

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

**Digitale ambulante Langzeitmanometrie des Dünndarms:
Vergleich von Jejunum- und Ileummotilität bei Normalpersonen**

Melanie Laila Linsmeier

Vollständiger Abdruck der von der

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Holger Seidl

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde

am 19.10.2021

bei der Technischen Universität München eingereicht und

durch die Fakultät für Medizin am 14.04.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 AUFGABEN DES DÜNNDARMS.....	6
1.2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER DÜNNDARMMOTILITÄT	7
1.3 VERFAHREN ZUR MESSUNG DER DÜNNDARMMOTILITÄT AM MENSCHEN	7
1.4 VORARBEITEN UND BISHERIGER KENNNTNISSTAND	9
1.4.1 Tierexperimentelle Untersuchungen.....	9
1.4.2 Untersuchungen am Menschen.....	10
1.5 KRITIKPUNKTE AN DEN BISHERIGEN STUDIEN	12
2 ZIELE.....	13
3 METHODEN.....	14
3.1 VERSUCHSPERSONEN.....	14
3.2 STUDIENPROTOKOLL	14
3.3 DIGITALES MANOMETRIESYSTEM.....	15
3.3.1 Druckmesskatheter.....	15
3.3.2 Datenlogger	16
3.3.3 Visuelle Datenanalyse.....	16
3.3.4 Computergestützte Datenanalyse.....	17
3.4 AUSWERTUNG UND DEFINITION SPEZIELLER MOTORISCHER EREIGNISSE	20
3.4.1 Störungen der aboralen Wanderung der Phase III.....	20
3.4.2 Migrating Clustered Contractions (MCCs)	20
3.4.3 MCC-Serien (so genannte Runs).....	20
3.4.4 Retrograde Clustered Contractions (RCCs).....	20
3.4.5 Prolonged Propagated Contractions (PPCs)	20
3.4.6 Bursts	21
3.4.7 Anhaltend unkoordinierte Aktivität.....	21
3.5 STATISTIK.....	21
4 ERGEBNISSE	22
4.1 NÜCHTERNMOTILITÄT	22
4.1.1 MMC-Zyklus.....	22
4.1.2 Zyklusdauer.....	25
4.2 PHASE II AKTIVITÄT.....	26
4.2.1 Kontraktionsfrequenzen	27
4.2.2 Kontraktionsamplituden und propagierte Kontraktionen.....	28
4.2.3 Kontraktionsamplituden, Propagationsstrecke und aborale Propagations- geschwindigkeit.....	29
4.3 PHASE III AKTIVITÄT	31
4.4 POSTPRANDIALE MOTILITÄT	35
4.5 SPEZIELLE MOTORISCHE EREIGNISSE.....	37
4.5.1 Migrating Clustered Contractions (MCCs).....	37

5	DISKUSSION	39
6	AUSBLICK.....	45
7	ZUSAMMENFASSUNG	46
8	LITERATURVERZEICHNIS	47
	DANKSAGUNGEN	51

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ca.	circa
d.h.	das heißt
g	Gramm
h	Stunde
i.v.	intravenös
MCCs:	Migrating Clustered Contractions
mg	Milligramm
Min.	Minute
mm	Millimeter
MMC	Migrating Motor Complex
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
Mio.	Millionen
n	Anzahl
n.s.:	nicht signifikant
o.g.	oben genannt
p	Signifikanz
Pat.	Patient
p.o.	per os
pp	postprandial
PPC	Prolonged Propagated Contractions
RCCs	Retrograde Clustered Contractions
s	Sekunde
(S)	Schlaf
s.a.	siehe auch
SEM	Standard Error of the Mean
Tab.	Tabelle
vgl./Vgl.	vergleiche/Vergleich
vs.	versus
(W)	Wach

x	Zeichen für Multiplikation
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

1 EINLEITUNG

1.1 Aufgaben des Dünndarms

Der fünf bis sieben Meter lange Dünndarm wird anatomisch in Duodenum, Ileum und Jejunum aufgeteilt. Nach dem Duodenum folgt das Jejunum, welches die oberen 2/5 der Darmschlingen bezeichnet, gefolgt vom Ileum, welches die unteren 3/5 ausmacht (Wittekind 2000, S. 844).

Der Dünndarm dient der Digestion und Absorption von Nahrungsbestandteilen. Dies zeigt sich in seiner Anatomie und Bewegungsfähigkeit. Die Kerkring Falten und Villi führen zu einer Oberflächenvergrößerung und somit zu einer größeren Absorptionsfläche, wobei die Absorptionskapazität für Kalorienträger und Elektrolyte im Jejunum größer als im Ileum ist (Hasler und Owyang 2005, S.1801). Gallensäuren und Vitamin B12 können ausschließlich im Ileum absorbiert werden (Caspary 2004, S. 1182).

Die Dünndarmmotilität spielt bei der Digestion und Absorption eine wichtige Rolle. „Propulsive und stationäre Kontraktionen ermöglichen optimale Durchmischung und Transit von Darminhalt“ (Hahn 1996, S. 857). Sie sorgt postprandial für den aboralen Transport der aus dem Magen entleerten Nahrung, durchmischt sie mit Galle, Pankreassaft und Dünndarmsekret und verteilt den Chymus über die absorptive Oberfläche der Mukosa. Zwischen den Mahlzeiten reinigt die Dünndarmmotilität das Darmlumen von nicht resorbierbaren Nahrungsbestandteilen, Zelldetritus und Bakterien (Weisbrodt 1987, S. 411ff).

Die Motilitätsforschung beinhaltet die Bewegungen der Darmwand (Kontraktionen), deren Wirkungen auf den Lumeninhalt (Transit) und die zugrunde liegenden muskulären, hormonalen und nervalen Steuerungssysteme. Erstere sind Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen. Zum Verständnis sollen nachfolgend einige physiologische Grundlagen kurz dargestellt werden.

1.2 Physiologische Grundlagen der Dünndarmmotilität

Bei der Dünndarmmotilität wird die interdigestive oder Nüchternmotilität von der postprandialen Motilität unterschieden (Weisbrodt 1987, S. 411ff und Hahn 1996, S. 858). Die Nüchternmotilität besteht aus drei konsekutiven Phasen und ist zyklisch. Die Phase motorischer Inaktivität (Phase I), die Phase irregulärer Kontraktionen (Phase II) und die Phase regelmäßiger Kontraktionen von maximaler Frequenz (Phase III) (Sarna 1985, S. 895). Alle Phasen durchwandern den Dünndarm in aboraler Richtung. Sie werden lt. Vantrappen (1977, S. 1160) als „migrating motor complex“ (MMC) bezeichnet. Dieser transportiert zwischen den Mahlzeiten Nahrungsreste und Bakterien aus dem Dünndarm (Ahlquist 2005, S. 225).

Im Gegensatz dazu ist die postprandiale oder digestive Motilität nicht zyklisch und zeigt sich als kontinuierliche, irreguläre Motorik. Die Motorik in den einzelnen Phasen besteht überwiegend aus den Kontraktionen der Ringmuskulatur („ring contractions“, vgl. Sarna 1989, S. 426f). Sie führen zu zirkulären, einige Sekunden andauernden Okklusionen des Lumens. Diese verbleiben entweder als stationäre Kontraktionen an ihrem Entstehungsort oder bewegen sich in aboraler Richtung fort (propagierte Kontraktionen).

Tierexperimentelle Daten weisen den stationären Kontraktionen die Funktion der Durchmischung und den propagierten Kontraktionen die Funktion des aboralen Transports des Lumeninhaltes zu (Schemann 1986, S. 995). Die Ringkontraktionen sind visuell und manometrisch zu studieren und werden nachfolgend vereinfachend als Kontraktionen oder im manometrischen Sprachgebrauch als phasische Einzelkontraktionen bezeichnet.

1.3 Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität am Menschen

Aussagen über eine der Hauptwirkungen der Motorik und über den Transit des Lumeninhaltes sind in vivo am menschlichen Dünndarm mittels Radiologie, Lactulose-Wasserstoff-Atemtest, Szintigrafie (Hellström 1991, S. 52; Camilleri 1998, S. 747),

dynamischem MRT (Lomas 2003; Laghi 2003) und intraluminaler Impedanzmessung (Seidl 2010) möglich.

Zur Registrierung der Ringkontraktionen gilt die Manometrie seit langem als Standardverfahren zur Messung der Dünndarmmotilität beim Menschen (Camilleri 1993, S. 792). In der Manometrie werden der intraluminale Druck und dessen Veränderungen im zeitlichen Verlauf gemessen. Viele dieser Druckveränderungen sind die Folge phasischer Einzelkontraktionen der Darmwand (Wingate 1995, S. 537). Da der Dünndarm physikalisch als offene Röhre anzusehen ist, führen Veränderungen des Tonus nicht notwendigerweise zu Veränderungen des intraluminalen Drucks.

Die stationäre Manometrie mit perfundierten Kathetersystemen wird am meisten eingesetzt (Camilleri 1998, S. 748). Dabei werden außerhalb des Körpers gelegene Druckaufnehmer mit Wasser perfundierten Kapillarschläuchen verbunden (Arndorfer 1977, S. 24f). Das apparativ aufwendige Verfahren ist nur in einem Manometrielabor mit entsprechender Ausstattung durchführbar. Die Versuchsperson ist dabei für wenige Stunden immobil (Sarna 1989a, S. 425).

1985 wurde erstmals über die Dünndarmmanometrie am Menschen mit miniaturisierten intraluminalen Druckaufnehmern (Mathias 1985, S. 119ff) berichtet. 1987 wurden erstmals ambulante Langzeitmessungen an gesunden Versuchspersonen mit diesen Druckaufnehmern und kodierter analoger Signalspeicherung auf Magnetband vorgestellt (Gill 1987, S. 1405).

In den Folgejahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Systeme zur ambulanten Langzeitdünndarmmanometrie auf der Basis digitaler Datenspeicherung und computergestützter Kontraktionserkennung und -vermessung entwickelt (Sarna et al. 1989b, S. 423; Benson 1993, S. 645; Widmer 1994, S. 1076; Wilmer 1997, S. 1618).

1.4 Vorarbeiten und bisheriger Kenntnisstand

Regionale Unterschiede in der Dünndarmmotilität zwischen Jejunum und Ileum sind bisher in nur wenigen Studien untersucht worden - am detailliertesten im Tierexperiment an Hunden. In erster Linie zu nennen sind die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Prof. H. J. Ehrlein an der tiermedizinischen Fakultät der Universität Stuttgart-Hohenheim, die nachfolgend kurz zusammengefasst werden sollen.

1.4.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Arbeitsgruppe von Ehrlein et al. verwendete bei ihren Untersuchungen im Jejunum und im Ileum multiple, chirurgisch implantierte Dehnungsmessstreifen im Abstand weniger Zentimeter, die parallel zur Achse der Ringmuskulatur auf der Serosa von Hunden angebracht waren (Schemann 1986, S. 993; Siegle 1987, S. 453). Mit Hilfe dieser extraluminale Manometrie wurden die Kontraktionen erfasst und mittels eines Computerprogramms in Zeitfenstertechnik ausgewertet (Ehrlein 1982, S. 21; Schemann 1985, S. 149).

Die Nüchternmotorik war sowohl im Ileum als auch im Jejunum durch das wiederkehrende Auftreten des MMC gekennzeichnet. In Phase I herrschte motorische Stille oder irreguläre niedrig-amplitudige Aktivität. Im Ileum traten in Phase II und Phase III der Nüchternmotilität spezielle motorische Ereignisse auf, die die Autoren als Migrating Clustered Contractions (MCCs) und Propagated Power Contractions (PPCs) bezeichneten. Als MCCs definierten die Autoren häufig, d.h. ca. 10mal pro Minute auftretende aboral wandernde Kontraktionsgruppen, die v.a. in Phase II auftraten. PPCs hingegen zeichneten sich in einzelnen hochamplitudigen Kontraktionen aus. Alle Hunde hatten nach aboral wandernde MCCs. Nur 75% der Versuchstiere hatten PPCs im Abstand mehrerer Stunden, die das gesamte Studiensegment aboralwärts durchquerten. Alle zwei motorischen Muster transportierten die Lumeninhalte in aboraler Richtung (Schemann 1986, S. 993ff; Siegle 1987, S. 453ff).

