

Aus der Medizinischen Klinik -
Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

ehemaliger kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff
jetziger Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

**Mechanismen der Magenentleerung
bei Diabetes mellitus**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von:

Rainer Wawarta
aus Zwiesel
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Folwaczny

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Koletzko
Priv. Doz. Dr. J. Schirra

Mitbearbeitung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. Otto

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2005

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht in:

Originalarbeiten:

Postprandial decrease of circulating human ghrelin levels

Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C
Journal of Endocrinological Investigation 2001; 24: RC19-RC21

Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa

Otto B, Cuntz U, Fruhauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M
European Journal of Endocrinology 2001; 145: 669-73

A role for the novel weight-regulating hormone ghrelin in anorexia nervosa.

Cuntz U, Fruhauf E, Wawarta R, Tschöp M, Folwaczny C, Riepl R, Lehnert P, Fichter M, Otto B
Am Clin Lab 2002; 21: 22-3

Gastric Emptying of Solid and Liquid Meals in Healthy Controls Compared with Long-Term Type-1 Diabetes Mellitus under Optimal Glucose Control

C. Folwaczny, R. Wawarta, B. Otto, S. Friedrich, R. Landgraf, R.L. Riepl
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 1-7

Abstract:

Magenentleerung fester und flüssiger Mahlzeiten bei blutzuckerkontrollierten Typ-1 Diabetikern mit Neuropathie im Vergleich zu Normalpersonen

R. Wawarta, B. Otto, S. Friedrich, R.L. Riepl, R. Landgraf, C. Folwaczny Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
Med Klinik 2000; 95: Abstract-Band I, P-71

Abkürzungsverzeichniss:

AUC:	Area under the curve
iAUC:	improved Area under the curve (Kapitel 5.9)
BMI:	body mass index = Körpergewicht : (Körpergröße) ²
CCK:	Cholezystokinin
¹³ C:	Kohlenstoffisotop 13
DOB:	dose over base
EDTA:	Ethylen-diamn-tetra-acetat
ENS:	enterales Nervensystem
ggf.:	gegebenenfalls
GHS:	growth hormone secretagogue: Extrakt, der zur Ausschüttung von Wachstumshormon führt
GHS-R1a:	Rezeptor, über den GHS und insbesondere Ghrelin zur Freisetzung von Wachstumshormon führt
GIP:	Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1:	Glukagon-like-peptide-1
GRP:	Gastrin releasing peptide
HbA1c:	dritte säulenchromatographische Fraktion des glykosylierten $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobins
¹²⁵ I:	Iodisotop 125
M:	molar, 1 M = 1 mol/l
μ :	arithmetischer Mittelwert
NaCl:	Kochsalz
NCNA:	nicht-cholinerg, nicht-adrenerg
NDIR:	nichtdispersiven Infrarotspektroskopie
NPY:	Neuropeptid Y
p:	Irrtumswahrscheinlichkeit
PDB	-limestone: zum Eichen verwendeter Sedimentkalkstein mit bekanntem ¹² C/ ¹³ C-Verhältnis aus der Pee-Dee-Formation South-Carolinas
PP:	Pankreatisches Polypeptid
ppm:	parts per million
RIA:	Radioimmunoassay
SEM:	standard error of the mean
t _(1/2) :	Zeit bis zur Entleerung von 50% des Magens bzw. der Gallenblase
t _(lag) :	Zeit bis zur Entleerung von 1/e (ca. 37%) des Magens
TSH :	Thyrea stimulierendes Hormon
VIP:	vasoaktives intestinales Peptid
ZNS:	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1.	Diabetes mellitus.....	1
1.1	Historische Entwicklung	1
1.2	Klassifikation	1
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Klinischer Verlauf.....	2
2.	Die Magenentleerung.....	4
2.1	Funktionelle Anatomie des Magens	4
2.1.1.	Proximaler Magen	4
2.1.2	Distaler Magen	5
2.2	Physiologie der Magenentleerung.....	5
2.3	Regulation der Magenentleerung	7
2.3.1	Myogene und neuronale Regulation.....	7
2.3.2	Hormonelle Regulation	8
2.3.2.1	Insulin	10
2.3.2.2	Cholecystokinin (CCK)	10
2.3.2.3	Pankreatisches Polypeptid (PP)	10
2.3.2.4	Motilin	11
2.3.2.5	Leptin.....	11
2.3.2.6	Ghrelin	12
2.4	Epidemiologie der Magenentleerungsstörungen bei Diabetes mellitus	12
2.5	Pathologie der Magenentleerungsstörungen bei Diabetes mellitus.....	13
2.6	Pathophysiologie der Magenentleerung bei Diabetes mellitus	14
2.6.1	Insulin.....	15
2.6.2	Cholecystokinin (CCK).....	16
2.6.3	Pankreatisches Polypeptid (PP).....	16
2.6.4	Motilin.....	16
2.6.5	Leptin.....	16
2.6.6	Ghrelin.....	17
2.7	Symptomatik	17
2.8	Diagnostik	17
2.8.1	Radiologische Methoden.....	17
2.8.2	Sonographie.....	17
2.8.3	Magnetresonanztomographie (NMR).....	18
2.8.4	Szintigraphische Methode	18
2.8.5	¹³ C-Atemtest.....	19
3.	Die Gallenblasenentleerung.....	20
3.1	Anatomie der Gallenblase	20
3.2	Physiologie der Gallenblase	20
3.3	Einflüsse des Nervensystems	20
3.4	Hormonelle Regulation	20
3.4.1	Insulin.....	20
3.4.2	Cholecystokinin (CCK).....	21
3.4.3	Pankreatisches Polypeptid (PP).....	21
3.4.4	Motilin.....	21

