

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und gastroenterologische Onkologie

Städtisches Klinikum München-Bogenhausen

Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

(Chefarzt: apl. Prof. Dr. W. Schepp)

## **Simultane intraluminale Impedanz- und Druckmessung im Jejunum von Normalpersonen**

Susan Beckmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Th. Schmidt

2. Univ.-Prof. Dr. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 04.06.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung .....	7
1.1 Aufgaben der Dünndarmmotorik.....	7
1.2 Physiologische Grundlagen .....	8
1.2.1 Kontraktiler Apparat.....	8
1.2.2 Steuerungssysteme .....	9
1.3 Verfahren zur Messung der Dünndarmmotorik.....	11
1.3.1 Manometrie .....	11
1.3.2 Impedanzmessung .....	12
1.4 Vorarbeiten - Stand der Forschung.....	14
2 Ziele.....	16
3 Methoden.....	17
3.1 Versuchspersonen .....	17
3.2 Messkatheter .....	17
3.2.1 Manometriesonde .....	17
3.2.2 Impedanzsystem .....	18
3.2.3 Ernährungssonde .....	18
3.2.4 Verbindung der einzelnen Komponenten und Befestigung des Traktionsballons .....	18
3.3 Studienprotokoll .....	19
3.3.1 Vorbereitung.....	19
3.3.2 Sondenplatzierung .....	19
3.3.3 Aufzeichnung der Nüchternmotorik.....	20
3.3.4 Aufzeichnung der postprandialen Motorik.....	21
3.3.5 Entfernung der Sonde .....	22
3.4 Datenauswertung .....	22
3.4.1 Auswertung der Impedanzmessungen.....	22
3.4.1.1 Bolustransportereignisse und deren Fortleitung .....	22
3.4.1.2 Dauer des Bolustransportes (Bolus Presence Time).....	23
3.4.1.3 Bolustransportgeschwindigkeit.....	23
3.4.2 Auswertung der Druckmessungen.....	23
3.4.2.1 Phasische Einzelkontraktion .....	24
3.4.2.2 Motilitätsphasen .....	24

3.4.2.3	Spezielle motorische Ereignisse.....	24
3.4.3	Beziehungen zwischen Bolustransportereignissen und kontraktiler Aktivität.	25
3.5	Statistik .....	25
4	Ergebnisse .....	26
4.1	Bolustransporte in der Nüchternmotilität .....	27
4.1.1	Bolustransportereignisse in Phase I.....	27
4.1.2	Bolustransportereignisse in Phase II .....	27
4.1.3	Bolustransportereignisse vor und in Phase III.....	28
4.1.4	Bolustransportereignisse in der postprandialen Phase .....	28
4.2	Bolustransportereignisse und kontraktile Aktivität .....	29
4.2.1	Antegrade Bolustransportereignisse.....	29
4.2.1.1	Antegrade Bolustransportereignisse in Phase II .....	29
4.2.1.2	Antegrade Bolustransportereignisse postprandial.....	31
4.2.1.3	Zusammenfassung antegrader Bolustransportereignisse .....	32
4.2.2	Retrograde Bolustransportereignisse.....	32
4.2.2.1	Retrograde Bolustransportereignisse in Phase II .....	32
4.2.2.2	Retrograde Bolustransportereignisse postprandial.....	33
4.2.2.3	Zusammenfassung retrograder Bolustransportereignisse .....	33
4.3	Bolus Presence Time und Bolustransportgeschwindigkeit.....	34
4.3.1	Bolus Presence Time (BPT).....	34
4.3.2	Bolustransportgeschwindigkeit .....	35
4.3.3	Verhältnis von Bolustransportgeschwindigkeit zu Bolus Presence Time.....	36
5	Diskussion .....	37
6	Zusammenfassung .....	43
7	Literaturverzeichnis.....	44
8	Danksagung .....	53

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Querschnitt durch den oberen Dünndarm .....	8
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Entwicklung einer Kontraktion .....	10
Abbildung 3: Darstellung eines kompletten MMC Zyklus .....	12
Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Impedanzmessung .....	13
Abbildung 5: Darstellung zweier unterschiedlicher Bolustransporte im Duodenum.....	13
Abbildung 6: Schematische Darstellung der korrekten Sondenlage .....	20
Abbildung 7: Darstellung der Messergebnisse im Auswertungsprogramm .....	21
Abbildung 8: Überblick einer Messung beim gesunden Probanden .....	26
Abbildung 9: Phase I ohne Bolustransporte .....	27
Abbildung 10: Phase III des MMC .....	28
Abbildung 11: Postprandiale Motorik.....	29
Abbildung 12: Antegrades Bolustransportereignis mit Migrating Cluster Contractions .....	30
Abbildung 13: Antegrades Bolustransportereignis mit Einzelkontraktion (SC). .....	30
Abbildung 14: BTE ohne assoziierte Kontraktion .....	31
Tabelle 1: Antegrad fortgeleitete Bolustransporte in Phase II und postprandial .....	32
Tabelle 2: Retrograd fortgeleitete BTE in Phase II und postprandial .....	33
Abbildung 15: Zusammenfassung aller Formen der Bolustransportereignisse.....	34
Tabelle 3: Bolus Presence Time der einzelnen Bolustransportformen .....	35
Tabelle 4: Bolustransportgeschwindigkeiten der einzelnen Bolustransportformen;.....	35
Abbildung 16: Verhältnis Bolus-Presence Time zu Bolustransportgeschwindigkeit. ....	36

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BPT	Bolus Presence Time
BTE	Bolus Transfer Event (Bolustransportereignis)
bzw.	beziehungsweise
Ch	Charrière
cm	Zentimeter
DD	Dünndarm
dest.	destilliert
ENS	enterisches Nervensystem
ECA	Electrical Control Activity
ERA	Electrical Response Activity
et al	et alii
etc	et cetera
Hz	Hertz
kcal	Kilokalorie
KMB	Krankenhaus München-Bogenhausen
MCC	Migrating Clustered Contraction
MII	Multiple Intraluminale Impedanzmessung
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMC	Migrating Motor Complex
mmHg	Millimeter auf der Quecksilbersäule; Maßeinheit für Druck
N.	Nervus
ns	nicht signifikant
PC	Personal Computer
R-BTE	Retrogrades Bolus Transport Ereignis
RCC	Retrograde Cluster Contraction
SC	Single Contraction (Einzelkontraktion)
SD	Short Distance
sec	Sekunde
SEM	Standard Error of Mean (Standardabweichung)

SLD-BTE

Single Long Distance Bolus Transportereignis

usw.

und so weiter

vs

versus

# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die erstmalige Anwendung einer kombinierten intraluminalen Impedanzmessung und Manometrie im oberen Jejunum bei gesunden Versuchspersonen unter standardisierten Bedingungen. Hinführend auf die Fragestellung sollen zunächst die physiologischen und physikalischen Grundlagen sowie wesentliche Vorarbeiten aus der Literatur dargestellt werden.

## 1.1 Aufgaben der Dünndarmmotorik

Der Dünndarm dient der Digestion und Absorption von Nahrungsbestandteilen. Seine Motilität erfüllt dabei wichtige Aufgaben.

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, d.h. interdigestiv, reinigt die Motilität das Darmlumen von nicht resorbierten Nahrungsbestandteilen, Zelldetritus und Bakterien (Weisbrodt, 1987).

Unter Motilität versteht man die Bewegungen der Darmwand (Kontraktionen), deren Wirkungen auf den Lumeninhalt (Transport bzw. Transit) und die zugrundeliegenden muskulären, nervalen und hormonalen Steuerungssysteme. Die Kontraktionen und Transportvorgänge im oberen Jejunum sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

## 1.2 Physiologische Grundlagen

### 1.2.1 Kontraktiler Apparat

Der muskuläre Apparat des Dünndarms besteht in einer äußeren Längsmuskelschicht und einer inneren Ringmuskelschicht. Den Aufbau des Dünndarms mit den genannten Schichten zeigt die folgende Abbildung 1 (Sobotta, 2004): Die für die Kontraktilität des Dünndarms verantwortlichen glatten Muskelzellen befinden sich in der inneren Ringmuskelschicht (Stratum circulare) und der äußeren Längsmuskelschicht (Stratum longitudinale).

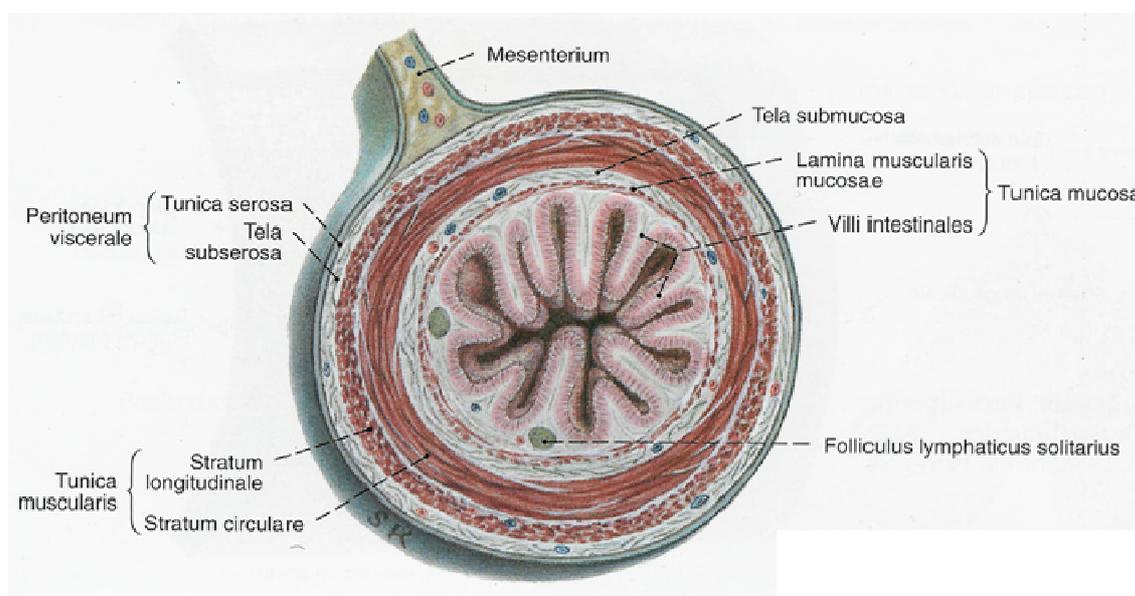


Abbildung 1: Querschnitt durch den oberen Dünndarm

Die einzelnen glatten Muskelzellen sind über funktionelle und mechanische Verbindungen verknüpft und so zu gemeinsamer Funktion fähig. Die intrinsischen Neurone, deren Zellkörper in der Submukosa (Plexus submucosus) und zwischen den beiden Muskelschichten (Plexus myentericus) liegen, bilden einen komplexen eigenständigen neuralen Apparat, der als enterisches Nervensystem (ENS) bezeichnet wird. Das extrinsische, autonome Nervensystem verbindet enterisches und zentrales Nervensystem und besteht aus dem N. Vagus und dem thorakalen Sympathicus mit seinen para- und prävertebralen Ganglien.

Der Dünndarm weist aufgrund seiner Bauweise zwei unterschiedliche Kontraktionsarten auf: Kontraktionen der Längsmuskelschicht („sleeve contractions“) führen zu Verkürzungen des Dünndarms ohne wesentliche Veränderungen des Querschnitts. Diese Kontraktionen, denen die Funktion einer Durchmischung des Lumeninhalts („mixing“) zugeschrieben wird, sind visuell und durch intraluminale Druckmessung (Manometrie) nicht zu erfassen und daher wenig untersucht (Christensen, 1998). Kontraktionen der Ringmuskulatur („ring contractions“) führen zu zirkulären, einige Sekunden andauernden Okklusionen des Lumens (Sarna, 1989), die entweder an ihrem Entstehungsort verbleiben (stationäre Kontraktionen) oder sich in aboraler Richtung fortbewegen (propagierte Kontraktionen). Tierexperimentelle Daten weisen den propagierten Kontraktionen eine aborale Transportwirkung auf den Lumeninhalt zu (Schemann, 1986a). Die Ringkontraktionen sind visuell und manometrisch zu erfassen und Gegenstand der nachfolgenden Untersuchungen.

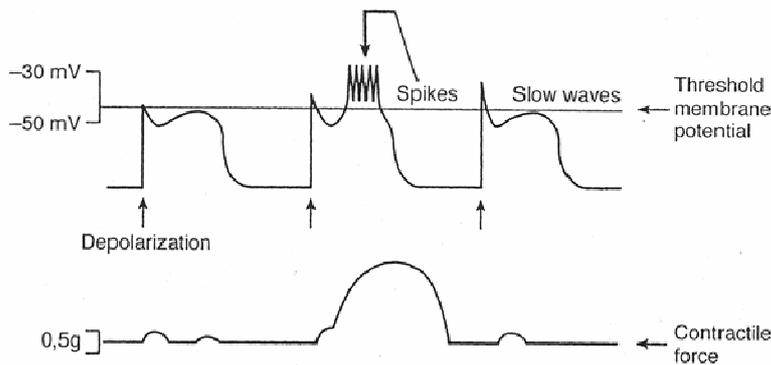
Bei der Dünndarmmotilität wird die Nüchternmotilität von der postprandialen Motilität unterschieden (Weisbrodt, 1987). Die Nüchternmotilität ist zyklisch und besteht aus drei konsekutiven Phasen: einer Phase motorischer Inaktivität (Phase I), gefolgt von irregulären Kontraktionen (Phase II), und als letzte Phase treten regelmäßige Kontraktionen von maximaler Frequenz (Phase III) auf. Alle Phasen durchwandern den Dünndarm in aboraler Richtung. Sie werden daher als „migrating motor complex“ (MMC) bezeichnet (Vantrappen, 1977). Die postprandiale oder digestive Motilität ist nicht zyklisch und imponiert als kontinuierliche irreguläre Motorik.