Das Auftreten von MCCs und PPCs als spezielle motorische Ereignisse der Ileummotorik des Hundes wurde etwa zeitgleich auch von der Arbeitsgruppe der Mayo Klinik beschrieben (Kruis 1985).

Die postprandiale Motilität wurde im Jejunum durch intraluminale Sondenapplikation von Nährlösungen untersucht. Kalorienhaltige Lösungen unterbrachen das Auftreten des MMC-Zyklus und es kam nach einer zeitlichen Verzögerung von etwa 15 Minuten zum Einsetzen der postprandialen Motorik. Sie bestand überwiegend aus stationären Kontraktionen. Diese wurden nur über wenige Zentimeter nach aboral propagiert. Lipidhaltige Lösungen induzierten vorwiegend MCCs (vgl. Schemann et al., 1986).

Die postprandiale Motilität im Ileum wurde von Siegle und Ehrlein (1988) mit einem kalorischen, viskösen Mahl (400 ml) aus herkömmlichem Dosenhundefutter untersucht, das mittels Magensonde verabreicht wurde. Sie stellten fest, dass nach der Sondenverabreichung der Nahrung in den Magen in Analogie zum Jejunum nicht sofort das digestive Kontraktionsmuster begann, sondern zunächst eine Übergangsperiode von mehr als einstündiger Dauer. Diese bestand aus einer graduellen Zunahme der Kontraktionsaktivität, bis das typische digestive motorische Muster erreicht wurde. Die Autoren bezeichneten diese Zeitspanne als „transitional motor pattern“ oder auch „lag phase“. Das digestive Muster begann erst, wie fluoroskopische Beobachtungen zeigten, als die Nahrung Kontakt zum Studiensegment aufwies und somit das Ileum erreicht hatte. Die postprandialen Einzelkontraktionen bestanden wie im Jejunum zu etwa 60% aus stationären Kontraktionen. Die propagierten Kontraktionen wiesen nur eine kurze aborale Ausbreitungsstrecke über wenige Zentimeter auf.

1.4.2 Untersuchungen am Menschen

Seit den ersten Untersuchungen im menschlichen Duodenum von Vantrappen et al. 1977 mit der Perfusionstechnik wurden zahlreiche manometrische Untersuchungen am Dünndarm gesunder Versuchspersonen im Nüchternzustand und postprandial zur Charakterisierung der Physiologie publiziert: Gill 1987; Sarna 1987b; Husebye 1990, 1992 und 1999; Lindberg 1990; Quigley 1992a; Camilleri 1993 und 1998.

Bei Durchsicht der Literatur zeigt sich jedoch, dass die meisten Untersuchungen an oberen Dünndarmabschnitten durchgeführt wurden und nur wenige Studien (Kerlin 1982; Quigley 1984; Kellow 1986; Seidl 2010) im Ileum erfolgten. Höchstwahrscheinlich liegt dies an der schweren Zugänglichkeit des Ileums durch nasointestinale Druckmesssonden. Direkte Vergleiche der Motilität von Duodenum und Jejunum sind detailliert durchgeführt worden

(Wilmer 1997), jedoch liegen bislang kaum vergleichende Untersuchungen von oberem und unterem Dünndarm am Menschen vor (Kerlin 1982; Kellow 1986).

Im Besonderen zu nennen sind hier die Arbeiten von Kerlin und Phillips. Sie untersuchten bereits 1982 den MMC unter Anwendung damals neuer manometrischer Verfahren in allen Teilen des gesunden menschlichen Dünndarms und den Effekt von Nahrungsaufnahme auf diese Motorkomplexe. Die Versuche wurden an elf gesunden Freiwilligen durchgeführt, wobei in jedem Probanden jeweils nur ein Dünndarmabschnitt gemessen wurde. Somit war kein direkter intraindividueller Vergleich der Motilität möglich. Weiterhin lagen nur Kurzzeitmessungen über jeweils sechs Stunden nüchtern und sechs Stunden postprandial nach einer flüssigen Mahlzeit vor (Kerlin 1982, S. 694ff).

Diese Versuchsanordnung entspricht nicht den Ernährungsbedingungen des Alltags. Verwendet wurde weiterhin ein dicklumiges Katheterbündel von 4,5 mm, bestehend aus mehreren wasserperfundierten Kathetern. Die Messpunkte lagen vom distalen Ende des Katheters aus in 20 Zentimetern Abstand (ibid., S. 695).

Diese Messanordnung ermöglichte somit keine Analyse der zeitlichen und räumlichen Beziehungen der Einzelkontraktionen (Propagationsanalyse). Es erfolgte somit ausschließlich eine visuelle, qualitative Datenauswertung ohne Kontraktionsanalyse. Die Autoren beobachteten, dass der MMC in der Nüchternmotilität bei allen Versuchspersonen sowohl im Jejunum, als auch im Ileum vorkommt. Die Kontraktionsfrequenz und die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III nahm im Ileum im Vergleich zum Jejunum ab. Die Dauer der Phase III nahm hingegen zu. Der gesamte MMC-Zyklus dauerte im Mittel 90 Minuten, die Phase III 7-12 Minuten, unabhängig vom Aufzeichnungsort (ibid., S. 696f).

Neun der elf Probanden nahmen per os eine flüssige Testmahlzeit von 400 ml ein. Diese bestand entsprechend der durchschnittlichen US-amerikanischen Ernährung zu 20% aus Proteinen, zu 40% aus Kohlenhydraten, zu 40% aus Fett und Wasser mit insgesamt 600kcal. Danach kam es zur sofortigen Unterbrechung des MMC, sowohl im Jejunum als auch im Ileum, und wurde durch ein irreguläres intermittierendes Kontraktionsmuster ersetzt, das mehrere Stunden anhielt (ibid., S. 697f).

Weiterhin ist eine Studie von Kellow et al. zu erwähnen, die die Nüchternmotilität untersuchte und zu von Kerlin et al. deutlich abweichenden Ergebnissen gelangte (Kellow 1986, S. 386f). Bei 16 gesunden Probanden wurde mit Perfusionsmanometrie die Motilität vom Magen bis zum proximalen Colon mit 12 Messpunkten im Abstand von 10-15 cm zwei Tage lang untersucht. Die Auswertung erfolgte ausschließlich qualitativ visuell (ibid., S. 388ff).

Kellow et al. beschrieben in o.g. Arbeit, dass weniger als 40% der jejunalen MMCs das Ileum und weniger als 10% das terminale Ileum erreichten. Die Häufigkeit maximaler kontraktiver Aktivität sank zunehmend entlang des Dünndarms in allen Probanden (11,7 im Duodenum bis 8,5 pro Minute im terminalen Ileum. Der MMC wanderte bei allen Probanden am schnellsten im proximalen Jejunum und nach distal langsamer. Die Dauer der Phase III nahm bei allen Probanden allmählich nach distal zu. Kleine Mahlzeiten (345-395 kcal) führten zur Unterbrechung der Nüchternmotilität für 90-240 Minuten (ibid., S. 389f).

In der Studie von Quigley et al. beschrieben die Autoren in Analogie zum Hund auch am Menschen spezielle motorische Ereignisse in Form von aboralwärts wandernden Kontraktionsgruppen (Migrating Clustered Contractions) und hochamplitudigen, schnell propagierenden Einzelkontraktionen (Propagating Power Contractions). Sie arbeiteten mit 2 mm dicken Schläuchen, wobei die 9 Sensoren in wenigen Zentimetern Abstand im terminalen Ileum und proximalen Colon platziert wurden (Quigley et al. 1984, S. 858ff).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nur wenige regional vergleichende Motilitätsstudien am Menschen vorliegen. Diese sind in mehrfacher Hinsicht zu kritisieren, wie folgend aufgezeigt wird.

1.5 Kritikpunkte an den bisherigen Studien

Bei den meisten Studien handelt es sich um Kurzzeitmessungen (Kerlin 1982; Kerlin et al. 1983). Die Dünndarmmotilität beim Menschen ist jedoch sehr variabel und unterliegt Veränderungen mit dem Wach- und Schlafzustand „mit Reduktion der Aktivität während der Nacht und Stimulation am Morgen“ (Hahn 1996, S. 858). Somit können die vorgenommenen Kurzzeitmessungen lediglich Momentaufnahmen darstellen. Um das gesamte Spektrum

physiologischer Ereignisse realistisch abbilden zu können, sind Langzeitmessungen (über 24 Stunden) notwendig. Unabhängig davon fehlten manometrische Untersuchungen nach peroraler Aufnahme solider Mahlzeiten bis dato gänzlich.

Weiter wurde bisher ausschließlich mit großlumigen Sonden des Perfusionssystems gearbeitet. Dies kann zu möglichen Störungen der Motilität geführt haben. Die Datenauswertung beschränkte sich auf eine visuelle, vorwiegend qualitative Analyse. Quantitative computergestützte Kontraktionsauswertungen hingegen lagen bisher noch nicht vor. Gleiches gilt für eine Analyse des Propagationsverhaltens der Einzelkontraktionen, da die Messpunkte an vielen Stellen zu weit auseinander lagen, um die zeitliche und räumliche Koordination beurteilen zu können (Sarna et al. 1989b, S. 423ff).

Die bisherigen Versuche wurden außerdem unter Laborbedingungen an immobilisierten Probanden gemacht. Es stellt sich daher die Frage, ob solche Messsysteme und Versuchsanordnungen in der Lage sind, physiologische Verhältnisse wiederzugeben.

2 ZIELE

Ziel dieser Studie war die Anwendung der digitalen intraluminalen intestinalen Langzeitmanometrie bei gesunden Versuchspersonen, um die jejunale und ileale Motilität unter physiologischen Bedingungen aufzuzeichnen und zu vergleichen. Dabei sollten insbesondere Unterschiede zwischen der Nüchternmotorik und der postprandialen Motorik nach peroraler Aufnahme einer soliden Mahlzeit analysiert werden sowie die mit dem Wach-/Schlafrythmus einhergehenden Veränderungen herausgearbeitet werden.

Weiterhin sollte erstmals nicht nur eine qualitativ visuelle Auswertung, sondern eine computergestützte Kontraktionsvermessung und Berechnung des Propagationsverhaltens der Einzelkontraktionen erfolgen, um ein genaueres Ergebnis zu erzielen.

3 METHODEN

3.1 Versuchspersonen

Zehn gesunde Versuchspersonen (sieben Männer, drei Frauen eines mittleren Alters von 27 Jahren (Streubreite 20-34 Jahre) wurden untersucht. Alle Versuchspersonen hatten weder akute noch chronische gastrointestinale Beschwerden. Keine Versuchsperson nahm Medikamente ein oder hatte einen vorausgegangenen chirurgischen abdominalen Eingriff hinter sich. Es erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung vor Studienbeginn. Das Studienprotokoll befand sich in Übereinstimmung mit der „updated Helsinki Declaration“ und war von der örtlichen Ethikkommission zugelassen worden.

3.2 Studienprotokoll

Die Versuchspersonen unterzogen sich in randomisierter Reihenfolge jeweils einer 24-Stundenmessung der Jejunum- bzw. Ileummotilität in zwei Messungen, die im Abstand von 14 Tagen durchgeführt wurden. Der Dünndarm wurde am Tag 1 transnasal nach mindestens 12-stündiger Fastenperiode am Morgen gegen 8 Uhr intubiert. Nach Passage des Pylorus wurde ein kleiner Ballon am Ende des Katheters mit wasserlöslichem Kontrastmittel (Ultravist® 300, Schering AG Pharma, Berlin) gefüllt.

Während der ersten Stunden der Katheterpassage durch den Dünndarm durften die Versuchspersonen eine kleinkalorische Mahlzeit einnehmen. Eine Jejunumposition jenseits des Ligamentum Treitz galt bei einer intubierten Sondenlänge von 120 cm als erreicht. Eine Ileumposition war bei einer intubierten Sondenlänge von 250 cm erreicht (Kerlin und Philips 1982, S. 695). Danach wurde der Ballon deflatiert, der Katheter an der Nase mit Pflaster fixiert, die Aufnahme der Motilität begonnen und die Probanden wurden entlassen.

