

Aus der medizinischen Klinik des Israelitischen Krankenhauses Hamburg  
Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg  
Direktor Prof. Dr. P. Layer

**Prospektive Evaluation  
der antroduodenojejunalen Motilität und der Lebensqualität  
von Gesunden und von Patienten mit funktioneller Dyspepsie,  
Reizdarmsyndrom, chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und  
mechanischer Obstruktion**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Kai Kobarg  
aus Elmshorn

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
am: 17.11.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. P. Layer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachterin: PD Dr. J. Keller

Prüfungsausschuss, 3. Gutachterin: Prof. Dr. M. Bullinger

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>7</b>
1.1	EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	7
1.2	GRUNDLAGEN DER INTESTINALEN MOTILITÄT	8
1.2.1	PHYSIOLOGIE DER INTESTINALEN MOTILITÄT	8
1.2.2	MOTILITÄTSPHASEN	8
1.2.3	REGULATION DER INTESTINALEN MOTILITÄT	11
1.3	MOTILITÄTSSTÖRUNGEN UND LEBENSQUALITÄT BEI GASTROINTESTINALEN ERKRANKUNGEN	12
1.4	PROBLEMSTELLUNGEN UND ZIELE DER ARBEIT	14
1.4.1	NORMALWERTE	14
1.4.2	ERKRANKUNGSTYPISCHE MOTILITÄTSSTÖRUNGEN	14
1.4.3	MANOMETRISCHE DIFFERENZIERBARKEIT VON MECHANISCHER OBSTRUKTION UND CHRONISCHER INTESTINALER PSEUDOOBSTRUKTION	15
1.4.4	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN REIZDARMSYNDROM UND CHRONISCHER INTESTINALER PSEUDOOBSTRUKTION ?	15
1.4.5	LEBENSQUALITÄT	16
1.4.6	ZUSAMMENFASSUNG	17
<b><u>2</u></b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>18</b>
2.1	PROBANDENKOLLEKTIVE	18
2.1.1	GESUNDE (N=12)	18
2.1.2	PATIENTEN (N=54)	18
2.1.2.1	Funktionelle Dyspepsie (n=4)	19
2.1.2.2	Reizdarmsyndrom (n=8)	19
2.1.2.3	Chronische intestinale Pseudoobstruktion (n=6)	21
2.1.2.4	Mechanische Obstruktion (n=5)	21
2.1.2.5	Sonstige (n=31)	21
2.2	LEBENSQUALITÄT	23

<b>2.3</b>	<b>SYMPTOME</b>	<b>23</b>
<b>2.4</b>	<b>MANOMETRIESYSTEM</b>	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>TESTMAHLZEIT</b>	<b>24</b>
<b>2.6</b>	<b>VERSUCHSABLAUF</b>	<b>25</b>
2.6.1	RAHMENBEDINGUNGEN	25
2.6.2	INTUBATION DER SONDE	25
2.6.3	LAGEKOTROLLE DER SONDE	25
2.6.4	MANOMETRIE	26
<b>2.7</b>	<b>DATENAUSWERTUNG</b>	<b>27</b>
2.7.1	GRUNDSÄTZLICHES	27
2.7.2	KENNZEICHNUNG DER AUFZEICHNUNGSKANÄLE	27
2.7.3	ROHDATENGEWINNUNG	28
2.7.4	STATISTISCHE PRINZIPIEN BEI DER DATENAUSWERTUNG	28
2.7.5	DARSTELLUNG VON ZAHLENWERTEN	28
<b>2.8</b>	<b>SPEZIELLE MOTILITÄTSPHÄNOMENE</b>	<b>29</b>
2.8.1	IRREGULÄR PROPAGIERTE BZW. KONFIGURIERTE PHASE III-KOMPLEXE	29
2.8.2	CLUSTER (DCC, DISCRETE CLUSTERED CONTRACTIONS)	29
2.8.3	BURSTS	30
2.8.4	GIANT MIGRATING COMPLEXES (GMC)	32
2.8.5	NON PROPAGATED PROLONGED CONTRACTIONS (NPPC)	32
<b>2.9</b>	<b>ERMITTELTE MANOMETRIEPARAMETER</b>	<b>33</b>
2.9.1	MOTILITÄTSINDEX UND MAXIMALAMPLITUDE	33
2.9.2	PHASE III	34
2.9.2.1	Häufigkeit von Phase III-Komplexen	34
2.9.2.2	Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe	34
2.9.2.3	Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente	34
2.9.2.4	Mittlere Dauer von Phase III	34
2.9.2.5	Mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III	34
2.9.3	DAUER DER POSTPRANDIALEN PERIODE	34
2.9.4	HÄUFIGKEIT VON CLUSTERN	35
2.9.5	BURST-AKTIVITÄT	35
2.9.6	HÄUFIGKEIT VON GIANT MIGRATING COMPLEXES (GMC)	35

2.9.7	HÄUFIGKEIT VON NON PROPAGATED PROLONGED CONTRACTIONS (NPPC)	35
2.9.8	MANOMETRIE-SCORE	36
2.9.9	KLASSIFIKATION VON MOTILITÄTSSTÖRUNGEN	37
2.9.10	GASTROINTESTINAL QUALITY OF LIFE INDEX (GIQLI)	38
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>NORMALWERTE</b>	<b>39</b>
3.1.1	MOTILITÄTSINDEX	39
3.1.2	MAXIMALAMPLITUDE	41
3.1.3	PHASE III	42
3.1.4	POSTPRANDIALE PERIODE	43
3.1.5	CLUSTER	44
3.1.6	BURSTS	44
3.1.7	GMC UND NPPC	46
3.1.8	GIQLI	46
3.1.9	MANOMETRIE-SCORE	46
<b>3.2</b>	<b>ERKRANKUNGSTYPISCHE MOTILITÄTSSTÖRUNGEN</b>	<b>47</b>
3.2.1	FUNKTIONELLE DYSPEPSIE	47
3.2.2	REIZDARMSYNDROM	48
3.2.3	CHRONISCHE INTESTINALE PSEUDOObSTRUKTION	49
3.2.4	MECHANISCHE ObSTRUKTION	50
<b>3.3</b>	<b>MANOMETRISCHE DIFFERENZIERBARKEIT VON MECHANISCHER ObSTRUKTION UND CHRONISCHER INTESTINALER PSEUDOObSTRUKTION</b>	<b>51</b>
<b>3.4</b>	<b>GEMEINSAMKEITEN UND UNTERSCHIEDE DER ANTRODUODENOJEJUNALEN MOTILITÄT BEI REIZDARMSYNDROM UND CHRONISCHER INTESTINALER PSEUDOObSTRUKTION</b>	<b>53</b>
<b>3.5</b>	<b>LEBENSQUALITÄT</b>	<b>58</b>
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>59</b>
<b>4.1</b>	<b>NORMALBEREICHE</b>	<b>59</b>
4.1.1	MOTILITÄTSINDEX UND MAXIMALAMPLITUDE	59

4.1.2	PHASE III	60
4.1.3	POSTPRANDIALE PERIODE	61
4.1.4	CLUSTER	62
4.1.5	BURSTS	62
4.1.6	GMC UND NPPC	63
<b>4.2</b>	<b>ERKRANKUNGSTYPISCHE MOTILITÄTSSTÖRUNGEN</b>	<b>64</b>
4.2.1	FUNKTIONELLE DYSPEPSIE	64
4.2.2	REIZDARMSYNDROM	65
4.2.3	CHRONISCHE INTESTINALE PSEUDOObSTRUKTION	65
4.2.4	MECHANISCHE ObSTRUKTION	66
<b>4.3</b>	<b>MANOMETRISCHE DIFFERENZIERBARKEIT VON MECHANISCHER ObSTRUKTION UND CHRONISCHER INTESTINALER PSEUDOObSTRUKTION</b>	<b>68</b>
<b>4.4</b>	<b>HYPOTHETISCHER PATHOGENETISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN REIZDARMSYNDROM UND CHRONISCHER INTESTINALER PSEUDOObSTRUKTION</b>	<b>69</b>
<b>4.5</b>	<b>LEBENSQUALITÄT VON PATIENTEN MIT ABDOMINELLEN ERKRANKUNGEN</b>	<b>70</b>
<b>5</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>72</u></b>
<b>6</b>	<b><u>SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>73</u></b>
<b>7</b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b><u>74</u></b>
7.1	GASTROINTESTINAL QUALITY OF LIFE INDEX (GIQLI)	74
7.2	SYMPTOM-FRAGEBOGEN	77
<b>8</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>79</u></b>
<b>9</b>	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b><u>86</u></b>
<b>10</b>	<b><u>LEBENS LAUF</u></b>	<b><u>87</u></b>
<b>11</b>	<b><u>ERKLÄRUNG</u></b>	<b><u>88</u></b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik

Zur Klärung abdomineller Beschwerden stehen heutzutage eine ganze Reihe diagnostischer Routineverfahren wie Sonografie, Endoskopie, Radiologie, laborchemische, mikrobiologische und histologische Untersuchungstechniken zur Verfügung. Die Aussagekraft dieser Methoden ist in aller Regel jedoch auf die Beurteilung struktureller bzw. biochemischer Veränderungen beschränkt. Funktionelle Veränderungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes, insbesondere Motilitätsstörungen, können mit Hilfe dieser Verfahren nur unzureichend erfasst werden.

Zur Diagnostik gastrointestinaler Motilitätsstörungen wurden daher spezielle Untersuchungstechniken entwickelt [10]. Hierzu zählen Methoden zur Bestimmung der Transitzeit wie z.B. der Laktulose-H<sub>2</sub>-Atemtest, Röntgenkontrastmitteluntersuchungen oder die Dünndarmszintigrafie. Diesen Untersuchungstechniken ist gemeinsam, dass sie im wesentlichen Aussagen über den Gesamteffekt der kontraktiven Aktivität des Intestinaltraktes, jedoch nur eine eingeschränkte Beurteilung der zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen erlauben.

Als „Gold-Standard“ zur Beurteilung der intestinalen Motilität hat sich die Manometrie durchgesetzt, weil sie diesbezüglich die umfangreichsten Informationen liefert [40, 75, 93]. Die antroduodenojejunale Manometrie ist ein aufwendiges und nur an wenigen spezialisierten Zentren verfügbares funktionsdiagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Motilität des Verdauungstraktes. Dabei werden mittels intraluminal platzierter Katheter Druckveränderungen detektiert, die durch phasische Kontraktionen der Ringmuskelschicht des Darms verursacht werden. Anhand des zeitlichen und räumlichen Verhaltens der registrierten Druckwellen kann die intestinale Motilität beurteilt werden [40, 74].

## **1.2 Grundlagen der intestinalen Motilität**

### **1.2.1 Physiologie der intestinalen Motilität**

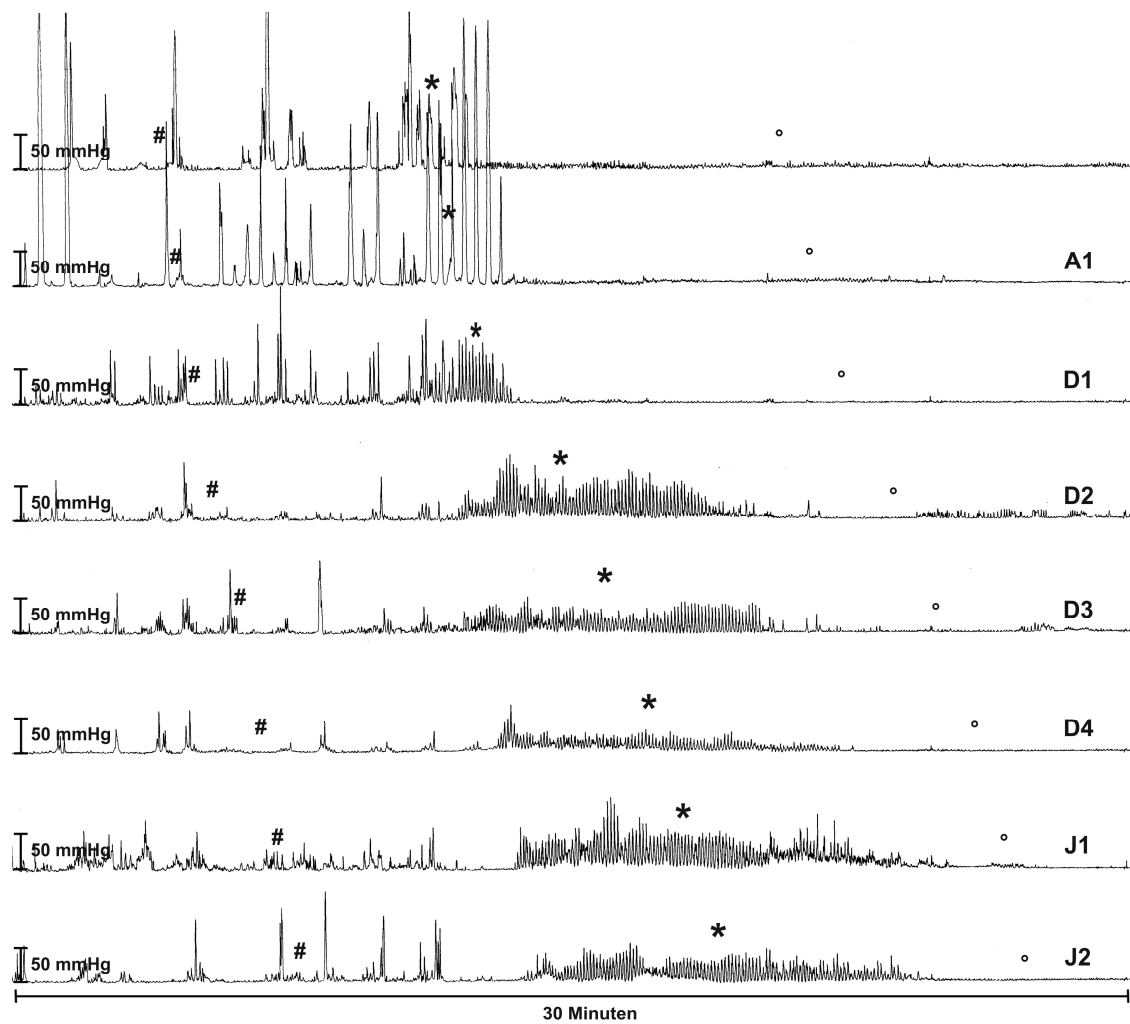
Für die Kontraktionen der Darmwand existiert ein entsprechendes myoelektrisches Korrelat: Die grundlegende Schrittmacherfunktion übernehmen hierbei die interstitiellen Zellen von Cajal [12, 40]. Sie sind weder echte Nerven- noch Muskelzellen [92] und befinden sich innerhalb der zirkulären und der longitudinalen Muskelschichten von Magen, Dünndarm und Kolon. Ihr Membranpotential fluktuiert rhythmisch und erzeugt so eine myoelektrische Grundaktivität, sogenannte „slow waves“. Die slow wave-Frequenz liegt im Magen bei 3/min, im proximalen Dünndarm zwischen 10-12/min und nimmt bis zum Ileum wieder auf 7-8/min ab. Slow waves allein induzieren allerdings noch keine Muskelkontraktion. Erst wenn sie durch neuronale, endo- oder parakrine Einflüsse über einen Schwellenwert hinaus verstärkt werden, resultiert ein Aktionspotential, auch „spike burst“ genannt, welches dann eine motorische Antwort der glatten Muskulatur nach sich zieht [12, 40, 67, 92]. Slow waves breiten sich zunächst zirkumferent aus und wandern anschließend in aboraler Richtung weiter [40]. Anzahl und Frequenz der Spike-Potentiale bestimmen Kraft und Dauer der Kontraktionen, wobei die maximal mögliche Kontraktionsfrequenz an einer bestimmten Stelle des Darms durch die dort vorherrschende slow wave-Frequenz begrenzt wird [61].

### **1.2.2 Motilitätsphasen**

Grundsätzlich wird zwischen einer interdigestiven Periode (Motilität im Nüchternzustand) und einer postprandialen bzw. digestiven Periode (Motilität nach Nahrungsaufnahme) unterschieden [29, 40]. Die interdigestive Periode ist durch eine zyklische, wiederkehrende Abfolge dreier Motilitätsphasen gekennzeichnet, die in ihrer Gesamtheit auch MMC (Migrating Motor Complex) oder MMC-Zyklus genannt wird [40] (siehe Abbildung 1, Seite 9): Phase I zeichnet sich durch motorische Stille aus, genauer gesagt durch eine minimale motorische Aktivität mit  $\leq 2$  Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten [12, 61, 77]. Phase II ist durch ein irreguläres Muster von Kontraktionen wechselnder Frequenz und Amplitude gekennzeichnet [12, 40]. Und Phase III besteht aus Gruppen regelmäßiger Druckwellen in slow wave Frequenz (10-12/min proximalen Dünndarm), im Folgenden auch Phase III-Komplexe genannt, die sich vom Magen-

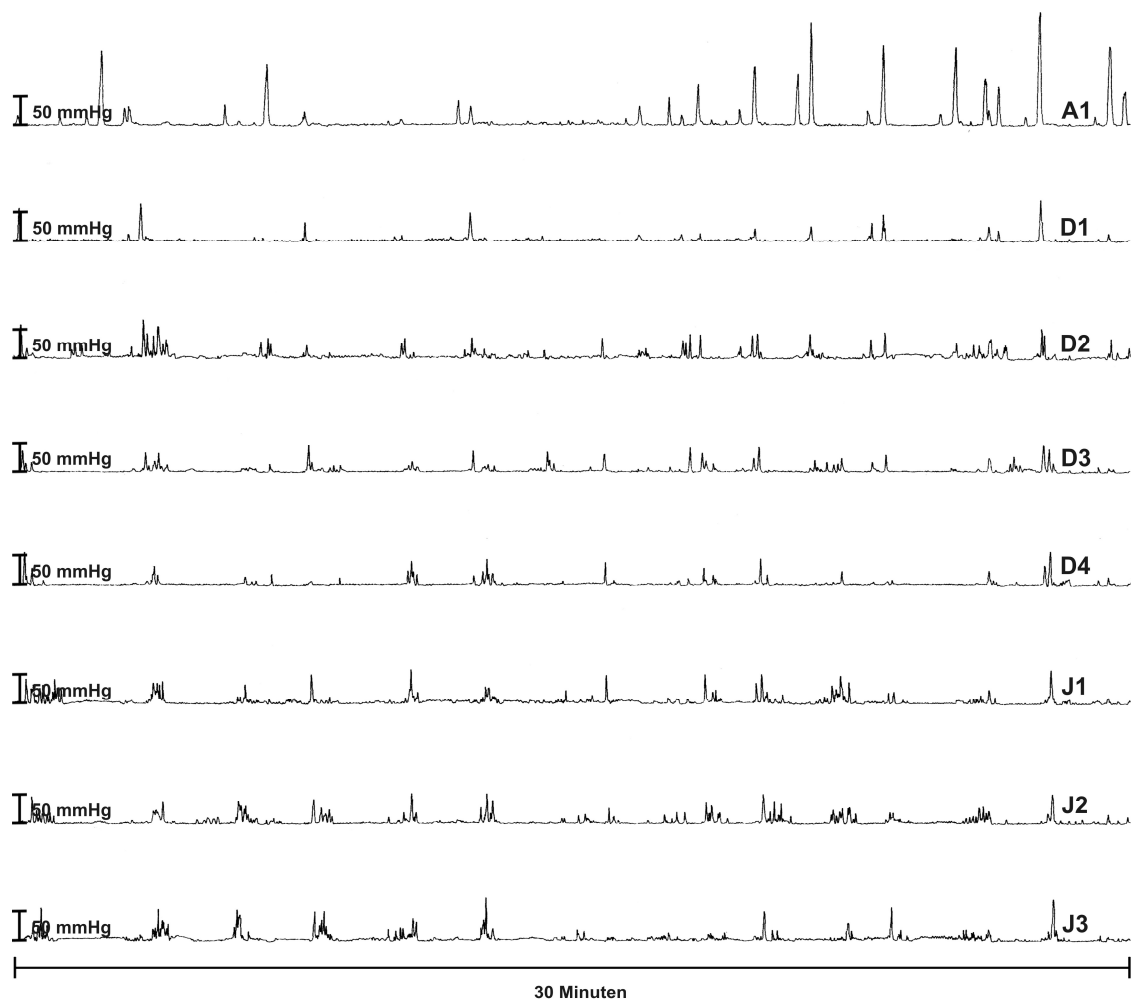


antrum aboral bis ins Ileum ausbreiten, und an welche sich wieder eine Phase I anschließt [40, 77]. Der interdigestiven Motilität, insbesondere Phase III, wird eine reinigende Funktion zugeschrieben: Durch die koordinierte propulsive motorische Aktivität und die währenddessen hohen Sekretionsraten der digestiven Drüsen, wird der Intestinaltrakt von Speiseresten befreit und einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms entgegengewirkt [12, 40, 48].



**Abbildung 1: Physiologische interdigestive Motilität (MMC-Zyklus) im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J2): zyklische Abfolge von Phase II (#), aboral propagierter Phase III (\*) und Phase I (°)**

Die postprandiale Periode beginnt definitionsgemäß mit der Einnahme einer kalorischen Mahlzeit, wodurch bei Gesunden ein irreguläres Motilitätsmuster induziert wird, welches Phase II der interdigestiven Periode ähnelt [12, 29, 40, 80] (siehe Abbildung 2). Dies führt zu einer Durchmischung des Darminhaltes mit Verdauungssekreten und einer optimalen Verteilung des Chymus über die Mukosa, wodurch optimale Voraussetzungen für die Resorption von Nahrungsbestandteilen geschaffen werden. Außerdem sorgt die postprandiale intestinale Motilität für den aboralen Transport der Nahrungsbestandteile [12, 48]. Die postprandiale Periode endet mit dem erstmaligen Wiederauftreten eines Phase III-Komplexes nach Einnahme einer Mahlzeit.



**Abbildung 2: Physiologische postprandiale Motilität im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J3)**

### 1.2.3 Regulation der intestinalen Motilität

Die Motilität des Intestinaltraktes wird durch ein komplexes Zusammenwirken neuronaler und hormoneller und Mechanismen reguliert, wobei die Bedeutung der meisten Neurotransmitter und Hormone noch immer unzureichend geklärt ist. Der Nervus Vagus, sakrale parasymphatische, thorakolumbale sympathische Fasern und die prävertebralen sympathischen Ganglien repräsentieren die wichtigsten extrinsischen neuronalen Einflüsse [11]. Voraussetzung für die Ausbildung eines physiologischen interdigestiven Motilitätsmusters, des sogenannten Migrating Motor Complex (MMC), ist ein intaktes intrinsisches (=enterisches) Nervensystem [40, 114] Dieses besteht aus dem Plexus submucosus, welcher sich zwischen der Mukosa und der zirkulären Muskelschicht befindet, und dem Plexus myentericus, der zwischen der zirkulären und der longitudinalen Muskelschicht angeordnet ist [12]. Die extrinsische Nervenversorgung, bestehend aus dem autonomen und dem zentralen Nervensystem, kann abgekoppelt werden, ohne dass das zyklische interdigestive Motilitätsmuster unterbrochen wird [80], so dass der MMC-Zyklus beispielsweise selbst bei einem transplantierten, d.h. denervierten Dünndarm wieder zurückkehrt [40, 81]. Dennoch kann eine extrinsischen Denervation den MMC beeinflussen [80]: Bei vermindertem vagalem Einfluss, wie etwa nach einer Dünndarmtransplantation [71], kommt es zu einer Verkürzung der Dauer von Phase II, konsekutiv zu einer Verkürzung des MMC-Zyklus und damit zu einem gehäuften Auftreten von Phase III-Komplexen.

So wichtig das intrinsische Nervensystem für die Ausbildung des interdigestiven MMC ist, so bedeutsam ist die extrinsische neuronale Kontrolle für die postprandiale Motilität. Nach einer Schädigung des extrinsischen Nervensystems, wie etwa infolge einer Vagotomie, kann es beispielsweise nach Nahrungsaufnahme zu einer verzögerten Umschaltung zum postprandialen Motilitätsmuster bzw. zu einer verkürzten oder gänzlich fehlenden postprandialen Motilitätsantwort kommen [12, 40].

