

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

**DIGITALE INTESTINALE LANGZEITMANOMETRIE IN DER
KLINISCHEN DIAGNOSTIK DER CHRONISCHEN OBSTIPATION**

Alexandra Jankowski

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. Priv.-Doz. Dr. Th. Schmidt
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 04.09.2006 bei der technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.03.2007
angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

- 1. EINLEITUNG**
 - 1.1 Definition der chronischen Obstipation
 - 1.2 Prävalenz und Epidemiologie der chronischen Obstipation
 - 1.3 Pathophysiologie der chronischen Obstipation
 - 1.3.1 Slow-Transit Constipation
 - 1.3.2 Normal-Transit Constipation
 - 1.3.3 Anorektale Entleerungsstörungen
 - 1.4 Extrakolonische Funktionsstörungen bei chronischer funktioneller Obstipation
 - 1.5 Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität
 - 1.6 Dünndarmmanometrie- ein Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität
 - 1.7 Vorangegangene Studien und deren Kritikpunkte

- 2. ZIELE**

- 3. PATIENTEN UND METHODEN**
 - 3.1 Patienten und Kontrollgruppe**
 - 3.1.1 Patienten
 - 3.1.2 Kontrollgruppe
 - 3.2 Methoden**
 - 3.2.1 Proctoskopie und totale Coloskopie
 - 3.2.2 Defäkographie und Rectummanometrie
 - 3.2.3 Kolontransitzeitmessung
 - 3.2.4 24-Stunden- Dünndarmmanometrie
 - 3.2.4.1 Sondenplatzierung und Manometrieprotokoll
 - 3.2.4.2 Druckmesskatheter
 - 3.2.4.3 Datenlogger
 - 3.3 Datenanalyse**
 - 3.3.1 Visuelle Datenanalyse
 - 3.3.2 Computergestützte Datenanalyse
 - 3.3.3 Definition spezieller motorischer Ereignisse

4. STATISTIK

- 4.1 Definition der Normalwerte
- 4.2 Definition der normalen Manometrie
- 4.3 Definition der abnormen Manometrie

5. ERGEBNISSE

5.1 Slow-Transit Constipation

- 5.1.1 Nüchternmotilität
 - 5.1.1.1 MMC- Zyklus
 - 5.1.1.2 Phase II
 - 5.1.1.2.1 Kontraktionsparameter
 - 5.1.1.2.2 Propagationsparameter in Phase II
 - 5.1.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in Phase II
 - 5.1.1.3 Phase III
 - 5.1.2 Postprandiale Motilität
 - 5.1.2.1 Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität
 - 5.1.2.2 Propagationsanalyse in der postprandialen Motilität
 - 5.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in der postprandialen Motilität

5.2 Normal-Transit Constipation

- 5.2.1 Nüchternmotilität
 - 5.2.1.1 MMC- Zyklus
 - 5.2.1.2 Phase II
 - 5.2.1.2.1 Kontraktionsparameter in Phase II
 - 5.2.1.2.2 Propagationsanalyse in Phase II
 - 5.2.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in Phase II
 - 5.2.1.3 Phase III
 - 5.2.1.3.1 Kontraktionsparameter
 - 5.2.2 Postprandiale Motilität
 - 5.2.2.1 Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität
 - 5.2.2.2 Propagationsanalyse in der postprandialen Motilität
 - 5.2.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in der postprandialen Motilität

- 5.3. Ergebnisse der Patienten mit anorektalen Entleerungsstörungen
- 5.4. Tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten abnormen Ergebnisse in
STC und NTC Gruppe
- 5.5. Vergleich und Darstellung von Motilitätsstörungen aller drei
Krankheitsgruppen

6 DISKUSSION

- 6.1 Slow-Transit Constipation
- 6.2 Normal-Transit Constipation
- 6.3 Anorektale Entleerungsstörungen
- 6.4 Spezifität abnormer manometrischer Befunde
- 6.5 Einflüsse auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen
- 6.6 Zukunftsperspektiven

7 ZUSAMMENFASSUNG

8 LITERATURVERZEICHNIS

9 DANKSAGUNG

TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1:** Definition der chronischen Obstipation
- Tabelle 2:** Obstipation als Begleitsymptom
- Tabelle 3 :** Mögliche Ursachen der chronischen Obstipation; STC: Slow-Transit Constipation; NTC: Normal-Transit Constipation; ARE: Anorektale Entleerungsstörung
- Tabelle 4:** Anorektale Entleerungsstörungen
- Tabelle 5:** Übersicht über die abnormen Parameter des Migrating Motor Complex (MMC) bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32)
- Tabelle 6:** Übersicht über die abnormen Kontraktionsparameter in Phase II der Nüchternmotilität bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32); W= Wach, S= Schlaf
- Tabelle 7:** Zusammenfassung der abnormen speziellen motorischen Ereignisse in Phase II der Nüchternmotilität bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32)
- Tabelle 8:** Zusammenfassung abnormer Kontraktionsparameter bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32). W= Wach, S= Schlaf, %= Prozent
- Tabelle 9:** Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität in der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32). %= Prozent
- Tabelle 10:** Charakterisierung der speziellen motorischen Ereignisse in der postprandialen Motilität bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32). %= Prozent
- Tabelle 11:** Übersicht über die abnormen Parameter des Migrating Motor Complex (MMC) bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16) W= Wach
- Tabelle 12:** Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in Phase II bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16); W= Wach, S= Schlaf
- Tabelle 13:** Zusammenfassung der abnormen speziellen motorischen Ereignisse in Phase II der Nüchternmotilität bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16)

Tabelle 14: Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in Phase III bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16). W= Wach; S= Schlaf

Tabelle15: Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität in der Patientengruppe der Normal Transit Constipation (n=16)

Tabelle 16: Zusammenfassung der speziellen motorischen Ereignisse der postprandialen Motilität bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16)

Tabelle 17: Zusammenfassung der wichtigsten abnormen Motilitätsphänomene in der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (STC) und Normal-Transit Constipation; P= Signifikanz

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Übersicht von Arztbesuchen bei Obstipation in Bezug auf die Gesamtbevölkerung
- Abb. 2:** Beispiel für eine Serie (sog. Run) von Migrating Clustered Contractions (MCCs) während der Nüchternmotilität bei einer Patientin mit Slow-Transit Constipation. Man erkennt Gruppen von Kontraktionen, die sich in aboraler Richtung durch das Messsegment bewegen (vgl. Abb. 3). Die Messung erfolgte mit 6 Drucksensoren im Abstand von jeweils 3cm aboral des Treitzschen Bandes.
- Abb. 3:** Eine Migrating Clustered Contraction (MCC) bei expandierter Zeitachse gegenüber Abb.2 mit Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Messsegment bei einer Patientin mit Slow-Transit Constipation. Die Messung erfolgte mit 6 Drucksensoren im Abstand von jeweils 3cm aboral des Treitzschen Bandes.
- Abb. 4:** Beispiel für eine retrograd wandernde Clustered Contraction (Linie) bei einer Patientin mit STC. Die Messung erfolgte mit 6 Drucksensoren im Abstand von je 3 cm aboral des Treitzschen Bandes.
- Abb. 5:** Beispiel eines Bursts bei einer Patientin mit STC in der mittleren Ableitung. Der Burst ist durch eine irreguläre Serie hochamplitudiger phasischer Kontraktionen von 10 Minuten Dauer gekennzeichnet. Auffällig ist mit dem Burst einhergehende tonische Kontraktion des betroffenen Dünndarmsegmentes, kenntlich an der deutlichen Baseline- Erhöhung während des Bursts (V). Die Messung wurde mit 3 Drucksensoren im Abstand von 15cm jenseits des Lig. Treitz aufgezeichnet.
- Abb. 6:** Beispiel für den Beginn einer anhaltend unkoordinierten Aktivität (SUA) bei einer STC- Patientin in der distalen Ableitung, während im proximalen Aufzeichnungskanal weitgehend motorische Stille herrscht. Die SUA gleicht morphologisch dem Burst, ist jedoch definitionsgemäß durch eine längere Dauer (mehr als 10 min) gekennzeichnet. Auffallend ist auch hier die hohe Kontraktionsfrequenz und Kontraktionsamplitude. Gelegentlich fehlt bei einer SUA, wie in diesem Beispiel, die simultane tonische Kontraktionskomponente

- Abb. 7:** Eine weitere anhaltend unkoordinierte Aktivität (SUA) in der proximalen Ableitung bei einer STC Patientin. Bemerkenswert ist hier die gekennzeichnete tonische Erhöhung des Baseline –Drucks (∇).
- Abb. 8:** Auffällig in dieser Abbildung ist zum einen eine doppelgipflige, aboral wandernde Giant Migrating Contraction (GMC) (mit Pfeil gekennzeichnet) und zum anderen eine retrograd verlaufende Giant Contraction (rGC; durch Linie gekennzeichnet). Die Messung wurde mit 6 Drucksensoren im oberen Jejunum aufgezeichnet.
- Abb. 9:** Aufzeichnung einer normalen aboralen Wanderung der Phase III- Aktivität
- Abb. 10:** Beispiel einer abnormen simultanen Phase III. Die Messung erfolgte mit 2 Drucksensoren im Abstand von 15 cm distal des Treitzschen Bandes.
- Abb. 11:** Eine retrograd wandernde Phase III im mittleren und distalen Aufzeichnungskanal. Die Linie durch die Phase III- Aktivität dient zur Veranschaulichung der retrograden Wanderung.
- Abb. 12:** Beispiel für anhaltende Clustered Contractions in der postprandialen Motilität. Die Messung wurde mit 6 Drucksensoren im Abstand von 3 cm bei einer Patientin aufgezeichnet
- Abb. 13:** Beispiel einer retrograd wandernden Phase III- Aktivität bei einer Patientin mit Normal-Transit Constipation. Die Messung wurde mit 2 Drucksensoren im Abstand von 15 cm jenseits des Treitzschen Bandes aufgezeichnet.
- Abb. 14:** Die häufigsten Abweichungen bei allen 3 untersuchten Gruppen STC, NTC und ARE

ABKÜRZUNGEN

Abb	Abbildung
ARE	anorektale Entleerungsstörung
ca	circa
CIIP	chronische idiopathische intestinale Pseudoobstruktion
g	Gramm
GMCs	Giant Migrating Contractions
h	Stunde
IBS	Irritable Bowel Syndrome (Reizdarmsyndrom)
i.v.	intravenös
IMCs	Individual Migrating Complex
MCCs	Migrating Cluster Contractions
Mg	Milligramm
Min	Minute
mm	Millimeter
MMC	Migrating Motor Complex
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
Mio	Millionen
n	Anzahl
NTC	Normal-Transit Constipation
o.g.	oben genannt
p	Signifikanz
Pat	Patient
pp	postprandial
rCCs	retrograde Cluster Contractions
s	Sekunde
(S)	Schlaf
STC	Slow-Transit Constipation
SUAs	Sustained Uncoordinated Activity
Tab	Tabelle
Vgl	Vergleich
(W)	Wach
zB	zum Beispiel
%	Prozent

1. Einleitung

1.1. Definition der chronischen Obstipation

Das Krankheitsbild der chronischen Obstipation bedarf zunächst einer klaren Definition. In der nachfolgenden Untersuchung sollen die von einem Expertengremium 1990 erarbeiteten und international anerkannten Rome I- Kriterien verwendet werden, die in Tabelle 1 wiedergegeben sind:

Tabelle 1: Definition der chronischen Obstipation

Mindestens 2 der nachfolgenden 4 Kriterien sollen über mindestens 3 Monate vorhanden sein:

- 1) Notwendigkeit zu Pressen bei > 25% der Stuhlgänge
- 2) Harte Stuhlkonsistenz bei > 25% der Stuhlgänge
- 3) Gefühl der inkompletten Entleerung bei > 25% der Stuhlgänge
- 4) Weniger als 2 Stühle pro Woche

Rome I - Kriterien (Drossman, Thompson, 1990; 165-166)

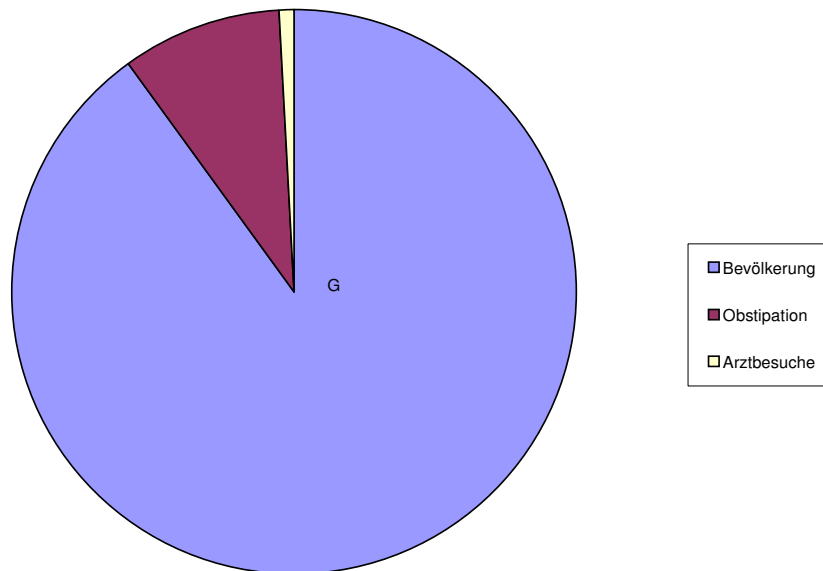
1.2. Prävalenz und Epidemiologie der chronischen Obstipation

Die chronische Obstipation ist in den Industrienationen häufig und von großer sozioökonomischer Bedeutung. Die Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 15 % der Frauen und 5% der Männer (Erckenbrecht, 2000, 3).

Man schätzt, dass in Deutschland ca. 800 000 Hausarztconsultationen pro Jahr aufgrund einer Obstipation stattfinden und auch in gastroenterologischen Facharztpraxen ist die chronische Obstipation eines der häufigsten Krankheitsbilder. Die Zahl der Betroffenen, die keinen Arzt konsultieren, wird für Deutschland auf etwa 8 Mio. Menschen beziffert (Erckenbrecht, 2000, 3-4).

Eine Übersicht gibt folgendes Kreisdiagramm (Abbildung Nr.1):

Übersicht von Arztbesuchen bei Obstipation in Bezug auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland



Zwischen 25 - 50% der obstipierten Patienten, die einen Arzt aufsuchen, bekommen Laxanzien verordnet. (Everhart,1989, 1153-1162). 1998 wurden beispielsweise in Deutschland insgesamt ca. 35 Millionen Laxanzienpackungen in einem Wert von etwa 220 Millionen DM verkauft (iMS Marktdaten in Erckenbrecht, 2000; 4-5).

1.3 Pathophysiologie der chronischen Obstipation

Einer chronischen Obstipation können zahlreiche Ursachen zugrunde liegen. Bei der diagnostischen Abklärung hat sich bewährt, zunächst auszuschließen, dass die Obstipation Symptom einer anderen Grunderkrankung ist. In erster Linie ist eine organische Kolonstenose auszuschließen, aber auch Stoffwechselerkrankungen, neurologische Erkrankungen und Elektrolytentgleisung können mit einer chronischen Obstipation vergesellschaftet sein. Eine Auflistung gibt Tabelle 2:

Tabelle 2: Obstipation als Begleitsymptom

-
- Organische Stenose
 - Stoffwechselerkrankungen: Diabetes mellitus, Hypothyreose
 - Elektrolytentgleisungen : Hypercalcämie, Hypokaliämie
 - Neurologische Erkrankungen: multiple Sklerose, M. Parkinson, Querschnittläsion
 - Muskelerkrankungen und Kollagenosen
-

Weiterhin können zahlreiche Medikamente wie z. B. Opiate, Antidepressiva, Antihypertensiva als Nebenwirkung eine chronische Obstipation verursachen. Sind die genannten sekundären Formen ausgeschlossen, wird von einer funktionellen Obstipation gesprochen (siehe Tabelle 3):

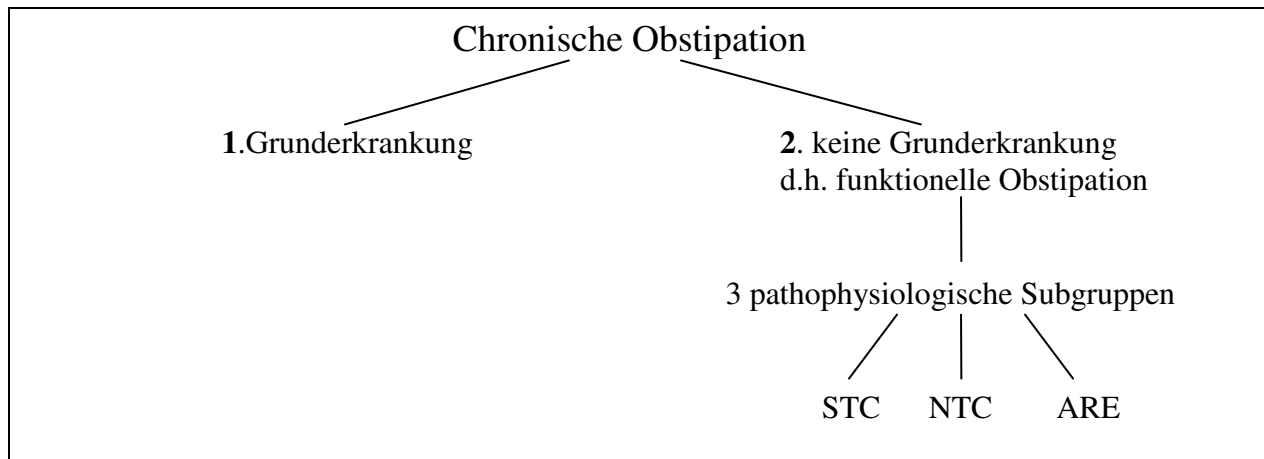


Tabelle 3 : Mögliche Ursachen der chronischen Obstipation; STC: Slow-Transit Constipation; NTC: Normal-Transit Constipation; ARE: Anorektale Entleerungsstörung

Aus pathophysiologischer Sicht kann die chronische Obstipation als gestörter Transport des Lumeninhaltes durch das Kolon und / oder als eine gestörte Stuhlentleerung im Bereich des Anorektums verstanden werden. Durch das diagnostische Verfahren der Kolontransitzeitmessung (siehe dazu Textabschnitt 3.2.3; Chaussade S. et al, 1989, 1168-72) lässt sich die Transportfunktion des Kolons bestimmen.

Für die Abklärung der Entleerungsfunktion des Anorektums stehen eine Reihe von anorektalen Funktionsuntersuchungen zur Verfügung (siehe dazu Textabschnitt 1.3.3., Schmidt Th., 2000, 7-8).

Die Patienten können dann aufgrund der Ergebnisse in 3 pathophysiologische Untergruppen eingeteilt werden:

- 1) Patienten mit einem verlangsamten Kolontransit: Slow-Transit Constipation (STC),
- 2) Patienten mit einer normalen Transportfunktion des Kolons und einer normalen anorektalen Entleerung: Normal-Transit Constipation (NTC) und
- 3) Patienten mit einer anorektalen Entleerungsstörung (ARE).

1.3.1 Slow-Transit Constipation

Von der Slow-Transit Constipation (STC) sind überwiegend Frauen (70-90%) betroffen. Die Erkrankung ist durch einen frühen Beginn (25% der Betroffenen erkranken vor dem 10.Lebensjahr, 30% im zweiten Dezenium) und durch ein allmähliches Einsetzen der Symptome, welche im Laufe des Lebens an Intensität gewinnen, gekennzeichnet (Kamm, Lennard-Jones, 1994).

Bei Patienten mit STC liegt eine Motilitätsstörung des Kolons vor. So konnte nachgewiesen werden, dass die hochamplitudigen aboral propagierenden Kontraktionen (HAPC), die sog. „mass movements“ im Kolon bei diesen Patienten in Anzahl, Amplitude und Dauer gegenüber Normalpersonen signifikant vermindert sind bzw. bei manchen Patienten sogar völlig fehlen können (Glia et al, 1998, 1273-9). Weiterhin sind alle motorischen Antworten des Kolons auf Nahrungszufuhr stark vermindert (Schmidt Th., 2000, 6-9). Der Transport des Lumeninhaltes ist dadurch stark beeinträchtigt.

Die Ursache dieser Störung ist sehr wahrscheinlich eine Neuropathie des enterischen Nervensystems des Kolons. Cortesini et al. beschrieben eine Reduktion der Gesamtzahl von Neuronen im Plexus myentericus, eine reduzierte Aktivität cholinergischer Neurone, eine Verminderung von VIP und VIP-positiver Nervenfasern, eine Verminderung von Substanz P und eine vermehrte Produktion von NO (Cortesini, Chianchi, Infantino, Lise, 1995, 2450-55). Neuere Untersuchungen konnten zudem eine Verminderung der Schrittmacher(Cajal)-Zellen im Kolon nachweisen (He Cl et al, 2000, 14-21; Wedel T et al, 2002, 1459-67; Tong WD et al, 2004, 467-73).