Außer Leitungswasser ad libitum, wurde die Nahrungsaufnahme auf eine standardisierte Mahlzeit beschränkt, die um 18 Uhr am Tag 1 eingenommen wurde. Die Mahlzeit bestand aus Brot, Käse, Wurst und Fruchtjoghurt und betrug 600 kcal (40% Proteine, 40% Kohlehydrate und 20% Fett), ähnlich der Nährstoffverteilung einer normalen westlichen Diät (Kellow und Philips, 1987, S. 1888). Die Versuchspersonen waren angehalten, von 23 Uhr des Tages 1 bis 6 Uhr des Folgetages Bettruhe einzuhalten und sollten bis Messende um 12

Uhr des Tages 2 nüchtern bleiben. Die Probanden führten ein Tagebuch, worin sie ihre Aktivitäten dokumentierten.

Nach 24-stündiger Messperiode kehrten die Probanden am Tag 2 in die Klinik zurück. Der Katheter wurde dann durch Rückzug bzw. Ballontraktion in die Jejunum- bzw. Ileumlage neu positioniert. Nach Auslesen der Daten und Akkuwechsel des Datenloggers erfolgte am Tag 14 die zweite 24-Stundenmessung unter identischen Bedingungen. Nach deren Ablauf suchten die Probanden wieder die Klinik auf und der Katheter wurde unter vorsichtigem Zug extrahiert.

3.3 Digitales Manometriesystem

3.3.1 Druckmesskatheter

Zur Druckaufnahme wurden Miniatursensoren (Keller AG für Druckmesstechnik, Winterthur, Schweiz) mit einer Größe von 8,6 x 2,6 mm herangezogen. Es handelt sich dabei um piezoresistive, auf Druck und Temperatur reagierende Halbleiterelemente. Durch eine Kompensationsschaltung nach dem Prinzip einer Wheatstoneschen Brücke konnte die Temperaturabhängigkeit eliminiert werden. Der Messbereich der Druckaufnahme lag zwischen 0 und 300 mm Hg, die Empfindlichkeit betrug $5 \mu\text{v} / \text{V} / \text{mm Hg}$, der Linearitäts- und Hysterese-Fehler lag im Messbereich bei $\pm 0.4 \%$ bei einem verwendeten Brückenwiderstand von $3.0 \text{ k}\Omega$. Temperaturkompensation war zwischen 20 und 39°C gegeben. Als Kathetermaterial wurde thermoplastisches Polyurethan verwendet, das Flexibilität und Haltbarkeit bei Langzeitintubationen im Milieu von Magen-, Pankreassaft und Galle gewährleistet.

Der in Einzelfertigung hergestellte Katheter (Gesamtlänge 300 cm, Außendurchmesser 2.6 mm) enthielt in seinem distalen, aboralen Anteil das 15 cm lange Messsegment zur Registrierung der zeitlichen und räumlichen Koordination der phasischen Einzelkontraktionen bestehend aus insgesamt 6 Miniatursensoren im Abstand von jeweils 3 cm.

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

3.3.2 Datenlogger

Zwei kompatible Datenaufzeichnungsgeräte (Logger) wurden verwendet (PMT Präzisionsmesstechnik, Dr. Ulrich Hoppe, Göttingen). Die Datenlogger dienten der Vorverstärkung, Analog-Digital-Wandlung und Speicherung der gemessenen Druckwerte. Als Speichermedium dienten CMOS-RAM-Bausteine einer Kapazität von 1024 KB (Memory Cards, Matsushita Electric Industrial Co., Tokyo, Japan).

Die analogen Daten wurden mit einer Rate von 30 Hz und einer Auflösung von 8 Bit digitalisiert. Durch Bildung des arithmetischen Mittels aus je 10 Messwerten wurde eine Datenkompression um den Faktor 10 durchgeführt, so dass mit einer effektiven Rate von 3 Messwerten pro Sekunde für jeden Sensor abgespeichert werden konnte.

Der durch die Digitalisierung bedingte Messfehler betrug aufgrund der gewählten Auflösung von 8 Bit 0,4% der festgesetzten Obergrenze des Messbereichs von 165 mm Hg, d.h. 0,66 mm Hg. Nach Beendigung der Messung wurden die Daten über eine modifizierte parallele Schnittstelle zu einem Computer übertragen und auf Festplatte gespeichert.

3.3.3 Visuelle Datenanalyse

Die visuelle Auswertung wurde nach standardisiertem Verfahren (Widmer 1992, S. 1079) von zwei Untersuchern (T. Schmidt und M. Linsmeier) unabhängig voneinander vorgenommen. Die Benutzeroberfläche des entwickelten Computerprogramms ermöglichte eine Inspektion der Druckkurven in expandierter und komprimierter Zeitachse am Monitor (zwischen 3 und 30 Min. pro Bildschirm). Daneben wurden Ausdrücke auf Endlospapier verwendet. Der Papiervorschub betrug 7,6 cm/min und auf der Ordinate entsprach 1 cm einer Druckänderung von 15 mm Hg.

Visuell erkannt wurden die nachfolgend definierten Motilitätsphasen und speziellen Motilitätsereignisse. Entsprechend dem von der Versuchsperson dokumentierten Tagesablauf erfolgte eine Unterteilung des Messzeitraums in Perioden des Wach-(W) und Schlaf(S)zustands (üblicherweise zwischen 23:00 und 6:00 Uhr). Die Zeiträume wurden mit Hilfe der Computermaus markiert und in separate Computerfiles eingelesen. In gleicher Weise wurden Phasen der Nüchternmotilität und der postprandialen Motilität gekennzeichnet.

Drei Phasen wurden - wie von Vantrappen et al. bereits 1977 definiert - bei der **Nüchternmotilität** unterschieden: Phase I war definiert als motorische Stille und Phase II als irreguläre kontraktile Aktivität (Vantrappen 1977, S. 1160). Der Beginn einer Phase II wurde dann angenommen, wenn die Kontraktionsaktivität an mindestens einem Aufzeichnungskanal zwei Kontraktionen pro 10 Min. überstieg (Hellström 1991, S. 53). Phase III war definiert als eine regelmäßige Serie ununterbrochener Kontraktionen einer Maximalfrequenz von 10-12 pro Minute und einer Dauer von mehr als zwei Minuten, welche von motorischer Stille gefolgt war (Vantrappen 1977, S. 1160).

In den 80er Jahren wurde noch eine Phase IV mit einer irregulären kontraktilen Aktivität am Übergang der regelmäßigen Kontraktionsserie von Phase III in die motorische Stille von Phase I beschrieben. Diese wurde wegen ihres inkonstanten Auftretens und ihrer kurzen Dauer von ein bis zwei Minuten nicht gesondert untersucht, sondern zur Phase I hinzugezählt (Sarna 1985, S. 895).

Die Zeitdauer, die bei Beginn von Phase III benötigt wurde, um die Länge des Manometriesegments (15 cm) zu durchqueren wurde als die aborale Wanderungsgeschwindigkeit von Phase III definiert (Vantrappen 1977, S. 1159). Die Zeitdauer zwischen dem Ende zweier aufeinander folgender Phase III-Aktivitäten war definiert als die Dauer eines Migrating Motor Complex (MMC)-Zyklus. Diese wurde jeweils errechnet an dem am weitesten distal gelegenen Drucksensor des Manometriesegments (Husebye 1990, S. 1060). War ein MMC-Zyklus inkomplett, z.B. zu Beginn und am Ende der Messung, wurde er nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Der Zeitraum vom Beginn der oralen Nahrungszufuhr bzw. der Perfusion der Nährlösung bis zum Wiederauftreten von Phase I oder von Phase III wurde als **postprandiale Motilität** definiert. Dabei war eine motorische Stille in allen Aufzeichnungskanälen von mindestens 10 Min. erforderlich (Kellow 1990a, S. 1210).

3.3.4 Computergestützte Datenanalyse

Es erfolgte eine computergestützte Datenanalyse von Phase II, III und der postprandialen Motilität. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens, das die Entfernung von Artefakten

sowie die Erkennung und Vermessung phasischer Druckereignisse beinhaltet, findet sich in Schmidt 1999a, S. 35-37.

Falls nicht anders angegeben, wurden als Kontraktionsparameter die Kontraktionsfrequenz (in Min.^{-1}), die Kontraktionsamplitude (in mmHg), die Kontraktionsdauer (in Sekunden, s) und der normalisierte Motiliätsindex (definiert als Fläche unter der Kurve pro Zeiteinheit ($\text{s} \times \text{mmHg} \times \text{Min.}^{-1}$)) errechnet.

Mittels Zeitfenstertechnik wurden alle 6-Kanalmessungen einer Analyse der zeitlichen und räumlichen Koordination der phasischen Einzelkontraktionen, d.h. einer Propagationsanalyse unterzogen. Für die Einzelkontraktionen wurden zwischen den einzelnen Messpunkten aborale Propagationsgeschwindigkeiten von 0,6 bis 4,5 cm/s zugelassen.

Als propagierte Kontraktionen wurden hierbei Kontraktionen innerhalb des Zeitfensters gewertet. Im Gegensatz dazu wurden Kontraktionen, die nur an einem Sensor zu registrieren waren und somit eine aborale Propagationsstrecke von weniger als drei cm aufwiesen, als stationäre oder nicht-propagierte Kontraktionen definiert.

Der Prozentsatz der propagierten Kontraktionen (in %), ihre aborale Propagationsgeschwindigkeit (in cm/s) und ihre aborale Propagationsstrecke (in cm) wurden als Propagationsparameter bezeichnet und errechnet.



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

3.4 Auswertung und Definition spezieller motorischer Ereignisse

Die Auswertung spezieller motorischer Ereignisse erfolgte immer visuell. Sie wurden per Mausklick am Bildschirm markiert und digital gespeichert. Die Messungen wurden von beiden Untersuchern getrennt voneinander ausgewertet. Dementsprechend wurden nur Ereignisse in die Datenanalyse einbezogen, die von beiden Untersuchern übereinstimmend klassifiziert worden waren. Gewertet wurden als spezielle motorische Ereignisse:

3.4.1 Störungen der aboralen Wanderung der Phase III

Retrograde, d.h. oralwärts gerichtete Wanderung von Phase III oder das simultane Auftreten von Phase III an verschiedenen Messpunkten wurde definiert als Störung der aboralen Wanderung der Phase III.

3.4.2 Migrating Clustered Contractions (MCCs)

Eine Gruppe von 3-10 Kontraktionen (Summers 1983, S. 1293) bei einer Frequenz von 10-12/Minute mit einer vorausgehenden und nachfolgenden Periode motorischer Stille von jeweils Mindestens 30 s Dauer wurde definiert als MCCs (Husebye 1990, S. 1060). Eine Wanderung in aboraler Richtung durch das gesamte Manometriesegment wurde für dieses motorische Muster gefordert.

3.4.3 MCC-Serien (so genannte Runs)

Diese wurden definiert durch das ununterbrochene Auftreten von MCCs über mehr als 5 Min. (Kellow 1987b, S. 1887). Die Anzahl und Dauer dieser Ereignisse wurde bestimmt.

3.4.4 Retrograde Clustered Contractions (RCCs)

MCCs von oraler Wanderungsrichtung wurden als RCCs definiert (Schmidt 1999a, S. 1078).

3.4.5 Prolonged Propagated Contractions (PPCs)

Als PPCs wurden einzelne Druckwellen, die länger als ileale „slow waves“ (> 6 s) dauerten (Quigley 1984, S. 859), oft mehr als 30 s dauerten und manchmal Drücke über 40 mmHg erreichten definiert (Husebye 1999, S. 151).

3.4.6 Bursts

Eine Serie irregulärer Kontraktionen in der Frequenz von Phase III von mehr als zwei Min. Dauer mit tonischer Erhöhung des Grundlinienniveaus um mehr als 15 mmHg ohne vergleichbare Aktivität an benachbarten Messpunkten wurden als Bursts definiert (Stanghellini 1987, S. 7).

3.4.7 Anhaltend unkoordinierte Aktivität

Eine Burst-Aktivität, die länger als 30 Min. andauert, wurde als anhaltend unkoordinierte Aktivität bezeichnet.

