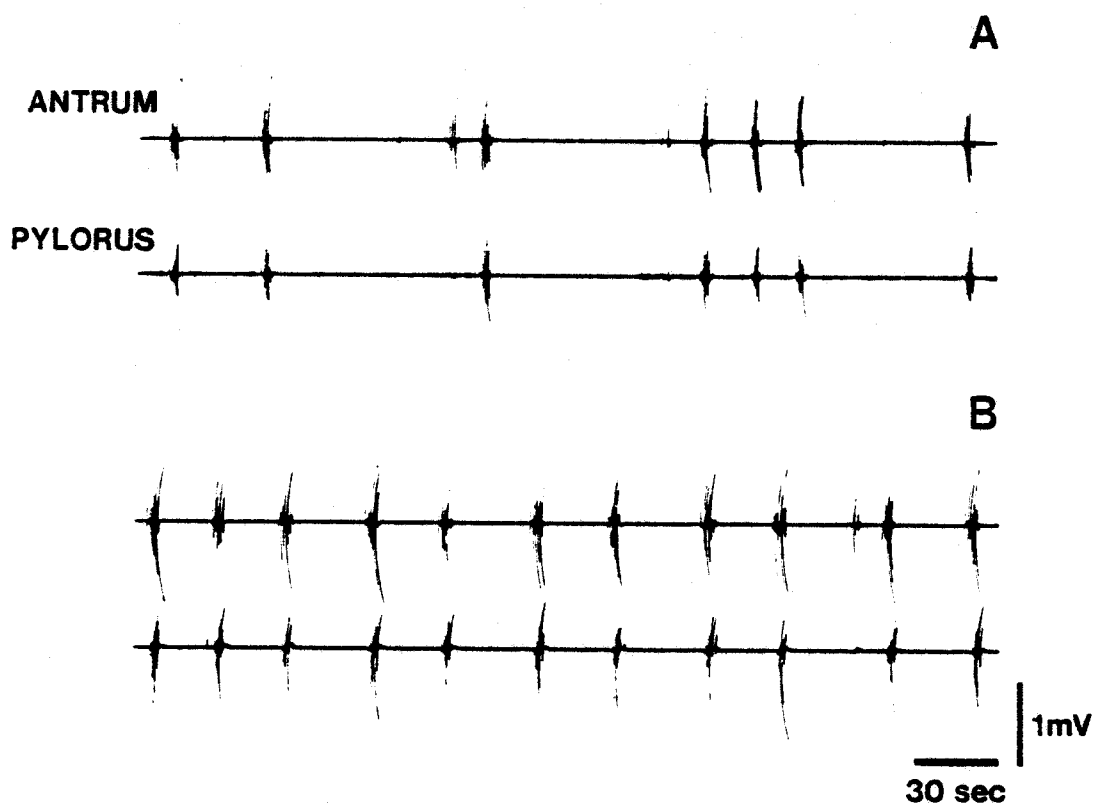


Fig. 1. Electrical activity recorded on antrum and pylorus in conscious rabbits A, in an intact animal ; B, two days after section of both abdominal splanchnic nerves. Note the increased and more regular rhythm of antral and pyloric bursts after splanchnectomy.

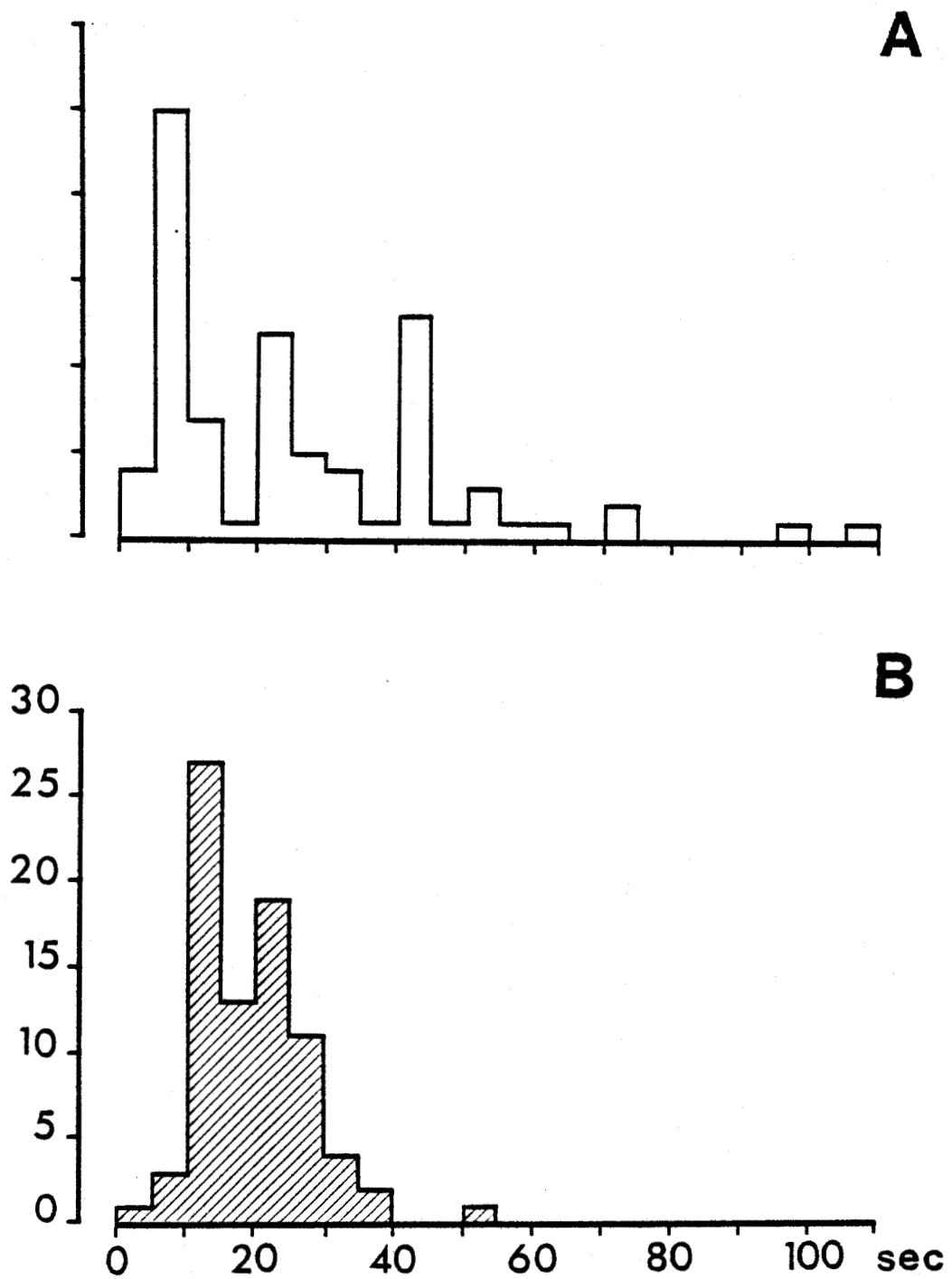


Fig. 2. Distribution of periods between bursts A, in intact animals ;
B, in splanchnectomized animals.

A typical response is shown in Fig. 3. Section of thoracic sympathetic nerve trunks did not affect the increases in e.m.g. activity of the antrum during distension : the mean frequency of bursts ($2.6 \pm 0.2/\text{min}$, $n = 25$) during inflation was similar to that observed in intact animals during a comparable stimulus. In contrast the inhibition after inflation was significantly decreased (33.6 ± 4.0 sec versus 112.2 ± 14.6 sec, $n = 25$, $P < 0.001$) and was characteristically similar to the mean interval between bursts before inflation (33.6 ± 4.0 sec versus 31.6 ± 3.4 sec, $n = 25$).

(Fig. 3 near here)

Effect of administration of α and β agonists

Intravenous administration of an α agonist (phenylephrine, $100 \mu\text{g/kg}$) induced a complete inhibition of antral and pyloric activity for 2.5 min (Fig. 4A). Bursts of spikes reappeared with an enhanced frequency during several minutes. With clonidine ($5 \mu\text{g/kg}$), a partial α agonist, complete inhibition lasted 10 min (Fig. 4B). When the e.m.g. activity was recovered, the antral bursts exhibited spikes of the same amplitude as in the control, whereas the pyloric bursts were still reduced. Frequency of bursts and amplitude of spikes were entirely restored in 40 min after injection. The inhibitory effect of salbutamol (1 mg/kg), a partial β agonist, was characterized by a severe depression of antral and pyloric activity for about 20 min (Fig. 4C) and a progressive return to control level in 40 min.

(Fig. 4 near here)

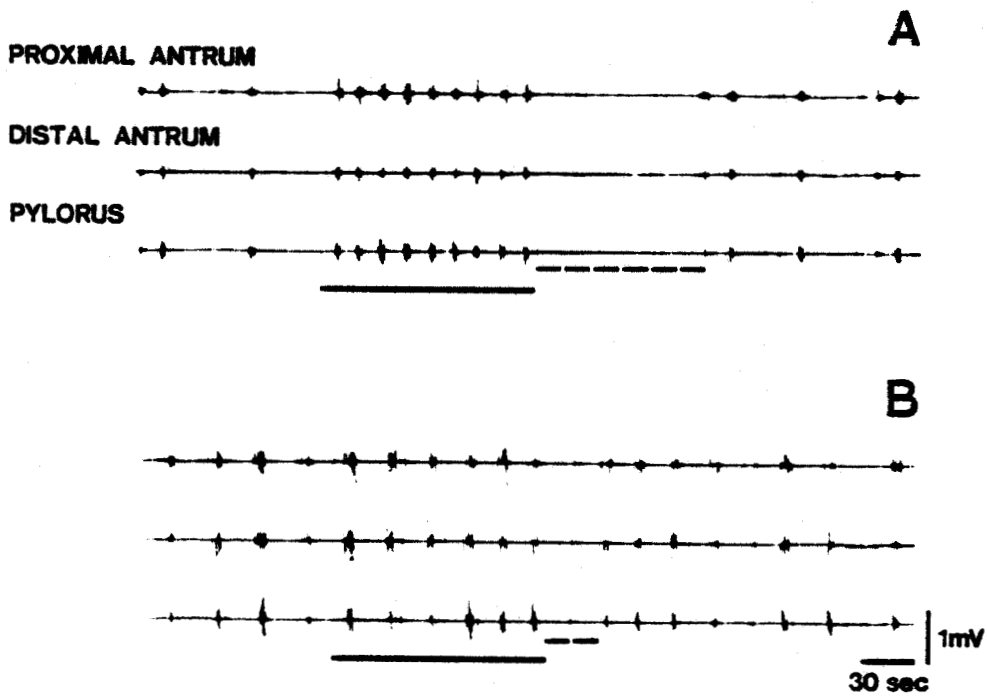


Fig. 3. Effect of a 20 ml inflation of the antrum on the electrical activity of the antrum and pylorus in conscious rabbits. A, in an intact animal, the frequency of bursts is increased during inflation (solid line) and a long delay (dashed line) in the restoration of the rhythm of bursts is observed. B, after splanchnectomy the frequency of bursts is similarly enhanced but the delay in the recovery of rhythm is less.

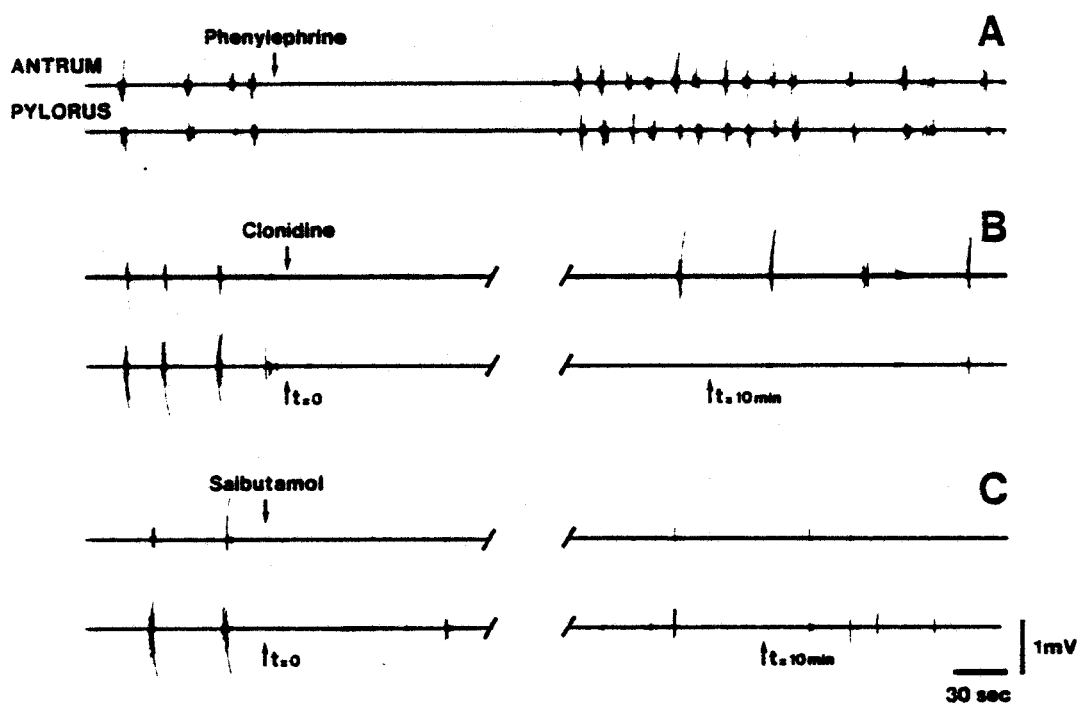


Fig. 4. Effect of I.V. administration of adrenergic agonists on the antral and pyloric electrical activity in conscious animals. Phenylephrine (100 μ g/kg) has a transient inhibitory effect as clonidine (5 μ g/kg) and salbutamol (1 mg/kg) completely inhibits or severely depresses the e.m.g. activity respectively during 10 and 20 min.

Acute experiments

Effects of sympathetic nerve trunks stimulation and section

Efferent stimulation : Bursts of spikes lasting 2-3 sec and occurring with a frequency of 2-4/min were recorded from both the antrum and pylorus of 10 decorticate rabbits and this activity was similar to that which occurs in conscious animals (Deloof & Rousseau, 1985b). Repetitive stimulation of the peripheral end of one thoracic sympathetic trunk at low intensity (0.4 mA, 0.5 msec, 10 Hz) completely abolished both antral and pyloric bursts in only one animal and no effect was observed in the others. This inhibition lasted throughout the period of efferent stimulation and bursts reappeared on ceasing the stimulation. When the duration of electrical impulses was increased to 5-7 msec, similar inhibitory responses were obtained in 6 rabbits (Fig. 5A).

(Fig. 5 near here)

Two rabbits exhibited excitatory responses and no effect was observed in the remaining two. Excitatory responses characterized by an enhanced frequency of bursts up to 5/min and increased in amplitude of spikes persisted 3 to 6 min after the offset of stimulation (Fig. 6A).

(Fig. 6 near here)

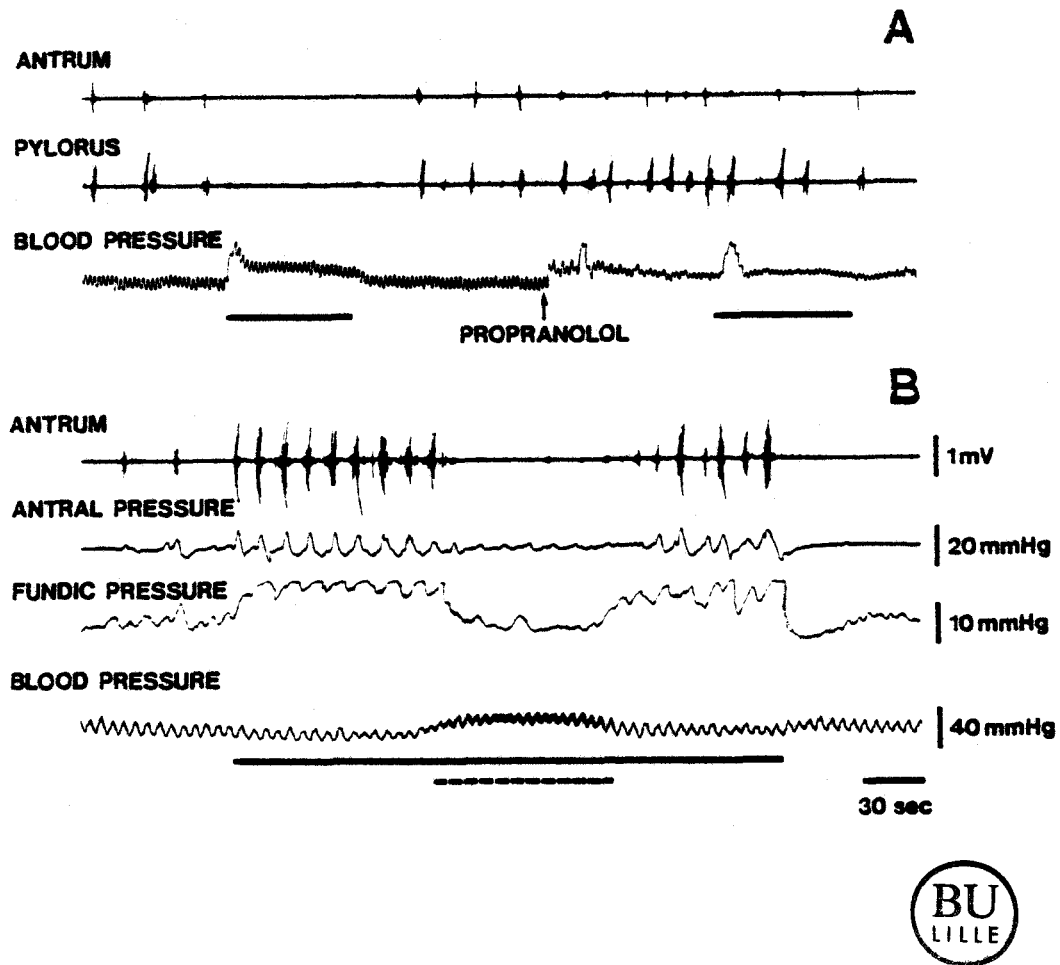


Fig. 5. Inhibitory effect of stimulation of the peripheral end of one splanchnic nerve A, on spontaneous gastric e.m.g. activity ; B, on the vagally initiated electrical activity. A, Inhibition is blocked by propranolol (1 mg/kg). B, stimulation of the peripheral end of one vagus nerve (solid line) elicits a discharge of bursts which are inhibited by stimulation of the splanchnic efferents (dashed line). The inhibition ceases before the end of the splanchnic stimulation. Vagal stimulation parameters : 1 ms, 5 Hz, 0.3 mA. Splanchnic stimulation parameters : 5 ms, 15 Hz, 0.3 mA.