3.4.5	Leptin.....	21
3.4.6	Ghrelin.....	21
3.5	Pathophysiologie der Gallenblasenentleerung bei Diabetes mellitus	22
3.6	Symptomatik	22
3.7	Diagnostik	23
4.	Fragestellung.....	24
5.	Methoden	25
5.1	Probanden und Patienten.....	25
5.2	Scores	25
5.3	Blutglucosebestimmung.....	26
5.4	Insulingabe	27
5.5	¹³ C-Atemteste.....	28
5.5.1.	Allgemeine Durchführung.....	28
5.5.2	¹³ C-Oktansäure-Atemtest	30
5.5.3	¹³ C-Acetat-Atemtest	30
5.6	Gallenblasensonographie	31
5.7	Versuchsdurchführung	33
5.8	Immunologische Assays.....	34
5.8.1	Prinzip	34
5.8.2	Radioimmunoassay	34
5.8.2.1	Insulin	35
5.8.2.2	Cholecystokinin (CCK)	35
5.8.2.3	Pankreatisches Polypeptid (PP)	36
5.8.2.4	Motilin	36
5.8.2.5	Ghrelin	36
5.8.3	Immunfluoreszenzassay von Leptin	36
5.9	Statistik	38
6.	Ergebnisse	39
6.1	angewandte Methoden	39
6.1.1	Blutglucoseeinstellung	39
6.1.2	¹³ C-Atemtests zur Messung der Magenentleerung.....	42
6.1.3	Sonographische Messung Gallenblasenentleerung	42
6.1.4	Immunologische Assays	42
6.2	Magenentleerung.....	43
6.3	Gallenblasenentleerung	52
6.4	Hormonspiegel	58
6.4.1	Insulin.....	58
6.4.2	Cholecystokinin (CCK).....	62
6.4.3	Pankreatisches Polypeptid (PP).....	66
6.4.4	Motilin.....	70
6.4.5	Leptin.....	75
6.4.6	Ghrelin.....	80
6.5	Scores	83

7.	Diskussion	84
7.1	angewandte Methoden	84
7.1.1	Statistik.....	84
7.1.2	Blutglucoseeinstellung	85
7.1.3	¹³ C-Atemtests zur Messung der Magenentleerung.....	85
7.1.4	Sonographische Messung der Gallenblasenentleerung	85
7.1.5	Immunologische Assays	86
7.2	Magenentleerung.....	87
7.3	Gallenblasenentleerung	90
7.4	Kinetik der Peptidhormone	92
7.4.1	Insulin.....	92
7.4.2	Cholecystokinin (CCK).....	93
7.4.3	Pankreatisches Polypeptid (PP).....	95
7.4.4	Motilin.....	96
7.4.5	Leptin.....	96
7.4.6	Ghrelin.....	98
7.5	Scores.....	98
8.	Zusammenfassung.....	99
9.	Literaturverzeichnis	101
	Fragebögen.....	128
	Lebenslauf.....	137
	Danksagungen.....	138

1. Diabetes mellitus

1.1 Historische Entwicklung

Wenn man von der Annahme ausgeht, dass es der Sinn des Lebens und das Ziel aller Menschen sei, glücklich zu sein, dann stellt sich daraus die Frage nach dem Wie, die sich an die ärztliche Kunst in der Form: „Wie können die Menschen lange gesund leben?“ richtet. Als sich vor einigen Jahrtausenden eine indische Arbeitsgruppe mit der genauen Untersuchung der Details der bereits bekannten drei Antworten „durch richtige Ernährung“, „durch richtiges Maß an körperlicher Bewegung“ und „durch innere Zufriedenheit“, beschäftigte, bemerkte sie, dass bei Menschen, deren Urin Fliegen und andere Insekten anzog, bestimmte Krankheitszeichen häufiger auftraten. Sie stellte fest, dass der Urin süß schmeckte und teilte die Erkrankung in mehrere Untergruppen ein. (GORDON 1959)

Etwa drei Jahrtausende später beschäftigten sich europäische und amerikanische Arbeitsgruppen intensiv mit dieser Krankheit. Sie entdeckten den süßen Geschmack auch im Blut der betroffenen Menschen, beobachteten die gleichen Krankheitszeichen bei einem Hund, dem die Bauchspeicheldrüse entfernt worden war, und setzten eine aus Bauchspeicheldrüsen gewonnene Substanz erfolgreich zur Behandlung ein (PAULESCO 1921, BANTING 1922).

Jahre später behandelte eine nordamerikanische Arbeitsgruppe die Krankheit erfolgreich durch Verpflanzung der Bauchspeicheldrüse eines Verstorbenen (LILLEHEI 1967).