3.5 Statistik

Für jeden quantitativen Parameter wurde ein Mittelwert aus jeweils allen Aufzeichnungskanälen errechnet. Die Angabe erfolgte dann, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert der Mittelwerte aller Probanden. Zusätzlich wurde der Standardfehler des Mittelwerts (SEM) berechnet.

Zur Prüfung der Signifikanz diente, falls nicht anders angegeben, der t-Test für verbundene Stichproben, wobei ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant angesehen wurde (Rowe 2012, S. 10ff).

Zur Berechnung der t-Tests, der Mittelwerte und des SEM wurde ein Tabellenkalkulationsprogramm (SAP, Siemens, München) verwendet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Nüchternmotilität

4.1.1 MMC-Zyklus

Die Nüchternmotilität des Jejunums und des Ileums war durch das wiederholte Auftreten von MMC-Zyklen gekennzeichnet. Die mittlere Anzahl von MMC-Zyklen (\pm SEM) im 24-stündigen Messzeitraum betrug im Jejunum $8,5 \pm 2,8$ und im Ileum $10,1 \pm 2,9$ und unterschieden sich nicht signifikant.

Ein Beispiel eines MMC der Phase III im Jejunum ist in Abbildung 2 dargestellt.

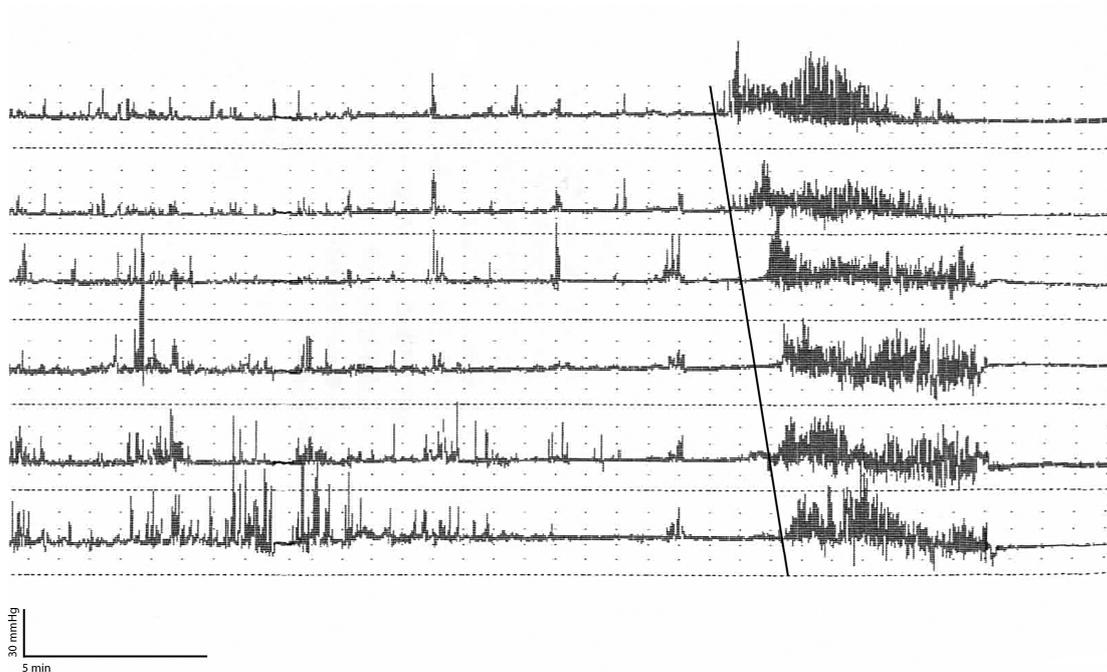


Abbildung 2: Intraluminale Druckmessung bei einer gesunden Versuchsperson, aufgezeichnet mit 6 kathetermontierten Drucksensoren im Abstand von 3 cm. Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III ist kürzer und schneller als im Ileum (Linie zu Beginn des MMC zur Verdeutlichung hinzugefügt).

Ein Beispiel eines MMC der Phase III im Ileum ist in Abbildung 3 dargestellt.

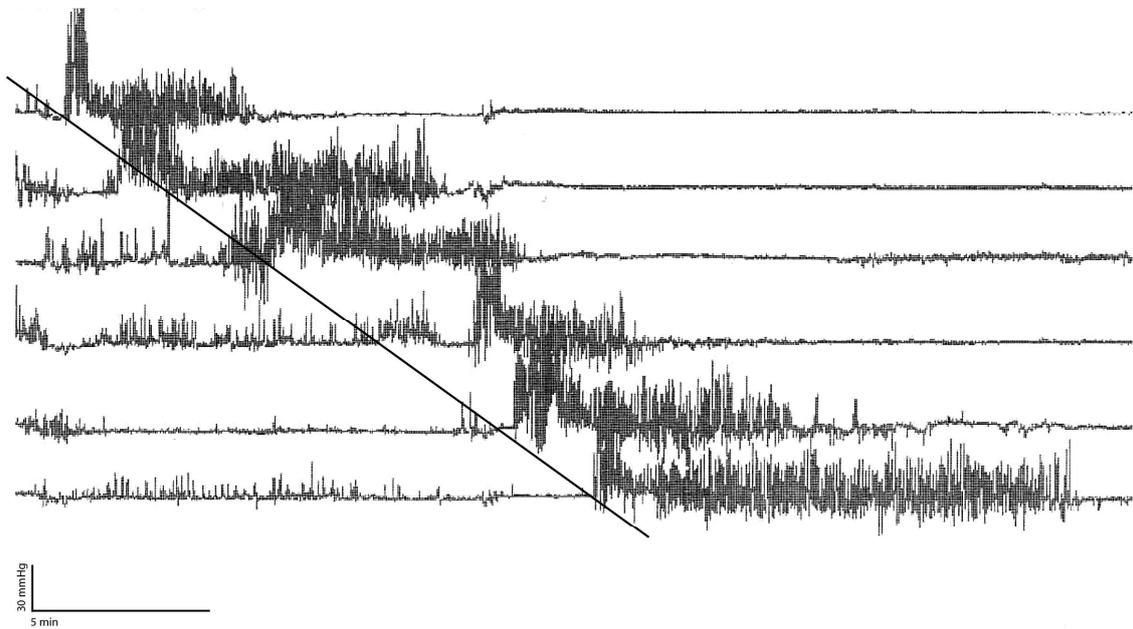


Abbildung 3: Intraluminale Druckmessung bei einer gesunden Versuchsperson, aufgezeichnet mit 6 kathetermontierten Drucksensoren im Abstand von 3 cm. Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III ist im Ileum deutlich langsamer als im Jejunum, die Phase III somit deutlich verlängert (Linie zu Beginn des MMC zur Verdeutlichung hinzugefügt).

Die den MMC-Zyklus beschreibenden Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Jejunum	<i>Signifikanz</i>	Ileum
MMC (W)			
Zykluslänge (Min.)	101 ± 5		105 ± 8
Phase I (%)	16 ± 2		29 ± 6
Phase II (%)	79 ± 5		61 ± 7
Phase III (%)	5 ± 1		9 ± 3
MMC (S)			
Zykluslänge (Min.)	85 ± 3	<i>p<0,01</i>	103 ± 11
Phase I (%)	54 ± 4 ¹		38 ± 4
Phase II (%)	39 ± 4		54 ± 4
Phase III(%)	7 ± 1		9 ± 1

Tabelle 1: Charakterisierung des MMC-Zyklus im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen (n = 10, Werte als Mittelwerte ± SEM; t-Test für verbundene Stichproben).

¹p<0,01 vs. korrespondierende Phase I (W)

Ein Beispiel einer Phase I Aktivität im Jejunum mit fehlender oder spärlicher kontraktile Aktivität wird in Abbildung 4 gezeigt.

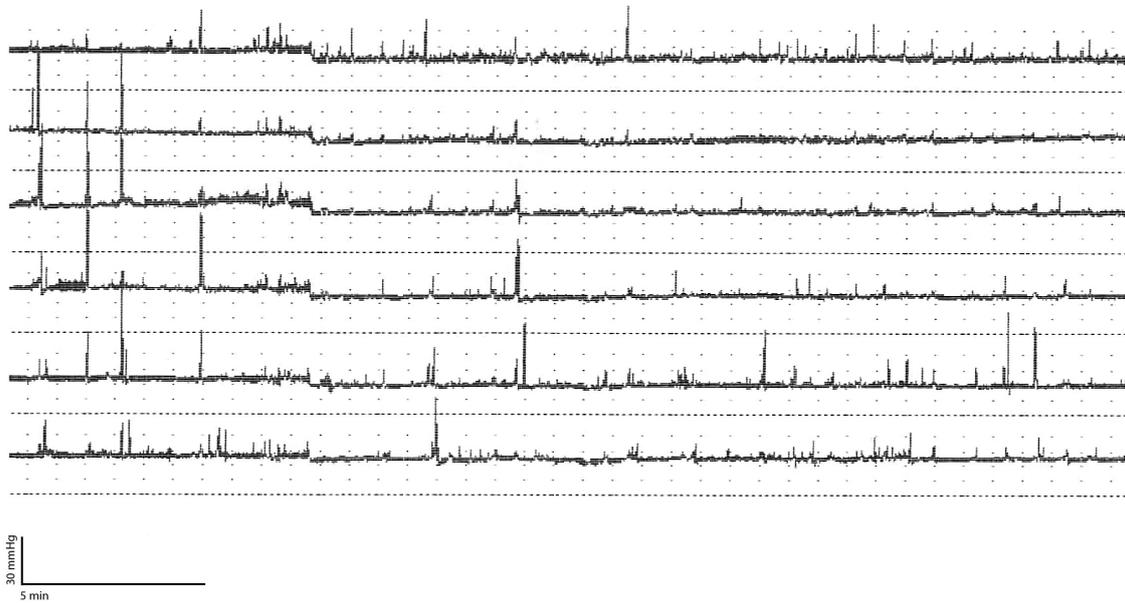
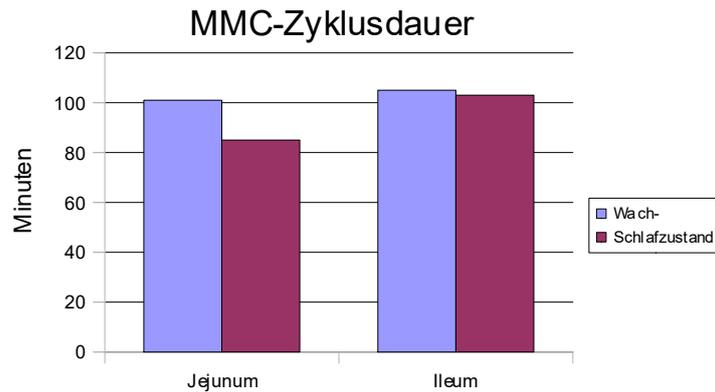


Abbildung 4: Intraluminale Druckmessung bei einer gesunden Versuchsperson, aufgezeichnet mit 6 kathetermontierten Drucksensoren im Abstand von 3 cm. Beispiel einer Phase I Aktivität im Jejunum mit fehlender/spärlicher kontraktile Aktivität.

4.1.2 Zyklusdauer

Im Wachzustand (W) lag die mittlere MMC-Zykluslänge im Jejunum bei 101 ± 5 Min., im Ileum bei 105 ± 8 Min. (n.s.). Der jejunale MMC(W)-Zyklus wurde zum überwiegenden Zeitanteil von Phase II eingenommen. Gleiches wurde für den MMC(W) im Ileum beobachtet. Während des Schlafes (S) kam es im Jejunum zu einer signifikanten ($p < 0.01$) Abnahme der MMC-Zyklusdauer und zu einem Überwiegen von Phase I, während im Ileum keine Veränderungen der MMC-Zyklusdauer und -Zusammensetzung beobachtet werden konnten. Diese Beobachtung ist in Graphik 1 veranschaulicht.



$p < 0,01$

Graphik 1: MMC Zyklusdauer im Jejunum und Ileum bei 10 gesunden Versuchspersonen im Wachzustand (W) und während des Schlafes (S) ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t-Test für verbundene Stichproben). Im Jejunum kommt es zu einer signifikanten ($p < 0,01$) Abnahme der MMC-Zyklusdauer während des Schlafes.