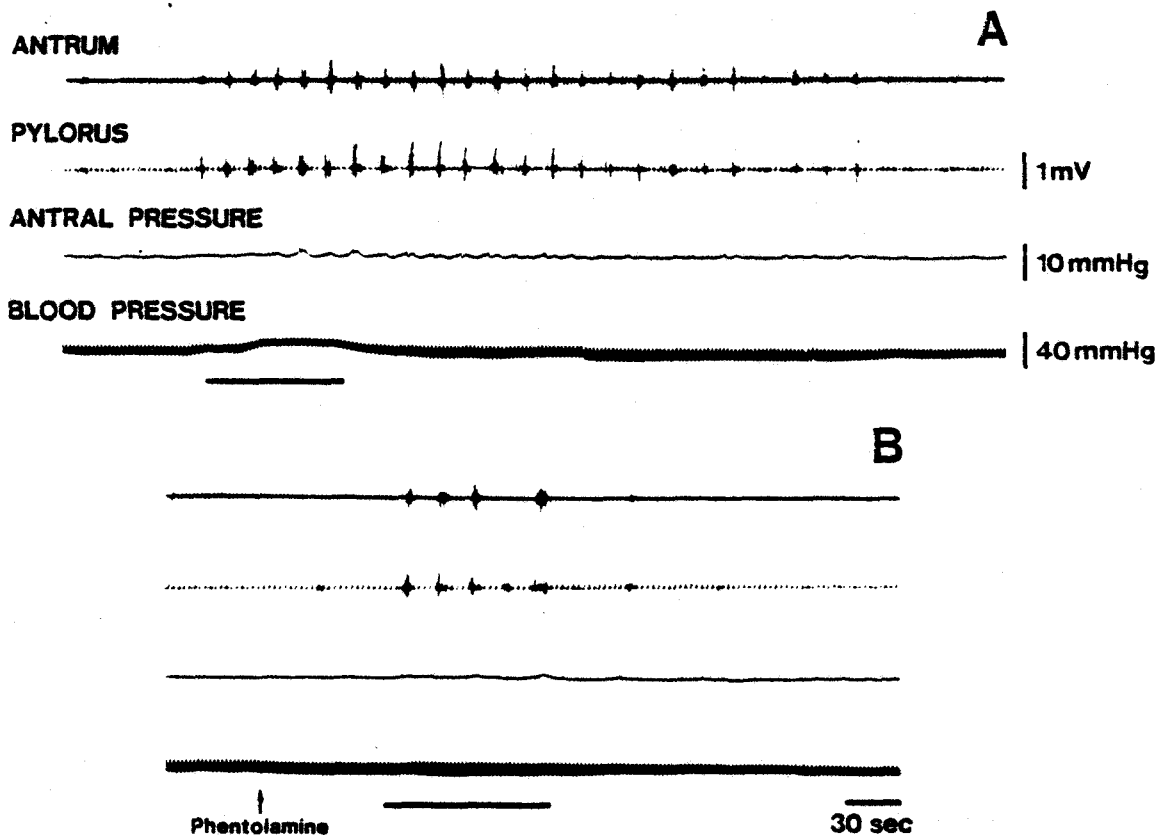


Fig. 6 Excitatory effect of stimulation of the peripheral end of the splanchnic nerve on the spontaneous activity. A, The excitatory effects continue after splanchnic stimulation (solid line). B, The prolonged excitatory effect is blocked by phentolamine (3 mg/kg). Peripheral splanchnic stimulation parameters : 5 ms, 10 Hz, 0.4 mA. Central vagal stimulation parameters : 7 ms, 15 Hz, 0.3 mA.

In a group of 11 rabbits the rhythm of bursts was slow and irregular. Accordingly, a regular gastric e.m.g. activity was induced in this latter group by stimulation of the peripheral end of one cervical vagus nerve for 3-4 min (0.3 mA, 1 ms, 5 Hz) and sympathetic stimulation carried out during this period. The effects of repetitive stimulation of the peripheral end of one thoracic sympathetic nerve trunk (0.3 mA, 5 msec, 15 Hz) were tested in 5 rabbits. Such a stimulation led to inhibition of antral and pyloric bursts in 4 rabbits and to no response in the remaining one. In each rabbit, a rise in arterial blood pressure was observed during stimulation. The inhibition lasted 57 ± 8 sec, suggesting that the vagally induced activity had escaped from the sympathetic inhibition (Fig. 5B).

Afferent stimulation : With repetitive stimulation of the central end of one thoracic sympathetic nerve trunk, in 6 rabbits, inhibition of the spontaneous e.m.g. activity of the antrum and pylorus were regularly observed in five of them and an excitatory response is obtained in only one animal.

Stimulation of the central end of one sympathetic trunk was undertaken in six rabbits in which the electrical e.m.g. activity was induced by stimulation of the peripheral end of the vagus nerve. This caused inhibition of the e.m.g. gastric activity in 5 and had no effect in one. The inhibitory responses persisted throughout the period of sympathetic stimulation and bursts reappeared 10-20 sec after removal of stimuli (Fig. 7).

(Fig. 7 near here)

Increase of the arterial blood pressure was associated with these stimulations.

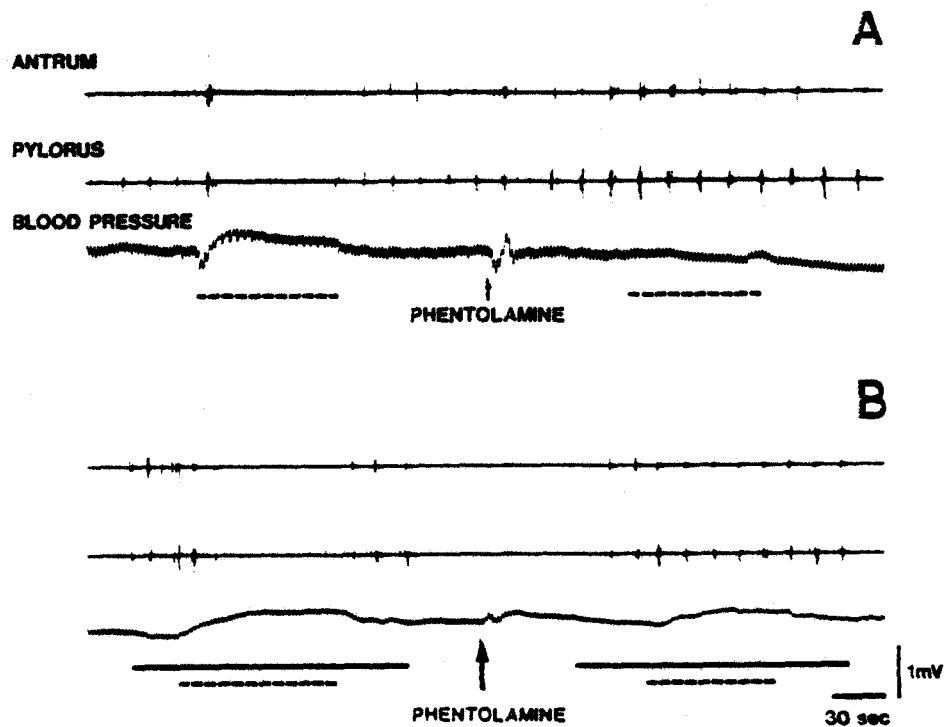


Fig. 7. Inhibitory effect of stimulation of the central end of the splanchnic nerve. A, Phentolamine (3 mg/kg) abolishes the inhibition of the spontaneous gastric activity. B, The inhibition of the vagally induced activity persists throughout the period of splanchnic stimulation and is blocked by phentolamine (3 mg/kg). Splanchnic afferent (dashed line) stimulation parameters : 5 ms, 10 Hz, 0.3 mA. Vagal efferent (solid line) stimulation parameters : 1 ms, 5 Hz, 0.3 mA.

Nerve sections : Section of the contralateral sympathetic nerve trunk abolished the inhibition of antral and pyloric e.m.g. activity in response to afferent sympathetic stimulation even through the usual changes in arterial blood pressure were still observed.

Effects of drugs administration

On inhibitions induced by peripheral stimulation of the sympathetic trunk nerve : The inhibitory responses of the spontaneous e.m.g. activity induced by efferent sympathetic stimulation at high intensity were abolished by propranolol (1 mg/kg, i.v.) (Fig. 5 A) or atenolol (50 µg/kg) in 5 rabbits and by phentolamine (3 mg/kg) in only one animal. They all persisted in presence of Yohimbine (0.3 mg/kg). Phentolamine (3 mg/kg) did not block the inhibition induced by efferent sympathetic stimulation at low intensity. When excitatory responses were obtained, their duration was reduced by phentolamine and they just ceased at the end of the efferent stimulation period (Fig. 6B). Adrenoblockers gave the same effects on the responses to peripheral sympathetic stimulation when antral and pyloric e.m.g. activity was elicited by stimulation of the peripheral end of a cut vagus. Inhibitions were abolished by propranolol (1 mg/kg) or atenolol (50 µg/kg) ($n = 11$) as phentolamine (3 mg/kg) failed to block them.

On inhibitions induced by central stimulation of the sympathetic nerve trunk : The inhibitions of the spontaneous or vagally induced e.m.g. activity were blocked by phentolamine (3 mg/kg) (Fig. 7) in 8 rabbits and by propranolol (1 mg/kg) in two others in which both drugs were given. Hexamethonium (5 mg/kg) did not affected excitatory responses induced by afferent sympathetic stimulation on the spontaneous activity.

DISCUSSION

Sympathetic nerve stimulation at high threshold has long been known to inhibit the smooth muscle of the gut (13,20) although splanchnic nerve section was considered to have little effect on gastric motility (19). This inhibitory action upon the motility of antrum and pylorus is confirmed by experiments in chronic conditions. Durations of periods between bursts of spikes become roughly regular and shorter when both abdominal splanchnic nerves have been cut and a delay in the restoration of the rhythm of bursts in response to antral distension was no more observed. It is concluded that in the rabbit the inhibitory action of splanchnic nerves is responsible for the irregular pattern of the antral and pyloric e.m.g. activity which is observed in fasted as well as in *ad libitum* fed animals. Distension of the antrum would initiate reflex responses through vagal innervation or would act directly on the neurones of the myenteric plexus. Slowly adapting mechanoreceptors have been identified as tension receptors in the gastric wall of the cat (9,14) and mechanosensitive cells with a functional similarity to slowly adapting mechanoreceptors have been reported in the plexus of the small intestine of cats (21). The presence of such receptors in the rabbit would explain the increase of frequency of antral motility during inflation of gastric balloon. The delay in the restoration of the rhythm at the offset of inflation in intact rabbits is interpreted as a reinforcement of the inhibitory action of the splanchnic nerves resulting from distension.

Many experiments concerned the changes of pressure in the whole stomach (1,10,16) and results obtained are related to the proximal stomach (the corpus and fundic regions). Our study concerned the distal part

of the stomach (the antral and pyloric regions) and the physiological changes studied was the e.m.g. activity which is a reflection of the antral motility but not of its relaxation since the latter phenomenon has never been recorded when the antral pressure was studied. Andrews & Lawes (2) distinguished the splanchnic relaxation and the splanchnic inhibition. Our experiments are referred to the splanchnic inhibition and attempt to determine if the sympathetic nerve trunks are able to inhibit the antral activity only by inhibiting cholinergic nerves.

Kosterlitz & al (11) comparing the inhibitory effect of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on the response of guinea pig ileum to acetylcholine and to field stimulation concluded that inhibition was mediated through β receptors on the muscle and α receptors on neural tissue. Gillepsie & Khoyi (8) demonstrated that sympathetic inhibition of spontaneous activity of the rabbit colon is mediated almost exclusively through β receptors, as inhibition of the pelvic response is entirely mediated through α receptors. In our experiments, the major effect of stimulation of the sympathetic efferent is inhibition involving β adrenoreceptors both on the spontaneous activity or on the motor response induced by efferent vagal stimulation. It is suggested that splanchnic efferents when supramaximally stimulated in rabbits exert their inhibitory effect directly on the smooth muscle of antrum through β receptors. The α type inhibition of the cholinergic pathway is not involved since the inhibitions of the vagally induced activity were never abolished by α blocking agents.

Excitatory effects could be elicited by electrical stimulation of the peripheral end of the several gastric sympathetic nerve. Lerman, Mason, Bathon & Ormsbee (12) previously reported that the greater splanchnic nerve contains an excitatory cholinergic pathway to the musculature of the canine pylorus. An alternative explanation is proposed by Delbro & Lisander (4). They suggest that the excitatory gastric responses to efferent splanchnic nerve stimulation are due to antidromic activation of thin afferent fibres since they are not reduced by conventional ganglionic blocking agents. These excitatory gastric responses were closely mimicked by heating of the splanchnic nerve which activates thin afferent fibres.

When the sympathetic afferents were stimulated, the inhibitions of spontaneous or vagally induced e.m.g. activity were blocked by α adrenergic agents in 8 cases out of 10 suggesting the activation of a particular sympathetic efferent pathway by the sympathetic afferents markedly mediated through α receptors. Whether these α receptors are located on the muscle cells or on the cholinergic postganglionic neurones of the plexus is impossible to establish since atropine or hexamethonium could not be used in this type of experiments since these drugs suppress the e.m.g. activity (6). Inhibitory responses induced by afferent stimulation of the sympathetic nerve trunk were abolished after section of the contralateral sympathetic nerve trunk. This result suggests that inhibitory responses are due to a sympatho-sympathetic reflex. The most important contribution of recent researches on visceral afferent mechanisms was to demonstrate a prominence of afferent fibres in both parasympathetic and sympathetic visceral nerves (15). Spontaneously activated mechanoreceptors connected with splanchnic neurones were described in the cat antrum (18). Most of them are slowly adapting receptors.

The fibres arising from these receptors have a slow conduction velocity and belong chiefly to the type C. These results suggest the involvement of a complete sympathetic pathway (sensory endings, afferent fibres and efferent fibres) in the control of antral motility.

In rabbits, sympathetic nerve trunk exerts its inhibitory effect both directly on the smooth muscle as in the corpus of the ferret (1) and indirectly through α receptors as in the corpus of the cat (10). Our results point out the existence of two types of sympathetic inhibitory efferents.

Referring to works showing that inhibition is mediated by β receptors on the muscle and α receptors on neural tissue (8,11), the hypothesis of a dual control of gastric motility by sympathetic nerve trunk is put forward. A direct inhibition through β receptors could be due to adrenaline released by adrenal glands stimulated by splanchnic nerves and be regarded as one element of the general response of the whole organism to stress. On the contrary the inhibition mediated by α receptors is interpreted as a physiological reflex response resulting from activation of sympathetic afferents. Control of the cholinergic synaptic transmission by noradrenergic fibres in the plexus would allow a much more adjusted response of the antral motility to afferents.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author is very grateful to Professors J.P. ROUSSEAU and D.A. TITCHEN for helpful criticism and correction of the manuscript.

REFERENCES

- 1 Andrews, P.L.R. & Lawes, I.N.C. - Interactions between splanchnic and vagus nerves in the control mean intragastric pressure in the ferret. *J. Physiol. (Lond.)* 351 (1984) 473-490.
- 2 Andrews, P.L.R. & Lawes, I.N.C. - Gastric tone modifies the responses to extrinsic neural stimuli in the anaesthetized ferret. *J. Physiol. (Lond.)* 366 (1985) 1-6.
- 3 Campbell, G. - The inhibitory nerve fibres in the vagal supply to the guinea-pig stomach. *J. Physiol. (Lond.)* 185 (1966) 600-612.
- 4 Delbro, D. & Lisander, B. - Non-ganglionic cholinergic excitatory pathways in the sympathetic supply to the feline stomach. *Acta Physiol. Scand.* 110 (1980) 137-144.
- 5 Deloof, S., Bennis, M. & Rousseau, J.P. - Inhibition of antral and pyloric electrical activity by vagal afferent stimulation in the rabbit. *J. Auton. Nerv. Syst.* (in press).
- 6 Deloof, S. & Rousseau, J.P. - Neural control of electrical gastric activity in response to inflation of the antrum in the rabbit. *J. Physiol. (Lond.)* 367 (1985a) 13-25.
- 7 Deloof, S. & Rousseau, J.P. - Specific effects of thoracic vagotomy on the electrical activity of the gastric antrum and pylorus in rabbits. *Quart. J. Exp. Physiol.* 70 (1985b) 491-501.
- 8 Gillepsie, J.S. & Khoyi, M.A. - The site and receptors responsible for the inhibition by sympathetic nerves of intestinal smooth muscle and its parasympathetic motor nerves. *J. Physiol. (Lond.)* 267 (1977) 767-789.
- 9 Iggo, A. - Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. *J. Physiol.* 128 (1955) 593-607.

- 10 Jansson, G. & Martinson, J. - Studies on the ganglionic site of action of sympathetic outflow to the stomach. *Acta Physiol. Scand.* 68 (1966) 184-194.
- 11 Kosterlitz, H.W., Lydon, R.J. & Watt, A.J. - The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α - and β - adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharmacol.* 39 (1970) 398-413.
- 12 Lerman, S.H., MASON, G.R., Bathon, E.M. & Ormsbee, H.S. - Pyloric motor response to sympathetic nerve stimulation in dogs. *Surgery* 89 (4) (1981) 460-465.
- 13 Martinson, J. & Muren, A. - Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 57 (1963) 309-316.
- 14 Mei, N. - Mecanorecepteurs digestifs chez le Chat. *Exp. Brain Res.* 11 (1970) 502-514.
- 15 Mei, N. - Sensory structures in the viscera. *Progress in Sensory Physiology* 4, Ed. D. Ottoson, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New-York Tokyo (1983) 1-42.
- 16 Nakazato, Y., Saito, K. & Ohga, A. (1970). Gastric motor and inhibitor response to stimulation of the sympathetic nerve in the dog. *Jap. J. Pharmacol.* 20 (1970) 131-141.
- 17 Paton, W.D.N. & Vane, J.R. - An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J. Physiol. (Lond.)* 165 (1963) 10-46.

- 18 Ranieri, F., Mei, N. & Crousillat, J. - Les afférences splanchniques provenant des mécanorécepteurs gastro-intestinaux et péritonéaux. Exp. Brain Res. 16 (1973) 276-290.
- 19 Roman, C. & Gonella, J. - Extrinsic control of digestive tract motility. Physiology of the gastrointestinal tract (1981) pp. 289-333, ed. by L.R. Johnson, Raven Press, New York.
- 20 Semba, T. & Hiraoka, T. - Motor response of the stomach and small intestine caused by stimulation of the peripheral end of the splanchnic nerve, thoracic sympathetic trunk and spinal roots. Jap. J. Physiol. 7 (1957) 64-71.
- 21 Wood, J.D. - Neurophysiology of Auerbach's plexus and control of intestinal motility. Physiol. Rev. 55 (1975) 1307-1324.

CHAPITRE IV

*NEURAL CONTROL OF ELECTRICAL
GASTRIC ACTIVITY IN RESPONSE
TO INFLATION OF THE ANTRUM
IN THE RABBIT*

Les rôles des systèmes sympathique et parasympathique dans la régulation de la motricité antrale ont été définis : les nerfs vagues exercent à la fois un effet excitateur cholinergique et un effet inhibiteur non-adrénergique sur la motricité antrale. Les nerfs splanchniques sont essentiellement inhibiteurs et l'inhibition résulte de la stimulation de récepteurs adrénergiques différents, selon que les efférences sympathiques sont sollicitées de façon directe ou réflexe. Les faibles perturbations de la motricité antrale observées après section de l'innervation extrinsèque et sa rapide et complète restauration indiquent déjà le rôle non négligeable des plexus intramuraux dans l'expression de la motricité. Les plexus intramuraux sont capables de réorganiser leurs circuits neuronaux et d'assurer une motricité normale en l'absence d'innervation extrinsèque. Nous avons voulu connaître la part respective de l'innervation extrinsèque et de l'innervation intrinsèque dans la régulation de la motricité antrale. Pour cela, nous avons utilisé un stimulus périphérique : la distension de l'antré, susceptible et de stimuler localement les plexus grâce aux neurones ayant les propriétés des mécanorécepteurs et de provoquer des réflexes longs empruntant les voies sympathique et parasympathique. En tenant compte du mode d'alimentation du Lapin, à savoir de nombreuses ingestions de faible quantité d'aliments en un court laps de temps, nous avons distendu l'antré par de faibles volumes d'air (20 à 40 ml) pendant une courte durée (2 à 4mn) grâce à un ballonnet placé à demeure. Deux modalités de distensions ont été mises en oeuvre : la distension brutale (step inflation) du ballonnet qui impose en un temps aussi court que possible un nouvel état de tension et la distension progressive (ramp inflation) plus proche des conditions physiologiques. En comparant les réponses obtenues chez l'animal intact et celles obtenues après la section des nerfs extrinsèques (bivagotomie, splanchnectomie), nous avons essayé de

dégager les parts respectives de l'étage périphérique et de l'étage central dans la régulation de la motricité antrale. Le rôle des messages afférents se projetant dans le bulbe est abordé chez des animaux où le contingent sensitif vagal a été sélectivement supprimé (désafférentation vagale, splanchnectomie et désafférentation vagale).