1.2 Klassifikation

Der Diabetes mellitus wird in einen Typ 1-Diabetes mellitus, einen Typ 2-Diabetes mellitus, andere vergleichsweise selten auftretende Diabetesformen und den Schwangerschaftsdiabetes eingeteilt. Der Typ 1-Diabetes mellitus geht mit Autoimmunphänomenen einher und manifestiert sich durch einen absoluten Insulinmangel. Beim Typ 2-Diabetes mellitus steht bei Manifestation die Insulinresistenz mit einem relativen Insulinmangel im Vordergrund. Ein absoluter Insulinmangel kann sich dabei später entwickeln. Zu den seltenen Diabetesformen wird Diabetes mellitus aufgrund monogenetischer Defekte der Betazellfunktion oder der Insulinwirkung oder bestimmter Infektionen sowie Erkrankungen des gesamten Pankreas, andere Endokrinopathien mit begleitendem Diabetes mellitus, medikamenteninduzierter Diabetes, und genetische Syndrome mit begleitendem Diabetes mellitus gerechnet. (HAUNER 1999)

1.3 Epidemiologie

Etwa 5% der Bevölkerung in Deutschland leiden an Diabetes mellitus; etwa 90% am Typ 2-Diabetes mellitus, der sich meist erst nach dem 35. Lebensjahr manifestiert, und 5% am Typ 1-Diabetes mellitus, der sich meist vor dem 35. Lebensjahr manifestiert. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Es bestehen für beide Formen genetische Prädispositionen (HAUNER 1999).

1.4 Klinischer Verlauf

Der Typ 1-Diabetes mellitus manifestiert sich mit den klinischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme und starker Müdigkeit. Bei verspäteter Therapie kann sich eine Ketoazidose mit Pseudoperitonitis und kompensatorischer Ventilationssteigerung bis hin zum ketoazidotischen Koma entwickeln (FAUCI 1998).

Der Typ 2-Diabetes mellitus zeigt häufig nur leichte initial meist postprandiale Blutglucoseerhöhungen. Bei 20% der Patienten wird die Diagnose erst bei Auftreten von Spätkomplikationen gestellt (HAUNER 1999).

Die Lebensqualität und Lebenserwartung aller Diabetiker wird in erster Linie durch chronische Komplikationen bestimmt. Man unterscheidet die diabetische Mikroangiopathie, die diabetische Makroangiopathie und die diabetische Neuropathie (FAUCI 1998).

Durch die diabetische Mikroangiopathie erleiden die Patienten eine Verschlechterung des Sehvermögens und eine Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum terminalen Nierenversagen. Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 entwickeln zu 95% eine diabetische Retinopathie und zu 40% eine diabetische Nephropathie. Die häufigste Indikation zur Dialysebehandlung ist die diabetische Nephropathie im Endstadium (HAUNER 1999).

Etwa 75% der Diabetiker versterben an der diabetischen Makroangiopathie, die sich als koronare Herzerkrankung, zerebrale und periphere arterielle Verschlusskrankheit manifestiert. Deshalb weisen Diabetiker im Vergleich zur Normalbevölkerung eine im Durchschnitt um etwa 15 Jahre verminderte Lebenserwartung auf (HAUNER 1999).

Die häufigste Neuropathie ist die symmetrische periphere sensomotorische Polyneuropathie, die sich durch Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen in den Beinen und Füßen äußert. Die Auswirkungen der autonomen Neuropathie werden für die Patienten an den verschiedenen Organsystemen unterschiedlich deutlich. Am Herz bewirkt sie, dass die Schmerzen einer Angina pectoris oder eines Herzinfarktes nicht bemerkt werden, was die Mortalität deutlich

erhöht. Am Urogenitaltrakt führt sie zu Blasenentleerungsstörungen und erektiler Dysfunktion (FAUCI 1998, HAUNER 1999).

Am Gastrointestinaltrakt kann sich eine diabetische Gastroparese mit verzögerter Magenentleerung entwickeln, die sich klinisch durch Völlegefühl, rasche Sättigung und Übelkeit äußern kann (FAUCI 1998, HAUNER 1999). Diese Symptome können neuropathiebedingt auch bei normaler Magenentleerung vorhanden sein oder bei verzögerter Magenentleerung neuropathiebedingt fehlen, wobei sich die Gastroparese klinisch nur in einer erschwerten Blutglucoseeinstellung bemerkbar machen kann (ENCK 1997). Weitere Motilitätsstörungen in distalen Verdauungsabschnitten, die mit Obstipation oder Diarrhoe einhergehen, sind ebenfalls bekannt (TALLEY 1989). So wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus Ösophagusmotilitätsstörungen bei 40% der Patienten ohne sensomotorischer Neuropathie und bei 60% der Patienten mit sensomotorischer Neuropathie beschrieben (FOLWACZNY 1999). Desweiteren konnte sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1, als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 eine signifikante Verlängerung der Colontransitzeit beobachtet werden (FOLWACZNY 1995). Andererseits leiden 10 bis 22% der Patienten mit Diabetes mellitus an chronischer Diarrhoe (FOLWACZNY 1999).

2. Die Magenentleerung

Aufgenommene Nahrung und Flüssigkeiten werden nach der Passage durch den Ösophagus im Magen aufgenommen. Durch die Motilität des Magens wird die Nahrung mit den Sekreten der Magenschleimhaut vermischt und zerkleinert und dann ins Duodenum weiterbefördert. Eng verbunden damit sind exokrine und endokrine Funktionen des Magens (RIEDE 1995).