### **1.2.2 Steuerungssysteme**

Die Kontraktionen unterliegen einer myogenen, neuralen und hormonalen Steuerung (Christensen, 1998).

Die myogene Kontrolle basiert auf sehr regelmäßigen, rhythmischen Schwankungen des Membranpotentials der glatten Muskelzellen. Diese Oszillationen werden als „electrical control activity“ (ECA), oder „slow waves“ bezeichnet und entstehen in einem Netzwerk mesenchymaler Schrittmacherzellen, den interstitiellen Cajal-Zellen, im Plexus myentericus und in der Ringmuskulatur. Nach zirkulärer Ausbreitung werden die slow waves mit einer zeitlichen Verzögerung über Interzellularverbindungen in aboraler Richtung fortgeleitet („coupling“). Die slow waves Frequenz nimmt entlang des menschlichen Dünndarms nach

distal ab und beträgt im Duodenum etwa  $11\text{--}13\text{ min}^{-1}$ , im terminalen Ileum  $6\text{--}8\text{ min}^{-1}$  (Christensen, 1998). Die ECA-Oszillationen bewirken keine Kontraktion. Pflöpfen sich jedoch auf den Gipfel der ECA-Depolarisation gruppierte Aktionspotentiale auf, die als „electrical response activity“ (ERA) oder „spike bursts“ bezeichnet werden, kommt es zur Kontraktion, wobei Frequenz, Anzahl und Amplitude der spike bursts die Stärke und Dauer der Kontraktion bestimmen. Die folgende Abbildung 2 zeigt diesen Vorgang schematisch (Stendal, 1998).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Entwicklung einer Kontraktion aus zyklischen Schwankungen des Membranpotentials (slow waves) und aufgepfropften Spikes

Die Mehrzahl aller phasischen Einzelkontraktionen beruht auf dem vorher beschriebenen ECA-ERA-Mechanismus. Daher ist die maximal mögliche Frequenz und aborale Ausbreitungsgeschwindigkeit von Dünndarmkontraktionen durch die ECA-Frequenz und ECA-Ausbreitungsgeschwindigkeit vorgegeben, und die maximal mögliche Ausbreitungsstrecke derartiger Kontraktionen wird durch das ECA-coupling bestimmt.

Komplexe neurale Kontrollmechanismen durch das enterische, autonome und zentrale Nervensystem regulieren die Aktivität exzitatorischer und inhibitorischer Neurone des enterischen Nervensystems, die die glatten Muskelzellen versorgen (Furness, 1999). Eine detaillierte Betrachtung liegt außerhalb des Blickwinkels der vorliegenden Arbeit. Hingewiesen werden soll jedoch darauf, dass die Mehrzahl der nachfolgend beschriebenen, manometrisch registrierten Kontraktionsphänomene, wie beispielsweise die Phase III des MMC, auf motorischen Programmen des enterischen Nervensystems beruht (Wingate, 1987; Sarna, 1985). Dem zentralen und autonomen Nervensystem kommen überwiegend modulierende, nicht generierende Funktionen zu.

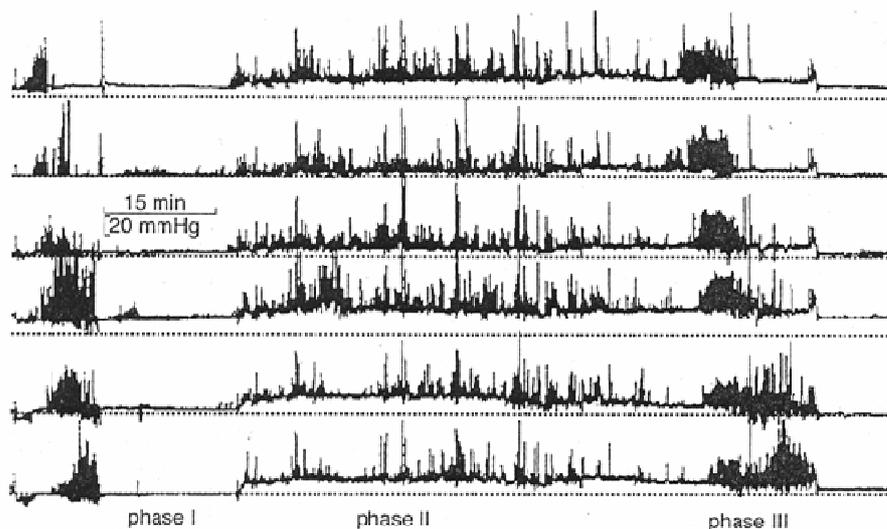
Hormonale Kontrollmechanismen haben bei der Regulation der Dünndarmmotilität ebenfalls eine untergeordnete Bedeutung und sind für die nachfolgenden Untersuchungen nicht von Relevanz.

### **1.3 Verfahren zur Messung der Dünndarmmotorik**

#### **1.3.1 Manometrie**

Standardverfahren zur Untersuchung der Dünndarmmotilität ist die Dünndarmmanometrie. Sie beruht auf der Messung des intraluminalen Drucks (üblicherweise angegeben in mmHg) und seiner Veränderungen im zeitlichen Verlauf, welche durch die phasischen Kontraktionen der Ringsmuskulatur hervorgerufen werden.

Die Manometrie wird mit nasointestinalen Sonden durchgeführt. Diese sind bei der stationären Perfusionsmanometrie mit Druckaufnehmern außerhalb des Körpers verbunden (Arndorfer, 1977). Bei Verwendung eines neueren Verfahrens sind die Katheter mit drucksensiblen Piezosensoren versehen, welche perfusionsunabhängig sind (Mathias, 1985; Gill, 1987). Die Auswertung manometrischer Daten ist durch valide Computerprogramme zur Kontraktionserkennung und -vermessung möglich (Benson, 1993; Widmer, 1994). Manometrisch lassen sich mit diesem Verfahren alle Phasen des MMC und die postprandiale Motilitätsantwort im menschlichen Dünndarm erfassen. Die folgende Abbildung 3 zeigt einen kompletten MMC Zyklus gemessen im oberen Jejunum bei einer gesunden Versuchsperson.



**Abbildung 3:** Darstellung eines kompletten MMC Zyklus im oberen Jejunum bei gesunder Versuchsperson. Die Aufzeichnung erfolgte mit 6 intraluminalen Drucksensoren, im Abstand von 3 cm. Man erkennt eine Phase motorischer Stille (Phase I) gefolgt von einer Phase irregulärer Kontraktilität (Phase II). Diese wird gefolgt von einem Band hochfrequenter Kontraktionen, das sich in aboraler Richtung bewegt (Phase III).

### 1.3.2 Impedanzmessung

Die Basis der Impedanzmessung liegt in den unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeiten von festen, flüssigen und gasförmigen Substanzen (Silny, 1993). Impedanz ist definiert als elektrischer Widerstand, der zwischen zwei benachbarten ringförmig angeordneten Elektroden in einem Katheter gemessen werden kann. Physikalisch gesehen ist die Impedanz also der Kehrwert der elektrischen Leitfähigkeit. Das bedeutet, dass eine Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit zu einem Absinken der Impedanz führt (Silny, 1993).

Im nicht gefüllten Zustand ist die Leitfähigkeit der Darmwand und des schmalen Flüssigkeitsfilms zwischen den gegenüberliegenden Wänden sehr gering, die Impedanz also hoch. Passiert nun Lumeninhalt das Segment zwischen den beiden Ringelektroden, so kommt es durch die geladenen Teilchen im Lumen zur Ausbildung einer sog. Ionenbrücke (Silny, 1993). Die Leitfähigkeit des betrachteten Abschnittes nimmt zu, die Impedanz sinkt in einer charakteristischen Art ab. Dies wird als Bolustransportereignis (BTE) bezeichnet. Die folgende Abbildung 4 zeigt den typischen Verlauf einer Impedanzkurve bei einem Bolustransportereignis (modifiziert nach Marbary, 2003).

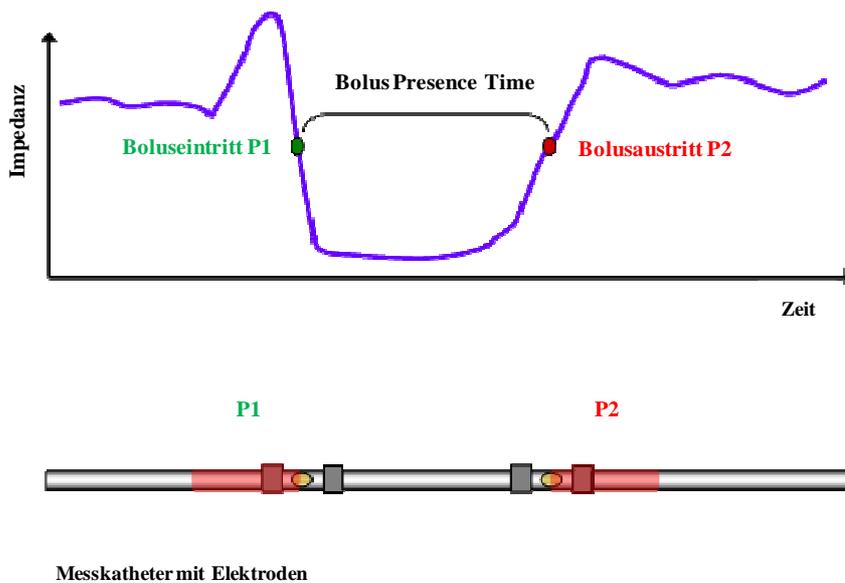


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Impedanzmessung

Ordnet man mehrere Messsegmente hintereinander an, so ist der Transportvorgang über eine längere Strecke zu verfolgen. Man erhält hierdurch Aussagen über die räumliche und zeitliche Koordination eines Transportes (Silny, 1993). Diese Methodik wird als multiple intraluminal Impedanzmessung (MII) bezeichnet. Die folgende Abbildung 5 zeigt ein kurzstreckiges und ein langstreckiges Bolustransportereignis (Nguyen, 1999).

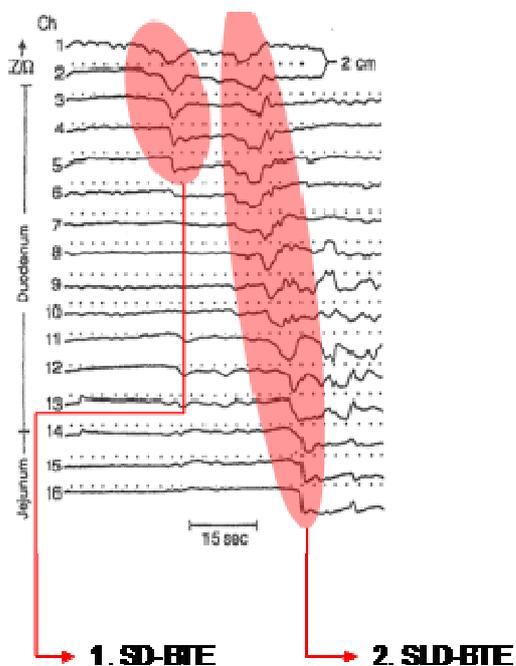


Abbildung 5: Darstellung zweier unterschiedlicher Bolustransporte im Duodenum eines gesunden Probanden. Man erkennt einen short distance Bolustransport (bezeichnet mit 1. SD-BTE) und einen long distance Bolustransport (bezeichnet mit 2.SLD-BTE). Diese Aufzeichnung wurde erstellt mit 16 intraluminalen Sensoren im Abstand von 2 cm.

Die Methode der multiplen intraluminalen Impedanzmessung (MII) ist seit August 2002 zur Erfassung von Transportvorgängen beim Menschen zugelassen.

## **1.4 Vorarbeiten - Stand der Forschung**

1902 wurden von Boldyreff, einem Mitarbeiter Pavlovs in St. Petersburg, zyklisch wiederkehrende intestinale Kontraktionen im Nüchternzustand bei Hunden beschrieben (Wingate, 1987). 1969 gelang Szurszewski an der Mayo-Klinik die elektromyographische Charakterisierung des Migrating Motor Complex (MMC) mit seinem zyklischen Ablauf von drei Phasen beim Hund (Szurszewski, 1969). Im Jahre 1975 wurde durch Code und Marlett gezeigt, dass die Zufuhr von Nahrung den MMC beim Hund unterbricht (Code, 1975). Am Menschen gelang es Vantrappen 1981 den MMC im Duodenum mit einer Perfusionsmanometrie nachzuweisen (Vantrappen, 1981).

Die veterinärmedizinische Arbeitsgruppe von Schemann und Ehrlein in Stuttgart-Hohenheim führte 1986 mittels serosaler Dehnungsstreifen, welche in der Achse der Ringmuskulatur in engen Abständen von 2-3 cm aufgenäht waren, manometrische Untersuchungen am Jejunum und Ileum beim Hund durch (Schemann, 1986; Ehrlein, 1987). Gleichzeitig erfolgten unter Durchleuchtung intraluminale Gaben wasserlöslichen Kontrastmittels. Die Autoren konnten zeigen, dass die räumlichen und zeitlichen Beziehungen der einzelnen intestinalen Kontraktionen für den Transport des Lumeninhaltes verantwortlich sind. Stationäre Kontraktionen führten zur Durchmischung des Lumeninhaltes, fortgeleitete Kontraktionen bewirkten einen aboralen Transport. Die überwiegende Mehrzahl der Kontraktionen beim Hund zeigte eine kurze aborale Propagationsstrecke (Schemann, 1986a). In eigenen Langzeitmessungen konnten diese Ergebnisse bei einer Vielzahl von Probanden und Patienten bestätigt werden (Schmidt, 1994; Schmidt, 1996a).