NEURAL CONTROL OF ELECTRICAL GASTRIC ACTIVITY IN RESPONSE TO INFLATION OF THE ANTRUM IN THE RABBIT

By SYLVIE DELOOF AND J. P. ROUSSEAU

*From the Laboratoire de Neurophysiologie végétative, CNRS, Bâtiment SN4,
 Université des Sciences et Techniques de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex,
 France*

(Received 18 December 1984)

SUMMARY

1. The respective roles of the extrinsic innervation (vagal and splanchnic) and of the myenteric plexus in the control of gastric motility were investigated in rabbits by quantifying the effect of cutting the extrinsic nerves on the electrical response of the antrum and pylorus to inflation of the antrum.

2. In intact animals the frequency of bursts during distension was significantly increased above the frequency during the 30 min preceding inflations. The interval from the end of step inflation to the first burst recorded after inflation was significantly longer than the mean interval between bursts in the 30 min preceding inflation, whereas no such difference was observed following ramp inflation. Both atropine and hexamethonium abolished the responses to distension.

3. The basal rhythm of bursts recorded on the antrum and pylorus was markedly reduced during the first 3 days after vagotomy: the mean values of the frequency in response to distension were significantly less than those in intact animals, whereas the first interval after inflation was significantly increased. Thereafter no such differences were encountered.

4. The only change after section of the splanchnic nerves was a significant reduction in the first interval after inflation, resulting in rapid restoration of the initial rhythm at the end of inflation.

5. In vagotomized animals with cut splanchnic nerves, the basal electrical activity of the antrum was not affected but the responses to step inflations were much greater; the frequency of bursts during distension and the first interval after inflation were both significantly increased. Section of the vagal afferent fibres changed neither the frequency of the basal rhythm nor the responses to distension.

6. These results indicate that the tonic excitatory effect mediated by vagal efferents on the basal rhythm of the antrum is of central origin and independent of visceral inputs. Local mechanisms within the peripheral plexus of neurones could be responsible for the enhanced responses to step inflations, which would normally be adjusted by the central mechanisms through the extrinsic innervation. Possible effects of changes in the sensitivity of the post-ganglionic neurones are discussed.

INTRODUCTION

The effects of extrinsic innervation on motility of the stomach have been studied extensively in cats, dogs and man. Vagotomy suppresses adaptive relaxation of the fundus (Jahnberg, 1977), disorganizes the e.m.g. of the antrum (Kelly & Code, 1969) and slows the emptying of solids (Cooke, 1975). Section of the splanchnic nerves has little effect on the motility of the stomach (Kosterlitz, 1968), whereas it leads to changes of the pattern of gastric emptying in calves (Bloom, Edwards & Hardy, 1978). In rabbits, after a transient period of abnormal activity, bilateral vagotomy does not affect the e.m.g. of the antrum or survival of animals (Deloof & Rousseau, 1985). This motility is evidently organized through the myenteric plexus. In order to determine the relative roles of the plexus and the extrinsic innervation in the control of gastric motility, responses to distension of the antrum were recorded in rabbits before and after partial or total section of the extrinsic nerves. As rabbits frequently ingest small quantities of food in a short time, the antrum was distended by inflating an intragastric balloon with small volumes of air (10–40 ml for 2–4 min). The viscus was inflated either abruptly or progressively and these procedures are referred to as step or ramp inflations respectively, according to the nomenclature used by Andrews, Grundy & Lawes (1980). Effects of step inflations were compared to those of ramp inflations which mimicked physiological conditions more closely.

METHODS

General surgery and control recordings

Fifteen rabbits weighing 3–3.5 kg were used. Intramural electrodes were implanted in the gastric and duodenal smooth muscle during a mid-line laparotomy performed under general anaesthesia (sodium pentobarbitone (Nembutal) 35 mg/kg intravenously) taking full aseptic precautions. Electrodes consisted of enamelled nickel–chrome wire (diameter 0.15 mm) insulated with medical silicone (Rhodorsil). One end of the wire was bared, curved in a hook and inserted into the muscular layers with a hypodermic needle. Three wires, 3–5 mm apart, were inserted at each site either around the circumference of the stomach or in a triangle. A balloon attached to the tip of a catheter was introduced into the antrum through an opening of the fundic wall. It was retained there by a ligature around the catheter and through the gastric wall. The free ends of the electrodes and the catheter were brought to the back of the neck subcutaneously.

Starting 3–4 days after the operation, the electromyographical activity (e.m.g.) of the antrum and the pylorus was recorded on a pen recorder (Alvar Minihuit) and responses to distension of the antrum were recorded in rabbits fed *ad libitum*. The balloon was inflated with air via the catheter. Volumes of 10, 20, 30 or 40 ml injected in less than 2 s were used for the step inflations. During ramp inflations the rate of inflation was 13 ml/min and the volume introduced was 20 ml. In each of these tests the stimulus was imposed for 2 min. In addition a step inflation with 20 ml air was maintained for 4 min. 30 min was then allowed to elapse before any subsequent test. The six inflation tests were carried out in each animal during control recording sessions which took place every morning for 5 days.

Neural pathways

7 days after the beginning of the recording periods, neural pathways were investigated by vagotomy ($n = 5$), splanchnic nerve section ($n = 5$), vagal deafferentation ($n = 3$) or a combination of these procedures, which were carried out under general anaesthesia as described above. Surgical isolation of the vagal sensory fibres, as previously performed in cats (Mei & Dussardier, 1966), guinea-pigs (Rech, 1966), pigs and sheep (Darcy, Falempin, Laplace & Rousseau, 1979; Falempin, Madhloum & Rousseau, 1983), is also possible in rabbits. Dissection at the level of the nodose

GASTRIC RESPONSES TO DISTENSION

15

ganglion using a dissecting microscope made it possible to separate small bundles running on the ventral and lateral aspects of the ganglion from the mass of the sensory cells. Both ganglia could thus be extirpated leaving the bundles of presumed motor fibres intact. The electrical activity and the responses of the antrum to inflation were recorded each day after surgery for 10 days except in the deafferented animals, in which the integrity of the motor vagal pathway was established by stimulation of the cervical vagi under general anaesthesia after five recording sessions. In addition, responses to inflation were investigated in two adrenalectomized rabbits, the gastric innervation of which was intact.

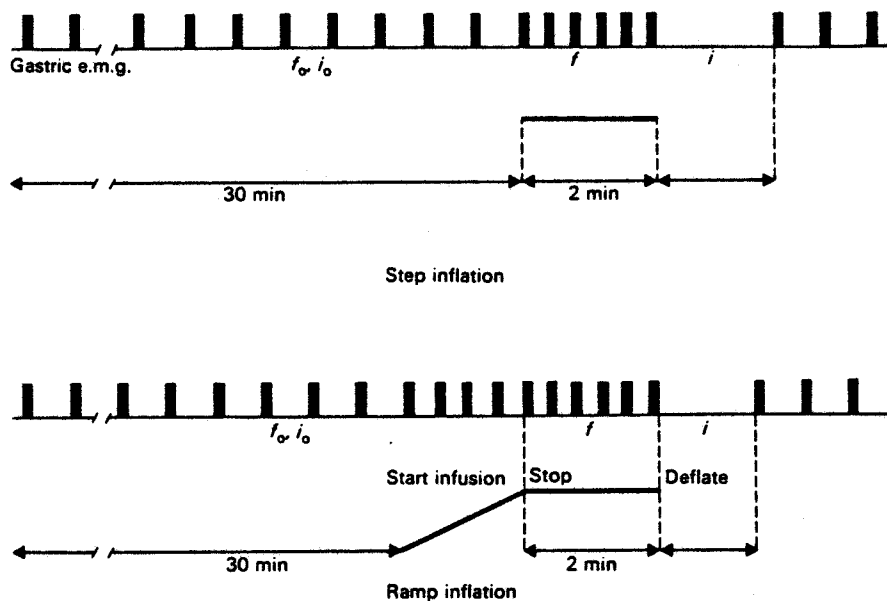


Fig. 1. Diagrammatic representation of the effect of a step or a ramp inflation on the frequency of bursts in the stomach showing the parameters measured. The following abbreviations are used in the text: f_o = frequency of bursts during the 30 min preceding inflation, i_o = mean interval between bursts during the 30 min preceding inflation, f = frequency of bursts in response to a step inflation or a ramp inflation from the end of infusion to deflation, i = interval between the end of inflation and the first burst after deflation.

Analyses

A diagrammatic representation of responses to a step and a ramp inflation is shown in Fig. 1 to illustrate the parameters measured. The following abbreviations are used: f_o = frequency of bursts during the 30 min preceding inflation, i_o = mean interval between bursts during the 30 min preceding inflation, f = frequency of bursts in response to a step inflation or a ramp inflation from the end of infusion to deflation, i = interval between the end of inflation and the first burst after deflation. The frequency is expressed as the number of bursts per minute and the intervals are measured in seconds. Results are plotted as histograms. Statistical comparisons were made for each type of inflation by Student's t test. In each group of animals, the mean values f and i were respectively compared to the mean values immediately prior to inflation, f_o and i_o . The mean values of f_o , i_o , f and i in each group of operated animals were compared to the mean values calculated from the same animals before operation during the control period.

Drugs

Drugs were tested in intact animals. Atropine (Meram), hexamethonium (Merck) or guanethidine (Ciba-Geigy) was administered as bolus injections into the marginal vein of the ear. In four animals guanethidine was infused intravenously at the rate of 0.1 mg/kg.min for 1 h. Step inflations with 20 ml air were performed for a period of 7 min after the bolus injections of guanethidine and for a period of 30–60 min when guanethidine was infused.

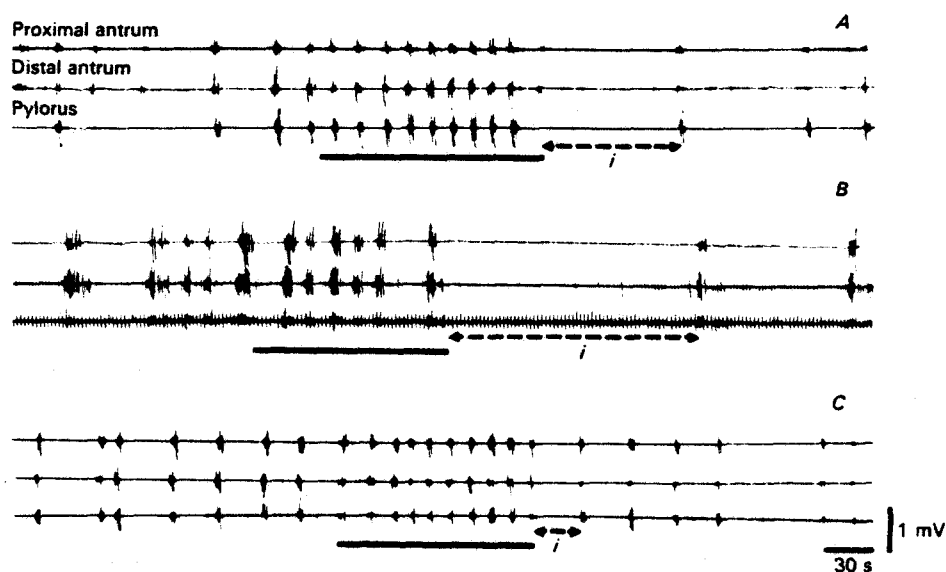


Fig. 2. The effect of a 20 ml step inflation on the electrical activity of the antrum and pylorus *A*, in an intact animal; *B*, in a vagotomized animal 2 days after operation; *C*, in an animal with cut splanchnic nerves. Note the increase of the frequency of bursts during inflation in the three cases as values of *i* at the end of inflation are different. The bars represent the periods of inflation.

Histology

Post-mortem examinations were carried out to check that the vagi and splanchnic nerves had been properly sectioned. Samples of the vagi including the region where the nodose ganglia had previously been removed were fixed with alcohol-formaldehyde in saline solution (Kluver & Barrera, 1953). Serial sections were stained with Cresyl Violet to check that there were no normal sensory neurones present.

RESULTS

Gastric e.m.g. responses to step and ramp inflations

The typical gastric e.m.g. response to a step inflation in a single individual is shown in Fig. 2*A*. The electrical activity of the antrum and the pylorus consisted of bursts of spikes (4–6 s duration, 2–10 spikes, 0.75–1 mV) at a frequency of 2/min. Step inflation led to an immediate increase of the frequency of bursts to 4.5/min which persisted for the duration of inflation. Bursts reappeared about 90 s after cessation of inflation and the initial rhythm was re-established within 3 min.

GASTRIC RESPONSES TO DISTENSION

17

In intact animals ($n = 13$) the mean frequencies of bursts before inflation fell within the range $f_o = 1.37 \pm 0.15/\text{min}$ to $f_o = 1.68 \pm 0.12/\text{min}$, mean $\pm$ s.e. of mean (Fig. 3). The mean frequency of bursts during step inflation with volumes of 10–40 ml increased with volume and was significantly greater than the mean frequency of bursts before each type of test ($n = 65$). Mean durations of the first interval measured

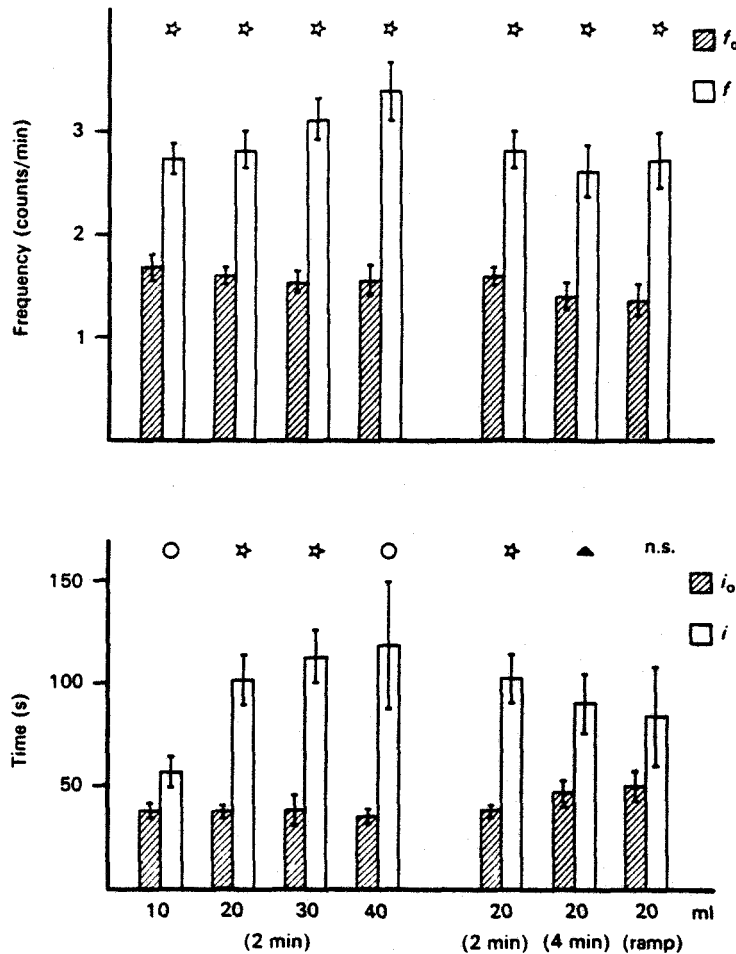


Fig. 3. Histogram showing the mean and standard error of i_o and i , f_o and f in thirteen intact animals in response (i) to step inflation of 2 min of duration with increasing volume (from 10 to 40 ml) (ii) to step and ramp of 2 min of duration with 20 ml and (iii) to step inflations of 2 and 4 min of duration with 20 ml. Symbols represent levels of significance: ☆, $P < 0.001$; ▲, $P < 0.01$; ○, $P < 0.02$; n.s., not significant.

at the end of step inflations were significantly different from durations of the mean interval before distension. They were slightly greater for inflations with 10 ml and steadily increased as the inflating volume was raised to 20, 30 and 40 ml (Fig. 3). In contrast, the first interval after a ramp inflation was not significantly different from the mean interval between bursts in the control period. There was no change in either

the frequency of bursts during distension or the first interval after inflation when the duration of step inflations of 20 ml was increased from 2 to 4 min.

Effects of drugs and adrenalectomy

Both atropine (0.1–1 mg/kg) and hexamethonium (2 mg/kg) abolished the rhythmic electrical activity for up to 30 min. During this period, step inflations as large as 50 ml

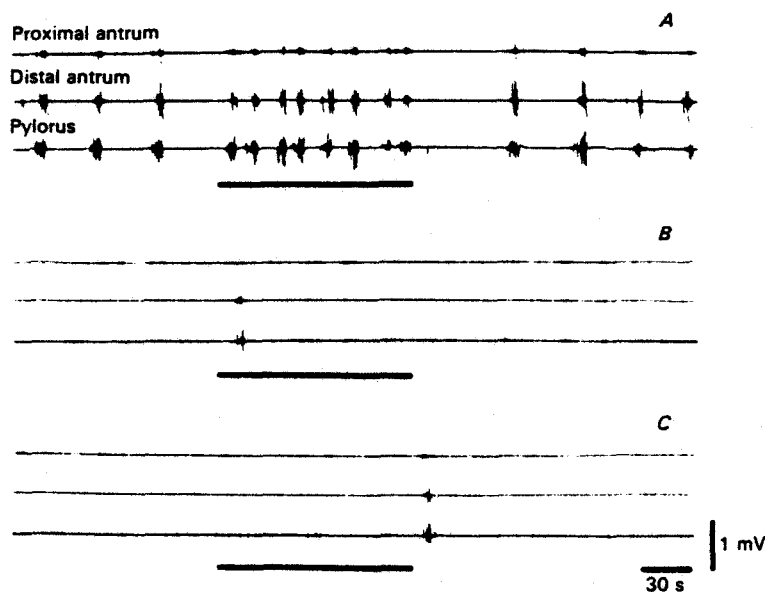


Fig. 4. Electrical responses of the antrum and pylorus to a 20 ml step inflation in an intact animal: *A*, control; *B*, 2 min after injection of atropine (1 mg/kg); *C*, 2 min after injection of hexamethonium (2 mg/kg). Note that atropine and hexamethonium completely abolished the electrical activity of the antrum and pylorus, and that only a single burst is recorded at the start of inflation following administration of atropine or after the end of inflation after pre-treatment with hexamethonium. The bars represent the periods of inflation.

failed to elicit bursts of potentials except that a single burst was recorded in some cases at the start of inflation following administration of atropine and during deflation after pre-treatment with hexamethonium (Fig. 4). Guanethidine increased the frequency of the bursts ($f_{o, \text{before}} = 1.41 \pm 0.14/\text{min}$ versus $f_{o, \text{after}} = 2.03 \pm 0.24/\text{min}$, $P < 0.05$, mean $\pm$ s.e. of mean) but did not change the responses to a 20 ml step inflation ($f_{\text{before}} = 2.63 \pm 0.33/\text{min}$ versus $f_{\text{after}} = 2.91 \pm 0.27/\text{min}$, mean $\pm$ s.e. of mean, $n = 14$). The values of the first interval after inflation were reduced in eight out of fourteen tests from $i = 113.50 \pm 14.53$ s to $i = 28.75 \pm 6.17$ s, mean $\pm$ s.e. of mean. They were unchanged in the other cases. Adrenalectomy had no effect on these parameters.