2.1 Funktionelle Anatomie des Magens

Funktionell kann man den Magen in proximalen und distalen Magen einteilen, wobei der proximale Magen Kardia, Fundus und proximales Korpusdrittel und der distale Magen das übrige Korpus sowie Antrum und Pylorus umfasst (RUPPIN 1990). Während im proximalen Magen das Ruhepotential oberhalb des Schwellenpotentials liegt und damit ständig ein Muskeltonus besteht, liegt im distalen Magen das Ruhepotential unterhalb des Schwellenpotentials, weshalb hier Kontraktionen nur dann auftreten, wenn das Potential über das Schwellenpotential angehoben wird (MÜLLER-LISSNER 1996).

2.1.1. Proximaler Magen

Der proximale Magen kann die Funktion eines Speichers durch folgende Mechanismen wahrnehmen: Dehnungssensible Rezeptoren des Pharynx und des oberen Ösophagus verursachen bereits mit dem Schluckakt über einen Reflexbogen des Nervus vagus zur Reduktion des Ruhetonus (rezeptive Relaxation), wodurch ein plötzlicher Druckanstieg nach Eintritt der Nahrung in den Magen verhindert wird. Während der postprandial rasch einsetzenden Magensekretion wird über dehnungssensible Rezeptoren des Magens ebenfalls über einen Reflexbogen des Nervus vagus sowie über die Peptidhormone Gastrin und Cholecystokinin eine weitere Relaxation vermittelt (Akkommodation). Beide Reflexbögen projektieren zu hemmenden NCNA (nicht cholinerg, nicht adrenerg) - Neuronen des Plexus myentericus in der Magenwand.

Für den Tonus der Magenwand sind hauptsächlich efferente Vagusfasern, die zu erregenden, cholinergen Neuronen des Plexus myentericus ziehen, verantwortlich. Diese gegensätzlichen Wirkungen der Efferenzen des N. vagus werden in der Medulla oblongata koordiniert.

Nach der rezeptiven Relaxation und Akkommodation kommt es zu einer langsamen Depolarisation, die zu einer zunehmenden Kontraktion führt. Durch diese Kontraktion kommt es zu einem gastroduodenalen Druckgefälle, welches zur Entleerung der flüssigen Phase des Mageninhaltes führt (RUPPIN 1990, YOUNG 1994).

2.1.2 Distaler Magen

Die Funktionen des distalen Magens sind die Durchmischung, Homogenisierung und Emulgation der Nahrung. Die Muskulatur dieses Abschnittes ist zu einer autonomen Bildung von schnellen regelmäßigen zyklischen Depolarisationen den Schrittmacherpotentialen (slow waves, pacesetter potentials, ECA) fähig. Das Schrittmacherzentrum für diese Schrittmacherpotentiale liegt an der Grenze zwischen der proximalen und distalen Magenregion an der großen Krümmung. Das Membranpotential dieser Muskelzellen weist eine Frequenz von 3 Zyklen pro Minute auf. Vom Schrittmacherzentrum aus läuft das Schrittmacherpotential bis zum proximalen Duodenum, ohne dass es bereits zu einer Kontraktion kommt. Diese kommt erst zustande wenn sich schnellere, tiefere Depolarisationen, die Aktionspotentiale (spikes, ERA, electrical response activity), überlagern, wodurch sich das Antrum in toto gegen den geschlossenen Pylorus kontrahiert (terminale antrale Kontraktion). Nahrungspartikel werden durch diese peristaltischen Wellen gegen den geschlossenen Pylorus komprimiert und in proximale Magenregionen zurückgepresst. Die terminale antrale Kontraktion dient somit der Zerkleinerung der Nahrung und nicht der Entleerung (RUPPIN 1990, YOUNG 1994). Nur Partikel, die auf diese Weise kleiner als 1-2 mm zermahlen werden, können den Magen während der digestiven Phase verlassen. Größere unverdauliche Partikel werden meist erst in der interdigestiven Phase entleert (EWE 1992).

Unter der interdigestiven Phase versteht man die Nüchternmotilität, die zyklisch in Abständen von 1 bis 2 Stunden auftritt. Sie wird in 3 Phasen unterteilt. Phase 1 entspricht der motorischen Ruhe, Phase 2 ist gekennzeichnet durch unregelmäßig angeordnete Kontraktionen. Erst in Phase 3 kommt es zu einer maximalen rhythmischen Aktivität, welche langsam vom proximalen zum distalen Magen und weiter zum Duodenum, Jejunum und Ileum zieht und sogar bis ins Zökum verfolgt werden kann. Hierbei wird der Mageninhalt mit den nicht zerkleinerten, soliden Nahrungsanteilen ins Duodenum entleert (RUPPIN 1990).

2.2 Physiologie der Magenentleerung

Die Magenentleerung ist ein Zusammenspiel aus proximaler gastralischer Kontraktion und pyloro-duodenaler Erschlaffung. Die Entleerung ist dabei je nach Nahrungszusammensetzung unterschiedlich (RUPPIN 1990).

Bei Flüssigkeiten, wie Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung, erfolgt nach einer kurzen "lag period" (Verzögerungsphase) eine exponentielle Entleerung (HOUGHTON 1988, RUPPIN 1990).