Das Verfahren der Impedanzmessung ist im Vergleich zur Manometrie noch sehr jung. In der Literatur findet sich 1984 die erste Beschreibung einer Impedanzmessung zur Darstellung der Darmmotorik beim Pferd (Lamar, 1984). Im Jahre 1993 stellte Silny die Impedanzmessung als Methode zur hochauflösenden Messung der Motorik des Ösophagus vor (Silny, 1993). Im Folgejahr wurde die Impedanzmessung erstmalig in Kombination mit einem

Elektrogastrogramm zur Darstellung der Magenentleerung verwendet (Smout, 1994). Die Methodik wurde fortlaufend weiterentwickelt, und 1995 konnte Nguyen in Aachen mit einer kleinen Anzahl gesunder Probanden die Bolustransporte im Duodenum nüchtern und postprandial damit aufzeichnen (Nguyen, 1995).

Später konnte die gleiche Forschungsgruppe an Patienten mit einem langjährigen Diabetes mellitus charakteristische Unterschiede der duodenalen Bolustransporte im Vergleich zu gesunden Probanden aufdecken (Nguyen, 1995)

Imam et al aus Cleveland haben 2004 erstmals eine Validierungsstudie zur multiplen intraluminalen Impedanzmessung (MII) im menschlichen Duodenum vorgelegt. Sie kombinierten die MII mit Durchleuchtung (Kinetatographie) und Gabe einer Barium-Lösung und verwendeten radiologisch nachweisbare Bolustransporte als Goldstandard. Es konnte gezeigt werden, dass ein Abfall der Impedanz von mehr als 12% unter die Grundlinie stets mit einem Bolustransport einhergeht. Der Eintritt des Bolus in das Meßsegment koinzidierte zeitlich mit dem Abfall der Impedanz, der Bolusaustritt mit dem Wiederanstieg der Impedanz auf das Ausgangsniveau (Imam, 2004). Kritikwürdig an dieser Studie sind die aus Strahlenschutzgründen sehr kurze Untersuchungsdauer von insgesamt 2 min, die (mit 5cm) großen Abstände der Meßsegmente und die orale Verabreichung der Testmahlzeit bei nicht bekannter Magenentleerungszeit.

Da Manometrie (Kontraktionen) und Impedanz (Transport) unterschiedliche Aspekte der Dünndarmmotorik erfassen, lag eine gemeinsame Anwendung nahe. Zu Beginn der hier vorgelegten Studie war eine simultane Anwendung am Dünndarm des Menschen noch nicht realisiert worden.

## 2 Ziele

Ziel der Studie war die simultane Anwendung der multiplen intraluminalen Impedanzmessung und der Manometrie im menschlichen Jejunum bei gesunden Versuchspersonen. Hierbei sollte die Dünndarmmotilität sowohl nüchtern als auch postprandial unter standardisierten Versuchsbedingungen und mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung untersucht werden.

Dabei sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- 1) Charakterisierung der physiologischen Bolustransportaktivität des Dünndarms während der Nüchternmotilität und postprandial.
- 2) Beschreibung der Beziehungen zwischen Bolustransportaktivität und manometrisch erfassbarer Kontraktionsaktivität.

## 3 Methoden

### 3.1 Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an 12 gesunden Probanden durchgeführt (neun Frauen und drei Männer). Die Probanden wurden aus dem medizinischen Personal des städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen (KMB) rekrutiert. Das mittlere Alter der Probanden lag bei 31 Jahren mit einer Streubreite von 22 bis 45 Jahren. Die Probanden nahmen zum Einschlusszeitpunkt in die Studie keine Medikation ein. Ferner waren sie in der Vorgeschichte frei von gastrointestinalen Beschwerden. Operationen im abdominellen Bereich waren nicht erfolgt, Ausnahme war eine unkompliziert verlaufene Appendektomie. Alle Probanden waren Nichtraucher. Allergien gegen Lidocain und Latex wurden anamnestisch ausgeschlossen. Es lag bei allen Versuchspersonen eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor. Ebenfalls lag ein positives Votum der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer vor.

### 3.2 Messkatheter

Der Messkatheter setzte sich aus vier Komponenten zusammen: Manometriesonde, Impedanzsonde, Ernährungssonde und Traktionsballon, welche im Folgenden genauer erklärt werden.

#### 3.2.1 Manometriesonde

Die Manometrie erfolgte mittels einer flexiblen Silikonsonde der Firma Sandhill (Sandhill Scientific, Littleton, USA) mit einem Außendurchmesser von 12 Ch (entspricht 4 mm), die aus 5 jeweils 0,57 mm im Durchmesser messenden, perfundierbaren Kanälen, bestand. Die fünf Kanäle gruppierten sich um ein sechstes, ebenfalls 0,57 mm messendes Lumen. Der gesamte Katheter war mit einem Kunststoffmantel umhüllt, so dass eine glatte, leicht zu intubierende und auch gut zu reinigende Oberfläche vorlag. Die Messpunkte waren im Abstand von 2 cm vom Ende der Sonde an in den Katheter integriert und spiralförmig aufstei-

gend angeordnet. In der Mitte eines jeden Meßsegmentes befand sich eine Perfusionsöffnung. Auf dem Kathetermantel waren im Abstand von 20 cm Markierungen angebracht, an welchen später die Intubationstiefe abgelesen werden konnte.

### **3.2.2 Impedanzsystem**

Die Impedanzsonde der Firma Sandhill (Sandhill Scientific, Littleton, USA) bestand aus einem 164 cm langen und 2,6 mm im Durchmesser messenden Kunststoffkatheter, an dessen distalem Ende ein Impedanzmeßsegment von 12 cm Länge integriert war. Das gesamte Impedanzmeßsegment bestand aus sechs Paaren ringförmiger Elektroden. Die Paare waren im Abstand von 2 cm von einander angeordnet.

### **3.2.3 Ernährungssonde**

Die Ernährungssonde (Frekasonde<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) mit einem Durchmesser von 8 Ch (2,6 mm) wurde als siebtes Lumen 30 cm proximal des ersten Manometriemeßsegmentes befestigt.

### **3.2.4 Verbindung der einzelnen Komponenten und Befestigung des Traktionsballons**

Es gab zum Studienzeitpunkt noch keinen industriell hergestellten Kombinationskatheter, der sowohl die Manometrie- als auch die Impedanzsonde enthielt. Daher mussten die einzelnen Komponenten vor jeder Messung neu per Hand miteinander verbunden werden. Die Impedanzsonde wurde mittels Klebestreifen an der Manometriesonde befestigt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Manometriemesspunkte exakt in der Mitte des Impedanzmeßsegmentes lagen und die Perfusionsöffnungen nicht durch die Impedanzsonde verdeckt wurden. An der Spitze der Sonde wurde mittels Seidenfäden ein Latexballon (Traktionsballon) befestigt, der über das zentrale Lumen der Manometriesonde mit bis zu 10 ml Flüssigkeit befüllt werden konnte. Aufgabe des Ballons war die Erleichterung des selbständigen Transportes der Sonde in den Intestinaltrakt unter Nutzung der Eigenmotorik des Darms. Anschließend wurden alle Kanäle mit Aqua dest. gespült und der Ballon probeweise mit Aqua dest. gefüllt. Die Flüssigkeit wurde anschließend reaspiert, so dass der Ballon bei der Intubation vollkommen leer war.

Nach Kalibrierung der Sonde konnte die Untersuchung am Probanden durchgeführt werden. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte online über das Programm „BioVIEW Insight Acquisition“ (Sandhill Scientific, Littleton, USA, in Kooperation mit Tecnomatix, Monheim, Deutschland)

### **3.3 Studienprotokoll**

#### **3.3.1 Vorbereitung**

Die Probanden wurden einige Tage vor Durchführung der Untersuchung über den Ablauf, die möglichen Komplikationen sowie die jederzeitige Rücktritts- bzw. Abbruchmöglichkeit schriftlich und in Form eines Aufklärungsgespräches informiert und bestätigten ihr Einverständnis mittels Unterschrift auf dem Informationsbogen. Alle Probanden erschienen am Versuchstag gegen 8:00 nach einer mindestens zwölfstündigen Fastenperiode. Ort der Versuchsdurchführung war das gastroenterologische Sondenlabor der Klinik für Gastroenterologie am Städtischen Klinikum München-Bogenhausen.

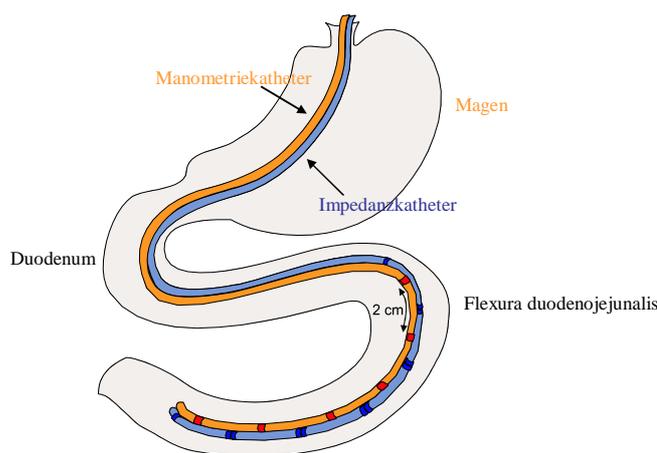
#### **3.3.2 Sondenplatzierung**

Zum Einlegen der Sonde wurden die Schleimhäute des Nasen-Rachenraumes mit einem Lokalanästhetikum mit 2% Lidocain (Xylocain<sup>®</sup>, Astra-Zeneca, Wedel i. Holstein, Deutschland) benetzt. Nach kurzer Einwirkzeit wurde die Sonde transnasal im Magen plaziert. Zur Erleichterung des Legens wurden die Probanden gebeten, kleine Schlucke kohlensäurefreies Wasser zu trinken. Die Sonde wurde während des Schluckens jeweils vorsichtig weiter geschoben. Nach Intubation von 80 cm Sondenlänge konnte man von einer Lage der Sonde kurz vor, im Idealfall sogar kurz hinter dem Pylorus ausgehen. Der selbständige Weitertransport der Sonde erfolgte nun durch die Motorik des Intestinaltraktes. Hierzu wurde der Traktionsballon an der Sondenspitze mit 6ml Aqua dest. gefüllt und die Probanden in Rechtsseitenlage auf einer Liege gelagert.

Durch die Motorik des Intestinaltraktes wurde nun die Sonde selbständig in aboraler Richtung gezogen. Bei einer intubierten Sondenlänge von 120cm kann man, wie frühere Unter-

suchungen gezeigt haben, von einer sicheren Platzierung des Meßsegmentes im oberen Jejunum jenseits des Treitz'schen Bandes ausgehen (Schmidt, 1996a).

Nach Kontrolle mittels kurzer Durchleuchtung wurde die Flüssigkeit aus dem Traktionsballon reaspiriert und die Sonde mittels Pflasterstreifen an der Nase des Probanden befestigt. Die nachfolgende Abbildung zeigt schematisch die korrekte Sondenlage nach Abschluss der Positionierung.

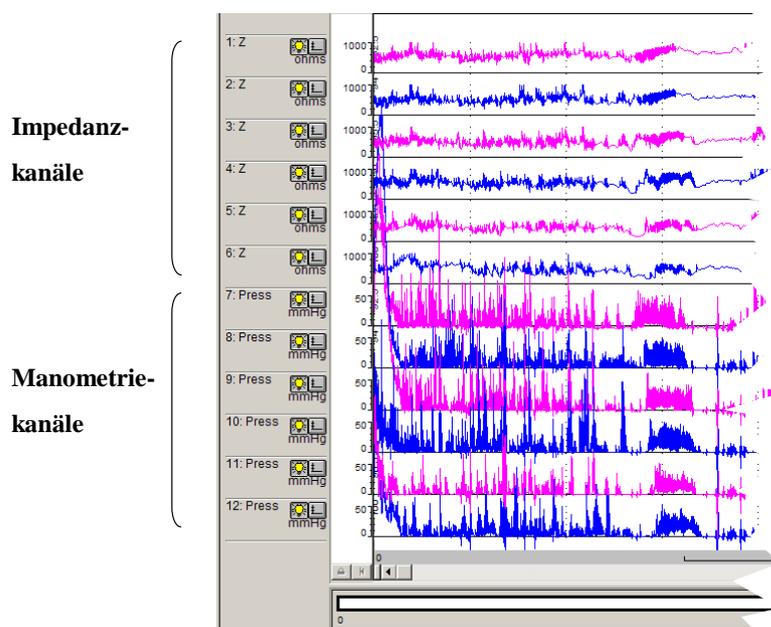


**Abbildung 6: Schematische Darstellung der korrekten Sondenlage**

### 3.3.3 Aufzeichnung der Nüchternmotorik

Nach Fixierung der Sonde wurde der Proband für die Messung auf einer Untersuchungsfläche halbsitzend gelagert und mit dem pneumohydraulischen Perfusionsgerät der Firma Arndorfer Medical Specialties (Monheim, Deutschland) für die Druckmessung verbunden. Die Kanäle wurden mit elektrolytfreiem Wasser mit einer Flussrate von 0,5 ml pro Minute pro Kanal perfundiert. Gleichzeitig erfolgte die Verbindung der Impedanzsonde mit dem Datenlogger für die Impedanzdaten. Die Analog-Digital-Konversion erfolgte für beide Systeme mit einer Samplingrate von 20 Hz, die erhobenen Daten konnten online am Bildschirm bei laufender Messung beobachtet werden. Nach einer Adaptionsphase von 30 Minuten wurde mit der Aufzeichnung begonnen. Die Datenaufzeichnung erfolgte über das Programm „BioVIEW Insight Acquisition“ der Firma Sandhill (Sandhill Scientific, Littleton, USA). Es wurden bei allen Probanden zunächst die Nüchternmotilität in Form eines kompletten MMC Zyklus, bestehend aus zwei Phase III Aktivitäten aufgezeichnet.

Als Beispiel zeigt die nachfolgende Abbildung 7 die Datenwiedergabe im Programm „Insight Acquisition“.



