

**Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus der
Technischen Universität München**
2. Medizinische Abteilung
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. W. Schepp)

Digitale Langzeitmanometrie des Dünndarms in der klinischen Diagnostik

Susanne Sallach

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender : Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation : 1. apl. Prof. Dr. W. Schepp
2. Univ.-Prof. Dr. Drs.h.c. (Univ. Istanbul/Türkei,
UMF Iassy, Univ. Athen) M. Classen

Die Dissertation wurde am 20.11.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2001 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Funktionen der Dünndarmmotilität	7
1.2. Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität	7
1.3. Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität	8
1.4. Vorarbeiten und Vorüberlegungen	9
2. Ziele	11
3. Material und Methode	12
3.1. Gesunde Versuchspersonen und Patienten	12
3.1.1. Gesunde Versuchspersonen	12
3.1.2. Patienten	12
3.1.2.1. Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion	12
3.1.2.2. Patienten mit abdominellen Schmerzen	13
3.1.2.3. Patienten mit diabetischer und nichtdiabetischer autonomer Neuropathie	
3.1.2.4. Patienten mit chronischer Obstipation	14
3.1.2.4.1. Patienten mit STC	
3.1.2.4.2. Patienten mit NTC	
3.1.2.4.3. Patienten mit anorektalen Entleerungsstörungen	
3.1.2.5. Patienten mit bakteriellem Dünndarmüberwuchs	15
3.1.2.6. Patienten mit Strahlenenteropathie	16
3.2. Versuchsprotokoll	16
3.2.1. Versuchsprotokoll der Normalpersonen	16
3.2.2. Versuchsprotokoll der Patienten	17
3.3. Datenaufzeichnung	18
3.3.1. Manometrikatheter	18
3.3.2. Datenlogger	18
3.4. Datenanalyse	19
3.4.1. Visuelle Datenanalyse	19
3.4.2. Computerisierte Analyse	20
3.4.3. Spezielle motorische Ereignisse	21
3.5. Statistik	22
3.5.1. Definition der Normalwerte	22
3.5.2. Definition der normalen Manometrie	22
3.5.3. Definition der abnormen Manometrie	22

3.5.4. Einfluss auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen	23
4. Ergebnisse	24
4.1. Normalwerte	24
4.1.1. Nüchternmotilität	24
4.1.1.1. MMC-Zyklus	24
4.1.1.2. Phase II	24
4.1.1.3. Phase III	25
4.1.2. Postprandiale Motilität	26
4.1.3. Spezielle motorische Ereignisse	27
4.2. Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion	28
4.2.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	28
4.2.1.1. MMC-Zyklus	28
4.2.1.2. Störungen der Phase II	29
4.2.1.3. Störungen der Phase III	30
4.2.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	31
4.2.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	32
4.3. Patienten mit abdominellen Schmerzen	32
4.3.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität	32
4.3.1.1. MMC-Zyklus	32
4.3.1.2. Störungen der Phase II	33
4.3.1.3. Störungen der Phase III	34
4.3.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	35
4.3.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	36
4.4. Patienten mit autonomer Neuropathie	37
4.4.1. Diabetische autonome Neuropathie	37
4.4.1.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	37
4.4.1.1.1. MMC-Zyklus	37
4.4.1.1.2. Störungen der Phase II	38
4.4.1.1.3. Störungen der Phase III	39
4.4.1.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	40
4.4.1.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	41

4.4.2. Nichtdiabetische autonome Neuropathie	41
4.4.2.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	42
4.4.2.1.1. MMC-Zyklus	42
4.4.2.1.2. Störungen der Phase II	42
4.4.2.1.3. Störungen der Phase III	42
4.4.2.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	43
4.4.2.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	44
4.5. Patienten mit chronischer Obstipation	44
4.5.1. Slow-transit Constipation	44
4.5.1.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	45
4.5.1.1.1. MMC-Zyklus	45
4.5.1.1.2. Störungen der Phase II	45
4.5.1.1.3. Störungen der Phase III	45
4.5.1.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	47
4.5.1.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	48
4.5.2. Normal-transit Constipation	49
4.5.2.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	49
4.5.2.1.1. MMC-Zyklus	49
4.5.2.1.2. Störungen der Phase II	49
4.5.2.1.3. Störungen der Phase III	50
4.5.2.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	51
4.5.2.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	51
4.5.3. Anorektale Entleerungsstörungen	51
4.6. Patienten mit bakteriellem Dünndarmüberwuchs	52
4.6.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	52
4.6.1.1. MMC-Zyklus	52
4.6.1.2. Störungen der Phase II	52
4.6.1.3. Störungen der Phase III	52
4.6.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	53
4.6.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	53

4.7. Patienten mit Strahlenenteropathie	53
4.7.1. Pathologische Befunde der Nüchternmotilität	53
4.7.1.1. MMC-Zyklus	53
4.7.1.2. Störungen der Phase II	54
4.7.1.3. Störungen der Phase III	54
4.7.2. Pathologische Befunde der postprandialen Motilität	54
4.7.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie	54
4.8. Vergleich von Motilitätsstörungen der Krankheitsgruppen	55
4.8.1. Störungen des MMC	55
4.8.2. Störungen der aboralen Wanderung der Phase III	55
4.8.3. Postprandiale Hypomotilität	56
4.8.4. Bursts in Phase II und postprandial	57
4.8.5. Erhöhte Frequenz an MCCs in der Phase II und postprandial	57
5. Diskussion	59
5.1. Allgemeine Gesichtspunkte	59
5.2. Indikationen zur intestinalen Langzeitmanometrie	61
5.3. Klinische Krankheitsbilder und abnorme Dünndarmmotilität	62
5.3.1. Intestinale Pseudoobstruktion	62
5.3.2. Abdominelle Schmerzsyndrome	63
5.3.3. Diabetische und nichtdiabetische autonome Neuropathie	64
5.3.4. Chronische Obstipation	66
5.3.4.1. Slow-transit Constipation	67
5.3.4.2. Normal-transit Constipation	68
5.3.4.3. Anorektale Entleerungsstörungen	68
5.3.5. Bakterieller Dünndarmüberwuchs	69
5.3.6. Strahlenenteropathie	69
5.4. Spezifität abnormer manometrischer Befunde	69
5.5. Einfluss auf Diagnose und Therapie	70
5.6. Zukunftsperspektiven	72
6. Zusammenfassung	73
7. Literaturverzeichnis	74
8. Abbildungsverzeichnis	86
9. Danksagung	88

Abkürzungen

cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
GMC	giant migrating contraction
H ₂	Wasserstoff
IBS	irritable bowel syndrom
IMC	individual migrating contraction
IPC	individual phasic contraction
h	Stunde
Hz	Hertz
MCC	migrating clustered contraction
min	Minuten
mm	Millimeter
MMC	migrating motor complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MS-DOS	Microsoft disk operating system
NTC	Normal-transit Constipation
NUD	Nicht-ulzeröse Dyspepsie
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Pat.	Patient
pp	postprandial
RCC	retrograde clustered contraction
resp.	respektive
RGC	retrograde giant contraction
S	Schlaf
s	Sekunde(n)
sog.	sogenannte
STC	Slow-transit Constipation
V.a.	Verdacht auf
W	Wach
z.B.	zum Beispiel
z.Zt.	zur Zeit

1. EINLEITUNG

1.1. Funktionen der Dünndarmmotilität

Die Hauptaufgaben des Dünndarms bestehen in der Digestion und Absorption aufgenommener Nahrungsbestandteile. Postprandial verteilt die Dünndarmmotilität den aus dem Magen entleerten Speisebrei über die resorbierende Mukosa und sorgt für eine Durchmischung von Galle-, Pankreas- und Dünndarmsekret. Interdigestiv reinigt die Nüchternmotilität den Dünndarm von nicht resorbierbaren Nahrungsbestandteilen, Zelldetritus und Bakterien (Weisbrodt 1987, 411).

Die Motilität umfaßt die Bewegung der Darmwand (Kontraktionen), die Wirkung der Kontraktionen auf den Lumeninhalt (Transit) und die muskulären, nervalen und humoralen Steuerungssysteme.

1.2. Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität

Die Dünndarmmotilität läßt sich in die Nüchternmotilität und postprandiale Motilität unterteilen (Weisbrodt 1987, 412). Die Nüchternmotilität ist zyklisch und besteht aus drei konsekutiven Phasen. In der Phase I findet man wenig oder keine kontraktile Aktivität. Die Phase II ist durch eine intermittierende, irreguläre motorische Aktivität gekennzeichnet. In der Phase III zeigt sich eine regelmäßige Folge von Kontraktionen mit maximal möglicher Frequenz (Sarna 1985, 895). Alle Phasen durchwandern den Dünndarm in aboraler Richtung. Man bezeichnet sie deshalb als „migrating motor complex“ (MMC) (Vantrappen 1977, 1160). Die postprandiale Motorik ist nicht zyklisch sondern imponiert als kontinuierliche irreguläre Motorik.

Die Basiseinheit der interdigestiven und digestiven Motilität ist die phasische Einzelkontraktion der intestinalen Ringmuskulatur. Ihre glatten Muskelzellen sind durch funktionelle und mechanische Verknüpfungen zu einer gemeinsamen Funktion befähigt. Die intrinsischen Neurone der Darmwand bilden einen eigenständigen nervalen Apparat, der als enterisches Nervensystem bezeichnet wird. Die Neurone zur Steuerung der Motorik liegen als Plexus myentericus zwischen Ring- und Längsmuskelschicht. Das extrinsische Nervensystem verbindet enterisches und zentrales Nervensystem. Hierzu zählt der N.vagus und der thorakale Sympathikus mit para- und prävertebralen Ganglien.

Die Regulation der Motilität erfolgt überwiegend durch das enterische Nervensystem (Furness 1999, 16). Dem zentralen und extrinsischen Nervensystem kommen modulierende Funktionen zu. Die chemische Kontrolle erfolgt neuroendokrin, parakrin und endokrin. Neben Acetylcholin wird die Motilität des Dünndarms beeinflusst von: Noradrenalin, Serotonin, Histamin, Dopamin, GABA, Opioide, Cholecystokin, Motilin, Substanz P, VIP, Glucagon, Somatostatin, Neuropeptid Y und Neurotensin.

1.3. Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität

Über die Hauptwirkung der Dünndarmmotorik, den Transit des Lumeninhaltes, geben am menschlichen Dünndarm die Radiologie, der Lactulose-Wasserstoff-Atemtest und die Szintigraphie Auskunft (Hellström 1991, 52; Camilleri 1998, 747). Das Standardverfahren in der Klinik zur Messung der Dünndarmmotilität ist die Manometrie (Camilleri 1993, 792). Diese mißt intraluminalen Druck und dessen Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Eine Druckmessung mittels „radio pills“, kleinen drucksensiblen Sendern, konnte sich wegen eines gehäuft auftretenden Signalverlustes nicht in der Praxis behaupten. Aufgrund der Lageinkonstanz der Sensoren sind Mehrkanalmessungen mit diesem System problematisch (Thompson 1980, 501; Gill 1990, 614).

Heute werden hauptsächlich nasointestinale Sonden zur Manometrie eingesetzt. Am häufigsten verwendet wird die stationäre Manometrie mit perfundierten Kathetersystemen. Dabei sind mit Wasser perfundierte Kapillarschläuche mit außerhalb des Körpers gelegenen Druckaufnehmern verbunden. Das Verfahren ist apparativ aufwendig und nur in einem entsprechend ausgestatteten Manometrielabor an einer immobilisierten Versuchsperson für wenige Stunden durchführbar (Sarna 1989a, 425).

Die perfusionsunabhängigen Meßsysteme bedienen sich miniaturisierter piezoresistiver Drucksensoren, die in dünnen flexiblen Sonden montiert sind. Hierbei sind Halbleiterkristalle die Druckaufnehmer, deren elektrischer Widerstand sich proportional zum einwirkenden Druck verändert. Verbunden mit tragbaren Aufzeichnungsgeräten sind mit diesen Systemen ambulante 24-Stundenmessungen unter Alltagsbedingungen möglich (Gill 1987, 1405).

1.4. Vorarbeiten und Vorüberlegungen

1977 charakterisierte Vantrappen mittels Perfusionsmanometrie am menschlichen Dünndarm erstmals den MMC und die postprandiale Motilität im Magenantrum und oberen Dünndarm (Vantrappen 1977, 1158-1166). Er assoziierte den Verlust des MMC mit einem bakteriellen Überwuchs des Dünndarms, entsprechend dem von Code entwickelten Konzept einer intestinalen Klärfunktion („intestinal housekeeper“) der Phase III des MMC (Code 1974, 633). Dadurch wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen einer Motilitätsstörung und einem klinischen Krankheitsbild hergestellt.

In das Interesse des Klinikers rückte die Dünndarmmanometrie durch Arbeiten der Mayo-Klinik, die bei den häufigen Krankheitsbildern der Dyspepsie (Malagelada 1985, 1227) und des Reizdarmsyndroms (Kellow 1987b, 1885-1893) typische Manometriebefunde beschrieben und auch über eine Korrelation von abnormen Motilitätsereignissen und abdominellen Symptomen berichteten (Kellow 1987b, 1885-1893). Aus Studien, die die Manometrie zur Diagnose der intestinalen Pseudoobstruktion (Stanghellini 1987, 5-12) und zu deren Differenzierung von der partiellen mechanischen Obstruktion des Dünndarms (Camilleri 1989, 470-473) einsetzten, zeichnete sich ebenfalls ein Einsatz der Manometrie in der klinischen Diagnostik ab. Alle Publikationen zeigten eine große Variabilität der Dünndarmmotilität bei Normalpersonen wie Patienten, wobei vor allem die intraindividuelle und zirkadiane Variabilität des MMC- Zyklus sowie das episodenhafte Auftreten pathologischer Motilitätsereignisse (vergleichbar dem paroxysmalen Auftreten einer Herzrhythmusstörung) für das Konzept einer Langzeitdruckmessung sprachen.

In den Jahren 1989/1990 wurde an der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München - Bogenhausen ein Verfahren entwickelt, das die digitale ambulante 24 h – Druckmessung im oberen Dünndarm beim Menschen ermöglicht (Schmidt 1991; 491). Das System bedient sich eines portablen Datenspeichers und eines flexiblen, nasojejunalen Katheters mit miniaturisierten Drucksensoren. Die Datenauswertung erfolgt durch ein eigenes validiertes Computerprogramm (Widmer 1992; Widmer 1994; 1076-1082). Damit konnte die bisherige vorwiegend visuelle qualitative Auswertung mit einer detaillierten quantitativen Analyse einer Vielzahl der Kontraktionen kombiniert werden. Nach dem Einsatz an gesunden Versuchspersonen und im Rahmen von Studien an ausgewählten klinischen Krankheitsbildern (Schmidt 1994; 1996b; 1997; 1998) wurde die Dünndarmmanometrie seit 1992 als klinisches Diagnoseverfahren in einem Krankenhaus der Maximalversorgungsstufe mit 1000 Planbetten angeboten.

Über die klinische Anwendung der Dünndarmmanometrie liegen bislang kaum Daten vor. 1993 veröffentlichte Camilleri die Empfehlungen der Mayo-Clinic (Camilleri 1993, 785-794). 1996 publizierte Soffer (Soffer 1996, 859-863) die retrospektive Auswertung der in Iowa durchgeführten klinischen Dünndarmmanometrien. Abstracts über die Erfahrungen und klinische Relevanz der Dünndarmmanometrie wurden von der Londoner Arbeitsgruppe um Wingate (Wingate 1996, 197) und der Arbeitsgruppe um Smout in Utrecht (Verhagen 1998a, 438) 1998 vorgestellt. Als Indikationen zur Manometrie werden Abklärung von Übelkeit, Erbrechen und abdominellen Schmerzen ungeklärter Ursache, Demonstration oder Ausschluß einer gastrointestinalen Motilitätsstörung bei bekannten neurologischen oder endokrinologischen Krankheitsbildern, die Differenzierung neuropathischer und myopathischer Störungen, die Diagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion sowie die Abklärung von postoperativ aufgetretenen Motilitätsstörungen des oberen Gastrointestinaltraktes genannt.

Wesentlicher Kritikpunkt bei allen diesen Arbeiten ist das Fehlen einer eigenen Kontrollgruppe. Alle Autoren beziehen sich hierbei auf Angaben aus der Literatur. Es erfolgte zudem nur ein sehr geringer Einsatz der Langzeitmanometrie, beispielsweise 31,9 % in der Studie von Verhagen (Verhagen 1998a, 438) sowie eine ausschließlich visuelle Datenanalyse ohne detaillierte computerisierte Kontraktionsauswertung.

2. ZIELE

Untersuchung aller im Zeitraum von 1992 bis 1998 an der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen durchgeführten Langzeitdünndarmmanometrien mit dem Ziel nachfolgende Fragen zu beantworten:

Welche Indikationen bestehen für dieses klinische Diagnoseverfahren ?

Welche klinischen Krankheitsbilder gehen, verglichen mit einem großen eigenen Normalkollektiv, häufig mit Dünndarmmotilitätsstörungen einher ?

Welche abnormen Motilitätsbefunde lassen sich dabei beobachten ?

Gibt es Motilitätsstörungen, die für bestimmte Krankheitsbilder spezifisch sind ?

Welchen Einfluss hat die Dünndarmmanometrie auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen ?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Gesunde Versuchspersonen und Patienten

3.1.1. Gesunde Versuchspersonen

Zur Definition der normalen Dünndarmmotilität dienten Messungen an 50 gesunden Freiwilligen (28 Männer, 22 Frauen). Das mittlere Alter (Streuung) betrug 26 (19-46) Jahre. Ausschlußkriterien waren abdominelle Voroperationen sowie akute oder chronische gastrointestinale Beschwerden. Alle Versuchspersonen nahmen keine Medikamente ein und waren Nichtraucher. Bei weiblichen Probanden lag ein negativer Schwangerschaftstest vor. Alle Versuchspersonen gaben ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie ab.

3.1.2. Patienten

Insgesamt konnten 166 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Voraussetzungen waren neben den erhaltenen manometrischen Rohdaten die Verfügbarkeit des Versuchsprotokolls sowie der vollständigen Krankenakte. Eine Einordnung der Patienten erfolgte durch die Hauptindikation zur Manometrie in die nachfolgenden 6 Gruppen. Daten von 26 weiteren untersuchten Patienten wurden nicht in die Auswertung einbezogen, da es sich um Einzelbeobachtungen oder um zu kleine Stichproben ($n \leq 4$) handelte.

3.1.2.1. Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion

Bei 17 Patienten (8 Frauen, 9 Männer) eines mittleren Alters von 55 (38-82) Jahren bestand die Indikation zur Dünndarmlangzeitmanometrie in der Abklärung der Verdachtsdiagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion. 15 Patienten litten an radiologisch dokumentierten chronisch-rezidivierenden Ileuszuständen des Dün- und Dickdarmes, bei 2 Patienten lag erstmalig ein Ileuszustand vor. Beide Patienten waren zuvor ohne Diagnosefindung laparotomiert worden. Bei allen Patienten war durch Gastroskopie, Enteroklysmen und Koloskopie eine mechanische Obstruktion im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen worden. Neben dem Hauptsymptom eines klinischen und radiologischen Ileuszustandes berichteten die

Patienten über Erbrechen (n=6, 35%), Gewichtsverlust (n=4, 24%) und chronische Diarrhoe (n=3, 18%).

6 Patienten mit chronisch-rezidivierenden Ileuszuständen gaben 1 – 6 adominalchirurgische Eingriffe, von der diagnostischen Laparotomie bis zur subtotalen Kolektomie, in der Vorgeschichte an.

4 Patienten wiesen bekannte Grunderkrankungen auf: eine neuronale Dysplasie des Kolons, eine Amyloidose, ein axonales idiopathisches Polyneuropathiesyndrom sowie eine Harnabfluss und –entleerungsstörung bei beidseitigen Megauretheren und einer Megacystis.

3.1.2.2. Patienten mit abdominalen Schmerzen

Bei 49 Patienten (32 Frauen und 17 Männer) eines mittleren Alters von 46 (22-77) Jahren bestand die Indikation zur Durchführung der Manometrie in der Abklärung chronischer abdominaler Schmerzen. Die Beschwerdedauer der Patienten umfaßte einen Zeitraum von im Mittel 15 Jahren (3 Monaten bis zu 30 Jahren). Patienten mit den typischen Symptomen einer nicht-ulzerösen Dyspepsie (NUD) oder eines Reizdarmsyndroms (IBS) (Drossmann 1990) wurden ausschließlich im Rahmen klinischer Studien untersucht und sind andernorts im Detail beschrieben (Schmidt 1996a, 581).

Bei allen Patienten war bei einer unmittelbar vorausgehenden stationären Diagnostik, bestehend aus Laborchemie, Stuhlkulturen, abdominaler Sonografie, Endoskopie (ÖGD, Koloskopie) und radiologischer Diagnostik (CT, Enteroklysma) kein organisches Korrelat ihrer Beschwerden identifiziert worden. Bei allen weiblichen Patienten lag ein unauffälliger gynäkologischer Untersuchungsbefund vor.

Neben dem Hauptsymptom des Abdominalschmerzes wurde über folgende weitere Symptome berichtet: Meteorismus (n=32; 65%), Diarrhoe (n=29; 59%), Diarrhoe kombiniert mit Meteorismus (n=22; 45%), Erbrechen (n=3; 6%), Obstipation (n=2; 4%), Wechsel von Obstipation und Diarrhoe (n=2; 4%) und Gewichtsverlust (n=1; 2%).

3.1.2.3. Patienten mit diabetischer und nichtdiabetischer autonomer Neuropathie

Bei 39 Patienten sollte mit einer Dünndarmlangzeitmanometrie eine intestinale Beteiligung bei nachgewiesener autonomer Neuropathie untersucht werden.

Es wurden 26 Diabetiker (13 Frauen, 13 Männer) mit kardialer autonomer Neuropathie untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 51 (18-83) Jahre. 11 Patienten waren Typ I Diabetiker (42%). 15 Patienten waren Typ II Diabetiker (58%). Die mittlere Diabetesdauer betrug 19 (6-28) Jahre.

Zum Nachweis der autonomen Neuropathie wurden die Tests nach Ewing (Ewing 1972, 602), modifiziert nach Ziegler (Ziegler 1992, 170), verwendet. Es wurde die Herzfrequenz in Ruhe, unter tiefer Inspiration und unter einem festen Händedruck dokumentiert. Die Diagnose einer kardialen autonomen Neuropathie wurde gestellt, wenn zwei der drei aufgezeichneten Herzfrequenzen außerhalb des altersentsprechenden Normbereiches (Ziegler 1992, 166-175) lagen.

An gastrointestinalen Symptomen wurden Diarrhoe (n=10; 38%) und Obstipation (n=3; 11%) genannt. Vorangegangene endoskopische Diagnostik (ÖGD und Koloskopie jeweils mit Biopsien), Stuhlbakteriologie, Lactulose-H₂-Atemtest und Chymotrypsinbestimmungen im Stuhl hatten unauffällige Ergebnisse erbracht.