GASTRIC RESPONSES TO DISTENSION

19

Vagotomy

A substantial decrease in the frequency of bursts was observed during the first 3 days following section of the vagi. During the five recording sessions before vagotomy, in the five animals in this group the mean frequencies of bursts ($n = 25$) fell within the range $f_o = 1.42 \pm 0.21/\text{min}$ to $f_o = 1.91 \pm 0.21/\text{min}$ depending on the

TABLE 1. Values of f_o and f in control and vagotomized animals

Inflation	Control	Vagotomy	
		Days 1-3	Days 4-10
10 ml (2 min)	$f_o = 1.91 \pm 0.21$	$f_o = 0.85 \pm 0.09$	$f_o = 1.73 \pm 0.17$
	$f = 3.27 \pm 0.20 \star$	$f = 2.06 \pm 0.22 \star$	$f = 3.94 \pm 0.32 \star$
20 ml (2 min)	$f_o = 1.72 \pm 0.12$	$f_o = 0.86 \pm 0.10$	$f_o = 1.46 \pm 0.19$
	$f = 3.29 \pm 0.28 \star$	$f = 2.59 \pm 0.22 \star$	$f = 3.36 \pm 0.28 \star$
30 ml (2 min)	$f_o = 1.54 \pm 0.14$	$f_o = 0.84 \pm 0.12$	$f_o = 1.18 \pm 0.17$
	$f = 3.84 \pm 0.31 \star$	$f = 2.56 \pm 0.27 \star$	$f = 3.88 \pm 0.83 \star$
20 ml (4 min)	$f_o = 1.59 \pm 0.17$	$f_o = 0.74 \pm 0.12$	$f_o = 1.04 \pm 0.57$
	$f = 3.29 \pm 0.37 \star$	$f = 1.85 \pm 0.27 \blacktriangle$	$f = 3.73 \pm 0.60 \blacktriangle$
20 ml (ramp)	$f_o = 1.42 \pm 0.21$	$f_o = 0.86 \pm 0.13$	$f_o = 1.41 \pm 0.21$
	$f = 2.91 \pm 0.36 \blacktriangle$	$f = 1.28 \pm 0.75 \text{ n.s.}$	$f = 2.05 \pm 0.65 \text{ n.s.}$

For each type of inflation, f_o and f are the mean values (means $\pm$ s.e. of means) calculated from five tests performed in each of five intact animals ($n = 25$, control) and in the same animals for the first 3 days after vagotomy ($n = 15$) or for the period from the 4th to the 10th days after vagotomy ($n = 35$). The mean values f_o are significantly reduced relative to f_o control ($P < 0.001$) in the 1-3 day period after vagotomy and not significantly different from f_o control in the 4-10 day period. The same results are obtained for f compared to f control. Symbols represent levels of significance of f compared to f_o for each type of inflation within each group of animals: $\star$, $P < 0.001$; $\blacktriangle$, $P < 0.01$; n.s., not significant.

type of inflation. During the first 3 days following vagotomy the corresponding values were $f_o = 0.74 \pm 0.12/\text{min}$ and $f_o = 0.86 \pm 0.13/\text{min}$ ($n = 15$). This difference disappeared after the third day when the values of the frequency ranged between $f_o = 1.04 \pm 0.10/\text{min}$ and $f_o = 1.73 \pm 0.17/\text{min}$.

During the first 3 days, inflation of the antrum induced a significant increase of the frequency of bursts (Fig. 2B), the frequency during distension being clearly greater than the mean frequency of bursts in the control period (Table 1) except during ramp inflation. The mean values of the frequency for the same volumes of inflation were weaker after vagotomy than before (Fig. 5). The relative increases in the frequency of bursts $(f - f_o)/f_o$ in response to distension were more important in vagotomized than in intact animals during step inflations with 20 and 30 ml. The first interval after inflation was significantly longer than the mean interval before distension in every case and the greatest values were observed for the ramp inflations. It was increased after vagotomy compared to the corresponding value in intact animals whatever the type or volume of inflation (Fig. 5).

After 3 days, the mean values of the frequency before and during distension and of the first interval after inflation were similar to the values observed before vagotomy (Fig. 5).

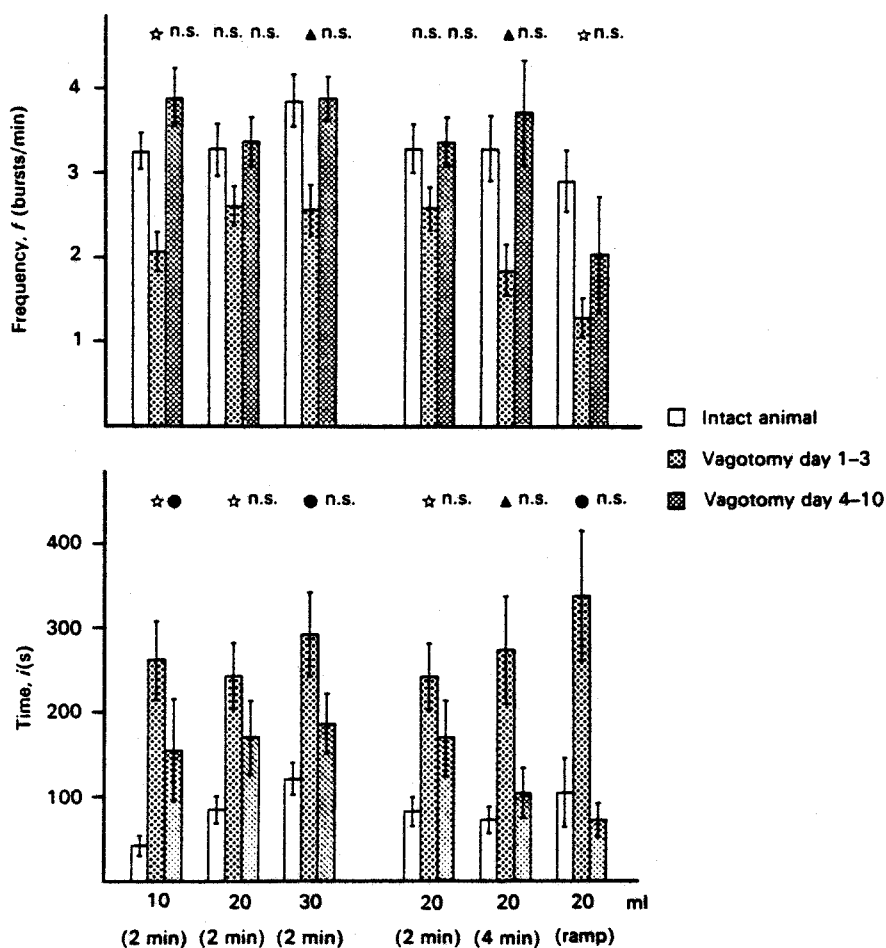


Fig. 5. Histogram showing the mean and standard error of i and f in intact and vagotomized animals (the first 3 days and beyond day 3) in response to step and ramp inflations (same conditions as in Fig. 3). Symbols represent levels of significance from intact to vagotomy conditions: ☆, $P < 0.001$; ▲, $P < 0.01$; ●, $P < 0.05$; n.s., not significant.

Section of the splanchnic nerves

A 20 ml inflation led to an increase in the frequency of bursts from 2 to 5/min (Fig. 2C), just as it does in normal animals. The bursts after inflation occurred with a latency of 28 s, similar to the mean interval of bursts before inflation ($i_0 = 28.6$ s); the initial rhythm was invariably rapidly re-established after distension. Section of the splanchnic nerves had no effect on the basal rhythm of the bursts; the mean frequencies in the control period in each test in five animals ($n = 25$) during the 5 days before the nerves were cut ranged between $f_0 = 1.43 \pm 0.23$ /min and $f_0 = 1.98 \pm 0.30$ /min, and during the first 10 days after the operation they ranged between $f_0 = 1.59 \pm 0.14$ /min and $f_0 = 1.95 \pm 0.20$ /min ($n = 50$). The mean frequency of the bursts during inflation were greater than the mean frequency before distension

GASTRIC RESPONSES TO DISTENSION

21

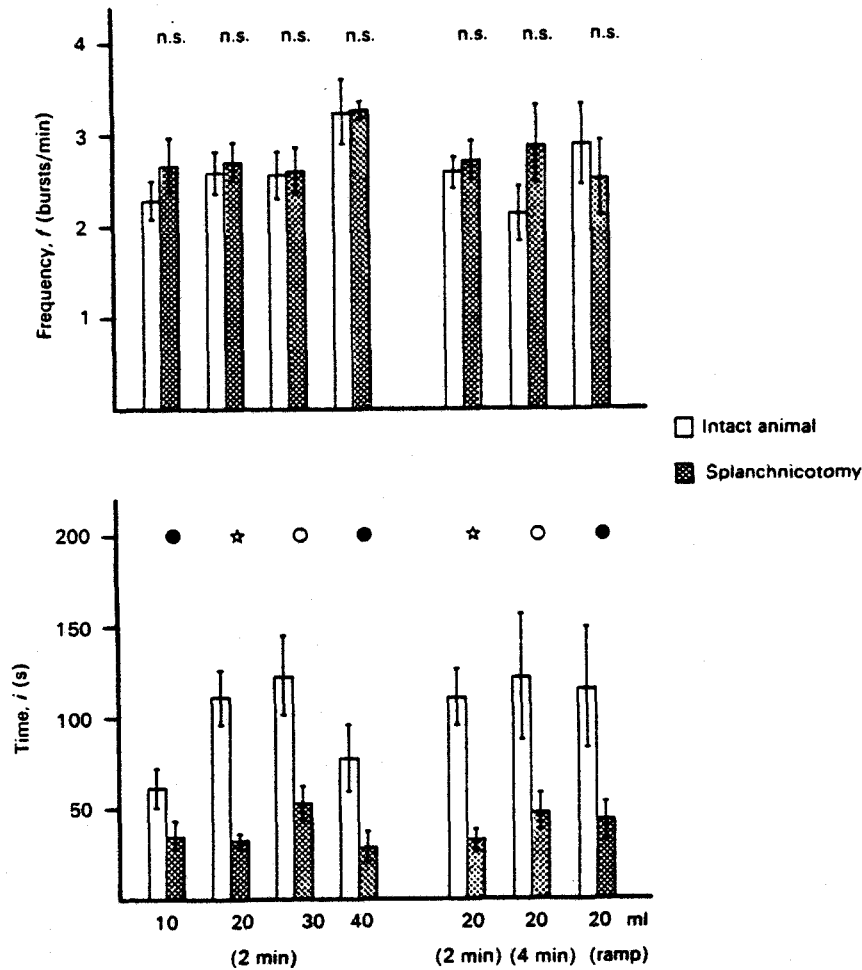


Fig. 6. Histogram showing the mean and standard error of i and f in animals before and after section of the splanchnic nerves in response to step and ramp inflations (same conditions as in Fig. 3). Symbols represent levels of significance from intact to splanchnicotomy conditions: ☆, $P < 0.001$; ○, $P < 0.02$; ●, $P < 0.05$; n.s., not significant.

and similar to that observed in intact animals during a comparable stimulus (Fig. 6). Characteristically, the first interval after inflation was similar to the mean interval in the control period: in contrast to both normal and bilaterally vagotomized rabbits, no delay was observed before bursts reappeared after the cessation of inflation. In animals with cut splanchnic nerves, the mean values of the first interval after inflation were significantly less than those in intact animals (Fig. 6).

Vagal deafferentation

Interruption of the vagal afferent pathway did not change the mean frequencies of the bursts in the control period. Each inflation elicited a significant increase of the rhythm of bursts and the values were similar to those observed under control

conditions prior to deafferentation. The first interval measured at the end of inflation was significantly higher than the mean interval before distension whatever the type or the volume of inflation. It was not significantly different from the corresponding value in intact animals before deafferentation.

TABLE 2. Values of i and f in animals before and after section of the vagi and splanchnic nerves

Inflation	Control	Vagotomy and splanchnicotomy
10 ml (2 min)	$f = 3.14 \pm 0.35$ $i = 53.71 \pm 18.42$	$f = 4.06 \pm 0.23$ ● $i = 99.84 \pm 11.31$ ●
20 ml (2 min)	$f = 3.19 \pm 0.41$ $i = 94.75 \pm 25.10$	$f = 4.53 \pm 0.22$ ▲ $i = 165.00 \pm 24.08$ ●
30 ml (2 min)	$f = 3.30 \pm 0.25$ $i = 74.33 \pm 22.16$	$f = 4.27 \pm 0.30$ ● $i = 136.57 \pm 16.06$ ●
20 ml (4 min)	$f = 2.99 \pm 0.23$ $i = 69.43 \pm 20.13$	$f = 3.71 \pm 0.27$ ● $i = 198.11 \pm 30.60$ ▲
20 ml (ramp)	$f = 2.50 \pm 0.49$ $i = 124.8 \pm 61.66$	$f = 2.54 \pm 0.31$ n.s. $i = 135.13 \pm 21.36$ n.s.

For each type of inflation i and f are the mean values (means $\pm$ s.e. of means) calculated from five tests performed in each of three intact animals (control) ($n = 15$) and from ten tests in the same animals with cut vagi and splanchnic nerves ($n = 30$). Symbols represent levels of significance of i compared to i control and of f compared to f control: ●, $P < 0.05$; ▲, $P < 0.01$; n.s., not significant.

Section of the vagi and splanchnic nerves

After section of the splanchnic nerves in vagotomized rabbits the mean frequencies of bursts in the control period were not significantly different from control values. Inflations of either type elicited an increase of the frequency of bursts. The values were significantly higher than the corresponding ones before transection of nerves during step inflations with 10, 20 and 30 ml but not during ramp inflations. In every test, the first interval after inflation was greater than the mean interval before distension. In long-term vagotomized rabbits with cut splanchnic nerves the first interval after inflation was significantly greater than the corresponding value in intact animals, except for the ramp inflation (Table 2).

Section of the splanchnic nerves together with vagal deafferentation

After vagal deafferentation in rabbits with cut splanchnic nerves, the mean frequencies of bursts in the control period were not significantly different from control values. Distension elicited an increase in the frequency of bursts and the values were not different from control values before the operations, except during ramp inflations ($f = 4.75 \pm 0.25/\text{min}$ versus $f_{\text{control}} = 1.50 \pm 0.50/\text{min}$, mean $\pm$ s.e. of mean, $n = 10$). Whatever the type or the volume of inflation, the first interval after inflation was significantly different from the mean interval before distension, as it was in intact animals: the rapid recovery of the initial rhythm after inflation tests which was observed after section of the splanchnic nerves failed to occur after subsequent deafferentation.

GASTRIC RESPONSES TO DISTENSION

23

DISCUSSION

The mechanisms responsible for the rhythm of the gastric e.m.g. in rabbits and other simple-stomached species have yet to be identified. The abolition of the basal rhythm by atropine or hexamethonium, and the response to stretch of the antrum, illustrate the involvement of the innervation and eliminate the possibility that it could be entirely myogenic. Similarly a direct response of the smooth muscle to gastrin, which might be released by stretch (Oberhelman, Woodward, Subiran & Dragstedt, 1952; Gregory & Tracy, 1964), is unlikely to be the cause of the increased frequency of the bursts during antral inflation, since contractions evoked by gastrin are not annulled by hexamethonium (Vizi, Bertaccini, Impicciatore & Knoll, 1973).

The mechanisms also appeared to involve stretch as well as the myenteric plexus. Slowly adapting mechanoreceptors have been identified as tension receptors in the gastric wall in the cat (Iggo, 1955; Mei, 1970), and the presence of such receptors in the rabbit, in series with the muscle, would explain the increased discharge which occurs in response to distension or during contractions (Biter, Mei & Michelucci, 1974). Conventionally they are thought to initiate reflex responses through medullary or higher centres, but the present data from bilaterally vagotomized or deafferented rabbits, or from rabbits with cut vagus and splanchnic nerves, suggest that stretch receptors, or cells with similar properties, may act directly on the neurones of the myenteric plexus. Indeed mechanosensitive cells with a functional similarity to slowly adapting mechanoreceptors have been reported in the plexus of the small intestine of cats (Wood, 1975; Yokoyama & Ozaki, 1980). Whether the basal rhythm of the bursts of gastric electrical activity is dependent on stretch receptors or not remains a matter for further analysis.

In great part the effects of section of one or both of the extrinsic nerves to the antrum were confined to the responses to inflation of the balloon in the antrum. Thus the basal rhythm of the bursts of gastric electrical activity was not changed by section of these extrinsic nerves in any group of animals, except for the vagotomized group within the first 3 days of surgery. The decrease in rhythm observed at this time in these animals does not seem to be due to the release of tonic sympathetic inhibitory control, which would normally be masked by the excitatory effects of the vagus nerves, as section of the splanchnic nerves in intact and long-term vagotomized animals was never followed by any increase in the basic gastric rhythm. The transient deficit within these 3 days could be attributed to elimination of a vagal motor excitatory effect. Since vagal deafferentation did not lead to a deficit it appears that a tonic excitatory effect, mediated by efferent vagal fibres on the basal rhythm of the antrum, was of central origin and independent of visceral inputs.

The fact that the delay in restoration of the antral activity which normally followed step inflation was abolished by cutting the splanchnic nerves indicates the existence of some inhibitory splanchnic pathway. A similar result was obtained in eight out of fourteen tests when guanethidine was administered to intact animals. The delay after distension might therefore be due to inhibition by adrenergic nerve fibres. However, as the delay was not modified when the splanchnic nerves were cut after bilateral vagotomy, it may be that the splanchnic adrenergic neurones inhibit vagal excitatory preganglionic fibres rather than intrinsic neurones within the myenteric plexus.

Despite the complex mechanisms which are responsible for both basal and induced bursts of activity in the antrum, the results of these experiments suggest that one of the principal functions of the extrinsic nerve supply to the stomach is to control and monitor the amplitude of the local responses to inflation. Indeed, as the frequency of bursts during step inflations and the delay after inflation were significantly higher in rabbits with cut vagus and splanchnic nerves than in the other groups, it could be concluded that the intrinsic nervous system is unable to limit its own response to abrupt inflation. However, interpretation of the results is complicated by the changes in sensitivity of the post-ganglionic neurones that may follow section of the preganglionic fibres in the splanchnic and vagus nerves. For example, these enhanced responses to step inflation may also be due to hypersensitivity of the denervated post-ganglionic neurones, as they were not observed in rabbits with cut vagal afferents and splanchnic nerves, in which innervation of the post-ganglionic neurones by vagal efferents is regarded as normal. In contrast the responses to ramp inflation were increased in these rabbits, suggesting that local mechanisms are normally adjusted to more physiological stimuli by central mechanisms through the extrinsic innervation.

In conclusion, the present results suggest that there is the potential for local control of motility of the antrum. In order to clarify the relative role of central and local mechanisms, further experiments will be needed to separate the changes in sensitivity that may follow denervation from other changes that can be attributed either to a deficiency of the nervous mechanism or to their release from inhibitory influences of the central nervous system.

