

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

ISRAELITISCHES KRANKENHAUS HAMBURG
LEHRKRANKENHAUS DER UNIVERSITÄT HAMBURG

MEDIZINISCHE KLINIK
Direktor Prof. Dr. P. Layer

**Einfluss der Nahrungsaufnahme auf Kolonsensitivität und -motilität
bei Patienten mit therapierefraktärer chronischer Obstipation**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Sebastian Schulz
aus Ottersberg/Fischerhude

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.05.2018**

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

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Jutta Keller

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas de Weerth

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.2. Einflussvariablen der viszeralen Sensitivität.....	7
1.3. Normale Kolonmotilitätsmuster und Analysegrenzen	7
1.3.1. Kolonmotilität bei chronischer Obstipation	10
1.3.2. Kolonsensitivität bei chronischer Obstipation.....	10
1.4. Ziele	11
2. Material und Methoden	12
2.1. Patientencharakteristika	12
2.2. Technische Voraussetzung und Untersuchungsablauf	13
2.2.1. Datenspektrum und Erfassungsmodus.....	16
2.3. Barostat – Erfassung von Sensitivität und tonischer Kontraktilität.....	18
2.4. Kolonmanometrie – Erfassung der phasischen Kontraktilität	19
2.5. Statistik.....	21
2.5.1. Fallzahlschätzung	21
2.5.2. Angewandte statistische Verfahren	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Postprandiale Sensitivitätsschwellenänderungen des Kolons	23
3.2. Assoziation der Kolonsensitivität mit demographischen Parametern	27
3.2.1. Geschlechtsspezifischer Unterschied der Kolonsensitivitätsschwellen...	27
3.3. Postprandiale Motilitätsänderungen des Kolons	29
3.3.1. Postprandiale Änderung der phasischen Kontraktilität	29
3.3.2. Postprandiale Änderung der tonischen Kontraktilität	30
3.4. Assoziation der Kolonmotilität mit demographischen Parametern.....	30
3.4.1. Einfluss des Geschlechts auf die Nüchternmotilität des Kolons.....	30
3.4.2. Einfluss des Geschlechts auf die postprandiale Änderung der Kolonmotilität	31

3.5.	Einfluss von Alter und BMI auf die Kolonsensitivität und Kolonmotilität	32
3.6.	Korrelation von Sensitivitätsschwellensenkung und Kontraktilitätssteigerung des Kolons	33
3.7.	HAPC (High-Amplitude-Propagated-Contractions).....	39
3.7.1.	Änderung der postprandialen Auftretenswahrscheinlichkeit von HAPC..	39
3.7.2.	Korrelation der postprandialen Zunahme von HAPC mit der postprandialen Sensitivitätssteigerung.....	40
3.8.	Einfluss der Nebendiagnosen auf die Sensitivität des Kolons	40
3.8.1.	Sensitivitätsunterschiede – Abdominelle Voroperationen – Gruppe 1 vs. Kontrolle	41
3.8.2.	Sensitivitätsunterschiede – Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT – Gruppe 2 vs. Kontrolle.....	42
3.8.3.	Sensitivitätsunterschiede - Anatomische und funktionelle Abweichungen – Gruppe 3 vs. Kontrolle	44
3.8.4.	Sensitivitätsunterschiede – Psychische Komorbidität – Gruppe 4 vs. Kontrolle	45
3.8.5.	Sensitivitätsunterschiede – Hypothyreose – Gruppe 5 vs. Kontrolle.....	46
3.9.	Einfluss der Nebendiagnosen auf die Motilität des Kolons.....	47
3.9.1.	Motilitätsunterschiede – Abdominelle Voroperationen – Gruppe 1 vs. Kontrolle	47
3.9.2.	Motilitätsunterschiede – Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT – Gruppe 2 vs. Kontrolle	48
3.9.3.	Motilitätsunterschiede – Anatomische und funktionelle Abweichungen – Gruppe 3 vs. Kontrolle	49
3.9.4.	Motilitätsunterschiede – Psychische Komorbiditäten – Gruppe 4 vs. Kontrolle	50
3.9.5.	Motilitätsunterschiede – Hypothyreose – Gruppe 5 vs. Kontrolle.....	51
4.	Diskussion	53
4.1.	Postprandiale Sensitivitätssteigerung des Kolons bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation.....	53

4.1.1. Fehlen geschlechtsspezifischer Sensitivitätsunterschiede	56
4.2. Postprandiale Motilitätssteigerung des Kolons	57
4.2.1. Fehlen geschlechtsspezifischer Motilitätsunterschiede	58
4.3. Sensitivitätsschwellen zeigen keine Korrelation mit der phasischen oder tonischen Motilität des Kolons	59
4.4. HAPC-Auftretenswahrscheinlichkeit und Korrelation zur Kolonsensitivität.	60
4.5. Einfluss der Nebendiagnosen auf Sensitivität und Motilität des Kolons	60
4.6. Schlussfolgerungen	63
5. Zusammenfassung	64
5.1. Summary	65
6. Abkürzungsverzeichnis	66
7. Abbildungsverzeichnis	67
8. Tabellenverzeichnis	70
9. Literaturverzeichnis	73
10. Lebenslauf	82
11. Danksagung	83
12. Eidesstattliche Versicherung	84

1. Einleitung

Die klinische Beobachtung von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen zeigt wiederholt, dass die Aufnahme von Nahrung viszerale Schmerzen erzeugen oder vorbestehende abdominelle Schmerzen verstärken kann. Ätiologisch kommt dabei neben Malabsorptions- oder Maldigestionssyndromen sowie Motilitätssteigerungen auch eine Änderung der viszeralen Sensitivität in Betracht.

Grundsätzlich ist die viszerale Sensitivität eine schwer objektivierbare Untersuchungsgröße, und es gibt hierzu nur relativ wenige Studien, die bisher vor allem auf Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS) fokussiert waren.

Das derzeit etablierte Referenzverfahren zur standardisierten Messung der viszeralen Sensitivität ist das Barostat-Messverfahren, mit dem die Sensitivität des Kolons (meist im Bereich des Rektums) gegenüber Ballondistension erfasst werden kann. Bei Patienten mit RDS ist bekannt, dass die rektale Sensitivität gegenüber artifizieller Dehnung mittels Barostat-Ballon postprandial steigt (Andresen et al. 2011; Ludidi et al. 2012; Mertz et al. 1995; Simrén et al. 2001; Simrén et al. 2007). Bei Gesunden finden sich in Studien demgegenüber uneinheitliche Befunde, die postprandial teils sogar höhere Schwellen für bestimmte Wahrnehmungsqualitäten ergeben (Ludidi et al. 2012).

Veränderungen der Sensitivität der weiter proximal gelegenen Kolonabschnitte dürften im Kontext der postprandialen Beschwerdezunahme von noch größerer Bedeutung sein, wurden wegen des damit verbundenen hohen Aufwands jedoch kaum untersucht. In der Literatur finden sich lediglich zwei Studien von Simrén et al., die Änderungen der Sensitivitätsschwellen des linksseitigen Kolons bei Gesunden und RDS-Patienten in Antwort auf duodenale Lipidinfusion untersuchen (Simrén et al. 2001, 2007). Diese zeigen bei Patienten mit RDS eine eindeutige Absenkung der Sensitivitätsschwellen gegenüber Dehnungsreizen, während sich bei Gesunden nur tendenzielle und geringfügige Änderungen ergaben. Andere Patientengruppen wurden bislang nicht untersucht.

1.2. Einflussvariablen der viszeralen Sensitivität

Die viszerale Sensitivität bzw. die Sensitivität des Kolons unterliegt komplexen Regulationsmechanismen und wird durch die Interaktion biochemischer, neuronaler, mikrobiologischer und psychophysiologischer Variablen bzw. Einflussgrößen bestimmt. So spielen für die gastrointestinale Sensitivität sowohl Neurotransmitter wie Serotonin (5-HT), Histamin, Stickstoffmonoxid (NO) (Coates et al. 2006; Delvaux et al. 1998; Corsetti et al. 2013; Tack et al. 2006; Johannes J. Tebbe und Rudolf Arnold 2004; Shekhar et al. 2013), als auch exogene Faktoren wie zum Beispiel die Art der Nahrungsbestandteile (Simrén et al. 2001, 2007; Böhn et al. 2013; Caldarella et al. 2005) eine wichtige Rolle.

Dass psychische Trigger wie Angststörungen und Depressionen nicht direkt ursächlich für die Entstehung von viszeraler Hypersensitivität (beispielsweise bei RDS-Patienten) verantwortlich sind, scheint gesichert, jedoch sind psychische Faktoren an der Schmerzbewertung und -verarbeitung maßgeblich beteiligt (Horing und Enck 2014; Qin et al. 2014; Sagami 2004).

Aktuelle Studien belegen darüber hinaus den vielfältigen Einfluss des Darmmikrobioms auf die viszerale Sensitivität, insbesondere bei RDS-Patienten (Crouzet et al. 2013).

Diese Komplexität spiegelt sich auch in der aktuellen Studienlage wider, welche stets nur Teilaspekte herausgreift, häufig nur eine geringe Studienteilnehmerzahl ($n < 20$) aufweist, und deren Mosaiksteine erst im Lauf der weiteren Forschungsjahre zu einem Gesamtbild zusammengesetzt werden müssen.

1.3. Normale Kolonmotilitätsmuster und Analysegrenzen

Grundsätzlich ist auch die Kolonmotilität schwer zu untersuchen und unter physiologischen Bedingungen kaum zu erfassen. Dies wäre nur möglich, wenn bei normaler Stuhlfüllung des Kolons eine Erfassung der Motilität, ohne Beeinflussung durch die Untersuchung selbst, möglich wäre. Dennoch existieren einzelne Studien, welche die Kolonmotilität (bis zur rechten Flexur) mittels Solid-State-Sonde in gesunden Probanden über 24 Stunden untersuchten (Rao et al. 2001; Rao et al. 2004). Aus prakti-

schen Gründen und für klinische Zwecke wird die Kolonmotilität meist jedoch über kürzere Zeiträume und nach Kolonlavage durchgeführt.

Die wesentlichen Merkmale der normalen **phasischen** Kolonmotilität werden zusammenfassend in zwei Haupttypen klassifiziert (Bassotti et al. 2005), die aus einzelnen nicht-propagierten Kontraktionen (selten als Bursts auftretend, d.h. als Kontraktionssalven bzw. gruppiert auftretende Kontraktionen) sowie aus seltener vorkommenden propagierten/propulsiven Kontraktionen, die hoch- oder niedrig-amplitudig sein können (high/low amplitude propagated contractions, HAPC/LAPC) (siehe Tab. 1).

Während die nicht-propagierten Kontraktionen als Einzelkontraktionen oder gruppierte Amplitudenausschläge auf segmentaler Ebene auftreten, beginnen die propagierten Kontraktionen meist proximal und verlaufen antegrad.

Die antegrad propagierten Kontraktionen dienen im Wesentlichen dem Stuhltransport und der Defäkation, während die segmentale Aktivität eine wichtige Rolle in der Verlangsamung der Stuhlpassage und damit Ermöglichung der Resorption von Wasser, Elektrolyten, kurzkettigen Fettsäuren und bakteriellen Metaboliten spielt. Demselben Zweck dienen die im Kolon ebenfalls vorkommenden retrograd propagierten Kontraktionen (Hiroz et al. 2009; Dinning et al. 2014). In diesem Kontext ist auch die **tonische** Kontraktilität von Bedeutung, da ein erhöhter Tonus eine beschleunigte, ein erniedrigter Tonus eine verlangsamt Stuhlpassage zur Folge hat (Steadman et al. 1991).

Auffällig in der Langzeitbeobachtung ist die zirkadiane Rhythmik der Kolonmotilität, bei der sich eine ausgeprägte Tagaktivität und deutliche Inhibition während des Nachtschlafs zeigt. Die zirkadiane Rhythmik betrifft sowohl die phasische als auch die tonische Kontraktilität. Der stärkste Stimulus für die Kolonmotilität ist das morgendliche Erwachen und die Nahrungsaufnahme. Hierbei spielt auch die Art der Nahrungsbestandteile eine wichtige Rolle, wobei Kohlenhydrate und Fette stimulierend, dagegen Aminosäuren und Proteine eher inhibierend wirken.

Tab. 1: Merkmale der normalen phasischen Kolonmotilität
(modifiziert nach Bassotti et al. 2005)

	Nicht-propagierte Kontraktionen		Propagierte Kontraktionen	
Differenzierung	Einzelkontraktionen	Bursts = gruppierte Kontraktionen (selten)	HAPC	LAPC
Lokalisation / Verlauf	segmental, gesamtes Kolon		antegrad, gesamtes Kolon, auch retrograd möglich	
Druckspektrum	5-50mmHg, selten höher		> 50mmHg	< 50mmHg
Häufigkeit	kontinuierlich, ca. 3 Zyklen/Min.		unregelmäßig, bis ca. 6x/Tag	regelmäßig, bis ca. 60-100x/Tag
Aufgabe	Stuhltransport/-speicherung, Ermöglichung der Resorption von Wasser, Elektrolyten, kurzkettigen Fettsäuren, bakteriellen Metaboliten		Stuhltransport, insbesondere Defäkation	Stuhltransport
Zirkadiane Rhythmik	ja		ja	
Inhibition	Schlafzustand		Schlafzustand	
Stimulation	Erwachen, Nahrungsaufnahme		Erwachen, Nahrungsaufnahme	

Die **tonische** Kontraktilität des Kolons variiert durch Kontraktion der Ringmuskulatur den Lumendurchmesser und nimmt somit im Zusammenspiel mit der **phasischen** Motilität Einfluss auf den Stuhltransport. So führt beispielsweise eine Verschmälerung des Lumens zu einer erhöhten Effektivität von phasischen Kontraktionen mit niedrigerer Amplitude. Auch die tonische Kontraktilität wird stimuliert durch Nahrungsaufnahme (Sarna 2010).

Im Kolon scheint die Motilität zwar nicht in zyklischen Mustern wie im Dünndarm mit seinen charakteristischen Phasen (MMC – Migrating-Motor-Complex) aufzutreten, dennoch wurde für das Rektum aufgrund von periodischen Motilitätsphänomenen ein so genannter Rektum-Motor-Complex (RMC) beschrieben, bei dem allerdings keine Assoziation zum MMC des Dünndarms oder der Aktivität anderer Kolonsegmente vorliegt. Der RMC, welcher möglicherweise für die Kontinenzhaltung eine Rolle spielt, besteht aus Kontraktionen von > 5mmHg mit einer Frequenz von 2-3/Minute bei einer Dauer von > 3 Minuten (Bassotti et al. 2005).

1.3.1. Kolonmotilität bei chronischer Obstipation

Die chronische Obstipation (definiert in den ROM-IV-Kriterien und der deutschen S2k-Leitlinie Chronische Obstipation (Andresen et al. 2013; Drossman und Chang op. 2016)) ist eine häufig auftretende Erkrankung, die bis zu 15% der Bevölkerung betrifft und gehäuft bei Frauen vorkommt. Sie kann sehr unterschiedliche Schweregrade erreichen und beruht auf Störungen von Transit, Flüssigkeitssekretion und – resorption sowie der rektalen Entleerung, die sowohl einzeln als auch in Kombination auftreten können.

Zeigt das Kolon eine ausgeprägte Transitverzögerung (normale Kolontransitzeit < 68 – 72 h) ohne rektale Entleerungsstörung, liegt eine sogenannte Slow-Transit-Constipation (STC) vor (Andresen et al. 2013).

Bisherige Studien (Rao et al. 2004; Bassotti et al. 2005; Schuster et al. 2002; Schryver et al. 2003; Ravi et al. 2010) zeigten im Fall der STC, dass die Kolonmotilität in fast allen Qualitäten einer deutlichen Störung unterliegt. Es konnte dabei nicht nur eine generelle Reduktion der Motilität (Verringerung der Frequenz, Amplitude und Dauer der Kontraktionen), sondern oft auch die reduzierte motorische Antwort auf medikamentöse/cholinerge Stimulation gesehen werden. So sind neben den segmentalen nicht-propagierten auch die propagierten Kontraktionen (HAPC, LAPC) vermindert bzw. in manchen schweren Fällen nicht mehr nachweisbar. Fehlt zusätzlich auch die tonische Kontraktilität, liegt eine colonic inertia (Darmlähmung) vor. Bei der chronischen Obstipation scheint auch der oben erwähnte RMC einer Störung zu unterliegen, mit gestörter Koordination und reduzierter propulsiver Aktivität. Auch bei verminderter Motilität können die zirkadiane Rhythmik sowie die Reaktion auf Motilitätsstimuli (Erwachen, Nahrungsaufnahme) erhalten bleiben.

1.3.2 Kolonsensitivität bei chronischer Obstipation

Die Sensitivität des Kolons bei Patienten mit STC ist ein bisher nicht untersuchter Bereich. Lediglich bei Patienten mit obstipationsdominantem Reizdarmsyndrom (C-RDS) sind hierzu vereinzelt Daten auffindbar, allerdings ohne eine spezielle Fokussierung auf Obstipation und Sensitivität. Da jedoch neuere Studien auch Überlappungen zwischen C-RDS und STC zeigen, ist eine eindeutige Trennung dieser

Krankheitsentitäten oft nicht möglich (Siah et al. 2016). Die Unterscheidung ist insofern relevant, als dass die therapeutischen Optionen unterschiedlich sind: Während bei der STC die subtotale Kolektomie als Ultima Ratio in Betracht käme, wäre dies bei C-RDS nicht der Fall.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch Patienten mit schwerer Obstipation über eine Zunahme der Beschwerden in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme berichten. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Kolonsensitivität bei STC (im Gegensatz zu Studien an RDS-Patienten, (Simrén et al. 2001; Simrén et al. 2007; Simrén et al. 2007)) wurde jedoch bisher nicht untersucht. Unklar ist außerdem, in welchem Maß eine Steigerung der Kolonmotilität zu potenziellen Änderungen der Sensitivität beiträgt.

1.4. Ziele

Die Ziele der vorliegenden Studie bestanden darin, bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation, die aus klinischen Gründen eine kombinierte Kolonmanometrie-/Barostat-Untersuchung erhielten, die folgenden Parameter zu untersuchen:

- den Effekt der Nahrungsaufnahme auf die Sensitivität des Kolons gegenüber Dehnung
- den Effekt der Nahrungsaufnahme auf die phasische und tonische Kolonmotilität
- mögliche Assoziationen zwischen Änderungen von Kolonsensitivität und –motilität,
- mögliche Assoziationen zwischen demographischen Faktoren und Änderungen von Kolonsensitivität oder –motilität in Antwort auf Nahrungsaufnahme
- mögliche Assoziationen zwischen Vor-/Begleiterkrankungen und Änderungen von Kolonsensitivität oder –motilität in Antwort auf Nahrungsaufnahme

Hierzu wurden die Daten von Patienten, bei denen eine kombinierte Kolonmanometrie-/Barostat-Untersuchung durchgeführt worden war, retrospektiv analysiert.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse der Daten von insgesamt 91 konsekutiv untersuchten Patienten mit therapierefraktärer chronischer Obstipation, bei denen zwischen 2007 und 2015 eine Kolonmanometrie am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg durchgeführt worden war. Neben den bei der Kolonmanometrie standardisiert erhobenen Parametern wurden klinische Daten, insbesondere zu demographischen Faktoren sowie Vor- und Begleiterkrankungen erfasst.

2.1. Patientencharakteristika

Bei den Patienten war in aller Regel eine umfangreiche obstipationsorientierte Diagnostik zur Quantifizierung von Ausmaß und Ausdehnung einer intestinalen Transitstörung durchgeführt worden, bevor sie der Kolonmanometrie zugeführt wurden. Ursprüngliche Untersuchungsindikation war meist die Klärung der Frage, ob chirurgische Maßnahmen (z.B. subtotale Kolektomie) indiziert und erfolgsversprechend i.S. der Behandlung der Obstipation seien. Vor jeder Kolonmanometrie war bereits eine Reihe von funktionsdiagnostischen Voruntersuchungen erfolgt, um Ausdehnung und Schweregrad von Motilitätsstörungen in anderen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts zu erfassen. Hierzu gehörten:

- ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Detektion der Magenentleerungszeit von festen Substanzen
- ^{13}C -Acetat-Atemtest zur Detektion der Magenentleerungszeit von Flüssigkeiten
- H_2 -Lactulose-Atemtest zur Detektion der oroökalen Transitzeit als Maß für die Dünndarmtransitzeit
- Anorektale Manometrie/Ballonexpulsionstest zur Detektion von rektalen Entleerungsstörungen/paradoxem Pressen
- Dünndarmmanometrie zur Detektion und Differenzierung (neuropathisch vs. myopathisch) von Dünndarmmotilitätsstörungen

2.2. Technische Voraussetzung und Untersuchungsablauf

Wesentlich bei allen Untersuchungen war die Kombination aus einer Barostat-Untersuchung mit einer Kolonperusionsmanometrie (8-Kanal-Wasserperusionsmanometrie), bei welcher zwei der acht Kanäle (Kanal 1-2), aus denen die zur Untersuchung eingesetzte Multilumensonde bestand, für die Sensitivitätsbestimmung und Erfassung der **tonischen** Kontraktilität mittels Barostat reserviert waren, während die Kanäle 3-8 für die Wasserperusionsmanometrie (Bestimmung der **phasischen** Kontraktilität) genutzt wurden.