Hinzu weisen ist außerdem darauf, dass die Erkrankung nicht auf das Kolon beschränkt ist und häufig extrakolonische Dysfunktionen vorliegen (siehe unter 1.4. extrakolonische Funktionsstörungen).

1.3.2 Normal-Transit Constipation

Die Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (NTC), bei denen weder eine Transportstörung im Kolon noch eine anorektale Entleerungsstörung nachgewiesen werden kann, ist bisher ungenügend erforscht und charakterisiert. Diese Gruppe ist wahrscheinlich sehr heterogen. Manche Patienten erfüllen zusätzlich die Symptomkriterien eines Reizdarmsyndroms mit vorwiegender Obstipation (Drossmann, Thompson, 1990, 159-172), andere haben psychopathologische Auffälligkeiten und bei anderen wiederum lassen sich keine derartigen Auffälligkeiten erkennen. Ob bei diesen Patienten Motilitätsstörungen in anderen Bereichen des Gastrointestinaltraktes vorliegen, ist bislang nicht untersucht worden.

1.3.3 Anorektale Entleerungsstörung

Eine funktionelle Obstipation kann auch durch anorektale Entleerungsstörungen verursacht werden. Die häufigsten Erkrankungen in dieser Gruppe finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Anorektale Entleerungsstörungen

- Anismus
- Rectozele
- Enterozele
- Intussuszeption und Rectumprolaps
- Descending Perineum Syndrome
- M.Hirschsprung
- Sensingstörungen

Um Patienten in die Gruppe der anorektalen Entleerungsstörungen einordnen zu können, müssen verschiedene anorektale Funktionstests durchgeführt werden. Die funktionelle Proktoskopie, Defäkographie, Rektummanometrie, Sphinkter-EMG und der Ballon-Expulsionstest sind die am häufigsten durchgeführten Untersuchungen (American Gastroenterological Association, 1999, 732-60). Die Ergebnisse dieser Tests bedürfen stets der Bewertung durch erfahrene Untersucher, um ihre kausale Bedeutung bei der chronischen Obstipation nicht zu überschätzen.

Die Häufigkeit, mit der die einzelnen pathophysiologischen Subgruppen beobachtet werden, ist stark von der Patientenauswahl abhängig. In einer großen prospektiven skandinavischen Studie untersuchten Glia und Lindberg die Häufigkeit anorektaler Entleerungsstörungen (basierend auf defäkographischen Befunden) in der Ambulanz eines Referenzzentrums (Glia, Lindberg, 1998,1273-1279). Von 134 Obstipationspatienten litten 24 % an einer isolierten ARE. Fälle von STC machten 21% der untersuchten Personen aus. Eine Kombination von STC und ARE lag bei 20 % der Patienten vor. Bei den verbleibenden 35 % der Patienten lag eine NTC, also weder ein verzögerter Kolontransit noch eine anorektale Entleerungsstörung vor.

1.4 Extrakolonische Funktionsstörungen bei chronischer funktioneller Obstipation

Außerhalb des Kolons gelegene Funktionsstörungen sind bei Obstipationspatienten in zahlreichen Studien nachgewiesen worden.

So fällt bei Patienten mit Obstipation auf, dass extrakolonische Symptome wie beispielsweise Oberbauchbeschwerden oder Symptome im Bereich des Urogenitaltraktes oder des muskuloskelettären Systems neben psychopathologischen Auffälligkeiten überdurchschnittlich häufig angegeben werden.

In einer Studie von Mason et al konnte bei unter Obstipation leidenden Frauen eine signifikant erhöhte psychologische und soziale Morbidität im Sinne von Angststörung, Depressionen und Sozialisierungsstörungen nachgewiesen werden (Mason HJ, Serrano-Ikkos E, 2000, 2852-7).

Zudem führt die operative Therapie in Form einer subtotalen Kolektomie mit Anlage einer ileorektalen Anastomose bei STC keineswegs obligat zur Beschwerdefreiheit (Glia A, Lindberg G, 2004, 96-102; Mollen RM, Kuijpers HC, Claassen AT, 2001, 577-80).

Postoperativ sind Obstruktionszustände des Dünndarms gegenüber Kolektomien aus anderer Indikation bei STC-Patienten deutlich erhöht und oft für den Misserfolg des operativen Eingriffs verantwortlich (Kamm A, Hawley PR, Lennard-Jones JE, 1988, 969-973; Ghosh S; Papachryostomou M, Batool M, Eastwood MA, 1996, 1083-91).

Weiterhin können vermehrt Dysfunktionen an anderen Organen nachgewiesen werden:

Hemingway et al. wiesen eine signifikante Differenz der *Gallenblasen*kontraktilität zwischen STC- Patienten und Normalpersonen nach (Hemingway D, Neilly JB, Finlay IG, 1996, 1303-

7). Auch Penning et al beschrieben eine gestörte Gallenblasenfunktion (Penning C, Gielkens HA, Delemarre JB, Lamers CB, Masclee AA, 1999, 264-8; sowie Gunay A, Gurbuz AK, Narin Y, Ozel AM, Yazgan Y, 2004, 124-8; Neri, 1994, 104)

Im oberen Gastrointestinaltrakt zeigten sich am *Ösophagus* eine beeinträchtigte Sphinkterfunktion und gestörte Peristaltik sowie am *Magen* eine verzögerte Entleerung im Sinne einer panenterischen Dysfunktion (Mollen RM, Hopmann WP, Kuipers HH, Jansen JB, 1999, 701-8; Penning C, Vu MK, Delemarre JB, Masclee AA, 2001, 1267-73).

Auch an der Harnblase (abnorme Urodynamik) und im Bereich des autonomen Nervensystems (abnorme Funktionstests) sind Dysfunktionen beschrieben worden (Schmidt Th, 2000,7).

In dieser Arbeit wenden wir uns vor allem den Motilitätsstörungen des Dünndarms bei diesen Patienten zu. Zum besseren Verständnis soll daher kurz die Physiologie der Dünndarmmotilität skizziert werden.

1.5 Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität

Der Dünndarm dient der Digestion und Absorption der Nahrung. Seine Motilität erfüllt dabei wichtige Aufgaben: Sie sorgt postprandial für den aboralen Transport der aus dem Magen entleerten Speisen, durchmischt sie mit Galle, Pankreassaft und Dünndarmsekret und verteilt den Chymus über die absorptive Oberfläche der Mukosa. Interdigestiv reinigt die Motilität das Darmlumen von nicht resorbierbaren Nahrungsbestandteilen, Zelldetritus und Bakterien (Weisbrodt, 1987, 411-44).

Die Basiseinheit der interdigestiven und digestiven Motilität ist die phasische Einzelkontraktion der intestinalen Ringmuskulatur, deren glatte Muskelzellen durch funktionelle und mechanische Verknüpfungen zu einer gemeinsamen Funktion befähigt sind. 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 et al., 1999, 16). Dem zentralen und extrinsischen Nervensystem kommen modulierende Funktionen zu. Eine untergeordnete Bedeutung bei der Regulation der Dünndarmmotilität haben hormonale (neuroendokrine, parakrine und endokrine) Kontrollmechanismen (Sarna et Otterson, 1989, 375-404).

Die Nüchternmotilität des Dünndarms imponiert mit manometrischen Techniken als 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 et al., 1977, 1160). Die postprandiale Motorik ist nicht zyklisch sondern imponiert als kontinuierliche irreguläre Motorik.

1.6 Dünndarmmanometrie - ein Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität

Die Dünndarmmanometrie gilt heute als das Standardverfahren zur Messung der Dünndarmmotilität am Menschen. Sie basiert auf der Registrierung des intraluminalen Drucks und dessen Veränderungen im zeitlichen Verlauf. Die überwiegende Mehrzahl dieser Druckveränderungen ist die Folge phasischer Kontraktionen der intestinalen Ringmuskulatur (Wingate, 1995, 536-539). Zur Manometrie werden nasointestinale Sonden eingesetzt. Am häufigsten wird die stationäre Manometrie mit perfundierten Kathetersystemen verwendet. 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 (Summers et al., 1983, 1290-1300; Sarna et al., 1989, 375-404). Neue perfusionsunabhängige Messsysteme bedienen sich miniaturisierter piezoresistiver Drucksensoren, die in dünnen und 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-Stunden-Messungen unter Alltagsbedingungen möglich geworden (Gill, 1987, 1405).

In den Jahren 1989/1990 wurde an der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen ein solches System zur digitalen ambulanten 24 h-Manometrie im menschlichen Dünndarm und zur computergestützten Datenauswertung entwickelt und validiert. Normalwerte zur jejunalen Langzeitmotilität wurden an 50 gesunden Versuchspersonen definiert und das Verfahren wurde nachfolgend in zahlreichen Studien an Normalpersonen und Patienten eingesetzt.

(Schmidt T, Widmer R, Pfeiffer A, Kaess H., 1994, 35:27-33; Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H., 1996a, 581-589; Schmidt T, Pfeiffer A, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Kaess H, 1996b, 859 - 63; Schmidt T, Eberle R, Pfeiffer A, Kaess H., 1997, 1628-33; Schmidt T, Pfeiffer A, Rummel P, Pehl C, Schepp W. 1998, 435 (Abstract); Schmidt T, Steinmann C, Pfeiffer A, Widmer R, Schepp W. 1999a; 116 A 1078 (Abstract); Schmidt T, Pfeiffer A, Hackelsberger N, Pehl C, Kaess H. 1999a, 11-17; Steinmann C. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1999; Wackerbauer R, Schmidt T, Widmer R, Pfeiffer A, Morfill G, Kaess H., 1998, 331-7; Widmer R. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1992; Widmer R, Schmidt T, Pfeiffer A, Kaess H., 1994,

1076-82; Widmer R, Rütz K, Jensen LM, Andersson H, Husebye E and the SAGIM workteam, 1996, 175 (Abstract)).

1.7 Vorangegangene Studien und deren Kritikpunkte

Zur Dünndarmmotilität bei Patienten mit chronischer Obstipation vom Slow-Transit Typ liegen bereits mehrere Untersuchungen vor.

Stanghellini et al berichteten 1987 über 42 Patienten mit Obstipation aus der Mayo Clinic ohne eigene Kontrollgruppe. Aufgezeichnet wurde eine stationäre 3stündige Nüchternperiode sowie 2stündige postprandiale Zeit durch einen 8-lumigen Perfusionskatheter, wobei die proximalen 3 Sensoren im Bereich des Pylorus platziert wurden. Es folgte eine visuelle Datenauswertung sowie ein Vergleich mit anderen Studien. Bei allen untersuchten Patienten fielen manometrische Besonderheiten auf: 30 Patienten zeigten Bursts über 2 min Dauer sowohl nüchtern als auch postprandial; 25 Patienten hatten abnormale MMCs (z.B. simultane oder retrograde Verläufe) und bei 15 Patienten zeigten sich im Nüchternzustand SUAs (*Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR, 1987, 5-12*).

Bassotti et al untersuchten 1996 21 Patienten mit Slow-Transit Constipation sowie eine eigene Kontrollgruppe von 33 Personen. Mittels eines 8 lumigen- PVC- Manometriekatheters, welcher zwischen distalem Antrum und Treitzschem Band platziert wurde, wurde unter stationären Bedingungen über 5 h nüchtern und 1 h postprandial der Verlauf aufgezeichnet. Danach fand eine visuelle Datenauswertung statt. Es konnten bei 71,4% der Patienten Abnormalitäten im Sinne von Bursts und Clustered Contractions (nüchtern als auch postprandial) im Gegensatz zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (*Bassotti et al, 1996, 1999-2005*).

In einer weiteren Studie wurden 20 STC- Patienten und 23 Normalpersonen von *Glia* et al 1998 untersucht. Nach Platzierung eines 6 lumigen Katheters im Bereich des proximalen Duodenums wurde über insgesamt 5 h (3 h nüchtern sowie 2 h postprandial) unter stationärer Beobachtung der Verlauf aufgezeichnet. Darauf folgte zum einen eine visuelle Auswertung als auch eine computergestützte Auswertung zur Bestimmung von Frequenz und Amplituden. Bei 60% (12 Personen) der Patienten konnten abnormale motorische Aktivitäten ohne Unterscheidung, ob nüchtern oder postprandial, nachgewiesen werden (*Glia A, Lindberg G, 1998, 55-62*).

Mollen et al untersuchten 1999 18 Patienten mit STC sowie 10 Normalpersonen mittels einer stationären Manometrie mit einem 9-lumigen Manometrie Katheter. 2 Sensoren wurden im

Antrum und 8 im Duodenum platziert und danach ein vollständiger MMC- Zyklus aufgezeichnet. Mit einer visuellen Auswertung zeigten sich bei 9 von 18 Patienten inkomplette oder fehlende MMCs, bei 4 Patienten eine komplett fehlende Phase III sowie eine signifikante Erhöhung von Cluster Contractions. Weiterhin zeigte sich eine abnormale Ösophagus Motilität bei 4 Patienten und eine verzögerte Magenentleerung (8 Patienten) (Mollen et al, 1999, 701-708).

Penning et al untersuchten insgesamt 30 Patienten mit STC sowie 22 Normalpersonen mittels einer ambulanten 24h- Manometrie. Ein 5-Kanal- Katheter wurde endoskopisch mit 2 Sensoren im Antrum sowie 3 Sensoren im Duodenum platziert. Weiterhin erfolgte eine visuelle als auch computergestützte Auswertung. Es ließen sich keine Differenzen der postprandialen Motilität zwischen Patienten und Kontrollgruppe nachweisen. Auch konnten keine motorischen Abnormalitäten wie z.B. Bursts nachgewiesen werden. Lediglich die Anzahl der Phase III –Zyklen war bei Patienten verringert und zeigten verminderte Amplituden. Auch fiel eine verlängerte Phase II Aktivität auf. Weiterhin konnten vermehrte retrograde Wanderungen der Phase III und eine insgesamt verzögerte oroocoeale Wanderung verzeichnet werden (Penning C, Gielkens HA, Hemelaar M, Delemarre VM, Bemelmann WA, Lamers CBWH, Masclee AA, 2000, 211-217).

Scott et al untersuchten 37 Patienten mit STC sowie 38 Normalpersonen mit einer ambulanten 24h-jejunalen Manometrie. Aufgezeichnet wurde mittels 3 Sensoren im Jejunum und danach wurde sowohl visuell als auch Computer gestützt ausgewertet. Zusammenfassend zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe in der Phase III-Aktivität, welche länger dauerte und eine höhere Amplitude aufwies. Weiterhin fiel eine erhöhte Kontraktionsfrequenz der Phase II auf. Bei 7 Patienten zeigte sich eine abnorme Dünndarmmotilität (Scott SM, Picon MD, Knowles CH, Fourquet F, Yazaki E, Williams NS, Lunniss PJ, Wingate DL, 2003, 1123-1134)

Zu kritisieren war an den meisten der oben genannten Studien die kurze Untersuchungsdauer von (maximal 7 Std.). Überwiegend erfolgte nur eine qualitative, visuelle Analyse der Manometriekurven (Stanghellini et al, Bassotti et al, Mollen et al). Eine quantitative computergestützte Kontraktionsvermessung und – Auswertung wurde teilweise erst in den neueren Studien durchgeführt (Penning et al, Scott et al). Weiterhin wiesen die meisten Studien zudem eine sehr kleine Patientenzahl auf. Eine Studie (Stanghellini et al) verfügt über keine eigene Kontrollgruppe.

Die Patienten wurden nicht in allen Studien (Mollen et al; Bassotti et al; Penning et al) einer systematischen Obstipationsdiagnostik vor der Manometrie unterzogen. Weiterhin ist gut bekannt, dass ein stuhlimpaktiertes Kolon/Rektum die Dünndarmmotilität stören kann (Spiller, 1999, 693). Es ist bei allen oben genannten Studien nicht bekannt, ob die manometrischen Untersuchungen bei lavagiertem oder gefülltem Kolon erfolgten.

Die o. g. Untersuchungen der Vergangenheit haben sich überwiegend bis ausschließlich mit STC beschäftigt; ob andere pathophysiologische Formen der Obstipation Dünndarmmotilitätsstörungen aufweisen können, ist nicht untersucht worden.

2. Ziele

In einer prospektiven Untersuchung sollte eine Stichprobe von Patienten mit funktioneller chronischer Obstipation an der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen nach erfolgter Obstipationsabklärung und -typisierung einer digitalen intestinalen Langzeitmanometrie unterzogen werden, mit dem Ziel, die nachfolgenden Fragen zu beantworten

1. Mit welcher Häufigkeit lassen sich bei klinischen Obstipationspatienten Störungen der Dünndarmmotilität nachweisen ?
2. Welche abnormen Motilitätsbefunde liegen bei Patienten mit chronischer Obstipation vor ? Neben qualitativen, visuell zu erfassenden Abweichungen sollten auch quantitative computergestützte Kontraktionsvermessungen in die Auswertung einbezogen werden.
3. Lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen erkennen oder sogar spezifische abnorme Befunde für einen Obstipationstyp definieren ?
4. Ergeben sich aus der Dünndarmmotilitätsdiagnostik für den Obstipationspatienten diagnostische und therapeutische Konsequenzen ?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten und Kontrollgruppe

3.1.1 Patienten

Untersucht wurden prospektiv insgesamt 56 Patienten (45 Frauen, 11 Männer) mit einem mittleren Alter (Streuung) von 57 (20-87) Jahren. Es handelte sich um konsekutive Patienten, die von den behandelnden Hausärzten, Internisten und Gastroenterologen aufgrund der Schwere der Symptomatik zu einer stationären Abklärung und Therapieeinstellung einer chronischen Obstipation in die 2. Medizinische Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen eingewiesen worden waren. Alle Patienten erfüllten die unter 1.1. genannten Rome I -Kriterien zur Definition der chronischen Obstipation (Drossman, Thompson, 1990, 165-166). Die mittlere Dauer (Streuung) der Obstipationssymptomatik betrug bei STC 19 (1-40) Jahre, bei NTC 16 (1–30) Jahre und bei ARE 10 (5-20) Jahre.

Aufgrund des Studienprotokolls erhielten die Patienten alle nachfolgend unter 3.2. beschriebenen Untersuchungen in standardisierter Reihenfolge. Dadurch konnten nach ihrer Pathophysiologie drei Subgruppen von Obstipationspatienten gebildet werden.

- 1) Patienten mit Slow-Transit Constipation (STC). Sie wurde definiert durch eine abnorm verlängerte Kolontransitzeit von mehr als > 67 Stunden (Chaussade et al, 1989, 1168-72) bei gleichzeitig fehlender Markerakkumulation im Rektosigmoid bei der Transitzeitmessung. Die STC-Gruppe machte den größten Anteil des untersuchten Patientenkollektivs aus und bestand aus 32 Patienten (29 Frauen, 3 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 53 (20-87) Jahren.
- 2) Patienten mit Normal-Transit Constipation (NTC). Sie wurde definiert durch eine normale Kolontransitzeitmessung und eine normale anorektale Entleerungsuntersuchung im Defäkogramm. Die NTC-Gruppe bestand aus 16 Patienten (10 Frauen, 6 Männer) mit einem mittlerem Alter von 64 (24-78) Jahren.
- 3) Patienten mit anorektaler Entleerungsstörung (ARE). Sie wurde definiert durch eine nicht oder nur in Spuren vorhandene Entleerung des Kontrastbreis beim

Defäkogramm. Dieser Untergruppe konnten 8 Patienten (7 Frauen, 2 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 56 (29-78) Jahren zugeordnet werden

Bei 5 Patienten, bei denen eine Kombination aus STC und ARE vorlag, war der pathophysiologisch führende Obstipationsmechanismus nicht zu definieren. Sie wurden nicht in die Datenauswertung einbezogen.

3.1.2 Kontrollgruppe

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.

3.2 Methoden

Für die Studie wurden folgende Untersuchungen in angegebener Reihenfolge durchgeführt:

- 1) Proktoskopie und totale Coloskopie
- 2) Defäkographie und Rectummanometrie
- 3) Kolontransitzeitmessung
- 4) 24-Stunden-Dünndarmmanometrie.

3.2.1 Proktoskopie und totale Coloskopie

Diese beiden Untersuchungen wurden in kliniküblicher Technik zum Ausschluss pathologischer Befunde im Bereich des Anorektums und Kolons an einem Tag durchgeführt. Die Patienten erhielten vor der Coloskopie eine Darmlavage mit klinikeigener PEG-haltiger Trinklösung und eine Praemedikation von 7.5 bis 10 mg Midazolam i.v. (Dormicum®, Roche, Grenzach-Wyhlen) unmittelbar vor der Untersuchung.

3.2.2 Defäkographie und Rectummanometrie

Die Defäkographie erfolgte in standardisierter Technik nach dem von Goei und Müller-Lissner beschriebenen Verfahren (R. Goei, A.S. Müller-Lissner, 1989, 83-117). Dabei wurden nach Vorbereitung mit einem Klyisma 300 ml einer Bariumsuspension mit einer 100 ml Spritze über ein Darmrohr in das Rectum instilliert. Der Patient wurde anschließend seitlich vor einem senkrecht gestellten Durchleuchtungstisch auf einer Plastiktoilette positioniert. Röntgenaufnahmen (100 mm Kamera, 125 kV) erfolgten in Willkürkontraktion der Beckenbodenmuskulatur, während des Pressens und während der Defäkation. Als anorektale Entleerungsstörung (ARE) wurde gewertet, wenn dem Patienten entweder keine oder eine nur in Spuren nachweisbare Kontrastbreientleerung möglich war (Glia A, Lindberg G, Nilsson HL, Mihocsa L, Akerlund JE, 1998,1273-9).