Bei 13 Patienten (8 Männer, 5 Frauen) lag eine nichtdiabetische autonome Neuropathie unbekannter Ätiologie vor. Das Durchschnittsalter betrug 52 (33-85) Jahre. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 3 (0.25-20) Jahre.

3.1.2.4. Patienten mit chronischer Obstipation

Bei 50 Patienten bestand die Indikation zur Dünndarmmanometrie in der Abklärung einer chronischen Obstipationssymptomatik, definiert nach den Rom-Kriterien (Drossmann 1990, 160).

Die Vordiagnostik umfaßte bei allen Patienten den Ausschluß einer endokrinen oder medikamentös bedingten Obstipationsursache, eine totale Koloskopie, die Bestimmung der globalen Kolontransitzeit mit röntgendichten Markern (Chaussade 1989, 1168-1172), eine funktionelle Proktoskopie, eine Rektummanometrie sowie ein Defäkogramm (Broden 1968, 330-347). Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchungen konnten die drei nachfolgenden Subgruppen („slow-transit“ Constipation, „normal-transit“ Constipation und anorektale Entleerungsstörungen) gebildet werden.

3.1.2.4.1. Patienten mit slow-transit Constipation (STC)

Bei 29 Patienten (27 Frauen, 2 Männer) eines mittleren Alters von 52 (32-81) Jahren wurde die Diagnose einer STC gestellt. Definitionsgemäß wurde eine totale Kolontransitzeit von mehr als 67 Stunden bei fehlender Markeransammlung im Rektosigmoid gefordert (Chaussade 1989, 1168-1172) aus. Die mittlere Kolontransitzeit der Patienten betrug 119 (68-186) Stunden.

7 Patientinnen litten bereits seit ihrer Kindheit unter diesem Problem (24%). Neben dem Hauptsymptom der Obstipation wurde über Bauchschmerzen (n=6; 21%), Erbrechen (n=1; 3%) und Gewichtsverlust (n=1; 3%) berichtet.

3.1.2.4.2. Patienten mit normal-transit Constipation (NTC)

14 Patienten (8 Frauen, 6 Männer) zeigten eine normale Kolontransitzeit und defäkographisch keinerlei Zeichen einer Stuhlentleerungsstörung. Das Durchschnittsalter betrug 57 (24-78) Jahre. Neben dem Hauptsymptom der Obstipation berichteten diese Patienten über abdominelle Beschwerden (n=10; 71.4%) und Meteorismus (n=8; 51.7%). Die Symptomkriterien eines Reizdarmsyndroms mit vorwiegender Obstipation (Drossmann 1990, 161) waren bei diesen Patienten nicht erfüllt.

3.1.2.4.3. Patienten mit anorektalen Entleerungsstörungen

Bei 7 Patienten (5 Frauen, 2 Männer) wurde eine anorektale Entleerungsstörung ursächlich für die Obstipationssymptomatik angenommen. Definitionsgemäß konnten diese Patienten bei der Defäkografie keine oder nur Spuren von Kontrastmittel spontan entleeren (Glia 1998a). Das mittlere Alter betrug 42 (23-72) Jahre.

3.1.2.5. Patienten mit bakteriellem Dünndarmüberwuchs

Bei 6 Patienten (3 Frauen und 3 Männer) mit einem mittleren Alter von 65 Jahren (38-77) bestand die Indikation zur Dünndarmmanometrie in der Abklärung der Verdachtsdiagnose einer pathologischen Fehlbesiedelung des Dünndarms. Alle Patienten wiesen chronische Durchfälle und Gewichtsverlust auf und zeigten einen pathologischen Glukose-H₂-Atemtest. Prädisponierende Grunderkrankungen wie eine Leberzirrhose oder eine

Hypogammaglobulinämie bestanden nicht. Eine vorangegangene Diagnostik mittels Enteroklysma und Entnahme von Dünndarmbiopsien hatte keine Erklärung für den bakteriellen Überwuchs geliefert.

3.1.2.6. Patienten mit Strahlenenteropathie

Bei 5 Patienten (4 Frauen, 1 Mann) eines mittleren Alters von 74 Jahren (61-80) bestand die Indikation der Dünndarmmanometrie zur Diagnostik von rezidivierenden Subileuszuständen nach Radiatio und Gewichtsverlust. Alle 4 Frauen hatten eine Radiatio des Beckens nach Operation eines Cervixkarzinoms erhalten. Der männliche Patient war wegen Skelettmetastasen bei einem Prostatakarzinom im Bereich der gesamten Lendenwirbelsäule bestrahlt worden.

Die Vordiagnostik umfasste sowohl eine Gastroskopie und Koloskopie als auch ein Enteroklysma mit unauffälligem Resultat. 3 Patienten wiesen einen pathologischen Glukose-H₂-Atemtest auf.

3.2. Versuchsprotokoll

3.2.1. Versuchsprotokoll der Normalpersonen

Nach 12 stündigem Fasten wurde den Personen am Morgen transnasal die Manometriesonde plaziert. Hierzu erhielten sie abschwellende Nasentropfen (Otriven®, Zyma GmbH, München) und ein lokal anästhesierendes Rachenspray (Xylocain®-Spray, Astra Chemicals, Wedel, Holstein). Die intubierte Sondenlänge betrug zunächst 60 cm, so daß die Sondenspitze im Magen zu liegen kam. Durch die Füllung eines Traktionsballons an der Sondenspitze mit 10 ml Kontrastmittel (Ultravist®-300, Schering AG Pharma, Berlin) wurde der weitere aborale Transport der Sonde bis zu 120 cm intubierter Sondenlänge ermöglicht. Die erwünschte Position der Sonde, d.h. die Lage des proximalen Sensors an der Flexura duodenojejunalis, wurde mittels Durchleuchtung kontrolliert. Danach konnte das Kontrastmittel aus dem Ballon entfernt werden. Die Sonde wurde mittels Pflasterstreifen an der Nase fixiert.

Alle Probanden durften in den 24 Stunden der Aufzeichnung die Klinik verlassen, so daß ambulante Untersuchungsbedingungen bestanden. Am Tag 2 wurde nach einer Messdauer von 24 Stunden die Sonde entfernt.

Jegliche Aktivitäten, Schlaf- und Wachperioden, Stuhlgang und Miktion sollten in einem Tagebuch dokumentiert werden. Die Bettruhe sollte von 22 Uhr bis 6 Uhr am 2. Tag eingehalten werden.

Jede Person nahm ein standardisiertes Abendessen um 18 Uhr am 1. Tag zu sich. Dieses enthielt 600 kcal (20% Proteine, 50% Kohlenhydrate und 30% Fett) und beinhaltete 2 Brötchen, 75g Wurst, 62.5g Frischkäse, 1 Joghurt und 500 ml Mineralwasser.

3.2.2. Versuchsprotokoll der Patienten

Alle motilitätsbeeinflussenden Pharmaka wurden für die manometrische Untersuchung abgesetzt. Bei den Patienten wurde ein identisches Versuchsprotokoll wie bei den gesunden Versuchspersonen eingehalten. Ausgenommen davon war eine endoskopische Sondenplatzierung, da sich eine Positionierung mittels Traktionsballon in vielen Fällen gestörter Motorik (z.B. bei Patienten mit Pseudoobstruktion, Diabetes mellitus oder STC) als nicht praktikabel erwiesen hatte. Nach Sedierung mit 10 mg Midazolam i.v. (Dormicum®, Roche, Grenzach-Wyhlen) wurde mit Hilfe eines pädiatrischen Koloskopes (PCF 140 L oder PCF 10, Olympus, Hamburg) und minimaler Luftinsufflation ein flexibler Metallführungsdraht plazierte, transnasal ausgeleitet und zur Sondenpositionierung verwendet. Die Lagekontrolle erfolgte mittels Durchleuchtung. Bei der bekannten Halbwertszeit des Midazolams von 35 min (Camilleri 1998, 748) wurde frühestens 2 Stunden nach der Sondenpositionierung mit der Manometrie begonnen.

Besondere Aufmerksamkeit fand der korrekte Blutzuckerspiegel der Diabetiker, da bekannt ist, daß Hyperglykämien per se zur Störung der Darmmotilität führen (Björnsson 1994, 1100). Deshalb wurde bei diesen Patienten alle 2-3 Stunden während der Meßperiode der Blutzuckerwert kontrolliert. Blutzuckerspitzen (größer 250 mg/dl) wurden mit der Gabe von Alt-Insulin korrigiert. Bei drohender Hypoglykämie (kleiner 60 mg/dl) wurde ein Kohlenhydratgetränk verabreicht.

3.3 Datenaufzeichnung

3.3.1. Manometrikatheter

Es wurde ein 2-Sensor-Katheter (Abstand der Sensoren 150 mm), ein 3-Sensor-Katheter (Abstand der Sensoren 150 mm) und ein 6-Sensoren-Katheter (Abstand der Sensoren 30 mm) der Firma Keller-AG für Druckmeßtechnik, Winterthur, Schweiz genutzt. Die Länge der Katheter betrug 250 cm. Der 2- und 3-Sensorkatheter hatte einen Außendurchmesser von 2.0 mm, der 6-Sensorkatheter von 2.7 mm. Vor der jeweiligen Applikation erfolgte eine Kalibrierung in einem Wasserbad mit 37° C.

Über die Verwendung der Sensoren gibt die nachfolgende Tabelle einen Überblick.

	2-Sensor- Katheter	3-Sensor- Katheter	6-Sensor- Katheter
Gesunde Versuchspersonen	30	0	20
Patienten mit Pseudoobstruktion	8	8	1
Patienten mit abdominellen Schmerzen	34	2	13
Patienten mit autonomer Neuropathie	31	3	5
Patienten mit chronischer Obstipation	34	7	9
Patienten mit bakteriellem Überwuchs	3	2	1
Patienten mit Strahlenenteropathie	1	2	2

Tab.1: Anzahl der verwendeten 2-,3- und 6-Sensor-Katheter (n=Anzahl der Patienten)

3.3.2. Datenlogger

Die Verstärkung, Analog-digital-Wandlung und Speicherung der Druckwerte erfolgte in einem tragbaren Datenaufzeichnungsgerät (PMT-Megalogger, Präzisions-Meßtechnik Dr.U.Hoppe, Göttingen).

Gespeichert wurde auf sogenannten Memory Cards (CMOS-RAM Bausteine, Kapazität 1024kB, Matsushita Electric Industrial Co., Tokyo, Japan). Die Daten wurden mit einer Rate von 30 Hz pro Sensor und einer Auflösung von 8 Bit digitalisiert. Von jeweils 10 Meßwerten wurde der Mittelwert gebildet. Dadurch entstand eine Verkleinerung der Daten um den Faktor 10 und eine effektive Speicherung von 3 Meßwerten pro Sekunde für jeden Sensor. Die effektive Samplingrate von 3 Meßwerten/sec (3Hz) ermöglicht eine Aufzeichnung von

Druckkurven im menschlichen Dünndarm ohne Kontraktionsverlust und falsch niedrigen Kontraktionsamplituden (Lindberg 1990, 216-224).

3.4. Datenanalyse

Die Messdaten wurden ohne Reduktion auf einen PC (Highscreen PC mit Pentium Processor, 100MHz, 40 MB Hauptspeicher) überspielt. Es erfolgte eine visuelle und computergestützte Datenanalyse.

3.4.1. Visuelle Datenanalyse

Die Messdaten wurden jeweils von 2 Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet. Die Benutzeroberfläche des entwickelten Computerprogramms ermöglichte eine Inspektion der Druckkurven in expandierter und komprimierter Zeitachse am Monitor (zwischen 3 und 30min pro Bildschirm). Daneben wurden stets Ausdrücke auf Endlospapier (Vorschub 8mm/min allgemein oder 76 mm/min bei speziellen motorischen Ereignissen) verwendet. Als erstes erfolgte eine Markierung der Wach(W)- und Schlaf(S)periode je nach Dokumentation der Versuchsperson. Die Zeiträume wurden durch Mausoperationen am Bildschirm markiert und in separate Computerfiles eingelesen. Ebenso wurden Phasen der Nüchternmotilität und der postprandialen Motilität markiert.

Bei der **Nüchternmotilität** wurden 3 Phasen unterschieden (Vantrappen 1977, 1160). Phase I war definiert als motorische Stille (Vantrappen 1977, 1160). Phase II entsprach einer irregulären kontraktilen Aktivität, wobei der Beginn einer Phase II angenommen wurde, wenn die Kontraktionsaktivität an mindestens einem Aufzeichnungs kanal 2 Kontraktionen pro 10min überstieg (Hellström 1991, 53). Phase III war eine regelmäßige Serie ununterbrochener Kontraktionen einer Maximalfrequenz von 10 – 12 /min und eine Dauer von ≥ 2 min, welche von motorischer Stille gefolgt war (Vantrappen 1977, 1160). Eine früher unterschiedene Phase IV, eine irreguläre kontraktile Aktivität am Übergang der regelmäßigen Kontraktionsserie von Phase III in die motorische Stille von Phase I wurde wegen ihres inkonstanten Auftretens und ihrer kurzen Dauer (von 1-2 min) nicht gesondert analysiert, sondern der Phase I zugerechnet (Sarna 1985, 895). Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit von Phase III wurde errechnet nach der Zeitdauer, die der Beginn von Phase III benötigte, um die Länge des Messegments (15 cm) zu durchqueren (Vantrappen 1977, 1159). Die Dauer

eines Migrating Motor Complex (MMC) – Zyklus war definiert als die Zeitdauer zwischen dem Ende zweier aufeinanderfolgender Phase III – Aktivitäten, jeweils errechnet an dem am weitesten distal gelegenen Drucksensor des Messegments (Husebye 1990, 1060). Inkomplette MMC-Zyklen (zu Beginn und am Ende der Messung) wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Als **postprandiale Motilität** wurde der Zeitraum vom Beginn der oralen Nahrungszufuhr bis zum Wiederauftreten von Phase I (gefordert war hier eine motorische Stille in allen Aufzeichnungskanälen von ≥ 10 min) oder von Phase III (Kellow 1990a, 1210) gewertet.

3.4.2. Computergestützte Datenanalyse

Phase II, III und die postprandiale Motilität wurden einer computergestützten Kontraktionsanalyse unterzogen. Benutzt wurde ein an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen entwickeltes und validiertes Computerprogramm. Funktion und Details sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben (Widmer 1992; Widmer 1994; 1076-1082). Es ermöglichte die Analyse und Entfernung von Artefakten, die Erkennung und Vermessung von phasischen Einzelkontraktionen sowie die Beschreibung ihrer zeitlichen und räumlichen Koordination.

Als **Kontraktionsparameter**, falls nicht anders angegeben, wurden Kontraktionsfrequenz [min^{-1}], Kontraktionsamplitude [mm Hg], Kontraktionsdauer [s] und ein normalisierter Motiliätsindex (definiert als Fläche unter der Kurve pro Zeiteinheit Motilitätsindex [$\text{s} \times \text{mmHg} \times \text{min}^{-1}$]) errechnet.

Mit Zeitfenstertechnik wurden alle 6-Kanalmessungen einer Analyse der zeitlichen und räumlichen Koordination der phasischen Einzelkontraktionen (Propagationsanalyse) unterzogen. Zwischen den einzelnen Meßpunkten wurden für die Einzelkontraktionen aborale Propagationsgeschwindigkeiten von 0.6 bis 4.5 cm/s zugelassen. Kontraktionen, innerhalb des Zeitfensters wurden als propagierte Kontraktionen gewertet. Kontraktionen welche nur an einem Sensor zu registrieren waren (somit eine aborale Propagationsstrecke von weniger als 3cm aufwiesen) wurden als stationäre oder nicht-propagierte Kontraktionen definiert. Als **Propagationsparameter** wurden der Prozentsatz der propagierten Kontraktionen [%], ihre aborale Propagationsstrecke [cm] und ihre aborale Propagationsgeschwindigkeit [cm/s] errechnet.

3.4.3. Spezielle motorische Ereignisse

Sie wurden stets visuell ausgewertet und über eine Mauseingabe am Bildschirm markiert und in besondere Computerfiles gespeichert. In die Datenanalyse wurden nur Ereignisse einbezogen, die von beiden Untersuchern übereinstimmend klassifiziert worden waren. Als spezielle motorische Ereignisse wurden gewertet:

Störungen der aboralen Wanderung der Phase III: sie wurden definiert als entweder retrograde d.h. oralwärts gerichtete Wanderung von Phase III oder als simultanes Auftreten von Phase III an verschiedenen Meßpunkten.

Migrating Clustered Contractions (MCCs): Sie waren definiert als eine Gruppe von 3-10 Kontraktionen (Summers 1983, 1293) einer Frequenz von 10-12/min mit einer vorausgehenden und nachfolgenden Periode motorischer Stille von jeweils mindestens 30 s Dauer. Für das motorische Muster wurde eine Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Meßsegment gefordert.

Als **MCC-Serien (sog. Runs)** wurden das ununterbrochene Auftreten von MCCs über mehr als 5 min definiert (Kellow 1987b, 1887). Die Anzahl und Dauer dieser Ereignisse wurden bestimmt.

Als **Retrograde Clustered Contractions (RCCs)** wurden MCCs von oraler Wanderungsrichtung definiert (Schmidt 1999a, 1078).

Giant Migrating Contractions (GMCs): sie waren definiert als Einzelkontraktionen von mehr als 10 s Dauer und einer Amplitude von mehr als 30 mm Hg mit aboraler Propagation durch das gesamte Meßsegment (Husebye 1995, 1084)

Bursts: sie wurden definiert als Serie irregulärer Kontraktionen in der Frequenz von Phase III von >2min Dauer mit tonischer Erhöhung des Baseline Niveaus um mehr als 15 mm Hg ohne vergleichbare Aktivität an benachbarten Meßpunkten (Stanghellini 1987, 7).

Anhaltend unkoordinierte Aktivität: sie wurde definiert als Burst – Aktivität von >30 min Dauer.

3.5. Statistik

3.5.1. Definition der Normalwerte

Als Normalwerte einer intestinalen Langzeitmanometrie dienten die Ergebnisse der visuellen und computerisierten Auswertung (Datenbank Paradox 1.0, Borland International, USA) der 50 gesunden Versuchspersonen. Alle Daten wurden auf das Vorliegen einer normalverteilten Grundgesamtheit geprüft und für sämtliche Parameter der Dünndarmmotilität die Mittelwerte mit dem zugehörigen 95%igen Konfidenzintervall als Normbereich errechnet. Benutzt wurde ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 4.0, Microsoft Corporation).

3.5.2. Definition der normalen Manometrie

Als normale Manometrie wurde eine Messung definiert, bei der kein Parameter quantitativ außerhalb des Normalbereiches (siehe 3.5.1.) lag. Weiterhin durften keine qualitativen Abweichungen von der Norm, d.h. bei gesunden Versuchspersonen nicht auftretende motorische Phänomene, vorkommen.

3.5.3. Definition der abnormen Manometrie

Als abnorme intestinale Langzeitmanometrie wurde eine Messung mit mindestens einem außerhalb des Normbereichs gelegenen Befund definiert. Für jede Patientengruppe wurden Art und Häufigkeit der pathologischen Befunde sowie die Gesamtanzahl der abnormen Manometrien errechnet und prozentual angegeben.

Die häufigsten pathologischen Befunde wurden zwischen den einzelnen Indikationsgruppen verglichen, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Motilitätsstörungen bei den verschiedenen Krankheitsbildern herauszuarbeiten.

3.5.4. Einfluss auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen

Als Einfluss auf die Diagnose wurde die Ablehnung oder Bestätigung der zur Manometrie führenden Verdachtsdiagnose durch die Untersuchung sowie jede, sich aus dem Manometriebefund ergebende, weitere diagnostische Massnahme gewertet.

Als Einfluss auf die Therapie wurde die Anordnung von Arzneimitteln, die Modifikation einer bestehenden medikamentösen Therapie sowie Durchführung oder Unterlassung chirurgischer Eingriffe definiert.

4. ERGEBNISSE

4.1. Normalwerte

Zum besseren Verständnis der nachfolgenden pathologischen Befunde sollen zunächst die Normalwerte in tabellarischer Form wiedergegeben werden.

4.1.1. Nüchternmotilität

4.1.1.1. MMC-Zyklus

Alle 50 Versuchspersonen zeigten nüchtern MMC-Zyklen. Ihre Anzahl betrug 3-18 Zyklen pro 24 h; im Wachzustand (W) lagen 1-10, während des Schlafs (S) 1-8 Zyklen vor. Die MMC-Zyklen im Wachzustand waren länger als im Schlaf. Im Wachen dominierte die Phase II, im Schlaf kam es zu einer Zunahme der motorischen Stille von Phase I. Die Dauer des MMC-Zyklus sowie Phase I und II im Wach- und Schlafzustand zeigt Tabelle 2.