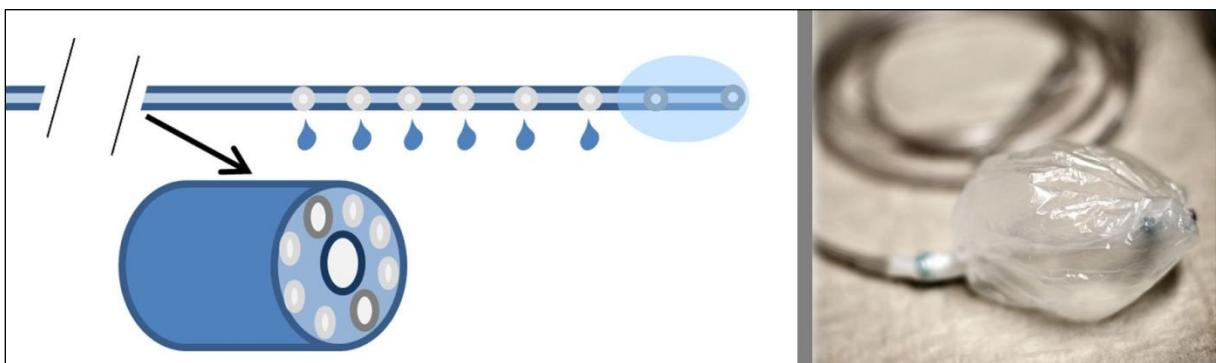


Abb. 1: Schematischer Sondaufbau und Darstellung des an der Sondenspitze angebrachten Barostat-Ballons aus Polyethylen

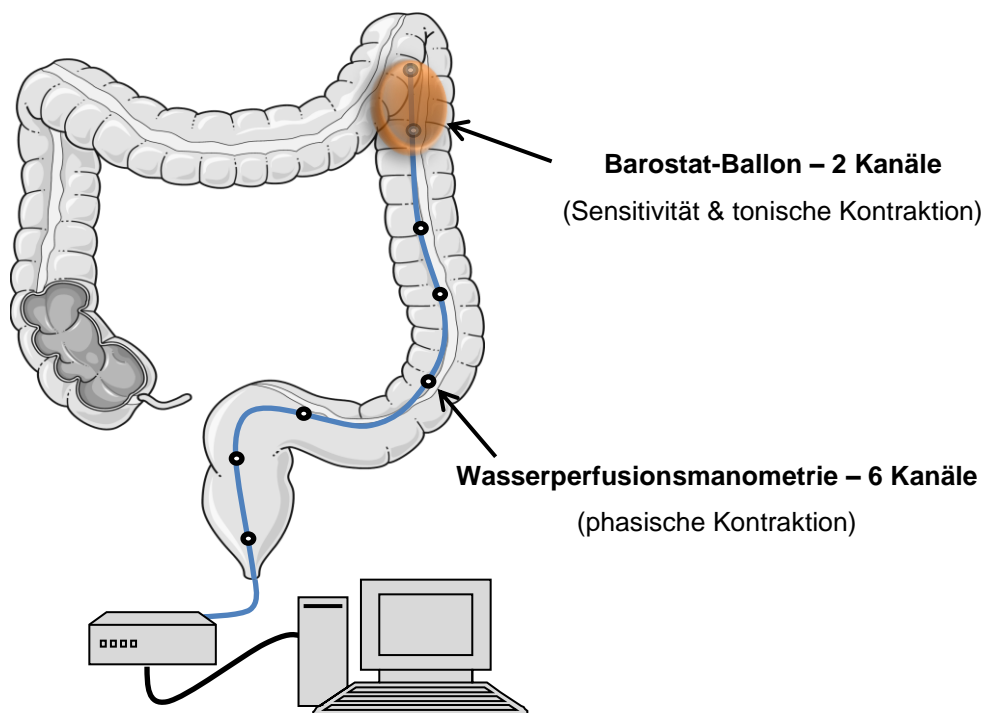


Abb. 2: Schematische Darstellung der kombinierten Barostat-Kolonmanometrie

Patienten, die zur Untersuchung anstanden, unterzogen sich zunächst einer standardisierten Kolonlavage mittels macrogolhaltiger Trinklösung. Die Messsonde wurde unter Propofolnarkose koloskopisch und unter Durchleuchtungskontrolle über einen Führungsdraht platziert, so dass die Spitze der Sonde im linksseitigen Kolon zu liegen kam (distal der linken Flexur).

Nach einer ca. 2-stündigen Erholungsphase erfolgte der Anschluss der Sonde an das Wasserperfusions-Manometriegerät (Mui Scientific, Model Nr. PIP-4-8) welches wiederum mit einem Windows[®]-basierten Personal Computer (PC) verbunden war, auf dem mittels der entsprechenden Untersuchungssoftware (GastroTrac[™]) die phasische Kontraktilität erfasst und abgespeichert werden konnte. Die für die Druckmessung und Volumenkorrektur vorgesehenen Kanäle zum Barostat-Ballon wurden an das Barostat-Gerät (DISTENDER SERIES II[™] G&J Electronics Inc.) angeschlossen.

Zu Beginn der Datenaufzeichnung erfolgte zunächst die Entfaltung des Ballons durch schrittweise Aufdehnung bis 20 mmHg. Dann wurde der Druck im Barostat-Ballon individuell kalibriert, indem er soweit erhöht wurde, bis der Ballon den jeweiligen Kolonabschnitt ausfüllte, so dass Husten-induzierte Druckschwankungen übertragen wurden. Dieser minimale Distensionsdruck wurde um 2 mmHg erhöht und der resultierende Druck als Baseline-Operating-Pressure (BOP) festgelegt (vergl. auch (Odunsi et al. 2010)). Der BOP lag im Normalfall im Bereich von 10-12 mmHg. Anschließend erfolgte die präprandiale Sensitivitätsbestimmung durch sequentielle Druckerhöhung im Barostat-Ballon, die zur Kolondistension führt, in definierten Stufen von 4mmHg. Dabei wurden die Patienten aufgefordert in Abhängigkeit von der Drucksteigerung ihre Wahrnehmungsqualitäten zu dokumentieren. Dies geschah durch Drücken einer entsprechend markierten Tastatur (Abb. 3).



Abb. 3: Barostatgerät (Typ DISTENDER SERIES II™ G&J Electronics Inc.) und Tastatur zur synchronisierten Erfassung der Wahrnehmungsqualitäten

Die Wahrnehmungsqualitäten wurden in einer Ordinalskala erfasst (Tab. 2). Die Dehnung wurde bis zum Erreichen eines Maximaldruckes von 48mmHg durchgeführt bzw. bei Erreichen der individuellen Schmerzschwelle vorzeitig abgebrochen. Für den Abbruch der Untersuchung wurde die Taste zur Schmerzangabe (Taste 7, s.o.) betätigt. Die dabei ermittelten Drücke ($\leq 48\text{mmHg}$) wurden als „Schmerzschwelle“ definiert.

Tab. 2: Skala der druckabhängigen Wahrnehmungsqualitäten gemäß Barostat-Untersuchungsprotokoll (prä- und postprandial)

Wahrnehmungsqualität
„1. Wahrnehmung“
Deutliche Wahrnehmung
Stuhlgang
Stuhl-drang
Unangenehm
Schmerz
Abbruch (48mmHg)

Nach Abschluss der Distensionsphase erfolgte die 1-stündige Datenerfassung im nüchternen Zustand (interdigestive Phase) mit der Aufzeichnung der tonischen (Barostat) und phasischen (Wasserperfusionsmanometrie) Kontraktilität. Die technischen Prinzipien hierzu werden in den folgenden Abschnitten (Kapitel 2.3., 2.4) genauer erläutert.

Nach der 1-stündigen Datenaufzeichnung in der interdigestiven Phase wurde eine semiliquide Testmahlzeit mit 1000kcal (Nutricia Fortimel® compact 2,4kcal/ml) verabreicht, mit erneuter Datenerfassung der tonischen und phasischen Kontraktilitätsphänomene im postprandialen Zustand über eine weitere Stunde. Abschließend erfolgte nach oben beschriebenem Procedere die erneute stufenweise Distension des Kolons zur postprandialen Sensitivitätsbestimmung.

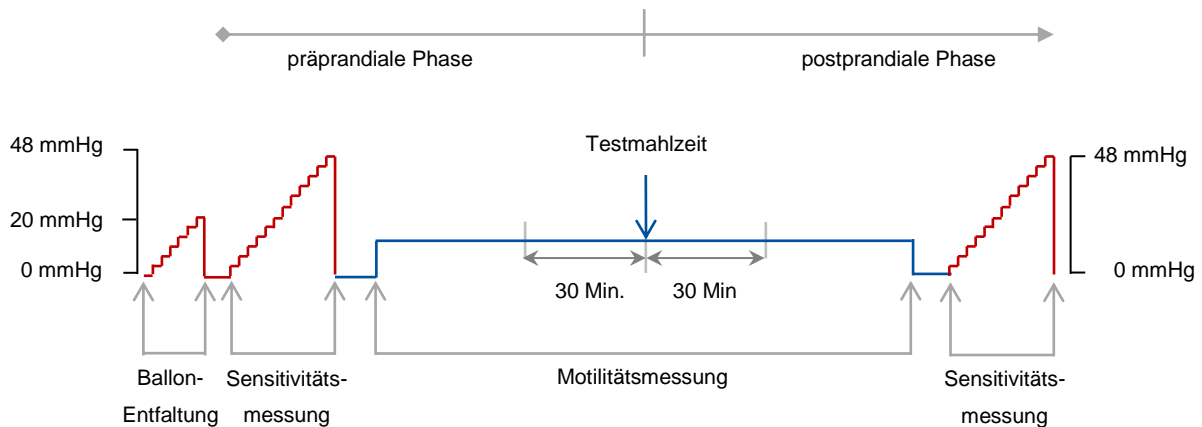


Abb. 4: Schematisierter Untersuchungsablauf

2.2.1. Datenspektrum und Erfassungsmodus

Die elektronisch erfassten Daten aus den kolonmanometrischen Untersuchungen konnten mittels der Spezialsoftware GastroTrac™ von Alpine Biomed analysiert werden. Die ermittelten Daten wurden manuell in eine Microsoft-Excel®-Tabelle übertragen. GastroTrac™ ermöglichte neben der Auswertung der Volumenänderung (als indirekter Nachweis einer Tonusänderung des Kolons, siehe auch Kap. 2.3) im Barostat-Ballon (Kanal 2) auch die automatische Berechnung des Motilitätsindex (MIX) über 6 Kanäle (Kanal 3-8) nach vorheriger Festlegung zweier Zeitfenster (prä- und postprandial) von 30 Minuten für jeden Kanal. Der Motilitätsindex ist dabei definiert als natürlicher Logarithmus (ln) der Fläche unter der Kurve (area under the curve - AUC), welche die Amplituden mit der Basislinie einschließen (Abb. 6.).

Für die weiteren Analysen wurde der Mittelwert der erfassten Daten für den Motilitätsindex (MIX) aus den Kanälen 4 und 6 als Referenzwert für den MIX gebildet.

Neben der Erfassung der Sensitivitäts- und Kontraktilitätsparameter wurden auch Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) sowie die relevanten Nebendiagnosen der Patienten und die bereits im Vorfeld stattgehabten ergänzenden funktionsdiagnostischen Untersuchungen analysiert. Dies geschah nach Sichtung der Patientenakten und der vorliegenden funktionsdiagnostischen Befunde des Israelitischen Krankenhauses.

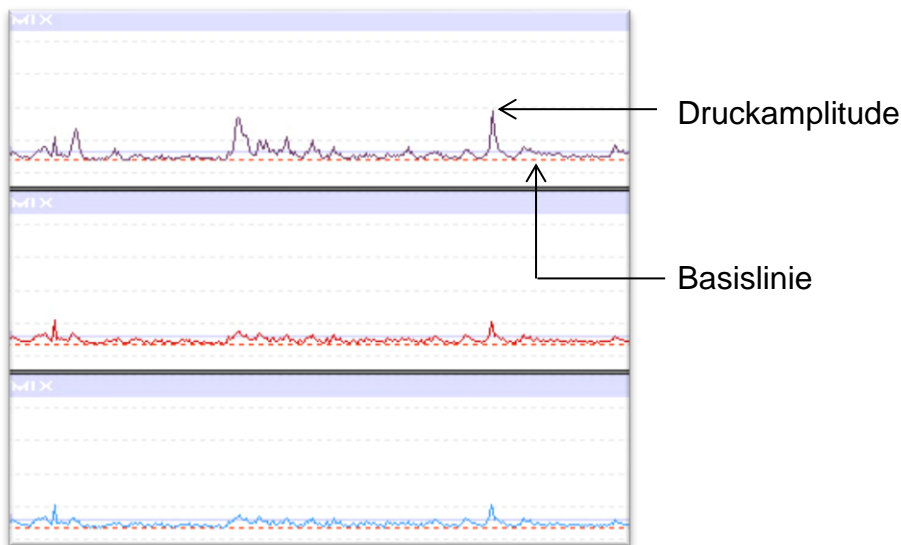


Abb. 5 : Ausschnitt aus einem Screenshot der GastroTrac™-Oberfläche, hier mit Darstellung von drei Manometriekanälen und Analysezeitfenster (lila Balken) für den MIX

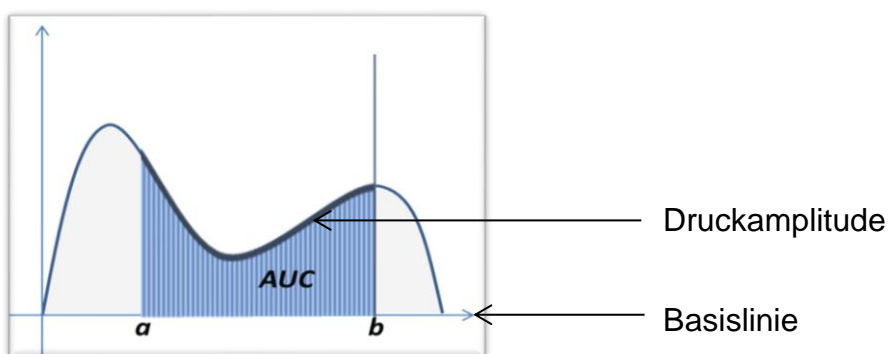


Abb. 6: Schematische Darstellung der Flächenberechnung unter der Kurve (AUC)

2.3. Barostat – Erfassung von Sensitivität und tonischer Kontraktilität

Das technische Grundprinzip der Barostat-Untersuchungseinheit besteht aus einer computergesteuerten Pumpvorrichtung, die es ermöglicht, ein an einer Sonde befindlichen Polyethylenballon mit Luft zu füllen und einen vorgegebenen Druck in diesem Ballon entweder konstant zu halten (bei automatischer Volumen Anpassung) oder mittels Druckerhöhung bzw. -absenkung präzise einzustellen (innerhalb vorgegebener Grenzen).

Ein Druckwandler (Transducer) kontrolliert den im Ballon bestehenden Druck und meldet diese Daten an den Computer, der den Pumpenmotor und Ventile entsprechend reguliert und den Ballondruck im vorgegebenen Rahmen hält.

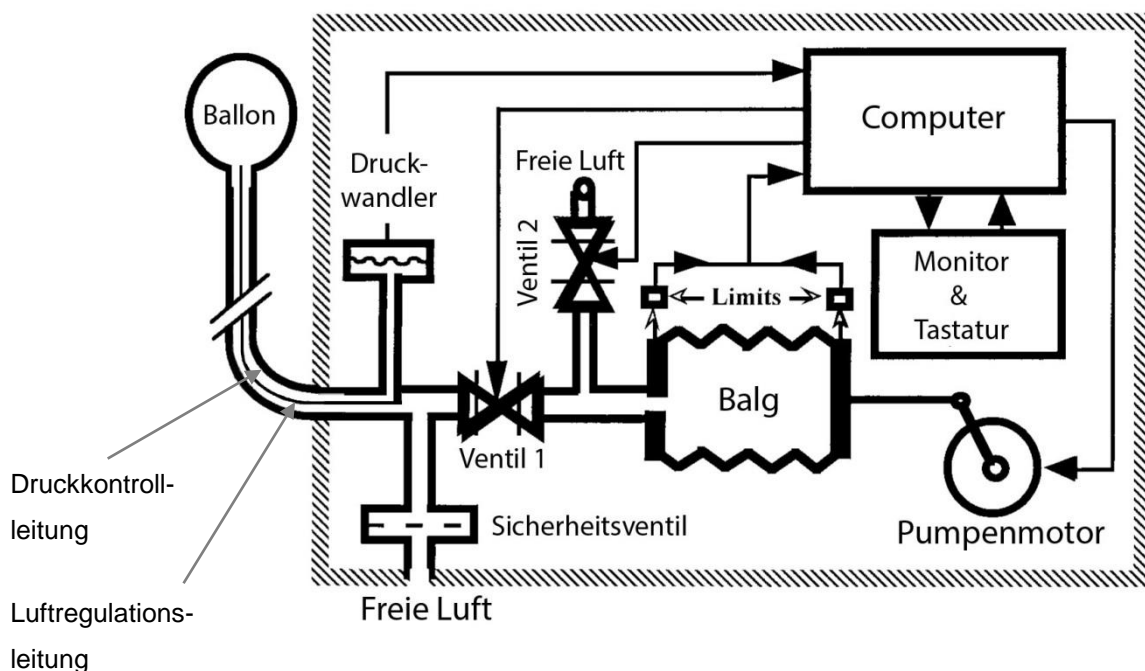


Abb. 7: Technisches Grundprinzip der Barostat-Untersuchungseinheit, modifiziert nach (Schuster et al. 2002).

Untersucht werden kann mit dieser Technik einerseits die Sensitivität durch stufenweise Druckerhöhung im Barostat-Ballon (der Patient muss dabei seine Wahrnehmungen durch Tastendruck protokollieren), andererseits ist die Bestimmung der

tonischen Kontraktilität des Kolons möglich: Bei mittels Barostat konstant gehaltenem Druck innerhalb des Ballons führt eine tonische Kontraktion des Kolons zu einer Volumenminderung im Barostat-Ballon, eine Tonusminderung wird durch Volumen-erhöhung ausgeglichen.

Diese Volumenänderungen im Barostat-Ballon wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei der Datenauswertung mittels GastroTracTM-Software sowohl präprandial als auch postprandial erfasst, sodass der prozentuale Vergleich der Volumina (prä- und postprandial) einen Rückschluss auf die Tonusänderung postprandial, gemessen als prozentuale Veränderung im Vergleich zum Nüchternwert, zuließ.

2.4. Kolonmanometrie – Erfassung der phasischen Kontraktilität

Die Kolonmanometrie dient der elektronischen Erfassung, Darstellung und Speicherung von Motilitätsänderungen im Dickdarm mithilfe einer Druckmesssonde, die kolo-skopisch platziert und radiologisch lagekontrolliert wird.

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene technische Prinzipien der Kolonmanometrie: die Wasserperfusionsmanometrie (Abb. 9) und die Solid-State-Sonden-Technik.

Während sich das Solid-State-Sonden-Verfahren einer Halbleitertechnik mit elektro-nischen Druckabnehmern bedient, wird bei der Wasserperfusionsmanometrie eine mehrlumige Sonde verwendet, über deren Lumina (die in definierten Abständen in peripheren Austrittsöffnungen entlang des Katheters enden) jeweils eine kontinuierliche Wasserperfusion mit konstanter Durchflussrate stattfindet. Bei der sehr langsa-men Perfusion können die auf die Austrittsöffnungen wirkenden Drücke (durch Darmkontraktion) über die Wassersäule an die Druckwandler zurückgegeben und verarbeitet werden. Alle Druckänderungen werden elektronisch erfasst und gespei-chert. Der Vorteil der Wasserperfusionsmanometrie gegenüber der Solid-State-Sonden-Technik liegt in den deutlich günstigeren Anschaffungskosten und geringe-ren Störanfälligkeit (Voigt 2012). Allerdings ist diese Form der Manometrie lediglich unter stationären Bedingungen durchführbar, da der Patient während der Untersu-chung mit dem nicht-tragbaren Wasserperfusionsmanometrie-Gerät verbunden ist. Die Solid-State-Sondentechnik mit Halbleiterdrucksensoren dagegen erlaubt auch Langzeituntersuchungen über 24 Stunden (oder länger) und kann somit zusätzlich im ambulanten Rahmen eingesetzt werden.



Abb. 8: Wasserperfusions-Manometriegerät (Mui Scientific, Model Nr. PIP-4-8)

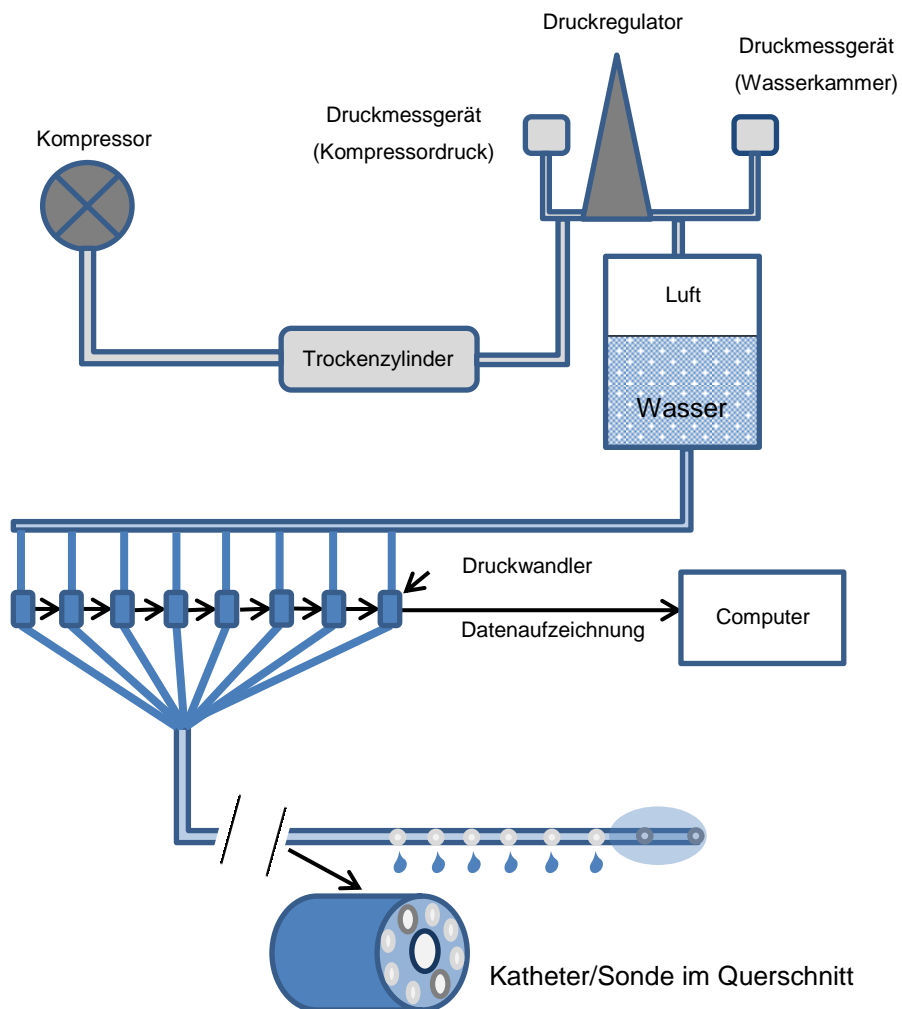


Abb. 9: Vereinfachte Darstellung des Funktionsprinzips der Wasserperfusionsmanometrie (in Anlehnung an Fig. 3, Block Diagram of AC Pump aus dem Operating and Service Manual für elektrische Manometrie Pumpen von Mui Scientific).