**Abbildung 7:** Darstellung der Messergebnisse im Auswertungsprogramm. Die oberen sechs Graphen entsprechen der Impedanzmessung, die unteren sechs Graphen der Manometrie. Die Zeit wird auf der Abszisse aufgetragen, Impedanzmessung (in Ohm) und Manometriemessung (in mm Hg) werden auf der Ordinate aufgetragen. Es korrespondiert jeweils der erste Kanal der Impedanzmessung mit dem ersten Kanal der Manometrie, der zweite Kanal der Impedanzmessung mit dem zweiten Kanal der Manometrie etc.

### 3.3.4 Aufzeichnung der postprandialen Motorik

Die Aufzeichnung begann 10 Minuten nachdem die Phase III das Meßsegment passiert hatte. Es erfolgte die Gabe einer Nährlösung (Fresubin<sup>®</sup> original fibre, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) in einer Dosierung von 1 ml pro Minute über die an der Messsonde befestigte Ernährungssonde. Dies entsprach einem Nährwert von 2 kcal pro Minute und simulierte die Bedingungen der enteralen Sondenernährung. Die pro Zeiteinheit applizierte Kalorienmenge lag somit im Bereich der physiologischen Magenentleerung (Schmidt, 1997) und wurde von gesunden Versuchspersonen ohne abdominelle Nebenwirkungen toleriert. Die korrekte und reproduzierbare Applikationsgeschwindigkeit von 1 ml/min wurde durch die Verwendung einer Ernährungspumpe (Sondomat<sup>®</sup> plus, Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland) gewährleistet. Der Beginn der Infusion mit Nährlösung wurde sowohl auf dem Protokoll, als auch in der BioView Insight-Acquisition<sup>®</sup> Software markiert.

Anschließend wurden die Impedanz- und Druckkurven über eine postprandiale Periode von 120 min aufgezeichnet.

### 3.3.5 Entfernung der Sonde

Nach Beendigung der Aufzeichnung der postprandialen Motorik wurden die Kabelverbindungen zu den Aufzeichnungsgeräten getrennt und die Sonde transnasal entfernt. Von den Probanden angegebenes kurzzeitiges Brennen in der Speiseröhre, hervorgerufen durch einen kurzzeitigen Reflux von Magen- und Dünndarminhalt, sistierte schnell.

## 3.4 Datenauswertung

### 3.4.1 Auswertung der Impedanzmessungen

Im ersten Schritt wurden lediglich die Impedanzkurven ausgewertet. Hierzu wurden Ausdrucke mit einem Papiervorschub von 10 cm/min angefertigt und die Daten von zwei Untersuchern (Susan Beckmann und Thomas Schmidt) unabhängig voneinander analysiert.

#### 3.4.1.1 Bolustransportereignisse und deren Fortleitung

Beide Untersucher hatten sich zuvor auf folgende Definitionen für Bolustransportereignisse und fortgeleitete Bolustransportereignisse geeinigt:

*Bolustransportereignis:* Entsprechend der Validierungsstudie von Imam et al (Imam, 2004) wurde ein Bolustransportereignis definiert als ein relativer Abfall der Impedanz von  $\geq 12\%$  mit anschließender Rückkehr zum Ausgangsniveau, beobachtet jeweils in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Aufzeichnungskanälen. Dies entsprach bei der Validierung in allen Fällen einem röntgenologisch sichtbaren Bolustransport.

*Fortgeleitetes Bolustransportereignis:* Als fortgeleitet wurden Bolustransporte definiert, die in mehr als einem Messkanal innerhalb eines Zeitfensters erschienen. Das Zeitfenster wurde entsprechend einer Geschwindigkeit von 0,6 bis 4,5 cm/sec gewählt. Die Werte entsprechen den von Imam et al (Imam, 2004) röntgenologisch beobachteten Bolustransportgeschwindigkeiten und eigenen vorangegangenen Studien,

die die Bandbreite der Ausbreitungsgeschwindigkeiten von Kontraktionen im gesunden, menschlichen Jejunum untersucht haben (Widmer, 1994).

In dieser Auswertungsphase zeigte sich rasch, dass die Übereinstimmung der Untersucher bei BTE durch die gesamte Messstrecke bei über 95% lag, bei BTE von kürzerer Fortleitungsdistanz wurden hingegen deutlich schlechtere Übereinstimmungen erzielt, so dass entschieden wurde, ausschließlich BTE, die durch das gesamte Meßsegment in oraler oder aboraler Richtung fortgeleitet waren und von beiden Untersuchern übereinstimmend erkannt worden waren, in die Datenanalyse einzubeziehen.

#### **3.4.1.2 Dauer des Bolustransportes (Bolus Presence Time)**

Die Bolus Presence Time (BPT) war definiert als die Zeit, die ein Bolus in einem Meßsegment verweilt. Hierbei wurde in den Ausdrucken der Eintrittszeitpunkt und der Austrittszeitpunkt in bzw. aus dem Meßsegment markiert und aus der Differenz die Verweildauer innerhalb des Segmentes errechnet.

#### **3.4.1.3 Bolustransportgeschwindigkeit**

Die Bolustransportgeschwindigkeit gibt an, wie schnell ein Bolus innerhalb eines Meßsegmentes transportiert wird. Hierzu wurde wiederum auf dem Ausdruck der Ein- und Austritt des Bolus in das Meßsegment markiert und die Differenz der Zeit sowie die zurückgelegte Strecke errechnet. Das Ergebnis wurde anschließend in die Geschwindigkeit umgerechnet. Die Angabe erfolgte in Zentimetern pro Sekunde.

#### **3.4.2 Auswertung der Druckmessungen**

In einem weiteren Analyseschritt wurden die Druckkurven in analoger Weise anhand von Ausdrucken durch die beiden Untersucher visuell analysiert, und die Daten nach den gleichen Kriterien und folgenden Definitionen untersucht.

### 3.4.2.1 Phasische Einzelkontraktion

Als eine Kontraktion (phasische Einzelkontraktion) wurden Druckereignisse definiert, welche eine Amplitude von 9,7 mmHg überstiegen und länger als 2,8 sec andauerten, ohne dass im gleichen Zeitraum Ereignisse in anderen Meßsegmenten aufgezeichnet wurden (Widmer, 1994).

### 3.4.2.2 Motilitätsphasen

Die Nüchternmotorik wurde im Rahmen des MMC in drei Phasen unterteilt. Die Untergliederung der Phasen erfolgte nach den Definitionen, die Vantrappen 1977 erarbeitet hat (Vantrappen, 1977). Beim MMC Zyklus wurden drei Phasen unterschieden:

Phase I ist definiert als eine mehr als 10 Minuten anhaltende motorische Stille in mindestens zwei Kanälen (Vantrappen, 1977). Phase II wurde als irreguläre kontraktile Aktivität nach der Phase I definiert. Hierbei wurde der Beginn dieser Phase als der Punkt definiert, an dem die Kontraktionsaktivität in mindestens einem der Aufzeichnungskanäle zwei Kontraktionen pro 10 Minuten übersteigt (Hellström, 1991). Die dritte und letzte Phase des MMC (Phase III) wurde definiert als eine regelmäßige Serie ununterbrochener Kontraktionen mit einer Maximalfrequenz von 10-12 pro Minute. Diese sollten eine Dauer von mehr als 2 Minuten aufweisen, auf die im Anschluss eine motorische Stille folgte (Vantrappen, 1977).

Als postprandiale Motorik wurde der Zeitraum von Beginn der Perfusion der Nährlösung bis zum Versuchsende (nach 120 min) definiert. Im Falle des Auftretens einer manometrischen „Lag-Periode“, also einer Zeitdauer von mehreren Minuten von Perfusionsbeginn bis zum Einsetzen einer postprandialen Kontraktionsantwort (Schmidt, 1997), wurde dieser Zeitabschnitt nicht in die Auswertung mit einbezogen.

### 3.4.2.3 Spezielle motorische Ereignisse

In der visuellen Auswertung konnten folgende weitere Einzelphänomene beobachtet werden:

*Migrating Cluster Contraction (MCC)*: Sie wurden definiert als eine Gruppe von 3 bis 10 Kontraktionen mit einer Frequenz von 10-12 pro Minute, sowie mit einer vor-

ausgehenden und nachfolgenden Phase motorischer Stille, die mindestens 30 Sekunden Dauer betragen sollte. Die Wanderungsrichtung ist obligat aboral durch das gesamte Meßsegment.

*Retrograde Cluster Contraction (RCC)*: Als RCC wurden MCCs von oraler Wanderungsrichtung definiert (Schmidt, 2000).

### **3.4.3 Beziehungen zwischen Bolustransportereignissen und kontraktile Aktivität**

Durch die Durchleuchtungsuntersuchungen von Imam et al im Duodenum gesunder Probanden wurde eine Verbindung zwischen Kontraktilität und Bolustransport gezeigt. Man fand heraus, dass ein BTE stets vor einer Kontraktionswelle erscheint (Imam, 2004). Aus diesem Grund erklärten wir einen BTE mit einer Kontraktion als assoziiert, wenn der Beginn des Anstiegs der Kontraktionswelle im Manometrikanal mit dem Beginn der Rückkehr der Impedanzwerte auf das Ausgangsniveau im korrespondierenden Impedanzkanal zusammentraf.

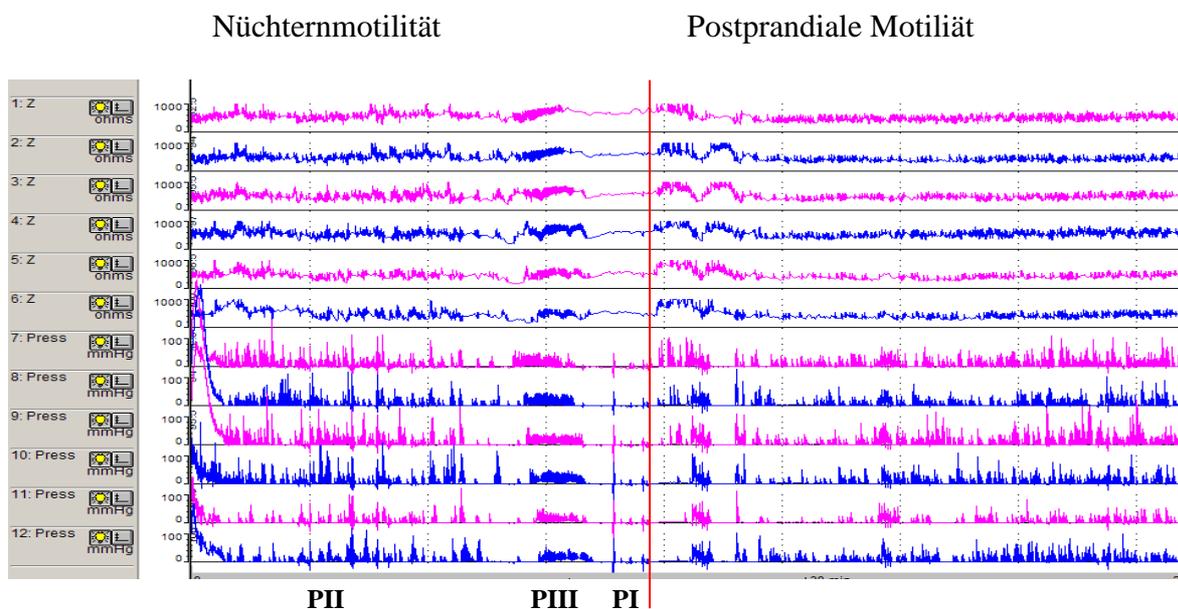
## **3.5 Statistik**

Alle Daten wurden in einen handelsüblichen PC eingegeben und statistisch mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel<sup>®</sup> (MS Office Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verarbeitet. Nach Testung auf das Vorliegen einer Normalverteilung wurde zur Überprüfung von Mittelwertdifferenzen der t-Test für verbundene Stichproben verwendet und ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als signifikant erachtet (Hilgers, 2007). Um die Beziehung zwischen Bolus Presence Time und Fortleitungsgeschwindigkeit zu beschreiben, wurde die lineare Regressionsanalyse verwendet (Hilgers, 2007). Die Darstellung der numerischen Ergebnisse erfolgt, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

## 4 Ergebnisse

Alle zwölf Probanden schlossen die Studie vollständig nach dem vorliegenden Protokoll ab. Es traten keine unerwarteten Ereignisse auf, die Positionierung des Katheters wurde gut toleriert. Die mittlere Aufzeichnungszeit (Streubreite) betrug 4.6 (4.1-5.1) Stunden.

Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch einen Teilausdruck einer Messung eines Probanden mit komprimierter Zeitachse. Die einzelnen Phasen der Nüchternmotorik und die Motilitätsantwort auf die intraluminale Applikation der Nährlösung lassen sich sowohl mit der Impedanzmessung als auch mit der Manometrie gut unterscheiden.



**Abbildung 8:** Überblick einer Messung beim gesunden Probanden; zu erkennen sind eine Phase II (PII), gefolgt von einer Phase III (PIII) sowie als letzte Phase der Nüchternmotilität eine Phase I (PI); Die sechs oberen Achsen (in Ohm) entsprechen der Impedanzmessung, die sechs unteren Achsen (in mm Hg) entsprechen der Manometrie.

## 4.1 Bolustransporte in der Nüchternmotilität

Im ersten Auswertungsschritt wurden die Bolustransportereignisse (BTE) anhand der Impedanzkurven innerhalb der einzelnen Phasen des Migrating Motor Complex (MMC) betrachtet. Alle Phasen des MMC konnten von den Untersuchern übereinstimmend identifiziert werden. Auch die Identifikation des Beginns der postprandialen Phase gelang sowohl in den manometrischen als auch in den Impedanzkurven gut und reproduzierbar.

### 4.1.1 Bolustransportereignisse in Phase I

In Phase I des MMC (s. Abbildung 9) konnte bei keinem der Probanden ein Bolustransport über das gesamte Meßsegment aufgezeichnet werden.