Bei fester Nahrung folgt nach einer längeren "lag period" eine lineare Entleerung (HOUGHTON 1988). Ebenso weisen hochkalorische Flüssigkeiten eine lineare Entleerung auf. Die kalorische Dichte spielt dabei wahrscheinlich die wesentliche Rolle. Fett verweilt länger im Magen als Eiweiß oder Kohlenhydrate (CALBET 1997, RUPPIN 1990). Partikel höherer Dichte verlassen den Magen langsamer als die geringerer Dichte (DEVEREUX 1990, EHRLEIN 1982). Auch der Zusatz an Ballaststoffen (BENINI 1995) sowie eine hohe Osmolalität der Nahrung (HEDDE 1989, SPILLER 1984, WELCH 1988) verlängern die Magenentleerung.

Außerdem beeinflusst die Temperatur die Magenentleerung. Sowohl sehr kalte (4 °C), als auch sehr warme (50 °C) Getränke entleeren langsamer aus dem Magen als Getränke mit 37 °C (SUN 1995). Auch Volumen und Viskosität der Nahrung spielen eine Rolle bei der Magenentleerung. Je mehr Volumen aufgenommen wurde, desto mehr wird pro Zeiteinheit entleert (HUNT 1954), bei steigender Viskosität verhält es sich umgekehrt (EHRLEIN 1982). Neben der Nahrungszusammensetzung beeinflussen auch Psyche und Emotionen die Magenentleerung. Stress hemmt die antrale Motilität und Magenentleerung und kann sogar das postprandiale Motilitätmuster unterbrechen (KOOP 1991). Dementsprechend wird von Patienten mit psychischer Labilität unter Stress und Angstsituationen eine Verschlimmerung der gastrointestinalen Symptomatik angegeben (WHITEHEAD 1991).

Aber auch andere Faktoren, wie z.B. Nikotin (GHOOS 1993), der weibliche Menstruationszyklus (WALD 1981) und der Blutglucosespiegel (BJÖRNSSON 1994) beeinflussen die Magenmotilität und Entleerungsgeschwindigkeit. Eine Hyperglykämie hemmt die Magenmotilität, was bei Diabetikern von Bedeutung ist (BJÖRNSSON 1994).

Die Magenentleerung geht langsamer vor sich, wenn die Probanden auf der linken Seite liegen, im Gegensatz zur Rechtsseitenlage (BOULBY 1997).

Der Einfluss von Bewegung, Sport und Schwerarbeit auf die Magenentleerung ist uneinheitlich. Während starker körperlicher Aktivität beeinflussen vor allem Hydratations- bzw. Dehydratationszustände die Magenentleerung. Flüssigkeitszufuhr während der Aktivität beschleunigt die Magenentleerung (MUDAMBO 1997).

2.3 Regulation der Magenentleerung

2.3.1 Myogene und neuronale Regulation

Die Motorik wird von vier einander übergeordneten Mechanismen gesteuert.

Die unterste Stufe stellt der basale elektrische Rhythmus (BER) dar. Hierbei handelt es sich um unterschwellige Depolarisationen, die im Magen mit einer Frequenz von 3/min auftreten. Der BER entsteht in nicht-neuronalen Zellen, den interstitiellen Zellen von Cajal, die zwischen der Längs- und der Ringmuskulatur liegen.

Den zweiten, dem BER übergeordneten Mechanismus, stellt das enterale Nervensystem (ENS) dar (MURER 1994), das Motilität, Sekretion und Absorption regelt (FERRI 1988). Die neuronalen Impulse haben ihren Ursprung im Plexus myentericus, welcher im aboralen Teil des Magens stärker ausgeprägt ist. In diesem Plexus sind cholinerge, adrenerge und nicht-cholinerge-nicht-adrenerge (NCNA) Synapsen nachweisbar (WIENBECK 1990). Aus dem ENS kann auch Stickstoffmonoxid freigesetzt werden, das über die Aktivierung der Guanylatcyclase die glatte Muskulatur relaxiert (MURER 1994).

Weiterhin gilt Serotonin als Überträgerstoff im ENS, das im Tiermodell im proximalen Magen eine Kontraktion und im Antrum eine Relaxation auslösen kann (WIENBECK 1990). Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) werden durch Vagusfasern aus den Neuronen des ENS freigesetzt. Sie führen über purinerge Rezeptoren zur Relaxation der Muskulatur (MURER 1994). Neben den genannten klassischen Neurotransmittern üben zahlreiche gastroenteropankreatische Peptide, wie zum Beispiel vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Peptid Histidin-Methionin, Cholecystokinin (CCK), Substanz P, Neurotensin und Somatostatin eine Neurotransmitterfunktion an den sog. NCNA-Synapsen aus (FERRI 1988, WIENBECK 1990).

An dritter Stelle steht das autonome Nervensystem. Der Parasympathikus fördert die Motorik und Sekretion über cholinerg muskarinerge Neurotransmission. Acetylcholin wird aus postganglionären Neuronen des N. vagus freigesetzt und stimuliert die Sekretion in Magen, Pankreas und Darm. Weiterhin wirkt es über muskarinerge Rezeptoren stimulierend auf die Magen-Darm-Peristaltik (MURER 1994). Das sympathische Nervensystem wirkt dem parasympathischen entgegen. Noradrenalin und Adrenalin als postganglionäre Agonisten für α_2 -Rezeptoren hemmen die Motorik und Sekretion im Gastrointestinaltrakt. Außerdem lösen sie über postsynaptische α_1 -Rezeptoren glatter Muskelzellen die Kontraktion der Sphinkter

aus. Über β -Rezeptoren wird eine relaxierende Wirkung auf die glatte Darmmuskulatur vermittelt (MURER 1994).