	MMC (W)	MMC (S)
Zyklusdauer (min)	100 (50-173)	85 (58-147)
Dauer Phase I (min)	16 (0-39)	46 (21-73)
Dauer Phase II (min)	80 (29-142)	39 (13-75)

Tab.2: Dauer des MMC-Zyklus, Phase I und Phase II im Wach (W)- und während des Schlafs (S) bei gesunden Probanden (n = 50)

4.1.1.2. Phase II

Die Normalwerte der Kontraktionsparameter und der räumlichen und zeitlichen Koordination der Phase II sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

	Phase II (W)	Phase II (S)
Kontraktionsfrequenz (min^{-1})	2.03 (0.9-3.33)	1.36 (0.38-2.94)
Kontraktionsamplitude (mmHg)	23.0 (18.4-29.1)	23.5 (18.4-33.8)
Kontraktionsdauer (s)	4.03 (3.65-4.30)	3.87 (3.45-4.32)
Rel. Anteil propagierter Kontraktionen(%)	40 (28-54)	37 (23-49)
Propagationsdistanz (cm)	4.5 (3.7-5.7)	4.3 (3.7-5.1)
Propagationsgeschwindigkeit (cm/s)	1.7 (1.3-1.9)	1.7 (1.4-2.0)

Tab.3: Charakterisierung der kontraktiven Aktivität der Phase II im Wach (W)- und während des Schlafs (S) bei gesunden Probanden (n = 50)

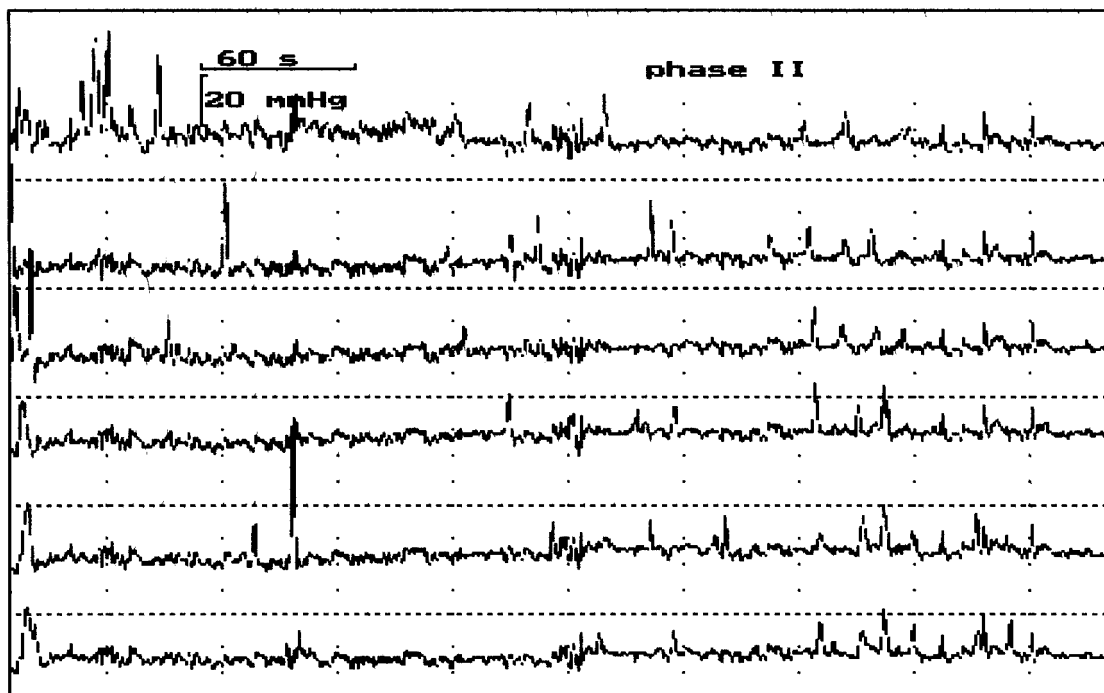


Abb.1: Beispiel einer Phase II-Aufzeichnung mit einem 6-Kanal-Sensor bei einer gesunden Versuchsperson

4.1.1.3. Phase III

Die Phase III wanderte bei gesunden Personen ausschließlich in aboraler Richtung. Die Dauer im Wachzustand betrug 4.4 (2.4-7.2) min, im Schlafzustand 5.4 (3.1-8.7) min. Die erhobenen Normalwerte der Phase III sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

	Phase III (W)	Phase III (S)
Dauer (min)	4.4 (2.4-7.2)	5.4 (3.1-8.7)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit (cm/min)	11.0 (3.2-21.8)	8.0 (2.4-16.1)
Kontraktionsfrequenz (min^{-1})	10.46 (9.16-11.38)	10.23 (9.06-10.98)
Kontraktionsamplitude (mmHg)	29.7 (20.7-43.1)	27.8 (20.5-40.0)
Kontraktionsdauer (s)	3.76 (3.48-4.03)	3.87 (3.45-4.07)

Tab.4: Charakterisierung der kontraktiven Aktivität der Phase III im Wach(W)- und Schlaf(S)zustand bei gesunden Probanden (n = 50)

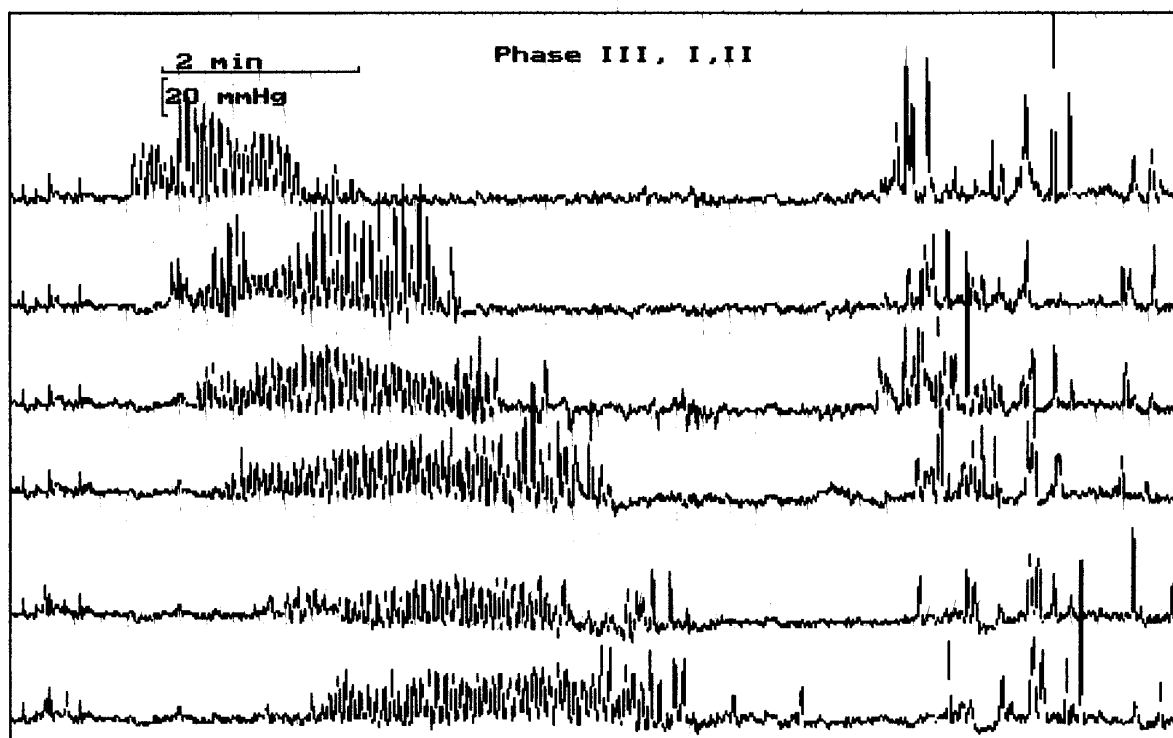


Abb.2: Beispiel der Phase III, Phase I und Beginn der Phase II-Aufzeichnung einer gesunden Versuchsperson.

4.1.2. Postprandiale Motorik

Alle gesunden Versuchspersonen wiesen eine Unterbrechung des MMC-Zyklus nach Nahrungszufuhr auf. Die irreguläre postprandiale Motilität zeigte eine Dauer von 248 (121-283) min. Die Normalwerte sind in Tabelle 5 dargestellt .

	Digestive Motilität
Dauer (min)	248 (121-283)
Kontraktionsfrequenz (min^{-1})	3.1 (1.60-4.82)
Kontraktionsamplitude (mmHg)	23.3 (19.5-27.8)
Kontraktionsdauer (s)	3.90 (3.7-4.2)
relativer Anteil propagierter Kontraktionen (%)	45 (30-61)
Propagationsdistanz (cm)	4.9 (4.2-6.0)
Propagationsgeschwindigkeit (cm/s)	1.7 (1.4-2.1)

Tab.5: Charakterisierung der postprandialen Motilität bei gesunden Probanden(n = 50)

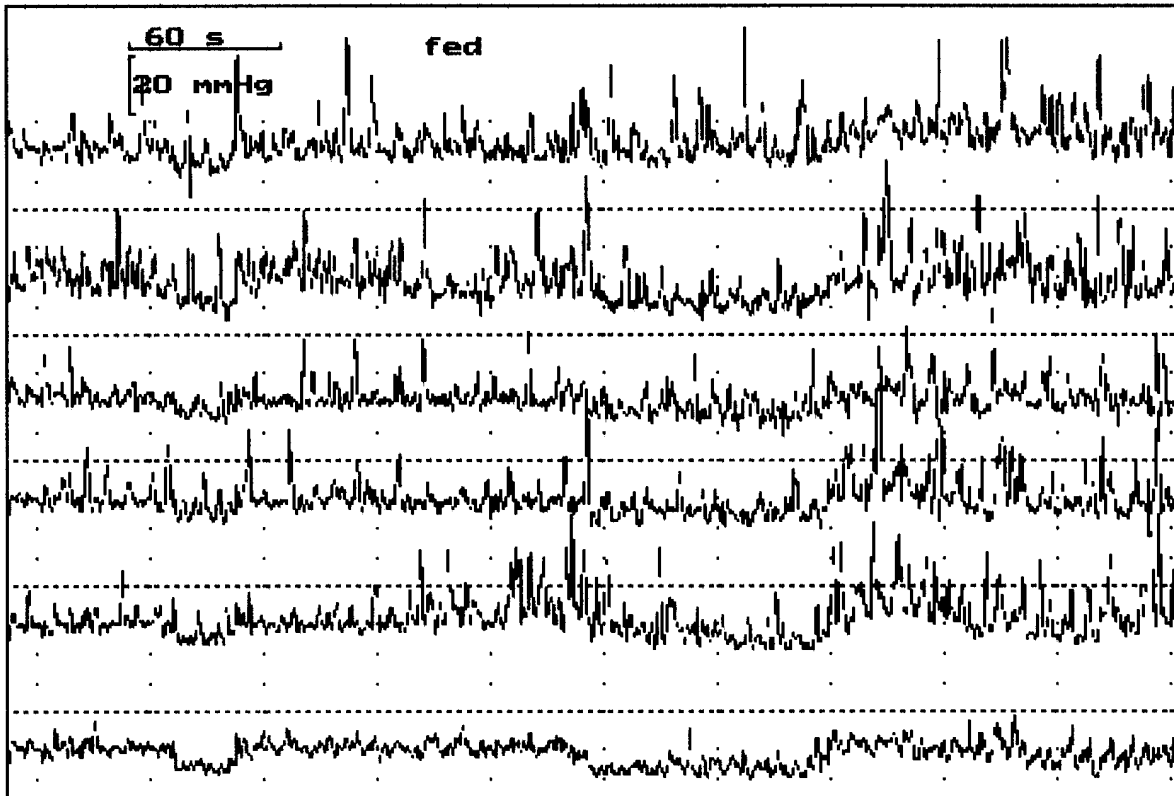


Abb.3: Beispiel der Aufzeichnung der postprandialen Motilität einer gesunden Versuchsperson in einer Dünndarmlangzeitmanometrie mit 6-Kanal-Sensor

4.1.3. Spezielle motorische Ereignisse

In der Nüchternmotilität fanden sich bei allen gesunden Versuchspersonen MCCs. In der Phase II (W) betrug die Frequenz 1.5 – 16.6 / h, in der Phase II (S) 1.0 – 15.9 / h.

In der postprandialen Motilität zeigte sich eine erhöhte Anzahl an MCCs gegenüber der Nüchternmotilität. Sie kamen hier ebenfalls bei allen Normalpersonen mit einer Frequenz von 2.0 – 17.9 / h vor. MCCs wanderten stets in aboraler Richtung. Es wurde kein simultanes Auftreten und keine retrograde Wanderung (RCCs) bei gesunden Versuchspersonen beobachtet.

Bursts, anhaltend unkoordinierte motorische Aktivitäten oder GMCs wurden bei keiner gesunden Versuchsperson gefunden.

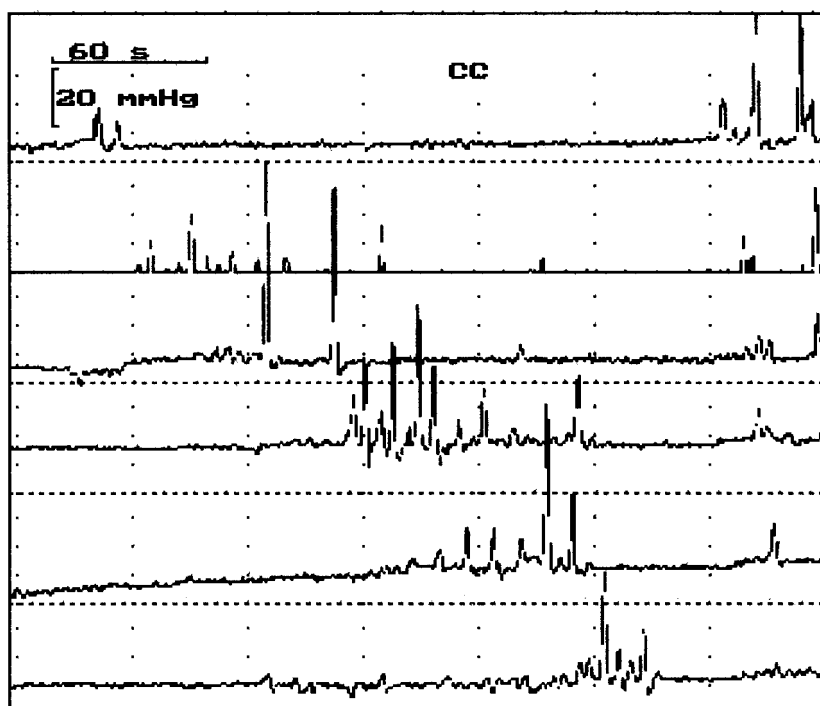


Abb.4: Aufzeichnung von Migrating Clustered Contractions (MCCs) einer gesunden Versuchsperson in der 24h-Manometrie mit 6-Kanal-Sensor

4.2. Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion

Alle 17 Patienten (100%) wiesen eine pathologische 24-Langzeitmanometrie mit insgesamt 118 pathologischen Befunden auf. 16 Manometrien (94%) wurden visuell als pathologisch eingestuft. 15 Messungen (88%) wurden durch die computerisierte Analyse als abnorm befundet. 17 Patienten (100%) zeigten eine abnorme Nüchternmotilität, bei 15 Patienten (88%) lag eine pathologische postprandiale Motilität vor.

4.2.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.2.1.1. MMC-Zyklus

Bei 4 Patienten (24%) lag ein kompletter Verlust des MMC-Zyklus vor. Ein Patient (6%) zeigte einen Verlust des MMC nur im Wachzustand. Die Anzahl der MMC-Zyklen lag bei den 13 Patienten mit erhaltenem MMC im Normbereich. Bei 6 Patienten (35%) zeigte sich eine abnorm verlängerte MMC-Zyklusdauer. Eine verkürzte Zyklusdauer wies kein Patient auf. Eine zusammenfassende Darstellung der Befunde gibt die Tabelle 6.

Völliger Verlust des MMC-Zyklus	4 (24%)
Verlust des MMC(W)-Zyklus	1 (6%)
MMC(W)-Zyklusdauer prolongiert	4 (24%)
MMC(S)-Zyklusdauer prolongiert	1 (6%)
MMC (W&S)-Zyklusdauer prolongiert	1 (6%)

Tab.6: Störungen des MMC-Zyklus bei Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion (W=Wach, S=Schlaf), n=Anzahl der Patienten (%).

4.2.1.2. Störungen der Phase II

Bei 6 Patienten (35%) lag eine abnorm verlängerte Phase II - Dauer vor.

Kontraktionsparameter: Zwei Patienten (12%) zeigten eine Hypomotilität in der Phase II. Bei einem Patienten (6%) lag die Kontraktionsfrequenz im Wachzustand unter der Norm und bei einem Patienten (6%) im Wach und Schlaf . Bei 2 Patienten (12%) wurden pathologisch erniedrigte Kontraktionsamplituden beobachtet. Abnorm erhöhte Kontraktionsamplituden lagen in keinem Fall vor. 4 Patienten (24%) wiesen eine abnorme Kontraktionsdauer auf. Sie war bei 3 Patienten (18%) verkürzt und bei einem Patienten (6%) abnorm verlängert.

Spezielle motorische Ereignisse: Pathologische motorische Ereignisse in Phase II bestanden bei 11 Patienten (65%) in Bursts, bei 5 Patienten (30%) in GMCs und bei 2 Patienten (12%) in einer anhaltenden unkoordinierten Aktivität.

8 Patienten (47%) wiesen eine abnorm niedrige MCC-Frequenz auf. Eine erhöhte MCC-Frequenz wurde bei keinem Patienten gefunden. Während bei Normalpersonen stets eine aborale Ausbreitung der MCCs vorlag, wurde bei 2 Patienten (12%) eine retrograde Wanderung der MCCs beobachtet.

Eine detaillierte Darstellung der pathologischen Befunde der Phase II gibt die Tabelle 7.

Kontraktionsparameter	Wach	Schlaf
Hypomotilität	2 (12%)	1 (6%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	1 (6%)	2 (12%)
Kontraktionsdauer vermindert	3 (18%)	
Kontraktionsdauer erhöht	1 (6%)	

Spezielle motorische Ereignisse	
Bursts	11 (65%)
GMCs	5 (30%)
Anhaltend unkoordinierte Aktivität	2 (12%)
MCC-Frequenz erniedrigt	8 (47%)
RCCs	2 (12%)

Tab.7: Zusammenfassung der pathologischen Kontraktionsparameter und der speziellen motorischen Ereignisse in Phase II bei Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion (n=Anzahl der Patienten, %).

4.2.1.3. Störungen der Phase III

Die Phase III war bei 2 Patienten (12%) von abnorm langer Dauer.

In 5 Manometrien (30%) wurde eine retrograde Wanderung der Phase III beobachtet. 4 Patienten (24%) zeigten ein simultanes Auftreten der Phase III. Bei 5 Patienten (30%) lag eine pathologische aborale Wanderungsgeschwindigkeit vor: eine erniedrigte aborale Wanderungsgeschwindigkeit bestand bei 4 Patienten (24%), ein Patient (6%) wies eine Erhöhung der aboralen Wanderungsgeschwindigkeit auf.

Wie unter 4.2.1.1. erwähnt, lag bei 2 Patienten (12 %) ein Verlust der Phase III vor, 4 weitere Patienten (24%) zeigten keine normal konfigurierte Phase III in 24 h, so dass zusammenfassend bei 36 % der Patienten ein Fehlen der normalen Phase III-Aktivität zu verzeichnen war.

Kontraktionsparameter: Eine abnorm erniedrigte Kontraktionsamplitude wurde bei 3 Patienten dokumentiert. Erhöhte Kontraktionsamplituden lagen bei keinem Patienten vor. Die Kontraktionsdauer war bei 3 Patienten (18%) pathologisch vermindert. Eine zusammenfassende Darstellung der pathologischen Befunde gibt die Tabelle 8.

Prolongierte Phase III	2 (12%)	
Retrograde Wanderung der Phase III	5 (30%)	
Simultanes Auftreten der Phase III	4 (24%)	
Verminderte aborale Wanderungsgeschwindigkeit	4 (24%)	
Erhöhte aborale Wanderungsgeschwindigkeit	1 (6%)	
Kontraktionsparameter	Wach	Schlaf
Kontraktionsamplitude erniedrigt	1 (6%)	2 (12%)
Kontraktionsdauer vermindert	2 (12%)	2 (12%)

Tab.8: Pathologische Befunde der Phase III bei Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion (n=Anzahl der Patienten, %).

4.2.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

15 Patienten (88%) zeigten pathologische Befunde in der postprandialen Motilität. Bei 5 Patienten (30%) lag ein komplettes Fehlen, bei 2 Patienten (12%) eine verkürzte Dauer der postprandialen Antwort vor.

Kontraktionsparameter: 3 Patienten (18%) wiesen eine abnorm erniedrigte Kontraktionsfrequenz im Sinne einer postprandialen Hypomotilität auf. Eine Hypermotilität wurde bei keinem Patienten dokumentiert. Die Kontraktionsamplitude war bei 3 Patienten (18%) pathologisch erniedrigt. Die Kontraktionsdauer lag bei 7 Patienten (41%) außerhalb des Normbereichs: 5 Patienten (30%) hatten eine verminderte, 2 Patienten eine (12%) abnorm lange Kontraktionsdauer.

Spezielle motorische Ereignisse: Bei 5 Patienten (30%) lag eine erniedrigte MCC-Frequenz vor. Eine erhöhte MCC-Frequenz oder abnorme MCC-Serien (runs) wurden bei keinem Patienten beobachtet. Bei 4 Patienten (24%) wurden bursts nachgewiesen. Eine anhaltend unkoordinierte Aktivität fand sich ebenfalls bei 4 Patienten (24%). Eine zusammenfassende Darstellung der pathologischen Befunde der postprandialen Motilität gibt Tabelle 9.

Fehlen der postprandialen Antwort	5 (30%)
Verkürzte postprandiale Antwort	2 (12%)
Hypomotilität	3 (18%)
Kontraktionsparameter	
Kontraktionsamplitude erniedrigt	3 (18%)
Kontraktionsdauer vermindert	5 (30%)
Kontraktionsdauer erhöht	2 (12%)
Spezielle motorische Ereignisse	
MCC-Frequenz erniedrigt	5 (30%)
Bursts	4 (24%)
Anhaltend unkoordinierte Aktivität	4 (24%)

Tab.9: Zusammenfassende Darstellung der pathologischen Befunde in der postprandialen Phase bei Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion (n=Anzahl der Patienten,%).

4.2.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Der Dünndarmmanometriebefund wurde bei allen untersuchten Patienten als Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion gewertet. Dadurch konnte den Patienten für die Zukunft von diagnostischen Laparotomien und generell von einer operativ-resezierenden Therapiemassnahme abgeraten werden. Zwei geplante subtotale Kolonresektionen und eine diagnostische Laparatomie wurden nicht durchgeführt. 8 Patienten mit verminderter oder fehlender postprandialer Motilitätsantwort wurden mit Prokinetika (Cisapride) therapiert. Bei den 6 Patienten (36%) mit Verlust der normalen Phase III-Aktivität wurde die Suche nach einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms und eine probatorische Therapie mit Octreotide empfohlen.

4.3. Patienten mit abdominellen Schmerzen

47 Patienten wiesen eine pathologische Langzeitmanometrie (96%) mit insgesamt 226 pathologischen Befunden auf. 30 Langzeitmanometrien (61%) wurden visuell als pathologisch eingestuft. 47 Messungen (96%) konnten mit dem Computerprogramm als pathologisch bewertet werden. 44 Patienten (90%) zeigten eine abnorme Nüchternmotilität, 38 Patienten (77%) wiesen eine pathologische postprandiale Motorik auf.

4.3.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.3.1.1. MMC-Zyklus

Bei allen Patienten waren MMC-Zyklen vorhanden. Ihre Anzahl lag bei allen Patienten im Normbereich. Bei 17 Patienten (35%) war die MMC-Zyklusdauer abnorm verändert. So zeigten 9 Patienten (18%) eine pathologisch verlängerte, 8 Patienten (16%) eine abnorm kurze Dauer des MMC-Zyklus. Ursache für die verlängerte oder verkürzte Dauer des MMC-Zyklus war jeweils eine prolongierte oder reduzierte Phase II. Eine detaillierte Darstellung gibt die Tabelle 10.

Bei 14 Patienten (29%) fehlte die normale Verlängerung der Phase I und Verkürzung der Phase II während des Schlafs.

MMC(W)-Zyklusdauer prolongiert	5 (10%)
MMC(S)-Zyklusdauer prolongiert	2 (4%)
MMC(W&S)-Zyklusdauer prolongiert	2 (4%)
MMC(W)-Zyklusdauer reduziert	4 (8%)
MMC(S)-Zyklusdauer reduziert	2 (4%)
MMC(W&S)-Zyklusdauer reduziert	2 (4%)

Tab.10: Zeitabweichungen des MMC-Zyklus bei Patienten mit Abdominalschmerzen (W=Wachzustand; S=Schlaf); n=Anzahl der Patienten (%).