Beeinflusst wird die intestinale Motilität aber nicht nur durch das Nervensystem, sondern auch durch eine ganze Reihe körpereigener Substanzen, die sowohl auf parakrinem als auch auf endokrinem Wege ihre Wirkung entfalten [40]. Zu diesen Stoffen gehören unter anderem Dopamin, GABA, Stickstoffmonoxid, Serotonin, Histamin, Cholecystokin, Motilin, Endorphine, Substanz P, VIP, Glukagon, Somatostatin, Neuropeptid Y und Neurotensin [12, 40, 92]. Außerdem hat auch die intestinale Mikroflora eine modu-

lierende Wirkungen auf die Dünndarmmotilität: Sie scheint beispielsweise für die Initiation und Propagation der Phase III von Bedeutung zu sein. Umgekehrt kann eine gestörte Dünndarmmotilität aber auch zu einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms führen bzw. diese begünstigen [41].

Und nicht zuletzt können auch körperfremde Stoffe wie etwa der Motilinrezeptoragonist Erythromycin, Serotoninagonisten wie Sumatriptan und Cisaprid, Dopaminantagonisten wie Metoclopramid und Domperidon, der Somatostatinagonist Octreotid, Opioide oder Atropin in die Regulation der Darmmotilität eingreifen. Die motilitätsmodifizierenden Effekte dieser Substanzen werden zum Teil therapeutisch genutzt [17, 40, 57, 69, 92, 99].

### **1.3 Motilitätsstörungen und Lebensqualität bei gastrointestinalen Erkrankungen**

In dieser Studie wurden die intestinale Motilität und die Lebensqualität von Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen, chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und mechanischer Obstruktion untersucht.

Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen zeichnen sich durch das Auftreten abdomineller Symptome bei gleichzeitigem Fehlen klinisch fassbarer struktureller oder biochemischer Normabweichungen aus [8, 59]. In Abhängigkeit von der jeweiligen Symptomkonstellation lassen sich innerhalb der großen Gruppe funktioneller abdomineller Erkrankungen verschiedene Subtypen voneinander unterscheiden [59, 103]: Diese Studie beschränkte sich auf die Untersuchung von Patienten mit funktioneller Dyspepsie (Definition siehe Kapitel 2.1.2.1) und Patienten mit Reizdarmsyndrom (Definition siehe Kapitel 2.1.2.2). Die beiden Erkrankungen sind auf Grund ihrer Häufigkeit, der zum Teil massiv eingeschränkten Lebensqualität der betroffenen Patienten [1, 13, 22, 28, 31, 56, 104, 115] und der damit einhergehenden hohen sozioökonomischen Kostenbelastung [22, 33, 65] von großer Bedeutung. Studien haben gezeigt, dass funktionelle gastrointestinale Erkrankungen multifaktoriell bedingt sind [59, 103]: Sowohl bei der funktionellen Dyspepsie als auch beim Reizdarmsyndrom spielen psychosoziale Einflüsse, viszerale Überempfindlichkeit, Störungen der Interaktion zwischen Nervensystem und Gastrointestinaltrakt, eine pathologische zentrale Signalverarbeitung, autonome und

hormonelle Faktoren, infektiöse Folgezustände, Veränderungen der intestinalen Bakterienflora, genetische Faktoren und Umwelteinflüsse, aber auch intestinale Motilitätsstörungen [49] eine Rolle. Die bei der funktionellen Dyspepsie und dem Reizdarmsyndrom beobachteten Motilitätsveränderungen sind allerdings nicht erkrankungsspezifisch. Bei der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion [36] handelt es sich um ein vergleichsweise seltenes Krankheitsbild, das durch rezidivierende, funktionell bedingte Ileus- bzw. Subileuszustände in Abwesenheit eines mechanischen intestinalen Passagehindernisses gekennzeichnet ist. Die Symptomatik kann derjenigen eines mechanischen Darmverschlusses gleichen. Entsprechend ist die Lebensqualität der betroffenen Patienten in aller Regel erheblich eingeschränkt [85]. Die chronische intestinale Pseudoobstruktion geht mit charakteristischen Störungen der intestinalen Motilität einher [40], die Rückschlüsse auf die Ursache der Erkrankung zulassen. Pathophysiologisch unterscheidet man zwischen einer myopathischen Variante der intestinalen Pseudoobstruktion, die ihren Ursprung in krankhaften Veränderungen der glatten Darmmuskulatur hat und einer neuropathischen Variante, die auf Störungen des zentralen, autonomen oder enterischen Nervensystems zurückzuführen ist. Die zu Grunde liegenden Veränderungen sind mannigfaltig und können sowohl primär (z.B. Morbus Hirschsprung, intestinale neuronale Dysplasie) als auch sekundär (z.B. diabetische Neuropathie, postinfektiös) bedingt sein [36].

Bemerkenswerterweise haben Untersuchungen gezeigt, dass bei Patienten mit Reizdarmsyndrom ähnliche Motilitätsveränderungen zu beobachten sind, wie bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion [82, 88]. Anhand histologischer Untersuchungen von Darmwandpräparaten konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom ähnliche, wenn auch weniger stark ausgeprägte Veränderungen des enterischen Nervensystems aufweisen, wie Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion [106, 114]. Diese Befunde haben zu der Hypothese geführt, dass das Reizdarmsyndrom in einigen Fällen eine abgeschwächte bzw. frühe Form der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion darstellen könnte [114].

Eine mechanische Obstruktion ist im Gegensatz zur intestinalen Pseudoobstruktion nicht funktionell bedingt, sondern basiert auf einem echten mechanischen Passagehindernis (z.B. Tumoren oder Verwachsungen nach abdominellen Operationen). Auch bei Patienten mit mechanischer Obstruktion wurden gehäuft intestinale Motilitätsverände-

rungen mit mehr oder weniger großer Spezifität nachgewiesen. Ebenso ist die Lebensqualität der meisten Patienten mit mechanischen Obstruktionen verständlicherweise deutlich reduziert [5, 7, 10, 27, 40, 58, 101, 110].

## **1.4 Problemstellungen und Ziele der Arbeit**

### **1.4.1 Normalwerte**

Die antroduodenojejunale Motilität gesunder Personen wurde bereits in einer Reihe von Studien untersucht und die qualitativen Charakteristika einer normalen Motilität sind bekannt. Auf Grund der Komplexität des Untersuchungsverfahrens, der Vielzahl verfügbarer Manometriesysteme, Testprotokolle und teilweise uneinheitlicher Studienergebnisse existieren für viele quantitative Motilitätsparameter bislang jedoch keine Normalwerte [34, 77]. Dies betrifft zum Beispiel die motorische Aktivität in den unterschiedlichen Abschnitten des Intestinaltraktes. Außerdem ist die tatsächliche Bedeutung spezieller, in der wissenschaftlichen Literatur vielfach als „pathologisch“ betrachteter Motilitätsphänomene (Cluster, Bursts etc.) noch nicht abschließend geklärt [40, 74, 95, 110]. Ein wesentliches Ziel dieser Studie war daher die Erstellung von Normalwerten, insbesondere für quantitative Motilitätsparameter, auf Basis eines mitgeführten Kollektivs gesunder Probanden. Außerdem sollte die Häufigkeit des Auftretens „pathologischer“ Motilitätsphänomene bei gesunden Personen überprüft werden.

### **1.4.2 Erkrankungstypische Motilitätsstörungen**

Anhand der erhobenen Normalwerte sollte dann untersucht werden, ob Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Störungen, mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und mit mechanischer Obstruktion charakteristische Motilitätsstörungen aufweisen. Hierzu gibt es bislang keine eindeutigen Untersuchungsergebnisse [7, 40, 48, 74, 77, 93, 110].

### **1.4.3 Manometrische Differenzierbarkeit von mechanischer Obstruktion und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion**

Trotz moderner bildgebender Diagnoseverfahren ist es in der klinischen Praxis häufig schwierig, eine mechanische Obstruktion, z.B. infolge von Bridenbildung, zuverlässig von einer intestinalen Pseudoobstruktion abzugrenzen [35, 58, 101]. Letztere ist durch Ileus- bzw. Subileuszustände gekennzeichnet, die nicht auf mechanische Ursachen zurückzuführen sind (siehe Kapitel 2.1.2.3). Da aus beiden Diagnosen jedoch ganz unterschiedliche therapeutische Konsequenzen erwachsen, ist die Differenzierbarkeit dieser beiden Krankheitsbilder von ausgesprochen großer Bedeutung: mechanische Obstruktionen können häufig operativ saniert werden, eine chronische intestinale Pseudoobstruktion hingegen, ist durch einen operativen Eingriff nicht kurabel [44]. Viele Patienten mit dem Vollbild einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion erleben im Laufe ihrer Krankengeschichte multiple frustrane Laparotomien, die nicht selten schwerwiegende Folgeerscheinungen wie etwa Bridenbildung nach sich ziehen. Dadurch kann die tatsächliche Grunderkrankung zunehmend verschleiert werden und sich der Leidensdruck der Patienten weiter erhöhen. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie analysiert, inwieweit sich die antroduodenojejunale Manometrie dazu eignet, zwischen Patienten mit mechanischer Obstruktion und solchen mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion zu unterscheiden.

### **1.4.4 Zusammenhang zwischen Reizdarmsyndrom und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion ?**

Es gibt Hinweise für eine gemeinsame pathophysiologische Basis des Reizdarmsyndroms und der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion. Die Studienlage deutet darauf hin, dass einem Teil der Fälle von Reizdarmsyndrom und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion möglicherweise eine intestinale Neuropathie zu Grunde liegt. Während dieser Pathomechanismus bei der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion schon länger bekannt ist [36], wurde das Reizdarmsyndrom erst in jüngster Zeit ebenfalls damit in Zusammenhang gebracht [82, 88]. Einige Autoren vermuten, dass beiden Krankheitsbildern Entzündungsreaktionen bzw. Autoimmunreaktionen gegen das enterische Nervensystem zu Grunde liegen und haben die Hypothese aufgestellt, dass das Reizdarmsyndrom zumindest bei einer Subpopulation von Patienten eine abgeschwäch-

te Form bzw. eine oligosymptomatische Vorstufe der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion darstellen könnte [106, 114]. Ein weiteres Ziel dieser Studie war daher, Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede der intestinalen Motilität von Patienten mit Reizdarmsyndrom und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion im Vergleich zu Gesunden herauszuarbeiten.

#### **1.4.5 Lebensqualität**

Erfahrungen zeigen, dass der Leidensdruck von Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion häufig unterschätzt wird, und dass die zum Teil massiven Beschwerden dieser Patienten oft nicht ernst genug genommen werden. Dabei ist die chronische intestinale Pseudoobstruktion beispielsweise als eine mindestens ebenso gravierende Erkrankung einzustufen wie die mechanische Obstruktion, da sie im Gegensatz zur mechanischen Obstruktion vielfach nicht behandelbar ist und in schweren Fällen tödlich verlaufen kann. Es gibt zwar eine Reihe von Studien, die zeigen konnten, dass die Lebensqualität von Patienten mit funktionellen abdominellen Erkrankungen, wie dem Reizdarmsyndrom [1, 13, 28, 31, 115] und der funktionellen Dyspepsie [13, 22, 56, 104], aber auch der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion [85] im Vergleich zu Gesunden reduziert ist. Direkte Gegenüberstellungen der Lebensqualität von Patienten mit funktionellen und von Patienten mit somatischen abdominellen Erkrankungen finden sich jedoch nur vereinzelt [68, 91, 108] und unmittelbare Vergleiche der Lebensqualität von Patienten mit Reizdarmsyndrom vs. Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion fehlen gänzlich.

Daher wurde in dieser Studie die Lebensqualität von Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Krankheitsbildern (funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom), chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und mechanischer Obstruktion miteinander verglichen.



#### **1.4.6 Zusammenfassung**

Die Ziele dieser Arbeit bestanden also darin,

1. Normalwerte für die antroduodenojejunale Manometrie zu erstellen,
2. Motilitätsstörungen herauszuarbeiten, die bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie, Reizdarmsyndrom, chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und mechanischer Obstruktion im Vergleich zu Gesunden gehäuft vorkommen,
3. nach manometrischen Differenzierungskriterien zwischen einer mechanischen intestinalen Obstruktion und einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion zu suchen,
4. Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Motilität von Patienten mit Reizdarmsyndrom und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion im Vergleich zu Gesunden herauszuarbeiten und
5. die Lebensqualität von Patienten mit funktionellen und somatischen gastrointestinalen Krankheitsbildern (funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom, chronische intestinale Pseudoobstruktion, mechanische Obstruktion) miteinander zu vergleichen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probandenkollektive**

#### **2.1.1 Gesunde (n=12)**

An dieser Studie nahmen 12 gesunde Personen (6 Frauen und 6 Männer) im Alter von 18 bis 32 Jahren (MW 25 Jahre, SD 4 Jahre) teil. Zu den Ausschlusskriterien zählten alle akuten und chronischen Erkrankungen, insbesondere abdominelle Beschwerden, abdominelle Voroperationen mit Ausnahme komplikationslos verlaufener Appendektomien, die Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme oraler Kontrazeptiva, Allergien bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen, Rauchen und Drogenkonsum mit Ausnahme gelegentlichen Alkoholgenusses. Alle Probanden wurden einer eingehenden Voruntersuchung mit ausführlicher Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung und Blutentnahme unterzogen. Alle Laborparameter (Differentialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Elektrolyte, Kreatinin, Glukose, Blutfette, Harnsäure, Schilddrüsenhormone, Leber-, Cholestase- und Pankreasenzyme) mussten im Normbereich liegen. Bei Frauen wurde durch Bestimmung des humanen Choriongonadotropins im Blut eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Alle Probanden wurden über Zweck, Ablauf und Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

#### **2.1.2 Patienten (n=54)**

Über einen Zeitraum von 2 Jahren (Juni 2000 – Mai 2002) wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, die in diesem Zeitraum im Israelitischen Krankenhaus in Hamburg dünndarmmanometrisch untersucht wurden und mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren. Insgesamt waren dies 54 Personen (39 Frauen, 15 Männer) im Alter von 19 bis 84 Jahren (MW 47 Jahre, SD 17 Jahre). Anhand einer ausführlichen Anamnese, der Befunde aus der Krankenakte sowie mit Hilfe der Angaben eines standardisierten Fragebogens zum abdominellen Beschwerdebild (siehe Kapitel 7.2), wurden die Patienten zu Gruppen zusammengefasst. Die Untersuchungsergebnisse der antroduodenojejunalen Manometrie blieben bei der Zusammenstellung der Patientenkollektive ausdrücklich unberücksichtigt. Motilitätsbeeinflussende Medikamente wie

Opioide, Metoclopramid, Erythromycin etc. [69, 99] wurden entsprechend ihrer Wirkdauer rechtzeitig vor der Untersuchung abgesetzt. Bei einigen Patienten (n=3) war eine Unterbrechung der bestehenden Opioid-Therapie allerdings nicht vertretbar. Sie wurden als „Patienten mit Opioid-Medikation“ (siehe Kapitel 2.1.2.5 d) von allen anderen Probanden separiert. Die gebildeten Patientengruppen und die für die jeweiligen Krankheitsbilder verwendeten Definitionen sind im Folgenden charakterisiert:

#### **2.1.2.1 Funktionelle Dyspepsie (n=4)**

Patienten mit chronisch persistierenden oder chronisch rezidivierend auftretenden, auf den Oberbauch bezogenen Beschwerden (Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Sodbrennen) nach Ausschluss organischer Ursachen [38, 102, 105].

Gruppenzusammensetzung: 3 Frauen und 1 Mann im Alter von 23 – 60 Jahren, MW 46 Jahre, SD 17 Jahre.

#### **2.1.2.2 Reizdarmsyndrom (n=8)**

Patienten mit der in Tabelle 1 aufgeführten typischen Symptomkonstellation bei gleichzeitigem Fehlen organischer Ursachen [39].

Gruppenzusammensetzung: 8 Frauen im Alter von 19 – 61 Jahren, MW 41 Jahre, SD 15 Jahre. 2 Patientinnen wiesen ein Diarrhö-betontes, 6 Patientinnen ein Obstipationsbetontes Stuhlgangverhalten auf.

1. Veränderungen der Defäkation hinsichtlich mindestens 2 der folgenden Aspekte:
  - Frequenz
  - Konsistenz ( hart, breiig, wässrig, Veränderung konstant oder wechselnd )
  - Passage mühsam und/oder gesteigerter Stuhldrang und/oder Gefühl der inkompletten Darmentleerung und/oder Schleimabgang
2. Abdominelle Schmerzen, oft in Beziehung zur Defäkation ( meist Erleichterung durch Defäkation )
3. Gefühl der abdominalen Distension und/oder Blähungen

**Tabelle 1: Symptomkonstellation beim Reizdarmsyndrom ( Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) [39]**

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten wurde die üblicherweise empfohlene Basisdiagnostik bei Verdacht auf Reizdarmsyndrom (Blutbild, BSG, CRP, Elektrolyte, TSH, Blutglukose, Leber-, Cholestase-, Pankreasenzyme, Test auf okkultes Blut im Stuhl, Stuhluntersuchung auf bakterielle oder parasitäre Erreger, Abdomen-Sonografie) [21, 39] auf Grund des meist erheblichen Leidensdrucks in aller Regel stark erweitert. So unterzog sich beispielsweise ein Großteil der Patienten einer Koloskopie. Um eine Laktoseintoleranz bzw. eine bakterielle intestinale Fehlbesiedlung auszuschließen, wurde bei der Mehrzahl der Patienten auch ein Laktose- bzw. ein Glukose-Wasserstoff-Atemtest durchgeführt. Bei abdominell voroperierten Patienten wurde mit Hilfe radiologischer Methoden, wie etwa einem Enteroklysma nach Sellink bzw. einer Magen-Darm-Passage mit Kontrastmittel nach mechanischen Hindernissen gesucht. In einigen Fällen wurde auch eine abdominelle Computertomografie oder eine Magnetresonanztomografie durchgeführt. Das Auftreten oberbauchbezogener Beschwerden zog in aller Regel eine Ösophagogastroduodenoskopie einschließlich eines Helicobacter Pylori-Tests nach sich. Eine Laktoseintoleranz führte nicht zwangsläufig zum Ausschluss aus der Patientengruppe: Bei Persistenz der Symptomatik unter strenger Einhaltung einer laktosefreien Diät wurde von einer Koexistenz von RDS und Laktoseintoleranz ausgegangen [39]. Spezielle Ausschlusskriterien für die Gruppe RDS waren das Vorhandensein neurologischer Vorerkrankungen (Multiple Sklerose, diabetische Neuropathie, zerebrales Anfallsleiden, Neuropathie unklarer Ätiologie etc.), weil in diesen Fällen die neurologische Grunderkrankung als Ursache der Beschwerden nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Abdominelle Operationen in der Vorgeschichte, wie beispielsweise eine Fundoplikatio, eine Hiatoplastik oder eine Vagotomie führten nur dann zum Ausschluss aus der Gruppe, wenn die abdominellen Beschwerden erst unmittelbar im Anschluss an den Eingriff begonnen bzw. bereits bestehende Symptome seit dem Eingriff an Intensität zugenommen hatten. In diesen Fällen waren operativ bedingte Ursachen der Beschwerden, wie z.B. versteckte Bridenbildung oder eine akzidentelle Schädigung des Nervus Vagus nicht mit hinreichender Sicherheit auszuschließen.

### **2.1.2.3 Chronische intestinale Pseudoobstruktion (n=6)**

Patienten mit rezidivierenden (mind. 2 Krankheitsepisoden), durch bildgebende Verfahren verifizierten Ileus-/Subileuszuständen, ohne Hinweise auf das Vorliegen einer mechanischen intestinalen Obstruktion [14, 25, 26, 32, 35, 36, 44, 45, 88, 89, 96].

Gruppenzusammensetzung: 4 Frauen und 2 Männer im Alter von 27 – 39 Jahren, MW 34 Jahre, SD 5 Jahre. Eine Patientin litt seit Jahren an einer Multiplen Sklerose, ein Patient berichtete, dass sein Vater an einer nicht näher bekannten Muskelerkrankung verstorben sei. Die übrigen vier Patienten wiesen keine relevanten Nebendiagnosen auf.

### **2.1.2.4 Mechanische Obstruktion (n=5)**

Patienten, bei denen mittels bildgebender Verfahren oder im Rahmen eines operativen Eingriffs zweifelsfrei mechanische Darmobstruktionen nachgewiesen werden konnten.

Gruppenzusammensetzung: 2 Frauen und 3 Männer im Alter von 38 – 84 Jahren, MW 69 Jahre, SD 18 Jahre. In dieser Gruppe befand sich eine Patientin mit stattgehabter Y-Gefäßprothesenimplantation bei abdominellem Aortenaneurysma, Dünndarmteilresektion und anschließender Bridenbildung, ein Patient mit Rektum- und Prostatakarzinom, stattgehabter Radiatio und nachgewiesenen Dünndarmverwachsungen, eine Patientin mit Zustand nach Wertheim-Meigs-Operation bei gynäkologischem Tumor mit umfangreicher Dün- und Dickdarmresektion sowie konsekutiven Darmverwachsungen, ein Patient mit einer tumorösen Dünndarminfiltration und ein Patient mit Zustand nach Anlage einer Ileum-Neoblase bei Harnblasenkarzinom und Dünndarmobstruktionen.

### **2.1.2.5 Sonstige (n=31)**

Außer den bereits genannten Patientengruppen wurden noch eine Reihe weiterer Patienten untersucht, deren Daten im Rahmen dieser Studie allerdings nicht genauer analysiert wurden:

**a) Patienten mit extrinsischer Neuropathie (n=8)**

Patienten mit Erkrankungen des zentralen, des peripheren oder des autonomen Nervensystems bzw. einer Läsion des Nervus Vagus [6, 10].

Dazu gehörte eine Patientin mit zerebralem Anfallsleiden und Zustand nach Radiatio bei Uteruscarcinom, zwei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine Vagusläsion bei Zustand nach Funduplicatio, ein Patient mit gesicherter diabetischer Neuropathie, eine Patientin mit unklaren Parästhesien in den Extremitäten sowie absenceartigen Bewusstseinszuständen, eine Patientin mit unklaren Sensibilitätsstörungen in Händen und Füßen, ein Patient mit Zustand nach zervikaler Vagotomie als Kleinkind und eine Patientin mit multipler Sklerose.

**b) Patienten mit intrinsischer Neuropathie (n=3)**

Patienten mit Erkrankungen des enterischen Nervensystems [92].

Bei einer Patientin wurde eine intestinale neuronale Dysplasie [100] diagnostiziert und bei zwei Patienten bestand auf Grund der bildgebenden Diagnostik sowie der anorektalen Manometrie der hochgradige Verdacht auf einen Morbus Hirschsprung [16].

**c) Patienten mit unklaren abdominellen Beschwerden (n=14)**

Eine heterogen zusammengesetzte Gruppe von Patienten, deren Beschwerdebild sich auch nach umfangreicher Diagnostik nicht eindeutig klären ließ. Viele Patienten wiesen hoch komplexe Krankengeschichten mit multiplen abdominellen Voroperationen auf.

**d) Patienten mit Opioid-Medikation (n=3)**

Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen, denen allerdings gemeinsam war, dass sie während der Untersuchung unter dem Einfluss von Opioiden standen, die bekannterweise starken Einfluss auf die Darmmotilität haben (siehe Kapitel 1.2.3).

Eine Patientin wies eine mechanische Obstruktion auf und nahm auf Grund abdominellen Schmerzen oral Opiode zu sich, eine weitere Patienten litt infolge multipler Dünndarmsegmentresektionen an einem Kurzdarmsyndrom mit massiver Durchfallneigung und nahm daher Opium-Tinktur ein. Und eine dritte Patienten stand auf Grund abdomineller Schmerzen bei Zustand nach Semifunduplicatio und selektiver proximale Vagotomie unter dem Einfluss transdermal verabreichten Fentanyl.