Die höchste Ebene der Regulation stellt das Zentralnervensystem (ZNS) dar. Durch Stimulierung bestimmter Hirnregionen können bestimmte Wirkungen auf die Darmmotorik ausgelöst werden. Die Verknüpfung von ZNS und ENS erfolgt über das autonome Nervensystem. Letzteres leitet auch viszerosensible Afferenzen zum ZNS und ist damit Teil von viszeralen Reflexbögen (MURER 1994).

2.3.2 Hormonelle Regulation

Erste Modelle der Regulation von gastrointestinalen Funktionen gingen vom einfachen Zusammenspiel des autonomen Nervensystems, vertreten durch die klassischen Neurotransmitter Acetylcholin und Noradrenalin und einigen gastrointestinalen Hormonen, wie Gastrin, Secretin und CCK aus. Seitdem wurden jedoch weitere Regulatorpeptide isoliert und chemisch charakterisiert, die sowohl in endokrinen Zellen als auch in Neuronen produziert werden (DOCKRAY 1994). Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick der wichtigsten gastroenteropankreatischen Peptide:

Cholecystkinin (CCK) aus den I-Zellen des Duodenums und Jejunums stimuliert die Pankreasenzymsekretion und die Gallenblasenkontraktion

Enteroglucagon aus den L-Zellen des distalen Ileums und Colons stimuliert die Insulinfreisetzung und hemmt die Magensäuresekretion und die Magenentleerung.

Galanin aus Neuronen des Plexus myentericus und submucosus inhibiert verschiedenste Funktionen.

Gastric inhibitory polypeptide (GIP) aus den K-Zellen des Duodenums und Jejunums stimuliert die Insulinfreisetzung und die intestinale Sekretion. Es inhibiert die Magensäuresekretion.

Gastrin releasing peptide (GRP) aus peptidergen Nerven des Magens und Darms führt zur Freisetzung gastrointestinaler Hormone (Gastrin, PP, CCK, Motilin und andere) und stimuliert die Darm- und Gallenblasenmotilität.

Gastrin aus den G-Zellen des Magenansatzes stimuliert die Magensäuresekretion.

Ghrelin aus dem Magen stimuliert die Freisetzung von Wachstumshormon aus der Hypophyse.

Insulin aus den Betazellen des Pankreas stimuliert die Aufnahme von Glucose und Kalium in Muskel- und Fettzellen.

Leptin aus Adipozyten hemmt die Lipogenese und Gluconeogenese der Leber.

Motilin aus den M-Zellen des Duodenums und oberen Jejunums fördert die gastrointestinale kontraktile Aktivität.

Neuropeptid Y (NPY) aus dem enteralen Nervensystem führt zu Vasokonstriktion und Reduktion der Colonmotilität.

Neurotensin aus den N-Zellen des Ileums führt zu Vasodilatation und stimuliert die exokrine Pankreassekretion und die Colonmotilität. Es hemmt die Magenmotilität und Säuresekretion.

Opioide aus Neuronen des Plexus myentericus inhibieren die gastrointestinale Motilität.

Pankreatisches Polypeptid (PP) aus den P-Zellen der Pankreasinseln inhibiert die Pankreassekretion und Gallenblasenkontraktion.

Peptid YY aus endokrinen Zellen des Ileums und Colons inhibiert die Bicarbonatsekretion des Pankreas, die Magenentleerung und den intestinalen Transit.

Secretin aus den S-Zellen des Duodenums und Jejunums stimuliert die Bicarbonatsekretion aus Pankreas und Brunner-Drüsen

Somatostatin aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt, insbesondere den D-Zellen des Magens, Pankreas und Dünndarms hemmt die endokrine Hormonfreisetzung, die exokrine Sekretion und die gastrointestinale Motilität.

Substanz P aus dem Plexus myentericus und geringer aus den EC-Zellen des Darmes stimuliert die Kontraktion glatter Muskulatur und die exokrine Sekretion von Pankreas und Intestinum. Es hemmt die Somatostatinfreisetzung und führt zur Schmerzwahrnehmung.

Tachykinine aus den Motoneuronen des Plexus myentericus stimulieren die Motilität.

Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) aus peptidergen Nerven stimuliert die Sekretion von Bicarbonat aus dem Pankreas und die intestinale Sekretion. Es führt zur Relaxation glatter Muskulatur einschließlich Vasodilatation.

(DOCKRAY 1994, MURER 1994, YOUNG 1994, PAVEL 1996)

Die in dieser Studie untersuchten gastroenteropankreatischen Peptide werden im Folgenden näher besprochen.

2.3.2.1 Insulin

Die Betazellen des Pankreas lassen sich nicht nur durch den Anstieg der Glucosekonzentration zur Insulinfreisetzung stimulieren, sondern auch durch Glukagon-like-peptide-1 (GLP-1) und Gastric-inhibitory-polypeptide (GIP, oder Glucose-dependent-Insulinotropic-Polypeptide), deren Ausschüttung durch Nahrungsaufnahme induziert wird (HOLST 2001, MEIER 2002). Insulin induziert die Aufnahme von Glucose, Aminosäuren und Kalium in die Muskulatur und senkt damit den Blutglucosespiegel. Insulin hemmt darüber hinaus die hepatische Gluconeogenese sowie die Lipolyse und Proteolyse. Intrazerebral führt Insulin zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme (WOODS 2000).