4.3.1.2. Störungen der Phase II

Wie unter 4.3.1.1. erwähnt, war bei 9 Patienten (18%) die mittlere Phase II – Dauer verlängert und bei 8 Patienten (16%) abnorm kurz.

Kontraktionsparameter: Bei 7 Patienten (14%) wurde eine Hypomotilität in der Phase II registriert. So lag die Kontraktionsfrequenz der Phase II während des Wachzustandes bei 6 Patienten (12%), im Schlaf bei 4 Patienten (8%) unter dem Normbereich. 2 Patienten (4%) wiesen eine Hypermotilität auf.

15 Patienten (31%) zeigten eine pathologisch veränderte Kontraktionsamplitude. Als Hauptbefund konnte bei 12 Patienten (24%) eine pathologisch erhöhte Kontraktionsamplitude beobachtet werden. Erniedrigte Kontraktionsamplituden fanden sich nicht. Die Kontraktionsdauer lag bei 19 Patienten (39%) außerhalb des Normwertes. 12 Patienten (24%) zeigten eine abnorm kurze Kontraktionsdauer. Eine genaue Darstellung der pathologischen Kontraktionsparameter gibt die Tabelle 11.

Propagationsparameter: Die 6-Kanalmessungen (n=13) wurden der beschriebenen Propagationsanalyse unterzogen. Hierbei zeigte ein Patient (8%) einen erniedrigten Anteil propagierter Kontraktionen. Die mittlere aborale Propagationsgeschwindigkeit der Einzelkontraktionen war bei 2 Patienten (16%) pathologisch hoch. Bei 2 Patienten (16%) war die mittlere aborale Propagationsstrecke der Einzelkontraktionen abnorm erniedrigt.

Spezielle motorische Ereignisse: 6 Patienten (12%) zeigten eine pathologisch erhöhte MCC-Frequenz. Eine retrograde Wanderung von MCCs (RCCs) kamen bei 4 Manometrien (8%) vor. Bursts, die bei Normalpersonen nicht beobachtet wurden, zeigte ein Patient (2%). Andere

pathologische Motilitätsereignisse wie anhaltend unkoordinierte Aktivität oder GMCs fehlten. Tabelle 11 gibt eine detaillierte Darstellung der pathologischen Befunde der Phase II.

Kontraktionsparameter:	Wach	Schlaf
Hypermotilität	2 (4%)	
Hypomotilität	6 (12%)	4 (8%)
Kontraktionsamplitude erhöht	10 (20%)	4 (8%)
Kontraktionsdauer erhöht	4 (8%)	5 (10%)
Kontraktionsdauer vermindert	11(22%)	4 (8%)
Spezielle motorische Ereignisse:		
MMC- Frequenz erhöht	6 (12%)	
RCCs	4 (8%)	
Bursts	1 (2%)	

Tab.11: Darstellung der pathologischen Kontraktionsparameter und speziellen motorischen Ereignisse der Phase II bei Patienten mit chronischen abdominalen Schmerzen (n = Anzahl der Patienten, %).

4.3.1.3. Störungen der Phase III

Ein Verlust von Phase III wurde in keinem Fall beobachtet. Die Phase III war bei 2 Patienten (4%) zu lang. 5 Patienten (10%) zeigten eine retrograde Wanderung von Phase III. Ein simultanes Auftreten der Phase III wurde bei einem Patienten (2%) gefunden. 18 Patienten (37%) wiesen eine abnorme aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III auf.

Kontraktionsparameter: Bei 8 Patienten (16%) lagen abnorme Kontraktionsamplituden vor. Die Kontraktionsdauer lag bei 18 Patienten (37%) außerhalb des Normbereiches. Eine Darstellung der pathologischen Befunde gibt die Tabelle 12.

Prolongierte Phase III	2 (4%)
Retrograde Wanderung der Phase III	5 (10%)
Simultanes Auftreten der Phase III	1 (2%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit erhöht	12 (24%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit vermindert	6 (12%)

Kontraktionsparameter	Wach	Schlaf
Kontraktionsamplitude erhöht	3 (6%)	2 (4%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	2 (4%)	4 (8%)
Kontraktionsdauer erhöht	3 (6%)	4 (8%)
Kontraktionsdauer vermindert	10 (20%)	5 (10%)

Tab.12: Charakterisierung der pathologischen Befunde in Phase III bei Patienten mit abdominellen Schmerzen (n = Anzahl der Patienten, %).

4.3.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Alle Patienten zeigten eine postprandiale motorische Antwort. Bei 3 Patienten (6%) konnte ein vorzeitiges Einsetzen der Nüchternmotilität beobachtet werden. Eine verlängerte postprandiale Antwort wurde bei keinem Patienten registriert.

Kontraktionsparameter: Bei 13 Patienten (27%) trat während der postprandialen Phase ein pathologisch erniedrigte Kontraktionsfrequenz (Hypomotilität) auf, bei 2 Messungen (4%) war die Kontraktionsfrequenz abnorm erhöht (Hypermotilität).

Abweichungen der Kontraktionsmorphologie wurden bei 28 Patienten (57%) beobachtet. Die Kontraktionsamplitude lag bei 19 Patienten (39%) außerhalb des Normbereiches, wobei pathologisch hohe Amplituden überwogen (32%). Bei 13 Patienten (27%) wurde eine pathologische Kontraktionsdauer registriert. 4 Patienten (8%) zeigten sowohl eine erhöhte Kontraktionsamplitude als auch eine erniedrigte Kontraktionsdauer.

Propagationsparameter: In Analogie zu Phase II war der relative Anteil propagierter Kontraktionen bei einem Patienten (8%) zu niedrig. 2 (16%) Patienten zeigten postprandial eine pathologisch beschleunigte aborale Propagation der Einzelkontraktionen. Die mittlere Propagationsdistanz der Kontraktionen war bei 4 Patienten (32 %) abnorm erniedrigt.

Spezielle motorische Ereignisse: Eine abnorm hohe MCC-Frequenz wiesen 15 Patienten (30%) auf. Eine zu niedrige Frequenz an MCCs konnte bei keinem Patienten beobachtet werden. Bursts lagen bei 4 Patienten (8%) vor. 1 Patient (2%) zeigte eine anhaltend unkoordinierte Aktivität. RCCs und GMCs wurden bei Patienten mit abdominellen Schmerzen nicht beobachtet.

Über die pathologischen Befunde während der postprandialen Motilität gibt die Tabelle 13 Auskunft.

Kontraktionsparameter:	
Hypermotilität	2 (4%)
Hypomotilität	13 (27%)
Kontraktionsamplitude erhöht	16 (32%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	3 (6%)
Kontraktionsdauer erhöht	3 (6%)
Kontraktionsdauer vermindert	10 (20%)
Spezielle motorische Ereignisse:	
MCC- Frequenz erhöht	15(30%)
Bursts	4 (8%)
Anhaltend unkoordinierte Aktivität	1(2%)

Tab.13: Abnorme manometrische Befunde in der postprandialen Motilität bei Patienten, die wegen chronischer abdomineller Schmerzen manometriert wurden; n=Anzahl der Patienten (%).

4.3.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Bei Patienten mit abnorm häufigen MCCs (30 %) wurde der Manometriebefund als Hinweis auf das Vorliegen einer funktionellen Erkrankung im Sinne eines Reizdarmsyndromes gewertet. Bursts, anhaltend unkoordinierte Aktivität und Störungen der aboralen Wanderung der Phase III führten bei 12 % der untersuchten Patienten, bei denen primär eine funktionelle oder psychosomatische Störung vermutet worden war, zur Verdachtsdiagnose einer intestinalen Neuropathie und zu weiteren autonomen Funktionsprüfungen.

Therapeutisch wurde bei postprandialer Hypomotilität die Gabe von Prokinetika empfohlen (n=13; 27 %). Patienten mit postprandialer Hypermotilität (n=2; 4 %) und abnorm vermehrten MCCs (n=15; 30%) wurde zur symptomatischen Behandlung mit einem Spasmolyticum (Tropiumchlorid) geraten.

4.4. Patienten mit autonomer Neuropathie

4.4.1. Diabetische autonome Neuropathie

Alle 26 Diabetiker wiesen pathologische 24h- Manometrien auf. 149 Befunde lagen außerhalb des Normbereiches. 24 Messungen (92%) wurden durch die visuelle Analyse, 25 (96 %) durch die Computeranalyse als pathologisch bewertet. Bei 26 Patienten (100%) war die Nüchtermotilität, bei 19 Patienten (73%) die postprandiale Motilität abnorm.

4.4.1.1. Pathologische Befunde in der Nüchtermotilität

4.4.1.1.1. MMC-Zyklus

Bei 10 Patienten (20%) war die Anzahl der MMC-Zyklen pro 24 h abnorm. Dabei fehlte bei 2 Patienten (8%) der MMC-Zyklus komplett. 3 Patienten (12%) zeigten keinen vollständigen MMC-Zyklus im Wachzustand, bei 3 weiteren Patienten (12%) fehlte der MMC-Zyklus während des Schlafs. Eine erhöhte Anzahl an MMC(W)-Zyklen wurde bei einer Messung (4%) gefunden, ein Patient (4%) hatte eine erhöhte Anzahl an MMC(S)-Zyklen.

Bei 4 Patienten (15%) wurde ein verlängerter MMC(S)-Zyklus beobachtet, bedingt durch eine prolongierte Phase II.

Bei 12 Patienten (46%) fehlte die normale, zirkadiane Variation der MMC-Zusammensetzung mit der Verlängerung der Phase I und Verkürzung der Phase II während des Schlafs.

Eine Zusammenfassung gibt Tabelle 14.

Fehlender MMC-Zyklus	2 (8%)
Fehlender MMC(W)-Zyklus	3 (12%)
Fehlender MMC(S)-Zyklus	3 (12%)
MMC(W)-Anzahl erhöht	1 (4%)
MMC(S)-Anzahl erhöht	1(4%)
MMC(S)-Zyklusdauer prolongiert	4 (15%)

Tab.14: Störungen des MMC-Zyklus bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie (n = Anzahl der Patienten, %; W=Wachzustand; S=Schlaf).

4.4.1.1.2. Störungen der Phase II

Wie bereits im obigen Abschnitt erwähnt, lag eine zu lange Phase II in 4 Messungen (15%) vor.

Kontraktionsparameter: Bei 4 Patienten (15%) wurde in der Phase II eine abnorm niedrige Kontraktionsfrequenz (Hypomotilität) registriert. 1 Patient (4%) zeigte eine Hypermotilität. 11 Patienten wiesen eine pathologisch veränderte Kontraktionsamplitude auf; sie war bei 10 Patienten (39%) abnorm erhöht, bei 1 Patienten (4%) unterhalb des Normbereichs gelegen.

Propagationsparameter: 3 Langzeitmanometrien mit einer 6-Kanalsonde wurden einer Propagationsanalyse unterzogen. Ein Diabetiker zeigte einen erniedrigten Anteil propagierter Kontraktionen. Die Propagationsgeschwindigkeit und Propagationsdistanz lag bei allen Messungen im Normbereich.

Spezielle motorische Ereignisse: 12 Patienten (46%) wiesen Bursts auf, kein Patient zeigte GMCs oder eine anhaltend unkoordinierte Aktivität. Bei 5 Patienten (19%) lag die Frequenz der MCCs unter dem Normbereich. Kein Patient zeigte eine erhöhte Frequenz an MCCs und retrograden MCCs. Eine genaue Aufschlüsselung der pathologischen Manometriebefunde der Phase II gibt die Tabelle 15.

Kontraktionsparameter:	Wach	Schlaf
Hypermotilität	1 (4%)	
Hypomotilität	4 (15%)	
Kontraktionsamplitude erhöht	10 (39%)	5 (19%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	1(4%)	
Kontraktionsdauer erhöht	3 (12%)	3 (12%)
Kontraktionsdauer vermindert	2 (8%)	1 (4%)
Spezielle motorische Ereignisse:		
MMC-Frequenz erniedrigt	5 (19%)	
Bursts	12 (46%)	

Tab.15: Darstellung der pathologischen Kontraktionsparameter und spezieller motorischer Ereignisse in Phase II bei Patienten mit einer diabetischen Neuropathie (n = Anzahl der Patienten; %).

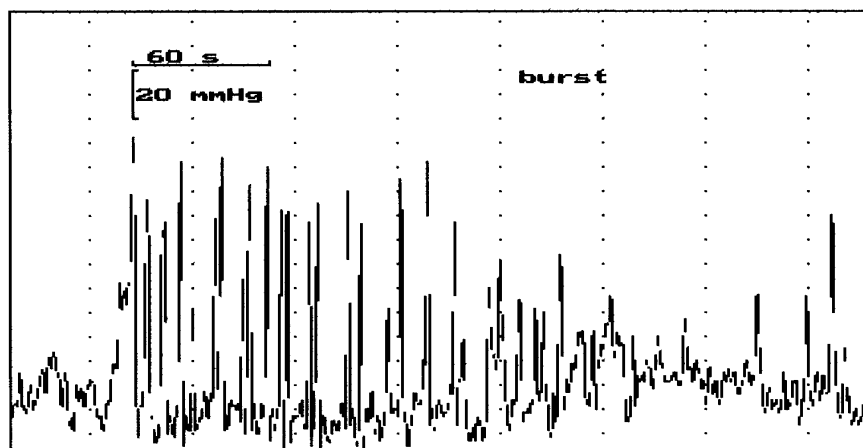


Abb.5: Beispiel einer Aufzeichnung von Bursts in der Dünndarmanometrie eines Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ II und autonomer Neuropathie

4.4.1.1.3. Störungen der Phase III

Wie bereits unter dem Abschnitt 4.4.1.1.1. erwähnt, lag bei 2 Patienten (8%) ein kompletter Verlust der Phase III - Aktivität vor. Bei 5 Patienten (19%) lag die Dauer der Phase III über dem Normalwert. Insgesamt 16 Diabetiker (62%) zeigten eine gestörte aborale Wanderung der Phase III. Bei 14 Patienten (54%) wurde eine retrograde Wanderung, bei 3 Patienten (12%) ein simultanes Auftreten der Phase III an verschiedenen Punkten des Meßsegments beobachtet. Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III war bei 4 Patienten (16%) abnorm.

Kontraktionsparameter: Die Kontraktionsdauer war bei 10 Patienten (38%) abnorm. 8 Diabetiker (31%) wiesen eine pathologisch verkürzte Kontraktionsdauer auf. 4 Patienten (16%) zeigten eine abnorme Kontraktionsamplitude.

Alle pathologischen Befunde der Phase III sind in den Tabellen 16 und 17 zusammengefaßt.

Völliger Verlust von Phase III	2 (8%)
Phase III- Dauer prolongiert	5 (19%)
Retrograde Phase III	14 (54%)
Simultane Phase III	3 (12%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit erhöht	2 (8%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit vermindert	2 (8%)

Tab.16: Störungen der Phase III bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie (n = Anzahl der Patienten, %).

Kontraktionsparameter:	Wach	Schlaf
Kontraktionsamplitude erhöht	2 (8%)	1 (4%)
Kontraktionsamplitude vermindert		1(4%)
Kontraktionsdauer erhöht	2 (8%)	
Kontraktionsdauer vermindert	6 (23%)	3 (12%)

Tab.17: Pathologische Kontraktionsparameter der Phase III bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie (n = Anzahl der Patienten, %).

4.4.1.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Bei 19 Patienten (73%) wurde mindestens ein pathologischer Befund in der postprandialen Motilität gefunden.

Alle Patienten wiesen eine postprandiale motorische Antwort auf. Ein vorzeitiges oder verspätetes Einsetzen der Nüchtermotilität konnte bei keinem Patienten beobachtet werden.

Kontraktionsparameter: 12 Patienten (27%) zeigten eine pathologisch erniedrigte Kontraktionsfrequenz (Hypomotilität). Bei keinem Patienten wurde eine Hypermotilität aufgezeichnet. Pathologische Abweichungen in der Kontraktionsmorphologie wurden bei 16 Patienten (62%) dokumentiert. So fanden sich bei 10 Patienten (39%) ein abnorm hohe Kontraktionsamplitude. Über alle pathologischen Befunde orientiert die Tabelle 18.

Propagationsparameter: Der Anteil propagierter Kontraktionen und die Propagationsgeschwindigkeit lag bei allen Manometrien im Normalbereich. Jeweils ein Patient zeigte eine pathologisch erhöhte bzw. erniedrigte aborale Propagationsdistanz in der postprandialen Motorik.

Spezielle motorische Ereignisse: Als Hauptbefund wurden Bursts, welche bei gesunden Personen nicht beobachtet wurden, bei 4 Patienten (15%) registriert. 2 Patienten (8%) zeigten eine erniedrigte MCC-Frequenz. Eine erhöhte Frequenz an MCCs wurde nur bei 1 Patienten (4%) aufgezeichnet. RCCs, anhaltend unkoordinierte Aktivität und GMCs wurden postprandial bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie nicht beobachtet.

Kontraktionsparameter:	
Hypomotilität	12 (27%)
Kontraktionsamplitude erhöht	10 (39%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	1 (4%)
Kontraktionsdauer erhöht	1 (4%)
Kontraktionsdauer vermindert	4 (15%)
Spezielle motorische Ereignisse:	
Bursts	4 (15%)
MCC-Frequenz erniedrigt	2 (8%)
MCC-Frequenz erhöht	1 (4%)

Tab.18: Charakterisierung der Kontraktionsparameter und der speziellen motorischen Ereignisse der postprandialen Motilität bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie (n = Anzahl der Patienten; %).

4.4.1.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Verlust von Phase III (8%), Störungen ihrer aboralen Wanderung (62 %), Bursts (15 %) und reduzierte postprandiale motorische Antwort (27 %) wurden als Hinweise auf eine intestinale diabetische Neuropathie diagnostisch gewertet. 12 Diabetiker (27%) mit postprandialer Hypomotilität wurden mit Prokinetika (Cisapride) behandelt. 2 Patienten (8%) wurde bei fehlender Phase III eine weitere Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluß eines bakteriellen Dünndarmüberwuchses empfohlen und bei diesen eine Behandlung mit Octreotide eingeleitet.

4.4.2. Nichtdiabetische autonome Neuropathie

Alle 13 Patienten wiesen eine abnorme Manometrie mit insgesamt 37 pathologischen Befunden auf. 9 Patienten (69%) zeigten in der Nüchternmotilität, 11 Patienten (84%) in der postprandialen Motilität abnorme Befunde.

4.4.2.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.4.2.1.1. MMC-Zyklus

2 Patienten (15%) wiesen einen vollständigen Verlust des MMC-Zyklus auf. Die Anzahl der MMC-Zyklen in der Wach- und Schlafperiode war bei allen übrigen Patienten normal. 2 Patienten (15%) zeigten eine abnorm verlängerte Dauer des MMC(W) und MMC(S)-Zyklus. Ursächlich hierfür war stets eine prolongierte Phase II. Eine normale Wach-Schlafvariabilität der Phase I und II fand sich bei allen Patienten. Eine zusammenfassende Darstellung gibt die Tabelle 19.

4.4.2.1.2. Störungen der Phase II

2 Patienten (15%) zeigten, wie unter 4.3.2.1.1. erwähnt, eine prolongierte Phase II.

Kontraktionsparameter: An abnormen Kontraktionsparametern lag bei einem Patienten (8%) im Wach- und Schlafzustand eine Hypomotilität vor. Hypermotilität wurde nicht registriert.

Spezielle motorische Ereignisse: Es bestanden bei 6 Manometrien (46%) RCCs, 2 Patienten (15%) zeigten eine pathologisch erniedrigte MCC-Frequenz. Bursts, anhaltend unkoordinierte Aktivität oder GMCs kamen bei dieser Patientengruppe nicht vor.

4.4.2.1.3. Störungen der Phase III

Insgesamt 7 Patienten (54%) zeigten Störungen von Phase III. Ein völliges Fehlen der Phase III wurde bei 2 Patienten (15%) beobachtet. Bei 5 Messungen (39%) wurde eine retrograde Wanderung von Phase III registriert. Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit lag bei den übrigen Patienten im Normbereich.

Sämtliche **Kontraktionsparameter** der Phase III lagen ebenfalls im Normbereich. Eine Zusammenfassung der pathologischen Befunde der Nüchternmotilität gibt Tabelle 19.

MMC(W) und MMC(S)-Zyklusdauer prolongiert	2 (15%)
Verlust des MMC-Zyklus	2 (15%)
Hypomotilität in Phase II	1(8%)
MCC-Frequenz erniedrigt	2 (15%)
RCCs	6(46%)
Retrograde Phase III	5 (39%)

Tab.19: Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität bei Patienten mit nichtdiabetischer autonomer Neuropathie (n = Anzahl der Patienten, %).

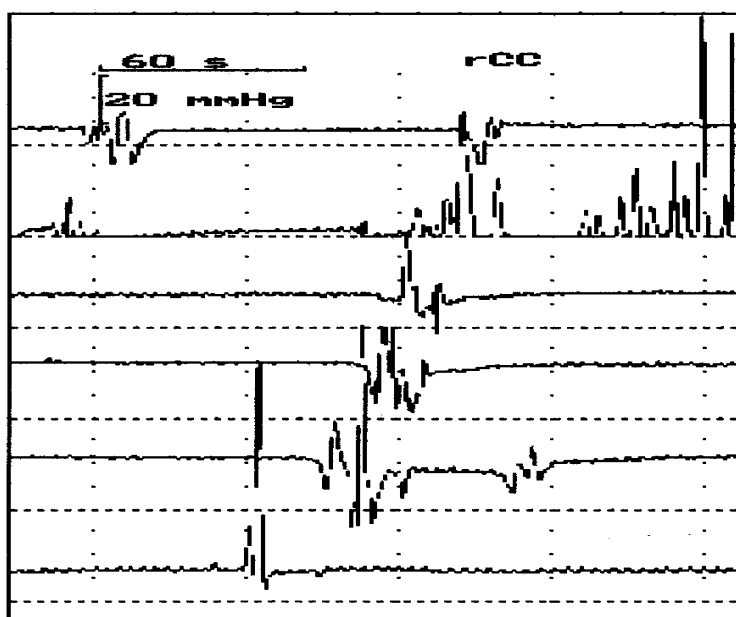


Abb. 6: Beispiel für Retrograde Clustered Contractions (RCCs) bei einem Patienten mit nichtdiabetischer autonomer Neuropathie.

4.4.2.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Bei 2 Patienten (15%) kam es zu keiner postprandialen motorischen Antwort. Die Dauer der postprandialen Motilität lag bei allen übrigen Patienten im Normbereich.

Kontraktionsparameter: 5 Patienten (39%) zeigten diese in Form einer pathologisch erniedrigten Kontraktionsfrequenz (postprandiale Hypomotilität). Bei keinem Patienten wurde eine Hypermotilität aufgezeichnet. Alle übrigen Kontraktionsparameter lagen im Normbereich.

