

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie

Chefarzt apl. Prof. Dr. W. Schepp

Klinikum München Bogenhausen – Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

Einfluss von Kaloriengehalt und Osmolalität von Nährlösungen auf die Dünndarmmotilität

Anna Simone Seidl

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. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 30.8.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.12.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1) Verzeichnis der Abkürzungen.....	3
2) Einleitung	4
a) Klinische Aspekte – Indikationen und Limitationen der enteralen Ernährung.....	4
b) Physiologische Aspekte – Grundlagen der digestiven und interdigestiven Dünndarmmotilität.....	6
c) Methodische Aspekte – Werkzeuge der Dünndarmmotilitätsdiagnostik.....	8
3) Problemstellung und Ziele	13
4) Material und Methodik	14
a) Versuchspersonen.....	14
b) Studiendesign	14
c) Technische Konfiguration	17
d) Zusammensetzung der Testlösungen.....	18
e) Datenanalyse	19
f) Statistische Analyse.....	21
5) Ergebnisse	22
a) Visuelle Analyse	22
b) Computer-gestützte Analyse	24
c) Symptombefragung	26
6) Diskussion	27
a) Technische Aspekte.....	27
b) Konversion von zyklischer Fastenmotilität zur postprandialen Motilitätsmustern.....	28
c) Einfluss der kalorischen Exposition	29
d) Verschiedene Osmolalitäten.....	33
e) Einflussfaktoren auf die Toleranz enteraler Ernährung.....	34
f) Fazit und Ausblick: Klinische Implikationen?	36
7) Zusammenfassung.....	38
8) Abbildungsverzeichnis	39
9) Literaturverzeichnis.....	41

1) Verzeichnis der Abkürzungen

Kcal	Kilokalorien
L	Liter
min	Minuten
ml	Milliliter
MMC	Migrating Motility Complex
MCC	Migrating Clustered Contractions
Mosmol	Milliosmol
SEM	Standard error of the mean (Fehler des Mittelwerts)
s	Sekunden

2) Einleitung

a) Klinische Aspekte – Indikationen und Limitationen der enteralen Ernährung

Die enterale Ernährung hat einen festen Stellenwert in der medizinischen Behandlung erlangt. Am häufigsten wird die Indikation bei einer bereits bestehenden Mangelernährung gestellt. (Souba 1997) Verschiedene Scores zur Definition einer relevanten Mangelernährung wurden etabliert, z.B. das „Subjective Global Assessment of nutritional status“. (Detsky 1987) Typische Kriterien sind ein BMI unter 18,5 kg/m² und ein ungewollter Gewichtsverlust von 5kg innerhalb eines Monats, oder 10 kg innerhalb von 6 Monaten. (Blackburn 1977) Eine weitere Indikation besteht bei antizipierter nutritiver Deprivation: Präoperativ oder postoperativ bei schweren Begleiterkrankungen (Koretz 2007) , konsumierenden Erkrankungen wie Malignomen oder Tuberkulose (Paton 2004) oder bei (meist postapoplektischer) Dysphagie. (Koretz 2007)

Vor- und Nachteile der enteralen und parenteralen Ernährung waren Gegenstand zahlreicher Studien. Metaanalysen haben gezeigt, dass zwischen beiden Formen der nutritiven Unterstützung keine Unterschiede in der Mortalität bestehen, aber verminderte Komplikationsraten, niedrigere Kosten und kürzere Krankenhausaufenthalte für die enterale Ernährung sprechen. (Gramlich 2004, Heyland 2003, Zaloga 2006) Es ist damit allgemein akzeptiert, dass bei fehlenden Kontraindikationen, wie Ileuszuständen oder Malabsorption, die enterale Ernährung bevorzugt werden sollte. (Braunschweig 2001, Kirby 1995)

Die gezielte Beeinflussung der Zusammensetzung enteraler Ernährung war ein wichtiger medizinischer Trend der letzten Jahrzehnte. Eigenschaften einzelner Komponenten beim Gesunden und Kranken wurden differenzierter aufgearbeitet, der Begriff „nutritional pharmacology“ geprägt. (Elia 1995) Übliche Variablen sind Osmolalität (Standard ist Serumosmolalität 281-297 mosmol/L), Kaloriendichte (Standard ist 1 kcal/ml), Proteinanteil pro Kalorie, Grad der Aufschlüsselung („Vorverdauung“) der Substrate, sowie Vitamin-,

Elektrolyt- und Mineralanteil. (Kirby 1995) Besondere Bedeutung, insbesondere unter intensivmedizinischer Anwendung und bei postpylorischer Applikation hat dabei die Kaloriendichte und Osmolalität: Oft soll auf konzentrierte, hyperosmolare Lösungen aus Gründen der Volumenreduktion zugegriffen werden, gleichzeitig gibt es hierunter Bedenken seitens der gastrointestinalen Verträglichkeit. (Fick 1986) Es liegt daher nahe, die subjektive Toleranz und Dünndarmmotilität auf Einflüsse von Nährlösungen verschiedener Osmolalität und kalorischer Dichte zu untersuchen.

Typische Zugangswege für enterale Sonden sind oral (für kurze Anwendung meist unter intensivmedizinischen Kautelen), nasal (für mittelfristige Anwendung) und perkutan gastral (für langfristige Anwendung). Neuere Materialien wie Polyurethan, Polyvinylchlorid und Silikon haben dabei die subjektive Toleranz und Anwendbarkeit mit flexibleren und dünneren Kathetern deutlich verbessert. Dennoch limitieren die unerwünschten Nebeneffekte der enteralen Ernährung oft deren Anwendung in der klinischen Praxis.

Nebenwirkungen der enteralen Ernährung sind überwiegend gastroenterologischer Natur. Eine wesentliche Rolle spielen abdominale Beschwerden, Diarrhoe, Erbrechen, Aspiration und nosokomiale Pneumonien. (Lewis 2001) Dabei wurden Vorteile und Nachteile einer prä- oder postpylorischen Sondenlage und Nährstoffinfusion kontrovers diskutiert. Die intragastrale Sondenlage lässt gastroduodenale Regulationmechanismen der Magenentleerung zu, die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen und subjektiver Unverträglichkeit wurde niedriger beschrieben. (Ledeboer 1998) Bei der postpylorischen Applikation wird das Risiko von Reflux, Aspiration und pulmonalen Komplikationen niedriger bewertet. (Heyland 2003) Die Rate an subjektiver Intoleranz, insbesondere Diarrhoe wird allerdings deutlich höher beschrieben. (Luft 2008, Montejo 1999)

Die Vermutung liegt nahe, dass diese unerwünschten Effekte durch eine veränderte intestinale Motilität verursacht sind. Eine Hypothese, der sich die vorliegende Studie speziell widmet. Insbesondere wurde postuliert, dass gerade die postpylorische Nahrungsapplikation eine

besonders starke Motilitätsantwort provoziert. (Ledeboer 1998) Das hat uns veranlasst, gezielt die postpylorische Nahrungsinfusion zu untersuchen, was gleichzeitig eine klarere Interpretation der Ergebnisse unter Umgehung überlagernder komplexer, physiologischer, antroduodenaler Stellmechanismen erlauben kann.

b) Physiologische Aspekte – Grundlagen der digestiven und interdigestiven Dünndarmmotilität

Der Dünndarmmotilität obliegt eine wesentliche Rolle im komplexen Gefüge der Digestion. Es kann zwischen einer digestiven und interdigestiven Motilität unterschieden werden. (Weisbrodt 1987) Die digestive oder postprandiale Motilität muss eine dosierte Weitergabe des Chymus aus dem Magen in den Dünndarm gewährleisten, um die Mechanismen der Nahrungsaufschlüsselung und Resorption nicht zu überladen. Dabei muss der Chymus mit den zuströmenden Verdauungssäften gleichmäßig durchmischt und homogen über die durch Villi vergrößerte Resorptionsfläche verteilt werden. Eine adäquate Kontaktzeit ist notwendig. Die interdigestive Motilität muss den Dünndarm von Speiseresten, Schleim, Zelldetritus und aszendierenden Keimen reinigen.

Bezüglich der Fastenmotilität kann auf fundiertes Wissen zurückgegriffen werden. (Husebye 1999) Sie läuft in einem definierten, dreiphasischen Zyklus ab, der beim Gesunden ca. 90-120 Minuten umfasst: Phase I zeichnet sich durch motorische Inaktivität aus, Phase II durch irreguläre Kontraktionen, Phase III durch regelmäßige, rhythmische Kontraktionen hoher Dichte (vgl. Abbildung 2). Für diesen Ablauf konsekutiver Phasen wurde der Terminus „migrating motor complex“ (MMC) geprägt, da die phasische Aktivität im Dünndarm aboral wandernd fortgeleitet wird. (Vantrappen 1977) Der motorisch intensiven Phase III wird dabei eine besondere propulsive, reinigende Wirkung zugeschrieben, daher auch das Synonym „intestinal housekeeper“. Neurohumorale Mechanismen stellen dabei ein zeitlich abgestimmtes Zusammenspiel von Motilitätsphasen und Ausschüttung aus sekretorischen Drüsen sicher: Beispielsweise kommt es zu einer starken Sekretion aus Galle und Pankreas kurz vor Einsetzen

einer Phase III im oralen Dünndarmanteil – im Sinne einer intensiven enzymatischen „Wäsche“. (Keller 2001) Die Nüchternmotilität unterliegt circadianen Schwankungen mit niedrigerer motorischer Aktivität während der Nacht.

Die postprandiale motorische Antwort ist im Gegensatz zur Nüchternmotilität bisher wenig untersucht. Sie läuft nicht zyklisch ab und stellt sich als kontinuierliches, aber irreguläres Kontraktionsmuster dar. (Husebye 1999)

Insbesondere der Einfluss der Nahrungszusammensetzung wurde bis dato fast ausschließlich im Tierexperiment systematisch studiert. (Defilippi 2003, Ledeboer 1999, Lin 1993, Riachi 1996) Defilippi et al zeigten an Hunden, dass eine steigende kalorische Belastung von 0,5 bis 4 kcal/min des Duodenums mit zunehmender Effektivität die Konversion zur postprandialen Motilität auslösen kann, deren Kontraktionsfrequenz und Amplitude die der Fastenmotilität übersteigt, ebenso das Motilitätsmuster unter einer isovoluminösen, isotonen, aber akalorischen Infusion. (Defilippi 2003) Lin et al belegten in einem eleganten Ansatz an Hunden, dass die Hyperosmolalität einen inhibitorischen Einfluss auf die duodenale Motilität ausübt. (Lin 1993) Dabei war der Einfluss jedoch nährstoffabhängig: Bei gleicher Osmolalität war der Effekt von Glucose starker als der von Mannitol. Interessant war ein zusätzliches negatives Feedback auf die Magenentleerung – wiederum nährstoffabhängig. Glucose schien vermehrt die gastrale Motorik direkt zu regulieren, während Mannitol durch eine Erhöhung des duodenalen Widerstands wirkte.

Unsere Studie war darauf angelegt, Grundlagen der physiologischen postprandialen Dünndarmmotilität am Menschen zu vertiefen, mit speziellem Fokus auf den Einfluss von kalorischer Beladung und Osmolalität des Chymus.

