

Israelitisches Krankenhaus in Hamburg

Medizinische Klinik

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Layer

Einfluss der Entzündungsaktivität auf Magenentleerungsstörungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ulrich Binnewies
aus Goslar

Hamburg 2014

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.02.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. med. J. Keller

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med. D. Benten

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Grundlagen zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	1
1.2. Motilitätsstörungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	2
1.3. Grundlagen der gastrointestinalen Motilität	3
1.4. Physiologie & Pathophysiologie der Magenentleerung	4
1.4.1. Cholezystokinin	6
1.4.2. Glucagon-like peptide 1	7
1.4.3. Peptid YY	8
1.4.4. Einfluss des Blutglucosespiegels auf die Magenentleerung	8
1.4.5. Magenentleerungsstörungen bei autonomer/enterischer Neuropathie	9
1.5. Messung der Magenentleerung mittels Atemtest	10
1.6. Zielsetzung der Arbeit	10

2. Methodik

2.1. Probandenkollektive	12
2.1.1. Kontrollgruppe	12
2.1.2. Patienten	12
2.1.2.1. Morbus Crohn-Patienten	12
2.1.2.2. Colitis ulcerosa-Patienten	13
2.2. Studienprotokoll und Testablauf	13
2.3. Screening auf Vorliegen einer autonomen Neuropathie	15
2.4. Atemtest	17
2.4.1. Testmahlzeit	17
2.4.2. Berechnung der Magenentleerung	18

2.5. Hormonbestimmung und Blutglucosespiegel	19
2.5.1. CCK-, PYY- und GLP-1-Bestimmung	19
2.6. statistische Analyse	20
3. Ergebnisse	
3.1. Zusammensetzung der Gruppen	21
3.2. Magenentleerungshalbwertzeit	22
3.3. Hormondaten	25
3.3.1. Cholezystokinin	25
3.3.2. Glucagon-like peptide 1	27
3.3.3. Peptid YY	29
3.4. Verlauf der venösen Blutglucosekonzentration	30
4. Diskussion	33
4.1. Morbus Crohn	33
4.2. Colitis ulcerosa	38
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturverzeichnis	41
7. Abbildungsverzeichnis	53
8. Danksagung	55
9. Lebenslauf	56
10. Eidesstattliche Versicherung	57

Abkürzungsverzeichnis

CAI	Clinical activity index
CCK	Cholezystokinin
CDAI	Crohn's disease activity index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DOB	delta over baseline
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ENS	enterisches Nervensystem
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
GGT	Gammaglutamyltransferase
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
NDIRS	nichtdispersive Infrarotspektroskopie
p.p.	postprandial
PYY	Peptid YY
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
$t_{1/2}$	Magenentleerungshalbwertszeit
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Grundlagen zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Unter dem Oberbegriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden in der Regel der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa und die Colitis indeterminata zusammengefasst.

Der Morbus Crohn kommt in Deutschland mit einer Inzidenz von 5,2/100.000 Einwohner vor (Timmer et al. 1999b), die Colitis ulcerosa etwas seltener mit einer Inzidenz von 3,0-3,9/100.000 Einwohner (Ott et al. 2008, Timmer et al. 1999a). Die höchste Inzidenz zeigen bei Erkrankungen im frühen Erwachsenenalter, beim Morbus Crohn im Alter zwischen 15. und 35. Lebensjahr (Shivananda et al. 1996), bei der Colitis ulcerosa zwischen dem 16. und 25 Lebensjahr (Ott et al. 2008).

Die Ätiologie beider Erkrankungen ist seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungen. Beim Morbus Crohn kommt es zu einer chronisch-granulomatösen, transmuralen Entzündung der Darmwand. Entzündliche Läsionen können sich diskontinuierlich im gesamten Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) zeigen. Bei der Colitis ulcerosa hingegen breitet sich die Entzündung vom Rektum kontinuierlich nach oralwärts aus und ist, mit Ausnahme der sog. „Backwash-Ileitis“, auf das Colon begrenzt. Im Unterschied zum Morbus Crohn beschränkt sich die Entzündung der Darmwand auf die Mukosa und die Submukosa.

Die Patienten zeigen insgesamt sehr heterogene Krankheitsverläufe, berichten im akuten Schub jedoch sehr häufig von Durchfällen, diese zum Teil blutig (häufiger bei Colitis ulcerosa), Tenesmen sowie ungewolltem Gewichtsverlust. Beide Erkrankungen verlaufen in der Regel schubförmig, d.h. Phasen der akuten Entzündung wechseln sich mit zum Teil jahrelangen Phasen der Remission ab. Selten kommt es zu einem kontinuierlichen Verlauf ohne Remission.

Entsprechend vielgestaltig sind die therapeutischen Konzepte. Im akuten Schub steht sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa die medikamentö-

se Therapie Im Vordergrund. Hier erfolgt, je nach Schwere des akuten Schubes, eine differenzierte Therapie zur Remissionseinleitung. Bei leichter Erkrankungsaktivität stehen 5-Aminosalicylsäure-Präparate zur Verfügung. Diese Therapie kann bei Bedarf über Glukokortikoide bis hin zu Tumornekrosefaktor- α -Antagonisten (TNF- α), zum Beispiel dem monoklonalen Antikörper Infliximab, eskaliert werden. Zur Remissionserhaltung kommen, je nach Schubfrequenz, -stärke und Verträglichkeit der zur Verfügung stehenden Arzneimittel, verschiedenste immunmodulierende oder immunsupprimierende Medikamente zum Einsatz. Beispielhaft seien hier 5-Aminosalicylsäure-Präparate, Azathioprin oder TNF- α -Antagonisten genannt.

Die primäre Therapie des Morbus Crohn ist eine medikamentöse Behandlung. Chirurgische Verfahren sollten nur zurückhaltend zum Einsatz kommen, insbesondere ausgedehnte Resektion sind als eher nachteilig zu beurteilen (Lewis und Maron 2010, Heuman et al. 1983). Trotz allem lässt sich eine Operation im oft jahrzehntelangen Krankheitsverlauf nicht verhindern, so müssen zum Beispiel 50 – 80% aller Patienten mit vorwiegend ileozökalem Befall im Laufe von 10 Jahren operiert werden (Solberg et al. 2007). Bei der Colitis ulcerosa haben chirurgische Verfahren einen anderen Stellenwert. Durch die Proktokolektomie ist prinzipiell eine Heilung der Erkrankung möglich, so dass hier die Indikation zur operativen Therapie großzügiger als beim Morbus Crohn gestellt wird.

Beiden Krankheitsentitäten ist eine Reihe von extraintestinalen Manifestationen gemein. Viele CED-Patienten entwickeln im Verlauf Arthritiden oder Hautmanifestationen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) sowie okuläre Entzündungen (u.a. Iridozyklitis) oder eine Osteoporose. Häufiger bei Patienten mit Colitis ulcerosa als bei Morbus Crohn-Patientin zeigt sich eine primär-sklerosierende Cholangitis (PSC).

1.2. Motilitätsstörungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Motilitätsstörungen des oberen GI-Trakts bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wurden wiederholt beschrieben (Annese et al. 1995, Gryboski et al. 1992, Rao et al. 1990, Grill et al. 1985). Klinisch äußert sich dies in Symptomen wie Völle-

gefühl, Übelkeit und Erbrechen. Insbesondere eine verzögerte Magenentleerung ist in mehreren Studien beschrieben (Keller et al. 2009, Grill et al. 1985), wobei die zu Grunde liegenden Pathomechanismen bisher nur ansatzweise untersucht sind. Kristinsson et al. beschreiben in ihrer Fallserie von 2007 (Kristinsson et al. 2007) fünf Patienten mit inaktivem Morbus Crohn und manifester Gastroparese. In der Arbeit von Keller et al. (2009) hatte sich bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn eine im Vergleich zu Gesunden signifikant verlängerte Magenentleerungszeit gezeigt, es fanden sich des Weiteren bei diesen Patienten signifikant erhöhte Plasmaspiegel von Cholezystokinin (CCK). Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei alleiniger Manifestation des Morbus Crohn im Bereich des Ileums. Keller et al. konnten diese Alteration der gastrointestinalen Motilität auch bei einzelnen Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa nachweisen.

Es finden sich in der Literatur des Weiteren Hinweise auf eine Alteration der Funktion der glatten Dünndarmmuskulatur (Vermillion et al. 1993) sowie des enterischen Nervensystems (Belai et al. 1997) bei Morbus Crohn.

Unklar ist, ob gastrointestinale Motilitätsstörungen und hier insbesondere Störungen der Magenentleerung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch die Krankheitsaktivität beeinflusst werden und welche Regulationsmechanismen ggf. verantwortlich sind.

1.3. Grundlagen der gastrointestinalen Motilität

Die Motilität des Gastrointestinaltrakts wird über ein komplexes System neuronaler und endokriner Mechanismen gesteuert. Auf neuronaler Ebene ist zwischen dem enterischen Nervensystem (ENS), bestehend aus Plexus myentericus und Plexus submucosus, sowie den übergeordneten Regulationsmechanismen via Sympathikus und Parasympathikus, welche die Funktion des ENS zum Teil beeinflussen, zu unterscheiden. Das enterische Nervensystem ist über die Achse Sympathikus/Parasympathikus an das zentrale Nervensystem (ZNS) gekoppelt. Die Verbindung von ZNS und ENS und die daraus resultierenden Wechselwirkungen werden auch als „Brain-Gut-Axis“ bezeichnet (u.a. Jones et al. 2006). Auf endokriner Ebene

sind eine Reihe von Peptidhormonen bekannt, welche in komplexen, miteinander verzahnten Regelkreisen die Motilität stimulieren oder hemmen.

Die Motilität des GI-Trakts zeigt nüchtern andere Muster als postprandial. Die Nüchternmotilität kann in vier Phasen unterteilt werden. Diese wiederholen sich alle 60-180 Minuten und werden auch als „Interdigestive Migrating Motor Complex“ bezeichnet. In Phase I findet sich allenfalls eine sehr geringe kontraktile Aktivität der Muskulatur des GI-Trakts, diese steigert sich zu unregelmäßigen Kontraktionen in Phase II. In Phase III geht diese unregelmäßige Aktivität in regelmäßige Kontraktionen über, die nach distal propagiert werden und der Reinigung des oberen GI-Trakts dienen. Phase IV ist nur inkonstant vorhanden und zeichnet sich durch erneute unregelmäßige Kontraktionen aus (Takahashi 2012, Degen 2007, Itoh et al. 1978).

Nach Nahrungsaufnahme finden sich gerichtete Kontraktionen, welche den Speisebrei antegrad durch den GI-Trakt transportieren (Read und Houghton 1989), diese in der Frequenz langsam abnehmend (Schönfeld et al. 1997). Die Dauer eines solchen Musters ist von der aufgenommenen Kalorienmenge abhängig (Schönfeld et al. 1997).

1.4. Physiologie & Pathophysiologie der Magenentleerung

Der Magen dient bei der Nahrungsaufnahme als Reservoir für die aufgenommene Nahrung und hat des Weiteren die Funktion, den Speisebrei so weit zu zerkleinern, dass eine Passage des Pylorus möglich ist. Der Magen kann als funktionell zweigeteilt angesehen werden. Magenfundus und proximaler Magenkorpus dienen als Reservoir. Die Aufnahme von Nahrung führt zur Relaxation dieses Magenabschnitts, so dass sich das Volumen des Magens ohne wesentliche Steigerung des intragastralen Drucks vergrößern kann. Dieser Reflex wurde erstmals von Cannon und Lieb 1911 beschrieben und wird als rezeptive Relaxation bezeichnet (Cannon und Lieb 1911). Nach Aufnahme der Nahrung in den Magen kommt es nun zu tonischen Kontraktionen des proximalen Magens, so dass der Speisebrei in Richtung des distalen Magens transportiert, bei nahezu geschlossenem Pylorus in der sog. Antrumühle zerkleinert und mit Magensaft vermischt wird (Hellström et al. 2006, Kelly 1980). In die-

ser ersten Phase (lag phase) der Magenentleerung findet keine Passage des Speisebreis in das Duodenum statt. Dies gilt nicht für reine Flüssigkeiten, bei diesen beginnt die Entleerung ohne Verzögerung und erfolgt nach einer exponentiellen Kinetik. Nachdem die Nahrung in der ersten Phase mit dem Magensaft vermischt und auf eine Partikelgröße von 1-2mm zerkleinert wurde, erfolgt nun mit linearer Geschwindigkeit die schrittweise Passage des Pylorus (Meyer et al. 1981, Meyer et al. 1979). Um in dieser Phase eine konstante Konzentration von Nährstoffen im Dünndarm sicherzustellen, unterliegt die Magenentleerung hier weiteren Rückkopplungsmechanismen. Bei hohem Nährstoffangebot im Duodenum wird die Magenentleerung verlangsamt (Brener et al. 1983, Hunt und Stubbs 1975). Dieser Mechanismus wird auch als „duodenal brake“ bezeichnet und wird sowohl über humorale als auch vagale Signalwege vermittelt (Beglinger 1994, Shahidullah et al. 1975). Einen wesentlichen hemmenden Einfluss auf die Magenentleerung hat das aus neuroendokrinen Zellen des Duodenums und des proximalen Jejunums freigesetzte Peptidhormon CCK (Schmidt et al. 1991, Yamagashi et al. 1978). Auch hohe Blutglucosekonzentrationen führen zu einer Verzögerung der Magenentleerung (Fraser et al. 1990, Barnett und Owyang 1988). Als sog. „Ileumbremse“ wird ein negativer Feedback-Mechanismus bezeichnet, der bei hohem Nährstoffangebot im Ileum zu einer Verlangsamung der Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts führt (Layer et al. 1990, Spiller et al. 1984). Maßgeblichen Einfluss auf diesen Effekt haben die Peptidhormone Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und Peptid YY (PYY) (Keller et al. 2006, Mortensen et al. 2003).

Es ist seit langem bekannt, dass ein Schaden des N. vagus durch Beeinträchtigung der Antrumühle und der Pylorusöffnung zu einer verzögerten Magenentleerung vor allem für feste Nahrungsmittel führen kann (u.a. Roth et al. 1962). Die Entleerung flüssiger Substanzen hingegen kann wegen der ebenfalls beeinträchtigten Fundusrelaxation durch einen Vagusschaden sogar beschleunigt werden, wie Blat et al. im Tierexperiment nachwiesen (Blat et al. 2001). Ebenso können veränderte Plasmakonzentrationen der regulierenden Peptidhormone zu einer Verzögerung der Magenentleerung führen. Ebenfalls unstrittig ist, dass eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems einen hemmenden Einfluss auf die gastrointestinale Motilität hat (u.a. Bharucha et al. 1997).

Ein beschleunigender Effekt auf die Magenentleerung wird unter anderem für das Peptidhormon Ghrelin postuliert (Camilleri et al. 2009, Qiu et al. 2008), welches mit dem ebenfalls prokinetisch wirksamen Motilin strukturverwandt ist (Ohno et al. 2010). Der prokinetische Effekt wird vermittelt über einen direkten Einfluss von Ghrelin auf den Vagus, das ZNS sowie das ENS (Camilleri et al. 2009). Aus Tabelle 1 sind die für diese Arbeit maßgeblichen Einflussfaktoren auf die Magenentleerung dargestellt, diese werden im Folgenden ausgiebiger diskutiert.