#### **d) Übrige (n=3)**

Folgende Patienten waren keiner der bislang genannten Gruppen zuzuordnen: Eine Patientin wies eine Laktoseintoleranz auf, eine zweite litt an einem Morbus Crohn und bei einer dritten Patientin wurde eine Colitis ulcerosa diagnostiziert.

### **2.2 Lebensqualität**

Die Lebensqualität der Probanden wurde mit Hilfe der deutschsprachigen Version des „Gastrointestinal Quality of Life Index - GIQLI“ [24] (siehe Kapitel 7.1) erfasst. Der GIQLI ist ein validiertes Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen. Er besteht aus 36 Items mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (0=unangenehmste Option, 4=angenehmste Option), deren Summe den sog. „GIQLI-Score“ bildet.

### **2.3 Symptome**

Um das Beschwerdebild der Probanden differenziert beurteilen zu können und relevante Symptome (z.B. Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) nicht zu übersehen, waren die Probanden außerdem angehalten, einen standardisierten Fragebogen zur allgemeinen und abdominellen Symptomatik auszufüllen (siehe Kapitel 7.2).

## **2.4 Manometriesystem**

Zur Registrierung der antroduodenojejunalen Motilität wurde in dieser Studie ein stationäres, hydropneumatisch betriebenes Manometriesystem mit mehrlumigen wasserperfundierten Kathetern und externen Druckwandlern verwendet, weil für dieses Untersuchungsverfahren derzeit die meisten Daten zur Verfügung stehen [40, 74]. Zur Ableitung der intestinalen Druckveränderungen kamen flexible Kunststoffkatheter mit insgesamt 9 Lumina (im folgenden auch Kanäle genannt) zur Anwendung: 8 Kanäle (Öffnungen 3, 8, 13, 18, 23, 28, 33 und 38 cm ab Sondenspitze) dienten zur Ableitung der intestinalen Druckveränderungen, ein weiterer Kanal endete direkt an der Sondenspitze und konnte zur Füllung eines dort angebrachten Ballons verwendet werden, der nach Passage des Pylorus bei Bedarf aufgeblasen werden konnte, um peristaltische Reize zu setzen. Jeder der 8 Kanäle war mit einem Druckwandler verbunden, der die registrierten Druckveränderungen in elektrische Signale transformierte. Um eine optimale Druckübertragung zu gewährleisten, waren die Katheter aus einem Material mit sehr geringer Dehnbarkeit gefertigt. Die Messkanäle wurden mittels einer hydropneumatischen Perfusionspumpe (Firma „Mui Scientific - Mississauga/Ontario/Canada“) kontinuierlich mit etwa 250 ml/h sterilen, luftblasenfreien Wassers perfundiert. Die Signale der Druckwandler wurden über ein Interface („PC Polygraf HR“ von „Synectics Medical“) an einen handelsüblichen Computer übertragen (PC mit „Microsoft Windows 98“ Betriebssystem, Computerprogramm „Polygram V 6.40, Untere GI Ausgabe“ der Firma „Gastrosoft Inc.“). Auf diese Weise konnten die intestinalen Druckveränderungen an allen 8 gastrointestinalen Messpositionen gleichzeitig in ihrem zeitlichen Verlauf aufgezeichnet und während der gesamten Untersuchung in Echtzeit auf einem Bildschirm mit verfolgt werden.

## **2.5 Testmahlzeit**

Zur Induktion einer postprandialen Motilitätsantwort wurde eine standardisierte, semiliquide Testmahlzeit verwendet (300 ml „Biosorb“ der Firma „Pfrimmer Nutricia“: Energiegehalt 450 kcal, Proteine 18 g, Kohlenhydrate 55,2 g, Fett 17,4 g, gluten-, laktose-, ballaststoff-, purin- und cholesterinfrei) [7, 10, 48, 77, 83].



## **2.6 Versuchsablauf**

### **2.6.1 Rahmenbedingungen**

Die Untersuchungen fanden im Laboratorium für gastrointestinale Funktionsdiagnostik des Israelitischen Krankenhauses in Hamburg statt. Sie begannen in der Regel morgens gegen 8 Uhr und endeten am späten Nachmittag gegen 17 Uhr. Die Probanden wurden angewiesen, ab 22 Uhr des Vortags der Untersuchung nüchtern zu bleiben. Erlaubt war lediglich das Trinken geringer Mengen Wassers sowie die Einnahme unverzichtbarer Medikamente. Motilitätsbeeinflussende Substanzen [40, 69, 92, 99] (mit Ausnahme von Opioiden bei 3 Patienten) wurden entsprechend ihrer Halbwertszeit rechtzeitig vor der Untersuchung abgesetzt. Patienten mit Opioid-Medikation (n=3) wurden in einer separaten Patientengruppe zusammengefasst (siehe Kapitel 2.1.2.5.d).

### **2.6.2 Intubation der Sonde**

Nach Oberflächenanästhesie des Nasen-Rachenraumes mittels eines lidocainhaltigen Sprays und Gleitgels wurde die Sonde nasal eingeführt und bis in den Magen vorgeschoben. Anschließend wurde die Sondenspitze im Bereich des Magenausgangs platziert und dann die spontane Pyloruspassage abgewartet. Auf diese Weise konnte die Sonde bei den meisten Probanden innerhalb von 1,5 bis 2 Stunden in die gewünschte antroduodenojejunale Position gebracht werden. Falls die Sondenplatzierung auf konservativem Wege nicht gelang, wurde zunächst versucht, sie unter Röntgendurchleuchtungskontrolle zu positionieren. Blieben auch diese Bemühungen erfolglos oder war bei einem Patienten eine Magenentleerungsstörung bekannt, wurde die Sonde unter weitgehendem Verzicht auf Sedativa bzw. Analgetika gastroskopisch platziert. Bei den gesunden Probanden kamen Röntgendurchleuchtung und Gastroskopie nicht in Frage.

### **2.6.3 Lagekontrolle der Sonde**

Die Sondenposition wurde primär anhand der für die verschiedenen Darmabschnitte charakteristischen Motilitätsmuster ermittelt [61]. Als Bezugspunkt für die Intubationstiefe diente der manometrisch meist gut erkennbare Übergang vom Magenantrum ins Duodenum: Während im Antrum typischerweise sehr kräftige, breitbasige Kontraktionen mit Amplituden >50 mmHg und einer maximalen Kontraktionsfrequenz von 3/min

vorzufinden sind, beobachtet man im Dünndarm deutlich schmalbasigere Kontraktionen mit hohen Kontraktionsfrequenzen von bis zu 12/min [61] (siehe Abbildung 1, Seite 9). Die Sonde wurde so platziert und im Verlauf der Untersuchung ggf. so korrigiert, dass der antroduodenale Übergangsbereich stets erkennbar blieb. Idealerweise sollte die Sonde mit 1-2 Kanälen im Magen und mit den übrigen 6-7 Kanälen im Duodenum bzw. im proximalen Jejunum zu liegen kommen. Falls die Sondenposition manometrisch nicht sicher zu bestimmen war, konnte ihre Lage anhand von Chymusproben abgeschätzt werden. Dazu wurde über die Messkanäle der Sonde Magen- bzw. Darminhalt aspiriert, der anschließend optisch beurteilt und mittels Lackmuspapier auf seinen pH-Wert hin untersucht wurde: Farbloses, saures Aspirat (Magensaft) deutete auf gastralen, gelblich-basisches Sekret (Gallenflüssigkeit) hingegen eher auf duodenalen Ursprung hin. War die Sondenposition auch auf diese Weise nicht sicher einzuschätzen, wurde eine Röntgendurchleuchtung durchgeführt, allerdings nur bei Patienten, nicht bei gesunden Probanden.

#### **2.6.4 Manometrie**

Erst nach erfolgreicher Sondenpositionierung begann die eigentliche Messung. Um Aufzeichnungsartefakte zu minimieren, wurden die Probanden angehalten, sich während der Untersuchung im Krankbett möglichst ruhig zu verhalten, d.h. Körperbewegungen auf ein Minimum zu reduzieren. Auf Grund der bekannten Vigilanzabhängigkeit der intestinalen Motilität [40], wurde streng darauf geachtet, dass die Probanden während der Untersuchung nicht einschliefen. Unter ständiger Anwesenheit einer Betreuungsperson wurde nun über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden die Motilität im Nüchternzustand (interdigestive Periode) aufgezeichnet. Ziel war die Registrierung mindestens eines Phase III-Komplexes, wozu das interdigestive Aufzeichnungsintervall auf maximal 4 Stunden ausgedehnt werden konnte. Zur Induktion einer postprandialen Motilitätsantwort erhielten die Probanden anschließend eine standardisierte, semiliquide Testmahlzeit (siehe Kapitel 2.5). Die Motilitätsaufzeichnung wurde anschließend weitere 2 Stunden fortgesetzt. Danach war die Untersuchung beendet. Das Untersuchungsprotokoll entsprach den allgemeinen Empfehlungen für stationäre antroduodenojejunale Manometrien [84].

## **2.7 Datenauswertung**

### **2.7.1 Grundsätzliches**

Zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden die gespeicherten Manometriedaten in das Programm „Polygram für Windows Ausgabe 2.05“ der Firma „Medtronic“ importiert. Dieses Programm erlaubte es, die Druckverläufe aller 8 Aufzeichnungskanäle als Druck(Y)-Zeit(X)-Kurven auf einem handelsüblichen Drucker auszugeben. Dadurch konnten Motilitätsparameter wie z.B. die Häufigkeit spezieller Motilitätsphänomene im Nachhinein detailliert beurteilt werden. Außerdem war das Programm in der Lage, bestimmte Parameter, insbesondere den Motilitätsindex und die Kontraktionsamplituden (siehe Kapitel 2.9.1) zu berechnen. Die so gewonnenen Rohdaten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms „Microsoft Excel 2000“ aufbereitet. Statistische Rechenoperationen, die über die Fähigkeiten dieses Programms hinausgingen, wurden mit Hilfe der Software „WinStat für Excel Version 2001.1“ von „R. Fitch Software“ durchgeführt.

### **2.7.2 Kennzeichnung der Aufzeichnungskanäle**

Grundlegende Voraussetzung für die Auswertung der manometrischen Daten war die Zuordnung der 8 Messpunkte der Sonde zu deren Position im Gastrointestinaltrakt. Diese Zuordnung geschah durch Beurteilung der für die unterschiedlichen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes typischen Motilitätsmuster auf den zuvor ausgedruckten Manometriekurven. Die 8 Messkanäle wurden folgendermaßen gekennzeichnet: Der innerhalb des Magens am weitesten distal gelegene Kanal wurde A1 genannt, da er sich üblicherweise im Magenantrum befand. Weiter proximal gelegene Kanäle blieben unberücksichtigt. Alle distal von A1, also im Dünndarm gelegenen Kanäle, wurden in aboraler Richtung der Reihenfolge nach mit D1, D2, D3, D4, J1, J2, J3 bezeichnet. Die Buchstaben D und J stehen dabei für Duodenum bzw. Jejunum, und sollen die mutmaßliche Position innerhalb des Dünndarms widerspiegeln.

### **2.7.3 Rohdatengewinnung**

Die Berechnung der Motilitätsindizes und Maximalamplituden (siehe Kapitel 2.9.1) erfolgte computergestützt (Programm „Polygram für Windows Ausgabe 2.05“ der Firma „Medtronic“), alle anderen Parameter mussten manuell anhand der Manometriekurven ermittelt werden.

### **2.7.4 Statistische Prinzipien bei der Datenauswertung**

Alle Daten wurden auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test). Mittelwerte normalverteilter Daten wurde mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben miteinander verglichen, für Mittelwertvergleiche nicht normalverteilter Daten kam der U-Test nach Mann-Whitney zum Einsatz. Vergleiche von Häufigkeiten wurden auf Grund der verhältnismäßig kleinen Stichprobenumfänge mit Hilfe des exakten Tests auf Unabhängigkeit nach Fisher durchgeführt. Folgende Signifikanzniveaus wurden definiert: „hoch signifikant“ ( $p^{**} \leq 0,01$ ), „signifikant“ ( $p^* \leq 0,05$ ), „grenzwertig signifikant“ ( $p \leq 0,10$ ).

### **2.7.5 Darstellung von Zahlenwerten**

Für die gesamte Dissertation gilt, dass unkommentierte Zahlenangaben in Form von „a +- b“ als Mittelwert (MW) +- Standardfehler (SEM) zu verstehen sind.

## 2.8 Spezielle Motilitätsphänomene

Die im Folgenden definierten, als pathologisch geltenden Motilitätsphänomene wurden visuell identifiziert:

### 2.8.1 Irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe

#### 2.8.1.1 Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe

Phase III-Komplexe, die in einigen Darmsegmenten oder im gesamten beobachteten Darmabschnitt simultan und/oder retrograd propagiert erscheinen [110].

#### 2.8.1.2 Zu schnell oder zu langsam propagierte Phase III-Komplexe

Phase III-Komplexe, die schneller oder langsamer als bei Gesunden propagiert werden (Normalwert siehe Kapitel 3.1.3).

#### 2.8.1.3 Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente

Phase III-Komplexe mit einem über >2 Minuten erhöhten Grundtonus >30 mmHg [29, 61, 62, 96, 97, 110].

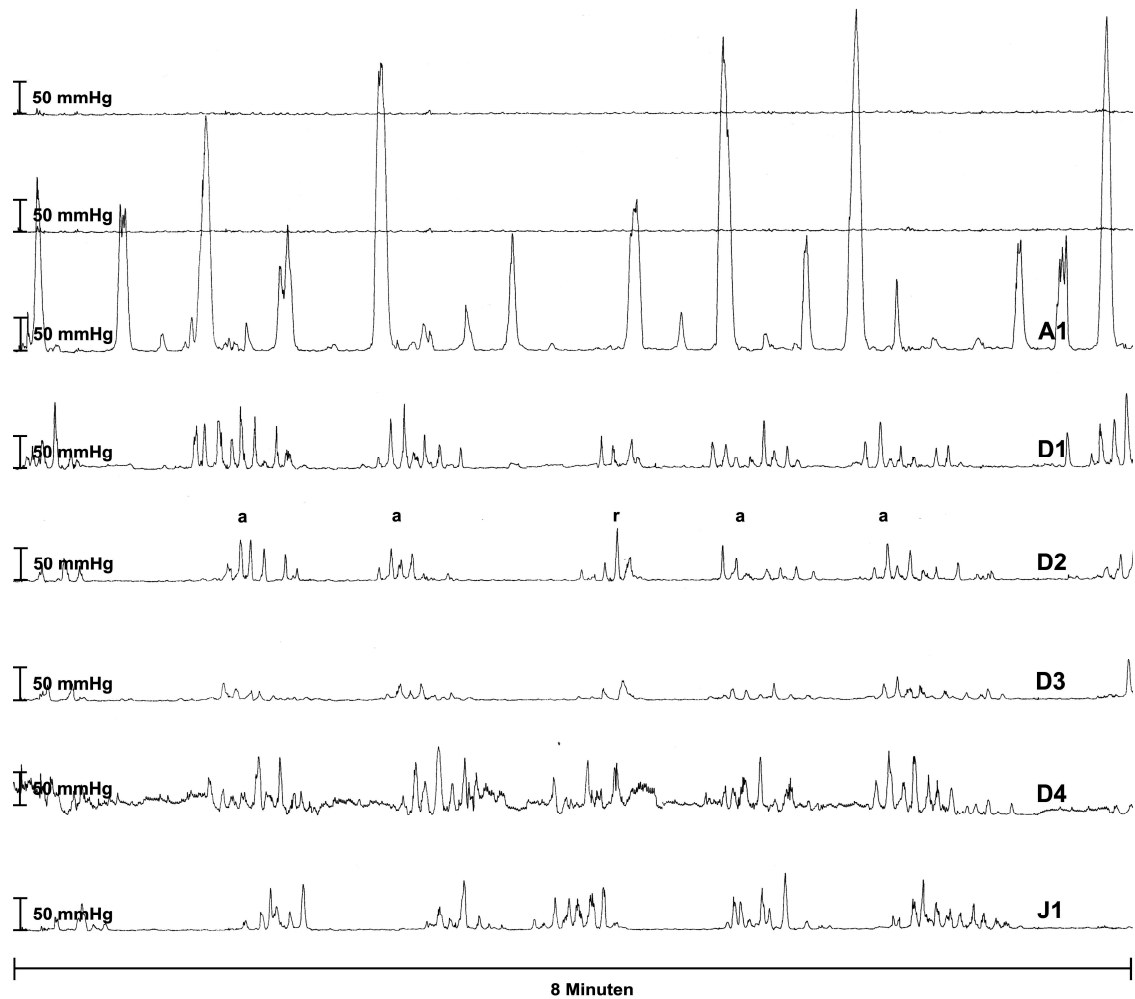
#### 2.8.1.4 Pathologisch lang andauernde Phase III-Komplexe

Phase III-Komplexe, die länger als bei Gesunden sind (Normalwert siehe Kapitel 3.1.3).

### 2.8.2 Cluster (DCC, Discrete Clustered Contractions)

Gruppen von 3 – 10 regelmäßigen Kontraktionen in slow wave-Frequenz, die typischerweise aboral propagiert werden und nicht zur Definition von Phase III-Komplexen passen [40, 77] (siehe Abbildung 3, Seite 30).

In dieser Studie wurde differenziert in: **aboral propagierte** Cluster (Cluster, die in jedem beteiligten Kanal später als im jeweils unmittelbar proximal benachbarten Kanal beginnen), **simultane** Cluster (Cluster, die in jedem beteiligten Kanal gleichzeitig beginnen), **retrograd propagierte** Cluster (Cluster, die in jedem beteiligten Kanal früher als im jeweils unmittelbar proximal benachbarten Kanal beginnen) und Cluster **mit tonischer Komponente** (Cluster mit einem Grundtonus >30 mmHg).



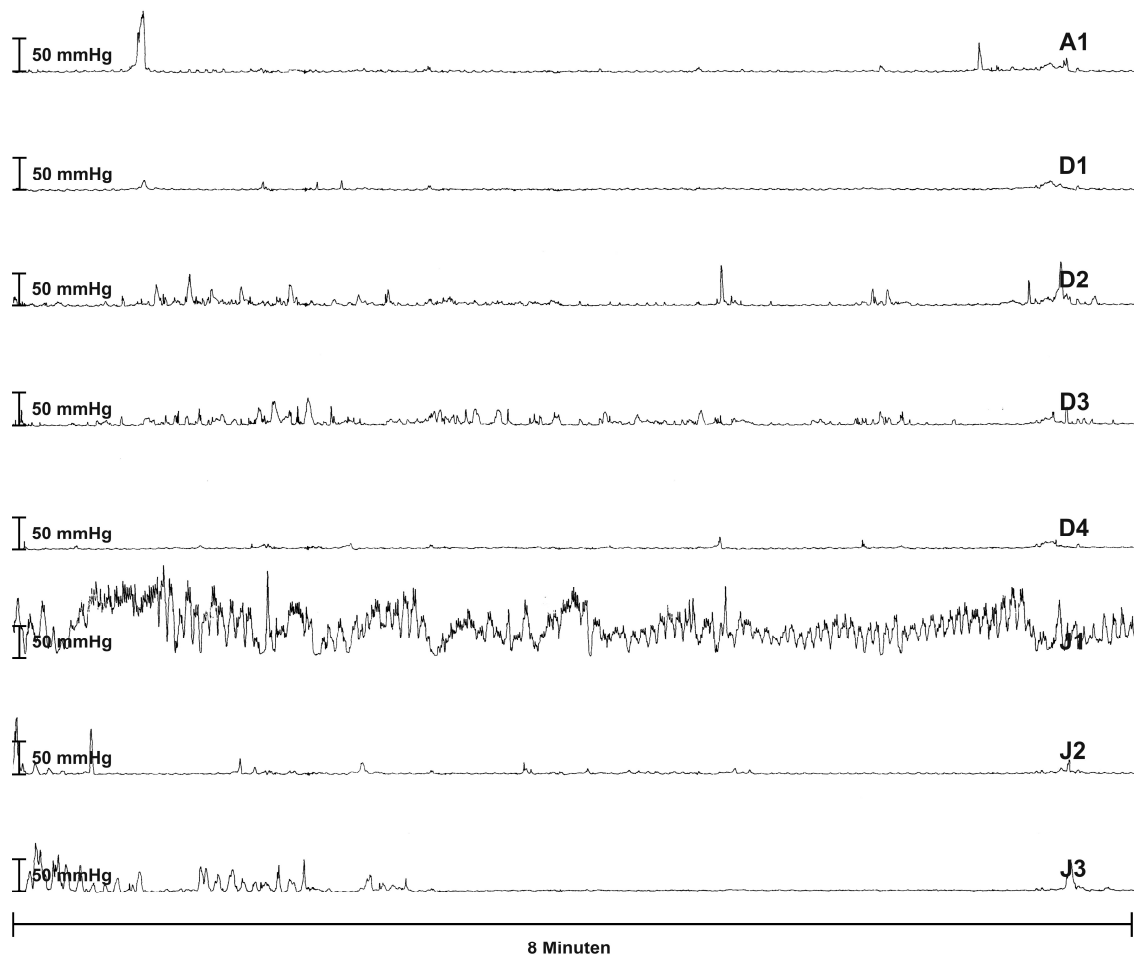
**Abbildung 3: Aboral (a) und retrograd (r) propagierte Cluster während der postprandialen Periode im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J1)**

### 2.8.3 Bursts

Eine einheitliche, hinsichtlich ihrer Sinnhaftigkeit überprüfte Definition von Bursts existiert derzeit nicht. In der Vergangenheit gab es zwar eine Reihe von Versuchen, Bursts näher zu charakterisieren, jedoch waren diese willkürlich und bedürfen weiterer Evaluation, insbesondere bezüglich ihres Vorkommens bei gesunden Individuen [40]. In Anlehnung an Husebye [40] und Malagelada [61] wurden Bursts als Abfolge phasischer Kontraktionen mit Kontraktionsamplituden  $>20$  mmHg und einer Dauer  $>2$  Minuten definiert, die weder eindeutig zur Definition von Phase III-Komplexen noch zur

Definition von Clustern passen und sich klar von der motorischen Hintergrundaktivität abheben (siehe Abbildung 4).

Von einer Differenzierung in „regular“ und „irregular“ Bursts, wie Husebye [40] sie vorgeschlagen hat, wurde in dieser Studie abgesehen, weil sich bei der Auswertung der Motilitätsaufzeichnungen herausstellte, dass die Unterscheidung dieser beiden Typen von Bursts stark vom subjektiven Eindruck des Untersuchers abhing.



**Abbildung 4: Burst mit tonischer Komponente (d.h. Anhebung des basalen Druckniveaus) im duodenojejunalen Übergangsbereich (Kanal J1) während einer Phase II in der interdigestiven Periode**

#### **2.8.4 Giant Migrating Complexes (GMC)**

Druckwellen mit einer Dauer  $>10$  Sekunden und hoher Amplitude, wobei eine Mindestamplitude nicht definiert ist [40].

#### **2.8.5 Non Propagated Prolonged Contractions (NPPC)**

Phasische, nicht aboral propagierte Druckwellen mit einer Dauer  $>20$  Sekunden [5, 40].



## 2.9 Ermittelte Manometrieparameter

### 2.9.1 Motilitätsindex und Maximalamplitude

Der Motilitätsindex ist ein globales Maß für die intestinale motorische Aktivität und wird üblicherweise als natürlicher Logarithmus der Fläche unter der Motilitätskurve berechnet: „ $\ln(AUC/\Delta t)$ “ ( $\ln$  = natürlicher Logarithmus, AUC = area under the curve,  $\Delta t$  = Zeitintervall) [15, 30, 37, 77, 90, 95, 109]. Entsprechend wird der Motilitätsindex sowohl von der Höhe der Kontraktionsamplitude als auch von der Kontraktionsfrequenz beeinflusst. Um differenzieren zu können, ob Veränderungen des Motilitätsindex auf die Kontraktionsamplitude oder auf die Kontraktionsfrequenz zurückzuführen waren, wurde zusätzlich zum Motilitätsindex auch die Kontraktionsamplitude bestimmt. Sie spiegelt die Kontraktionskraft der intestinalen Muskulatur wider und erlaubt als einziger manometrischer Parameter die objektive Diagnose einer Myopathie.