2.3.2.2 Cholecystokinin (CCK)

Die Ausschüttung von Cholecystokinin wird durch intraduodenales Fett stimuliert. Cholecystokinin stimuliert nicht nur die Freisetzung pankreatischer Enzyme und die Gallenblasenkontraktion, sondern inhibiert auch die Magenentleerung und die Magensäureproduktion (KONTUREK 1990). Außerdem induziert CCK wie Insulin und Leptin ein Sättigungsgefühl (WOODS 2000) und kontrolliert durch einen im Gegensatz zum Leptin raschen Feedback-Mechanismus die Mahlzeitgröße (MORAN 2000, WANG 2000).

2.1.2.3 Pankreatisches Polypeptid (PP)

Das im Blut nachweisbare Peptid stammt ausschließlich aus dem Pankreas. Bereits während der cephalen Phase der Verdauung kommt es durch vagal-cholinerge Stimulation zu einem raschen Anstieg der PP-Konzentration, wobei PP als endokriner Neuromodulator über PP-Rezeptoren in den Vagus-Kernen des Stammhirns im Sinne eines negativen Feedbacks rückkoppelt (MANNON 1994, WALSH 1994). Durch eine Mahlzeit findet sich ein rascher Anstieg der PP-Konzentration mit einem Maximum 10-20 Minuten nach Nahrungsaufnahme. Daraufhin fallen die PP-Spiegel langsam zur intestinalen Phase der Freisetzung ab, die CCK-vermittelt ist. Die PP-Spiegel bleiben bei normalem Tagesablauf erhöht mit nur einem Maximum nach jeder Mahlzeit (MARCO 1978). Hypoglykämie stimuliert die PP-Ausschüttung über Aktivierung cholinergischer Mechanismen (ADRIAN 1976, FLOYD 1976, SCHWARTZ 1970). Nach gemischten Mahlzeiten inhibiert pankreatisches Polypeptid die Funktionen des exokrinen Pankreas, der Betazellen und der Gallenblase (GREENBERG 1978).

Intravenös verabreichtes pankreatisches Polypeptid vermindert Nahrungsaufnahme und Magenentleerung (ASAKAWA 2003, KATSUURA 2002) und führt zu einer Reduktion der Freisetzung von Ghrelin und Leptin (ASAKAWA 2003), und bei adipösen Mäusen zur Insulinresistenz.

Da die PP-produzierenden Zellen vor allem im kopfnahen Drüsenparenchym lokalisiert sind, ist PP bei exokriner Pankreasinsuffizienz erniedrigt. PP-Spiegel sind bei Niereninsuffizienz erhöht (HALLGREN 1979). PP-Spiegel steigen sowohl basal als auch postprandial mit dem Alter an (FLOYD 1976).

2.3.2.4 Motilin

In der interdigestiven Phase lösen Motilinpeaks alle 90 bis 100 Minuten einen interdigestiven myoelektrischen Komplex aus. Durch Nahrungsaufnahme wird diese zyklische Motilinausschüttung unterbrochen. Die Ausschüttung von Motilin wird bei Dehnung des Magens gesteigert (CHRISTOFIDES 1979a). Motilin beschleunigt die Magenentleerung fester (CHRISTOFIDES 1979b) und flüssiger (CHRISTOFIDES 1981) Mahlzeiten. Erythromycin kann an Motilinrezeptoren binden und diese stimulieren (PEETERS 1989). Bei niereninsuffizienten Patienten werden häufig erhöhte Motilinspiegel gemessen (SHIMA 1980).

2.3.2.5 Leptin

Die Serumspiegel des Leptins, einem 1994 entdeckten Peptidhormon, das von den Adipozyten produziert wird, korrelieren mit der prozentualen Körperfettmasse und dem Body-Mass-Index (BMI) (HYNES 2001). Seine Freisetzung wird durch Insulin, Glukokortikoide und Nahrungsaufnahme (FRIED 2000, Saladin 1995) stimuliert, sowie durch Melatonin inhibiert (CANPOLAT 2001). Im Sinne eines Langzeit-Feedback induziert Leptin ein Sättigungsgefühl und steigert die Thermogenese, wodurch es Adipositas verhindert (UNGER 2000). Bei Leptinspiegeln über 15 ng/ml geht dieser Regulationsmechanismus im Sinne einer Leptinresistenz verloren (UNGER 2000). Außerdem ist Leptin bei der Auslösung der Pubertät (FALOIA 2000) und der Aufrechterhaltung des Menstruationszyklus (KRATSCH 2000) beteiligt. Bei Infektionskrankheiten sind die Leptinspiegel ebenfalls erhöht (FANTUZZI 2000).

2.3.2.6 Ghrelin

Ghrelin, ein Ligand des GHS-Rezeptors (growth-hormone-secretagogue), das 1999 zum ersten Mal beschrieben wurde (KOJIMA 1999), wird von endokrinen Zellen des Magens ausgeschüttet (DATE 2000). Die Aminosäuresequenz des Ghrelins ist der des Motilins ähnlich (Folwaczny 2001).