Schlüsselt man den Terminus „Motilität“ auf, umfasst dieser letztlich die Funktion des myoelektrischen Apparates der Darmwand, dessen Steuerung durch das enterische, autonome und zentrale Nervensystem und die resultierende Wirkung der kontraktiven Ereignisse auf den

Lumeninhalt dar. (Furness 1999) Eine wichtige Rolle spielen dabei die Cajal'schen Zellen, mesenchymale Zellen im Plexus myentericus und in der Ringmuskulatur, deren Bedeutung erst in den letzten Jahren identifiziert wurde. Als sogenannter „intestinal pacemaker“ regeln sie die „slow waves“. Das sind rhythmische, oszillierende Schwankungen des Membranpotentials der glatten Muskelzellen mit einer Frequenz von 6-13 /min. Diese Potentiale wandern reguliert aboral, erzeugen für sich aber noch keine Kontraktionen der Darmwand. Werden jedoch durch Anregung der neuronalen oder humoralen Steuermechanismen zusätzlich „spike bursts“ (auch electrical response activity) aufgesetzt, werden Kontraktionen der Darmwand ausgelöst. Diese Kontraktionen können die Längsmuskelschicht betreffen („sleeve contractions“). (Christensen 1974) In der Folge tritt eine Verkürzung des Dünndarmes ohne wesentliche Lumenverengung auf – mit Effekt auf die Durchmischung des Lumeninhaltes. Diese kontraktile Phänomen hat kaum Auswirkung auf intraluminale Druckverhältnisse, entziehen sich daher weitgehend der Dünndarmmanometrie und sind in Folge wenig untersucht. Kontraktionen der Ringmuskulatur („ring contractions“) dagegen sind meist über mehrere Sekunden lumenokkludierend, entweder stationär oder aboral propagiert. (Sarna 1989) Plausiblerweise löst diese Form propagierter Kontraktionen einen Vorschub des Lumeninhaltes aus, der visuell und durch veränderte Druckverhältnisse auch messtechnisch erfasst werden kann. Der Schwerpunkt dieser Regulation der myoelektrische Aktivität obliegt dem enterischen Nervensystem mit seinem myenterischen und submukösem Plexus. (Furness 2008, Wingate 1981) Externen Einflüssen humoral, autonom oder durch zentrale Afferenzen wird eine weitaus geringere modulierende Wirkung zugeschrieben. (Sarna 1985)

c) Methodische Aspekte – Werkzeuge der Dünndarmmotilitätsdiagnostik

Entsprechend der Physiologie intestinaler Transportvorgänge bieten sich verschiedene Ansatzpunkte zu deren Studium an: Die Registrierung zugrundeliegender neurohumoraler Steuersignale, der muskulären kontraktile Ereignisse, sowie der Transportvorgänge im Darmlumen selbst.

Die Ableitung der myoelektrischen Potentiale unterliegt starken praktischen Restriktionen. Eine epikutane Ableitung scheitert aufgrund der Beweglichkeit der intraperitoneal gelegenen Dünndarmschlingen, hat sich lediglich am weitgehend lagestabilen Magen (Elektrogastrogramm) als aussagekräftig gezeigt. (Abell 1988) Direkte serosale Ableitungen auf Darmschlingen haben zum Grundlagenverständnis beigetragen, so wurde 1969 von Szurszewski et al erstmals die zyklische Fastenmotilität, der Methodik entsprechend als „migrating electric complex“ betitelt, am Hund beschrieben. (Szurszewski 1969) Auch das Vorhandensein einer postprandialen Antwort wurde erstmals elektrografisch aufgezeigt. (Code 1975) Die serosale Elektromyographie ist aber aufgrund des obligaten operativem Zugangsweges fast nur im Tierversuch einsetzbar. Intraluminale Saugelektroden schienen aufgrund der mäßigen Fixierung wenig praktikabel. (Phillips 1988)

Zur direkten Registrierung von Transportvorgängen wurden verschiedene Techniken evaluiert. In der klinischen Praxis sind dabei nur grob quantitative Verfahren im Einsatz, die die globale Dünndarmtransitzeit messen. Dazu gehören der Laktulose-H₂-Atemtest (Keller 2005), der Lactose-13C-Ureid-Atemtest (Geypens 1999) und Kapsel-abhängige Verfahren (Rao 2011). Als Referenzverfahren gilt die Szintigraphie, sie wird wegen des methodischen Aufwands hierzulande aber nur selten eingesetzt. (Rao 2011) Allen Verfahren gemein ist, dass sie nur die oro-coecale Transitzeit abschätzen, aber keine detaillierten Messungen der kontraktile Vorgänge erlauben.

Eine hohe örtliche und zeitliche Auflösung erlauben radiologische Verfahren mit intraluminalen Kontrastmittelbrei. Auf diese Weise konnte die propulsive Wirkung propagierter, lumen-okkludierender Kontraktionen eindrucklich illustriert werden, stationäre Kontraktionen erfüllten eine Funktion bei der Durchmischung des Chymus. (Schemann 1986) Die mit der Fluoroskopie verbundene hohe Strahlenbelastung verbietet jedoch die klinische Anwendung, insbesondere die Langzeitmessung. Einzelne aktuelle Studien setzen daher auf MR-basierte Verfahren mit ultraschnellen Puls-Sequenzen. (Laghi 2003, Lomas 2003) Diese

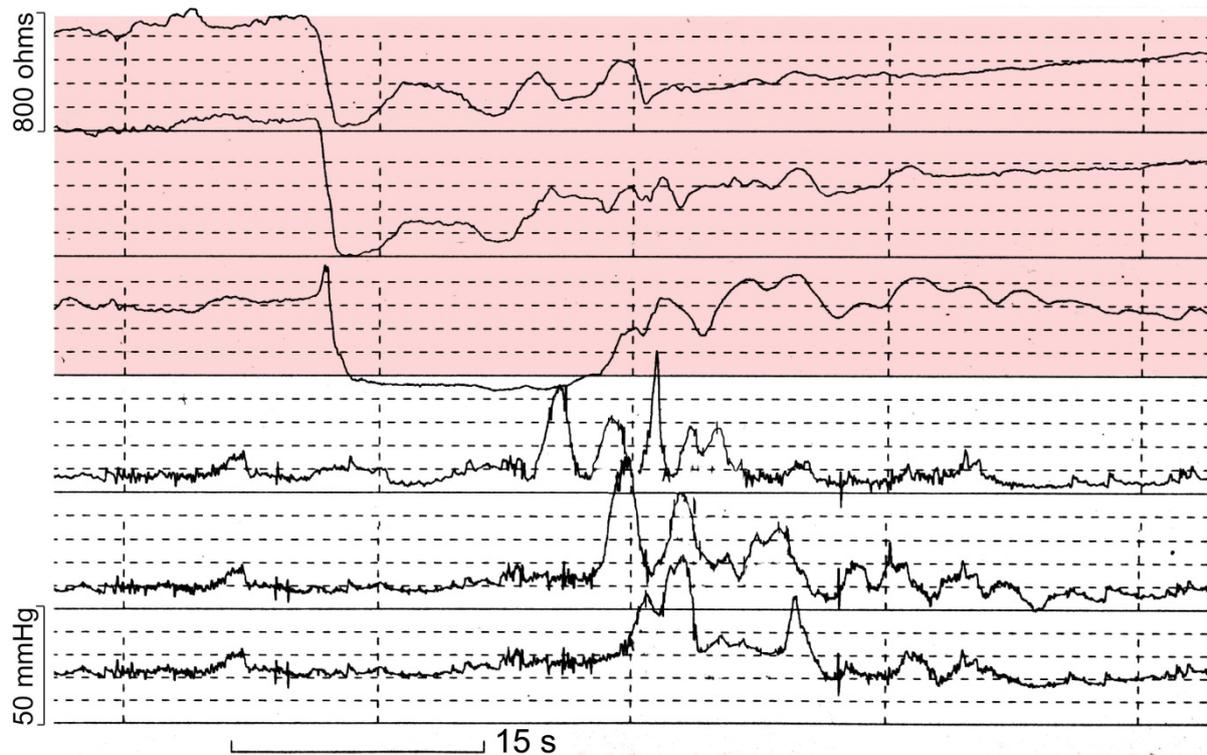
sind allerdings nur im experimentellen Setting verfügbar und ebenfalls für die Langzeitmessung, also auch das Studium der zyklischen Motilität, nicht geeignet.

Als indirektes Verfahren zur Messung luminaler Inhalte wurde in den vergangenen Jahren im Ösophagus die sogenannte multiple intraluminale Impedanzmessung etabliert. Die Messung basiert darauf, dass leitfähiger Chymus zwischen zwei Elektrodenpaaren den elektrischen Widerstand senkt, während Luft oder im Rahmen einer Kontraktion anliegende Mucosa hohe Widerstandswerte zeigt (Vgl. Abbildung 1). Arrangiert man mehrere solcher Elektrodenpaare aufeinander folgend in einem Katheter, können die räumlichen Ausbreitungscharakteristika einer Boluspassage in einem Hohlorgan eingeschätzt werden. (Nguyen 1995) In der Experimentalphase unserer Studie lagen noch keine Daten zur Anwendung im Dünndarm vor. Mittlerweile zeigten Pilotstudien, u.a. aus unserer Arbeitsgruppe, die Anwendbarkeit im menschlichen Duodenum und Jejunum. (Imam 2004, Nguyen 1995, Seidl 2010)

Als wesentliches Werkzeug für das Verständnis der Dünndarmmotilität hat sich die Manometrie etabliert. (Camilleri 1993) Durch Messung des intraluminalen Druckes werden Rückschlüsse auf die kontraktile Aktivität möglich. (Wingate 1995) Begründet in den 70er Jahren haben verschiedene technische Fortschritte die Akzeptanz der Methode in Forschung und Klinik gefördert. (Arndorfer 1977) Ausgehend von wasserperfundierten Systemen mit externen Druckaufnehmern wurden sogenannten „solid-state“ Katheter mit soliden Druckaufnehmern entwickelt. (Mathias 1985) Dies war eine wesentliche Voraussetzung, um unwägbare Störfaktoren durch die system-bedingte enterale Wasserinfusion (meist ca. 5 ml/min) zu umgehen. Die Einführung digitaler, miniaturisierter Datenspeicher erlaubte die Abkehr von stationären Kurzzeitmessungen hin zu ambulanten, mobilen Langzeitmessungen unter Alltagsbedingungen. Um die enorme Datenmenge rationell und objektiv zu bewerten, wurden elektronische, computerisierte Softwareanalysen entwickelt. (Widmer 1994) Die Aussagekraft der Manometrie, per se nur eine Druckmessung mit indirekten Rückschlüssen auf Kontraktionen und Transportvorgänge, wurde im Abgleich mit Fluoroskopie und

Impedanzmessung validiert. (Imam 2004) Eine bis zu 94%ige Übereinstimmung zwischen den drei Verfahren belegte, dass die gemessenen Druckerhöhungen tatsächlich mehrheitlich mit lumenokkludierenden Kontraktionen übereinstimmen. Solche fortgeleiteten Druckwellen wurden regelhaft mit Bolustransportereignissen korreliert – siehe Abbildung 1. (Seidl 2010)

ABBILDUNG 1: Jeweils drei Kanäle (von oben nach unten in aboraler Richtung) einer jejunalen Impedanzmessung (rosa) und Manometrie. Die Passage eines leitfähigen Speisebolus zeigt sich durch eine Impedanzsenke, die Passage kontraktiver Aktivität als Druckerhöhungen (hier als wandernde Kontraktionsgruppe, sog. Migrating Clustered Contractions). Beide Ereignisse setzen je tieferem Messkanal später ein, sind also aboral propagiert. Der Speisebolus passiert vor den Druckereignissen das Segment, wird also vor der Kontraktion hergeschoben.



Auf Basis dieses Prinzips konnten valide Erkenntnisse über Motilitätsvorgänge bei Gesunden und Kranken gewonnen werden. Die Manometrie hat u.a. unser Verständnis Motilitäts-assoziiertes Erkrankungen wie Reizdarm (Kellow 1990) , Diabetes mellitus (Nguyen 1997) , bakterieller Dünndarmüberwuchs (Quigley 1992) und intestinaler Obstruktion (Stanghellini 1987, Summers 1983) verbessert.

Zu berücksichtigen sind system-immanente Einschränkungen bei der Interpretation manometrischer Daten: Kontraktionen der Längsmuskulatur führen im Gegensatz zu Ringkontraktionen nicht zu Veränderungen des Durchmessers. Entsprechend wurde postuliert, dass keine Druckschwankungen erzeugt werden, die einer manometrischen Analyse zugänglich wären. (Camilleri 1993) Solchen Längskontraktionen wurde allerdings kaum Bedeutung für die Propulsion des Chymus zugeordnet. Denkbar, wenngleich nicht wissenschaftlich untersucht, ist eine Beeinflussung der Motilität durch die Sondeneinlage selbst. Der Einsatz hochflexibler Katheter mit miniaturisierten Druckaufnehmern und Sondendurchmessern sollte solche Effekte allerdings minimieren. Der Verzicht auf kabelgebundene Systeme mittels telemetrischer Kapseldruckmesser wurde versucht wurde aber wegen technischer Hindernisse wieder verlassen und erlaubte darüber hinaus bisher nur Einkanalmessungen ohne Propagationsanalyse. (Thompson 1980)

In der vorliegenden Studie wurde eine Manometrie-Konfiguration mit Mehrkanalmessung, elektronischen Druckaufnehmern, digitaler Messung und elektronisch-gestützter Auswertung als derzeit optimale Technik für die Testdurchführung ausgewählt.