3.2.3 Kolontransitzeitmessung

Für die Transitzeitmessung erhielt der Patient jeweils zur gleichen Tageszeit je 20 röntgendichte Marker in einer Gelatine kapsel an drei aufeinander folgenden Tagen (Tag 1,2 und 3) p.o. Klysmen oder Laxanzien waren während des Tests untersagt. Die Ernährung sollte mindestens 20 g Ballaststoffe pro Tag enthalten. Röntgenaufnahmen des Abdomens erfolgten an den Tagen 4 und 7 zur wiederum jeweils gleichen Tageszeit. Aus der Summe der auf beiden Röntgenaufnahmen gezählten Marker wurde die globale Transitzeit $t = 1.2 \times (n_4 + n_7)$ errechnet (Chaussade S, Khyari A, Roche H, Garret M, Gaudric M, Couturier D, Guerre J, 1989, 1168-72). Für die Diagnose der STC wurde (unabhängig vom Alter und Geschlecht) eine globale Transitzeit von > 67 h bei fehlender Markerakkumulation im Rektosigmoid herangezogen (Chaussade S, Khyari A, Roche H, Garret M, Gaudric M, Couturier D, Guerre J, 1989, 1168-72).

3.2.4 24-Stunden-Dünndarmmanometrie

Als letzte Untersuchung wurde jeweils die 24-Stunden-Dünndarmmanometrie durchgeführt, um Motilitätseffekte durch ein stuhlimpaktiertes, distendiertes Colon zu vermeiden (Spiller, 1999, 693). Zum leichteren Verständnis wird dieses Verfahren in 3 Schritten erklärt:

- (1) Sondenplatzierung und Manometrieprotokoll (unter 3.2.4.1.)
- (2) verwendete Druckmesskatheter (unter 3.2.4.2.) und
- (3) Datenlogger (unter 3.2.4.3.)

3.2.4.1 Sondenplatzierung und Manometrieprotokoll

Bei der Durchführung der Manometrie verwendete man 2 Vorgehensweisen:

1. Bei den Normalpersonen erfolgte die Sondenplatzierung in dieser Studie ohne Endoskopie. Nach mindestens 12 stündiger Nahrungskarenz erschien die Versuchsperson am Versuchstag 1 um 7:30 Uhr nüchtern in der Klinik. Nach abschwellenden Nasentropfen (Otriven[®], Zyma GmbH, München) und einem Lokalanästhetikum als Rachenspray (Xylocain[®] Spray, Astra Chemicals, Wedel, Holstein) wurde die Sondenspitze transnasal in den Magen eingeführt (intubierte Sondenlänge 80 cm). Ein Traktionsballon an der Sondenspitze wurde anschließend mit 10 ml eines wasserlöslichen Kontrastmittels (Ultravist[®] –300, Schering AG Pharma, Berlin) gefüllt und ermöglichte den aboralen Weitertransport der Sonde. Der Proband wurde auf einer Liege in Rechtsseitenlage gelagert. Nach dem spontanen Erreichen einer intubierten Länge von 120 cm wurde die Sondenposition mittels Durchleuchtung kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert, so dass der proximale Messpunkt im Bereich der Flexura duodenojejunalis positioniert war. Anschließend wurde das Kontrastmittel aus dem Traktionsballon reaspiriert und die Sonde mit Pflaster an der Nase fixiert. Danach konnte der Proband die Klinik verlassen. Die Aktivitäten, Schlaf- und Wachperioden, Stuhlgang und Miktion wurden in einem Tagebuch dokumentiert. Die Nahrungszufuhr war standardisiert und bestand in einem standardisierten Abendessen von 600 kcal bestehend aus 2 Brötchen, 75 g Wurst, 62,5 g Frischkäse, 1 Joghurt und 500ml Mineralwasser (20% Proteine, 50% Kohlenhydrate, 30% Fett), das um 18:00 Uhr am Versuchstag 1 innerhalb von 20 min eingenommen werden sollte. Als Getränk war Leitungswasser in beliebiger Menge zugelassen. Bettruhe war von 22:00 Uhr am Tag 1 bis 6:00 Uhr am Tag 2 vorgesehen. Am Vormittag von Tag 2 kam der Proband in die Klinik zurück, wo der Versuch nach einer Gesamtmessdauer von 24 Stunden beendet wurde.

2. Bei den Patienten wurde die Sonde endoskopisch platziert, da sich eine Positionierung mittels Traktionsballon in vielen Fällen mit aboral gestörter Motorik als nicht praktikabel erwiesen hatte. Alle motilitätsbeeinflussenden Pharmaka wurden für die manometrische Untersuchung abgesetzt. Bei den Patienten wurde ansonsten ein identisches Versuchsprotokoll wie bei den gesunden Versuchspersonen eingehalten. Nach Sedierung mit 10 mg Midazolam i.v. (Dormicum[®], Roche, Grenzach-Wyhlen) wurde mit Hilfe eines pädiatrischen Koloskopes (PCF 160 L, Olympus, Hamburg) und minimaler Luftinsufflation

ein flexibler Metallführungsdraht platziert, transnasal ausgeleitet und zur Sondenpositionierung verwendet. Die Lagekontrolle erfolgte mittels Durchleuchtung. Bei der bekannten Halbwertszeit des Midazolams von 35 min (Camilleri et al., 1998, 748) wurde frühestens 2 Stunden nach der Sondenpositionierung mit der Manometrie begonnen.

3.2.4.2 Druckmesskatheter

Zur Druckaufnahme bei der Manometrie wurden Miniatursensoren (Keller AG für Druckmesstechnik, Winterthur, Schweiz) herangezogen. Die Sensoren (verwendet wurden 2 Ausführungen von 7.6 x 2.0 bzw. 8.6 x 2.6 mm Größe) sind piezoresistive auf Druck und Temperatur reagierende Halbleiterelemente. Durch eine Kompensationsschaltung nach dem Prinzip der Wheatstoneschen Brücke konnte die Temperaturabhängigkeit eliminiert werden. Der Messbereich der Druckaufnahme lag zwischen 0 und 300 mm Hg, die Empfindlichkeit betrug 5 $\mu\text{V} / \text{V} / \text{mm Hg}$, der Linearitäts- und Hysterese- Fehler lag im Messbereich bei $\pm 0.4\%$ bei einem verwendeten Brückenwiderstand von 3.0 k Ω . Temperaturkompensation war zwischen 20 und 39 ° C gegeben. Als Kathetermaterial wurde thermoplastisches Polyurethan verwendet.

Drei verschiedene Kathetertypen wurden benutzt. Initial wurde ein Kathetertyp (Gesamtlänge 230 cm, Aussendurchmesser 2.0 mm) mit zwei bzw. drei in seinem distalen Teil im Abstand von 15 cm montierten Drucksensoren verwendet.

Zur Registrierung der zeitlichen und räumlichen Koordination der phasischen Einzelkontraktionen diente ein Katheter (Gesamtlänge 230 cm, Aussendurchmesser 2.6 mm) mit 5 bzw. 6 Sensoren im Abstand von 3 cm.

Insgesamt wurden 33 Patienten mit einem 2-Kanalkatheter (18 STC, 10 NTC, 5 ARE), 9 mit einem 3-Kanalkatheter (7 STC, 2 NTC) und 11 mit einem 6-Kanalkatheter (6 STC, 4 NTC, 1 ARE) gemessen.

Alle verwendeten Sensoren wurden vor der jeweiligen Messung im Wasserbad bei 37°C auf einen Nulliniendruck und ein Druckniveau von 25 mm Hg (entsprechend 34 cm Wassersäule) kalibriert.

3.2.4.3 Datenlogger

Zur Aufzeichnung wurden zwei Datenaufzeichnungsgeräte (Logger) kompatibel zu den Druckmesskathetern verwendet (PMT Präzisionsmesstechnik, Dr. Ulrich Hoppe, Göttingen). Die Datenlogger dienten der Vorverstärkung, Analog-Digital-Wandlung und Speicherung der gemessenen Druckwerte. Als Speichermedium dienten CMOS-RAM Bausteine einer Kapazität von 1024 kB (Memory Cards, Matsushita Electric Industrial Co.; Tokyo, Japan). Die analogen Daten wurden mit einer Rate von 30 Hz und einer Auflösung von 8 Bit digitalisiert. Durch Bildung des arithmetischen Mittels aus je 10 Messwerten wurde eine Datenkompression um den Faktor 10 durchgeführt, so dass mit einer effektiven Rate von 3 Messwerten pro Sekunde für jeden Sensor abgespeichert werden konnte. Der durch Digitalisierung bedingte Messfehler betrug aufgrund der gewählten Auflösung von 8 Bit 0.4% der festgesetzten Obergrenze des Messbereichs von 165 mm Hg, d.h. 0.66 mm Hg. Nach Beendigung der Messung wurden die Daten über eine modifizierte parallele Schnittstelle zu einem Computer überspielt und auf Festplatte gespeichert.

3.3 Datenanalyse

Die Messdaten wurden ohne Reduktion auf einen PC (486 DX2, Escom-Computers, München) überspielt. Es wurde eine visuelle und eine computergestützte Datenanalyse durchgeführt. Die computergestützte Analyse erfolgte auf einem validierten speziell entwickelten Computerprogramm (Widmer, 1992, Diss.; Widmer, 1994, 1076-1082) dessen wesentliche Auswertungsschritte waren

- (1) die Analyse und Entfernung von Artefakten
- (2) Die Erkennung und Vermessung von phasischen Einzelkontraktionen und
- (3) die Beschreibung der zeitlichen und räumlichen Koordination von phasischen Einzelkontraktionen.

3.3.1 Visuelle Datenanalyse

Die visuelle Auswertung wurde immer von 2 voneinander unabhängigen Untersuchern vorgenommen. Die Benutzeroberfläche des Computerprogramms ermöglichte eine Inspektion der Druckkurven in expandierter und komprimierter Zeitachse am Monitor (zwischen 3 und 30 min pro Bildschirm).

Visuell erkannt wurden die nachfolgend definierten Motilitätsphasen und speziellen Motilitätsereignisse (siehe unter 3.3.3):

Es erfolgte entsprechend dem von der Versuchsperson dokumentierten Tagesablauf eine Unterteilung des Messzeitraums in Perioden des Wach-(W) und des Schlaf-(S)-zustandes (üblicherweise zwischen 23:00 und 6:00 Uhr). Die Zeiträume wurden durch Mausoperationen markiert und in separate Computerfiles eingelesen. Mit gleicher Vorgehensweise wurden Phasen der Nüchternmotilität und der postprandialen Motilität gekennzeichnet.

Bei der Nüchternmotilität wurden 3 Phasen unterschieden:

Phase I war definiert als motorische Stille (Vantrappen, 1977, 1158-66).

Phase II war definiert als irreguläre kontraktile Aktivität. Der Beginn einer Phase II wurde angenommen, wenn die Kontraktionsaktivität an mindestens einem Aufzeichnungskanal 2 Kontraktionen pro 10 min überstieg (Hellström, 1991, 51-62).

Phase III war definiert als eine regelmäßige Serie ununterbrochener Kontraktionen einer Maximalfrequenz von 10-12/min und einer Dauer von > 2 min, welche von motorischer Stille gefolgt wurde (Vantrappen, 1977, 1158-66).

Eine früher unterschiedene Phase IV, eine irreguläre kontraktile Aktivität am Übergang von Phase III in die motorische Stille von Phase I, wurde wegen ihres inkonstanten Auftretens und ihrer kurzen Dauer (1-2min.) nicht gesondert betrachtet, sondern der Phase I zugerechnet (Sarna, 1985, 894-913).

Die **aborale Wanderungsgeschwindigkeit von Phase III** wurde errechnet nach der Zeitdauer, die der Beginn von Phase III benötigte, um die Länge des Manometriesegments (15cm) zu durchqueren (Vantrappen, 1977, 1158-66).

Die **Dauer eines Migrating Motor Complex- Zyklus (MMC)** war definiert als die Zeitdauer zwischen dem Ende zweier aufeinander folgender Phase III-Aktivitäten, jeweils errechnet an dem am weitesten distal gelegenen Drucksensor des Manometriesegments (Husebye, 1990, 1057-67). Inkomplette MMC-Zyklen (zu Beginn und am Ende der Messung) wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen.

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

3.3.2 Computergestützte Datenanalyse

In der computergestützten Datenanalyse wurden die Phase II, III und die postprandiale Motilität einer weiteren quantitativen Kontraktionsauswertung unterzogen. Es wurde in unterschiedliche Parameter untergliedert:

Als **Kontraktionsparameter**, falls nicht anders angegeben, wurden Kontraktionsfrequenz (x/min), Kontraktionsamplitude (mm Hg), Kontraktionsdauer (s) und ein normalisierter Motilitätsindex (definiert als Fläche unter der Kurve pro Zeiteinheit Motilitätsindex (s x mm Hg /min) errechnet.

Mit Hilfe einer Propagationserkennung durch ein Zeitfenster von 0,66-4,66 s (entsprechend einer Propagationsgeschwindigkeit von 0,66-4,50 cm/s) wurden alle 5- bzw.6-Kanal-Messungen einer Analyse der zeitlichen und räumlichen Koordination der phasischen Einzelkontraktionen (**Propagationsanalyse**) unterzogen. Zwischen den einzelnen Messpunkten wurden für die Einzelkontraktionen aborale Propagationsgeschwindigkeiten von 0,6-4,5 cm/s zugelassen. Kontraktionen innerhalb des Zeitfensters wurden als **propagierte Kontraktionen** gewertet. Kontraktionen, die nicht an allen Sensoren zu registrieren waren, sondern nur an einem (somit eine aborale Propagationsstrecke von weniger als 3 cm 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.

Eine detaillierte Darstellung der Algorithmen und ihrer Validierung findet sich andernorts (Widmer, 1992, Diss.; Widmer, 1994,1076-1082)

3.3.3 Definition spezieller motorischer Ereignisse

Die speziellen motorischen Ereignisse wurden stets visuell ausgewertet und dann über eine Mauseingabe am Bildschirm markiert und in besonderen Computerfiles gespeichert. Da 2 Untersucher die Messungen getrennt voneinander auswerteten, wurden nur diejenigen Ereignisse in die Datenanalyse einbezogen, die von beiden Untersuchern übereinstimmend klassifiziert worden waren. Es wurden folgende motorische Ereignisse gewertet:

Bursts: Sie wurden definiert als Serie irregulärer Kontraktionen von mindestens 2 min. Dauer mit tonischer Erhöhung des Baseline Niveaus um mehr als 15 mm Hg ohne vergleichbare Aktivität an benachbarten Messpunkten (Stanghellini V, 1987, 5-12). Es wurde die Dauer, die Frequenz, und die maximale Baseline Erhöhung gemessen.

Sustained Uncoordinated Activity (SUA): Die anhaltend unkoordinierte Aktivität wurde definiert als Burst-Aktivität in einem Kanal von über 30 min. Dauer.

Migrating Clustered Contractions (MCCs): MCCs wurden definiert als eine Gruppe von 3-10 Kontraktionen (Summers,1983, 1290-1300) und einer Frequenz von 10-12/min. mit einer vorausgehenden und nachfolgenden motorischen Stille von jeweils mindestens 30 s Dauer (Husebye,1990, 1057-67). Für das motorische Muster wurde eine Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Manometriesegment gefordert.

MCC-Serien (sog. Runs) wurden als das ununterbrochene Auftreten von MCCs über mehr als 5 min Dauer definiert (Kellow,1987, 1885-93). Die Dauer, Frequenz und mittlere aborale Wanderungsgeschwindigkeit des MCCs innerhalb des Runs wurden bestimmt.

Retrograde Clustered Contractions (rCCs): als rCCs wurden Clustered Contractions mit aboraler Wanderung durch das Messsegment gewertet.

Individual Migrating Contractions (IMCs): Sie wurden definiert als Einzelkontraktionen einer Dauer von über 4,5 s und kleiner als 10 s Dauer und einer Amplitude von mehr als 30 mm Hg und einer aboralen Propagation durch das gesamte Messsegment (Sarna, 1989, G423-32).

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 untersuchte Segment (Husebye, 1995b, 792, letter).

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

4. Statistik

4.1 Definition der Normalwerte

Als Normalwerte einer intestinalen Langzeitmanometrie dienten die Ergebnisse der visuellen und computerisierten Auswertung (Datenbank Paradox 1.0, Borland International, USA) von 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).

4.2 Definition der normalen Manometrie

Als normale Manometrie wurde eine Messung definiert, bei der kein Parameter quantitativ außerhalb des Normbereichs lag. Weiterhin durften keine qualitativen Abweichungen von der Norm, das heißt bei Gesunden nicht auftretende motorische Phänomene, vorkommen.

4.3 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 Gesamtzahl der abnormen Manometrien errechnet und prozentual angegeben. Die häufigsten pathologischen Befunde wurden zwischen den einzelnen Subgruppen mit Hilfe des X^2 - Tests verglichen (Bland, Altmann, 1995, 170). Unterschiede wurden als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$.

5. Ergebnisse

5.1 Slow-Transit Constipation

Alle 32 Messungen wiesen abnorme Dünndarmmanometrien auf. Insgesamt lagen in der Gruppe der STC-Patienten 257 abnorme Motilitätsparameter vor.

Die Mehrzahl der Patienten (n= 20; 62,5%) zeigte pathologische Befunde sowohl in der Nüchternmotilität als auch in der postprandialen Messperiode. 4 STC-Patienten (12,5%) demonstrierten nur während der Nüchternmotilität Abweichungen von der Norm und bei 3 Patienten (9,4%) zeigten sich ausschließlich postprandial abnorme Befunde.

5.1.1 Nüchternmotilität

Insgesamt 24 Patienten (75%) wiesen die nachfolgenden pathologischen Befunde während der Nüchternmotilität auf.

5.1.1.1 MMC Zyklus

Bei 3 Patienten (9,4%) lag ein vollständiger Verlust der zyklischen Nüchternmotilität vor: keinerlei MMC-Zyklen konnten im 24 stündigen Messzeitraum aufgezeichnet werden. Die verbleibenden 29 Patienten (90,6%) wiesen MMC-Zyklen auf. Bei ihnen lag die Anzahl der MMC- Zyklen pro 24 h im Bereich der Norm.

21 Patienten (65,6%) hatten jedoch eine außerhalb des Normbereichs gelegene mittlere MMC-Zyklusdauer. Bei 13 Patienten (40,6%) war die MMC- Zyklusdauer verlängert, davon bei 10 STC- Patienten (31,3%) im Wachzustand und bei 5 Patienten (15,6 %) im Schlaf, jeweils bedingt durch eine abnorm lange Phase II. 8 Patienten (25%) zeigten eine verkürzte Zyklusdauer bedingt durch eine verkürzte Phase I während der Nacht.

Über die pathologischen MMC-Befunde orientiert zusammenfassend die Tabelle 5:

Abnorme MMC- Parameter- Zyklusdauer	Anzahl	%
Vollständiger MMC- Verlust	3	9,4
Verlängerte MMC- Zyklusdauer	13	40,6
Verkürzte MMC- Zyklusdauer	8	25

Tab 5.: Übersicht über die abnormen Parameter des Migrating Motor Complex (MMC) bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32)

5.1.1.2 Phase II

5.1.1.2.1 Kontraktionsparameter

Gemessen an den **Kontraktionsparametern** (Frequenz, Amplitude, Kontraktionsdauer und Motilitätsindex) zeigten 15 Patienten (46,9%) eine abnorme Phase II- Aktivität.

Die mittlere **Kontraktionsfrequenz** lag bei 8 Patienten (25%) unterhalb des Normbereichs (Hypomotilität). Eine abnorm erhöhte Kontraktionsfrequenz (Hypermotilität) wurde bei einem Patienten (3,1%) beobachtet.

7 (21,9%) Patienten zeigten in Phase II eine abnorme **Kontraktionsamplitude**. Bei insgesamt 5 Patienten (15,6%) war sie erhöht und bei 2 Patienten (6,2%) erniedrigt.

Davon war sie wach bei 5 Patienten (15,6%) erhöht und einem (3,1%) erniedrigt, und im Schlaf zeigten 2 STC- Patienten (6,2%) erniedrigte und 1 (3,1%) zu hohe Werte.

10 Patienten (31,3%) wiesen eine abnorme **Kontraktionsdauer** auf. Sie war bei insgesamt 7 Patienten (21,9%) zu lang und bei 3 Patienten (9,4%) zu kurz.

Differenzierter betrachtet war die Kontraktionsdauer wach bei 5 STC- Patienten (15,6%) zu lang und bei 2 Patienten (6,2%) zu kurz und im Schlaf bei 4 Patienten (12,5%) verlängert und bei 2 Patienten (6,2%) verkürzt.