Das Computerprogramm konnte nach manueller Vorgabe einer Druckbezugslinie Motilitätsindizes und Maximalamplituden für frei definierbare Zeitintervalle ermitteln. Da sich durch Lageänderungen der Probanden während der Untersuchung der basale Tonus ändern konnte, das Manometriesystem aber nicht in der Lage war, diese Druckveränderungen automatisch zu kompensieren, musste die Basallinie für jeden Aufzeichnungskanal im Nachhinein manuell angepasst werden: Um kleinere Aufzeichnungsartefakte zu minimieren, wurde sie stets 10 mmHg oberhalb des tatsächlichen Grundtonus angelegt [77]. Damit auch größere bzw. lang andauernde Artefakte eliminiert werden konnten, wurde die Untersuchung sowohl interdigestiv als auch postprandial in kurze, d.h. 5 Minuten lange Zeitintervalle unterteilt.

Durch Mittelwertbildung aus allen artefaktfreien 5-Minuten-Intervallen wurde schließlich für jeden Aufzeichnungskanal ein (mittlerer) Motilitätsindex und eine (mittlere) Maximalamplitude berechnet, und zwar separat für die interdigestive und für die postprandiale Periode.

## **2.9.2 Phase III**

### **2.9.2.1 Häufigkeit von Phase III-Komplexen**

Anzahl sämtlicher Phase III-Komplexe innerhalb des interdigestiven Beobachtungszeitraums [n/3h].

### **2.9.2.2 Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe**

Es wurde festgehalten, ob derartige Phase III-Komplexe vorkamen oder nicht.

### **2.9.2.3 Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente**

Es wurde festgehalten, ob derartige Phase III-Komplexe vorkamen oder nicht.

### **2.9.2.4 Mittlere Dauer von Phase III**

Mittelwert der Dauer aller in Kanal D2 (Duodenum) beobachteten Phase III-Komplexe [min].

### **2.9.2.5 Mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III**

Mittelwert der Propagationsgeschwindigkeiten aller aboral propagierten Phase III-Komplexe im Bereich des Duodenums.

Die Propagationsgeschwindigkeit wurde bestimmt als Quotient aus der Zeitspanne vom Beginn der Phase III-typischen Kontraktionen in Kanal D1 bis zu deren Beginn in Kanal D4 und der Distanz zwischen den beiden Messpunkten [cm/min].

## **2.9.3 Dauer der postprandialen Periode**

Zeitraum vom Beginn der Testmahlzeit bis zum erstmaligen Wiederauftreten eines Phase III-Komplexes [min].

Innerhalb der ersten 10 Minuten postprandial auftretende Phase III-Komplexe wurden allerdings ignoriert, da deren Erscheinen in diesem Zeitraum physiologisch sein kann [40, 61].

#### **2.9.4 Häufigkeit von Clustern**

Anzahl von Clustern pro Stunde [n/h].

Es wurde die Häufigkeit folgender Kategorien von Clustern separat für die interdigestive und für die postprandiale Aufzeichnungsperiode ermittelt:

- a) sämtliche Cluster
- b) aboral propagierter Cluster
- c) simultane Cluster
- d) retrograd propagierte Cluster
- e) Cluster mit tonischer Komponente

#### **2.9.5 Burst-Aktivität**

Um den zeitlichen Anteil von Bursts an der Untersuchungszeit zu quantifizieren, wurde die „Burst-Aktivität“ definiert: Sie gibt an, wie viele Minuten pro Untersuchungsstunde und pro Kanal durchschnittlich Bursts zu beobachten waren [min/h/Kanal].

Berechnungsprinzip: Kumulierte Dauer sämtlicher Bursts innerhalb einer definierten Gruppe von Kanälen [min] dividiert durch die kumulierte Beobachtungsdauer [h] und die Anzahl dieser Kanäle [n].

#### **2.9.6 Häufigkeit von Giant Migrating Complexes (GMC)**

Anzahl von GMC pro Stunde [n/h], gemittelt über den gesamten Untersuchungszeitraum, d.h. ohne Differenzierung zwischen interdigestiver und postprandialer Periode.

#### **2.9.7 Häufigkeit von Non Propagated Prolonged Contractions (NPPC)**

Anzahl von NPPC pro Stunde [n/h], gemittelt über den gesamten Untersuchungszeitraum, d.h. ohne Differenzierung zwischen interdigestiver und postprandialer Periode.

### 2.9.8 Manometrie-Score

Um objektiv beurteilen zu können, ob eine Manometrie insgesamt als pathologisch zu klassifizieren war oder nicht, wurde ein Scoring durchgeführt. Dabei wurden Punkte für pathologisch veränderte Motilitätsparameter vergeben, deren Summe „Manometrie-Score“ genannt wurde:

1. Pathologische motorische Aktivität (d.h.  $\geq 2$  Kanäle mit pathologischem Motilitätsindex) oder pathologisch veränderte Kontraktionsamplituden (d.h.  $\geq 2$  Kanäle mit pathologischer Maximalamplitude) → 1 Punkt
2. Hoch pathologische motorische Aktivität (d.h.  $\geq 4$  Kanäle mit pathologischem Motilitätsindex) oder hoch pathologisch veränderte Kontraktionsamplituden (d.h.  $\geq 4$  Kanäle mit pathologischer Maximalamplitude) → 1 Punkt zusätzlich
3. Fehlende Phase III-Aktivität oder eine pathologisch große Anzahl von Phase III-Komplexen → 1 Punkt
4. Vorkommen pathologisch propagierter bzw. konfigurierter Phase III-Komplexe (d.h. simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe oder Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente oder pathologisch schnell bzw. langsam propagierte Phase III-Komplexe oder pathologisch lang andauernde Phase III-Komplexe) → 1 Punkt
5. Pathologisch kurze postprandiale Periode → 1 Punkt
6. Pathologisch große Anzahl von Clustern (d.h. sämtlicher oder simultaner oder retrograder Cluster) oder Vorkommen von Clustern mit tonischer Komponente → 1 Punkt
7. Vorkommen von GMC → 1 Punkt
8. Vorkommen von NPPC → 1 Punkt

Der Manometrie-Score konnte somit Werte zwischen 0 und 8 annehmen.

### **2.9.9 Klassifikation von Motilitätsstörungen**

Die Interpretation der beobachteten Motilitätsveränderungen erfolgte in Anlehnung an Literaturdaten [26, 29, 40, 61, 74, 79, 97, 110, 113, 114]. Grundsätzlich wurde zwischen myopathischen und neuropathischen Motilitätsstörungen unterschieden. Myopathische Motilitätsstörungen sind auf Erkrankungen der glatten Darmmuskulatur zurückzuführen und zeichnen sich manometrisch durch generalisiert reduzierte Kontraktionsamplituden und eine konsekutiv reduzierte motorische Aktivität bei normal konfigurierten bzw. koordinierten Motilitätsmustern aus. Neuropathische Motilitätsstörungen haben ihre Ursache in Erkrankungen des intrinsischen, d.h. des enterischen Nervensystems oder des extrinsischen, d.h. des autonomen bzw. des zentralen Nervensystems. Bei Neuropathien zeigt sich typischer Weise eine pathologische motorische Aktivität: Sowohl bei intrinsischen als auch bei extrinsischen Neuropathien ist sie auf Grund niedriger Kontraktionsfrequenzen oft reduziert. Bei intrinsischen Neuropathien kann sie in Folge zum Teil exzessiv erhöhter Kontraktionsamplituden und/oder Kontraktionsfrequenzen aber auch gesteigert sein. Typische Zeichen intrinsischer Neuropathien sind irregulär propagierte oder konfigurierte Phase III-Komplexe sowie fehlende Phase III-Aktivität. Auch eine erhöhte Anzahl von Clustern, insbesondere simultaner oder retrograd propagierter Cluster kann auf intrinsische Neuropathien hindeuten. Bursts werden von einigen Autoren ebenfalls als Zeichen intrinsischer Neuropathien betrachtet. Da die vorliegenden Untersuchungsergebnisse (siehe Kapitel 3.1.6) jedoch gezeigt haben, dass Bursts zumindest im Bereich des duodenojejunalen Übergangs häufig auch bei Gesunden vorkommen bzw. artifiziell bedingt sein können (siehe Kapitel 4.1.5), wurden sie in dieser Studie nicht als neuropathische Motilitätsphänomene gewertet. Bei extrinsischen Neuropathien, insbesondere bei Funktionsbeeinträchtigungen des Nervus Vagus, ist ein gehäuftes Auftreten von Phase III-Komplexen sowie eine Verkürzung, ein verzögerter Beginn oder vollständiges Fehlen der postprandialen Motilitätsantwort typisch. Vom „manometrischen Bild einer Myopathie“ bzw. vom „manometrischen Bild einer extrinsischen / intrinsischen Neuropathie“ wurde in dieser Studie gesprochen, wenn ein „insgesamt pathologischer Manometriebefund“, d.h. ein pathologisch hoher Manometrie-Score vorlag (siehe Kapitel 2.9.8) und die Art der Motilitätsstörung eine Klassifizierung anhand der o.g. Kriterien zuließ.

### **2.9.10 Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)**

Der GIQLI ist ein etabliertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen [24]. Er entspricht der Summe der Skalenwerte aller 36 Items des zugehörigen Fragebogens (siehe Kapitel 7.1).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Normalwerte

Die Normalwerte der Motilitätsparameter basieren auf den Untersuchungsergebnissen der gesunden Kontrollgruppe: Im Falle normalverteilter Ausgangsdaten wurde der Normalbereich als Mittelwert (MW)  $\pm$  2\*Standardabweichung (SD) definiert, andernfalls wurde er auf MW  $\pm$  3\*SD erweitert.

Die Normalwerte zur Beurteilung der Lebensqualität (GIQLI) entstammen bekannten Literaturdaten [24].

##### 3.1.1 Motilitätsindex

Die ermittelten Daten für die Motilitätsindizes in den unterschiedlichen Bereichen des Intestinaltraktes sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Kanal	interdigestiv				postprandial			
	MW	SD	n	Normalbereich	MW	SD	n	Normalbereich
<b>A1</b>	3,3	0,8	9	<b>1,7 – 5,0</b>	3,0	0,8	8	<b>1,4 – 4,5</b>
<b>D1</b>	3,5	1,0	11	<b>1,6 – 5,5</b>	3,2	0,9	11	<b>1,5 – 5,0</b>
<b>D2</b>	3,5	0,6	12	<b>2,4 – 4,7</b>	3,6	0,9	11	<b>1,8 – 5,5</b>
<b>D3</b>	3,5	0,7	12	<b>2,1 – 4,9</b>	3,8	1,0	11	<b>1,9 – 5,7</b>
<b>D4</b>	3,0 <sup>(*)</sup>	0,9	12	<b>1,2 – 4,7</b>	3,8	1,1	11	<b>1,6 – 6,0</b>
<b>J1</b>	2,6 <sup>**</sup>	0,8	11	<b>1,1 – 4,2</b>	4,3	0,7	10	<b>3,0 – 5,6</b>
<b>J2</b>	2,9 <sup>**</sup>	1,1	11	<b>0,7 – 5,0</b>	4,2	0,4	9	<b>3,4 – 5,0</b>
<b>J3</b>	2,5 <sup>**</sup>	0,8	9	<b>1,0 – 4,0</b>	4,3	0,3	6	<b>3,6 – 4,9</b>

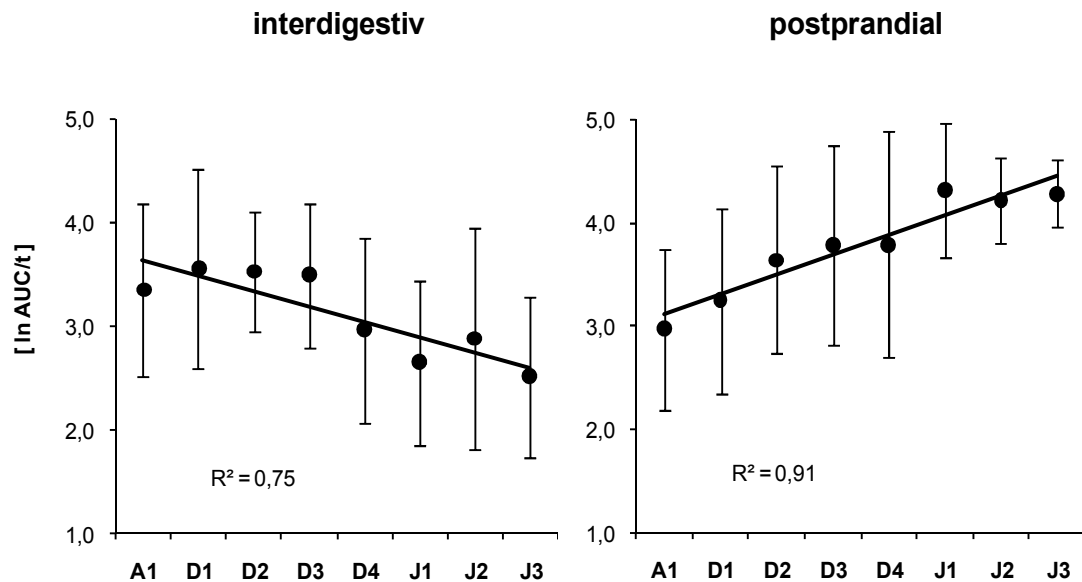
**Tabelle 2: Interdigestive und postprandiale Motilitätsindizes im Bereich vom Magenantrum (A1) bis zum proximalen Jejunum (J3) bei gesunden Probanden (n=12)**

<sup>(\*)</sup> interdigestiv vs. postprandial p=0,06

<sup>\*\*</sup> interdigestiv vs. postprandial p<0,01

Abbildung 5 (Seite 40) veranschaulicht die Lokalisationsabhängigkeit der motorischen Aktivität: Interdigestiv nahm sie von proximal (A1) nach distal (J3) tendenziell ab ( $R^2=0,75$ ), postprandial hingegen von proximal (A1) nach distal (J3) zu ( $R^2=0,91$ ). Im Antrum, im proximalen und im mittleren Duodenum (A1-D3) unterschied sich die interdigestive motorische Aktivität nicht signifikant von der postprandialen. Weiter distal hingegen, d.h. im Bereich des distalen Duodenums und des proximalen Jejunums (D4-

J3) war sie postprandial signifikant bzw. grenzwertig signifikant höher als interdigestiv (siehe Tabelle 2, Seite 39).



**Abbildung 5: Lokalisationsabhängiger Verlauf der interdigestiven und postprandialen Motilitätsindizes im Bereich vom Magenantrum (A1) bis zum proximalen Jejunum (J3) bei gesunden Probanden (n=12, MW±SD, lineare Regressionsgerade)**

Auf Grund der hohen Variabilität des Motilitätsindex wurde in dieser Studie erst dann von einer „pathologischen motorischen Aktivität“ gesprochen, wenn  $\geq 2$  Kanäle (Summe aller interdigestiven und aller postprandialen Kanäle) mit pathologischem Motilitätsindex zu beobachten waren. Der Ausdruck „Hypomotilität“ wurde verwendet, wenn  $\geq 2$  Kanäle mit pathologisch niedrigem, jedoch keine Kanäle mit pathologisch hohem Motilitätsindex zu beobachten waren. „Hypermotilität“ war in dieser Studie durch das Auftreten von  $\geq 2$  Kanälen mit pathologisch hohem Motilitätsindex bei gleichzeitigem Fehlen von Kanälen mit pathologisch niedrigem Motilitätsindex definiert. Und wenn sowohl  $\geq 1$  Kanal mit pathologisch niedrigem als auch  $\geq 1$  Kanal mit pathologisch hohem Motilitätsindex zu beobachten war, wurde von einer „Kombination aus Hypo- und Hypermotilität“ gesprochen.



### 3.1.2 Maximalamplitude

Tabelle 3 zeigt die Normalbereiche der Maximalamplituden an unterschiedlichen Lokalisationen des Intestinaltraktes.

Kanal	interdigestiv				postprandial			
	MW [mmHg]	SD [mmHg]	n	Normalbereich [mmHg]	MW [mmHg]	SD [mmHg]	n	Normalbereich [mmHg]
<b>A1</b>	107	49	9	<b>10 - 204</b>	85	51	8	<b>≤ 186</b>
<b>D1</b>	66 <sup>#</sup>	31	11	<b>4 - 128</b>	55	29	11	<b>≤ 113</b>
<b>D2</b>	49	19	12	<b>12 - 86</b>	45	19	11	<b>7 - 83</b>
<b>D3</b>	42	15	12	<b>12 - 73</b>	45	19	11	<b>7 - 82</b>
<b>D4</b>	36	13	12	<b>10 - 62</b>	44	20	11	<b>4 - 84</b>
<b>J1</b>	35 <sup>(*)</sup>	14	11	<b>6 - 64</b>	51	15	10	<b>21 - 82</b>
<b>J2</b>	36 <sup>*</sup>	19	11	<b>≤ 75</b>	52	17	9	<b>18 - 85</b>
<b>J3</b>	33 <sup>*</sup>	17	9	<b>≤ 66</b>	51	17	6	<b>17 - 84</b>

**Tabelle 3: Interdigestive und postprandiale Maximalamplituden im Bereich vom Magenantrum (A1) bis zum proximalen Jejunum (J3) bei gesunden Probanden (n=12)**

<sup>(\*)</sup> interdigestiv vs. postprandial p=0,07

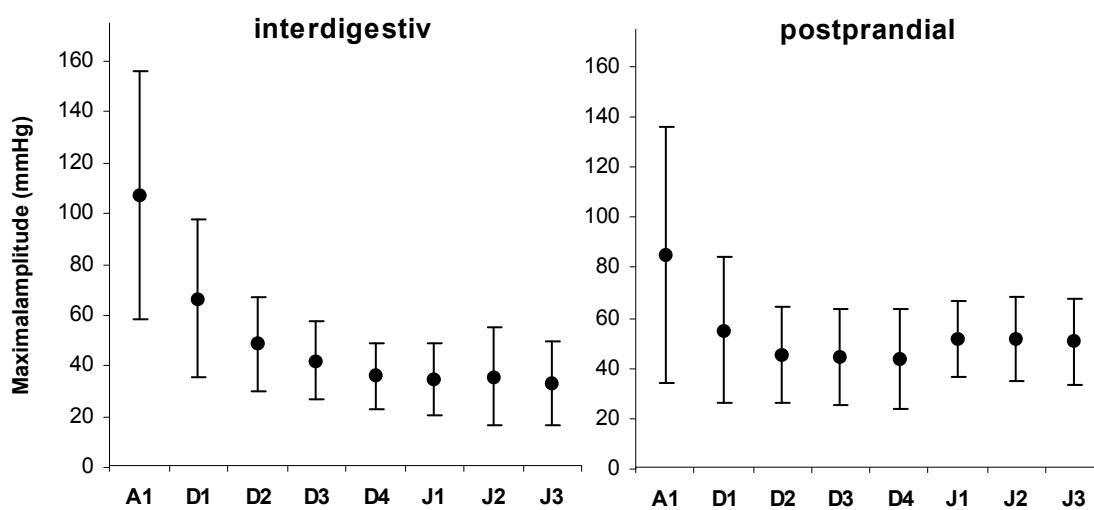
<sup>\*</sup> interdigestiv vs. postprandial p=0,02

<sup>#</sup> interdigestiv A1 vs. interdigestiv D1 p=0,03

Ähnlich wie die Motilitätsindizes, verhielten sich auch die Maximalamplituden lokalisationsabhängig (siehe Abbildung 6, Seite 42): Sowohl interdigestiv als auch postprandial fielen sie vom Magenantrum (A1) zum proximalen Duodenum (D1) hin signifikant (A1 vs. D1 interdigestiv: p=0,03) bzw. tendenziell ab (A1 vs. D1 postprandial: p=0,12), stagnierten ab dem mittleren Duodenum (D2) allerdings. Beim Vergleich der interdigestiven mit den postprandialen Maximalamplituden zeigten sich im Bereich von Antrum und Duodenum (A1-D4) keine signifikanten Unterschiede, im proximalen Jejunum (J1-J3) waren die postprandialen Maximalamplituden jedoch signifikant bzw. grenzwertig signifikant höher als die interdigestiven (siehe Tabelle 3).

Auf Grund der Variabilität der Kontraktionsamplituden wurde erst beim Auftreten von  $\geq 2$  Kanälen mit pathologischer Maximalamplitude von „pathologischen Kontraktionsamplituden“ gesprochen. Der Ausdruck „hypotensive Kontraktilität“ wurde verwendet, wenn  $\geq 2$  Kanäle mit pathologisch niedriger, jedoch keine Kanäle mit pathologisch hoher Maximalamplitude zu beobachten waren. Eine Myopathie wurde diagnostiziert, wenn die Kontraktionsamplituden generalisiert erniedrigt waren (siehe Kapitel 2.9.9),

d.h. wenn  $\geq 4$  Kanäle mit pathologisch reduzierter Maximalamplitude, aber keine Kanäle mit pathologisch hoher Maximalamplitude zu beobachten waren und keine neuropathischen Motilitätsveränderungen vorkamen (siehe Kapitel 2.9.9). „Hypertensive Kontraktilität“ war in dieser Studie durch das Auftreten von  $\geq 2$  Kanälen mit pathologisch hoher Maximalamplitude bei gleichzeitigem Fehlen von Kanälen mit pathologisch niedriger Maximalamplitude definiert. Wenn sowohl  $\geq 1$  Kanal mit pathologisch niedriger als auch  $\geq 1$  Kanal mit pathologisch hoher Maximalamplitude zu beobachten war, wurde der Ausdruck „Kombination aus hypo- und hypertensiver Kontraktilität“ verwendet.



**Abbildung 6: Lokalisationsabhängiger Verlauf der interdigestiven und postprandialen Maximalamplituden im Bereich vom Magenantrum (A1) bis zum proximalen Jejunum (J3) bei gesunden Probanden (n=12, MW +/- SD)**

### 3.1.3 Phase III

Die Untersuchungsbefunde der gesunden Kontrollgruppe zeigen, dass bei 11 der 12 gesunden Probanden 1 oder 2 Phase III-Komplexe innerhalb von 3 Stunden vorkamen. Im Einklang mit bekannten Literaturdaten wurde das Auftreten von 1-2 Phase III-Komplexen innerhalb von 3 Stunden daher als normal definiert.

Ein partiell simultaner Phase III-Komplex kam nur bei einem gesunden Probanden vor, Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente waren im gesunden Kollektiv gar nicht zu beobachten. Somit wurde das Auftreten von simultanen bzw. retrograd propagierten Phase III-Komplexen sowie das Erscheinen von Phase III-Komplexen mit tonischer Komponente in dieser Studie als pathologisch gewertet.

Tabelle 4 fasst die für die gesunde Kontrollgruppe ermittelten Daten aller Phase III-Parameter zusammen. Von einer „pathologischen Phase III“ wurde in dieser Studie gesprochen, wenn mindestens ein Phase III-Parameter pathologisch verändert war.

	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>n</b>	<b>Normalbereich</b>
<b>Häufigkeit von Phase III-Komplexen [n/3h]</b>	1,1	0,5	12	1 – 2
<b>Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe</b>	-	-	-	keine
<b>Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente</b>	-	-	-	keine
<b>Mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III im Duodenum [cm/min]</b>	15,0	3,5	9	8,0 – 22,0
<b>Mittlere Dauer von Phase III im Duodenum [min]</b>	4,4	1,7	9	2,0 – 7,8

**Tabelle 4: Phase III-Parameter bei gesunden Probanden (n=12)**

### 3.1.4 Postprandiale Periode

Bei keinem gesunden Probanden kam es vor Abschluss der 2-stündigen postprandialen Beobachtungsdauer zum Wiederauftreten von Phase III-Komplexen. Daher wurde eine  $\geq 2$  Stunden anhaltende postprandiale Motilitätsantwort als normal definiert.