The authors gratefully acknowledge suggestions made by Dr A. V. Edwards.

REFERENCES

- ANDREWS, P. L. R., GRUNDY, D. & LAWES, I. N. C. (1980). The role of the vagus and splanchnic nerves in the regulation of intragastric pressure in the ferret. *Journal of Physiology* **307**, 401–411.
- BITAR, K., MEI, N. & MICHELUCCI, M. H. (1975). Vagal mechanoreceptors of the lower oesophageal sphincter and of the pyloric sphincter in the cat. *Journal of Physiology* **245**, 103–104P.
- BLOOM, S. R., EDWARDS, A. V. & HARDY, R. N. (1978). The role of the autonomic nervous system in the control of pancreatic endocrine responses to milk ingestion in the calf. *Journal of Physiology* **280**, 37–53.
- COOKE, A. R. (1975). Control of gastric emptying and motility. *Gastroenterology* **68**, 804–816.
- DARCY, B., FALEMPIN, M., LAPLACE, J. P. & ROUSSEAU, J. P. (1979). Importance de la voie vagale sensitive: recherche d'une technique de déafférentation sélective chez le porc et le mouton. *Annales de biologie animale, biochimie & biophysique* **19**, 881–888.
- DELOOF, S. & ROUSSEAU, J. P. (1985). Specific effects of thoracic vagotomy on the electrical activity of the gastric antrum and pylorus in rabbits. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* **70** (4) (in the Press).
- FALEMPIN, M., MADHLOUM, A. & ROUSSEAU, J. P. (1983). Effects of vagal deafferentation on oesophageal motility in conscious sheep. *Journal of Physiology* **345**, 128P.
- GREGORY, R. A. & TRACY, H. J. (1964). The constitution and properties of two gastrins extracted from antral mucosa. *Gut* **5**, 103–114.
- IGGO, A. (1955). Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. *Journal of Physiology* **128**, 593–607.
- JAHNBERG, T. (1977). Gastric adaptative relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **12**, suppl. 46, 5–32.

GASTRIC RESPONSES TO DISTENSION

25

- KELLY, K. A. & CODE, C. F. (1969). Effect of transthoracic vagotomy on canine gastric electrical activity. *Gastroenterology* **57**, 51-58.
- KLUVER, H. & BARRERA, A. E. (1953). Method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* **12**, 400-404.
- KOSTERLITZ, H. W. (1968). Intrinsic and extrinsic nervous control of motility of the stomach and the intestines. In *Handbook of Physiology*, sect. 6, *Alimentary Canal*, IV, *Motility*, ed. CODE, C. F., pp. 2147-2179. Washington, D.C.: American Physiological Society.
- MEI, N. (1970). Mecanorecepteurs digestifs chez le Chat. *Experimental Brain Research* **11**, 502-514.
- MEI, N. & DUSSARDIER, M. (1966). Etude des lésions pulmonaires produites par la section des fibres sensibles vagales. *Journal de physiologie* **58**, 427-431.
- OBERHELMAN JR., H. A., WOODWARD, E. R., SUBIRAN, J. M. A. & DRAGSTEDT, L. R. (1952). Physiology of the gastric antrum. *American Journal of Physiology*, **169**, 738-748.
- RECH, R. H. (1966). The fiber component of the midcervical vagus nerve implicated in vagotomy induced lung edema. *Experimental Neurology* **14**, 475-483.
- VIZI, S. E., BERTACCINI, G., IMPICCIATORE, M. & KNOLL, J. (1973). Evidence that acetylcholine released by gastrin and related polypeptides contributes to their effect on gastrointestinal motility. *Gastroenterology* **64**, 268-277.
- WOOD, J. D. (1975). Neurophysiology of Auerbach's plexus and control of intestinal motility. *Physiological Reviews* **55**, 1307-1324.
- YOKAYAMA, S. & OZAKI, T. (1980). Effects of gut distension on Auerbach's plexus and intestinal muscle. *Japanese Journal of Physiology* **30**, 143-160.

CHAPITRE V

*EFFETS DE LA STIMULATION DES
AFFERENCES VAGALES SUR LE TAUX
DE VIP DANS LA VEINE PORTE*

I - INTRODUCTION

Par les techniques électrophysiologiques classiques, expériences de section et de stimulation chez l'animal curarisé ou éveillé, nous avons pu définir le rôle des systèmes sympathique et parasympathique ainsi que celui de l'innervation intrinsèque dans la régulation de la motricité antrale. Il subsiste cependant un élément inconnu : la nature du médiateur mis en jeu dans l'inhibition antrale en réponse à la stimulation des afférences vagales. Celle-ci entraîne, chez l'animal décortiqué, une inhibition de l'activité électrique de l'antré qui ne se produit plus après section des nerfs vagues cervicaux et de la moelle épinière. Chez l'animal éveillé, la stimulation des afférences vagales par des chocs de plus faible fréquence et de plus courte durée que ceux utilisés en conditions aigües a le même effet inhibiteur. La réponse inhibitrice n'est pas affectée par les adrénobloquants, elle ne dépend donc pas d'un mécanisme adrénergique (DeLoof, Bennis & Rousseau, 1987). Le système nerveux autonome du tube digestif comprend en plus des contingents sympathique adrénergique et parasympathique cholinergique, des neurones intrinsèques qui contiennent et libèrent des peptides dont certains sont considérés comme des neurotransmetteurs (Costa, Furness, Buffa & Said, 1980 ; Edin, Lundberg, Terenius, Dahlström, Hökfelt, Kewenter & Ahlman, 1980). Parmi ceux-ci, le VIP est considéré comme un des neurotransmetteurs possibles des neurones intrinsèques inhibiteurs. Nous avons voulu vérifier l'hypothèse selon laquelle le VIP serait le neurotransmetteur responsable de l'inhibition antrale. Trois points ont été étudiés : les effets de l'administration de VIP, la présence de neurones et de fibres immunoréactives au VIP et enfin les effets de la stimulation des afférences vagales sur le taux de VIP

mesuré dans le sang de la veine porte.

II - METHODES

Nous avons utilisé vingt-deux lapins Fauve de Bourgogne d'un poids de 2,5 à 3 kg, âgés de deux à trois mois. Ces animaux sont nourris par un aliment standard en granulés. Ils sont mis à jeun 24 heures avant l'intervention chirurgicale mais ont accès librement à l'eau.



Préparation des animaux

Les animaux sont anesthésiés par le pentobarbital sodique (35 mg/kg i.v., Nembutal, Clin-Midy). La préparation chirurgicale est identique à celle décrite dans le chapitre II, concernant les expériences réalisées chez l'animal éveillé. Les électrodes intrapariétales de réception sont implantées dans le muscle antral respectivement à 20 et 10 mm du pylore et sur le pylore lui-même. Les nerfs splanchniques sont sectionnés en arrière du diaphragme. Nous avons constitué trois groupes d'animaux.

Les animaux du premier lot ($n = 6$) sont préparés pour recevoir des injections intraartérielles de VIP. Chez quatre d'entre eux, un cathéter de silastic (Down Corning, diamètre interne 0,6 mm) est inséré par la carotide jusque dans l'aorte. Chez deux autres, les deux extrémités de la branche horizontale d'un cathéter en T (diamètre interne 0,6 mm) sont introduites dans l'artère gastroduodénale pour pratiquer des injections plus localisées. Les lapins du second groupe ($n = 8$) sont destinés à étudier les variations du sang porte en VIP, au cours de l'inhibition antrale induite par la stimulation des afférences vagues. Un cathéter de silastic (diamètre interne 0,6 mm), rempli de liquide physiologique hépariné, est inséré dans la veine porte. Une électrode de stimulation à phase liquide est fixée à l'extrémité centrale du nerf vague gauche, sectionné dans son trajet

cervical (Deloof, Bennis & Rousseau, 1987) ; elle permet d'éviter la diffusion du stimulus et de stimuler le nerf sans provoquer de réactions comportementales chez l'animal éveillé. Dans le troisième groupe ($n = 4$), on insère comme précédemment un cathéter dans la veine porte ; un ballonnet est placé dans le duodénum pour permettre sa distension. Fixé à l'extrémité d'un cathéter (diamètre externe 2,4 mm), il est introduit dans l'anse duodénale par une incision située à 15 cm du pylore, repoussé en direction de l'estomac et maintenu à 5 cm du pylore par des points de ligatures effectués dans la paroi intestinale et entourant le cathéter.

Protocole expérimental

Les expériences sont réalisées chez l'animal éveillé après une période de récupération de 24 heures. L'activité électromyographique (EMG) est enregistrée grâce à un enregistreur à plume curvilinéaire (Beckmann R611) ayant une bande passante de 0 à 125 Hz pour une déviation de la plume de 10 mm. Des impulsions standard de 0,4 mA d'amplitude, de 1 à 2 ms de durée sont délivrées à une fréquence de 5 à 10 Hz sur le nerf vague pendant 6 mn. Des échantillons de sang veineux sont prélevés toutes les 2 mn dans des tubes héparinés contenant 1 T.I.U. (Trypsin Inhibitor Unit) d'aprotinine (inhibiteur des protéases, Sigma) par ml de sang, en vue du dosage radioimmunologique. Avant injection, le VIP est dilué dans une solution saline contenant 1 % de sérum albumine bovine (Sigma) et 1 T.I.U. d'aprotinine. Des injections intraveineuses de VIP sont effectuées dans la veine marginale de l'oreille chez les animaux du premier groupe.

Dosage radioimmunologique

Les tubes contenant les échantillons de sang sont centrifugés à 4°C immédiatement après le prélèvement et le plasma est conservé à -20°C. Le VIP est dosé par radioimmunologie selon la technique de Fahrenkrug & Schaffalitzky de Muckadell (1977). Le principe de cette mesure est une

compétition entre le VIP contenu dans l'échantillon et du VIP radioactif pour se fixer sur l'anticorps antiVIP. Le taux de VIP est mesuré dans le plasma (aliquot de 250 μ l) en utilisant l'antisérum préparé par le Dr Tramu (I.N.S.E.R.M., U.156, Lille). Cet antisérum est produit par des lapins auxquels est injecté du VIP Peninsula conjugué à la sérum thyroglobuline bovine par du glutaraldéhyde. Les anticorps antiVIP sont extraits de l'antisérum par le sulfate d'ammonium (dilution finale : 1/2000). Le VIP est marqué à l'iode (I^{125}) par la méthode conventionnelle d'oxydation à la T chloramine et le produit obtenu purifié par chromatographie sur colonne de Séphadex G50. Le VIP standard est du VIP porcin naturel (Bachem) hautement purifié et dissous dans du plasma débarrassé du VIP par absorption sur du charbon. Les échantillons de plasma et le VIP marqué sont incubés en présence des anticorps pendant 24 heures à température ambiante. La même réaction est effectuée à partir du VIP standard pour établir une courbe étalon. Les VIP lié et libre sont séparés par absorption sur du charbon. La radioactivité des complexes antigène-anticorps est mesurée ; elle est inversement proportionnelle à la quantité de VIP présente dans l'échantillon. La concentration en VIP des échantillons est déterminée par référence à la courbe étalon. La plus faible concentration de VIP décelable avec 95 pour cent de confiance est de 0,3 pmole/l. Les variations intra et inter essais sont respectivement de 0,9 et 10,3 pour cent. Tous les échantillons ont été mesurés en double. Les valeurs moyennes de la concentration de VIP plasmatique sont exprimées en pmole/l.

Pour vérifier que le produit dosé est le VIP, des aliquots de plasma de lapin sont dilués dans un rapport de 1 à 8 et la courbe obtenue après dosage est bien parallèle à celle obtenue après dilution de VIP exogène.

Immunohistochimie

Les animaux ($n = 4$) sont anesthésiés par le pentobarbital sodique (35 mg/kg). Après ouverture de la cage thoracique, on procède à la perfusion

cardiaque d'une solution de fixateur constituée d'acide picrique 0,08M et de paraformaldéhyde 0,6M dans un tampon phosphate pH 7,4, pendant une période de 20 à 30 mn. Des fragments d'antré et de pylore sont prélevés et immergés dans le fixateur pendant 30 mn. Ils sont ensuite rincés toute la nuit dans du tampon phosphate 0,1 M à pH = 7,2 contenant 0,18 M de saccharose, avant de subir la réaction immunohistochimique. Des coupes de 12 μ d'épaisseur réalisées au cryostat sont d'abord incubées avec l'antisérum antiVIP à la dilution 1/300 dans du tampon de Coons 10 mM à pH = 7,2 contenant 0,15 M de NaCl et 0,2 % de Triton, pendant une nuit à 4°C dans une chambre humide. Elles sont ensuite rincées dans du tampon de Coons et incubées pendant 60 mn à température ambiante en présence d'immunoglobulines de mouton anti-lapin marquée à la peroxydase (Institut Pasteur). L'activité peroxydasique est révélée en exposant les coupes dans une solution de 4-chloronaphtol fraîchement préparée. Les coupes témoins sont incubées avec du sérum non immun ou avec des anticorps ayant été préalablement incubés à 37°C pendant 18 heures avec du VIP exogène (50 μ g/ml d'antisérum).

III - EFFET DE L'ADMINISTRATION DE VIP

1 - Résultats

Quelle que soit la voie d'administration, le VIP est perfusé à la dose de 300 ng/kg/mn pendant cinq à dix minutes ($n = 6$). Lorsqu'il est injecté dans la veine marginale de l'oreille, l'activité électrique de l'antré du pylore cesse totalement chez les six lapins, dans les deux minutes qui suivent le début de la perfusion ; les salves réapparaissent, dans l'antré et le pylore, une à deux minutes après son arrêt. Le taux de VIP mesuré dans le sang porte d'un animal, au cours d'une telle perfusion, atteignait 240 pM/l.

La perfusion de VIP dans l'aorte produit les mêmes effets chez 5 lapins (Fig. 1). La réponse chez le sixième est plus lente à s'installer. La

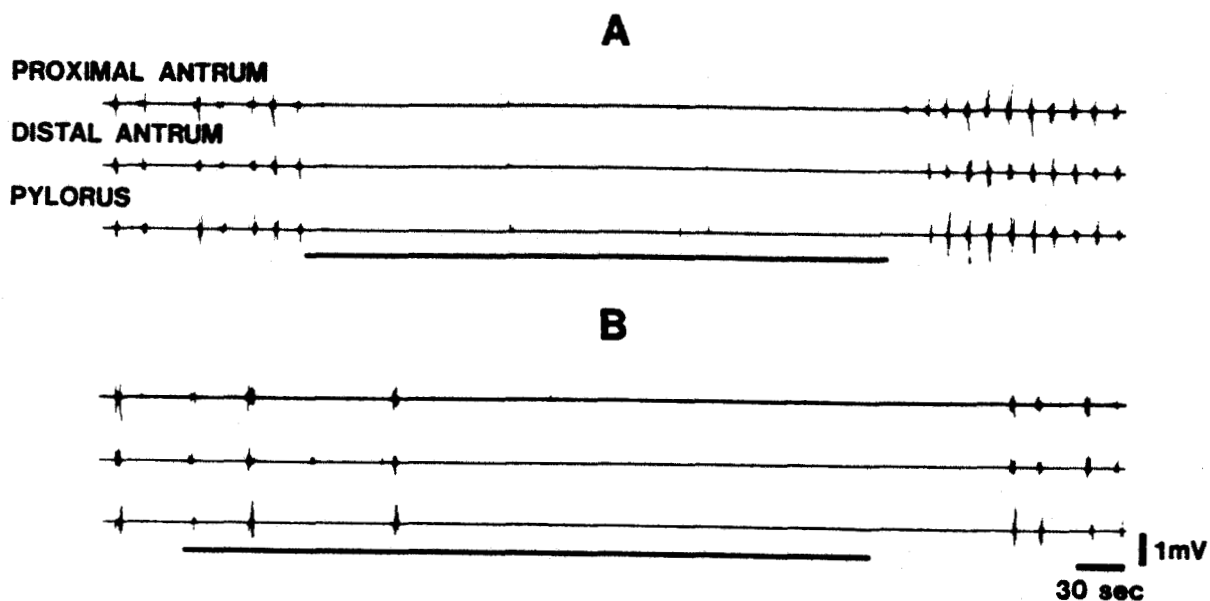


Fig. 1 - Effets de la stimulation des afférences vagues (A) et de la perfusion intra-aortique de VIP (B) sur l'activité EMG recueillie sur l'antré et le pylore, chez le lapin éveillé.

Les afférences vagues sont stimulées par des chocs de 1 ms de durée et de 0,4 mA d'intensité, délivrés à la fréquence de 5 Hz. Le VIP est perfusé à la dose de 300 ng/kg/mn.

Les traits épais représentent les durées respectives de la stimulation et de la perfusion.

perfusion intraaortique de VIP pendant dix minutes a d'abord réduit la fréquence des salves antrales et pyloriques, l'activité disparaissait deux minutes avant la fin de la perfusion, plus tardivement que chez les 5 autres. Les salves antrales étaient à nouveau recueillies dès l'arrêt de la perfusion, alors que les salves pyloriques ne réapparaissaient qu'une dizaine de minutes plus tard. La fréquence des salves antrales et pyloriques et l'amplitude des potentiels qui les composaient, retrouvaient leurs valeurs antérieures en 6 à 8 mn après leur réapparition respective.

Lorsque le VIP est perfusé dans l'artère gastroduodénale ($n = 2$), une dose plus faible de 50 ng/kg/mn est suffisante pour produire l'inhibition des activités EMG antrale et pylorique qui se rétablissent respectivement 5 et 15 mn après l'arrêt de la perfusion.

2 - Discussion

L'inhibition de l'activité électrique de l'antré par le VIP exogène n'est pas surprenante, puisque celui-ci est connu pour provoquer le relâchement du muscle lisse de l'oesophage (Uddman, Alumets, Edvinson, Haranson & Sundler, 1978), de l'antré du chien (Morgan, Schmalz & Szurzewski, 1978) et de l'intestin (Cocks & Burnstock, 1975). Il est remarquable de noter que la même dose de VIP est nécessaire pour obtenir l'inhibition totale de l'antré pendant toute la durée de la perfusion, que celle-ci soit réalisée par voie intraveineuse ou intraaortique. On s'attendait à ce qu'une dose plus faible fût suffisante, lorsque l'administration de VIP s'effectuait par voie intra-artérielle. Nous n'avons pas d'explication valable pour rendre compte de l'absence de différence d'efficacité du VIP selon son mode de perfusion. L'injection de VIP dans l'artère gastroduodénale s'avère plus efficace : l'inhibition antrale se maintient plus longtemps, alors que la dose administrée est six fois plus faible que lors d'une perfusion intraveineuse ou intraaortique. Bloom & Edwards (1980) montrent que cette dose produit une augmentation du taux de

VIP du même ordre que l'augmentation induite par la stimulation des efférences vagales chez le Veau.

IV - IMMUNOHISTOCHIMIE

1 - Résultats

Les fibres immunoréactives au VIP sont plus nombreuses dans la muqueuse de l'antra que dans la sous-muqueuse et dans le plexus myentérique où elles forment un réseau autour des cellules ganglionnaires (Fig. 2). Dans l'antra, l'innervation VIPergique est plus dense dans la couche circulaire que dans la couche longitudinale. Cette différence n'est plus observée dans le pylore où les couches sont riches en matériel immunoréactif au VIP. Des cellules immunoréactives sont présentes dans les plexus sous-muqueux et myentériques de l'antra et du pylore.