Der **Motilitätsindex** war bei insgesamt 9 Patienten (28,1 %) abnorm, wobei er bei 5 Patienten (15,6%) verkürzt und bei 4 Patienten (12,5%) verlängert war.

Wach wurden bei 4 STC- Patienten (12,5%) erhöhte und bei einem Patienten (3,1%) ein erniedrigter Wert festgestellt. Im Schlaf dagegen lagen bei 3 STC- Patienten (9,4%) erhöhte und bei 3 Patienten (9,4%) erniedrigte Werte vor.

Eine Zusammenfassung gibt Tabelle.6:

Kontraktionsparameter	W	%	S	%
Kontraktionsfrequenz erniedrigt	8	25	8	25
Kontraktionsfrequenz erhöht	1	3,1	0	0
Kontraktionsamplitude erhöht	5	15,6	2	6,2
Kontraktionsamplitude erniedrigt	1	3,1	3	9,4
Kontraktionsdauer verlängert	5	15,6	4	12,5
Kontraktionsdauer verkürzt	2	6,2	2	6,2
Motilitätsindex erhöht	4	12,5	3	9,4
Motilitätsindex erniedrigt	1	3,1	3	9,4

Tab.6: Übersicht über die abnormen Kontraktionsparameter in Phase II der Nüchternmotilität bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32); W= Wach, S= Schlaf.

5.1.1.2.2 Propagationsparameter in Phase II

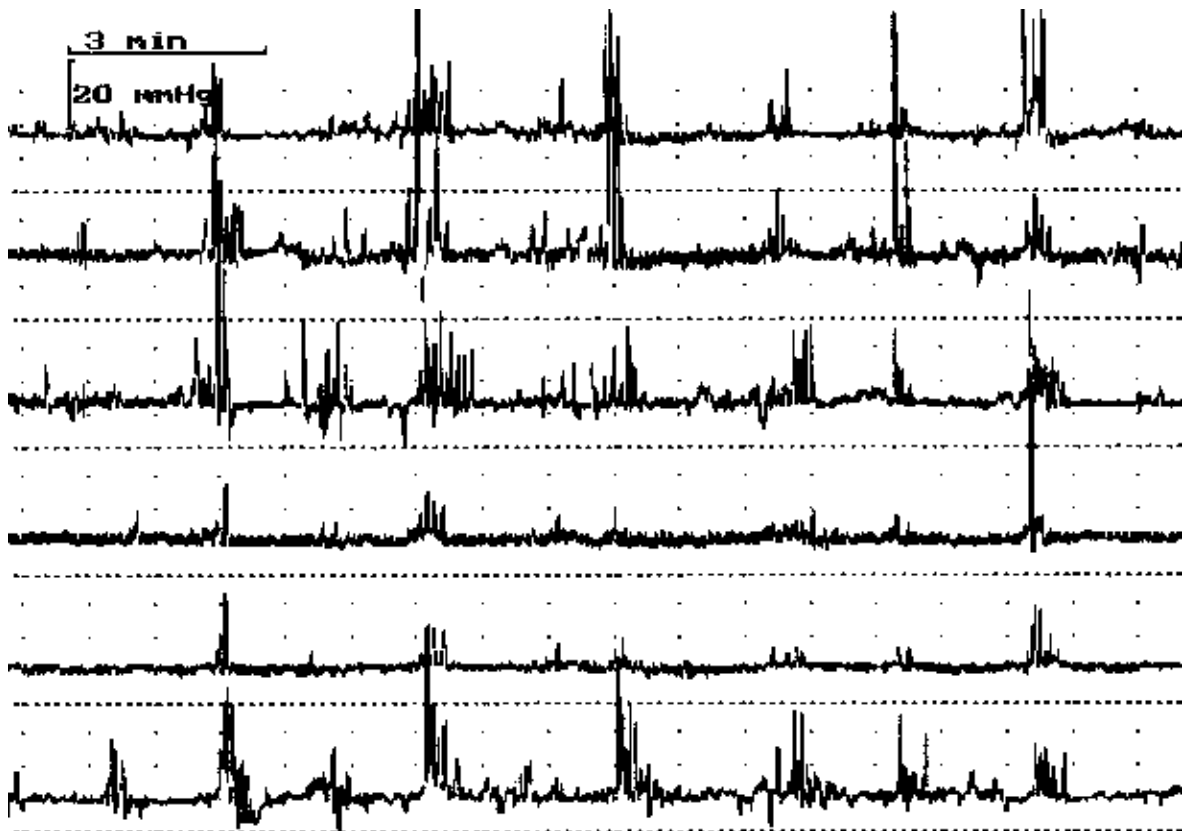
Bei der **Propagationsanalyse** standen insgesamt nur 4 sechskanalige Messungen zur Verfügung. Es zeigten sich folgende abnorme Befunde:

Der relative Anteil propagierter Kontraktionen war in Phase II bei einem Patienten erniedrigt und bei einem Patienten erhöht. Die Propagationsdistanz der Einzelkontraktionen war in allen Fällen normal. Die Propagationsgeschwindigkeit war bei 3 STC-Patienten erhöht und bei einem erniedrigt.

5.1.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in Phase II

Alle Patienten zeigten in der Nüchternmotilität in Phase II das physiologische Motilitätsmuster der **Migrating Clustered Contractions (MCCs)**. Bei der Mehrzahl der STC- Patienten (n=29; 92%) lagen hier keine abnormen Befunde vor. Beispiele für dieses Muster zeigen in komprimierter und expandierter Zeitachse die Abb. 2 und Abb. 3.

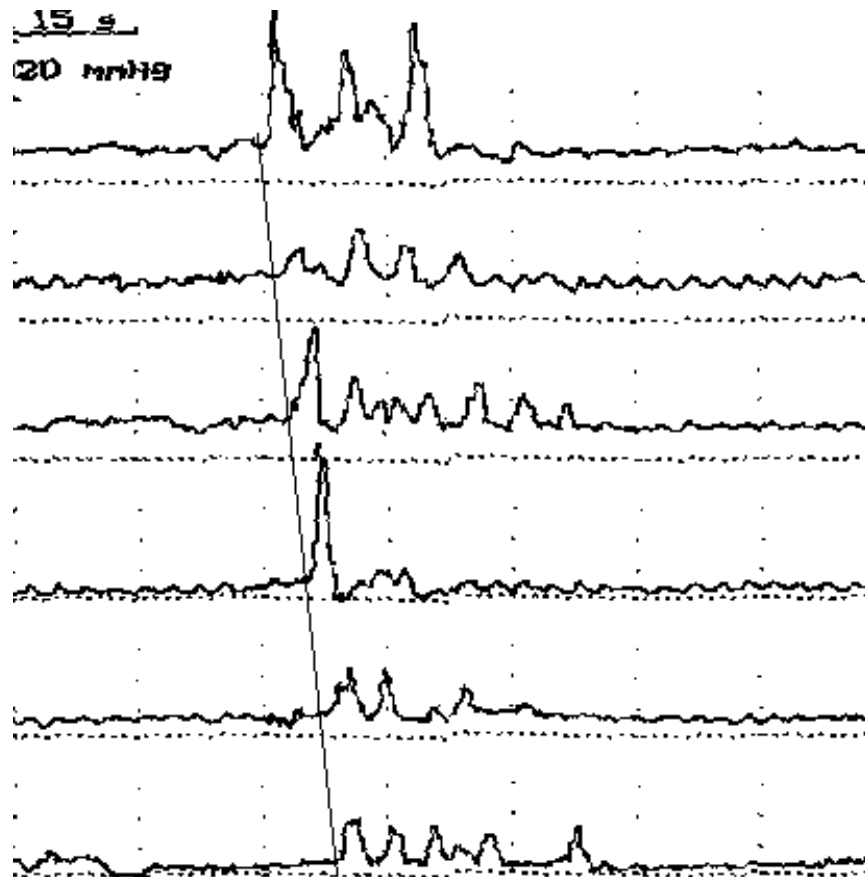
Abb. 2: Beispiel für eine Serie (sog. Run) von Migrating Clustered Contractions (MCCs) während der Nüchternmotilität bei einer Patientin mit Slow-Transit Constipation. Man erkennt Gruppen von Kontraktionen, die sich in aboraler Richtung durch das Messegsegment bewegen (vgl. Abb. 3). Die Messung erfolgte mit 6 Drucksensoren im Abstand von jeweils 3cm aboral des Treitzschen Bandes.



Bei 3 Patienten (9,4%) lagen ununterbrochene MCC-Serien (sog. Runs) von abnorm langer Dauer (>35min) vor. Die Anzahl dieser Runs lag mit 1,5 (1-2) /24h im Normbereich. Die mittlere Dauer der Runs betrug 60 min mit einer Streubreite von 50-360 min. Die MCCs innerhalb der Runs hatten eine mittlere Frequenz von 7,8 (4,5-16,2)/ h, eine mittlere Dauer

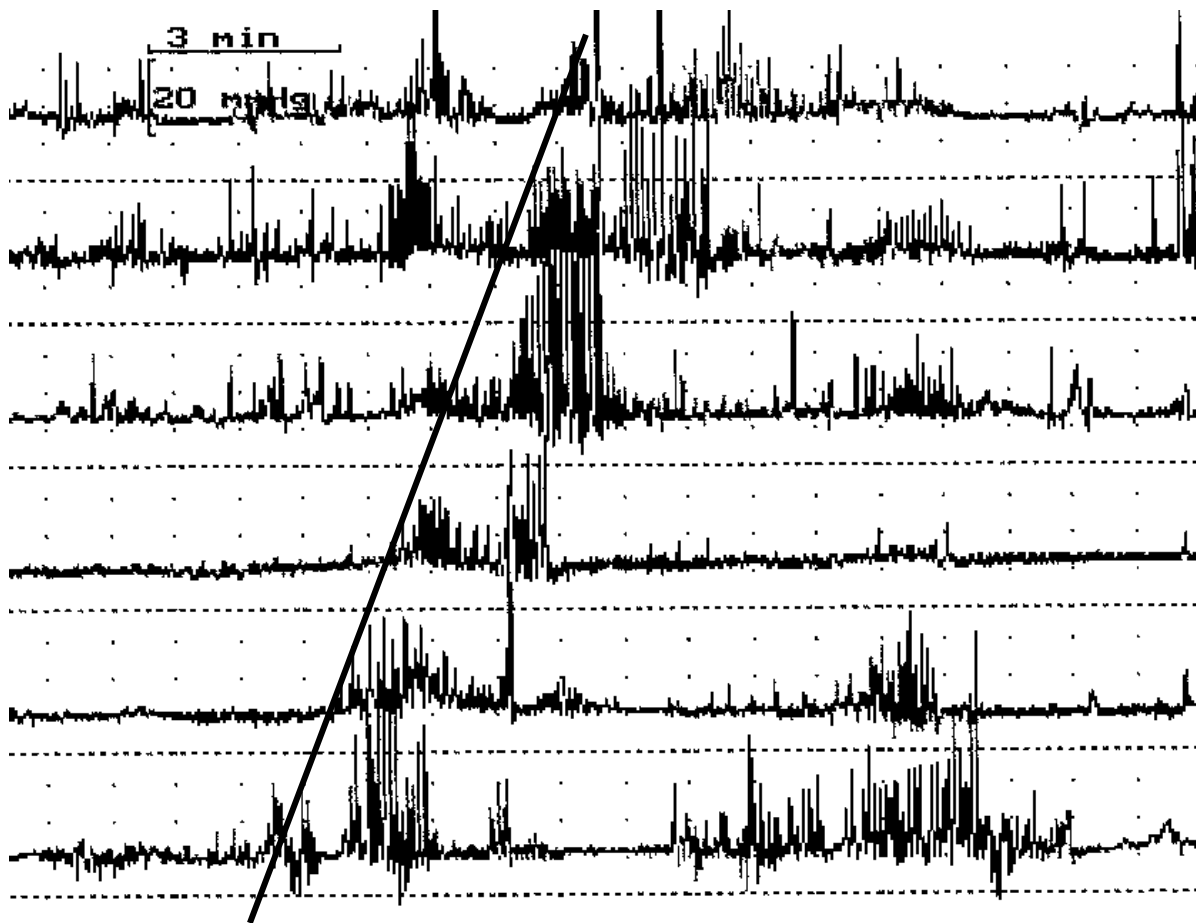
von 33 (17-80) s und eine aborale Wanderungsgeschwindigkeit von 1,5 (1,0- 3,2) cm/s. Diese Parameter lagen ebenfalls sämtlich im Bereich der Norm.

Abb. 3: Eine Migrating Clustered Contraction (MCC) bei expandierter Zeitachse gegenüber Abb 2 mit Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Messsegment bei einer Patientin mit Slow-Transit Constipation. Die Messung erfolgte mit 6 Drucksensoren im Abstand von jeweils 3cm aboral des Treitzschen Bandes.



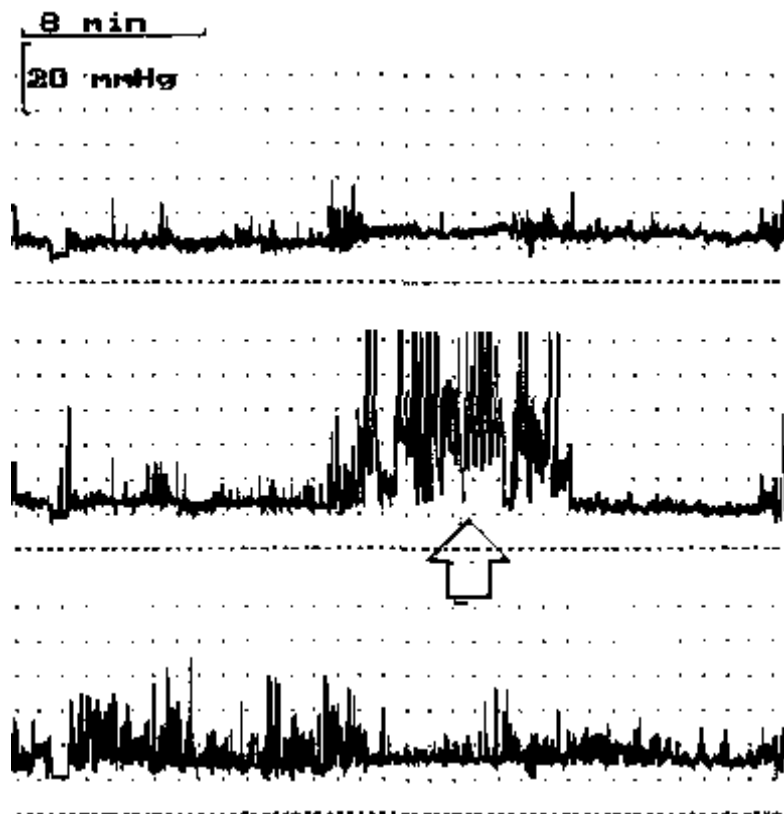
Bei 3 weiteren Patienten (9,4%) zeigten sich retrograde Clustered Contraction, ein bei Gesunden nicht vorkommendes Motilitätsmuster. Ihre Häufigkeit lag bei 1-2 Ereignissen pro Messung. Abb. 4 zeigt ein Beispiel einer retrograd wandernden Clustered Contraction bei einer STC- Patientin.

Abb. 4: Beispiel für eine retrograd wandernde Clustered Contraction (Linie) bei einer Patientin mit STC. Die Messung erfolgte mit 6 Drucksensoren im Abstand von je 3 cm aboral des Treitzschen Bandes.



Bursts (siehe Abb. 5), ein weiteres bei Gesunden nicht vorkommendes Motilitätsmuster, fanden sich in Phase II bei 17 STC- Patienten (71 %): Sie traten mit einer mittleren Anzahl von 3 (1-8) Bursts pro 24- h- Messung und einer mittleren Dauer von 5,6 (2,1-20) min auf. Die mittlere Frequenz lag bei 13,5 (8-25,7) /min, und eine mittlere Baseline Erhöhung von 21 (16-30) mm Hg war während des Bursts zu verzeichnen.

Abb. 5: Beispiel eines Bursts bei einer Patientin mit STC in der mittleren Ableitung. Der Burst ist durch eine irreguläre Serie hochamplitudiger phasischer Kontraktionen von 10 Minuten Dauer gekennzeichnet. Auffällig ist eine mit dem Burst einhergehende tonische Kontraktion des betroffenen Dünndarmsegmentes, kenntlich an der deutlichen Baseline-Erhöhung während des Bursts (∇). Die Messung wurde mit 3 Drucksensoren im Abstand von 15 cm jenseits des Lig. Treitz aufgezeichnet.



Fünf Patienten (15,6%) wiesen im Durchschnitt 2 (1-3) **anhaltend unkoordinierte Aktivitäten (SUAs)** mit einer mittleren Dauer von 54 (33-137) min auf. Abb.6 und 7 zeigen Beispiele einer anhaltend unkoordinierten Aktivität.

Abb. 6: Beispiel für den Beginn einer anhaltend unkoordinierten Aktivität (SUA) bei einer STC- Patientin in der distalen Ableitung, während im proximalen Aufzeichnungskanal weitgehend motorische Stille herrscht. Die SUA gleicht morphologisch dem Burst, ist jedoch definitionsgemäß durch eine längere Dauer (mehr als 10 min) gekennzeichnet. Auffallend ist auch hier die hohe Kontraktionsfrequenz und Kontraktionsamplitude. Gelegentlich fehlt bei einer SUA, wie in diesem Beispiel, die simultane tonische Kontraktionskomponente.