3) Problemstellung und Ziele

Gastrointestinale Nebenwirkungen stellen einen wesentlichen limitierenden Faktor enteraler Ernährung ab. Es gibt Hinweise, dass eine Beeinflussung der intestinalen Motilität Ursache dieser Nebenwirkungen ist. Die postprandiale Motilität beim Menschen ist allerdings kaum untersucht, insbesondere der Einfluss verschiedener kalorischer Expositionen und Osmolalitäten ist kaum verstanden.

Ziele unserer Studie waren daher:

- Aufbau eines optimierten manometrischen Settings und Studienprotokolls zur Beurteilung der postprandialen Motilität
- Herstellung iso-osmolaler Nährlösungen variabler kalorischer Dichte, sowie isokalorischer Lösungen variabler Osmolalität
- Evaluation der subjektiven Verträglichkeit der verschiedenen Lösungen während und nach deren duodenaler Infusion
- Prüfung, ob und mit welcher Latenz die verschiedenen Lösungen die Konversion von Nüchternmotilität zu einem postprandialen Muster induzieren können
- Charakterisierung der postprandialen Motilität beim Gesunden durch visuell und computerisiert ausgewertete Kontraktions- und Propagationsparameter
- Statistischer Vergleich, ob die erhobenen Parameter zwischen Nährlösungen verschiedener kalorischer Beladung respektive Osmolalität statistische Abweichungen aufweisen
- Überlegungen, ob sich therapeutische Ansätze aus den erhobenen Daten ergeben, die eine gezielte Reduktion genannter Nebenwirkungen bzw. differenzierte Steuerung der enteralen Ernährung erlauben.

4) Material und Methodik

a) Versuchspersonen

Probanden wurden aus freiwilligen Interessenten auf einen Studienauf Ruf hin ausgewählt. Ziel war die Auswahl von 16 Versuchspersonen hälftiger Geschlechtsverteilung. Einschlusskriterium war keinerlei Vorgeschichte einer gastrointestinalen Erkrankung oder eines abdominalchirurgischen Eingriffes. Alle Probanden mussten Nichtraucher sein, durften keine Medikation einnehmen. Der Alkoholkonsum musste weniger als 20g Ethanol/Tag betragen. Die Zustimmung zu einer mindestens zweiwöchigen strikten Alkoholkarenz vor den Untersuchungstagen war Bedingung. Allen Probanden wurde das Studienprotokoll, genehmigt vom Ethik Komitee der TU-München und streng in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, mündlich und schriftlich vorgestellt und die schriftliche Einwilligung eingeholt. Sechzehn gesunde Probanden, davon 8 Männer und 8 Frauen, wurden gemäß den oben ausgeführten Einschlusskriterien für die Studie rekrutiert. Das mittlere Alter lag bei 26 Jahren (Spanne 24- 30 Jahre). Alle Probanden schlossen die Versuchsreihen gemäß dem Protokoll vollständig ab.

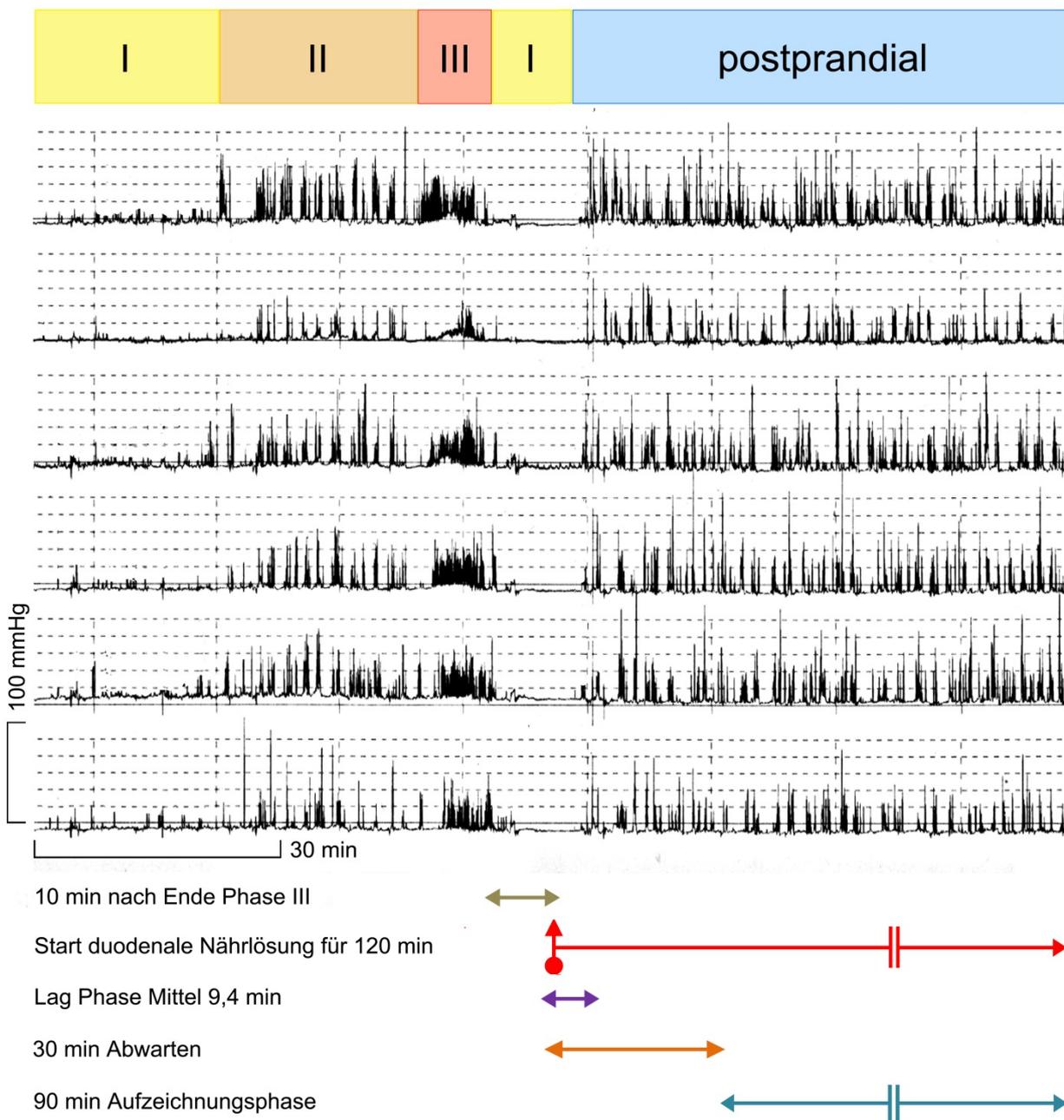
b) Studiendesign

Drei Testlösungen wurden bei jedem Probanden in einer randomisierten Reihenfolge untersucht. Acht Probanden erhielten eine Serie von Testlösungen verschiedener Osmolalität (darunter vier Männer und vier Frauen), acht andere Probanden (vier Männer und vier Frauen) erhielten eine Serie isoosmolaler Testlösungen mit verschiedenem kalorischen Gehalt. Jeder Untersuchungsgang mit einer Nährlösung fand an einem separaten Tag statt. Nach einer verpflichtenden Nüchternzeit über Nacht wurde den Probanden nach Lokalanästhesie (Xylocain-Spray®, AstraZeneca, Wedel, Deutschland) der Nasenschleimhaut transnasal ein Katheterset bis in den Magen eingeführt, dann ein an der Spitze befestigter Traktionsballon insuffliert und abgewartet, bis eine intubierte Sondenlänge 120 cm ab Nares erreicht wurde, der

Ballon abgelassen. Es ist belegt, dass dies zu einem Infusionspunkt der Nährlösung im absteigenden Duodenum und einer Messstrecke jenseits des Lig. Treitz führt. (Schmidt 1996)

Nach einem Anpassungsintervall von einer Stunde wurde ein MMC-Zyklus aufgezeichnet (Vgl. Abbildung 2). Dabei wurde zehn Minuten nachdem eine Phase III-Aktivität das Aufzeichnungssegment komplett durchwandert hatte, die Infusion der Nährlösung gestartet. Jede Nährlösung wurde über 120 Minuten infundiert. Die Laufrate war mit 5 ml/min festgesetzt, was der physiologischen postprandialen Magenentleerung von liquidem Speisebrei entspricht. (Bernier 1988)

ABBILDUNG 2: Ausschnitt aus einer 6-Kanal Manometrie des Jejunums. Alle Phasen des zyklischen Migrating Motility Komplexes sind dargestellt: Phase I - motorische Stille, gelb. Phase II - Zunahme der Motilität (orange). Phase III: intensive Motilität, rot. Alle Phasen setzen in den oberen, oraler gelegenen Kanälen früher ein, sind also aboral propagiert. 10 min nach Ende der Phase III, also in Phase I, ist der Start der Nährlösung markiert, nach einer Latenzzeit (sog. Lag-Phase) setzt die irreguläre postprandiale Aktivität ein (blau). Das Messvorgehen ist schematisch unten dargestellt.

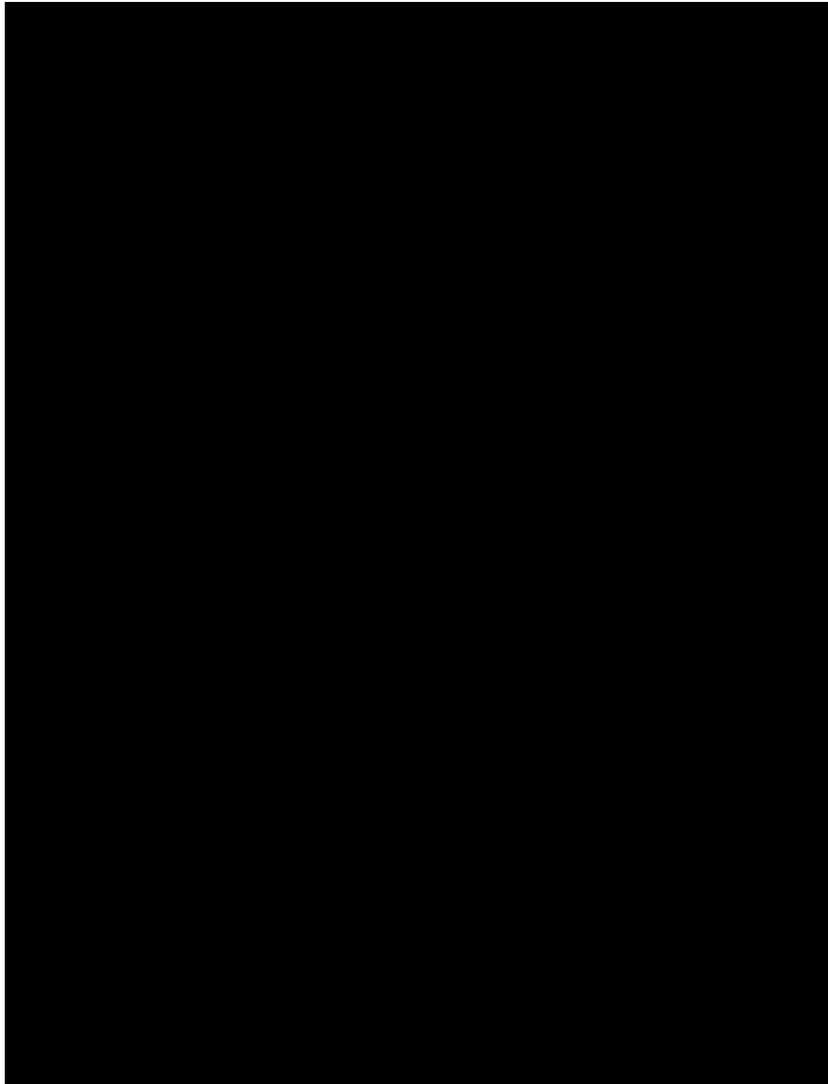


c) Technische Konfiguration

Das Katheter-Set beinhaltete zwei fest verbundene Katheter für die Infusion der intestinalen Nährlösung und zur Durchführung der Manometrie. Ein dünner (2,8 mm Außendurchmesser), flexibler Polyurethan-Katheter mit 6 piezoresistiven Drucksensoren (Fa. Unisensor, Winterthur, Schweiz), lokalisiert bei 3, 6, 9, 12, 15 und 18 cm von der Spitze des Katheters entfernt, wurde für die Manometrieaufzeichnung verwendet. Eine röntgendichte nasojejunale Ernährungssonde (Freka, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) diente zur intestinalen Perfusion der Nährlösung. Sie war so am Manometrikatheter angebracht, dass der Perfusionspunkt 30,5 cm oberhalb der Katheterspitze lag. Dadurch erfassten die Drucksensoren ein Aufzeichnungssegment 15 cm aboral der Flexura duodenojejunalis (siehe Abbildung 3).