Tabelle 1: Einfluss ausgewählter Faktoren auf die Magenentleerung

Beschleunigung der Magenentleerung	Verzögerung der Magenentleerung
Blutglucosespiegel ↓	Blutglucosespiegel ↑
Nährstoffkonzentration im Ileum ↓	Nährstoffkonzentration im Ileum ↑
GLP-1-Serumspiegel ↓	GLP-1-Serumspiegel ↑
CCK-Serumspiegel ↓	CCK-Serumspiegel ↑
PYY-Serumspiegel ↓	PYY-Serumspiegel ↑
Vagusschaden (Flüssiges)	Vagusschaden (Festes)

1.4.1. Cholezystokinin

Cholezystokinin (CCK) ist ein Peptidhormon, welches im GI-Trakt von den neuroendokrinen I-Zellen der Mukosa des Duodenums und des proximalen Jejunums synthetisiert wird. Nach Nahrungsaufnahme wird die CCK-Sekretion insbesondere durch Fette, Proteine und Aminosäuren stimuliert. CCK hat einen hemmenden Effekt auf die Magenentleerung, stimuliert die Sekretion des exokrinen Pankreas und führt zu einer Kontraktion der Gallenblase (u.a. Niederau et al. 1994, Beglinger et al. 1992, Yamagishi et al. 1978). CCK wirkt über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor.

Es existieren bisher nur wenige Publikationen, die sich mit CCK-Wirkung und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen befassen. Die meisten dieser Arbeiten zielten auf die Motilität der Gallenblase bei Patienten mit Morbus Crohn (Vu et al. 2000, Stolk et al. 1994). Stolk et al. beschreiben in ihrer Arbeit von 1994 erhöhte CCK-

Werte bei Morbus Crohn-Patienten, auch bei Vu et al. fanden sich erhöhte Nüchtern-CCK-Spiegel bei inaktivem Morbus Crohn, postprandial zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zu Gesunden. Beide Arbeiten untersuchen jedoch die Gallenblasenmotilität. Zum Zusammenhang zwischen CCK-Serumkonzentration und Magenentleerung bei CED-Patienten zeigte sich in der Arbeit von Keller et al. 2009, dass Patienten mit aktivem Morbus Crohn und insbesondere ilealem Befallsmuster signifikant höhere CCK-Spiegel aufwiesen als Gesunde. In dieser Arbeit fand sich des Weiteren eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Serum-CCK-Spiegel und der Magenentleerungshalbwertszeit (Keller et al. 2009).

1.4.2. Glucagon-like peptide-1

GLP-1 ist ein von den neuroendokrinen L-Zellen der intestinalen Mukosa gebildetes (Stanley et al. 2004), aus 30 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, welches nach Nahrungsaufnahme in den Blutkreislauf abgegeben wird (Holst 1997, Bell et al. 1983). GLP-1 wird vornehmlich postprandial ausgeschüttet (Orskov et al. 1996), wirkt insulinotrop auf die β -Zellen des Pankreas (Holst et al. 2004, Vilsboll et al. 2004, Fehrman et al. 1992), hemmt die Magensäuresekretion (Schjoldager et al. 1989) sowie die Magenentleerung und exokrine Pankreassekretion (Hellström et al. 2010, Näslund et al. 1999, Layer et al. 1995, Wettergren et al. 1993). GLP-1 kann des Weiteren inhibitorisch auf die PYY-Sekretion der L-Zellen wirken, wobei dieser Effekt nur bei intravenöser Gabe supraphysiologischer GLP-1-Konzentrationen nachgewiesen werden konnte (Näslund et al. 1999, Wettergren et al. 1997). Die GLP-1-Wirkung wird über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor vermittelt, welcher nach GLP-1-Bindung eine Adenylatzyklase aktiviert (Mayo et al. 2003).

Die Studienlage zur GLP-1-Sekretion bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist widersprüchlich. Eine erhöhte Expression GLP-1-sezernierender enteroendokriner Zellen bei Morbus Crohn ist beschrieben (Moran et al. 2012), ebenso findet sich Anhalt für eine erhöhte Serumkonzentration von GLP-1 bei Morbus Crohn-Patienten (Bendet et al. 2004). Hingegen fanden sich in der Arbeit von Nauck (Nauck et al. 1996) bei inaktivem Morbus Crohn keine im Vergleich zu Gesunden veränderten GLP-1-Spiegel. Ein Zusammenhang von GLP-1-Spiegel und Magenentleerung

bei CED-Patienten ist bisher in einer Studie beschrieben (Keller et al. 2009). Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa wiesen hier in der frühen postprandialen Phase im Vergleich zu Gesunden signifikant höhere GLP-1-Serumspiegel auf. Dieser Effekt fand sich bei aktivem Morbus Crohn in dieser Arbeit nicht (Keller et al. 2009).

1.4.3. Peptid YY

Peptid YY (PYY) ist ein im GI-Trakt von den neuroendokrinen L-Zellen der intestinalen Mukosa insbesondere im Ileum und Colon gebildetes Peptid (Stanley et al. 2004), bestehend aus 36 Aminosäuren, welches enge strukturelle und funktionelle Verwandtschaft zu Neuropeptid Y sowie zu dem Pankreatischen Polypeptid aufweist (Taylor 1989, Tatemoto et al. 1988). Die PYY-Sekretion wird durch intraluminale Nährstoffe in Dünn- und Dickdarm stimuliert (Longo et al. 1991, Adrian et al. 1985a). PYY wirkt inhibitorisch auf die Magenentleerung und den oro-zökalen Transit (Savage et al. 1987), hemmt die Magensäuresekretion sowie die Sekretion des exokrinen Pankreas (Lluis et al. 1987, Adrian et al. 1985b). PYY vermittelt seine Wirkung über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, welcher nach Bindung von PYY inhibitorisch auf eine Adenylatzyklase wirkt (Michel et al. 1998).

Die Studienlage zu Veränderungen der PYY-Regulation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ergibt kein klares Bild. Während einige Arbeiten eine verminderte Sekretion von PYY und somit verminderte PYY-Serumspiegel bei CED beschreiben (Schmidt et al. 2005, Tari et al. 1988), zeigten sich in anderen Studien erhöhte PYY-Spiegel (Koch et al. 1987, Adrian et al. 1986).

1.4.4. Einfluss des Blutglucosespiegels auf die Magenentleerung

Es ist bekannt, dass eine Hyperglykämie auch bei Gesunden zu einer Verzögerung der Magenentleerung führen kann (Schvarcz et al. 1997, Fraser et al. 1990). Diese Verzögerung wird über verschiedenste Mechanismen ausgelöst. Beispielfhaft seien hier eine Verminderung antraler Kontraktionen (Hasler et al. 1995) oder vermehrte Kontraktionen im Bereich des Pylorus genannt (Fraser et al. 1990). Des Weiteren

gibt es Hinweise auf Arrhythmien der Magenmotilität bei Hyperglykämie (Coleski und Hasler 2009). Es ist bisher wenig verstanden, wie dieser Einfluss einer Hyperglykämie auf die Magenmotilität zu Stande kommt. Eine Studie zeigt eine verminderte Ausschüttung von pankreatischem Polypeptid und vermutet hier eine Beeinflussung des vagalen Systems (Lam et al. 1993). Des Weiteren finden sich Hinweise auf eine Beteiligung von Prostaglandinen an gastralen Arrhythmien (Hasler et al. 1995). Letztlich verbleibt der genaue Pathomechanismus aber unverstanden.

1.4.5. Magenentleerungsstörungen bei autonomer/enterischer Neuropathie

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer verzögerten Magenentleerung und einer bestehenden autonomen Neuropathie. Insbesondere bei Diabetes-Patienten scheint eine autonome Neuropathie ein Risikofaktor für eine Magenentleerungsstörung zu sein (Stacher et al. 2003, Merio et al. 1997). Bei CED-Patienten sind Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems wiederholt beschrieben. Es finden sich in der Literatur Hinweise auf Störungen der autonomen kardiovaskulären Funktion bei Colitis ulcerosa (Coruzzi et al. 2007). Diese scheinen unabhängig von der Krankheitsaktivität zu bestehen und bei Colitis ulcerosa ausgeprägter zu sein als bei Morbus Crohn (Sharma et al. 2009). Nach Studienlage weisen bis zu 48% der Morbus Crohn-Patienten (Lindgren et al. 1991) Anzeichen einer Funktionsstörung des autonomen Nervensystems auf, bei Colitis ulcerosa zeigen bis zu 35% der Patienten hier Auffälligkeiten (Lindgren et al. 1993).

Während sich die o.g. Arbeiten auf das kardiovaskuläre autonome Nervensystem beziehen, gibt es auch Hinweise auf Veränderungen im enterischen Nervensystem. Nadorra zeigte, dass durch die Entzündung der Wand des Gastrointestinaltrakts lokale Schäden am enterischen Nervensystem gesetzt werden (Nadorra et al. 1986). Ebenso findet sich Anhalt für eine Verminderung der Dichte der Cajal'schen Zellen in der Tunica muscularis bei Morbus Crohn und somit ein mögliches Erklärungsmodell für gastrointestinale Motilitätsstörungen (Porcher et al. 2002).

1.5. Messung der Magenentleerung mittels Atemtest

Die Szintigraphie stellt das Referenzverfahren zur Ermittlung der Magenentleerungsgeschwindigkeit dar. Bei dieser Untersuchung erfolgt die Applikation eines radioaktiven Tracers (z.B. 40 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat), welcher an eine feste oder flüssige Testmahlzeit gebunden ist. Anschließend wird mittels einer Gamma-Kamera die Entleerung der Testmahlzeit aus dem Magen erfasst. Auf Grund der Strahlenbelastung, der hohen Kosten und der anspruchsvollen apparativen Voraussetzungen ist das Verfahren jedoch nur eingeschränkt verfügbar und anwendbar.

Mit dem ^{13}C -Oktansäure-Atemtest steht für diesen Zweck ein einfach anzuwendendes, klinisch erprobtes und valides alternatives Diagnostikverfahren zur Verfügung. Durch Verwendung eines stabilen Kohlenstoffisotops und damit fehlende Strahlenbelastung ist der Atemtest auch bei Schwangeren, Kindern und Studienprobanden bedenkenlos einsetzbar. Im Gegensatz zur Magenentleerungsszintigraphie kann beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest nur ein indirekter Schluss auf die Magenentleerung gezogen werden. Das mit einer Testmahlzeit verabreichte Isotop wird nach Verstoffwechselung in Form von $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft gemessen. Unter Kenntnis der für die Metabolisierung benötigten Zeit kann somit die Magenentleerung berechnet werden. In Studien zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation der Magenentleerungsgeschwindigkeit zwischen beiden Verfahren (u.a. Perri et al. 2005, Zahn et al. 2003, Ghooos et al. 1993).

1.6. Zielsetzung der Arbeit

Die Hauptzielsetzungen der vorliegenden Arbeit bestanden darin zu klären, ob

1. die vorbeschriebene Verzögerung der Magenentleerung bei CED-Patienten von der Krankheitsaktivität abhängt oder ob sie Ausdruck einer permanenten Alteration der gastrointestinalen Motilität bei diesen Patienten ist.
2. die veränderten Plasmaspiegel der die Magenentleerung regulierenden Hormone sich bei CED-Patienten im entzündungsfreien Krankheitsintervall dem Niveau von Gesunden annähern.

Zur Klärung dieser Fragen wurde bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa in einer Phase mit moderater Krankheitsaktivität ein standardisierter ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Ermittlung der Magenentleerungszeit durchgeführt. Während des Tests wurden regelmäßige Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von CCK, GLP-1 und PYY sowie zur Messung des Blutglucosespiegels gewonnen. Die gesamte Untersuchung wurde von den Probanden im entzündungsfreien Intervall (nach ca. 3 – 4 Monaten Therapie) wiederholt, und die Patientendaten wurden mit denen gesunder Probanden verglichen, bei denen dieselben Untersuchungen einmalig durchgeführt wurden.

2. Methodik

2.1. Probandenkollektive

2.1.1. Gesunde

Das Kollektiv der Kontrollgruppe setzte sich zusammen aus 20 gesunden Probanden im Alter von 24 – 62 Jahren. Voraussetzung zur Studienteilnahme waren ein Alter von 18 – 75 Jahren bei Studieneintritt, eine unauffällige Anamnese, insbesondere in Hinblick auf gastrointestinale oder sonstige klinisch relevante internistische Vorerkrankungen, normale Routinelaborparameter (Blutbild, Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gammaglutamyltransferase (GGT), Lipase, C-reaktives Protein (CRP), glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Nüchtern-Glucose) sowie ein negativer Schwangerschaftstest bei Probandinnen. Zum Ausschluss führten starkes Rauchen (>15 Zigaretten/d), Magen-Darm-Ulzera, eine hämorrhagische oder chronische Gastritis in der Anamnese, Magen- oder Darmresektionen (mit Ausnahme einer Appendektomie) sowie eine Blutspende 30 Tage vor Studieneintritt.

2.1.2. Patienten

2.1.2.1. Morbus Crohn

Das Kollektiv der Patienten mit Morbus Crohn setzte sich zusammen aus 13 Patienten im Alter von 20 - 75 Jahren. Voraussetzung zur Studienteilnahme waren ein Alter von 18 – 75 Jahren bei Studieneintritt, eine insbesondere in Hinblick auf weitere gastrointestinale oder klinisch relevante internistische Vorerkrankungen unauffällige Anamnese sowie ein negativer Schwangerschaftstest bei Probandinnen. Parenterale Ernährung, klinische und/oder laborchemische Hinweise auf ein deutliches Entzündungsgeschehen (massive Diarrhoen und abdominelle Schmerzen, Fieber, Hämoglobin (Hb) <9mg/dL) sowie starkes Rauchen (>15 Zigaretten/d) hatten den Ausschluss von der Studienteilnahme zur Folge. Zur Einschätzung der entzündlichen

Aktivität des Morbus Crohn wurde der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best (Best et al. 1979) herangezogen.

2.1.2.2. Colitis ulcerosa

Das Kollektiv der Patienten mit Colitis ulcerosa setzte sich zusammen aus 13 Patienten im Alter von 18 - 73 Jahren. Voraussetzung zur Studienteilnahme waren ein Alter von 18 – 75 Jahren bei Studieneintritt, eine insbesondere in Hinblick auf weitere gastrointestinale oder klinisch relevante internistische Vorerkrankungen unauffällige Anamnese sowie ein negativer Schwangerschaftstest bei Probandinnen. Parenterale Ernährung, klinische und/oder laborchemische Hinweise auf ein deutliches Entzündungsgeschehen (massive Diarrhoen und abdominelle Schmerzen, Fieber, Hb <9mg/dL) sowie starkes Rauchen (>15 Zigaretten/d) hatten den Ausschluss von der Studienteilnahme zur Folge. Die entzündliche Aktivität der Colitis ulcerosa wurde mittels Clinical Activity Index (CAI) nach Rachmilewitz (Rachmilewitz 1989) evaluiert.

2.2. Studienprotokoll und Testablauf

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg befürwortet.

Die Probanden wurden zwischen April 2009 und Juni 2011 in die Studie eingeschlossen. Alle Probanden wurden vorher ausführlich aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Sämtliche CED-Patienten befanden sich während des ersten Tests auf Grund eines akuten Schubes einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn im Israelitischen Krankenhaus in Hamburg in stationärer Behandlung.

Alle Probanden wurden ausführlich hinsichtlich relevanter Vorerkrankungen, vorangegangener Operationen am Magen-Darm-Trakt sowie Medikamenteneinnahme anamnestiziert. Es folgte die körperliche Untersuchung sowie ein Screening auf Hinweise für das Vorliegen einer die gastrointestinale Motilität beeinflussenden autono-

men Neuropathie, bestehend aus modifiziertem Schellong-Test, Ewing-Test (Ewing et al. 1978) sowie Herzfrequenz-Variabilität bei tiefer Atmung (Low et al. 1986). Es erfolgte des Weiteren eine laborchemische Untersuchung mit Bestimmung von Blutbild, Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, GOT, GPT, GGT, Lipase, CRP, HbA1c und Nüchtern-Glucose.