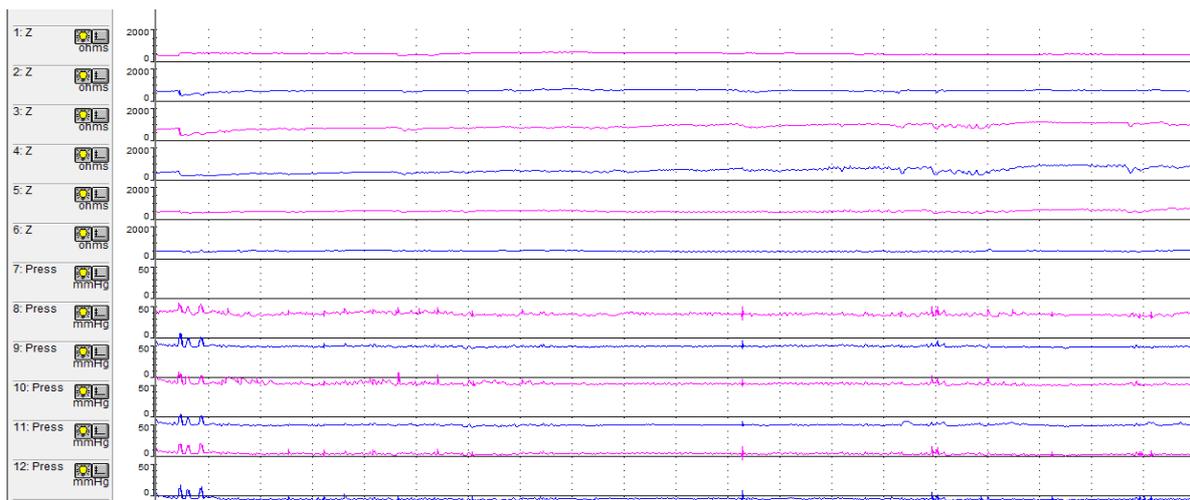


Abbildung 9: Phase I ohne Bolustransporte

### 4.1.2 Bolustransportereignisse in Phase II

Phase II nahm gemeinsam mit der postprandialen Phase den größten Teil der Aufzeichnungszeit ein. Sie war gekennzeichnet durch irreguläre, intermittierende Bolustransportaktivitäten. 88% dieser BTE waren antegrad gerichtet, 12% retrograd. Letztere retrograde BTE konnten nur bei 8 von 12 Probanden aufgezeichnet werden. Das durchschnittliche Impedanzniveau während Phase II lag bei  $473 \pm 74$  Ohm und zeigte während der gesamten Phase keine signifikanten Veränderungen.

### 4.1.3 Bolustransportereignisse vor und in Phase III

Vor Phase III fiel bei allen Probanden ein langandauernder BTE (s. Abbildung 10) auf. In der folgenden Phase III stieg das Impedanzniveau steil an und erreichte zum Ende der Phase III mit  $748 \pm 74$  Ohm sein Maximum. Während des Anstiegs im Impedanzniveau konnte ein Abfall der Amplitude der Impedanzkurven verzeichnet werden. Es traten 10-12 antegrad gerichtete BTE pro Minute auf. Retrograd fortgeleitete BTE wurden in Phase III nicht beobachtet.

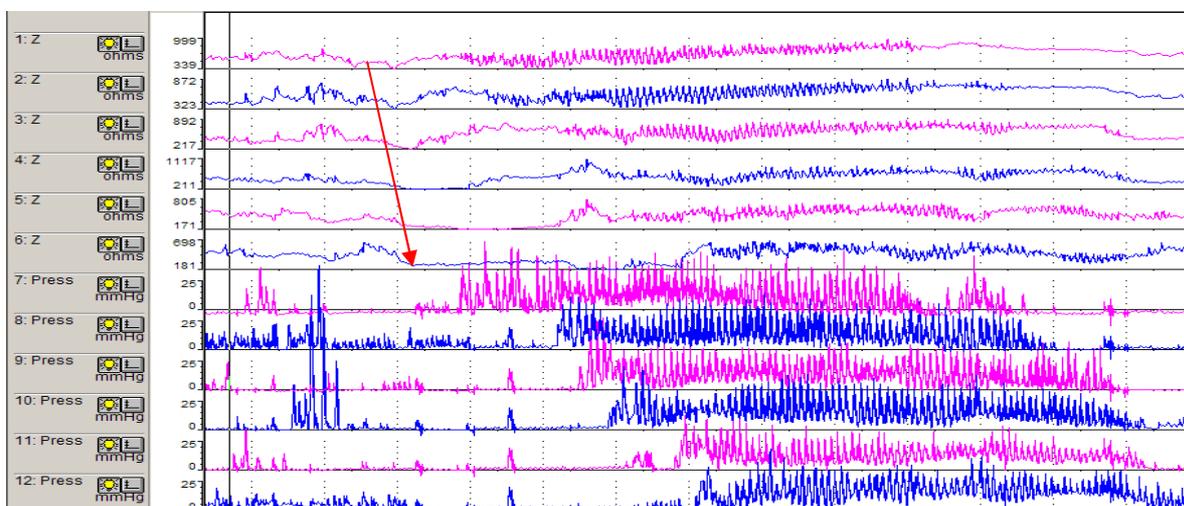


Abbildung 10: Phase III des MMC mit langgezogenem Bolustransport zu Beginn der Phase. Markiert ist in den oberen sechs (Impedanz-) Kanälen der Beginn des Bolustransportereignisses.

### 4.1.4 Bolustransportereignisse in der postprandialen Phase

In der postprandialen Phase zeigte sich wie in Phase II eine irreguläre Bolustransportaktivität (Abb. 11). Es fanden sich ante- und retrograd fortgeleitete BTE. Das mittlere Impedanzniveau blieb stabil bei  $473 \pm 74$  Ohm.

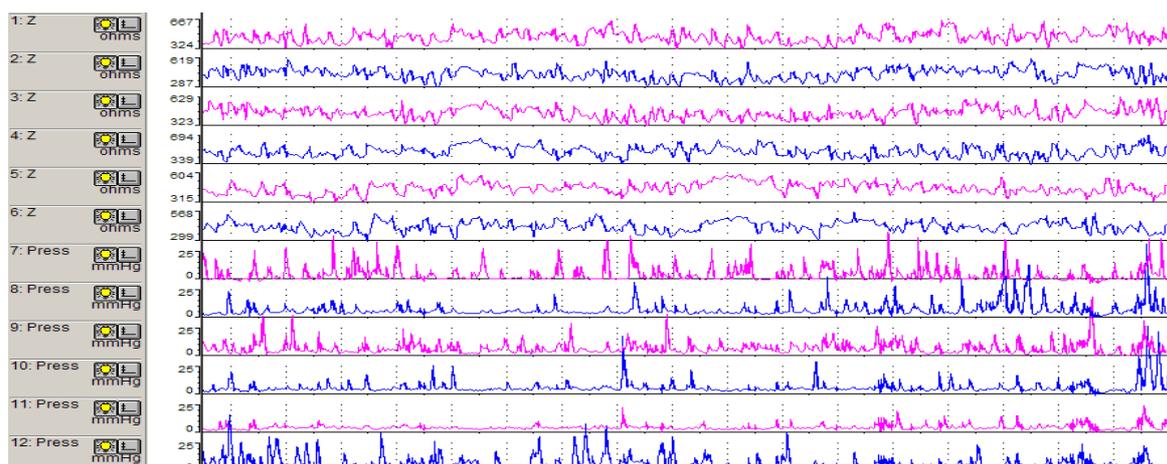


Abbildung 11: Postprandiale Motorik. Zu erkennen ist die irreguläre kontraktile Aktivität

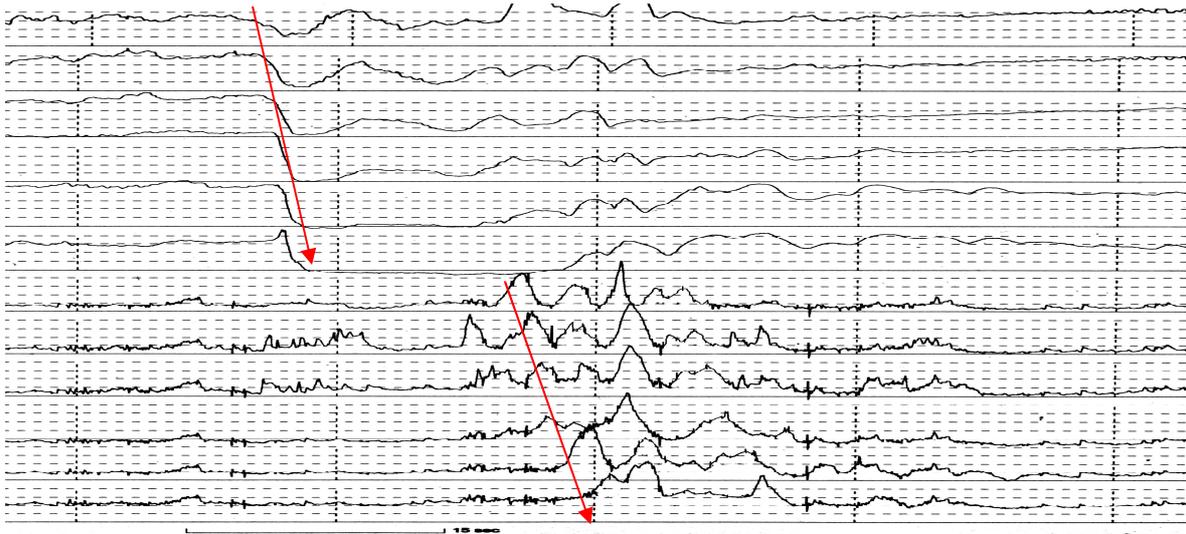
## 4.2 Bolustransportereignisse und kontraktile Aktivität

Der überwiegende Teil ( $87 \pm 19\%$ ) der Bolustransportereignisse (BTE) in Phase II und postprandial wurde durch Kontraktionen hervorgerufen. Es konnten jedoch auch bei neun Probanden BTE beobachtet werden, denen keine kontraktile Aktivität zugeordnet werden konnte ( $13 \pm 19\%$ ). Es ließen sich drei Arten von Bolustransportereignissen anhand ihrer Korrelation zwischen Bolustransport und kontraktile Aktivität identifizieren. Hierbei handelt es sich als erstes um BTE, die durch eine Einzelkontraktion hervorgerufen wurden, als zweite Form konnten BTE bestimmt werden, die durch Migrating Clustered Contractions (MCC) bedingt wurden, und als dritte Gruppe wurden BTE ohne assoziierte kontraktile Aktivität charakterisiert.

### 4.2.1 Antegrade Bolustransportereignisse

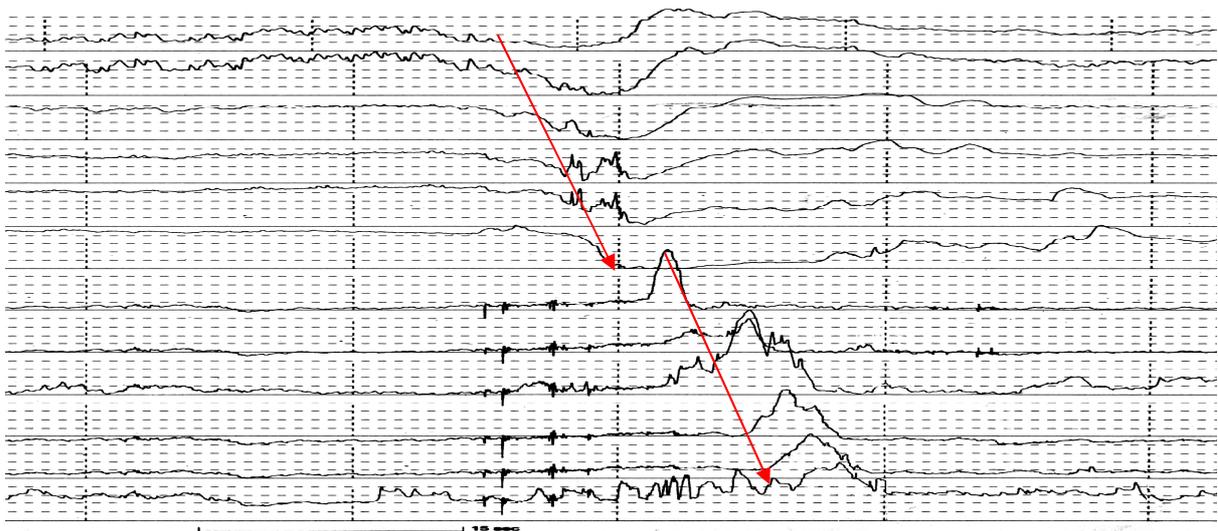
#### 4.2.1.1 Antegrade Bolustransportereignisse in Phase II

Die Hauptanzahl ( $61\%$ ) der antegraden Bolustransporte in Phase II war mit einer Migrating Clustered Contraction (MCC) verknüpft: Im Mittel waren  $11,6 \pm 2,5$  BTE pro Stunde so bedingt. Die folgende Abbildung 12 zeigt einen durch einen MCC bedingten antegraden BTE.



**Abbildung 12:** Antegrades Bolustransportereignis mit Migrating Clustered Contractions (MCC). Der Bolustransport (in den oberen 6 Impedanzkanälen in Ohm) geht der manometrisch zu registrierenden Kontraktionsgruppe (Migrating Clustered Contraction, in den 6 unteren Druckmesskanälen in mmHg) voraus.

Betrachtet man die mit einer Einzelkontraktion (SC) verbundenen Bolustransporte, so waren 25% (im Mittel  $5,6 \pm 2,1$  BTE pro Stunde), durch SC bedingt. Diese Form der Verbindung von Kontraktion und BTE konnten wir bei 11 von 12 Probanden nachweisen. In der folgenden Abbildung 13 ist diese BTE Form aufgezeichnet.



**Abbildung 13:** Antegrades Bolustransportereignis mit Einzelkontraktion (SC). Zu erkennen ist der Bolustransport in den oberen sechs Impedanzkanälen, dieser geht der Einzelkontraktion in den sechs unteren Manometrikanälen voraus.