Der Manometrikatheter, vor jeder Messung gemäß den Angaben des Herstellers kalibriert, wurde mit einem portable Datenlogger (PMT Megalogger, Göttingen, Deutschland) verbunden. Die Daten jeden Messkanales wurden mit einer Samplingrate von 3 Herz digital gespeichert. (Schmidt 1994) Studien haben gezeigt, dass damit die Motilität des oberen Dünndarmes beim Menschen ohne relevante Reduktion des Kontraktionsamplituden aufgezeichnet werden kann. (Lindberg 1990)

ABBILDUNG 3: Schematische Darstellung der Sondenkonfiguration in Messposition. Weiss der Manometrikatheter mit 6 Druckmesspunkten jeweils mit Abständen von 3 cm (*), platziert jenseits des Treitzschen Bandes. Schwarz gestrichelt die fest verbundene Nährlösungs-sonde, deren Spitze 12,5 cm () oral des obersten Drucksensores fixiert im Duodenum zu liegen kommt.**



d) Zusammensetzung der Testlösungen

Alle Testlösungen wurden frisch am Tag der Testdurchführung auf Basis einer kommerziell erhältlichen zugelassenen Lösung zur enteralen Ernährung hergestellt. (Nutricomp F, B. Braun, Melsungen, Deutschland). Während der Testdurchführung wurde eine durchgehende Temperatur von 37°C sichergestellt. Nutricomp F enthält 59 % Kohlenhydrate, 24 % Lipide, und 17 % Proteine. Drei Testlösungen verschiedener Osmolalitäten von 300, 600 und 1200

mosmol wurden durch Zusatz von Natriumchlorid zu Nutricomp F hergestellt. Drei isoosmolare Lösungen (300 mosomol) mit verschiedenem Kaloriengehalt (1.32, 2.64 und 3.96 kcal/min bei 5 ml/min Infusionsrate) wurden durch Zugabe von Natriumchlorid und Wasser zu Nutricomp F erzeugt.

e) Datenanalyse

Es wurde eine visuelle und computer-gestützte Analyse durchgeführt. (Schmidt 1994, Widmer 1994) Zur visuellen Analyse wurden Ausdrücke der Aufzeichnungen in einem komprimierten (Papiervorschub 0,8 cm/min) und einem expandierten Modus (Papier-Vorschub 7,5 cm/min) erstellt. Zwei Untersucher (PD Dr. Thomas Schmidt, Dr. Holger Seidl) untersuchten die Ausdrücke an separaten Tagen ohne Kenntnis der jeweiligen zugrundeliegenden Testlösung. Durch visuelle Auswertung wurde die sogenannte „lag-period“ der intestinalen Motilität, das Zeitintervall in Minuten zwischen Beginn der enteralen Infusion und Beginn der postprandialen Motilitätsmuster Aufzeichnungssegment bestimmt. (Schmid 1993) Spezielle Motilitätsmuster, die sogenannten „migrating clustered contractions“ (MCCs, vgl. Abbildung 1) wurden ebenfalls visuell identifiziert. (Husebye 1999) MCCs waren definiert als eine rhythmische Abfolge phasischer Kontraktionen mit einer Frequenz von 10-12/min, von mindestens zwei Minuten Dauer und mit aboraler Propagation, dabei mindestens 30 Sekunden motorischer Stille zuvor und danach. Nur MCCs, die von beiden Untersuchern erkannt worden waren, wurden in die Auswertung einbezogen. Erfasst wurden die Häufigkeit der MCCs (pro Stunde), deren Dauer (Sekunden) und aborale Wanderungsgeschwindigkeit (cm/s).

Da die lag-period eine Streubreite von 2-20 Minuten aufwies, wurde für die computer-gestützte Analyse ein 90-Minuten-Intervall von 30-120 Minuten nach Beginn der Perfusion für den Vergleich der Nährlösungen gewählt (Vgl. Abbildung 2). Ein Computerprogramm (SBMA, 1.32), das von unserer Arbeitsgruppe entwickelt und validiert worden war, wurde verwendet um Artefakte zu entfernen und Einzelkontraktionen zu identifizieren, sowie deren räumliche und zeitliche Charakteristika zu quantifizieren. Eine detaillierte Beschreibung der Entwicklung

und Validierung der Computeranalyse findet sich anderenorts. (Widmer 1994) In Kürze, phasische Druckereignisse mit einer Amplitude über 9,7 mmHg, einer Dauer über 2,8 Sekunden und einer Fläche unter der Kurve von $18,4 \text{ s} \cdot \text{mmHg}$ ohne ein simultanes Ereignis in anderen Aufzeichnungskanälen wurden von dem Algorithmus als reale Kontraktion kalkuliert. Für die so detektierten Kontraktionen wurden die Mittelwerte der Kontraktionshäufigkeit (pro Minute) und Kontraktionsamplitude (mmHg), sowie ein normalisierter Motilitätsindex, definiert als die Fläche unter der Kurve geteilt durch die Zeit ($\text{s} \cdot \text{mmHg}$), errechnet. Für die Analyse der aboralen Propagation der individuellen Kontraktionen kam die Zeitfenster-Technik zur Anwendung. (Sarna 1989) Diese ließ aborale Wanderungsgeschwindigkeiten von 0,6 bis 4,5 cm/s zu. (Widmer 1994) Falls eine Kontraktion innerhalb dieses Fensters im aboral folgenden Aufzeichnungskanal auftrat, wurde eine Kontraktion gewertet und eine weitere Fortleitung auf den dann folgenden Kanal geprüft. Kontraktionen mit einer Fortleitung von unter 3 cm, dem Abstand zwischen zwei benachbarten Sensoren, wurden als nicht-propagiert bzw. stationär definiert. Die Zahl der propagierten Kontraktionen pro Minute und die mittlere aborale Fortleitungsdistanz in Zentimetern wurden ermittelt. Ferner wurden die 90-minütigen Aufzeichnungen in 10 gleiche Intervalle (Dezilen) unterteilt, um zu prüfen ob einer der Motilitätsparameter über die Zeit eine signifikante Veränderung zeigte.

Alle Probanden wurden bezüglich abdominaler Symptome befragt, einmal 60 Minuten nach Einleitung der enteralen Nährlösungsinfusion, dann 15 Minuten nach Abschluss der enteralen Ernährung. Konkret abgefragt wurden Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, anhaltender Bauchschmerz und Krämpfe als Ja/Nein Fragen.

f) Statistische Analyse

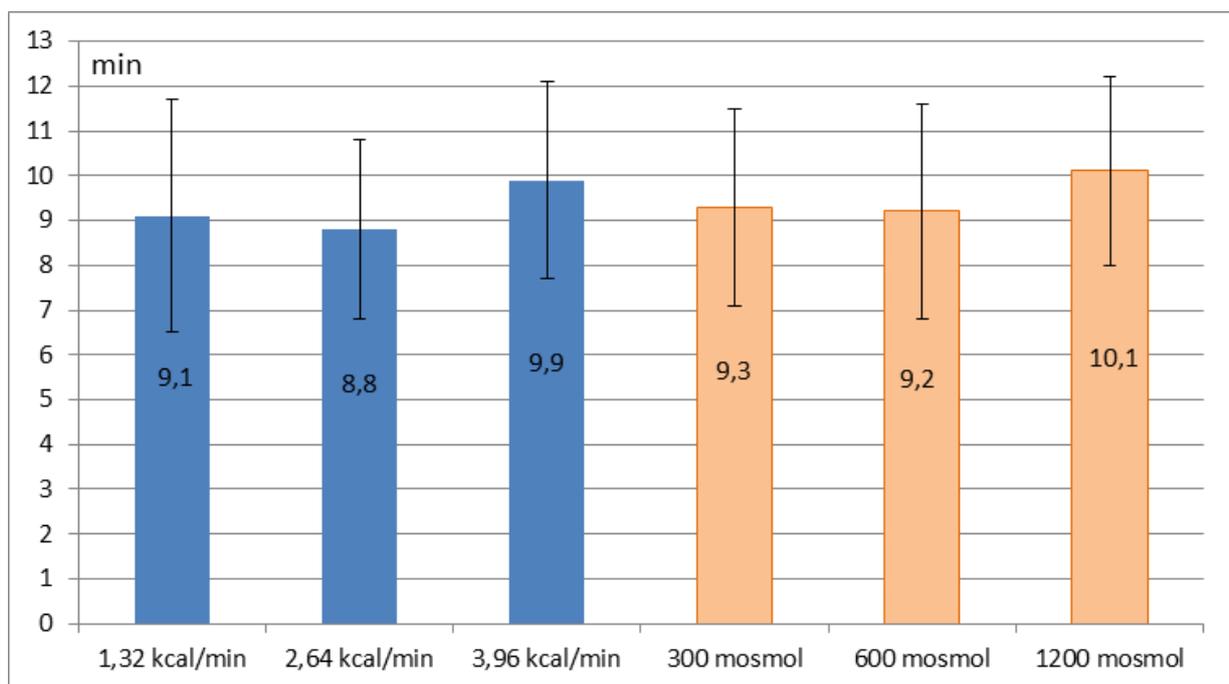
Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte (der Mittelwerte) \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ausgedrückt. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Student's t-Test für paarweise Beobachtungen berechnet. Abweichungen wurden ab einem p-Wert kleiner 0,05 als signifikant bewertet. Zur Analyse setzten wir Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA, Version 2003) ein.

5) Ergebnisse

a) Visuelle Analyse

Nach Start der enteralen Infusion verstrich ein gewisses Intervall bis zum Einsetzen der typischen postprandialen Motilitätsmuster im Aufzeichnungssegment. Die mittlere Dauer dieser sogenannten „lag phase“ lag bei $9,4 \pm 2,3$ min (Vgl. Abbildung 2). Es gab keine signifikanten Abweichungen zwischen den Aufzeichnungen mit 300, 600 und 1200 mosmolalen Nährlösungen ($9,3 \pm 2,2$; $9,2 \pm 2,4$, $10,1 \pm 2,1$ min) oder den verschiedenen kalorischen Nährlösungen mit 1,32, 2,64 oder 3,96 kcal/min ($9,1 \pm 2,6$, $8,8 \pm 2,0$, $9,9 \pm 2,2$ min) – vgl. Abbildung 4.

ABBILDUNG 4: Die sogenannte „lag-phase“, die Zeit in Minuten vom Beginn der enteralen Nährlösungsinfusion bis zum Einsetzen der postprandialen Motilität. In blau für die verschiedenen kalorischen, in orange für die verschiedenen osmolaren Expositionen. Zwischen den Werten der jeweiligen Serie ergab sich keine signifikante Abweichung.



In keiner Aufzeichnung kam es zum Auftreten einer Phase-III-Aktivität nach Beginn der enteralen Infusion. Abbildung 6 zeigt Beispiele der duodenojejunalen Motilität unter enteraler Infusion von Lösungen verschiedener Osmolalität. Mit zunehmender Osmolalität scheint die Intensität des Motilitätsmusters abzunehmen (Tabelle 2 und 3).