Anschließend durchliefen alle Probanden das in Abbildung 1 dargestellte Testprotokoll.

nüchtern	•Atemgasprobe (2x), Blutentnahme (Blutglucose, GLP-1, PYY, CCK)
Testmahlzeit	•Einnahme in max. 15 Minuten, anschließend Start der Zeitmessung
15 min p.p.	•Atemgasprobe
30 min p.p.	•Atemgasprobe, Blutentnahme
45 min p.p.	•Atemgasprobe
60 min p.p.	•Atemgasprobe, Blutentnahme
75 min p.p.	•Atemgasprobe
90 min p.p.	•Atemgasprobe, Blutentnahme
105 min p.p.	•Atemgasprobe
120 min p.p.	•Atemgasprobe, Blutentnahme
135 min p.p.	•Atemgasprobe
150 min p.p.	•Atemgasprob
165 min p.p.	•Atemgasprobe
180 min p.p.	•Atemgasprobe, Blutentnahme
205 min p.p.	•Atemgasprobe
210 min p.p.	•Atemgasprobe
225 min p.p.	•Atemgasprobe
240 min p.p.	•Atemgasprobe, Blutentnahme

Abb. 1: Zeitlicher Ablauf des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests sowie der Blutentnahmen (angegeben in Minuten postprandial (p.p.))

Nach einer Frist von mindestens 24 Stunden absolvierten die Probanden nach einer vorangegangenen Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden einen standardisierten Atemtest zur Messung der Magenentleerungszeit (Abb. 1). Zunächst wurde bei allen Probanden eine Nüchtern-Atemgasprobe zur Bestimmung der individuellen Basalwerte gewonnen, ebenso erfolgte eine Blutabnahme zur Ermittlung der individuellen basalen Hormonspiegel sowie des Nüchtern-Blutglucosespiegels. Nach Einnahme einer definierten, mit ^{13}C -Oktansäure markierten Testmahlzeit wurden dann über einen Zeitraum von 240 Minuten in 15minütigen Abständen weitere Atemgasproben gesammelt, des Weiteren erfolgten in definierten Abständen vor und nach Aufnahme der Testmahlzeit venöse Blutentnahmen zur Messung des Blutglucosespiegels sowie der Hormone GLP-1, CCK und PYY (Abb. 1).

Die Probanden absolvierten den Test in überwiegend sitzender Position, körperliche Aktivität war nicht erlaubt mit Ausnahme des Toilettengangs.

Die Probanden der gesunden Kontrollgruppe führten den Atemtest einmal durch, die CED-Patienten wurden in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität sowie ein zweites Mal bei in Remission befindlicher Erkrankung (nach 3-6monatiger Therapie) getestet.

2.3. Screening auf autonome Neuropathie

Zum Ausschluss einer die gastrointestinale Motilität beeinflussenden autonomen Neuropathie unterzogen wir alle Probanden einer Reihe von Tests (Abb. 2). Das sympathische System wurde mittels eines modifizierten Schellong-Tests untersucht. Nach einer Minute ruhigen Liegens wurde der Blutdruck nicht-invasiv nach Riva-Rocci gemessen. Nach selbstständigem Aufstehen der Probanden wurde direkt eine weitere Blutdruckmessung vorgenommen. Das parasympathische System wurde mittels Ewing-Test (Ewing et al. 1978) evaluiert. Dieser erfasst die Herzfrequenzvariabilität nach dem Wechsel des Probanden aus der waagerechten in die senkrechte Position. Nach einer liegend verbrachten Ruhephase von 5 Minuten wurden die Probanden aufgefordert, unter EKG-Ableitung ohne fremde Hilfe aufzustehen. Es wurde nun unmittelbar nach Erreichen der Aufrechten der Quotient aus dem längsten R-R-

Komplex-Abstand zwischen Herzschlag 29 und 31 nach Aufrichten und dem geringsten R-R-Komplex-Abstand zwischen Herzschlag 14 und 16 nach Aufrichten gebildet. Des Weiteren wurde ebenfalls zur Evaluierung des parasympathischen Systems die Herzfrequenzvariabilität bei tiefer Atmung (Low et al. 1986) bestimmt. Im Liegen wurden die Probanden aufgefordert, unter kontinuierlicher EKG-Ableitung über einen Zeitraum von einer Minute auf Ansage alle fünf Sekunden tief ein- und auszuatmen. Es wurde anschließend der pro Ein- und Ausatemphase geringste und der längste R-R-Komplex-Abstand bestimmt. Diese wurden gemittelt, anschließend wurde der Quotient aus maximalem und minimalem R-R-Komplex-Abstand gebildet.

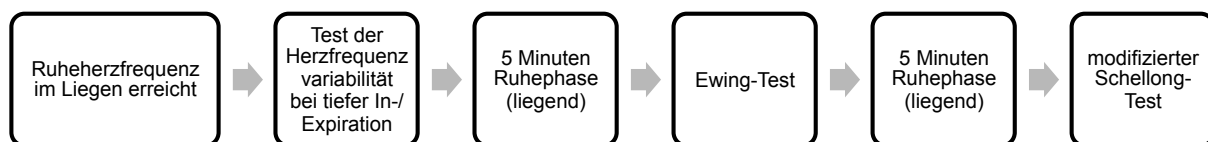


Abb. 2: Ablauf des Screenings auf autonome Neuropathie

Es wurde im Anschluss nach dem in Tabelle 2 angegebenen System ein Gesamtscore errechnet. Ein Punktwert ≥ 3 wurde als pathologisch definiert (Bittinger et al. 1999).

Tabelle 2: Screening auf autonome Neuropathie: Berechnung des Gesamtscores

	Änderung RR-Intervall bei tiefer Atmung	Ewing-Test (30 Schlag : 15 Schlag)	Modifizierter Schellong-Test
0 Punkte: Normbereich	≥ 15 Schläge pro Minute	$\geq 1,04$	≤ 10 mmHg
1 Punkt: Grenzwert	11 – 14 Schläge pro Minute	1,01 – 1,03	11 – 29 mmHg
2 Punkte: Auffälliger Wert	≤ 10 Schläge pro Minute	$\leq 1,00$	≥ 30 mmHg

Summe =

Gesamtscore

2.4. Atemtest

Zur Messung der Magenentleerungszeit wurde ein standardisierter ^{13}C -Oktansäure-Atemtest verwendet. Im Vergleich zur Szintigraphie, dem Referenzverfahren zur Messung der Magenentleerungszeit, weist der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung bei mit der Szintigraphie gut korrelierenden und reproduzierbaren Ergebnissen auf (Delbende et al. 2000).

Die verwendete ^{13}C -Oktansäure wird nach Resorption im Duodenum in der Leber mittels β -Oxidation verstoffwechselt, es entsteht als Nebenprodukt $^{13}\text{CO}_2$, welches abgeatmet wird. Somit lässt die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung, das heißt von oraler Aufnahme bis zur Resorption im Duodenum, rückschließen (Ghoos et al. 1993).

Die Probanden gaben vor Einnahme der Testmahlzeit zwei Atemgasproben ab, deren Mittelwert zur Bestimmung des individuellen Basalwertes des natürlich vorkommenden ^{13}C herangezogen wurde. Nach Einnahme der Testmahlzeit wurden über einen Zeitraum von 240 Minuten in 15minütigen Abständen Atemgasproben abgegeben.

2.4.1. Testmahlzeit

Die Testmahlzeit bestand aus 2 Scheiben Weißbrot, einem Omelett aus 1 Ei der Größe M, 5g Butter sowie 200mL Wasser. Vor Zubereitung wurde das Eigelb mit 91 μL ^{13}C -Oktansäure (Euriso-Top[®] GmbH, Saarbrücken) versetzt. Die Testmahlzeit wurde von den Probanden in maximal 15 Minuten eingenommen, weitere Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahmen während des Testzeitraums erfolgten nicht.

2.4.2. Berechnung der Magenentleerung

Die Atemproben wurde mittels Infrarot Isotopen Analysator IRIS® (Wagner Analysen Technik GmbH, Bremen (zugehörig zu Kibion AB, Uppsala, Schweden)) analysiert. Basierend auf dem Prinzip der nichtdispersiven Infrarot-Spektroskopie (NDIRS) werden bei diesem Verfahren die Konzentrationen von $^{12}\text{CO}_2$ und $^{13}\text{CO}_2$ quantitativ bestimmt. Gegenüber dem Goldstandard, der Isotopen-Massenverhältnisspektrometrie (IRMS), bietet die NDIRS den Vorteil der deutlich geringeren Kosten bei für den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest nachgewiesener vergleichbarer Genauigkeit (Leodolter et al. 2000, Braden et al. 1999).

Der zur Auswertung der Atemgasproben verwendete Infrarot Isotopen Analysator ist mit einem Rechner verbunden, welcher das $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$ -Verhältnis der zur analysierenden Atemgasproben (R_S) als „Delta“-Wert bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis ($R_{\text{PDB}} = 0,0112375$) wiedergibt, definiert wie folgt:

$$\delta = (R_S/R_{\text{PDB}} - 1) \times 1000 \text{ [‰]}$$

Für die Auswertung ist lediglich die Veränderung des Isotopenverhältnisses (δ_S) bezogen auf den Ausgangswert vor Einnahme der ^{13}C -Oktansäure-markierten Testmahlzeit (δ_O) wesentlich, bezeichnet als „Delta Over Baseline“ („DOB“), definiert wie folgt:

$$\text{DOB} = \delta_S - \delta_O$$

Aus den so gewonnenen Daten lässt sich mittels Software (InfraRed ISotope analyser IRIS®, Version 2.312, Wagner Analysen Technik GmbH, Bremen, die ^{13}C -Wiederfindungsrate pro Stunde (PDR), die maximale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR_{MAX}), die kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate pro Stunde (cPDR) sowie die Zeit bis zum Erreichen der maximalen ^{13}C -Wiederfindungsrate (tPDR_{MAX}) berechnen. Die Geschwindigkeit der Magenentleerung wurde anhand der von der Software berechneten Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) eingeschätzt. Diese Berechnung basiert auf dem Prinzip der nicht-linearen Regressionsanalyse (Delbende et al. 2000, Ghoo

et al. 1993). Bevor die der Testmahlzeit zugegebene ^{13}C -Oktansäure als $^{13}\text{CO}_2$ in den Atemgasproben nachweisbar ist, muss eine Metabolisierung stattfinden. Entsprechend ist zur Ermittlung der reellen Magenentleerungshalbwertszeit eine weitere Adaptation des von der Software ermittelten Wertes für $t_{1/2}$ notwendig (Ghoos et al. 1993):

$$t_{1/2\text{korrigiert}} = (t_{1/2} - 66) / 1,12$$

2.5. Hormonbestimmungen und Blutglucosespiegel

Den Probanden wurde vor Einnahme der Testmahlzeit eine Venenverweilkanüle gelegt. Über diese wurden in definierten Abständen Blutproben entnommen. Es wurden EDTA-Monovetten[®] mit einem Fassungsvermögen von 2,7mL verwendet (B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Zur Verhinderung der Proteolyse der Hormone wurde den Monovetten[®] 200µL einer Aprotinin/NaCl 0,9%-Lösung zugesetzt, entsprechend einer Aprotinin-Konzentration von 1,4mg/mL. Verwendet wurde Aprotinin BioChemica (Trasylo[®], aus Rinderlunge, $M = 6511,52\text{g/mol}$), Aktivität ≥ 6000 Kallikrein-inhibitorische Einheiten pro Milligramm (KIU/mg)). Nach Abnahme wurden die Monovetten[®] unverzüglich in ein Eisbad verbracht, anschließend gekühlt zentrifugiert, der Plasma-Überstand abpipettiert und bei -21°C tiefgefroren.

Der Blutglucosespiegel wurde im Rahmen dieser Blutentnahmen im venösen Vollblut gemessen.

2.5.1. CCK, PYY und GLP-1-Bestimmung

Die CCK-Bestimmung wurde durch die Arbeitsgruppe von Prof. Beglinger in Basel durchgeführt. Die Analyse erfolgte, wie von Meier et al. beschrieben (Meier et al. 1990), via Radioimmunassay. PYY- und GLP-1-Konzentrationen im Plasma wurden ebenfalls mittels Radioimmunassay (Schmidt et al. 2005, Deacon et al. 1996, Orskov et al. 1994) durch die Arbeitsgruppe von Prof. Holst in Kopenhagen ermittelt.

2.6. Statistische Analyse

Die ermittelten Messwerte wurden auf Normalverteilung getestet. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt, Unterschiede zwischen den Probandengruppen sowie innerhalb der Probandengruppen daher mittels t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft. Die Stärke des Zusammenhangs zweier Parameter wurde mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten dargestellt. Als Normwert wurden die im Kollektiv der 20 gesunden Probanden ermittelten Werte $\pm$ doppelte Standardabweichung definiert. Alle Berechnungen wurden mit IBM® SPSS® Statistics, Version 20, durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Zusammensetzung der Gruppen

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 20 Probanden (13 weiblich, 7 männlich) mit einem mittleren Alter von 35,1 Jahren ($\pm 12,7$) und einem mittleren BMI von 23 kg/m^2 ($\pm 3,1$) zusammen. Die Gruppe der Morbus Crohn Patienten bestand aus 13 Probanden (8 weiblich, 5 männlich) mit einem Alter von 43,8 Jahren ($\pm 17,9$) und einem BMI von $25,7 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 5,8$). Bei den Colitis ulcerosa-Patienten ($n=13$, 5 weiblich, 8 männlich) betrug das Durchschnittsalter 42 Jahre ($\pm 19,5$) bei einem BMI von $23,4 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,9$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich bei diesen Parametern nicht.

Im Screening auf das Vorliegen einer autonomen Neuropathie wies keine der Gruppen Anhalt für eine solche auf (Kontrollgruppe: Score 1,32 ($\pm 1,29$); Morbus Crohn: Score 1,55 ($\pm 1,44$); Colitis ulcerosa: Score 1,23 ($\pm 1,17$)). Es fanden sich jedoch in allen Gruppen einzelne Probanden mit einem Score ≥ 3 . Statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den Gruppen diesbezüglich nicht dargestellt werden.

Das Kollektiv der Colitis ulcerosa-Patienten wies während des ersten Tests in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität einen mittleren CAI von 5,4 ($\pm 2,3$) auf. Während des zweiten Test betrug der CAI im Durchschnitt 0,9 ($\pm 1,8$), somit bestand zu diesem Zeitpunkt eine signifikant und erheblich geringere Krankheitsaktivität ($p=0,001$).

Der mittlere CDAI im Kollektiv der Morbus Crohn-Patienten lag während des ersten Tests bei 168 ($\pm 46,8$), während des zweiten Tests betrug der CDAI im Schnitt 72,2 ($\pm 53,5$). Somit bestand auch in dieser Gruppe eine signifikant und deutlich geringere Krankheitsaktivität ($p=0,009$).

3.2. Magenentleerungshalbwertzeit

Die mittlere Magenentleerungshalbwertzeit ($t_{1/2}$) der aus 20 gesunden Probanden bestehenden Kontrollgruppe lag bei 96,3 Minuten ($\pm 33,3$). Die Gesamtgruppe der Patienten mit aktivem Morbus Crohn ($n=13$) wiesen eine signifikant verzögerte Magenentleerungshalbwertzeit auf ($t_{1/2}$ 140,3 Minuten $\pm 69,3$ vs. 96,3 Minuten $\pm 33,3$; $p=0,02$). Sieben Patienten mit Morbus Crohn befanden sich zum definierten Zeitpunkt, das heißt 3-6 Monate nach dem ersten Test, in Remission und nahmen an einer zweiten Untersuchung teil. Diese Patienten ($n=7$) hatten im ersten Test eine mittlere Magenentleerungshalbwertzeit von 146,8 Minuten $\pm 69,1$ gezeigt. In besagtem Kollektiv war $t_{1/2}$ nun signifikant kürzer als bei der ersten Untersuchung (108,7 Minuten $\pm 54,8$ vs. 146,8 Minuten $\pm 69,1$; $p=0,048$), ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe fand sich nicht mehr (108,7 Minuten $\pm 54,8$ vs. 96,3 Minuten $\pm 33,3$; $p=0,213$). Während bei aktiver Erkrankung 5 Patienten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängerte Magenentleerung zeigten, konnte diese bei in Remission befindlicher Erkrankung lediglich bei einem Patienten nachgewiesen werden. Die intra-individuelle Veränderung der Magenentleerungshalbwertzeit ist in Abbildung 3 dargestellt, jeder Punkt steht für einen Probanden (zur Verdeutlichung wurden die beiden absolvierten Atemtests pro Proband mittels einer Geraden verbunden).