Im Rahmen der aktuellen Untersuchungen kam eine 8-Kanal-Sonde mit Polyethylenballon am distalen Ende zur Anwendung, bei der die Kanäle 1 und 2 dem Barostat-Gerät zugeordnet waren. Somit war die Bestimmung von Sensitivität, tonischer Kontraktilität und phasischer Kontraktilität in nur einem Untersuchungsdurchlauf möglich.

2.5. Statistik

2.5.1. Fallzahlschätzung

Aus Voranalysen war bekannt, dass die interdigestive Schmerzschwelle des Kolons gegenüber Ballondistension ca. 41mmHg mit einer Standardabweichung von ca. 10mmHg beträgt. Auf Basis dieser Zahlen ist bei einer Fallzahl von 91 eine Abweichung der Schmerzschwelle um ~3mmHg postprandial mit einer Power von 80% erfassbar (zweiseitige Testung, $\alpha=0,05$).

2.5.2. Angewandte statistische Verfahren

Für die statistische Datenanalyse wurde das Software-Add-in WinSTAT[®] Version 2012.1.0.94 für Microsoft-Excel[®] eingesetzt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse aller relevanten Parameter mit Bestimmung von Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall. Da nur die Daten der MIX-Bestimmung eine Normalverteilung zeigten, kamen für die Signifikanzbestimmung neben dem t-Test (gepaarter t-Test und t-Test für unabhängige Stichproben) auch parameterfreie Tests (Mann-Whitney-Test und Wilcoxon-Test) zum Einsatz. Zudem erfolgten die Korrelationsanalysen mittels Streudiagramm und Spearman-Rangkorrelation. Welche statistischen Signifikanztests jeweils im Einzelnen eingesetzt wurden, ist im Ergebnisteil vermerkt.

3. Ergebnisse

Grundlage der retrospektiven Datenanalyse sind insgesamt 91 kolonmanometrische Untersuchungen, die in Kombination mit einer Barostat-basierten Sensitivitätsbestimmung im linksseitigen Kolon konsekutiv (im Zeitraum 2007-2015) durchgeführt wurden.

Untersucht wurden 75 Frauen und 16 Männer mit einem mittleren Alter von $44,5 \pm 1,7$ Jahren (Mittelwert \pm Standardfehler) und einer Altersspanne von 17-81 Jahren. Die Patienten zeigten einen mittleren BMI von $22\text{kg/m}^2 \pm 0,4\text{kg/m}^2$ (Mittelwert \pm Standardfehler). Aufgrund der initialen Untersuchungsindikation war eine Selektion der Patienten bereits vorgegeben, bei der neben der therapierefraktären Obstipation auch eine Reihe von gehäuft auftretenden Nebendiagnosen (z.B. abdominelle Voroperationen, gastrointestinale Motilitätsstörungen, psychische Komorbiditäten etc.) auffällig war.

Funktionsdiagnostische Untersuchungen waren in Form von Dünndarmmanometrien, einer Stuhlentleerungsdiagnostik (anorektale Manometrie, Ballonexpulsions-Test), sowie einer Reihe von Transittests (H_2 -Lactulose-, ^{13}C -Acetat-, ^{13}C -Oktansäure-Atemtest) in den meisten Fällen vorgeschaltet.

Aus praktischen Gründen wurden fünf Hauptgruppen von Nebendiagnosen gebildet (siehe Kapitel 3.8).

Hinweis: Die unterschiedliche Anzahl auswertbarer Fälle bei den folgenden statistischen Analysen hat mehrere Ursachen:

- Bei der Erfassung der Sensitivität gegenüber Ballondistension protokollierten viele Patienten nur einen Teil der möglichen Wahrnehmungsqualitäten. Beispielsweise führte die Drucksteigerung um 4mmHg nach der ersten Wahrnehmung bei einem Teil der Patienten unmittelbar zu einem unangenehmen Gefühl, so dass die dazwischen liegenden Möglichkeiten „Stuhlgang“ und „Stuhldrang“ nicht angegeben wurden.
- Aus individuell unterschiedlichen Gründen, wurden manche Untersuchungen zwar begonnen, jedoch vorzeitig abgebrochen.

3.1. Postprandiale Sensitivitätsschwellenänderungen des Kolons

Zur Induktion der „1. Wahrnehmung“ war postprandial ein geringerer Barostat-Balldruck erforderlich, was einer Steigerung der Sensitivität des Kolons entspricht (Tab. 3., Abb. 10).

Die Beobachtung der Sensitivitätssteigerung (für die „1. Wahrnehmung“) wiederholte sich in der Betrachtung der „Schmerzschwelle“ (Tab. 3, Abb. 11).

- Zu beachten ist, dass die Untersuchung aus Sicherheitsgründen in jedem Fall bei einem Ballondruck von 48mmHg beendet wurde

Tab. 3: Deskriptive Statistik der Sensitivitätsparameter von „1. Wahrnehmung“ bis „Schmerzschwelle“

	Präprandial			Postprandial		
	n	MW	±95%-KI	n	MW	±95%-KI
W1	86	19,5	3,0	82	14,8	2,4
W2	53	26,6	3,9	47	21,5	3,3
D1	26	29,0	5,4	33	25,9	4,9
D2	20	33,5	6,1	27	29,0	5,0
U	32	32,3	4,2	42	26,6	4,0
S	89	41,3	2,1	84	35,0	2,8
	Werte in mmHg			Werte in mmHg		

W1 = 1. Wahrnehmung; W2 = Deutliche Wahrnehmung; D1 = Stuhlgang; D2 = Stuhldrang; U = Unangenehm; S = Schmerz (Abbruch); MW = Mittelwert; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; n = Anzahl

Tab. 4: Signifikanzbestimmung der postprandialen Sensitivitätsänderungen

	Datenpaare (n)	NV	MW-Diff. *	Test	p-Wert
W1	81	-	-5,2	Wilcoxon-Test	0,0009
W2	36	+	-7,5	gepaarter t-Test	0,002
D1 + D2	23	+	-4,8	gepaarter t-Test	0,03
U	23	+	-10	gepaarter t-Test	0,0003
S	84	-	-6,9	Wilcoxon-Test	<0,0001

* = Diff. bezogen auf komplett vorliegende Datenpaare

Hinweis: D1 und D2 wurden zur Signifikanzberechnung addiert, bei ansonsten zu geringer Anzahl von Datenpaaren mit konsekutivem Verlust an Aussagekraft; NV = Normalverteilung

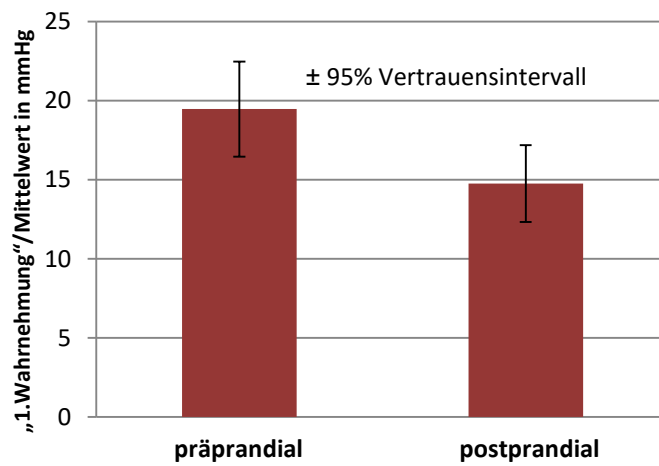


Abb. 10: Mittlerer Barostat-Balldruck, der prä- und postprandial zur Induktion der „1. Wahrnehmung“ bei n=81 Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte.

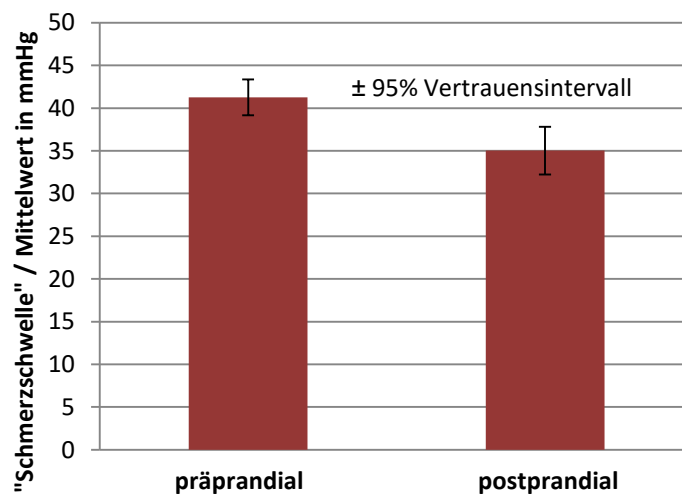


Abb. 11: Mittlerer Barostat-Balldistensionsdruck, der prä- und postprandial zu Schmerzen und zum Abbruch der Untersuchung bei n=84 Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte.

Die folgenden Grafiken illustrieren die Mahlzeit-induzierten individuellen Wahrnehmungsschwellenänderungen, sowohl in Bezug auf die „1. Wahrnehmung“ als auch auf die „Schmerzschwelle“.

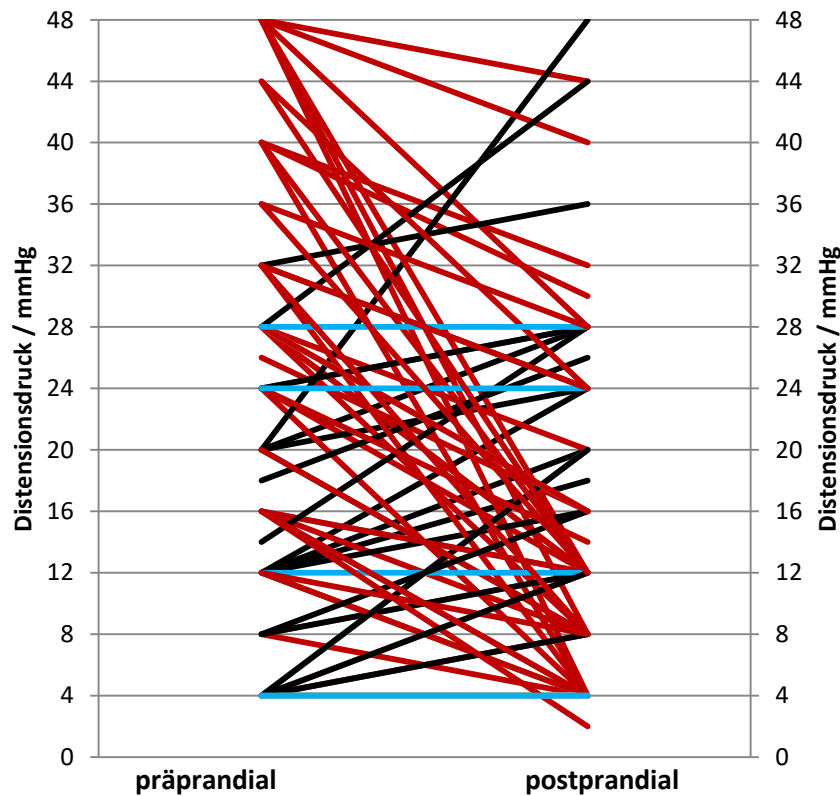


Abb. 12: Individuelle Wahrnehmungsschwellenänderung (von prä- zu postprandial) bezogen auf die „1. Wahrnehmung“

In der Betrachtung der individuellen Wahrnehmungsschwellenänderung (von prä- zu postprandial) bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ zeigten sich bei n=82 verwertbaren Datensätzen:

- 43 (52,4%) Schwellenabsenkungen (rot)
- 15 (18,3%) unveränderte Schwellen (blau)
- 24 (29,3%) Schwellenanstiege (schwarz)

Die maximale Schwellenabsenkung für die „1. Wahrnehmung“ betrug -44mmHg.

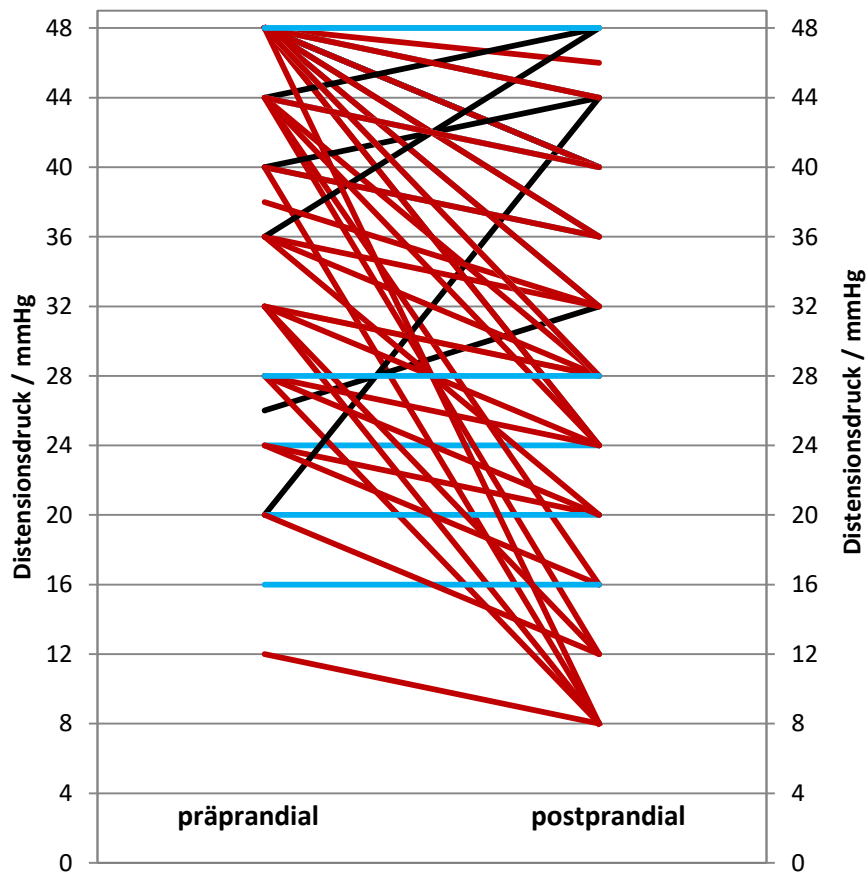


Abb. 13: Individuelle Wahrnehmungsschwellenänderung (von prä- zu postprandial) bezogen auf die „Schmerzschwelle“

In der Betrachtung der individuellen Wahrnehmungsschwellenänderung (von prä- zu postprandial) bezogen auf die „**Schmerzschwelle**“ zeigten sich bei n=84 verwertbaren Datensätzen:

- 50 (59,5%) Schwellenabsenkungen (rot)
- 29 (34,5%) unveränderte Schwellen (blau)
- 5 (6%) Schwellenanstiege (schwarz)

Die maximale Schmerzschwellenabsenkung betrug -40mmHg.

3.2. Assoziation der Kolonsensitivität mit demographischen Parametern

Zur Klärung der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich der Kolonsensitivität, erfolgte zunächst der Vergleich der Sensitivitätsschwellen von weiblichen und männlichen Patienten.

3.2.1. Geschlechtsspezifischer Unterschied der Kolonsensitivitätsschwellen

Tab. 5: Deskriptive Statistik der Sensitivitätsparameter von „1. Wahrnehmung“ (W1) und „Schmerzschwelle“ (S) - **Frauen**

	präprandial		postprandial	
	W1	S	W1	S
n	71	74	68	70
MW (mmHg)	20	41,0	14,9	34,4
±95%-KI (mmHg)	3,3	2,1	2,8	3,0
Werte in mmHg				

Tab. 6: Deskriptive Statistik der Sensitivitätsparameter von „1. Wahrnehmung“ (W1) und „Schmerzschwelle“ (S) - **Männer**

	präprandial		postprandial	
	W1	S	W1	S
n	15	15	14	14
MW (mmHg)	16,9	42,7	14,1	38,1
±95%-KI (mmHg)	7,5	5,7	5,0	8,0
Werte in mmHg				

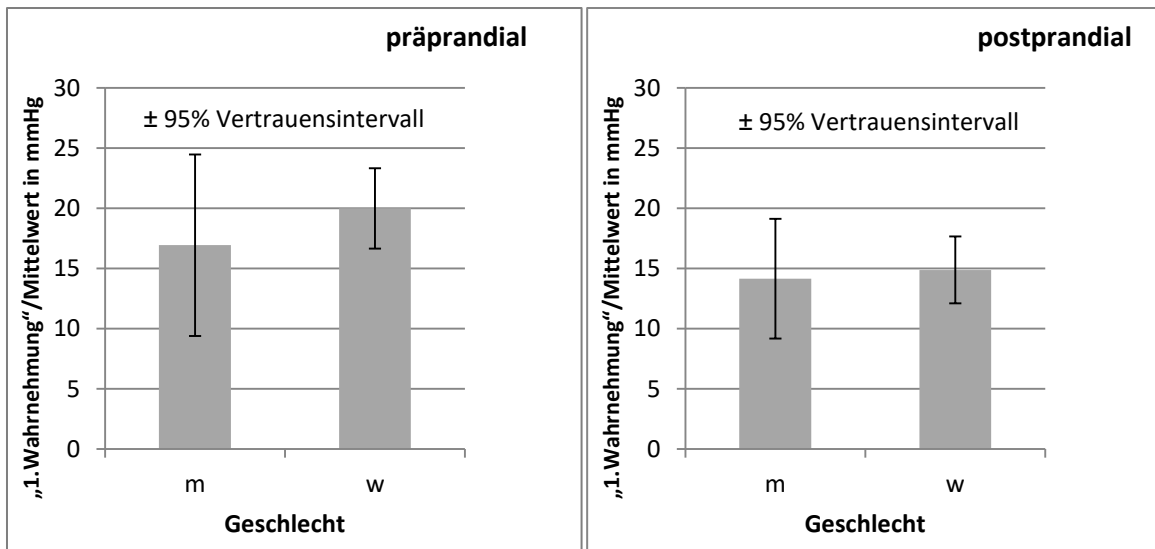


Abb. 14: Mittlerer Barostat-Ballondistensionsdruck, der prä- und postprandial zur „1. Wahrnehmung“ bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte, gruppiert nach Geschlecht, m=15, w=71

Bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ zeigte sich weder prä- noch postprandial ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Probanden ($p=0,43$ bzw. $p=0,89$, Mann-Whitney).

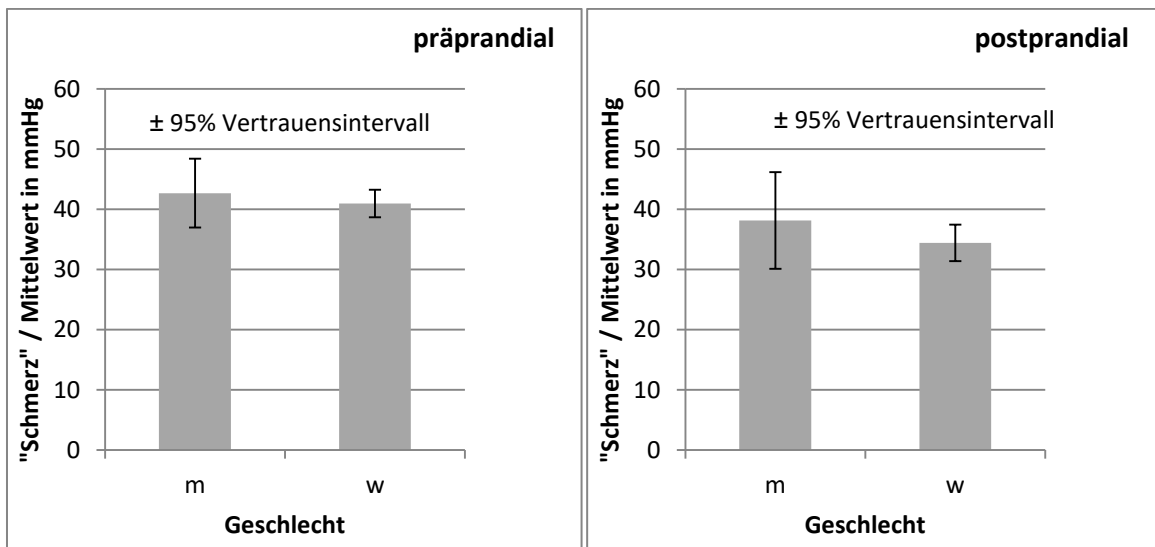


Abb. 15: Mittlerer Barostat-Ballondistensionsdruck, der prä- und postprandial zum Erreichen der „Schmerzschwelle“ bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte, gruppiert nach Geschlecht, m=15, w=71

In Bezug auf die „Schmerzschwelle“ zeigte sich abermals kein Anhalt für einen geschlechtsgebundenen Unterschied, weder für die präprandialen ($p=0,57$, Mann-Whitney) noch für die postprandialen Daten ($p=0,29$, Mann-Whitney).