4.2 Phase II Aktivität

Die Kontraktions- und Propagationsparameter von Phase II sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

	Jejunum	Signifikanz	Ileum
Phase II (W)			
Kontraktionsfrequenz (Min. ⁻¹)	2.0 \pm 0.1		2.1 \pm 0.1
Kontraktionsamplitude (mm Hg)	23.0 \pm 0.3	$p < 0.05$	20.0 \pm 0.4
Propagierte Kontraktionen (%)	35 \pm 2		34 \pm 3 ²
Propagationsstrecke (cm)	4.5 \pm 0.2	$p < 0.01$	3.6 \pm 0.2 ³
Propagationsgeschwindigkeit (cm/sec)	1.6 \pm 0.1	$p < 0.05$	1.3 \pm 0.1

² $p < 0.005$ as compared to Phase II (S) in the Ileum

³ $p < 0.05$ as compared to Phase II (S) in the Ileum

Phase II (S)

Kontraktionsfrequenz (Min. ⁻¹)	1.5 ± 0.1 ⁴	<i>p</i> < 0.05	1.0 ± 0.1 ⁵
Kontraktionsamplitude (mm Hg)	24.1 ± 1.0	<i>p</i> < 0.01	20.4 ± 0.9
Propagierte Kontraktionen (%)	34 ± 2	<i>p</i> < 0.01	25 ± 3
Propagationsstrecke (cm)	4.2 ± 0.1	<i>p</i> < 0.01	3.0 ± 0.1
Propagationsgeschwindigkeit (cm/sec)	1.6 ± 0.1	<i>p</i> < 0.05	1.3 ± 0.1

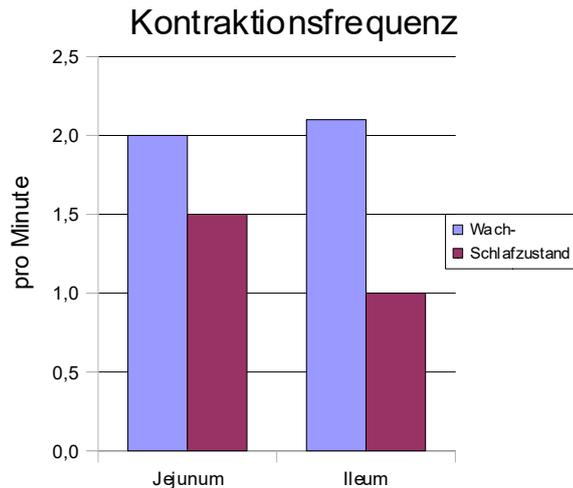
Tabelle 2: Kontraktions- und Propagationsparameter der Phase II Aktivität von Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen (n = 10, Werte als Mittelwerte ± SEM; t-test für verbundene Stichproben)

4.2.1 Kontraktionsfrequenzen

Im Wachzustand zeigten sich im Jejunum und Ileum vergleichbare Kontraktionsfrequenzen. Während des Schlafs lag sowohl im Jejunum als auch im Ileum eine im Vergleich zum Wachstadium signifikant ($p < 0,01$) niedrigere Kontraktionsfrequenz vor. Dies ist in Graphik 2 dargestellt.

⁴ $p < 0,01$ vs Phase II (W)

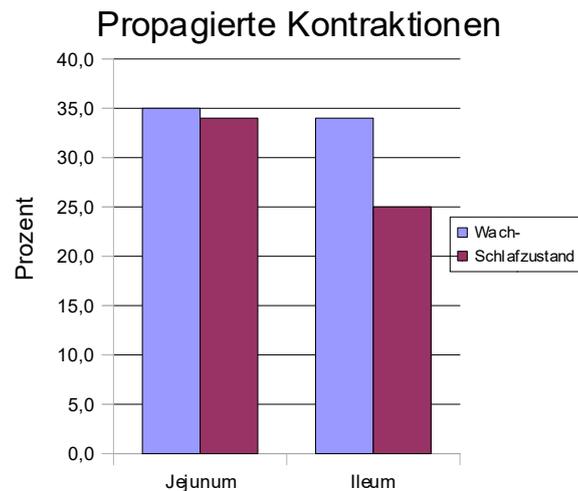
⁵ $p < 0,01$ vs Phase II (W)



Graphik 2: Kontraktionsfrequenz der Phase II Aktivität im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t-Test für verbundene Stichproben). Die Kontraktionsfrequenz nimmt im Schlaf sowohl im Jejunum als auch im Ileum signifikant ($p < 0,01$) ab. Im Wachzustand zeigten sich im Jejunum und Ileum vergleichbare Kontraktionsfrequenzen.

4.2.2 Kontraktionsamplituden und propagierte Kontraktionen

Die Kontraktionsamplituden waren im Ileum signifikant ($p < 0,05$) niedriger als im Jejunum. Die Mehrzahl der Phase II Kontraktionen erwies sich als stationär und nicht-propagiert. Jejunum und Ileum unterschieden sich im Wachzustand nicht im Prozentsatz der aboral propagierten Kontraktionen. Während des Schlafs lag im Ileum ein signifikant ($p < 0,01$) niedrigerer Anteil an aboral propagierten Kontraktionen als im Jejunum vor. Graphik 3 veranschaulicht dies.

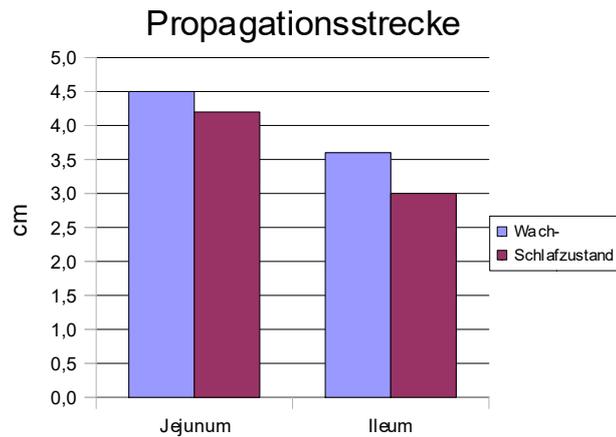


Graphik 3: Anzahl propagierter Kontraktionen im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t-Test für verbundene Stichproben). Jejunum und Ileum unterschieden sich im Wachzustand nicht im Prozentsatz der aboral propagierten Kontraktionen. Während des Schlafs lag im Ileum ein signifikant ($p < 0.01$) niedrigerer Anteil an aboral propagierten Kontraktionen als im Jejunum vor.

4.2.3 Kontraktionsamplituden, Propagationsstrecke und aborale Propagationsgeschwindigkeit

Im Ileum war die aborale Propagationsstrecke signifikant ($p < 0.01$) kürzer (s.a. Graphik 4) und die aborale Propagationsgeschwindigkeit ($p < 0.05$) signifikant niedriger als im Jejunum (s.a. Graphik 5).

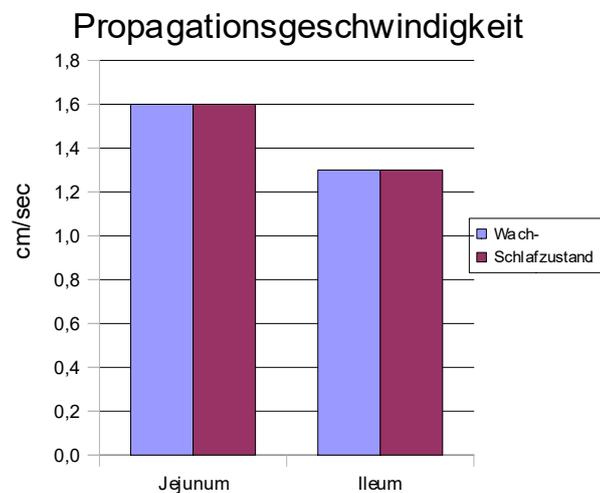
Wie schon im Wachzustand beobachtet, waren auch im Schlaf die Kontraktionsamplitude ($p < 0.01$), die aborale Propagationsstrecke ($p < 0.01$, s.a. Graphik 4) und die Propagationsgeschwindigkeit ($p < 0.05$, s.a. Graphik 5) im Ileum signifikant niedriger als im Jejunum.



$p < 0,01$

Graphik 4: Propagationsstrecke im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t-Test für verbundene Stichproben). Die Propagationsstrecke nimmt im Ileum sowohl im Wach- als auch im Schlafzustand signifikant ($p < 0,01$) ab.

Die Propagationsgeschwindigkeit der Kontraktionen änderte sich nicht mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus. Dies ist in Graphik 5 dargestellt.



Graphik 5: Propagationsgeschwindigkeit im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t-Test für verbundene Stichproben). Die Propagationsgeschwindigkeit ist sowohl im Wach-, als auch im Schlafzustand im Ileum signifikant ($p < 0,05$) niedriger als im Jejunum.

Die übrigen Parameter der kontraktilen Aktivität zeigten keine Veränderungen.

4.3 Phase III Aktivität

Die Charakteristika der kontraktilen Aktivität der Phase III sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	Jejunum	Signifikanz	Ileum
Phase III (W)			
Aborale Wanderungsgeschwindigkeit (cm/Min.)	11,0 ± 1,0 ⁶	<i>p</i> < 0,01	3,2 ± 0,7 ⁷
Kontraktionsfrequenz (Min. ⁻¹)	10.3 ± 0.1	<i>p</i> < 0,01	9,0 ± 0.2
Kontraktionsamplitude (mm Hg)	28.8 ± 0.8		28,0 ± 0,6
Propagierte Kontraktionen (%)	86 ± 2	<i>p</i> < 0.05	70 ± 6
Propagationsstrecke (cm)	8.6 ± 0.4	<i>p</i> < 0,01	5.2 ± 0
Propagationsgeschwindigkeit (cm/sec)	1.4 ± 0.1		1.3 ± 0.1

⁶ *p* < 0.01 verglichen mit Phase III (S) im Jejunum

⁷ *p* < 0.05 verglichen mit Phase III (S) im Ileum

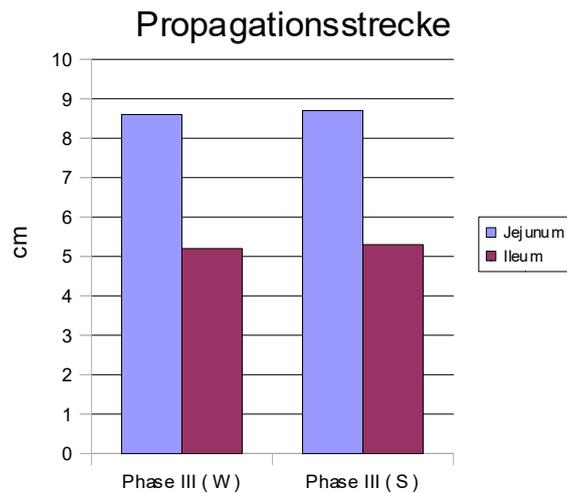
Phase III (S)

Aborale Wanderungsgeschwindigkeit (cm/Min.)	8.0 ± 0.6	$p < 0,01$	2.0 ± 0.5
Kontraktionsfrequenz (Min. ⁻¹)	10.2 ± 0.1		9.0 ± 0.1
Kontraktionsamplitude (mm Hg)	27.5 ± 0.8		27,9 ± 0.5
propagierte Kontraktionen (%)	83 ± 3	$p < 0,05$	68 ± 4
Propagationsstrecke (cm)	8,7 ± 0,6	$p < 0.005$	5.3 ± 0.6
Propagationsgeschwindigkeit (cm/sec)	1,4 ± 0,1		1,4 ± 0,1

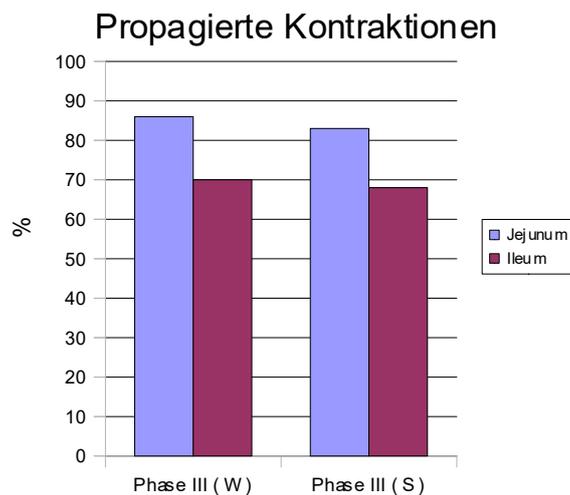
Tabelle 3: Aborale Wanderungsgeschwindigkeit, Kontraktions- und Propagationsparameter der Phase III Aktivität von Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen (n = 10, Werte als Mittelwerte ± SEM; t-test für verbundene Stichproben)

Die Phase III im Wachzustand zeigte im Ileum verglichen mit dem Jejunum eine signifikant ($p < 0,01$) langsamere aborale Wanderungsgeschwindigkeit. Die Kontraktionsfrequenz war gegenüber dem Jejunum signifikant ($p < 0,01$) erniedrigt. Der Anteil der aboral propagierten Kontraktionen ($p < 0,05$) und deren Propagationsstrecke ($p < 0,01$) war im Ileum gegenüber dem Jejunum signifikant erniedrigt. In der Schlafphase zeigten sich gleichartige Unterschiede.