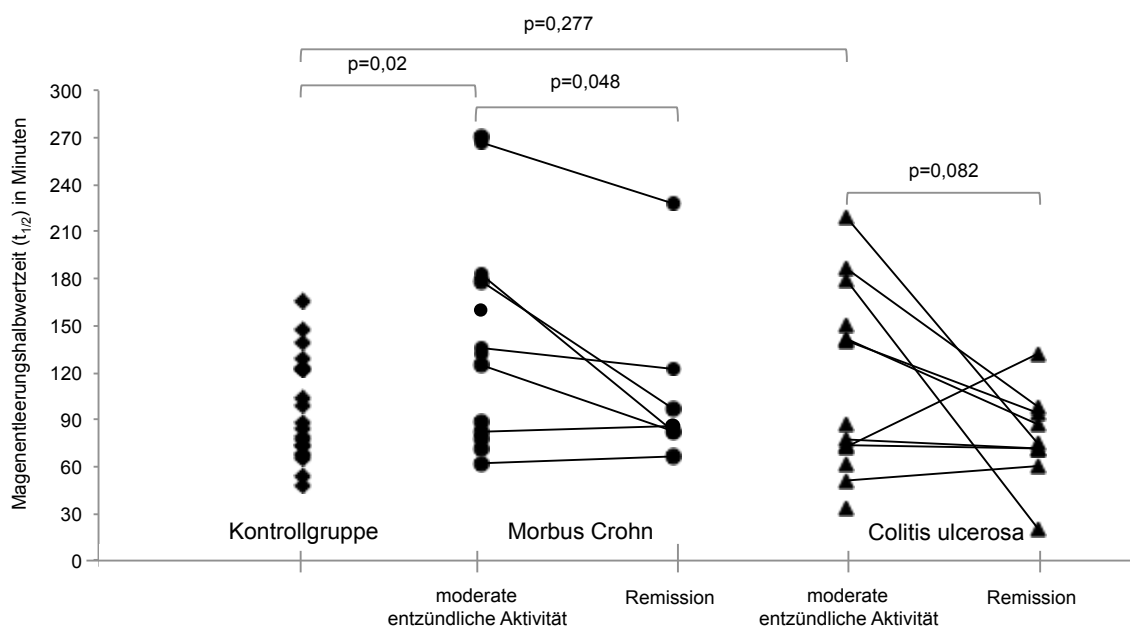


Abb. 3: Magenentleerungshalbwertzeit ($t_{1/2}$) bei Gesunden ($n=20$), Patienten mit Morbus Crohn ($n=13$) oder Colitis ulcerosa ($n=13$). Bei Patienten aus beiden Gruppen wurde $t_{1/2}$ in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität und bei in Remission befindlicher Erkrankung ermittelt.

Bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa zeigte sich $t_{1/2}$ im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verlängert (114,1 Minuten $\pm$ 59,2 vs. 96,3 Minuten $\pm$ 33,3; $p=0,277$). Neun Patienten mit Colitis ulcerosa befanden sich zum definierten Zeitpunkt, das heißt 3-6 Monate nach dem ersten Test, in Remission nahmen an einer zweiten Untersuchung teil. In Remission zeigten diese eine tendenzielle Beschleunigung der Magenentleerung, statistische Signifikanz wurde aber verfehlt (79,5 Minuten $\pm$ 30,4 vs. 127,6 Minuten $\pm$ 60,5; $p=0,082$). In der genaueren Analyse der Colitis ulcerosa-Gruppe wiesen im akuten Schub vier Patienten eine pathologisch verlängerte Magenentleerung auf, in Remission war demgegenüber die Magenentleerung bei allen Patienten normal. Ebenso wie bei den Morbus Crohn-Patienten dient Abbildung 3 der Verdeutlichung des intraindividuellen Verlaufs der Magenentleerungshalbwertszeit der einzelnen Probanden.

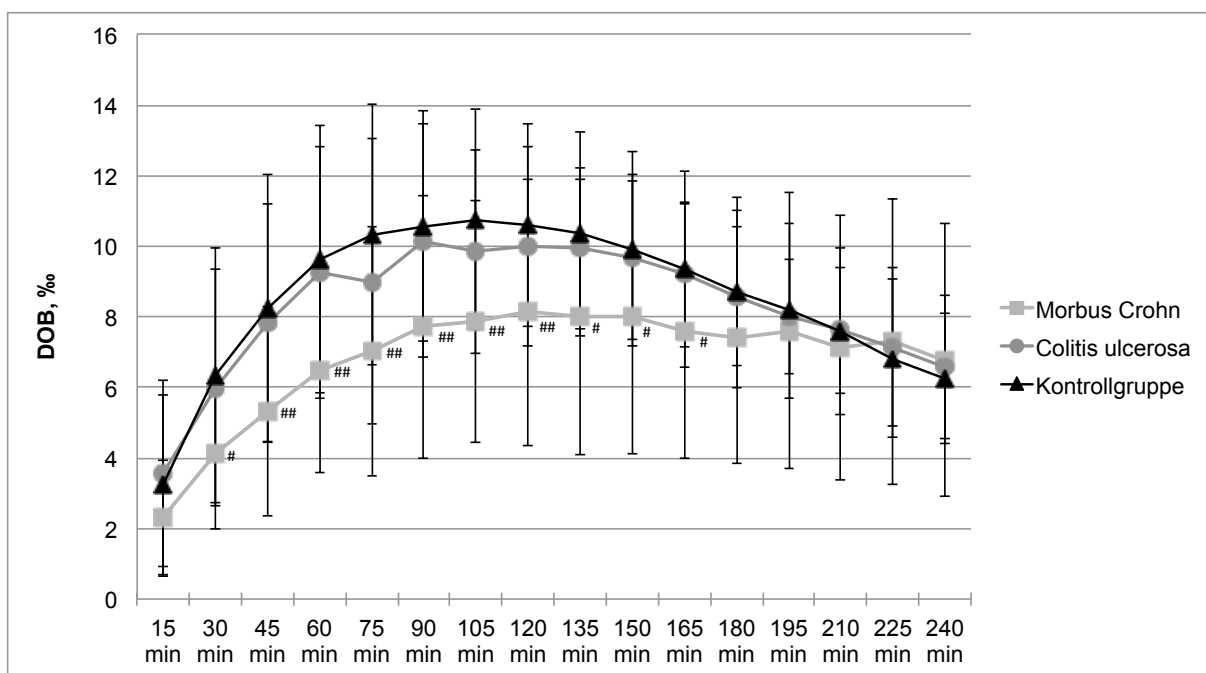


Abb. 4: Postprandiale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation angegeben als „Delta Over Baseline“ (DOB) bei Gesunden und Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa mit moderater entzündlicher Aktivität: # = $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe, ## = $p < 0,01$ (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=13$, Colitis ulcerosa: $n=13$)

In den Abbildungen 4 und 5 ist die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation im Verlauf des Atemtests dargestellt. Hierbei handelt es sich um das abgeatmete $^{13}\text{CO}_2$ bezogen auf den individuellen Basalwert der Probanden. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation lässt, da die ^{13}C -Oktansäure wie unter Punkt 2.4. beschrieben in $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt wird, eine Abschätzung

der Magenentleerung zu. Vereinfachend kann festgestellt werden, dass je früher ein Anstieg des DOB-Wertes zu messen ist und je höher dieser ausfällt, ein niedrigerer Wert für $t_{1/2}$ errechnet wird. Die Gruppe der Morbus Crohn-Patienten zeigte bei aktiver Erkrankung bis einschließlich 165 Minuten postprandial eine signifikant niedrigere $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation als die Kontrollgruppe. In Remission bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation bei Colitis ulcerosa-Patienten erfolgte im Mittel sowohl bei aktiver Erkrankung als auch in Remission ähnlich wie in der Kontrollgruppe.

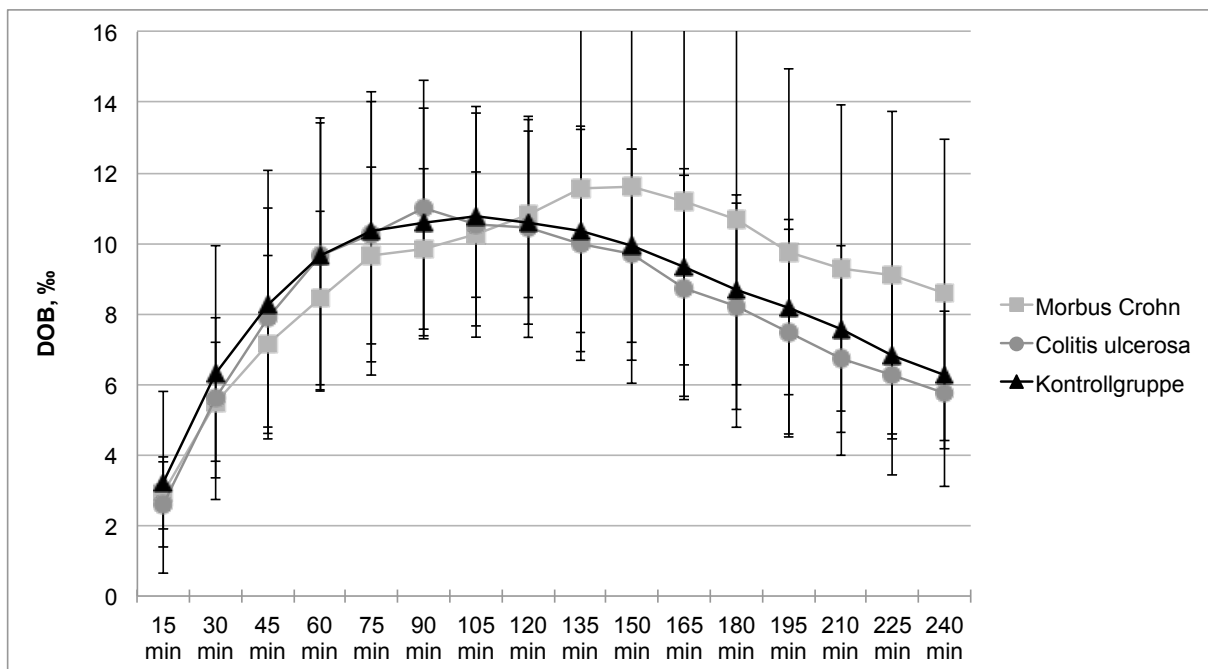


Abb. 5: Postprandiale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation angegeben als „Delta Over Baseline“ (DOB) bei Gesunden und Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bei in Remission befindlicher Erkrankung (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=7$, Colitis ulcerosa: $n=9$)

3.3. Hormondaten

3.3.1. Cholezystokinin

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Morbus Crohn-Patienten mit aktiver Erkrankung im Nüchternzustand keine signifikant höheren oder niedrigeren CCK-Serumspiegel. In Abbildung 6 wird deutlich, dass die Patienten in der frühen postprandialen Phase bis 60 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit sogar signifikant erniedrigte CCK-Serumkonzentrationen aufwiesen im Vergleich zu den Gesunden. Im weiteren postprandialen Verlauf zeigten sich keine signifikant Unterschiede zwischen beiden Gruppen, wobei die CCK-Spiegel der Morbus Crohn-Gruppe tendenziell niedriger lagen als die der Gesunden. Insgesamt wiesen die Morbus Crohn-Patienten einen signifikant niedrigeren mittleren postprandialen CCK-Serumspiegel (d.h. der Mittelwert aller postprandial gemessenen Werte) auf als die Kontrollgruppe ($2,2 \text{ pMol/L} \pm 0,82$ vs $3,19 \pm 0,91$, $p=0,015$).

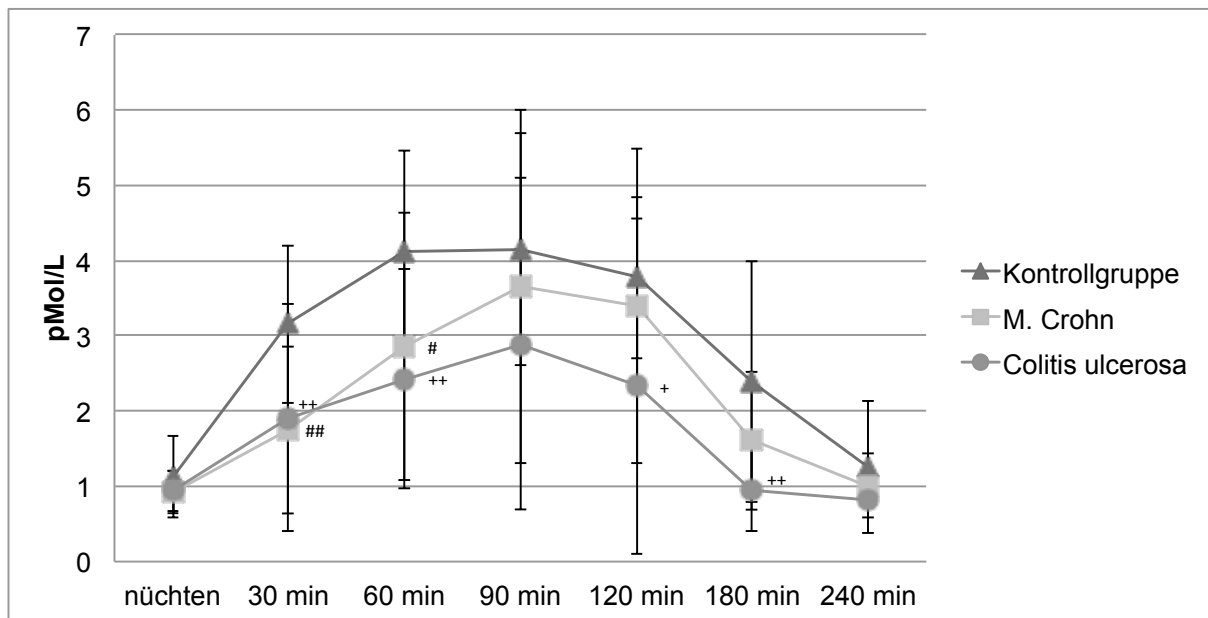


Abb. 6: Serumkonzentration von CCK in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität: [#]= $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe, ^{##}= $p < 0,01$; ⁺= $p < 0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe, ⁺⁺= $p < 0,01$ (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=13$, Colitis ulcerosa: $n=13$)

Die Gruppe der Colitis ulcerosa-Patienten bot bei aktiver Erkrankung ein ähnliches Bild. Bei nicht signifikant veränderten Nüchtern-Spiegeln lagen die postprandialen CCK-Werte, abgesehen von dem Wert 90 Minuten postprandial, signifikant unter denen der Gesunden. 240 Minuten postprandial hatten sich die Werte aller Gruppen wieder angenähert. Auch bei den Colitis ulcerosa-Patienten lagen die mittleren postprandialen CCK-Serumspiegel signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($1,9 \text{ pMol/L} \pm 1,18$ vs $3,19 \text{ pMol/L} \pm 0,91$, $p=0,002$).