3.3. Postprandiale Motilitätsänderungen des Kolons

Im Folgenden wurden die postprandialen Änderungen der Kolonmotilität sowohl hinsichtlich der phasischen als auch der tonischen Komponente untersucht. Im Kapitel 3.4 wurden zudem die diesbezüglichen geschlechtsspezifischen Unterschiede betrachtet.

3.3.1. Postprandiale Änderung der phasischen Kontraktilität

Grundlage für die Berechnungen der prä- und postprandialen phasischen Kontraktilität waren die gemittelten MIX-Werte (MIX = \ln AUC) aus den repräsentativen Manometriekanälen Nr. 4 und 6.

Die Nahrungsaufnahme führte zu einer hochsignifikanten Steigerung des MIX um 0,37 (95%-KI = $\pm 0,11$, $p < 0,0001$, gepaarter t-Test) von 5,59 (95%-KI = $\pm 0,15$) auf 5,96 (95%-KI = $\pm 0,14$).

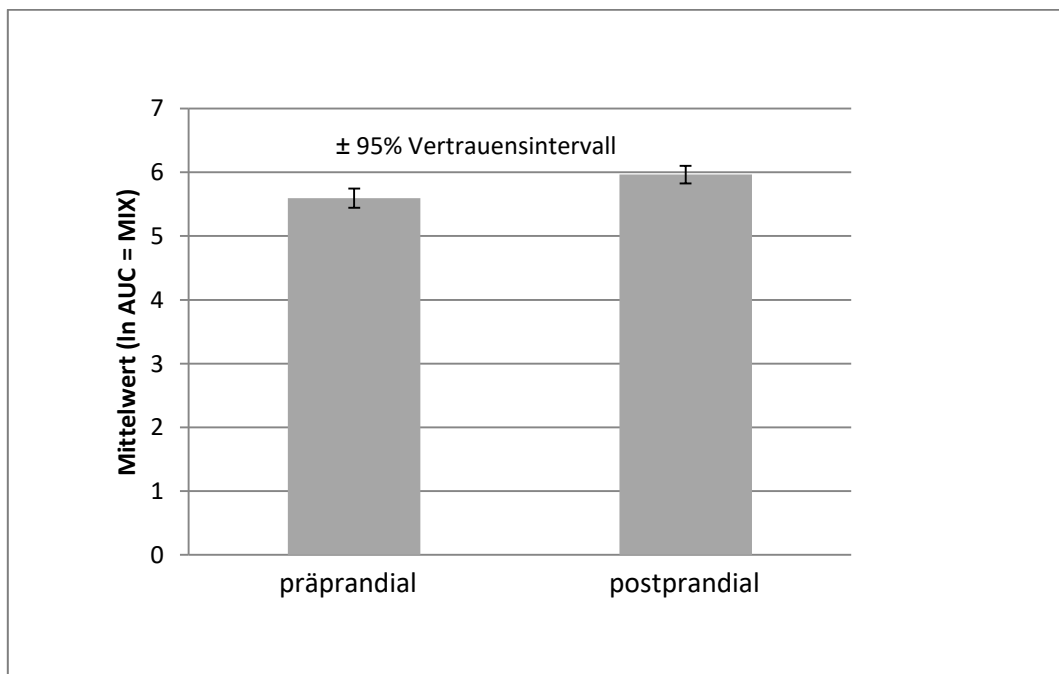


Abb. 16: Mittlere prä- und postprandiale phasische Kontraktilität gemessen als Motilitätsindex (MIX) bei $n=81$ Patienten mit therapierefraktärer Obstipation.

3.3.2. Postprandiale Änderung der tonischen Kontraktilität

Die Analyse der Gesamtstichprobe (n=84) zeigte eine Minderung des Barostat-Ballonvolumens um 21,2% (95%-KI = $\pm 10,7\%$, $p < 0,0001$ (Wilcoxon)).

Zusammenfassend konnte damit eine statistisch hochsignifikante postprandiale Steigerung sowohl der **phasischen** als auch der **tonischen** Kontraktilität des Kolons nachgewiesen werden.

3.4. Assoziation der Kolonmotilität mit demographischen Parametern

Vor dem Hintergrund, dass Frauen häufiger von Obstipationsbeschwerden betroffen sind als Männer, wurde sowohl eine geschlechtsspezifische Analyse der basalen Kolonmotilität als auch eine dementsprechende Untersuchung der Änderungen der Motilität postprandial durchgeführt.

3.4.1. Einfluss des Geschlechts auf die Nüchternmotilität des Kolons

Zunächst erfolgte die Analyse der geschlechtsgebundenen Unterschiede der Nüchternmotilität des Kolons, wobei in diesem Kontext nur die Untersuchung der **phasischen** Kontraktilität durchgeführt werden konnte.

Eine Betrachtung der **tonischen** Nüchternkontraktilität ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich, da die präprandialen Barostat-Ballon-Volumina für alle Probanden mit 100% definiert wurden, um aus der postprandialen prozentualen Änderung der Volumina die prozentuale Abweichung der tonischen Kontraktilität abzuleiten.

Somit beschränkt sich die Analyse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der **tonischen** Kontraktilität auf die Untersuchung der Ausprägung der postprandialen Änderung (siehe Kapitel 3.4.2).

Tab. 7: Deskriptive Statistik des MIX prä-/postprandial bei Männern und Frauen

	MIX-präprandial		MIX-postprandial	
	m	w	m	w
n	14	67	14	67
MW (mmHg)	5,76	5,56	6,13	5,93
±95%-KI (mmHg)	0,29	0,17	0,21	0,16

Ein geschlechtsgebundener Unterschied bezogen auf die **physische** Nüchternmotilität zeigte sich weder prä- ($p=0,32$, unabhängiger t-Test) noch postprandial ($p=0,14$, unabhängiger t-Test).

3.4.2. Einfluss des Geschlechts auf die postprandiale Änderung der Kolonmotilität

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten und Patientinnen hinsichtlich des Ausmaßes der postprandialen Änderung der **physischen** und **tonischen** Kolonmotilität (Tab. 8, Tab. 9).

Tab. 8: Mittlere postprandiale Differenz (Δ -MIX) der Motilitätsindizes (MIX), gruppiert nach Geschlecht

	Δ -MIX		unabhängiger t-Test
	m	w	
n	14	67	
MW (mmHg)	0,368	0,373	$p = 0,97$
±95%-KI (mmHg)	0,26	0,13	

Tab. 9: Mittlere postprandiale prozentuale Änderung der Barostat-Ballon-Volumina, gruppiert nach Geschlecht

	Δ -Ballonvolumen		Mann-Whitney-Test
	m	w	
n	16	68	
MW (mmHg)	-15,1%	-22,6%	$p = 0,64$
±95%-KI (mmHg)	22,9%	12,36%	

3.5. Einfluss von Alter und BMI auf die Kolonsensitivität und Kolonmotilität

In der Korrelationsanalyse zeigten sich insgesamt nur schwache Korrelationen zwischen Sensitivität bzw. Motilität und den übrigen demographischen Faktoren – Alter und BMI. Hierbei war höheres Alter mit einer größeren Differenz zwischen prä- und postprandialer „1. Wahrnehmung“ assoziiert ($r=0,19$, $p=0,04$) sowie mit einem höheren MIX prä- und postprandial (präprandial $r=0,18$, $p=0,05$, postprandial $r=0,2$, $p=0,04$).

Mit zunehmendem BMI stiegen die Wahrnehmungsschwellen tendenziell für die präprandiale „1. Wahrnehmung“ und „Schmerzschwelle“ und signifikant für die postprandiale „1. Wahrnehmung“ ($r=0,24$, $p=0,02$), eine Assoziation zur phasischen oder tonischen Motilität bestand nicht.

Tab. 10: Zusammenfassung der Assoziationen von Sensitivität und Motilität mit demographischen Parametern

	Sensitivität						Motilität			
	Schwellen						phasisch			tonisch
	W1			S			MIX			Δ-Ballonvolumen
	präprandial	postprandial	Δ	präprandial	postprandial	Δ	präprandial	postprandial	Δ	%
♀♂	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Alter	↔	(↑)	↑	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔
BMI	(↑)	↑	↔	(↑)	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↑ = $p \leq 0,05$, Spearman-Rangkorrelation

(↑) = $p > 0,05$; $p \leq 0,1$, Spearman-Rangkorrelation

↔ = keine Assoziationen/Korrelationen

W1 = „1. Wahrnehmung“

S = „Schmerzschwelle“ (Abbruch)

3.6. Korrelation von Sensitivitätsschwel­lensenkung und Kontrakti­litätssteigerung des Kolons

In den bisherigen Analysen konnte sowohl hinsichtlich der Sensitivität als auch der Motilität eine (hoch-)signifikante Senkung bzw. Steigerung des jeweiligen Mittelwertes nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob möglicherweise eine Korrelation zwischen der Steigerung der Sensitivität und der Steigerung der Motilität besteht.

Die dezidierte Analyse ergab jedoch keine Korrelation zwischen Steigerung der **tonischen** Kontraktilität und der Sensitivitätssteigerung bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ ($r = -0,02$ bei $p=0,44$, Spearman-Rangkorrelation, Abb. 17).

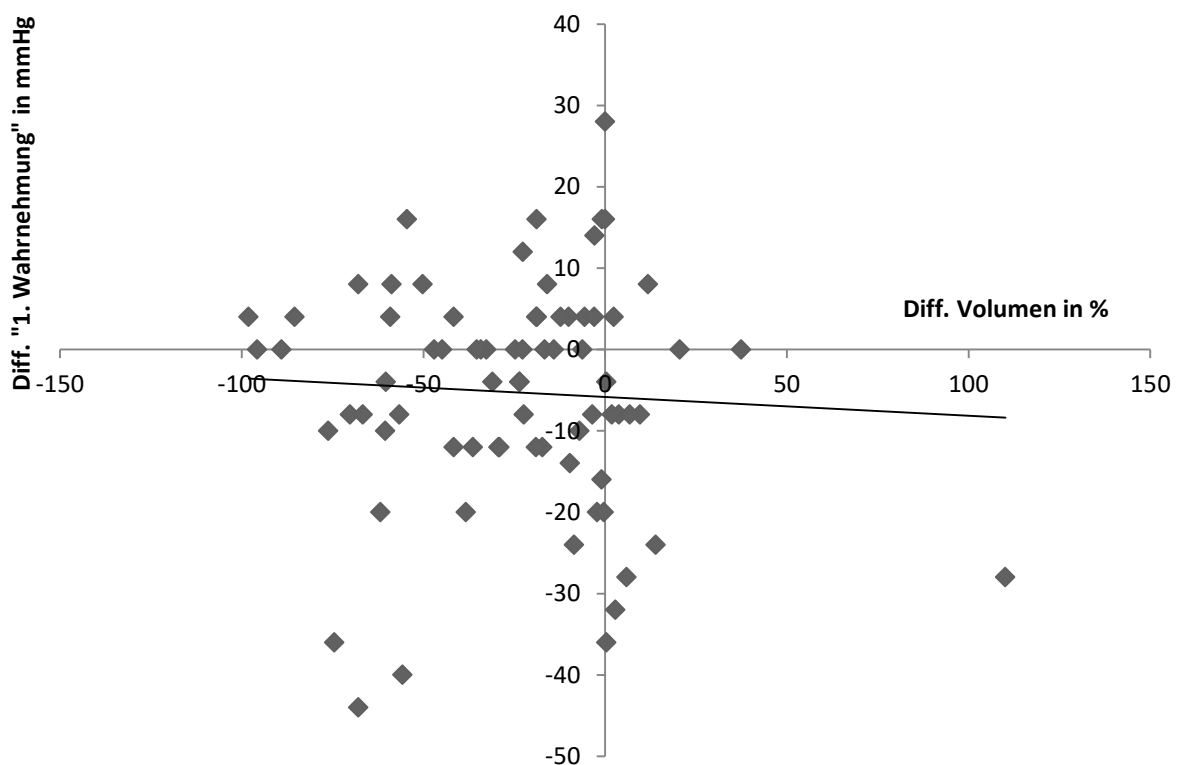


Abb. 17: Korrelation von postprandialer Tonussteigerung (=Volumenminderung im Barostat-Ballon) und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ ($n=76$)

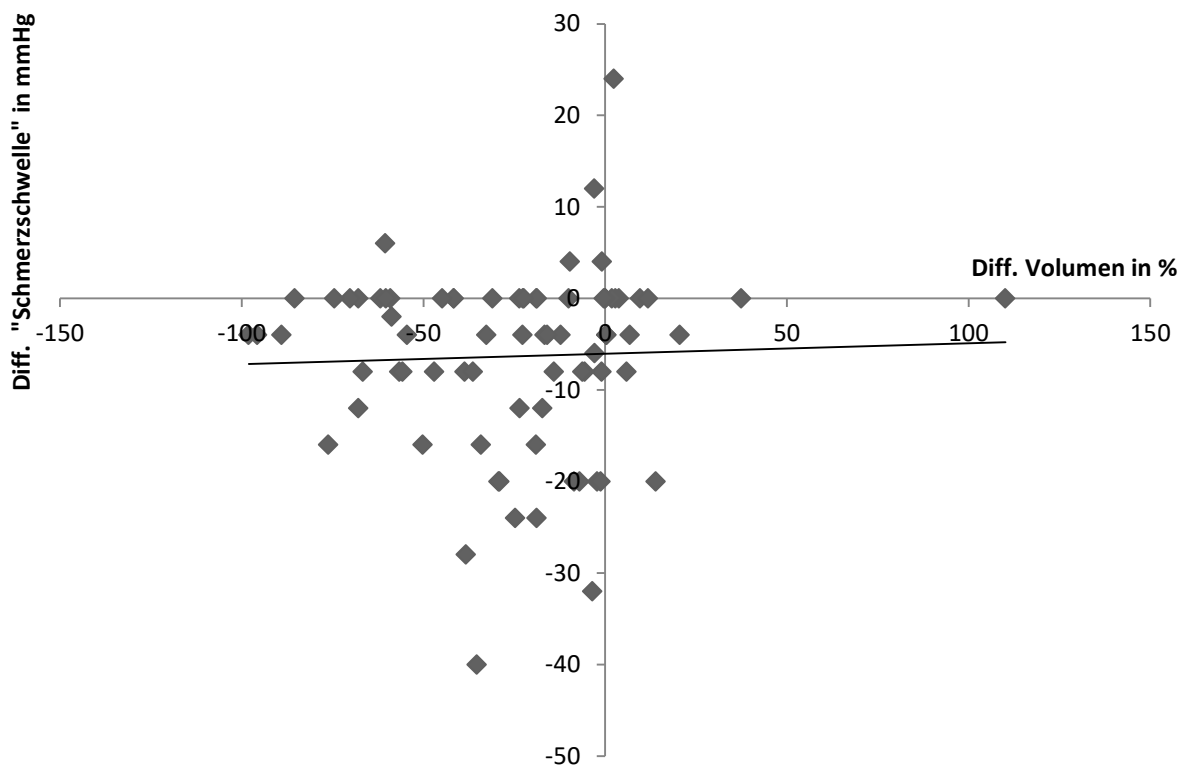


Abb. 18: Korrelation von postprandialer Tonussteigerung (Volumenminderung im Barostat-Ballon) und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „Schmerzschwelle“ (n=78)

Bezogen auf die „Schmerzschwelle“ zeigte sich mit $r = 0,04$ bei $p=0,35$ (Spearman-Rangkorrelation) ebenfalls keine Korrelation von Sensitivitätssteigerung und Steigerung der **tonischen** Kontraktilität.

Bei der Korrelationsbetrachtung von Sensitivität und Motilität besteht das grundsätzliche Problem, dass die Sensitivitäts- und Motilitätserfassung nicht zum gleichen Zeitpunkt stattfinden kann. Deshalb wurde zur Überprüfung der o.g. Ergebnisse das Analysezeitfenster der **tonischen** Motilitätsmessung in den direkt an die jeweilige Sensitivitätsmessung angrenzenden Bereich (jeweils 15 Minuten) gelegt (Abb. 19).

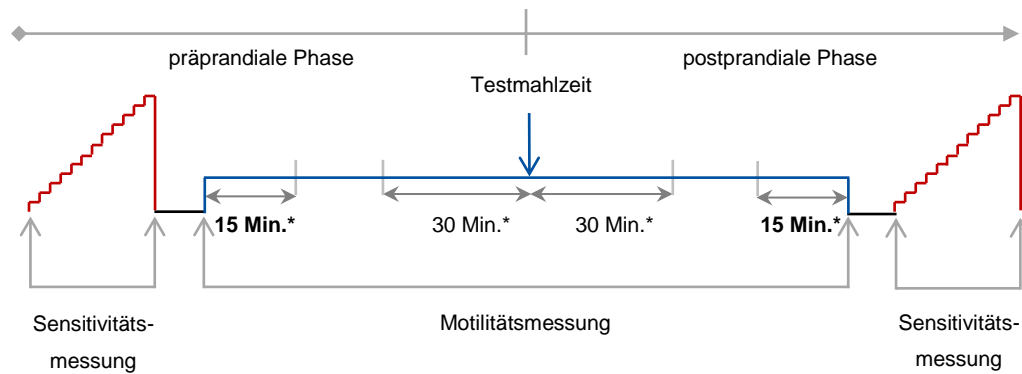


Abb. 19: * Erfasste Zeitfenster bei der Motilitätsmessung

Die Korrelationsanalyse der „15-Minuten-Zeitfenster“ zeigte in der Spearman-Rangkorrelation weder für die postprandiale Änderung der „1. Wahrnehmung“ ($r=0,002$, $p=0,49$) noch für die postprandiale Änderung der „Schmerzschwelle“ ($r=0,14$, $p=0,12$) eine Korrelation mit der postprandialen Steigerung der **tonischen** Kontraktilität. (Abb. 20, Abb. 21).

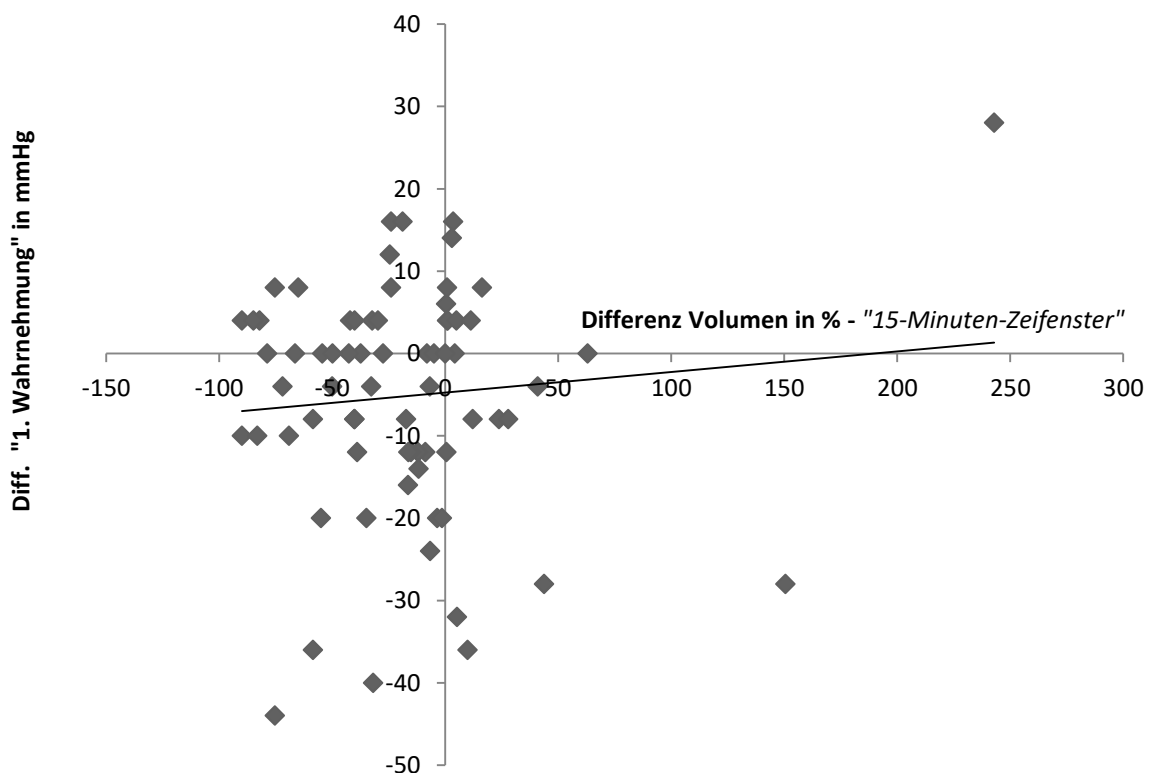


Abb. 20: Änderung der tonischen Motilität (Volumenminderung im Barostat-Ballon) und Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) im „15-Minuten-Zeitfenster“ bezogen auf die „1. Wahrnehmung“, $n=70$

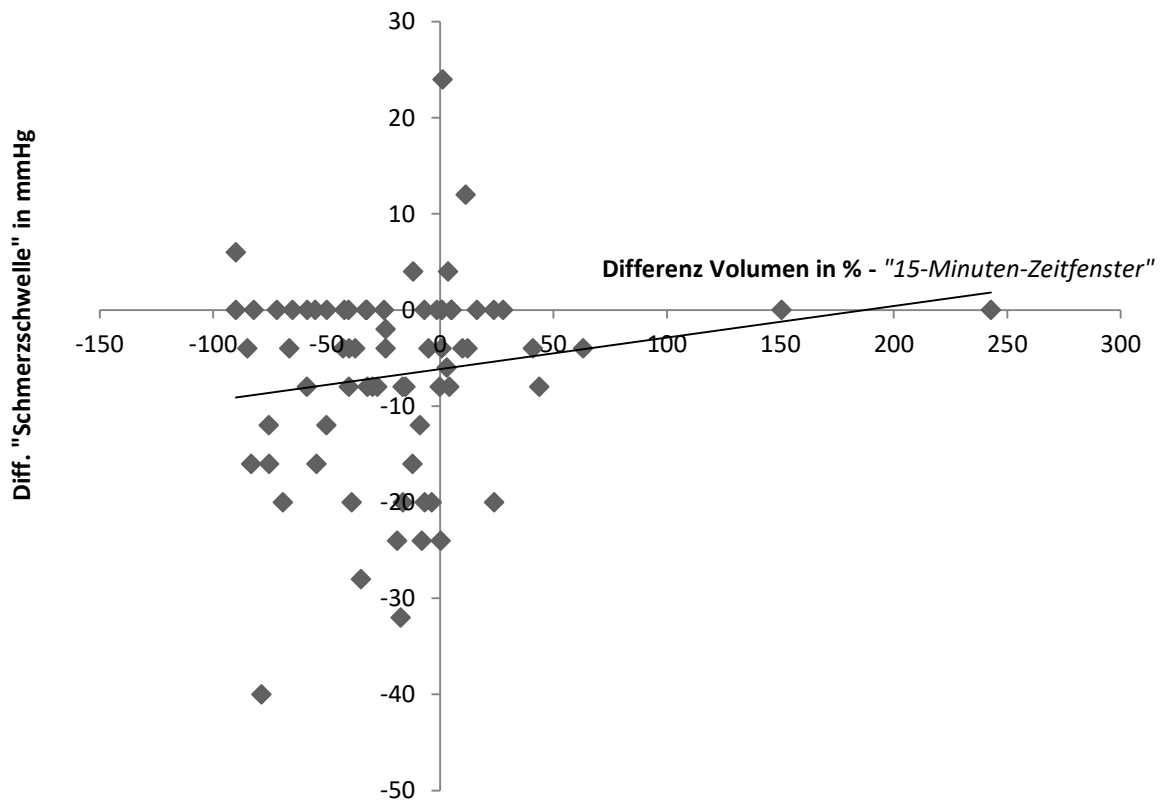


Abb. 21: Änderung der tonischen Motilität (Volumenminderung im Barostat-Ballon) und Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) im „15-Minuten-Zeitfenster“ bezogen auf die „Schmerzschwelle“, n=71

Auch bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen postprandialer **phasischer** Kontraktilitätssteigerung (Δ -MIX) und postprandialer Sensitivitätssteigerung zeigen sich bezogen auf die „**1.Wahrnehmung**“ keine signifikant korrelierenden Daten ($r = -0,10$, $p=0,20$, Spearman-Rangkorrelation).