### 3.1.5 Cluster

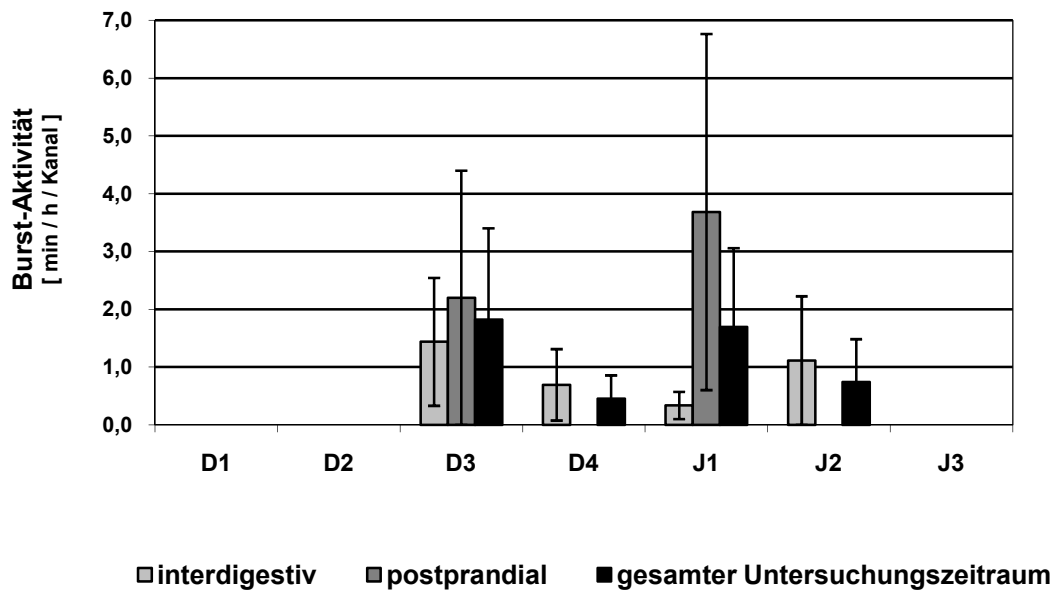
Die ermittelten Normalbereiche der unterschiedlichen Kategorien von Clustern sind in Tabelle 5 zusammengefasst: Sowohl interdigestiv als auch postprandial waren ganz überwiegend aboral propagierte Cluster zu beobachten. Simultane Cluster kamen interdigestiv selten, postprandial etwas häufiger vor. Retrograd propagierte Cluster waren sowohl interdigestiv als auch postprandial nur vereinzelt nachzuweisen. Cluster mit tonischer Komponente traten im gesunden Kollektiv gar nicht auf, weshalb jegliches Auftreten derartig konfigurierte Cluster als pathologisch betrachtet wurde.

	Sämtliche Cluster [n/h]		Aboral propagierte Cluster [n/h]		Simultane Cluster [n/h]		Retrograd Propagierte Cluster [n/h]		Cluster mit tonischer Komponente [n/h]	
	inter-digestiv	post-prandial	inter-digestiv	post-prandial	inter-digestiv	post-prandial	inter-digestiv	post-prandial	inter-digestiv	post-prandial
<b>MW</b>	3,2	6,2	3,0	4,7	0,1	1,5	0,02	0,04	0,0	0,0
<b>SEM</b>	0,8	1,9	0,8	1,1	0,1	0,9	0,02	0,04	0,0	0,0
<b>n</b>	12	11	12	11	12	11	12	11	12	11
<b>Normalbereich</b>	0 - 8,4	0 - 18,8	0 - 8,4	0 - 12,0	0 - 0,7	0 - 10,9	0 - 0,3	0 - 0,5	0	0

**Tabelle 5: Häufigkeit von Clustern bei gesunden Probanden (n=12)**

### 3.1.6 Bursts

Bei mehr als der Hälfte der gesunden Probanden (7 von 12) waren Bursts zu beobachten. Darunter waren 5 Personen, die Bursts mit einer Dauer >10 Minuten (sog. „prolonged Bursts“) aufwiesen und 2 Probanden, bei denen sogar Bursts mit einer Dauer >30 Minuten (sog. „sustained Bursts“) vorkamen. Die Datenanalyse der gesunden Kontrollgruppe geschah wie folgt: Zunächst wurde die Burst-Aktivität (siehe Kapitel 2.9.5) individuell für jeden Kanal bestimmt, wobei zwischen der interdigestiven und der postprandialen Periode differenziert wurde. Abbildung 7 (Seite 45) stellt die entsprechenden Untersuchungsergebnisse grafisch dar und zeigt, dass Bursts bei den gesunden Probanden nur im duodenojejunalen Übergangsbereich (D3 – J2), nicht aber proximal (D1-D2) oder distal davon (J3) vorkamen.



**Abbildung 7: Burst-Aktivität im Bereich vom Magenantrum bis zum proximalen Jejunum bei gesunden Probanden (n=12, MW+-SEM)**

Die statistische Auswertung ergab, dass sich die interdigestive Burst-Aktivität (Abbildung 7: hell-graue Säulen) in keinem Kanal signifikant von der jeweils postprandialen (Abbildung 7: dunkel-graue Säulen) unterschied. Daher gab es keinen Grund, weiterhin zwischen interdigestiver und postprandialer Burst-Aktivität zu differenzieren, so dass sie nachfolgend nur noch für den gesamten Untersuchungszeitraum bestimmt wurde (Abbildung 7: schwarze Säulen). Beim Vergleich der Burst-Aktivitäten der Kanäle D3, D4, J1 und J2 untereinander ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Weil die Untersuchungsergebnisse dennoch den Verdacht nahe legten, dass die Burst-Aktivität lokalisationsabhängig sein könnte, wurde sie für größere zusammenhängende Darmabschnitte ermittelt, und zwar einerseits für den Bereich des proximalen Duodenums (D1–D2), in welchem bei den gesunden Personen praktisch keine Bursts zu beobachten waren und andererseits für den duodenojejunalen Übergangsbereich (D3–J2), in dem Bursts gehäuft auftraten. Die statistische Analyse zeigte, dass die Burst-Aktivität im Bereich des duodenojejunalen Übergangs (D3–J2) tatsächlich signifikant höher war ( $p < 0,01$ ) als im proximalen Duodenum (D1–D2).

Damit ergab sich für die Burst-Aktivität im proximalen Duodenum (D1–D2) formell ein Normalwert von 0,0 min/h/Kanal (MW 0,0, SD 0,0), d.h. dass jegliches Auftreten von

Bursts in dieser Region als pathologisch hätte betrachtet werden müssen. Für den duodenojejunalen Übergangsbereich (D3-J2) wurde ein Normalbereich von 0,0 – 7,0 min/h/Kanal (MW 1,6, SD 2,7 min/h/Kanal) errechnet.

Auf Basis dieser Normalwerte hätte nur einer der insgesamt 54 untersuchten Patienten (9,2 min/h/Kanal), aber auch einer der 12 gesunden Probanden (8,7 min/h/Kanal) als pathologisch klassifiziert werden müssen (1 von 54 Patienten vs. 1 von 12 Gesunde,  $p=0,33$ ). Daher war die Zuverlässigkeit dieser Normbereiche bzw. Aussagekraft des Parameters „Burst-Aktivität“ an sich in Frage zu stellen und wurde in dieser Studie letztlich nicht zur Beurteilung der Manometrien herangezogen (siehe auch Kapitel 4.1.5)

### **3.1.7 GMC und NPPC**

GMC und NPPC waren bei keinem gesunden Probanden zu beobachten, entsprechend wurden sie als pathologische Motilitätsphänomene betrachtet.

### **3.1.8 GIQLI**

Der Normalbereich des GIQLI (100 – 144 Punkte, MW  $\pm$  2\*SD) basiert auf bekannten Literaturdaten einer großen Kontrollgruppe (MW 125,8, SD 13,0, n=168) [24]. Der GIQLI lag bei keinem der in dieser Studie untersuchten gesunden Probanden (MW 139,2, SD 3,8, n=12) außerhalb dieses Normalbereichs.

### **3.1.9 Manometrie-Score**

Von den 12 gesunden Probanden wiesen 8 einen Score von 0, die übrigen 4 Personen einen solchen von 1 auf (MW 0,3, SD 0,5, n=12). Entsprechend wurde ein Manometrie-Score  $\geq 2$  als pathologisch bezeichnet und in diesen Fällen von einem „insgesamt pathologischen Manometriebefund“ gesprochen.

## 3.2 Erkrankungstypische Motilitätsstörungen

### 3.2.1 Funktionelle Dyspepsie

	Anteil von Patienten
Insgesamt pathologischer Manometriebefund	75%**
Manometrisches Bild einer Neuropathie	75%**
Manometrisches Bild einer intrinsischen Neuropathie	50%*
Manometrisches Bild einer Kombination aus Myopathie und extrinsischer Neuropathie	25%
Pathologische motorische Aktivität	75%**
Hypomotilität	25%
Kombination aus Hypo- und Hypermotilität	50%*
Pathologische Kontraktionsamplituden	50%*
Hypotensive Kontraktilität	25%
Hypertensive Kontraktilität	25%
Pathologische Phase III	50%
Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe	50%
Pathologisch kurze postprandiale Periode	25%
Pathologisch große Anzahl simultaner postprandialer Cluster	25%

**Tabelle 6: Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen bei Patienten mit Funktioneller Dyspepsie (n=4)**

\*\* p≤0,01 vs. Gesunde, \* p=0,05 vs. Gesunde

Folgende Motilitätsstörungen kamen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie signifikant häufiger vor als in der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 6): ein insgesamt pathologischer Manometriebefund, das manometrische Bild einer Neuropathie, das manometrische Bild einer intrinsischen Neuropathie, eine pathologische motorische Aktivität, insbesondere die Kombination aus Hypo- und Hypermotilität sowie pathologische Kontraktionsamplituden.

Die Motilitätsindizes waren sowohl interdigestiv (D3 p<sup>\*</sup>=0,03, D4 p<sup>\*</sup>=0,03) als auch postprandial (D3 p<sup>(\*)</sup>=0,06, J2 p<sup>\*\*</sup><0,01) im Duodenum und im Jejunum signifikant bzw. grenzwertig signifikant niedriger als im gesunden Kollektiv. Ähnliche, allerdings weniger stark ausgeprägte Veränderungen ließen sich auch für die Kontraktionsamplituden nachweisen, die im Duodenum sowohl interdigestiv (D4 p<sup>(\*)</sup>=0,07) als auch postprandial (D3 p<sup>(\*)</sup>=0,07, J2 p<sup>\*</sup>=0,02) grenzwertig signifikant niedriger waren als in der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.2.2 Reizdarmsyndrom

	Anteil von Patienten
Insgesamt pathologischer Manometriebefund	75%**
Manometrisches Bild einer Neuropathie	75%**
Manometrisches Bild einer intrinsischen Neuropathie	38%*
Manometrisches Bild einer Kombination aus intrinsischer und extrinsischer Neuropathie	25%
Manometrisches Bild einer nicht näher klassifizierbaren Neuropathie	13%
Pathologische motorische Aktivität	63%**
Hypomotilität	63%**
Pathologische Phase III	50%
Fehlende Phase III-Aktivität	13%
Irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe	38%
Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe	13%
Pathologisch hohe mittlere Propagationsgeschwindigkeit	13%
Pathologisch kurze postprandiale Periode	38%*
Pathologisch große Anzahl interdigestiver Cluster	25%
Pathologische große Anzahl simultaner interdigestiver Cluster	13%
GMC	13%

**Tabelle 7: Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (n=8)**

\*\* p<0,01 vs. Gesunde, \* p=0,05 vs. Gesunde

Folgende Motilitätsstörungen waren bei Patienten mit Reizdarmsyndrom signifikant häufiger zu beobachten als in der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 7): ein insgesamt pathologischer Manometriebefund, das manometrische Bild einer Neuropathie, das manometrische Bild einer intrinsischen Neuropathie, Hypomotilität und eine pathologisch kurze postprandiale Periode.

Die Motilitätsindizes waren im Bereich des Duodenums sowohl interdigestiv (D2 p<sup>\*</sup>=0,05, D3 p<sup>\*</sup>=0,02) als auch postprandial (D2 p<sup>\*\*</sup>=0,01, D3 p<sup>(\*)</sup>=0,08) signifikant bzw. grenzwertig signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe.



### 3.2.3 Chronische intestinale Pseudoobstruktion

	Anteil von Patienten
Insgesamt pathologischer Manometriebefund	100% <sup>**</sup>
Manometrisches Bild einer Neuropathie	83% <sup>**</sup>
Manometrisches Bild einer intrinsischen Neuropathie	67% <sup>**</sup>
Manometrisches Bild einer extrinsischen Neuropathie	17%
Manometrisches Bild einer Myopathie	17%
Pathologische motorische Aktivität	83% <sup>**</sup>
Hypomotilität	83% <sup>**</sup>
Pathologische Kontraktionsamplituden	33% <sup>(*)</sup>
Hypotensive Kontraktilität	17%
Kombination aus hypo- und hypertensiver Kontraktilität	17%
Pathologische Phase III	100% <sup>**</sup>
Pathologische Anzahl von Phase III-Komplexen	67% <sup>*</sup>
Fehlende Phase III-Aktivität	50% <sup>(*)</sup>
Pathologisch große Anzahl von Phase III-Komplexen	17%
Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe	33%
Pathologische Gesamtmengen interdigestiver Cluster	17%
GMC	17%

**Tabelle 8: Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6)**

\*\* p≤0,01 vs. Gesunde, \* p=0,02 vs. Gesunde, (\*) p≤0,10 vs. Gesunde

Folgende Motilitätsstörungen kamen bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion signifikant häufiger vor bei den gesunden Probanden (siehe Tabelle 8): Ein insgesamt pathologischer Manometriebefund, das manometrische Bild einer Neuropathie, das manometrische Bild einer intrinsischen Neuropathie, Hypomotilität, eine pathologische Phase III und eine pathologische Anzahl von Phase III-Komplexen. Pathologische Kontraktionsamplituden und das Fehlen von Phase III-Aktivität waren grenzwertig signifikant häufiger zu beobachten als im gesunden Kollektiv.

Die Motilitätsindizes waren sowohl interdigestiv (A1 p<sup>(\*)</sup>=0,08, D1 p<sup>\*\*</sup>=0,01, D2 p<sup>(\*)</sup>=0,08, J2 p<sup>(\*)</sup>=0,06, J3 p<sup>\*</sup>=0,02) als auch postprandial (D1 p<sup>\*\*</sup>=0,01, D2 p<sup>\*</sup>=0,02, D4 p<sup>\*</sup>=0,05, J1 p<sup>\*\*</sup><0,01, J3 p<sup>\*\*</sup>=0,01) in fast allen Darmabschnitten signifikant bzw. grenzwertig signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.2.4 Mechanische Obstruktion

	Anteil von Patienten
Insgesamt pathologischer Manometriebefund	100%**
Manometrisches Bild einer Neuropathie	100%**
Manometrisches Bild einer intrinsischen Neuropathie	100%**
Pathologische motorische Aktivität	80%**
Hypomotilität	20%
Kombination aus Hypo- und Hypermotilität	40% <sup>(*)</sup>
Hypermotilität	20%
Pathologische Kontraktionsamplituden	40% <sup>(*)</sup>
Hypertensive Kontraktilität	40% <sup>(*)</sup>
Pathologische Phase III	100%**
Fehlende Phase III-Aktivität	60%*
Irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe	40%
Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe	20%
Pathologische mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase-III	40% <sup>(*)</sup>
Patholog. niedrige mittlere Propagationsgeschw. von Phase III	20%
Patholog. hohe mittlere Propagationsgeschw. von Phase III	20%
Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente	40% <sup>(*)</sup>
Pathologische Gesamtmenge interdigestiver Cluster	40%
Pathologisch große Anzahl interdigestiver simultaner Cluster	40% <sup>(*)</sup>
Pathologisch große Gesamtmenge postprandialer Cluster	20%
Cluster mit tonischer Komponente	20%

**Tabelle 9: Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen bei Patienten mit mechanischer Obstruktion (n=5)**

\*\* p<0,01 vs. Gesunde, \* p=0,05 vs. Gesunde, <sup>(\*)</sup> p=0,07 vs. Gesunde

Folgende Motilitätsstörungen waren bei Patienten mit mechanischer Obstruktion signifikant häufiger zu beobachten als bei Gesunden (siehe Tabelle 9): ein insgesamt pathologischer Manometriebefund, das manometrische Bild einer Neuropathie, das manometrische Bild einer intrinsischen Neuropathie, eine pathologische motorische Aktivität und eine pathologische Phase III, insbesondere das Fehlen von Phase III-Aktivität. Eine grenzwertig signifikante Häufung gegenüber dem gesunden Kollektiv konnte für die Kombination aus Hypo- und Hypermotilität, hypertensive Kontraktilität, das Auftreten von Phase III-Komplexen mit tonischer Komponente, eine pathologische mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III und eine pathologisch große Anzahl interdigestiver simultaner Cluster nachgewiesen werden.

Die Motilitätsindizes waren nur postprandial im Duodenum (D2 p<sup>\*</sup>=0,02, D3 p<sup>(\*)</sup>=0,09) signifikant bzw. grenzwertig signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe.

### 3.3 Manometrische Differenzierbarkeit von mechanischer Obstruktion und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion

	Anteil von Patienten mit mechanischer Obstruktion	Anteil von Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion
Manometrisches Bild einer Kombination aus Myopathie und intrinsischer Neuropathie	0%	17%
Manometrisches Bild einer extrinsischen Neuropathie	0%	17%
Hypermotilität	20%	0%
Kombination aus Hypo- und Hypermotilität	40% <sup>(*)</sup>	0%
Hypermotilität <i>oder</i> Kombination aus Hypo- und Hypermotilität	60% <sup>**,(+)</sup>	0%
Hypotensive Kontraktilität	0%	17%
Kombination aus hypo- und hypertensiver Kontraktilität	0%	17%
Hypertensive Kontraktilität	40% <sup>(*)</sup>	0%
Pathologisch große Anzahl von Phase III-Komplexen	0%	17%
Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente	40% <sup>(*)</sup>	0%
Pathologische mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III	40% <sup>(*)</sup>	0%
Pathologisch niedrige mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III	20%	0%
Pathologisch hohe mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III	20%	0%
Pathologisch große Gesamtmenge postprandialer Cluster	20%	0%
Pathologisch große Anzahl interdigestiver simultaner Cluster	40% <sup>(*)</sup>	0%
Cluster mit tonischer Komponente	20%	0%
GMC	0%	17%

**Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen, die jeweils nur in einer der beiden Patientengruppen zu beobachten waren (mechanischer Obstruktion, n=5 vs. chronische intestinale Pseudoobstruktion, n=6)**

\*\* p=0,01 Mechanische Obstruktion vs. Gesunde

(\*) p=0,07 Mechanische Obstruktion vs. Gesunde

(+) p=0,06 Mechanische Obstruktion vs. Chronische intestinale Pseudoobstruktion

Um Patienten mit mechanischer Obstruktion und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion manometrisch voneinander differenzieren zu können, wurde nach Motilitätsstörungen gesucht, die jeweils nur in einem der beiden Kollektive vorkamen (siehe Tabelle 10, Seite 51). Nur für eine dieser Motilitätsstörungen war ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Patientengruppen nachzuweisen: Hypermotilität oder eine Kombination aus Hyper- und Hypomotilität (siehe Zeile 5 in Tabelle 10, Seite 51) kamen bei Patienten mit mechanischer Obstruktion grenzwertig signifikant häufiger vor als bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (3 von 5 vs. 0 von 6 Patienten,  $p=0,06$ ).

Weitere Datenanalysen zeigten, dass 80% der Patienten mit mechanischer Obstruktion interdigestiv oder postprandial mindestens einen Kanal mit pathologisch hohem Motilitätsindex aufwiesen (range: 1-4 Kanäle). Bei den Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion waren hingegen gar keine Kanäle mit pathologisch hohem Motilitätsindex zu beobachten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (4 von 5 Patienten mit mechanischer Obstruktion vs. 0 von 6 Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion,  $p=0,02$ ).

### 3.4 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der antroduodenojejunalen Motilität bei Reizdarmsyndrom und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion

Tabelle 11 fasst alle Motilitätsstörungen zusammen, die sowohl bei Patienten mit Reizdarmsyndrom als auch bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion zu beobachten waren. Zu den Motilitätsstörungen, die in beiden Kollektiven signifikant häufiger als in der gesunden Kontrollgruppe vorkamen, gehören: ein insgesamt pathologischer Manometriebefund, das manometrische Bild einer Neuropathie, insbesondere einer intrinsischen Neuropathie, und Hypomotilität. Phase III war bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion grenzwertig signifikant häufiger pathologisch verändert als bei Patienten mit Reizdarmsyndrom.

	Anteil von Patienten mit Reizdarmsyndrom	Anteil von Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion
Insgesamt pathologischer Manometriebefund	75%**	100%**
Manometrisches Bild einer Neuropathie	75%**	83%**
Manometrisches Bild einer intrinsischen Neuropathie	38%*	67%**
Hypomotilität	63%**	83%**
Pathologische Phase III	50%	100%** <sup>(1)</sup>
Pathologische Anzahl von Phase III-Komplexen	13%	67%** <sup>(1)</sup>
Fehlende Phase III-Aktivität	13%	50% <sup>(*)</sup>
Irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe	38%	33%
Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe	13%	33%
Pathologisch große Gesamtmenge interdigestiver Cluster	25%	17%
GMC	13%	17%

**Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen, die sowohl bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (n=8) als auch bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6) vorkamen**

\*\* p≤0,01 vs. Gesunde, \* p≤0,05 vs. Gesunde

<sup>(1)</sup> p≤0,09 Chronische intestinale Pseudoobstruktion vs. Reizdarmsyndrom

In Tabelle 12 (Seite 54) sind alle Motilitätsstörungen aufgeführt, die jeweils nur in einer der beiden Patientengruppen auftraten. Für keine dieser Motilitätsstörungen konnte al-

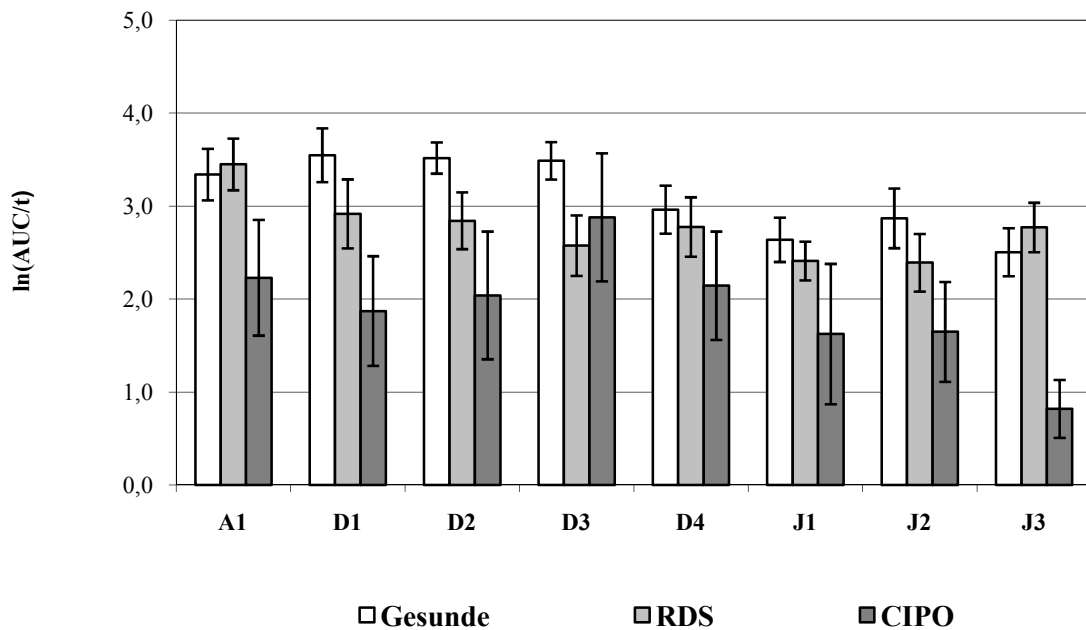
ledings eine signifikante Häufung gegenüber der jeweils anderen Patientengruppe nachgewiesen werden.