Vergleicht man die Morbus Crohn-Gruppe mit dem Kollektiv der Colitis ulcerosa-Patienten, so fanden sich bei aktiver Erkrankung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der CCK-Serumkonzentration.

Bei Betrachtung der CCK-Serumkonzentration bei in Remission befindlicher Erkrankung (Abb. 7) wiesen alle drei untersuchten Gruppen vergleichbare Nüchternwerte auf. Die Morbus Crohn-Patienten zeigten nun einen postprandialen Verlauf der CCK-Serumkonzentration, der sich von dem Gesunden nicht länger signifikant unterschied.

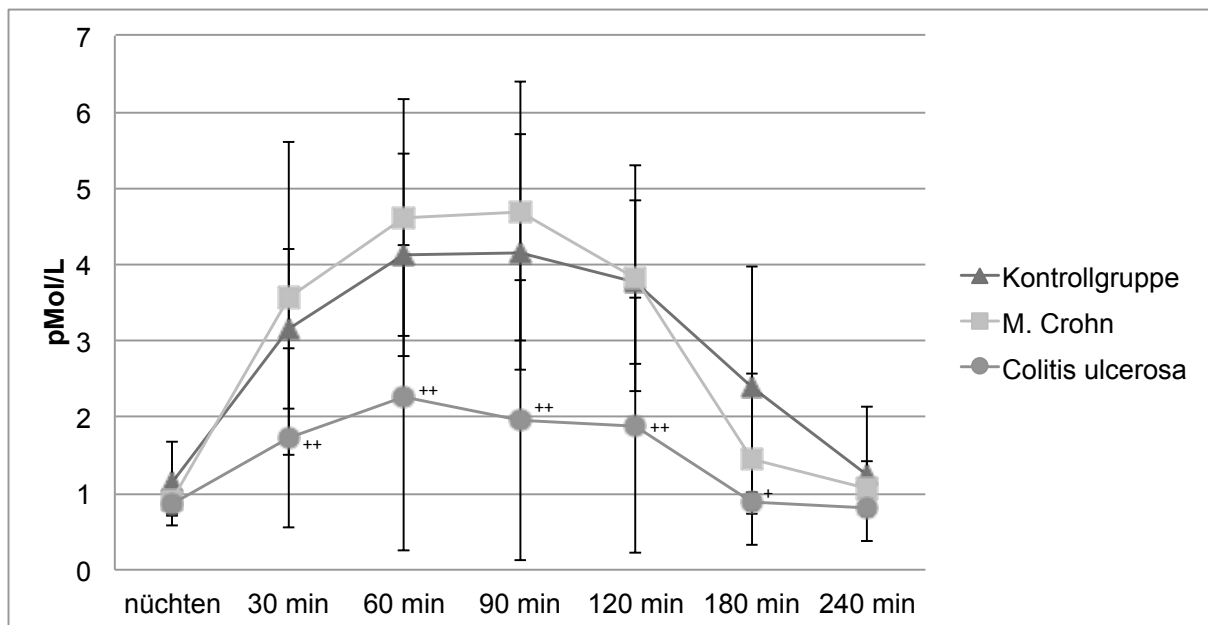


Abb. 7: Serumkonzentration von CCK bei in Remission befindlicher Erkrankung: += $p<0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe, ++= $p<0,01$, +++= $p<0,001$ (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=7$, Colitis ulcerosa: $n=9$)

In der Gruppe der Colitis ulcerosa Patienten fanden sich weiterhin signifikant niedrigere postprandiale CCK-Serumspiegel. Der mittlere postprandiale CCK-

Serumspiegel lag ebenfalls signifikant unter dem der Gesunden ($1,6 \text{ pMol/L} \pm 1,13$ vs $3,19 \text{ pMol/L} \pm 0,91$, $p=0,001$).

3.3.2. Glucagon-like peptide 1

Vergleicht man GLP-1-Serumspiegel im Nüchternzustand bei moderater entzündlicher Aktivität, so fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Kollektiven. Postprandial zeigten die Morbus Crohn-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von GLP-1. Die Colitis ulcerosa-Patienten wiesen im Zeitraum bis 120 Minuten postprandial signifikant erhöhte GLP-1-Spiegel auf. (Abb. 8).

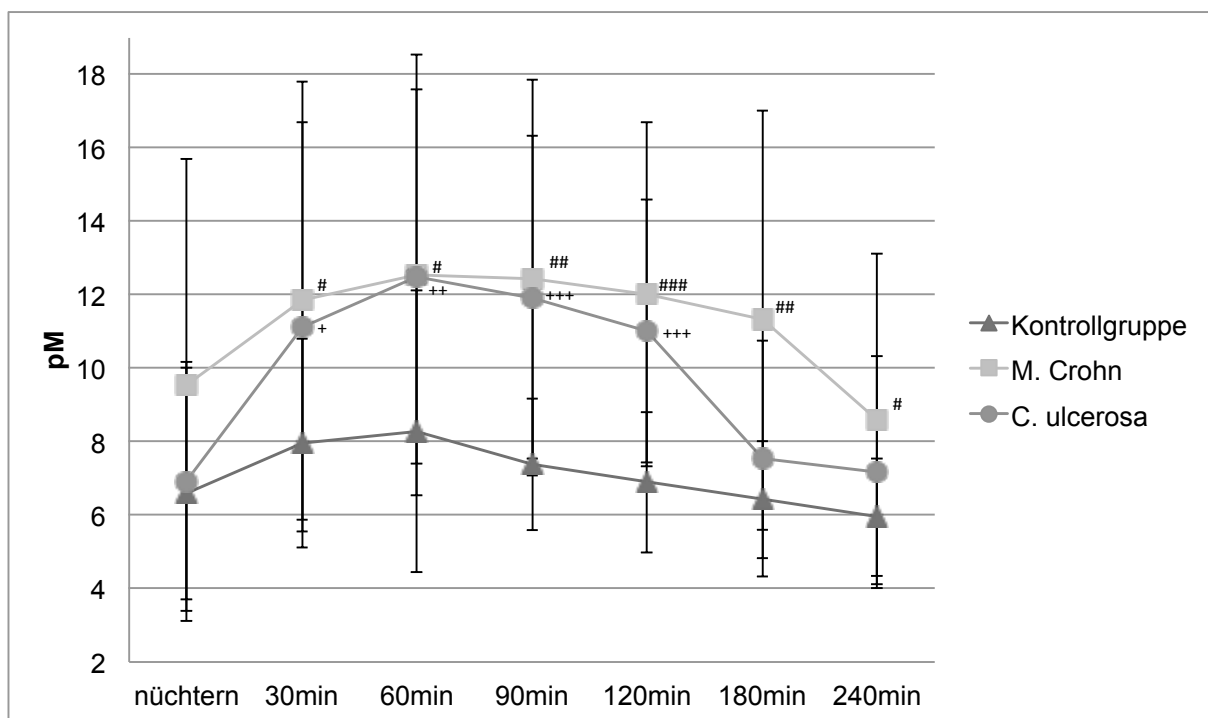


Abb. 8: Serumkonzentration von GLP-1 in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität: # = $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$; + = $p < 0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe, ++ = $p < 0,01$, +++ = $p < 0,001$ (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=13$, Colitis ulcerosa: $n=13$)

Es fanden sich des Weiteren keine signifikanten Unterschiede zwischen Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität.

Bei in Remission befindlicher Erkrankung (Abb. 9) zeigte sich eine Angleichung der GLP-1-Serumkonzentration der Morbus Crohn-Patienten an die Serumspiegel der Kontrollgruppe, signifikant höhere GLP-1-Werte fanden sich noch 90 – 120 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit.

Die Colitis ulcerosa-Patienten wiesen in Remission ebenfalls 90 – 120 Minuten postprandial signifikant erhöhte GLP-1-Werte auf. Des Weiteren fanden sich 240 Minuten postprandial signifikant höhere GLP-1-Spiegel.

Signifikante Unterschiede der GLP-1-Serumkonzentration zwischen Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten zeigten sich nicht.

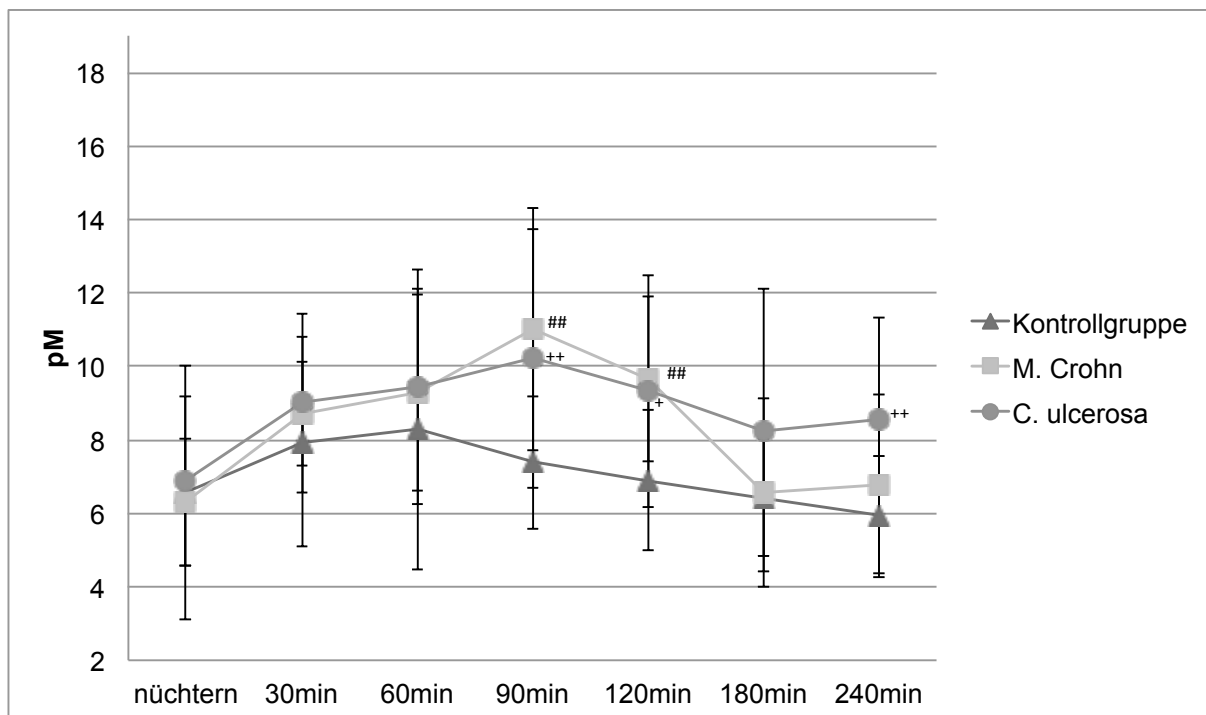


Abb. 9: Serumkonzentration von GLP-1 bei in Remission befindlicher Erkrankung: ^{##}= $p < 0,01$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe; ⁺⁼ $p < 0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe, ⁺⁺= $p < 0,01$ (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=7$, Colitis ulcerosa: $n=9$)

3.3.3. Peptid YY

Bei moderater entzündlicher Aktivität (Abb. 10) wiesen die Morbus Crohn-Patienten tendenziell höhere PYY-Serumkonzentrationen auf als die gesunde Kontrollgruppe. Einen signifikant höheren PYY-Spiegel zeigten die Morbus Crohn-Patienten 90 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit.

Die Colitis ulcerosa-Patienten wiesen in der frühen postprandialen Phase zwischen 60 und 120 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte PYY-Spiegel auf. Wie bei den Morbus Crohn-Patienten ebenfalls zu beobachten war, lag die PYY-Serumkonzentration während des gesamten Messzeitraums tendenziell höher als die der Kontrollgruppe.

Signifikante Unterschiede zwischen den Morbus Crohn- und den Colitis ulcerosa-Patienten fanden sich bei moderater Entzündungsaktivität nicht.

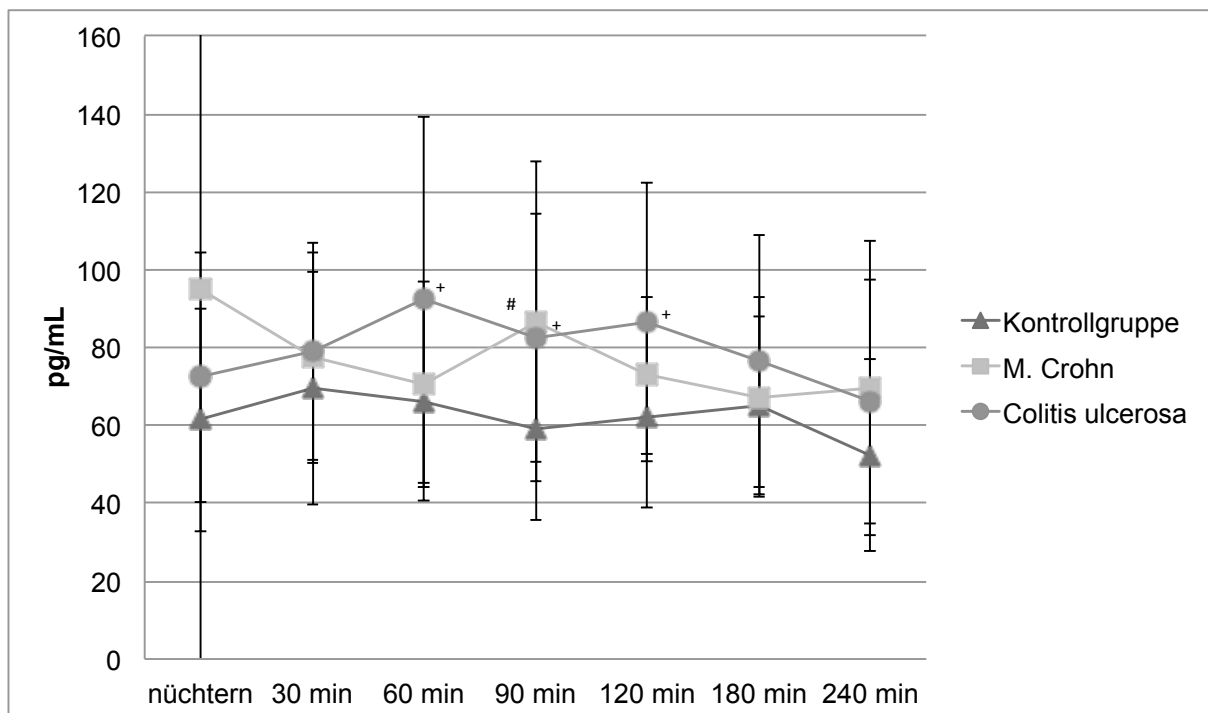


Abb. 10: Serumkonzentration von PYY bei moderater Entzündungsaktivität: #= $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe, += $p < 0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=13$, Colitis ulcerosa: $n=13$)

Bei in Remission befindlicher Erkrankung (Abb. 11) wiesen die Morbus Crohn-Patienten lediglich 240 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit signifikant höhere PYY-Serumkonzentrationen auf als die Kontrollgruppe. Die PYY-Serumspiegel der Colitis ulcerosa-Patienten lagen bei in Remission befindlicher Erkrankung nicht signifikant höher als die der Kontrollgruppe.