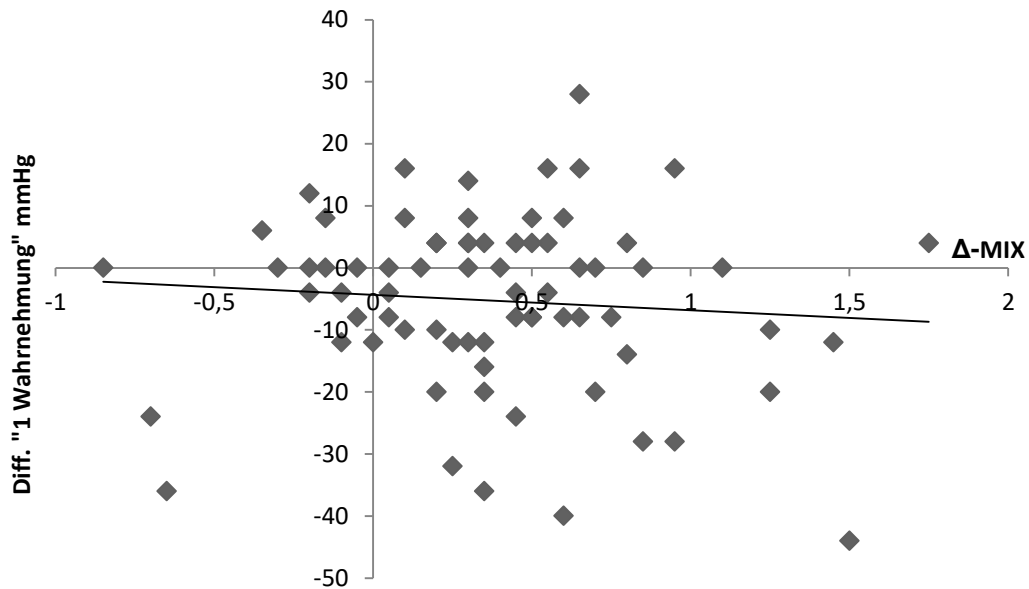


Abb. 22: Korrelation von postprandialer Steigerung des MIX und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „**1. Wahrnehmung**“, $n=74$

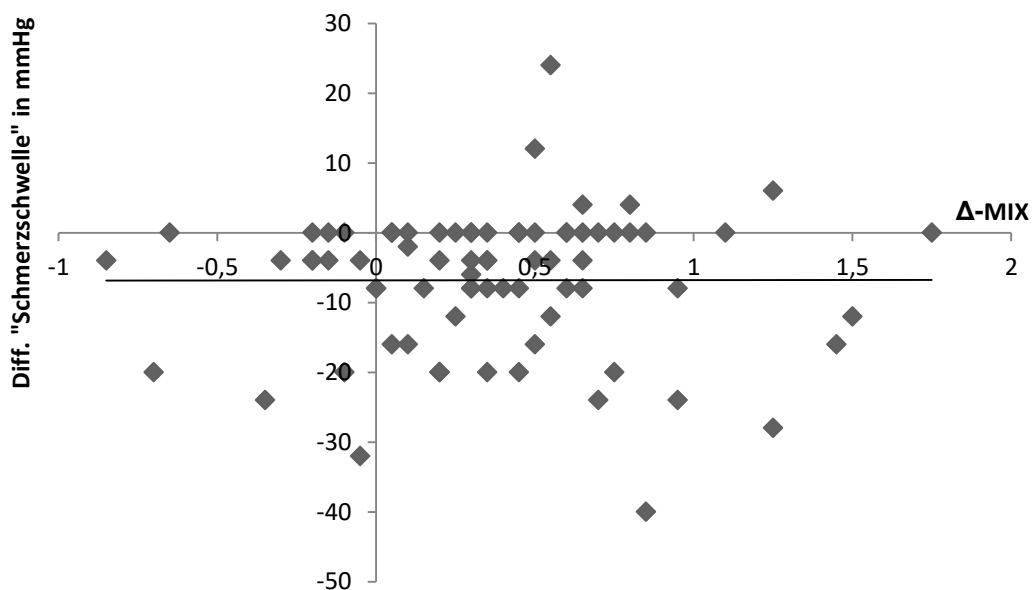


Abb. 23: Korrelation von postprandialer Steigerung des MIX und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „**Schmerzschwelle**“, $n=76$

Es zeigt sich zwischen Δ -MIX und der postprandialen Steigerung der Sensitivität bezogen auf „Schmerzschwelle“ ebenfalls keine Korrelation ($r= 0,05$, $p=0,32$, Spearman-Rangkorrelation, Abb. 23).

Zusammenfassend lässt sich weder in Bezug auf die „1. Wahrnehmung“ noch auf die „Schmerzschwelle“ eine Korrelation zwischen postprandialer Motilitätssteigerung und postprandialer Sensitivitätssteigerung feststellen. Dies gilt sowohl für die **tonische** als auch für die **phasische** Kontraktilität.

In der Korrelationsanalyse von präprandialem MIX und präprandialer „Schmerzschwelle“ zeigte sich mit $r=0,17$ und $p=0,07$ eine allenfalls schwache (aber nicht signifikante) positive Korrelation, was in der Interpretation eine verminderte Schmerzempfindlichkeit bei erhöhter phasischer Kontraktilität bedeuten würde (Abb. 24). Für die postprandiale Phase zeichnete sich diesbezüglich keinerlei Korrelation zwischen phasischer Motilität und „Schmerzschwelle“ ab ($r=0,08$, $p=0,24$, $n=76$).

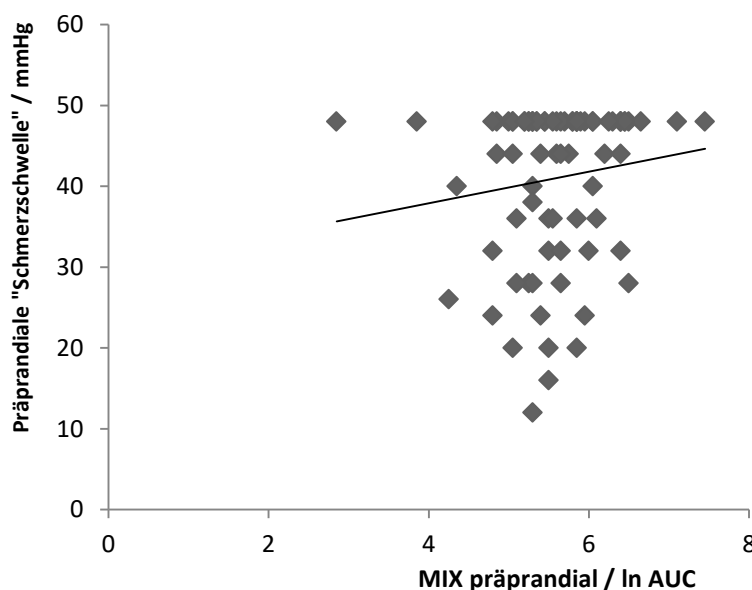


Abb. 24: Korrelation von **präprandialer** mittlerer phasischer Motilität (MIX) und Sensitivität (=Distensionsdruck in mmHg) bezogen auf die „Schmerzschwelle“, $n=79$

3.7. HAPC (High-Amplitude-Propagated-Contractions)

3.7.1. Änderung der postprandialen Auftretenswahrscheinlichkeit von HAPC

Während der Untersuchungsphase zeigten sich bei insgesamt 20 Patienten HAPCs, was bezogen auf die Gesamtstichprobe (n=91) einem Anteil von ca. 22% entspricht. In der Betrachtung dieser Patienten-Subgruppe (n=20) mit HAPC und der Analyse der reinen Anzahl (Mittelwert) von HAPC prä- und postprandial, zeigt sich eine deutliche Häufung in der postprandialen Phase. Während sich präprandial im Mittel 1,95 (95%-KI $\pm 1,10$) HAPC fanden, zeigten sich postprandial mit 4,3 (95%-KI $\pm 1,89$) ungefähr doppelt so viele HAPC ($p=0,02$, gepaarter t-Test).

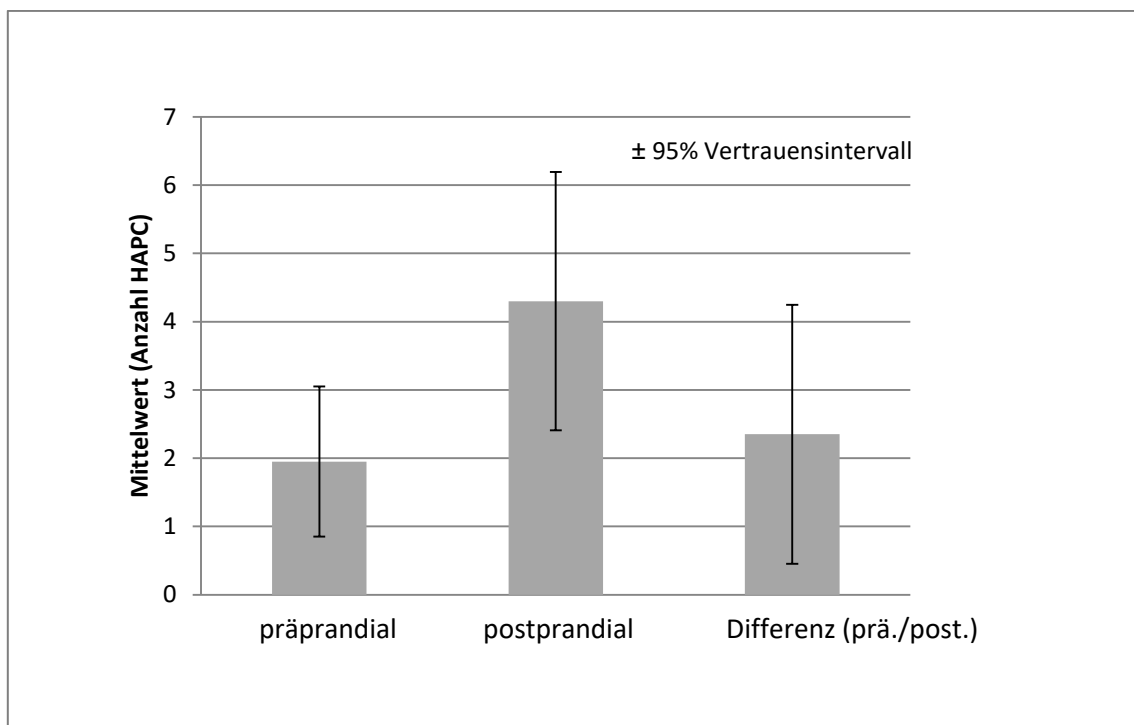


Abb. 25: Signifikanter postprandialer Anstieg von HAPC

3.7.2. Korrelation der postprandialen Zunahme von HAPC mit der postprandialen Sensitivitätssteigerung

Um zu prüfen, ob in der Subgruppe der Patienten mit HAPC die postprandiale Zunahme der HAPC mit der Zunahme der Sensitivität korreliert, wurde die postprandiale Absenkung (Differenz) der „Schmerzschwelle“ (= Sensitivitätssteigerung) in Beziehung zur Zunahme der Anzahl von HAPC gesetzt. Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation (Spearman-Rangkorrelation, $r = -0,21$, $p = 0,19$).

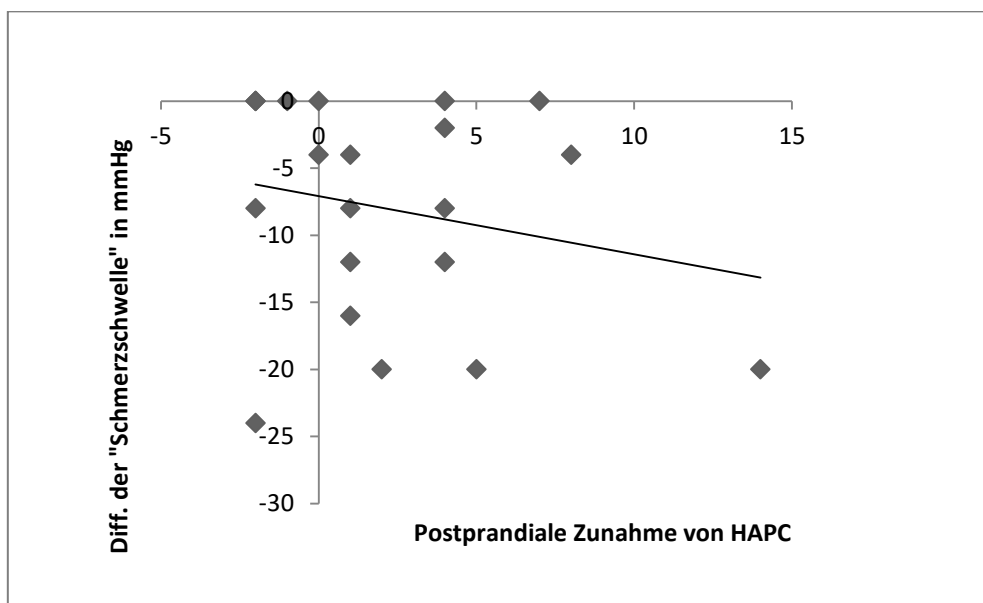


Abb. 26: Korrelation der postprandialen Sensitivitätsänderung bezogen auf die „Schmerzschwelle“ mit der Zunahme der postprandialen Anzahl von HAPC

3.8. Einfluss der Nebendiagnosen auf die Sensitivität des Kolons

Um die Anzahl der Variablen zu begrenzen, wurden nach Analyse der Patientenakten fünf Hauptgruppen von potenziell sensitivitäts- bzw. motilitätsrelevanten Nebendiagnosen gebildet.

In diesem Zusammenhang bleibt anzumerken, dass einige Patienten mehreren Diagnosegruppen zugeordnet wurden.

Patienten, die nicht in die jeweiligen Diagnosegruppen fielen, wurden als Kontrollgruppe betrachtet.

Tab. 11: Hauptgruppen Nebendiagnosen

Nr.	Nebendiagnosengruppe	zusammengefasste Kriterien	Subgruppe (n)	Kontrollgruppe (n)
1	Abdominelle Voroperationen	viszeralchirurgische, gynäkologische, urologische Voroperationen	56	35
2	Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT	segmental oder generalisiert	75	16
3	Anatomische/ funktionelle Abweichungen	Colon elongatum, Rektozele, Beckenbodeninsuffizienz	26	65
4	Psychische Komorbidität	Depression, Essstörung	27	64
5	Hypothyreose	behandelt und unbehandelt	17	74

Im Folgenden werden die Analyseergebnisse der Mittelwerte für die Wahrnehmungsqualitäten „1. Wahrnehmung“ (prä- und postprandial) sowie „Schmerzschwelle“ (prä- und postprandial) für jede Diagnosengruppe vorgestellt.

3.8.1. Sensitivitätsunterschiede – Abdominelle Voroperationen – Gruppe 1 vs. Kontrolle

Die prä- und postprandialen Schwellen für die „1. Wahrnehmung“ unterschieden sich **nicht** bei Patienten mit oder ohne abdominelle Voroperationen (präprandial $p=0,15$, postprandial $p=0,52$, Mann-Whitney).

Tab. 12: Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominellen Voroperationen vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 1	Kontrolle	Gruppe 1	Kontrolle	Gruppe 1	Kontrolle
n	53	33	50	32	50	32
MW	17,4	22,7	14,3	15,4	-3,7	-7,6
± 95%-KI	3,4	5,7	3,2	3,9	3,2	5,9

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Die prä- und postprandialen Schwellen für die „**Schmerzschwelle**“ unterschieden sich nicht bei Patienten mit oder ohne abdominelle Voroperationen (präprandial $p=0,12$, postprandial $p=0,27$, Mann-Whitney).

Tab. 13: Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominellen Voroperationen vs. Kontrolle, „**Schmerzschwelle**“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 1	Kontrolle	Gruppe 1	Kontrolle	Gruppe 1	Kontrolle
n	54	35	51	33	51	33
MW	40	43,2	33,6	37,2	-7,2	-5,9
± 95%-KI	2,9	2,9	3,7	4,3	2,8	3,8
Werte in mmHg						

* bezogen auf komplette Datenpaare

Auch die Sensitivitätssteigerung (Δ -Sensitivität) durch Nahrungsaufnahme bezogen auf den Nüchternwert war in beiden Patientengruppen gleich (Δ -„1. Wahrnehmung“, $p=0,70$; Δ -„Schmerzschwelle“, $p=0,61$, Mann-Whitney).

3.8.2. Sensitivitätsunterschiede – Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT – Gruppe 2 vs. Kontrolle

Die prä- und postprandialen Schwellen für die „**1. Wahrnehmung**“ unterschieden sich nicht signifikant bei Patienten mit oder ohne Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT (präprandial $p=0,07$, postprandial $p=0,89$, Mann-Whitney), wobei Patienten mit zusätzlichen Motilitätsstörungen präprandial tendenziell eine gesteigerte Sensitivität aufwiesen.

Tab. 14: Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „**1. Wahrnehmung**“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 2	Kontrolle	Gruppe 2	Kontrolle	Gruppe 2	Kontrolle
n	71	15	68	14	68	14
MW	18,1	25,7	14,9	13,9	-3,6	-12,9
± 95%-KI	3,2	8,7	2,8	4,6	2,8	5,3
Werte in mmHg						

* bezogen auf komplette Datenpaare

Für die „Schmerzschwelle“ zeigte sich bei Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT ein signifikanter Unterschied während der interdigestiven Phase ($p=0,03$, Mann-Whitney), allerdings nicht für die postprandialen Daten ($p=0,28$, Mann-Whitney).

Tab. 15: Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 2	Kontrolle	Gruppe 2	Kontrolle	Gruppe 2	Kontrolle
n	73	16	69	15	69	15
MW	40,4	45,3	34,0	39,6	-6,67	-6,8
± 95%-KI	2,4	3,6	3,3	4,2	2,6	3,7
Werte in mmHg						

* bezogen auf komplette Datenpaare

Diese Ergebnisse deuten (zumindest teilweise) auf eine erhöhte Kolonsensitivität im Nüchternzustand bei Patienten mit gastrointestinalen Motilitätsstörungen gegenüber der Kontrolle hin.

Die Sensitivitätssteigerung (Δ -Sensitivität) durch Nahrungsaufnahme war wiederum in beiden Patientengruppen gleich (Δ -„1. Wahrnehmung“, $p=0,29$; Δ -„Schmerzschwelle“ $p=0,60$, Mann-Whitney).

3.8.3. Sensitivitätsunterschiede – Anatomische und funktionelle Abweichungen – Gruppe 3 vs. Kontrolle

Die prä- und postprandialen Schwellen für die „1. Wahrnehmung“ unterschieden sich nicht bei Patienten mit und ohne anatomische und funktionelle Abweichungen (präprandial $p=0,45$, postprandial $p=1,0$, Mann-Whitney).

Tab. 16: Deskriptive Statistik – Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 3	Kontrolle	Gruppe 3	Kontrolle	Gruppe 3	Kontrolle
n	25	61	23	59	23	59
MW	21,6	18,6	15,6	14,4	-7,6	-4,3
± 95%-KI	6,5	3,4	5,6	2,7	7,3	3,1

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Patienten mit anatomischen oder funktionellen Abweichungen hatten demgegenüber präprandial eine tendenziell ($p=0,06$, Mann-Whitney), postprandial eine signifikant ($p=0,04$, Mann-Whitney) erhöhte „Schmerzschwelle“.