Spezielle motorische Ereignisse: 5 Patienten (39%) wiesen GMCs auf. Bei 3 Patienten (23%) wurden repetitive retrograde Kontraktionen beobachtet. 2 Patienten (15%) zeigten eine

abnorm erniedrigte MCC-Frequenz. Eine erhöhte MCC-Frequenz, Bursts oder anhaltend unkoordinierte Aktivitäten wurden nicht beobachtet. Eine Zusammenfassung gibt die Tabelle 20.

Fehlen der postprandialen Motilitätsantwort	2 (15%)
Hypomotilität	5 (39%)
GMCs	5 (39%)
Repetitive retrograde Kontraktionen	3 (23%)
MCC-Frequenz erniedrigt	2 (15%)

Tab.20: Charakterisierung der pathologischen Befunde während der postprandialen Motilität bei Patienten mit nichtdiabetischer autonomer Neuropathie (n = Anzahl der Patienten, %)

4.4.2.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Verlust von Phase III (15%), Störungen ihrer aboralen Wanderung (39%) und eine inadäquate postprandiale motorische Antwort (54%) wurden als Zeichen einer intestinalen Manifestation der autonomen Neuropathie diagnostisch gewertet. 5 Patienten (39%) wurde die Einnahme von Prokinetika bei diagnostizierter postprandialer Hypomotilität empfohlen. Bei den beiden Patienten (16%) mit fehlender Phase III wurden H₂-Atemtests zur Frage einer bakteriellen Fehlbesiedelung angeraten und eine Therapie mit Octreotide vorgeschlagen.

4.5. Obstipation

4.5.1. Slow-transit Constipation (STC)

Alle 29 Langzeitmanometrien der STC-Patienten waren abnorm. Es lagen insgesamt 176 pathologische Befunde vor. 26 Langzeitmanometrien (90%) wurden visuell und 27 Langzeitmanometrien (93%) durch die computergestützte Auswertung als abnorm befundet. In der Nüchternmotilität waren alle, in der postprandialen Motilität 26 (90%) Manometrien pathologisch verändert.

4.5.1.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.5.1.1.1. MMC-Zyklus

Bei 2 Patienten (7%) wurde der komplette Verlust des normalen MMC-Zyklus beobachtet. Die Anzahl der MMC-Zyklen in der Schlaf- und Wachperiode waren bei allen übrigen Patienten normal. 18 Patienten (62%) wiesen eine abnorm lange Dauer des MMC-Zyklus auf. Bei 12 Patienten (41%) war der MMC(W) zu lang und bei 6 Patienten (21%) der MMC(S). Ursache hierfür war stets eine prolongierte Phase II. Über die pathologischen Befunde orientiert Tabelle 21.

Verlust des MMC-Zyklus	2 (7%)
MMC(W)-Zyklusdauer prolongiert	12 (41%)
MMC(S)-Zyklusdauer prolongiert	6 (21%)

Tab.21: Störungen des MMC-Zyklus bei Patienten mit einer slow-transit Constipation (n=Anzahl der Patienten; %; W=Wach-, S=Schlafperiode)

4.5.1.1.2. Störungen der Phase II

Wie bereits im Abschnitt 4.4.1.1.1. erwähnt, zeigten 18 Patienten (62%) eine prolongierte Phase II-Dauer.

Kontraktionsparameter: 12 Patienten (41%) zeigten eine pathologische Kontraktionsfrequenz. So lag bei 11 Patienten (38%) eine Hypomotilität vor. Bei 9 Patienten (31%) wurde eine von der Norm abweichende Kontraktionsamplitude registriert. 6 Patienten (21%) zeigten eine erhöhte Kontraktionsamplitude in der Phase II.

Propagationsparameter: Die 6-Kanalmessungen (n=6) wurden der Propagationsanalyse unterzogen. Ein Patient wies hierbei einen erniedrigten Anteil propagierter Kontraktionen auf. Die Propagationsgeschwindigkeit war bei einem Patient zu hoch. Bei einem Patient wurde eine abnorm erniedrigte Kontraktionsdistanz gefunden.

Spezielle motorische Ereignisse: Eine erniedrigte MCC-Frequenz zeigten 10 Patienten (35%). Erhöhte MCC-Frequenz wurde nicht beobachtet. 3 Patienten (10%) wiesen Bursts auf. Retrograde MCCs (RCCs) wurden bei 1 Patienten (3%) beschrieben.

Eine Zusammenfassung der pathologischen Befunde der Phase II gibt die Tabelle 22.

Kontraktionsparameter:	Wach	Schlaf
Hypermotilität	1(3%)	
Hypomotilität	8 (28%)	8 (28%)
Kontraktionsamplitude erhöht	5 (17%)	2 (7%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	1(3%)	3 (10%)
Kontraktionsdauer erhöht	4 (14%)	2 (7%)
Kontraktionsdauer vermindert	2 (7%)	2 (7%)
Spezielle motorische Ereignisse:		
MCC-Frequenz vermindert	10 (35%)	
Bursts	3 (10%)	
RCCs	1 (3%)	

Tab.22: Charakterisierung der pathologischen Kontraktionsparameter und der speziellen motorischen Ereignisse in der Phase II bei Patienten mit slow-transit Constipation (n = Anzahl der Patienten; %).

4.5.1.1.3. Störungen der Phase III

Die Phase III war, wie unter 4.5.1.1.1. genannt, bei 2 STC-Patienten (7%) nicht nachzuweisen. Bei 1 Patienten (3%) war die Phase III-Dauer pathologisch verlängert. 11 Patienten (38%) zeigten Störungen der aboralen Wanderung. So war bei 9 Patienten (31%) eine retrograde Wanderung der Phase III nachweisbar. Ein simultanes Auftreten der Phase III wurde bei 2 Patienten (6%) beobachtet. Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit war bei 8 Patienten (28%) pathologisch beschleunigt und bei 7 Patienten (24%) abnorm niedrig.

Kontraktionsparameter: 11 Patienten (38%) wiesen pathologisch veränderte Kontraktionsamplituden auf. So wurden bei 6 Patienten (21%) zu niedrige und bei 5 Patienten (17%) abnorm erhöhte Kontraktionsamplituden nachgewiesen. Die Kontraktionsdauer war bei 9 Patienten (31%) pathologisch.

Eine detaillierte Beschreibung der pathologischen Befunde gibt die Tabelle 23.

Verlust von Phase III	2 (7%)
Phase III-Dauer prolongiert	1 (3%)
Retrograde Phase III	9 (31%)
Simultane Phase III	2 (6%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit erhöht	8 (28%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit vermindert	7 (24%)

Kontraktionsparameter:	Wach	Schlaf
Kontraktionsamplitude erhöht	2 (7%)	4 (14%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	5 (17%)	2 (7%)
Kontraktionsdauer erhöht	1(3%)	1(3%)
Kontraktionsdauer vermindert	6(21%)	3 (10%)

Tab.23: Charakterisierung der pathologischen Langzeitmanometrie-befunde in der Phase III bei Patienten mit einer STC (n= Anzahl der Patienten, %).

4.5.1.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Bei allen Patienten war eine postprandiale Antwort nachweisbar. 7 Patienten (24%) zeigten eine abnorme Dauer der postprandialen Motilität. Diese war in der Mehrzahl der Fälle (n=6; 21%) verlängert. Bei einem Patienten (3%) wurde ein verfrühtes Einsetzen der Nüchternmotilität beobachtet.

Kontraktionsparameter: Bei 15 Aufzeichnungen (52%) zeigte sich eine abnorm erniedrigte Kontraktionsfrequenz entsprechend einer postprandialen Hypomotilität. Kein Patient wies eine Hypermotilität auf. Abweichungen der Kontraktionsamplitude von der Norm fanden sich bei 16 Patienten (55%). Bei 6 Patienten (21%) wurde eine pathologische Kontraktionsdauer beobachtet. Eine Aufschlüsselung der pathologischen Kontraktionsparameter gibt die Tabelle 24.

Propagationsparameter: Ein Patient zeigte einen abnorm erniedrigten Anteil aboral propagierter Kontraktionen. Bei 3 Patienten fand man eine pathologisch erhöhte Propagationsgeschwindigkeit. Die Propagationsdistanz lag bei allen Manometrien im Normbereich.

Spezielle motorische Ereignisse : Bursts zeigten 8 Manometrien (28%). Die Frequenz der MCCs war bei 6 Patienten (17%) erhöht und bei 2 Patienten (7%) vermindert. Bei 3 Patienten (10%) ließ sich eine anhaltend unkoordinierte Aktivität nachweisen. GMCs und repetitive retrograde Kontraktionen wurden nicht registriert. Eine Zusammenfassung der pathologischen Befunde der postprandialen Phase gibt die Tabelle 24.

Kontraktionsparameter:	
Hypomotilität	15(52%)
Kontraktionsamplitude erhöht	9 (31%)
Kontraktionsamplitude vermindert	7 (24%)
Kontraktionsdauer erhöht	3 (10%)
Kontraktionsdauer vermindert	3 (10%)
Spezielle motorische Ereignisse:	
Bursts	8 (28%)
MCC-Frequenz erhöht	6 (17%)
MCC-Frequenz erniedrigt	2 (7%)
Anhaltend unkoordinierte Aktivität	3 (10%)

Tab.24: Pathologische Manometriebefunde in der postprandialen Motilität bei Patienten mit slow-transit Constipation (n = Anzahl der Patienten; %).

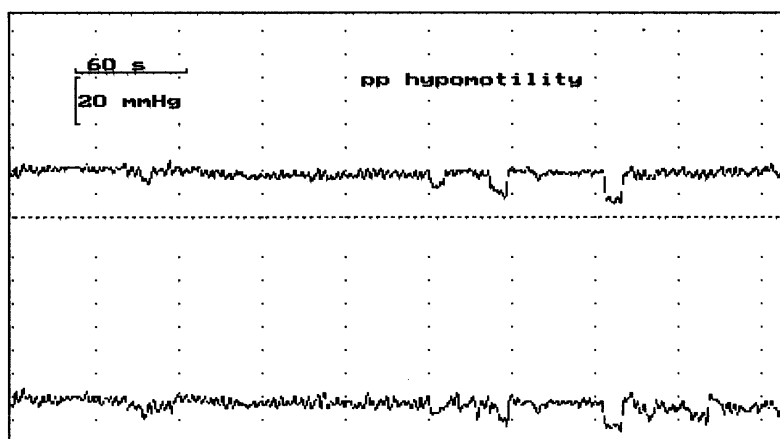


Abb. 7: Postprandiale Hypomotilität eines Patienten mit STC

4.5.1.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Verlust von Phase III (7%), Störungen ihrer aboralen Wanderung (38%), eine inadäquate postprandiale motorische Antwort (52%), Bursts (28%) und anhaltende unkoordinierte

Aktivität (10%) wurden diagnostisch als Ausdruck einer neuropathischen Motilitätsstörung des Dünndarms bei bestehender STC gewertet. Bei den beiden Patienten mit Verlust des MMC wurden H₂-Atemtests zur Frage einer bakteriellen Fehlbesiedelung empfohlen. Beiden Patienten, die zur Vorbereitung auf eine subtotale Kolektomie in die Klinik eingewiesen worden waren, wurde von einer operativen Therapie unter der Verdachtsdiagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion dringend abgeraten und eine Behandlung mit Octreotide empfohlen. Bei den 15 Patienten (52%) mit postprandialer Hypomotilität wurden therapeutisch Prokinetika (Cisapride) vorgeschlagen.

4.5.2. Normal-transit Constipation (NTC)

Alle 14 NTC-Patienten wiesen abnorme 24 h-Manometrien auf. Es wurden insgesamt 56 pathologische Befunde gefunden.

Visuell wurden 12 Manometrien (86%) als pathologisch gewertet. Die computerisierte Kontraktionsanalyse erbrachte 14 abnorme Messungen. 14 Patienten (100%) zeigten eine pathologische Nüchternmotilität, 11 Patienten (79%) wiesen eine pathologische digestive Motilität auf.

4.5.2.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.5.2.1.1. MMC-Zyklus

Alle NTC-Patienten zeigten MMC-Zyklen. Die Anzahl der MMC-Zyklen lag bei allen Manometrien im Normbereich. Bei einem Patienten (7%) war der MMC-Zyklus im Wachzustand und im Schlaf zu lang. 3 Messungen (21%) zeigten einen zu langen MMC-W und eine Messung (7%) einen zu langen MMC-S.

4.5.2.1.2. Störungen der Phase II

Die Phase II war bei 4 Messungen (29%) im Wachen und 2 Manometrien (14%) im Schlaf zu lang.

Kontraktionsparameter: Bei einem Patienten (7%) wurde eine Hypomotilität beobachtet. Hypermotilität zeigte sich bei keiner Messung. Die Kontraktionsamplitude war bei 3 Patienten (21%) pathologisch erhöht.

Spezielle motorische Ereignisse: Eine erhöhte Frequenz an MCCs trat bei 5 Patienten (36%) auf. Eine retrograde Wanderung der MCCs wurde in einer Langzeitmanometrie aufgezeichnet (7%). Bursts zeigte ein weiterer Patient (7%).

Eine Zusammenfassung der pathologischen Befunde der Phase II gibt Tabelle 25.

Kontraktionsparameter:	Wach	Schlaf
Hypomotilität	1 (7%)	
Kontraktionsamplitude erhöht	3 (21%)	1 (7%)
Spezielle motorische Ereignisse:		
MCC-Frequenz erhöht	5 (36%)	
RCCs	1 (7%)	
Bursts	1 (7%)	

Tab.25: Pathologische Manometriebefunde in Phase II bei Patienten mit NTC (n = Anzahl der Patienten; %).

4.5.2.1.3. Störungen der Phase III

Die Phase III war bei 2 Patienten (14%) im Schlaf zu lang. Bei 2 Patienten (14%) wurde eine retrograde Wanderung der Phase III beobachtet. 3 Patienten zeigten eine pathologische aborale Wanderungsgeschwindigkeit.

Die Kontraktionsparameter sind in Tabelle 26 dargestellt.

Aborale Wanderungsgeschwindigkeit erhöht	2 (14%)
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit vermindert	1 (7%)
Kontraktionsamplitude erniedrigt	3 (21%)
Kontraktionsamplitude erhöht	2 (14%)

Tab.26: Charakterisierung der pathologischen Kontraktionsparameter der Phase III bei Patienten mit NTC (n = Anzahl der Patienten; %).

4.5.2.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Die postprandiale Antwort war bei allen Patienten nachweisbar. Die Dauer der digestiven Motilität lag bei allen Patienten im Normbereich.

Kontraktionsparameter: 3 Patienten (21%) zeigten eine postprandiale Hypomotilität. Hypermotilität wurde in keiner Messung registriert. Die Kontraktionsamplituden waren bei 3 Messungen (21%) erhöht. Eine erniedrigte Kontraktionsamplitude fand sich bei keinem Patienten. Ebenso lag die Kontraktionsdauer bei allen Patienten im Normbereich.

Spezielle motorische Ereignisse: Eine erhöhte MCC-Frequenz wurde bei 8 Patienten (57%) registriert. In 2 Messungen ließen sich Bursts nachweisen (14%). Bei einem Patienten trat eine anhaltend unkoordinierte Aktivität auf (7%). GMCs wurden nicht beobachtet.

4.5.2.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Störungen der aboralen Wanderung von Phase III (14%), eine reduzierte postprandiale motorische Antwort (21%), Bursts (14%) und anhaltend unkoordinierte Aktivität (7%) wurden diagnostisch als Hinweis auf eine neuropathische Dünndarmmotilitätsstörung angesehen. 3 Patienten (21%) wurde die Einnahme von Prokinetika (Cisapride) aufgrund einer postprandialen Hypomotilität empfohlen. 8 von 10 NTC-Patienten mit begleitenden abdominellen Schmerzen wiesen eine pathologisch erhöhte MCC-Frequenz postprandial auf. In diesen Fällen (57%) wurde zur probatorischen Einnahme von Spasmolytika bei Beschwerden geraten.

4.5.3. Anorektale Entleerungsstörungen

Alle 6 untersuchten Patienten zeigten sowohl in der visuellen als auch in der computergestützten Auswertung der Dünndarmmanometrie keine abnormen Befunde.

4.6. Patienten mit bakteriellem Dünndarmüberwuchs

Alle 6 Patienten wiesen eine pathologische intestinale Langzeitmanometrie auf. Es fanden sich 33 pathologische Befunde. Alle Patienten zeigten eine pathologische Nüchternmotilität und eine pathologische postprandiale Motilität.

4.6.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.6.1.1. MMC-Zyklus

Bei 4 Patienten (67%) lag ein kompletter MMC-Verlust vor. Die Anzahl der MMC-Zyklen lag bei 2 weiteren Patienten (33%) im unteren Normbereich. 1 Patient (17%) wies eine verlängerte MMC-Zyklusdauer im Wachzustand auf. Bei 2 Patienten (33%) fand man eine verlängerte Zyklusdauer im Schlaf.

4.6.1.2. Störungen der Phase II

Alle 4 Patienten (67%), die keinen vollständigen MMC-Zyklus zeigten, wiesen auch ein völliges Fehlen von MCCs auf. Bei einem Patienten (17%) dokumentierte man eine abnorm niedrige MCC-Frequenz. Eine erhöhte MCC-Frequenz lag bei keinem Patienten vor. 2 Patienten (33%) wiesen Bursts, 3 Patienten (50%) GMCs auf. Bei einem Patienten (17%) war eine pathologisch erniedrigte Kontraktionsamplitude nachzuweisen.

4.6.1.3. Störungen der Phase III

Beide Patienten (33%), welche MMC-Zyklen aufwiesen, zeigten keine normale Wanderung der Phase III. So fand man bei beiden Patienten eine simultane Wanderung der Phase III und bei einem Patienten eine retrograde Phase III.

4.6.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Bei 4 Patienten (67%) fehlte die postprandiale Antwort. Ein Patient (17%) zeigte eine postprandiale Hypomotilität. Eine Hypermotilität fand sich bei keinem Patienten. Bei 4 Patienten (67%) ließen sich keine MCCs nachweisen. 1 Patient (17%) hatte eine erniedrigte MCC-Frequenz. Bursts zeigten 2 Patienten (33%). Eine anhaltend unkoordinierte Aktivität lag bei 2 Patienten (33%) vor.

4.6.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Diagnostisch konnte durch die Dünndarmmanometrie, die bei keinem Patienten eine normale Phase III – Aktivität zeigte, eine Motilitätsstörung mit beeinträchtigter intestinaler Klärfunktion als mögliche Ursache der bakteriellen Fehlbesiedelung gesichert werden. Therapeutisch wurde neben der antibiotischen Therapie bei allen Patienten die Gabe von Octreotide empfohlen, bei zusätzlicher postprandialer Hypomotilität wurde zur prokinetischen Therapie (Cisapride) geraten.

4.7. Patienten mit Strahlenenteropathie

Alle 5 Patienten (100%) wiesen eine pathologische Langzeitmanometrie auf. Alle Patienten zeigten eine pathologische Nüchternmotilität und eine pathologische postprandiale Motilität.

4.7.1. Pathologische Befunde in der Nüchternmotilität

4.7.1.1. MMC-Zyklus

Bei einem Patienten (20%) wurde ein MMC-Verlust dokumentiert. Die Anzahl der MMC-Zyklen lag bei einem Patienten (20%) unter der Norm. Dieser Patient zeigte auch keinen MMC-Zyklus im Wachzustand. Eine erhöhte Anzahl an MMC-Zyklen fand sich bei keinem Patienten.

2 Patienten (40%) wiesen eine verlängerte Zyklusdauer im Wach- und Schlafzustand auf, bedingt durch eine prolongierte Phase II.

4.7.1.2. Störungen der Phase II

Wie bereits erwähnt, dokumentierte man bei 2 Patienten eine prolongierte Phase II. Bei 2 Patienten (40%) konnten keine MCCs gefunden werden. Ebenfalls 2 Patienten (40%) wiesen RCCs auf. Eine erhöhte MCC-Frequenz ließ sich bei keinem Patienten nachweisen. Bursts waren bei 4 Patienten (80%) vorhanden. GMC zeigten 3 Patienten (60%). Bei einem Patienten (20%) lag eine anhaltend unkoordinierte Aktivität vor.

4.7.1.3. Störungen der Phase III

Neben dem Verlust von Phase III (20%) wurde eine retrograde Wanderung der Phase III bei 2 Patienten (40%) beobachtet. Ein Patient (20%) zeigte ein simultanes Auftreten der Phase III.

4.7.2. Pathologische Befunde in der postprandialen Motilität

Eine postprandiale Hypomotilität wurde bei einem Patienten (20%) beobachtet. Hypermotilität zeigte kein Patient. Bei 4 Patienten (80%) fand man Bursts, ein Patient (20%) wies anhaltend unkoordinierte Aktivitäten auf.

Bei 2 Patienten (40%) waren keine MCCs vorhanden, bei einem weiteren Patienten (20%) war die MCC-Frequenz pathologisch erniedrigt. Retrograde Wanderungen der MCCs (RCCs) waren bei einem Patienten (20%) nachweisbar.

4.7.3. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Die Dünndarmmanometrie bestätigte bei allen untersuchten Patienten die Verdachtsdiagnose einer Strahlenenteropathie. Bei 3 Patienten ohne normale Phase III – Aktivität wurde mit einem pathologischen Glukose-Atemtest ein bakterieller Dünndarmüberwuchs nachgewiesen. Neben einer antibiotischen Therapie empfahl man diesen 3 Patienten einen Behandlungsversuch mit Octreotide.

4.8. Vergleich von Motilitätsstörungen der Krankheitsgruppen

4.8.1. Störungen des Migrating Motor Complex (MMC)

In allen Patientengruppen traten Störungen des MMC-Zyklus auf. Diese beinhalteten sowohl den kompletten Verlust des MMC-Zyklus als auch Veränderungen der Zyklusdauer und der Anzahl der MMC-Zyklen. Die folgende Grafik demonstriert den prozentualen Anteil mit Störungen im MMC-Zyklus in jeder Patientengruppe. Es fällt auf, daß Patienten mit bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms zu 100 % Störungen des MMC-Zyklus aufwiesen.