2 - Discussion

La localisation des fibres VIPergiques dans la musculature de l'antra et du pylore est semblable à celle décrite dans d'autres espèces (Reineck, Schluter, Yanaihara & Forssman, 1980). La richesse de la muqueuse antrale est à rapprocher de ce qui est observé dans la muqueuse intestinale (Daniel, Costa, Furness & Keast, 1985). Etant donné le faible nombre de cellules ganglionnaires rencontrées au cours de notre étude chez le Lapin, il ne nous est pas possible d'estimer la proportion des cellules immunoréactives au VIP. Des préparations entières d'intestin de Cobaye (Costa, Furness, Buffa & Said, 1980) révèlent cependant une plus grande proportion de cellules immunoréactives dans le plexus sous-muqueux (45 %) que dans le plexus myentérique (2,5 %). Bien qu'aucune quantification n'ait été effectuée, le nombre de fibres immunoréactives au VIP apparaît clairement plus important dans le pylore que dans l'antra.

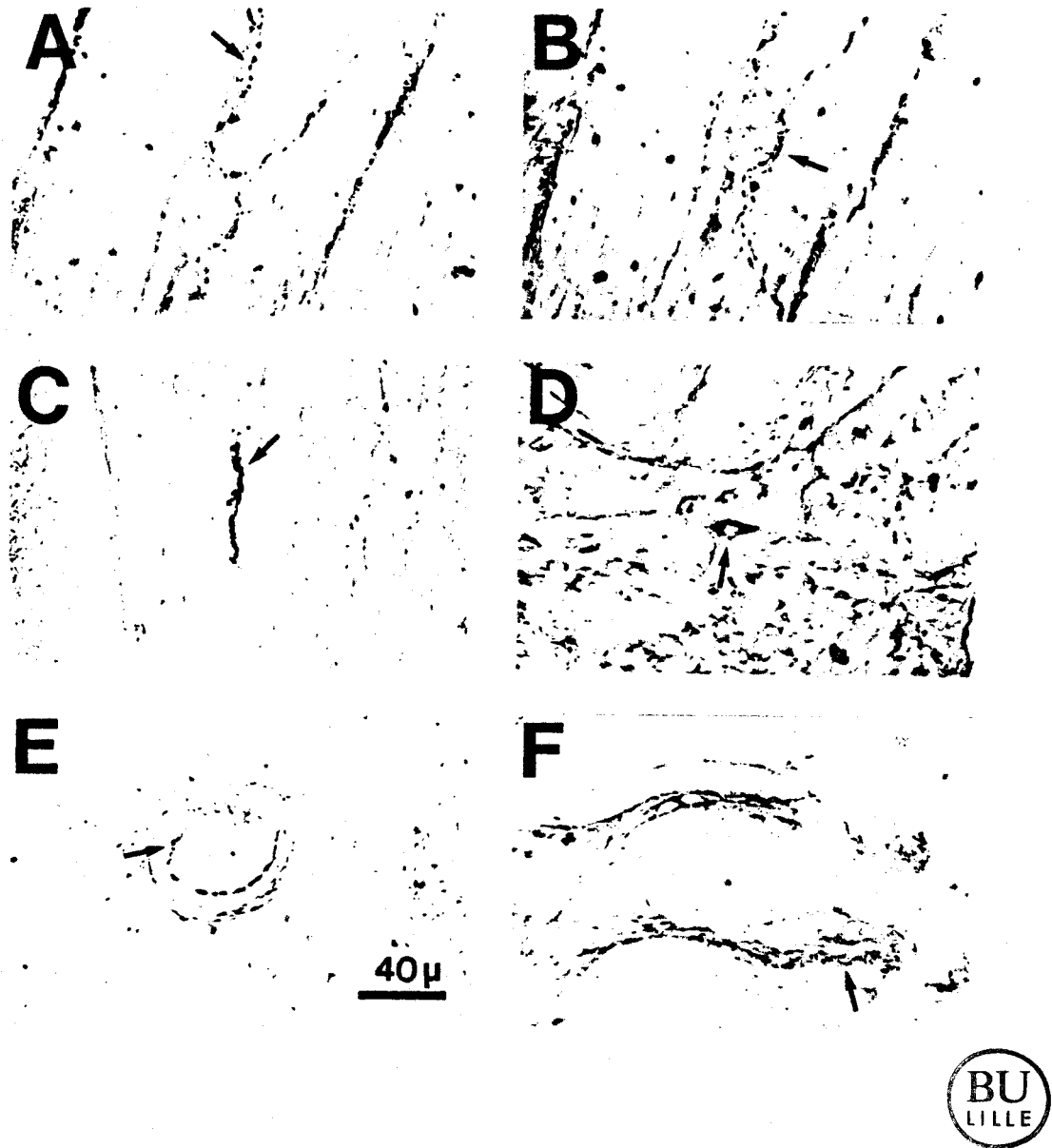


Fig. 2 - Microphotographies de la région antrale de l'estomac de Lapin, effectuées à partir de coupes transversales, montrant la présence de fibres nerveuses immunoréactives au VIP dans la couche musculaire circulaire (A, B, C), autour d'un capillaire sanguin (E) et dans la muqueuse (F). Corps cellulaire immunoréactif au VIP présent dans le plexus myentérique (D).

V - VARIATIONS DES CONCENTRATIONS PLASMATQUES DE VIP DANS LE SANG DE LA VEINE PORTE ET STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES

1 - Résultats

1.1 - Effets de la stimulation des afférences vagues

En dehors de toute stimulation, la concentration de VIP dans le plasma de la veine porte est en moyenne de $25,6 \pm 06$ pmoles/l (moyenne $\pm$ erreur standard) ; on note cependant des variations d'un animal à l'autre et chez un même animal (Fig. 3A). Lorsque la stimulation des afférences vagues produit l'inhibition complète de l'activité antrale, on observe une augmentation de la concentration de VIP dans le sang porte, qui débute avec la stimulation (Fig. 3B). La réponse moyenne, obtenue à partir des cinq animaux, apparaît comme une succession de quatre pics. Le premier pic de $69,7 \pm 13,3$ pmoles/l est atteint deux minutes après le début de la stimulation ; les trois autres, respectivement de $80,6 \pm 16,2$, $72,2 \pm 16,8$, $71,3 \pm 18,6$ pmoles/l sont observés 2, 6 et 12 mn après la fin de la stimulation. La concentration de base de VIP n'est pas modifiée, lorsque la stimulation des afférences vagues est sans effet sur la motricité antrale (n=3).

1.2 - Effets de la distension du duodénum

La distension de l'anse duodénale par un ballonnet rempli de 3 ml d'air déclenche une inhibition immédiate de l'activité EMG antrale, qui persiste pendant toute la durée de la distention (Fig. 4A). Les salves réapparaissent à l'arrêt de la distension, généralement à une fréquence plus élevée, pendant environ 5 mn. La concentration du sang porte en VIP augmente, de $56,2 \pm 9,5$ pmoles/l à $210,1 \pm 134,4$ pmoles/l, en un premier pic contemporain de l'arrêt de la distension. Un second pic, de $235,4 \pm 87,6$

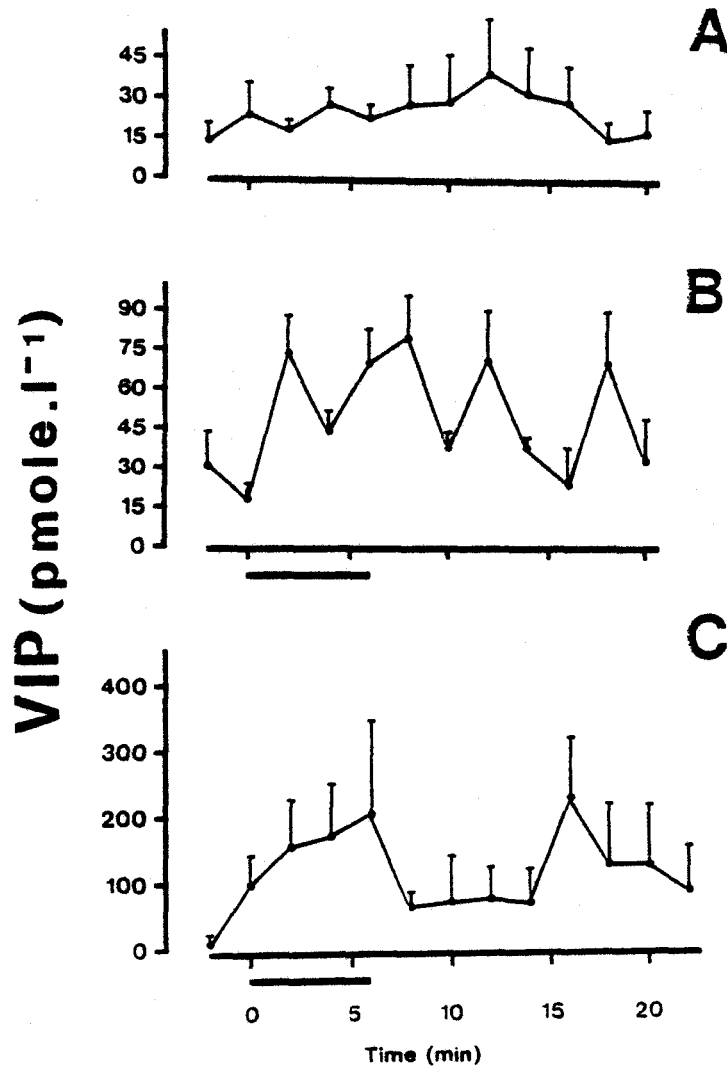


Fig. 3 - Evolution de la concentration de VIP dans le plasma de la veine porte du lapin normal (A ; n = 5), lors de la stimulation des afférences vagales (B ; n = 5) et lors de la distension duodénale (C ; n = 4).

Les traits horizontaux représentent la durée de la stimulation ou de la distension.

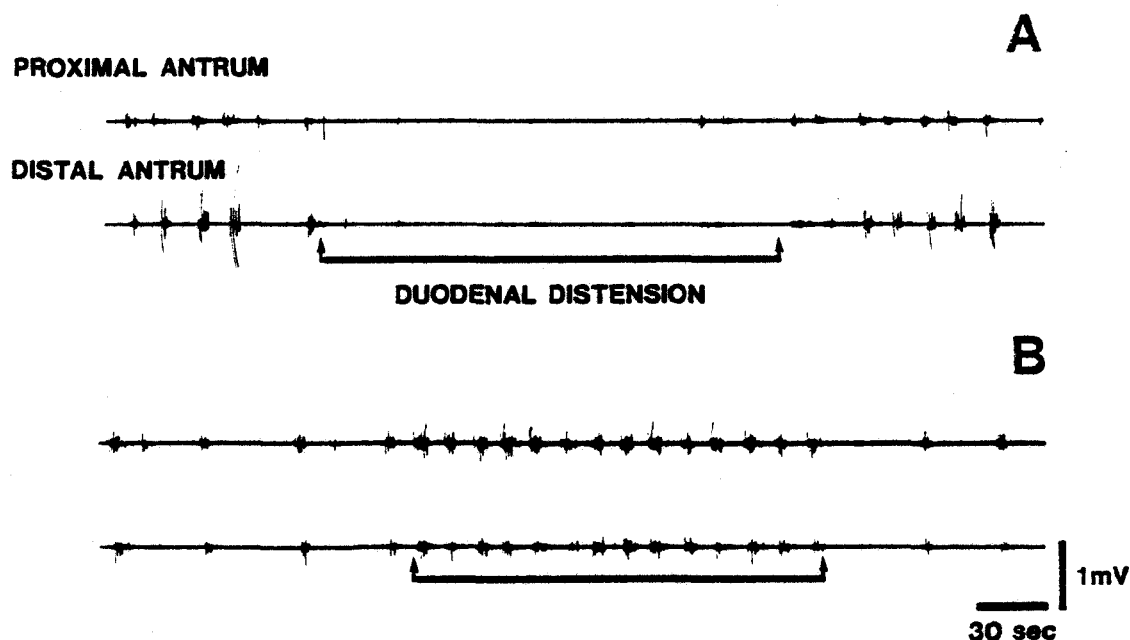


Fig. 4 - Effets de la distension duodénale, par un volume d'air de 3 ml, sur l'activité EMG recueillie sur l'antré chez l'animal normal (A) et chez l'animal bivaagotomisé (B).

L'inhibition observée chez l'animal normal ne se produit plus après bivaagotomie thoracique ; elle est remplacée par une réponse excitatrice.

pmoles/l est observé 10 mn plus tard (Fig. 3C). L'inhibition de la motricité antrale est bien le résultat de la mise en jeu d'un réflexe vago-vagal, puisqu'après bivagotomie thoracique, la distension duodénale entraîne la stimulation de la motricité antrale (Fig. 4B)

2 - Discussion

La stimulation des afférences vagales entraîne une première augmentation de la concentration de VIP dans la veine porte, qui se produit au cours de l'inhibition de la motricité antrale et pylorique. Pour affirmer que l'augmentation de la concentration en VIP correspond à une réelle libération de VIP, il faut s'assurer que les conditions hémodynamiques de la circulation sanguine dans le territoire abdominal n'ont pas varié à la suite de la stimulation vagale. Les animaux sont splanchnectomisés, ce qui exclut les effets vasoconstricteurs sympathiques qui réduisent le débit avec lequel le VIP libéré pénètre dans la circulation sanguine et tendent ainsi à masquer la libération de VIP (Bloom & Edwards, 1980). Dans les conditions expérimentales aiguës, la splanchnectomie réduit, mais ne supprime pas, l'augmentation de la pression artérielle carotidienne consécutive à la stimulation des afférences vagales (cf chapitre II). La surrénalectomie, qui éviterait toute décharge d'adrénaline, n'a pas été pratiquée car elle est plus délabrante que la splanchnectomie qui permet déjà de limiter les variations de pression sanguine dans le territoire abdominal. Le VIP étant par lui-même vasodilatateur, on devrait exprimer les résultats en variations du débit de VIP et donc tenir compte du débit veineux. Cette mesure n'est pas réalisable chez le Lapin en raison de la disposition anatomique de la veine porte et de la fragilité de sa paroi. En toute rigueur, l'augmentation de la concentration en VIP n'est à prendre en considération que si on est certain de la constance du débit, à la suite de la stimulation vagale. On peut penser qu'il n'y a pas de vasoconstriction

active de la veine porte mais le VIP peut avoir un effet vasodilatateur qu'on ne maîtrise pas.

Nous ne contrôlons pas non plus la provenance du sang veineux dans lequel nous dosons le VIP. En effet, les prélèvements sanguins sont réalisés dans la veine porte qui draine tout l'effluent sanguin gastrique, intestinal et splénique. On ne recueille pas directement le sang veineux de l'estomac distal. Après plusieurs essais infructueux, nous avons abandonné l'idée de prélever le sang dans la veine gastroduodénale vers laquelle converge l'effluent veineux en grande partie d'origine gastrique, en raison du faible diamètre de cette veine et de la finesse de sa paroi.

Si l'origine des modifications de la concentration du VIP dans la veine porte est difficile à préciser, elles correspondent cependant à la mise en jeu par les afférences vagues, du système efférent non-adrénergique non-cholinergique présent dans les plexus de l'estomac et de l'intestin. En effet, lorsque la stimulation électrique des afférences vagues n'entraîne pas d'inhibition antrale, ces modifications ne sont pas observées. On ne peut pas prouver que l'inhibition antrale résulte de la mobilisation du système VIPergique. Celle-ci pourrait être la conséquence de la stimulation réflexe d'un autre système non-adrénergique non-cholinergique inhibiteur, l'augmentation de VIP traduisant la libération du peptide par des régions autres que l'estomac. Par ailleurs, nous avons observé des pics tardifs de VIP, après la stimulation des afférences, alors que l'inhibition antrale était terminée. La réponse à la distension duodénale est plus satisfaisante, car on ne stimule qu'une catégorie d'afférences bien définie. L'augmentation de la concentration du VIP est strictement contemporaine de la durée de la distension et de celle de l'inhibition antrale. La survenue d'un second pic, tardif, près de 10 mn après la fin de la stimulation, reste pour l'instant sans explication.

Le lapin n'est pas l'animal de choix pour poursuivre une telle étude où il est nécessaire de prélever strictement l'effluent veineux provenant de

l'antré et de mesurer son débit. Le porc est, dans cette perspective, un modèle expérimental mieux adapté. La stimulation électrique des afférences vagales déclenche bien la libération de VIP dans le sang de la veine porte, mais il conviendra à l'avenir de rechercher les afférences, strictement d'origine digestive, qui stimulées de façon physiologique, sont capables à la fois d'induire l'inhibition antrale et l'augmentation de VIP dans le sang provenant de cette région.

DISCUSSION GENERALE

1 - Le nerf vague et la motricité pylorique

La vagotomie dorsale entraîne, uniquement sur le pylore, l'apparition d'une activité de spikes qui se surajoute à celle des salves et qui traduit une contraction tonique du sphincter, puisqu'elle est associée à un défaut de la vidange gastrique. En présence d'adrénobloquants et d'atropine, elle persiste ou, dans quelques cas, disparaît pendant un temps nettement plus court que l'activité de salves (5mn contre 15-40mn). Le tronc vagal dorsal contient donc des fibres qui font vraisemblablement synapse avec des neurones postganglionnaires non-adrénergiques non-cholinergiques qui inhibent normalement la contraction tonique du pylore.

Le pylore est formé de trois couches musculaires, longitudinale, circulaire et oblique, très imbriquées les unes dans les autres. Les électrodes intrapariétales, que nous utilisons, ne nous permettent pas de recueillir l'activité électrique provenant d'une seule de ces couches. La configuration du pylore et la technique d'enregistrement de l'activité EMG rendent impossible la localisation précise de la structure pylorique qui exhibe l'activité de spikes. Comme elle est recueillie dans une zone étroite, à la limite du duodénum, et qu'elle n'apparaît plus à 10 mm en amont du pylore, on peut seulement conclure qu'elle traduit une motricité du sphincter distal.

Le pylore, qui fait suite à l'antrum pylorique, se reconnaît par la plus grande épaisseur de sa paroi et l'étroitesse de sa lumière. Son indépendance fonctionnelle a souvent été contestée en raison notamment de la difficulté à le délimiter sur son versant antral. Les enregistrements de la pression endoluminale montrent cependant l'existence d'une zone de haute pression à la jonction gastroduodénale, chez le Chien et l'Homme (Brink,

Schlegel & Code, 1965 ; Isenberg & Csendes, 1972 ; Fisher & Cohen, 1973). Ils traduisent ainsi la présence d'un tonus de la musculature pylorique qui authentifie le caractère sphinctérien de cette zone. L'ouverture du pylore est associée dans le temps à l'activité péristaltique de l'antrum pour assurer le gradient gastroduodénal de pression le plus favorable à la vidange gastrique. La mise en évidence de ce système vagal inhibant plus ou moins l'ouverture du sphincter conforte l'hypothèse du pylore à géométrie variable (Laplace, 1972).

La persistance sous l'effet de l'atropine et des adrénobloquants de l'activité de spikes suggère que le neuromédiateur inhibant normalement le pylore, n'est ni l'acétylcholine, ni la noradrénaline. La richesse du sphincter en fibres nerveuses immunoréactives au VIP permet d'envisager le VIP comme un candidat possible ; nous n'avons cependant pas testé les effets de ce peptide sur l'activité de spikes, qui par ailleurs, met au silence la motricité antrale.