Tab. 17: Deskriptive Statistik – Patienten mit und ohne anatomische und funktionelle Abweichungen vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 3	Kontrolle	Gruppe 3	Kontrolle	Gruppe 3	Kontrolle
n	25	64	23	61	23	61
MW	43,0	40,6	40,0	33,1	-4,3	-7,6
± 95%-KI	4,4	2,4	4,6	3,4	4,9	2,4

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Die Sensitivitätssteigerung (Δ -Sensitivität) durch Nahrungsaufnahme war wiederum in beiden Patientengruppen gleich (Δ -„1. Wahrnehmung“, $p=0,37$; Δ -„Schmerzschwelle“, $p=0,11$, Mann-Whitney).

3.8.4. Sensitivitätsunterschiede – Psychische Komorbidität – Gruppe 4 vs. Kontrolle

Die prä- und postprandialen Schwellen für die „1. Wahrnehmung“ (präprandial $p=0,72$, postprandial $p=0,48$, Mann-Whitney) und die „Schmerzschwelle“ (präprandial $p=0,32$, postprandial $p=0,20$, Mann-Whitney) unterschieden sich nicht bei Patienten mit und ohne psychische Komorbiditäten.

Tab. 18: Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 4	Kontrolle	Gruppe 4	Kontrolle	Gruppe 4	Kontrolle
n	24	62	23	59	23	59
MW	19,5	19,5	13,0	15,5	-7,0	-4,5
\pm 95%-KI	6,7	3,4	4,1	3,0	5,8	3,6

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Tab. 19: Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 4	Kontrolle	Gruppe 4	Kontrolle	Gruppe 4	Kontrolle
n	26	63	24	60	24	60
MW	40,2	41,7	32,5	36,0	-8,7	-5,9
\pm 95%-KI	4,2	2,5	5,3	3,4	3,5	2,8

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Die Sensitivitätssteigerung (Δ -Sensitivität) durch Nahrungsaufnahme war ebenfalls in beiden Patientengruppen gleich (Δ -„1. Wahrnehmung“, $p=0,51$; Δ -„Schmerzschwelle“, $p=0,11$, Mann-Whitney).

3.8.5. Sensitivitätsunterschiede – Hypothyreose – Gruppe 5 vs. Kontrolle

Die prä- und postprandialen Schwellen für die „1. Wahrnehmung“ (präprandial $p=0,66$, postprandial $p=0,61$, Mann-Whitney) und die „Schmerzschwelle“ (präprandial $p=0,53$, postprandial $p=0,71$) unterschieden sich nicht bei Patienten mit und ohne Hypothyreose.

Tab. 20: Deskriptive Statistik – Patienten mit Hypothyreose vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 5	Kontrolle	Gruppe 5	Kontrolle	Gruppe 5	Kontrolle
n	14	72	13	69	13	69
MW	16,9	20,0	16,2	14,5	-1,4	-5,9
± 95%-KI	6,2	3,4	7,0	2,6	6,2	3,4

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Tab. 21: Deskriptive Statistik – Patienten mit Hypothyreose vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“

	präprandial		postprandial		Differenz*	
	Gruppe 5	Kontrolle	Gruppe 5	Kontrolle	Gruppe 5	Kontrolle
n	15	74	14	70	14	70
MW	43,5	40,8	36,9	34,7	-7,1	-6,6
± 95%-KI	3,8	2,4	5,8	3,2	5,7	2,4

Werte in mmHg

* bezogen auf komplette Datenpaare

Die Sensitivitätssteigerung (Δ -Sensitivität) durch Nahrungsaufnahme war in beiden Patientengruppen gleich (Δ -„1. Wahrnehmung“ $p=0,42$; Δ -„Schmerzschwelle“, $p=0,62$, Mann-Whitney).

3.9. Einfluss der Nebendiagnosen auf die Motilität des Kolons

Entsprechend der Betrachtung des Einflusses der Nebendiagnosen auf die Sensitivität des Kolons und deren postprandialer Änderung, wird im Folgenden der Einfluss der Nebendiagnosen auf die phasische und tonische Kontraktilität des Kolons näher untersucht.

3.9.1. Motilitätsunterschiede – Abdominelle Voroperationen – Gruppe 1 vs. Kontrolle

Die phasische Kolonmotilität (Tab. 22) unterschied sich bei Patienten mit abdominalen Voroperationen weder im Nüchternzustand ($p=0,21$, t-Test) noch postprandial ($p=0,10$, t-Test) von der bei den Kontrollen.

Auch die postprandiale Steigerung der phasischen und tonischen Kontraktilität war in beiden Gruppen gleich (Tab. 22 und Tab. 23, $p=0,63$ bzw. $p=0,66$, t-Test bzw. Mann-Whitney).

Tab. 22: Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominalen Voroperationen vs. Kontrolle, „MIX“

	präprandial		postprandial		Differenz	
	Gruppe 1	Kontrolle	Gruppe 1	Kontrolle	Gruppe 1	Kontrolle
n	49	32	49	32	49	32
MW	5,7	5,5	6,1	5,8	0,4	0,3
± 95%-KI	0,2	0,3	0,1	0,3	0,1	0,2

Tab. 23: Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominalen Voroperationen vs. Kontrolle, „Tonusänderung“

	Postprandiale Volumen-Differenz	
	Gruppe 1	Kontrolle
n	51	33
MW	-19,1%	-24,5%
± 95%-KI	16,8%	9,8%

3.9.2. Motilitätsunterschiede – Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT – Gruppe 2 vs. Kontrolle

Die phasische Kolonmotilität (Tab. 24) unterschied sich bei Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT weder im Nüchternzustand ($p=0,61$, t-Test) noch postprandial ($p=0,69$, t-Test) von der bei den Kontrollen.

Auch die postprandiale Steigerung der phasischen Kontraktilität war in beiden Gruppen gleich (Tab. 24, $p=0,21$, t-Test).

Demgegenüber zeigten Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT eine signifikant verminderte tonische Kontraktionsantwort auf die Nahrungsaufnahme (Tab. 25, $p=0,03$, Mann-Whitney).

Tab. 24: Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „MIX“

	präprandial		postprandial		Differenz	
	Gruppe 2	Kontrolle	Gruppe 2	Kontrolle	Gruppe 2	Kontrolle
n	66	15	66	15	66	15
MW	5,6	5,5	5,9	6,0	0,3	0,5
± 95%-KI	0,1	0,6	0,2	0,4	0,1	0,3

Tab. 25: Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „Tonusänderung“

	Postprandiale Volumen-Differenz	
	Gruppe 2	Kontrolle
n	69	15
MW	-18,2%	-34,8%
± 95%-KI	12,0%	26,0%

3.9.3. Motilitätsunterschiede – Anatomische und funktionelle Abweichungen – Gruppe 3 vs. Kontrolle

Die phasische Kolonmotilität (Tab. 26) unterschied sich bei Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen weder im Nüchternzustand ($p=0,40$, t-Test) noch postprandial ($p=0,70$, t-Test) von der bei den Kontrollen.

Auch die postprandiale Steigerung der phasischen und tonischen Kontraktilität war in beiden Gruppen gleich (Tab. 22 und Tab. 23, $p=0,52$ bzw. $p=0,56$, t-Test bzw. Mann-Whitney).

Tab. 26: Deskriptive Statistik – Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen vs. Kontrolle, „MIX“

	präprandial		postprandial		Differenz	
	Gruppe 3	Kontrolle	Gruppe 3	Kontrolle	Gruppe 3	Kontrolle
n	24	57	24	57	24	57
MW	5,7	5,5	6,0	5,9	0,3	0,4
± 95%-KI	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1

Tab. 27: Deskriptive Statistik – Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen vs. Kontrolle, „Tonusänderung“

	Postprandiale Volumen-Differenz	
	Gruppe 3	Kontrolle
n	24	60
MW	-24,0%	-20,0%
± 95%-KI	12,5%	14,4%

3.9.4. Motilitätsunterschiede – Psychische Komorbiditäten – Gruppe 4 vs. Kontrolle

Die phasische Kolonmotilität (Tab. 28) unterschied sich bei Patienten mit psychischen Komorbiditäten weder im Nüchternzustand ($p=0,55$, t-Test) noch postprandial ($p=0,25$, t-Test) von der bei den Kontrollen.

Auch die postprandiale Steigerung der phasischen und tonischen Kontraktilität war in beiden Gruppen gleich (Tab. 28 und Tab. 29, $p=0,53$ bzw. $p=0,34$, t-Test bzw. Mann-Whitney).

Tab. 28: Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „MIX“

	präprandial		postprandial		Differenz	
	Gruppe 4	Kontrolle	Gruppe 4	Kontrolle	Gruppe 4	Kontrolle
n	25	56	25	56	25	56
MW	5,5	5,6	5,8	6,0	0,3	0,4
± 95%-KI	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,1

Tab. 29: Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „Tonusänderung“

	Postprandiale Volumen-Differenz	
	Gruppe 4	Kontrolle
n	26	58
MW	-30,4%	-17,0%
± 95%-KI	11,6%	14,7%

3.9.5. Motilitätsunterschiede – Hypothyreose – Gruppe 5 vs. Kontrolle

Die phasische Kolonmotilität (Tab. 30) unterschied sich bei Patienten mit Hypothyreose weder im Nüchternzustand ($p=0,87$, t-Test) noch postprandial ($p=0,46$, t-Test) von der bei den Kontrollen.

Auch die postprandiale Steigerung der phasischen und tonischen Kontraktilität war in beiden Gruppen gleich (Tab. 30 und Tab. 31, $p=0,26$ bzw. $p=0,18$, t-Test bzw. Mann-Whitney).

Tab. 30: Deskriptive Statistik Gruppe 5 vs. Kontrolle, „MIX“

	präprandial		postprandial		Differenz	
	Gruppe 5	Kontrolle	Gruppe 5	Kontrolle	Gruppe 5	Kontrolle
n	17	64	17	64	17	64
MW	5,6	5,6	6,1	5,9	0,5	0,3
± 95%-KI	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1

Tab. 31: Deskriptive Statistik Gruppe 5 vs. Kontrolle, „Tonusänderung“

	Postprandiale Volumen-Differenz	
	Gruppe 5	Kontrolle
n	16	68
MW	-33,8%	-18,2%
± 95%-KI	14,8%	12,8%

Tab. 32: Zusammenfassung der Abweichungen von Kolonsensitivität und/oder -motilität im Vergleich der Nebendiagnosengruppen vs. Kontrollgruppen

Gruppe	Kolon-Sensitivitätsschwellen (Abweichung vs. Kontrollgruppe)					Kolon-Kontraktilität (Abweichung vs. Kontrollgruppe)			
	„1. Wahrnehmung“		„Schmerzschwelle“ / Abbruch		*	MIX			Tonus
	„prä“	„post“	„prä“	„post“	„Δ“	„prä“	„post“	„Δ“	„Diff.“
1	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
2	(↓)	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓
3	↔	↔	(↑)	↑	↔	↔	↔	↔	↔
4	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
5	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

* = Gruppenvergleich bezogen auf das Ausmaß der Sensitivitätsschwellenänderung vs. Kontrolle

↑ oder ↓ = signifikante Änderung

(↑) oder (↓) = Tendenz

↔ = keine Änderung

Tab. 32 zeigt, dass sich nur Gruppe 2 („Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT“) und Gruppe 3 („Anatomische und funktionelle Abweichungen“) hinsichtlich Kolonsensitivität und –kontraktilität von der jeweiligen Kontrolle unterscheiden.

- Patienten mit zusätzlichen Motilitätsstörungen zeigten gegenüber Kontrollen erniedrigte „Schmerzschwellen“ (= gesteigerte Sensitivität) im Nüchternzustand. Gleichzeitig zeigte diese Gruppe eine signifikant geringere postprandiale Tonussteigerung gegenüber der Kontrolle.
- Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen zeigten gegenüber Kontrollen eine signifikant erhöhte „Schmerzschwelle“ (= geringere Sensitivität) postprandial und tendenziell auch präprandial. Motilitätsunterschiede gegenüber der Kontrolle zeigten sich hingegen nicht.

4. Diskussion

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass es bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation postprandial zu einer hochsignifikanten Steigerung der Sensitivität kommt (gekennzeichnet durch Absenkungen der Wahrnehmungs- und der Schmerzschwelle). Auch die phasische und tonische Motilität nehmen in Antwort auf die hochkalorische Testmahlzeit signifikant zu. Es besteht aber keine Korrelation zwischen Änderungen der Sensitivität und der Motilität. Auch ergeben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezogen auf Sensitivitätsschwellen oder Motilität. Die Subgruppenanalyse zeigt signifikant erniedrigte interdigestive Schmerzschwellen sowie eine verminderte tonische Motilitätsantwort auf die Testmahlzeit bei Patienten mit zusätzlichen gastrointestinalen Motilitätsstörungen an weiter proximalen Abschnitten des GIT. Des Weiteren zeigten Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen postprandial erhöhte Schmerzschwellen und in der Tendenz auch präprandial. Die übrigen untersuchten Begleiterkrankungen und abdominelle Voroperationen hatten keine konsistenten Effekte auf die Sensitivität oder die Motilität des Kolons.

4.1. Postprandiale Sensitivitätssteigerung des Kolons bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation

Die Analyse des Einflusses der Nahrungsaufnahme auf die Sensitivität des Kolons bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation zeigte auf Basis der vorliegenden Daten hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,0001$) für eine postprandiale Sensitivitätssteigerung. Demnach ist die postprandiale Sensitivitätssteigerung des Kolons offenbar nicht RDS-spezifisch, sondern es sind auch andere Patientengruppen davon betroffen.

Dabei gibt es allerdings auch für RDS-Patienten nur wenige auf diese Fragestellung abzielende Studien (Simrén et al. 2001, 2007; Kanazawa et al. 2008). Eine Sensitivitätsanalyse des Kolons für Patienten mit schwerer chronischer Obstipation (STC) wurde bisher nicht publiziert.

Auch für Gesunde konnte in früheren Studien eine postprandiale Sensitivitätssteigerung (zumindest teilweise) gezeigt werden, wobei in den meisten Analysen die rektalen Schmerzschwellen bestimmt wurden (Ludidi et al. 2012; Caldarella et al. 2005; Musial et al. 1994, 1994; Lee et al. 2006).

Die mit der vorliegenden Arbeit am ehesten vergleichbaren Studien sind die von Simrén et al. (Simrén et al. 2001, 2007). Simrén untersuchte 2007 insgesamt 61 RDS-Patienten (w:m = 50:11, mittleres Alter 41 Jahre) und 20 Gesunde (w:m = 15:5, mittleres Alter 31 Jahre) mit der Frage nach postprandialen Sensitivitätsänderungen des mittleren Colon sigmoideum gegenüber Ballondistension nach duodenaler Infusion von Nahrungslipiden. In der 2001 vorangegangenen Studie an 13 Gesunden und 16 RDS-Patienten untersuchte Simrén bei ähnlicher Fragestellung zuvor den Unterschied des Einflusses der Art der Nahrungsbestandteile (Infusion von Nahrungslipiden vs. Kochsalzlösung) auf die Kolonsensitivität.

Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurde bei Simrén et al. die Darmreinigung mittels Applikation eines Einlaufs (1500ml) durchgeführt. Der Ballonkatheter wurde zwar endoskopisch platziert, jedoch nicht radiologisch lagekontrolliert. Die duodenale Lipid- bzw. Kochsalzinfusion erfolgte via Ernährungssonde mit 2ml/min (1,5kcal/ml) über 1 Stunde, so dass bei Lipidinfusion insgesamt 180kcal zugeführt wurden. In der aktuellen Studie wurde demgegenüber eine Testmahlzeit oral appliziert, die einen wesentlich höheren Nährstoffgehalt, nämlich 1000 kcal enthielt.

Zur Sensitivitätserfassung wurden von Simrén et al. die Barostat-Distensionsstufen in 3mmHg-Schritten durchgeführt und der maximale Druck auf 50mmHg begrenzt bzw. bei Schmerzangabe vorher abgebrochen. Die Bestimmung der tonischen Motilitätsänderung erfolgte über die Erfassung der postprandialen Reduktion der absoluten mittleren Ballonvolumina in den Zeitfenstern 0-30 Minuten und 30-60 Minuten (während der duodenalen Infusion) im Vergleich mit dem mittleren absoluten „Nüchtern-Volumen“ (Mittelwert über 10 Minuten). Die postprandiale phasische Motilitätsänderung wurde nicht manometrisch, sondern über Phasische-Volumen-Ereignisse (PVE) von >10% über dem Baseline-Volumen mit einer Rate von 1-4/Minute definiert.

Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Vergleichsstudien die subjektiven abdominellen Schmerzprojektionen/-areale der Patienten, die Änderung der gastrointestinalen Peptide im Serum in Antwort auf die duodenale Infusion, der Geschlechtervergleich und die Assoziation zu Angst/Depression (mittels Fragebogen) erfasst.

Trotz der demnach deutlichen methodischen Unterschiede und zum Teil abweichenden Fragestellungen zwischen den Studien von Simrén et al. und der vorliegenden Arbeit, zeigen sich die Kernaussagen vergleichbar. So konnte auch Simrén et al. (2007) eine signifikante postprandiale Sensitivitätssteigerung des linksseitigen Kolons für alle Wahrnehmungsqualitäten bei Patienten mit RDS zeigen (RDS-Patienten: mittlere postprandiale Schmerzschwellsenkung von 39mmHg auf 30mmHg), während für Gesunde dies nur für die Wahrnehmungsqualitäten „Stuhldrang“ („gas“) und „unangenehm“ („discomfort“) zu sehen war. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der die mittlere Schmerzschwelle postprandial von 41,3mmHg auf 35,0mmHg sank. Der scheinbar etwas stärkere Abfall der Schmerzschwelle bei Patienten mit RDS gegenüber STC kann methodisch bedingt sein oder an der für das RDS bekannten Hypersensitivität liegen (Mertz et al. 1995; Posserud et al. 2007; van der Veek et al. 2008), zumal die Differenzen in der gesunden Kontrolle bei Simrén et al. (2007) für alle Wahrnehmungsqualitäten (signifikant nur für „gas“ und „discomfort“ bei n=20) deutlich geringer ausfielen. Interessanterweise scheint dabei das Prozedere der Nahrungsaufnahme (duodenale Lipidinfusionen mit konstanter Flussrate über 1h vs. orale Aufnahme der Testmahlzeit) die Grundaussage nicht wesentlich zu verändern. Eine Differenzierung des Einflusses der Nahrungsbestandteile (Lipide vs. Proteine vs. Kohlenhydrate) war für die vorliegenden Daten mit Blick auf das Studiendesign und die standardisierte Testmahlzeit nicht möglich.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass die postprandiale Steigerung der Sensitivität des Kolons nicht spezifisch für das RDS ist, sondern in ähnlicher Weise auch bei Patienten mit STC auftritt. Sie kann demnach auch bei diesen Patienten zu der häufig beobachteten postprandialen Beschwerdezunahme beitragen. Die Nahrungsaufnahme führt zur Steigerung der viszeralen Sensitivität und triggert somit die Beschwerde-/Schmerzzunahme. Natürlich ist auch eine Hypersensitivität bei Patienten mit STC nicht auszuschließen, jedoch ist dies für STC-Patienten weder beschrieben noch konnte in der aktuellen Arbeit ein Vergleich mit Gesunden herangezogen werden. Wegen fehlender aussagekräftiger Untersuchungen bleibt unklar, ob es auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen postprandial zur Sensitivitätssteigerung des Kolons kommt.

Da der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Kolonsensitivität bei RDS-Patienten, teilweise bei Gesunden und nun auch bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipati-

on nachweisbar war, wäre es durchaus denkbar, dass die postprandiale Änderung der Sensitivität des Kolons ein physiologischer und nicht zwingend ein pathologischer Vorgang ist. Dies wäre unter der Vorstellung einer verbesserten Wahrnehmung des Darminhalts (Defäkationsreiz) und konsekutiv erleichterten Stuhlentleerung bei gleichzeitig gesteigerter Motilität („das Kolon schafft Platz für neuen Chymus“) physiologisch sinnvoll. Insofern wäre für zukünftige prospektive Studien die umfangreichere Kontrolle von Gesunden in aussagekräftiger Teilnehmerzahl wünschenswert, wegen des hohen Aufwands und des invasiven Charakters der Untersuchung wahrscheinlich jedoch schwer realisierbar.

4.1.1. Fehlen geschlechtsspezifischer Sensitivitätsunterschiede

Die aktuellen Ergebnisse zeigen in Bezug auf die Wahrnehmungsschwellen für die „1. Wahrnehmung“ oder „Schmerz“, sowie in der Ausprägung der postprandialen Sensitivitätssteigerung keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Diese Ergebnisse decken sich mit früheren Studien an RDS-Patienten (Simrén et al. 2007; Odunsi et al. 2010; Bjorkman et al. 2015, 2015; Kim et al. 2006; Sloots et al. 2000), in welchen ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Sensitivitätsunterschiede nachgewiesen werden konnten.

Allerdings ist die Studienlage in dieser Hinsicht uneinheitlich, denn in einer Studie von Chang et al. (Chang et al. 2006) zeigten sich wiederum signifikante Unterschiede zwischen den Sensitivitätsschwellen von Frauen und Männern. Die Aussagekraft der Daten der vorliegenden Untersuchung wird zudem möglicherweise durch die geringe Zahl männlicher Probanden (16 von 91 eingeschlossenen Patienten) eingeschränkt. Außerdem wurde in den meisten Studien die rektale Sensitivität untersucht (Kim et al. 2006; Sloots et al. 2000; Chang et al. 2006).

Dennoch spricht die Mehrzahl der bislang vorliegenden Studienergebnisse, so wie die Daten der aktuellen Untersuchung, gegen Unterschiede zwischen Frauen und Männern hinsichtlich der Kolonsensitivität.