Dies ist jeweils in Graphik 6 und 7 veranschaulicht.

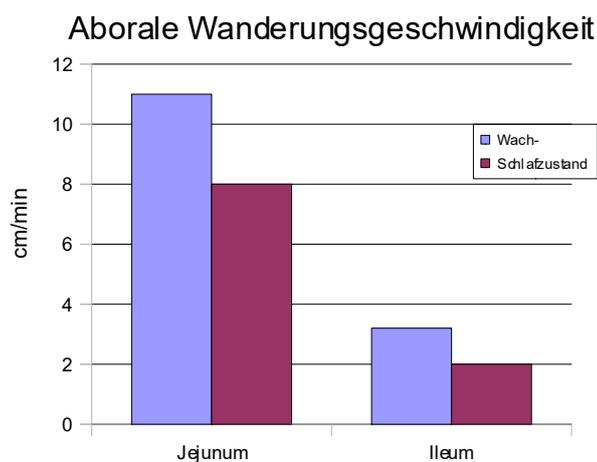


Graphik 6: Propagationsstrecke im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t -Test für verbundene Stichproben). Die Propagationsstrecke nimmt im Ileum sowohl im Wach- als auch im Schlafzustand signifikant ($p < 0,01$) ab.



Graphik 7: Anteil der aboral propagierten Kontraktionen in Phase III im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) im Jejunum und im Ileum bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t -Test für verbundene Stichproben). Der Anteil der aboral propagierten Kontraktionen (W/S) war im Ileum signifikant ($p < 0,05$) niedriger als im Jejunum.

Der einzige Parameter, der sich im Schlaf, verglichen mit dem Wachzustand änderte, war die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III. Im Schlaf nahm sie im Jejunum ($p < 0,01$) und im Ileum ($p < 0,05$) signifikant ab.



Graphik 8: Aborale Wanderungsgeschwindigkeit im Jejunum und Ileum im Wachzustand (W) und während des Schlafs (S) bei gesunden Versuchspersonen ($n = 10$, Werte als Mittelwerte \pm SEM; t -Test für verbundene Stichproben). Die Phase III im Wachzustand zeigte im Ileum verglichen mit dem Jejunum eine signifikant ($p < 0,01$) langsamere aborale Wanderungsgeschwindigkeit. Im Schlaf nahm sie signifikant ab, im Jejunum $p < 0,01$ und im Ileum $p < 0,05$.

Alle anderen Kontraktionsparameter veränderten sich nicht während des Schlaf- oder Wachrhythmus.

4.4 Postprandiale Motilität

Die Charakteristika der postprandialen Motilität sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

	Jejunum	<i>Signifikanz</i>	Ileum
Dauer der postprandialen Motilität (Min.)	263 ± 13		266 ± 18
Kontraktionsfrequenz (Min. ⁻¹)	3.1 ± 0.2		3.0 ± 0.4
Kontraktionsamplitude (mm Hg)	23.7 ± 0.5	<i>p < 0.01</i>	20.8 ± 0.8
Propagierte Kontraktionen (%)	39 ± 3		42 ± 3
Propagationsstrecke (cm)	4.8 ± 0.2	<i>p < 0,05</i>	4.1 ± 0,2
Propagationsgeschwindigkeit (cm/sec)	1,6 ± 0,1	<i>p < 0,05</i>	1,4 ± 0,1

Tabelle 4: Charakterisierung der postprandialen Motilitätsantwort im Jejunum und Ileum bei gesunden Versuchspersonen (*n* = 10, Werte als Mittelwerte ± SEM; t-Test für verbundene Stichproben). Die Kontraktionsamplitude, Propagationsstrecke und -geschwindigkeit ist jeweils im Jejunum signifikant größer als im Ileum.

Die Kontraktionsamplitude, Propagationsstrecke und -geschwindigkeit war jeweils im Jejunum signifikant größer als im Ileum. Die übrigen untersuchten Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Mit Beginn der Mahlzeit kam es zum Einsetzen der irregulären postprandialen Motilitätsantwort sowohl im Jejunum als auch im Ileum. Die Darstellung einer postprandialen Motilität im Jejunum ist in Abbildung 5 dargestellt.

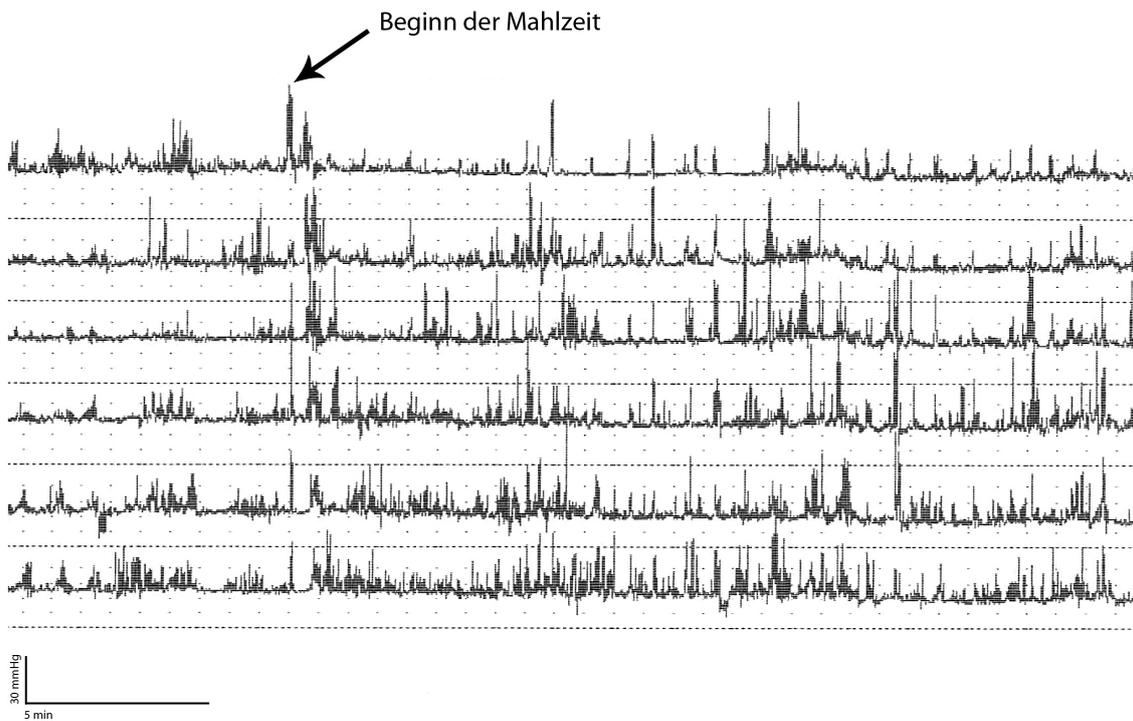


Abbildung 5: Intraluminale Druckmessung bei einer gesunden Versuchsperson, aufgezeichnet mit 6 kathetermontierten Drucksensoren im Abstand von 3 cm. Mit Beginn der Mahlzeit kommt es zum Einsetzen der irregulären postprandialen Motilitätsantwort.

Die Darstellung einer postprandialen Motilität im Ileum ist in Abbildung 6 dargestellt.

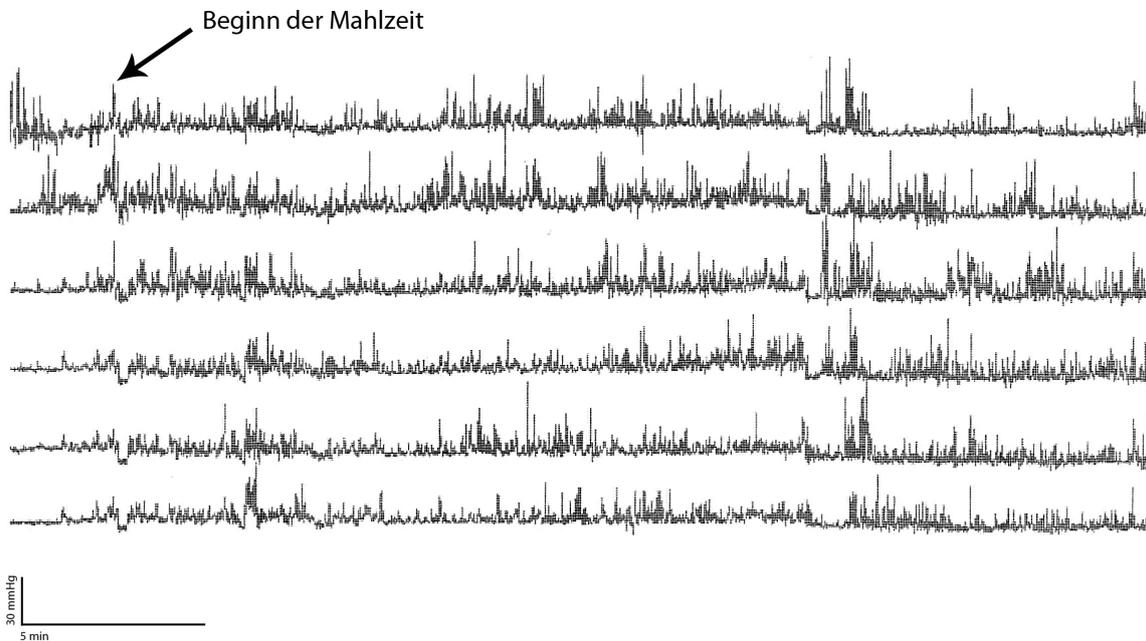


Abbildung 6: Intraluminale Druckmessung bei einer gesunden Versuchsperson, aufgezeichnet mit 6 kathetermontierten Drucksensoren im Abstand von 3 cm. Mit Beginn der Mahlzeit kommt es wie im Jejunum (Abb. 4) zum Einsetzen der irregulären postprandialen Motilitätsantwort.

4.5 Spezielle motorische Ereignisse

4.5.1 Migrating Clustered Contractions (MCCs)

1.1.1.1 Nüchternmotilität

In der Nüchternmotilität waren im Jejunum bei allen Versuchspersonen MCCs zu beobachten. Sie traten im Wachzustand in einer Frequenz von $6,9 \pm 0,7$ pro Stunde auf, im Schlaf mit $6,4 \pm 0,7$ pro Stunde (n.s.).

MCCs in der Nüchternmotilität waren auch im Ileum bei allen Versuchspersonen nachzuweisen. Sie traten im Wachzustand in einer Frequenz von $5,8 \pm 0,6$ pro Stunde auf, im

Schlaf mit $5,7 \pm 0,4$ pro Stunde (n.s.). Zwischen Jejunum und Ileum bestand kein signifikanter Häufigkeitsunterschied in der Frequenz dieses Motilitätsmusters in der Nüchternmotilität.

1.1.1.2 Postprandial

Postprandial traten MCCs im Jejunum bei allen Probanden mit einer mittleren Frequenz von $10,4 \pm 0,8$ pro Stunde auf. Auch im Ileum waren MCCs bei allen Versuchspersonen vorhanden. Ihre Frequenz lag mit $5,5 \pm 0,7$ signifikant ($p < 0,01$) unter der des Jejunums. Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der MCCs betrug $1,6 \pm 0,1$ cm/s im Jejunum und $1,4 \pm 0,1$ cm/s im Ileum ($p < 0,01$ vs. Jejunum).