Schließlich konnten auch BTE ohne assoziierte Kontraktionen beobachtet werden. Mit 14% (im Mittel  $2,2 \pm 0,7$  BTE pro Stunde) stellte diese Form die kleinste Gruppe dar. In der folgenden Abbildung 14 wird ein BTE ohne Kontraktion gezeigt:



Abbildung 14: BTE ohne assoziierte Kontraktion. Zu erkennen ist das Fehlen von kontraktile Aktionen in den unteren sechs Manometriekanälen.

#### 4.2.1.2 Antegrade Bolustransportereignisse postprandial

Auch postprandial waren die meisten BTE (61%) mit einer MCC verbunden. Bei im Mittel  $16,2 \pm 2,9$  BTE pro Stunde konnte dies nachgewiesen werden und bei allen Probanden aufgezeichnet werden.

Die Anzahl der mit einer SC verbundenen BTE ist postprandial höher als in Phase II. Mit im Mittel  $6,0 \pm 1,4$  BTE pro Stunde (25%) stellte sie bei allen Probanden die zweitgrößte Gruppe dar. Im statistischen Vergleich der Mittelwerte stellt sich dies mit  $p=0,296$  als nicht signifikant dar.

Bolustransporte ohne Kontraktion traten anzahlmäßig häufiger postprandial auf. Mit 14% (im Mittel  $4,4 \pm 1,9$  BTE pro Stunde) aller beobachteten Bolustransporte stellte diese Form die kleinste Gruppe dar, die auch nur bei der Hälfte aller Probanden beobachtet werden konnte.

### 4.2.1.3 Zusammenfassung antegrader Bolustransportereignisse

Tabelle 1 fasst die antegraden Bolustransporte und ihre assoziierten Kontraktionsmechanismen zusammen. Alle drei Typen traten postprandial häufiger auf, der t-Test ergab mit  $p=0,296$  einen nicht signifikanten Unterschied der Mittelwerte aller BTE pro Stunde.

Antegrade Bolustransporte [Mittelwerte Ereignisse/Stunde $\pm$ SEM]		
	Phase II	Postprandial
Bolustransport mit SC	$5,6 \pm 2,1$ (11/12) <sup>2</sup>	$6,0 \pm 1,4$ (12/12) <sup>2</sup>
Bolustransport mit MCC	$11,6 \pm 2,5$ (12/12) <sup>2</sup>	$16,2 \pm 2,9$ (12/12) <sup>2</sup>
Bolustransport ohne Kontraktion	$2,2 \pm 0,7$ (9/12) <sup>2</sup>	$4,4 \pm 1,9$ (6/12) <sup>2</sup>
Gesamt	$19,3 \pm 2,3$	$26,6 \pm 2,8$

**Tabelle 1: Antegrad fortgeleitete Bolustransporte in Phase II und postprandial ; Angegeben sind die Mittelwerte der Anzahl der Ereignisse pro Stunde  $\pm$  der Standardabweichung. In Klammern angegeben die Anzahl der Probanden, bei denen diese BTE Form aufgezeichnet werden konnte. <sup>2</sup> $p=0,296$  (ns)**

### 4.2.2 Retrograde Bolustransportereignisse

Betrachtete man die retrograd fortgeleiteten Bolustransporte, so zeichnete sich ein anderes Verteilungsmuster der Assoziationen im Vergleich zu den vorher behandelten antegraden Bolustransporten ab. Nur bei 8 von 12 Probanden konnten retrograde Bolustransporte beobachtet werden.

#### 4.2.2.1 Retrograde Bolustransportereignisse in Phase II

Die mit 64% größte Gruppe der retrograd zu verfolgenden Bolustransporte war durch eine SC bedingt. Diese konnten mit einer durchschnittlichen Anzahl von  $1,2 \pm 0,3$  BTE pro Stunde aufgezeichnet werden.

Mit einer MCC verbundene retrograde Bolustransporte traten mit 36% aller beobachteten retrograden Bolustransporte seltener als die zuvor genannten SC assoziierten BTE auf. In Phase II traten im Mittel  $0,8 \pm 0,5$  retrograde BTE pro Stunde auf.

Einen retrograden Bolustransport ohne Kontraktionen konnten wir bei keinem der Probanden aufzeichnen.

#### 4.2.2.2 Retrograde Bolustransportereignisse postprandial

Die größte Gruppe der retrograden Bolustransporte (64%) in der postprandialen Phase war durch eine Einzelkontraktion (SC) bedingt. Sie traten postprandial mit einer durchschnittlichen Anzahl von  $2,5 \pm 0,6$  BTE pro Stunde auf.

Mit einer Migrating Clustered Contraction (MCC) verbundene retrograde Bolustransporte traten mit 36% aller beobachteten retrograden Bolustransporte seltener als die zuvor genannten mit einer SC assoziierten BTE auf. Mit durchschnittlich  $1,3 \pm 0,9$  BTE pro Stunde konnten sie postprandial häufiger als präprandial verzeichnet werden.

Einen retrograden Bolustransport ohne Kontraktionen konnten wir auch postprandial bei keinem der Probanden aufzeichnen

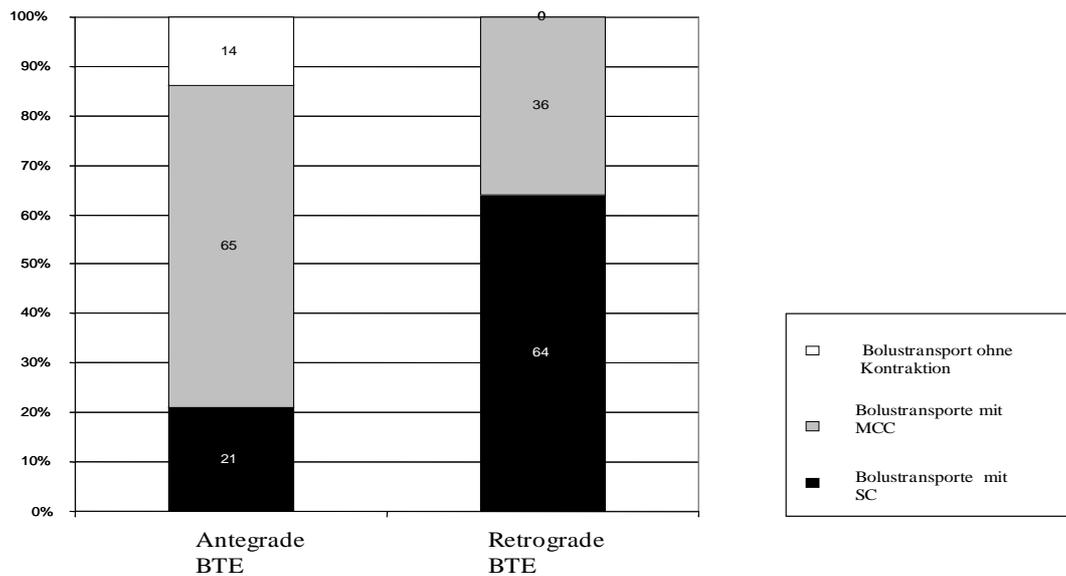
#### 4.2.2.3 Zusammenfassung retrograder Bolustransportereignisse

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der erhobenen Daten. Die mittlere Anzahl aller retrograden Bolustransporttypen war postprandial höher als in Phase II, es bestand mit einem p-Wert von  $p=0,351$  kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Phase II und postprandial.

Retrograde Bolustransporte in Phase II und postprandial		
	Phase II	Postprandial
Bolustransport mit SC	$1,2 \pm 0,3$ (7/12) <sup>2</sup>	$2,5 \pm 0,6$ (8/12) <sup>2</sup>
Bolustransport mit MCC	$0,8 \pm 0,5$ (3/12) <sup>2</sup>	$1,3 \pm 0,9$ (3/12) <sup>2</sup>
Bolustransport ohne Kontraktion	0 (0/12)	0 (0/12)
Gesamt	$2,0 \pm 0,7$	$3,8 \pm 1,2$

**Tabelle 2: Retrograd fortgeleitete BTE in Phase II und postprandial; Angegeben sind die Mittelwerte der Anzahl der Ereignisse pro Stunde  $\pm$  der Standardabweichung. In Klammern angegeben die Anzahl der Probanden, bei denen diese BTE Form aufgezeichnet werden konnte. <sup>2</sup> $p=0,351$  (ns)**

Die nachfolgende Abbildung 15 fasst die besprochenen Ergebnisse zusammen:



**Abbildung 15:** Zusammenfassung aller Formen der Bolustransportereignisse (BTE); Antegrade Bolustransportereignisse waren in der Mehrzahl der Fälle mit Migrating Clustered Contractions (MCC) assoziiert, während retrograde Bolustransporte vorwiegend mit Einzelkontraktionen (SC) assoziiert waren. Retrograde Bolustransporte ohne kontraktile Aktivität konnten, im Gegensatz zum antegraden Bolustransport nicht beobachtet werden.

### 4.3 Bolus Presence Time und Bolustransportgeschwindigkeit

#### 4.3.1 Bolus Presence Time (BPT)

Bei den Bolustransportereignissen (BTE) ohne Kontraktionen fand sich mit  $7,8 \pm 2,7$  sec eine deutlich kürzere Verweildauer innerhalb des Messsegmentes als bei BTE, die mit einer Einzelkontraktion verbunden waren. Hier betrug die durchschnittliche BPT  $10,9 \pm 3,5$  sec. Es zeigte sich eine nicht signifikante Korrelation im statistischen Vergleich der Mittelwerte. Deutlich längere Verweildauern innerhalb des Meßsegmentes zeigten die Bolustransportereignisse, die mit einer MCC assoziiert waren. Diese konnten durchschnittlich  $21,8 \pm 6,5$  sec innerhalb des Meßsegmentes beobachtet werden. Die mit Abstand längste BPT konnte bei allen Probanden kurz vor Phase III aufgezeichnet werden. Hier konnten wir eine durchschnittliche BPT von  $136,8 \pm 64,7$  sec messen. Vergleich man die die Mittelwerte der SC assoziierten BTE mit denen von MCC assoziierten BTE und den BTE vor Phase III, so ergab sich erneut eine statistische Signifikanz mit  $p < 0,001$ .

Bolus Presence Time [sec]	
Bolustransport mit SC <sup>2</sup>	10,9 ± 3,5
Bolustransport mit MCC <sup>3</sup>	21,8 ± 6,5
Bolustransport vor Phase III	136,8 ± 64,7
Bolustransport ohne Kontraktion <sup>4</sup>	7,8 ± 2,7

**Tabelle 3: Bolus Presence Time der einzelnen Bolustransportformen; angegeben sind jeweils die Mittelwerte in Sekunden mit der Standardabweichung,**

<sup>2</sup>p<0,001 vs BTE mit Migrating Clustered Contraction (MCC) und BTE vor Phase III;

<sup>3</sup>p<0,001 vs BTE mit Einzelkontraktion (SC), BTE ohne Kontraktion und BTE vor Phase III

### 4.3.2 Bolustransportgeschwindigkeit

Die Bolustransporte ohne Kontraktionen waren diejenigen, die am kürzesten im Meßsegment verweilten und die schnellste Passagezeit aufwiesen. Hingegen konnte bei den Bolustransporten, die mit einer SC oder mit einer MCC assoziiert waren, eine signifikant langsamere Weiterleitungsgeschwindigkeit (p< 0,001) verzeichnet werden. Die Bolustransporte mit der langsamsten Weiterleitung über die einzelnen Kanäle, nämlich im Mittel 0,08 cm pro Sekunde, wurden bei allen Probanden kurz vor Beginn der Phase III gemessen. Hier konnte mit p< 0,001 im Vergleich zu den Mittelwerten der anderen BTE Kontraktionsformen eine statistische Signifikanz verzeichnet werden.

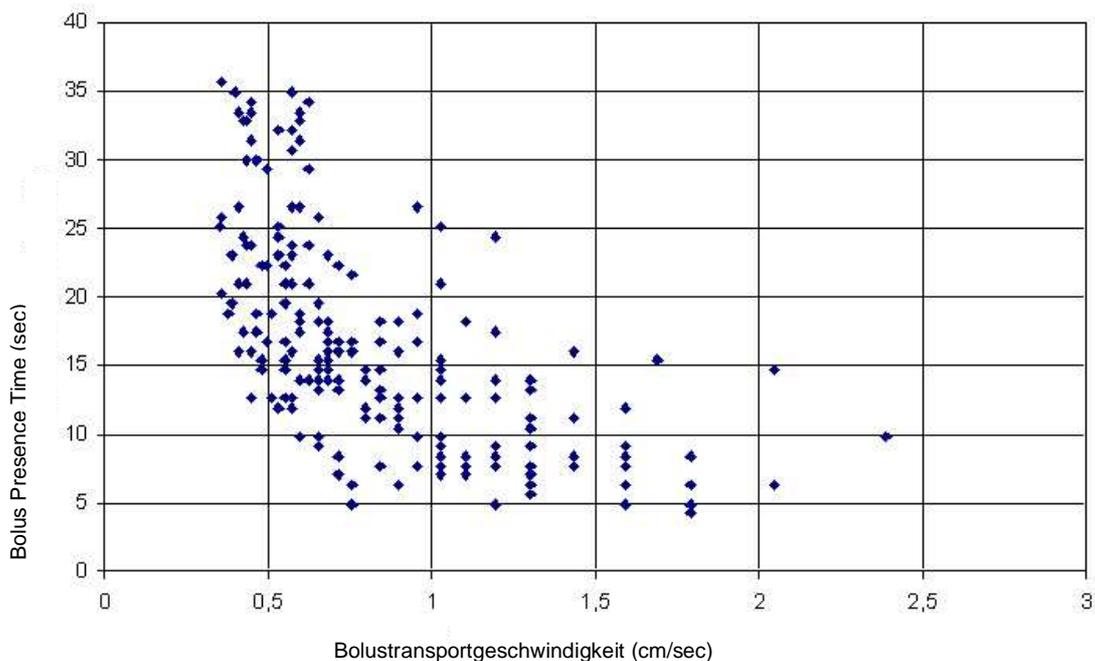
Bolustransportgeschwindigkeit [cm/sec]*	
Bolustransport mit SC <sup>2</sup>	1,04 ± 0,34
Bolustransport mit MCC <sup>3</sup>	0,61 ± 0,24
Bolustransport vor Phase III	0,08 ± 0,03
Bolustransport ohne Kontraktion <sup>4</sup>	1,29 ± 0,39

**Tabelle 4: Bolustransportgeschwindigkeiten der unterschiedlichen BTE Formen; \*m+ SD;**

<sup>2</sup>p<0,001 vs BTE mit MCC, BTE vor Phase III; <sup>3</sup>p< 0,001 vs BTE mit SC, BTE vor Phase III, BTE ohne Kontraktion; <sup>4</sup>ns vs BTE mit SC

### 4.3.3 Verhältnis von Bolustransportgeschwindigkeit zu Bolus Presence Time

Nach Einzelauswertung der Bolusverweildauer und der Bolustransportgeschwindigkeit wurde das Verhältnis der beiden Parameter zueinander analysiert. Dabei zeigte sich ein inverses Verhältnis im Regressionstest: Die Bolusverweildauer nahm mit steigender Fortleitungsgeschwindigkeit ab. Das folgende Scatterdiagramm in Abbildung 16 veranschaulicht dies:



**Abbildung 16: Verhältnis Bolus-Presence Time zu Bolustransportgeschwindigkeit. Die Bolustransportgeschwindigkeit (BPT) nimmt mit steigender Bolustransportgeschwindigkeit signifikant ( $r=0,619$ ;  $p<0,01$ ) ab.**

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt die erstmalige simultane Anwendung der multiplen intraluminalen Impedanzmessung (MII) und der Manometrie am Jejunum des Menschen. Es konnte gezeigt werden, dass dieses neue kombinierte Verfahren technisch praktikabel ist und gut toleriert wird. Es gelang damit, die Bolustransporte und die Beziehungen zwischen Bolustransporten und kontraktile Aktivität im menschlichen Jejunum näher zu charakterisieren.

In ersten Studien war die Impedanzmessung ohne Manometrie im Duodenum des Menschen zur Bolustransportmessung angewendet worden (Nguyen, 1995; Nguyen 1997a). Diese grundlegenden Untersuchungen der Aachener Arbeitsgruppe um Nguyen et. al ermöglichten erstmals die Registrierung von Bolustransporten mit einem nicht-radiologischen Verfahren am Menschen (Nguyen, 1995; Nguyen 1997a), weisen jedoch in technischer Hinsicht mehrere Einschränkungen auf.

Aus manometrischen Untersuchungen ist bekannt, dass die überwiegende Mehrzahl der Dünndarmkontraktionen beim Menschen nur über wenige Zentimeter propagiert wird (Sarna, 1989). Daher erschien es notwendig, in der vorliegenden Untersuchung multiple räumlich eng benachbarte Aufzeichnungspunkte zu verwenden, um die Beziehungen zwischen propagierter Kontraktionsaktivität und Bolustransporten zu untersuchen. Darüber hinaus erschien es wünschenswert, eine möglichst konstante Katheterposition im Dünndarm während der Messungen zu gewährleisten. Aus zahlreichen manometrischen Untersuchungen ist gut bekannt, dass bei Messungen im Duodenum häufig ein intermittierendes Zurückgleiten des Katheters („sleeving“) in die antropylorische Region zu beobachten ist (Sun, 1997). Daher wurden die Messungen unserer Studie ausschließlich im oberen Jejunum durchgeführt. Zuletzt erschienen uns kontrollierte Bedingungen bei einer Untersuchung der postprandialen Motorik bei oraler Verabreichung einer Testmahlzeit und dabei nicht bekannter Magenentleerungsrate nicht gegeben, weshalb auf eine intraluminale konstante Infusion einer Nährlösung zurückgegriffen wurde.

Im Jahre 2004 wurde eine Validierungsstudie zur Dünndarmimpedanzmessung von Imam et al veröffentlicht, in der Röntgendurchleuchtung, MII und Manometrie im menschlichen Duodenum kombiniert wurden (Imam, 2004). Diese Arbeitsgruppe aus Cleveland konnte zeigen, dass die Impedanzmessung bis zu 94% aller Bolustransportereignisse (BTE) registrieren kann, verglichen mit einer Röntgendurchleuchtung unter Gabe von Barium, die als Goldstandard diente. Weiterhin bestätigten diese Untersuchungen, dass, in Analogie zu den gut bekannten physiologischen Verhältnissen im Ösophagus (Silny, 1993), auch im Dünndarm jeweils ein Bolustransport einer Druckwelle vorausgeht. Allerdings erfolgte in der Studie der Cleveland-Gruppe, die aus Strahlenschutzgründen auf wenige Minuten begrenzt werden musste, keine detaillierte Motilitätsanalyse. Des Weiteren bestanden Einschränkungen durch die obengenannten Probleme einer duodenalen Katheterposition, einer oralen Nahrungsapplikation bei unbekannter Magenentleerungsgeschwindigkeit und den, theoretisch betrachtet, mit 5 cm großen Abständen zwischen den Messpunkten. Hierdurch ergaben sich Einschränkungen in der räumlichen und zeitlichen Auflösung.

Das Versuchsprotokoll der vorliegenden Studie berücksichtigte die oben aufgeführten Probleme. Wir verwendeten einen speziell angefertigten Katheterverbund mit sechs eng, im Abstand von 2 cm angeordneten Impedanz- und Druckmesspunkten, wodurch eine gute Auflösung erzielt werden konnte. Die Positionierung des Katheters jenseits des Treitz'schen Bandes stellte eine konstante Katheterlage während der gesamten Messdauer ohne Interferenzen mit der antropylorischen Motilität sicher. Die intraduodenale pumpengesteuerte Gabe der Nährlösung simulierte mit einer Rate von 2 kcal/min die physiologische Magenentleerungsgeschwindigkeit und stellte, wie aus früheren eigenen Untersuchungen bekannt war (Schmidt, 1997), ein konstantes postprandiales Dünndarmmotilitätsmuster sicher. Dieses Studienprotokoll gewährleistete somit eine Untersuchung im Nüchtern- und postprandialen Zustand unter kontrollierten Bedingungen.

Man mag einwenden, dass letztlich nur multiple intraluminale Impedanzereignisse über 10 cm Ausbreitungsstrecke in unsere Datenauswertung einbezogen wurden. Diese Einschränkung begründet sich durch die schlechte Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bei der visuellen Auswertung von Bolustransporten von geringerer Ausbreitungsstrecke. Diese Problematik hatte sich bereits in der Vergangenheit bei visueller Auswertung von Dünndarmkontraktionen, sowohl in fremden (Benson, 1993), auch in eigenen Studien dargestellt (Widmer, 1994). Die Begrenzung auf MII-Ereignissen von mehr als 10 cm Länge wird un-

terstützt durch die Validierungsuntersuchungen von Imam et al. (Imam, 2004): Bei Verwendung der Durchleuchtung als Goldstandard nahm die Fähigkeit der Impedanzmessung Bolustransporte zu erkennen, mit steigender Bolustransportstrecke zu: Die multiple intraluminale Impedanzmessung detektierte 100% aller antegraden BTE von 10-14 cm Länge, hingegen nur 51,8% aller BTE von weniger als 5 cm (Imam, 2004).

Zusätzlich ist zu bedenken, dass die Aufzeichnung von kurzstreckigen Bolustransportereignissen (definiert als Transporte mit einer Länge von weniger als 3 cm) technisch limitiert ist (Nguyen, 1995). Sogar mit einer modernen, hochauflösenden Manometrie würde ein Bolustransportereignis dann nur in einem Kanal aufgezeichnet werden. Somit wäre keine Analyse der räumlichen Ausbreitung möglich. In analoger Weise müssen Signale im proximalen und am weitesten distal gelegenen Aufzeichnungskanal ausgeschlossen werden, da auch hier die Ausbreitungsrichtung nicht zuverlässig ermittelt werden kann. Nicht zuletzt haben vorangegangene Untersuchungen gezeigt, dass vor allem die längerstreckigen Kontraktionswellen beim Transport des Lumeninhaltes im Dünndarm von Bedeutung sind (Borgstrom, 1975; Borgstrom, 1978; Andrews, 2001).

Unsere Studie kommt zu folgenden Hauptergebnissen:

1. Durch die Anwendung der multiplen intraluminalen Impedanzmessung lässt sich die Bolustransportaktivität im menschlichen Jejunum charakterisieren, und es bestehen charakteristische Unterschiede zwischen dem Nüchternstatus und dem postprandialen Zustand.
2. Es lassen sich drei typische Beziehungen zwischen Bolustransportereignissen und kontraktile Aktivität erkennen.

Ad 1)

Die Bolustransportaktivität im menschlichen Jejunum variiert im Nüchternzustand typischerweise in Abhängigkeit von den Phasen des Migrating Motor Complexes (MMC). Während der Phase I bestehen keine Bolustransportereignisse. Während der Phase II liegt eine intermittierende, irreguläre Bolustransporttätigkeit vor. Das auffälligste Bolustransportereignis geht der Front der Phase III - Aktivität voraus. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate tierexperimenteller fluoroskopischer Studien (Kerlin, 1982; Kruis, 1985; Schemann, 1986b). Die Impedanzaufzeichnungen machen wahrscheinlich, dass Phase III auf zwei unterschiedliche Weisen ihre Klärfunktion („intestinal housekeeper“) erfüllt (Vantrappen, 1977). Zum einen zeigt sich das Bolustransportereignis mit der längsten Dauer zu Beginn der Phase III. Zum anderen findet sich eine progressive Zunahme des mittleren Impedanzniveaus und eine gleichzeitige Abnahme der Amplitude der regelmässigen Impedanzereignisse im zeitlichen Verlauf der Phase III. Beides spiegelt eine fortschreitende Abnahme des ionenhaltigen Lumeninhaltes wieder. Während sich die Impedanzereignisse in Phase I und Phase III sehr klar definieren lassen, zeigte sich eine weitaus komplexere irreguläre und intermittierende Bolustransportaktivität während des größten Teils der Aufzeichnungsperiode, nämlich in der Nüchternphase II und postprandial. Hier bestehen vorwiegend quantitative Unterschiede mit deutlich frequenteren Ereignissen postprandial.

Ad 2)

Die Kombination von Impedanz- und Druckmeßsegmenten ermöglichte es, drei charakteristische Beziehungen zwischen Bolustransportereignissen (BTE) und Kontraktionen herauszuarbeiten. BTE gingen entweder wandernden Einzelkontraktionen (SC) oder wandernden Kontraktionsgruppen (MCC) voraus, oder sie wurden ohne kontraktile Aktivität im Meßsegment beobachtet. Diese drei Typen des jejunalen Bolustransfers wurden in gleicher Weise nüchtern und postprandial registriert, fanden sich jedoch postprandial mit deutlich größerer Häufigkeit. Dies deckt sich mit manometrischen Studien am menschlichen Duodenum (Andrews, 2001). Wie zu erwarten war, war die Mehrzahl aller Transportereignisse nach aboral gerichtet. Jedoch wurden auch bei zwei Dritteln der gesunden Versuchspersonen auch oralwärts (retrograde) gerichtete BTE angetroffen. Dabei erscheint bemerkenswert, dass die retrograde

raden BTE immer mit einer kontraktilen Aktivität einhergingen. Hierbei handelte es sich vorwiegend um propagierte Einzelkontraktionen (SC). Hingegen waren antegrade BTE überwiegend an Migrating Cluster Contractions (MCC) geknüpft. Auffälligerweise waren 14% aller BTE nicht mit einer kontraktilen Aktivität im Messsegment gekoppelt. Die wahrscheinlichste Erklärung besteht darin, dass diese BTE durch propagierte Einzelkontraktionen ausgelöst wurden, die vor Erreichen des Messsegmentes endeten. Die detaillierte Analyse zeigte darüber hinaus, dass sich signifikante Unterschiede der drei BTE-Formen hinsichtlich der Dauer und der Geschwindigkeit des Bolustransportes erkennen lassen. Kurze und schnelle Bolustransporte wurden durch Einzelkontraktionen (SC) induziert, wogegen MCC für langsamere und längerdauernde BTE sorgten. In diesem Zusammenhang darf daran erinnert werden, dass prokinetisch wirkende Pharmaka (z.B. Cisapride) vorwiegend Migrating Clustered Contractions (MCC) im Dünndarm induzieren und auf diese Weise den Dünndarmtransit beschleunigen (Schmidt, 1994). Sehr wahrscheinlich stellen somit MCC den Haupttransportmechanismus des Dünndarms dar. Diese Beobachtung stimmt gut mit der bisher einzigen weiteren Studie zur Kombination von MII und Manometrie von Imam et al. überein, die beschrieb, dass rund die Hälfte aller langstreckigen Bolustransportereignisse mit Gruppen von Kontraktionsereignissen einherging (Imam, 2004).

In der Klinik hat die Dünndarmmanometrie beim Verständnis motilitätsassoziierter Störungen wie der intestinalen Pseudoobstruktion, dem Reizdarmsyndrom, der diabetischen Enteropathie und auch der bakteriellen Fehlbesiedelung einen wesentlichen Beitrag geleistet (Husebye, 1999). Der wesentliche Nachteil dieses etablierten Verfahrens besteht in seiner fehlenden Aussagekraft zu Transit bzw. Transportprozessen.