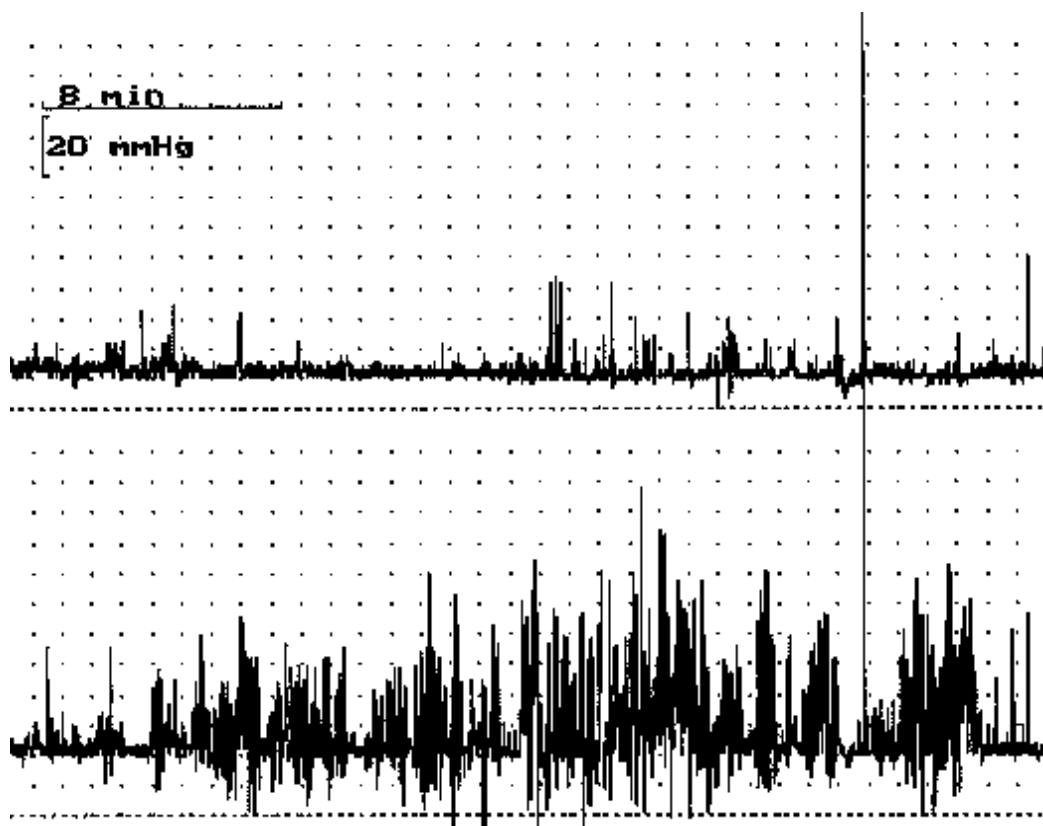
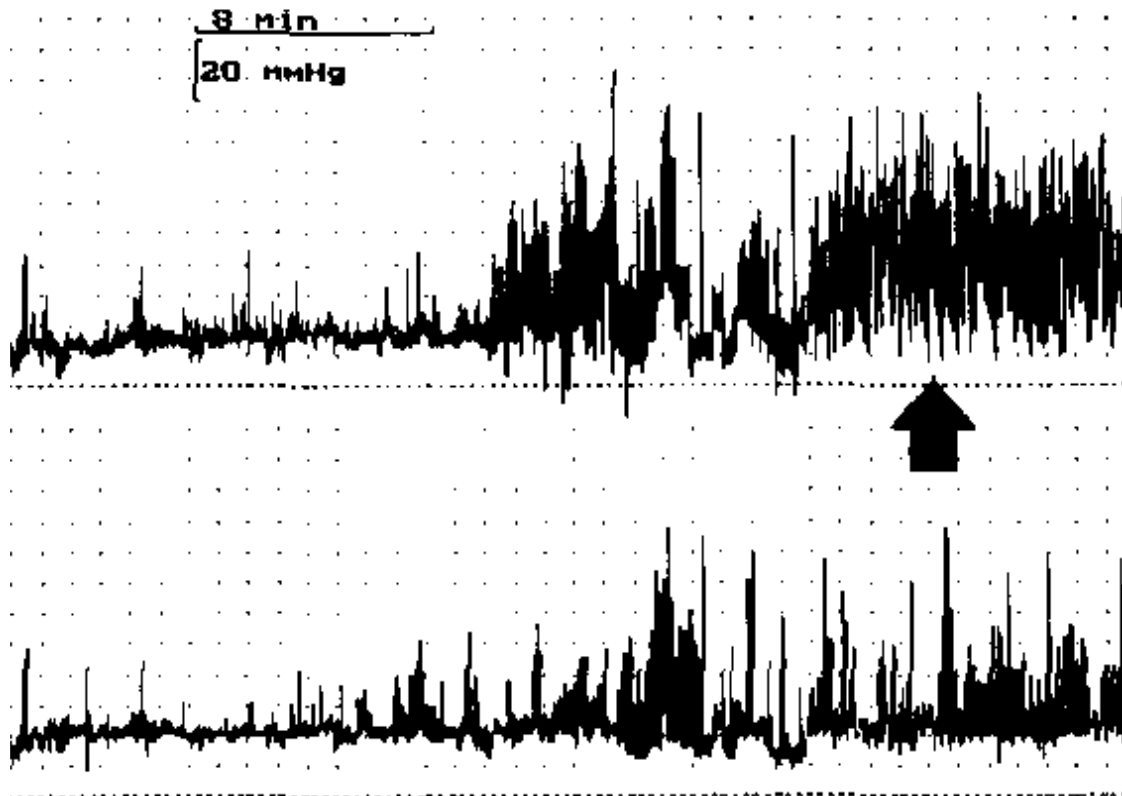
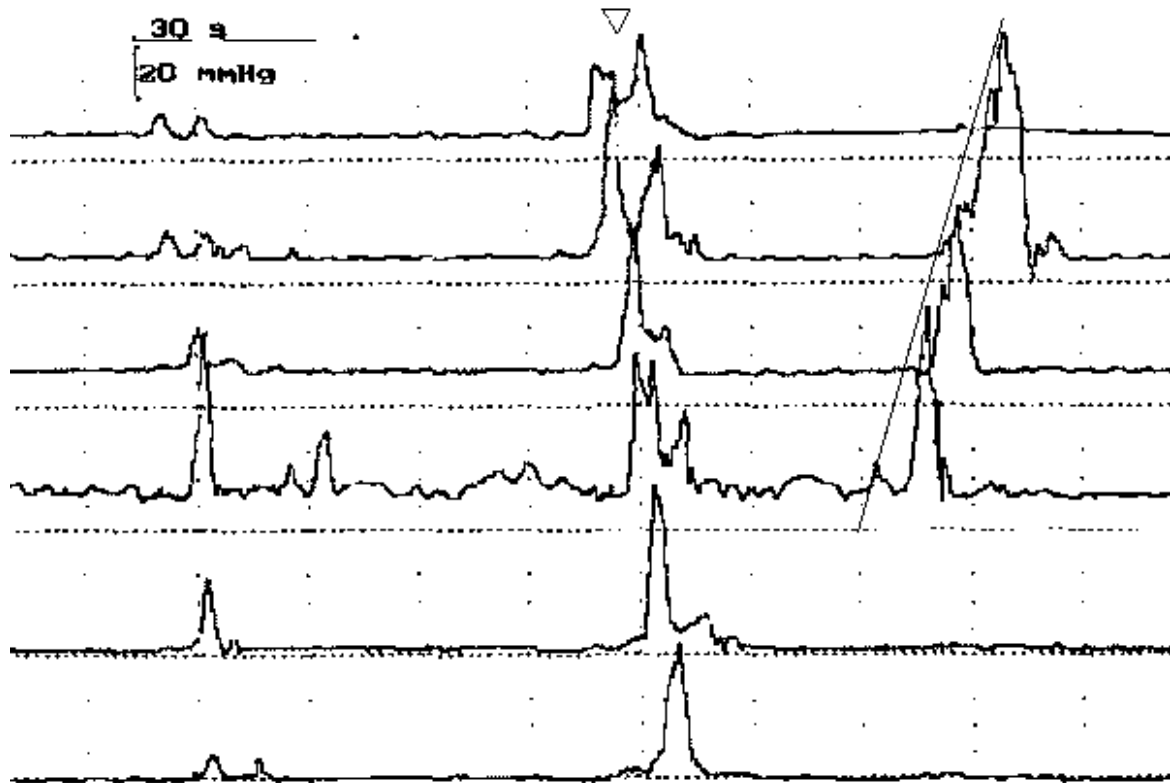


Abb.7: Eine weitere anhaltend unkoordinierte Aktivität (SUA) in der proximalen Ableitung bei einer STC Patientin. Bemerkenswert ist hier die gekennzeichnete tonische Erhöhung des Baseline –Drucks (∇).



Giant Migrating Contractions (GMCs) waren bei 4 STC- Patienten (12,5%) mit einer mittleren Anzahl von 1,5 (1-2), einer mittleren Dauer von 51 (23-60) s und einer Amplitude von 44 (32-60) mmHg vorhanden. Bei 2 Patienten (6,3%) ließen sich retrograd wandernde Giant Contractions (**rGCs**) aufzeichnen. Beispiele für diese motorischen Muster finden sich in Abb. 8.

Abb. 8: Auffällig in dieser Abbildung ist zum einen eine doppelgipflige, aboral wandernde Giant Migrating Contraction (GMC) (mit Pfeil gekennzeichnet) und zum anderen eine retrograd verlaufende Giant Contraction (rGC; durch Linie gekennzeichnet). Die Messung wurde mit 6 Drucksensoren im oberen Jejunum aufgezeichnet.



Eine Übersicht über die speziellen, motorischen Ereignisse gibt nachfolgende Tabelle 7:

Spezielle motorische Ereignisse	Anzahl	%
Abnorm lange Serien von Migrating Clustered Contractions	3	9,4
Bursts	17	71
Anhaltend unkoordinierte Aktivitäten (SUAs)	5	15,6
Giant Migrating Contractions (GMCs)	4	12,5

Tab.8: Zusammenfassung der abnormen speziellen motorischen Ereignisse in Phase II der Nüchternmotilität bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32).

5.1.1.3 Phase III

Die mittlere **Dauer** von Phase III war insgesamt bei 12 Patienten (37,5%) abnorm. Sie war bei 8 Patienten (25%) verkürzt und bei 4 Patienten (12,5%) verlängert.

Weiter untergliedert zeigten wach 5 Patienten (15,6%) eine verkürzte und 2 (6,3%) eine verlängerte Phase III- Dauer. Im Schlaf fielen sogar 7 Patienten (29,2%) mit einer verkürzten und 2 (6,3%) mit einer verlängerten Dauer auf.

Während Normalpersonen stets eine aboral gerichtete Wanderung der Phase III aufwiesen (wie in Abb.9 dargestellt) wurde bei 2 Patienten (6,3%) eine fehlende aborale Wanderung der Phase III (**simultane Phase III**) beobachtet (Abb. 10). Sie betraf jeweils 2 Phase III Aktivitäten.

Abb. 9: Aufzeichnung einer normalen aboralen Wanderung der Phase III- Aktivität.

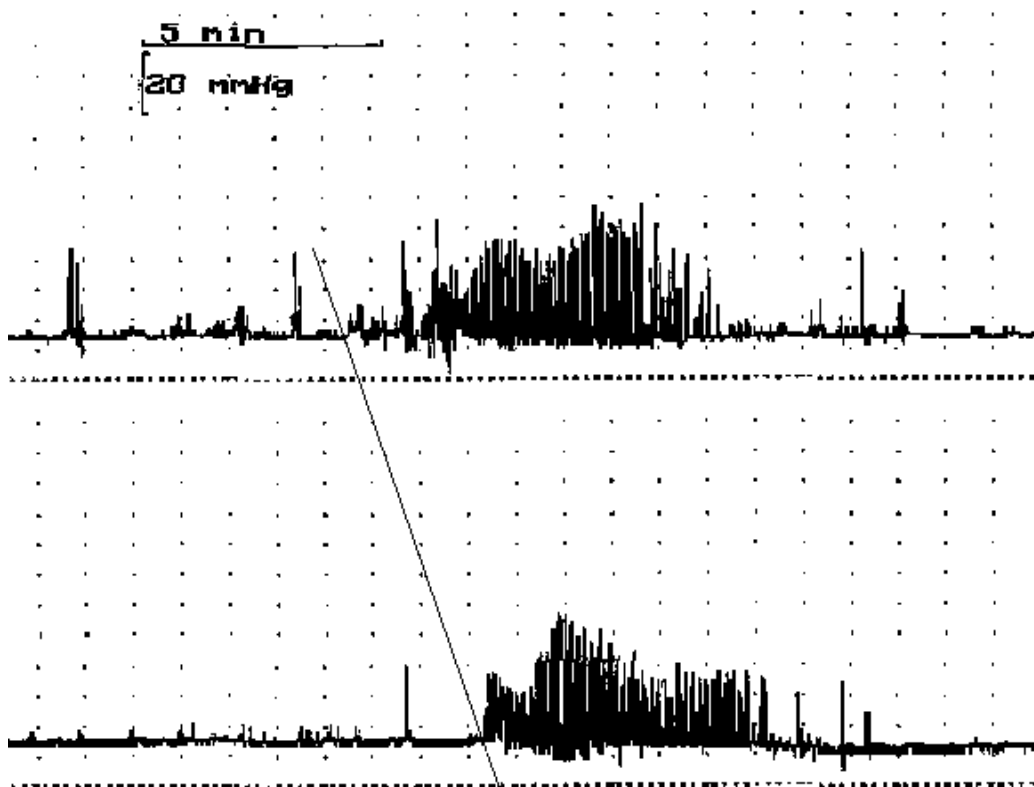
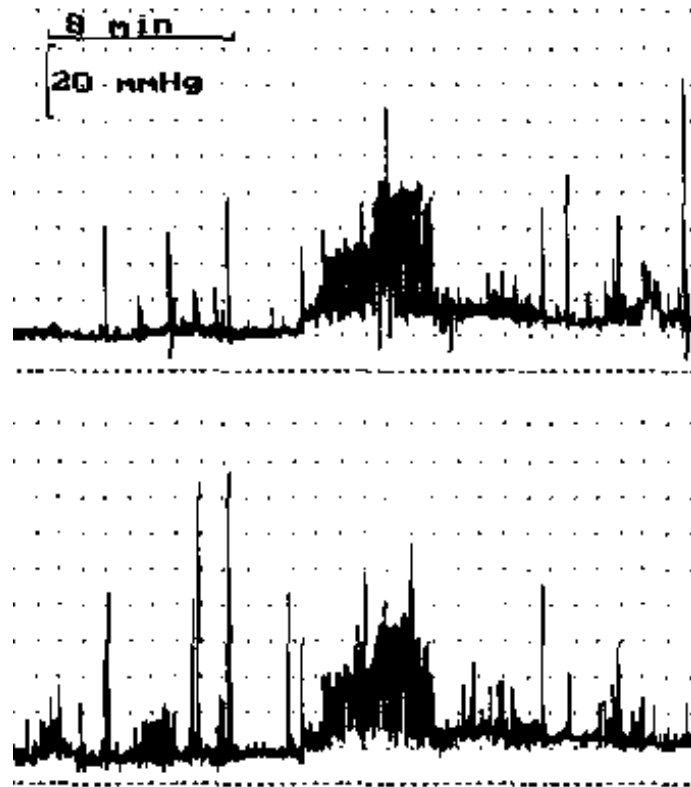
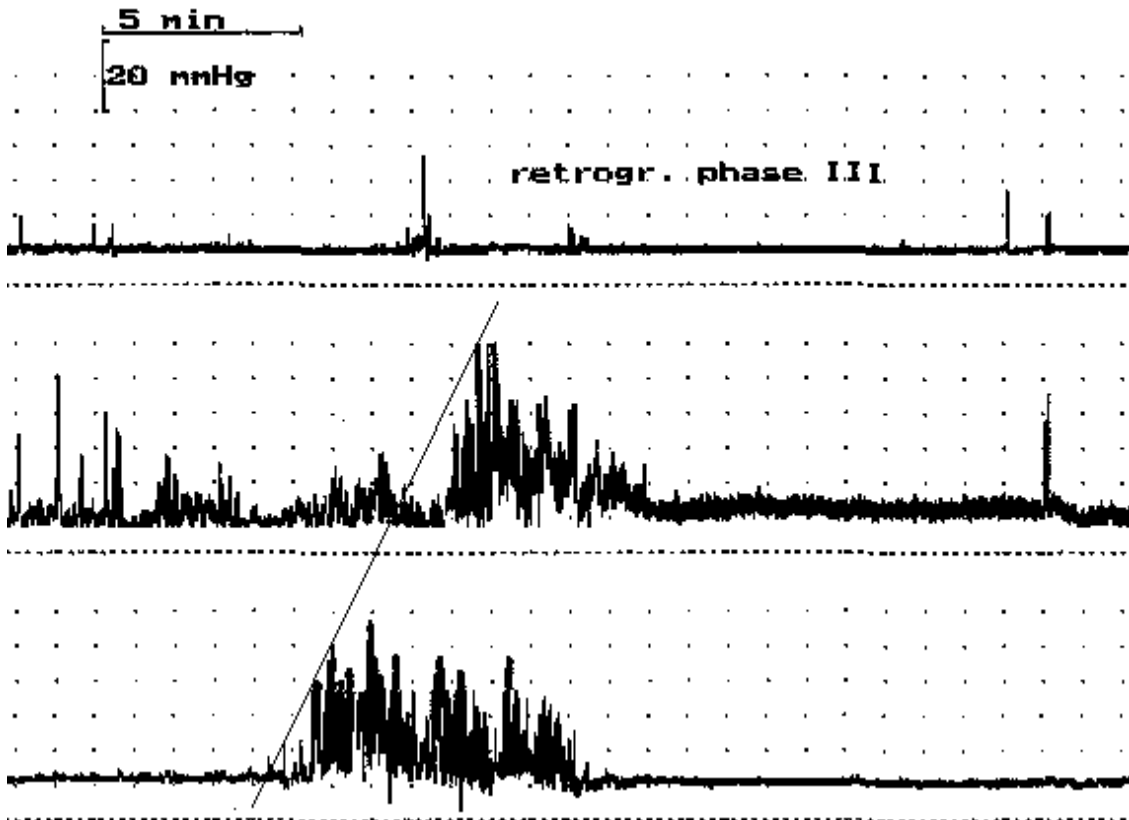


Abb. 10: Beispiel einer abnormen simultanen Phase III. Die Messung erfolgte mit 2 Drucksensoren im Abstand von 15 cm distal des Treitzschen Bandes.



Desweiteren zeigte sich bei 7 Patienten (29,2%) eine **retrograde Wanderung** der Phase III. Sie betraf im Durchschnitt 3 (1-6) Phase III Aktivitäten pro Messung. Ein Beispiel dafür gibt Abbildung 11 auf der nächsten Seite.

Abb. 11: Eine retrograd wandernde Phase III im mittleren und distalen Aufzeichnungskanal. Die Linie durch die Phase III- Aktivität dient zur Veranschaulichung der retrograden Wanderung.



Die **aborale Wanderungsgeschwindigkeit** war bei insgesamt 13 STC Patienten (40,6%) abnorm, wobei sie bei 8 Patienten (25%) erhöht und bei 5 STC- Patienten (15,6%) verlangsamt war.

Untergliedert betrachtet fielen nach 5 Patienten (15,6%) mit verlangsamerter und 3 (9,4%) mit erhöhter Wanderungsgeschwindigkeit auf. Im Schlaf zeigte sich bei 4 Patienten (12,5%) eine verlangsamte und bei 6 Patienten (18,8%) eine erhöhte Geschwindigkeit.

Die **Kontraktionsparameter** (Amplitude, Kontraktionsdauer und Motilitätsindex) waren in dieser Phase bei 16 Personen (50%) mindestens in einem Parameter abnorm:

So wie die **Amplitude** bei insgesamt 11 STC -Patienten (34,4%) im 24-stündigen Messzeitraum von der Norm ab. Sie war bei 6 Patienten (18,8%) erniedrigt und bei 5

Patienten (15,6%) erhöht. Im Wachzustand demonstrierten 5 STC Patienten (15,6%) eine erniedrigte und 2 Patienten (6,3%) eine erhöhte Amplitude. Während des Schlafens war sie bei 4 Patienten (12,5%) erhöht und bei zwei (6,3%) erniedrigt

Die **Kontraktionsdauer** war nur bei insgesamt 2 Patienten (6,3%) abnorm, davon einmal verlängert und einmal verkürzt.

Der **Motilitätsindex** wich bei insgesamt 12 Patienten (37,5%) von der Norm ab. Er war bei 10 Patienten (31,3%) erniedrigt und bei 2 Patienten (6,3%) erhöht. 21,9% (n=7) hatten wach erniedrigte und 6,3% (n=2) erhöhte Werte. Im Schlaf zeigten 8 Patienten (25%) einen erniedrigten Index und einer (3,1%) einen erhöhten.

Folgende Tabelle 8 gibt einen Überblick:

Kontraktionsparameter	W	%	S	%
Kontraktionsamplitude erhöht	2	6,3	4	12,5
Kontraktionsamplitude erniedrigt	5	15,6	2	6,3
Kontraktionsdauer verlängert	1	3,1	1	3,1
Kontraktionsdauer verkürzt	1	3,1	1	3,1
Motilitätsindex erhöht	2	6,3	1	3,1
Motilitätsindex erniedrigt	7	21,9	8	25

Tab.8: Zusammenfassung abnormer Kontraktionsparameter bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32). W= Wach, S= Schlaf, %= Prozent.

5.1.2 postprandiale Motilität

23 von 32 Patienten (71,9%) wiesen pathologische Befunde in der postprandialen Motilität auf.

Die **Dauer** der postprandialen motorischen Antwort war bei insgesamt 16 Patienten (50%) in der postprandialen Phase abnorm, wobei sie bei allen betroffenen Patienten verlängert und bei keinem verkürzt war.

5.1.2.1 Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität

Insgesamt 23 Patienten (71,9%) fielen bei den Kontraktionsparametern (Frequenz, Amplitude, Kontraktionsdauer und Motilitätsindex) in mindestens einem Parameter mit abnormen Werten auf:

Die **Frequenz** zeigte sich bei insgesamt 15 STC- Patienten (46,9%) erniedrigt, bei keinem erhöht. Bei insgesamt 15 Patienten (46,9) war die **Amplitude** abnorm: Sie war bei 10 Patienten (31,3%) erhöht und bei 5 (15,6%) erniedrigt. Die **Kontraktionsdauer** wies bei 4 Patienten (12,5%) verkürzte Werte auf. 11 Patienten (34,4%) zeigten einen erniedrigten **Motilitätsindex**.

Nachstehende Tabelle (Tab 9) gibt einen zusammenfassenden Überblick:

Kontraktionsparameter	Anzahl	%
Kontraktionsfrequenz erniedrigt	15	46,9
Kontraktionsamplitude erniedrigt	5	15,63
Kontraktionsamplitude erhöht	10	31,25
Kontraktionsdauer verkürzt	4	12,5
Motilitätsindex erniedrigt	11	34,4

Tab.9: Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität in der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32). %= Prozent

5.1.2.2 Propagationsanalyse in der postprandialen Motilität

Bei der **Propagationsanalyse** (es standen nur 4 Messungen mit dem sechskanaligen System zur Verfügung) wurden folgende abnorme Befunde erhoben:

Der relative Anteil propagierter Einzelkontraktionen war bei 2 Patienten erhöht und bei einem erniedrigt. Die Propagationsdistanz der Einzelkontraktionen war bei einem Patient erniedrigt und die Propagationsgeschwindigkeit bei einem erhöht.