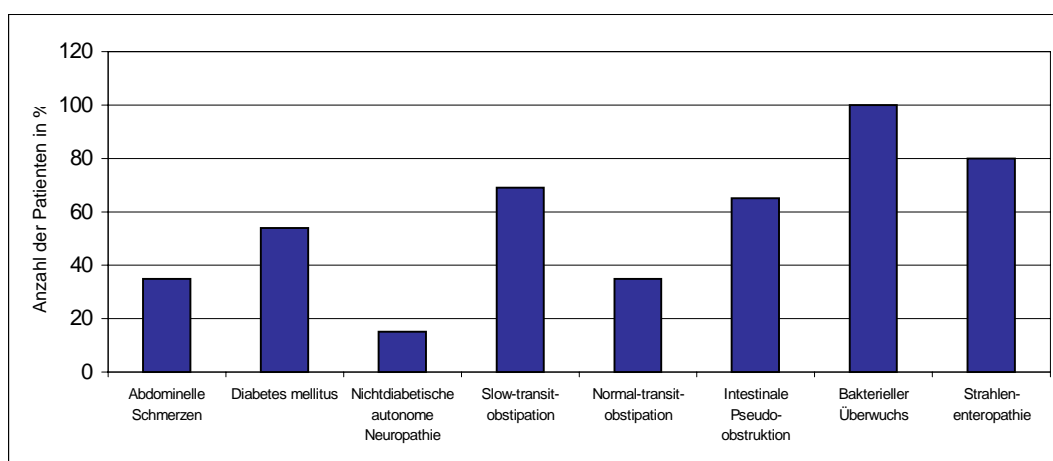


Abb. 8: Prozentualer Anteil der Patienten mit pathologischen MMC-Zyklen bei Patienten mit abdominalen Schmerzen, Diabetes mellitus, nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, STC, NTC, intestinaler Pseudoobstruktion, bakteriellem Dünndarmüberwuchs und Strahlenenteropathie.

4.8.2. Störungen der aboralen Wanderung der Phase III

Unter Störungen der aboralen Wanderung der Phase III wurde sowohl die retrograde Wanderung der Phase III als auch das simultane Auftreten verstanden. Die Abbildung 9 vergleicht den prozentualen Anteil der Patienten mit Störungen der aboralen Wanderung der Phase III jeder Krankheitsgruppe.

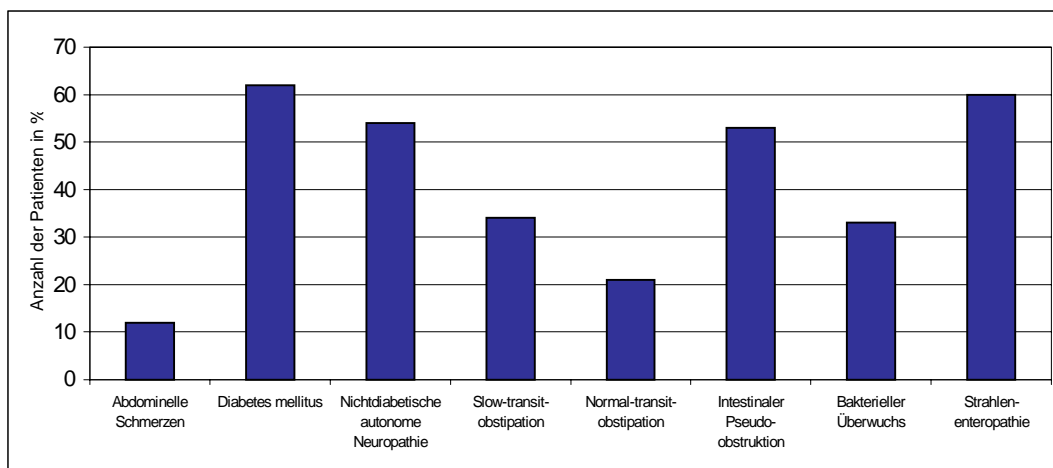


Abb.9: Prozentualer Anteil der Patienten mit gestörter aboraler Wanderung der Phase III bei Patienten mit abdominalen Schmerzen, Diabetes mellitus, nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, STC, NTC, intestinaler Pseudoobstruktion, bakteriellm Dünndarmüberwuchs und Strahlenenteropathie.

4.8.3. Postprandiale Hypomotilität

Patienten mit einer postprandialen Hypomotilität wurden ebenfalls in jeder Patientengruppe beobachtet. Am häufigsten war eine postprandiale Hypomotilität bei Patienten mit einer STC. Den Anteil der Patienten mit einer postprandialen Hypomotilität jeder Krankheitsgruppe gibt die Abbildung 10 wieder.

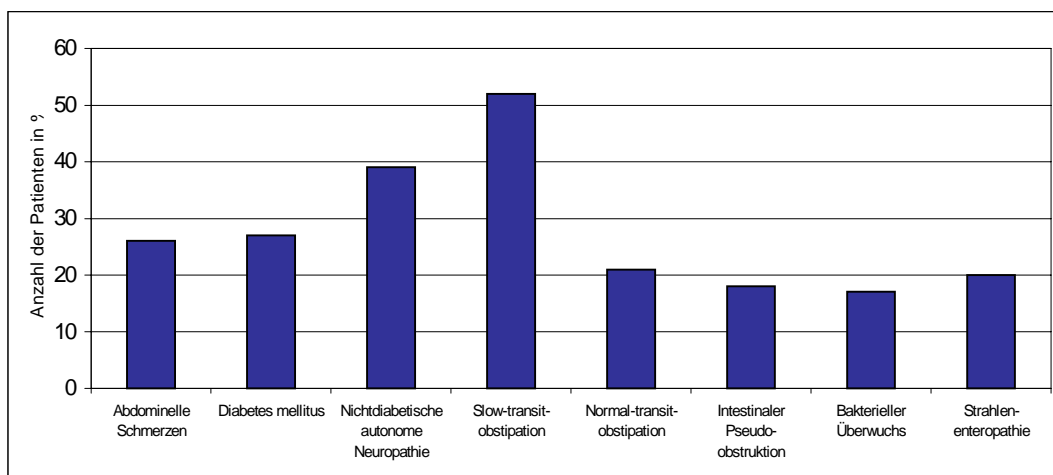


Abb. 10: Prozentualer Anteil der Patienten mit postprandialer Hypomotilität bei Patienten mit abdominalen Schmerzen, Diabetes mellitus, nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, STC, NTC, intestinaler Pseudoobstruktion, bakteriellm Dünndarmüberwuchs und Strahlenenteropathie.

4.8.4. Bursts in der Phase II und postprandial

Bei Normalpersonen wurden bursts nicht beobachtet. Gehäuft traten sie bei Patienten mit einer diabetischen autonomen Neuropathie, STC, intestinaler Pseudoobstruktion und Strahlenenteropathie auf. Die folgende Grafik vergleicht das Vorkommen von Bursts jeder Krankheitsgruppe sowohl in der Nüchternmotilität als auch postprandial.

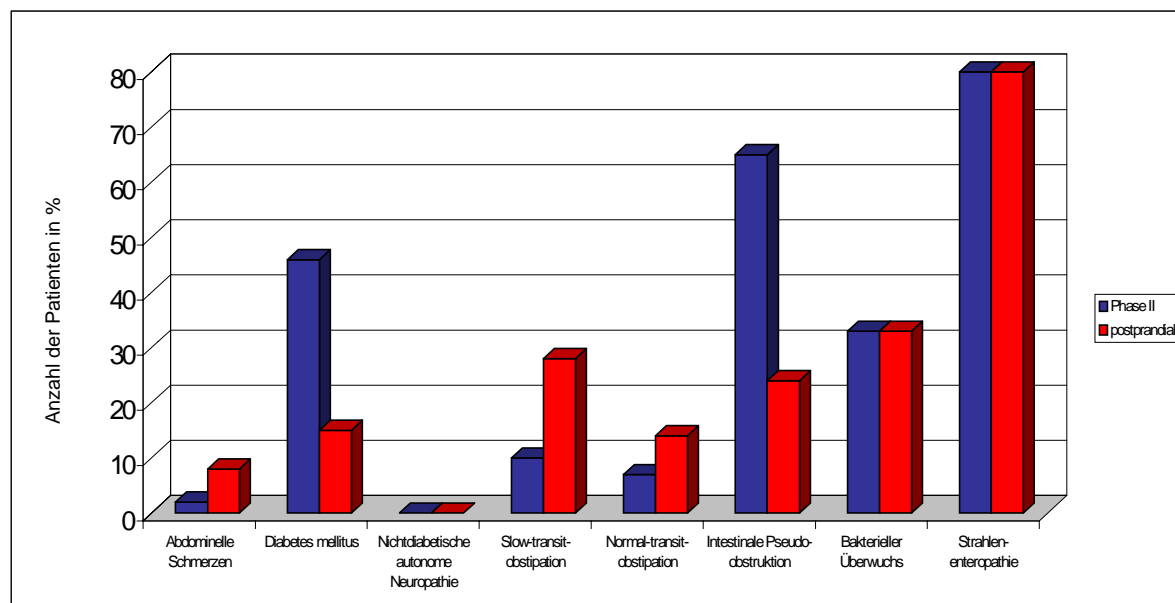


Abb.11: Prozentualer Anteil der Patienten mit bursts in der Phase II und postprandial bei Patienten mit abdominellen Schmerzen, Diabetes mellitus, nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, STC, NTC, intestinaler Pseudoobstruktion, bakteriellem Dünndarmüberwuchs und Strahlenenteropathie in der 24h-Langzeitmanometrie.

4.8.5. Erhöhte Frequenz an MCCs in der Phase II und postprandial

Nicht alle Patientengruppen zeigen Patienten mit einer erhöhten MCC-Frequenz. Sie scheint vor allem bei NTC, STC und funktionellen abdominellen Schmerzzuständen vorzukommen. Patienten mit einer autonomen Neuropathie, intestinalen Pseudoobstruktion, bakteriellem Dünndarmüberwuchs und einer Strahlenenteropathie wiesen dagegen gehäuft eine erniedrigte Frequenz an MCCs auf. Die folgende Abbildung gibt den prozentualen Anteil der Patienten mit einer erhöhten MCC-Frequenz jeder Patientengruppe wieder.

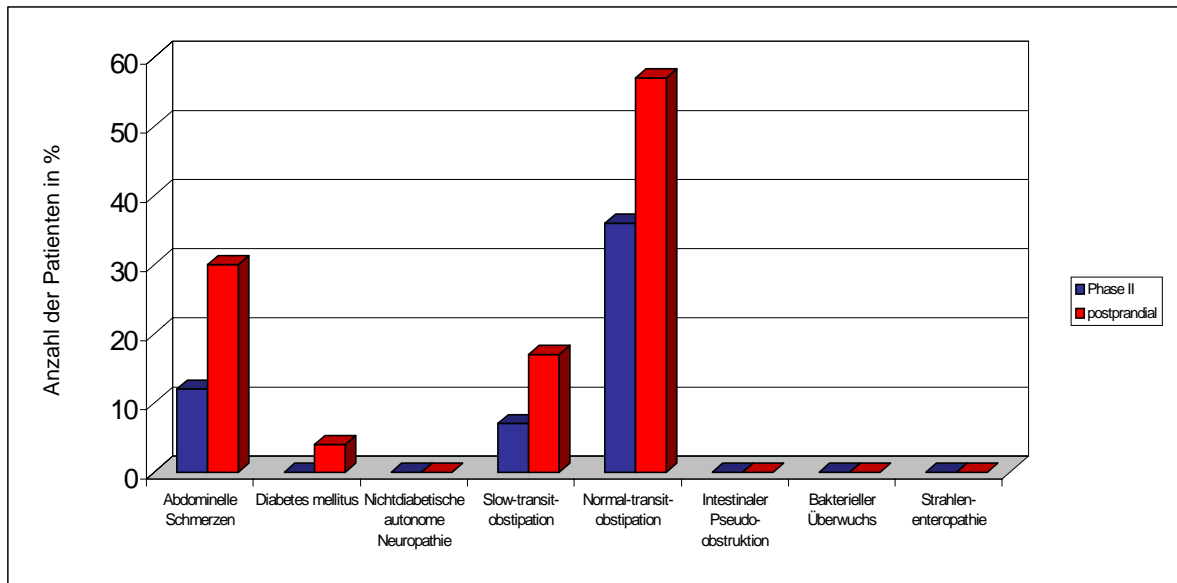


Abb.12: Prozentualer Anteil der Patienten mit erhöhter MCC-Frequenz in Phase II und postprandial bei Patienten mit abdominalen Schmerzen, Diabetes mellitus, nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, STC, NTC, intestinaler Pseudoobstruktion, bakteriellm Dünndarmüberwuchs und Strahlenenteropathie

5. DISKUSSION

5.1. Allgemeine Gesichtspunkte

In den Jahren 1989/1990 wurde an der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München - Bogenhausen ein Verfahren entwickelt, das die digitale ambulante 24 h – Druckmessung im oberen Dünndarm beim Menschen ermöglicht (Schmidt 1991; 491). Das System bedient sich eines portablen Datenspeichers und eines flexiblen, nasojejunalen Katheters mit miniaturisierten Drucksensoren. Die Datenauswertung erfolgt durch ein eigenes validiertes Computerprogramm (Widmer 1992; Widmer 1994; 1076-1082).

Die ambulante Langzeitmanometrie wurde zeitgleich von mehreren anderen Arbeitsgruppen in London (Gill 1987,1405), Stockholm (Lindberg 1990, 216-224) und Oslo (Husebye 1990, 1057-1065) realisiert und ist heute als Alternative zur Perfusionsmanometrie anerkannt (Camilleri 1998, 747). Vorteile des ambulanten Langzeitkonzepts gegenüber der stationären Perfusionsmanometrie, wie z.B. nach dem Protokoll der Mayo-Klinik, das eine Nüchternmessung von 3 h und eine postprandiale Beobachtungsperiode von 2 h vorsieht, bestehen in einer Alltagsbedingungen angenäherten Versuchsanordnung und damit vor allem in einer geringeren Beeinträchtigung der Versuchsperson (Camilleri 1993, 785; Wingate 1994, 1148-1150; Husebye 1995b, 792; Soffer 1997, 872-877; Camilleri 1998, 747-762). Daneben liefert die Langzeitmessung aufgrund der großen intraindividuellen Variabilität vieler Motilitätsparameter validere Daten und ermöglicht wegen des paroxysmalen Auftretens zahlreicher Motilitätsstörungen eine sensitivere Erfassung pathologischer Befunde (Wingate 1994, 1149; Soffer 1997, 873).

Über die klinische Bedeutung des Verfahrens liegen bislang nur wenige Untersuchungen vor (Camilleri 1993, 785-794; Soffer 1996, 859,862; Wingate 1996, 197; Verhagen 1998a, 438).

Seit 1992 wird die 24-h Dünndarmmanometrie im Städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen außerhalb von Studien als klinisches Diagnoseverfahren angeboten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, alle von 1992 bis 1998 durchgeführten Langzeitmanometrien im Hinblick auf Indikation, Ergebnis und therapeutische Konsequenz zu untersuchen.

Im Gegensatz zu obigen Arbeiten wurden hier erstmals ausschließlich digitale Langzeitmessungen durchgeführt. Es stand weiterhin ein großes eigenes Kollektiv von gesunden Versuchspersonen zur Definition der normalen Motilität zur Verfügung und erstmals wurde auch eine computergestützte Kontraktionsvermessung systematisch in die Datenauswertung einbezogen.

166 Langzeitmanometrien konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Die Hauptergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Wesentliche klinische Indikationen für die Durchführung einer intestinalen Langzeitmanometrie bestehen in der Verdachtsdiagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion oder funktioneller abdomineller Schmerzzustände, in der Frage einer intestinalen Beteiligung einer autonomen Neuropathie, der Abklärung einer chronischen Obstipation, einer bakteriellen Fehlbesiedelung oder eines Strahlenschadens des Dünndarms.
- Bei allen untersuchten Indikationen kann das Verfahren in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine abnorme intestinale Motilität nachweisen. Der Anteil von Manometrien mit mindestens einem außerhalb des Normbereichs gelegenen Befund liegt im untersuchten Patientengut bei 95%. Die Störungen der Dünndarmmotilität betreffen Nüchternmotilität und postprandiale Motilität häufig gemeinsam und reichen vom völligen Verlust der zyklischen Nüchternmotilität und der postprandialen motorischen Antwort bis hin zu subtilen Veränderungen der Kontraktionsamplitude und Kontraktionsdauer, die sich nur mit computergestützten Analyseverfahren erfassen lassen.
- Die abnormen Motilitätsbefunde weisen überwiegend auf eine Neuropathie hin. Sie sind mit unterschiedlicher Häufigkeit bei den einzelnen Krankheitsbildern zu beobachten. Diagnosespezifische Motilitätsstörungen lassen sich nicht erkennen.
- Das Verfahren beeinflusst abhängig von Indikation und Befund das diagnostische und therapeutische Vorgehen.

5.2. Indikationen zur intestinalen Langzeitmanometrie

Die Indikationen zur Dünndarmmanometrie an unserer Klinik bestanden bei V.a. intestinale Pseudoobstruktion (10%), abdominellen Schmerzen (30%), bei Patienten mit autonomer Neuropathie (23%), chronischer Obstipation (30%), V.a. bakteriellen Dünndarmüberwuchs (4%) und Strahlenenteropathie (3%). Es überwiegen somit abdominelle Schmerzsyndrome und funktionelle Störungen /Obstipation. Diese Indikationen stimmen gut mit bisherigen Daten aus der Literatur überein.

Beispielsweise wurden 38 (33 %) von 114 konsekutiven Patienten der Mayo-Clinic (Camilleri, 1993,788) wegen funktioneller abdomineller Schmerzen einer Dünndarmmanometrie unterzogen.

Soffer (Soffer 1996, 859-863) publizierte die bisher größte retrospektive Analyse der Dünndarmmanometrien an der Universität von Iowa. Er wertete 116 von 1989 bis 1995 durchgeführte Manometrien aus. Indikationen bestanden auch hier in abdominellen Schmerzen (35.3 %) und chronischer Obstipation (29.3 %). Daneben wurden Übelkeit und Erbrechen (20.7 %) und der V.a. das Vorliegen einer Pseudoobstruktion (6.9 %) angegeben.

Wingate veröffentlichte 1996 in einem Abstract die ersten klinischen Ergebnisse der 24h-Langzeitmanometrien am London Medical College an 28 Patienten. Er nannte als Indikationen den V.a. eine intestinale Pseudoobstruktion (64%), den V.a. eine diabetische Motilitätsstörung(14%), das Reizdarmsyndrom (11%) und das Postvagotomie-Syndrom (11%)(Wingate 1996, 197).

Ebenfalls als Abstract publiziert sind die Daten von Verhagen (Verhagen 1998a, 438), der die antroduodenalen Manometrien der Jahre 1990-1997 am Universitätsklinikum Utrecht an 85 Patienten (32 % Langzeitmanometrien) retrospektiv zusammenfaßt. Hauptindikationen bestanden in der Abklärung von Übelkeit und Erbrechen (48 %) sowie Bauchschmerzen (28 %).

5.3. Klinische Krankheitsbilder und abnorme Dünndarmmotilität

5.3.1. Intestinale Pseudoobstruktion

Die chronische intestinale Pseudoobstruktion beruht auf einer Störung der gastrointestinalen Motilität (Faulk 1978, 923). Am häufigsten ist die idiopathische Form. Es ist schwierig, die korrekte Diagnose ohne explorative Laparotomie zu stellen. Die Dünndarmmanometrie gilt als das einzige positive Diagnoseverfahren und soll die Unterscheidung neuropathischer und myopathischer Formen ermöglichen (Camilleri 1993, 788)

Als Hauptbefunde lagen bei unseren Patienten Bursts nüchtern (65%) und postprandial (24%), Störungen im MMC-Ablauf bis hin zum kompletten Verlust (65%), Störungen der aboralen Wanderung der Phase III (53%), GMCs (30%), eine erniedrigte MCC-Frequenz (41%) sowie eine gestörte postprandiale Antwort (47%) vor. Als pathologische Kontraktionsparameter fanden sich vor allem eine erniedrigte Kontraktionsdauer und verminderte Kontraktionsamplitude.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den aus der Literatur bekannten Daten, so findet man eine weitgehende Übereinstimmung (Stanghellini 1987, 5-12; Lindberg 1994,185). Stanghellini fand, basierend auf stationären Kurzzeitmessungen, zu 100% pathologische Dünndarmmanometrien bei 42 Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion. Wie wir, beschrieb er Störungen des MMC-Zyklus, Bursts, unkoordinierte Aktivitäten nüchtern und postprandial sowie eine gestörte postprandiale Motilitätsantwort (Stanghellini 1987, 5). Diese manometrischen Diagnosekriterien sind heute für die intestinale Pseudoobstruktion vom neurogenen Typ allgemein akzeptiert (Camilleri 1998; 756-758). Gleichartige Befunde sind für pädiatrische Patienten publiziert (Fell 1996, 306-311). Detaillierte histopathologische Korrelate stehen allerdings bis heute aus. Über Sensitivität und Spezifität der manometrischen Diagnose, insbesondere in der Differentialdiagnose zur mechanischen Obstruktion liegen bislang keine ausreichenden Daten vor (Summers 1983, 1290-1300; Camilleri 1989, 468-475).

In Übereinstimmung mit den Daten von Lindberg (Lindberg 1994,185) sind Zeichen der Myopathie, kenntlich an erniedrigten Kontraktionsamplituden, nicht in isolierter Form zu beobachten.

5.3.2. Abdominelle Schmerzsyndrome

Viele gastroenterologischen Krankheitsbilder weisen als Hauptsymptom abdominelle Schmerzen auf, ohne daß sich bei eingehender Diagnostik strukturelle Läsionen im Verdauungstrakt nachweisen lassen (Malagelada 1985, 1223). Zu diesen Krankheitsbildern gehören vor allem die nicht-ulzeröse Dyspepsie (NUD) und das Reizdarmsyndrom (IBS). Häufig läßt sich das Beschwerdebild, wie bei den hier manometrisch untersuchten Patienten, nicht eindeutig den NUD- oder IBS-Diagnosekriterien zuordnen und wird dann als funktioneller Abdominalschmerz nach der Rom-Klassifikation bezeichnet (Drossman 1990, 160).

In der Literatur wurde immer wieder kontrovers diskutiert, ob Störungen der Motilität in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes in der Pathogenese der funktionellen Abdominalbeschwerden eine Rolle spielen (Lynn 1993, 1941; Christensen 1993, 51; Zigelboim 1993, 1197-1198; Lind 1991, 279). Am Beispiel des Reizdarmsyndroms dokumentierten einige Dünndarmmanometriestudien Abnormitäten (Kellow 1987b, 1887-1890; Kumar 1985, 975; Thompson 1979, 1322; Quigley 1992b, 11). Andere Untersucher fanden Normalbefunde (Gorard 1994, 209; Kingham 1984, 379; Soffer 1988, 124).

Unsere Untersuchung an 49 Patienten mit funktionellen abdominellen Schmerzen erbrachte bei 96 % der Fälle abnorme Motilitätsbefunde in der Langzeitmanometrie. Dies bestätigt die Ergebnisse einer frühen Studie aus der Mayo-Clinic, die mit der stationären Kurzzeitmanometrie an 104 Patienten mit funktionellen abdominellen Symptomen in 72 % der Fälle abnorme Manometriebefunde erhoben hatte (Malagelada 1985, 1223). Zu bemerken ist, daß es sich bei unserem Patientenkollektiv um ein sehr selektiertes Patientengut handelt. Es umfaßte ausschließlich Patienten, die unter besonders schweren Symptomen litten und sich deshalb zu einer stationären Diagnostik entschlossen.