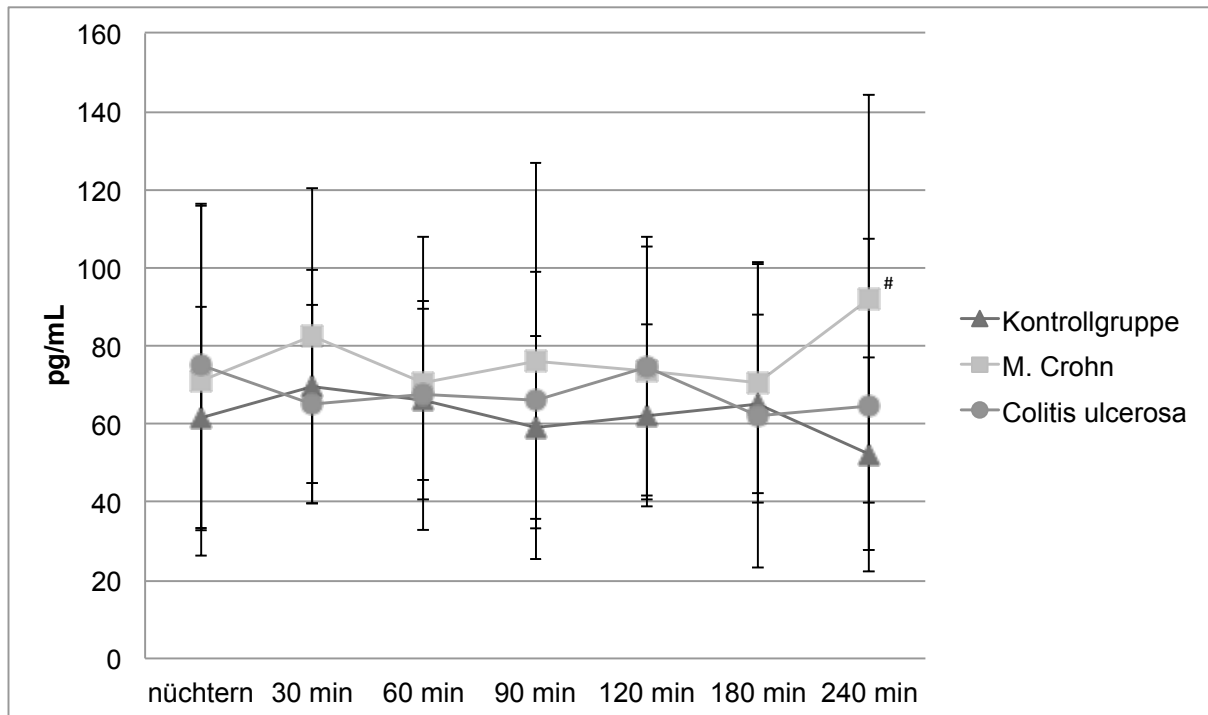


Abb. 11: Serumkonzentration von PYY bei in Remission befindlicher Erkrankung: #= $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=7$, Colitis ulcerosa: $n=9$)

3.4. Verlauf der venösen Blutglucosekonzentration

Die Kontrollgruppe zeigte über den Zeitraum des Atemtests ein reguläres venöses Blutglucoseprofil. Der Nüchtern-Blutglucosewert lag bei 87,5 mg/dL ($\pm 10,6$) und erreichte ein Maximum mit 103,8 mg/dL ($\pm 14,3$) in der frühen postprandialen Phase bei 30 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit. Der mittlere Blutglucosespiegel während des Atemtests lag bei 83,5 mg/dL ($\pm 7,8$).

Die Gruppe der Morbus Crohn-Patienten zeigte in der Phase der subakuten Entzündung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Blutglucosespiegel (Abb.

12), der mittlere Spiegel lag bei 117,6 mg/dL ($\pm 48,7$; $p=0,004$). Die Gruppe der Colitis ulcerosa-Patienten zeigte bei moderater Entzündungsaktivität ebenfalls signifikant erhöhte Blutglucosepiegel, der mittlere Spiegel lag hier bei 112,3 mg/dL ($\pm 40,0$; $p=0,003$). Bei beiden Gruppen fand sich ein Maximum früh postprandial bei 30 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit. Zwischen beiden Patientenkollektiven gab es keinen signifikanten Unterschied im Blutglucoseprofil.

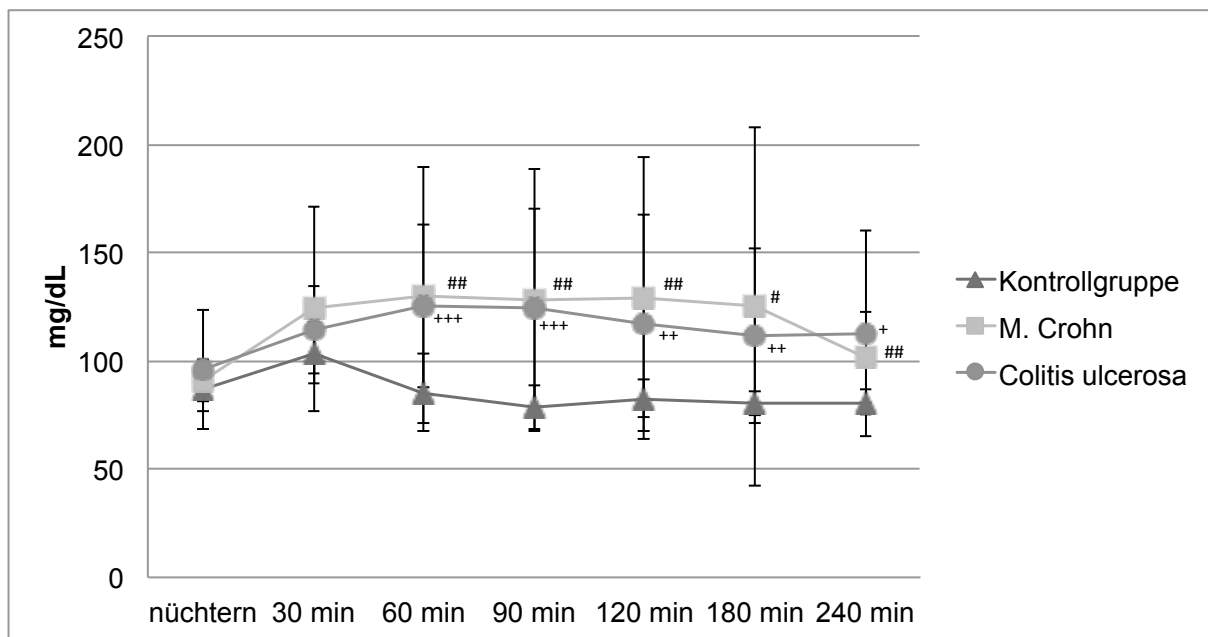


Abb. 12: Glucosespiegel im venösen Vollblut bei moderater Entzündungsaktivität: # = $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe; + = $p < 0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=13$, Colitis ulcerosa: $n=13$)

Bei in Remission befindlicher Erkrankung fand sich kein signifikanter Unterschied im mittleren Blutglucosespiegel zwischen der Kontrollgruppe und der Morbus Crohn-Gruppe, die Patienten zeigten einen mittleren Wert von 88,7 mg/dL ($\pm 9,3$; $p=0,183$). Zu einzelnen Messzeitpunkten kam jedoch ein im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöhter Blutglucosespiegel zur Darstellung (Abb. 13).

Der mittlere Blutglucosespiegel der Colitis ulcerosa-Patienten lag auch während in Remission befindlicher Erkrankung sowohl im Mittel (103,0 mg/dL $\pm 33,8$ gegenüber 83,5 mg/dL $\pm 7,8$; $p=0,02$) als auch zu den meisten einzelnen Messzeitpunkten (Abb. 13) signifikant höher als der Wert der Kontrollgruppe.

Zwischen den Morbus Crohn- und den Colitis ulcerosa-Patienten gab es weder in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität noch bei in Remission befindlicher Erkrankung signifikante Unterschiede im Blutglucoseprofil.

Eine signifikante Korrelation zwischen Blutglucosespiegel und $t_{1/2}$ fand sich im untersuchten Kollektiv nicht.

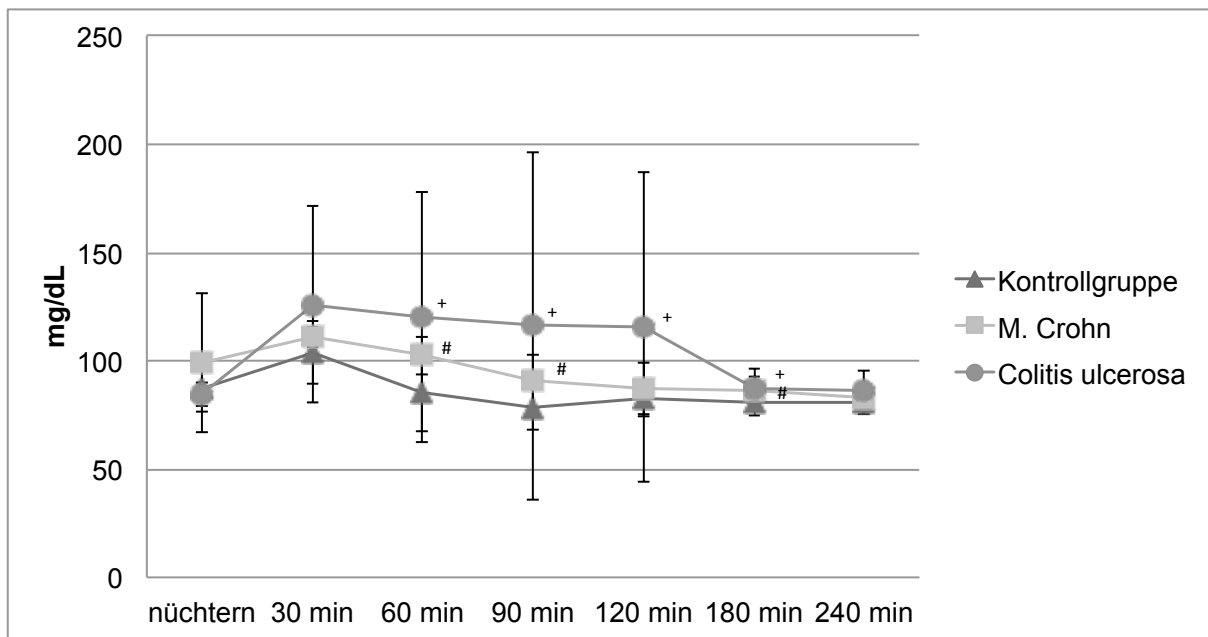


Abb. 13: Glucosespiegel im venösen Vollblut bei in Remission befindlicher Erkrankung: # = $p < 0,05$ Morbus Crohn gegenüber Kontrollgruppe; + = $p < 0,05$ Colitis ulcerosa gegenüber Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: $n=20$, Morbus Crohn: $n=7$, Colitis ulcerosa: $n=9$)

Der mittlere Blutglucosespiegel korrelierte in der Phase der subakuten Entzündung im Kollektiv der Morbus Crohn-Patienten sowohl mit dem mittleren GLP-1-Serumspiegel ($r=0,695$, $p=0,012$) als auch insbesondere den frühen postprandialen GLP-1-Spiegeln (30 Minuten postprandial: $r=0,743$, $p=0,009$, 60 Minute postprandial: $r=0,697$, $p=0,017$, 90 Minuten postprandial: $r=0,605$, $p=0,049$). Dieser Effekt fand sich bei den Colitis ulcerosa-Patienten, bei der Kontrollgruppe und bei in Remission befindlichen CED-Patienten nicht.

4. Diskussion

Motilitätsstörungen des Magens bei CED-Patienten wurden in der Literatur bereits wiederholt beschrieben, die genaue Pathogenese verbleibt jedoch weiterhin im Unklaren. In der vorliegenden Arbeit wurde nun erstmals systematisch untersucht, ob diese Magenentleerungsstörungen in Zusammenhang mit der entzündlichen Aktivität stehen oder ob es sich um eine permanente Alteration handelt. Zusätzlich wurden hormonelle Mediatoren und der Blutglucosespiegel untersucht, von denen bekannt ist, dass sie an der Regulation der Magenentleerung beteiligt sind und die potenzielle, Aktivitäts-abhängige Veränderungen der Magenentleerung vermitteln könnten.

Tatsächlich zeigten die Untersuchungen an Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa und moderater entzündlicher Aktivität eine Alteration der Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts. Die mittels ^{13}C -Oktansäure-Atemtest gemessene Magenentleerungshalbwertszeit lag in beiden Kollektiven höher als in einem Kollektiv gesunder Probanden, wobei in der vorliegenden Arbeit nur im Kollektiv der Morbus Crohn-Patienten statistische Signifikanz erreicht werden konnte. In der Gruppe der Colitis ulcerosa-Patienten zeigte sich dies tendenziell auch, statistische Signifikanz wurde jedoch verfehlt. Der Unterschied in der Magenentleerungshalbwertszeit war bei in Remission befindlicher Erkrankung nicht mehr nachweisbar. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen Motilitätsstörungen und entzündlicher Aktivität zu geben. Eine mögliche Erklärung hierfür können die veränderten Muster der Freisetzung der von uns gemessenen Peptidhormone CCK, GLP-1 und PYY bieten. Ebenfalls kann der im Zuge der subakuten Erkrankungsaktivität beschriebene erhöhte Blutglucosespiegel einen Einfluss auf dieses Phänomen haben.

4.1. Morbus Crohn

Im Kollektiv der Patienten mit aktivem Morbus Crohn zeigte sich eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verlängerte Magenentleerungshalbwertszeit. Diese beschleunigte sich bei in Remission befindlicher Erkrankung signifikant und

erreichte hier das Niveau der gesunden Kontrollgruppe. Ein Einfluss der entzündlichen Aktivität auf die Magenentleerung kann also postuliert werden.

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa ist bei Morbus Crohn ein Befall von Teilen des gesamten Gastrointestinaltrakts möglich. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probanden fand sich jedoch nur ein einzelner Patient mit einer entzündlichen Beteiligung des Duodenums (ohne Stenose), dieser zeigte im Atemtest im akuten Schub eine normale Magenentleerungshalbwertzeit. Alle weiteren Patienten wiesen ein Hauptbefallsmuster im terminalen Ileum und/oder im Colon auf. Es ergab sich somit kein Hinweis darauf, dass die verzögerte Magenentleerung im akuten Schub bei den untersuchten Patienten mit Morbus Crohn auf ein entzündlich bedingtes mechanisches Problem im Sinne einer Stenose im oberen Gastrointestinaltrakt zurückzuführen gewesen wäre. Dies deckt sich mit den bisherigen Studien zu diesem Thema, mehrfach ist eine verzögerte Magenentleerung bei nicht-obstruktivem Morbus Crohn beschrieben (Keller et al. 2009, Annese et al. 1995).

Im Kollektiv der Morbus Crohn-Patienten präsentierte sich eine signifikante Erhöhung der GLP-1-Spiegel über die gesamte im Test erfasste postprandiale Phase. In Remission näherten sich die Serumspiegel denen der gesunden Kontrollgruppe an. Da GLP-1 bekanntermaßen inhibitorisch auf die Magenentleerung wirkt (Hellström et al. 2010, Näslund et al. 1999, Layer et al. 1995, Wettergren et al. 1993), könnte dies zumindest partiell die verzögerte Magenentleerung der Morbus Crohn-Patienten erklären. Warum es jedoch bei aktiver Erkrankung zu einer vermehrten GLP-1-Freisetzung kommt und weshalb sich dieser Effekt in Remission nicht zeigt, verbleibt bisher unklar. Ein mögliches Erklärungsmodell lieferten Moran et al. in ihrer Arbeit aus 2012 (Moran et al. 2012). Sie zeigten hier, dass bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn und ilealem Befallsmuster im terminalen Ileum vermehrt GLP-1-sezernierende enteroendokrine Zellen gefunden werden konnten. Auf die Expression von PYY-sezernierenden Zellen konnte in der besagten Studie kein Einfluss nachgewiesen werden. Dies würde sich mit der in der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtung einer im akuten Schub eines Morbus Crohn signifikant erhöhten GLP-1-Serumkonzentration bei im Vergleich zu Gesunden nahezu normalem Verlauf der PYY-Spiegel decken.