1.1.1.3 Retrograde Clustered Contractions (RCC)

RCCs wurden bei keiner Versuchsperson im Jejunum beobachtet. Sie traten bei 6 Probanden als sehr seltene Ereignisse im Ileum in Phase II im Wachzustand auf, bei einer weiteren Versuchsperson wurden RCCs postprandial im Ileum beobachtet. Es handelte sich jeweils um nur um 1-3 Ereignisse pro 24-Stunden Messung.

1.1.1.3.1 Prolonged Propagated Contractions (PPCs)

PPCs traten im Jejunum nicht auf. Im Ileum wurden sie bei 7 von 10 Versuchspersonen nachgewiesen, ebenfalls als seltene motorische Ereignisse. Insgesamt wurden 14 PPCs ausschließlich im Wachzustand beobachtet, 9 davon in Phase II, 5 in der postprandialen Motilität. Ihre Amplitude ($60,2 \pm 3,1$ mmHg), ihre Dauer ($7,1 \pm 0,3$ s) und ihre aborale Propagationsgeschwindigkeit (72 ± 6 mm/s) lagen signifikant ($p < 0,01$) über den entsprechenden Werten der propagierten Einzelkontraktionen während der anderen Motilitätsphasen.

1.1.1.3.2 Bursts und anhaltende unkoordinierte Aktivität (SUAs)

Diese motorischen Ereignisse wurden bei keiner Versuchsperson im Jejunum oder Ileum beobachtet.

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde mit der digitalen intestinalen Langzeitmanometrie die Motilität des Jejunums und des Ileums von gesunden Versuchspersonen nüchtern und postprandial untersucht und mittels visueller und computergestützter Datenanalyse ausgewertet. Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

A. Nüchternmotilität

Der Migrating Motor Komplex (MMC) kommt bei gesunden Versuchspersonen im Jejunum und Ileum mit gleicher Häufigkeit vor.

Im Gegensatz zum Jejunum gibt es im Ileum keinen Unterschied zwischen Wach- und Schlafzustand, was die Länge, Geschwindigkeit und Zusammensetzung der MMC-Zyklen betrifft. Im Jejunum hingegen kommt es zu einer signifikanten Abnahme der MMC-Zyklusdauer während des Schlafes. Im Gegensatz zum Jejunum ist die Phase II im Ileum die prädominante Phase sowohl im Wach- als auch im Schlafzustand.

Es bestehen signifikante, regionale Unterschiede in der Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III und in den Kontraktions- und Propagationsparametern von Phase II und III.

Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III ist im Ileum im Wachzustand und während des Schlafes langsamer als im Jejunum. In Phase II sind die Kontraktionen im Ileum von niedrigerer Amplitude, kürzerer Propagationsstrecke und langsamerer Propagationsgeschwindigkeit.

Die Phase III wandert im Ileum langsamer als im Jejunum, hat weniger propagierte Kontraktionen und eine kürzere Propagationsstrecke (analog zu Phase II). Der relative Anteil der propagierten Kontraktionen ist im Ileum niedriger als im Jejunum.

B. Postprandiale Motilität

Die Dauer der Motilitätsantwort ist in beiden Darmabschnitten gleich. Die Latenzzeit zwischen Beginn der Nahrungsaufnahme und der Kontraktionsantwort liegt sowohl im Jejunum als auch im Ileum unter 5 Minuten.

Im Ileum ist die Propagationsstrecke kürzer, die Propagationsgeschwindigkeit langsamer und die Amplitude niedriger als im Jejunum. Der einzige Unterschied in Phase II und postprandial ist die postprandiale Kontraktionssteigerung um ca. 50%.

C. Spezielle motorische Ereignisse

Es traten sowohl MCCs im Jejunum und Ileum auf. Im Ileum traten selten PPCs und RCCs auf, im Jejunum gar nicht. Im Ileum gibt es im Gegensatz zum Jejunum seltene spezielle motorische Ereignisse in Form der PPCs. Die Amplituden waren höher, dauerten im Ileum länger und kommen im Jejunum nicht vor, aber nicht bei allen Versuchspersonen.

Die oben genannten Hauptergebnisse sollen nun unter Berücksichtigung der aus der Literatur bekannten Daten diskutiert und gewertet werden.

Ad A.

Das gleichhäufige Vorkommen des MMC sowohl im Jejunum als auch im Ileum deckt sich überwiegend mit den tierexperimentellen Studien am Hund, bei denen gezeigt werden konnte, dass der MMC nahezu ausnahmslos vom Duodenum bis in das terminale Ileum wandert (Ehrlein 1982, S. 20; Siegle 1987, S. 454).

Unsere Ergebnisse im Jejunum decken sich mit anderen Studien am Menschen. Die gemessene mittlere Zyklusdauer von 101 ± 5 im Jejunum stimmt mit der gemessenen Dauer von Kellow mit 108 ± 7 Minuten sehr gut überein. Der Hauptanteil der Zyklusdauer wird wie von Kellow beschrieben auch in unserer Studie von Phase II eingenommen (Kellow 1986, S. 388).

Während jedoch bei Kellow nur 40% aller MMC der Phase III im Jejunum das proximale Ileum erreichen und nur 10% das terminale Ileum (Kellow 1986, S. 389), ist die MMC-Anzahl und Zyklusdauer in unserer Studie nicht signifikant verschieden.

Mögliche Ursachen für diese Unterschiede könnten in den unterschiedlichen Messverfahren begründet sein. So konnte Sarna schon 1992 zeigen, dass mehrstündige Intubationen des Dünndarms bei gesunden Versuchspersonen mit dicklumigen Perfusionskathetern das Auftreten des MMCs inhibieren können. Möglicherweise ist dies durch die von uns verwendeten schmalkalibrigen und flexiblen Druckaufnehmersonden nicht eingetreten (Sarna 1992, A511).

Außerdem erscheint das regelmäßige Vorkommen von MMCs im Ileum unter physiologischen Gesichtspunkten sinnvoll. Mittlerweile ist außer Zweifel, dass der MMC, der auch als „intestinal housekeeper“ (Sarna 1985 und 1989a) bezeichnet wird, den wichtigsten Verteidigungsmechanismus des Dünndarms gegen die ascendierende Besiedelung durch die gram-negative und anaerobe Kolonflora darstellt (Husebye 1999, S. 142). Es wäre unverständlich, wenn der MMC nicht in der Region vorhanden wäre, in der er am meisten gebraucht wird.

Hinsichtlich Länge, Geschwindigkeit und Zusammensetzung der MMC-Zyklen gibt es im Ileum keinen Unterschied zwischen Wach- und Schlafzustand im Gegensatz zum Jejunum.

Auch bei Kellow ändert sich die Propagationsgeschwindigkeit im Ileum nicht mit der Tages-/Nachtrhythmik. Der Nachtzyklus im proximalen Jejunum war auch bei Kellow nachts kürzer als tagsüber (Kellow 1986, S. 389).

In unserer Studie ist im Gegensatz zum Jejunum die Phase II im Ileum die prädominante Phase sowohl im Wach- als auch im Schlafzustand, bei Kellow hingegen nur im Wachzustand (Kellow 1986, S. 389). Dies lässt sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Studienprotokolle erklären. Die Probanden von Kellow wurden während einer mehr als 24-stündigen Nüchternperiode untersucht, unsere Probanden hingegen erhielten um 18 Uhr eine standardisierte Testmahlzeit.

Es wäre möglich, dass sich während der Nachtstunden der Speisebrei überwiegend im Ileum befindet, während das Jejunum bereits entleert wurde. Die Ileumkontraktionen der Phase II wären dann notwendig, um den Chymus zu durchmischen und nach aboral zu transportieren (Read 1984, S. 726f).

Auch bei Kellow ist im Jejunum der relative Anteil der Phase II des MMC-Zyklus im Wachzustand dominierend (Kellow 1986, S. 390.).

Regionale Unterschiede in der aboralen Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III, den Kontraktions- und Propagationsparametern von Phase II und III gab es auch bei Kellow:

Die aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III ist auch bei Kellow und Gorard im Ileum langsamer als im Jejunum (Kellow 1986, S. 388 und Gorard 1994, S. 207). Bei Gorard wurden Normalpersonen und Reizdarmpatienten mittels vieler Sensoren in großem Abstand entlang des Dünndarms untersucht. Es gab regionäre Unterschiede, wobei auch hier die Wanderungsgeschwindigkeit im Ileum langsamer als die im Jejunum war.

In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass in Phase II die Kontraktionen im Ileum von niedrigerer Amplitude, kürzerer Propagationsstrecke und langsamerer Propagationsgeschwindigkeit sind. Diese Unterschiede konnten bisher ohne Computerunterstützung noch nicht gezeigt werden. Eine manuelle Vermessung von tausenden von Amplituden/Kontraktionen ist nur durch die Computeranalyse möglich geworden.

Der niedrigere Anteil der propagierten Kontraktionen lässt sich durch ein gelegentlich irreguläres, von kurzen Pausen unterbrochenes Kontraktionsverhalten während der Phase III erklären, das auch bereits von der Arbeitsgruppe von Kellow im unteren Dünndarm beobachtet wurde (Kellow et al. 1986, S. 389). Die Verringerung der Propagationsstrecke ist bedingt durch die verlangsamte aborale Wanderungsgeschwindigkeit der Phase III (Siegle 1987).

Ad B.

Bei Kerlin variiert die Dauer der Motilitätsantwort sowohl zwischen als auch innerhalb der Probanden (Wiederauftreten des MMC zwischen 2,75 und 10,5 Stunden; Kerlin 1982, S. 689f). Die Latenzzeit zwischen Beginn der Nahrungsaufnahme und der Kontraktionsantwort liegt bei uns sowohl im Jejunum als auch im Ileum unter 5 Minuten. Auch Kerlin beschreibt ein sofortiges Einsetzen der postprandialen Motilität (ibid., S. 694). Daraus lässt sich folgern, dass die Motilitätsantwort neural über den Nervus vagus innerhalb der cephalen Phase induziert wird, da der Kontraktionsbeginn gleichzeitig stattfindet und nicht erst, nachdem die Nahrung in das Ileum gelangt ist.

Beim Hund wird genau das Gegenteil beschrieben. Es wurde festgestellt, dass nach der Sondenverabreichung der Nahrung in den Magen/Ileum nicht sofort das digestive Muster begann, sondern zunächst eine Übergangsperiode („transitional motor pattern“) von 72 +/- 7 Minuten Dauer. Die Übergangsperiode bestand aus einer graduellen Zunahme der Kontraktionsaktivität, bis das typische digestive motorische Muster erreicht wurde. Das digestive Muster begann erst, wie fluoroskopische Beobachtungen zeigten, als die Nahrung Kontakt zum Studiensegment aufwies und somit das Ileum erreicht hatte (Ehrlein 1982, S. 19).

Unsere am Menschen erstmalig durchgeführte Untersuchung der postprandialen Motilität mittels Propagationsanalyse (Zeitfenstertechnik) deckt sich mit der von Ehrlein et al. gemachten Beobachtung, dass sich das postprandiale Motilitätsmuster überwiegend (60%) aus stationären Kontraktionen zusammensetzt. Ebenfalls bestätigt sich die am Hund gemachte Beobachtung der Verkürzung der Propagationsstrecke (Schemann 1986, S. 997; Siegle 1989, S. 702).

Eine Steigerung der kontraktiven Motilität um 50% war bereits von Kerlin et al. 1983 belegt worden (Kerlin 1983, S. 762). Dies macht physiologisch Sinn, um die Nahrung weiterzutransportieren und zu durchmischen.

Ad C.

Hinsichtlich der speziellen motorischen Ereignisse bestätigen wir die Ergebnisse von Kellow, Quigley und Gorard. Die MCCs kommen sowohl im Ileum als auch im Jejunum als physiologisches Muster vor (Kellow 1986, S. 391; Quigley 1984, S. 860 und Gorard 1994, S. 203).

In unserer Studie traten postprandial MCCs im Jejunum bei allen Probanden mit einer mittleren Frequenz von $10,4 \pm 0,8$ pro Stunde auf. Auch im Ileum waren MCCs bei allen Versuchspersonen vorhanden. Ihre Frequenz lag mit $5,5 \pm 0,7$ signifikant unter der des Jejunums. Diese Halbierung spricht auch für einen verlangsamten Transport im Ileum.