TABELLE 1: Darstellung der visuellen und computergestützten Analysewerte für die Testreihen mit Nährlösungen verschiedener kalorischer Beladung

Kalorienzufuhr [kcal/min]	1.32	2.64	3.96
Kontraktile Aktivität			
Kontraktionshäufigkeit [min^{-1}]	$3,0 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$
Kontraktionsamplitude [mmHg]	$20,9 \pm 0,3$	$21,3 \pm 1,0$	$20,6 \pm 0,6$
Motility Index [$\text{s} \times \text{mmHg} \times \text{min}^{-1}$]	117 ± 10	116 ± 11	110 ± 11
Propagationscharakteristika			
Propagierte Kontraktionen [min^{-1}]	$1,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$
Aborale Propagation [mm]	51 ± 2	52 ± 2	51 ± 2
Migrating Clustered Contractions [pro h]	14 ± 3	12 ± 2	11 ± 3
Mittelwerte \pm SEM; p = ns für alle Vergleichsberechnungen			

TABELLE 2: Darstellung der visuellen und computergestützten Analysewerte für die Testreihen mit Nährlösungen verschiedener Osmolalität

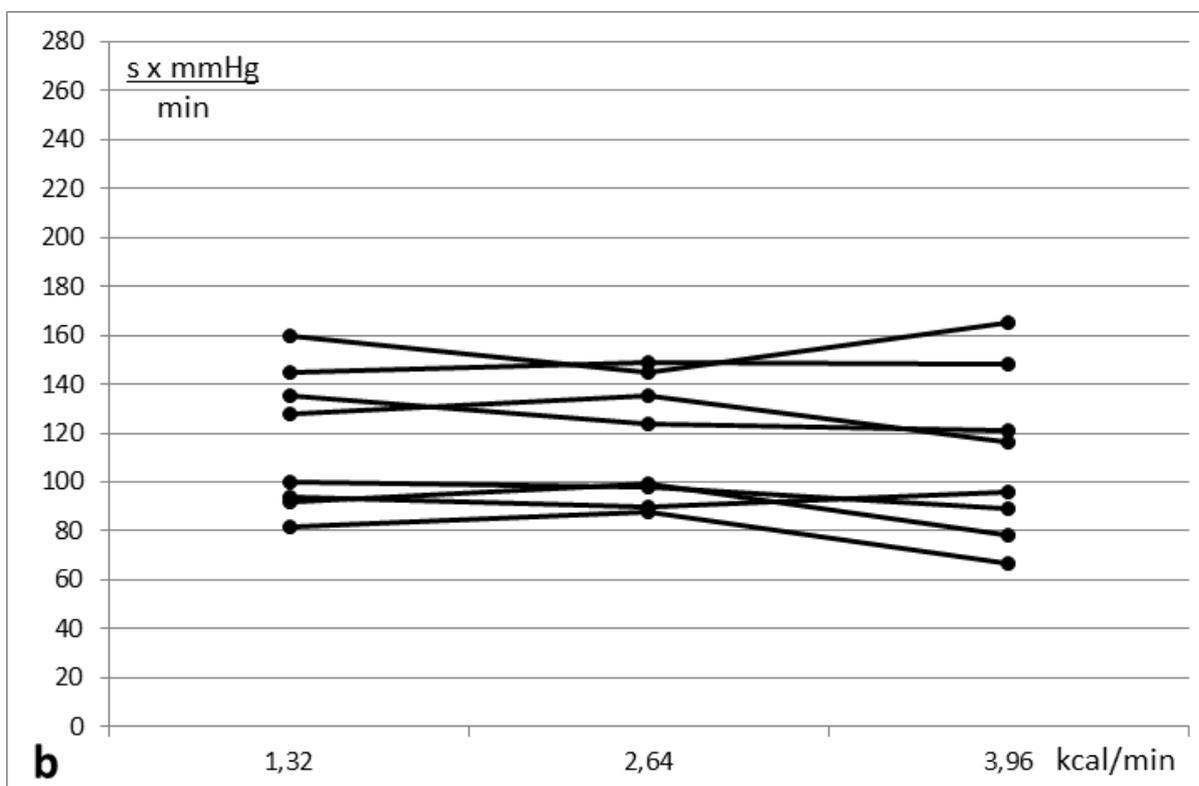
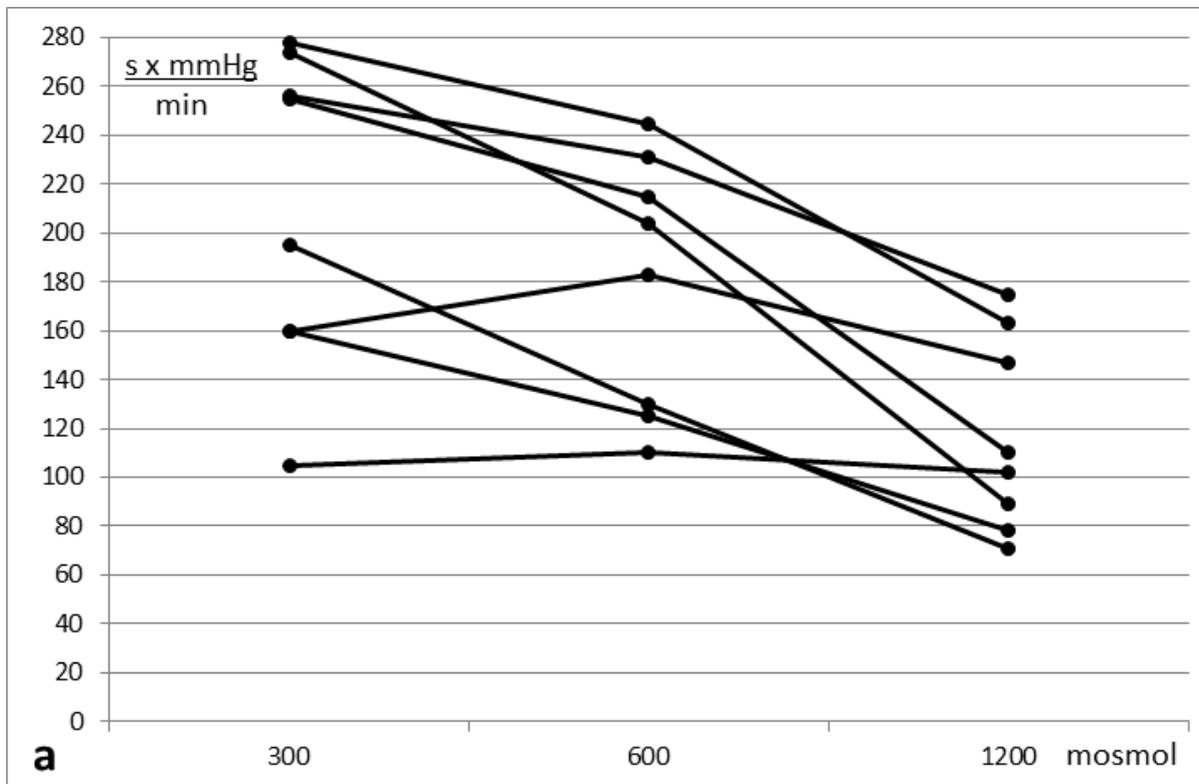
Osmolalität [mosmol/kg]	300	600	1200
Kontraktile Aktivität			
Kontraktionshäufigkeit [min^{-1}]	4.0 ± 0.6	3.7 ± 0.4	$2.7 \pm 0.3^*$
Kontraktionsamplitude [mmHg]	25.2 ± 1.3	24.0 ± 1.4	$22.3 \pm 0.8^*$
Motility Index [$\text{s} \times \text{mmHg} \times \text{min}^{-1}$]	210 ± 34	181 ± 23	$118 \pm 16^*$
Propagationscharakteristika			
Propagierte Kontraktionen [min^{-1}]	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.1	$0.7 \pm 0.1^*$
Aborale Propagation [mm]	57 ± 1	57 ± 1	$51 \pm 2^*$
Migrating Clustered Contractions [pro h]	19 ± 8	9 ± 3	$7 \pm 2^*$
Mittelwerte \pm SEM; *p < 0.02 vs 300 mosomol/kg; p= NS für alle anderen Vergleiche			

b) Computer-gestützte Analyse

Die Ergebnisse der automatisierten, software-gestützten Analyse sind in Tabelle 1 und 2 wiedergegeben. Zwischen den Lösungen mit verschiedener Kalorienbeladung zeigten die Kontraktionsparameter, sowie die örtliche und zeitliche Verteilung der Kontraktionen keine signifikante Abweichung. Auch die Zahl der MCCs war ähnlich (p = NS). Bei der enteralen Infusion verschieden osmolarer Lösungen zeigten sich hingegen Unterschiede: Mit steigender Osmolalität nahmen die Kontraktionshäufigkeit, -amplitude, der Motitätsindex, die Zahl fortgeleiteter Kontraktionen, die aborale Propagationsgeschwindigkeit und die Zahl der MCCs ab (Vgl. Abbildung 5). Die Abweichungen dieser Parameter waren im Vergleich der 300 mosmolaren und 1200 mosmolaren Lösung signifikant (p < 0,02).

Alle Parameter wurden auch über den Verlauf der Dezile analysiert. Hierbei ergab sich keine signifikante Veränderung über die Zeit.

ABBILDUNG 5: Dargestellt wird der Motilitätsindex der Probanden in den Versuchsreihen mit Nährlösungen verschiedener Osmolalität (a) und verschiedener Kalorienbelastung (b).



6) Diskussion

Diese Arbeit widmet sich den Effekten enteraler Ernährung auf die jejunale Motilität beim Menschen unter Einsatz von Nährlösungen mit verschiedener Osmolalität bzw. verschiedener Kalorienbeladung.

Die Hauptergebnisse unserer Studie sind:

- Nährlösungen mit einer kalorischen Beladung (1,32, 2,64 oder 3,96 kcal/min) und Osmolalitäten von 300, 600 oder 1200 mosmol werden, zumindest im Beobachtungszeitraum, ohne relevante subjektive Nebenwirkung toleriert.
- Alle genannten Lösungen induzieren beim Gesunden eine Konversion der Dünndarmmotilität von der zyklischen Fastenmotilität zu einem postprandialen Motilitätsmuster.
- Der Zeitraum nach Beginn der enteralen Ernährung bis zum Einsetzen des postprandialen Musters (lag phase) wird nicht von Osmolalität und kalorischer Belastung beeinflusst.
- Verschiedene kalorische Expositionen waren nicht mit signifikant verschiedenen Motilitätsparametern verbunden
- Steigende Osmolalität bewirkt eine signifikante Inhibition der Kontraktions- und Propagationsparameter.

Bevor diese Hauptergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur diskutiert werden, sollen einige technische Besonderheiten der vorliegenden Untersuchung betrachtet werden.

a) Technische Aspekte

Ein häufiger Kritikpunkt an manometrischen Studien bezüglich Sondenernährung ist ein potentieller Störfaktor durch messtechnisch bedingte Flüssigkeitsvolumina oder variable Infusionsraten. Dazu gehört vor allem ein Einstrom von (meist ca. 3-5 ml/min) an Wasser durch wasserperfundierte Mehrkanalmanometriesysteme. Bisher gibt es hierzu nur eine kleine Studie

von Behrns et al an Hunden. Verschiedene Infusionsraten von iso-osmolarem, nährstofffreiem Wasser in physiologischer Größenordnung von 0-15 ml/min in das Duodenum oder Jejunum beeinflussten hier lokal und im distalen Darmabschnitten die Motilitätsmuster nicht relevant. (Behrns 1995) In unserem Versuchsaufbau schlossen wir diese Unsicherheitsfaktoren systematisch aus: Die Manometrie wurde mit piezo-sensitiven, sogenannten „solid-state“ Kathetern durchgeführt. Flussraten der enteralen Nährlosungsinfusion wurden zwischen den getesteten Präparationen strikt bei 5ml/min konstant gehalten.

In einigen Studien wurde das Timing der enteralen Infusion innerhalb des zyklischen MMC nicht einkalkuliert. Dies kann Ergebnisse erheblich verfälschen, weil es Evidenz für eine Abhängigkeit der postprandialen Konversion von der Phase des MMCs gibt.(Medhus 2000) Die „typische“ Konversion von Fastenmotilität zum postprandialen Muster wurde regelhaft ausgelöst, wenn die Sondenernährung in Phase I eingeleitet wurde, nicht dagegen in Phase II. (Medhus 2000) Um unwägbarere Einflüsse an dieser Stelle auszuschließen, wählten wir hier ein standardisiertes Vorgehen. Die Ernährung wurde strikt in Phase I initiiert, exakt 10 Minuten nachdem eine Phase III Aktivität das Messsegment passiert hatte.