4.2. Postprandiale Motilitätssteigerung des Kolons

In der vorliegenden Arbeit konnte eine statistisch hochsignifikante postprandiale Steigerung sowohl der phasischen ($p < 0,0001$) als auch der tonischen Kontraktilität ($p < 0,0001$) des Kolons nachgewiesen werden. Dies ist ein bekanntes Phänomen und konnte bereits in früheren Studien an gesunden Probanden und Patienten mit RDS, aber auch bei Patienten mit STC gezeigt werden (Schryver et al. 2003; Ravi et al. 2010; Vassallo et al. 1992; Kanazawa et al. 2014; Camilleri und Ford 1998; Bassotti et al. 1992; Dinning und Di Lorenzo 2011). Bei Letzteren war allerdings die motorische Antwort reduziert (Rao et al. 2004; Schryver et al. 2003; Ravi et al. 2010). Daraus lässt sich folgern, dass auch bei den untersuchten Patienten mit weitgehend therapierefraktärer chronischer Obstipation die prinzipiellen postprandialen Regulationsmechanismen der Kolonmotilität noch wirksam sind. Allerdings gilt es wiederum zu beachten, dass im Rahmen dieser Studie kein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgen konnte, und dass es zumindest für die phasische Kontraktilität keine übertragbaren Normwerte gibt, da hinsichtlich der quantitativen Erfassung der phasischen Kontraktilität unterschiedliche Definitionen existieren. So definieren etwa Kanazawa et al. (Kanazawa et al. 2008; Kanazawa et al. 2014) den MIX über die Addition der AUC (während der Aufzeichnungsperiode) dividiert durch die Anzahl der Sekunden der Aufzeichnungsperiode mit anschließender Multiplikation mit dem Faktor 100. Eine andere Definition beschreibt den MIX als \log_e (Amplitudensumme multipliziert mit der Anzahl der Kontraktionen +1) (Camilleri et al. 2008). Aufgrund der deutlich voneinander abweichenden MIX-Definitionen (mit unterschiedlichen Variablen und Faktoren) ist für den Vergleich verschiedener Studien auch eine prozentuale Umrechnung der MIX-Änderungen nicht sinnvoll möglich.

In Bezug auf die tonische Kontraktilität ist nach Studienlage postprandial eine Verringerung des Ballonvolumens um mindestens 15% zu erwarten (Camilleri et al. 2008). Demnach hatten ca. 42% der untersuchten Patienten eine verminderte und damit pathologisch veränderte tonische Kontraktilität. In einer Studie von Vassallo et al. (Vassallo et al. 1992) zeigte der Vergleich zwischen RDS-Patienten und gesunder Kontrollgruppe, dass der postprandiale Anstieg der tonischen und phasischen Kontraktilität bei Patienten mit RDS geringer ausfiel, während der MIX in der interdigestiven Phase bei Patienten mit RDS erhöht war. Wie sich dies bei Patienten mit thera-

pierefraktärer chronischer Obstipation – wie sie in der aktuellen Studie untersucht wurden – im Vergleich zu Gesunden verhält, wäre eine Fragestellung für weitere Studien.

4.2.1. Fehlen geschlechtsspezifischer Motilitätsunterschiede

Analog zu den fehlenden Sensitivitätsunterschieden zwischen den Geschlechtern, zeigte der Vergleich der Motilitätsparameter zwischen Frauen und Männern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Diese Ergebnisse finden in einer Studie von Soffer et al. (Soffer et al. 2000) an 18 gesunden Probanden ihre Bestätigung, in welcher sich ebenso kein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Motilität des Kolons (weder prä- noch postprandial) darstellte.

Dies ist insofern überraschend, als dass Frauen deutlich häufiger als Männer (Verhältnis 2:1) von Obstipationsbeschwerden betroffen sind (Andresen et al. 2013; Soares und Ford 2011). Unterschiede in der Kolonmotilität wären deshalb zu vermuten und könnten unter anderem hormonell bedingt sein (Meleine und Matricon 2014). Progesteron zeigt nämlich relaxierenden Einfluss auf Glattmuskelzellen. Allerdings konnte eine Studie von Gonenne et al. (Gonenne et al. 2006) keinen Einfluss von exogen verabreichtem Progesteron auf die Kolontransitzeit bei postmenopausalen Frauen zeigen. Progesterongabe führte lediglich zu einer weicheren und geschmeidigeren Stuhlkonsistenz. Dies widerspricht der Hypothese, dass bei prämenopausalen Frauen die gehäufte Neigung zur Obstipation im Vergleich zu Männern Folge der anderen Sexualhormonspiegel ist. Zudem gibt es keine konsistenten Daten zum Einfluss des Menstruationszyklus auf die Kolontransitzeit (Meir et al. 1992; Hinds et al. 1989; Jung et al. 2003). Die Mehrheit der Studien zeigt jedoch keine Assoziationen zwischen den Zyklusphasen und dem Kolontransit, sodass die insgesamt längeren Kolontransitzeiten bei Frauen offenbar anderen Regulationsmechanismen unterliegen. Diese fehlende Assoziation bestätigt sich indirekt auch in der vorliegenden Studie, da trotz eines Anteils von ca. 67% prämenopausaler Frauen (Alter < 50 Jahre) keine Motilitätsunterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden konnten.

Für die vorliegende Studie gilt jedoch: Wie auch im Hinblick auf die Sensitivität wird die Aussagekraft des Vergleichs durch die geringe Zahl untersuchter Männer eingeschränkt.

4.3. Sensitivitätsschwellen zeigen keine Korrelation mit der phasischen oder tonischen Motilität des Kolons

Die viszerale Dehnungsrezeptoren, die für die Schmerzwahrnehmung besonders wichtig sind, liegen zwischen Muskularis propria und Submukosa und reagieren bevorzugt auf rasche Dehnung und starke Muskelkontraktion (Feldman 2016). Starke phasische Kontraktibilität oder eine geänderte Wandspannung durch tonische Kontraktion des Kolons könnten demzufolge die Kolonsensitivität beeinflussen. Den vorliegenden Daten zufolge korreliert die postprandiale Sensitivitätsschwellensenkung jedoch nicht mit der postprandial verstärkten Kontraktibilität des Kolons. Auch ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem basalen Sensitivitätsniveau und dem basalen Motilitätsniveau, weder bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ (prä- und postprandial) noch auf die „Schmerzgrenze“ (prä- und postprandial). Dies findet seine Bestätigung in der groß angelegten Studie von Kanazawa et al. (Kanazawa et al. 2008) an 129 RDS-Patienten und 30 gesunden Probanden, in welcher die Abhängigkeit der Schmerzsensitivität von der Motilität (sowohl phasische als auch tonische Motilität) untersucht wurde und ebenfalls keine Assoziationen gefunden werden konnten. Demnach unterliegt die Steigerung der Sensitivität vermutlich anderen Regulationsmechanismen, und unterschiedliche Wandspannung des Kolons im untersuchten Bereich scheint sich nicht auf die Sensitivitätsschwellen auszuwirken.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Sensitivitätsmessung in der vorliegenden Studie technisch bedingt nicht gleichzeitig mit der Motilitätsmessung erfolgen konnte und damit die Frage nach der Verwertbarkeit der Ergebnisse gestellt werden kann. Dem entgegenzuhalten ist jedoch, dass sich einerseits keine relevanten Unterschiede zwischen den „30-Minuten-Zeitfenstern“ unmittelbar vor- und nach Einnahme der Testmahlzeit und den unmittelbar an die Sensitivitätsmessungen angrenzenden „15-Minuten-Zeitfenstern“ zeigten (siehe Kapitel 3.6). Außerdem war in den unter-

suchten Aufzeichnungen nicht erkennbar, dass sich das Motilitätsverhalten des Kolons während der Sensitivitätsmessung wesentlich ändert.

4.4. HAPC – Auftretenswahrscheinlichkeit und Korrelation zur Kolonsensitivität

In der Subgruppenanalyse der Patienten, die während der kolonmanometrischen Untersuchung HAPC zeigten (n=20), konnte einerseits postprandial ein signifikant häufigeres Auftreten gezeigt werden ($p=0,02$), andererseits konnte nur eine fragliche (statistisch nicht signifikante, $p=0,19$) negative Korrelation ($r=-0,21$) zwischen postprandialer Distensionsdruckänderung (= Sensitivitätsschwellensenkung) und der Zunahme der Anzahl von HAPC gesehen werden.

Bezogen auf die postprandiale Zunahme der Anzahl der HAPC zeigten sich ähnliche Ergebnisse in einer Studie von Rao et al. (Rao et al. 2010), in der sich ebenfalls ein solcher Trend (wenn auch statistisch nicht signifikant) ergab. Im Gegensatz zur Nahrungsaufnahme scheint die Distension hingegen kein physiologischer Stimulus zur Auslösung von HAPC zu sein (Bassotti et al. 1994), wobei auch hier die Studienlage z.T. widersprüchlich ist (Bharucha 2012).

Mit Blick auf die fragliche Korrelation von Sensitivität und Zunahme der Anzahl der HAPC finden sich in der Literatur bisher keine direkt vergleichbaren Untersuchungen. Demnach bleibt offen, ob besonders starke, phasische Kontraktionen des Kolons mit einer gesteigerten Sensitivität assoziiert sind.

4.5. Einfluss der Nebendiagnosen auf Sensitivität und Motilität des Kolons

Die Untersuchungen des Einflusses von Nebendiagnosen auf die Sensitivität und Motilität des Kolons beschränken sich in der Literatur im Wesentlichen auf Patienten mit RDS und funktioneller Dyspepsie, da in diesen Krankheitsentitäten u.a. die viszerale Hypersensitivität eine bedeutende Rolle spielt bzw. einen pathophysiologi-

schen Hauptfaktor (Mertz et al. 1995; van der Veek et al. 2008; Stanghellini et al. 2016; Mearin et al. 2016) darstellt.

Da in der vorliegenden retrospektiven Analyse keine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden als Vergleich herangezogen werden konnte, erfolgte die Gegenüberstellung der jeweiligen Subgruppe (siehe Kap. 3.8) mit dem Anteil der Gesamtstichprobe, der nicht zu der jeweiligen Nebendiagnosengruppe gerechnet werden konnte. Zudem war bei keinem der untersuchten Patienten eine viszerale Hypersensitivität gesichert vorbeschrieben.

Während sich die Gruppe der Patienten mit abdominellen Voroperationen (Gruppe 1) weder in den Sensitivitäts- noch in den Motilitätsparametern signifikant von der Vergleichsgruppe unterschied, zeigte sich bei den Patienten mit gastrointestinalen Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT (Gruppe 2) für die interdigestive Phase ein signifikant ($p=0,03$) geringerer Mittelwert des zum Schmerz führenden Distensionsdrucks. Auch der zur „1. Wahrnehmung“ führende mittlere Distensionsdruck zeigte sich in der Nüchternphase tendenziell ($p=0,07$) erniedrigt. Außerdem war in dieser Gruppe die postprandiale Steigerung der tonischen Kontraktilität im Mittel signifikant schwächer ausgeprägt ($p=0,03$), während sich bezogen auf die phasische Kontraktilität (MIX) sowohl prä- als auch postprandial kein Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte.

Somit wäre es denkbar, dass Patienten mit generalisierten Motilitätsstörungen unter Beteiligung der Kolonmotilität bei allgemeiner Affektion der Innervation des GIT auch Störungen der viszeralen Sensitivität aufweisen. Da sich allerdings keine Korrelationen zwischen Sensitivität und Motilität zeigten und eine erhöhte tonische Kontraktilität nicht mit einer erhöhten Sensitivität einherging, scheinen diese Störungen unabhängige Parameter einer gastrointestinalen Dysregulation zu sein.

Es zeigte sich jedoch die erwartete Assoziation zwischen proximal gelegenen Motilitätsstörungen (Gruppe 2) und Kolonmotilitätsstörungen, wie sie beim aktuell untersuchten Patientengut vorlagen.

Beim Vergleich der Patienten mit „anatomischen und funktionellen Abweichungen“ (Gruppe 3) vs. Vergleichsgruppe zeigten sich im Mittel signifikant ($p=0,04$) höhere Distensionsdrücke (bei Gruppe 3) für die Schmerzschwelle postprandial, wobei auch die präprandiale Schmerzschwelle im Mittel erhöht, jedoch grenzwertig nicht-signifikant war ($p=0,06$). Dies lässt auf eine im Vergleich erniedrigte Kolonsensitivität

schließen bei Patienten, bei denen anatomische Veränderungen oder sonstige Mechanismen, die über die Dysregulation des Kolontransits hinausgehen, zur schweren Obstipation führen.

Bei der Patientengruppe mit psychischen Komorbiditäten (Gruppe 4) zeigten sich interessanterweise keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe, weder im Hinblick auf die Sensitivitätsschwellen noch auf die Motilitätsparameter.

Dies ist insofern interessant, als dass in der Literatur psychische Komorbiditäten wie Angst und Depressionen als häufig assoziiert mit erniedrigten Sensitivitätsschwellen beschrieben werden, insbesondere bei RDS-Patienten (Popa und Dumitrascu 2015). Allerdings ist auch hier die Studienlage heterogen (Posserud et al. 2007; van der Veek et al. 2008). Zudem wurden bei der vorliegenden Arbeit nur manifeste psychische Erkrankungen berücksichtigt, die vordiagnostiziert waren. Es wurde keine eigene, hierauf gerichtete Evaluation durchgeführt.

Hinsichtlich der Patienten mit Hypothyreose (Gruppe 5) zeigten sich, wie auch in Gruppe 1 und 4, keine Hinweise auf Unterschiede der Sensitivitäts- und Motilitätsparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Wie bei allen Gruppenvergleichen in der vorliegenden Arbeit, muss im Hinblick auf die Generalisierbarkeit jedoch als limitierender Faktor die spezielle Patientenselektion berücksichtigt werden sowie die Zusammenfassung der einzelnen Nebendiagnosen in Gruppen, was zwar in Bezug auf die Datenmengenbegrenzung sinnvoll ist und eine gewisse Tendenz anzeigt, jedoch einzelne oder spezifische Besonderheiten definierter Nebendiagnosen nicht herausarbeiten kann.

4.6. Schlussfolgerungen

Die Sensitivität des Kolons wird nicht nur bei RDS, sondern auch bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation durch Nahrungsaufnahme erhöht. Dies kann zum Auftreten bzw. zur Aggravierung abdomineller Beschwerden postprandial beitragen. Im Mittel zeigten die untersuchten Patienten mit schwerer Obstipation die erwartete Steigerung der Kolonmotilität nach Nahrungsaufnahme, teils war diese allerdings abgeschwächt oder fehlte bei etlichen Patienten (ca. 42%) auch ganz.

Die postprandialen Sensitivitätsänderungen bei den Patienten mit therapierefraktärer Obstipation sind unabhängig von der Kolonmotilität und vom Geschlecht, was der überwiegenden Literaturlage bei RDS-Patienten und Gesunden entspricht.

Auch abdominelle Voroperationen oder manifeste psychische Begleiterkrankungen hatten im untersuchten Patientenkollektiv keinen Einfluss auf Kolonsensitivität und -motilität. Hingegen waren zusätzliche Motilitätsstörungen proximaler Abschnitte des GIT nicht nur im Sinne einer generalisierten Motilitätsstörung mit Kolonmotilitätsstörungen assoziiert, sondern auch mit einer gesteigerten Sensitivität. Dies könnte durch eine Affektion des viszeralen bzw. autonomen Nervensystems zu erklären sein, die sowohl Motilitäts- als auch Sensitivitätsstörungen verursachen kann.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die postprandiale Zunahme der Sensitivität gegenüber rektaler Distension bei Patienten mit RDS ist ein bekanntes Phänomen. Unklar ist demgegenüber, ob auch bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation die viszerale Sensitivität postprandial zunimmt und ob dies auch für kolonische Distension gilt.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation die Wahrnehmungsschwellen gegenüber Dehnung im linksseitigen Kolon prä- und postprandial zu bestimmen und diese mit Änderungen der phasischen und tonischen Kolonmotilität sowie mit Nebendiagnosen und demographischen Parametern zu korrelieren.

Methodik: Retrospektive Analyse der Daten von 91 Patienten mit standardisierter Kolonmanometrie-/Barostat-Untersuchung zwischen 2007 und 2015. Ermittlung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen bei kontrollierter Dehnung im linksseitigen Kolon im Nüchternzustand sowie nach Gabe einer Testmahlzeit (TM, 1000 kcal), Quantifizierung der phasischen Motilität (Motilitätsindex, MIX), sowie der tonischen Antwort auf die TM.

Ergebnisse: Postprandial kam es zu einer hochsignifikanten Steigerung der Sensitivität (gekennzeichnet durch Absenkungen der Wahrnehmungs- und der Schmerzschwellen, $p < 0,0001$) sowie zu einer hochsignifikanten Steigerung der phasischen und tonischen Motilität ($p < 0,0001$). Es bestand keine Korrelation zwischen Änderungen der Sensitivität und der Motilität und kein geschlechtsspezifischer Unterschied bezogen auf Sensitivitätsschwellen oder Motilität. Die Subgruppenanalyse zeigte signifikant erniedrigte interdigestive Schmerzschwellen sowie eine verminderte tonische Motilitätsantwort auf die TM bei Patienten mit zusätzlichen gastrointestinalen Motilitätsstörungen an weiter proximalen Abschnitten des GIT (jeweils $p = 0,03$).

Schlussfolgerung: Die Sensitivität des Kolons wird auch bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation durch die Nahrungsaufnahme erhöht. Dies kann zum Auftreten bzw. zur Aggravierung abdomineller Beschwerden postprandial beitragen. Die Sensitivitätsänderungen sind unabhängig von der Kolonmotilität und vom Geschlecht. Hingegen können zusätzliche Motilitätsstörungen proximaler Abschnitte des GIT nicht nur mit Kolonmotilitätsstörungen assoziiert sein, sondern auch mit einer gesteigerten Sensitivität.

5.1. Summary

Background: It has been shown that sensitivity to rectal distension increases postprandially in patients with IBS. However, it is unclear whether patients with chronic constipation also show a postprandial increase in visceral sensitivity and whether this also refers to colonic distension.

Aims: The aim of the present study was to determine the perception thresholds in patients with refractory constipation by colonic distension (pre- and postprandial) and to correlate these with changes in phasic and tonic colonic motility as well as secondary diagnoses and demographic parameters.

Methods: Data of 91 patients with standardized colon manometry / barostat examination between 2007 and 2015 were retrospectively analysed. Thresholds for perception and pain were determined by controlled distension in the left-sided colon during the fasted condition and after consumption of a test meal (1000 kcal). The motility index (MIX, \ln [area under the motility curve]) was used for quantification of phasic motility, barostat balloon volume for estimation of the tonic motor response to the test meal.

Results: Postprandially, there was a highly significant increase in sensitivity (marked by decreasing thresholds for perception and pain, $p < 0.0001$) and a highly significant increase in phasic and tonic motility ($p < 0.0001$). There was no correlation between changes in sensitivity and motility and no gender difference concerning sensitivity thresholds or motility. Subgroup analysis showed significantly decreased interdigestive pain thresholds and a decreased tonic motor response to the test meal in patients with additional gastrointestinal dysmotility at more proximal segments of the gastrointestinal tract ($p = 0.03$, respectively).

Conclusion: The sensitivity of the colon is increased by food intake in patients with refractory constipation. This can contribute to the occurrence or aggravation of abdominal complaints postprandially. Sensitivity changes appear to be independent of colonic motility and sex. In contrast, additional motor disorders of proximal segments of the gastrointestinal tract may be associated not only with colonic dysmotility but also with increased sensitivity.