Die Impedanzmessung ist, wie unsere Untersuchungen zeigen, in der Lage, diese bestehende Lücke zu schliessen. Aus diesem Grund stellt die Impedanzmessung ein viel versprechendes neues Instrument zur Untersuchung der Darmmotorik dar. Der hohe apparative Aufwand und der relativ große Durchmesser zweier getrennter Messkatheter stehen derzeit noch einer breiteren Anwendung entgegen. Durch eine verbesserte industrielle Fertigung ist die Verfügbarkeit kombinierter dünnlumiger und flexibler Impedanz- und Manometrikatheter zu

erwarten. Zusätzlich würde eine endoskopische Sondenplatzierung, wie bei der klinischen Manometrie üblich, die Intubationszeit deutlich verkürzen und die Akzeptanz bei Patienten erheblich steigern.

Weitere Studien sind in der Zukunft notwendig, um den klinischen Stellenwert der Impedanzmessung bzw. der kombinierten Impedanzmessung und Manometrie bei intestinalen Motilitätsstörungen zu bestimmen.

## 6 Zusammenfassung

Die Dünndarmmanometrie liefert Informationen über die kontraktile Aktivität des Dünndarms. Die Beziehungen zwischen Kontraktilität und intraluminalen Transportvorgängen sind bislang noch weitgehend unbekannt. Ziel der Studie war daher die Kombination von Manometrie und multipler intraluminaler Impedanzmessung (MII) zur simultanen Untersuchung von Kontraktionen und Bolustransporten im Jejunum von gesunden Versuchspersonen.

Bei 12 gesunden Probanden wurde ein kombinierter 6 kanaliger Impedanz- und Manometrikatheter transnasal in das obere Jejunum gelegt. Es erfolgte nüchtern die Aufzeichnung von zwei kompletten Zyklen des Migrating Motor Complex (MMC). Im Anschluss wurde über eine Ernährungspumpe kontinuierlich eine Nährlösung mit einer Rate von 2,0 kcal/min in das absteigende Duodenum gegeben und die postprandiale Aktivität über 120 Minuten registriert. Die Daten wurden nach standardisierten Kriterien visuell und computergestützt durch zwei Untersucher ausgewertet.

Ergebnisse: Nüchtern variierte die Bolustransportaktivität des Dünndarms mit den Phasen des MMC. In Phase I zeigten sich keine Bolustransportereignisse (BTE). In Phase II lagen intermittierende irreguläre BTE vor, während der Phase III erfolgten regelmäßige BTE. Das ausgeprägteste BTE ging jeweils der Phase III voraus. Postprandial lagen BTE vergleichbar mit Phase II vor.

Drei charakteristische Beziehungen zwischen Bolustransporten und Kontraktionen konnten identifiziert werden: BTE gingen entweder wandernden Einzelkontraktionen oder wandernden Kontraktionsgruppen voraus, oder sie wurden ohne kontraktile Aktivität im Meßsegment beobachtet. Diese drei Typen des jejunalen Bolustransports wurden in gleicher Weise nüchtern und postprandial registriert, fanden sich jedoch postprandial mit deutlich größerer Häufigkeit. Vereinzelt konnten auch retrograde BTE aufgezeichnet werden.

Die kombinierte Manometrie und intraluminaler Impedanzmessung erscheint als ein vielversprechendes neues Verfahren zur simultanen Aufzeichnung von Kontraktions- und Transportaktivität des Dünndarms. Künftige Studien sind erforderlich, um die Wertigkeit des Verfahrens in der klinischen Diagnostik von intestinalen Motilitätsstörungen zu bestimmen.

## 7 Literaturverzeichnis

Abell ,T.L., Malagelada, J.R.

Electrogastrography. Current assessment and future perspectives.

Dig Dis Sci. 33 (1988) 982-992

Andrews, J.M., Dent, J.

Small intestinal motor physiology.

In: "Sleisenger and Fordtrans' Gastrointestinal and Liver Disease", Feldman, M., Schar-  
schmidt, B.F., Sleisenger, M.H. (Ed), WB Saunder Company, New York, 1998, 6th edition,  
1665-1678

Andrews, J.M., Doran, S.M., Hebbard, G.S.

Nutrient-induced spatial patterning of human duodenal motor function.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 280 (2001) 501-509

Arndorfer, R.C., Steff, J.J., Dodds, W.J., Lineham, J.H., Hogan, W.J.

Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.

Gastroenterology 36 (1977) 1116-1120

Benson, M.J., Castillo, F.D., Wingate, D.L., Demetrakopoulos, J., Spyrou, N.M.

The computer as referee in the analysis of small bowel motility.

Am J Physiol. 264 (1993) 645-654

Borgstrom, S., Arborelius, M.

Duodenal motility pattern in duodenal ulcer disease.

Scand J Gastroenterol. 13 (1978) 349-352

Borgstrom, S., Arborelius, M.

Influence of a fatty acid on duodenal motility.

Scand J Gastroenterol. 10 (1975) 599-601

Brasseur, J.G.

Mechanical studies of the esophageal function.

Dysphagia. 8 (1993) 384-386

Camilleri, M., Hasler, W.L., Parkman, H.P.

Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory.

Gastroenterology. 115 (1998) 747-762

Christensen, J.

Intestinal motor physiology.

In: Sleisenger and Fordtrans' Gastrointestinal and Liver Disease", Feldman, M., Schar-  
schmidt, B.F., Sleisenger, M.H. (Ed), WB Saunder Company, New York, 1998, 6th edition,  
1437-1450

Code, C.F., Marlett, J.A.

The interdigestive myoelectric complex of the stomach and the small bowel of dogs.

J Physiol. 246 (1975) 298-309

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

Motor patterns of small intestine determined by closely spaced extraluminal transducers and  
videofluoroscopy.

Am J Physiol. 253 (1987) 259-267

Furness, J.B., Bornstein, J.C., Kunze, W.A.A., Clerc, N.

The enteric nervous system and its extrinsic connections.

In: "Textbook of gastroenterology", Yamada, T., Lippincott Williams and Wilkins, Philadel-  
phia, 1999, third edition, 11-35

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

The migrating motor complex at home.

Gastroenterology. 92 (1987) 1405

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

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

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

Hilgers, R.D., Bauer, P., Scheiber, V.

“Einführung in die Medizinische Statistik“

Springer Verlag, Berlin, 2007

Husebye, E.

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

Neurogastroenterol Motil. 11 (1999) 141-161

Imam, H., Sanmiguel, C., Larive, B.

Study of intestinal flow by combined videofluoroscopy, manometry, and multiple intraluminal impedance.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 286 (2004) 263-270

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

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

82 (1982) 701-706

Kruis, W., Azpiroz, F., Phillips, S.F.

Contractile patterns and transit of fluid in canine terminal ileum.

Am J Physiol. 249 (1985) 264-270

Lamar, C.H., Masty, J., Adams, S.B.

Impedance monitoring of equine intestinal motility.

Am J Vet Res. 45 (1984) 810-812

Marbary, J.

Esophageal Function Test,

Sandhill Scientific Präsentation, 2003

Martinez-de-Juan, J.L., Saiz, J., Meseguer, M.

Small bowel motility: relationship between smooth muscle contraction and electroenterogram signal.

Med Eng Phys. 22 (2000) 189-199

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

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

Dig Dis. 30 (1985) 119-123

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

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

Scand J Gastroenterol. 35 (2000) 494-500

Nguyen, H.N., Silny, J., Wuller, S.

Chyme transport patterns in human duodenum, determined by multiple intraluminal impedanceometry.

Am J Physiol. 268 (1995) 700-708

Nguyen, H.N., Silny, J., Albers, D.

Dynamics of esophageal bolus transport in healthy subjects studied using multiple intraluminal impedanceometry.

Am J Physiol. 273 (1997a) 958-964

Nguyen, H.N., Silny, J., Wuller, S.

Abnormal postprandial duodenal chyme transport in patients with long standing insulin dependent diabetes mellitus.

Gut. 41 (1997b) 624-631

Nguyen, H.N., Silny, J., Matern, S.

Multiple intraluminal electrical impedanceometry for recording of upper gastrointestinal motility: current results and further implications.

Am J Gastroenterol. 94 (1999) 306-317

Nguyen, H.N., Domingues, G.R., Winograd, R.

Impedance characteristics of normal oesophageal motor function.

Eur J Gastroenterol Hepatol 15 (2003) 773-780

Orikata, M., Sarna, S.K.

Contractile mechanisms of action of gastroprokinetic agents: cisapride, metoclopramide and domperidone.

Am J Physiol. 266 (1994) 665-667

Phillips, S.F.

Small bowel.

In: "An illustrated guide to gastrointestinal motility", Kumar, D., Gustavsson, S., John Wiley & Sons, New York, 1988, 187-202

Phillips, S.F., Camilleri, M.

Antroduodenal manometry.

Dig Dis Sci. 37 (1992) 1305-1308

Rao, S., Lele, V.

Scintigraphy of the small intestine: a simplified standard for study of transit with reference to normal values.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 29 (2002) 971

Rao, S.S., Lu, C., Schulze-Delrieu, K.

Duodenum as an immediate brake to gastric outflow: a videofluoroscopic and manometric assessment.

Gastroenterology. 110 (1996) 740-747

Sansom, M., Smout, A.J., Hebbard, G.

A novel portable perfused manometric system for recording of small intestinal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 10 (1998) 139-148

Sansom, M.

Propagated pressure wave sequences determine postprandial luminal flow in the proximal small intestine.

*Gastroenterology.* 116 (1999) 1073

Sarna, S.K.

Cyclic motor activity; migrating motor complex.

*Gastroenterology.* 89 (1985) 894-913

Sarna, S.K., Soergel, K.H., Harig, J.M.

Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions.

*Am J Physiol.* 257 (1989) 423-432

Schemann, M., Ehrlein, H.J.

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

*Gastroenterology.* 90 (1986a) 991-1000

Schemann, M., Ehrlein, H.J.

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

*Gastroenterology.* 91 (1986b) 117-123

Schmidt, T., Widmer, R., Pfeiffer, A.

Effect of the quaternary ammonium compound trospium chloride on 24 hour jejunal motility in healthy subjects.

*Gut.* 35 (1994) 27-33

Schmidt, T., Pfeiffer, A., Hackelsberger, N.

Effect of intestinal resection on human small bowel motility.

*Gut.* 38 (1996) 859-863

Schmidt, T., Hackelsberger, N., Widmer, R., Meisel, C., Pfeiffer, A., Kaess, H.  
Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhoe-predominant irritable bowel syndrome.  
Scand J Gastroenterol. 31 (1996b) 581-589

Schmidt, T., Eberle, R., Pfeiffer, A., Kaess, H.  
Effect of ethanol on postprandial duodenojejunal motility in humans.  
Dig Dis Sci. 42 (1997) 1628-1633

Schmidt, T.  
Digitale Langzeitmanometrie des Dünndarms: Entwicklung, Evaluierung und Anwendung  
bei Normalpersonen und ausgewählten Krankheitsbildern. Habilitationsarbeit, TU München,  
2000

Silny, J., Knigge, K., Fass, J., Rau, G., Matern, S., Schumpelick, V.  
Verification of intraluminal multiple electrical impedance measurement for the recording of  
gastrointestinal motility.  
J Gastrointest Mot. 5 (1993) 107-122

Smout, A.J., Jebbink H.J., Akkermans L.M., Bruijs P.P.  
Role of electrogastrigraphy and gastric impedance measurements in evaluation of gastric  
emptying and motility.  
Dig Dis Sci. 39 (1984) 110-113

Sobotta, J.  
Atlas der Anatomie des Menschen Putz, R., Pabst, R. (Hrsg), Urban und Schwarzenberg,  
München-Wien-Baltimore, 1993, 20.Auflage, 135

Stendal, C.  
“Practical guide to gastrointestinal function testing”  
Blackwell Science Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1998, second  
edition, 71

Stevenson, G.W., Collins, S.M., Somers, S.

Radiological appearance of migrating motor complex of the small intestine.

Gastrointest Radiol. 13 (1988) 215-218

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

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

Gastroenterology 85 (1983) 1290-1300

Sun, W.M., Hebbard, G.S., Malbert, C.H.

Spatial patterns of fasting and fed antropyloric pressure waves in humans.

J Physiol. 503 (1997) 455-462

Szurszewski, J.H.

A migrating electric complex of the canine small intestine.

Am J Physiol. 217 (1969) 1757-1763

Thompson, D.G., Laidlow, J.M., Wingate, L.

Abnormal small-bowel motility demonstrated by radiotelemetry in a patient with irritable colon.

Lancet 2 (1979) 1321-1323

Vantrappen, G., Janssens, J., Hellemans, J.

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

J Clin Invest. 59 (1977) 1158-1166

Vantrappen, G., Janssens, J., Peeters, T.L.

The migrating motor complex.

Med Clin North Am. 65 (1981) 1311-1329

Weisbrodt, N.W.

Motility of the small intestine. In: "Physiology of the gastrointestinal tract", Johnson L.R. (ed.), Raven Press, New York; 1987, third edition, 411-444

Widmer, R., Schmidt, T., Pfeiffer, A.

Computerized analysis of ambulatory long-term small-bowel manometry.

Scand J Gastroenterol. 29 (1994) 1076-1082

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

Vomiting and the migrating motor complex.

Lancet. 1 (1987) 42-43

## 8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Schepp für die freundliche Überlassung dieses Themas und die allzeitige Unterstützung und Förderung der vorliegenden Arbeit. Vielen Dank auch für die Bereitstellung des notwendigen technischen Equipments.

Mein allerherzlichster Dank gilt Herrn PD Dr. Th. Schmidt für die Betreuung dieser Arbeit, die umfangreiche Unterstützung bei der Auswertung der Daten und die Weitergabe seines Wissens und seiner Erfahrungen, sowie für seine Ideen und Anregungen, ohne die diese vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. H. Seidel für dessen tatkräftige Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung der Experimente und Auswertung der Daten.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, Eleonore und Helmuth Kissler, für die langjährige, liebevolle intensive Förderung und Unterstützung im Studium, und die Begleitung meines bisherigen beruflichen Werdegangs.

Ich sage meinem Ehemann, Michael Beckmann, ganz herzlichen Dank für die nachhaltige moralische Unterstützung und die gestalterische und EDV technische Hilfestellung.