Bei uns fanden sich als Hauptbefunde eine pathologisch erhöhte MCC-Frequenz vor allem postprandial (30%), aber auch in Phase II (12%) sowie eine postprandiale Hypomotilität (27%). Neu ist die Beobachtung, daß gerade bei dieser Patientengruppe häufig Abweichungen der Kontraktionsparameter von der Norm vorhanden sind. So waren eine erhöhte Kontraktionsamplitude und verminderte Kontraktionsdauer postprandial bei 53% und in Phase II bei 29% der Patienten zu beobachten.

Weitere qualitative Abweichungen, wie retrograde MCCs, Bursts, retrograde Wanderung der Phase III, simultane Phase III und SUA wurden nur selten beobachtet.

MCCs wurden von einigen Autoren als diagnostischer Marker für IBS postuliert. Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß dieses Motilitätsmuster auch bei Patienten, die nicht die typischen IBS-Kriterien aufweisen, gehäuft zu beobachten ist und daher nicht als diagnostischer Indikator herangezogen werden sollte.

Manometrische Befunde einer Neuropathie (Stanghellini 1987, 7), wie die simultane und retrograde Phase III, Bursts, anhaltend unkoordinierte Aktivität und ein Verlust des MMC und der postprandialen Motilitätsantwort wurden nur bei wenigen Patienten beobachtet. Diese Beobachtung stimmt mit einer früheren Studie an Patienten mit IBS überein (Schmidt 1996a, 581). Die Ursache für die neuropathische Störung ist nicht geklärt. Rodriguez beschrieb, daß durch einen gastrointestinalen Infekt, der zu nervalen Schädigungen führen kann, die Entstehung eines Reizdarmes begünstigt wird (Rodriguez 1999, 565). Ob der Befund erhöhter Kontraktionsamplituden, der wie unten diskutiert auch bei der diabetischen Neuropathie gehäuft anzutreffen war, als Ausdruck einer neuropathischen Funktionsstörung gewertet werden kann, muß derzeit offen bleiben.

In unserer Auswertung konnten wir keine einheitliche Motilitätsstörung für Patienten mit funktionellen abdominellen Schmerzen definieren. Es ließ sich ebenso kein sicherer Zusammenhang zwischen abdominellen Schmerzepisoden und einem bestimmten Motilitätsmuster herstellen. Dabei ist zu bedenken, daß die Manometrie keine Information über die in der Symptongenese entscheidende Funktion viszeraler Afferenzen (Mayer 1994,271-293) liefert. Das Konzept, daß bestimmte abnorme Motilitätsvorgänge mit abdominellen Schmerzen assoziiert sind, läßt sich nicht aufrecht erhalten (McKee 1993, 1777).

Man kann zusammenfassen, daß Patienten mit funktionellen abdominellen Schmerzen sehr häufig eine pathologische Dünndarmmotilität aufweisen. Die Abnormitäten umfassen heterogene Störungen, weisen aber auch in Einzelfällen auf neuropathische Störungen hin.

5.3.3. Diabetische und nichtdiabetische autonome Neuropathie

Als Langzeitkomplikation des Diabetes mellitus tritt eine autonome Neuropathie auf. Neben der Gastroparese ist die kardiovaskuläre Dysfunktion besonders gut untersucht und wird klinisch oft am Patienten getestet (Ewing 1972, 601-603; Ewing 1982, 271-293).

Alle 26 Patienten mit kardialer autonomer Neuropathie wiesen eine pathologische 24 h Dünndarmmotilität auf. Es fanden sich 149 abnorme Befunde. Alle 26 Manometrien waren in

der Nüchternphase und 19 Manometrien in der postprandialen Phase pathologisch. Als Hauptbefunde dominieren hier die Störungen des MMC mit einer gestörten aboralen Wanderung der Phase III (62%), in Einzelfällen bis hin zum völligen Verlust des MMCs (8%), Bursts in der Nüchternmotilität (46%) und postprandial (15%), sowie die postprandiale Hypomotilität (27%).

Die Ergebnisse bestätigen die bereits oben genannten manometrischen Befunde einer neuropathischen Motilitätsstörung von Stanghellini et al. (Stanghellini 1987, 7). Hinzuzufügen wäre nach unseren Beobachtungen das verminderte Auftreten des propagatorischen motorischen Musters der MCCs, das bei fast einem Fünftel der untersuchten Fälle festzustellen war.

Störungen des MMC-Zyklus beinhalteten bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie in der 24h-Langzeitmanometrie häufig eine verkürzte Phase I im Schlaf sowie die verlängerte Phase II nachts, was zu einem verlängerten MMC-Schlaf führt. Diese Veränderungen sprechen für eine gestörte zirkadiane Rhythmik bei Diabetikern. Das Resultat stimmt mit dem Verlust der zirkadianen Rhythmik in anderen Bereichen überein, z.B. Herzfrequenz (Bellavere 1985, 152) und Blutdruckverlauf (Spallone 1993, 1750). Ursache könnte eine zentrale Regulationsstörung sein.

Ein weiterer oft gestörter Parameter des MMC-Zyklus ist die Phase III. Hier wurde das Fehlen der Phase III sowie eine retrograde Wanderung oder ein simultanes Auftreten gefunden. Diese Beobachtungen wurden bei gesunden Kontrollpersonen nie gemacht. Die Phase III des MMC wird auch als „Housekeeper“ des Dünndarms bezeichnet (Code 1974, 631) und ihr Fehlen ursächlich für einen bakteriellen Überwuchs verantwortlich gemacht (Husebye 1995a, 1085; Vantrappen 1977, 1164). Systematische Untersuchungen zur bakteriellen Flora des Dünndarms lagen bei unseren Patienten nicht vor. 2 Patienten, die keine Phase III aufwiesen, zeigten jedoch einen H₂-Atemtest, der für eine pathologische bakterielle Besiedlung sprach.

Die an unserem Krankengut häufige postprandiale Hypomotilität stimmt mit dem Ergebnis einer Studie von Camilleri (Camilleri 1984, 422) überein. Jebbink et al. fand im Gegensatz dazu eine postprandiale Hypermotilität (Jebbink 1993, 952), die von unseren Langzeitmessungen nicht bestätigt werden konnte. Hypermotilität, allerdings in Form von bei Normalpersonen nie zu beobachtenden Bursts, fanden sich weitaus häufiger in der Nüchternmotilität (Camilleri 1984, 422; Jebbink 1993,952).

Die beschriebene Hypomotilität sollte als eigenständiges Zeichen der Neuropathie und nicht als Folge einer Gastroparese angesehen werden. So erbrachte das Magenentleerungs-

szintigramm nur bei 50% der Patienten mit Hypomotilität den Befund einer Magenentleerungsstörung.

Die computerisierte Kontraktionsvermessung fand einen hohen Anteil an pathologischen Langzeitmanometrien mit erhöhten Kontraktionsamplituden, sowohl in der Nüchtern- als auch in der Postprandialmotorik. Dieser Befund wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben, da die Technik der Kontraktionsvermessung fehlte. 39% der Patienten zeigten in der Phase II und postprandial eine pathologisch erhöhte Kontraktionsamplitude. Die hierfür zugrundeliegende Regulationsstörung ist nicht geklärt. Eventuell spricht der Befund für eine fehlende neurogene Inhibition. Nur ein Patient (4%) zeigte eine erniedrigte Kontraktionsamplitude, die auf eine muskuläre Dysfunktion hinweisen würde.

Für die heterogene Patientengruppe mit nichtdiabetischer autonomer Neuropathie ergaben sich Langzeitmanometriebefunde wie bei den Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie. Als Hauptbefunde lassen sich zusammenfassen: Störungen des MMC in Form einer gestörten aboralen Wanderung der Phase III (39%) bis zum kompletten Verlust des MMC (15%) sowie eine postprandiale Hypomotilität (39%) bis zum kompletten Fehlen einer postprandialen motorischen Antwort (15%). Im Gegensatz zu den Patienten mit einer diabetischen autonomen Neuropathie wurden bei der nicht-diabetischen Neuropathie keine erhöhten Kontraktionsamplituden gefunden.

5.3.4. Obstipation

Die Auswertung der Obstipationspatienten unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von in der Literatur publizierten Daten. Es konnte erstmals eine Unterteilung der Obstipation in Subgruppen nach dem führenden Pathomechanismus vorgenommen werden. Weiterhin konnte durch die Durchführung der Dünndarmmanometrie als letzte diagnostische Maßnahme, d.h. nach einer Kolonlavage zur Koloskopie, sichergestellt werden, daß die beobachteten Motilitätsstörungen nicht Folge eines stuhlimpaktierten Kolons sind (Spiller 1999, 693).

5.3.4.1. Slow-transit Constipation

Alle 29 Langzeitmanometrien unserer STC-Patienten waren pathologisch. Die Hauptbefunde sind: Postprandiale Hypomotilität (52%), Nüchternhypomotilität (38%), Störungen des MMC-Zyklus wie prolongierte Dauer (62%), gestörte aborale Wanderung der Phase III (38%) bis zum kompletten Verlust des MMC-Zyklus (7%), Bursts postprandial (28%) und eine verminderte MCC-Frequenz in der Phase II (35%).

Patienten mit STC sind die bislang manometrisch am besten untersuchte Krankheitsgruppe. Man findet zu diesem gut definierten Krankheitsbild in der Literatur überwiegend Studien, die auf die Kurzzeitmanometrie zurückgreifen (Glia 1998, 55; Bassotti 1996; 1999).

Der Anteil der pathologischen Befunde ist bei unseren Untersuchungen größer als in den bisher veröffentlichten Studien. Bassotti fand zum Beispiel 70% pathologische Manometrien (Bassotti 1996, 1999). Als Ursache für den erhöhten Anteil pathologischer Befunde kommen die längere Manometriedauer und die strikter definierten Normalwerte in Frage. Weiterhin ist die Patientenauswahl zu bedenken, die bei der vorliegenden Untersuchung nur aus Obstipationspatienten bestand, die aufgrund der Schwere ihrer Symptomatik einer klinischen Abklärung bedurften.

Bassotti beschrieb bei 4 von 21 Patienten eine postprandiale Hypomotilität, allerdings im Magenantrum. Bursts fand er bei 71 % seiner Patienten in der Nüchternmotilität, bei 19% in der postprandialen Motilität.

Glia & Lindberg beschrieben 60% pathologische Manometrien bei 20 STC Patienten. In Übereinstimmung mit unseren Resultaten berichteten auch sie über eine gestörte aborale Wanderung der Phase III (n=9) und das Vorhandensein von bursts (n=8) (Glia 1998, 55).

Eine als Abstract vorliegende Studie aus Leuven von Coremanns et al. zeigte mit der Langzeitmanometrie, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, eine gegenüber Normalpersonen signifikant verlängerte MMC-Zyklusdauer bei STC (Coremanns 1995, 252). Kumar et al. beschrieb ebenfalls in einem Abstract mit der Langzeitmanometrie an einer kleinen Stichprobe von 12 Patienten eine verkürzte MMC-Zyklusdauer nachts (Kumar 1989, 277).

Die vorausgegangenen Publikationen und unsere Ergebnisse machen deutlich, daß die STC nicht nur eine Motilitätsstörung des Kolons ist, sondern daß auch der obere Gastrointestinaltrakt einbezogen ist. Beschrieben wurden eine Dysfunktion des Ösophagus (Reynolds 1987, 414-420), eine verzögerte Magenentleerung (Van der Sijp 1993, 837-844) und eine gestörte Gallenblasenmotilität (Neri 1994, 558). Spiller bezeichnete die STC daher

als pan-enterische motorischen Dysfunktion (Spiller 1999, 693). Störungen der aboralen Wanderung der Phase III, das Auftreten von bursts und eine inadäquate postprandiale Motilitätsantwort, gelten, wie oben mehrfach diskutiert, als manometrische Diagnosekriterien einer intestinalen Pseudoobstruktion vom neurogenen Typ (Stanghellini 1987, 5). Vor diesem Hintergrund ist verständlich, daß Dünndarmobstruktionszustände bei STC gehäuft auftreten und für den Mißerfolg der subtotalen Kolektomie bei STC verantwortlich gemacht werden (Wingate 1995, 539; Redmond 1995, 748-753).

5.3.4.2. Normal-transit Constipation

Patienten mit NTC, d.h. einem normalen Kolontransit, bilden den Hauptanteil der Patienten, die wegen Obstipationssymptomen eine Klinik aufsuchen (Chaussade 1989, 1168; Mertz 1999, 610; Glia 1998, 1273). Das Krankheitsbild der NTC ist bislang schlecht definiert und basiert auf dem Ausschluß eines verlangsamten Kolontransits und einer anorektalen Entleerungsstörung.

Alle 14 von uns untersuchten Patienten zeigten eine pathologische Dünndarmmotilität. Die Befunde entsprechen im wesentlichen denen der Neuropathie bei STC.

Offen bleibt die Frage, ob Dünndarmmotilitätsstörungen bei dieser Patientengruppe für das Symptom Obstipation verantwortlich sind.

5.3.4.3. Anorektale Entleerungsstörungen

Im Gegensatz zu den Obstipationspatienten mit STC und NTC zeigten diese Patienten keine Motilitätsstörungen des Dünndarms. Für die Durchführung einer Dünndarmmanometrie ergibt sich bei dieser Patientengruppe keine Indikation.

5.3.5. Bakterieller Dünndarmüberwuchs

Das tierexperimentell entwickelte Konzept einer intestinalen Klärfunktion der Phase III des MMC (Code 1974, 633) wurde 1977 von Vantrappen bestätigt, der 18 Patienten mit einem pathogenetisch unklaren bakteriellen Dünndarmüberwuchs manometrisch untersuchte und bei 5 Patienten einen Verlust des MMC-Zyklus nachweisen konnte (Vantrappen 1977, 1164).

In Übereinstimmung mit Vantrappen zeigte sich bei 4 unserer 6 Patienten ein kompletter MMC-Verlust, die beiden anderen Patienten wiesen keine normale, d.h. aboral wandernde Phase III auf.

Auch Kellow beschrieb in einer Kasuistik einen Patienten mit bakteriellem Überwuchs, der keinen MMC-Zyklus aufwies (Kellow 1990b, 180). Das Fehlen und die retrograde Wanderung der Phase III wurden auch von Stotzer et al. bei Patienten mit bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms beobachtet (Stotzer 1996, 875).

Die bisher vorliegenden manometrischen Untersuchungen lassen darauf schließen, daß eine Motilitätsstörung des Dünndarms mit aufgehobener Klärfunktion bei der Pathogenese des bakteriellen Überwuchses eine Rolle spielt.

5.3.6. Strahlenenteropathie

Bei allen untersuchten Patienten fanden sich neuropathische Motilitätsstörungen wie Störungen des MMC-Zyklus, einschließlich einer abnormen Wanderung der Phase III, postprandiale Hypomotilität, Bursts und GMCs. Die Befunde befinden sich in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Husebye et al. (Husebye 1995a, 1079), der Langzeitmanometrien an 41 Patientinnen mit einer Strahlenenteropathie nach Behandlung eines Cervixkarzinoms durchführte. Er sah die abnorme Motilität als essentiellen Faktor für die klinische Symptomatik der Patienten und den möglichen Dünndarmüberwuchs an.

5.4. Spezifität abnormer manometrischer Befunde

Die Beschreibung der Hauptbefunde (vgl. Abb.8-12) macht deutlich, daß der Dünndarm nur über ein begrenztes Repertoire abnormer Motilität verfügt. Die manometrisch erfaßbaren Motilitätsstörungen sind nicht für ein bestimmtes Krankheitsbild spezifisch. Die Störungen des MMC, der Phase III und der postprandialen motorischen Antwort kommen in

unterschiedlicher Häufigkeit bei allen untersuchten Patientengruppen vor. Auch die in der Literatur postulierte Spezifität des vermehrten Auftretens von MCCs für das Reizdarmsyndrom (Kellow 1990a; 1208) kann nicht bestätigt werden. Eine erhöhte MCC-Frequenz lag bei Patienten mit NTC, STC und auch bei den nicht als IBS zu klassifizierenden abdominalen Schmerzsyndromen vor. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Dünndarmlangzeitmanometrie ein Verfahren ist, das es ermöglicht, die Integrität oder Dysfunktion des intestinalen neuromuskulären Apparates zu untersuchen. Das Verfahren ermöglicht jedoch keine krankheitsspezifische Diagnose.

5.5. Einfluss auf Diagnose und Therapie

Der diagnostisch-therapeutische Einfluß der Dünndarmmanometrie bei klinischen Patienten wird in den bisher vorliegenden Serien kontrovers beurteilt und zwischen 28.7% (Verhagen 1998a, 438) und 100 % (Wingate 1995) angegeben.

Der diagnostische Nutzen der Dünndarmmanometrie ist bei der Verdachtsdiagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion allgemein anerkannt (Wingate 1995, 537; Camilleri 1998, 748). Die Manometrie beweist als einziges Diagnoseverfahren in diesen klinischen Situationen die zugrundeliegende Motilitätsstörung und hilft, diagnostische Laparotomien zu vermeiden. In unserer Stichprobe wurde durch das Ergebnis der Manometrie bei allen untersuchten Patienten die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt und bei 3 von 17 untersuchten Patienten (18%) von einer geplanten Laparotomie Abstand genommen.

Ebenfalls als diagnostischer Standard gilt inzwischen der manometrische Ausschluß einer Dünndarmmotilitätsstörung bei Patienten mit STC vor einer chirurgischen Therapie (Wingate 1995, 538; Soffer 1996, 862; Redmond 1995, 748; Camilleri 1998, 748). 3 Patienten (10 %) wurde aufgrund der pathologischen Langzeitmanometrie unter der Verdachtsdiagnose einer intestinalen Pseudoobstruktion von einer subtotalen Kolektomie abgeraten.

Basierend auf der „housekeeping“- Funktion der Motilität kann der diagnostische Nutzen der Dünndarmmanometrie bei allen Zuständen von intestinaler Stase und bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms ohne röntgenologisch nachweisbare Veränderungen als gesichert angesehen werden (Camilleri 1998, 747-762, Husebye 1999, 141-161). Das Fehlen einer normalen Phase III gilt als prädisponierender Faktor für einen bakteriellen Dünndarmüberwuchs (Husebye 1999, 141). In unserer Untersuchung wiesen Patienten mit Strahlenenteropathie (60 %), Pseudoobstruktion (36 %), diabetischer (8 %), nicht-diabetischer

Neuropathie (16 %) und STC (7 %) diesen Manometriebefund auf, der zu weiterer Diagnostik eines pathologischen Dünndarmüberwuchses Anlaß gab.

Bei der quantitativ bedeutsamsten Patientengruppe mit funktionellen Erkrankungen läßt sich der diagnostische Nutzen der Manometrie weniger klar definieren. Immerhin führten in unserem Patientengut bursts, anhaltend unkoordinierte Aktivität und Störungen der aboralen Wanderung der Phase III bei 12 % der untersuchten Patienten, bei denen primär eine funktionelle oder psychosomatische Störung vermutet worden war, zur Verdachtsdiagnose einer intestinalen Neuropathie und zur weiteren autonomen Funktionsprüfungen.

Ebenfalls diagnostischen Zugewinn könnte das Verfahren für die große Gruppe der Obstipationspatienten mit NTC erbringen, bei denen weder mit der Kolontransitzeitmessung noch mit anorektalen Funktionsuntersuchungen der dem Symptom der Obstipation zugrundeliegende Pathomechanismus geklärt werden kann. Die Daten unserer Stichprobe lassen vermuten, daß bei NTC nicht selten Motilitätsstörungen im Dünndarm vorliegen.

Unsere Auswertung zeigt, daß folgende drei Therapieansätze Verwendung finden: 1. die Gabe von Prokinetika bei Vorliegen einer postprandialen Hypomotilität (Pandolfino 2000, 37), 2. der Versuch der Phase III-Induktion durch Octreotide bei Phase III -Verlust oder ausschließlich abnormer Phase III- Aktivität (Bassotti 1997, 1634) und 3. die Suppression von exzessiv auftretenden MCCs durch die Gabe von Anticholinergika, z.B. Trospiumchlorid (Schmidt 1994, 24).

Aufgrund der Dünndarmmanometriebefunde konnte so für 47 % der Patienten mit Pseudoobstruktion, 27 % der Patienten mit funktionellen abdominellen Schmerzen, 27 % Patienten mit diabetischer und 39 % der Patienten mit nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, 52 % der STC- und 21 % der NTC-Patienten die Gabe von Prokinetika empfohlen werden. Für eine Behandlungsversuch mit Octreotide kamen 36 % der untersuchten Fälle mit Pseudoobstruktion, 8 % der Diabetiker, 16 % der Patienten mit nichtdiabetischer Neuropathie, 10 % der STC-Patienten und 100 resp. 60 % der Patienten mit pathologischem Dünndarmüberwuchs bzw. Strahlenenteropathie in Frage. Für 31 % der Patienten mit funktionellen Abdominalschmerzen und 57 % der NTC - Patienten konnte eine Therapie mit Spasmolytika vorgeschlagen werden.

Obwohl keineswegs alle diagnostizierten Motilitätsstörungen therapierbar sind, liefert der Manometriebefund doch die Grundlage für eine pathophysiologisch begründete Differentialtherapie. Ob ein solches Vorgehen Motilitätsstörungen und Symptome günstig

beeinflussen kann, müssen prospektive placebokontrollierte Doppelblindstudien belegen (Mearin 1999, 124). Diese fehlen bisher für alle untersuchten Erkrankungen.

5.6. Zukunftsperspektiven

Technische Verbesserungen durch weitere Größenreduktion der Sensoren und durch Datenlogger größerer Speicherkapazität werden in naher Zukunft Langzeitmessungen an multiplen, eng benachbarten Ableitungspunkten im gesamten Dünndarm ermöglichen, die ein weitaus genaueres Bild vom zeitlichen und räumlichen Verhalten der phasischen intestinalen Einzelkontraktionen und ihrer Kontraktionsmuster liefern können als dies z.Zt. mit den auf 6 Sensoren begrenzten Kathetern möglich ist.

Die klinische Bedeutung der intraluminalen Druckmessung am Dünndarm hängt entscheidend vom Verständnis der Beziehungen der manometrischen Phänomene zu Transport, Flußrate und Absorption des Lumeninhaltes ab. Eine Kombination der intraluminalen Druckmessung mit anderen Techniken, wie beispielsweise mit der Szintigraphie (Samsom 1999a, 1073), der intraluminalen elektischen Impedanzmessung (Nguyen 1999, 1-11) oder der gleichzeitigen Messung von Motilität und Absorptionsvorgängen (Samsom 1999b, 1073), erscheinen vielversprechend.

Abnorme Manometriephänomene bedürfen eines grundlegenden Verständnisses ihrer neurophysiologischen Grundlagen und ihrer histopathologischen Korrelate, um in der klinischen Diagnostik ihre volle Bedeutung zu erlangen.

Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der motilitätswirksamen Pharmaka sind dringend erforderlich, um die Therapiemöglichkeiten bei manometrisch diagnostizierbaren Motilitätsstörungen zu erweitern und damit den klinischen Stellenwert der intestinalen Langzeitmanometrie zu erhöhen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Analyse von 166 Dünndarmmanometrien, die im Zeitraum von 1992 bis 1998 an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen durchgeführt wurden. Indikationen bestanden in abdominellen Schmerzsyndromen (30 %), Obstipation (30 %), diabetischer Neuropathie (15 %), Pseudoobstruktionszuständen (10 %), nicht-diabetischen Neuropathien (8 %), bakterieller Fehlbesiedelung (4 %) und V.a. Strahlenschädigung des Dünndarms (3 %). Bei erstmals ausschließlicher Anwendung der digitalen 24 h – Manometrie, visueller Datenanalyse und computergestützter Kontraktionsvermessung lag bei 95% der untersuchten Patienten mindestens ein abnormer Motilitätsbefund verglichen mit einem großen eigenen Normalkollektiv vor. Die beobachteten Motilitätsstörungen weisen überwiegend auf das Vorliegen einer Neuropathie hin. Sie sind mit unterschiedlicher Häufigkeit und Kombination bei den untersuchten Krankheitsbildern zu beobachten. Die Dünndarmmanometrie muß als ein Diagnoseverfahren angesehen werden, das eine Funktionsstörung im intestinalen neuromuskulären Apparat nachweisen oder ausschließen kann, aber keine krankheitsspezifische Diagnose zuläßt. Der diagnostische Zugewinn ist indikationsabhängig und erwies sich beim Verdacht auf das Vorliegen einer Pseudoobstruktion, einer Strahlenenteropathie oder bei der Abklärung einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms als sehr hoch. Für das therapeutische Vorgehen war der Manometriebefund zur Vermeidung diagnostischer Laparotomien bei Pseudoobstruktion und subtotaler Kolektomien bei Slow-transit Constipation in 18 bzw. 10 % der untersuchten Fälle besonders bedeutsam. Das Manometrieergebnis ermöglichte je nach Patientengruppe bei maximal 60 % der Untersuchten einen pathophysiologisch begründbaren Therapieansatz, wobei derzeit Prokinetika, Octreotide und Anticholinergika zur Verfügung stehen. Ein verbessertes Verständnis der neurophysiologischen Grundlagen abnormer Motilitätsphänomene und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet motilitätswirksamer Pharmaka sind notwendig, um die Therapiemöglichkeiten bei manometrisch diagnostizierbaren Motilitätsstörungen zu erweitern und den klinischen Stellenwert der intestinalen Langzeitmanometrie zu erhöhen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Bassotti G., Stanghellini V., Chiarioni G., Germani U., De Giorgio R., Vantini I., Morelli A., Corinaldesi R.

Upper gastrointestinal motor activity in patients with slow-transit constipation. Further evidence for an enteric neuropathy.

Dig. Dis. Sci. 41 (1996) 1999-2005

Bassotti G., Germani U., Calcara C., Spinozzi F., Roselli P., Morelli A.

Effects of Octreotide on manometric variables in patients with neuropathic abnormalities of the small bowel.

Dig. Dis. Sci. 42 (1997) 1634-1639

Bellavere F., Bosello G., Cardone C., Giradello K., Ferri M., Fedele D.

Evidence of early impairment of parasympathic reflexes in insulin dependent diabetes mellitus without autonomic symptoms.

Diab. Metab. 11 (1985) 152-156

Björnsson E.S., Urbanavicius V., Eliason B., Attval S., Smith U., Abrahamsson H.

Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans.

Scan. J. Gastroenterol. 29 (1994) 1096-1104

Broden B., Snellmann B.

Procidencia of the rectum studied with cineradiography: a contribution to the discussion of causative mechanism.

Dis. Colon Rectum 11 (1968) 330-347

Camilleri M., Malagelada J.R.

Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome.

Europ. J. Clin. Invest. 14 (1984) 420-427

Camilleri M.

Jejunal manometry in distal subacute mechanical obstruction: significance of prolonged simultaneous contractions.

Gut 30 (1989) 468-475

Camilleri M.

Study of human gastroduodenojejunal motility. Applied physiology in clinical practice.

Dig. Dis. Sci. 38 (1993) 785-794

Camilleri M., Hasler W.L., Parkman H.P., Quigley E.M.M., Soffer E.

Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory.

Gastroenterol. 115 (1998) 747-762

Chaussade S., Khyari A., Roche H., Garret M., Gaudric M., Couturier D., Guerre J.

Determination of total and segmental colonic transit time in constipated patients. Results in 91 patients with a new simplified method.

Dig. Dis. Sci. 34 (1989) 1168-1172

Christensen J.

Pathophysiology of irritable bowel syndrome.

Lancet 1 (1993) 51-53

Code C.F., Schlegel J.F.

The gastrointestinal interdigestive housekeeper: Motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog.

In: "Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility",

Daniel E.E. (Hrsg.), Vancouver, British Columbia: Mitchell Press (1974) 631-634

Coremans G., Janssens J., Vantrappe G., Chaussade S., Ceccatelli P.

Migrating action potential complex in a patients with secretory diarrhea.

Dig. Dis. Sci. 32 (1987) 1201-1206

Coremans G., Wilmer A., Andrioli A., Janssens J., Vancutsem E.

Slow transit constipation is associated with delayed gastric emptying and impaired small bowel motility.

Neurogastroenterol. 7 (1995) 252

Drossman D.A., Thompson G.W., Talley N.J., Funch-Jensen P., Janssens J., Whitehead W.E.

Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders.

Gastroenterol. Intl. 3 (1990) 159-172

Ewing J., Campell I.W., Clarke B.F.

Mortality in diabetic neuropathy.

Lancet i (1972) 601-603

Ewing D.J., Clark B.F.

Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy.

Br. Med. J. 285 (1982) 916-918

Faulk D.L., Anuras S., Christensen J.

Chronic intestinal pseudoobstruktion.

Gastroenterol. 74 (1978) 922-931

Fell J.M.E., Smith V.V., Milla P.J.

Infantile chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction: the role of small intestinal manometry as a diagnostic tool and prognostic indicator.

Gut 39 (1996) 306-311

Furness J.B., Bornstein J.C., Kunze W.A.A., Clerc N.

The enteric nervous system and its extrinsic connections.

In: "Textbook of gastroenterology",

Yamada T. (Hrsg.), Lippincott, Philadelphia (1999) 11-35

Gill R.C., Kellow J.E., Wingate D.L.

The migrating motor complex (MMC) at home.

Gastroenterol 92 (1987) 1405

Gill R.C., Kellow J.E., Browning C., Wingate D.L.

The use of intraluminal strain gauges for recording ambulant small bowel motility.

Am. J. Physiol. 258 (1990) 610-615

Glia A., Lindberg G., Nilsson L.H., Mihocsa L., Akerlund J.E.

Constipation assessed on the basis of colorectal physiology.

Scand. J. Gastroenterol. 33 (1998) 1273-1279

Glia A., Lindberg G.

Antroduodenal manometry findings in patients with slow-transit constipation.

Scand. J. Gastroenterol. 33 (1998) 55-62

Gorard D.A., Libby G.W., Farthing M.J.G.

Ambulatory small intestinal motility in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome.

Gut 35 (1994) 203-210

Hackelsberger N., Schmidt T., Renner R., Widmer R., Pfeiffer A., Kaess H.

Ambulatory long-term jejunal manometry in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy.

Neurogastroenterol. Mot. 9 (1997) 77-83

Hellström P.M., Husebye E., Kraglund K.

Methodology for motility studies in the small intestine: a Scandinavian consensus.

Eur. J. Surg. Suppl 564 (1991) 51-62

Husebye E., Skar V., Aalen O.O., Osnes M.

Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults.

Dig. Dis. Sci. 35 (1990) 1057-1065

Husebye E., Skar V., Hoverstad T., Iversen T., Melby K.

Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonisation with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy.

Gastroenterol. 109 (1995a) 1078-1089

Husebye E.,

Should interdigestive motility of small intestine be recorded by long-term ambulatory or short-term stationary manometry.

Dig. Dis. Sci. 40 (1995b) 792

Husebye E.

The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders.

Neurogastroenterol Mot 11 (1999) 141-61.

Jebbink H.J.A., Bravenboer B., Akkermans L.M., van Berge-Henegouwen G.P., Smout A.J.P.M.

Relationship between dyspeptic symptoms and gastrointestinal motility in patients with type 1 insulin dependent diabetes mellitus.

Diabetologia. 36 (1993) 948-954

Kellow J.E., Gill R.C., Wingate D.L.

Proximal gut motor activity in irritable bowel syndrome patients at home and at work .

Gastroenterol 92 (1987a) 1463

Kellow J.E., Phillips S.F.

Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms.

Gastroenterol. 92 (1987b) 1885-1893

Kellow J.E., Phillips S.F., Miller L.J., Zinsmeister A.R.

Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome.

Gut 29 (1988) 1236-1243

Kellow J.E., Gill R.C., Wingate D.L.

Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome.

Gastroenterol. 98 (1990a) 1208-1218

Kellow J.E., Gill R.C., Wingate D.L., Calam J.E.

Small bowel motor activity and bacterial overgrowth.

J. Gastroint. Mot. 2 (1990b) 180-183

Kellow J.E., Eckersly G.M., Jones M.

Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrom.

Dig. Dis. Sci. 37 (1992a) 168-174

Kellow J.E., Langeluddecke P.M., Eckersley G.M., Jones M.P., Tennant C.C.

Effects of acute psychologic stress on small-intestinal motility in health and the irritable bowel syndrom.

Scand. J. Gastroenterol. 27 (1992b) 53-58

Kingham J.G.C., Brown R., Colson R., Clark M.L.

Jejunal motility in patients with functional abdominal pain.

Gut 25 (1984) 375-380

Kumar D., Wingate D.L.

The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder.

Lancet 2 (1985) 973-977

Kumar D., Waldron D., Williams N.S., Wingate D.L.

Slow-transit-constipation. A pan-enteric motor disorder?

Gastroenterol. 96 (1989) 277

Lang I.M., Marvig J., Sarna S.K., Condon R.E.

Gastrointestinal myoelectric correlates of vomiting in the dog.

Am. J. Physiol. (1986) 830-838

Lind C.D.

Motility disorders in the irritable bowel syndrome.

Gastroenterol. Clin. North. Am. 20 (1991) 279-295

Lindberg G., Iwarzon M., Stal P., Seensalu R.

Digital ambulatory monitoring of small bowel motility.

Scand. J. Gastroentero. 25 (1990) 216-224

Linberg G., Iwarzon M., Veress B.

Small bowel motility patterns in patients with chronic intestinal pseudoobstruction.

Gut 35 (1994) 185

Lynn R.B., Friedmann L.S.

Current concepts: irritable bowel syndrome.

N. Engl. J. Med. 329 (1993) 1940-1945

Malagelada J.R., Stanghellini V.

Manometric evaluation of functional upper gut symptoms.

Gastroenterol. 88 (1985) 1223-1231

Mayer E.M., Gebhart G.F.

Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia.

Gastroenterology 107 (1994) 271-93.

McKee D.P., Quigley E.

Intestinal motility in irritable bowel syndrome: Is IBS a motility disorder?

Dig. Dis. Sci. 38 (1993) 1773-1782

Mearin F., Balboa A., Zarate N., Cucala M., Malagelada J.R.

Placebo in functional dyspepsia: Symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses.

Am. J. Gastroenterol. 94 (1999) 116-125

Mertz H., Naliboff B., Mayer E.

Physiology of refractory chronic constipation.

Am. J. Gastroenterol. 94 (1999) 609-615

Neri M., Schiavone C., Grossi E., Laterza F., Cucurullo F.

Gallbladder motility in slow-transit-constipation: evidence toward a generalized motility disorder.

Gastroenterol. 104 (1994) 558

Nguyen H.N., Silny J., Matern S.

Multiple intraluminal electrical impedancometry for recording of upper GI motility.

Am J Gastroenterol 94 (1999) 1-11.

Pandolfino J.E., Howden C.W., Kahrilas P.J.

Motility-modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility.

Gastroenterol. 118 (2000) 32-47

Phillips S.F.

Small bowel.

In: "An illustrated guide to gastrointestinal motility",

Kumar D., Gustavsson S. (Hrsg.), John Wiley & Sons, New York (1988) 187-206

Quigley E.M.M., Glasg F.R.C.P., Donovan J., Lane M.J., Gallagher B.S. and T.F.

Antroduodenal Manometry: usefulness and limitations as an outpatient study.

Dig. Dis. Sci. 37 (1992a) 20-28

Quigley E.M.M.

Intestinal manometry – technical advances, clinical limitations.

Dig. Dis. Sci. 37 (1992b) 10-13

Redmond J.M., Smith G.W., Barofsky I., Ratych R.E., Goldsborough D.C., Schuster B.S.
Physiological tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation.

Am. J. Gastroenterol. 90 (1995) 748-753

Reynolds J.C., Ouyang A., Lee C.A., Baker C., Sunshine A.G., Cohen S.
Chronic severe constipation: prospective motility studies in 25 consecutive patients.

Gastroenterol. 92 (1987) 414-420

Rodriguez L.A.G., Ruigomez A.

Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis. Cohort study.

BMJ 318 (1999) 565-566

Sansom M., Fraser R., Russo A., Berry M., Smout A.J.P.M., Horowitz M.

Propagated pressure waves sequences determine postprandial luminal flow in the proximal small intestine in man.

Gastroenterology 116 (1999a) 1073

Sansom M., Bennina M., van Steenderen L., Reenooj W., de Smet M., Akkermans L.M.A., Smout A.J.P.M.

Inhibition of small intestinal motility decreases glucose absorption in humans.

Gastroenterology 116 (1999b) 1073

Sarna S.K.

Cyclic motor activity; migrating motor complex.

Gastroenterol. 89 (1985) 894-913

Sarna S.K., Soergel K.H., Harig J.M., Loo F.D., Wood C.M., Donahue K.M., Ryan R.P., Arndorfer R.C.

Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions.

Am. J. Physiol. 257 (1989a) 423-432

Sarna S.K., Ottersen M.F.

Small intestinal physiology and pathophysiology.

Gastroenterol. Clin. North. Am. 18 (1989b) 375-404

Schmidt T., Widmer R., Wilmer A., Pfeiffer A., Kaess H.

24-hour monitoring of duodenojejunal motility: the influence of sleep and awakening .

Gastroenterol. 100 (1991) 491

Schmidt T., Widmer R., Pfeiffer A., Kaess H.

Effect of the quaternary ammonium compound tropium chloride on 24 hour jejunal motility in healthy subjects.

Gut 35 (1994) 27-33

Schmidt T., Hackelsberger N., Widmer R., Meisel C., Pfeiffer A., Kaess H.

Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome.

Scand. J. Gastroenterol. 31 (1996a) 581-589

Schmidt T., Pfeiffer A., Hackelsberger N., Widmer R., Meisel C., Kaess H.

Effect of intestinal resection on human small bowel motility.

Gut 38 (1996b) 859-863

Schmidt T., Eberle R., Pfeiffer A., Kaess H.

Effect of ethanol on postprandial duodenojejunal motility in humans.

Dig. Dis. Sci. 42 (1997) 1628-1633

Schmidt T., Pfeiffer A., Rummel P., Pehl C., Schepp W.

Effect of calories and osmolality on human small bowel motor response to duodenal enteral nutrition.

Neurogastroenterol. Mot. 10 (1998) 435

Schmidt T., Steinmann C., Pfeiffer A., Widmer R., Schepp W.

Computerized comparison of small bowel manometry with perfused tubes and intraluminal pressure sensors.

Gastroenterol. 116 A (1999a) 1078

Schmidt T., Pfeiffer A., Hackelsberger N., Pehl C., Kaess H.

Dysmotility of the small intestine in achalasia.

Neurogastroenterol. Mot. 11 (1999b) 11-17

Soffer E.E., Bruck R., Bar-Meir S.

The role of short-term multilumen duodenojejunal manometry in patients with intestinal motor dysfunction.

Gastroenterol. Clin. Biol. 12 (1988) 123-125

Soffer E.E., Satawat T.

Clinical value of duodenojejunal manometry. Its usefulness in diagnosis and management of patients with gastrointestinal symptoms.

Dig. Dis. Sci. 41 (1996) 859-863

Soffer E.E., Thongsawat S.

Small bowel manometry: short or long recording sessions.

Dig. Dis. Sci. 42 (1997) 872-877

Spallone V., Bernadi L., Ricordi L., Solda P.

Relationship between circadian rhythm of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy.

Diabetes 42 (1993) 1745-1752

Spiller R.C.

Upper gut dysmotility in slow-transit constipation: is it evidence for a pan-enteric neurological deficit in severe slow transit constipation?

Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 11 (1999) 693-696

Stanghellini V., Camilleri M., Mlagelada J.R.

Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: Clinical and intestinal manometric findings.

Gut 28 (1987) 5-12

Stotzer P.O., Björnsson E.S., Abrahamsson H.

Interdigestive and postprandial motility in small-intestinal bacterial overgrowth

Scand. J. Gastroenterol. 31 (1996) 875-880

Summers R.W., Anuras S., Green J.

Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction.

Gastroenterol. 85 (1983) 1290-1300

Thompson D.G., Laidlow J.M., Wingate L.

Abnormal small-bowel motility demonstrated by radiotelemetry in a patient with irritable colon.

Lancet 2 (1979) 1321-1323

Thompson D.G., Wingate D.L., Archer L., Benson M.J., Green W.J., Hardy R.J. Normal patterns of human upper small bowel motor activity recorded by prolonged radiotelemetry.

Gut 21 (1980) 500-506

Thompson W.G., Dotevall G., Drossman D.A., Heaton W., Kruis W.

Irritable bowel syndrom: Guidelines for the diagnosis.

Gastroenterol 2 (1989) 92-95

Van der Sijp J.R., Kamm M.A., Nightingale J.M., Britton K.E., Granowska M., Mather S.J.

Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation.

Dig. Dis. Sci. 38 (1993) 837-844

Vantrappen G., Jannssens J., Hellemans J., Ghoois Y.

The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine.

J. Clin. Invest. 59 (1977) 1158-1166

Verhagen M.A.M.T., Samson M., Jebbink H.J.A., Smouth A.J.P.M.

Clinical Relevance of Antroduodenal Manometry.

Neurogastroenterol. Mot. (1998a) 438

Verhagen M.A.M.T., Samson M., Smout A.J.P.M.

Gastric myoelectrical and antroduodenal motor activity in patients with achalasia.

Neurogastroentero. Mot. 10 (1998b) 211-218

Weisbrodt N.W.

Motility of the small intestine.

In: "Physiology of the gastrointestinal tract",

Johnson L.R. (Hrsg.), Raven Press, New York (1987) 411-444

Whitehead W.E., Engel B.T., Schuster M.M.

Irritable bowel syndrome. Physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients.

Dig. Dis. Sci. 25 (1980) 404-413

Widmer R.

Digitale ambulante Dünndarmmanometrie: Algorithmen für die computergestützte Mustererkennung und Artefaktelimination. Dissertation an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München (1992)

Widmer R., Schmidt T., Pfeiffer A., Kaess H.

Computerized Analysis of Ambulatory Long-Term Small-Bowel Manometry.

Scand. J. Gastroenterol. 29 (1994) 1076-1082

Wingate D.L.

Human gastroduodenojejunal manometry.

Dig. Dis. Sci. 39 (1994) 1148-1150

Wingate D.L.

Small bowel manometry.

Am. J. Gastroenterol. 90 (1995) 536-539

Wingate D.L., Castillo F.D.

Diagnostic value of computer-aided prolonged ambulant small bowel manometry.

Neurogastroenterol.

Mot. 8 (1996) 197

Ziegler D., Laux G., Dannehl K., Spürer M., Mühlen H., Mayer P., Gries F.A.

Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart variation and blood pressure responses.

Diabetic Medicine 9 (1992) 166-175

Zigheboim J., Talley N.J.

What are functional bowel disorders?

Gastroenterol. 104 (1993) 1196-1201

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1: Phase I des MMC-Zyklus einer gesunden Versuchsperson , Aufzeichnung einer digitalen ambulanten Langzeitmanometrie, Durchführung der Manometrie mit einem 6-Kanal-Sensor
- Abb. 2: Phase III, I und II eines MMC-Zyklus einer gesunden Versuchsperson, Aufzeichnung einer digitalen ambulanten Langzeitmanometrie, Durchführung der Manometrie mit einem 6-Kanal-Sensor
- Abb. 3: Postprandiale Motilität einer gesunden Versuchsperson, Aufzeichnung einer digitalen ambulanten Langzeitmanometrie, Durchführung der Manometrie mit einem 6-Kanal-Sensor
- Abb. 4: MCCs einer gesunden Versuchsperson, Aufzeichnung einer digitalen ambulanten Langzeitmanometrie, Durchführung der Manometrie mit einem 6-Kanal-Sensor
- Abb. 5: Bursts eines Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie, Aufzeichnung einer digitalen ambulanten Langzeitmanometrie
- Abb. 6: Retrograde MCCs eines Patienten mit nichtdiabetischer autonomer Neuropathie, Aufzeichnung einer digitalen intestinalen Langzeitmanometrie, Durchführung der Manometrie mit einem 6-Kanal-Sensor
- Abb. 7: Postprandiale Hypomotilität eines Patienten mit einer slow-transit-obstipation, Aufzeichnung einer digitalen intestinalen Langzeitmanometrie, Durchführung mit einem 2-Kanal-Sensor
- Abb. 8: Vergleichende graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten jeder Krankheitsgruppe mit Störungen des MMC-Zyklus in der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie
- Abb. 9: Vergleichende graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten jeder Krankheitsgruppe mit Störungen der aboralen Wanderung der Phase III in der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie
- Abb. 10: Vergleichende graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten jeder Krankheitsgruppe mit postprandialer Hypomotilität in der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie

Abb. 11: Vergleichende graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten jeder Krankheitsgruppe mit burst in der Nüchternmotilität und postprandialen Motilität in der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie

Abb. 12: Vergleichende graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten jeder Krankheitsgruppe mit einer erhöhten Frequenz an MCCs in der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie

9. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. W. Schepp für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung und Förderung der Arbeit sowie die Bereitstellung der erforderlichen technischen Ausrüstung.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. Th. Schmidt für die Betreuung dieser Arbeit, für die Weitergabe seines Wissens und seiner Erfahrungen bezüglich intestinaler Langzeitmanometrien, für seine Ideen und Anregungen, die das Entstehen der vorliegenden Arbeit erst ermöglichten.

Ebenso danke ich Frau Dr. N. Hackelsberger und Herrn Dr. P. Kurz für die Zusammenarbeit bei der Auswertung der Dünndarmmanometrien.

Besonderer Dank geht an meine Eltern für die langjährige und kontinuierliche Förderung meines beruflichen Werdeganges.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. U. Zöllner für die fortwährende Unterstützung und Beratung sowie seine Hilfe beim Umgang mit benötigter Software .