

**Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Gastroenterologische Onkologie
Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München**

Die postprandiale Motilität des Jejunums bei gesunden Versuchspersonen :

Normalwerte, Einflussgrößen, Reproduzierbarkeit

Fatih Sahin

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. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 24.03.2009 bei der Technischen Universität München und durch die Fakultät für Medizin am 22.07.2009 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Aufgaben der Dünndarmmotilität	4
1.2 Physiologische Grundlagen	4
1.2.1 Kontraktionsarten	5
1.2.1.1 Die beiden Grundformen der Dünndarmmotilität	6
1.3 Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität	6
1.4 Vorarbeiten und Vorüberlegungen	7
1.4.1 Vorarbeiten am Hund	7
1.4.2 Vorarbeiten am Menschen	8
1.4.2.1 Variabilität	10
1.4.2.2 Einflussgrößen	10
2. Ziele	12
3. Material und Methode	13
3.1 Gesunde Versuchspersonen	13
3.2 Versuchsprotokoll	13
3.3 Digitales Manometriesystem	14
3.3.1 Druckmesskatheter	14
3.3.2 Datenlogger	14
3.4 Datenanalyse	15
3.4.1 Visuelle Analyse	15
3.4.2 Computerisierte Analyse	16
3.5 Statistik	18
4. Ergebnisse	19
4.1 Visuelle Charakterisierung der postprandialen Motilität	19
4.2 Quantitative Charakterisierung der postprandialen Motilität	20
4.2.1 Zeitdauer	20
4.2.2 Kontraktionsparameter	20
4.2.3 Propagationsparameter	21
4.2.4 Spezielle motorische Ereignisse	22
4.2.4.1 Migrating Clustered Contractions (MCCs)	22
4.2.4.2 MCC – Runs	22
4.2.4.3 Individual Migrating Contractions (IMCs)	23

4.2.4.4 Bursts und Giant Migrating Contractions (GMCs)	25
4.2.5 Vergleich der postprandialen Motilität mit Phase II des MMC	25
4.2.5.1 Kontraktionsparameter	25
4.2.5.2 Propagationsparameter	26
4.2.5.3 Spezielle motorische Ereignisse	26
4.2.6 Verhalten der Parameter im zeitlichen Verlauf	27
4.2.6.1 Kontraktionsparameter	27
4.2.6.1.1 Kontraktionsfrequenz	27
4.2.6.1.2 Kontraktionsamplitude	28
4.2.6.1.3 Kontraktionsdauer	29
4.2.6.1.4 Fläche unter der Kontraktion	30
4.2.6.1.5 Motilitätsindex	31
4.2.6.2 Propagationsparameter	32
4.2.6.2.1 Anteil propagierter Kontraktionen	32
4.2.6.2.2 Propagationsgeschwindigkeit	33
4.2.6.2.3 Propagationsdistanz	34
4.3 Einflussgrößen	35
4.3.1 Die Nüchternmotilität als mögliche Einflussgröße	35
4.3.1.1 Die Phase der präprandialen Nüchternmotilität als mögliche Einflussgröße	35
4.3.1.2 Korrelationen von Kontraktions- und Propagationsparametern sowie spezieller motorischer Ereignisse	36
4.3.1.2.1 Kontraktionsparameter	36
4.3.1.2.2 Propagationsparameter	37
4.3.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse	37
4.3.2 Das Geschlecht als mögliche Einflussgröße	37
4.4 Reproduzierbarkeit	38
5. Diskussion	40
6. Zusammenfassung	47
7. Literaturverzeichnis	48
8. Tabellenverzeichnis	57
9. Lebenslauf	58
10. Danksagung	60

Abkürzungen

cm	Zentimeter
d	Tag
D	Dezile
ECA	electrical control activity
ERA	electronic response activity
GMC	giant migrating contractions
g	Gramm
h	Stunde
h ⁻¹	Pro Stunde
IMC	individual migrating contraction
kcal	Kilokalorie
kΩ	Kiloohm
MB	Megabyte
MCC	migrating clustered contraction
min	Minuten
min ⁻¹	Pro Minute
mm	Millimeter
MMC	Migrating motor complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mV	Millivolt
n.s.	nicht signifikant
Pat.	Patient
pp	postprandial
Präpr	Präprandiale Periode
s	Sekunden
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannte
V	Volt
z.B.	zum Beispiel
z.Zt.	zur Zeit
μV	Mikrovolt
°C	Grad Celsius

1. EINLEITUNG

1.1 Aufgaben der Dünndarmmotilität

Die Hauptaufgaben des Dünndarms bestehen in der Digestion der aufgenommenen Nahrung und der Absorption der entstandenen Spaltprodukte. Hierfür wird durch die postprandiale Motilität der aus dem Magen entleerte Speisebrei über die resorbierende Mukosa verteilt und mit Galle-, Pankreas- und Dünndarmsekret vermischt. Interdigestiv erfolgt durch die Nüchternmotilität die Reinigung des Dünndarms von nicht resorbierbaren Nahrungsbestandteilen, Zelldetritus und Bakterien (Weisbrodt 1987, 411).

Unter dem Begriff Motilität werden die Kontraktionen der Darmwand, deren Wirkung auf den Darminhalt sowie die muskulären, nervalen und humoralen Steuerungssysteme zusammengefasst.

1.2 Physiologische Grundlagen

Der muskuläre Apparat des Dünndarms besteht in einer äußeren Längsmuskelschicht und einer inneren Ringmuskelschicht. Die einzelnen glatten Muskelzellen sind über funktionelle und mechanische Verbindungen verknüpft und so zu gemeinsamer Funktion fähig. Die intrinsischen Neurone, deren Zellkörper in der Submukosa (Plexus submucosus) und zwischen den beiden Muskelschichten (Plexus myentericus) liegen, bilden einen komplexen eigenständigen nervalen Apparat, der als enterisches Nervensystem bezeichnet wird. Die Verbindung zwischen enterischem und zentralem Nervensystem stellt das extrinsische, autonome Nervensystem dar, welches aus dem Nervus vagus und dem thorakalen Sympathikus mit seinen para- und prävertebralen Ganglien besteht. Dem zentralen und extrinsischen Nervensystem kommen vor allem modulierende, nicht generierende Wirkungen auf die Dünndarmmotilität zu. Die im Folgenden beschriebenen, manometrisch erfassbaren Kontraktionen beruhen in der Mehrzahl der Fälle auf motorischen Programmen des enterischen Nervensystems (Wingate 1981, 487; Sarna 1985, 899; Kunze et al. 1999, 117-142).

1.2.1 Kontraktionsformen

Die Längsmuskulatur ist verantwortlich für die tonischen Kontraktionen („sleeve contractions“), welche zu einer Verkürzung des Dünndarms ohne wesentliche Veränderung des Querschnitts führen. Diese sind weder visuell noch manometrisch zu erfassen und daher auch wenig untersucht (Christensen 1966, 311).

Kontraktionen der Ringmuskulatur führen zu zirkulären, einige Sekunden andauernden Okklusionen des Lumens (Sarna 1989, 426-427), die entweder als stationäre Kontraktionen an ihrem Entstehungsort verbleiben oder als propagierte Kontraktionen sich in aborale Richtung fortbewegen. Tierexperimentelle Daten weisen den propagierten Kontraktionen eine aborale Transportwirkung auf den Lumeninhalt zu (Schemann 1986, 994). Die Ringkontraktionen sind visuell und manometrisch erfassbar. Sie werden als phasische Einzelkontraktionen bezeichnet. Sie stellen die Basiseinheit der digestiven und interdigestiven Motilität dar und sind Gegenstand der vorliegenden Studie.

Kontraktionen unterliegen myogenen, neuralen und hormonalen Kontrollmechanismen (Weisbrodt 1987, 257-258; Christensen 1966, 309-315), wobei die hormonelle Kontrolle von untergeordneter Bedeutung ist. Die myogene Kontrolle basiert auf rhythmischen, sehr regelmäßigen Schwankungen des Membranpotentials der glatten Muskelzellen, welche als „electrical control activity“ ECA, oder „slow waves“ bezeichnet werden. Sie entstehen in dem Netzwerk mesenchymaler Schrittmacherzellen, den interstitiellen Cajal-Zellen, im Plexus myentericus und in der Ringmuskulatur. Nach zirkulärer Ausbreitung werden die slow waves mit einer zeitlichen Verzögerung über Interzellularverbindungen in aboraler Richtung fortgeleitet („coupling“). Die slow-wave-Frequenz nimmt entlang des menschlichen Dünndarms nach distal ab und beträgt im Duodenum etwa $11 - 13 \text{ min}^{-1}$, im terminalen Ileum $6-8 \text{ min}^{-1}$. Die ECA-Oszillationen bewirken keine Kontraktion. Propfen sich jedoch auf den Gipfel der ECA-Depolarisation gruppierte Aktionspotentiale auf, die als electronic response activity (ERA) oder spike bursts bezeichnet werden, kommt es zur Kontraktion. Hierbei bestimmt die Frequenz, Anzahl und Amplitude der spike bursts die Stärke und Dauer der Kontraktion. Die überwiegende Mehrzahl aller phasischen Einzelkontraktionen beruht auf dem ECA-ERA-Mechanismus. Somit ist die maximal mögliche Frequenz und aborale Ausbreitungsgeschwindigkeit von Dünndarmkontraktionen durch die ECA-Frequenz und -ausbreitungsgeschwindigkeit vorgegeben. Das ECA-Coupling bestimmt wiederum die maximal mögliche Ausbreitungsstrecke derartiger Kontraktionen.

1.2.2 Die beiden Grundformen der Dünndarmmotilität

Die Dünndarmmotilität lässt sich in die interdigestive oder Nüchternmotilität und postprandiale Motilität unterteilen (Weisbrodt 1987, 258). Die Nüchternmotilität, die inzwischen sehr gut untersucht ist, besteht aus drei konsekutiven Phasen. In der Phase I, der so genannten stillen Periode, findet man wenig oder keine kontraktile Aktivität. Die Phase II ist gekennzeichnet durch eine irreguläre motorische Aktivität. Die Phase III weist eine regelmäßige Folge von Kontraktionen mit maximal möglicher Frequenz auf (Sarna 1989, 375). Der zyklische Ablauf dieser drei Phasen im Dünndarm in aboraler Richtung wird als „migrating motor complex“ (MMC) bezeichnet und wurde erstmalig von Szurszewski im Jahre 1969 beschrieben (Szurszewski 1969, 1760).

Aufgrund ihrer Komplexität und ihres nicht-zyklischen Charakters war die postprandiale Motilität, verglichen mit der Nüchternmotilität, weitaus seltener Gegenstand von Studien. Sie wird in der Literatur lediglich als kontinuierliche irreguläre motorische Aktivität beschrieben, ähnlich wie in der Phase II der Nüchternmotilität. Nahrungsaufnahme führt zur Unterbrechung des MMC-Zyklus, der durch das postprandiale Motilitätsmuster ersetzt wird.

1.3 Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität

Aussagen über den Transport oder Transit des Lumeninhalts, der Hauptwirkung der Dünndarmmotilität, sind in vivo am menschlichen Dünndarm mittels der Radiologie, dem Lactulose-Wasserstoff-Atemtest und der Szintigraphie möglich (Helström 1991, 52; Camilleri 1998, 747). Die Druckmessung mit kleinen tablettengroßen drucksensiblen Sendern, den „radio pills“, wurde in den achtziger Jahren durchgeführt und ermöglichte erstmalig Langzeitmessungen der Dünndarmmotilität. Sie konnte jedoch sich aufgrund geringer Signalqualität, gehäuft auftretender Signalverluste und Lageinkonstanz der Sensoren im klinischen Alltag nicht behaupten (Thompson 1980, 501; Gill 1990, 614). In den letzten Jahren werden vermehrt Studien zur Untersuchung der Dünndarmmotilität mittels Hochgeschwindigkeits-MRT durchgeführt. Diese erlaubt die visuelle Beobachtung und die Quantifizierung der Dünndarmmotilität sowie die Charakterisierung von Motilitätsmustern (Froehlich et al. 2005, 370-375). In der Klinik ist das Standardverfahren zur Messung der Dünndarmmotilität die Manometrie (Camilleri 1993, 792), welche den intraluminalen Druck und ihre Veränderung über die Zeit misst. Druckveränderungen im Lumen sind fast

vollständig auf phasische Einzelkontraktionen zurückzuführen. Tonische Kontraktionen führen nicht regelhaft zu Veränderung des Druckes im Dünndarmlumen und werden somit von der Manometrie nicht erfasst. Das am häufigsten verwendete System ist die stationäre Manometrie mit perfundiertem Kathetersystemen. Hierbei sind mit Wasser perfundierte Kapillarschläuche mit außerhalb des Körpers gelegenen Druckaufnehmern verbunden (Arndorfer 1977, 23). Das Verfahren ist apparativ aufwendig und nur in einem entsprechend ausgestatteten Manometrielabor an einer immobilisierten Versuchsperson für wenige Stunden durchführbar (Sarna 1989, 425).

In den perfusionsunabhängigen Meßsystemen kommen miniaturisierte piezoresistive Drucksensoren, die in den dünnen flexiblen nasointestinalen Sonden eingebaut sind, zur Anwendung. Hierbei verändern Halbleiterkristalle proportional zum einwirkenden Druck ihren elektrischen Widerstand. Angeschlossen an ein tragbares Aufzeichnungsgerät sind ambulante 24 h-Messungen unter Alltagsbedingungen möglich (Gill 1987, 1405).

1.4 Vorarbeiten und Vorüberlegungen

Über die postprandiale Dünndarmmotilität liegen bereits einige Vorarbeiten in der Literatur vor. Die wichtigsten Arbeiten wurden tierexperimentell am Hund (Beagle) durchgeführt (Buhner 1989; De Wever 1978; Ehrlein 1987; Fich 1989a, 1990; Hall 1982; Prove 1982; Schemann 1982, 1986; Schmid 1993; Siegle 1987, 1989, 1990; Szurszewski 1969).

1.4.1 Vorarbeiten am Hund

1986 veröffentlichten Schemann und Ehrlein (Schemann et al. 1986b, 991-1000) die Ergebnisse einer Studie, in der sie die jejunale postprandiale Motilität und den Chymustransport beim Beagle untersuchten. Die Messung der Kontraktionen erfolgte mittels chirurgisch implantierter, serosaler Dehnungsstreifen auf der Außenseite des Darmlumens in engen Abständen, sodass erstmalig stationäre von propagierten Kontraktionen unterschieden werden konnten. Kombiniert wurde diese Technik mit einer röntgenologischen, videofluoroskopischen Darstellung des Chymustransportes. Zudem wurde ein Computerprogramm entwickelt, welches eine Vermessung der einzelnen Kontraktionen sowie mittels Zeitfenstertechnik eine Analyse der zeitlichen und räumlichen Beziehungen der

Einzelkontraktionen, eine so genannte Propagationsanalyse in größerem Umfang und mit geringem Zeitaufwand ermöglichte.