Vu et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 (Vu et al. 2000) an einem Kollektiv von 37 in Remission befindlichen Morbus Crohn-Patienten (CDAI <150) nach Ileozökalresektion oder bei isoliertem Dickdarmbefall eine im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöhte Plasmakonzentration von CCK im Nüchternzustand. Keller et al. beschrieben 2009 erhöhte CCK-Spiegel insbesondere bei Morbus Crohn-Patienten im akuten Schub mit ilealem Befallsmuster. Beide Beobachtungen konnten in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden. In der Gesamtheit der Patienten mit aktivem Morbus Crohn kamen signifikant niedrigere CCK-Serumkonzentrationen als in der Kontrollgruppe zur Darstellung. In der Subgruppenanalyse unserer Studie fanden sich vier Patienten mit einer alleinigen Manifestation des Morbus Crohn im terminalen Ileum. Es fand sich in dieser Gruppe keine im Vergleich zur Gesamtheit der untersuchten Morbus Crohn-Patienten signifikant veränderten Serumspiegel der gemessenen Peptidhormone oder der Magenentleerung (einschränkend muss die geringe Fallzahl von n=4 angeführt werden). Bei in Remission befindlicher Erkrankung näherten sich die CCK-Serumspiegel denen der Kontrollgruppe an, signifikante Unterschiede kamen nicht mehr zur Darstellung. Unklar bleibt jedoch, weshalb in der Vorgängerarbeit von Keller et al. bei sehr ähnlichem Studiensetting diskrepante Befunde erhoben wurden. Möglicherweise werden sie zumindest partiell durch die unterschiedlich zusammengesetzte Testmahlzeit erklärt. In der vorliegenden Arbeit nahmen die Probanden eine rein vegetarische Testmahlzeit mit wenig Fett zu sich. Diese hatte den Vorteil, dass sie den Patienten auch in einer frühen Phase des enteralen Kostaufbaus verabreicht werden konnte. Keller et al. verwendeten eine Testmahlzeit mit der doppelten Menge an Butter sowie zusätzlich Kochschinken. Es ist in der Literatur wiederholt beschrieben worden, dass die postprandiale CCK-Freisetzung unter anderem durch länger-kettige Fettsäuren getriggert wird. Je länger eine Fettsäure, desto höher die CCK-Freisetzung (Matzinger et al. 2000, McLaughlin 1999). Feltrin et al. zeigten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2004, dass dieser Effekt bei GLP-1 erst ab einer bestimmten Kettenlänge zum Tragen kommt. Fettsäuren mit einer Länge von zehn Kohlenstoffatomen führten nach intraduodenaler Infusion zu einem Anstieg der CCK-Konzentration, für GLP-1 ließ sich dies nicht nachweisen. Erst ab einer Kettenlänge von 12 Kohlenstoffatomen konnte die Arbeitsgruppe von Feltrin auch bei GLP-1 einen Konzentrationsanstieg nachweisen (Feltrin et al. 2004). Zudem wird die CCK-Freisetzung durch Proteinabbauprodukte stimuliert. Somit wäre es möglich, dass die von uns verabreichte Testmahlzeit keinen ausreichend hohen Fett-

und Proteingehalt hatte, um die in der Arbeit von Keller et al. beobachtete erhöhte CCK-Freisetzung zu triggern. Es finden sich bisher nur wenige Studien, die sich mit CCK-Effekten bei CED befassen. Hier sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen wünschenswert.

Die Höhe des Blutglucosespiegels hat bekanntermaßen Einfluss auf die Magenentleerung, eine hohe Blutglucosekonzentration hat eine inhibitorische Wirkung auf die Magenentleerung (Schvarcz et al. 1997, Fraser et al. 1990). Auch bei den von uns untersuchten Morbus Crohn-Patienten fand sich im akuten Schub ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhter mittlerer Blutglucosespiegel. In Remission nivellierte sich dieser Effekt. Es präsentierte sich jedoch im untersuchten Kollektiv keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Blutglucosespiegels und der Magenentleerungshalbwertszeit, des Weiteren wiesen auch die Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa signifikant höhere Blutglucosespiegel auf, ohne dass sich in dieser Gruppe eine signifikante Verlängerung der Magenentleerung zeigte. Somit erklären Hyperglykämie-bedingte Effekte die Verzögerung der Magenentleerung nicht. Einschränkend muss gesagt werden, dass die an unserer Studie teilnehmenden Patienten nicht manometrisch hinsichtlich des gastralen Motilitätsmusters untersucht wurden. Ob sie also die bei Hyperglykämie beobachteten pathologischen Motilitätsmuster wie verminderte antrale Kontraktionen oder gastrale Arrhythmien (Hasler et al. 1995) aufwiesen, bleibt unklar. Zur Klärung wären hier weitere Studien mit Fokus auf Alterationen im gastralen Motilitätsmuster bei CED-Patienten notwendig.

Anhalt für eine Alteration des autonomen Nervensystems im Sinne einer autonomen Neuropathie fand sich im Screening bei drei Morbus Crohn-Patienten. Bei diesen Patienten zeigte sich auch eine im Vergleich zu den übrigen Probanden der Morbus Crohn-Gruppe tendenziell verlängerte Magenentleerung. Dies steht in Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Alterationen der gastrointestinalen Motilität bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie. Hier ist wiederholt eine Verzögerung der Magenentleerung beschrieben worden (Stacher et al. 2003, Merio et al. 1997). Eine belastbare, auf statistischen Berechnungen beruhende Aussage kann in Anbetracht der geringen Fallzahl ($n=3$) aber nicht getroffen werden. Über die Gesamtheit dieses Patientenkollektivs sowie über die Gesamtheit aller von uns untersuchten Probanden konnte keine Korrelation gefunden werden. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt

werden, dass die Patienten auf eine eventuelle autonome Neuropathie lediglich gescreent wurden. Dass eine Funktionsstörung des autonomen Nervensystems bei CED-Patienten bestehen kann und dass diese Einfluss auf die Motilität haben kann, wurde wiederholt gezeigt (Coruzzi et al. 2007, Ganguli et al. 2007). Coruzzi et al. beschrieben in ihrer Arbeit von 2007 eine Alteration des autonomen kardialen Nervensystems sowohl bei aktiver CED als auch bei in Remission befindlicher Erkrankung. Hier stehen weitere Studien mit Fokus auf das autonome enterische Nervensystem aus. Das Screening fokussiert des Weiteren auf die kardiovaskuläre Funktion. Inwiefern Alterationen dort eins-zu-eins auf das enterische Nervensystem oder die „Brain-Gut-Axis“ übertragen werden können, ist fraglich.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die entzündliche Aktivität bei Morbus Crohn Einfluss auf die Magenentleerung sowie einige Peptidhormone hat, welche die Magenentleerung regulieren. Es bedarf hier weiterer Studien mit größeren Fallzahlen und, soweit bei einer so vielgestaltigen Erkrankung wie Morbus Crohn überhaupt möglich, einheitlicheren Patientenkollektiven, um die genauen Pathomechanismen aufzudecken. Insbesondere für den Atemtest bei in Remission befindlicher Erkrankung gelang uns nur die Rekrutierung einer relativ geringen Probandenzahl (sowohl bei den Morbus Crohn- als auch bei den Colitis ulcerosa-Patienten). Dies lag zum Teil daran, dass sich einige Patienten zum definierten Zeitpunkt 3-6 Monate nach dem initialen Test nicht in Remission befanden, andere Patienten waren aus verschiedenen Gründen nicht bereit, den zeitlichen Aufwand eines zweiten Atemtests in Kauf zu nehmen. Es lässt sich jedoch bereits anhand unserer Studie feststellen, dass eine adäquate anti-inflammatorische Therapie des Morbus Crohn nicht nur zu einer Remission der intestinalen Entzündung und Besserung der damit verbundenen Symptome führt, sondern ebenso die Magenentleerung beeinflusst. Die erhobenen Daten implizieren, dass die Normalisierung der Magenentleerung mit einer weitgehenden Normalisierung der Serumspiegel inhibitorischer Peptidhormone assoziiert und möglicherweise hierdurch bedingt ist.

4.2. Colitis ulcerosa

Neben einer tendenziell verlängerten Magenentleerungshalbwertszeit zeigten die Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa wie auch die Morbus Crohn-Gruppe in der frühen und mittleren postprandialen Phase signifikant erhöhte GLP-1-Spiegel bei ähnlichen Nüchtern-Spiegeln im Vergleich zu Gesunden. Auch die PYY-Spiegel waren bei aktiver Erkrankung in der mittleren postprandialen Phase signifikant erhöht. Beide Hormone haben eine inhibitorische Wirkung auf die Magenentleerung. Bei in Remission befindlicher Erkrankung fand sich eine tendenziell schnellere Magenentleerung bei GLP-1- und PYY-Spiegeln, die sich denen der gesunden Kontrollgruppe annähern. Signifikante Unterschiede ließen sich hier nur noch bei einzelnen GLP-1-Werten darstellen, die PYY-Konzentration im Serum war nicht signifikant erhöht. Auch die Magenentleerungshalbwertszeit sank in Remission, wenn auch im Vergleich zur subakuten Entzündung nicht signifikant. Es ließ sich jedoch feststellen, dass die Magenentleerungshalbwertszeit aller Patienten in Remission normal, d.h. auf dem Niveau der des Kollektivs der Gesunden, war. Im akuten Schub wiesen demgegenüber vier Colitis ulcerosa-Patienten hier pathologische Werte auf.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit bieten sich hier als Erklärungsmodell am ehesten die bei moderater Entzündungsaktivität erhöhten Plasmakonzentrationen von GLP-1 und PYY an. Insbesondere die GLP-1-Werte lagen 30 – 120 Minuten postprandial signifikant höher als bei Gesunden, bei PYY ließ sich bei Einzelwerten statistische Signifikanz erreichen. Zu diesem pathophysiologischen Modell würde auch das in Remission beobachtete Absinken der GLP-1- und PYY-Plasmakonzentrationen passen. Die GLP-1-Werte der Colitis ulcerosa-Patienten lagen zwar bei in Remission befindlicher Erkrankung zu einigen Messzeitpunkten signifikant höher als die Gesunder, insgesamt konnte jedoch eine deutliche Reduktion von GLP-1 im Plasma nachgewiesen werden.

Zwar zeigte die Gesamtheit der Patienten signifikant erhöhte Blutglucosespiegel, diese bestanden jedoch sowohl im aktiven Schub als auch in Remission. Sie sind am ehesten durch eine Kortikosteroidmedikation erklärt, korrelieren jedoch nicht mit der Magenentleerungshalbwertszeit.

Für das Vorliegen einer manifesten Neuropathie des autonomen Nervensystems fand sich im untersuchten Kollektiv kein Anhalt. Einschränkend muss jedoch wiederholt angemerkt werden, dass die Patienten auf eine eventuelle autonome Neuropathie lediglich gescreent wurden. Somit gelten auch hier die schon in Kapitel 4.1. diskutierten Limitation hinsichtlich der Bewertung des Einflusses einer Neuropathie des autonomen Nervensystems.

Es kann unserer Meinung nach also ein Zusammenhang zwischen entzündlicher Aktivität, Hormonfreisetzung und Magenentleerung postuliert werden. Eine adäquate Therapie der Colitis ulcerosa hat somit nicht nur anti-inflammatorische Effekte zur Folge, sondern führt ebenso zu einer Normalisierung von Motilitätsstörungen des Magens sowie der Freisetzung einiger die Motilität des GI-Trakts regulierender Hormone.

5. Zusammenfassung

Motilitätsstörungen bei CED-Patienten wurden wiederholt beschrieben, insbesondere finden sich Hinweise auf eine verzögerte Magenentleerung. Die Pathomechanismen sind bisher weitestgehend unverstanden. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Magenentleerungsstörung und entzündlicher Aktivität bei CED-Patienten besteht. Wir untersuchten des Weiteren, ob es bei diesen Patienten zu einer Alteration der Blutglucosekonzentrationen und/oder der Serumspiegel einiger die Motilität beeinflussender Peptidhormone kommt und ob diese mit der entzündlichen Aktivität der Erkrankung korrelieren. Zu diesem Zweck führten je 13 Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa einen ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerung fester Substanzen durch. Während des Tests wurden die Serumspiegel von GLP-1, PYY und CCK sowie der Blutglucosespiegel gemessen. Der Test wurde von den Probanden bei moderater Erkrankungsaktivität absolviert und 3-6 Monate später wiederholt, wenn die Patienten sich in Remission befanden. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=20) zeigten Morbus Crohn-Patienten im akuten Schub eine signifikant verzögerte Magenentleerung ($t_{1/2}$ 140,3 Minuten $\pm$ 69,3 vs. 96,3 Minuten $\pm$ 33,3; $p=0,02$) bei signifikant erhöhten GLP-1- und Blutglucosespiegeln. Bei in Remission befindlicher Erkrankung normalisierte sich die Magenentleerung bei auch weitgehender Normalisierung der GLP-1-Serumspiegel, aber weiterhin erhöhten Blutglucosekonzentrationen. Colitis ulcerosa-Patienten wiesen im akuten Schub eine nur tendenziell verlängerte Magenentleerungszeit bei signifikant erhöhten GLP-1- und Blutglucosespiegeln auf. In Remission beschleunigte sich die Magenentleerung tendenziell, signifikante Unterschiede bezüglich der GLP-1-Serumspiegel fanden sich nur noch zu einzelnen Messzeitpunkten. Der Blutglucosespiegel blieb signifikant höher als bei Gesunden. Die Veränderungen der sonstigen Messparameter waren in beiden Patientengruppen weniger stark ausgeprägt. Es kann somit postuliert werden, dass Morbus Crohn-Patienten im akuten Schub eine verzögerte Magenentleerung aufweisen und dass sich diese in Remission beschleunigt und bei der Mehrzahl der Betroffenen normalisiert. Bei Colitis ulcerosa-Patienten zeigen sich tendenziell ähnliche, jedoch weniger stark ausgeprägte Befunde. Der Zusammenhang zwischen verzögerter Magenentleerung und entzündlicher Aktivität kann möglicherweise durch Alterationen in der Freisetzung motilitätsregulierender Peptidhormone, insbesondere von GLP-1 erklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89(5): 1070-1077.

Adrian TE, Savage AP, Sagor GR, Allen JM, Bacarese-Hamilton AJ, Tatemoto K, Polak JM, Bloom SR. Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology* 1985; 89(3): 494-499.

Adrian TE, Savage AP, Bacarese-Hamilton AJ, Wolfe K, Besterman HS, Bloom SR. Peptide YY abnormalities in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 1986; 90(2): 379-384.

Annese V, Bassotti G, Napolitano G, Frusciante V, Bruno M, Conoscitore P, Germani U, Morelli A, Andriulli A. Gastric emptying of solids in patients with nonobstructive Crohn's disease is sometimes delayed. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21(4): 279-282.

Bharucha AE, Camilleri M, Zinsmeister AR, Hanson RB. Adrenergic modulation of human colonic motor and sensory function. *Am J Physiol* 1997; 273(5 Pt 1): G997-1006.

Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 1988; 94(1): 739-744.

Beglinger C, Hildebrand P, Adler G, Werth B, Luo H, Delco F, Gyr K. Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(12): 827-834.

Beglinger C. Effect of cholecystokinin on gastric motility in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713: 219-225.

Belai A, Boulos PB, Robson T, Burnstock G. Neurochemical coding in the small intestine of patients with Crohn's disease. *Gut* 1997; 40(6): 767-774.

Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983; 302(5910): 716 – 718.

Bendet N, Scapa E, Cohen O, Bloch O, Aharoni D, Ramot Y, Weiss M, Halevi A, Rapoport MJ. Enhanced glucose-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in Crohn patients with terminal ileum disease is unrelated to disease activity or ileal resection. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(7): 650-656.

Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 439-444.

Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M. Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract. *Clin Auton Res* 1999; 9(2): 75-81.

Brener W, Hendrix TR, McHugh PR. Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology* 1983; 85(1): 76-82.

Camilleri M, Papathanasopoulos A, Odunsi ST. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(6): 343-352.

Cannon WB, Lieb CW. The receptive relaxation of the stomach. *American Journal of Physiology* 1911; 29: 267-273.

Coleski R, Hasler WL. Coupling and propagation of normal and dysrhythmic gastric slow waves during acute hyperglycaemia in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(5): 492-499, e1-2.

Coruzzi P, Castiglioni P, Parati G, Brambilla V, Brambilla L, Gualerzi M, Cademartiri F, Franze A, De Angelis G, Di Rienzo M, Di Mario F. Autonomic cardiovascular regulation in quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(12): 964–970.

Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 1): E458-464.

Degen L. Gastrointestinale Motilität – Physiologie und Messmethoden. *Ther Umsch* 2007; 64(4): 195-199.

Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP. ¹³C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1): 85-91.

Feltrin KL, Little TJ, Meyer JH, Horowitz M, Smout AJ, Wishart J, Pilichiewicz AN, Rades T, Chapman IM, Feinle-Bisset C. Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(3): R524-533.

Flint A, Raben A, Ersbøll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 200; 25(6): 781-792.

Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1(insulin-dependent)diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33(11): 675-680.

Ganguli SC, Kamath MV, Redmond K, Chen Y, Irvine EJ, Collins SM, Tougas G. A comparison of autonomic function in patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19(12): 961–967.

Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology* 1995; 108(3): 727-736.

Hellström, P. M. GLP-1 playing the role of a gut regulatory compound. *Acta Physiologica* 2011; 201(1): 151–156.

Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjö Dahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983; 70(9): 519–521.

Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257 – 271.

Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(2): E199–E206.

Hunt JN, Stubbs DF. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *The Journal of Physiology* 1975; 245(1): 209-225.

Itoh Z, Takeuchi S, Aizawa I, Mori K, Taminato T, Seino Y, Imura H, Yanaihara N. Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am J Dig Dis* 1978; 23(10): 929-935.

Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, Vanberge-Henegouwen GP, Smout AJ. Hyperglycaemia induces abnormalities of gastric myoelectric activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994; 107(5): 1390-1397.

Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18(2): 91-103.

Kalivianakis, M, Verkade, HJ, Stellaard, F, van der Werf, M, Elzinga, H, Vonk, RJ. The ¹³C-mixed triglyceride breath test in healthy adults: determinants of the ¹³CO₂ response. *Europ J Clin Invest* 1997; 27(5): 434-442.

Keller J, Holst JJ, Layer P. Inhibition of human pancreatic and biliary output but not intestinal motility by physiological intraileal lipid loads. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290(4):G704-709.

Keller J, Beglinger C, Holst JJ, Andresen V, Layer P. Mechanisms of gastric emptying disturbances in chronic and acute inflammation of the distal gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297(5) :G861-868.

Kelly KA, Code CF. Canine gastric pacemaker. *American Journal of Physiology* 1971; 220(1): 112-118.

Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *American Journal of Physiology* 1980; 239(2): G71-G76.

Koch TR, Roddy DR, Go VL. Abnormalities of fasting serum concentrations of peptide YY in the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(4): 321-326.

Kristinsson JO, Hopman WP, Oyen WJ, Drenth JP. Gastroparesis in patients with inactive Crohn's disease: a case series. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 11.

Lam WF, Masclee AA, de Boer SY, Lamers CG. Hyperglycemia reduces gastric secretory and plasma pancreatic polypeptide responses to modified sham feeding in humans. *Digestion* 1993; 54(1): 48-53.

Layer P1, Jansen JB, Cherian L, Lamers CB, Goebell H. Feedback regulation of human pancreatic secretion. Effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology* 1990; 98(5 Pt 1): 1311-1319.

Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995; 40(5): 1074-1082.

Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6(9): 587-596.

Lindgren S, Lilja B, Rosén I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(4): 361-366.

Lindgren S, Stewenius J, Sjölund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(7): 638-642.

Little TJ, Pilichiewicz AN, Russo A, Phillips L, Jones KL, Nauck MA, Wishart J, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and intragastric distribution in healthy subjects: relationships with postprandial glycemic and insulinemic responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1916-1923.

Lluis F, Gomez G, Fujimura M, Greeley GH Jr, Thompson JC. Peptide YY inhibits nutrient-, hormonal-, and vagally-stimulated pancreatic exocrine secretion. *Pancreas* 1987; 2(4): 454-462.

Longo WE, Ballantyne GH, Savoca PE, Adrian TE, Bilchik AJ, Modlin IM. Short-chain fatty acid release of peptide YY in the isolated rabbit distal colon. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(4): 442-448.

MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976; 70(2): 190-196.

Matzinger D, Degen L, Drewe J, Meuli J, Duebendorfer R, Ruckstuhl N, D'Amato M, Rovati L, and Beglinger C. The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans. *Gut* 2000; 46(5): 688–693.

Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Goke B, Thorens B, Drucker DJ. International Union of Pharmacology. XXXV. The Glucagon Receptor Family. *Pharmacol Rev* 2003; 55(1): 167–194.

McLaughlin J, Grazia Lucà M, Jones MN, D'Amato M, Dockray GJ, Thompson DG. Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility. *Gastroenterology* 1999; 116(1): 46-53.

Meier R, Hildebrand P, Thumshirn M, Albrecht C, Studer B, Gyr K, Beglinger C. Effect of loxiglumide, a cholecystokinin antagonist, on pancreatic polypeptide release in humans. *Gastroenterology*. 1990; 99(6): 1757-1762.

Merio R, Festa A, Bergmann H, Eder T, Eibl N, Stacher-Janotta G, Weber U, Budka C, Heckenberg A, Bauer P, Francesconi M, Schernthaner G, Stacher G. Slow gastric emptying in type I diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose, and glycemic control. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 419-423.

Meyer JH, Thomson JB, Cohen MB, Shadchehr A, Mandiola SA. Sieving of solid food by the canine stomach and sieving after gastric surgery. *Gastroenterology* 1979; 76(4): 804-813.

Meyer JH, Ohashi H, Jehn D, Thomson JB. Size of liver particles emptied from the human stomach. *Gastroenterology* 1981; 80(6): 1489-1496.

Moran GW, Pennock J, McLaughlin JT. Enteroendocrine cells in terminal ileal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6(9): 871-880.

Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Ørskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory Peptides* 2003; 114(2-3): 189-196.

Nadorra R, Landing BH, Wells TR. Intestinal plexuses in Crohn's disease and ulcerative colitis in children: pathologic and microdissection studies. *Pediatr Pathol* 1986; 6(2-3): 267-287.

Näslund E, Bogefors J, Skogar S, Grybäck P, Jacobsson H, Holst JJ, Hellström PM. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 277(3 Pt 2): R910-R916.

Niderau C, Lüthen R, Heintges T. Effects of CCK on pancreatic function and morphology. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713 :180-198.

Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010; 2010. pii: 820794.

Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43(4): 535-539.

Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(7): 665–670.

Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(9): 917– 923.

Perri F, Pastore MR, Annese V. ¹³C-octanoic acid breath test for measuring gastric emptying of solids. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(5 Suppl 1): 3-8.

Porcher C, Baldo M, Henry M, Orsoni P, Julé Y, Ward SM. Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestine of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(1): 118-125.

Qiu WC, Wang ZG, Wang WG, Yan J, Zheng Q. Gastric motor effects of ghrelin and growth hormone releasing peptide 6 in diabetic mice with gastroparesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(9): 1419-1424.

Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989; 298(6666): 82–86.

Read NW, Houghton LA. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(2): 359-373.

Roth JL, Vilardell F, Affolter H. Postvagotomy gastric stasis. *Ann N Y Acad Sci* 1962; 99: 203-212.

Sarna SK, Daniel EE, Kingma YJ. Simulation of the electric control activity of the stomach by an array of oscillators. *Am J Dig Dis* 1972; 17(4): 299-310.

Savage AP, Adrian TE, Carolan G, Chatterjee VK, Bloom SR. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut* 1987; 28(2): 166-170.

Schjoldager BT, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1989; 34(5): 703–708.

Schmidt PT, Ljung T, Hartmann B, Hare KJ, Holst JJ, Hellström PM. Tissue levels and post-prandial secretion of the intestinal growth factor, glucagon-like peptide-2, in controls and inflammatory bowel disease: comparison with peptide YY. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(2): 207-212.

Schmidt WE, Creutzfeldt W, Schleser A, Choudhury AR, Nustede R, Höcker M, Nitsche R, Sostmann H, Rovati LC, Fölsch UR. Role of CCK in regulation of pancreaticobiliary functions and GI motility in humans: effects of loxiglumide. *Am J Physiol* 1991; 260(2 Pt 1): G197-206.

Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean WC. ¹³C abundances of nutrients and the effect of variations in ¹³C isotopic abundances of test meals formulated for ¹³CO₂ breath test. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(11): 2375-2385.

Schönfeld J, Evans DF, Wingate DL. Daytime and night time motor activity of the small bowel after solid meals of different caloric value in humans. *Gut* 1997; 40(5): 614-618.

Shahidullah M, Kennedy TL, Parks TG. The vagus, the duodenal brake, and gastric emptying. *Gut* 1975; 16(5): 331-336.

Sharma P, Makharia GK, Ahuja V, Dwivedi SN, Deepak KK. Autonomic dysfunctions in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2009; 54(4): 853-861.

Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5): 690–697.

Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12): 1430–1438.

Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake: inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 1984; 25(4): 365-374.

Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Brannath W, Festa A, Meghdadi S, Stacher-Janotta G. Impaired gastric emptying and altered intragastric meal distribution in diabetes mellitus related to autonomic neuropathy? *Dig Dis Sci* 2003; 48(6): 1027-1034.

Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal Satiety Signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(5): G693-G697.

Stolk MF, Van Erpecum KJ, Hiemstra G, Jansen JB, Berge-Henegouwen GP. Gallbladder motility and cholecystokinin release during long-term enteral nutrition in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(10): 934–939.

Swart, GR, Baartman, EA, Wattimena, JLD, Rietveld, T, Overbeek, SE, van den Berg, JWO. Evaluation studies of the ¹³C-mixed triglyceride breath test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Digestion* 1997; 58(5): 415-420.

Takahashi T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18(3): 246-57. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.246.

Tari A, Teshima H, Sumii K, Haruma K, Ohgoshi H, Yoshihara M, Kajiyama G, Miyachi Y. Peptide YY abnormalities in patients with ulcerative colitis. *Jpn J Med* 1988; 27(1): 49-55.

Tatemoto K, Nakano I, Makk G, Angwin P, Mann M, Schilling J, Go VL. Isolation and primary structure of human peptide YY. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157(2): 713-717.

Taylor IL. Pancreatic polypeptide family: pancreatic polypeptide, neuropeptide Y, and peptide YY. In: Am.Physiol.Soc., editors. *Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System. Neural and Endocrine Biology*. Bethesda, MD: 1989: 475–544.

Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980 – 1995 – a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol* 1999; 37(11): 1079–1084.

Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980–1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(2): 79–84.

Vermillion DL, Huizinga JD, Riddell RH, Collins SM. Altered small intestinal smooth muscle function in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104(6): 1692-1699.

VilSBoll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47(3): 357–366.

Vu MK, Gielkens HA, van HogeZand RA, van Oostayen JA, Lamers CB, Masclee AA. Gallbladder motility in Crohn disease: influence of disease localization and bowel resection. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(11): 1157–1162.

Watkins JB, Klein PD, Schoeller DA, Kirschner BS, Park R, Perman, JA. Diagnosis and differentiation of fat malabsorption in children using ¹³C labeled lipids: Trioc-tanoin, Triolein, and palmitic acid breath tests. *Gastroenterology* 1982; 82(5 Pt 1): 911-917.

Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78–107- amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38(4): 665– 673.

Wettergren A, Maina P, Boesby S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 7–36 amide and peptide YY have additive inhibitory effect on gastric acid secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(6): 552– 555.

Yamagishi T, Debas HT. Cholecystokinin inhibits gastric emptying by acting on both proximal stomach and pylorus. *Am J Physiol* 1978; 234(4): E375-378.

Zahn A, Langhans CD, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haass M, Enck P, Strem-mel W, Rühl A. Measurement of gastric emptying by ¹³C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Z Gastroenterol* 2003; 41(5): 383-390.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	zeitlicher Ablauf des ^{13}C -Oktansäure-Atemtest sowie der Blutentnahmen	14
Abb. 2:	Ablauf des Screenings auf autonome Neuropathie	16
Abb. 3:	Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei Gesunden (n=20), Patienten mit Morbus Crohn (n=13) oder Colitis ulcerosa (n=13).	22
Abb. 4:	Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation über den Testzeitraum in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität, angegeben als „Delta Over Baseline“ (DOB)	23
Abb. 5:	Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation über den Testzeitraum bei in Remission befindlicher Erkrankung, angegeben als „Delta Over Baseline“ (DOB)	24
Abb. 6:	Serumkonzentration von CCK in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität	25
Abb. 7:	Serumkonzentration von CCK bei in Remission befindlicher Erkrankung	26
Abb. 8:	Serumkonzentration von GLP-1 in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität	27
Abb. 9:	Serumkonzentration von GLP-1 bei in Remission befindlicher Erkrankung	28
Abb. 10:	Serumkonzentration von PYY in der Phase der moderaten entzündlichen Aktivität	29

Abb. 11:	Serumkonzentration von PYY bei in Remission befindlicher Erkrankung	30
Abb. 12:	Glucosespiegel im venösen Vollblut in der Phase moderaten entzündlichen Aktivität	31
Abb. 13:	Glucosespiegel im venösen Vollblut bei in Remission befindlicher Erkrankung	32

8. Danksagung

Ich danke zuallererst PD Dr. med. Jutta Keller ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die intensive Betreuung und Anleitung sowohl während der Durchführung des praktischen Studienteils als auch im weiteren Verlauf der Arbeit sowie die stete Bereitschaft, theoretische und praktische Fragen zu besprechen.

Mein Dank gilt des Weiteren Daniela Menge, Karola Schulz und Sven Scherzberg aus dem Funktionslabors des Israelitischen Krankenhauses für die tatkräftige Unterstützung in der Durchführung der Atemtests.

Dr. med. Marie Rösch danke ich für die Hilfe bei der Rekrutierung der Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten.

Dem Laborteam des Israelitischen Krankenhauses unter Leitung von Frau Johannisson danke ich für die zuverlässige prä-analytische Bearbeitung der Blutproben zur Hormonbestimmung.

Prof. Dr. med. Peter Layer möchte ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung danken.

Prof. Dr. med. Christoph Beglinger und Prof. Jens J. Holst danke ich für die Auswertung der Hormondaten in ihren Labors.

Besonders möchte ich mich bei den Probandinnen und Probanden bedanken, unter ihnen viele Freunde und Verwandte. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ulrich Binnewies
Geburtsdatum: 29. Juli 1984
Geburtsort: Goslar

Schulische Ausbildung

1991 – 1993: Grundschule Astfeld, Niedersachsen
1993 – 1995: Grundschule Redderbarg, Lemsahl-Mellingstedt, Hamburg
1995 – 2004: Carl von Ossietzky-Gymnasium, Hamburg
06/2004: Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

2004 – 2005: Stiftung Veteranenheim Deutscher Soldaten

Universitäre Ausbildung

10/2005 – 11/2011: Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg gemäß Approbationsordnung für Ärzte
(2002)
09/2007: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2011: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2011: Erteilung der Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

01/2012 – heute: Assistenzarzt am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg,
Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. C. Zornig)

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: _____

(Ulrich Binnewies)