2 - Innervation non-cholinergique non-adrénergique de l'estomac distal

L'existence d'une innervation vagale non-cholinergique non-adrénergique a été démontrée dans le sphincter oesophagien inférieur, l'estomac proximal, l'intestin et le sphincter anal (Gonella, Niel & Roman, 1977 ; Martinson & Muren, 1963 ; Furness & Costa, 1977 ; Bouvier & Gonella, 1981). Chez le Lapin, nous montrons que la stimulation des afférences vagales produit une inhibition non-adrénergique de la motricité antrale. Nos conditions expérimentales ne nous permettent pas de démontrer s'il s'agit d'une inhibition non-cholinergique, puisque sous atropine, l'activité de salves disparaît. L'activité de rebond observée après l'inhibition de l'activité antrale spontanée, l'échappement de l'activité antrale lorsque la stimulation des afférences se prolonge et sa suppression par les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, suggèrent que des neurones

non-cholinergiques non-adrénergiques intramuraux sont impliqués dans cette inhibition, bien que la nature du transmetteur inhibiteur ne soit pas connue. Selon Burnstock, Cocks, Paddle & Staszewska-Barczak(1975), un fait caractéristique des réponses du *Taenia coli* à la stimulation intramurale des nerfs purinergiques est l'excitation de rebond ou le phénomène d'échappement, qui disparaissent sous indométhacine.

Les fibres efférentes impliquées dans l'inhibition antrale réflexe empruntent deux voies différentes. L'une d'elle est le vague sur toute sa longueur, l'autre issue de la moelle, passe en partie par le ganglion stellaire, avant de rejoindre le vague thoracique. L'existence de fibres nerveuses rejoignant le vague dans le thorax est connue depuis longtemps, puisque Evans et Murray (1954) dénombrent 23 000 fibres dans le vague cervical et 26 000 dans le vague abdominal, sous l'émergence des branches vagales cardiaques et pulmonaires. Ils attribuent cette différence à la présence de fibres adventives quittant la chaîne sympathique à différents niveaux dans le thorax.

Les afférences vagales, mises en jeu globalement par la stimulation électrique ou plus spécifiquement par la distension duodénale, produisent l'inhibition de la motricité antrale. Le rôle dépresseur des afférences vagales sur la motricité gastrique est montré par les expériences de désafférentation : la suppression des afférences vagales entraîne une augmentation du rythme des contractions des préestomacs chez le Mouton et de l'antré chez le Porc (Darcy, Falempin, Laplace & Rousseau, 1979). A côté d'un réflexe vago-vagal cholinergique excitateur, il existe bien un réflexe vago-vagal inhibiteur de la motricité antrale dont la voie efférente est non-adrénergique non-cholinergique. Rien ne permet cependant d'affirmer qu'il n'existe pas en plus un rôle de frein des afférences vagales sur la voie excitatrice cholinergique. Les deux systèmes coexistent dans la régulation de la pression fundique (Andrews, Grundy & Lawes, 1980). L'inhibition de la décharge des fibres vagales efférentes, innervant

normalement l'antré, lors d'une distension duodénale atteste encore l'existence d'un tel réflexe inhibiteur (Miolan & Roman, 1978). La fonction inhibitrice du nerf vague permettrait de moduler en permanence le niveau de la motricité antrale en fonction de l'information sensitive venant de la périphérie.

3 - Les plexus

Le rôle des plexus intramuraux est capital dans l'expression de la motricité antrale. Les plexus s'adaptent rapidement pour suppléer au déficit vagal entraîné par la bivaotomie et assurer en quelques jours une motricité normale en périodes pré- et postdigestives. Ils sont encore responsables de la réponse de l'antré à sa propre distension, lorsque l'estomac est privé de son innervation extrinsèque. La distension de l'antré produit toujours un effet moteur qui persiste pendant toute la durée de l'application du stimulus et qui manque sous atropine. Elle met en jeu un circuit court dont les efférences sont constituées par les neurones cholinergiques excitateurs. On n'observe jamais d'effet inhibiteur : tout se passe comme si les neurones mécanosensibles des plexus ne faisaient pas synapse avec les neurones inhibiteurs non-adrénergique non-cholinergiques.

Les réponses de l'antré à une distension brutale sont exacerbées lorsque l'estomac n'a plus d'innervation extrinsèque (bivaotomie et splanchnectomie). Cette hypermotricité est en fait due à l'hypersensibilité des neurones intrapariétaux dépourvus de leurs entrées d'origine centrale, car elle ne se produit plus, pour une même stimulation, lorsque ceux-ci conservent leur innervation efférente vagale chez les animaux splanchnectomisés et seulement désafférentés. Ces réponses exacerbées n'ont pas de signification physiologique. Lorsqu'on réalise une distension progressive chez les lapins vagotomisés et splanchnectomisés, les réponses

ne diffèrent pas de celles obtenues chez l'animal intact, probablement en raison d'une part, de l'adaptation des plexus dans les jours qui suivent la bivagotomie et d'autre part, de la nature plus physiologique du stimulus.

Le résultat le plus important concerne la réponse exagérée de l'antré obtenue pendant sa distension progressive chez les animaux dont seules les afférences vagales sont préservées (splanchnectomie et désafférentation vagale). Cette réponse peut être due à l'emballement de réflexes locaux excitateurs dont les effets ne sont plus contrôlés par l'étage central. La voie vagale non-adrénergique non-cholinergique, dont nous avons montré l'existence par la stimulation des afférences vagales, aurait pour rôle essentiel d'éviter le débordement des réponses locales. Un tel concept suppose que le même type d'afférences ait deux effets, déclencher une réponse locale motrice par un circuit court entièrement réalisé dans les plexus, limiter son amplitude en mettant en oeuvre un contrôle central dont l'expression est inhibitrice.

RESUME ET CONCLUSION

RESUME

1 - Influence de l'innervation vagale

i) La bivaotomie ne modifie pas le rythme de base des salves recueillies sur l'antré et le pylore du Lapin. Elle diminue la quantité ingérée à chaque repas ; l'augmentation de la fréquence des salves qui résulte de la prise alimentaire est plus faible que celle observée avant la bivaotomie, pour des quantités identiques ingérées au même rythme. La différence peut s'expliquer par le manque d'expression de l'effet stimulant des afférences oro-pharyngées qui s'exerce normalement sur la motricité gastrique pendant le repas. L'augmentation de la fréquence qui subsiste après bivaotomie, pendant et après le repas, traduit la mise en jeu de réflexes courts excitateurs induits par la distension gastrique.

ii) L'apparition de potentiels de pointe sur le pylore après la section du seul vague dorsal, associée au défaut de vidange gastrique observé postmortem, est en faveur de l'existence, dans ce tronc nerveux, de fibres normalement inhibitrices, dont l'effet tonique sur l'ouverture pylorique est supprimé par la section.

iii) La stimulation des afférences vagues produit une inhibition de l'activité EMG de salves, recueillie sur l'antré et le pylore. L'inhibition est obtenue de façon plus constante chez l'animal éveillé que dans les conditions expérimentales aiguës. Elle persiste en présence d'adrénobloquants. Elle disparaît soit après la bivaotomie thoracique, soit après la section de la moelle associée à celle des vagues dans leur trajet cervical. Ces résultats suggèrent l'existence de deux voies, l'une empruntant le vague cervical et l'autre la moelle, avec des fibres présentes in fine dans les vagues thoraciques.

iv) La stimulation des afférences vagales produit également l'augmentation de la concentration du VIP dans le sang de la veine porte.

2 - Influence de l'innervation splanchnique

i) La section des nerfs grands et petits splanchniques dans leur trajet abdominal régularise l'apparition des salves et entraîne une augmentation de leur fréquence moyenne d'environ 25 %. Elle n'a pas d'effet sur l'augmentation de leur fréquence pendant la distension, mais supprime le délai de leur réapparition qui suit l'arrêt de la distension, chez l'animal intact.

ii) La stimulation des efférences splanchniques, dans les conditions expérimentales aiguës, provoque le plus souvent une inhibition du rythme, abolie surtout par les bêta bloquants. Lorsque la stimulation des afférences splanchniques induit une inhibition, celle-ci est supprimée par les alpha bloquants.

3 - Rôle de l'innervation intrinsèque

i) Le rythme de base et la réponse motrice de l'antré à sa propre distension disparaissent sous l'effet de l'atropine et de l'hexaméthonium, ce qui permet d'écarter l'hypothèse qu'ils ont une origine purement myogène.

ii) La persistance de l'augmentation de la fréquence des salves en réponse à la distension après la section des nerfs vagues et splanchniques suggère que la distension stimule les neurones intrinsèques moteurs des plexus intrapariétaux.

iii) La fréquence des salves pendant une distension progressive est fortement augmentée, uniquement chez les animaux splanchnectomisés dont les afférences vagales ont été supprimées ; tout se passe comme si celles-ci avaient pour rôle de stimuler un système vagal efférent capable d'empêcher l'emballement de réflexes locaux.

CONCLUSION

Le fonctionnement de l'estomac est sous la dépendance du système nerveux et du système endocrine. Nous avons essayé de déterminer la part du système nerveux extrinsèque, sympathique et parasympathique, et du système intrinsèque dans la régulation de la motricité de l'estomac distal. Il est apparu qu'il était difficile d'étudier le rôle de l'un de ces systèmes sans perturber le fonctionnement des autres. Au rôle capital des neurones intramuraux, capables d'assurer une motricité gastrique normale en l'absence d'innervation extrinsèque, s'ajoute la régulation par les réflexes longs. Le système sympathique a une influence essentiellement inhibitrice. Nous montrons que le vague, dont on connaît les effets moteurs classiques, peut aussi exercer une action inhibitrice sur l'antra lorsque ses afférences sont stimulées globalement ou plus spécifiquement par la distension duodénale. Cette inhibition est non-adrénergique et probablement non-cholinergique. La stimulation des afférences vagales est associée à une augmentation de la concentration de VIP dans la veine porte, mais nous n'avons pas pu démontrer que l'inhibition antrale est due à une libération de VIP. Une étude de la libération de VIP sur un autre modèle que le Lapin apporterait peut-être des informations complémentaires sur l'action réelle de ce polypeptide. De plus, une étude in vitro de la paroi antrale et pylorique serait nécessaire pour préciser le rôle du système nerveux intrinsèque. Enfin, la mesure du débit pylorique permettrait de mieux appréhender la vidange gastrique et le fonctionnement du pylore.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

ABRAHAMSSON, H. (1974). Reflex adrenergic inhibition of gastric motility elicited from the gastrum antrum. *Acta physiologica scandinavica*, 90, 14-24.

ABRAHAMSSON, H., GLISE, H. and GLISE, K. (1979). Reflex suppression of gastric motility during laparotomy and gastroduodenal nociceptive stimulation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 14, 101-106.

ABRAHAMSSON, H. and JANSSON, G. (1969). Elicitation of reflex vagal relaxation of the stomach from pharynx and esophagus in the cat. *Acta physiologica scandinavica*, 77, 172-178.

ABRAHAMSSON, H. and JANSSON, G. (1973). Vago-vagal gastro-gastric relaxation in the cat. *Acta physiologica scandinavica*, 88, 289-295.

ABRAHAMSSON, H., JANSSON, G. and MARTINSON, J. (1973). Vagal relaxation of the stomach induced by apomorphine in the cat. *Acta physiologica scandinavica*, 88, 296-302.

ANDREWS, P.L.R., GRUNDY, D. and LAWES, I.N.C. (1980). The role of the vagus and splanchnic nerves in the regulation of intragastric pressure in the ferret. *Journal of Physiology*, 307, 401-411

ANDREWS, P.L.R., GRUNDY, D. and SCRATCHERD, T. (1980a). Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret. *Journal of Physiology*, 298, 513-524.

ANDREWS, P.L.R., GRUNDY, D. and SCRATCHERD, T. (1980b). Reflex excitation of antral motility induced by gastric distension in the ferret. *Journal of Physiology*, 298, 79-84.

ANDREWS, P.L.R. and LAWES, I.N.C. (1984). Interactions between splanchnic and vagus nerves in the control mean intragastric pressure in the ferret. *Journal of Physiology*, 351, 473-490.

ANDREWS, P.L.R. and LAWES, I.N.C. (1985). Gastric tone modifies the responses to extrinsic neural stimuli in the anaesthetized ferret. *Journal of Physiology*, 366, 1-6.

ANDREWS, P.L.R. and SCRATCHERD, T. (1980). The gastric motility patterns induced by direct and reflex excitation of the vagus nerves in the anaesthetized ferret. *Journal of Physiology*, 302, 363-378.

B

BABKIN, B.P. and KITE, W.C. (1950). Control and reflex regulation of motility of pyloric antrum. *Journal of Neurophysiology*, 13, 321-394.

BITAR, K., MEI, N. and MICHELUCCI, M.H. (1975). Vagal mechanoreceptors of the lower oesophageal sphincter and of the pyloric sphincter in the cat. *Journal of Physiology*, 245, 103-104P.

BLOOM, S.R. and EDWARDS, A.V. (1980). Effects of autonomic stimulation on the release of vasoactive intestinal peptide from the gastrointestinal tract in the calf. *Journal of Physiology*, 299, 437-452.

BLOOM, S.R., EDWARDS, A.V. and HARDY, R.N. (1978). The role of the autonomic nervous system in the control of pancreatic endocrine responses to milk ingestion in the calf. *Journal of Physiology*, 280, 37-53.

BODEN, G., ESSA, N.O. and OWEN, O.E. (1975). Effect of intraduodenal acids, fatty acids and sugars on secretin concentrations. *Gastroenterology*, 68, 722-727.

BOUVIER, M. and GONELLA, J. (1981). Nervous control of the internal anal sphincter of the cat. *Journal of Physiology*, 310, 457-469.

BRINK, B.M., SCHLEGEL, J.P. and CODE, C.F. (1965). The pressure profile of the gastroduodenal junction zone in dogs. *Gut*, 6, 163-171.

BUENO, L., FIORAMONTI, J. and RUCKEBUSCH, Y. (1978). Postoperative intestinal motility in dogs and sheep. *American Journal of Digestive Diseases*, 23, 682-689.

BURNSTOCK, G. (1979). Autonomic innervation and transmission. *British Medical Bulletin*, 35, 256-262.

BURNSTOCK, G., COCKS, T., PADDLE, B. and STASZEWSKA-BARCZAK, J. (1975). Evidence that prostaglandin is responsible for the "rebound contraction" following stimulation of non-adrenergic non-cholinergic ("purinergic") inhibitory nerves. *European Journal of Pharmacology*, 31, 360-362.

C

CAMPBELL, G. (1966). The inhibitory nerve fibres in the vagal supply to the guinea-pig stomach. *Journal of Physiology*, 185, 600-612.

CANNON, W.B. (1902). The movements of the intestines studied by means of the Rontgen rays. *American Journal of Physiology*, 6, 251-77.

CARLSON, A.J. (1916). The control of hunger in health and disease. (Chicago : The University of Chicago Press).

CHAYVIALLE, J.A., MIYATA, M., RAYFORD, P.L. and THOMPSON, J.C. (1978). Effect of fundic distension on vasoactive intestinal peptide in dogs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (suppl. 49), 13, 38.

CHEY, W.Y., HITANANT, S., HENDRICKS, J. and LORBER, S.H. (1970). Effect of secretin and cholecystokinin on gastric emptying and gastric secretion in man. *Gastroenterology*, 58, 820-827.

CHISHOLM, D.J., YOUNG, J.D. and LAZARUS, L. (1969). The gastrointestinal stimulus to insulin release. I. Secretin. *Journal of Clinical Investigation*, 48, 1453-1460.

CLARKE, G.D. and DAVISON, J.S. (1978). Mucosal receptors in the gastric antrum and small intestine of the rat with afferent fibres in the cervical vagus. *Journal of Physiology*, 284, 55-67.

COCKS, T. and BURNSTOCK, G. (1975). Effects of neuronal polypeptides on intestinal smooth muscle ; a comparison with non-adrenergic, non-cholinergic nerve stimulation and ATP. *European Journal of Pharmacology*, 54, 251-259.

CODE, C.F. and CARLSON, H.C. (1968). Motor activity of the stomach. In *Handbook of Physiology, Section 6, Alimentary Canal, vol. IV, Motility*, Ed. C.F. Code, Washington, DC : American Physiological Society, chap. 93, 1903-1916.

CODE, C.F. and MARLETT, J.A. (1975). The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *Journal of Physiology*, 246, 289-309.

COOKE, A.R. (1975). Control of gastric emptying and motility. *Gastroenterology*, 68, 804-816.

COOKE, A.R., CHVASTA, T.E. and WEISBRODT, N.W. (1972). Effect of pentagastrin on emptying and electrical and motor activity of the dog stomach. *American Journal of Physiology*, 223, 934-938.

COOKE, A.R. and GROSSMAN, M.I. (1968). Comparison of stimulants of antral release of gastrin. *American Journal of Physiology*, 215, 314-317.

COSTA, M., FURNESS, J.B., BUFFA, R. and SAID, S.I. (1980). Distribution of enteric nerve cell bodies and axons showing immunoreactivity for vasoactive intestinal polypeptide in the guinea-pig intestine. *Neuroscience*, 5, 587-596.

D

DANIEL, E.E., COSTA, M., FURNESS, J.B. and KEAST, J.R. (1985). Peptide neurons in the canine small intestine. *Journal of Comparative Neurology*, 237, 227-238.

DANIEL, E.E. and IRWIN, J. (1968). Electrical activity of gastric musculature. In *Handbook of Physiology, Section 6, Alimentary Canal, vol. IV, Motility*, Ed. C.F. Code, Washington, DC : American Physiological Society, chap. 96, 1969-1984.

DANIEL, E.E. and IRWIN, J. (1971). Electrical activity of the stomach and upper intestine. *American Journal of Digestive Diseases*, 16, 602-610.

DARCY, B., FALEMPIN, M., LAPLACE, J.P. and ROUSSEAU, J.P. (1979). Importance de la voie vagale sensitive : recherche d'une technique de déafférentation sélective chez le porc et le mouton. *Annales de Biologie animale, Biochimie et Biophysique*, 19(3B), 881-888.

DAVISON, J.S. and GRUNDY, D. (1978). Modulation of single vagal efferent fibre discharge by gastrointestinal afferents in the rat. *Journal of Physiology*, 284, 69-82.

DEBAS, H.T., FAROOQ, O. and GROSSMAN, M.I. (1975). Inhibition of gastric emptying is a physiological action of cholecystokinin. *Gastroenterology*, 68, 1211-1217.

DELOOF, S., BENNIS, M. and ROUSSEAU, J.P. (1987). Inhibition of antral and pyloric electrical activity by vagal afferent stimulation in the rabbit. *Journal of the Autonomic Nervous System*, (sous presse).

DELOOF, S. and ROUSSEAU, J.P. (1980). Influence du nerf vague sur l'activité électromyographique de la région antropylorique chez le Lapin. *Reproduction Nutrition et Développement*, 20(4B), 1149-1154.

DELOOF, S. and ROUSSEAU, J.P. (1985a). Specific effects of thoracic vagotomy on the electrical activity of the gastric antrum and pylorus in rabbits. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 70, 491-501.

DELOOF, S. and ROUSSEAU, J.P. (1985b). Neural control of electrical gastric activity in response to inflation of the antrum in the rabbit. *Journal of Physiology*, 367, 13-25.

DINOSO, V., CHEY, W.Y., HENDRICKS, J. and LORBER, S.H. (1969). Intestinal mucosal hormones and motor function of stomach in man. *Journal of Applied Physiology*, 26, 326-329.

DUNCAN, D.L. (1953). The effects of vagotomy and splanchnicotomy on gastric motility in the sheep. *Journal of Physiology*, 119, 157-169.

E

EDIN, R. (1980). The vagal control of the pyloric motor function : a physiological and immunohistochemical study in cat and man. *Acta physiologica scandinavica*, (suppl. 485), 1-30.