Diese Studie lieferte grundlegende Erkenntnisse über das Propagationsverhalten der Einzelkontraktionen und den die Zusammenhänge mit den Transportprozessen der postprandialen Motilität. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der postprandialen Dünndarmkontraktionen stationär ist und nicht propagiert. Die wenigen propagierten Kontraktionen wandern nur über kurze Distanzen in aboraler Richtung. Retrograde Kontraktionen mit Wanderung in oraler Richtung werden extrem selten beobachtet, sodass sie vernachlässigt werden können.

Die Propagationsparameter einer kalorienfreien Kontrollmahlzeit wurden in dieser Studie mit denen einer kalorienhaltigen Mahlzeit verglichen. Nach der Aufnahme der kalorienhaltigen Mahlzeit trat eine deutliche Abnahme der Kontraktionsfrequenz sowie der Propagationsdistanz und -geschwindigkeit der Einzelkontraktionen ein. Es konnte gezeigt werden, dass die Propagationsdistanz der Einzelkontraktionen, neben ihrer Propagationsgeschwindigkeit und ihrer Anzahl, die Geschwindigkeit des röntgenologisch sichtbaren Chymustransports direkt beeinflussen.

Diese Anpassungsfähigkeit des Dünndarms an unterschiedliche Lumeninhalte konnte in weiteren Studien am Duodenum (Siegle 1987, 457) und Dünndarms (Fich 1989b, 420) des Hundes bestätigt werden. Hier zeigte sich weiterhin, dass sowohl die intraluminale jejunale Applikation flüssiger Nahrung als auch die orale Aufnahme von Nahrung zum Einsetzen der postprandialen Dünndarmmotilität führen.

Siegle et al. untersuchten im Jahre 1990 (Siegle 1990, 81 – 83) detailliert das Verhalten der Kontraktionsfrequenz und Propagationsgeschwindigkeit der Einzelkontraktionen im Dünndarm des Hundes. Es zeigte sich, dass die Propagationsgeschwindigkeit vor allem im proximalen Jejunum in aboraler Richtung abnimmt, um im Ileum relativ konstante Werte zu erreichen. Die Kontraktionsfrequenz hingegen erwies sich im Jejunum als relativ konstant und erreichte im Ileum deutlich niedrigere Werte.

1.4.2 Vorarbeiten am Menschen

Im Vergleich zu den oben genannten, am Hund durchgeführten Studien liegen beim Menschen weitaus weniger detaillierte Untersuchungen vor. Die meisten Studien beschränken sich auf die Analyse der Zeitdauer der postprandialen Phase. Häufig wurde keine quantitative

Analyse der Kontraktions- und Propagationsparameter durchgeführt, sodass auch keine Aussage über die Veränderung dieser Parameter im zeitlichen Verlauf möglich war. Hinzu kommt, dass die Studien an kleinen Stichproben durchgeführt wurden und zu weite Abstände zwischen den Messpunkten für eine Propagationsanalyse gewählt wurden.

Eine Ausnahme stellt die Studie von Sarna et al. aus dem Jahre 1989 (Sarna 1989, 423-432) dar. Es wurde an sieben gesunden Versuchspersonen eine 6-stündige Manometrie des Dünndarms sowohl während der Nüchternmotilität als auch nach Applikation einer flüssigen Mahlzeit während der postprandialen Motilität durchgeführt. Die Messung erfolgte über eine 12-lumige Sonde mit Messpunkten in Abständen von zwei Zentimetern mit anschließender Analyse mittels eines speziellen Computerprogramms. Die gesamte postprandiale Phase wurde in zehn Zeitperioden gleicher Länge (Dezilen) unterteilt. Nachdem zu jeder Dezile die jeweiligen Mittelwerte für Kontraktions- und Propagationsparameter errechnet wurden, konnten diese Parameter erstmals in ihrem zeitlichen Verlauf beurteilt werden.

Kritisch zu bewerten an dieser Studie ist, dass die Untersuchungen nur an sieben Personen durchgeführt wurden, wobei mit sechs Männern und nur einer Frau die Verteilung der Geschlechter sehr ungleichmäßig war. Die Testmahlzeit wurde intragastral in flüssiger Form über eine Magensonde appliziert. Dies entspricht nicht den physiologischen Gegebenheiten der oralen Aufnahme einer soliden Mahlzeit.

In einer weiteren Studie von Schoenfeld et al. aus dem Jahre 1997 (Schoenfeld 1997, 402-406) konnte gezeigt werden, dass auf Zufuhr fester beziehungsweise flüssiger Nahrung der Dünndarm unterschiedlich antwortet. Bei fester Nahrung wurde im Vergleich zu flüssiger Nahrung eine Zunahme der Kontraktionsfrequenz und der Dauer der postprandialen Phase festgestellt. Zu kritisieren an dieser Arbeit ist die Aufzeichnungsdauer der postprandialen Phase. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte maximal für vier Stunden nach Applikation der Nahrung. Es muss davon ausgegangen werden, dass bei diesem Protokoll nicht bei allen Probanden die gesamte postprandiale Phase erfasst wurde (Schmidt 1996, 584).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bisher keine Kontraktionsvermessung beziehungsweise Propagationsanalyse an einer größeren Probandenzahl nach Aufnahme einer festen Mahlzeit durchgeführt wurde, folglich auch keine Analyse im zeitlichen Verlauf.

1.4.2.1 Variabilität

Zur inter- und intraindividuellen Variabilität der Kontraktions- und Propagationsparameter der Dünndarmmotorik gibt es lediglich Untersuchungen der Nüchternmotilität von Kerlin et al. (1982, 694-700), Husebye et al. (1990, 1057-1065) und Dooley et al. (1992, 723-728). Autoren bestätigen eine deutliche inter- und intraindividuelle Variabilität, wobei sich die Untersuchungen auf die Parameter des MMC beschränken. Vergleichbare Studien zur postprandialen Motilität liegen bisher nicht vor.

1.4.2.2 Einflussgrößen

Beim Menschen sind als Einflussgrößen der Kaloriengehalt, die Nahrungszusammensetzung, die Viskosität bzw. Konsistenz sowie der vorausgehende MMC bekannt.

Der Einfluss des Kaloriengehaltes auf die postprandiale Motilität wurde mehrfach in Studien untersucht (Ouyang 1989, 528-536; Schoenfeld 1997, 402-406; 1998, 265-269). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl bei flüssiger als auch bei solider Nahrung, mit steigender Kalorienzahl die Dauer der postprandialen Motilität zunimmt, während die übrigen Parameter keine Veränderung aufweisen. Die Dauer der postprandialen Motilität lässt sich dadurch aber nicht beliebig steigern, da es bei einem Kaloriengehalt von über 1100 kcal zu keiner weiteren Zunahme der Dauer kommt (Schoenfeld 1998, 616).

Der Einfluss der Nahrungszusammensetzung beschränkt sich ebenfalls auf die Dauer der postprandialen Motilität. Nach Aufnahme einer Mahlzeit mit überwiegendem Fettanteil dauert die postprandiale Motilität länger, als bei einer äquikalen Mahlzeit mit überwiegendem Proteinanteil (Weisbrodt 1987, 257-258; Soffer 1992, 1013).

Die Nahrungskonsistenz hingegen nimmt sowohl auf die Dauer der postprandialen Motilität als auch auf die Frequenz der Einzelkontraktion Einfluss. Die Aufnahme einer soliden Mahlzeit führt, verglichen mit einer flüssigen Mahlzeit, zu einer signifikant längeren postprandialen Motilität und einer signifikant höheren Frequenz der Einzelkontraktionen (Schoenfeld 1997, 402-406; 1997, 1615). Die Zugabe von Guarmehl zur Erhöhung der Viskosität führt sowohl bei flüssiger als auch bei solider Nahrung zur Erhöhung der Dauer der postprandialen Motilität (Schoenfeld 1997, 1616-1617).

Medhus et al. beschrieb erstmals 1995, dass die vorherrschende Phase des MMC über eine Modulation der gastralen Hormonantwort (Gastrin, Plasma-Neurotensin) auf eine Mahlzeit

die postprandiale Motilität beeinflusst. Demzufolge führt die Nahrungsaufnahme während der Phase II zu einer früheren Magenentleerung als eine Nahrungsaufnahme in Phase I. In den folgenden Jahren stellten sie in zwei weiteren Studien fest, dass eine Nahrungsaufnahme während der späten Phase II eine MMC-ähnliche Aktivität auslöst. Die Nahrungsaufnahme während der Phase I hingegen löst irreguläre Kontraktionen aus (Medhus 1995, 1-8; 1999, 1012-1018; 2000, 494-500).

Das Geschlecht als mögliche Einflussgröße ist in Studien von Soffer und Fich (Soffer et al. 1998, 1321; Fich 1989b, 420) untersucht worden; an kleinen Stichproben konnten hierbei keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es zwar Ansätze gab die Einflussgrößen der postprandialen Motilität zu untersuchen, jedoch wurden diese Untersuchungen bisher weder systematisch noch an einer größeren Probandenzahl durchgeführt.

2. ZIELE

Die vorliegende Arbeit sollte folgende Fragen zu beantworten:

- Wie lässt sich bei gesunden Versuchspersonen die postprandiale Motilitätsantwort des Jejunums nach einer peroral aufgenommenen soliden Mahlzeit anhand an einem großen Kollektiv manometrisch charakterisieren?
- Welche Unterschiede lassen sich feststellen beim Vergleich der postprandialen Motilität mit präprandialen Nüchternmotilität der Phase II?
- Welche Veränderungen zeigen die Parameter der postprandialen Motilität im zeitlichen Verlauf?
- Gibt es Beziehungen zwischen der Nüchternmotilität und der postprandialen Motilität?
- Sind die vorliegenden Ergebnisse reproduzierbar?

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Gesunde Versuchspersonen

Die Manometrie wurde an 62 gesunden Versuchspersonen, 31 Männer und 31 Frauen, mit einem Durchschnittsalter 30 (24 – 46) Jahren durchgeführt. Ausschlusskriterien waren akute oder chronische gastrointestinale Beschwerden, regelmäßige Medikamenteneinnahme, abdominelle Voroperationen, regelmäßiger Alkohol- (>20 g/d) und Zigarettenkonsum. Bei keiner Versuchsperson lag eine Schwangerschaft vor. Die Versuchspersonen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie ab. Ein positives Votum der örtlichen Ethikkommission (Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer) lag vor.

3.2 Versuchsprotokoll

Nach 12 stündigem Fasten wurde den Personen am Morgen transnasal die Manometriesonde platziert. Hierzu erhielten sie abschwellende Nasentropfen (Otriven®, Zyma GmbH, München) und ein lokal anästhesierendes Rachenspray (Xylocain®-Spray, Astra Chemicals, Wedel, Holstein). Die intubierte Sondenlänge betrug zunächst 60 cm, so dass die Sondenspitze im Magen zu liegen kam. Durch die Füllung eines Traktionsballons an der Sondenspitze mit 10 ml Kontrastmittel (Ultravist®-300, Schering AG Pharma, Berlin) wurde der weitere aborale Transport der Sonde bis zu 120 cm intubierter Sondenlänge ermöglicht. Voruntersuchungen hatten gezeigt, dass damit eine zuverlässige Positionierung des proximalen Sensors an der Flexura duodenojejunalis zu erreichen ist (Schmidt 1996, 584). Danach konnte das Kontrastmittel aus dem Ballon entfernt werden. Die Sonde wurde mittels Pflasterstreifen an der Nase fixiert.

Die Datenaufzeichnung begann zwischen elf und zwölf Uhr mittags und wurde unter ambulanten Bedingungen 24 Stunden fortgeführt. Während der Aufzeichnung mussten die Probanden auf keinerlei körperliche Aktivität verzichten, jedoch ein Tagebuch über diese führen. Bis zur Nahrungsaufnahme um 18 Uhr mussten die Probanden weiterhin nüchtern bleiben. Leitungswasser war in beliebiger Menge als Getränk erlaubt. Die standardisierte Mahlzeit bestand aus Brot, Käse, Würstchen und Fruchtjoghurt mit insgesamt 600 kcal (40% Proteine, 40% Kohlenhydrate, 20% Fett). Auch zum Essen durfte Wasser nach Belieben getrunken werden. Bettruhe war vorgeschrieben von elf Uhr nachts des ersten Tages bis sechs

Uhr morgens des nächsten Tages. Bis zum Schluss der Datenaufzeichnung am Tag zwei gegen acht Uhr mussten die Probanden erneut nüchtern bleiben.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurde der Versuch zwei Wochen später nach identischem Protokoll mit 17 Probanden erneut durchgeführt.

3.3 Digitales Manometriesystem

3.3.1 Druckmesskatheter

Zur Druckaufnahme wurden Miniatursensoren (Keller AG für Druckmesstechnik, Winterthur, Schweiz) herangezogen. Dies sind piezoresistive auf Druck und Temperatur reagierende Halbleiterelemente bei denen durch eine Kompensationsschaltung, nach dem Prinzip einer Wheatstonschen Brücke, die Temperaturabhängigkeit eliminiert wurde. Der Messbereich der Druckaufnahme liegt nach Herstellerangaben zwischen 0 und 300 mm Hg, die Empfindlichkeit betrug $5 \mu\text{V} / \text{V} / \text{mm Hg}$, der Linearitäts- und Hysteresefehler lag im Messbereich bei $\pm 0.4\%$ bei einem verwendeten Brückenwiderstand von $3.0 \text{ k}\Omega$. Temperaturkompensation war zwischen 20 und 39°C gegeben. Als Kathetermaterial wurde thermoplastisches Polyurethan verwendet, das Flexibilität und Haltbarkeit Magen-, Pankreassaft und Galle des Menschen gewährleistet.

Zwei Arten von Katheter wurden eingesetzt. Ein 2-Kanalkatheter (Gesamtlänge 230 cm, Außendurchmesser 2,0 mm) mit zwei Sensoren am distalen Ende im Abstand von 15 cm wurde bei 23 Probanden verwendet. Ein 6-Kanalkatheter (Gesamtlänge 230 cm, Außendurchmesser 2,6 mm) mit 6 Sensoren im Abstand von jeweils 3 cm und kam bei 39 Probanden zum Einsatz. Vor jeder Aufzeichnung erfolgte die Kalibrierung der Katheter 30 Minuten lang in einem Warmwasserbad bei 37°C .

3.3.2 Datenlogger

Die gemessenen Druckwerte wurden von einem Datenlogger (PMT Megalogger, Dr. Ulrich Hoppe, Göttingen) vorverstärkt, von analog in digital umgewandelt und anschließend gespeichert. CMOS-RAM Bausteine mit einer Kapazität von ca. 1 MB (Memory Cards, Matsushita Electric Industrial Co., Tokyo/Japan) dienten als Speichermedium.

3.4 Datenanalyse

Die auf dem Datenlogger gespeicherten Messwerte wurden ohne jegliche Datenreduktion auf einen PC übertragen. Die Analyse der Daten erfolgte visuell und mit Hilfe eines Computerprogramms (Widmer 1992, 15-16; 1994, 1076-1082).

3.4.1 Visuelle Analyse

Alle Schritte der visuellen Analyse wurden von zwei Untersuchern unabhängig voneinander zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Hierbei wurden Ausdrücke von niedriger (0,8 cm/min) und hoher (7,5 cm/min) Papiervorschubgeschwindigkeit verwendet. Außerdem ermöglichte das Computerprogramm eine Inspektion der Druckkurven in expandierter und komprimierter Zeitachse am Monitor (zwischen 3 min und 30 min pro Bildschirm).

Zuerst wurde festgelegt, zu welchem Zeitpunkt der Nüchternmotilität die Nahrungsaufnahme stattfand. Phase I war definiert als motorische Stille von mindestens zehn Minuten Dauer (Vantrappen 1977, 1161), Phase II als irreguläre motorische Aktivität (Hellström 1991, 54) und Phase III als aboral wandernde reguläre Kontraktionen mit einer Maximalfrequenz von 10-12/Minute (Vantrappen 1977, 1161). Für den Fall, dass der Zeitpunkt in die Phase II fiel, wurde unterschieden in frühe, definiert als die ersten 20 Minuten der Phase II, und späte Phase II. Der Beginn der postprandialen Periode wurde gleichgesetzt mit dem Beginn der Nahrungsaufnahme. Der Zeitraum vom Beginn der Nahrungsaufnahme bis zum Einsetzen der postprandialen Motilität, die so genannte „lag period“ der Dünndarmmotilität, wurde somit ebenfalls analysiert. Das Ende der postprandialen Motilität wurde durch das Auftreten einer Phase III oder Phase I definiert (Kellow 1990, 1212).

Außerdem wurden die Aufzeichnungen visuell auf spezielle motorische Ereignisse hin analysiert. Als solche galten: Migrating Clustered Contractions (MCCs), Individual Migrating Contractions (IMCs) und Bursts. MCCs wurden definiert als eine Gruppe von 3-10 Kontraktionen (Summers 1983, 1293) mit einer Frequenz von 10-12/min und einer vorausgehenden und nachfolgenden Periode motorischer Stille von jeweils mindestens 30 s Dauer (Husebye 1990). Sie zeigten eine Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Manometriesegment. Die Frequenz, ihre Dauer und Wanderungsgeschwindigkeit der MCCs wurden berechnet. IMCs wurden definiert als Einzelkontraktion einer Dauer von 4,5-10 s mit einer Amplitude >40 mmHg und aboraler Wanderung durch das gesamte Manometriesegment

(Sarna 1989, 379). Hier wurden die Amplitude, Dauer und Wanderungsgeschwindigkeit berechnet. Bursts wurden definiert als eine Serie irregulärer Kontraktionen mit der Frequenz der Phase III und einer Dauer von mindestens zwei Minuten, mit tonischer Erhöhung des Baseline Niveaus um mehr als 15 mmHg ohne vergleichbare Aktivität an benachbarten Messpunkten (Stanghellini 1987, 8).

3.4.2 Computergestützte Analyse

Zur Kontraktionsanalyse wurde ein an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen entwickeltes und validiertes Computerprogramm verwendet. Es ermöglichte die Analyse und Entfernung von Artefakten, die Erkennung und Vermessung von phasischen Einzelkontraktionen sowie die Beschreibung ihrer zeitlichen und räumlichen Koordination.

Als Parameter zur Charakterisierung der phasischen Einzelkontraktionen wurden die Kontraktionsfrequenz [min^{-1}], Kontraktionsamplitude [mm Hg], Kontraktionsdauer [s], die Fläche unter einer Kontraktion [$\text{s} \times \text{mm Hg}$] und der Motilitätsindex [$\text{s} \times \text{mm Hg} / \text{min}$] errechnet.

Mittels Zeitfenstertechnik wurde bei allen 6-Kanalmessungen eine Analyse der zeitlichen und räumlichen Koordination der phasischen Einzelkontraktionen, eine so genannte Propagationsanalyse, durchgeführt (Abbildung 1). Als eine propagierte Kontraktion wurden nur solche gewertet, die eine Propagationsgeschwindigkeit von 0,6 bis 4,5 cm/s und eine Propagationsstrecke von mindestens 3cm (Abstand von 2 Drucksensoren) aufwiesen. Solche die eine Propagationsstrecke von weniger als 3cm aufwiesen, also an nur einem Drucksensor zu registrieren waren, wurden definiert als stationäre oder nicht-propagierende Kontraktionen. Als Parameter zur Charakterisierung der zeitlichen und räumlichen Koordination der Einzelkontraktionen (Propagationsparameter) wurde der Anteil propagierter Kontraktionen [%], die Propagationsstrecke [mm] und die Propagationsgeschwindigkeit [cm/s] errechnet.

Zur Beschreibung des zeitlichen Verlaufs wurde, entsprechend dem Vorgehen von Sarna et al., die visuell ermittelte Dauer postprandialen Motilitätsantwort in zehn aufeinanderfolgende Zeitperioden gleicher Dauer (Dezilen) unterteilt. Ebenfalls einbezogen in die Analyse des Zeitverlaufs wurde ein Zeitabschnitt von der Dauer einer Dezile unmittelbar vor Beginn der Nahrungszufuhr. Für diese präprandiale Periode und die 10 postprandialen Dezilen wurden

dann die Werte für alle Kontraktions- und Propagationsparameter mit Hilfe eines Computerprogramms errechnet.



Abb. 1: Propagationserkennung durch ein Zeitfenster von 0.66 – 4.66 s (entsprechend einer Propagationsgeschwindigkeit von 0.66 – 4.50 cm/s) bei einer gesunden Versuchsperson in der Nüchternmotilität (späte Phase II). Die Druckmessung erfolgte mit 6 Sensoren im Abstand von 3 cm distal des Lig. Treitz. Der obere Teil der Abbildung zeigt die Rohdaten, der untere Teil zeigt schwarz markiert die vom Computerprogramm gewerteten und auf die Grundlinie gesetzten Kontraktionen. Mit der gestrichelten Linie sind aboral propagierte Kontraktionen verbunden, mit * markierte Kontraktionen gelten als nicht-propagiert oder stationär. Die Skalierung auf der X-Achse beträgt zwischen den gestrichelten Linien jeweils 15 s, auf der Y-Achse zwischen 2 Punkten jeweils 10 mm Hg.

3.5 Statistik

Für jeden untersuchten Parameter erfolgte zunächst die Prüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung (Pearson 1964). Anschließend wurde für jeden Parameter, beispielsweise die postprandiale Kontraktionsfrequenz, mittels der Computeranalyse ein Mittelwert aus allen Aufzeichnungskanälen errechnet. Die Angabe der Resultate erfolgte dann als Mittelwert (der Mittelwerte aller Probanden). Für jeden dieser Mittelwerte wurde das 95%-Konfidenzintervall errechnet, das zur Definition der Normalwerte herangezogen wurde. Zur Prüfung der Signifikanz diente, falls nicht anders angegeben, der t-Test für verbundene Stichproben, wobei ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant angesehen wurde. Aufgrund der multiplen Signifikanzprüfungen wurde eine Korrektur nach Bonferoni (Bland 1995) durchgeführt. Um die möglichen Beziehungen zwischen prä- und postprandialer Motilität zu beschreiben, wurde für die jeweiligen korrespondierenden Parameter mit Hilfe einer Regressionsanalyse der zugehörige Korrelationskoeffizient errechnet.

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der postprandialen Motilitätsantwort wurde für die charakterisierenden Parameter der ersten und zweiten Messung zunächst Mittelwerte sowie die inter- und intraindividuellen Standardabweichungen errechnet. Als Maß für die Reproduzierbarkeit wurde der Variationskoeffizient herangezogen.

Zur Berechnung der t-Tests, der Regressionsanalyse und des Variationskoeffizienten wurde ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 4.0, Microsoft Corporation) herangezogen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Visuelle Charakterisierung der postprandialen Motilität

Die folgende Abbildung zeigt die Motilität des Jejunums bei einer gesunden Versuchsperson. Am Anfang der Aufzeichnung ist die Phase II des MMC zuerkennen, welche durch das Einsetzen der postprandialen Motilität unterbrochen wird (Pfeilmarkierung). Es ist eine deutliche Zunahme der motorischen Aktivität sowie der Kontraktionsamplituden in der postprandialen Motilität erkennbar.

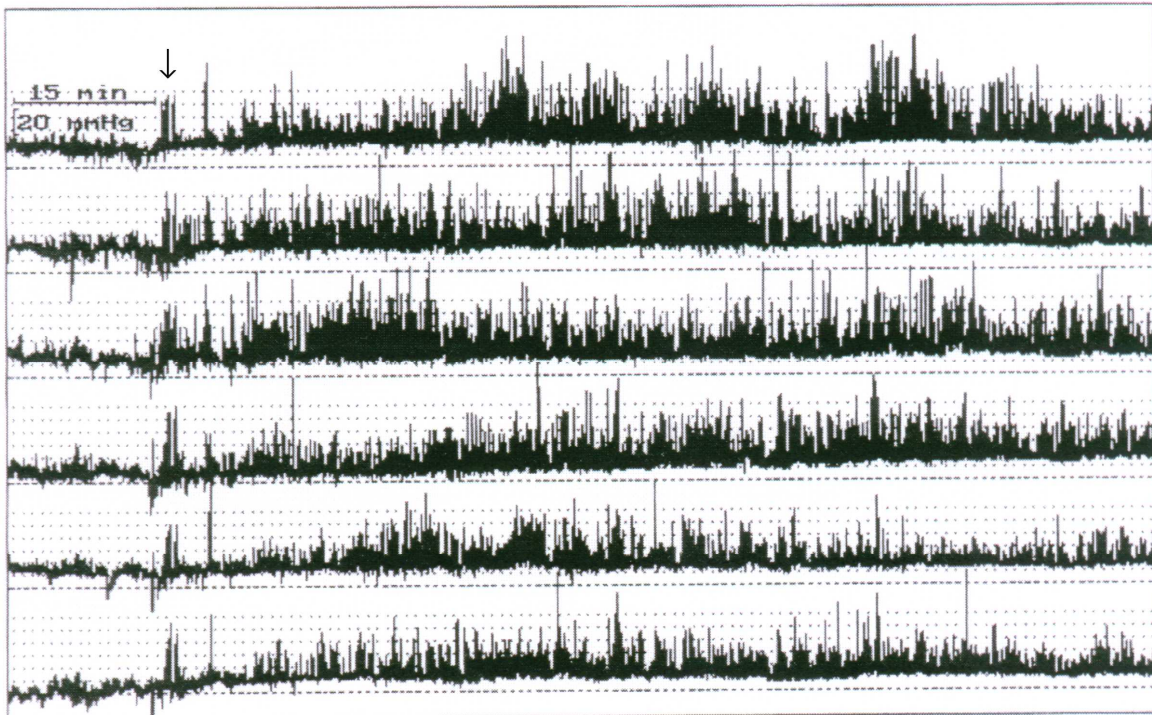


Abb. 2: Beispiel für die postprandiale Motilität nach einer standardisierten Mahlzeit von 600 kcal bei einer gesunden Versuchsperson aufgezeichnet im Jejunum mit 6 Drucksensoren im Abstand von 3 cm jenseits der Flexura duodenojejunalis. Mit dem Beginn des Essens (durch einen Pfeil markiert) kommt es zum Einsetzen der digestiven motorischen Antwort.

Die postprandiale Motilität zeigt das Bild einer irregulären motorischen Aktivität mit ungruppierten Kontraktionen unterschiedlicher Druckamplitude. Der Übergang von der Phase II zur postprandialen Motilität ist deutlich zu erkennen (Pfeil) an dem plötzlichen Anstieg der Kontraktionsfrequenz und der Druckamplituden. Bei der visuellen Inspektion der Druckkurven zeigte sich eine Abnahme der Kontraktionsfrequenz im zeitlichen Verlauf der postprandialen Motilitätsantwort bei allen Versuchspersonen.

Zehn Versuchspersonen (16 %) begannen mit der Nahrungsaufnahme während im Messegment die Phase I des MMC vorherrschte, 52 Versuchspersonen (84 %) begannen während der Phase II des MMC zu essen. Bei keinem Probanden konnte eine Phase III unmittelbar vor oder während der Nahrungsaufnahme festgestellt werden.

Die postprandiale Motilität endete bei zehn Probanden (16 %) mit Wiedereinsetzen der Phase I beziehungsweise bei 52 Probanden (84 %) mit Wiedereinsetzen der Phase III.

4.2 Quantitative Charakterisierung der postprandialen Motilität

Die folgenden Tabellen (1 – 6) geben zu den genannten Parametern die Mittelwerte und das jeweilige 95% Konfidenzintervall an.

4.2.1 Zeitdauer

Zeitdauer	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)
Zeitdauer der postprandialen Motilität [min]	263 (124 – 478)

Tabelle 1: Zeitdauer der postprandialen Motilität an gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

4.2.2 Kontraktionsparameter

Für die Kontraktionsparameter der postprandialen Motilitätsantwort konnten die nachfolgenden Normalwerte der Tabelle 2 ermittelt werden.

Kontraktionsparameter	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)
Kontraktionsfrequenz [min^{-1}]	3,1 (1,6 – 4,8)
Kontraktionsamplitude [mm Hg]	23,3 (19,5 – 27,8)
Kontraktionsdauer [s]	3,9 (3,7 – 4,2)
Fläche unter der Kontraktion [s x mm Hg]	48 (38 – 60)
Motilitätsindex [s x mm Hg / min]	152 (65 – 257)

Tabelle 2: Parameter zur Charakterisierung der Einzelkontraktionen der postprandialen Motilität an gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

4.2.3 Propagationsparameter

Die Normalwerte für die Propagationsparameter finden sich in nachfolgender Tabelle 3.

Propagationsparameter	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)
Anteil propagierter Kontraktionen [%]	45 (30 – 61)
Propagationsdistanz [mm]	49 (42 – 60)
Propagationsgeschwindigkeit [cm / s]	1,7 (1,4 – 2,1)

Tabelle 3: Parameter zur Charakterisierung der Propagation während der postprandialen Motilität an gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

4.2.4 Spezielle motorische Ereignisse

4.2.4.1 Migrating Clustered Contractions (MCCs)

MCCs wurden bei allen Probanden beobachtet, während Runs von MCCs lediglich bei 55 % der Probanden vorkamen. MCCs hatten eine Dauer von 26 (13 - 64) s und wanderten mit einer Geschwindigkeit von 1,6 (1,1 – 2,4) cm/s stets in aboraler Richtung durch das gesamte Messsegment. Retrograde Wanderung oder simultanes Auftreten von MCCs an verschiedenen Messpunkten wurden bei keiner Versuchsperson beobachtet.

Migrating Clustered Contractions (MCCs)	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)
Frequenz [h^{-1}]	8,6 (1,0 – 19,0)
Dauer [s]	26 (13 - 64)
Wanderungsgeschwindigkeit [cm/s]	1,6 (1,1 – 2,4)

Tabelle 4: Parameter zur Charakterisierung der Migrating Clustered Contractions während der postprandialen Motilität bei gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

4.2.4.2 MCC-Runs

Bei 36 Probanden traten postprandiale MCC-Serien von ≥ 5 min Dauer. Ein Beispiel für ein MCC-Run findet sich in Abbildung 3. Die Anzahl der MCC-Runs lag im Median (Range) bei 2 (1 - 5), die mittlere Dauer der Runs bei 29 Minuten.

MCC - Runs	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)
Anzahl pro postprandialer Motilität	2 (1 – 5)
Dauer eines Runs [min]	29 (8 – 54)
Zeitlicher Anteil der Runs an der postprandialen Phase [%]	23 (8 – 51)

Tabelle 5: Parameter zur Charakterisierung der MCC-Runs während der postprandialen Motilität bei gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

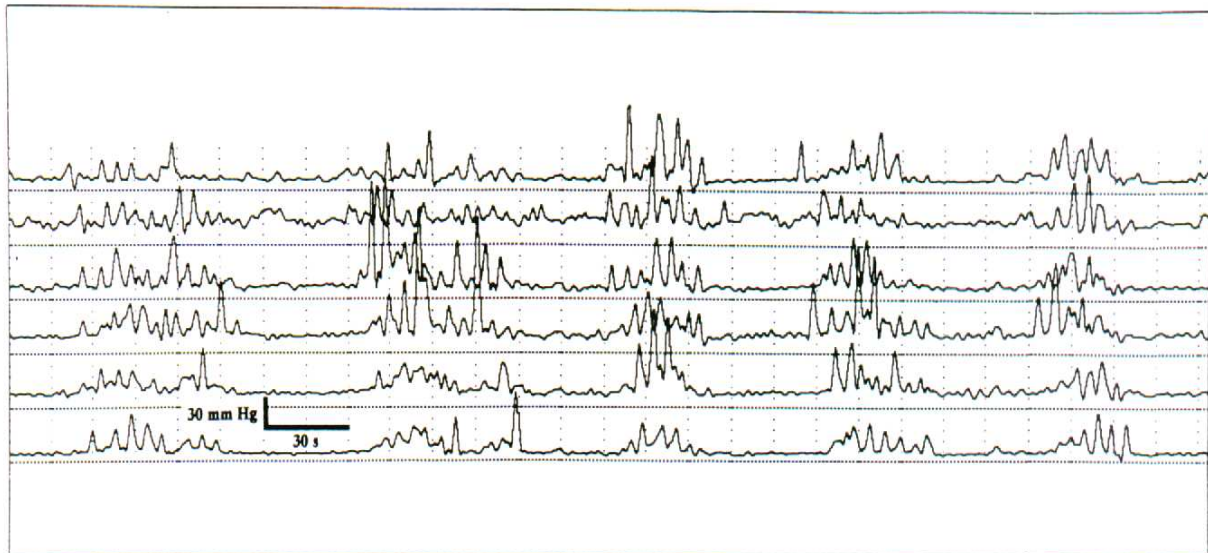


Abb. 3: Beispiel für eine Serie ununterbrochener MCCs (Run) aufgezeichnet mit 6 Drucksensoren im oberen Jejunum.

4.2.4.3 Individual Migrating Contractions (IMCs)

Sie traten hier mit einer Frequenz von 1,55 (0,61 - 3,13) pro h auf. Ihre Amplitude betrug 59 (49 - 70) mm Hg, ihre Dauer 5,7 (4,9 - 7,3) s, und sie propagierten mit einer Geschwindigkeit von 3,1 (2,0 – 4,9) cm/s durch das gesamte Manometriesegment in aboraler Richtung. Ein Beispiel zeigt die Abbildung 4. Oral propagierte oder simultan auftretende IMCs wurden nicht beobachtet.

Individual Migrating Contractions (IMC)	Mittelwert (95% Konfidenzintervall)
Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer IMC [%]	43
Frequenz [h^{-1}]	1,55 (0,61 - 3,13)
Kontraktionsamplitude [mm Hg]	59 (49 – 70)
Kontraktionsdauer [s]	5,7 (4,9 – 7,3)
Propagationsgeschwindigkeit [cm/s]	3.1 (2.0 - 4.9)

Tabelle 6: Parameter zur Charakterisierung der Individual Migrating Contractions während der postprandialen Motilität bei gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

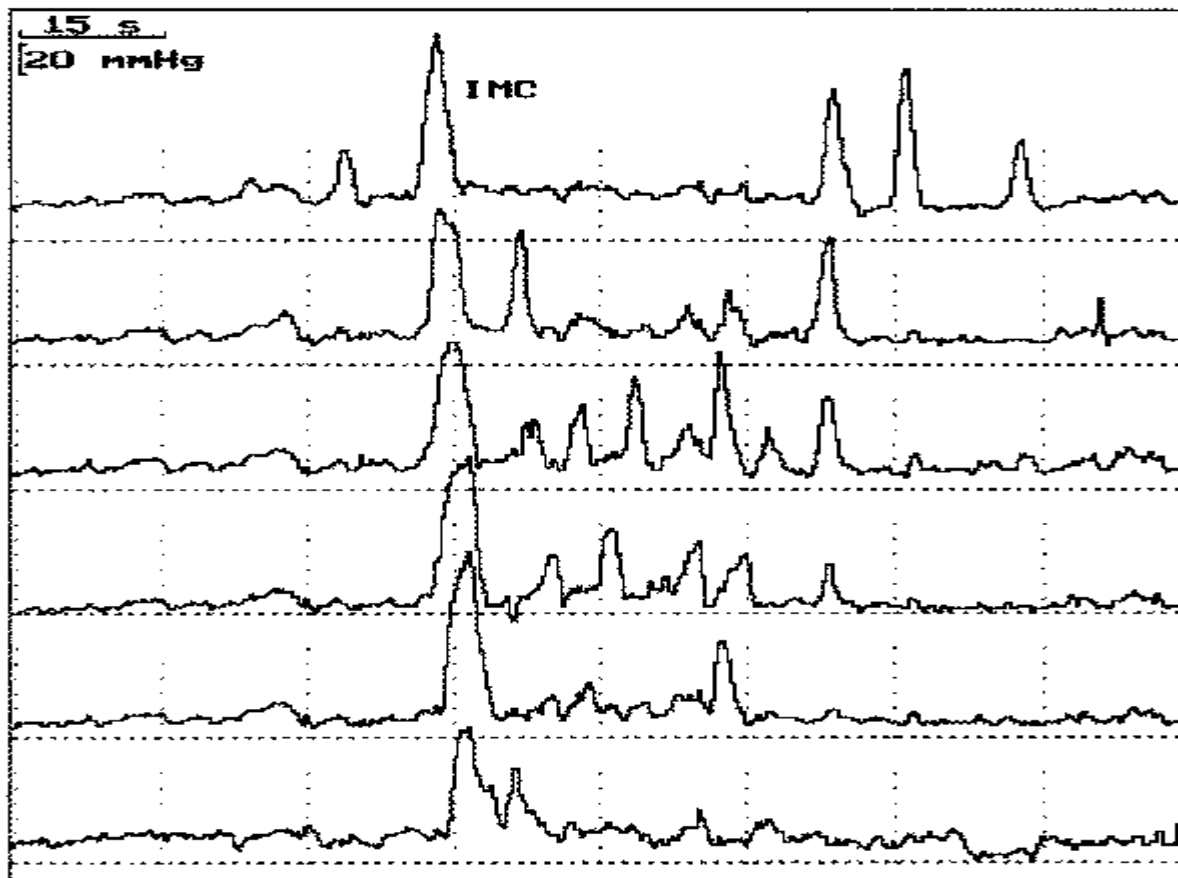


Abb. 4: Beispiel für eine Individual Migrating Contraction (IMC) bei einer gesunden Versuchsperson. Die IMC weist im Vergleich zu anderen phasischen Einzelkontraktionen eine größere Amplitude und Dauer auf und propagiert in aboraler Richtung durch das gesamte Untersuchungssegment.

4.2.4.4 Bursts und Giant Migrating Contractions (GMCs)

Beide motorische Phänomene wurden bei keinem der Probanden beobachtet.

4.2.5 Vergleich der postprandialen Motilität mit der Phase II des MMC

4.2.5.1 Kontraktionsparameter

Die Kontraktionsparameter der postprandialen Motilität sind denen der präprandialen Phase II in Tabelle 7 gegenübergestellt. Die Kontraktionsfrequenz und -amplitude waren in der postprandialen Motilität signifikant ($p < 0,01$) höher als in der Phase II, während die Kontraktionsdauer in der postprandialen Phase signifikant ($p < 0,01$) niedrigere Werte als in der Phase II zeigte. Die Fläche unter der Kontraktion wies daher in beiden Phasen keine signifikanten Unterschiede auf. Der Motilitätsindex war in der postprandialen Phase signifikant ($p < 0,01$) höher als in Phase II.

Kontraktionsparameter	Postprandiale Motilität	Phase II
Kontraktionsfrequenz [min^{-1}]	3,1 (1,2 – 5,8)*	2,4 (0,6 – 5,3)
Kontraktionsamplitude [mm Hg]	23,3 (17,7 – 36,9)*	21,3 (14,4 – 30,5)
Kontraktionsdauer [s]	3,9 (3,1 – 4,3)*	4,1 (3,2 – 4,8)
Fläche unter der Kontraktion [s x mm Hg]	48 (36 – 79)	46 (31 – 70)
Motilitätsindex [s x mm Hg / min]	152 (43 – 409)*	115 (27 – 357)

* $p < 0,01$ gegen Phase II der Nüchternmotilität

Tabelle 7: Vergleich der Kontraktionsparameter der postprandialen Motilität mit denen der Phase II des MMC. Wiedergegeben ist jeweils der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

4.2.5.2 Propagationsparameter

Die Propagationsparameter der postprandialen Motilität sind denen der präprandialen Phase II in Tabelle 8 gegenübergestellt. Bei den Propagationsparametern zeigten der Anteil propagierter Kontraktionen ($p < 0,01$) und die Propagationsdistanz ($p < 0,01$) signifikant höhere Werte als in der Phase II. Die Propagationsgeschwindigkeit der Einzelkontraktionen unterschied sich postprandial nicht signifikant von dem Wert in der Phase II.

Propagationsparameter	Postprandiale Motilität	Phase II
Anteil propagierter Kontraktionen [%]	45 (20 – 65)*	34 (4 – 65)
Propagationsdistanz [mm]	49 (42 – 60)*	42 (37 – 57)
Propagationsgeschwindigkeit [cm/s]	1,7 (1,4 – 2,1)	1,7 (1,3 – 1,9)

* $p < 0,01$ gegen Phase II der Nüchternmotilität

Tabelle 8: Vergleich der Propagationsparameter der postprandialen Motilität mit denen der Phase II des MMC. Wiedergegeben ist jeweils der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

4.2.5.3 Spezielle motorische Ereignisse

In Tabelle 9 ist die Frequenz der MCCs und der IMCs der postprandialen Motilität denen der präprandialen Phase II gegenübergestellt. Spezielle Kontraktionsformen wie zum Beispiel die Migrating Cluster-Kontraktionen wurden postprandial häufiger beobachtet als in der Phase II ($p < 0,01$). In der Phase II konnten bei keinem der Probanden Cluster-Runs festgestellt werden, postprandial jedoch bei 55 % der Untersuchten.

Auch die IMCs waren postprandial signifikant ($p < 0,05$) häufiger als nüchtern in Phase II.

	Postprandiale Motilität	Phase II
MCC - Frequenz [h^{-1}]	8,6 (1,0 – 19,0)*	7,4 (1,5 – 16,6)
IMC - Frequenz [h^{-1}]	1,55 (0,61 - 3,13)**	0,94 (0,26 – 2,78)

* $p < 0,01$ gegen Phase II der Nüchternmotilität

** $p < 0,05$ gegen Phase II der Nüchternmotilität

Tabelle 9: Vergleich der speziellen motorischen Ereignisse der postprandialen Motilität mit denen der Phase II des MMC. Wiedergegeben ist jeweils der Mittelwert der Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

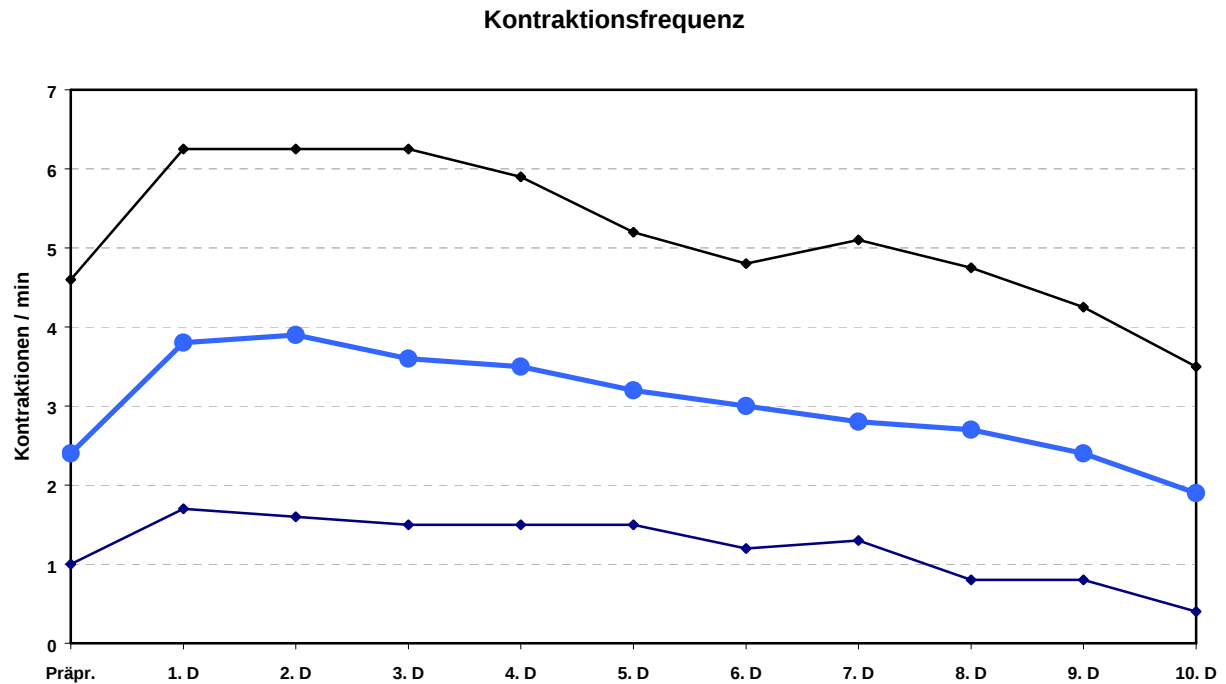
4.2.6 Verhalten der Parameter im zeitlichen Verlauf

Im Folgenden wird das Verhalten der Parameter der postprandialen Motilität im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt. Um die möglichen Veränderungen der Parameter beim Übergang von der Nüchternmotilität in die postprandiale Phase darzustellen, wurden für die Parameter die Mittelwerte in der präprandialen Periode errechnet und als Ausgangspunkt in die Graphiken einbezogen.

4.2.6.1 Kontraktionsparameter

4.2.6.1.1 Kontraktionsfrequenz

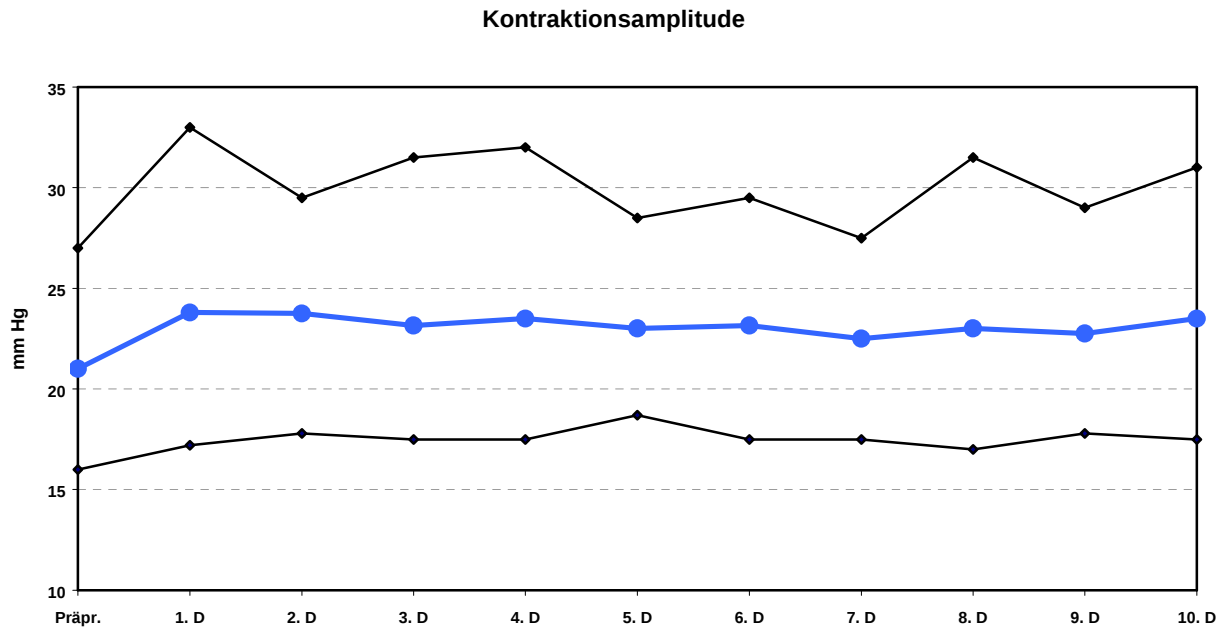
Die Kontraktionsfrequenz erreichte in den ersten zwei Dezilen ihre Maximalwerte, welche signifikant ($p < 0,01$) höher waren als die Ausgangswerte in der Phase II des MMC und nahm anschließend kontinuierlich ab. In der achten Dezile konnte kein signifikanter Unterschied zur präprandialen Nüchternmotilität festgestellt werden.



Grafik 1: Verhalten der Kontraktionsfrequenz im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.1.2 Kontraktionsamplitude

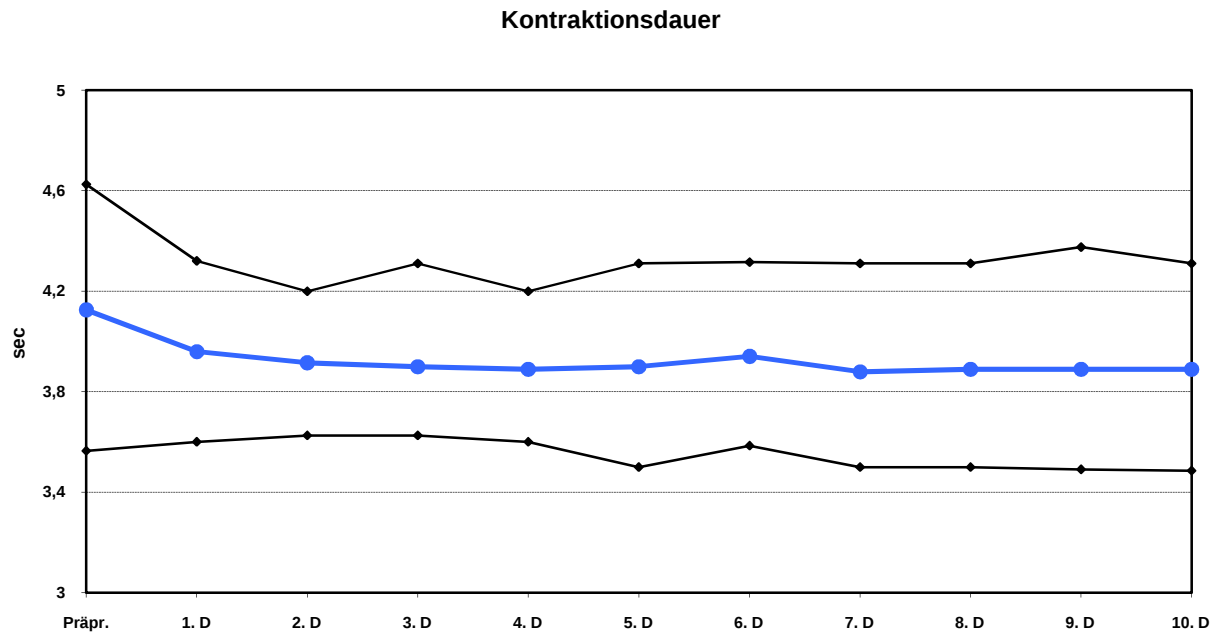
Gleich zu Beginn der postprandialen Phase stieg die Druckamplitude der Kontraktion auf einen signifikant ($p < 0,01$) höheren Wert als in der Phase II und behielt dieses Niveau über den gesamten Verlauf der postprandialen Phase (p zwischen 0,05 und 0,01) bei.



Grafik 2: Verhalten der Kontraktionsamplitude im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.1.3 Kontraktionsdauer

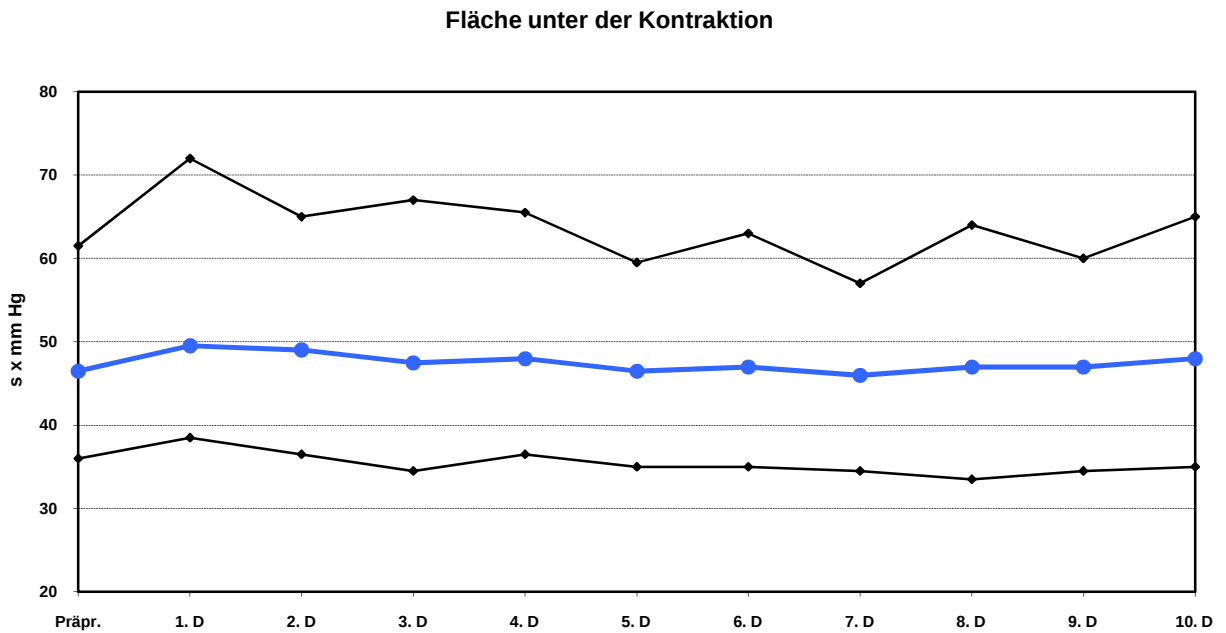
Im Gegensatz zur Druckamplitude sank die Dauer der Einzelkontraktion bereits in der ersten Dezile um ca. 0,2 Sekunden auf einen Durchschnittswert von 3,9 Sekunden und blieb auch während der restlichen postprandialen Phase auf diesem Niveau. Der Unterschied war damit gering, aber signifikant ($p < 0,05$).



Grafik 3: Verhalten der Kontraktionsdauer im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.1.4 Fläche unter der Kontraktion

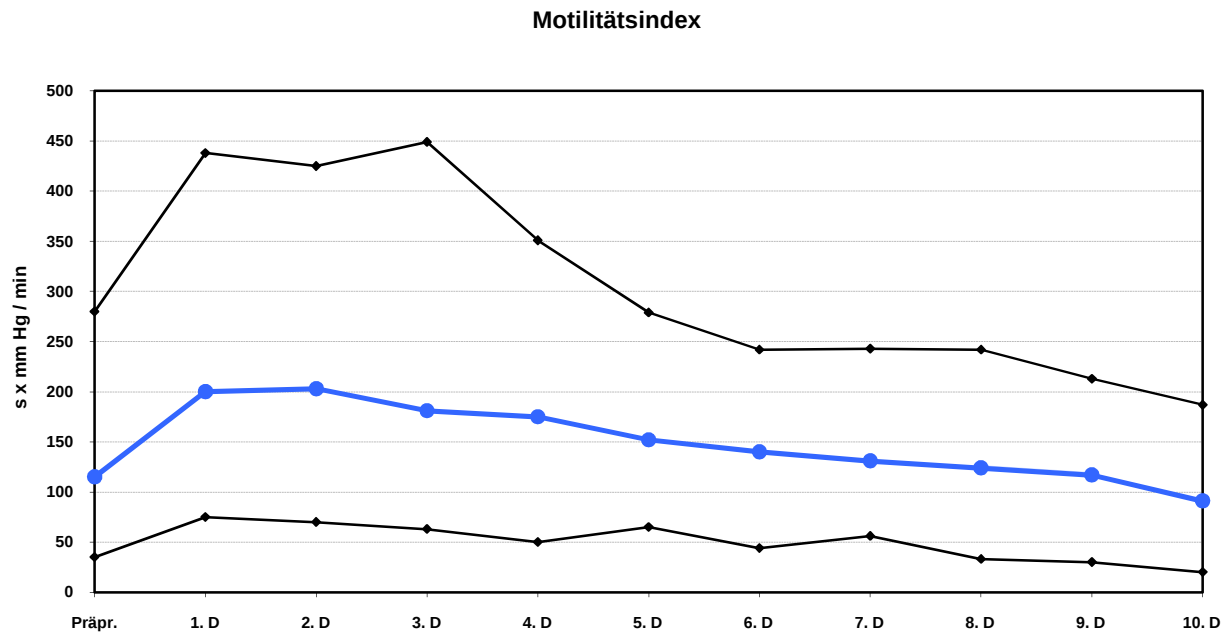
Die Fläche unter der Kontraktion blieb während der gesamten postprandialen Phase auf einem Niveau, welches keine signifikanten Unterschiede zur präprandialen Nüchternmotilität aufwies.



Grafik 4: Verhalten der Fläche unter der Kontraktion im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.1.5 Motilitätsindex

Der Motilitätsindex erreichte in den ersten zwei Dezilen seinen Maximalwert, welcher im Vergleich zur Phase II signifikant höher ($p < 0,01$) lag, um dann stetig zu fallen bis er in der achten Dezile einen Wert erreichte der sich nicht mehr signifikant von der präprandialen Nüchternmotilität unterschied.

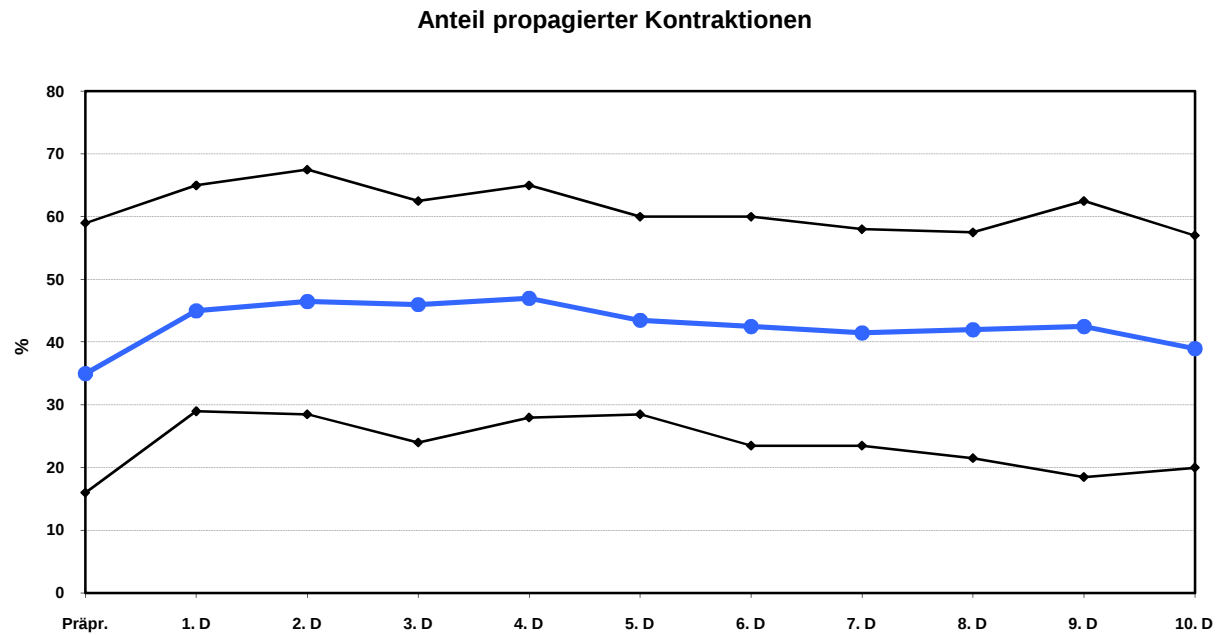


Grafik 5: Verhalten des Motilitätsindex im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.2 Propagationsparameter

4.2.6.2.1 Anteil propagierter Kontraktionen

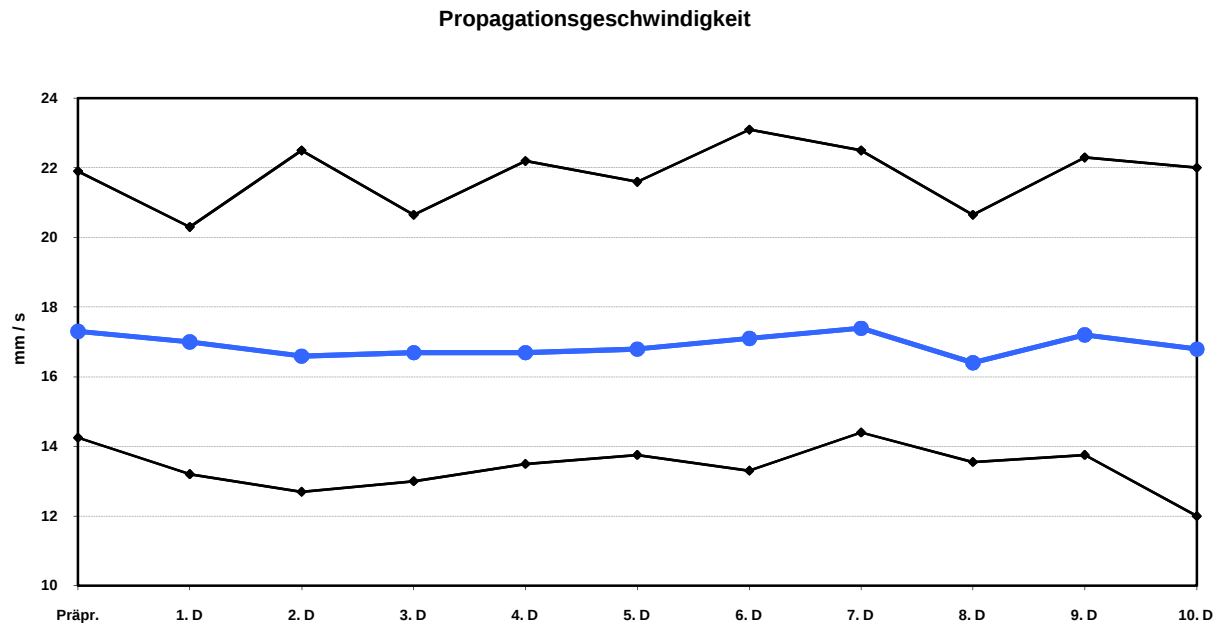
Der Anteil der propagierten Kontraktionen stieg mit Beginn der postprandialen Periode an und lag während der gesamten postprandialen Phase auf einem signifikant ($p < 0,01$) höheren Niveau als in der präprandialen Nüchternmotilität.



Grafik 6: Verhalten des Anteiles propagierter Kontraktionen im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.2.2 Propagationsgeschwindigkeit

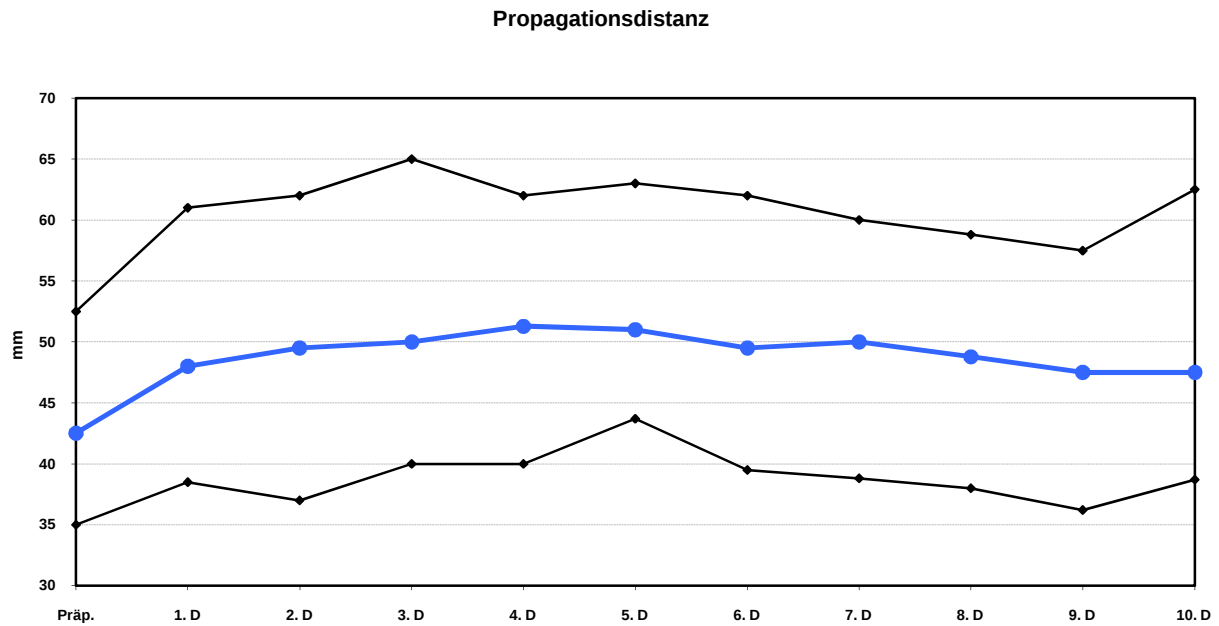
Die Propagationsgeschwindigkeit der Einzelkontraktionen zeigte während der gesamten postprandialen Phase keinen signifikanten Unterschied zu den präprandialen Werten.



Grafik 7: Verhalten der Propagationsgeschwindigkeit im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.2.6.2.3 Propagationsdistanz

Die Propagationsdistanz wies über die gesamte postprandiale Phase signifikant ($p < 0,01$) höhere Werte als in der präprandialen Nüchternmotorik auf.



Grafik 8: Verhalten der Propagationsdistanz im zeitlichen Verlauf der postprandialen Periode. Dargestellt ist der Mittelwert der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall von links nach rechts mit der präprandialen Periode als Ausgangswert gefolgt vom Zeitverlauf der postprandialen Periode in 10%-Intervallen (Dezilen). D = Dezile, Präpr. = präprandiale Periode

4.3 Einflussgrößen

4.3.1 Die Nüchternmotilität als mögliche Einflussgröße

4.3.1.1 Die Phase der präprandialen Nüchternmotilität als mögliche Einflussgröße

Bei 10 (16%) von den 62 untersuchten Probanden fiel der Beginn der postprandialen Periode in die Phase I, bei den restlichen 52 Probanden (84%) in die Phase II. Beide Gruppen unterschieden sich in keinem Motilitätsparameter signifikant.

Außerdem stellte sich die Frage, ob die Dauer der präprandial herrschenden Phase II einen Einfluss auf die postprandiale Motilität ausübt. 14 Versuchspersonen nahmen die Mahlzeit in der frühen Phase II zu sich (Phase II-Dauer bis zum Beginn des Essens < 20 min), 38 Probanden in der späten Phase II (definitionsgemäß ≥ 20 min Dauer bis zum Beginn des Essens). Auch hier konnten im Vergleich aller Motilitätsparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Schließlich war als weitere mögliche Einflussgröße die nach der postprandialen Periode einsetzende Phase des MMC vorstellbar. Bei 48 Probanden (77%) setzte im Anschluss an die postprandiale Phase eine Phase III ein, bei den übrigen 14 Probanden (23%) eine Phase I. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.3.1.2 Korrelationen von Kontraktions- und Propagationsparametern sowie spezieller motorischer Ereignisse

4.3.1.2.1 Kontraktionsparameter

Die Korrelationskoeffizienten der Kontraktionsparameter finden sich in Tabelle 10. Für alle Kontraktionsparameter zeigten sich signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen zwischen präprandialer und postprandialer Motilität.

Kontraktionsparameter	Korrelationskoeffizient	p
Kontraktionsfrequenz	0,600	< 0,01
Kontraktionsamplitude	0,539	< 0,01
Kontraktionsdauer	0,532	< 0,01
Fläche unter der Kontraktion	0,486	< 0,01
Motilitätsindex	0,680	< 0,01

Tabelle 10: Korrelationen der Kontraktionsparameter der postprandialen Motilität mit den Kontraktionsparametern der Nüchternmotilität bei gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Korrelationskoeffizient und das zugehörige Signifikanzniveau.

4.3.1.2.2 Propagationsparameter

Die Korrelationskoeffizienten der Propagationsparameter finden sich in Tabelle 11. Für alle Propagationsparameter zeigten sich signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen zwischen präprandialer und postprandialer Motilität.

Propagationsparameter	Korrelationskoeffizient	p
Anteil propagierter Kontraktionen	0,694	< 0,01
Propagationsdistanz	0,494	< 0,01
Propagationsgeschwindigkeit	0,499	< 0,01

Tabelle 11: Korrelationen der Propagationsparameter der postprandialen Motilität mit den Propagationsparametern der Nüchternmotilität bei gesunden Versuchspersonen (n=62). Wiedergegeben ist der Korrelationskoeffizient und die das zugehörige Signifikanzniveau.

4.3.1.2.3 Spezielle motorische Ereignisse

Nur für die Frequenz von Migrating Clustered Contractions zeigte sich bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,307 ($p < 0,05$) eine Korrelation zwischen der Nüchternmotilität und der postprandialen Motorik.

4.3.2 Das Geschlecht als mögliche Einflussgröße

Während Männer eine durchschnittliche postprandiale Frequenz von 2,81 Kontraktionen/min aufwiesen, lag die Frequenz bei Frauen bei 3,34 Kontraktionen/min (p-Wert vor Korrektur 0,04; n.s.). Folglich ergab sich für die Frauen mit 170 mmHg $\times$ sek/min ein höherer Wert für den Motilitätsindex als bei den Männern mit 133 mmHg $\times$ sek/min (p-Wert vor Korrektur 0,04; n.s.). Die übrigen Parameter zeigten keinerlei tendenzielle Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern.

4.4 Reproduzierbarkeit

Tabelle 12 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontraktionsparameter und der Frequenz von Migrating Clustered Contractions bei den 17 Versuchspersonen, die sich der Wiederholungsuntersuchung unterzogen hatten. Als Maß für die Reproduzierbarkeit wurde der Variationskoeffizient herangezogen.

Wie zu ersehen ist, sind die Kontraktionsdauer, die Kontraktionsamplitude und folglich die Fläche unter einer Kontraktion besonders gut reproduzierbar, gefolgt von der Dauer der postprandialen Periode, der Kontraktionsfrequenz und dem Motilitätsindex. Die Frequenz von Migrating Clustered Contractions hingegen ist mit einem Variationskoeffizienten von 0,48 schlecht reproduzierbar.

	1. Aufzeichnung	2. Aufzeichnung	Intraindivi- duelle SD	Variations- koeffizient
Zeitdauer [min]	263 $\pm$ 99	251 $\pm$ 99	55	0,19
Kontraktionsfrequenz [min ⁻¹]	3.15 $\pm$ 0.70	2.96 $\pm$ 0.99	0,63	0,22
Kontraktionsamplitude [mm Hg]	23.1 $\pm$ 2.5	23.3 $\pm$ 2.5	1,4	0,06
Kontraktionsdauer [s]	3.96 $\pm$ 0.16	3.88 $\pm$ 0.10	0,09	0,02
Fläche unter der Kontraktion [s x mmHg]	47.9 $\pm$ 4.9	47.6 $\pm$ 6.6	3,2	0,07
Motilitätsindex [s x mm Hg / min]	153 $\pm$ 45	144 $\pm$ 62	38	0,28
Frequenz von MCCs [h ⁻¹]	8.0 $\pm$ 4.9	9.4 $\pm$ 6.6	4,2	0,48

Tabelle 12: Reproduzierbarkeit der Kontraktionsparameter und MCCs der postprandialen Motilität bei gesunden Versuchspersonen (n=17). Wiedergegeben ist der Mittelwert mit der interindividuellen Standardabweichung (SD), die intraindividuelle SD und der Variationskoeffizient bezogen auf Aufzeichnung 1 und 2.

Vergleicht man die aus der Reproduzierbarkeitsuntersuchung errechnete intraindividuelle Standardabweichung für jeden Parameter mit den interindividuellen Standardabweichungen, so zeigt sich, dass für alle untersuchten Variablen die Variabilität intraindividuell deutlich niedriger ist als interindividuell.

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, bei 62 gesunden Versuchspersonen die Motilitätsantwort des Jejunums auf eine peroral aufgenommene solide Mahlzeit mit Hilfe der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie zu charakterisieren. Die konventionelle visuelle Datenanalyse wurde durch eine computergestützte Erkennung und Vermessung der phasischen Einzelkontraktionen ergänzt. Die Druckregistrierung an eng benachbarten Messpunkten ermöglichte zudem eine Analyse der zeitlichen und räumlichen Koordination der Kontraktionsaktivität.

Die Untersuchung erbrachte folgende Hauptergebnisse:

- a) Es wurden erstmals Normwerte für alle postprandialen Motilitätsvariablen an einem großen Kollektiv gesunder Versuchspersonen definiert. Die normale digestive motorische Antwort des Jejunums zeigt in ihrer zeitlichen Dauer und in den sie charakterisierenden Kontraktions- und Propagationsparametern eine enorm große Streubreite. Diese ist als Voraussetzung für die Erkennung pathologischer Manometriebefunde in der Klinik zu berücksichtigen. Die postprandialen Jejunumkontraktionen sind in der Mehrzahl nicht propagiert. Die propagierten Kontraktionen weisen nur eine kurze aborale Propagationsstrecke auf. Spezielle motorische Ereignisse bestehen in den MCCs und IMCs.
- b) Beim Vergleich der postprandialen Motilität mit der ebenfalls irregulären Motorik der präprandialen Phase II ergaben sich mehrere Unterschiede: Bei den Kontraktionsparametern zeigte sich während der postprandialen Motilität eine signifikante Zunahme der Kontraktionsfrequenz und –amplitude. Bei den Propagationsparametern waren postprandial ein signifikanter Anstieg der propagierten Kontraktionen und deren aborale Propagationsstrecke zu verzeichnen. Eine signifikante Zunahme spezieller motorischer Ereignisse wie der der Migrating Clustered Contractions und Individual Migration Contractions wurde ebenfalls beobachtet.

- c) Die Kontraktions- und Propagationsparameter der postprandialen Motilitätsantwort erweisen sich nach peroraler Aufnahme einer soliden Testmahlzeit als nicht konstant, sondern verändern sich im zeitlichen Verlauf. Wichtigste Variationsgröße ist dabei die Kontraktionsfrequenz, welche nach einem Gipfel in der frühen postprandialen Periode im weiteren Verlauf linear abnimmt.
- d) Die Untersuchung möglicher Einflussgrößen zeigte, dass eine enge Korrelation zwischen der postprandialen Motilität und der Nüchternmotilität besteht. Hierbei sind die Parameter mit der höchsten Korrelation die Kontraktionsfrequenz und der Anteil propagierter Kontraktionen, während die Clusterfrequenz am geringsten korreliert. Die Dauer der postprandialen Motilität hingegen wird von der Nüchternmotilität nicht beeinflusst. Das Geschlecht hatte im Vergleich zur Nüchternmotilität keinen Einfluss auf die postprandiale Motilität.
- e) In der Untersuchung auf die Reproduzierbarkeit zeigte sich, dass die ermittelten Parameter, insbesondere die Kontraktionsdauer und –amplitude, sehr gut reproduzierbar sind. Eine Ausnahme stellt die Frequenz der Migrating Clustered Contractions dar.

zu a)

Die vorliegende Studie unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von den bisher vorliegenden manometrischen Untersuchungen zur postprandialen Motilität.

Erstmals wurde eine manometrische Studie zur Physiologie der postprandialen Dünndarmmotilität an einer großen Zahl gesunder Versuchspersonen (n=62) durchgeführt. Bisherige Studien schlossen beispielsweise sieben (Sarna et al. 1989), acht (Medhus et al. 1995, 1999, Schonfeld et al. 1997) oder zehn (Kerlin 1982, Schonfeld et al. 1998) Probanden ein. Studien mit einer Anzahl von 30 (Soffer et al. 1998) oder 34 (Husebye 1992) Versuchspersonen stellen eine Ausnahme dar, wobei keine der genannten Untersuchungen die Definition von Normalwerten (im Sinne von Konfidenzintervallen) unternommen hat. Ebenfalls besonders hervorzuheben ist, dass die manometrischen Untersuchungen zu der vorliegenden Studie den Alltagsbedingungen sehr angenähert waren. In vorangehenden Studien erfolgte entweder eine orale Aufnahme von Nährlösungen oder passierter Kost

(Medhus 1995) oder die Nahrungsapplikation per Sonde in den Magen oder Dünndarm (Sarna 1989, Medhus 2000). Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie die Datenaufzeichnung nach oraler Aufnahme physiologischer Nahrung unter Alltagsbedingungen durchgeführt

Bei der Betrachtung der hier vorgestellten Normalwerte fällt für alle untersuchten Parameter die enorm große Streubreite des Normalen in der postprandialen Periode auf. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit früheren Studien, die bereits in der Nüchternmotorik bei Gesunden eine große interindividuelle Variabilität der Dünndarmmotilität aufzeigen konnten (Kerlin 1982, 700; Husebye 1990, 1063; Dooley 1992, 727).

Ihre eigentliche Bedeutung erfährt die Definition der Streubreite des Normalen durch die zunehmende Anwendung der Dünndarmmanometrie als Diagnoseverfahren in der Klinik (Schmidt 2002, 97-98; Sallach 2003, 70-72). Dort hat sie sich mittlerweile als Test für die Integrität des neuromuskulären Apparates des Dünndarms etabliert (Husebye 1999, 144).

Im Gegensatz zu anderen Studien (Kerlin 1982, Read 1984, Medhus 1999) beschränkte sich die Auswertung der manometrischen Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit nicht auf die visuelle Auswertung, wie zum Beispiel der Bestimmung der Dauer der postprandialen Motilität. Es erfolgte vielmehr eine detaillierte Vermessung der Einzelkontraktionen und die Analyse ihres Propagationsverhaltens durch die Verwendung validierten Computeralgorithmen (Widmer 1992, 44-49). Die von uns durch visuelle Analyse ermittelten Werte befinden sich in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur bekannten Daten (Sarna 1989, 425; Husebye 1990, 1060). Völlig neu ist hingegen am Menschen die Definition von Normalwerten für alle Propagationsparameter mit Hilfe der Zeitfenstertechnik. Vergleichbare Daten liegen bisher nur beim Hund vor (Scheemann 1985, 123-149; 1986a, 117-123; 1986b, 991-1000). Eine Ausnahme stellt lediglich die bereits erwähnte Studie von Sarna et al. (1989) an sieben gesunden Versuchspersonen dar. Unsere Ergebnisse bestätigen in vollem Umfang die tierexperimentellen und ersten humanen Daten, dass die Mehrzahl der Dünndarmkontraktionen stationär, also nicht propagiert erfolgt. Dies erscheint unter physiologischen Gesichtspunkten im Dienste der Absorption sinnvoll, da die stationären Kontraktionen dem Durchmischen des Lumeninhaltes dienen (Scheemann 1986b, 997) und die weniger häufigen propagierten Kontraktionen für einen langsamen Weitertransport des Lumeninhaltes und damit für eine lange Kontaktzeit der Nährstoffe mit der absorbierenden Mukosaoberfläche sorgen.

Spezielle motorische Ereignisse wie MCCs wurden bereits sowohl beim Hund (Scheemann 1985, 140-141; 1986b, 998) als auch beim Menschen (Sarna 1989, 429) beschrieben. IMCs während der postprandialen Motilität wurden beim Menschen ebenfalls beobachtet (Sarna 1989, 430). Über ihre physiologische Bedeutung lässt sich bei dem aktuellen Kenntnisstand nur spekulieren. Naheliegend ist die, bereits aus den tierexperimentellen Studien stammende Hypothese, dass sie für den aboralen Transport des durchmischten Lumeninhaltes zuständig sind.

Andere spezielle motorische Ereignisse, wie beispielweise Bursts, die als pathologische motorische Ereignisse gelten ((Husebye 1999, 155), lassen sich an der großen untersuchten Anzahl gesunder Probanden nicht nachweisen.

zu b)

Die Unterscheidung der Nüchternmotilität in Phase II von der postprandialen Motorik ist allein durch visuelle Inspektion der Druckkurven nicht möglich (Husebye 1999, 150), beide imponieren als irreguläre Motorik. Die vorliegende Studie konnte, vorwiegend durch die computergestützte Datenanalyse, deutlich Unterschiede in vier Motilitätsparametern und zwei speziellen motorischen Ereignissen herausarbeiten:

Unter den Kontraktionsparametern zeigte sich postprandial eine signifikante Erhöhung der Kontraktionsfrequenz (im Mittel um 29 %) und der Kontraktionsamplitude (im Mittel um 9 %). Bereits Sarna et. al. (Sarna 1989, 429) hatten einen Anstieg der Kontraktionsfrequenz (von 3,4 auf 5,5 min⁻¹) und der Kontraktionsamplitude (von 16,6 auf 19,9 mmHg) beschrieben.

Die Propagationsparameter zeigten postprandial ebenfalls eine deutliche Veränderung gegenüber der Phase II. So stieg der Anteil propagierter Kontraktionen signifikant von im Mittel 34% in Phase II auf 45% in der postprandialen Phase an. Die durchschnittliche Propagationsdistanz nahm ebenfalls zu von 4,2 cm in Phase II auf 4,9 cm postprandial. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Schemann (Scheemann 1993, 1068) hat die Propagationsdistanz neben Frequenz und Motilitätsindex den entscheidenden Einfluss auf den Chymustransport im Dünndarm eines Hundes.

Die MCCs und IMCs traten in der postprandialen Phase mit einer Frequenz 8,6 h⁻¹ bzw. 1,55 h⁻¹ signifikant häufiger auf als in der Phase II (7,4 h⁻¹ bzw. 0,94h⁻¹). MCC-Runs traten pro postprandialer Phase durchschnittlich 2-mal auf mit einer durchschnittlichen Dauer von 29

min auf, während sie in der präprandialen Phase II bei keinem der Probanden beobachtet wurden. Die höhere Anzahl an beiden speziellen motorischen Ereignissen, denen tierexperimentell ebenfalls eine wichtige Transportfunktion zugeschrieben wird (Scheemann 1985, 140-141; 1986b, 999) spiegelt ebenfalls den verstärkt benötigten Chymustransport während der postprandialen Motilität wieder.

zu c)

Neuland betritt die vorliegende Arbeit ebenfalls mit der detaillierten Analyse des zeitlichen Verlaufs der Motilitätsvariablen während der gesamten postprandialen Periode. Ouyang et al. (1989) hatten in einer ersten Studie eine Abnahme der Kontraktionsaktivität des Duodenums, gemessen am postprandialen Motilitätsindex, im zeitlichen Verlauf beobachtet.

Es zeigte sich, wie in Grafik 1 dargestellt, dass die Kontraktionsfrequenz die im Zeitverlauf am deutlichsten variierende Größe darstellt. Sie erreicht bereits in den ersten zwei Dezilen ihr Maximum, nimmt anschließend nahezu linear ab und erlangt in der neunten und zehnten Dezile wieder das Niveau der präprandialen Nüchternmotilität. Ein ähnliches Verhalten weist der Zeitverlauf der propagierten Kontraktionen auf. Bemerkenswert ist, wie in Abb. 2 illustriert, die Beobachtung, dass das Einsetzen der postprandialen Frequenzsteigerung bereits unmittelbar nach Beginn des Essens zu beobachten ist.

Dieser charakteristische Verlauf erscheint physiologisch sinnvoll, da zu Beginn der postprandialen Periode die Verteilung und Durchmischung der aufgenommenen Nahrung über die absorbierende Oberfläche die Hauptaufgabe des Dünndarms darstellt. Mit zunehmender Dauer der postprandialen Motilität, wenn die Absorptionsfunktion des Dünndarms im Vordergrund steht, nimmt die kontraktile und propagative Aktivität des Dünndarms ab und kehrt langsam zu seinem präprandialen Motilitätsniveau zurück.

Auffällig ist, dass sich dieser Zeitverlauf bei einer per os aufgenommenen Mahlzeit deutlich von anderen Nahrungsaufnahmemodi unterscheidet. Wird beispielsweise eine passierte Kost via Magensonde intragastral verabreicht (Sarna 1989, 424) oder eine Nährlösung intraduodenal über eine Sonde infundiert (Schmidt 1997, 1629), so erweisen sich die Parameter der postprandialen Motilität im zeitlichen Verlauf als konstant. Zusätzlich ist bei intraluminaler Sondenapplikation kalorischer Lösungen sowohl tierexperimentell (Schmid

1992, 282) als auch beim Menschen (Schmidt 1997, 430), eine deutliche zeitliche Verzögerung, die sog. Lag-phase zu beobachten, bis es zum Einsetzen der digestiven Motilität kommt.

Bei peroraler Zufuhr einer soliden Mahlzeit kommt es hingegen mit dem Beginn des Essens zum sofortigen Beginn der postprandialen Motorik ohne Lag-phase. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Hochregulation der Motilität in der frühen postprandialen Phase bei einem peroral aufgenommenen soliden Mahl nicht durch den Nahrungskontakt mit der Mukosa erfolgt, sondern sehr wahrscheinlich während cephalen Phase nerval (vagal?) gesteuert wird.

zu d)

Es zeigte sich, dass die postprandiale Motilität sehr eng mit der präprandialen Nüchternmotilität korreliert. Alle Kontraktions- und Propagationsparameter mit Ausnahme der speziellen motorischen Ereignisse korrelierten sehr eng mit den Werten der Nüchternmotilität. Hierbei zeigten die wichtigsten im zeitlichen Verlauf variablen Parameter der postprandialen Motilität, nämlich die Kontraktionsfrequenz und der Anteil der propagierten Kontraktionen, die engste Korrelation. Man kann aus diesen Ergebnissen folgern, dass mit der Nahrungszufuhr kein völliges Abschalten der Nüchternmotilität erfolgt, die durch ein de novo generiertes, postprandiales Muster ersetzt wird. Vielmehr scheint die postprandiale Motilität, die präprandiale Nüchternmotilität zu modifizieren oder zu überlagern. Medhus et. al. hatten bereits 1999 erste Beziehungen der prä- und postprandialen Duodenalmotilität beobachtet und vermutet, dass eher eine „superposition instead of replacement“ also eine Überlagerung anstelle eines Ersatzes vorliegt.

Die Gesamtdauer der postprandialen Motilitätsantwort scheint hingegen ein Parameter zu sein, der nicht von der Phase der präprandial herrschenden Nüchternmotilität beeinflusst wird. Möglicherweise spielen dabei andere Einflussgrößen, wie beispielsweise die Geschwindigkeit der Magenentleerung eine wichtigere Rolle (Madsen 1990, 1005)

Das Geschlecht der Versuchspersonen schließlich hatte keinen relevanten Einfluss auf die postprandiale Motilität, was die Ergebnisse von Soffer et al. (1998) bestätigt.

zu e)

In einer Studie von Penning et al. aus dem Jahre 2001 wurde an 18 gesunden Versuchspersonen im Rahmen einer 24h-Antroduodenalmanometrie die Reproduzierbarkeit der Anzahl und Dauer der MMC-Zyklen sowie der Kontraktionsparameter der postprandialen Periode untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Messung mit intraluminalen Druckaufnehmern im Magenantrum und Duodenum unter standardisierten Bedingungen gut reproduzierbare Parameter liefert.

Unsere Untersuchung auf die Reproduzierbarkeit im Jejunum erbrachte dieselben Ergebnisse. Sehr gut reproduzierbar waren die Kontraktionsamplitude sowie die Kontraktionsdauer und folglich die Fläche unter der Kontraktion, gefolgt von der Dauer der postprandialen Phase, der Kontraktionsfrequenz und dem Motilitätsindex mit guter Reproduzierbarkeit. Lediglich die Frequenz der Migrating Clustered Contractions war bei einem Variationskoeffizient von 0,48 nicht reproduzierbar.

Festzuhalten ist weiterhin, dass für alle untersuchten Variablen interindividuell eine wesentlich größere Variabilität als intraindividuell besteht. Auch hier zeigt sich eine völlige Übereinstimmung mit den bereits erwähnten Daten zur Nüchternmotilität (Dooley 1992, 723; Husbye 1999, 147). Diesem Ergebnis kommt insbesondere bei der Studienplanung eine Bedeutung zu. Der intraindividuelle Vergleich ist z.B. bei Medikamentenstudie zur Dünndarmmotilität aufgrund der weitaus geringeren Variabilität dem interindividuellen vorzuziehen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erstmals definierten Normalwerte es ermöglichen werden, zahlreiche pathologische Befunde in der postprandialen Periode zu erkennen. Zukünftige Studien zur Anwendung der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie an Patienten müssen zeigen, welche postprandialen Parameter sich bei der Diagnostik intestinaler Motilitätsstörungen im klinischen Alltag als valide erweisen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die postprandiale Dünndarmmotilität am Menschen bisher nur wenig untersucht worden.

Ziel der Studie war es, die normale postprandiale Motilität des Jejunums bei einer großen Anzahl gesunder Versuchspersonen manometrisch zu charakterisieren, sie mit der Nüchternmotilität zu vergleichen, ihr Verhalten im zeitlichen Verlauf zu analysieren, mögliche Korrelationen mit der Nüchternmotilität zu untersuchen und die Ergebnisse auf ihre Reproduzierbarkeit hin zu untersuchen. Hierfür wurde bei 62 (31 Männer, 31 Frauen, Durchschnittsalter 30 Jahre) gesunden Versuchspersonen eine digitale intestinale Dünndarmmanometrie im oberen Jejunum unter einer Testmahlzeit von insgesamt 600 kcal (40% Proteine, 40% Kohlenhydrate, 20% Fett) unter standardisierten Versuchsbedingungen durchgeführt. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurde der Versuch mit identischem Protokoll an 17 Probanden wiederholt. Die ermittelten Daten wurden visuell und computergestützt mit validierter Software ausgewertet.