5.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in der postprandialen Motilität

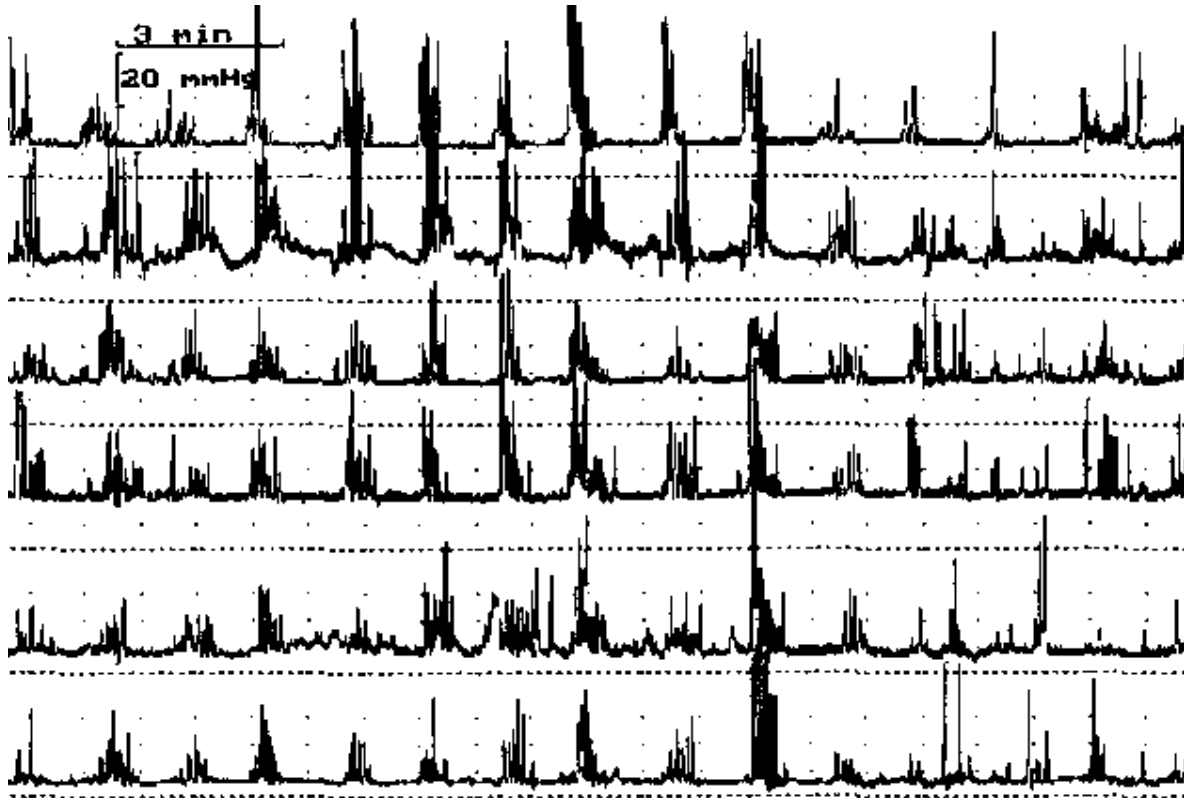
30 von 32 Patienten (93,8%) wiesen das physiologische motorische Muster der **Migrating Clustered Contractions (MCCs)** auf. Im Gegensatz zu Gesunden konnten bei 2 Patienten (6,3%) keinerlei MCCs nachgewiesen werden.

Abnorm lange **MCC-Serien (Runs)** waren bei 5 Patienten (15,6%) mit einer mittleren, abnormen Dauer von 3,25 (0,75-6) h vorhanden. Die MCCs innerhalb der Runs zeigten eine normale Frequenz und eine regelrechte aborale Wanderungsgeschwindigkeit von 1,8 (1,1-2,8) cm/s.

Abbildung 12 zeigt das Muster einer Clustered Contraction in der postprandialen Phase.

Auch die bei Gesunden nicht an zu treffenden **Bursts** konnten in der postprandialen Phase bei 4 Patienten (12,5%) mit einer mittleren Dauer von 8 (3-18)min, einer Frequenz von 13 (8-21) /min und einer Baseline Erhöhung von 22 (16-31) mm Hg nachgewiesen werden.

Abb. 12: Beispiel für anhaltende Clustered Contractions in der postprandialen Motilität. Die Messung wurde mit 6 Drucksensoren im Abstand von 3 cm bei einer Patientin aufgezeichnet.



Folgende Tabelle (Tab.10) gibt einen zusammenfassenden Überblick:

Spezielle motorische Ereignisse	Anzahl	%
Völliges Fehlen von Migrating Clustered Contractions	2	6,3
Abnorm lange Serien von Migrating Clustered Contractions	5	15,6
Bursts	4	12,5

Tab 10: Charakterisierung der speziellen motorischen Ereignisse in der postprandialen Motilität bei der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (n=32). %= Prozent

5.2 Normal-Transit Constipation

15 von insgesamt 16 NTC- Patienten (93,8%) wiesen eine abnorme Dünndarmmotilität auf. Davon zeigte jeder Patient mindestens in einem manometrischen Parameter abnorme Befunde. Insgesamt lagen bei diesen 15 Patienten 111 abnorme Motilitätsparameter vor.

Bei 14 Patienten (87,5%) zeigten sich pathologische Befunde sowohl in der Nüchternmotilität als auch in der postprandialen Phase. Eine Patientin (6,3%) zeigte ausschließlich abnorme Befunde in der Nüchternmotilität.

5.2.1 Nüchternmotilität

5.2.1.1 MMC- Zyklus

Alle 16 Patienten (100%) wiesen im 24 stündigen Messzeitraum vollständige MMC-Zyklen auf, deren Anzahl im Normbereich lag.

Die gesamte Zyklusdauer war insgesamt bei 6 Patienten (37,5%) am Tag verlängert, was auf eine verlängerte Dauer von Phase II zurückzuführen war.

In **Phase I** dagegen fiel insgesamt bei 5 NTC- Patienten (31,25%) im Schlaf eine verkürzte Dauer auf. Wach war sie bei allen im Normbereich.

Eine Zusammenfassung gibt Tabelle 11:

MMC- Parameter	Anzahl	%
Verlängerte MMC-Zyklusdauer (W)	6	37,5
Verkürzte Dauer in Phase I	5	31,3

Tab.11: Übersicht über die abnormen Parameter des Migrating Motor Complex (MMC) bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16). W= Wach

5.2.1.2 Phase II

5.2.1.2.1 Kontraktionsparameter in Phase II

Bei den **Kontraktionsparametern** (Frequenz, Amplitude, Kontraktionsdauer und Motilitätsindex) waren insgesamt 12 Patienten (75%) in mindestens einem Parameter abnorm.

Die **Frequenz** fiel bei insgesamt 2 Patienten (12,5%) durch ihre erniedrigte Werte (einmal wach; einmal im Schlaf) auf.

Bei insgesamt 4 Patienten (25%) zeigte sich eine abnorm erhöhte **Amplitude**; erniedrigte Werte lagen nicht vor. Wach wiesen 3 Patienten (18,8%) diese erhöhte **Amplitude** auf; im Schlaf eine Patientin (6,3%).

Die **Kontraktionsdauer** war bei insgesamt 7 Patienten (43,75%) abnorm. Bei 6 Patienten (37,5%) war sie verkürzt, davon wach bei 2 Patienten (12,5%) und im Schlaf bei 5 Patienten (31,3%). Eine verlängerte Kontraktionsdauer zeigte sich bei 3 Patienten (18,8%), davon wach bei 2 Patienten (12,5%), im Schlaf bei einem Patienten (6,3%).

Der **Motilitätsindex** wich bei keinem Patienten vom Normbereich ab.

Folgende Tabelle (Tab.12) gibt eine Zusammenfassung über die abnormen Kontraktionsparameter der NTC:

Kontraktionsparameter	W	%	S	%
Kontraktionsfrequenz erniedrigt	1	6,3	1	6,3
Kontraktionsamplitude erhöht	3	18,8	1	6,3
Kontraktionsdauer verkürzt	2	12,5	5	31,3
Kontraktionsdauer verlängert	2	12,5	1	6,3

Tab.12: Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in Phase II bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16); W= Wach, S= Schlaf

5.2.1.2.2 Propagationsanalyse in Phase II

Bei der Propagationsanalyse standen 3 Messungen mit dem sechskanaligen System zur Verfügung. In Phase II war im Schlaf der relative Anteil propagierter Kontraktionen bei 2 Patienten erniedrigt. Die Propagationsdistanz der Einzelkontraktionen zeigte wach bei einem Patienten erniedrigte Werte und bei der Propagationsgeschwindigkeit fiel sowohl nachts als auch tagsüber ein erniedrigter Wert auf.

5.2.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in Phase II

Alle Patienten zeigten wie die gesunden Probanden **Migrating Clustered Contractions (MCCs)** mit einer normalen mittleren Frequenz von 7,5 (2,1-14,8) / h. Die Dauer und die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der MCCs lag im Normbereich.

Bei 5 Patienten (31,3%) fanden sich abnorm lange **MCC-Serien (Runs)** mit einer mittleren Dauer von 2,6 (0,3-6,2) h.

Bei 5 Patienten (31,3%) waren **Bursts** vorhanden. Diese hatten eine mittlere Dauer von 6,4 (2,4-11) min, eine Kontraktionsfrequenz von 13 (12-18) /min und eine Baseline- Erhöhung von 20 (16-25) mm Hg.

Giant Migrating Contractions (GMCs) waren bei 3 Patienten (18,8%) nachzuweisen mit einer Dauer von 25 (23-30) s und einer Amplitude von 44 (32-52) mm Hg.

Weiterhin fielen bei einem Patienten (6,3%) **retrograde Clustered Contractions (rCCs)** auf, wie die GMCs ein bei Gesunden nicht vorkommendes Motilitätsmuster. In der betroffenen Messung wurde dieses Motilitätsphänomen dreimal beobachtet.

Eine Zusammenfassung der abnormen Speziellen motorischen Ereignisse gibt Tabelle 13:

Spezielle motorische Ereignisse	Anzahl	%
Abnorm lange Serien von Migrating Clustered Contractions	5	31,3
Bursts	5	31,3
Giant Migrating Contractions	3	18,8
Retrograde Clustered Contractions	1	6,3

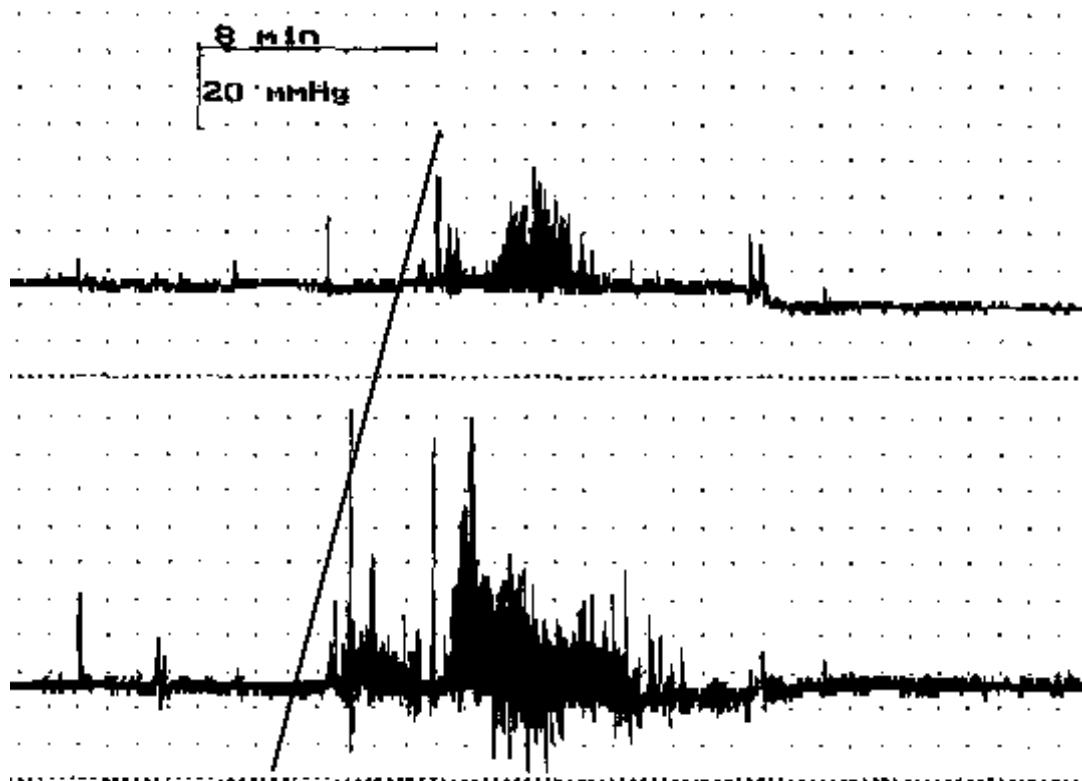
Tab 13: Zusammenfassung der abnormen speziellen motorischen Ereignisse in Phase II der Nüchternmotilität bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16).

5.2.1.3 Phase III

Die **Zeitdauer von Phase III** war bei insgesamt 8 Patienten (50%) abnorm, bei 6 Patienten (37,5%) verkürzt und bei 2 (12,5%) verlängert. Wach war sie bei 3 Patienten (18,8%) verkürzt und im Schlaf bei 3 Personen (18,8%) verkürzt und bei 2 (12,5%) verlängert.

Während Normalpersonen wie schon erwähnt stets eine **aboral gerichtete Wanderung** der Phase III aufwiesen, wurde bei einem NTC- Patienten (6,3%) eine retrograde Wanderung der Phase III beobachtet, wie in Abbildung 15 gezeigt wird. Sie betraf 2 von insgesamt 8 Phase III-Aktivitäten. Alle anderen Patienten (n= 15; 93,8%) zeigten regelrechte aborale Wanderungen in der Phase III.

Abb. 13: Beispiel einer retrograd wandernden Phase III- Aktivität bei einer Patientin mit Normal-Transit Constipation. Die Messung wurde mit 2 Drucksensoren im Abstand von 15 cm jenseits des Treitzschen Bandes aufgezeichnet.



Auch die **aborale Wanderungsgeschwindigkeit** war insgesamt bei 2 Patienten (12,5%) abnorm: Es lag einmal eine zu schnelle (6,3%) und einmal eine zu langsame (6,3%) Wanderungsgeschwindigkeit im Wachzustand vor.

5.2.1.3.1 Kontraktionsparameter in Phase III

Die **Kontraktionsparameter** (Amplitude, Kontraktionsdauer und Motilitätsindex) zeigten bei insgesamt 10 Patienten (62,5%) in mindestens einem Parameter abnorme Werte:

Die **Amplitude**, bei insgesamt 5 Patienten (31,3%) abnorm, war bei 4 Patienten (25%) verkleinert und einem (6,3%) erhöht. Wach war sie bei allen 4 Patienten (25%) erniedrigt und im Schlaf bei einem (6,3%) erhöht und bei 2 anderen Patienten (12,5%) erniedrigt.

Auch die **Kontraktionsdauer** fiel bei insgesamt 5 Patienten (31,3%) aus der Norm: Insgesamt zeigten 4 Patienten (25%) sowohl wach als auch im Schlaf eine verkürzte, ein Patient (6,3%) eine verlängerte Dauer, jedoch nur im Schlaf.

Der **Motilitätsindex** war bei insgesamt 7 Patienten (43,8%) abnorm: Bei 6 Patienten (37,5%) war er erniedrigt, davon wach bei 5 Patienten (31,3%) und im Schlaf bei 4 Patienten (25%). 1 Patient (6,3%) zeigte im Schlaf erhöhte Werte.

Die Tabelle 14 gibt einen Überblick über abnorme Kontraktionsparameter in Phase III:

Kontraktionsparameter	W	%	S	%
Kontraktionsamplitude erniedrigt	4	25	2	12,5
Kontraktionsamplitude erhöht	0	0	2	6,3
Kontraktionsdauer verkürzt	5	31,3	2	12,5
Motilitätsindex erniedrigt	6	37,5	4	25
Motilitätsindex erhöht	0	0	1	6,3

Tab. 14: Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in Phase III bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16). W= Wach; S= Schlaf

5.2.2 Postprandiale Motilität

13 von 16 NTC- Patienten (81,3%) wiesen pathologische Befunde in der postprandialen Motilität auf.

Die **Dauer** der postprandialen, motorischen Antwort war bei 7 Patienten (43,8%) verlängert, bei einem verkürzt (6,3%).

5.2.2.1 Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität

Während der postprandialen Phase zeigten die **Kontraktionsparameter** (Frequenz, Amplitude, Kontraktionsdauer und Motilitätsindex) insgesamt bei 12 Patienten (75%) in mindestens einem Parameter abnorme Werte.

Die **Kontraktionsfrequenz** war bei insgesamt 3 Patienten (18,8%) abnorm erniedrigt; die **Amplitude** zeigte bei 4 Patienten (25%) erniedrigte Werte.

Die **Kontraktionsdauer** fiel bei insgesamt 4 Patienten (25%) außerhalb des Normbereichs: bei 2 Patienten (12,5%) war sie verkürzt und bei zwei anderen (12,5%) verlängert.

Der **Motilitätsindex**, bei insgesamt 3 Patienten (18,8%) abnorm, wies bei 2 Patienten (12,5%) erhöhte und bei einem (6,3%) erniedrigte Werte auf.

Die unten stehende Tabelle (Tab. 15) gibt einen Überblick:

Kontraktionsparameter	Anzahl	%
Kontraktionsfrequenz erniedrigt	3	18,8
Kontraktionsamplitude erniedrigt	4	25
Kontraktionsdauer verkürzt	2	12,5
Kontraktionsdauer verlängert	2	12,5
Motilitätsindex erniedrigt	2	12,5
Motilitätsindex erhöht	1	6,3

Tab.15: Zusammenfassung der abnormen Kontraktionsparameter in der postprandialen Motilität in der Patientengruppe der Normal-Transit Constipation (n=16).

5.2.2.2 Propagationsanalyse in der postprandialen Motilität

Bei Betrachtung der Propagation von insgesamt 3 zur Verfügung stehenden Messungen fielen bei der Propagationsgeschwindigkeit bei einer Patientin erniedrigte Werte auf. Der relative Anteil propagierter Kontraktionen und die Propagationsdistanz der Einzelkontraktionen lag bei allen Personen im Normalbereich.

5.2.2.3 Spezielle motorische Ereignisse in der postprandialen Motilität

Bei allen 16 Patienten waren regelrechte **Migrating Clustered Contractions (MCCs)** mit einer mittleren Frequenz von 7,6 (2,1-14,9) / h vorhanden.

Bei 8 Patienten (50%) zeigten sich neben den regelrechten MCCs vereinzelt abnorme MCCs mit einer abnorm hohen Frequenz. Die Dauer lag im Mittel mit 2 (0,5- 2,9) min und einer aboralen Wanderungsgeschwindigkeit von 1,8 cm/s im Normbereich.

3 Patienten (18,8%) zeigten abnorm lange **MMC-Serien (Runs)** mit einer mittleren Dauer von 2,6 (0,3-6,2) h, einer erhöhten Frequenz und einer im Normbereich gelegenen aboralen Wanderungsgeschwindigkeit von 1,4 (1,1-2,9) cm/s.

Des Weiteren waren bei 4 Patienten (25%) auch in der postprandialen Phase bei Gesunden nicht vorkommende **Bursts** mit einer mittleren Dauer von 8,2 (3,1-13,4) min, einer Frequenz von 14,5 (13,8-16,3) /min und einer Baseline- Erhöhung von 26 (16-35) mm Hg vorhanden.

Eine Zusammenfassung über die pathologischen Befunde in der postprandialen Motilität gibt nachfolgende Tabelle (Tab. 16):

Spezielle motorische Ereignisse	Anzahl	%
Abnorme Migrating Clustered Contractions MCCs	8	50
Runs mit abnormer Dauer	3	18,8
Bursts	4	25

Tab 16: Zusammenfassung der speziellen motorischen Ereignisse der postprandialen Motilität bei der Patientengruppe mit Normal-Transit Constipation (n=16).

5.3 Ergebnisse der Patienten mit anorektalen Entleerungsstörungen

In dieser Patientengruppe lagen sämtliche untersuchten Motilitätsparameter im Bereich der Norm.

5.4 Tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten abnormen Ergebnisse in der STC und NTC Gruppe

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 17) fasst die wichtigsten abnormen Motilitätsparameter in den Patientengruppen mit Slow-Transit und Normal-Transit Constipation zusammen und stellt sie gegenüber. Es ist unschwer zu erkennen, dass beide Erkrankungen gleichartige Störungen der Dünndarmmotilität aufweisen. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht nachzuweisen.

	STC		NTC		p
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Verlust des MMC	3	9,4	0	0	n.s.
abnorme MMC- Zyklusdauer	18	56,3	6	37,5	n.s.
Phase II Kontraktionsparameter abnorm	15	46,9	12	75	n.s.
Abnorme Runs	3	9,4	3	18,8	n.s.
Giant Migrating Contractions (GMCs)	4	12,5	3	16	n.s.
Burst	17	53,1	5	31,3	n.s.
Hypomotilität postprandial	8	25	2	12,5	n.s.
abnorme Dauer der postprandialen Motilität	16	50	7	43,8	n.s.