	Anteil von Patienten mit Reizdarmsyndrom	Anteil von Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion
Manometrisches Bild einer extrinsischen Neuropathie	0%	17%
Manometrisches Bild einer Kombination aus intrinsischer und extrinsischer Neuropathie	25%	0%
Manometrisches Bild einer Myopathie	0%	17%
Pathologisch veränderte Kontraktionsamplituden	0%	33% <sup>(*)</sup>
Hypotensive Kontraktilität	0%	17%
Kombination aus hypo- und hypertensiver Kontraktilität	0%	17%
Pathologische große Anzahl von Phase III-Komplexen	0%	17%
Pathologisch hohe mittlere Propagationsgeschwindigkeit	25%	0%
Pathologisch kurze postprandiale Periode	38%*	0%
Pathologisch große Anzahl interdigestiver simultaner Cluster	13%	0%

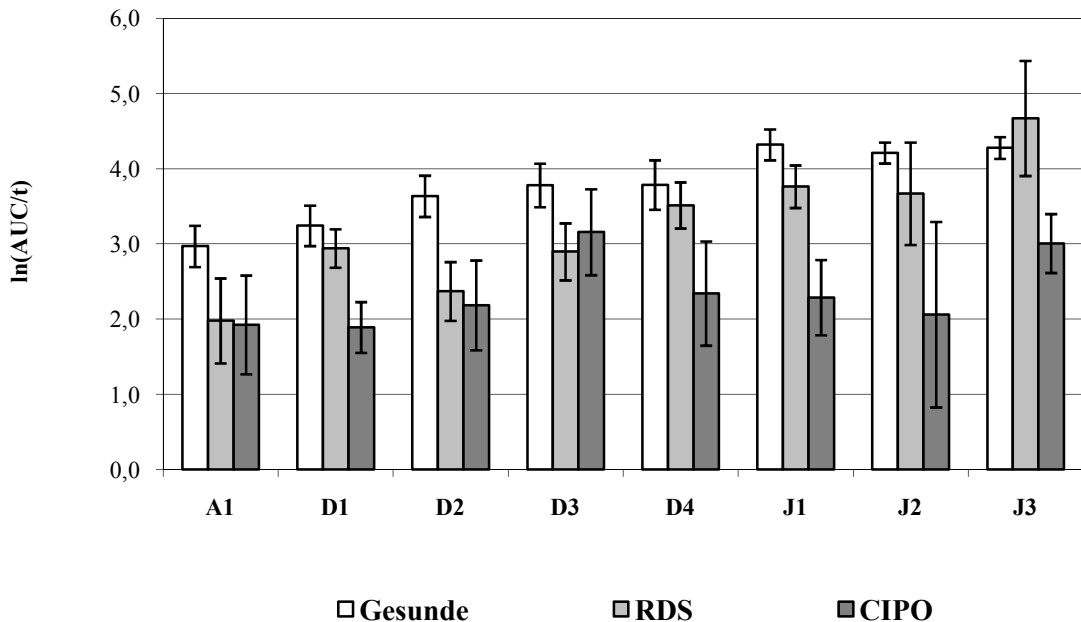
**Tabelle 12: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Motilitätsstörungen, die jeweils nur in einer der beiden Patientengruppen zu beobachten waren (Reizdarmsyndrom, n=8 vs. chronische intestinale Pseudoobstruktion, n=6)**

\* p=0,05 vs. Gesunde, (\*) p=0,10 vs. Gesunde

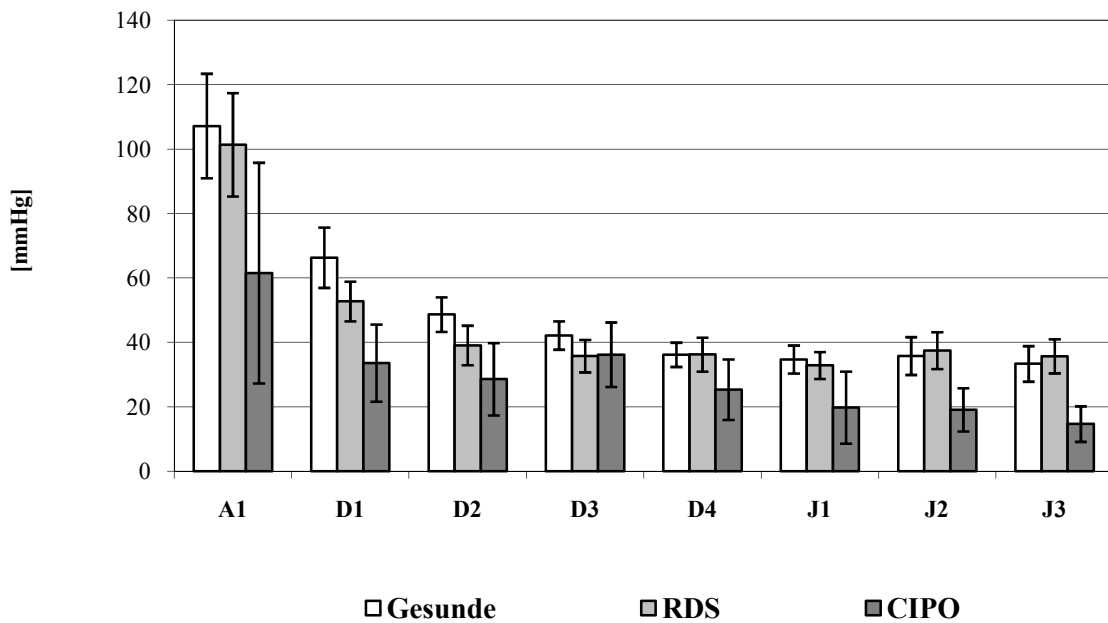
Der Mittelwertvergleich sämtlicher Motilitätsparameter beider Patientengruppen ergab lediglich in Bezug auf die motorische Aktivität und die Kontraktilität statistisch relevante Unterschiede: Die Motilitätsindizes waren bei den Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion sowohl interdigestiv (A1  $p^{(*)}=0,07$ , J3  $p^{**}=0,01$ ) als auch postprandial (D1  $p^*=0,03$ , D4  $p^{(*)}=0,10$ , J1  $p^*=0,02$ ) in einigen Kanälen signifikant bzw. grenzwertig signifikant stärker reduziert als bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9, Seite 55). Hinsichtlich der Kontraktionsamplituden zeigten sich ähnliche, allerdings weniger stark ausgeprägte Unterschiede: Die Kontraktionsamplituden waren bei den Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion interdigestiv (J2  $p^{(*)}=0,06$ , J3  $p^{(*)}=0,07$ ) und postprandial (J1  $p^{(*)}=0,08$ ) in einigen Darmabschnitten grenzwertig signifikant stärker reduziert als bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11, Seite 56).



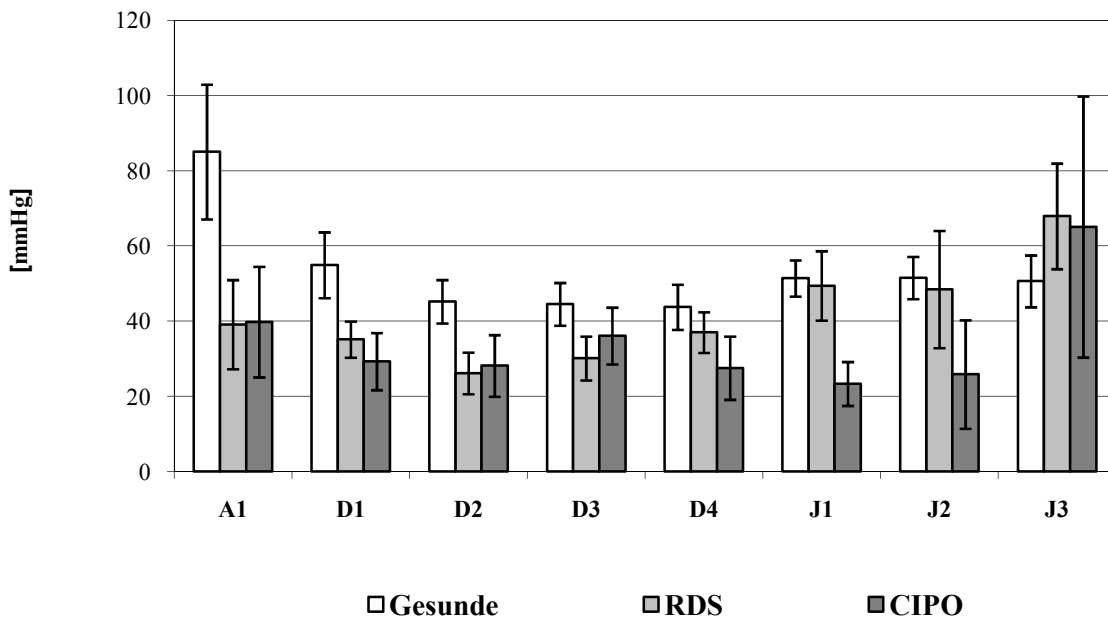
**Abbildung 8: Vergleich der interdigestiven Motilitätsindizes von Gesunden (n=12), Patienten mit Reizdarmsyndrom (n=8) und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6) im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J3) (MW+-SEM)**



**Abbildung 9: Vergleich der postprandialen Motilitätsindizes von Gesunden (n=12), Patienten mit Reizdarmsyndrom (n=8) und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6) im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J3) (MW+-SEM)**



**Abbildung 10: Vergleich der interdigestiven Maximalamplituden von Gesunden (n=12), Patienten mit Reizdarmsyndrom (n=8) und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6) im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J3) (MW $\pm$ -SEM)**



**Abbildung 11: Vergleich der postprandialen Maximalamplituden von Gesunden (n=12), Patienten mit Reizdarmsyndrom (n=8) und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6) im Bereich zwischen Magenantrum (A1) und proximalem Jejunum (J3) (MW $\pm$ -SEM)**



**Zusammenfassung:** Sowohl Patienten mit Reizdarmsyndrom als auch Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion wiesen typischerweise einen insgesamt pathologischen Manometriebefund auf. Die beobachteten Motilitätsstörungen waren in beiden Kollektiven qualitativ ähnlich, bei den Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion aber quantitativ stärker ausgeprägt als bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom: In der Regel zeigte sich eine pathologische motorische Aktivität in Form von Hypomotilität. Sowohl die Motilitätsindizes als auch die Kontraktionsamplituden waren bei den Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion insgesamt stärker reduziert als bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom. Ebenfalls typisch für beide Patientengruppen war das manometrische Bild einer Neuropathie, insbesondere einer intrinsischen Neuropathie, wobei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion tendenziell häufiger pathologische Phase III-Komplexe aufwiesen als Patienten mit Reizdarmsyndrom. Qualitative Motilitätsunterschiede zwischen Patienten mit Reizdarmsyndrom und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion konnten nicht nachgewiesen werden.

### 3.5 Lebensqualität

	GIQLI		Anteil von Patienten mit pathologisch niedriger Lebensqualität
	MW	SD	
Gesunde (n=12)	139	4	0%
Funktionelle Dyspepsie (n=4)	94 **	18	50% *
Reizdarmsyndrom (n=8)	77 **	21	88% **
Chronische intestinale Pseudoobstruktion (n=6)	85 **	15	83% **
Mechanische intestinale Obstruktion (n=5)	78 **	29	80% **

**Tabelle 13: Vergleich der Lebensqualität von Gesunden (n=12), Patienten mit Funktioneller Dyspepsie (n=4), Reizdarmsyndrom (n=8), chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (n=6) und mechanischer Obstruktion (n=5)**

\*\* p<0,01 vs. Gesunde, \* p=0,05 vs. Gesunde

Alle Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer Lebensqualität (GIQLI) sowohl mit der gesunden Kontrollgruppe als auch untereinander verglichen (siehe Tabelle 13). Dabei zeigte sich, dass die Lebensqualität in allen Patientengruppen signifikant niedriger war als in der gesunden Kontrollgruppe. Beim Vergleich der Patientengruppen untereinander ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

## 4 Diskussion

### 4.1 Normalbereiche

#### 4.1.1 Motilitätsindex und Maximalamplitude

Diese Studie hat gezeigt, dass der Motilitätsindex im Bereich von Magenantrum und proximalem Dünndarm lokalisationsabhängig ist und unterschiedlich auf Nährstoffzufuhr reagiert: Interdigestiv nahm der Motilitätsindex von proximal nach distal ab, postprandial hingegen von proximal nach distal zu (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9, Seite 55). Ein solches Verhalten der motorischen Aktivität war tendenziell auch in anderen Studien zu beobachten [90, 109, 111]. Eine Arbeitsgruppe kam zu dem gegensätzlichen Ergebnis, dass der postprandiale Motilitätsindex im Jejunum niedriger ist als im Duodenum [109]. Da das Prinzip zur Bestimmung der Motilitätsindizes in beiden Studien das gleiche war, sind die widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse am ehesten auf unterschiedliche Positionen der Manometriesonden zurückzuführen. Dies betrifft insbesondere die jejunalen Messpunkte, welche in der genannten Studie [109] mehrere Dezimeter weiter distal lokalisiert waren als in dieser Untersuchung. Die Befunde lassen vermuten, dass die postprandiale motorische Aktivität im Verlauf des Jejunums nicht wie im Bereich zwischen Antrum und proximalen Jejunum kontinuierlich weiter zu-, sondern möglicherweise wieder abnimmt. Des Weiteren konnte in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass der Motilitätsindex im proximalem Dünndarm postprandial höher ist als interdigestiv [37, 95].

Für die Kontraktionsamplitude konnte ebenfalls eine Lokalisationsabhängigkeit nachgewiesen werden: Sowohl interdigestiv als auch postprandial fiel sie vom Antrum zum Duodenum hin ab, stagnierte im mittleren bzw. distalen Duodenum und im proximalen Jejunum dann allerdings (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11, Seite 56). Entsprechende Befunde ergaben sich auch in anderen Studien [111]. Eine Arbeitsgruppe [109] kam zu dem Ergebnis, dass die interdigestiven Kontraktionsamplituden von proximal nach distal ansteigen. Allerdings bezogen sich diese Befunde auf Darmregionen weit distal der Flexura duodenojejunalis, die in dieser Studie gar nicht untersucht wurden [30]. In der vorliegenden Studie konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die Kont-

raktionsamplituden im proximalen Jejunum postprandial höher waren als interdigestiv. Auch dieser Befund ließ sich in anderen Studien nachvollziehen [95].

Die Daten der aktuellen Studie ergänzen demnach frühere Untersuchungen und zeigen, dass die motorische Aktivität des Magenantrums und des proximalen Dünndarms zum einen lokalisationsabhängig und zum anderen durch Nährstoffe unterschiedlich stimulierbar ist, so dass es interdigestiv zu einem Abfall der motorischen Aktivität von proximal nach distal und postprandial umgekehrt zu einem Anstieg der motorischen Aktivität kommt.

Die aktuell für die unterschiedlichen Lokalisationen und Stimulationszustände ermittelten Normalwerte sind bei Verwendung anderer Manometriesysteme nicht ohne weiteres übertragbar. Da das in dieser Studie gewählte System zumindest in Deutschland aber weit verbreitet ist, sollten prinzipiell auch andere Arbeitsgruppen diese Normalwerte anwenden können.

#### **4.1.2 Phase III**

**Häufigkeit von Phase III-Komplexen:** Auf Grund unterschiedlicher Methodik, insbesondere unterschiedlich langer interdigestiver Beobachtungsintervalle, waren die meisten Untersuchungsergebnisse anderer Arbeitsgruppen leider nicht direkt mit dieser Studie vergleichbar. Die Spannweite der angegebenen Normalbereiche bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Phase III-Komplexen im Nüchternzustand reicht von  $\geq 1$  Phase III-Komplex innerhalb von 6 Stunden bis zu  $\leq 4$  Phase III-Komplexe innerhalb von 5 Stunden. Damit sind die in dieser Studie erhobenen Untersuchungsbefunde gut mit bereits bekannten Literaturdaten vereinbar [3, 4, 42, 48, 50, 52, 55, 78, 82, 90, 94, 107, 109, 111-113], und bestätigen, dass bei mehr als 90% aller Gesunden innerhalb eines interdigestiven Beobachtungszeitraums von 3 Stunden 1 oder 2 Phase III-Komplexe zu beobachten sind [61].

**Simultane oder retrograd propagierte Phase III-Komplexe:** Die Untersuchungsergebnisse bezüglich des Vorkommens simultaner oder retrograd propagierter Phase III-Komplexe stimmen gut mit der in der wissenschaftlichen Literatur vorherrschenden Meinung überein, dass diese Motilitätsphänomene für gesunde Personen untypisch sind [3, 46, 48, 61, 62, 82, 94, 96, 97, 110, 113]. Allerdings ist die Datenlage nicht vollkommen einheitlich, da einige Arbeitsgruppen auch bei einem relativ großen Anteil

gesunder Probanden irregulär propagierte Phase III-Komplexe nachweisen konnten [46, 109]. Diese Diskrepanz ist möglicherweise auf unterschiedliche bzw. unscharfe Definitionen der Phase III zurückzuführen [61, 110]. Allgemein gültige Richtlinien, welche Phase III-Komplexe als normal bzw. pathologisch propagiert zu klassifizieren sind, existieren derzeit nicht [77].

**Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente:** Die Tatsache, dass Phase III-Komplexe mit tonischer Komponente in dieser Studie bei keinem gesunden Probanden zu beobachten waren, stimmt mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage überein, wonach solche Phase III-Komplexe als pathologische Motilitätsphänomene einzustufen sind [61, 62, 96, 97].

**Mittlere Dauer von Phase III:** Die in dieser Studie ermittelten Werte für die Dauer von Phase III entsprechen im wesentlichen bekannten Literaturdaten [40, 42, 48, 77, 78, 110, 112, 113]. Da die Dauer von Phase III bekannter Weise stark lokalisationsabhängig ist (sie nimmt im Dünndarm von proximal nach distal zu) [20, 30, 109], sind die ermittelten Normalwerte nur für den Bereich des Duodenums gültig.

**Mittlere Propagationsgeschwindigkeit von Phase III:** Die Studienergebnisse bezüglich der aboralen Propagationsgeschwindigkeit von Phase III sind mit Daten anderer Arbeitsgruppen vereinbar [42, 48, 77, 112]. Unterschiede zwischen den Studien sind am ehesten auf die Lokalisationsabhängigkeit der Propagationsgeschwindigkeit zurückzuführen, welche von proximal nach distal abnimmt [20, 109]. Es ist wiederum zu berücksichtigen, daß der in dieser Studie ermittelte Normalbereich nur auf die Region des proximalen Dünndarms anwendbar ist.

### **4.1.3 Postprandiale Periode**

Es ist bekannt, dass die Dauer der postprandialen Periode maßgeblich vom Kaloriengehalt und von der Zusammensetzung der Testmahlzeit beeinflusst wird [83]. Arbeitsgruppen, die vergleichbare Testmahlzeiten verwendet haben, kamen zu dem Ergebnis, dass die postprandiale Motilitätsantwort bei Gesunden mindestens 120 – 180 Minuten anhält [10, 48, 77, 83]. Der in dieser Studie ermittelte Normalwert für die Mindestdauer der postprandialen Periode von  $\geq 120$  Minuten entspricht somit wiederum gut bekannten Literaturdaten.

#### **4.1.4 Cluster**

In Übereinstimmung mit Untersuchungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das Auftreten von Clustern im proximalen Dünndarm in gewissem Umfang sowohl interdigestiv als auch postprandial physiologisch ist [4, 7, 34, 40, 50, 82, 101, 110]. Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei Gesunden interdigestiv bis zu ca. 10 Cluster pro Stunde vorkommen können und diese fast ausschließlich aboral propagiert sind. Hingegen sind simultane und retrograd propagierte Cluster sowie Cluster mit tonischer Komponente bei Gesunden interdigestiv nur vereinzelt zu beobachten. Somit ist ein gehäuftes Auftreten von simultanen Clustern, von retrograd propagierten Clustern oder von Clustern mit tonischer Komponente im Nüchternzustand als pathologisch zu werten. Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen außerdem, dass Cluster postprandial häufiger vorkommen (bis zu ca. 20 Cluster pro Stunde) als interdigestiv, wobei die Mehrzahl der postprandialen Cluster, genau wie interdigestiv, aboral propagiert ist. Im Gegensatz zum Nüchternzustand können postprandial jedoch auch einige simultane Cluster zu beobachten sein (bis etwa 10 Cluster pro Stunde). Desweiteren zeigt die vorliegende Studie, dass retrograd propagierte Cluster und Cluster mit tonischer Komponente postprandial, ebenso wie interdigestiv, nur vereinzelt zu beobachten sind und dass deren gehäuftes Auftreten postprandial daher ebenfalls als pathologisch einzustufen ist.

In Fachkreisen werden Sequenzen von Clustern mit einer Dauer von mindestens 20 Minuten mehrheitlich als pathologisch betrachtet [77]. Viele Experten vertreten außerdem die Meinung, dass lang anhaltende postprandiale Clusteraktivität ein typisches, jedoch unspezifisches Zeichen für eine mechanische Obstruktion ist [77] - das gilt insbesondere für postprandiale simultane Cluster und für Cluster mit tonischer Komponente [5, 7, 10, 61, 92, 97]. Die genaue pathophysiologische Bedeutung des Motilitätsphänomens „Cluster“ ist allerdings noch immer unzureichend geklärt [5, 7, 10, 77, 90, 97].

#### **4.1.5 Bursts**

Diese Studie konnte zeigen, dass Bursts im Bereich des distalen Duodenums und des proximalen Jejunums durchaus auch bei Gesunden vorkommen. Die Untersuchungsergebnisse stehen damit im Widerspruch zu einem Großteil anderer Publikationen, in denen insbesondere lang anhaltende Bursts als pathologische Motilitätsphänomene bzw. als Zeichen von Neuropathien betrachtet werden [5, 10, 40, 48, 61]. Es gibt allerdings

auch Hinweise dafür, dass Bursts zumindest im Bereich des duodenojejunalen Übergangs nicht zwangsläufig als pathologische Motilitätsphänomene zu betrachten sind. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass auch eine der Duodenalwand anliegende Arteria mesenterica superior herzfrequenzsynchrone, Burst-ähnliche Druckschwankungen zur Folge haben kann [63, 66, 86]. Eine Arbeitsgruppe konnte im duodenojejunalen Grenzgebiet sogar eine Hochdruckzone nachweisen, die als physiologischer Sphinkter agiert [87]. Denkbar ist auch, dass Manometriesonden auf Grund der Krümmung im Bereich der Flexura duodenojejunalis gegen die Darmwand gepresst werden, wodurch artifizielle Druckschwankungen entstehen.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse dafür, dass Bursts zumindest im Bereich des distalen Duodenums und des proximalen Jejunums durchaus physiologisch bzw. artifiziell bedingt sein können und nicht ohne weiteres als pathologische Motilitätsphänomene klassifiziert werden dürfen.

#### **4.1.6 GMC und NPPC**

In Übereinstimmung mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage konnte diese Studie zeigen, dass GMC und NPPC im Bereich des Duodenums und des proximalen Jejunums bei gesunden Personen nicht vorkommen und damit als pathologische Motilitätsphänomene zu klassifizieren sind. Ein gehäuftes Auftreten von GMC kann beispielsweise auf eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms mit gram-negativen Bakterien hinweisen [40, 43]. Das Auftreten von NPPC gilt in der wissenschaftlichen Literatur als typisches, allerdings unspezifisches Zeichen einer mechanischen intestinalen Obstruktion [5, 27, 40, 48].