Zuletzt ist einzuschränken, dass die Messperiode in unserer Studie limitiert war. Dies war dadurch begründet, dass die schonende Platzierung der Sonde durch einen Traktionsballon bereits 60-240 Minuten Belastung des Probanden durch die transnasale Sondenlage bedeutete.

b) Konversion von zyklischer Fastenmotilität zur postprandialen Motilitätsmustern

Studien an Hunden von Ehrlein und Defilippi hatten bisher gezeigt, dass die enterale Infusion einer Nährlösung mit mehr als 0,5 kcal/min eine Konversion von der zyklischen Fastenmotilität zu einem postprandialen Motilitätsmuster auslösen kann. (Defilippi 2003, Ehrlein 1992) Dabei war jedoch bei 0,5 kcal/min kalorischer Exposition häufiger noch der typische zyklische Fastenablauf der Motilität, der sogenannten Migrating Motor Complex erhalten, aber mit

seltenerem Auftreten der Phase III und verlängerter Phase II. Bei Raten von ca. 2 kcal/min wurde die Konversion zur postprandialen Motilität überwiegend, bei 4 kcal/min immer ausgelöst. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass beim Menschen eine kalorische Exposition von 1,32 – 3,96 kcal/min, also eine Exposition in der Spanne physiologischer Magenentleerung, (Bernier 1988) immer eine postprandiale motorische Antwort triggert und die zyklische Fastenmotilität unterbricht.

Aus bisherigen Studien am Menschen ist dabei bekannt, dass eine „lag period“, also eine Latenzphase, von ca. 10 Minuten zwischen Einleitung der enteralen Ernährung und Beginn dieser intestinalen motorischen Antwort besteht. Der Mittelwert dieser Latenzphase lag in unseren Experimenten mit 9,4 Minuten ähnlich. (Riachi 1996, Schmidt 1997) Wir konnten über das bisherige Wissen hinaus zeigen, dass die Dauer dieser Lag-Period unabhängig von der kalorischen Beladung und Osmolalität ist (Vgl. Abbildung 4).

c) Einfluss der kalorischen Exposition

Ein wesentliches Resultat unserer Studie ist, dass keiner der untersuchten Motilitätsparameter signifikante Veränderungen in Abhängigkeit von der kalorischen Belastung des Duodenums aufweist – dies im Rahmen der an der physiologischen Magenentleerung orientierten Limits (Vgl. Abbildung 6).

Bis dato sind zwei wesentliche Mechanismen der kalorien-abhängigen Regulation gastrointestinaler Motilität bekannt:

Zum einen ist der Mechanismus der „Ileum Bremse“(ileal-brake) von Bedeutung. Bei Mensch und Tier aktiviert die Exposition des Ileums mit unabsorbierten Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen eine negative Feedback-Schleife. (Hammer 1998) Daraus resultieren reduzierte jejunale Druckereignisse, eine Verzögerung des intestinalen Transportes und in Folge ein Anstieg der intestinalen Transitzeit. (Siegle 1990) Vermittelt wird dieser Effekt wahrscheinlich durch hormonelle Mechanismen, so wurde eine erhöhte Freisetzung von Glukagon-like-

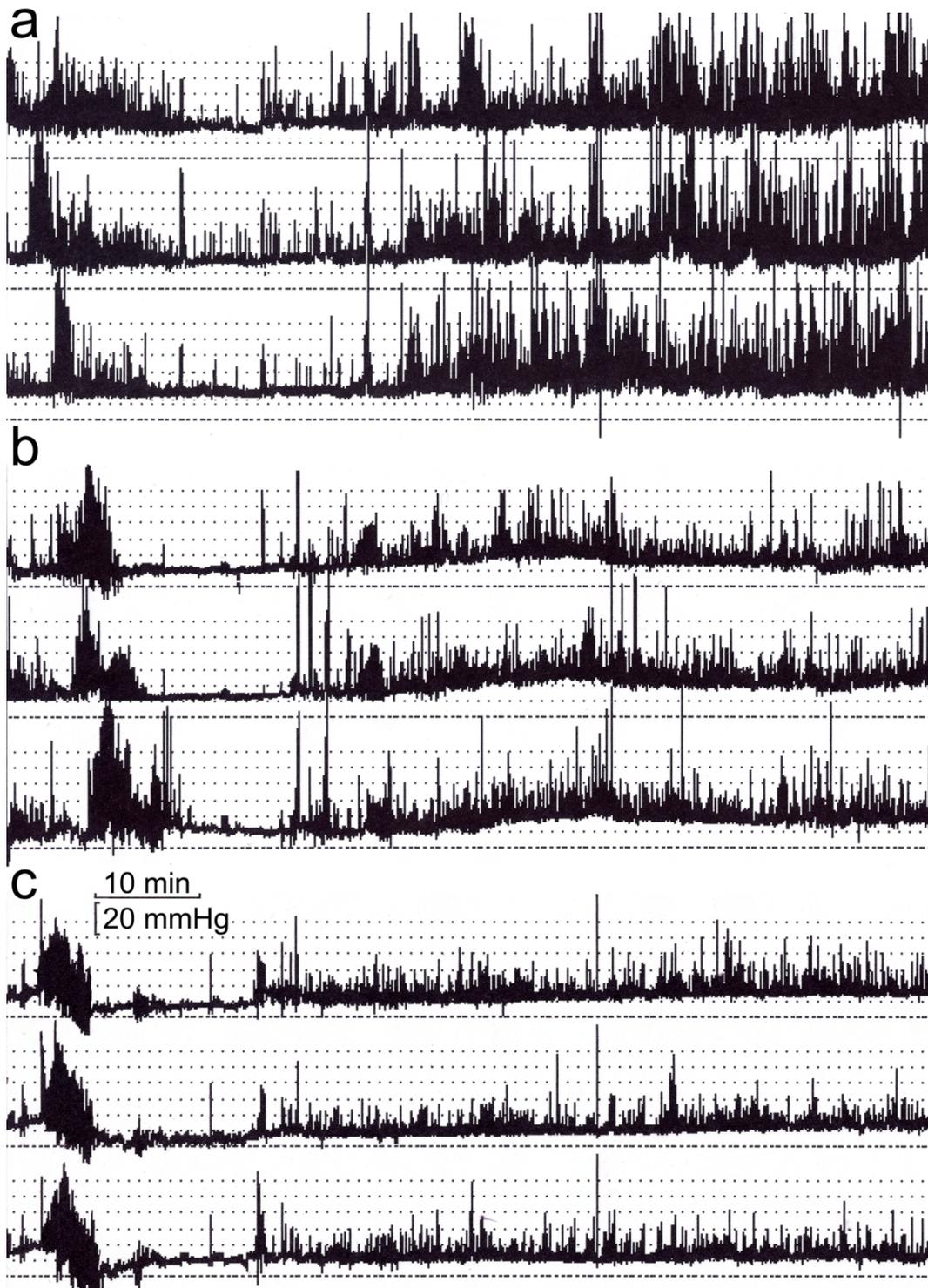
Peptide-1 (GLP-1), Neurotensin und Peptid Tyrosin-Tyrosin aus der Ileumwand in Zusammenhang gebracht. (Dumoulin 1998, Spiller 1988) Entsprechend wäre in unserem Studiensetting ein Einsetzen eines solchen "bremsenden" Feedbacks 1.) nach längerer Infusionszeit mit suffizienter Passagezeit zum Ileum und 2.) unter höheren kalorischen Beladungen denkbar gewesen. Allerdings zeigte der Vergleich früher und später Dezile in den jeweiligen Experimenten keine signifikanten Unterschiede, auch nicht unter den hochkalorischen duodenalen Infusionen von 4 kcal/min. Man mag interpretieren, dass auch die höchste kalorische Exposition in unseren Experimenten die intestinale Absorptionskapazität nicht überschritten hat, damit die „Ileum-Bremse“ nicht stimuliert wurde.

Zum zweiten wurde eine kalorische Inhibition der Magenentleerung bei Säugetieren gefunden. Effektoren sind dabei eine Abnahme des gastralen Tonus, eine reduzierte antrale Motilität und ein erhöhter basaler Pyloruston. (Feinle 1997, Verghagen 1998) Auslöser dieser myoelektrischen Antwort könnten hormonelle Stimuli durch pankreatisches Polypeptid, Gastrin und Cholezystokinin sein, die von Ledeböer in Versuchsanordnungen mit gastraler und duodenaler Infusion erhöht im Plasma gemessen wurden und zusätzlich zu sekretorischen Reaktion von Gallenblase und Pankreas führten. (Ledeböer 1998) Unsere Studienkonstellation mit streng jejunaler Anordnung der Druckaufnehmer war allerdings nicht konzipiert, solche antropyloroduodenalen Effekte zu bestätigen.

Vergleichsdaten zu unserer Studie liegen am Menschen bisher praktisch nicht vor. Erwähnenswert ist lediglich eine Studie von Riachi et al, die in einer wesentlich enger gefassten Pilotstudie eine duodenojejunale Manometrie unter duodenaler Nährstoffinfusion mit 1 und 2 kcal/min durchführten. (Riachi 1996) Es wurden wie bei uns keine signifikanten Veränderungen der Motilitätsparameter gemessen. Bei Hunden fanden Defilippi et al nur dann einen signifikanten Abfall des jejunalen Motilitätsindex, wenn die Kalorienexposition auf 4 kcal/min gesteigert wurde, nicht bei 0,5 oder 2 kcal/min. (Defilippi 2003) Spekulativ wurde

bei Tieren mit 4 kcal/min die intestinale Absorptionskapazität überschritten und die jejunale, möglicherweise die ileale Bremse aktiviert.

ABBILDUNG 6: Dargestellt sind exemplarisch drei Kanäle im Abstand von 6 cm beim selben Probanden. 10 Minuten nachdem die Phase III (links dargestellt) das Segment passiert hatte, wurde die intraduodenale Nährinfusion gestartet: a – 300 mosmolale, b- 600 mosmolale und c – 1200 mosmolale Lösung. Nach einer kurzen lag-Periode ist die Konversion zu einem postprandialen Motilitätsmuster zu erkennen. Das Kontraktionsmuster zeigt eine abnehmende Frequenz und Amplitude der Kontraktionen mit zunehmender Osmolalität.



Unsere Daten erlauben den Rückschluss, dass verschiedene kalorische Infusion in das absteigende Duodenum die jejunale Motilität nicht significant moduliert, solange physiologische Kalorienmengen und physiologische Proportionen der Nahrungszusammensetzung eingesetzt werden.

Nicht auszuschließen ist, dass verschiedene Nährstoffzusammensetzungen trotz gleicher Kalorienbelastung die intestinale motorische Antwort unterscheidlich beeinflussen können. Harder et al haben den intestinalen Gastransport im Wechselspiel mit der duodenalen Infusion verschiedener Nährstoffe untersucht. Die postprandiale Clearance von jejunalem, mehr noch als ilealem Gas wurde signifikant durch die isokalorische Infusion (1 kcal/min) isolierter Lipide oder Aminosäuren verschlechtert, nicht dagegen von Glucose. (Harder 2006) Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Phänomene, insbesondere die Motilität, waren allerdings nicht Gegenstand dieser Studie.

d) Verschiedene Osmolalitäten

Unsere Daten zeigen einen Osmolalitäts-abhängigen inhibitorischen Effekt auf jejunale Motilitätsparameter graduell mit zunehmend hypersomolaren Nährlösungen. Sowohl die Häufigkeit von Druckereignissen, als auch deren Amplitude und der Motilitätsindex wurden durch zunehmende Osmolalitäten reduziert. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich in kombinierten jejunalen Druck-Impedanz-Messungen die Zusammenhänge von kontraktiven Ereignissen und intestinalem Bolustransport belegen. Einzelkontraktionen und – mit noch höherer Effizienz, MCCs bewirken aboralen intraluminalen Bolustransport. (Seidl) Dass in dieser Studie MCCs bei höheren Osmolalitäten supprimiert wurden unterstreicht also den inhibitorischen Effekt steigender Osmolalität.