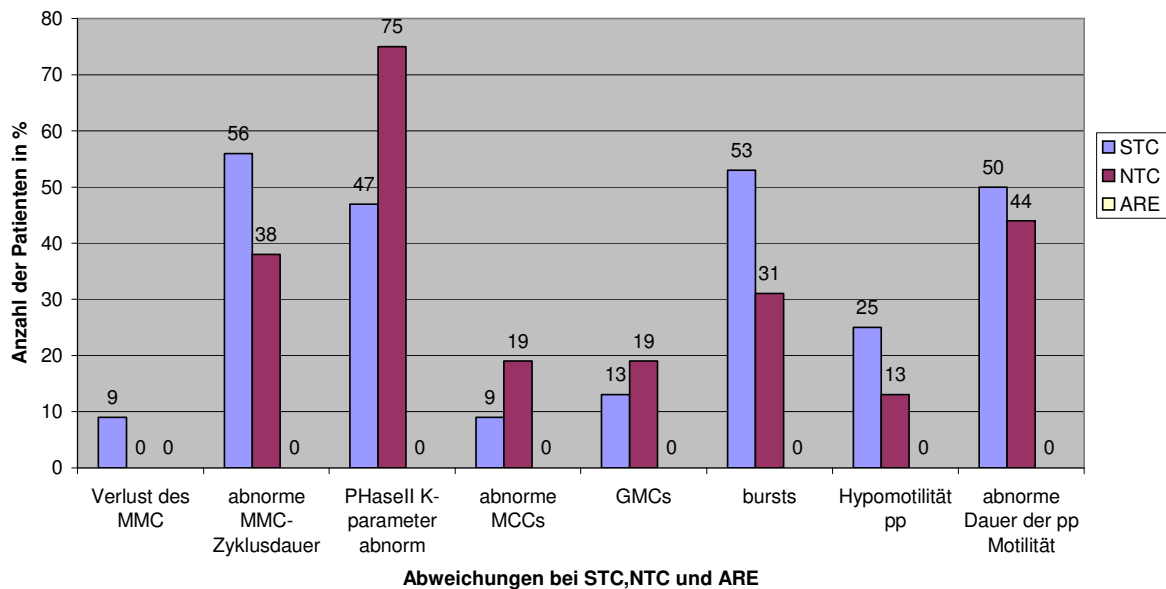
Tab.17: Zusammenfassung der wichtigsten abnormen Motilitätsphänomene in der Patientengruppe mit Slow-Transit Constipation (STC) und Normal-Transit Constipation; P= Signifikanz, n.s.= nicht signifikant

5.5 Vergleich und Darstellung von Motilitätsstörungen aller drei Krankheitsgruppen

Die folgende Grafik demonstriert den prozentualen Anteil mit den verschiedenen, am häufigsten aufgetretenen Störungen aller drei Krankheitsgruppen. Es fällt auf, dass die anorektalen Entleerungsstörungen keine Abnormalitäten aufwiesen. STC und NTC unterscheiden sich in der Häufigkeit der beobachteten abnormen Motilitätsphänomene. Die Differenzen erreichen jedoch für keinen Parameter Signifikanzniveau.

(siehe nachfolgende Abbildung 14):

Die häufigsten Abweichungen bei allen 3 untersuchten Gruppen STC, NTC und ARE



6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde eine größere Stichprobe klinischer Obstipationspatienten auf das Vorliegen von Motilitätsstörungen im Bereich des Dünndarms untersucht. Die Studie unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von den vorangegangenen Arbeiten zu diesem Thema (Glia A, Lindberg G, 1998, 55-62; Mollen et al, 1999, 701-708; Penning C, Gielkens HA, Hemelaar M, Delemarre VM, Bemelmann WA, Lamers CBWH, Masclee AA, 2000, 211-217; Scott SM, Picon MD, Knowles CH, Fourquet F, Yazaki E, Williams NS, Lunniss PJ, Wingate DL, 2003, 1123-1134; Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR, 1987, 5-12; Bassotti et al, 1996, 1999-2005; Soffer EE et al, 1997, 872-877; Panagamuwa B, Kumar D, Ortiz J, Keighley MRB, 1994, 1685-8).

Es wurden in unserer Untersuchung ausschließlich ambulante digitale Langzeitmessungen bei Obstipationspatienten durchgeführt. Dabei konnte auf ein eigenes, an der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München - Bogenhausen entwickeltes Verfahren, basierend auf einem portablen Datenspeicher und flexiblen, nasojejunalen Kathetern mit miniaturisierten Drucksensoren zurückgegriffen werden (Schmidt T., 1991, 491 sowie Schmidt T., Habilitationsschrift, Technische Universität München, 2002).

Vorteile des ambulanten Langzeitkonzepts gegenüber der stationären Perfusionsmanometrie bestehen in einer Alltagsbedingungen angenäherten Versuchsanordnung und einer geringeren Beeinträchtigung der Versuchsperson (Camilleri M et al, 1993, 785-794; Wingate DL et al, 1995, 536-539; Husebye E et al, 1995b, 792; Soffer EE et al, 1997, 872-877; Camilleri M et al, 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 DL, 1994, 1149; Soffer EE, Thongsawat S, 1997, 873).

Für die Datenauswertung stand darüber hinaus ein eigenes validiertes Computerprogramm (Widmer R, 1992, Dissertation; Widmer R et al., 1994; 1076-1082) zur Verfügung, das es ermöglichte, auch eine detaillierte computergestützte Kontraktionsvermessung systematisch in die Datenauswertung einzubeziehen.

Zur Definition der normalen Motilität konnte für das angewendete Verfahren ein großes eigenes Kollektiv von gesunden Versuchspersonen herangezogen werden (Sallach S, Dissertation an der Technischen Universität München).

Es wurde eine systematische klinisch-diagnostische Abklärung aller Patienten durchgeführt, die eine Unterteilung der Obstipationspatienten in Subgruppen nach dem führenden Pathomechanismus ermöglichte. Durch das Studienprotokoll, das die Durchführung der Dünndarmmanometrie als letzte diagnostische Maßnahme, d.h. nach einer Kolonlavage zur Coloskopie vorsah, konnte sichergestellt werden, dass die beobachteten Motilitätsstörungen nicht als reine Epiphänomene zu deuten sind, denn Dünndarmmotilitätsstörungen sind auch bei Normalpersonen als Folge eines stuhlimpaktierten Kolons gut bekannt (Spiller RC, 1999, 693).

Zuletzt muss vor einer Interpretation der erhobenen Befunde darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den hier untersuchten Patienten um eine Auswahl besonders schwerer Fälle von chronischer Obstipation handelt, die nicht als repräsentative Stichprobe für das Groß der Obstipationspatienten in der ärztlichen Praxis anzusehen sind. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten von den Zuweisern aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung nicht mehr ambulant behandelt werden und bedurften einer klinischen Abklärung und Therapieeinstellung.

Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) Bei klinischen Obstipationspatienten besteht sehr häufig eine Störung der Dünndarmmotilität. Der Anteil von Dünndarmmanometrien mit mindestens einem außerhalb des Normbereichs gelegenen Befund liegt im Falle einer Slow-Transit Constipation (STC) im untersuchten Patientengut bei 100% und bei Vorliegen einer Normal-Transit Constipation (NTC) bei 94%.

Im Gegensatz dazu können bei Obstipationspatienten mit isolierten anorektalen Entleerungsstörungen keine Dünndarmmotilitätsstörungen nachgewiesen werden.

- 2) Die abnormen intestinalen Motilitätsbefunde betreffen häufig die Nüchternmotilität und die postprandiale Motilität gemeinsam. Sie wiesen ein breites Spektrum auf, welches von schwersten Veränderungen mit kompletten Verlusten des MMC bis hin zu subtilen Normabweichungen der Einzelkontraktionsparameter reicht, die sich nur durch computergestützte Analyseverfahren erfassen lassen.

3) Es zeigten sich hinsichtlich der Dünndarmmotilitätsstörungen keine signifikanten Unterschiede zwischen STC und NTC.

In beiden Fällen weist die große Mehrzahl der beobachteten Störungen auf das Vorliegen einer intestinalen Neuropathie hin.

4) Die beobachteten Motilitätsstörungen bei STC- und NTC- Patienten bieten Ansatzpunkte für weiterführende diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

Die obigen Hauptergebnisse sollen nun, nach Subgruppen getrennt, zusammen mit den aus der Literatur bekannten Daten diskutiert werden.

6.1 Slow-Transit Constipation

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

Bassotti et al untersuchten mit der stationären Perfusionsmanometrie 21 Patienten mit STC. In dieser Studie wurde antroduodenal die Nüchternmotilität über 5 Stunden und die postprandiale Motilität über eine Stunde aufgezeichnet.

Insgesamt zeigten sich bei Bassotti et al 70% pathologische Manometrien. Gut vereinbar mit unseren Daten beschrieb er das Auftreten von Bursts bei 70% seiner STC-Patienten in Nüchternmotilität, bei 19% in postprandialer Motilität sowie das Vorkommen einer postprandialen Hypomotilität als häufige pathologische Befunde bei STC (Bassotti, 1996, 1999-2005).

In einer schwedischen Studie wurden von Glia und Lindberg 20 STC-Patienten einer Klinikambulanz über 5 Stunden manometrisch untersucht. Sie betrachteten wie Bassotti den Magenantrum und das Duodenum mit der stationären Perfusionsmanometrie. Hierbei wiesen 60 % der Patienten eine abnorme motorische Aktivität auf. Ebenfalls in Übereinstimmung mit unseren Resultaten beobachteten sie eine gestörte aborale Wanderung von Phase III bei 9/20 Patienten, und das Vorkommen von Bursts bei 8/20 STC-Patienten (Glia, Lindberg, 1998, 55-62).

Eine nur als Abstract vorliegende Studie aus Leuven von Coremanns et al. zeigte mit der Lanzzeitmanometrie in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen eine gegenüber Normalpersonen signifikant verlängerte MMC-Zyklusdauer bei STC (Coremans et al. 1995, 252).

Panagamuwa et al (Panagamuwa B, Kumar D, Ortiz J, Keighley MRB, 1994, 1685-8) untersuchte 10 Patienten mit dem unscharf definierten Krankheitsbild der „chronisch idiopathischen Obstipation“ sowie 6 gesunde Versuchspersonen in einer verlängerten, ambulanten Dünndarmmanometrie (keine 24-h Dünndarmmanometrie) mit Platzierung der Sonden im terminalen Ileum. Er fand bei den Patienten im Gegensatz zum Normalkollektiv eine abnorme Cluster Aktivität, eine verlängerte Phase II (n=7), bei 15% aller Phase III Wanderungen eine retrograde Wanderung sowie bei allen eine verkürzte Dauer der postprandialen Motilität.

Eine Untersuchung von Penning et al benutzte eine 24 h Messung und zur Auswertung ein validiertes Softwareprogramm. Die Messung erfolgte mit insgesamt 5 Sensoren antroduodenal. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der bisherigen Studien zeigten die insgesamt 30 STC-Patienten keine Veränderungen des MMC- Zyklus, keine postprandialen Abweichungen und keine Bursts. Allerdings wurde auch von Penning et al das Vorhandensein von retrograden Phase III- Wanderungen, jedoch ohne genaue Zahlenangabe, beobachtet (Penning, 2000, 211-217).

Es mag auffallen, dass der Anteil pathologischer Befunde bei unseren STC-Patienten größer ist als in den bisher veröffentlichten Studien. Als Ursachen kommen wie bereits oben erwähnt die Patientenauswahl, die längere Manometriedauer, die unterschiedlichen Aufzeichnungsorte (antroduodenal vs jejunal), die größere Anzahl der von uns evaluierten Parameter und die von uns strikter, mit einer eigenen Kontrollgruppe von 50 gesunden Versuchspersonen, definierten Normalwerte in Betracht.

Neben den in früheren Studien analysierten, überwiegend visuell auswertbaren Parametern, erfolgte in unserer Studie auch eine quantitative Analyse und Vermessung der Einzelkontraktionen, die nur durch ein validiertes Computerprogramm möglich war. Eine erste Arbeit zu diesem Thema von Scott et al. (Scott SM, Picon L, Knowles CH, Fourquet F, Yazaki E, Williams NS, Lunniss PJ, Wingate DL, 2003, 1123-34) hatte gezeigt, dass die Kontraktionsamplituden in der Phase III von STC-Patienten während der Nacht gegenüber Normalpersonen signifikant erhöht sind und in der nächtlichen Phase II eine signifikant

erhöhte Kontraktionsfrequenz gegenüber Normalpersonen vorliegt. Ob bei den untersuchten Patienten Parameter außerhalb des normalen Bereiches beobachtet wurden, war nicht Gegenstand der Studie.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung machen deutlich, dass die Parameter der Einzelkontraktionen bei STC-Patienten sehr häufig abnorm sind. Die Normabweichungen betreffen nicht nur die nächtliche Nüchternmotilität, sondern weitaus häufiger die postprandiale Periode. So wiesen 47 % unserer Patienten in Phase II, 50 % in Phase III, und insgesamt 72 % postprandial abnorme Kontraktionsparameter auf. Bei näherer Betrachtung der Resultate fällt auf, dass es sich dabei insgesamt um eher subtile und offensichtlich vollkommen uneinheitliche Veränderungen handelt, die sowohl ober- als auch unterhalb des Normbereichs gelegen sind. Im Augenblick, bei leider ungenügender Kenntnis der zugrunde liegenden neuromuskulären Regulationsmechanismen, lassen sich diese Daten nicht näher interpretieren. Zumindest kann gesagt werden, dass nur ein geringer Anteil von STC-Patienten unserer Studie (bis zu 15 %) erniedrigte Kontraktionsamplituden aufweist, den typischen manometrischen Befund einer muskulären Dysfunktion (Kellow JE et al, 1990, 1208-1218; Quigley EMM et al, 1992, 20-28). Hingegen gelten die häufigsten von uns beobachteten Befunde wie Verlust und Störungen des MMC-Zyklus, Bursts und die abnorme postprandiale motorische Antwort neben der gestörten aboralen Wanderung der Phase III als typische manometrische Kriterien einer intestinalen Neuropathie im Bereich des Plexus myentericus (Stanghellini et al., 1987, 5). Die Störungen im Bereich des kolonischen Nervensystems sind inzwischen durch neurohistopathologische und immunhistochemische Untersuchungen gut belegt (Cortesini, Chianchi, Infantino, Lise, 1995, 2450-55).

Die vorausgegangenen Publikationen wie auch unsere Ergebnisse machen deutlich, dass die STC nicht nur eine Motilitätsstörung des Kolons ist, sondern dass auch der obere Gastrointestinaltrakt oft einbezogen ist. Beschrieben wurden beispielsweise eine Dysfunktion des Ösophagus (Reynolds et al. 1987, 414-420), eine verzögerte Magenentleerung (Van der Sijp et al., 1993, 837-844) und eine gestörte Gallenblasenmotilität (Neri, 1994, 558). Spiller bezeichnete die STC daher als pan-enterische motorische Dysfunktion (Spiller, 1999, 693).

Störungen der aboralen Wanderung der Phase III, das Auftreten von Bursts und eine inadäquate postprandiale Motilitätsantwort sind in der Vergangenheit zudem als manometrische Diagnosekriterien einer intestinalen Pseudoobstruktion vom neurogenen Typ postuliert worden (Stanghellini et al., 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 et al., 1995, 748-753, Glia A, Akerlund JE, Lindberg G., 2004, 96-102).

6.2 Normal-Transit Constipation

In großen Stichproben obstipierter Patienten aus den Ambulanzen tertiärer Referenzzentren dominiert das Krankheitsbild der NTC, d.h. die Patienten erfüllen die Diagnosekriterien einer chronischen Obstipation obwohl bei ihnen weder ein verlangsamter Kolontransit noch eine anorektale Entleerungsstörung vorliegt (Chaussade et al., 1989, 1168-1172; Mertz et al. 1999, 610, Glia et al. 1998, 1273-1279). Das Krankheitsbild der NTC ist bislang schlecht definiert und basiert auf einer Ausschlussdiagnostik.

Manometrische Untersuchungen liegen bislang bei diesem Krankheitsbild nicht vor. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Messungen der Langzeitdünndarmmotilität bei dieser Patientengruppe durchgeführt. Es zeigte sich, dass 94% (n=15) unserer Patienten pathologische Befunde sowohl in der intestinalen Nüchternmotilität als auch in der postprandialen Motilität aufweisen. Die abnormen Befunde unterscheiden sich, zumindest an unserer kleinen Stichprobe, in ihrer Häufigkeit nicht signifikant von denen der STC-Patienten. Die schwersten Formen der neuronalen Dysfunktion mit komplettem Verlust des MMC wurden bei NTC nicht beobachtet. Abnorme Kontraktionsparameter und auch abnorm lange Runs von Migrating Clustered Contractions, die als manometrischer Marker des Reizdarmsyndroms postuliert wurden (Wingate, 1995, 536-539) scheinen jedoch tendenziell bei NTC häufiger vorzukommen als bei STC. Es muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass keiner unserer NTC-Patienten die Diagnosekriterien eines Reizdarmsyndroms vom obstipierten Typ erfüllte. Man mag abschließend darüber spekulieren, ob Störungen der Dünndarmmotilität bei diesen Patienten, die weder an einer Kolontransportstörung noch an einer beeinträchtigten anorektalen Entleerung leiden, für das Beschwerdebild der Obstipation verantwortlich gemacht werden können.

6.3 Anorektale Entleerungsstörungen

Im Gegensatz zu den Obstipationspatienten mit STC und NTC zeigten die wenigen Patienten dieser Subgruppe keine Motilitätsstörungen des Dünndarms. Erwähnt werden soll an dieser Stelle die Tatsache, dass in einer Studie von Glia et al. 20% der untersuchten STC- Patienten gleichzeitig eine anorektale Entleerungsstörung aufwiesen (Glia, Lindberg, 1998, 1273-1279). Umgekehrt soll bei Nachweis einer ARE immer eine gleichzeitig bestehende STC ausgeschlossen werden. Um Überlappungen der Pathomechanismen zu vermeiden, wurde diese Patientengruppe vom Protokoll der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Angaben zur Häufigkeit von intestinalen Motilitätsstörungen können für diese Patientengruppe daher nicht gemacht werden.

6.4 Spezifität abnormer manometrischer Befunde

Bei Erläuterung der Hauptbefunde wurde deutlich, dass die manometrisch erfassbaren Motilitätsstörungen keinem speziellen Typ der Obstipation zugeordnet werden können. Der Dünndarm verfügt offensichtlich nur über ein begrenztes Repertoire an abnormer Motilität, so dass verschiedene Störungen z.B. der Phase III, der postprandialen Antwort oder sogar des gesamten MMC- Zyklusses in unterschiedlicher Häufigkeit bei verschiedenen Erkrankungen auftreten können. Aufgrund unserer Ergebnisse kann man sagen, dass die Dünndarmlangzeitmessung ein Verfahren ist, welches zwar ermöglicht, die Dysfunktion des intestinalen neuromuskulären Apparates nachzuweisen, jedoch nicht in der Lage ist, bei Obstipationspatienten pathophysiologische Subgruppen wie STC oder NTC zu unterscheiden.

6.5 Einflüsse auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen

Anhand der vorliegenden Ergebnisse sollen zuletzt mögliche diagnostisch-therapeutische Einflüsse der Dünndarmanometrie bei Klinikpatienten mit chronischer Obstipation diskutiert werden.

In diagnostischer Hinsicht ist bei komplettem Verlust des MMC (9,4% der STC- Patienten und keine NTC- Patienten), die Untersuchung auf eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms mit dem Glucose-H₂-Atemtest oder Dünndarmaspirat sinnvoll, da der Verlust des

„intestinal housekeepers“ einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Dünndarmüberwuchses darstellt (Husebye E, Skar V, Hoeverstad T, Iversen T, Melby K., 1995, 1078-1089)

Bei postprandialer Hypomotilität (25 % der STC- Patienten, 12,5% der NTC- Patienten) bietet die Gabe von Prokinetika einen möglichen therapeutischen Ansatz (Pandolfino, 2000,32-47).

Bei komplettem MMC-Verlust (9,4% der STC- Patienten) oder abnorm wandernder Phase III-Aktivität (6,3 % mit simultaner Wanderung; 29,2% mit retrograder Wanderung) kann therapeutisch der Versuch der normalen Phase III -Induktion durch niedrig dosierte abendliche subkutane Gabe von Octreotide gemacht werden (Bassotti, 1997,1634).

Im Falle abnorm langer Runs von MCCs (9,4 % der STC- Patienten; 18,8% der NTC- Patienten) kann die Gabe von Spasmolytika bzw. Anticholinergika, z.B. Trospiumchlorid zur Suppression erfolgen (Schmidt, 1994, 27-33)

Und zuletzt sollte bei STC-Patienten mit Nachweis einer Dünndarmmotilitätsstörung, insbesondere bei schweren Formen mit MMC-Verlust (9,4%), Bursts (17 % bei STC, 31,3% bei NTC) oder hochgradiger postprandialer Hypomotilität (25 % bei STC, 12,5% bei NTC) eine subtotaler Kolektomie aufgrund der schlechten Langzeitergebnisse unter allen Umständen als Therapie vermieden werden (Wingate,1995,536-539; Soffer, 1996, 859-863; Redmond 1995, 748-753; Camilleri ,1998, 747-762; Glia et al, 2004, 96-102).

6.6 Zukunftsperspektiven

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die intestinale Langzeitmanometrie zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie des Krankheitsbildes der chronischen Obstipation beitragen kann.