## **4.2 Erkrankungstypische Motilitätsstörungen**

Durch den Vergleich der Manometriebefunde von Gesunden und Patienten sollte untersucht werden, ob Patienten mit funktioneller Dyspepsie, Reizdarmsyndrom, chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und mechanischer Obstruktion charakteristische Motilitätsstörungen aufweisen. Auf Grund der geringen Stichprobenumfänge (n=4-8) sind die erhobenen Befunde allerdings zurückhaltend zu interpretieren. Außerdem ist zu bedenken, dass es sich bei den untersuchten Personengruppen um ein selektioniertes Patientengut handelt, da auf Grund der relativen Invasivität des Untersuchungsverfahrens nur Personen mit vergleichsweise starkem Leidensdruck bzw. ausgeprägter Symptomatik (dies betrifft insbesondere Patienten mit funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom) in die Studie einbezogen wurden.

### **4.2.1 Funktionelle Dyspepsie**

Die Untersuchungsergebnisse stehen mit bekannten Literaturdaten im Einklang, wonach die funktionelle Dyspepsie gehäuft mit einer gestörten gastrointestinalen Motilität vergesellschaftet ist [62, 111]. Ähnlich wie andere Arbeitsgruppen, fanden sich auch bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit funktioneller Dyspepsie gehäuft neuropathische Motilitätsveränderungen, und zwar insbesondere solche, die typisch für Störungen des intrinsischen Nervensystems sind: So waren beispielsweise gehäuft pathologisch veränderte Motilitätsindizes und Kontraktionsamplituden zu beobachten [54, 60, 98, 111], aber auch irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe und pathologisch große Clustermengen kamen vor [3, 40, 46, 62, 111]. Anhand dieser Befunde lässt sich nachvollziehen, dass bei der funktionellen Dyspepsie wahrscheinlich auch neuropathische Störungen, speziell des intrinsischen Nervensystems von pathogenetischer Bedeutung sind [8]. Die Tatsache, dass bei jeweils einem Patienten aber auch manometrische Hinweise auf Störungen des extrinsischen Nervensystems, wie etwa pathologisch kurze postprandiale Perioden und Merkmale von Myopathien, nämlich generalisiert reduzierte Kontraktionsamplituden zu beobachten waren, ist mit der aktuellen Datenlage vereinbar, dass es sich bei der funktionellen Dyspepsie vermutlich um ein pathophysiologisch heterogenes Krankheitsbild handelt [102].



#### **4.2.2 Reizdarmsyndrom**

In Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen war auch in dieser Studie bei einem Großteil der Patienten mit Reizdarmsyndrom eine gestörte intestinale Motilität nachzuweisen. Dabei handelte es sich insbesondere um neuropathische Motilitätsveränderungen, und zwar speziell solche, wie sie bei Störungen des intrinsischen Nervensystems zu beobachten sind: In dieser Studie zeigte sich gehäuft eine pathologisch veränderte motorische Aktivität [23, 51, 53, 82, 90] sowie in einigen Fällen eine reduzierte Häufigkeit von Phase III-Komplexen [72, 73], des Weiteren waren bei einigen Patienten irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe und pathologisch große Mengen von Clustern zu beobachten [9, 51, 52, 73, 76, 82, 90, 97]. In Übereinstimmung mit Forschungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen, traten bei Patienten mit Reizdarmsyndrom auch in dieser Studie gehäuft Merkmale extrinsischer Neuropathien auf, insbesondere verkürzte postprandiale Motilitätsantworten [51]. Ein gehäuftes Auftreten von Phase III-Komplexen als weiteres Zeichen extrinsischer Neuropathien war in dieser Studie im Gegensatz zu einigen anderen Arbeiten nicht zu verzeichnen [52, 64, 73, 90]. Insgesamt lassen sich diese Untersuchungsbefunde gut mit bekannten Literaturdaten vereinbaren, wonach das Reizdarmsyndrom multifaktoriell bedingt ist [39] und Motilitätsstörungen sowie Neuropathien sowohl des intrinsischen als auch des extrinsischen Nervensystems eine wesentliche pathogenetische Rolle zu spielen scheinen [23, 70, 82, 88, 92, 106, 114].

#### **4.2.3 Chronische intestinale Pseudoobstruktion**

Erwartungsgemäß wiesen alle Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion in dieser Studie eine gestörte intestinale Motilität auf [36, 89]. Im Einklang mit Untersuchungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen waren gehäuft neuropathische Motilitätsstörungen zu beobachten: Besonders oft waren die motorische Aktivität [26, 40] und die Kontraktionsamplitude [34, 39, 40, 61, 97] pathologisch verändert. Vorherrschend waren Motilitätsveränderungen, die typisch für intrinsische Neuropathien sind, wie fehlende Phase III-Aktivität [34, 40, 88, 93] und irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe [26, 32, 34, 40, 61, 74, 88, 93, 96, 97]. Bei einem Patienten fanden sich aber auch Zeichen einer extrinsischen Neuropathien in Form pathologisch häufiger Phase III-Komplexe [34, 40, 88, 93]. Und ein weiterer Patient wies das typische Bild einer

Myopathie mit generalisiert reduzierten Kontraktionsamplituden ohne pathologisch koordinierte bzw. konfigurierte Motilitätsmuster auf [25, 34, 40, 61, 97].

Insgesamt bestätigen diese Befunde die aktuelle Datenlage, wonach auch die chronische intestinale Pseudoobstruktion eine pathophysiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellt, die mit intestinalen Motilitätsstörungen einhergeht, und deren Ursache sowohl im Bereich des intrinsischen und des extrinsischen Nervensystems, als auch im Bereich der glatten Darmmuskulatur liegen kann [36].

Wegen der Seltenheit dieses Krankheitsbildes war es nicht möglich, innerhalb eines überschaubaren Zeitraums eine große Anzahl von Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion zu untersuchen. Die erhobenen Befunde sind also wiederum zurückhaltend zu interpretieren, obwohl sie gut zu bekannten Forschungsergebnissen passen.

#### **4.2.4 Mechanische Obstruktion**

In der Literatur werden immer wieder zwei Motilitätsphänomene erwähnt, die als typische, allerdings wenig spezifische Zeichen einer mechanischen Obstruktion gelten: einerseits Cluster (DCC), speziell wenn sie postprandial in größerem Umfang auftreten, andererseits nicht propagierte prolongierte Kontraktionen (NPPC) [5, 7, 10, 27, 40, 58, 101, 110].

Fast alle der in dieser Studie untersuchten Patienten mit mechanischer Obstruktion wiesen Cluster auf, sowohl interdigestiv als auch postprandial. Ein statistisch bedeutsamer Unterschied bezüglich des Vorkommens von Clustern war jedoch nur für interdigestive simultane Cluster nachzuweisen, deren Menge bei Patienten mit mechanischer Obstruktion häufiger pathologisch erhöht war, als im gesunden Kollektiv. Dieser Befund lässt die Vermutung zu, dass erhöhte Mengen interdigestiver simultaner Cluster auf das Vorliegen einer mechanischen Obstruktion hinweisen könnten. Auf Grund der nur mäßigen statistischen Signifikanz dieses Befundes und der geringen Anzahl untersuchter Patienten (siehe Tabelle 9, Seite 50), müsste diese vage Hypothese allerdings anhand größerer Kollektiven überprüft werden. Die in der wissenschaftlichen Literatur weit verbreitete Meinung, dass ein gehäuftes Auftreten postprandialer Cluster typisch für eine mechanische Obstruktion ist, konnte anhand der Ergebnisse dieser Studie nicht nachvollzogen werden, da postprandial keine Häufung von Clustern zu beobachten war.

Nicht propagierte prolongierte Kontraktionen (NPPC) waren bei keinem der in dieser Studie untersuchten Patienten mit mechanischer Obstruktion (n=5) zu beobachten. Bei den Patienten mit mechanischer Obstruktion traten aber andere Motilitätsstörungen auf, die im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger vorkamen: Bemerkenswerterweise waren dies Motilitätsveränderungen, die typischerweise bei Neuropathien, insbesondere bei intrinsischen Neuropathien beobachtet werden (z.B. fehlende Phase III-Aktivität, irregulär propagierte bzw. konfigurierte Phase III-Komplexe, pathologische motorische Aktivität). Als Ursache für das gehäufte Auftreten neuropathischer Motilitätsstörungen kommen verschiedene Ursachen in Frage: Eine Möglichkeit ist, dass das intrinsische Nervensystem durch mechanische Obstruktionen ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen wird. Diese Hypothese wird durch Untersuchungsergebnisse anderer Arbeitsgruppen gestützt, wonach chronische unvollständige mechanische Darmobstruktionen bei Tieren zu einer Schädigung des intrinsischen Nervensystems führen können [18, 47] und wonach Patienten mit chronischer mechanischer Obstruktion Veränderungen des enterischen Nervensystems aufweisen, die sich histopathologisch (Vollwandbiopsien des Dünndarms) nicht von solchen neurodegenerativen Veränderungen differenzieren lassen, wie sie häufig bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion anzutreffen sind [19]. Vorstellbar ist auch, dass sich die neuropathischen Motilitätsveränderungen bei den Patienten mit mechanischer Obstruktion auf koexistente Erkrankungen bzw. Einflussfaktoren zurückführen lassen, die das Nervensystem beeinträchtigen. In der vorliegenden Studie wäre dies bei 3 der 5 Patienten vorstellbar gewesen: Einer Patientin war auf Grund eines abdominellen Aortenaneurysmas eine Y-Prothese implantiert worden (nicht auszuschließende iatrogene Schädigung des autonomen Nervensystems), ein zweiter Patient war nach einem Rektumkarzinom abdominell bestrahlt worden und litt außerdem an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus (mögliche strahlenbedingte und diabetische Neuropathie) und die dritte Patientin war auf Grund eines gynäkologischen Tumors ebenfalls ausgedehnt abdominell bestrahlt worden (evtl. strahlenbedingte Neuropathie). Prinzipiell muss auch in Erwägung gezogen werden, dass bei einigen Patienten primär eine chronische intestinale Pseudoobstruktion vom neuropathischen Typ bestanden haben könnte, die erst sekundär - infolge wiederholter operativer Eingriffe - zu Bridenbildung und damit zu einer zusätzlichen mechanischen Obstruktion geführt hat. Neuropathische Veränderungen auf

Grund akuter Medikamentennebenwirkungen sind in dieser Studie zwar nicht vollkommen auszuschließen, aber wenig wahrscheinlich, da Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie die intestinale Motilität beeinflussen, rechtzeitig vor der Untersuchung abgesetzt worden sind.

### **4.3 Manometrische Differenzierbarkeit von mechanischer Obstruktion und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion**

Viele Arbeitsgruppen haben bereits nach manometrischen Unterscheidungskriterien zwischen einer mechanischen Obstruktion und einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion gesucht. Zuverlässige Differenzierungsmerkmale wurden bislang nicht gefunden [5, 7, 10, 27, 40, 58, 101, 110]. Wie bereits in Kapitel 4.2.4 erwähnt, werden in der Literatur immer wieder zwei Indikatoren für eine mechanische Obstruktion beschrieben: zum einen gehäuft auftretende Cluster (DCC), insbesondere postprandial, und zum anderen nicht propagierte prolongierte Kontraktionen (NPPC). Studien haben jedoch gezeigt, dass diese Motilitätsphänomene unspezifisch sind und nur eine geringe Vorhersagekraft haben: In Abhängigkeit von der vorausgegangenen Ausschlussdiagnostik fanden sich relativ niedrige positiv prädiktive Werte (NPPC 78-82%, DCC 50-57%, NPPC + DCC 42-56%) [27]. Auch die Untersuchungsergebnisse dieser Studie konnten nicht bestätigen, dass NPPC oder DCC charakteristisch für eine mechanische Obstruktion sein sollen (siehe Kapitel 4.2.4).

Allerdings fand sich bei der detaillierten Datenanalyse ein anderes Motilitätsmerkmal, hinsichtlich dessen sich die beiden Patientengruppen so stark und statistisch signifikant voneinander unterschieden, dass es grundsätzlich als Differenzierungskriterium in Frage gekommen wäre (siehe Kapitel 3.3). Es handelte sich dabei um das Auftreten von erhöhter motorischer Aktivität, genauer gesagt um das Auftreten mindestens eines Kanals mit pathologisch hohem Motilitätsindex interdigestiv oder postprandial. Diese Auffälligkeit war bei 80% der Patienten mit mechanischer Obstruktion, jedoch bei keinem Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion zu beobachten (4 von 5 Patienten vs. 0 von 6 Patienten,  $p=0,02$ ). Leider lässt dieses Motilitätsmerkmal dennoch keine eindeutige Differenzierung zu, da neuropathische Motilitätsstörungen, wie sie beispielsweise bei einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion vom neuropathi-

schen Typ zu beobachten sind, zwar häufig mit reduzierter, aber durchaus auch mit erhöhter motorischer Aktivität einhergehen können (siehe Kapitel 2.9.9). Komplizierend ist außerdem zu berücksichtigen, dass immerhin 3 der 5 Patienten mit mechanischer Obstruktion erhebliche Risikofaktoren für das zusätzliche Vorliegen einer Neuropathie aufwiesen (vgl. Kapitel 4.2.4).

In Übereinstimmung mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage ergaben sich in dieser Studie somit keine Hinweise für die Existenz zuverlässiger manometrischer Unterscheidungskriterien zwischen einer mechanischen Obstruktion und einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion.

#### **4.4 Hypothetischer pathogenetischer Zusammenhang zwischen Reizdarmsyndrom und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion**

Zwischen Patienten mit Reizdarmsyndrom und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion waren in dieser Studie keine statistisch relevanten qualitativen Motilitätsunterschiede zu beobachten. Stattdessen wiesen beide Patientenkollektive einige manometrische Gemeinsamkeiten auf. Dieser Sachverhalt stimmt mit Studienergebnissen von Schmidt [82] überein, der bei einer Untergruppe von Patienten mit Reizdarmsyndrom Motilitätsveränderungen beobachtet hat, die typischerweise bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion vorkommen. Bei den Motilitätsstörungen, die in der vorliegenden Studie sowohl bei Patienten mit Reizdarmsyndrom als auch bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion gehäuft vorkamen, handelte es sich um typische Zeichen von Neuropathien, insbesondere von intrinsischen Neuropathien (siehe Kapitel 3.4). Zu entsprechenden Ergebnissen kam auch Silk [88], der bei Patienten mit Reizdarmsyndrom ähnliche neuropathische Motilitätsmuster wie bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion fand, im Gegensatz zur aktuellen Studie allerdings keinen direkten Vergleich zwischen Patienten mit Reizdarmsyndrom und Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion angestellt hat. Hinsichtlich der Pathogenese neuropathischer Veränderungen beim Reizdarmsyndrom mehren sich Hinweise dafür, dass bei einem Teil der Fälle inflammatorische bzw. degenerative Veränderungen des enterischen Nervensystems eine Rolle zu spielen scheinen [2]. Den bislang wohl eindrucklichsten Beleg für die Richtigkeit dieser Hypothese hat Tornblom [106] geliefert, der an histologischen Darmwandpräparaten von Patienten mit schwerem

Reizdarmsyndrom Entzündungsreaktionen und neuronale Degenerationen des Plexus myentericus nachweisen konnte. Die Tatsache, dass die in der vorliegenden Studie beobachteten neuropathischen Motilitätsveränderungen bei den Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion quantitativ insgesamt stärker ausgeprägt waren als bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom, ist ebenfalls gut mit Forschungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen in Einklang zu bringen: So konnte Wood [114] bei Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion histologisch degenerative Veränderungen des enterischen Nervensystems nachweisen und fand in retrospektiven Untersuchungen heraus, dass bei einer Untergruppe dieser Patienten zuvor das klinische Bild eines Reizdarmsyndroms bestanden hatte. Dementsprechend schlussfolgerte er, dass das Reizdarmsyndrom bei einem Teil von Patienten Ausdruck eines Frühstadiums einer enterischen Neuropathie sein kann, welches sich im Falle eines Fortschreitens der Neuropathie zu einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion entwickeln kann.

Somit stützen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse die aktuelle wissenschaftliche Datenlage, wonach dem Reizdarmsyndrom und der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion zum Teil ähnliche Pathomechanismen zu Grunde liegen, nämlich Alterationen des enterischen Nervensystems. Die erhobenen Daten sprechen außerdem dafür, dass das Reizdarmsyndrom in einigen Fällen zu einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion fortschreiten bzw. dass das Reizdarmsyndrom bei einem Teil von Patienten die Frühform einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion darstellen könnte. Insofern wären Langzeitbeobachtungen der Dünndarmmotilität bei Patienten mit schwerem Reizdarmsyndrom wünschenswert.

#### **4.5 Lebensqualität von Patienten mit abdominalen Erkrankungen**

Die Studienergebnisse bestätigten die Erwartung, dass die Lebensqualität von Patienten mit funktioneller Dyspepsie [13, 22, 56, 104], Reizdarmsyndrom [1, 13, 28, 31, 33, 115], chronischer intestinaler Pseudoobstruktion [85] und mechanischer Obstruktion gegenüber gesunden Personen deutlich reduziert ist. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auf Grund der Invasivität und des großen Aufwandes des Untersuchungsverfahrens fast ausschließlich Patienten mit vergleichsweise hohem Leidendruck bzw. stark ausgeprägten Beschwerden untersucht wurden, so dass deren Lebensqualität überdurchschnittlich stark eingeschränkt gewesen sein dürfte.

Statistisch signifikante Unterschiede der Lebensqualität zwischen den einzelnen Patientengruppen waren nicht festzustellen. Wegen der geringen Größe der Patientengruppen waren anhand dieser Befunde allerdings auch nur ausgeprägte, nicht aber geringfügige Lebensqualitätsunterschiede auszuschließen.

Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse, dass die Lebensqualität von Patienten mit schwerer funktioneller Dyspepsie, schwerem Reizdarmsyndrom, schwerer chronischer intestinaler Pseudoobstruktion und mechanischer Obstruktion ähnlich stark eingeschränkt ist [68, 91, 108]. Es fanden sich keine Hinweise dafür, dass die Lebensqualität von Patienten mit somatischen Erkrankungen (mechanische Obstruktion, chronische intestinale Pseudoobstruktion) wesentlich stärker reduziert ist als diejenige von Patienten mit schweren funktionellen Krankheitsbildern (funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom).

Somit tragen die Untersuchungsergebnisse dieser Studie dazu bei, das weit verbreitete Vorurteil zu entkräften, der Leidensdruck von Patienten mit funktionellen Krankheitsbildern sei deutlich geringer, als derjenige von Patienten mit somatischen Erkrankungen. Im Gegenteil zeigen die Studienergebnisse, dass es durchaus schwere Verlaufsformen funktioneller abdomineller Erkrankungen gibt (z.B. Reizdarmsyndrom, funktionelle Dyspepsie), die eine ähnlich massive Einschränkung der Lebensqualität zur Folge haben, wie gravierende somatische Erkrankungen (z.B. mechanische Obstruktion, chronische intestinale Pseudoobstruktion).

Die Tatsache, dass die Lebensqualität der Patienten mit Reizdarmsyndrom und chronischer intestinaler Pseudoobstruktion gleich stark eingeschränkt war, die Motilitätsveränderungen bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom jedoch schwächer ausgeprägt waren (siehe Kapitel 3.4), bestätigt, dass beim Reizdarmsyndrom außer Motilitätsstörungen noch weitere pathophysiologische Faktoren von Bedeutung sind und zur Reduktion der Lebensqualität beitragen (z.B. viszerale Hypersensitivität, psychosoziale Faktoren) [39].

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Schwere Formen der funktionellen Dyspepsie (FD) und des Reizdarmsyndroms (RDS) beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Pathophysiologisch spielen gastrointestinale Motilitätsstörungen (GIMD) eine wesentliche Rolle. Insbesondere das RDS kann in Bezug auf die Symptomatik schweren Formen von GIMD wie der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion (CIPO) ähneln. Unklar ist, ob es sich bei schweren Fällen von RDS um frühe bzw. abgeschwächte Formen einer CIPO handeln könnte. **Hypothese:** Bei schweren Formen funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen (FGID) finden sich ähnliche, aber weniger stark ausgeprägte Störungen der Dünndarmmotilität und der Lebensqualität wie bei CIPO. **Methodik:** Bei 12 Gesunden und 54 Patienten mit gravierenden abdominellen Beschwerden wurden prospektiv Anamnese, Befunde und Lebensqualität (Gastrointestinal Quality of Life Index, GIQLI) erfasst sowie eine antroduodenojejunale Manometrie durchgeführt. Charakteristika der interdigestiven und postprandialen Motilität, die motorische Aktivität (Motilitätsindex, MI), das Auftreten pathologischer Motilitätsmuster sowie die Lebensqualität wurden analysiert. **Ergebnisse:** 4 Patienten erfüllten die Kriterien für eine FD, 8 für ein RDS, 6 für eine CIPO und 5 hatten eine mechanische Obstruktion. Alle Patienten mit CIPO sowie jeweils 75% der Patienten mit FD und RDS wiesen eine pathologische Manometrie auf. Bei Patienten mit RDS und CIPO waren qualitativ ähnliche Motilitätsstörungen zu beobachten. Diese waren bei Patienten mit RDS jedoch seltener (pathologische Phase III-Aktivität bei 50% der RDS-Patienten vs. 100% der CIPO-Patienten,  $p=0,09$ ) und weniger stark ausgeprägt (duodenojejunaler MI:  $MI_{\text{Gesunde}} > MI_{\text{RDS}}$ ,  $p \leq 0,05$ ;  $MI_{\text{RDS}} > MI_{\text{CIPO}}$ ,  $p \leq 0,05$ ) als bei Patienten mit CIPO. Ähnliche Befunde ergaben sich auch für den Vergleich zwischen Patienten mit FD und CIPO, auf eine statistische Analyse wurde hier wegen der geringen Gruppengröße jedoch verzichtet. Die LQ war bei 76% aller Patienten pathologisch erniedrigt und bei solchen mit FD, RDS und CIPO gleich niedrig (GIQLI [MW+-SD] Gesunde vs. FD vs. RDS vs. CIPO:  $139 \pm 4$  vs.  $94 \pm 18^*$  vs.  $77 \pm 21^*$  vs.  $85 \pm 15^*$ ,  $*p \leq 0,01$  vs. Gesunde). **Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass manche schweren Formen von FGID, insbesondere schweres RDS, frühe oder abgeschwächte Varianten einer CIPO sein können. Außerdem implizieren die Befunde, dass bei RDS nicht nur das Ausmaß der intestinalen Motilitätsstörung, sondern zusätzliche Faktoren zur Einschränkung der Lebensqualität beitragen.