6. Abkürzungsverzeichnis

- AUC – area under the curve
- BMI – Body-Mass-Index
- BOP – Baseline Operating Pressure
- CRH – Corticotropin-releasing Hormone
- C-RDS – Obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom
- ENS – enterisches Nervensystem
- EC-Zellen – enterochromaffine Zellen
- GIT – Gastrointestinaltrakt
- HAPC – High-Amplitude-Propagated-Contraction
- 5-HT – 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
- KI - Konfidenzintervall
- LAPC – Low-Amplitude-Propagated-Contraction
- In – natürlicher Logarithmus
- MIX – Motilitätsindex
- NO – Stickstoffmonoxid
- PC – Personal Computer
- PVE – Phasische-Volumen-Ereignisse
- RDS – Reizdarmsyndrom
- RMC – Rektum-Motor-Complex
- SD – Standardabweichung
- SEM – Standardfehler
- STC – Slow-Transit-Constipation
- TM – Testmahlzeit
- ZNS – zentrales Nervensystem

7. Abbildungsverzeichnis

- **Abb. 1:** Schematischer Sondenaufbau und Darstellung des an der Sondenspitze angebrachten Barostat-Ballons aus Polyethylen 13
- **Abb. 2:** Schematische Darstellung der kombinierten Barostat-Kolonmanometrie 13
- **Abb. 3:** Barostatgerät und Tastatur zur synchronisierten Erfassung der Wahrnehmungsqualitäten 15
- **Abb. 4:** Schematisierter Untersuchungsablauf 16
- **Abb. 5 :** Ausschnitt aus einem Screenshot der GastroTrac™-Oberfläche, hier mit Darstellung von drei Manometriekanälen und Analysezeitfenster (lila Balken) für den MIX 17
- **Abb. 6:** Schematische Darstellung der Flächenberechnung unter der Kurve (AUC) 17
- **Abb. 7:** Technisches Grundprinzip der Barostat-Untersuchungseinheit, modifiziert nach (Schuster et al. 2002) 18
- **Abb. 8:** Wasserperfusions-Manometriegerät (Mui Scientific, PIP-4-8) 20
- **Abb. 9:** Vereinfachte Darstellung des Funktionsprinzips der Wasserperfusionsmanometrie. 20
- **Abb. 10:** Mittlerer Barostat-Ballondruck, der prä- und postprandial zur Induktion der „1. Wahrnehmung“ bei n=81 Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte 24
- **Abb. 11:** Mittlerer Barostat-Ballondistensionsdruck, der prä- und postprandial zu Schmerzen und zum Abbruch der Untersuchung bei n=84 Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte. 24
- **Abb. 12:** Individuelle Wahrnehmungsschwellenänderung (von prä- zu postprandial) bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ 25

- **Abb. 13:** Individuelle Wahrnehmungsschwellenänderung (von prä- zu postprandial) bezogen auf die „Schmerzschwelle“ 26
- **Abb. 14:** Mittlerer Barostat-Balldistensionsdruck, der prä- und postprandial zur „1. Wahrnehmung“ bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte, gruppiert nach Geschlecht, m=15, w=71 28
- **Abb. 15:** Mittlerer Barostat-Balldistensionsdruck, der prä- und postprandial zum Erreichen der „Schmerzschwelle“ bei Patienten mit therapierefraktärer Obstipation führte, gruppiert nach Geschlecht, m=15, w=71 28
- **Abb. 16:** Mittlere prä- und postprandiale phasische Kontraktilität gemessen als Motilitätsindex (MIX) bei n=81 Patienten mit therapierefraktärer Obstipation. 29
- **Abb. 17:** Korrelation von postprandialer Tonussteigerung (=Volumenminderung im Barostat-Ballon) und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „1. Wahrnehmung“ (n=76)..... 33
- **Abb. 18:** Korrelation von postprandialer Tonussteigerung (Volumenminderung im Barostat-Ballon) und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „Schmerzschwelle“ (n=78)..... 34
- **Abb. 19:** Erfasste Zeitfenster bei der Motilitätsmessung 35
- **Abb. 20:** Änderung der tonischen Motilität (Volumenminderung im Barostat-Ballon) und Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) im „15-Minuten-Zeitfenster“ bezogen auf „1. Wahrnehmung“, n=70 35
- **Abb. 21:** Änderung der tonischen Motilität (Volumenminderung im Barostat-Ballon) und Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) im „15-Minuten-Zeitfenster“ bezogen auf „Schmerzschwelle“, n=71 36
- **Abb. 22:** Korrelation von postprandialer Steigerung des MIX und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf die „1. Wahrnehmung“, n=74..... 37

- **Abb. 23:** Korrelation von postprandialer Steigerung des MIX und postprandialer Sensitivitätssteigerung (=Absenkung des Distensionsdrucks) bezogen auf „Schmerzschwelle“ 37
- **Abb. 24:** Korrelation von präprandialer mittlerer phasischer Motilität (MIX) und Sensitivität bezogen auf „Schmerzschwelle“ 38
- **Abb. 25:** Signifikanter postprandialer Anstieg von HAPC..... 39
- **Abb. 26:** Korrelation der postprandialen Sensitivitätsänderung bezogen auf die „Schmerzschwelle“ mit der Zunahme der postprandialen Anzahl von HAPC 40

8. Tabellenverzeichnis

- **Tab. 1:** Merkmale der normalen phasischen Kolonmotilität (mod. n. (Bassotti et al. 2005))..... 9
- **Tab. 2:** Skala der druckabhängigen Wahrnehmungsqualitäten gemäß Barostat-Untersuchungsprotokoll (prä- und postprandial)..... 15
- **Tab. 3:** Deskriptive Statistik der Sensitivitätsparameter von „1. Wahrnehmung“ bis „Schmerzschwelle“ 23
- **Tab. 4:** Signifikanzbestimmung der postprand. Sensitivitätsänderungen 23
- **Tab. 5:** Deskriptive Statistik der Sensitivitätsparameter von „1. Wahrnehmung“ und „Schmerzschwelle“ - Frauen 27
- **Tab. 6:** Deskriptive Statistik der Sensitivitätsparameter von „1. Wahrnehmung“ und „Schmerzschwelle“ - Männer 27
- **Tab. 7:** Deskriptive Statistik des MIX prä-/postprandial bei Männern und Frauen 31
- **Tab. 8:** Mittlere postprandiale Differenz (Δ -MIX) der Motilitätsindizes (MIX), gruppiert nach Geschlecht 31
- **Tab. 9:** Mittlere postprandiale prozentuale Änderung der Barostat-Ballon-Volumina, gruppiert nach Geschlecht 31
- **Tab. 10:** Zusammenfassung der Assoziationen von Sensitivität und Motilität mit demographischen Parametern 32
- **Tab. 11:** Hauptgruppen Nebendiagnosen..... 41
- **Tab. 12:** Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominalen Voroperationen vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“ 41
- **Tab. 13:** Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominalen Voroperationen vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“ 42

- **Tab. 14:** Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“ 42
- **Tab. 15:** Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“ 43
- **Tab. 16:** Deskriptive Statistik – Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“ 44
- **Tab. 17:** Deskriptive Statistik – Patienten mit und ohne anatomische und funktionelle Abweichungen vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“ 44
- **Tab. 18:** Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“ 45
- **Tab. 19:** Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“ 45
- **Tab. 20:** Deskriptive Statistik – Patienten mit Hypothyreose vs. Kontrolle, „1. Wahrnehmung“ 46
- **Tab. 21:** Deskriptive Statistik – Patienten mit Hypothyreose vs. Kontrolle, „Schmerzschwelle“ 46
- **Tab. 22:** Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominalen Voroperationen vs. Kontrolle, „MIX“ 47
- **Tab. 23:** Deskriptive Statistik – Patienten mit abdominalen Voroperationen vs. Kontrolle, „Tonusänderung“ 47
- **Tab. 24:** Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „MIX“ 48
- **Tab. 25:** Deskriptive Statistik – Patienten mit Motilitätsstörungen an anderen Abschnitten des GIT vs. Kontrolle, „Tonusänderung“ 48
- **Tab. 26:** Deskriptive Statistik – Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen vs. Kontrolle, „MIX“ 49

- **Tab. 27:** Deskriptive Statistik – Patienten mit anatomischen und funktionellen Abweichungen vs. Kontrolle, „Tonusänderung“ 49
- **Tab. 28:** Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „MIX“ 50
- **Tab. 29:** Deskriptive Statistik – Patienten mit psychischen Komorbiditäten vs. Kontrolle, „Tonusänderung“ 50
- **Tab. 30:** Deskriptive Statistik Gruppe 5 vs. Kontrolle, „MIX“ 51
- **Tab. 31:** Deskriptive Statistik Gruppe 5 vs. Kontrolle, „Tonusänderung“ 51
- **Tab. 32:** Zusammenfassung der Abweichungen von Kolonsensitivität und/oder -motilität im Vergleich der Nebendiagnosengruppen vs. Kontrollgruppen..... 52

9. Literaturverzeichnis

- Andresen, V.; Enck, P.; Frieling, T.; Herold, A.; Ilgenstein, P.; Jesse, N. et al. (2013): S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 51 (7), S. 651–672. DOI: 10.1055/s-0033-1335808.
- Andresen, Viola; Keller, Jutta; Pehl, Christian; Schemann, Michael; Preiss, Jan; Layer, Peter (2011): Irritable bowel syndrome--the main recommendations. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 108 (44), S. 751–760. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0751.
- Bassotti, G.; Gaburri, M.; Imbimbo, B. P.; Morelli, A.; Whitehead, W. E. (1994): Distension-stimulated propagated contractions in human colon. In: *Digestive diseases and sciences* 39 (9), S. 1955–1960.
- Bassotti, G.; Imbimbo, B. P.; Betti, C.; Dozzini, G.; Morelli, A. (1992): Impaired colonic motor response to eating in patients with slow-transit constipation. In: *The American journal of gastroenterology* 87 (4), S. 504–508.
- Bassotti, G.; Roberto, G. de; Castellani, D.; Sediari, L.; Morelli, A. (2005): Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. In: *World journal of gastroenterology : WJG* 11 (18), S. 2691–2696.
- Bharucha, A. E. (2012): High amplitude propagated contractions. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24 (11), S. 977–982. DOI: 10.1111/nmo.12019.
- Bjorkman, I.; Jakobsson Ung, E.; Ringstrom, G.; Tornblom, H.; Simren, M. (2015): More similarities than differences between men and women with irritable bowel syndrome. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 27 (6), S. 796–804. DOI: 10.1111/nmo.12551.

- Böhn, L.; Störsrud, S.; Törnblom, H.; Bengtsson, U.; Simrén, M. (2013): Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. In: *The American journal of gastroenterology* 108 (5), S. 634–641. DOI: 10.1038/ajg.2013.105.
- Caldarella, Maria Pia; Milano, Angelo; Laterza, Francesco; Sacco, Flora; Balatsinou, Crysanthi; Lapenna, Domenico et al. (2005): Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. In: *The American journal of gastroenterology* 100 (2), S. 383–389. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40100.x.
- Camilleri, M.; Bharucha, A. E.; Di Lorenzo, C.; Hasler, W. L.; Prather, C. M.; Rao, S. S.; Wald, A. (2008): American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 20 (12), S. 1269–1282. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01230.x.
- Camilleri, M.; Ford, M. J. (1998): Review article: colonic sensorimotor physiology in health, and its alteration in constipation and diarrhoeal disorders. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 12 (4), S. 287–302.
- Chang, L.; Mayer, E. A.; Labus, J. S.; Schmulson, M.; Lee, O. Y.; Olivas, T. I. et al. (2006): Effect of sex on perception of rectosigmoid stimuli in irritable bowel syndrome. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 291 (2), S. 84.
- Coates, M. D.; Johnson, A. C.; Greenwood-Van Meerveld, B.; Mawe, G. M. (2006): Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 18 (6), S. 464–471. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00792.x.

- Corsetti, M.; Vos, R.; Gevers, A.; Demedts, I.; Janssens, J.; Tack, J. (2013): Influence of nitric oxide synthase inhibition on the motility and sensitivity of distal colon in man. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 25 (4), S. 62. DOI: 10.1111/nmo.12093.
- Crouzet, L.; Gaultier, E.; Del'Homme, C.; Cartier, C.; Delmas, E.; Dapoigny, M. et al. (2013): The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 25 (4), e272-82. DOI: 10.1111/nmo.12103.
- Delvaux, M.; Louvel, D.; Mamet, J. P.; Campos-Oriola, R.; Frexinos, J. (1998): Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 12 (9), S. 849–855.
- Dinning, P. G.; Wiklendt, L.; Maslen, L.; Gibbins, I.; Patton, V.; Arkwright, J. W. et al. (2014): Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fiber-optic manometry. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26 (10), S. 1443–1457. DOI: 10.1111/nmo.12408.
- Dinning, Philip G.; Di Lorenzo, Carlo (2011): Colonic dysmotility in constipation. In: *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 25 (1), S. 89–101. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.006.
- Drossman, Douglas A.; Chang, Lin (op. 2016): Rome IV multidimensional clinical profile (MDCP) for functional gastrointestinal disorders. 2nd ed. Raleigh: Rome Foundation.
- Feldman, Mark D. (2016): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis, management ; [get full access and more at ExpertConsult.com]. 10. ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier.

- Gonenne, J.; Esfandyari, T.; Camilleri, M.; Burton, D. D.; Stephens, D. A.; Baxter, K. L. et al. (2006): Effect of female sex hormone supplementation and withdrawal on gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 18 (10), S. 911–918. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00808.x.
- Hinds, J. P.; Stoney, B.; Wald, A. (1989): Does gender or the menstrual cycle affect colonic transit? In: *The American journal of gastroenterology* 84 (2), S. 123–126.
- Hiroz, P.; Schlageter, V.; Givel, J-C; Kucera, P. (2009): Colonic movements in healthy subjects as monitored by a Magnet Tracking System. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 21 (8), 838-e57. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01298.x.
- Horing, B.; Enck, P. (2014): Psychophysiology of visceral pain. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 28 (3), S. 252–258. DOI: 10.1007/s00482-014-1403-9.
- Johannes J. Tebbe; Rudolf Arnold: Dtsch Arztebl 2004; 101:A 936–942 [Heft 14].
- Jung, Hye Kyung; Kim, Doe Young; Moon, Il Hwan (2003): Effects of Gender and Menstrual Cycle on Colonic Transit Time in Healthy Subjects. In: *Korean J Intern Med* 18 (3), S. 181–186. DOI: 10.3904/kjim.2003.18.3.181.
- Kanazawa, M.; Palsson, O. S.; van Tilburg, M A L; Gangarosa, L. M.; Fukudo, S.; Whitehead, W. E. (2014): Motility response to colonic distention is increased in postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS). In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26 (5), S. 696–704. DOI: 10.1111/nmo.12318.

- Kanazawa, Motoyori; Palsson, Olafur S.; Thiwan, Syed I. M.; Turner, Marsha J.; van Tilburg, Miranda A L; Gangarosa, Lisa M. et al. (2008): Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. In: *The American journal of gastroenterology* 103 (10), S. 2550–2561. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x.
- Kim, Hyun Seo; Rhee, Poong-Lyul; Park, Jungho; Lee, Jun Haeng; Kim, Young-Ho; Kim, Jae Jun; Rhee, Jong Chul (2006): Gender-related differences in visceral perception in health and irritable bowel syndrome. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 21 (2), S. 468–473. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04060.x.
- Lee, Kwang Jae; Kim, Jin Hong; Cho, Sung Won (2006): Relationship of underlying abnormalities in rectal sensitivity and compliance to distension with symptoms in irritable bowel syndrome. In: *Digestion* 73 (2-3), S. 133–141. DOI: 10.1159/000094099.
- Ludidi, S.; Conchillo, J. M.; Keszthelyi, D.; Koning, C. J.; Vanhoutvin, S. A.; Lindsey, P. J. et al. (2012): Does meal ingestion enhance sensitivity of visceroperception assessment in irritable bowel syndrome? In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24 (1), 47-53, e3. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01802.x.
- Mearin, Fermín; Lacy, Brian E.; Chang, Lin; Chey, William D.; Lembo, Anthony J.; Simren, Magnus; Spiller, Robin (2016): Bowel Disorders. In: *Gastroenterology*. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Meir, R.; Beglinger, C.; Dederding, J. P.; Meyer-Wyss, B.; Fumagalli, M.; Rowedder, A. et al. (1992): Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte der Dickdarmtransitzeit bei Gesunden. In: *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 122 (24), S. 940–943.
- Meleine, Mathieu; Matricon, Julien (2014): Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. In: *World journal of gastroenterology* 20 (22), S. 6725–6743. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6725.

- Mertz, H.; Naliboff, B.; Munakata, J.; Niazi, N.; Mayer, E. A. (1995): Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 109 (1), S. 40–52.
- Musial, F.; Crowell, M. D.; Kalveram, K. T.; Enck, P. (1994): Nutrient ingestion increases rectal sensitivity in humans. In: *Physiology & behavior* 55 (5), S. 953–956.
- Odunsi, S. T.; Camilleri, M.; Bharucha, A. E.; Papathanasopoulos, A.; Busciglio, I.; Burton, D.; Zinsmeister, A. R. (2010): Reproducibility and performance characteristics of colonic compliance, tone, and sensory tests in healthy humans. In: *Digestive diseases and sciences* 55 (3), S. 709–715. DOI: 10.1007/s10620-009-0772-x.
- Popa, Stefan-Lucian; Dumitrascu, Dan Lucian (2015): Anxiety and IBS revisited. Ten years later. In: *Clujul medical (1957)* 88 (3), S. 253–257. DOI: 10.15386/cjmed-495.
- Posserud, Iris; Syrous, Alma; Lindstrom, Lina; Tack, Jan; Abrahamsson, Hasse; Simren, Magnus (2007): Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. In: *Gastroenterology* 133 (4), S. 1113–1123. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.024.
- Qin, Hong-Yan; Cheng, Chung-Wah; Tang, Xu-Dong; Bian, Zhao-Xiang (2014): Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. In: *World journal of gastroenterology* 20 (39), S. 14126–14131. DOI: 10.3748/Wjg.v20.i39.14126.
- Rao, S. S.; Sadeghi, P.; Beaty, J.; Kavlock, R. (2004): Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. In: *The American journal of gastroenterology* 99 (12), S. 2405–2416.
- Rao, S. S.; Sadeghi, P.; Beaty, J.; Kavlock, R.; Ackerson, K. (2001): Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. In: *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 280 (4), S. 39.

- Rao, S. S.; Singh, S.; Mudipalli, R. (2010): Day-to-day reproducibility of prolonged ambulatory colonic manometry in healthy subjects. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 22 (6), S. 640. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01492.x.
- Ravi, Karthik; Bharucha, Adil E.; Camilleri, Michael; Rhoten, Deborah; Bakken, Timothy; Zinsmeister, Alan R. (2010): Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. In: *Gastroenterology* 138 (1), S. 89–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.057.
- Sagami, Y. (2004): Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. In: *Gut* 53 (7), S. 958–964. DOI: 10.1136/gut.2003.018911.
- Sarna, Sushil K. (2010): Colonic motility. From bench side to bedside. San Rafael, Calif. (1537 Fourth Street, San Rafael, CA 94901 USA): Morgan et Claypool (Colloquium series on integrated systems physiology, # 11).
- Schryver, A. M. P. de; Samsom, M.; Smout, A. I. P. M. (2003): Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. In: *Digestive diseases and sciences* 48 (7), S. 1206–1212.
- Schuster, Marvin M.; Crowell, Michael D.; Koch, Kenneth L. (2002): Atlas of gastrointestinal motility. 2nd ed. Hamilton, Ont., London: B C Decker.
- Shekhar, C.; Monaghan, P. J.; Morris, J.; Issa, B.; Whorwell, P. J.; Keevil, B.; La Houghton (2013): Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. In: *Gastroenterology* 145 (4), S. 749. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.014.
- Siah, Kewin T. H.; Wong, Reuben K.; Whitehead, William E. (2016): Chronic Constipation and Constipation-Predominant IBS: Separate and Distinct Disorders or a Spectrum of Disease? In: *Gastroenterology & hepatology* 12 (3), S. 171–178.

- Simrén, M.; Agerforz, P.; Björnsson, E. S.; Abrahamsson, H. (2007): Nutrient-dependent enhancement of rectal sensitivity in irritable bowel syndrome (IBS). In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 19 (1), S. 20–29. DOI: 10.1111/j.1365-2982-2006.00849.x.
- Simrén, M.; Abrahamsson, H.; Björnsson, E. S. (2001): An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. In: *Gut* 48 (1), S. 20–27.
- Simrén, M.; Abrahamsson, H.; Björnsson, E. S. (2007): Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. The role of bowel habit, sex, and psychologic factors. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5 (2), S. 201–208.
- Sloots, C. E.; Felt-Bersma, R. J.; Cuesta, M. A.; Meuwissen, S. G. (2000): Rectal visceral sensitivity in healthy volunteers. Influences of gender, age and methods. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 12 (4), S. 361–368.
- Soffer, E. E.; Kongara, K.; Achkar, J. P.; Gannon, J. (2000): Colonic motor function in humans is not affected by gender. In: *Digestive diseases and sciences* 45 (7), S. 1281–1284.
- Stanghellini, Vincenzo; Talley, Nicholas J.; Chan, Francis; Hasler, William L.; Malagelada, Juan; Suzuki, Hidekazu; Tack, Jan (2016): Rome IV - Gastrointestinal Disorders. In: *Gastroenterology*. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
- Steadman, C. J.; Phillips, S. F.; Camilleri, M.; Haddad, A. C.; Hanson, R. B. (1991): Variation of muscle tone in the human colon. In: *Gastroenterology* 101 (2), S. 373–381.

- Soares, Nicole C.; Ford, Alexander C. (2011): Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community. Systematic review and meta-analysis. In: *The American journal of gastroenterology* 106 (9), 1582-91; quiz 1581, 1592. DOI: 10.1038/ajg.2011.164.
- Tack, J.; Broekaert, D.; Corsetti, M.; Fischler, B.; Janssens, J. (2006): Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 23 (2), S. 265–274.
- van der Veek, P. P.; van Rood, Y. R.; Masclee, A. A. (2008): Symptom severity but not psychopathology predicts visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 6 (3), S. 321–328. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.005.
- Vassallo, M. J.; Camilleri, M.; Phillips, S. F.; Steadman, C. J.; Talley, N. J.; Hanson, R. B.; Haddad, A. C. (1992): Colonic tone and motility in patients with irritable bowel syndrome. In: *Mayo Clinic proceedings* 67 (8), S. 725–731.
- Voigt, Sebastian (2012): Drucksensorkatheter auf Basis von Faser-Bragg-Gittern. Chemnitz, Techn. Univ., Diss., 2012.

10. Lebenslauf

- Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

11. Danksagung

Vor allem möchte ich Frau PD Dr. Jutta Keller herzlich danken für die umfassende und geduldige Hilfestellung, Betreuung und stets konstruktive Kritik bei allen Fragen, Hürden und Problemen, die mir auf dem Weg zur Dissertation begegnet sind.

Frau PD Dr. V. Andresen möchte ich danken für die wertvollen Tipps und Anregungen, die sie mir in Begleitung der Arbeit geben konnte.

Auch gilt mein Dank Prof. Dr. P. Layer für die Ermöglichung der Bearbeitung der Dissertation am Israelitischen Krankenhaus, Hamburg.

Sven Scherzberg möchte ich herzlich danken für die stets freundliche und kompetente Hilfestellung rund um alle technischen Fragen bezüglich Datenerfassung und Datenbereitstellung, die im Verlauf der Arbeit zu bewältigen waren.

Meinen Eltern möchte ich danken für die immerwährende Unterstützung, die ich in allen Lebenslagen erfahren durfte, so auch in der gedanklichen Begleitung dieser Arbeit.

Und schließlich gilt mein besonderer Dank meiner Lebenspartnerin Xiaopeng Gao, die viel Geduld und Rücksicht aufbrachte und mir den notwendigen Freiraum ließ, mich auf meine Arbeit in besonderem Maße zu konzentrieren.

12. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: