

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie  
Städtisches Klinikum München Bogenhausen  
(apl. Prof. Dr. W. Schepp)

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

Margot Luxi

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Th. Schmidt  
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 04.10.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	S. 5
	<b><u>Äthyltoxische Leberzirrhose und ihre Komplikationen:</u></b>	
<b>1.1</b>	<b>Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms bei Leberzirrhose</b>	
1.1.1	Grundlagen und Ursachen bakterieller Fehlbesiedelung	S. 7
1.1.2	Vorarbeiten und Stand der Forschung	S. 8
<b>1.2</b>	<b>Dünndarmmotilitätsstörungen bei Leberzirrhose</b>	
1.2.1	Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität	S. 9
1.2.2	Das Verfahren der Dünndarmmanometrie	S.11
1.2.3	Dünndarmmotilitätsstörungen bei äthyltoxischer Leber- zirrhose, Vorarbeiten und Stand der Forschung	S.12
1.2.4	Dünndarmmotilitätsstörungen und bakterielle Fehlbesiedelung bei äthyltoxischer Leberzirrhose, Vorarbeiten und Stand der Forschung	S.13
1.2.5	Kritikpunkte bisher veröffentlichter Studien	S.15
<b>2</b>	<b>ZIELE</b>	S.15
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	
<b>3.1</b>	<b>Patienten und Kontrollgruppe</b>	S.16
<b>3.2</b>	<b>Methoden</b>	S.17
3.2.1	H <sub>2</sub> -Glukose-Atemtest	S.17

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

3.2.2	Dünndarm-Manometrie	S.19
3.2.2.1	Sondenplatzierung	S.19
<b>3.3</b>	<b>Datenaufzeichnung</b>	S.20
3.3.1	Manometrikatheter	S.20
3.3.2	Datenlogger	S.21
<b>3.4</b>	<b>Datenanalyse</b>	S.21
3.4.1	Visuelle Datenanalyse	S.21
3.4.2	Computergestützte Datenanalyse	S.23
3.4.3	Spezielle motorische Ereignisse	S.24
<b>4</b>	<b>STATISTIK</b>	
4.1	Definition Normalwerte	S.25
4.2	Definition der normalen Manometrie	S.25
4.3	Definition der abnormen Manometrie	S.25
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	
<b>5.1</b>	<b>Bakterielle Fehlbesiedelung im H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest</b>	S.27
5.1.1	Bakterielle Fehlbesiedelung und Childstadium	S.28
5.1.2	Bakterielle Fehlbesiedelung und Aszites	S.29
<b>5.2</b>	<b>Manometrie-Ergebnisse</b>	S.30
<b>5.2.1</b>	<b>Nüchternmotilität</b>	S.30
5.2.1.1	MMC-Zyklus	S.30
5.2.1.2	Phase II Aktivität	S.34

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

5.2.1.2.1	Phase II Kontraktionsparameter	S.34
5.2.1.2.2	Phase II Propagationsparameter	S.36
5.2.1.2.3	Spezielle motorische Ereignisse in der Phase II	S.38
5.2.1.3	Phase III Aktivität	S.40
5.2.1.3.1	Phase III Kontraktionsparameter	S.40
5.2.1.3.2	Phase III Propagationsparameter	S.42
<b>5.2.2</b>	<b>Postprandiale Motorik</b>	<b>S.45</b>
5.2.2.1	Postprandiale Motorik: Kontraktionsparameter	S.45
5.2.2.2	Postprandiale Motorik: Propagationsparameter	S.47
5.2.2.3	Postprandiale Motorik: spezielle motorische Ereignisse	S.49
<b>5.3</b>	<b>Beziehungen der abnormen Dünndarmmotilität zu bakterieller Fehlbesiedelung, Aszites und Childstadium</b>	<b>S.50</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>S.51</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>S.59</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>S.61</b>
<b>9</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>S.69</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>S.71</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>S.73</b>

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

## **1 EINLEITUNG**

### **Äthyltoxische Leberzirrhose und ihre Komplikationen**

Die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung ist in Deutschland der Alkoholmissbrauch. Der Pro-Kopf-Konsum reinen Alkohols pro Jahr lag im Jahr 2004 in der BRD bei über 10 Litern **(32)** und liegt damit in internationalen Vergleich an 5. Stelle. Alkoholabusus wird mit regelmäßigem täglichem Durchschnittskonsum von mehr als 60 g bei Männern bzw. mehr als 40 g bei Frauen angenommen und zieht oft schwerwiegende Krankheiten und sozioökonomische Folgen nach sich. Zwar entwickeln nicht alle Personen zwangsläufig eine Leberzirrhose, bei Frauen steigt das Risiko dafür jedoch schon ab einem Konsum von 20 g, bei Männern ab 60 g reinen Alkohols täglich **(30)**. Etwa 20% aller stationären Patientenaufnahmen in der Inneren Medizin sind durch alkoholassoziierte Lebererkrankungen bedingt **(32)**. Bei etwa 20% der Patienten, die Alkoholabusus betreiben, tritt auch eine alkoholbedingte Lebererkrankung auf, besonders häufig die Leberzirrhose. Die Anzahl der neudiagnostizierten Fälle liegt in Deutschland bei etwa 100.000 jährlich **(30)**. Seit der klassischen Beschreibung durch Laennec 1828 wird die Leberzirrhose durch morphologische Kriterien definiert. Die WHO-Definition beschreibt die Zirrhose als diffuse Parenchymerkrankung, die durch Fibrose und Umwandlung der normalen Leberläppchenarchitektur sowie Ausbildung nodulärer Regeneratknoten gekennzeichnet ist. Die Trias Parenchymzellnekrose, noduläre Leberregeneration und –fibrose variieren nach Ursache und Stadium der Zirrhose und ziehen weitreichende Folgen nach sich, welche anschließend näher erläutert werden. Der Schweregrad der Leberzirrhose wird klinisch nach den Child-Pugh-Kriterien A-C **(25)** klassifiziert.

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

Es wird geschätzt, dass in Deutschland etwa 300.000 – 400.000 Patienten mit Leberzirrhose leben, von denen jährlich etwa 20.000 an den Folgen der Erkrankung versterben. Die Leberzirrhose steht bei den Gesamttodesursachen an 9. Stelle, in der Gruppe der 45- bis 64-jährigen sogar an 5. Stelle.

Die Leberzirrhose kann entweder völlig asymptomatisch verlaufen, oder aber auch zu einer Vielzahl von Komplikationen führen. Am häufigsten sind der Aszites und dessen Spontaninfektion, die spontan bakterielle Peritonitis (SBP), portale Hypertension, gastrointestinale Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie, hepatorenale und hepatopulmonale Syndrome und das hepatozelluläre Karzinom **(30)**.

In den letzten Jahren sind immer häufiger zwei weniger bekannte Komplikationen der Leberzirrhose in das Interesse wissenschaftlicher Studien gerückt: die bakterielle Fehlbesiedelung und die Motilitätsstörungen des Dünndarms.

Diese beiden Pathologien sollen zum besseren Verständnis der nachfolgenden Arbeit kurz charakterisiert werden:

# **BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

## **1.1 bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes bei Leberzirrhose**

### **1.1.1 Grundlagen und Ursachen bakterieller Fehlbesiedelung**

Definitionsgemäß versteht man darunter eine Besiedelung des Dünndarms mit mehr als  $10^4$  Organismen pro Milliliter Jejunumspirat, welches als Goldstandard der Diagnose gilt **(8)**, **(11)**. In der Klinik wird jedoch im allgemeinen wegen der Praktikabilität der  $H_2$ -Glukose-Atemtest **(24)** zur Diagnose herangezogen: Wasserstoff entsteht beim Gesunden hauptsächlich als Produkt des Kohlenhydratstoffwechsels der Dickdarmbakterien. Wird Wasserstoff bereits im Dünndarm durch bakteriellen Überwuchs metabolisiert, kommt es zur Resorption des dabei entstehenden Wasserstoffs und zur anschließenden Abatmung in der Lunge. Dies kann durch den  $H_2$ -Glukose-Atemtest nachgewiesen werden. Als positiv wertet man den Test bei einem Anstieg von Wasserstoff innerhalb der ersten 40 Minuten nach Kohlenhydratzufuhr ab einem Wert von  $> 20$  ppm **(17)**.

Als eine mögliche Ursache für die bakterielle Fehlbesiedelung ist eine gestörte Dünndarmmotilität zu erwägen. Der Dünndarm ist verglichen mit dem Colon relativ steril. Anatomische Barrieren, besonders die Ileocoecalklappe, die körpereigene Abwehr, inklusive der Magensäuresekretion und der Dünndarmperistaltik, dienen dazu, die Dünndarm Kolonisation zu limitieren. Ist eine dieser Abwehr-möglichkeiten, wie z. B. die Dünndarmmotorik fehlerhaft, kann dies zu einer bakteriellen Fehlbesiedelung führen.

# BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

## 1.1.2 Vorarbeiten und Stand der Forschung

Zum Thema der bakteriellen Fehlbesiedelung bei Leberzirrhose liegen mehrere Studien vor:

Die spanische Arbeitsgruppe von **Morenco et al. (24)** untersuchte 89 Patienten (23 Frauen, 66 Männer) im mittlern Alter von 54 (30 – 71) Jahren mit alkoholbedingter Leberzirrhose und kam 1996 zu dem Ergebnis, dass 27 (30%) der Untersuchten im H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes aufwiesen. Die Prävalenz der bakteriellen Fehlbesiedelung bei Zirrhosepatienten mit zusätzlichem Aszites wurde sogar mit 37% angegeben. In der Patientengruppe mit positivem Atemtest fanden sich 3 (11%) im Child Stadium A, 10 (37%) im Child Stadium B und 14 (52%) im Stadium C. Die bakterielle Fehlbesiedelung war demzufolge bei Patienten im fortgeschrittenen Child Stadium eindeutig höher als im Stadium A.

Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet veröffentlichte die taiwanesishe Arbeitsgruppe von **Yang et al. (41)** im Jahr 1998. In dieser Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und dem bakteriellen Dünndarmüberwuchs dargestellt werden. Es wurden 45 Patienten (11 Frauen, 34 Männer) im mittleren Alter von 57 (33 – 76) Jahren untersucht. 16 (36%) dieser Patienten wiesen einen positiven H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest auf. Allerdings bestand das Patientenkollektiv nicht nur aus Zirrhosepatienten mit äthyltoxischer Genese, sondern auch aus Patienten mit HBV- und HCV-induzierter Zirrhose. Die bakterielle Fehlbesiedelung fand sich gleichermaßen bei allen Zirrhosepatienten. Wie in der Studie von Morenco et al. wurde auch von Yang ein signifikanter Zusammenhang zwischen bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms und fortgeschrittenem Childstadium nachgewiesen.

# BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

## 1.2 Dünndarmmotilitätsstörungen bei Leberzirrhose

### 1.2.1 Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität

Es folgt zum besseren Verständnis zunächst die Darstellung einiger physiologischer Grundlagen. Die Dünndarmmuskulatur besteht aus der äußeren Längs- und der inneren Ringmuskelschicht. Die einzelnen glatten Muskelzellen sind zu gemeinsamer Funktion fähig, da sie über funktionelle und mechanische Verbindungen verknüpft sind. In der Submukosa (Plexus submucosus) und zwischen den beiden Muskelschichten (Plexus myentericus) befinden sich die Zellkörper der intrinsischen Neurone. Sie bilden das enterische Nervensystem, einen komplexen, eigenständigen nervalen Apparat. Der N. vagus und der thorakale Sympathikus bilden das extrinsische, autonome Nervensystem, welches das enterische und zentrale Nervensystem verbindet. Durch den Aufbau des Dünndarms findet man zwei unterschiedliche Kontraktionsarten: Die Kontraktionen der Längsmuskelschicht sind visuell und durch intraluminale Druckmessung (Manometrie) nicht erfassbar und deshalb wenig untersucht (7). Die Kontraktionen der Ringmuskulatur („ring contractions“) führen zu zirkulären, einige Sekunden andauernden Okklusionen des Darmlumens (26), die entweder an ihrem Entstehungsort verbleiben (stationäre Kontraktionen) oder sich in aboraler Richtung fortbewegen (propagierte Kontraktionen). Letztere dienen dem aboralen Transport des Lumeninhalts (27). Beide sind visuell und manometrisch erfassbar und werden nachfolgend vereinfacht als Kontraktionen bezeichnet.

Unterschieden werden die Nüchternmotilität und die postprandiale Motilität (36). Die zyklische Nüchternmotilität besteht aus drei konsekutiven Phasen: der Phase I (motorische Inaktivität), der Phase II (irreguläre Kontraktionen) und schließlich der Phase III (regelmäßige Kontraktionen maximaler Frequenz). Alle Phasen weisen eine

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

aborale Wanderungsrichtung auf und werden als „migrating motor complex“ (MMC) bezeichnet (35). Die postprandiale oder digestive Motilität imponiert als kontinuierliche irreguläre Motorik und ist nicht zyklisch. Die Kontraktionen unterliegen myogenen, neuralen und hormonalen Kontrollmechanismen (7). Die Mehrzahl der nachfolgend beschriebenen, manometrisch registrierten Kontraktionsphänomene, beispielsweise die Phase III des MMC, beruht auf motorischen Programmen des enterischen Nervensystems (39). Überwiegend modulierende, nicht generierende Funktionen kommen dem zentralen und autonomen Nervensystem zu. Eine untergeordnete Bedeutung bei der Regulierung der Dünndarmmotilität haben myogene und hormonalen Kontrollmechanismen, die für die nachfolgenden Untersuchungen nicht relevant sind. Die Motilität des Dünndarms beinhaltet die Darmwandbewegungen (Kontraktionen), den Transit des Lumeninhalts und die zugrundeliegenden muskulären, neuralen und hormonalen Steuerungssysteme und erfüllt wichtige Aufgaben im Bereich der Digestion und Absorption von Nahrungsbestandteilen. Sie sorgt nach Nahrungsaufnahme für den aboralen Transport, die Durchmischung mit Galle, Pankreas- und Dünndarmsekreten und die Chymus-Verteilung über die absorptive Oberflächenmukosa. Ebenso dient die Dünndarmmotilität der Reinigung des Darmes von Bakterien, Zelldetritus und nicht resorbierbaren Nahrungsmittelbestandteilen (36).

### **1.2.2 Das Verfahren der Dünndarmmanometrie**

Die Manometrie gilt als Standardverfahren zur Messung der Dünndarmmotilität beim Menschen (3). Die Manometrie registriert den zeitlichen Verlauf des intraluminalen Drucks. Viele dieser Druckveränderungen sind die Folge phasischer Einzelkontraktionen der Darmwand (40). Veränderungen des Tonus führen nicht notwendigerweise zu Veränderungen des intraluminalen Drucks, da der Dünndarm physikalisch als offene Röhre anzusehen ist. 1985 wurde erstmals über die Dünndarmmanometrie am Menschen mit miniaturisierten intraluminalen Druckaufnehmern berichtet (23). 1987 wurden ambulante Langzeitmessungen an gesunden Versuchspersonen mit diesen Druckaufnehmern und kodierter analoger Signal-speicherung auf Magnetband vorgestellt (9).

Die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie im Städtischen Klinikum München Bogenhausen entwickelte ein der visuellen Auswertung überlegenes Verfahren zur digitalen ambulanten Langzeitmessung der Dünndarmmotilität, bestehend aus einem portablen Datenspeicher, Kathetern mit intraluminalen Mikrodrucksensoren und einer speziellen Software zur Erkennung und Vermessung der phasischen Dünndarmkontraktionen sowie zur Analyse deren zeitlicher und räumlicher Koordination. Das Verfahren wurde an Normalpersonen validiert und bei zahlreichen klinischen Krankheitsbildern (1), (16), (33), (10), (34), (2), (6) erfolgreich eingesetzt.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 1.2.3 Dünndarmmotilitätsstörungen bei äthyltoxischer Leberzirrhose, Vorarbeiten und Stand der Forschung

Zum Thema Dünndarmmotilitätsstörungen bei Leberzirrhose liegen mehrere Studien vor:

Im Jahr 1997 untersuchte die chilenische Studie von **Madrid et al. (20)** 33 Patienten (9 Frauen, 24 Männer) im mittleren Alter von 56 (28 – 77) Jahren mit Leberzirrhose unterschiedlichen Ursprunges in den Childstadien A - C. Es wurde versucht, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Zirrhosestadium und Dünndarmmotilitätsstörungen herzustellen. Verwendet wurde eine 1stündige qualitativ visuell ausgewertete 4-Kanal-Perfusionsmanometrie. Die Patienten waren ausschließlich im Nüchternzustand. Eine eigene Kontrollgruppe gesunder Versuchspersonen lag als Vergleich nicht vor.

Beim fortgeschrittenen Zirrhosestadium wurden Abnormitäten des MMC und vermehrte Clusteraktivitäten beobachtet. Außerdem konnte man erhöhte Frequenzen und Amplituden der Kontraktionen in Phase II verzeichnen. Die Autoren vermuteten, dass diese Befunde möglicherweise die Ursache für verlängerte Transitzeiten und vermehrter Prävalenz von bakteriellem Überwuchs im Dünndarm bei Patienten im fortgeschrittenen Zirrhosestadium sein könnten.

In einer weiteren Studie von **Madrid et al. (21)** wurde 1998 die Dünndarmmotilität bei 20 Patientinnen im mittleren Alter von 58 (48 – 69) Jahren untersucht. 10 dieser Patientinnen waren an PBC erkrankt und 10 weitere wiesen eine nicht durch Alkohol bedingte Leberzirrhose auf. Das Normalkollektiv bestand aus 10 gesunden Frauen. Die Patientinnen wurden ausschließlich im Nüchternzustand mit einer 4-Kanal-Perfusionsmanometrie über 5 Stunden untersucht. Es wurde qualitativ visuell ausgewertet.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Die PBC Patientinnen zeigten ähnliche motorische Abnormitäten des Dünndarmes wie Patienten anderer Leberzirrhoseätiologien. Es fielen erhöhte Amplituden, erhöhte Clusterfrequenz und eine verlängerte Dauer der Phase II auf.

### 1.2.4 Dünndarmmotilitätsstörungen und bakterielle Fehlbesiedelung bei äthyltoxischer Leberzirrhose, Vorarbeiten und Stand der Forschung

Grundlegend wurden Zusammenhänge zwischen bakterieller Fehlbesiedelung und gestörter Klärfunktion in der Nüchternmotilität 1977 in einer Studie der belgischen Forschungsgruppe von **Vantrappen et al. (35)** dargestellt. Vantrappen beschrieb bei einer Patientengruppe mit idiopathischer bakterieller Fehlbesiedelung mit Hilfe der Kurzzeit-Perfusionsmanometrie ein häufiges Fehlen des MMC.

Diese Ergebnisse wurden später 1995 von **Husebye et al. (14)** in Langzeit-messungen bestätigt und erweitert. Er untersuchte eine Patientengruppe mit Strahlenenteropathie.

Die mögliche Korrelation zwischen Motilitätsstörungen und bakterieller Fehlbesiedelung bei Leberzirrhose aufzuzeigen, war Ziel einer Studie der schwedischen Forschungsgruppe von **Gunnarsdottir et al. (10)**. Es wurden 24 Patienten (8 Frauen, 16 Männer) im mittleren Alter von 54 (32 – 76) Jahren untersucht.

12 der 24 Patienten hatten Leberzirrhose mit begleitender portaler Hypertension, die 12 anderen Patienten zeigten eine Zirrhose ohne portale Hypertension. Alle befanden sich im Childstadium A oder B. Die Ursache für die jeweilige Leberzirrhose war virus-, alkoholtoxisch- oder PSC-bedingt. Das Normalkollektiv bestand aus 32 Personen. Die manometrischen Messungen wurden mit einem 8-Kanal-Perfusions-Katheter

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

durchgeführt und digital aufgezeichnet. Die verzeichneten motorischen Abnormitäten des Dünndarmes (retrograde Kontraktionswanderungen, Clusters, erhöhter Motilitätsindex) korrelierten nicht mit der Höhe des portalen Druckes. 33% der Patienten mit Motilitätsstörungen und begleitender portaler Hypertension zeigten jedoch einen per Jejunumspirat nachgewiesenen bakteriellen Überwuchs des Dünndarmes, welcher bei keinem der anderen Patientengruppe zu verzeichnen war. Die Autoren vermuteten, dass möglicherweise die portale Hypertonie per se zu den Motilitätsstörungen des Dünndarmes führen könnte.

In einer weiteren Studie einer chilenischen Forschungsgruppe von **Chesta et al. (5)** von 1993 wurden 16 Patienten (6 Frauen, 10 Männer) im mittleren Alter von 54 (38 – 64) Jahren mit alkoholbedingter Leberzirrhose und bakteriellem Überwuchs 8 Probanden einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Childstadien der Patienten verteilten sich folgendermaßen: 3 (19%) Patienten befanden sich im Child A, 6 (37%) im Child B und 7 (44%) in Child C Stadium. Alle Patienten wiesen eine portale Hypertension auf. Die Manometrie erfolgte nur im Nüchternzustand über einen 3-lumigen Perfusions-Katheter über 5 Stunden, nur in qualitativ visueller Auswertung. Bei diesen Patienten fiel ein verlängerter MMC-Zyklus durch eine verlängerte Phase II mit multiplen Clusters (MCCs) auf. Migrating Clustered Contractions (MCCs) sind spezielle motorische Ereignisse und sind definiert als eine Gruppe von 3-10 Kontraktionen einer Frequenz von 10-12/min mit einer vorausgehenden und nachfolgenden Periode motorischer Stille von jeweils mindestens 30 s Dauer (**34**). Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Motilitätsstörungen und den Childstadien oder dem bakteriellen Überwuchs beobachtet.

# **BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

## **1.2.5 Kritikpunkte bisher veröffentlichter Studien**

Wie oben aufgeführt liegen somit nur wenige Studien zur Störung der Dünndarmmotilität bei Patienten mit Leberzirrhose vor. Sie basieren ausschließlich auf Kurzzeitmessungen mit Perfusionsmanometrie im Nüchternzustand an kleinen Patientenkollektiven. Zudem wurden die Messungen bei vorausgehenden Studien nur qualitativ visuell und nicht quantitativ computergestützt ausgewertet. Außerdem lag häufig kein eigenes Normalpersonenkollektiv zur Definition der physiologischen Motilität vor.

## **2 ZIELE**

Die vorliegende Arbeit hatte zur Zielsetzung, die nachfolgenden Fragen zu untersuchen:

1. Wie häufig ist bei hospitalisierten Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose die bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms?
2. Welche Dünndarm-Motilitätsstörungen finden sich bei klinischen Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose im Vergleich zu einer großen Kontrollgruppe gesunder Versuchspersonen?
3. Lassen sich Beziehungen zwischen einer gestörten Dünndarmmotilität und der bakteriellen Fehlbesiedelung feststellen und gibt es Korrelationen zu dem Schweregrad der Lebererkrankung und zu dem Vorhandensein von Aszites?

# BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Verwendet werden sollte wie in vorangegangenen Studien der H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest zum Nachweis der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms.

Im Gegensatz zu den genannten Vorarbeiten sollte in unserer Studie zum Nachweis von Dünndarmmotilitätsstörungen eine digitale ambulante 24 h-Manometrie unter standardisierten Bedingungen nüchtern und postprandial zum Einsatz kommen. Es sollte nicht nur eine visuelle Analyse, sondern eine valide, computergestützte Kontraktionserkennung und -vermessung sowie Propagationsanalyse bei der Auswertung der Daten erfolgen. Ein großes, unter identischen Bedingungen untersuchtes Kollektiv gesunder Versuchspersonen sollte zur Definition der normalen Motilität herangezogen werden.

## 3 PATIENTEN UND METHODEN

### 3.1 Patienten und Kontrollgruppe

Die Patientengruppe der Leberzirrhotiker für den Atemtest zum Nachweis von bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms bestand aus insgesamt 82 Patienten (32 Frauen, 50 Männer) im Durchschnittsalter von 55 (31-91) Jahren. Die Childstadien nach den Kriterien von **Pugh et al. (25)** verteilten sich folgendermaßen: 15 (18%) Patienten wiesen Childstadium A, 27 (33%) Childstadium B und 40 (49%) Childstadium C auf.

Die Gruppe der Leberzirrhotiker, bei denen eine 24stündige Manometrie des Dünndarms durchgeführt wurde bestand aus 41 Patienten (17 Frauen, 24 Männer) im Alter von 56 (40 – 83) Jahren. Die Childstadien verteilten sich auf 4 (10%) Patienten mit Child A, 12 (29%) Child B und 25 (61%) mit Child C.

# **BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

Zur Ermittlung der Normalwerte wurden insgesamt 50 gesunde freiwillige Personen (22 Frauen, 28 Männer) im Alter von 26 (19 – 46) Jahren untersucht. 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 (29).

Für den Atemtest wurden Patienten mit folgenden Merkmalen und Erkrankungen ausgeschlossen: Diabetes mellitus, Abweichungen der Serumelektrolyte, Sklerodermie, Hypothyreose und Drogenabusus.

Ausgeschlossen wurden ebenso Patienten, die innerhalb eines Monats vor den Untersuchungen folgende Medikamente eingenommen hatten: Medikamente wie Antacida, Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer, Opiode, Anticholinergika, Antidepressiva, Metachlopramide, Cisapride und Antibiotika.

Zum Nachweis von Aszites diente die klinische Routineabdomensonographie, wobei nur mittelgradige bis hohe Mengen von Aszites gewertet wurden.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest**

#### Durchführung der Tests:

Am Untersuchungstag wurde der nüchterne Patient ausführlich über den Test informiert. Um einer Messwertverfälschung durch Glukoseverwertung der Bakterien in der Mundflora vorzubeugen, wurde die Zuckerlösung erst nach einer antibakteriellen

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Mundspülung mit Hexoral® (Pfizer Pharma GmbH, Berlin) verabreicht. Vor Testbeginn nahm man 3 Nullproben Atemluft ab, um Vergleichswerte für die Messungen nach der Glukoseaufnahme zu haben. Die Messungen wurden wie folgt vorgenommen:

20 und 10 min vor dem Test folgte die Abnahme einer Nullprobe. Minute „null“: Nach dem Ausatmen wurde die bereitgestellte Glukoselösung (80 g Glukosemonohydrat gelöst in 200ml H<sub>2</sub>O) zügig getrunken. 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min später folgten die Messungen. Der Test dauerte insgesamt maximal 90 Minuten. Die Ausatemluft wurde in 10minütigen Abständen gemessen. Wenn 40 Minuten nach Gabe der Zuckerlösung kein Anstieg der Werte verzeichnet wurde, konnte der Test hier (um 20 Minuten verkürzt) abgebrochen werden.

Da man keine Atemluft aus Mund- oder Rachenraum verwerten wollte, ließ man nach normaler Einatmung zunächst etwas Luft in den Raum abatmen, um erst die danach folgende Atemluft aufzufangen.

Das Gerät (EC 60 Gastrolyzer 2, Scientific LTD, Kent, England) wurde auf den Nullwert kalibriert und die Patienten wurden anschließend gebeten, die Probeluft langsam und ohne großen Druck nach kurzem (15 s) Luftanhalten durch ein Einmalmundstück in das Gerät abzuatmen. Das T-Stück mit Ventilen leitet die Ausatemluft im Nebenstrommessverfahren an einem elektrochemischen Sensor vorbei. Die Anzeige der Messwerte erfolgt auf der LCD-Anzeige.

Waren Bakterien im Dünndarm vorhanden, verwerteten diese die Glukose und bildeten als Abbauprodukt das Wasserstoffgas. Dieses diffundierte ins Blut und wurde über die Lunge abgeatmet. Stieg der gemessene Wasserstoffwert in der Ausatemluft innerhalb von 40 Minuten um > 20 ppm an, galt dies als Nachweis bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms (**17**) und der Test wurde als positiv bewertet. Ein graphisches Beispiel für einen positiven Glukose-H<sub>2</sub>-Atemtest zeigt **Abbildung 1** auf Seite 27 im Ergebnisteil.

# BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

## 3.2.2 Dünndarmmanometrie

### 3.2.2.1 Sondenplatzierung

Nach 12stündigem 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. Damit war die erwünschte Position der Sonde, d.h. die Lage des proximalen Sensors an der Flexura duodenojejunalis erreicht (29). Danach konnte das Kontrastmittel aus dem Ballon entfernt werden. Die Sonde wurde mittels Pflasterstreifen an der Nase fixiert.

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

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

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

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

### **3.2.2.2 Manometrieprotokoll**

Alle motilitätsbeeinflussenden Pharmaka wurden für die manometrische Untersuchung abgesetzt. Bei den Patienten wurde ein identisches Versuchsprotokoll wie bei den gesunden Versuchspersonen eingehalten. Ausgenommen davon war eine endoskopische Sondenplatzierung, da sich eine Positionierung mittels Traktionsballon in vielen Fällen als nicht praktikabel erwiesen hatte. Nach Sedierung mit 10 mg Midazolam i.v. (Dormicum®, Roche, Grenzach-Wyhlen) wurde mit Hilfe eines pädiatrischen Koloskopes (PCF 140 L oder PCF 10, Olympus, Hamburg) und minimaler Luftinsufflation ein flexibler Metallführungsdraht platziert, transnasal ausgeleitet und zur Sondenpositionierung verwendet. Die Lagekontrolle erfolgte mittels Durchleuchtung. Bei der bekannten Midazolam-Halbwertszeit von 35 min (4) wurde frühestens 2 Stunden nach der Sondenpositionierung mit der Manometrie begonnen.

### **3.3 Datenaufzeichnung**

#### **3.3.1 Manometrikatheter**

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

Es wurden je nach Verfügbarkeit 18 (44%) Patienten mit dem 3-Sensorkatheter und 23 (56%) Patienten mit dem 6-Sensorkatheter untersucht.

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

### **3.3.2 Datenlogger**

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

Gespeichert wurde auf sogenannten Memory Cards (CMOS-RAM Bausteine, Kapazität 1024 kB, Matsushita Electric Industrial Co., Tokyo, Japan). Die Daten wurden mit einer Rate von 30 Hz pro Sensor und einer Auflösung von 8 Bit digitalisiert. Von jeweils 10 Messwerten wurde der Mittelwert gebildet. Dadurch entstand eine Verkleinerung der Daten um den Faktor 10 und eine effektive Speicherung von 3 Messwerten pro Sekunde für jeden Sensor. Die effektive Samplingrate von 3 Messwerten/sec (3Hz) ermöglicht eine Aufzeichnung von Druckkurven im menschlichen Dünndarm ohne Kontraktionsverlust und falsch niedrige Kontraktionsamplituden (18).

### **3.4 Datenanalyse**

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

#### **3.4.1 Visuelle Datenanalyse**

Es erfolgte eine Unterteilung des Messzeitraums in Wach- und Schlafperioden, je nach Dokumentation der Versuchsperson. Die Zeiträume wurden durch Mausoperationen am Bildschirm markiert und in separate Computerfiles eingelesen.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Die Messdaten wurden jeweils von zwei Untersuchern (Thomas Schmidt und Margot Luxi) unabhängig voneinander ausgewertet. Die Benutzeroberfläche des eigens dafür entwickelten Computerprogramms ermöglichte eine Inspektion der Druckkurven in expandierter und komprimierter Zeitachse am Monitor (zwischen 3 und 30 min pro Bildschirm). Daneben wurden stets Ausdrücke auf Endlospapier (Vorschub 8 mm/min allgemein oder 76 mm/min bei speziellen motorischen Ereignissen) verwendet. Als erstes erfolgte eine Markierung der Nüchternmotilität und der postprandialen Motilität. Bei der Nüchternmotilität wurden 3 Phasen unterschieden **(35)**. Phase I war definiert als motorische Stille **(35)**. Phase II entsprach einer irregulären kontraktiven Aktivität, wobei der Beginn einer Phase II angenommen wurde, wenn die Kontraktionsaktivität an mindestens einem Aufzeichnungskanal 2 Kontraktionen pro 10 min überstieg **(12)**. Phase III war eine regelmäßige Serie ununterbrochener Kontraktionen einer Maximalfrequenz von 10 – 12 /min und eine Dauer von  $\geq 2$  min, welche von motorischer Stille gefolgt war **(35)**. Eine früher unterschiedene Phase IV, eine irreguläre kontraktive Aktivität am Übergang der regelmäßigen Kontraktionsserie von Phase III in die motorische Stille von Phase I wurde wegen ihres inkonstanten Auftretens und ihrer kurzen Dauer (von 1-2 min) nicht gesondert analysiert, sondern der Phase I zugerechnet.

Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit von Phase III wurde errechnet nach der Zeitdauer, die der Beginn von Phase III benötigte, um die Länge des Messegments (15 cm) zu durchqueren **(35)**. Die Dauer eines Migrating Motor Complex (MMC) – Zyklus war definiert als die Zeitdauer zwischen dem Ende zweier aufeinander-folgender Phase III – Aktivitäten, jeweils errechnet an dem am weitesten distal gelegenen Drucksensor des Messegments **(13)**. Inkomplette MMC-Zyklen (zu Beginn und am Ende der Messung) wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Als postprandiale Motilität wurde der Zeitraum vom Beginn der oralen Nahrungszufuhr bis zum Wiederauftreten von Phase I (gefordert war hier eine motorische Stille in allen Aufzeichnungskanälen von  $\geq 10$  min) oder von Phase III gewertet **(16)**.

### 3.4.2 Computergestützte Datenanalyse

Phase II, III und die postprandiale Motilität wurden einer computergestützten Kontraktionsanalyse unterzogen. Benutzt wurde ein an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie im Städtischen Klinikum München Bogenhausen entwickeltes und validiertes Computerprogramm. Funktion und Details sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben **(37)**, **(38)**. Es ermöglichte die Analyse und Entfernung von Artefakten, die Erkennung und Vermessung von phasischen Einzelkontraktionen sowie die Beschreibung ihrer zeitlichen und räumlichen Koordination.

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

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

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

wurden der Prozentsatz der propagierten Kontraktionen [%], ihre aborale Propagationsstrecke [cm] und ihre aborale Propagationsgeschwindigkeit [cm/s] errechnet.

### 3.4.3 Spezielle motorische Ereignisse

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

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

Migrating Clustered Contractions (MCCs): Sie waren definiert als eine Gruppe von 3-10 Kontraktionen (**34**) einer Frequenz von 10-12/min mit einer vorausgehenden und nachfolgenden Periode motorischer Stille von jeweils mindestens 30 s Dauer. Für das motorische Muster wurde eine Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Segment der Messung gefordert. Als MCC-Serien (sog. Runs) wurden das ununterbrochene Auftreten von MCCs über mehr als 5 min definiert (**15**). Die Anzahl und Dauer dieser Ereignisse wurde bestimmt.

Als Retrograde Clustered Contractions (RCCs) wurden MCCs von oraler Wanderungsrichtung definiert (**28**).

Giant Migrating Contractions (GMCs): sie waren definiert als Einzelkontraktionen von mehr als 10 s Dauer und einer Amplitude von mehr als 30 mm Hg mit aboraler Propagation durch das gesamte Messsegment (**14**). Bursts: sie wurden definiert als Serie irregulärer Kontraktionen in der Frequenz von Phase III von > 2min Dauer mit

# **BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

tonischer Erhöhung des Baseline Niveaus um mehr als 15 mm Hg ohne vergleichbare Aktivität an benachbarten Messpunkten (**33**). Anhaltend un-koordinierte Aktivität: sie wurde definiert als ununterbrochene Burst – Aktivität von > 30 min Dauer.

## **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) der 50 gesunden Versuchspersonen. Alle Daten wurden auf das Vorliegen einer normalverteilten Grundgesamtheit geprüft und für sämtliche Parameter der Dünndarmmotilität die Mittelwerte mit dem zugehörigen 95%igen Konfidenzintervall als Normbereich errechnet. Benutzt wurde dafür 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 Normalbereiches lag. Weiterhin durften keine qualitativen Abweichungen von der Norm, d.h. bei gesunden Versuchspersonen 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 Patienten-

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

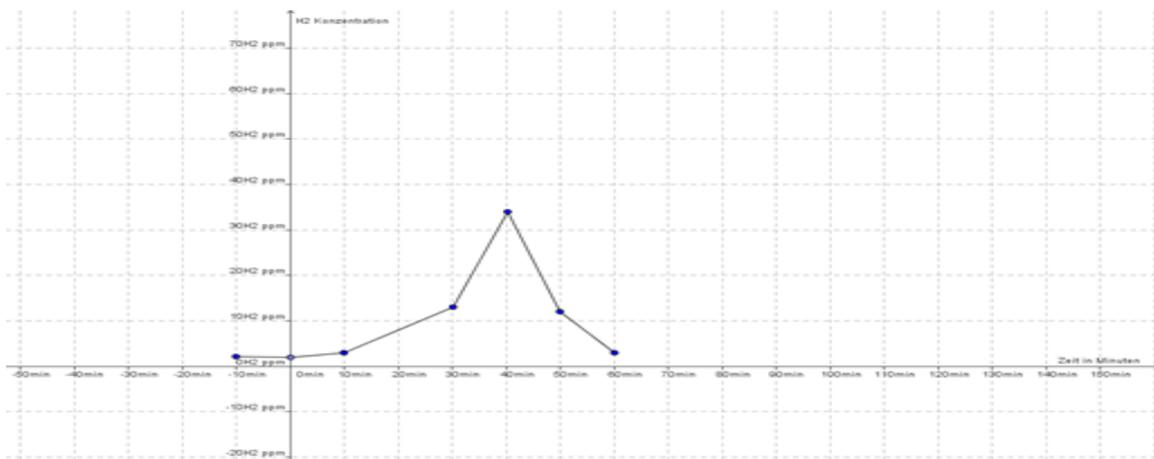
gruppe wurde Art und Häufigkeit der pathologischen Befunde sowie die Gesamt-anzahl der abnormen Manometrien errechnet und prozentual angegeben.

Für alle Motilitätsparameter wurde der Mittelwert und der Standardfehler des Mittelwertes (standard error of mean, SEM) errechnet. Für statistische Mittelwertvergleiche wurde der Student t-Test für unverbundene Stichproben herangezogen. Zur Prüfung einer überzufälligen Merkmalsassoziation diente der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test). Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde jeweils als signifikant erachtet.

## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Bakterielle Fehlbesiedelung im H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest

Von den 82 mit dem Glukose-H<sub>2</sub>-Atemtest untersuchten Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose erfüllten insgesamt 18 (22%) die Definition für eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms. Der Nachweis für bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms ist folgendermaßen definiert: Anstieg des Wasserstoffwertes in der Ausatemluft innerhalb von 40 Minuten um > 20 ppm. Ein typisches Beispiel für einen positiven Glukose-H<sub>2</sub>-Atemtest ist grafisch in der folgenden **Abbildung 1** dargestellt.



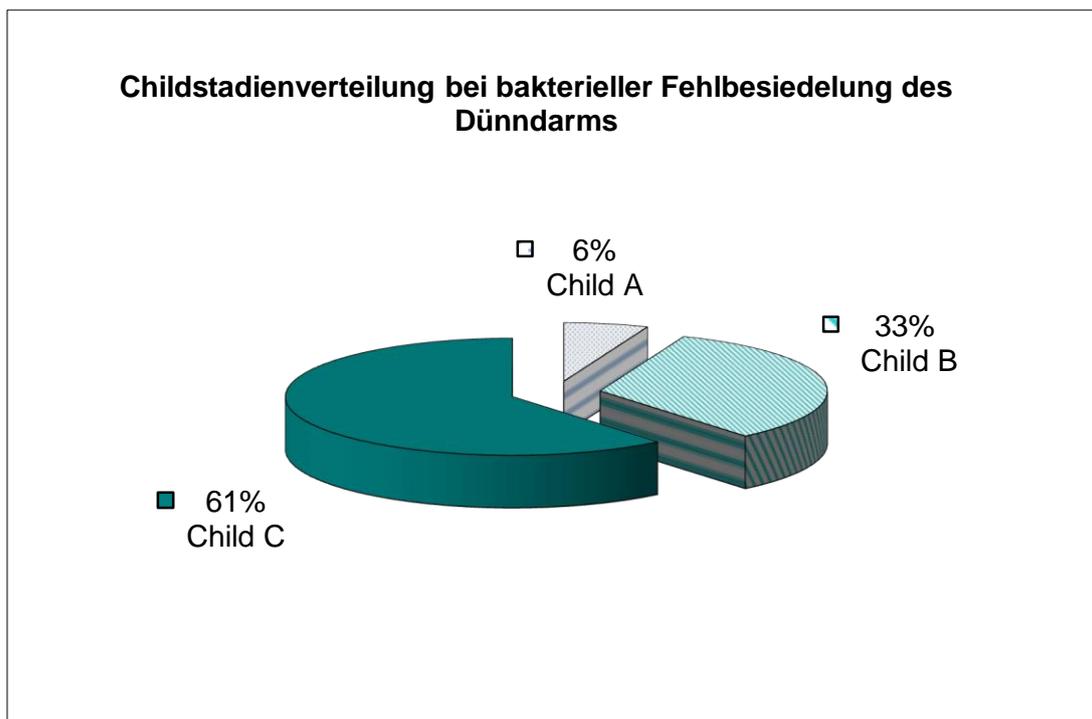
**Abbildung 1:** Ein typisches Beispiel für eine positive Atemtestuntersuchung mit dem Nachweis bakterieller Fehlbesiedelung bei einem 63jährigen, männlichen Patienten mit Leberzirrhose im Childstadium C. Ab dem Zeitpunkt „null“ kam es nach 30 min zum Anstieg der Atemluft von 2 auf 13 ppm, nach 40 min war das Maximum von 34 ppm erreicht. Anschließend kam es zum raschen Abfall der Konzentration, nach 60 min war wieder der Ausgangswert von 2 ppm erreicht.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.1.1 Bakterielle Fehlbesiedelung und Childstadium

Von den 18 (22%) Patienten mit bakterieller Fehlbesiedelung, waren im Childstadium A einer (6%), im Stadium B 6 (33%) und im Stadium C 11 (61%) Patienten mit bakterieller Fehlbesiedelung zu finden (vgl. **Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Prozentuale Häufigkeit der bakteriellen Fehlbesiedelung bezogen auf das Childstadium bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs (n = 18). Es zeigt sich eine Häufung mit zunehmendem Childstadium.

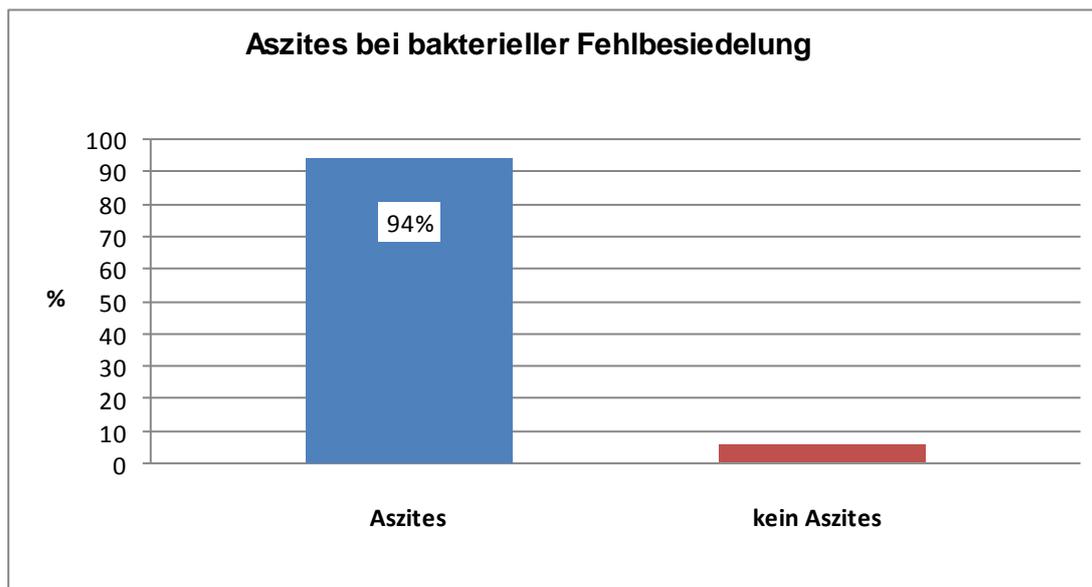
## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.1.2 Bakterielle Fehlbesiedelung und Aszites

Bei 60 (73%) der 82 untersuchten Patienten wurde Aszites nachgewiesen. Bei 17 (28%) dieser 60 Patienten mit Aszites zeigte sich gleichzeitig eine bakterielle Fehlbesiedelung. Die Bakterielle Fehlbesiedelung war bei Patienten mit Aszites signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ) zu beobachten als bei Patienten ohne Aszites.

Von insgesamt 18 getesteten Patienten mit bakteriellem Überwuchs konnte bei 17 (94%) gleichzeitig das Auftreten von Aszites nachgewiesen werden.



**Abbildung 3:** Aszites (94%) war bei Zirrhosepatienten mit bakterieller Fehlbesiedelung (SBBO) des Dünndarms signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger, als bei Patienten ohne SBBO (6%).

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2 Manometrie-Ergebnisse

#### 5.2.1 Nüchtermotilität

##### 5.2.1.1 MMC Zyklus

Alle 41 (100%) mit der Dünndarm-Manometrie untersuchten Patienten wiesen im Nüchternzustand MMC Zyklen auf.

Bei insgesamt 34 (83%) Patienten war die Zeitdauer der einzelnen Phasen des MMC abnorm. Dies betraf im Einzelnen eine Verlängerung der Phase II und die Verkürzung der Phasen I und III.

Die mittlere Zyklusdauer war bei 11 (27%) Patienten signifikant ( $p < 0,001$ ) abnorm verlängert. Dies kam bei 27 (66%) Patienten durch eine Verlängerung der Phase II zustande. Bei 9 (22%) der 41 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose lag die Anzahl der MMC-Zyklen unterhalb des Normbereiches.

Die jeweiligen pathologischen Abweichungen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Zusammenfassend war bei 14 (34%) Patienten der MMC Zyklus gestört (erniedrigte Zyklusanzahl oder verlängerte Zyklusdauer).

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

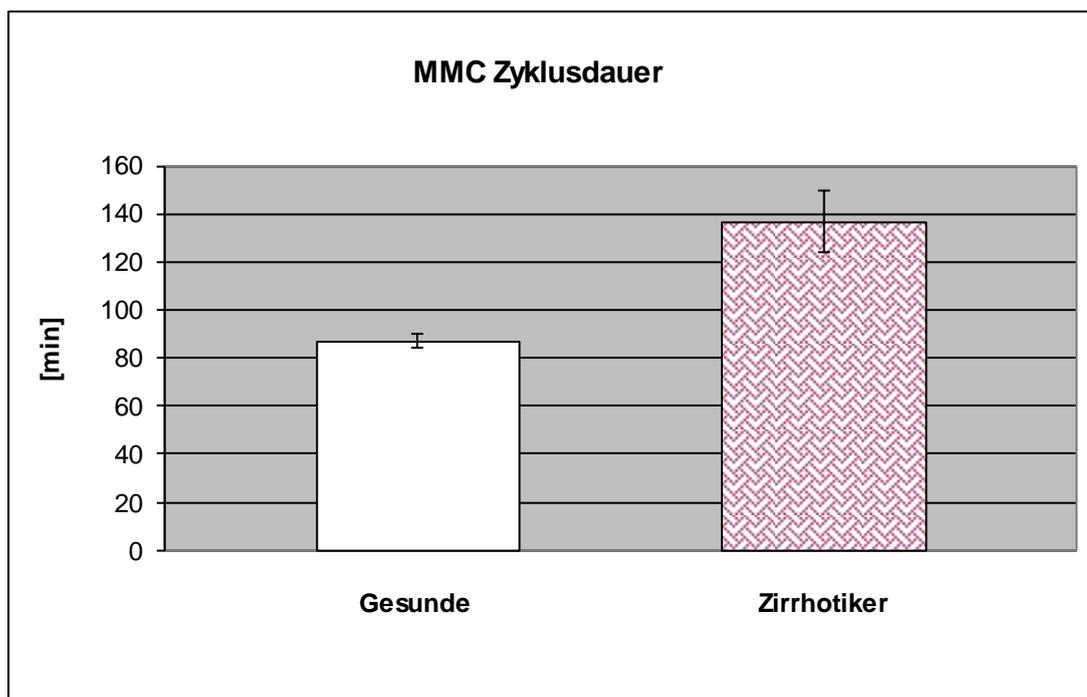
**Tabelle 1:** Dauer von MMC-Zyklen, Phase I, II und Phase III: pathologische Motilitätsbefunde der untersuchten Leberzirrhose-Patienten (n = 41) verglichen mit Normalwerten (rechte Spalte) bei gesunden Versuchspersonen (angegeben ist das 95% Konfidenzintervall).

	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Dauer von Phase II</b> [min]	<b>66%</b> verlängert n = 27	13 – 75 min
<b>Dauer von Phase I</b> [min]	<b>56%</b> verkürzt n = 23	21 – 73 min
<b>Dauer von Phase III</b> [min]	<b>32%</b> verkürzt n = 13	3,1 – 8,7 min
<b>Zyklusdauer</b> [min]	<b>27%</b> verlängert n = 11	58 – 147 min

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

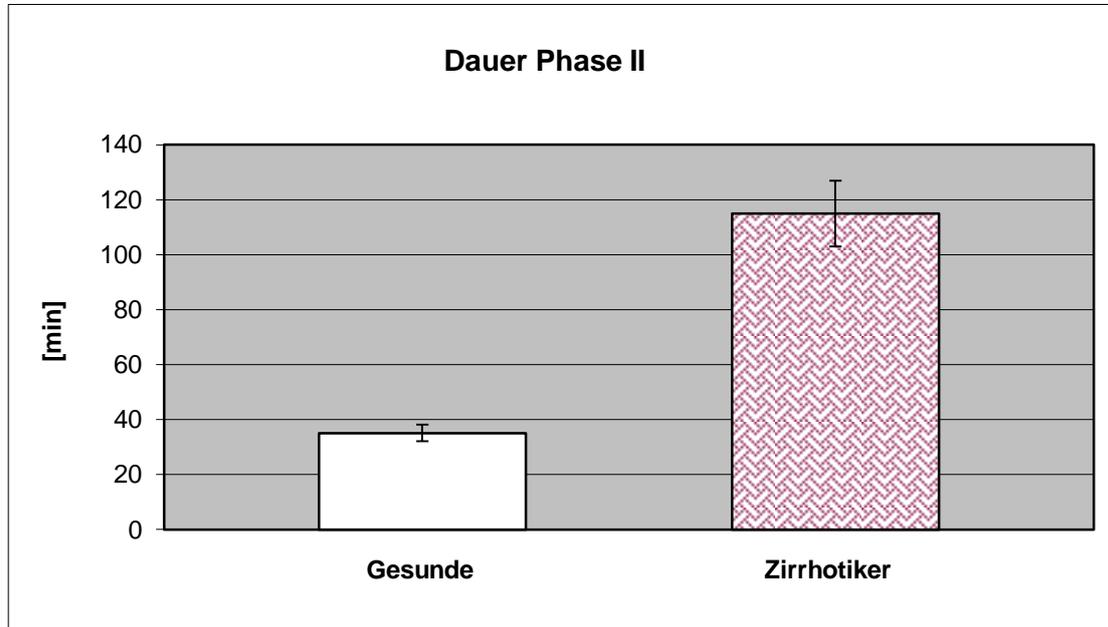
Statistisch war die mittlere MMC-Zyklusdauer bei Leberzirrhosepatienten mit  $137 \pm 12$  min gegenüber den Gesunden ( $87 \pm 3$  min) signifikant ( $p < 0,001$ ) verlängert. Dies kam durch eine verkürzte mittlere Phase I ( $19 \pm 2$  vs.  $46 \pm 3$  min;  $p < 0,001$ ) und eine verlängerte Phase II ( $115 \pm 12$  vs.  $35 \pm 3$  min;  $p < 0,001$ ) zustande. Die mittlere Dauer von Phase III war bei den Patienten gegenüber den Normalpersonen signifikant verkürzt. ( $4 \pm 1$  vs.  $6 \pm 1$  min;  $p < 0,001$ ).

Die oben genannten Ergebnisse sind in den folgenden **Abbildungen 4 bis 7** graphisch veranschaulicht:

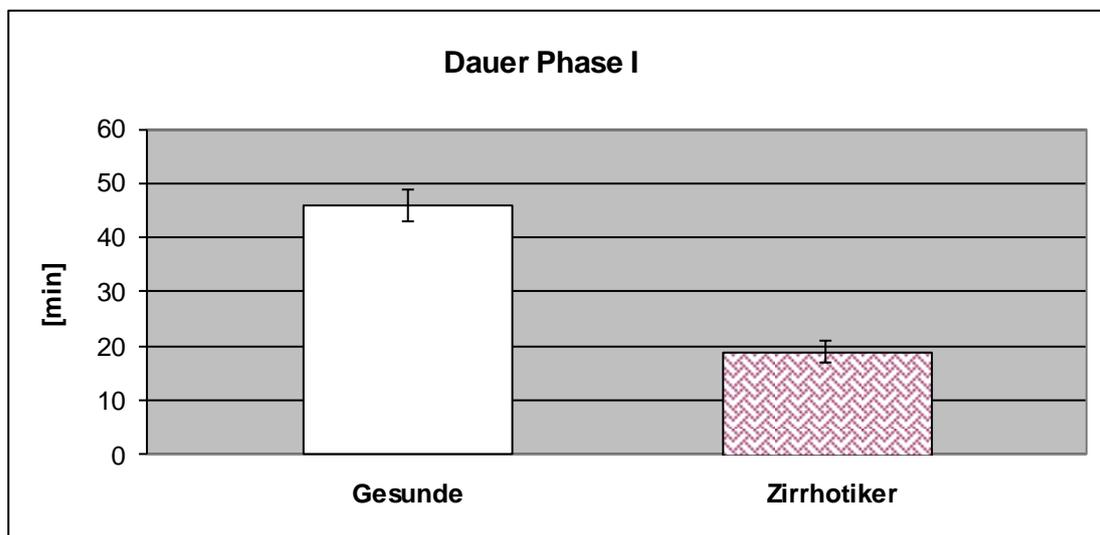


**Abbildung 4:** Die mittlere MMC Zyklusdauer des Dünndarms war bei Zirrhosepatienten ( $137 \pm 12$  min) gegenüber Gesunden ( $87 \pm 3$  min) signifikant ( $p < 0,001$ ) verlängert.

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

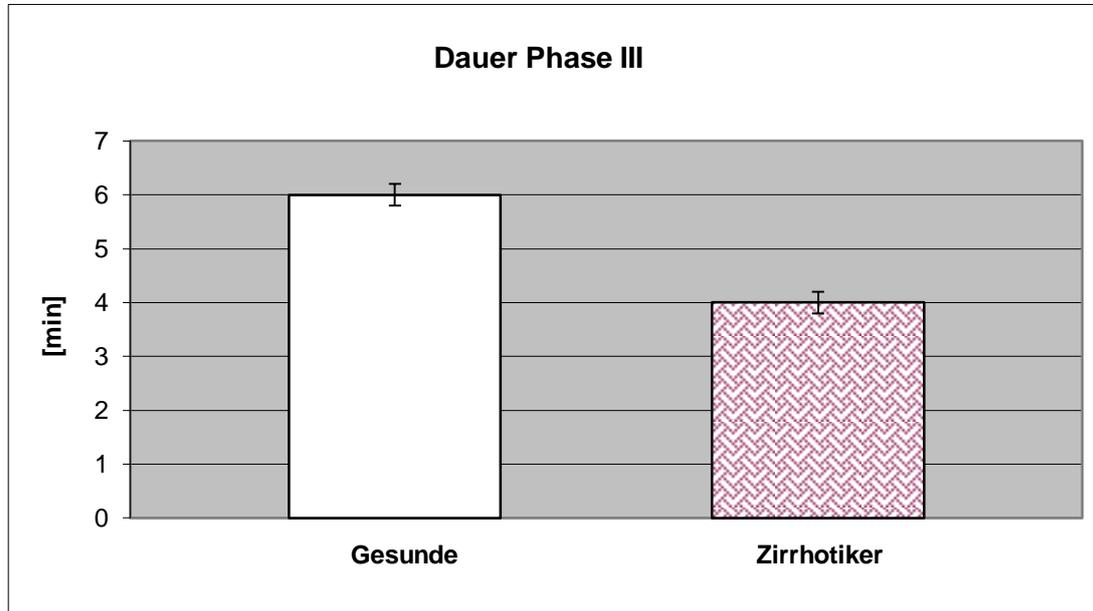


**Abbildung 5:** Die mittlere Dauer der Phase II war bei Zirrhosepatienten ( $115 \pm 12$  min) gegenüber Gesunden ( $35 \pm 3$  min) signifikant ( $p < 0,001$ ) verlängert.



**Abbildung 6:** Die mittlere Dauer der Phase I war bei Zirrhosepatienten ( $19 \pm 2$  min) gegenüber Gesunden ( $46 \pm 3$  min) signifikant ( $p < 0,001$ ) verkürzt.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE



**Abbildung 7:** Die mittlere Dauer der Phase III war bei Zirrhosepatienten (4 + 1 min) gegenüber Gesunden (6 + 1 min) signifikant ( $p < 0,001$ ) verkürzt.

### 5.2.1.2 Phase II Aktivität

#### 5.2.1.2.1 Phase II Kontraktionsparameter

Bei insgesamt 18 Patienten (44%) konnten pathologische Kontraktionsparameter in Phase II beobachtet werden:

Am häufigsten lag bei insgesamt 16 der untersuchten 41 Patienten (39%) eine verkürzte Einzelkontraktionsdauer vor.

Es zeigte sich bei einem der Patienten (2%) eine pathologische Erniedrigung (Hypomotilität) der Kontraktionsfrequenz, abnorme Erhöhungen wurden nicht

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

beobachtet. Die Amplitude der Einzelkontraktionen lag bei einem Patienten (2%) unterhalb des Normbereiches. Eine erhöhte Abweichung wurde in keinem Fall gemessen.

**Tabelle 2:** Charakterisierung der kontraktiven Aktivität in Phase II: pathologische Motilitätsbefunde der untersuchten Leberzirrhose-Patienten (n = 41) verglichen mit Normalwerten (rechte Spalte) bei gesunden Versuchspersonen. (angegeben ist das 95% Konfidenzintervall).

	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Einzelkontraktionsdauer</b> [s]	<b>39%</b> verkürzt n = 16	3,45 – 4,32 s
<b>Kontraktionsfrequenz</b> [min <sup>-1</sup> ]	<b>2%</b> erniedrigt n = 1	0,38 – 2,94 min <sup>-1</sup>
<b>Kontraktionsamplitude</b> [mmHg]	<b>2%</b> erniedrigt n = 1	18,40 – 33,80 mmHg

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2.1.2.2 Phase II Propagationsparameter

Bei insgesamt 34 (83%) Patienten waren die Propagationsparameter in Phase II abnorm. Die detaillierten pathologischen Auffälligkeiten sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Der relative Anteil der propagierten Phase II Kontraktionen war bei 7 (17%) Probanden pathologisch erniedrigt, bei 4 (10%) Patienten wurden erhöhte Werte gemessen.

Die aboral propagierten Kontraktionen zeigten in 12 Fällen (29 %) eine verlängerte Propagationsdistanz, bei 2 Probanden (5 %) war diese verkürzt.

Bei 24 Patienten (59 %) war die Propagationsgeschwindigkeit abnorm verlangsamt, in 2 Fällen (5 %) wurden beschleunigte Werte gemessen.

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

**Tabelle 3:** Zeitliche und räumliche Koordination der Einzelkontraktionen der Phase II: pathologische Abweichungen der untersuchten Leberzirrhose-Patienten (n = 41) verglichen mit Normalwerten (rechte Spalte) von gesunden Versuchspersonen (angegeben ist das 95% Konfidenzintervall).

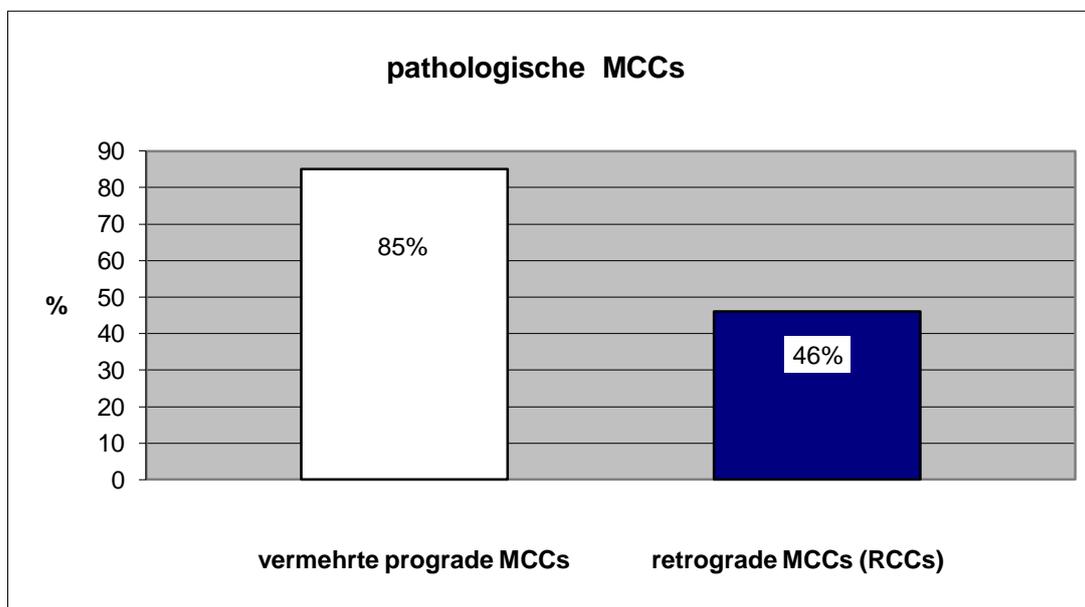
	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>propagierte Kontraktionen</b> [%]	<b>17% erniedrigt</b> n = 7 <b>10% erhöht</b> n = 4	23 – 49%
<b>Propagationsdistanz</b> [cm]	<b>29% verlängert</b> n = 12 <b>5% verkürzt</b> n = 2	3,7 – 5,8 cm
<b>Propagations- geschwindigkeit</b> [cm/s]	<b>59% verlangsamt</b> n = 24 <b>5% beschleunigt</b> n = 2	1,4 – 2,0 cm/s

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2.1.2.3 spezielle motorische Ereignisse in der Phase II

In der Nüchternmotilität wiesen alle der Untersuchten mit Leberzirrhose MCCs (Migrating Clustered Contractions) auf. Bei 35 (85%) Patienten wurde in Phase II eine abnorm erhöhte Frequenz beobachtet. In der Phase II kam es bei 19 (46%) Patienten zu retrograden (oralwärts gerichteten) Clustered Contractions (RCCs), welche bei Normalpersonen in keinem Fall beobachtet wurden (siehe **Abbildung 8**).

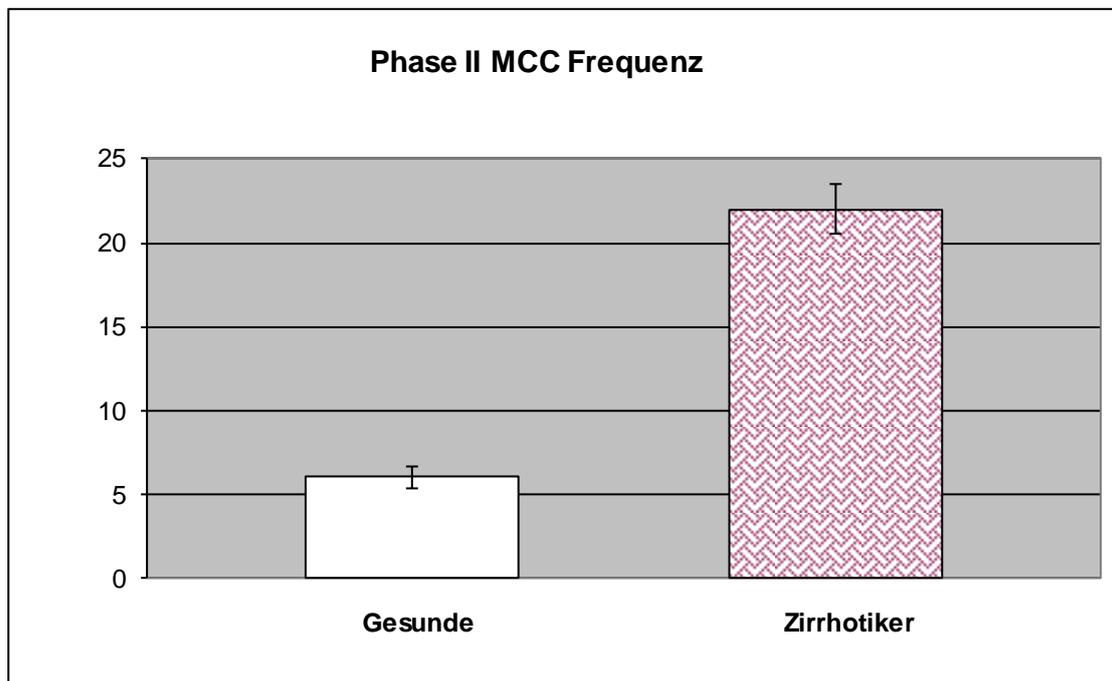


**Abbildung 8:** Veranschaulichung der Häufigkeit abnormer spezieller motorischer Ereignisse in Form vermehrter prograder und retrograder MCCs (RCCs) in der Phase II der Nüchternmotilität bei Patienten mit Leberzirrhose (n=41).

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv ( $6 \pm 1/h$ ) wurde bei den Zirrhosepatienten ( $22 \pm 2/h$ ) statistisch eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Zunahme der mittleren MCC-Frequenz pro Stunde in Phase II beobachtet. Dies wird in **Abbildung 9** verdeutlicht:



**Abbildung 9:** Die mittlere MCC Frequenz in Phase II war bei Leberzirrhotikern ( $22 \pm 2/h$ ) im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv ( $6 \pm 1/h$ ) signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2.1.3 Phase III Aktivität

#### 5.2.1.3.1 Phase III Kontraktionsparameter

Die Phase III zeigte bei gesunden Versuchspersonen eine ausschließlich aborale Wanderungsrichtung. Bei 18 (44%) Leberzirrhose-Patienten wurde eine retrograde Wanderung beobachtet. Die Kontraktionsamplitude wich in 3 (7%) Fällen als erhöht von der Norm ab, bei weiteren 3 (7%) Patienten war diese erniedrigt. Die einzelne Kontraktionsdauer war bei 9 (22%) Patienten verkürzt. 7 (17%) Patienten fielen durch eine beschleunigte aborale Wanderungsgeschwindigkeit auf. Diese Befunde werden in **Tabelle 4** verdeutlicht:

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

**Tabelle 4:** Charakterisierung der kontraktilen Aktivität in Phase III: pathologische Abweichungen bei den untersuchten Leberzirrhose-Patienten (n = 41) verglichen mit Werten von Normalpersonen (rechte Spalte). Angegeben ist das 95% Konfidenzintervall.

	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Dauer Phase III</b> [min]	<b>32% verkürzt</b> n = 13	3,1 – 8,7 min
<b>Einzelkontraktionsdauer</b> [s]	<b>22% verkürzt</b> n = 9	3,45 – 4,07 s
<b>Wanderungs- geschwindigkeit</b> [cm/min]	<b>17% beschleunigt</b> n = 7	2,4 – 16,1 cm/min
<b>Kontraktionsamplitude</b> [mmHg]	<b>7% erhöht</b> n = 3  <b>7% erniedrigt</b> n = 3	20,5 – 40 mmHg

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2.1.3.2 Phase III Propagationsparameter

Insgesamt zeigten 37 (90%) der untersuchten Patienten pathologische Befunde in der Phase III. Nur 4 (10%) Patienten hatten Normalwerte.

Der relative Anteil propagierter Kontraktionen konnte bei 25 (61%) Patienten als erniedrigt nachgewiesen werden und war in keinem Fall erhöht.

In 11 (27%) der Messungen wurden erniedrigte Werte der Propagationsdistanz festgestellt, bei 5 (12%) Patienten waren diese erhöht.

Die Propagationsgeschwindigkeit war bei 6 (15%) der Patienten verlangsamt, bei 3 (7%) Patienten abnorm erhöht. Bei 7 (17%) Probanden war die aborale Wanderungsgeschwindigkeit beschleunigt, bei einem (2%) verlangsamt. Diese Befunde zeigt **Tabelle 5**:

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

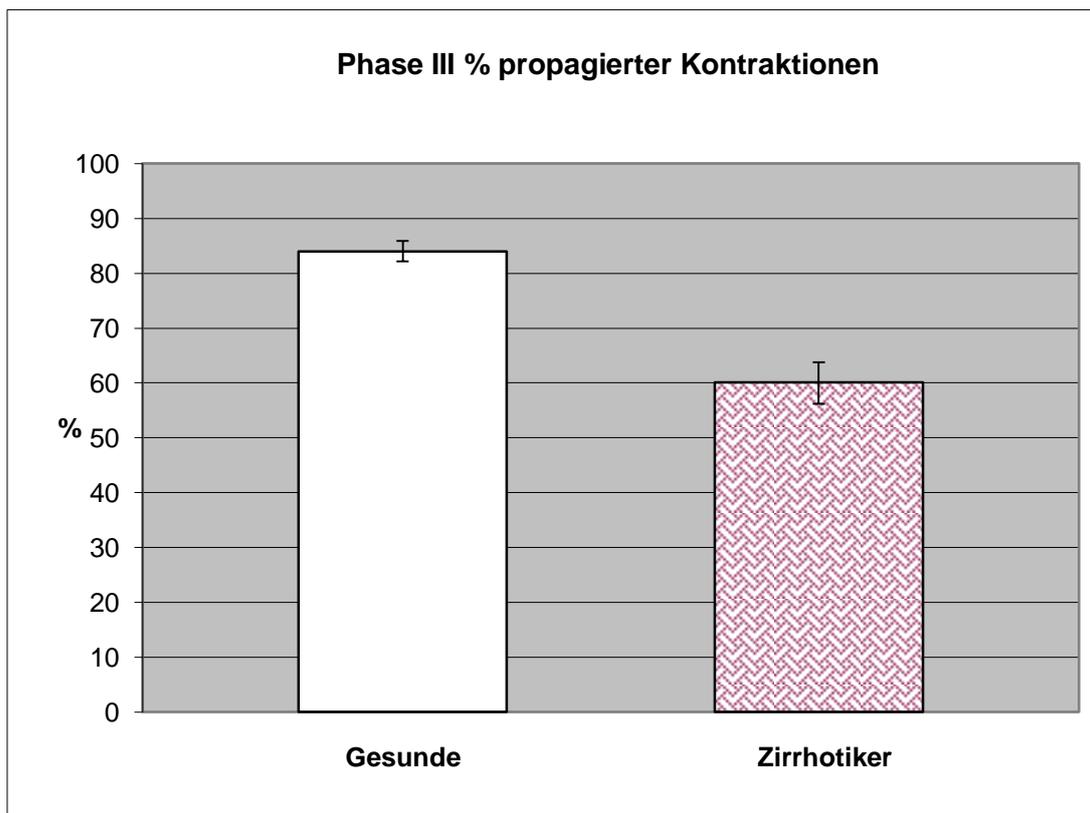
**Tabelle 5:** Zeitliche und räumliche Koordination der Phase III: pathologischen Veränderungen der untersuchten Leberzirrhose-Patienten (n = 41) verglichen mit gesunden Versuchspersonen (rechte Spalte). Angegeben ist das 95% Konfidenzintervall.

	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Propagierte Kontraktionen</b> [%]	<b>61%</b> erniedrigt n = 25	71 – 94%
<b>Propagationsdistanz</b> [cm]	<b>27%</b> erniedrigt n = 11  <b>12%</b> erhöht n = 5	5,6 – 12,4 cm
<b>Propagations- geschwindigkeit</b> [cm/s]	<b>15%</b> verlangsamt n = 6  <b>7%</b> beschleunigt n = 3	1,1 – 1,8 cm/s

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Statistisch war bei den Zirrhotikern in Phase III die prozentuale Anzahl der propagierten Kontraktionen signifikant erniedrigt ( $60\% \pm 4$  vs.  $84\% \pm 2$ ;  $p < 0,001$ ). Dies veranschaulicht **Abbildung 10**:



**Abbildung 10:** Der mittlere prozentuale Anteil propagierter Kontraktionen in Phase III war bei den Zirrhotikern ( $60\% \pm 4$ ) im Vergleich zu den Gesunden ( $84\% \pm 2$ ) signifikant ( $p < 0,001$ ) erniedrigt.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2.2 Postprandiale Motorik

#### 5.2.2.1 Postprandiale Motorik: Kontraktionsparameter

Bei allen untersuchten Personen, sowohl bei den Leberzirrhotikern, als auch den Gesunden, kam es mit Beginn der Nahrungszufuhr zum Einsatz der digestiven motorischen postprandialen Motilitätsantwort. Die Parameter zur Charakterisierung der postprandialen Motorik, die zeitlichen und räumlichen Beziehungen der Kontraktionen, sind in **Tabelle 6** zusammengestellt.

Zusammenfassend fielen 22 (54%) Patienten durch Abweichungen bezüglich der Dauer der postprandialen Phase auf. Während bei 16 (39%) Patienten die Dauer der postprandialen Motilität verlängert war, wurden bei 6 (15%) Probanden verkürzte Werte beobachtet.

In 13 (32%) Fällen erwies sich die postprandiale Kontraktionsfrequenz als abnorm erniedrigt, in keinem Fall war sie erhöht.

10 (24%) der untersuchten Patienten zeigten eine abnorm erhöhte Kontraktionsamplitude. Diese war bei keinem der Patienten erniedrigt.

Die Dauer der postprandialen Einzelkontraktion war bei 28 (68%) Patienten verkürzt, in 4 (10%) der Fälle wurden verlängerte Werte gemessen.

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

**Tabelle 6:** Parameter zur Charakterisierung der postprandialen Motilität: pathologische Veränderungen der untersuchten Leberzirrhose-Patienten (n = 41) verglichen mit gesunden Versuchspersonen (rechte Spalte). Angegeben ist das 95% Konfidenzintervall.

	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Postprandiale Motilitätsdauer</b> [min]	<b>39%</b> verlängert n = 16 <b>15%</b> verkürzt n = 6	121 – 283 min
<b>Kontraktionsfrequenz</b> [min <sup>-1</sup> ]	<b>32%</b> erniedrigt n = 13	1,60 – 4,82 min <sup>-1</sup>
<b>Kontraktionsamplitude</b> [mmHg]	<b>24%</b> erhöht n = 10	19,5 – 27,8 mmHg

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

### 5.2.2.2 Postprandiale Motorik: Propagationsparameter

Während bei 16 (39%) Patienten erhöhte Werte der postprandialen Propagations-distanz vorlagen, wurden bei keinem Patienten erniedrigte gemessen.

In 15 (37%) Fällen erwies sich die postprandiale Propagationsgeschwindigkeit als verlangsamt, bei 6 (15%) Patienten war sie beschleunigt.

Der relative Anteil propagierter Kontraktionen war in 12 (29%) Messungen erhöht, bei 4 (10%) Patienten wurden erniedrigte Werte gemessen.

Die Befunde zeigt **Tabelle 7**:

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

**Tabelle 7:** Zeitliche und räumliche Koordination der Kontraktionen während der postprandialen Motorik im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen (rechte Spalte). Angegeben ist das 95% Konfidenzintervall.

	<b>Pathologische Befunde bei Leberzirrhose</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Propagationsdistanz</b> [cm]	<b>39%</b> verlängert n = 16	3,2 – 6,0
<b>Propagations- geschwindigkeit</b> [cm/s]	<b>37%</b> verlangsamt n = 15  <b>15%</b> beschleunigt n = 6	1,4 – 2,1
<b>relativer Anteil propagierter Kontr.</b> [%]	<b>29%</b> erhöht n = 12  <b>10%</b> erniedrigt n = 4	30 – 51

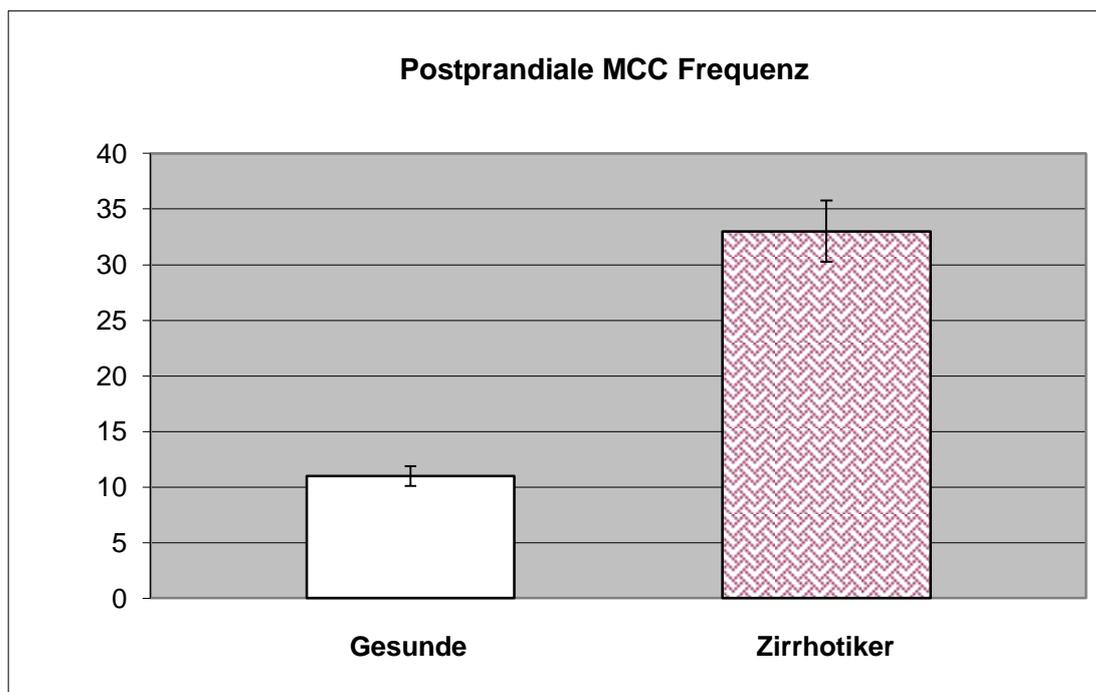
## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

### 5.2.2.3 Postprandiale Motorik: spezielle motorische Ereignisse

Während der postprandialen Motilität zeigten alle 41 (100%) der untersuchten Patienten MCCs.

In 37 (90%) Fällen konnten zu viele MCCs nachgewiesen werden. 30 (81%) dieser Patienten hatten Aszites, 8 (20%) Patienten zeigten gleichzeitig nach oral gerichtete retrograde MCCs (RCCs), die bei Gesunden nicht zu beobachten sind.

Statistisch fiel postprandial bei den Patienten eine signifikant erhöhte mittlere MCC-Frequenz ( $33/h \pm 3$  vs.  $11/h \pm 1$ ;  $p < 0,001$ ) auf.



**Abbildung 11:** Die mittlere MCC Frequenz war postprandial bei den Zirrhotikern ( $33 \pm 3/h$ ) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $11 \pm 1/h$ ) mit  $p < 0,001$  signifikant erhöht.

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

### **5.3 Beziehungen der abnormen Dünndarmmotilität zu bakterieller Fehlbesiedelung, Aszites und Childstadium**

Bei der Überprüfung der Beziehungen pathologischer Dünndarmmotilitätsbefunde zu bakterieller Fehlbesiedelung, Aszites und Childstadium ergaben sich folgende Auffälligkeiten:

Das pathologisch vermehrte Auftreten von MCCs war signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger im Childstadium C als in den beiden anderen Stadien A und B.

Ein erniedrigter Anteil von propagierten Kontraktionen in Phase III war signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger bei Zirrhosepatienten mit gleichzeitigem Aszites.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang eines einzelnen pathologischen Motilitätsbefundes zur bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes.

## **6 DISKUSSION**

In der vorliegenden Studie wurde eine Serie von 82 konsekutiven Patienten untersucht, die wegen einer alkoholbedingten Leberzirrhose in die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie im Städtischen Klinikum München Bogenhausen eingewiesen worden waren. In einer Voruntersuchung wurden die Patienten zunächst alle mit dem H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest auf das Vorhandensein einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms untersucht. 41 dieser Patienten unterzogen sich unter standardisierten Bedingungen zusätzlich einer Dünndarmmanometrie zum Nachweis von intestinalen Motilitätsstörungen. Verwendet wurde das an der Klinik entwickelte und validierte Verfahren der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie kombiniert mit einer konventionellen visuellen und computergestützten Datenauswertung (37), (38). Zur Definition der Normalwerte diente ein eigenes, unter identischen Bedingungen untersuchtes Kollektiv von 50 Versuchspersonen.

Zusammenfassend zeigte die Arbeit die folgenden Hauptergebnisse, die nachfolgend diskutiert werden sollen:

### **A) Bakterielle Fehlbesiedelung**

Hospitalisierte Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose weisen häufig eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms auf.

Die bakterielle Fehlbesiedelung nimmt mit steigendem Schweregrad der Zirrhose (Childstadium) an Häufigkeit zu.

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

Die bakterielle Fehlbesiedelung ist bei Zirrhosepatienten mit Aszites signifikant häufiger als bei Patienten ohne Aszites.

### **B) Motilitätsstörungen**

Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose zeigen sehr häufig Störungen der Dünndarmmotilität, die nicht nur die Nüchternmotorik, sondern auch die postprandiale Motilitätsantwort betreffen. Die Abweichungen vom Normalen beziehen sich sowohl auf Kontraktions-, als auch auf Propagationsparameter. Ebenso lassen sich spezielle motorische Ereignisse beobachten.

### **C) Relationen**

Motilitätsstörungen des Dünndarms zeigen eine signifikante Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung (Childstadium) und dem Vorhandensein von Aszites, d.h. den Risikofaktoren für eine bakterielle Fehlbesiedelung. Einzelparameter der Motilitätsstörungen des Dünndarms lassen an den untersuchten Patienten keine signifikante Beziehung zur bakteriellen Fehlbesiedelung erkennen.

### **ad A) Bakterielle Fehlbesiedelung**

Die Ursache der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms bei Leberzirrhose ist unbekannt. Spekuliert wurde über portale Hypertonie, Immundefekte oder eine intestinale Stase bzw. verlangsamten orozökalen Transit aufgrund von

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Motilitätsstörungen. Wie bereits aus der Literatur (24), (41) bekannt ist, weisen Patienten mit Leberzirrhose eine vermehrte Inzidenz der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms auf. Obwohl der H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest nicht das sensitivste aber das am einfachsten klinisch praktikable Verfahren darstellt, zeigten immerhin 22% unserer untersuchten Zirrhosepatienten Hinweise auf eine Fehlbesiedelung. Dabei führt der von uns verwendete Atemtest eher zur Unterschätzung der bakteriellen Fehlbesiedelung als zu falsch-positiven Ergebnissen. Der eigentliche Goldstandard, eine direkte bakterielle Kultur, ist nicht gut praktikabel. Das Verfahren beinhaltet einen invasiven Eingriff in Form einer Probenentnahme des Dünndarminhalts und ist damit auch häufig der bakteriellen Kontamination aus dem oberen Gastrointestinaltrakt und der Mundhöhle ausgesetzt (8), (11).

In einer bereits veröffentlichten Studie von **Yang et al. (41)** an 45 Zirrhosepatienten wiesen insgesamt 36% einen positiven H<sub>2</sub>-Glucose-Atemtest auf. Es wurden hier allerdings nicht nur Zirrhosepatienten mit äthyltoxischer Genese untersucht, sondern auch Patienten mit HBV- und HCV induzierter Zirrhose. Eine andere Studie von **Morenco et al. (24)** an 89 Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose zeigte in 30% der Untersuchungen eine bakterielle Fehlbesiedelung. Unsere Untersuchungsergebnisse stimmen somit gut mit den aus der Literatur bekannten Häufigkeiten überein.

Der erste Abschnitt der vorliegenden Studie lässt vermuten, dass der Schweregrad der Lebererkrankung ebenso wie das Vorhandensein von Aszites den bakteriellen Überwuchs begünstigt.

Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der bakteriellen Fehlbesiedelung und dem Schweregrad der Zirrhose, denn je schwerer der Zirrhosegrad, desto häufiger findet gleichzeitig eine bakterielle Fehlbesiedelung statt.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

In unserer Studie wiesen 61% der Patienten im Childstadium C , 33% in Stadium B und nur 6% im Childstadium A eine bakterielle Fehlbesiedelung auf.

Diese Daten stimmen gut mit vorangehenden Untersuchungen wie denen von **Morenco et al. (24)** überein. Hier zeigten 48% der Patienten im Childstadium C einen bakteriellen Überwuchs. Auch die Studie von **Yang et al. (41)** verdeutlichte diesen Zusammenhang. Hier fielen 50% der Childstadien B und C durch eine bakterielle Fehlbesiedelung auf. Im Childstadium A waren davon lediglich 19% betroffen.

Weiterhin war in unserer Studie die bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms überzufällig häufig mit dem Vorhandensein von Aszites assoziiert; 94% unserer Patienten mit bakterieller Fehlbesiedelung waren davon betroffen. Bestätigt wird dieser Zusammenhang auch durch die Studie von **Morenco et al. (24)**. Hier fielen 96% der Patienten mit dem Nachweis bakterieller Fehlbesiedelung durch gleichzeitiges Vorhandensein von Aszites auf.

Als eine mögliche Ursache für die bakterielle Fehlbesiedelung sind immer wieder Motilitätsstörungen des Dünndarms und die dadurch verursachte mangelnde Klärfunktion desselben diskutiert worden. Diese Hypothese bildete deshalb den Ausgangspunkt für unsere manometrischen Untersuchungen.

### **ad B) Motilitätsstörungen**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Leberzirrhosepatienten häufig Störungen der Dünndarmmotorik aufweisen. Diese sind sehr heterogen und betreffen nicht nur die Nüchternmotilität, sondern auch, wie hier erstmals nach einer peroral aufgenommenen Standardmahlzeit gezeigt wurde, die postprandiale Motilität.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

In der Nüchternphase sind vor allem eine abnorme Dauer und Zusammensetzung des MMC-Zyklus zu beobachten. Der nächtliche MMC war bei den Patienten signifikant ( $p < 0,001$ ) länger, als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Die MCC-Frequenz in Phase II war signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht. Insgesamt stellten wir bei 83% der Patienten eine abweichende Dauer der Phasen I bis III fest, wobei am häufigsten die Dauer der Phase II bei 66% unserer Patienten signifikant ( $p < 0,001$ ) verlängert war. Die Phasen I und III waren gegenüber dem Normalkollektiv signifikant ( $p < 0,001$ ) verkürzt.

Eine Verlängerung der Gesamtzyklusdauer wurde sowohl in unseren Untersuchungen bei 27% der Patienten festgestellt, als auch in einer weiteren Studie von 1993 von **Chesta et al. (5)** beschrieben: Hierbei wurden 16 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose 8 Probanden einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Ebenso wie in unserer Studie fiel bei diesen Patienten eine verlängerte Phase II auf.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von **Madrid et al. (20)** an einer geringeren Fallzahl von 33 Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose. Auch hier wurde eine Verlängerung des Gesamtzyklus beschrieben, im Wesentlichen durch eine Verlängerung der Phase II.

Das Vorhandensein von MMC-Zyklen gilt in der Klinik als Marker für die Integrität des enterischen Nervensystems, speziell des Plexus myentericus **(7), (26), (39), (40)**. Es ist bemerkenswert, dass kein Patient einen völligen Verlust des MMC aufwies, wie beispielsweise bei intestinaler neurogener Pseudoobstruktion **(34), (6)** oder fortgeschrittener diabetischer Neuropathie **(33), (1)**. Dieser Befund spricht eindeutig gegen eine höhergradige Dysfunktion des dünndarmeigenen Nervensystems bei Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose.

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Neuland betritt unsere Studie bei der detaillierten computergestützten Analyse der Propagationsparameter. So konnte durch eine verfeinerte manometrische Technik erstmals gezeigt werden, dass die zeitliche und räumliche Koordination der Dünndarmkontraktionen bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber Normalpersonen beeinträchtigt ist.

Zusammenfassend lagen in Phase II bei 83% der Patienten abnorme Propagationsparameter vor. Die Propagationsgeschwindigkeit war in 59% der Fälle verlangsamt. Die Phase III zeigte folgende Auffälligkeiten: die Anzahl der propagierten Kontraktionen war bei 25 (61%) der Untersuchten erniedrigt, die Propagationsdistanz bei 11 (27%) Patienten. Die Propagationsgeschwindigkeit war bei über der Hälfte der Patienten pathologisch verändert. 18 (44%) der Patienten zeigten retrograde Wanderungen, die bei Gesunden nicht zu finden sind.

Da die aborale Fortleitung von Einzelkontraktionen überwiegend auf myogenen Mechanismen beruht (7), kann man vermuten, dass bei Leberzirrhose die Erregungsausbreitung in der Längsmuskulatur möglicherweise durch gestörtes „coupling“ beeinträchtigt ist. Diese Beobachtung könnte mit dem verlangsamtem aboralem Transport des Lumeninhalts bei Leberzirrhose (22) in Verbindung stehen.

Die Normabweichungen der Kontraktions- und Propagationsparameter waren aber nicht beschränkt auf die Nüchternmotilität sondern konnten auch nach Nahrungsaufnahme beobachtet werden:

Wenngleich weniger einheitlich, stellten sich nach Nahrungszufuhr auch pathologische Parameter der postprandialen Motorik dar. Die Werte waren dabei ausgesprochen heterogen und lagen sowohl oberhalb wie unterhalb des Normbereichs. In Zusammenfassung aller postprandialer Motilitätsparameter war bei allen Zirrhosepatienten mindestens einer der untersuchten Parameter abnorm.

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

Wie in früheren Studien zur Nüchternmotilität (5), (20), (10) erwies sich das pathologisch vermehrte Auftreten von MCCs (bei 90% der Patienten) als das führende Kennzeichen der postprandialen Motilität bei Leberzirrhose.

Weiterhin wurde bei 39% der Patienten eine verlängerte Dauer der postprandialen Motilität beobachtet. Unter physiologischen Bedingungen korreliert die Dauer der postprandialen motorischen Antwort mit der Geschwindigkeit der Magenentleerung (40), (4). Ob Magenentleerungsstörungen bei Leberzirrhose vorliegen, ist unseres Wissens bisher nicht untersucht worden.

### **ad C) Relationen**

Die in unserer Studie beobachteten Dünndarmmotilitätsstörungen stehen wie in anderen Studien (5), (20), (10) in klarem Zusammenhang mit einem fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung. In der Nüchternmotilität war vor allem das pathologisch vermehrte Auftreten von MCCs im Stadium Child C signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger als in den anderen Childstadien. Gleiches konnte erstmals für die postprandiale Motilität gezeigt werden, hier waren 92% der Patienten im Childstadium C abnorm.

Das Vorhandensein von Aszites scheint sich vor allem auf die Propagation der Phase III - Kontraktionen auszuwirken. Ein erniedrigter Anteil von propagierten Kontraktionen in Phase III war signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger bei Zirrhosepatienten mit gleichzeitigem Aszites. Aszites scheint somit die aborale Wanderung der bei Gesunden besonders gut koordinierten Kontraktionen in Phase III zu beeinträchtigen. Die dabei beteiligten Mechanismen sind derzeit nicht geklärt. In die gleiche Richtung weist unsere Beobachtung einer retrograden Wanderung von MCCs, welche bei Normalpersonen nicht auftritt. Auch hier zeigten 67% der Patienten mit retrograden MCCs gleichzeitig

## BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE

---

Aszites. Ein Zusammenhang von Aszites und pathologisch vermehrten MCCs erscheint nach unseren Beobachtungen ebenfalls wahrscheinlich. So wiesen 83% der Patienten mit abnorm hohen MCCs gleichzeitig Aszites auf. Jüngste Untersuchungen der Dünndarmmotilität mit Hilfe der intraluminalen Impedanzmessung (31) konnten zeigen, dass Migrating Clustered Contractions nüchtern wie postprandial den Hauptmechanismus des aboralen Bolustransportes im Dünndarm darstellen. Die pathologisch vermehrten MCCs bei Zirrhosepatienten mit Aszites könnten somit eine motorische Gegenregulation auf einen erhöhten Widerstand darstellen, den der Aszites der Dünndarmbeweglichkeit und dem aboralen Transit des Lumeninhalts entgegensetzt. Abschließend ist festzuhalten, dass in unserer Untersuchung, trotz der deutlich höheren Patientenzahl und der verfeinerten Mess- und Analysetechnik im Vergleich zu früheren Studien kein signifikanter Zusammenhang eines einzelnen pathologischen Motilitätsbefundes zur bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes hergestellt werden konnte. Zahlreiche Beobachtungen wie beispielsweise das seltenere Auftreten des MMC-Zyklus, die verkürzte Dauer von Phase III mit einem reduzierten Anteil aboral propagierter Kontraktionen, die postprandiale Hypomotilität und die retrograde Wanderung von Clustered Contractions sprechen jedoch eindeutig für eine beeinträchtigte mechanische Klärfunktion der Dünndarmmotilität bei Leberzirrhose. Um signifikante Beziehungen zu Einzelphänomenen zu erzielen, sind in der Zukunft weitere Studien an größeren Kollektiven wünschenswert. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass es sich bei den Interaktionen von intestinaler Bakterienflora und Motilität um ein sog. komplexes System handelt, das keine derartige reduktive Analyse zulässt (19).

---

## **7 ZUSAMMENFASSUNG**

### **Hintergrund**

Die bakterielle Fehlbesiedelung und Motilitätsstörungen des Dünndarms sind bislang wenig beachtete Komplikationen der alkoholbedingten Leberzirrhose. Zusammenhänge zwischen beiden sind bislang ungenügend untersucht.

### **Ziele**

Untersuchung von hospitalisierten Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose auf die Häufigkeit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms, das Vorkommen von Motilitätsstörungen des Dünndarms und möglicher Korrelationen beider Zirrhosefolgen.

### **Patienten und Methoden**

82 konsekutive klinische Patienten (32 Frauen, 50 Männer) im Durchschnittsalter von 55 (31-91) Jahren mit alkoholischer Leberzirrhose wurden mit dem H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtests auf eine bakterielle Fehlbesiedelung untersucht. 41 Patienten dieser Gruppe unterzogen sich einer digitalen 24 h – Manometrie des Dünndarms unter standardisierten Bedingungen mit visueller und computergestützter Datenauswertung. Normalwerte der Motilität wurden durch 50 gesunde Freiwillige (22 Frauen, 28 Männer) im Alter von 26 (19 – 46) Jahren definiert.

### **Ergebnisse**

Von allen Untersuchten (n = 82) wiesen 18 (22%) Patienten im H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest eine bakterielle Fehlbesiedelung auf. Die Fehlbesiedelung nahm mit zunehmendem Schweregrad der Zirrhose an Häufigkeit zu und war bei Patienten mit Aszites signifikant (p<0,05) häufiger als bei Patienten ohne Aszites.

## **BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

Störungen der Dünndarmmotorik waren bei allen Patienten nüchtern wie postprandial zu beobachten. In der Nüchternmotilität waren im Vergleich zu Normalpersonen der MMC-Zyklus durch eine prolongierte Phase II signifikant ( $p < 0,05$ ) verlängert und die Phase III signifikant ( $p < 0,05$ ) verkürzt. Phase III wies einen signifikant ( $p < 0,05$ ) erniedrigten Anteil propagierter Kontraktionen auf. Postprandial waren in der Zirrhosegruppe eine pathologisch verlängerte Motilitätsantwort (39%) und Hypomotilität (32%) häufig. Die Zirrhotiker wiesen nüchtern bzw. postprandial signifikant ( $p < 0,001$ ) vermehrte Migrating Clustered Contractions (MCCs) auf. Retrograde MCCs, die bei keiner gesunden Versuchsperson auftraten, wurden bei 46% der Zirrhosepatienten registriert. Die Dünndarm-Motilitätsstörungen ließen einen signifikanten Zusammenhang zum Vorhandensein von Aszites und zum Childstadium erkennen, nicht aber zum bakteriellen Überwuchs.

### **Schlussfolgerung**

Bakterielle Fehlbesiedelung und komplexe Motilitätsstörungen des Dünndarms sind häufige Befunde bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose. Schweregrad der Lebererkrankung und Vorhandensein von Aszites beeinflussen beide Zirrhosekomplikationen. Einzelne abnorme Motilitätsphänomene lassen keine Korrelation zur bakteriellen Fehlbesiedelung erkennen. In der Zukunft sind weitere Studien an größeren Kollektiven sowie die Anwendung neuer Technologien wie der intraluminalen Impedanzmessung wünschenswert, um die Beziehungen von Dünndarmmotilität und bakterieller Fehlbesiedelung bei Patienten mit Leberzirrhose besser zu verstehen.

---

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1)  
Björnsson, E. S., Urbanavicus, V., Eliason, B., Attaval, S., Smith, U., Abrahamsson, H.  
Effects of hyperglycemia on digestive gastrointestinal motility in humans  
Scand J Gastroenterol, 1994, 29  
1096 – 1104
- 2)  
Camilleri, M., Malagelada, J.R.  
Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome  
Europ J Clin Invest, 1984, 14  
420 – 427
- 3)  
Camilleri, M.  
Study of human gastroduodenojejunal motility applied physiology in clinical practice  
Dig Dis Sci 1993, 38  
785 – 794
- 4)  
Caminelli, M., Hasler, W. L., Parkmann, H. P., Quigley, E. M. M., Soffer, E.  
Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory  
Gastroenterologie 1998, 115  
747 – 762
- 5)  
Chesta, J., Defilippi, Claudia, Defilippi, Carlos  
Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis  
Hepatology, 1993, Vol. 17, No. 5  
828 – 832
- 6)  
Christensen, J. Dent, J., Malagelada, J.R., Wingate, D.L.  
Pseudoobstruction,  
Gastroenterol Intl, 1990, 3  
107 - 109

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

7)

Christensen, J., Feldmann, M., Scharschmidt, B. F., Slesinger  
Intestinal motor physiology Slesinger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease  
Saunders, New York, 1998  
1437 – 1450

8)

Corazza, G. R., Menozzi, M. G., Strocchi, A., Rasciti, L., Valira, D., Lecchini, R.  
The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and in  
adequacy of breath hydrogen testing.  
Gastroenterology, 1990, 98  
302 – 309

9)

Gill, R. C., Kellow, J. E., Wingate, D. L.,  
The migrating motor complex at home  
Gastroenterology  
1987, 92  
1405 (Abstract)

10)

Gunnarsdottir, S. A., Sadik, R., Shey, S., Simren, M., Sjoall, H., Stotzer, P. O.,  
Abrahamsson, H., Olsson, R., Bjornsson, B. S.  
Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver  
cirrhosis and portal hypertension.  
Am J Gastroenterol, 2003, 98 (6)  
1362 – 1370

11)

Hamilton, I., Worskey, B. W., Cobden, I., Cooke, E. M., Shoesmith, J. G., Axon, A.T.  
Simultaneous culture of saliva and jejunal aspirate in the investigation of small bowel  
bacterial overgrowth  
Gut, 1982, 23  
847 -853

12)

Hellström, P. M., Husebye, E., Kraglund, K.  
Methodology for motility studies in the small intestine, a scandinavian consensus  
Eur J Surg, 1991, 564, 51 – 62

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

13)

Husebye, E., Skar, A., Aalen, O., Osnes, M.  
Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults  
Dig Dis Sci, 1990, 25  
1057 – 1067

14)

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, 1995a, 109  
1078 – 1089

15)

Kellow, J. E., Phillips, S. F.  
Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms.  
Gastroenterology 1987, 92  
1885 – 1893

16)

Kellow, J. E., Gill, R. C., Wingate, D. L.  
Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in  
the irritable bowel syndrome  
Gastroenterology, 1990a, 98  
1208 – 1218

17)

Kerling, P., Wong, L.  
Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine  
Gastroenterology 1988, 95  
982 – 988

18)

Lindberg, G., Iwarzon, M., Stal, P., Seensalu, R.  
Digital ambulatory monitoring of small-bowel motility  
Scand J Gastroenterol, 1990, 25  
216 – 224

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

19)

Mainzer K.

Komplexe Systeme und Nichtlineare Dynamik in Natur und Gesellschaft  
Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1999

20)

Madrid, A. M., Cumsille, F., Defilippi, C.

Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease.

Dig Dis Sci, 1997, 42

738 – 742

21)

Madrid, A.M., Brahm, J., Antezana, C., Gonzalez-Koch, A., Defilippi, Cl., Pimentel, C., Oksenberg, D., Defilippi C.

Small Bowel Motility in Primary Biliary Cirrhosis

The American Journal of Gastroenterology 1998, 12

2436 – 2440

22)

Madrid A. M., Hurtado, C., Venegas, M.

Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: Effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth and liver function

Am J Gastroenterol, 2001, 33

382 – 386

23)

Mathias, J. R., Snisky, C. A., Milar, H. D., Clench M. H., Davis, R. H.,

Development of an improved multipressure-sensor probe for recording muscle contractions in the small intestine

Dig Dis, 1985, 30

119 – 123

24)

Moreno, F. C., de las Heras Castano, G., Ramos, L. M., Lopez Arias, M. J., Ledesma, F., Romero, F. P.

Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis

Dig Dis Sci, 1996, 41 (3)

552 – 556

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

25)

Pugh, R.N.H., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C., Williams, R.  
Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices  
Br J Surg 1973, 60  
646 - 649

26)

Sarna, S. K.  
Motility disorders  
Small intestinal physiology and pathophysiology  
Sarna, S. K., Otterson M. F.  
Gastroentrol Clin North Am 1989a;  
375 – 404

27)

Scheemann, M.  
Mechanical characteristic of phase II and phase III of the interdigestive migrating motor  
complex in dogs  
Gastroenterology  
Scheemann, M., Ehrlein, H. J.  
1986b; 90  
991 – 1000

28)

Schmidt, T., Steinmann, C., Pfeiffer, A., Widmer, R., Schepp, W.  
Computerized comparison of small bowel manometry with perfused tubes and  
intraluminal pressure sensors  
Gastroenterology 1999a, 116 A  
1078

29)

Schmidt, T.  
Digitale ambulante Langzeitmanometrie des Dünndarms: Entwicklung, Evaluierung  
und Anwendung bei Normalpersonen und ausgewählten klinischen Krankheitsbildern,  
Habilitation TU München, 2000  
1 - 120

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

30)

Schölmerich, J., Riemann, J., Fischbach, W., Galle, P. R., Mössner, J.  
Leberzirrhose  
Gastroenterologie, Das Referenzwerk für Klinik und Praxis, Leber, Galle Pankreas  
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2007  
4. Auflage, Band 1, 1422 – 1486

31)

Seidl, H., Gundling, F., Pehl, C., Kissler, S., Schepp, W., Schmidt, T.  
Multiple intraluminal impedance measurement and manometry in the jejunum of  
healthy subjects. A new tool for diagnosis of small bowel motility  
Digestion 2010, 81  
172 - 180

32)

Seitz, H. K.  
Alkoholische Lebererkrankungen  
Gastroenterologie, Das Referenzwerk für Klinik und Praxis, Leber, Galle Pankreas  
Riemann, J., Fischbach, W., Galle, P. R., Mössner, J.,  
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2007  
4. Auflage, Band 1, 290 – 297

33)

Stanghellini, V., Camilleri, M., Malagelada, J. R.  
Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric  
findings  
Gut, 1987, 28  
5 – 12

34)

Summers, R.W., Anuras, S., Green, J.  
Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction and  
pseudoobstruction.  
Gastroenterology 1983, 85  
1290 – 1300

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

35)

Vantrappen, G., Janssens, J., Hellmanns, j., Ghooos, Y.  
The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial  
overgrowth of the small intestine  
J Clin Invest, 59, 1977  
1158 – 1166

36)

Weisbrodt, N. W.  
Motility of the small intestine  
Physiology of the gastrointestinal tract  
Raven Press  
New York, 1987  
411 – 444

37)

Widmer, R.  
Digitale ambulante Dünndarmmanometrie  
Algorithmen für die computergestützte Mustererkennung und Artefaktelimination  
Dissertation an der Medizinischen Fakultät der LMU München, 1992

38)

Widmer, R., Schmidt, T., Pfeiffer, A., Kaess, H.  
Computerized analysis of ambulatory long-term jejunal motility  
Scand J Gastroenterol, 1994, 29  
1076 – 1082

39)

Wingate, D. L.  
Forewards and backwards with the migrating motor complex  
Dig Dis Sci 1981; 26  
641 – 666

40)

Wingate, D. L.  
Small bowel manometry  
Am J Gastroenterol  
1995, 90  
536 – 539

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

41)

Yang, C. Y., Chang, C. S., Chen, G. H.

Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with  
glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests.

Scand J Gastroenterol, 1998, 33 (8)

867 – 871

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDELUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

**9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ALE	alkoholinduzierte Lebererkrankung
DD	Dünndarm
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
KMB	Krankenhaus München Bogenhausen
LCI	Leberzirrhose
m	Mittelwert
MCCs	Migrating Clustered Contractions
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
mm	Millimeter
MMC	Migrating Motor Complex
PBC	Primär billäre Zirrhose
ppm	parts per milion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RCCs	Retrograde Clustered Contractions (MCCs oralwärts)
s	Sekunde(n)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SPB	Spontan bakterielle Peritonitis
SBBO	small bowel bacterial owergrowth, (bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes)

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

**BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG UND MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DÜNNDARMS  
BEI ÄTHYLTOXISCHER LEBERZIRRHOSE**

---

**Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Schepp für die Förderung dieser Arbeit und dafür,  
dass er mir die Durchführung der Studie an seiner Klinik ermöglicht hat.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. Schmidt für die Betreuung  
der vorliegenden Arbeit sowie seine stete Unterstützung und Hilfestellung.

Mein besonderer Dank gilt ferner Herrn Dr. F. Gundling und Herrn Dr. Seidl für  
wertvolle Anregungen.

Besten Dank auch meiner sehr geduldigen Familie!