Es lässt sich vermuten, dass die Transitgeschwindigkeit im Ileum langsamer als im Jejunum ist, da MCCs nachweislich ein propagatives Muster darstellen. Auch Prokinetika stimulieren die Kontraktionsfrequenz und induzieren MCCs (vgl. Arbeit am Hund: Siegle 1989, S. 702).

Im Ileum gibt es im Gegensatz zum Jejunum seltene spezielle motorische Ereignisse in Form der PPCs. Code beschrieb dieses Phänomen erstmals 1957 (Code 1957, S. 651ff). Dies entdeckten auch Quigley und Kellow. Bei 6 von 16 Versuchspersonen fand Kellow 36 PPCs, d.h. 2-12 pro Individuum. Die Amplituden waren höher, dauerten im Ileum länger (12-36s) und kommen im Jejunum nicht vor (Quigley 1984, S. 860f und Kellow 1986, S. 391), aber genauso wie bei uns nicht bei allen Versuchspersonen.

Auch bei Ehrlein und Kruis wurden in 3 von 4 Hunden PPCs beobachtet (Ehrlein 1982, S. 21). Diese PPCs bewirkten Obstruktionen des Lumens und aboralen Transport. Sie hatten auch eine schnellere Geschwindigkeit als die Migrationsrate der Phase III. Als physiologische Bedeutung nimmt Ehrlein an, dass dies zum Transport in das Colon dient.

Es gab die gleiche Beobachtung von Kruis et al.. Eine vermehrte Flüssigkeitsentleerung aus einem Ileostoma von Hunden ging den MCCs und PPCs voraus (Kruis 1985, Fig. 5, G267).

Auch Kamath zeigte am Menschen, dass PPCs durch Installation kurzkettiger Fettsäuren im Ileum stattfinden. Daher kann man davon ausgehen, dass PPCs als Schutzmechanismus gegen Reflux aus dem Colon dienen (Kamath 1988, S. 1499).

6 AUSBLICK

Die Dünndarmmanometrie im Duodenum und Jejunum hat sich als ein sehr wichtiges Verfahren zur Messung der Dünndarmmotilität etabliert. Es trug wesentlich zum Verständnis der Motilitätsstörungen bei und erlaubt, pathologische Darmmotilität von Patienten mit Darmbeschwerden wie z.B. Diarrhoe zu entdecken oder therapeutische Ziele herauszufiltern. Jedoch kann man dadurch noch keine spezifische Veränderung für eine spezielle Pathologie ableiten (Bassotti 2015).

Die Manometrie ermöglicht keine Aussagen über die Transportprozesse. Weitere Untersuchungen wären notwendig, um die Auswirkungen der Kontraktionsphänomene auf den Transit zu charakterisieren. Andere Verfahren wie z.B. Impedanzmessungen und/oder die Kombination dieser mit der Manometrie könnten die Beziehung zwischen Druckphänomenen und Transportprozessen im Jejunum und Ileum darstellen. Dies wäre dienlich zum besseren Verständnis der regionalen Physiologie.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Regionäre Unterschiede im Kontraktionsverhalten im menschlichen Dünndarm sind bisher wenig und meist nur in Kurzzeitmessung mittels Perfusionsmanometrie untersucht worden. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die prä- und postprandiale Motilität im Jejunum und Ileum von gesunden Versuchspersonen mit Hilfe der digitalen ambulanten 24-Stunden-Manometrie zu charakterisieren. Zehn Versuchspersonen nahmen Teil. Gemessen wurde jeweils in randomisierter Reihenfolge über 24-Stunden im Jejunum und Ileum mit einem naso-intestinalen Katheter und 6 miniaturisierten Drucksensoren im Abstand von 3 cm.

Zur Kontraktionsvermessung wurden ein digitaler Datenlogger, ein validiertes Computerprogramm und die Propagationsanalyse mit Hilfe der Zeitfenstertechnik verwendet.

Der MMC kommt in der Nüchternmotilität im Ileum mit gleicher Häufigkeit vor, variiert weniger in der Nacht. Die Amplituden im Ileum sind niedriger, die propagierte Kontraktionen weniger, die Propagationsstrecke kürzer und die Propagationsgeschwindigkeit langsamer als im Jejunum.

Die Phase III wandert im Ileum langsamer als im Jejunum, hat weniger propagierte Kontraktionen und eine kürzere Propagationsstrecke (analog zu Phase II). Der relative Anteil der propagierten Kontraktionen ist im Ileum niedriger als im Jejunum. Die speziellen motorischen Muster des Ileums sind MMCs (auch Jejunum), PPCs und RCCs.

Unsere am Menschen erstmalig durchgeführte Untersuchung der postprandialen Motilität mittels Propagationsanalyse (Zeitfenstertechnik) deckt sich mit der von Ehrlein et al. gemachten Beobachtung, dass sich das postprandiale Motilitätsmuster überwiegend (60%) aus stationären Kontraktionen zusammensetzt. Der einzige Unterschied in Phase II und postprandial ist die postprandiale Kontraktionssteigerung um ca. 50%. Dies macht physiologisch Sinn, um die Nahrung weiterzutransportieren und zu durchmischen.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Auswirkungen der Kontraktionsphänomene auf den Transit zu charakterisieren.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Lineham JH, Hogan WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977; 73: 23-7.

Ahlquist DA, Camilleri M. Diarrhea and constipation. In: "Harrison's Principles of Internal Medicine". Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, NY-Toronto, 2005, 16. Auflage, S. 225

Bassotti G, Bologna S, Ottaviani L, Russo M, Dore MP. Intestinal manometry: who needs it? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015 Fall;8(4):246-52. Review. PubMed [citation] PMID: 26468344, PMCID: PMC4600514

Benson MJ, Castillo FD, Wingate DL, Demetrakopoulos J, Spyrou NM. The computer as a referee in the analysis of human small bowel motility. *Am J Physiol* 1993; 264: (GLP27): G645-54.

Camilleri M. Study of human gastroduodenojejunal motility. *Applied physiology in clinical practice*. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 785-94.

Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EMM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-62.

Caspary WF. Primäre und sekundäre Malassimilationssyndrome. In: „Innere Medizin“, Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg.), Urban & Fischer, München-Jena, 2004, 5. Auflage, S. 1182.

Code CF, Rogers AG, Schlegel J, Hightower NC, Barga JA. Motility patterns in the terminal ileum: studies in two patients with ulcerative colitis and ileal stomas. *Gastroenterology* 1957;32:651-65. (Zitat in Philips Motility)

Ehrlein H-J, Hiesinger E. Computer analysis of mechanical activity of gastroduodenal junction in unanaesthetized dogs. *QJ Exp Physiol* 1982; 67: 17-29.

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

Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. Ambulatory small intestinal motility in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 1994; 35: 203-10.

Hahn EG, Riemann JF. Pathophysiologie (Absorption, Sekretion, Motilität). In: „Klinische Gastroenterologie“, Hahn E.G., Riemann J.F. (Hrsg.). Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996, 3. Auflage, S. 857f.

Hasler WL, Owyang Chung. Disorders of the gastrointestinal system. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: "Harrison's Principles of Internal Medicine". Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, NY-Toronto, 2005, 16. Auflage, S. 1801.

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

Husebye E, Skar A, Aalen O, Osnes M. Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1057-67.

Husebye E, Engedal K. The patterns of motility are maintained in the human small intestine throughout the process of aging. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 397-404.

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

Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterology* 1988; 95 (6):1496-502.

Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL und Haddad AC. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986;91(2): 386-95.

Kerlin P, Phillips SF. Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans. *Gastroenterology* 82 (1982) 694-700.

Kerlin P; Zinsmeister A; Phillips SF. Motor responses to food of the ileum, proximal colon, and distal colon of healthy humans. *Gastroenterology* 1983;84 (4):762-70.

Kruis W, Azpiroz F et Phillips SF. Contractile patterns and transit of fluid in canine terminal ileum. *The American journal of physiology*. 1985; 249 (2 Pt 1); G264-70.

Laghi A, Passariello R. Magnetic Resonance in the study of the small bowel. *Radiol Med (Torino)*. 2003 Jul-Aug;106(1-2):1-15; quiz 16-17.

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

Lomas DJ. Technical developments in bowel MRI. *Eur Radiol* 2003 May;13(5):1058-71.

Mathias JR, Snisky CA, Millar HD, Clench MH, Davis RH. Development of an improved multipressure – sensor probe for recording muscle contractions in the small intestine. *Dig Dis* 1985; 30: 119-23.

Phillips SF, Quigley EMM, Kumar D, Kamath PS. Motility of the ileocolonic junction. *Gut* 29 (1988) 390-406

Quigley EMM. Intestinal manometry - technical advances, clinical limitations. *Dig Dis Sci* 1992a; 37: 10-3.

Quigley EMM, Borody TJ, Phillips SF; Wienbeck M; Tucker RL; Haddad A. Motility of the Terminal Ileum and Ileocecal Sphincter in Healthy Humans. *Gastroenterology*. 1984;87: 857-66.

Read NW, Al-Janabi MN, Edwards CA, Barber DC. Relationship Between Postprandial Motor Activity in the Human Small Intestine and the Gastrointestinal Transit of Food. *Gastroenterology* 1984; 86:721-7.

Rowe P. *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2012, 1. Auflage, S. 10ff.

Sarna SK. Cyclic motor activity; migrating motor complex. *Gastroenterology* 1985; 89 (4):894-913.

Sarna SK, Soergel KH, Harig JM, Loo FD, Wood CM, Donahue KM, Ryan RP, Arndorfer RC. Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions. *Am J Physiol* 1989b; 257 (GLP 20): G423-32.

Sarna SK, Soergel KH, Ryau RP, Wood CM, Arndorfer RC. Prolonged intubation of the small intestine alters the migrating motor complex in humans. *Gastroenterology* 1992; 102: A509.

Sarna SK, Otterson MF. Small intestinal physiology and pathophysiology. *Gastroenterology clinics of North America* 1989; 18 (2): 375-404.

Schemann M, Ehrlein HJ, Sahyoun H. Computerised method for pattern recognition of intestinal motility: functional significance of the spread of contractions. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23:143-9.

Schemann M, Ehrlein HJ. Postprandial patterns of canine jejunal motility and transit of luminal content. *Gastroenterology* 1986; 90: 991–1000.

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.

Seidl H, Gundling F, Pehl Ch, 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.

Siegle ML, Ehrlein HJ. Interdigestive contractile patterns of the ileum in dogs. *Am J Physiol* 1987; 253: G452-60.

Siegle ML, Ehrlein HJ. Digestive motor patterns and transit of luminal contents in canine ileum. *Am J Physiol* 1988; 254: G552-9.

Siegle ML, Ehrlein HJ. Effects of various agents on ileal postprandial motor patterns and transit of chyme in dogs. *Am J Physiol*. 1989 Nov; 257(5 Pt 1): G698-703.

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

Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1983; 85: 1290-300.

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

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

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

Wilmer A, Andrioli A, Coremans G, Tack J, Janssens J. Ambulatory small intestinal manometry. Detailed comparison of duodenal and jejunal motor activity in healthy man. *Dig Dis Sci* 1997; 42(8): 1618-27.

Wingate DL. Small bowel manometry. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 536-39.

Wittekind C. Topographische Anatomie. In: „Klinische Gastroenterologie in 2 Bänden“. Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.). Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York, 2000, Band I, 844.

DANKSAGUNGEN

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. W. Schepp, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie am Klinikum München Bogenhausen, der es mir ermöglichte, die vorliegende Doktorarbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Außerdem bedanke mich sehr bei meinen Doktorvätern, Herrn PD Dr. med. T. Schmidt, für die anfängliche Betreuung dieser Arbeit und bei PD Dr. med. H. Seidl für die Beendigung der Arbeit, da PD T. Schmidt diese nicht mehr beenden konnte. Sie standen mir jederzeit mit Ideen und Anregungen zur Seite.

Ferner danke ich Sophie Polewiak für die Gestaltung der Graphiken, Claudia Krauß, Paul Winkler und Marius Weber für die Korrekturlesung/Layout.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter für die Förderung dieser Arbeit und meines Studiums.