Zu bedenken ist, dass die Manometrie nur Lumen-okkludierende Kontraktionen detektiert. Insofern kann die Abnahme von registrierten Kontraktionen auch durch Lumendistension durch osmotischen Flüssigkeitseinstrom erklärt sein. In diesem Zusammenhang kann der Rückgang

der propulsiven Dünndarmmotilität auch ein physiologischer Mechanismus sein, um die Kontaktzeit zur Rückresorption zu erhöhen.

Die genannten inhibitorischen Phänomene begannen unmittelbar mit der Konversion zum postprandialen Motilitätsmuster. Eine Trend oder gar eine signifikante Veränderung der Parameter über die 90-minütige Analyseperiode war im Dezilenvergleich nicht auffällig. Die Osmoperzeption scheint daher eine Funktion des oberen Intestinums, nicht mit aboralen Segmenten des Dünndarms verknüpft zu sein.

Nach unserem Kenntnisstand ist die Datenlage zu Einfluss der Osmolalität auf die intestinale Motilität knapp und bisher ausschließlich auf Tierexperimente begründet. Lin et al haben eine Versuchsreihe bei Hunden publiziert. Es wurde aufgezeigt, dass hyperosmolale Mannitol-Infusionen von 300 bis 1200 mosmol in den Magen die Magenentleerung verlangsamt und den duodenalen Widerstand durch die Induktion duodener Spike-Bursts erhöhen. In segmentalen intestinalen Infusionen wurde der Effekt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Osmorezeption in den ersten 10 Zentimetern des Duodenum zurückgeführt. (Lin 1993)

Ebenfalls bei Hunden haben Ehrlein et al Konzentrationsreihen bis 1520 mosmol in Kochsalz und Glucoselösungen untersucht. Eine ausreichende Toleranz war für alle Konzentrationen gegeben. Wie bei Lin et al ergab sich eine indirekte Proportionalität aufsteigender Osmolalität und jejunaler Propulsivmotilität mit reduzierten Einzelkontraktionsparametern. (Schmid 1993)

. Beide Studien kamen zu der Schlussfolgerung, dass ein stärkerer Effekt von hyperosmolaler Glucose im Vergleich zu Mannitol oder Kochsalz gleicher Osmolalität am ehesten spezifisch für das Agens und nicht vermittelt durch Osmorezeption war.

e) Einflussfaktoren auf die Toleranz enteraler Ernährung

In unseren Testreihen wurde eine sehr gute subjektive Toleranz der Nährlösungen variabler kalorischer Konzentration und Osmolalität konstatiert. Die während und nach Nährinfusion erfassten Surrogatparameter Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, anhaltender Bauchschmerz und

Krämpfe wurden allesamt negativ bewertet, mit Ausnahme eines Völlegefühles bei zwei Probanden nach Infusion der Nährlösung mit der höchsten Osmolalität. Die Symptome waren jedoch von geringer Ausprägung und rasch spontan remittiert. Dies unterstreicht die mögliche Anwendbarkeit der von uns getesteten Spannen in einem klinischen Setting. Einschränkend muss angeführt werden, dass unsere Probanden ausschließlich duodenale Nährinfusionen erhielten, also „gastrisch nüchtern“ waren. Feinle et al konnten aber zeigen, dass die subjektive Wahrnehmung von Ernährung nicht nur von der intestinalen Nahrungsexposition, sondern maßgeblich von der gleichzeitigen gastralen Volumenbelastung bestimmt ist. (Feinle 1997) Während der duodenalen Infusion von Nährlösungen verschiedener Nährstoffzusammensetzung expandierten sie einen gastralen Testballon intermittierend bis 100 ml Volumen und fragten subjektive Symptome ab. Während die Nährstoffinfusionen ohne gastrale Ballonexpansion beschwerdefrei toleriert wurden, gaben die Probanden bei gleichzeitiger Expansion Sättigung bis Völlegefühl an, wenn 20%ige Lipidlösung in das Duodenum gewählt wurde sogar Übelkeit. Dies illustriert eine relevante Beeinflussung der gastralen Perception und derer zentraler Wahrnehmung in Abhängigkeit von enteraler Nährstoffexposition und Ausmaß der Magenfüllung/-dehnung. Es ist dadurch nicht auszuschließen, dass unsere eingesetzten Nährlösungen, wenn gastral statt duodenal appliziert, eine veränderte, eher schlechtere, subjektive Wahrnehmung auslösen können.

Wir konnten zeigen, dass bei zunehmender Osmolalität eine motorische Inhibition resultiert. In der Konsequenz mag es verwunderlich erscheinen, warum im klinischen Alltag Durchfall eine unerwünschte Wirkung der enteralen Ernährung ist. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass bei allen Probanden und Versuchen während der 90 minütigen Manometrieaufzeichnung eine durchgehende, ununterbrochene intensive postprandiale motorische Antwort registriert wurde. Dieser Effekt steht im Einklang mit Daten von Ledebøer et al. (Ledebøer 1999) Im Vergleich von Sondenernährung mit 2 kcal/min intragastral vs. intraduodenal fanden sie keine Rückkonversion vom postprandialen zum Nüchternmuster während einer 6-stündigen Messung. Dagegen wurde die postprandiale Motilität bei rein

gastraler Nahrungsinfusion bei über 50% der Probanden durch eine Phase III-Aktivität unterbrochen. Die Dünndarmtransitzeit war signifikant in der duodenalen Ernährungsgruppe verkürzt. Letztlich mag also die prolongierte, ununterbrochene postprandiale Motilität bei duodenaler Nahrungsinfusion den prokinetischen Effekt der enteralen Ernährung speziell in dieser Sondenlage erklären. Diese Hypothese wird auch von tierexperimentellen Daten unterstützt: Defilippi et al fanden an Hunden bei duodenaler Nährstoffapplikation von 2 und 4 kcal/min – nicht aber bei 0,5 kcal/min – über 250 Minuten eine anhaltende postprandiale Motilität und komplette Unterdrückung des MMCs. (Defilippi 2003)

f) Fazit und Ausblick: Klinische Implikationen?

Unsere Studie widmete sich ausschließlich physiologischen Mechanismen enteraler Ernährung am Gesunden in einem experimentellen Setting. Direkte Aussagen zur klinischen Anwendung sind nicht zulässig. Dennoch ergeben sich interessante Überlegungen zu möglichen Stellgrößen der klinischen enteralen Ernährung, insbesondere für Patienten mit schlechter Toleranz der enteralen Ernährung, z.B. Diarrhoe:

Zum ersten scheint die kalorische Belastung in üblichen Grenzen die Dünndarmtransitzeit nicht durch qualitativ veränderte Motorik zu beschleunigen. Allerdings mag eine protrahierte, „schonende“ Infusion eine Rückkehr zur zyklischen Fastenmotilität verhindern. Insofern mag entgegen der oft geübten Praxis der Patient von einer konzentrierteren Nährstoffgabe bei aber kürzerer Infusionszeit und weniger Volumenzufuhr profitieren.

Zum zweiten bewirkte eine hochosmolale Nährlösung bis zu 1200 mosM ein effizientes negatives Feedback auf die jejunale Motilität. Ein Effekt, der eventuell gezielt zur Reduktion prokinetischer Nebenwirkungen eingesetzt werden könnte. Ein ähnliches theoretisches Konzept fand schon in die klinische Erprobung Einzug: Experimentelle Daten hatten gezeigt, dass Oleinsäure, ein Endprodukt der Fettverdauung, die Ileumbremse aktiviert. Tatsächlich war die

konsequente Anwendung von Oleinsäure bei klinischen Patienten mit chronischer Diarrhoe verschiedener Genese effektiv und vorteilhaft. (Lin 2001)

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Dünndarmmotilität während duodенaler Infusion von Nährlösungen nicht durch die kalorische Beladung (in physiologischer Größenordnung) beeinflusst wird. Dahingegen üben steigende Osmolalitäten einen inhibitorischen Effekt aus, möglicherweise durch einen lokalen Feedback-Mechanismus. Um die klinischen Implikationen dieser Ergebnisse weiter zu durchleuchten, wären weitere Studien unter klinischen Umständen mit langer Infusionszeit und Aufzeichnung wertvoll.

7) Zusammenfassung

Hintergründe: Veränderungen der intestinalen Motilität sind eine potentielle Ursache von limitierenden Nebenwirkungen enteraler Ernährung. Dazu zählen vor allem abdominale Beschwerden, Diarrhoe. Ziel unserer Studie war die Auswirkungen enteraler Ernährung, unter Einbezug variabler kalorischer Beladung und Osmolalität, auf die jejunale Motilität zu untersuchen.

Methoden: 16 gesunde Probanden wurden einer Versuchsreihe mit duodenalen Nährlösungsinfusionen unterzogen. Diese beinhalteten entweder verschiedene kalorischer Expositionen (1,32, 2,64 oder 3,96 kcal/min), oder verschiedene Osmolalitäten (300, 600 oder 1200 mosmolar). Jejuna Mehrkanalmanometrien mit digitalen Druckaufnehmern über jeweils 90 Minuten postprandial wurden visuell und durch spezielle Computersoftware untersucht.

Ergebnisse: Alle applizierten Lösungen wurden ohne relevante subjektive Nebenwirkung toleriert. In allen Fällen wurde die Konversion zu einem postprandialen Motilitätsmuster induziert. Verschiedene kalorische Expositionen waren nicht mit signifikant verschiedenen Motilitätsparametern verbunden, wohingegen steigende Osmolalität eine signifikante Inhibition der Kontraktions- und Propagationsparameter verursachte.

Schlussfolgerung: Die Dünndarmmotilität während duodенaler Infusion von Nährlösungen hängt in physiologischen Spannen nicht von der kalorischen Exposition ab. Höhere Osmolalitäten inhibieren jedoch die Dünndarmmotilität, möglicherweise im Rahmen eines lokalen Feedbackmechanismus.

8) Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: Jeweils drei Kanäle (von oben nach unten in aboraler Richtung) einer jejunalen Impedanzmessung (rosa) und Manometrie. Die Passage eines leitfähigen Speisebolus zeigt sich durch eine Impedanzsenke, die Passage kontraktiler Aktivität als Druckerhöhungen (hier als wandernde Kontraktionsgruppe, sog. Migrating Clustered Contractions). Beide Ereignisse setzen je tieferem Messkanal später ein, sind also aboral propagiert. Der Speisebolus passiert vor den Druckereignissen das Segment, wird also vor der Kontraktion hergeschoben..... 11

ABBILDUNG 2: Ausschnitt aus einer 6-Kanal Manometrie des Jejunums. Alle Phasen des zyklischen Migrating Motility Komplexes sind dargestellt: Phase I - motorische Stille, gelb. Phase II - Zunahme der Motilität (orange). Phase III: intensive Motilität, rot. Alle Phasen setzen in den oberen, oraler gelegenen Kanälen früher ein, sind also aboral propagiert. 10 min nach Ende der Phase III, also in Phase I, ist der Start der Nährlösung markiert, nach einer Latenzzeit (sog. Lag-Phase) setzt die irreguläre postprandiale Aktivität ein (blau). Das Messvorgehen ist schematisch unten dargestellt. 16

ABBILDUNG 3: Schematische Darstellung der Sondenkonfiguration in Messposition. Weiss der Manometriekatheter mit 6 Druckmesspunkten jeweils mit Abständen von 3 cm (*), platziert jenseits des Treitzschen Bandes. Schwarz gestrichelt die fest verbundene Nährlösungssonde, deren Spitze 12,5 cm (**) oral des obersten Drucksensores fixiert im Duodenum zu liegen kommt. 18

ABBILDUNG 4: Die sogenannte „lag-phase“, die Zeit in Minuten vom Beginn der enteralen Nährlösungsinfusion bis zum Einsetzen der postprandialen Motilität. In blau für die verschiedenen kalorischen, in orange für die verschiedenen osmolaren Expositionen. Zwischen den Werten der jeweiligen Serie ergab sich keine signifikante Abweichung..... 22

ABBILDUNG 5: Dargestellt wird der Motilitätsindex der Probanden in den Versuchsreihen mit Nährlösungen verschiedener Osmolalität (a) und verschiedener Kalorienbelastung (b). 25

ABBILDUNG 6: Dargestellt sind exemplarisch drei Kanäle im Abstand von 6 cm beim selben Probanden. 10 Minuten nachdem die Phase III (links dargestellt) das Segment passiert hatte, wurde die intraduodenale Nährinfusion gestartet: a – 300 mosmolale, b- 600 mosmolale und c – 1200 mosmolale Lösung. Nach einer kurzen lag-Periode ist die Konversion zu einem

postprandialen Motilitätsmuster zu erkennen. Das Kontraktionsmuster zeigt eine abnehmende Frequenz und Amplitude der Kontraktionen mit zunehmender Osmolalität... 32

9) Literaturverzeichnis

- Abell, T. L. and Malagelada, J. R. Electrogastrography. Current assessment and future perspectives. *Dig Dis Sci* 33 (1988) 982-92
- Arndorfer, R. C., Stef, J. J., Dodds, W. J., Linehan, J. H. and Hogan, W. J. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73 (1977) 23-7
- Behrns, K. E., Sarr, M. G., Hanson, R. B., Benson, J. T. and Zinsmeister, A. R. Effect of enteric nonnutrient infusions on motor patterns in neurally intact and neurally isolated canine jejunum. *J Surg Res* 59 (1995) 405-14
- Bernier, J. J., Adrian, I. and Vidon, N. L'eau et les electrolytes dan l'intestin grêle.
- Blackburn, G. L., Bistrain, B. R., Maini, B. S., Schlamm, H. T. and Smith, M. F. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1 (1977) 11-22
- Braunschweig, C. L., Levy, P., Sheean, P. M. and Wang, X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 74 (2001) 534-42
- Camilleri, M. Study of human gastroduodenojejunal motility. *Applied physiology in clinical practice. Dig Dis Sci* 38 (1993) 785-94
- Christensen, J. The physiology of gastrointestinal transit. *Med Clin North Am* 58 (1974) 1165-80
- Code, C. F. and Marlett, J. A. The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* 246 (1975) 289-309
- Defilippi, C. Canine small bowel motor activity in response to intraduodenal infusion of nutrient mixtures of increasing caloric load in dogs. *Dig Dis Sci* 48 (2003) 1482-6
- Detsky, A. S., McLaughlin, J. R., Baker, J. P., Johnston, N., Whittaker, S., Mendelson, R. A. and Jeejeebhoy, K. N. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11 (1987) 8-13
- Dumoulin, V., Moro, F., Barcelo, A., Dakka, T. and Cuber, J. C. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology* 139 (1998) 3780-6
- Ehrlein, H. J., Schmid, H. R. and Feinle, C. Characteristic motor patterns of phase II and behaviour of phase III in the fed state. *J Gastrointest Motil* 4 (1992) 317-27

Elia, M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet* 345 (1995) 1279-84

Feinle, C., Grundy, D. and Read, N. W. Effects of duodenal nutrients on sensory and motor responses of the human stomach to distension. *Am J Physiol* 273 (1997) G721-6

Fick, T. E., van Rooyen, W., Eeftinck Schattenkerk, M., Steller, E. P., Feenstra, B. W. and Bruining, H. A. A nonelemental versus an elemental diet for early postoperative enteral feeding by needle catheter jejunostomy. *Clin Nutr* 5 (1986) 105-7

Furness, J. B. The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies. *Neurogastroenterol Motil* 20 Suppl 1 (2008) 32-8

Furness, J. B., Kunze, W. A. and Clerc, N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol* 277 (1999) G922-8

Geypens, B., Bennink, R., Peeters, M., Evenepoel, P., Mortelmans, L., Maes, B., Ghooos, Y. and Rutgeerts, P. Validation of the lactose-[13C]ureide breath test for determination of orocecal transit time by scintigraphy. *J Nucl Med* 40 (1999) 1451-5

Gramlich, L., Kichian, K., Pinilla, J., Rodych, N. J., Dhaliwal, R. and Heyland, D. K. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 20 (2004) 843-8

Hammer, J., Hammer, K. and Kletter, K. Lipids infused into the jejunum accelerate small intestinal transit but delay ileocolonic transit of solids and liquids. *Gut* 43 (1998) 111-6

Harder, H., Hernando-Harder, A. C., Franke, A., Erguel, G. S., Krammer, H. J. and Singer, M. V. Duodenal infusion of different nutrients and the site of gaseous stimulation influence intestinal gas dynamics. *Scand J Gastroenterol* 41 (2006) 294-301

Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., Gramlich, L. and Dodek, P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27 (2003) 355-73

Husebye, E. The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 11 (1999) 141-61

Imam, H., Sanmiguel, C., Larive, B., Bhat, Y. and Soffer, E. Study of intestinal flow by combined videofluoroscopy, manometry, and multiple intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286 (2004) G263-70

Keller, J., Franke, A., Storr, M., Wiedbrauck, F. and Schirra, J. [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics--recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 43 (2005) 1071-90

Keller, J., Groger, G., Cherian, L., Gunther, B. and Layer, P. Circadian coupling between pancreatic secretion and intestinal motility in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280 (2001) G273-8

Kellow, J. E., Gill, R. C. and Wingate, D. L. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 98 (1990) 1208-18

Kirby, D. F., Delege, M. H. and Fleming, C. R. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 108 (1995) 1282-301

Koretz, R. L., Avenell, A., Lipman, T. O., Braunschweig, C. L. and Milne, A. C. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 102 (2007) 412-29; quiz 468

Laghi, A. and Passariello, R. Magnetic Resonance in the study of the small bowel. *Radiol Med* 106 (2003) 1-15; quiz 16-17

Ledeboer, M., Masclee, A. A., Biemond, I. and Lamers, C. B. Effect of intragastric or intraduodenal administration of a polymeric diet on gallbladder motility, small-bowel transit time, and hormone release. *Am J Gastroenterol* 93 (1998) 2089-96

Ledeboer, M., Masclee, A. A., Coenraad, M., Vecht, J., Biemond, I. and Lamers, C. B. Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. *Eur J Clin Invest* 29 (1999) 615-23

Lewis, S. J., Egger, M., Sylvester, P. A. and Thomas, S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 323 (2001) 773-6

Lin, H. C., Elashoff, J. D., Gu, Y. G. and Meyer, J. H. Nutrient feedback inhibition of gastric emptying plays a larger role than osmotically dependent duodenal resistance. *Am J Physiol* 265 (1993) G672-6

Lin, H. C., van Citters, G. W., Heimer, F. and Bonorris, G. Slowing of gastrointestinal transit by oleic acid: a preliminary report of a novel, nutrient-based treatment in humans. *Dig Dis Sci* 46 (2001) 223-9

Lindberg, G., Iwarzon, M., Stal, P. and Seensalu, R. Digital ambulatory monitoring of small-bowel motility. *Scand J Gastroenterol* 25 (1990) 216-24

Lomas, D. J. Technical developments in bowel MRI. *Eur Radiol* 13 (2003) 1058-71

Luft, V. C., Beghetto, M. G., de Mello, E. D. and Polanczyk, C. A. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition* 24 (2008) 528-35

Mathias, J. R., Sninsky, C. A., Millar, H. D., Clench, M. H. and Davis, R. H. Development of an improved multi-pressure-sensor probe for recording muscle contraction in human intestine. *Dig Dis Sci* 30 (1985) 119-23

Medhus, A. W., Sandstad, O., Bredesen, J. and 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

Montejo, J. C. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 27 (1999) 1447-53

Nguyen, H. N., Silny, J., Wuller, S., Marschall, H. U., Rau, G. and Matern, S. Chyme transport patterns in human duodenum, determined by multiple intraluminal impedancometry. *Am J Physiol* 268 (1995) G700-8

Nguyen, H. N., Silny, J., Wuller, S., Marschall, H. U., Rau, G. and Matern, S. Abnormal postprandial duodenal chyme transport in patients with long standing insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 41 (1997) 624-31

Paton, N. I., Chua, Y. K., Earnest, A. and Chee, C. B. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr* 80 (2004) 460-5

Phillips, S. F., Quigley, E. M., Kumar, D. and Kamath, P. S. Motility of the ileocolonic junction. *Gut* 29 (1988) 390-406

Quigley, E. M., Donovan, J. P., Lane, M. J. and Gallagher, T. F. Antroduodenal manometry. Usefulness and limitations as an outpatient study. *Dig Dis Sci* 37 (1992) 20-8

Rao, S. S., Camilleri, M., Hasler, W. L., Maurer, A. H., Parkman, H. P., Saad, R., Scott, M. S., Simren, M., Soffer, E. and Szarka, L. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 23 (2011) 8-23

Riachi, G., Ducrotte, P., Guedon, C., Bouteloup, C., Denis, P., Colin, R. and Lerebours, E. Duodenojejunal motility after oral and enteral nutrition in humans: a comparative study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 20 (1996) 150-5

Sarna, S. K. Cyclic motor activity; migrating motor complex: 1985. *Gastroenterology* 89 (1985) 894-913

Sarna, S. K., Soergel, K. H., Harig, J. M., Loo, F. D., Wood, C. M., Donahue, K. M., Ryan, R. P. and Arndorfer, R. C. Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions. *Am J Physiol* 257 (1989) G423-32

Schemann, M. and Ehrlein, H. J. Postprandial patterns of canine jejunal motility and transit of luminal content. *Gastroenterology* 90 (1986) 991-1000

Schmid, H. R. and Ehrlein, H. J. Effects of enteral infusion of hypertonic saline and nutrients on canine jejunal motor patterns. *Dig Dis Sci* 38 (1993) 1062-72

Schmidt, T., Eberle, R., Pfeiffer, A. and Kaess, H. Effect of ethanol on postprandial duodenojejunal motility in humans. *Dig Dis Sci* 42 (1997) 1628-33

Schmidt, T., Hackelsberger, N., Widmer, R., Meisel, C., Pfeiffer, A. and Kaess, H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 31 (1996) 581-9

Schmidt, T., Widmer, R., Pfeiffer, A. and Kaess, H. Effect of the quaternary ammonium compound tropium chloride on 24 hour jejunal motility in healthy subjects. *Gut* 35 (1994) 27-33

Seidl, H., Gundling, F., Pehl, C., Kissler, S., Schepp, W. and Schmidt, T. Multiple Intraluminal Impedance Measurement and Manometry in the Jejunum of Healthy Subjects: A New Tool for Diagnosis of Small Bowel Motility. *Digestion* 81 172-180

Seidl, H., Gundling, F., Pehl, C., Kissler, S., Schepp, W. and Schmidt, T. Multiple intraluminal impedance measurement and manometry in the jejunum of healthy subjects: a new tool for diagnosis of small bowel motility. *Digestion* 81 (2010) 172-80

Siegle, M. L., Schmid, H. R. and Ehrlein, H. J. Effects of ileal infusions of nutrients on motor patterns of canine small intestine. *Am J Physiol* 259 (1990) G78-85

Souba, W. W. Nutritional support. *N Engl J Med* 336 (1997) 41-8

Spiller, R. C., Trotman, I. F., Adrian, T. E., Bloom, S. R., Misiewicz, J. J. and Silk, D. B. Further characterisation of the 'ileal brake' reflex in man--effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein, and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon, and peptide YY. *Gut* 29 (1988) 1042-51

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

Summers, R. W., Anuras, S. and Green, J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction. *Gastroenterology* 85 (1983) 1290-300

Szurszewski, J. H. A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol* 217 (1969) 1757-63

Thompson, D. G., Wingate, D. L., Archer, L., Benson, M. J., Green, W. J. and Hardy, R. J. Normal patterns of human upper small bowel motor activity recorded by prolonged radiotelemetry. *Gut* 21 (1980) 500-6

Vantrappen, G., Janssens, J., Hellemans, J. and Ghoois, Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 59 (1977) 1158-66

Verghagen, M. A., Samsom, M. and Smout, J. P. Effects of intraduodenal glucose infusion on gastric myoelectrical activity and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 274 (1998) G1038-44

Weisbrodt, N. M. and Weems, W. A. Motility's morass. *Am J Physiol* 253 (1987) G257-8

Widmer, R., Schmidt, T., Pfeiffer, A. and Kaess, H. Computerized analysis of ambulatory long-term small-bowel manometry. *Scand J Gastroenterol* 29 (1994) 1076-82

Wingate, D. L. Backwards and forwards with the migrating complex. *Dig Dis Sci* 26 (1981) 641-66

Wingate, D. L. Small bowel manometry. *Am J Gastroenterol* 90 (1995) 536-9

Zaloga, G. P. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet* 367 (2006) 1101-11