Ergebnisse: Die postprandiale Motorik setzt unmittelbar nach Beginn der Nahrungsaufnahme ein. Sie lässt sich vereinfacht als eine Phase mit gesteigerter motorischer Aktivität beschreiben. Im Vergleich zur Nüchternmotilität erweisen sich Kontraktionsfrequenz, Kontraktionsamplitude, sowie der Anteil propagierter Kontraktionen und deren Propagationsdistanz als signifikant erhöht. Die postprandiale Motilität zeigt charakteristische Veränderungen im zeitlichen Verlauf. Ihre Intensität erreicht in der frühen postprandialen Periode ihr Maximum und fällt anschließend kontinuierlich ab, um gegen das Ende der postprandialen Phase hin wieder das präprandiale Ausgangsniveau zu erreichen. Die postprandiale Motilität zeigt in vielen Parametern eine sehr enge Korrelation zur Nüchternmotilität. Alle Motilitätsparameter weisen eine signifikant größere interindividuelle als intraindividuelle Variabilität auf. Die Daten sind mit Ausnahme der speziellen motorischen Ereignisse gut reproduzierbar.

Die im Rahmen der Studie erstellten Normalwerte liefern die Grundlage zur Erkennung pathologischer postprandialer Motilität beim Einsatz der Dünndarmmanometrie in der klinischen Diagnostik.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Andrioli, A., Wilmer, A., Coremans, G., Vandewalle, J., Janssens, J.
Computer-supported analysis of continuous ambulatory manometric recordings in the human small bowel.
Med. Biol. Eng. Comput. 34 (1996) 336-343
- Arndorfer, R.C., Steff, J.J., Dodds, W.J., Linehan, J.H., Hogan, W.J.
Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterology. 73 (1977) 23-27
- Benson, M.J., Castillo, F.D., Wingate, D.L., Demeterakopoulos, J., Spyrou, N.M.
The computer as a referee in the analysis of human small bowel motility.
Am. J. Physiol. 264 (1993) 645-654
- Buhner, S., Ehrlein, H.J.
Characteristics of postprandial duodenal motor patterns in dogs.
Dig. Dis. Sci. 34(12) (1989) 1873-1881
- Camilleri, M.
Study of human gastroduodenojejunal motility. Applied physiology in clinical practice.
Dig. Dis. Sci. 38 (1993) 785-794
- Camilleri, M., Hasler, W.L., Parkman, H.P., Quigley, E.M., Soffer, E.
Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory.
Gastroenterology 115 (1998) 747-762
- Christensen, J., Schedl, H.P., Clifton, J.A.
The small intestinal basic electrical rhythm (slow wave) frequency gradient in normal man and in patients with variety of diseases.
Gastroenterology. 50 (1966) 309-315

- De Wever, I., Eeckhout, C., Vantrappen, G., Hellemans, J.
Disruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs.
Am. J. Physiol. 235 (1978) E661-665.
- Dooley, C.P., Di Lorenzo, C., Valenzuela, J.E.
Variability of the migrating motor complex in humans
Dig. Dis. Sci. 37 (1992) 723-728
- Ehrlein, H.J., Schemann, M., Siegle, M.L.
Motor patterns of small intestine determined by closely spaced extraluminal trasducers and videofluoroscopy.
Am. J. Physiol. 253 (1987) G259-267
- Fich, A., Philips, S.F., Hanson, R.B., Zinsmeister, A.R.
Rapid frequency rhythmic postprandial motility in the canine ileum.
Am. J. Physiol. 257 (1989a) G766-772
- Fich, A., Camilleri, M., Phillips, S.F.
Effect of age on human gastric and small bowel motility.
J. Clin. Gastroenterol. 11 (1989b) 416-420
- Fich, A., Philips, S.F., Hanson, R.B., Zinsmeister, A.R.
Regulation of postprandial motility in the canine ileum.
Am. J. Physiol. 259 (1990) G767-774
- Gill, R.C., Kellow J.E., Wingate, D.L.
The migrating motor complex (MMC) at home.
Gastroenterol. 92 (1987) 1405
- Gill, R.C., Kellow J.E., Browning, C., Wingate, D.L.
The use of intraluminal strain gauges for recording ambulant small bowel motility.
Am. J. Physiol. 258 (1990) 610-615

Hall, K.E., El-Sharkawy, T.Y., Diamant, N.E.

Vagal control of migrating motor complex in the dog.

Am. J. Physiol. 243 (1982) G276-G284

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

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

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

Husebye, E.

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

Neurogastroenterol. Motil. 11(3) (1999) 141-161

Husebye, E., Engedal, K.

The patterns of motility are maintained in the human small intestine throughout the process of aging.

Scand. J. Gastroenterol. 27 (1992) 397-404

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

Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults. Estimates of variation within and between individuals and statistical management of incomplete MMC periods.

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

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

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

Gastroenterology 98 (1990) 1208-1218

Kerlin, P., Phillips, S.

Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans.

Gastroenterology. 82 (1982) 694-700

Kerlin, P., Zinsmeister, A., Phillips, S.

Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine

Gastroenterology. 82 (1982) 701-706

Kunze, W.A., Furness, J.B.

The enteric nervous system and regulation of intestinal motility.

Annu. Rev. Physiol. 61 (1999) 117-142

Madsen, J.L., Dahl, K.

Human migrating myoelectric complex in the relation to gastrointestinal transit of a meal.

Gut 31 (1990) 1003-1006

Medhus, A.W., Sandstadt, O., Bredesen, J., Husebye, E.

Stimulation of the small intestine by nutrients in relation to phase of the migrating motor complex.

Scand. J. Gastroenterol. 35 (2000) 494-500

Medhus, A.W., Sandstadt, O., Bredesen, J., Husebye, E.

The migrating motor complex modulates intestinal motility response and rate of gastric emptying of caloric meals.

Neurogastroenterol. 7 (1995) 1-8

Medhus, A.W., Sandstad, O., Naslund, E., Hellstrom, P.M., Husebye, E.

The influence of the migrating motor complex on the postprandial endocrine response.

Scand. J. Gastroenterol. 34 (1999) 1012-1018

Ouyang, A., Sunshine, A.G., Reynolds, J.C.

Caloric content of a meal affects duration but not contractile pattern of duodenal motility in man.

Dig Dis Sci. 34(4) (1989) 528-536.

Penning, C., Gielkens, H.A., Hemelaar, M., Lamers, C.B., Masclee, A.A.

Reproducibility of antroduodenal motility during prolonged ambulatory recording.

Neurogastroenterol Motil. 13(2) (2001) 133-141

Prove, J., Ehrlein, H.J.

Motor function of gastric antrum and pylorus for evacuation of low and high viscosity meals in dogs.

Gut. 23 (1982) 150-156

Read, N.W., Al-Janabi, M.N., Edwards, C.A., Barber, D.C.

Relationship between postprandial motor activity in the human small intestine and the gastrointestinal transit of food.

Gastroenterology. 86 (1984) 721-727

Sallach, S.

Digitale Langzeitmanometrie des Dünndarms in der klinischen Diagnostik

Dissertation der Technischen Universität München (2001)

Sarna, S.K.

Cyclic motor activity; Migrating motor complex: 1985.

Gastroenterology. 89 (1985) 894-913

Sarna, S.K., Otterson, M.F.

Small intestinal physiology and pathophysiology

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

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

Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions.

Am. J. Physiol. 257 (1989) G423-32

Scheemann, M., Ehrlein H.J.

The utility of cellulose meals for studies on gastrointestinal motility in dogs

Digestion 25 (1982) 194-196

Scheemann, M., Ehrlein, H.J., Sahyoun, H.

Computerized method for pattern recognition of intestinal motility: functional significance of the spread of contractions.

Med. Biol. Eng. Comput. 23 (1985) 123-149

Scheemann, M., Ehrlein H.J.

Mechanical characteristics of phase II and phase III of the interdigestive migrating motor complex in dogs.

Gastroenterology 91 (1986a) 117-123

Scheemann, M., Ehrlein H.J.

Postprandial patterns of canine jejunal motility and transit of luminal content.

Gastroenterology. 90 (1986b) 991-1000

Schmid, H.R., Ehrlein, H.J.

Effects of enteral infusions of hypertonic saline and nutrients on canine jejunal motor patterns.

Dig. Dis. Sci. 38 (1993) 1062-1072

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

Ambulatory 24-hours jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

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

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

Effect of ethanol on postprandial duodenojejunal motility in humans.

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

v. Schönfeld, J., Evans, D.F., Goebell, H., Wingate, D.L.

Comparison of the small bowel motor response to solid and liquid meals in man.

Digestion 58 (1997) 402-406

v. Schönfeld, J., Evans, Renzing, K., Castillo, F.D., Wingate, D.L.

Human small bowel motor activity in response to liquid meals of different caloric value and different chemical composition.

Dig. Dis. Sci. 43 (1998) 265-269

Siegle, M.L., Buhner, S., Schemann, M., Schmid H.R., Ehrlein, H.J.

Propagation velocities and frequencies of contractions along canine small intestine.

Am. J. Physiol. 258 (1990) G738-744

Siegle, M.L., Ehrlein, H.J.

Interdigestive contractile patterns of the ileum in dogs.

Am. J. Physiol. 253 (1987) G452-460

Siegle, M.L., Ehrlein, H.J.

Digestive motor patterns and transit of luminal contents in canine ileum.

Am. J. Physiol. 254 (1990) G552-559

Siegle, M.L., Schmid, H.R., Ehrlein, H.J.

Effects of various agents on ileal motor patterns and transit of chyme in dogs.

Am. J. Physiol. 257 (1989) G698-703

Siegle, M.L., Schmid, H.R., Ehrlein, H.J.

Effects of ileal infusions of nutrients on motor patterns of canine small intestine.

Am. J. Physiol. 259 (1990) G78-85

Soffer, E.E., Adrian, T.E.

Effect of meal composition and sham feeding on duodenojejunal motility in humans.

Dig. Dis. Sci. 37 (1992) 1009-1014

Soffer, E.E., Thongsawat, S., Ellerbroek, S.

Prolonged ambulatory duodeno-jejunal manometry in humans: normal values and gender effect.

Am. J. Physiol. 93 (1998) 1318-1323

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

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

Gut 28 (1987) 5-12

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

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

Gastroenterology. 85 (1983) 1290-1300

Szurszewski, J.H.

A migrating electric complex of canine small intestine.

Am. J. Physiol. 217 (1969) 1757-1763

Tanaka, T., Van Klompenberg, L.H., Sarr, M.G.

Selective role of vagal and nonvagal innervation in initiation and coordination of gastric and small bowel patterns of interdigestive and postprandial motility.

J. Gastrointest. Surg. 5 (2001) 418-433

Vantrappen, G., Janssens, J., Hellemans, J., Ghoo, Y.

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

J. Clin. Invest 59 (1977) 1158-66.

Weisbrodt, N.M., Weems, W.A.

Motility's Morass.

Am. J. Physiol. 253 (1987) 257-258

Widmer, R.

Digitale ambulante Dünndarmmanometrie: Algorithmen für die computergestützte Mustereerkennung und Artefaktelimination.

Dissertation an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München (1992)

Widmer, R.

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

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

Wilmer, A., Andrioli, A., Coremans, G., Tack, J., Janssens, J.

Ambulatory small intestinal manometry. Detailed comparison of duodenal and jejunal motor activity in healthy man.

Dig. Dis. Sci. 42(8) (1997) 1618-1627

Wingate, D.L.

Motility and absorption.

Gastroenterol. Clin. Biol. 5 (1981) 487-489

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Zeitdauer der postprandialen Motilität	20
Tabelle 2:	Parameter zu Charakterisierung der Einzelkontraktionen der postprandialen Motilität	21
Tabelle 3:	Parameter zu Charakterisierung der Propagation während der postprandialen Motilität	21
Tabelle 4:	Parameter zu Charakterisierung der MCCs während der postprandialen Motilität	22
Tabelle 5:	Parameter zu Charakterisierung der MCC-Runs während der postprandialen Motilität	23
Tabelle 6:	Parameter zu Charakterisierung der IMCs während der postprandialen Motilität	24
Tabelle 7:	Vergleich der Kontraktionsparameter der postprandialen Motilität mit denen der Phase II des MMC	25
Tabelle 8:	Vergleich der Propagationsparameter der postprandialen Motilität mit denen der Phase II des MMC	26
Tabelle 9:	Vergleich der speziellen motorischen Ereignisse der postprandialen Motilität mit denen der Phase II des MMC	27
Tabelle 10:	Korrelation der Kontraktionsparameter der postprandialen Motilität mit den Kontraktionsparametern der Nüchternmotilität	36
Tabelle 11:	Korrelation der Propagationsparameter der postprandialen Motilität mit den Propagationsparametern der Nüchternmotilität	37
Tabelle 12:	Reproduzierbarkeit der Kontraktionsparameter und MCCs der postprandialen Motilität	38

9. LEBENSLAUF

Name: Fatih Sahin
Geburtsdatum: 02.08.1976
Geburtsort: München
Anschrift: Konrad-Celtis-Str. 25
81369 München

Schul Ausbildung:

1982 – 1986 St. Martin Grundschule München
1986 – 1995 Asam-Gymnasium München
1995 Abitur

Hochschulausbildung:

1996 Studium der Humanmedizin
Humboldt Universität Berlin
August 1998 Ärztliche Vorprüfung
1999 Studium der Humanmedizin
Technische Universität München
März 2000 1. Staatsexamen
April 2002 2. Staatsexamen
Mai 2003 3. Staatsexamen

Famulaturen:

April 2000 Innere Medizin des Klinikums rechts der Isar /
TU München
September 2000 Chirurgische Poliklinik des Klinikums rechts der Isar /
TU München
Februar 2001 Praxis für Unfallchirurgie und Sportmedizin,
Dr. Rathfelder
März 2001 Plastische Chirurgie des Klinikums rechts der Isar /
TU München

Praktisches Jahr:

1. Tertial Chirurgie des Klinikums rechts der Isar / TU München
2. Tertial Orthopädie des Klinikums rechts der Isar / TU München
3. Tertial Innere Medizin des Krankenhaus München Bogenhausen
Akademisches Lehrkrankenhaus der TU München

Beruflicher Werdegang:

Jan. 2005 – Sept. 2005	Assistenzarzt in der Weiterbildung für Orthopädie Rehabilitationsklinik Bad Saulgau
Sept. 2005 – Nov. 2005	Assistenzarzt in der Weiterbildung für Chirurgie Kreiskrankenhaus Bobingen
Nov. 2005 – April 2007	Assistenzarzt in der Weiterbildung für Chirurgie Diakoniewerk München-Maxvorstadt
Ab April 2007	Assistenzarzt in der Weiterbildung für Chirurgie Krankenhaus Dritter Orden München

10. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Schepp, Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie am Klinikum München Bogenhausen, der es mir ermöglicht hat, die vorliegende Doktorarbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn PD Dr. T. Schmidt, der dieses Thema stellte und mir jederzeit mit Ideen und Anregungen und vor allem seiner unerschöpflichen Hilfsbereitschaft zur Seite stand. Erst durch ihn wurde die Arbeit in dieser Form ermöglicht.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. H. Seidl für die Betreuung während der gesamten Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter und meiner Schwester, für die langjährige und kontinuierliche Förderung meines Studiums und beruflichen Werdeganges.