EDIN, R., LUNDBERG, L., TERENIUS, L., DAHLSTROM, A., HOKFELT, T., KEWENTER, J. and AHLMAN, H. (1980). Evidence for vagal enkephalinergic neural control of the feline pylorus and stomach. *Gastroenterology*, 78, 492-497.

EDIN, R. (1980). The vagal control of the pyloric motor function : a physiological and immunohistochemical study in cat and man. *Acta physiologica scandinavica*, (suppl. 485), 1-30.

EDWARDS, D.A.W. and ROWLANDS, E.N. (1968). Physiology of the gastroduodenal junction. In *Handbook Physiology, Section 6, Alimentary Canal, vol. IV, Motility*, Ed. C.F. Code, Washington D.C., American Physiological Society, chap. 97, 1985-2000.

EHRLEIN, H.J. (1975). Gastric motility and emptying in rabbits. *Proceedings of the Fifth International Symposium on Gastrointestinal Motility*, Louvain, Belgique, 284-288.

EHRLEIN, H.J., KEINKE, O. and SCHEMANN, M. (1984). Studies on the process of gastric emptying. In *Gastrointestinal Motility : Proceedings of the 9th International Symposium on Gastrointestinal Motility*, Ed. C. Roman, MTP Press, Landcaster, 111-118.

EL OUAZZANI, T. and MEI, N. (1979). Mise en évidence électrophysiologique des thermorécepteurs vagues dans la région gastro-intestinale. Leur rôle dans la régulation de la motricité digestive. *Experimental Brain Research*, 34, 419-434.

EVANS, D.H.L. and MURRAY, J.G. (1954). Histological and functional studies on the fibre composition of the vagus nerve of the rabbit. *Journal of Anatomy*, 88, 320-337.

F

FAHRENKRUG, J. and SCHAFFALITZKY de MUCKADELL, O.B. (1977). Radio immunoassay of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in plasma. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 89, 1379-1388.

FALEMPIN, M., MADHLOUM, A. and ROUSSEAU, J.P. (1983). Effects of vagal deafferentation on oesophageal motility in conscious sheep. *Journal of Physiology*, 345, 128P.

FISHER, R. and COHEN, S. (1973). Physiological characteristics of the human pyloric sphincter. *Gastroenterology*, 64, 67-75.

FISHER, R.S., PHAOSAWASDI, K., BODEN, G. and KOLTS, B. (1978). Hormonal effects on the pyloric sphincter in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (suppl. 49), 13, 62.

FURNESS, J.B. and COSTA, M. (1977). The participation of enteric inhibitory nerves in accommodation of the intestine to distension. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, 4, 37-41.

G

GABELLA, G. (1981). Structure of muscle and nerves in the gastrointestinal tract. In, *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Ed. L.R. Johnson, New-York, Raven Press, vol. 1, 197-241.

GERNER, T. and HAFNER, J.F.W. (1977). The influence of graded distension and carbachol on the motor response to cholecystokinin in the isolated guinea-pig antrum and fundus. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 12, 745-749.

GILLEPSIE, J.S. and KHOYI, M.A. (1977). The site and receptors responsible for the inhibition by sympathetic nerves of intestinal smooth muscle and its parasympathetic motor nerves. *Journal of Physiology*, 267, 767-789.

GONELLA, J. (1978). La motricité digestive et sa régulation nerveuse. *Journal de Physiologie*, 74, 131-140.

GONELLA, J., NIEL, J.P. and ROMAN, C. (1977). Vagal control of lower oesophageal sphincter motility in the cat. *Journal of Physiology*, 273, 647-664.

GREGORY, P.C. (1982). Forestomach motility in the chronically vagotomized sheep. *Journal of Physiology*, 328, 431-447.

GREGORY, R.A. and TRACY, H.J. (1964). The constitution and properties of two gastrins extracted from antral mucosa. *Gut*, 5, 103-114.

GRIVEL, M.L. and RUCKEBUSCH, Y. (1972). The propagation of segmental contractions along the small intestine. *Journal of Physiology*, 227, 611-625.

H

HARPER, A.A., KIDD, C. and SCRATCHERD, T. (1959). Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastro-intestinal motility. *Journal of Physiology*, 148, 417-436.

HUNT, J.N. and KNOX, M.T. (1968). Regulation of gastric emptying. In *Handbook of Physiology, Section 6, Alimentary Canal, Vol. IV, Motility*, Ed. C.F. Code, Washington, DC : American Physiological Society, chap. 94, 1917-1935.

HUNT, J.N. and MacDONALD, I. (1954). The influence of gastric volume on gastric emptying. *Journal of Physiology*, 126, 459-474.

I

IGGO, A. (1955). Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. *Journal of Physiology*, 128, 593-607.

IGGO, A. (1957a). Gastro-intestinal tension receptors with unmyelinated afferent fibres in the vagus of the cat. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 42, 130-143.

IGGO, A. (1957b). Gastric mucosal chemoreceptors with vagal afferent fibres in the cat. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 42, 398-409.

ISENBERG, J.I. and CSENDES, A. (1972). Effects of octapeptide of cholecystikinin on canine pylorus pressure. *American Journal of Physiology*, 222, 428-431.

J

JAHNBERG, T. (1977). Gastric adaptative relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (suppl. 46), 12, 5-32.

JAHNBERG, T., ABRAHAMSSON, H., JANSSON, G. and MARTINSON, J. (1977). Gastric relaxatory response to feeding before and after vagotomy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 12, 225-228.

JANSSON, G. (1969). Vago-vagal relaxation of the stomach in the cat. *Acta physiologica scandinavica*, 75, 245-252.

JANSSON, G. and MARTINSON, J. (1965). Some quantitative considerations on vagally induced relaxation of the gastric smooth muscle in the cat. *Acta physiologica scandinavica*, 63, 351-357.

JANSSON, G. and MARTINSON, J. (1966). Studies on the ganglionic site of action of the sympathetic outflow to the stomach. *Acta physiologica scandinavica*, 68, 184-192.

JEANNINGROS, R. and MEI, N. (1980). Données préliminaires sur la réponse des chémorécepteurs intestinaux aux acides aminés. *Reproduction Nutrition et Développement*, 20, 1615-1619.

K

- KELLY, K.A. (1970). Effect of gastrin on gastric myoelectric activity. *American Journal of Digestive Diseases*, 15, 399-405.
- KELLY, K.A. and CODE, C.F. (1969). Effect of transthoracic vagotomy on canine gastric electrical activity. *Gastroenterology*, 57, 51-58.
- KELLY, K.A., CODE, C.F. and ELVEBACK, L.R. (1969). Patterns of canine gastric electrical activity. *American Journal of Physiology*, 217, 461-470.
- KELLY, K.A., WOODWARD, E.R. and CODE, C.F. (1969). Effect of secretin and cholecystokinin on canine gastric electrical activity. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 130, 1060-1063.
- KLUVER, H. and BARRERA, A.E. (1953). Method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 12, 400-404.
- KONTUREK, S.J., RADECKI, T. and BIERNAT, J. (1972). Effect of vagotomy on pancreatic secretion evoked by endogenous and exogenous cholecystokinin and caerulein. *Gastroenterology*, 63, 273-278.
- KOSTERLITZ, H.W. (1968). Intrinsic and extrinsic nervous control of motility of the stomach and the intestines. In *Handbook of Physiology, Section 6, Alimentary Canal, vol. IV, Motility*, Ed. C.F. Code, Washington, D.C. : American Physiological Society, chap 104, 2147-2179.
- KOSTERLITZ, H.W., LYDON, R.J. and WATT, A.J. (1970). The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory alpha- and beta-adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *British Journal of Pharmacology*, 39, 398-413.

L

- LAPLACE, J.P. (1968). Sur les phénomènes mécaniques et électriques du tractus digestif chez le Mouton. *Thèse de 3ème cycle*, Lyon.
- LAPLACE, J.P. (1972). Motricité gastro-intestinale chez le Porc : étude descriptive par électromyographie et corrélations nutritionnelles. *Recherche Médicale Vétérinaire*, 148, 37-61.
- LAPLACE, J.P. and ROMAN, C. (1979). Activités de la musculature gastro-intestinale et mouvements des contenus digestifs. *Annales de Biologie animale Biochimie et Biophysique*, 19(3B), 849-879.
- LEEK, B.F. (1972). Abdominal visceral receptors. In *Handbook of sensory physiology, vol. III/I. Enteroreceptors*. Ed. E. Neil, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New-York, 113-160.
- LEEK, B.F. (1977). Abdominal and pelvic visceral receptors. *British Medical Bulletin*, 33, 163-168.
- LERMAN, S.H., MASON, G.R., BATHON, E.M. and ORMSBEE, H.S. (1981). Pyloric motor response to sympathetic nerve stimulation in dogs. *Surgery*, 89(4), 460-465.

M

MADHLOUM, A. (1982). Effets de la suppression des afférences vagales sur la motricité digestive chez le Mouton. *Thèse de 3ème cycle, Lille*.

MARTINSON, J. (1965). Vagal relaxation of the stomach. Experimental re-investigation of the concept of the transmission mechanism. *Acta physiologica scandinavica*, 64, 453-462.

MARTINSON, J. and MUREN, A. (1963). Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat. *Acta physiologica scandinavica*, 57, 309-316.

Mc SWINEY, B.A. (1931). Innervation of the stomach. *Physiological Reviews*, vol. XI, 478-514.

MEI, N. (1970). Mecanorecepteurs digestifs chez le Chat. *Experimental Brain Research*, 11, 502-514.

MEI, N. (1981). La sensibilité viscérale. *Journal de Physiologie*, 77, 597-612.

MEI, N. and DUSSARDIER, M. (1966). Etude des lésions pulmonaires produites par la section des fibres sensibles vagales. *Journal de Physiologie*, 58, 427-431.

MEI, N. and GARNIER, L. (1986). Osmosensitive vagal receptors in the small intestine of the cat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 16, 159-170.

MEYER, J.H. (1987). Motility of the stomach and gastroduodenal junction. *Physiology of the gastrointestinal tract* 2nd Edition, vol. 1, Ed. L.R. Johnson, Raven Press (New York), 613-630.

MEYER, J.H., SPINGOLA, L.F. and JONES, R.S. (1973). Canine pancreatic response to intestinally perfused L-amino acids and peptides. *Clinical Research*, 21, 207-212.

MEYER, J.H., WAY, L.W. and GROSSMAN, M.I. (1970). Pancreatic bicarbonate response to various acids in duodenum of the dog. *American Journal of Physiology*, 219, 964-970.

MIOLAN, J.P. and ROMAN, C. (1974). Décharge unitaire des fibres vagales efférentes lors de la relaxation réceptive de l'estomac du chien. *Journal de Physiologie*, 68, 693-704.

MIOLAN, J.P. and ROMAN, C. (1978a). Activité des fibres vagales efférentes destinées à la musculature du cardia du chien. *Journal de Physiologie*, 74, 709-723.

MIOLAN, J.P. and ROMAN, C. (1978b). Discharge of efferent vagal fibers supplying gastric antrum : indirect study by nerve suture technique. *American Journal of Physiology*, 235(4), E366-E373.

MIR, S.S., MASON, G.R. and ORMSBEE, H.S. (1977). An inhibitory innervation at the gastroduodenal junction in anesthetized dogs. *Gastroenterology*, 73, 432-434.

MIR, S.S., TELFORD, G.L., MASON, G.R. and ORMSBEE, H.S. (1979). Noncholinergic nonadrenergic inhibitory innervation of the canine pylorus. *Gastroenterology*, 76, 1443-1448.

MONGES, H. and SALDUCCI, J. (1972). Variations of the gastric electrical activity in Man produced by administration of pentagastrin and by introduction of water or liquid nutritive substance into the stomach. *American Journal of Digestive Diseases*, 17, 333-338.

MORGAN, K.G., SCHMALZ, P.F. and SZURSZEWSKI, J.H. (1978). The inhibitory effects of vasoactive intestinal polypeptide on the mechanical and electrical activity of canine antral smooth muscle. *Journal of Physiology*, 282, 437-450.

N

NAKAZATO, Y., SAITO, K. and OHGA, A. (1970). Gastric motor and inhibitor response to stimulation of the sympathetic nerve in the dog. *Japanese Journal of Pharmacology*, 20, 131-141.

NORBERG, K.A. (1967). Transmitter histochemistry of the sympathetic adrenergic nervous system. *Brain Research*, 5, 125-170.

O

OBERHELMAN Jr, H.A., WOODWARD, E.R., SUBIRAN, J.M.A. and DRAGSTEDT, L.R. (1952). Physiology of the gastric antrum. *American Journal of Physiology*, 169, 738-748.

OKIKE, N. and KELLY, K.A. (1977). Vagotomy impairs pentagastrin-induced relaxation of canine gastric fundus. *American Journal of Physiology*, 232, E504-E509.

P

PAINTAL, A.S. (1973). Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiological Reviews*, 53(1), 159-227.

PAPASOVA, M., ATANASOVA, E. and BOEV, K. (1976). Disturbances in the electrical and contractile gastric activities after bilateral transthoracic vagotomy. *Acta physiologica et pharmacologica bulgarica*, 2, 15-22.

PATON, W.D.N. and VANE, J.R. (1963). An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *Journal of Physiology*, 165, 10-46.

PORTER, E.L. and ALLAMON, E.L. (1936). Barbiturate-strychnine antagonism in the spinal cat. A quantitative study. *Pharmacology Experimental Therapeutic*, 58(2), 178-191.

POWLEY, T.L., PRECHTL, J.C., FOX, E.A. and BERTHOUD, H.R. (1983). Anatomical considerations for surgery of the rat abdominal vagus : distribution paraganglia and regeneration. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 9, 79-87.

PROVE, J. and EHRLEIN, H.J. (1982). Motor function of gastric antrum and pylorus for evacuation of low and high viscosity meals in dogs. *Gut*, 23, 150-156.

R

RAYNER, V. (1977). Stomach motility in the pig before and after vagotomy. *Journal of Physiology*, 273, 73-74P.

RECH, R.H. (1966). The fiber component of the midcervical vagus nerve implicated in vagotomy induced lung edema. *Experimental Neurology*, 14, 475-483.

REINECKE, M., SCHLUTER, P., YANAIHARA, N. and FORSSMAN, W.G. (1981). VIP immunoreactivity in enteric nerves and endocrine cells of the vertebrate gut. *Peptides*, 2, 149-156.

ROCHE, M. and SANTINI, R. (1970). Etude électrophysiologique de la motricité gastrique. I - Electrogastromyographie comparée. *Comptes Rendus des séances de la Société de Biologie*, 164, 1528-1534.

ROMAN, C. and GONELLA, J. (1981). Extrinsic control of digestive tract motility. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, vol. 1, Ed. L.R. Johnson, Raven Press, New York, 289-333.

RUCKEBUSCH, Y. and BUENO, L. (1976). The effect of feeding on the motility of the stomach and small intestine in the pig. *British Journal of Nutrition*, 35, 397-405.

RUCKEBUSCH, Y., GRIVEL, M.L. and FARGEAS, M.J. (1971). Electrical activity of the intestine and feeding associated with a visual conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 6, 359-365.

S

SCHAFFALITZKY de MUCKADELL, O.B., FAHRENKRUG, J. and HOLST, J.J. (1977). Release of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) by electric stimulation of the vagal nerves. *Gastroenterology*, 72, 373-375.

SCHAFFALITZKY de MUCKADELL, O.B., FAHRENKRUG, J., HOLST, J.J. and LAURITSEN, K.B. (1977). Release of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) by intraduodenal stimuli. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 12, 793-799.

SCHULZE-DELRIEU, K., WRIGHT, B., LU, C. and SHIRAZI, S.S. (1984). Effect of nervous stimulation on pyloric resistance and configuration. *Proceedings of the 9th International Symposium on Gastrointestinal Motility*, Ed. Cl. Roman, Aix en Provence, France, MTP Press, 121-127.

SEMBA, T. and HIRAOKA, T. (1957). Motor response of the stomach and small intestine caused by stimulation of the peripheral end of the splanchnic nerve, thoracic sympathetic trunk and spinal roots. *Japanese Journal of Physiology*, 7, 64-71.

SOLCIA, E., CAPELLA, C., BUFFA, R., FRIGERIO, B., USELLINI, L. and FIOCCA, R. (1980). Morphological and functional classification of endocrine cells and related growths in the gastrointestinal tract. In *Gastrointestinal Hormones*, Ed. G.B. Jerzy Glass, Raven Press, N.Y., 1-17.

STRUNZ, U.T. and GROSSMAN, M.I. (1978). Effect of intragastric pressure on gastric emptying and secretion. *American Journal of Physiology*, 4, E552-E555.

SUGAWARA, J., ISAZA, J., CURT, J. and WOODWARD, E.R. (1969). Effect of secretin and cholecystokinin on gastric motility. *American Journal of Physiology*, 217, 1633-1638.

SZURSZEWSKI, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *American Journal of Physiology*, 217, 1757-1763.

SZURSZEWSKI, J.H. (1981). Electrical basis for gastrointestinal motility. In *Physiology of the Gastrointestinal tract*, vol. 2, Ed. L.R. Johnson, Raven Press, New-York, chap. 58, 1435-1466.

T

TELFORD, G.L., MIR, S.S., MASSON, G.R. and ORMSBEE, H.S. (1979). Neural control of the canine pylorus. *American Journal of Surgery*, 137, 92-98.

THOMAS, J.E. and CRIDER, J.O. (1939). Inhibition of gastric motility associated with the presence of products of protein hydrolysis in the upper small intestine. *American Journal of Physiology*, 128, 28-38.

TORGENSEN, J. (1942). The muscular build and movements of the stomach and duodenal bulb. *Acta radiologica*, (suppl. 45), 1-191.

U

UDDMAN, R., ALUMETS, J., EDVINSSON, L., HARANSON, R. and SUNDLER, F. (1978). Peptidergic (VIP) innervation of the esophagus. *Gastroenterology*, 75, 5-8.

V

VAGNE, M. and GROSSMAN, M.I. (1970). Gastric and pancreatic secretion in response to gastric distension in dogs. *Gastroenterology*, 57, 300-310.

VALENZUELA, J.E. (1976). Effect of intestinal hormones and peptides on intragastric pressure in dogs. *Gastroenterology*, 71, 766-769.

VAN BRUCHEM, J. (1977). Abomasal secretion and motility in sheep. Effect of diet and digesta components. *Thesis, Agricultural University, Wageningen*.

VIZI, S.E., BERTACCINI, G., IMPICCIATORE, M. and KNOLL, J. (1973). Evidence that acetylcholine released by gastrin and related polypeptides contributes to their effect on gastrointestinal motility. *Gastroenterology*, 64, 268-277.

W

WALSH, J.H. (1987). Gastrointestinal hormones. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2nd Edition, vol. 1, Ed. L.R. Johnson, Raven Press (New York), 67-110.

WILBUR, B.G. and KELLY, K.A. (1974). Gastrin pentapeptide decreases canine gastric transmural pressure. *Gastroenterology*, 67, 1139-1142.

WOOD, J.D. (1975). Neurophysiology of Auerbach's plexus and control of intestinal motility. *Physiological Reviews*, 55, 1307-1324.

Y

YAMAGISHI, T. and DEBAS, H.T. (1978). Cholecystokinin inhibits gastric emptying by acting on both proximal stomach and pylorus. *American Journal of Physiology*, 234, E375-E378.

YOKAYAMA, S. and OZAKI, T. (1980). Effects of gut distension on Auerbach's plexus and intestinal muscle. *Japanese Journal of Physiology*, 30, 143-160.