Allerdings müssen zukünftige Untersuchungen über die rein deskriptive Erfassung abnormer Motilitätsereignisse hinausgehen und auf ein besseres Verständnis ihrer neuropathologischen Grundlagen und möglicher Ergründung histopathologischen Korrelate gerichtet sein, um in der klinischen Diagnostik zu ihrer vollen Interpretation und Bedeutung zu gelangen. Außerdem hängt die klinische Bedeutung der intraluminalen Druckmessung entscheidend vom Verständnis der Beziehung zwischen manometrischen Phänomenen und dem Transport,

des Lumeninhaltes ab, so dass eine Kombination dieser Methode mit anderen Techniken, wie z.B. der intraluminalen elektrischen Impedanzmessung, Szintigraphie oder Kernspintomographie (Nguyen, 1999, 1-11; Samson, 1999a, 1073; Imam H, Sanmiguel C, Larive B, Bhat Y, Soffer E., 2004, G263-G270; Seidl H, Schmidt T, Kissler S, Schepp W., 2005, 675) zu weiterführenden Erkenntnissen führen kann.

Nicht zuletzt ist gegenwärtig das therapeutische Vorgehen durch die relativ kleine Palette an motilitätswirksamen Pharmaka eingeschränkt. Ob Patienten mit chronischer Obstipation von einer zusätzlichen Therapie ihrer Dünndarmmotilitätsstörungen profitieren können, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen.

7. Zusammenfassung

Extrakolonische Funktionsstörungen sind bei chronischer Obstipation vom Typ der Slow-Transit Constipation gut bekannt, bei anderen Obstipationsformen hingegen kaum untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Stichprobe von klinischen Patienten mit chronischer Obstipation auf das Vorliegen von Dünndarmmotilitätsstörungen zu untersuchen. Verwendet werden sollte das Verfahren der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie.

Eingeschlossen wurden 56 konsekutive Patienten (45 Frauen, 11 Männer) eines Durchschnittsalters von 57 (20-87) Jahren mit chronischer Obstipation, die zur Abklärung und Therapieeinstellung ihrer ambulant nicht ausreichend therapierbaren Erkrankung von Hausärzten und Facharztpraxen in die 2. Medizinische Klinik des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen eingewiesen worden waren. Alle Patienten erhielten in standardisierter Reihenfolge zunächst eine komplette Obstipationsabklärung mit Proktoskopie, totaler Coloskopie, Defäkographie, Rektummanometrie und Kolontransitzeitmessung, die eine Einordnung der Obstipation in drei pathophysiologisch getrennte Subgruppen ermöglichte: Slow-Transit Constipation (STC; n=32), Normal-Transit Constipation (NTC; n=16) und isolierte anorektale Entleerungsstörungen (ARE; n=8). Als letzte diagnostische Maßnahme erfolgte die 24h- Dünndarmmanometrie mit einem standardisierten Versuchsprotokoll nach endoskopischer Sondenplatzierung. Verwendet wurde ein an der Abteilung entwickeltes Verfahren bestehend aus einem digitalen portablen Datenlogger und flexiblen nasojejunalen Kathetern. Die Daten wurden visuell und durch ein eigenes, validiertes Computerprogramm ausgewertet. Messungen an 50 gesunden Versuchspersonen wurden zur Definition der normalen Manometrie herangezogen.

Kein Patient mit ARE, jedoch alle Patienten mit STC und 94% mit NTC wiesen abnorme Dünndarmmotilitätsbefunde in der Dünndarmlangzeitmanometrie auf. Die Motilitätsstörungen betrafen sowohl die Nüchternmotilität als auch die postprandiale Motilitätsantwort. Das Spektrum der abnormen Befunde reichte von schwersten Veränderungen mit komplettem Verlust des Migrating Motor Complex bis hin zu subtilen Abweichungen der Parameter der Einzelkontraktionen, die nur durch die Computeranalyse erfasst werden konnten. STC und NTC wiesen gleichartige Motilitätsstörungen auf, die sich in ihrer Häufigkeit nicht signifikant unterschieden. Für einen Obstipationstyp spezifische Motilitätsstörungen fanden sich nicht. Die Mehrzahl der beobachteten Störungen spricht ursächlich für das Vorliegen einer intestinalen Neuropathie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Obstipationspatienten vom Typ der STC und NTC häufig neuropathische Motilitätsstörungen des Dünndarms aufweisen. Die intestinale Langzeitmanometrie kann zu einem verbesserten Verständnis der Pathophysiologie der beiden Krankheitsbilder beitragen und bietet darüber hinaus Ansatzpunkte für weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Ob Patienten mit STC und NTC von einer gezielten Therapie der Dünndarmmotilitätsstörungen profitieren können, sollte in zukünftigen prospektiven Studien untersucht werden.

8. Literaturverzeichnis

Abell TL, Malagelada JR.

Electrogastrography. Current assessment and future perspectives.

Dig Dis Sci 1988; 33; 982-992

American Gastroenterological Association Medical Position Statement and
Technical Review on Anorectal Testing Techniques

Gastroenterology 1999; 116; 732-60

Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Lineham JH, Hogan WJ.

Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.

Gastroenterology 1977; 73; 23-27

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.

Dig Dis Sci 1996; 10; 1999-2005

Bland MJ, Altman DG.

Multiple significance tests: the Bonferroni method.

Br Med J 1995; 310; 170

Camilleri M.

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

Dig Dis Sci 1993; 38; 785-794

Camilleri M, Hasler WL, Parkmann HP, Quigley EMM, Soffer E.

Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. Gastroenterology
1998; 115; 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 simplified method.
Dig Dis Sci 1989; 34: 1168-72

Code CF, Marlett JA.
The interdigestive myoelectric complex of the stomach and the small bowel of
dogs.
J Physiol 1975; 246; 298-309

Cortesini C, Chianchi F, Infantino A, Lise M.
Nitric oxide synthase and VIP distribution in enteric nervous system in
idiopathic chronic constipation
Dig Dis Sci 1995; 40; 2450-2455

Drossman DA, Thompson GW, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J,
Whitehead WE.
Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders.
Gastroenterol Intl 1990; 3; 159-172

Erckenbrecht JF.
Epidemiologie der Obstipation.
Gastroenterol (Suppl.1) 2000; 3-5

Everhart JE, Go VLW, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR
A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States.
Dig Dis Sci 1989; 1153-1162

Furness JB, Bornstein JC, Kunze WAA, Clerc N,
The enteric nervous system and its extrinsic connections
In: Yamada T, Textbook of gastroenterology. Lippincott, Philadelphia 1999;
11-35

Ghosh S, Papachrysostomou M, Batool M, Eastwood MA
Long term results of subtotal Colectomy and evidence of noncolonic
involvement in patients with idiopathic slow transit constipation
Scand J Gastroenterol 1996; 31(11); 1083-1091

Gill RC, Kellow JE, Wingate DL.
The migrating motor complex at home.
Gastroenterology 1987; 92; 1405 (Abstract)

Glia A, Akerlund JE, Lindberg G
Outcome of colectomy for slow transit constipation in relation to presence of
small bowel dysmotility
Dis Colon Rectum 2004; 47 (1); 96-102

Glia A, Lindberg G.
Antroduodenal manometry findings in patients with slow-transit constipation.
Scand J Gastroenterol 1998; 33; 55-62

Glia A, Lindberg G, Nilsson HL, Mihocsa L, Akerlund JE.
Constipation assessed on the basis of colorectal physiology.
Scand J Gastroenterol 1998; 33; 1273-1279

Goei R, Müller-Lissner A.S.
Radiologische Methoden
in: Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz herausgegeben von S.A.
Müller-Lissner und L.M.A. Akkermans, Springer Verlag Berlin 1989;83-117).

Gunay A, Gurbuz AK, Narin Y, Ozel AM, Yazgan Y
Gallbladder and gastric motility in patients with idiopathic slow transit
constipation
South Med J 2004; 97(2); 124-8

He Cl, Burgart L, Wang L, Pemberton J, Young-Fadok T, Szurszewski J,
Farrugia G
Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow- transit
constipation
Gastroenterology 2000 Jan; 118; 14-21

Hellström PM, Husebye E, Kraglund K.
Methodology for motility studies in the small intestine: a Scandinavian
consensus.
Eur J Surg 1991; (suppl 564) ; 51-62

Hemingway D, Neilly JB, Finlay IG
Biliary dyskinesia in idiopathic slow transit constipation
Dis Colon Rectum 1996, 39 (11), 1303-7

Husebye E, Skar A, Aalen O, Osnes M.
Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults.
Dig Dis Sci 1990; 35; 1057-1067

Husebye E, Skar V, Hoeverstad T, Iversen T, Melby K.
Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-
negative bacilli in late radiation enteropathy.
Gastroenterology 1995; 109; 1078-1089

Husebye E.
Should interdigestive motility of small intestine be recorded by long-term
ambulatory or short-term stationary manometry.
Dig Dis Sci 1995b; 40 ; 792 (letter)

Imam H, Sanmiguel C, Larive B, Bhat Y, Soffer E
Study of intestinal flow by combined videofluoroscopy, manometry, and
multiple intraluminal impedance.
Am J Physiol (GLP) 2004; 286: G263-G270

Kamm A, Hawley PR, Lennard-Jones JE.
Outcome of colectomy for severe idiopathic constipation.
Gut 1988; 29; 969-973

Kamm A, Lennard- Jones eds
Constipation.
Wrightson Biomedical Publishing; Petersfield; UK; 1994

Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AC.
Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon.
Gastroenterology 1986; 91; 386-395

Kellow JE, Gill RC, Wingate DL
Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome.
Gastroenterology 1990a; 98; 1208-18

Kellow JE, Phillips SF,
Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms
Gastroenterology 1987; 92; 1885-93

Kerlin P, Phillips SF.
Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy man.
Gastroenterology 1982; 82; 694-700

Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ.
Outcome of Colectomy for slow transit constipation.
Ann Surg 1999; 230 (5) ; 627-638

Knowles CH, Martin JE.
Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility; Review of possible aetiologies.
Neurgatroenterol Mot 2000; 12; 181-196

Lindberg G, Glia A.
Antroduodenal manometry findings in patients with slow-transit constipation.
Scand J Gastroenterol 1998; 33; 55-62

Lubowski DZ, Chen FC, Kennedy ML, King DW
Results of Colectomy for severe slow transit constipation
Dis Colon Rectum 1996 Jan, 39 (1); 23-9

Mason HJ, Serrano-Ikkos E, Kamm MA
Psychological morbidity in women with idiopathic constipation.
Am J Gastroenterol 2000 Oct, 95(10); 2852-7

Mathias JR, Snisky CA, Millar HD, Clench MH, Davis RH.
Development of an improved multipressure- sensor probe for recording muscle
contractions in the small intestine.
Dig Dis Sci 1985; 30; 119-123

Mearin F; Balboa A; Zarate N; Cucala M; Malagelada JR
Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and
gastric sensorial responses.
Am J Gastroenterol 1999 Jan, 94(1), 116-125

Mertz H, Naliboff B, Mayer EA.
Physiology of refractory chronic constipation
Am J Gastroenterol 1999; 94; 60-115

Mollen RM, WP Hopman WP, Kuijpers HHC, Jansen JB.
Abnormalities of upper gut motility in patients with slow-transit constipation.
Eur J Gastroenterol & Hep 1999; 11(7), 701-708

Mollen RM, Kuijpers HC, Claassen AT
Colectomy for slow transit constipation: preoperative functional evaluation is
important but not a guarantee for a successful outcome
Dis Colon Rectum 2001; 44 (4); 577-580

Neri M, Schiavone C, Grossi E, Laterza F, Cuccurullo F, Gallbladder motility in
slow transit constipation: evidence toward a generalized motility disorder.
Gastroenterology 1994; 104; A558

Nguyen H, Silny J, Matern S.
Multiple intraluminal electrical impedanceometry for recording of upper GI
motility
Am J Gastroenterol 1999; 94; 1-11

Panagamuwa B, Kumar D, Ortiz J, Keighley MRB.
Motor abnormalities in the terminal ileum of patients with chronic idiopathic
constipation
Br J Surg 1994; 81; 1685-1688

Pandolfino J.E., Howden C.W., Kathrilas P.J.
Motility modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility
Gastroenterology 2000; 118; 32-47

Penning C, Gielkens HA, Delemarre JB, Masclee AA
Gall bladder emptying in severe idiopathic constipation
Gut 1999; 45 (2); 264-8

Penning C, Gielkens HA, Hemelaar M, Delemarre CB, Bemelman WA, Lamers CB, Masclee AA.
Prolonged ambulatory recording of antroduodenal motility in slow-transit constipation.
Bri J Sur 2000 ; 87 ; 211-217

Penning C, Vu MK, Delemarre JB, Masclee AA
Proximal gastric motor and sensory function in slow transit constipation
Scand J Gastroenterol 2001 Dec; 36 (12); 1267-73

Phillips SF.
Small bowel. In: Kumar D, Gustavsson S.
An illustrated guide to gastrointestinal motility.
Wiley J & Sons, New York, 1988; 187; 187-202

Pluta H, Bowes KL, Jewell LD
Long term results of total abdominal Colectomy for chronic idiopathic constipation. Value of preoperative assessment
Dis Colon Rectum 1996; 39 (2); 160-166

Quigley EMM, Donovan P, Lane BS, Gllagher TF
Antroduodenal manometry. Usefulness and limitations as an outpatient study
Dig Dis Sci 1992b; 37; 20-28

Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, Ratych RE, Goldsborough DC, Schuster MM.

Physiological Tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation.

Am J Gastroenterol 1995; 90; 748-753

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

Gastroenterology 1987; 92; 414-420

Sallach S

Digitale Langzeitmanometrie des Dünndarms in der Langzeitmanometrie

Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität

München

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

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

Gastroenterology 1999a; 116; 1073

Sansom M., Bennina M., van Steenderen L., Reenoj W, de Smet M.,

Akkermans L.M.A., Smont A.J.P.M.

Inhibition of small intestinal motility decreases glucose absorption in humans

Gastroenterology 1999b; 116;1073

Sarna SK.

Cyclic motor activity; migrating motor complex:1985.

Gastroenterology 1985; 89; 894-913

Sarna SK, Otterson MF.

Motility disorders. Small intestinal physiology and pathophysiology.

Gastroenterol Clin North Am 1989; 18; 375-404

Sarna SK, Soergel KH, Harig JM, Loo FD, Wood CM, Donahue KM, Ryan RP, Arndorfer RC

Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions

Am J Physiol 1989b; 257 (GLP20); G423-32

Schmidt T.

Digitale ambulante Langzeitmanometrie des Dünndarms: Entwicklung, Evaluierung und Anwendung bei Normalpersonen und ausgewählten klinischen Krankheitsbildern

Habilitationsschrift, Technische Universität München, 2002

Schmidt T.

Pathophysiologie der chronischen Obstipation.

Gastroenterol (Suppl 1) 2000; 6-9

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

Effect of ethanol on postprandial duodenojejunal motility in humans.

Dig Dis Sci 1997; 42; 1628-33.

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

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

Scand J Gastroenterol 1996; 31; 581-589

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

Effect of intestinal resection on human small bowel motility

Gut 1996b; 38; 859-863

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

Dysmotility of the small intestine in achalasia.

Neurogastroenterol Mot 1999a; 11; 11-17.

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 1998; 10: 435 (Abstract)

Schmidt T, Soellner J, Pehl C, Pfeiffer A, Hackelsberger N, Widmer R, Schepp W.

Long-term small bowel manometry in the clinical evaluation of chronic constipation.

Neurogastroenterol Mot 1999; 11; 288

Schmidt T, Steinmann C, Pfeiffer A, Widmer R, Schepp W.
Computerized comparison of small bowel manometry in the clinical evaluation
of constipation.
Gastroenterology 1999a; 116 A 1078 (Abstract)

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 1994; 35; 27-33.

Schmidt T, Widmer R, Wilmer A, Pfeiffer A, Kaess H.
24-hour- monitoring of duodenojejunal motility: the influence of sleep and
awakening
Gastroenterol. 1991; 100; 491

Scott SM, Picon MD, Knowles CH, Fourquet F, Yazaki E, Williams NS,
Lunniss PJ, Wingate DL
Automated Quantitative Analysis of Nocturnal Jejunal Motor Activity Identifies
Abnormalities in Individuals and Subgroups of Patients with Slow Transit
Constipation
Am J Gastroenterol 2003; 98; 1123-1134

Seidl H, Schmidt T, Kissler S, Schepp W
Combined manometry and impedance measurement in the jejunum of healthy
subjects.
Gastroenterology 2005; 4 Suppl.2: 675

Soffer E, Thongsawat S.
Clinical value of duodenojejunal manometry: its usefulness in diagnosis and
management of patients with gastrointestinal Symptoms.
Dig Dis Sci 1996; 41; 859-863

Soffer E.E., Thongsawat S.
small bowel manometry: short or long recording sessions.
Dig. Dis. Sci. 1997;42; 872-877

Spiller RC.

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 1999; 11; 693-696

Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR.

Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction: clinical and intestinal manometric findings.

Gut 1987; 28; 5-12

Steinmann C.

Vergleichende Untersuchungen zur Dünndarmmanometrie mit perfundierten Kathetern und intraluminalen Drucksensoren.

Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1999.

Summers RW, Anuras S, Green J.

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

Gastroenterology 1983; 85; 1290-1300

Szurszewski JH.

A migrating electric complex of the canine small intestine.

Am J Physiol 1969; 217; 1757-1763

Thompson DG, Wingate DL, Archer L, Benson MJ, Green WJ, Hardy RJ.

Normal patterns of human upper small bowel motor activity recorded by prolonged radioelemetry.

Gut 1980; 21; 500-506

Thompson DG, Archer L, Green WJ, Wingate DL.

Fasting motor activity occurs during a day of normal meals in healthy subjects.

Gut 1981; 22; 489-492

Tong WD, Liu BH, Zhang LY, Zhang SB, Lei Y
Decreased interstitial cells of cajal in the sigmoid colon of patients with slow transit constipation
Int J Colorectal Dis 2004 Sep; 19 (5); 467-73

Van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, Britton KE, Gronowska M, Mather SJ et al
Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation
Dig Dis Sci 1993; 38; 837-844

Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoois Y.
The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine.
J Clin Invest 1977; 59; 1158-1166

Wackerbauer R, Schmidt T, Widmer R, Pfeiffer A, Morfill G, Kaess H.
Discrimination of the irritable bowel syndrome by nonlinear analysis of 24 hour jejunal motility.
Neurogastroenterol Mot 1998; 10; 331-7

Weisbrodt NW
Motility of the small intestine
In: Johnson LR (ed). Physiology of the gastrointestinal tract
Raven Press, New York, 1987; 411-44

Wedel T, Spiegler J, Soellner S, Roblick UJ, Schiedeck TH, Bruch HP, Krammer HJ
Enteric nerves and interstitial cells of cajal are altered in patients with slow transit constipation
Gastroenterology 2002 Nov, 123(5); 1459-1467

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 jejunal motility.
Scand J Gastroenterol 1994; 29; 1076-1082

Widmer R, Rütz K, Jensen LM, Andersson H, Husebye E and the SAGIM
workteam.
Computer programmes disagree in measurement of small bowel contractions
recorded by ambulatory manometry.
Gut 1996; 39 (Suppl 3) A175 (Abstract).

Wingate DL.
Forewards and backwards with the migrating motor complex.
Dig Dis Sci 1981; 26; 641-666

Wingate DL
Human gastroduodenojejunal manometry
Dig Dis Sci 1994; 39; 1148-50 (letter)

Wingate DL.
Small bowel manometry.
Am J Gastroenterol 1995; 90; 536-539

9. Danksagung

Für den erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Arbeit schulde ich vielen Menschen meinen herzlichen Dank:

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schepp, Chefarzt der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München- Bogenhausen danken, der die Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik unter vortrefflichen Arbeitsbedingungen ermöglicht hat

Ein besonderes Dankeswort für die engagierte Betreuung gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Thomas Schmidt, der mir viel Geduld und fachkundige, wissenschaftliche sowie praktische Unterstützung entgegengebracht hat. Durch seine immer neuen Anregungen, Ideen und Hilfestellungen konnte die vorliegende Arbeit in dieser Form entstehen.

Großer Dank gilt Herrn Dr. Holger Seidel, der mich als weiterer Betreuer in wissenschaftlichen Fragen unterstützt hat.

Ein weiterer Dank geht auch an alle Mitarbeiter der 2. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München- Bogenhausen, die durch vorangegangene Arbeiten diese Studie erst ermöglichten.

Für die Hilfe bei computertechnischen Fragen danke ich Herrn Dr. Peter Mikitisin und Herrn Mike Ellmer.

Ein persönlicher Dank geht an meine Eltern, Anna und Günter Mielke, die mich bestärkt haben, wenn ich selbst an der erfolgreichen Fertigstellung meiner Doktorarbeit gezweifelt habe. Zudem haben sie mir den Rücken freigehalten, damit ich mich auf diese Arbeit konzentrieren konnte.

Weiter danke ich meinen Großeltern Helene und Bogdan Mikitisin für die emotionale und finanzielle Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.