## 6 Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
CIPO	Chronische Intestinale Pseudoobstruktion
DCC	Discrete Clustered Contractions, Cluster
FGID	Functional Gastrointestinal Disorders, funktionelle gastrointestinale Erkrankungen
GIMD	Gastrointestinal Motor Disorders, gastrointestinale Motilitätsstörungen
GIQLI	Gastrointestinal Quality of Life Index
GMC	Giant Migrating Contractions
MI	Motilitätsindex
MW	Mittelwert
NPPC	Nonpropagated Prolonged Contractions
RDS	Reizdarmsyndrom, IBS, Irritable Bowel Syndrome, Reizkolon, Irritables Kolon, Spastisches Kolon
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SEM	Standard Error of the Mean, Standardfehler

## 7 Anhang

### 7.1 Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl zu viel Luft im Bauch zu haben ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
4. Wie häufig in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder Darmgeräusche ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen ?  
die ganze Zeit (4) – meistens (3) – hin und wieder (2) – selten (1) – nie (0)
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden ?  
sehr schlecht (0) – schlecht (1) – mäßig (2) – gut (3) – sehr gut (4)
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
12. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)

13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden ?  
die ganze Zeit (4) – meistens (3) – hin und wieder (2) – selten (1) – nie (0)
14. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie frustriert über Ihre Erkrankung ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
16. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich unwohl gefühlt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
17. Wie oft während der letzten Woche sind Sie nachts aufgewacht ?  
jede Nacht (0) – 5 bis 6 Nächte (1) – 3 bis 4 Nächte (2) – 1 bis 2 Nächte (3) – nie (4)
18. In welchem Maße hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)
19. Wie sehr hat sich bedingt durch Ihre Krankheit Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)
20. Wie sehr haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung Ihre Ausdauer verloren ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)
21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)
22. Haben Sie Ihre normalen Alltagstätigkeiten ( z.B. Beruf, Schule, Haushalt ) während der letzten 2 Wochen fortführen können ?  
die ganze Zeit (4) – meistens (3) – hin und wieder (2) – selten (1) – nie (0)
23. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten ( z.B. Hobby, Sport usw. fortführen können ?  
die ganze Zeit (4) – meistens (3) – hin und wieder (2) – selten (1) – nie (0)
24. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
25. In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)

26. In welchem Maße ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)
27. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt ?  
sehr stark (0) – stark (1) – mäßig (2) – wenig (3) – überhaupt nicht (4)
28. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
29. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
30. Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
31. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
32. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
33. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
34. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
35. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)
36. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört ?  
die ganze Zeit (0) – meistens (1) – hin und wieder (2) – selten (3) – nie (4)

## 7.2 Symptom-Fragebogen

1. Haben Sie Bauchschmerzen ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

1.1 Falls Sie unter Bauchschmerzen leiden, können Sie die Schmerzen einer bestimmten Stelle zuordnen ?

rechter / linker Oberbauch, rechter / linker Unterbauch, nicht lokalisierbar, sonstiges

1.2 Falls Sie unter Bauchschmerzen leiden, können Sie die Schmerzen näher beschreiben ?

stechend, krampfartig, drückend, wechselnd, nein, sonstiges

2. Leiden Sie unter Völlegefühl im Oberbauch ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

3. Leiden Sie unter Aufstoßen von Luft oder Säure (Sodbrennen) ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

4. Leiden Sie unter Übelkeit ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

5. Leiden Sie unter Erbrechen ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

6. Leiden Sie unter Blähungen oder dem Gefühl zu viel Luft im Bauch zu haben ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

7. Leiden Sie unter häufigem Windabgang ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

8. Haben Sie auffallend laute Magen- oder Darmgeräusche ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

9. Haben Sie Durchfälle ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

9.1 Falls Sie Durchfälle haben, wie häufig haben Sie pro Tag Stuhlgang ?

10. Leiden Sie unter Verstopfung ?

nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

10. 1 Falls ja, wie häufig haben Sie in der Woche Stuhlgang ?

11. Welche Beschaffenheit hat Ihr Stuhlgang?

geformt – breiig – wässrig – wechselnd

12. Welche Farbe hat Ihr Stuhlgang ?  
normal – auffallend dunkel – entfärbt

13. Gibt es Beimengungen zum Stuhlgang ?  
nein – schleimig – blutig - sonstiges

14. Treten Ihre Beschwerden nach dem Essen auf ?  
nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3) – wechselnd

15. Reagieren Sie auf bestimmte Nahrungsmittel mit Beschwerden ?  
nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

15.1. Falls ja, um welche Nahrungsmittel handelt es sich ?

16. Treten Ihre Beschwerden in Abhängigkeit vom Stuhlgang auf ?  
nein (0) – gering (1) – mäßig (2) – stark (3)

17. Hatten Sie in der letzten Zeit Fieber oder erhöhte Temperaturen, ohne dass eine akute Erkrankung vorlag ?  
nein – ja

18. Haben Sie in letzter Zeit ungewollt Gewicht verloren ?  
nein – ja

18.1 Falls ja: wieviel kg in wieviel Wochen ?

19. Haben Sie in letzter Zeit nachts auffällig stark geschwitzt ?  
nein – ja

20. Haben Ihre Kräfte in letzter Zeit nachgelassen ?  
nein – ja

## 8 Literaturverzeichnis

1. Amouretti M, Le Pen C, Gaudin AF, Bommelaer G, Frexinos J, Ruzsniwski P, Poynard T, Maurel F, Priol G, El Hasnaoui A: *Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL)*. Gastroenterol Clin Biol, 2006. 30(2): p. 241-6.
2. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R: *A role for inflammation in irritable bowel syndrome?* Gut, 2002. 51 Suppl 1: p. i41-4.
3. Bjornsson ES, Abrahamsson H: *Contractile patterns in patients with severe chronic dyspepsia*. Am J Gastroenterol, 1999. 94(1): p. 54-64.
4. Bortolotti M, Annese V, Coccia G: *Twenty-four hour ambulatory antroduodenal manometry in normal subjects (co-operative study)*. Neurogastroenterol Motil, 2000. 12(3): p. 231-8.
5. Camilleri M: *Jejunal manometry in distal subacute mechanical obstruction: significance of prolonged simultaneous contractions*. Gut, 1989. 30(4): p. 468-75.
6. Camilleri M: *Disorders of gastrointestinal motility in neurologic diseases*. Mayo Clin Proc, 1990. 65(6): p. 825-46.
7. Camilleri M: *Study of human gastroduodenojejunal motility. Applied physiology in clinical practice*. Dig Dis Sci, 1993. 38(5): p. 785-94.
8. Camilleri M: *Functional bowel disease: roles of sensation and motility*. Schweiz Med Wochenschr, 2000. 130(46): p. 1772-81.
9. Camilleri M, Choi MG: *Review article: irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther, 1997. 11(1): p. 3-15.
10. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E: *Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory*. Gastroenterology, 1998. 115(3): p. 747-62.
11. Camilleri M, O'Brien D: *Motility Disorders of the Stomach & Small Intestine*, in *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, J.H. Grendell, K.R. McQuaid, S.L. Friedman, Editors. 1996, Appleton & Lange.
12. Castedal M: *Duodenal motility in humans - Studies based on manometry with a high resolution technique*. 2000.
13. Chang L: *Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 20 Suppl 7: p. 31-9.
14. Coulie B, Camilleri M: *Intestinal pseudo-obstruction*. Annu Rev Med, 1999. 50: p. 37-55.
15. Cucchiara S, Borrelli O, Salvia G, Iula VD, Fecarotta S, Gaudiello G, Boccia G, Annese V: *A normal gastrointestinal motility excludes chronic intestinal pseudo-obstruction in children*. Dig Dis Sci, 2000. 45(2): p. 258-64.
16. De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AM, Taminau JA, Benninga MA: *Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests*. J Pediatr, 2005. 146(6): p. 787-92.
17. De Luca A, Coupar IM: *Insights into opioid action in the intestinal tract*. Pharmacol Ther, 1996. 69(2): p. 103-15.
18. Di Lorenzo C: *Pseudo-obstruction: current approaches*. Gastroenterology, 1999. 116(4): p. 980-7.

19. Di Nardo G, Stanghellini V, Cucchiara S, Barbara G, Pasquinelli G, Santini D, Felicani C, Grazi G, Pinna AD, Cogliandro R, Cremon C, Gori A, Corinaldesi R, Sanders KM, De Giorgio R: *Enteric neuropathology of congenital intestinal obstruction: A case report*. World J Gastroenterol, 2006. 12(32): p. 5229-33.
20. Dooley CP, Di Lorenzo C, Valenzuela JE: *Variability of migrating motor complex in humans*. Dig Dis Sci, 1992. 37(5): p. 723-8.
21. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M: *Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development*. Gastroenterology, 1997. 112(6): p. 2120-37.
22. El-Serag HB, Talley NJ: *Health-related quality of life in functional dyspepsia*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. 18(4): p. 387-93.
23. Evans PR, Bak YT, Shuter B, Hoschl R, Kellow JE: *Gastroparesis and small bowel dysmotility in irritable bowel syndrome*. Dig Dis Sci, 1997. 42(10): p. 2087-93.
24. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmulling C, Neugebauer E, Troidl H: *Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument*. Br J Surg, 1995. 82(2): p. 216-22.
25. Faure C, Goulet O, Ategbo S, Breton A, Tounian P, Ginies JL, Roquelaure B, Despres C, Scaillon M, Muraige C, Paquot I, Hermier M, De Napoli S, Dabadie A, Huet F, Baudon JJ, Larchet M: *Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: clinical analysis, outcome, and prognosis in 105 children. French-Speaking Group of Pediatric Gastroenterology*. Dig Dis Sci, 1999. 44(5): p. 953-9.
26. Fell JM, Smith VV, Milla PJ: *Infantile chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: the role of small intestinal manometry as a diagnostic tool and prognostic indicator*. Gut, 1996. 39(2): p. 306-11.
27. Frank JW, Sarr MG, Camilleri M: *Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome*. Am J Gastroenterol, 1994. 89(3): p. 339-44.
28. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C: *Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases*. Clin Ther, 2002. 24(4): p. 675-89; discussion 674.
29. Goebell H, Layer P: *Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes*. 1992: Springer Verlag.
30. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ: *Ambulatory small intestinal motility in 'diarrhoea' predominant irritable bowel syndrome*. Gut, 1994. 35(2): p. 203-10.
31. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA: *The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life*. Gastroenterology, 2000. 119(3): p. 654-60.
32. Gschossmann JM, Holtmann G, Bunger L, Grandt D, Drochner K, Gerken G: *Chronic intestinal pseudo-obstruction. Clinical symptomatology and course*. Dtsch Med Wochenschr, 2001. 126(36): p. 964-9.
33. Hahn BA, Yan S, Strassels S: *Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom*. Digestion, 1999. 60(1): p. 77-81.
34. Hansen MB: *Small intestinal manometry*. Physiol Res, 2002. 51(6): p. 541-56.
35. Heilmann G, Erckenbrecht JF: *Intestinal pseudo-obstruction*. Ther Umsch, 1994. 51(3): p. 208-15.



36. Hirano I ,Pandolfino J: *Chronic intestinal pseudo-obstruction*. Dig Dis, 2000. 18(2): p. 83-92.
37. Holland R, Gallagher MD ,Quigley EM: *An evaluation of an ambulatory manometry system in assessment of antroduodenal motor activity*. Dig Dis Sci, 1996. 41(8): p. 1531-7.
38. Holtmann G ,Goebell H: *State-of-the-art diagnosis of dyspepsia*. Dtsch Med Wochenschr, 1998. 123(15): p. 461-5.
39. Hotz J, Enck P, Goebell H, Heymann-Monnikes I, Holtmann G ,Layer P: *Consensus report: irritable bowel syndrome--definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases*. Z Gastroenterol, 1999. 37(8): p. 685-700.
40. Husebye E: *The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders*. Neurogastroenterol Motil, 1999. 11(3): p. 141-61.
41. Husebye E, Hellstrom PM ,Midtvedt T: *Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex*. Dig Dis Sci, 1994. 39(5): p. 946-56.
42. Husebye E, Skar V, Aalen OO ,Osnes M: *Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults. Estimates of variation within and between individuals and statistical management of incomplete MMC periods*. Dig Dis Sci, 1990. 35(9): p. 1057-65.
43. Husebye E, Skar V, Hoverstad T, Iversen T ,Melby K: *Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy*. Gastroenterology, 1995. 109(4): p. 1078-89.
44. Hyman PE: *Chronic intestinal pseudo-obstruction in childhood: progress in diagnosis and treatment*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1995. 213: p. 39-46.
45. Hyman PE, Di Lorenzo C ,Rehm D: *Chronic intestinal pseudo-obstruction: a cause of intestinal failure*. Transplant Proc, 1994. 26(3): p. 1440.
46. Jebbink HJ, vanBerge-Henegouwen GP, Akkermans LM ,Smout AJ: *Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry*. Gut, 1996. 38(5): p. 694-700.
47. Kapur RP: *Neuropathology of paediatric chronic intestinal pseudo-obstruction and related animal models*. J Pathol, 2001. 194(3): p. 277-88.
48. Kellow JE: *Manometry*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease - Second Edition*. 2002, B.C. Decker Inc. p. 219-236.
49. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EM ,Smout AJ: *Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation*. Gastroenterology, 2006. 130(5): p. 1412-20.
50. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL ,Haddad AC: *Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon*. Gastroenterology, 1986. 91(2): p. 386-95.
51. Kellow JE, Gill RC ,Wingate DL: *Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 1990. 98(5 Pt 1): p. 1208-18.
52. Kellow JE ,Phillips SF: *Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms*. Gastroenterology, 1987. 92(6): p. 1885-93.

53. Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ ,Zinsmeister AR: *Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome*. Gut, 1988. 29(9): p. 1236-43.
54. Kerlin P: *Postprandial antral hypomotility in patients with idiopathic nausea and vomiting*. Gut, 1989. 30(1): p. 54-9.
55. Kerlin P ,Phillips S: *Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans*. Gastroenterology, 1982. 82(4): p. 694-700.
56. Lee EH, Hahm KB, Lee JH, Park JJ, Lee DH, Kim SK, Choi SR ,Lee ST: *Development and validation of a functional dyspepsia-related quality of life (FD-QOL) scale in South Korea*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. 21(1 Pt 2): p. 268-74.
57. Lewis TD: *Morphine and gastroduodenal motility*. Dig Dis Sci, 1999. 44(11): p. 2178-86.
58. Loftus EV, Jr., Farrugia G, Donohue JH ,Camilleri M: *Duodenal obstruction: diagnosis by gastroduodenal manometry*. Mayo Clin Proc, 1997. 72(2): p. 130-2.
59. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F ,Spiller RC: *Functional bowel disorders*. Gastroenterology, 2006. 130(5): p. 1480-91.
60. Malagelada JR: *Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1991. 182: p. 29-32.
61. Malagelada JR, M. C ,V. S: *Manometric Diagnosis of Gastrointestinal Motility Disorders*. 1986: Thieme Verlag.
62. Malagelada JR ,Stanghellini V: *Manometric evaluation of functional upper gut symptoms*. Gastroenterology, 1985. 88(5 Pt 1): p. 1223-31.
63. Marchant EA, Alvear DT ,Fagelman KM: *True clinical entity of vascular compression of the duodenum in adolescence*. Surg Gynecol Obstet, 1989. 168(5): p. 381-6.
64. McKee DP ,Quigley EM: *Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder*. Dig Dis Sci, 1993. 38(10): p. 1773-82.
65. Minocha A, Johnson WD, Abell TL ,Wigington WC: *Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study*. Dig Dis Sci, 2006. 51(3): p. 446-53.
66. Moskovich R ,Cheong-Leen P: *Vascular compression of the duodenum*. J R Soc Med, 1986. 79(8): p. 465-7.
67. Otterson MF ,Sarr MG: *Normal physiology of small intestinal motility*. Surg Clin North Am, 1993. 73(6): p. 1173-92.
68. Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrugger R, Bianchi Porro G ,Drossman DA: *Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life*. Scand J Gastroenterol, 2003. 38(10): p. 1031-8.
69. Pandolfino JE, Howden CW ,Kahrilas PJ: *Motility-modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility*. Gastroenterology, 2000. 118(2 Suppl 1): p. S32-47.
70. Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ ,Lee MC: *Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. J Korean Med Sci, 2003. 18(2): p. 204-10.

71. Pernthaler H, Nehoda H, Riedmann B, Aichberger C ,Margreiter R: *Altered but preserved motility of a human small bowel allograft*. Transplant Proc, 1996. 28(5): p. 2794.
72. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y ,Lin HC: *Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth*. Dig Dis Sci, 2002. 47(12): p. 2639-43.
73. Posserud I, Ersryd A ,Simren M: *Functional findings in irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol, 2006. 12(18): p. 2830-8.
74. Quigley EM: *Gastric and small intestinal motility in health and disease*. Gastroenterol Clin North Am, 1996. 25(1): p. 113-45.
75. Quigley EM: *Gastroduodenal motility*. Curr Opin Gastroenterol, 1998. 14: p. 437-446.
76. Quigley EM: *Current concepts of the irritable bowel syndrome*. Scand J Gastroenterol Suppl, 2003(237): p. 1-8.
77. Quigley EM, Deprez PH, Hellstrom P, Husebye E, Soffer EE, Stanghellini V, Summers RW, Wilmer A ,Wingate DL: *Ambulatory intestinal manometry: a consensus report on its clinical role*. Dig Dis Sci, 1997. 42(12): p. 2395-400.
78. Quigley EM, Donovan JP, Lane MJ ,Gallagher TF: *Antroduodenal manometry. Usefulness and limitations as an outpatient study*. Dig Dis Sci, 1992. 37(1): p. 20-8.
79. Quigley EM ,Thompson JS: *The effects of surgery on gastrointestinal motor activity*. Braz J Med Biol Res, 1998. 31(7): p. 889-900.
80. Sarna SK: *Cyclic motor activity; migrating motor complex: 1985*. Gastroenterology, 1985. 89(4): p. 894-913.
81. Sarr MG: *Motility and absorption in the transplanted gut*. Transplant Proc, 1996. 28(5): p. 2535-8.
82. Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A ,Kaess H: *Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. Scand J Gastroenterol, 1996. 31(6): p. 581-9.
83. Schonfeld 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): p. 614-8.
84. Schuster MM ,D. CM: *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. Second ed. 2002: B.C. Decker Inc.
85. Schwankovsky L, Mousa H, Rowhani A, C DIL ,Hyman PE: *Quality of life outcomes in congenital chronic intestinal pseudo-obstruction*. Dig Dis Sci, 2002. 47(9): p. 1965-8.
86. Schwartz MP, Samsom M ,Smout AJ: *Manometric artefacts suggesting compression of the duodenum by the superior mesenteric artery in healthy humans*. Neurogastroenterol Motil, 2001. 13(2): p. 143-9.
87. Shafik A, El Sibai O, Shafik AA ,Shafik IA: *Demonstration of a physiologic sphincter at duodeno-jejunal junction*. Front Biosci, 2006. 11: p. 2790-4.
88. Silk DB: *Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: the need for a multidisciplinary approach to management*. Proc Nutr Soc, 2004. 63(3): p. 473-80.
89. Silk DB: *Pseudo-pseudo-obstruction: lessons in diagnosis and management*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. 16(10): p. 959-60.

90. Simren M, Castedal M, Svedlund J, Abrahamsson H, Bjornsson E: *Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]*. Dig Dis Sci, 2000. 45(11): p. 2151-61.
91. Simren M, Svedlund J, Posserud I, Bjornsson ES, Abrahamsson H: *Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. 4(2): p. 187-95.
92. Smith DS, Mertz H: *The Enteric Nervous System in Healthy and Disease*. Clinical Perspectives in Gastroenterology, 2001. July/August: p. 225-234.
93. Smout AJ: *Manometry of the gastrointestinal tract: toy or tool?* Scand J Gastroenterol Suppl, 2001(234): p. 22-8.
94. Soffer EE, Thongsawat S: *Small bowel manometry: short or long recording sessions?* Dig Dis Sci, 1997. 42(5): p. 873-7.
95. Soffer EE, Thongsawat S, Ellerbroek S: *Prolonged ambulatory duodeno-jejunal manometry in humans: normal values and gender effect*. Am J Gastroenterol, 1998. 93(8): p. 1318-23.
96. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR: *Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings*. Gut, 1987. 28(1): p. 5-12.
97. Stanghellini V, Cogliandro R, Cogliandro L, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R: *Clinical use of manometry for the diagnosis of intestinal motor abnormalities*. Dig Liver Dis, 2000. 32(6): p. 532-41.
98. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, Paparo GF, Corinaldesi R, Barbara L: *Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia*. Gut, 1992. 33(2): p. 184-90.
99. Storr M, Allescher HD: *Motility-modifying drugs*. Internist (Berl), 2000. 41(12): p. 1318-24, 1326-30.
100. Stoss F, Meier-Ruge W: *Neuronal colon dysplasia in adulthood. Diagnosis, clinical aspects and therapy*. Fortschr Med, 1991. 109(21): p. 424-8.
101. Summers RW, Anuras S, Green J: *Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction*. Gastroenterology, 1983. 85(6): p. 1290-300.
102. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G: *Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia*. Gastroenterology, 2004. 127(4): p. 1239-55.
103. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V: *Functional gastroduodenal disorders*. Gastroenterology, 2006. 130(5): p. 1466-79.
104. Talley NJ, Locke GR, 3rd, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, Rojavin MA, Tack J: *Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life*. Gut, 2006. 55(7): p. 933-9.
105. Thumshirn M: *Pathophysiology of functional dyspepsia*. Gut, 2002. 51 Suppl 1: p. i63-6.
106. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B: *Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2002. 123(6): p. 1972-9.
107. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoo Y: *The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine*. J Clin Invest, 1977. 59(6): p. 1158-66.

108. Wiklund IK ,Glise H: *Quality of life in different gastrointestinal conditions*. Eur J Surg Suppl, 1998(582): p. 56-61.
109. Wilmer A, Andrioli A, Coremans G, Tack J ,Janssens J: *Ambulatory small intestinal manometry. Detailed comparison of duodenal and jejunal motor activity in healthy man*. Dig Dis Sci, 1997. 42(8): p. 1618-27.
110. Wilmer A, Coremans G ,Janssens J: *Ambulatory manometry of the small bowel: indications and analysis*. Rev Esp Enferm Dig, 1996. 88(2): p. 118-32.
111. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, Tack J, Coremans G ,Janssens J: *Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying*. Gut, 1998. 42(2): p. 235-42.
112. Wilson P, Perdakis G, Hinder RA, Redmond EJ, Anselmino M ,Quigley EM: *Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans*. Am J Gastroenterol, 1994. 89(9): p. 1489-95.
113. Wingate DL: *Small bowel manometry*. Am J Gastroenterol, 1995. 90(4): p. 536-9.
114. Wood JD: *Neuropathy in the brain-in-the-gut*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000. 12(6): p. 597-600.
115. Xiong LS, Chen MH, Wang WA, Chen HX, Xu AG ,Hu PJ: *Evaluation of the quality of life of patients with irritable bowel syndrome*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2004. 43(5): p. 356-9.

## 9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Peter Layer danke ich für die Überlassung des Themas, der Räumlichkeiten und der verwendeten Gerätschaften.

Ein großes Dankeschön gebührt Frau Dr. habil. Jutta Keller für die langjährige Betreuung meiner Doktorarbeit: Vielen Dank für die wissenschaftliche Beratung, die Einarbeitung in Theorie und Praxis der Motilitätsdiagnostik und die zeitintensiven Korrekturen meiner Dissertation !

Beim Team des Laboratoriums für gastrointestinale Funktionsdiagnostik möchte ich mich herzlich für die Hilfe bei der Durchführung der Manometrien und der Computerarbeit bedanken.

Meiner Freundin Silke Bartelt danke ich dafür, dass sie mir auf dem endlos lang scheinenden Weg zur Promotion stets mit Geduld und Verständnis zur Seite gestanden hat.

Besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern, Urte und Gerd Kobarg, denen diese Arbeit gewidmet ist: Ich danke Euch von Herzen, dass ich stets auf Eure volle Unterstützung vertrauen durfte !

## 10 Lebenslauf

Kai Kobarg,

geb. 25.04.1977 in Elmshorn, ledig

Eltern: Urte und Gerd Kobarg

August 1983 – Juni 1987	Grundschule Tornesch-Esingen
August 1987 – Juni 1996	Ludwig-Meyn-Gymnasium Uetersen
Juni 1996	Abitur
Oktober 1996 – April 1997	Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Itzehoe-Breitenburg
April 1997	Beginn des Medizinstudiums, Hamburg
März 1999	Physikum, Hamburg
März 2000	1. Staatsexamen, Hamburg
September 2002	2. Staatsexamen, Hamburg
Mai 2004	3. Staatsexamen, Hamburg
Oktober 2004	Approbation als Arzt, Hamburg
seit Januar 2005	Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesie am Klinikum Neustadt in Holstein, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Chefarzt Dr. K. G. Dalke

## **11 Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir genannten 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.

Kai Kobarg

Scharbeutz, den 16.04.2008