Ghrelin steigert die Freisetzung von Wachstumshormon (ARVAT 2000, TAKAYA 2000, PEINO 2000) und induziert Adipositas durch gesteigerte Nahrungsaufnahme bei reduziertem Fettabbau (NAKAZATO 2001, KAMEGAI 2000, TSCHÖP 2000, WREN 2000, WREN 2001). Ghrelin antagonisiert durch Aktivierung des hypothalamischen NPY/Y1-Rezeptors die Wirkung von Leptin (SHINTANI 2001) und stimuliert die Sekretion von Magensäure (MASUDA 2000). Damit scheint die Ausschüttung von Ghrelin ein Signal zur Steigerung der Nahrungsaufnahme und der metabolischen Effizienz zu sein (TSCHÖP 2000, ASAKAWA 2001). Für die adipositasinduzierende Wirkung des Ghrelins sind bei Ratten intakte Nervus vagus-Afferenzen, sowie eine intakte Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren notwendig, wobei von der Hypophyse aus auf die Ghrelinproduktion rückgekoppelt wird (DATE 2002, TSCHÖP 2002). Ghrelin wird bei Ratten durch Melatonin inhibiert (MUSTONEN 2001).

Der Plasmaghrelinspiegel zeigt beim Menschen einen zirkadianen Rhythmus mit postprandialen Abfällen (TSCHÖP 2001) und einem Maximum um 2:00 nachts (SHIYA 2002). Bei regelmäßigem Tagesablauf steigen die Ghrelinspiegel von Schafen vor erwarteter Mahlzeit an (SUGINO 2002). Entsprechend korreliert Ghrelin beim Menschen negativ mit dem Body-Mass-Index (BMI) (SHIYA 2002).

Bei Anorexiepatientinnen sind die Ghrelinspiegel erhöht (OTTO 2001) und bei adipösen Menschen erniedrigt (SHIYA 2002), wobei bei Adipositas auch der postprandiale Ghrelinspiegelabfall zu fehlen scheint (ENGLISH 2002). Die verminderte Ausschüttung von Wachstumshormon bei Adipositas war bereits vor Entdeckung des Ghrelins bekannt (SCACCHI 1999). Im Alter sind die Ghrelinspiegel etwas geringer als bei jüngeren Menschen (RIGAMONTI 2002).

2.4 Epidemiologie der Magenentleerungsstörungen bei Diabetes mellitus

Bei Diabetikern treten postprandial häufig Blutglucoseschwankungen auf, wobei die Hyperglykämie die Magenentleerung verzögert, und die Hypoglykämie die Magenentleerung beschleunigt (FRASER 1990, JORGENSEN 1990, MACGREGOR 1977, OSTER-JORGENSEN 1990, PETRAKIS 1999, SCHVARCZ 1995&1997). Da

blutglucosekontrollierte Messungen der Magenentleerung bisher nur selten durchgeführt wurden, ist die Inzidenz der neuropathiebedingten diabetischen Gastroparese noch unbekannt (BARNERT 1999).

Durch elektrophysiologische Untersuchungen konnten signifikante Abweichungen vom Normalzustand bei 30 bis 40% der Patienten mit anscheinend unkompliziertem Verlauf der Erkrankung gefunden werden (HOROWITZ 1996). Das Auftreten gastrointestinaler Symptome bei Patienten mit elektrophysiologischen Abnormalitäten weist zwangsläufig auf einen Kausalzusammenhang zwischen beiden Entitäten hin. (HOROWITZ 1996b, MAUGHAN 1996). Erschwerenderweise kommt hinzu, dass das autonome Nervensystem bei diabetischer Neuropathie diskontinuierlich betroffen zu sein scheint (HOROWITZ 1996).

2.5 Pathologie der Magenentleerungsstörungen bei Diabetes mellitus

Die derzeit vorliegenden widersprüchlichen Ergebnisse lassen offen, ob funktionelle Veränderungen einen Bezug zu morphologischen Auffälligkeiten haben. Pathologische Untersuchungen an der Ratte fanden Zeichen der axonalen De- und Regeneration nach Hypoglykämie (MOHSENI 1998). Demgegenüber führt Hyperglykämie zur nichtenzymatischen Glykosylierung von Proteinen und zu anderen Stoffwechselveränderungen.

Morphologische Befunde, wie die segmentale Degeneration des Myelin-Cors, axonale Degeneration und die Bildung von Vakuolen im Zytoplasma der Neuronen (SCHMIDT 1984), wurden sowohl bei gesunden Freiwilligen als auch bei Diabetikern mit und ohne Enteropathie gefunden und sind deshalb nicht spezifisch für die Neuropathie des enterischen Nervensystems. (OGBONNAYA 1990). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen waren Yoshida und Mitarbeiter nicht in der Lage Abweichungen der Anzahl oder der Morphologie der Neurone und Axone des Plexus myentericus im Magen diabetischer Patienten mit und ohne Gastroparese zu finden (YOSHIDA 1988). In jener Studie konnten die Autoren weder an der glatten Muskulatur noch am Nervus vagus der Diabetiker Auffälligkeiten feststellen. (YOSHIDA 1988).

Diese Ergebnisse widersprechen früheren postmortalen Befunden durch Smith et al. (SMITH 1974), der über eine erhöhte Lymphozytenzahl in den Ganglien und Unregelmäßigkeiten oder Unterbrechungen in den Nervenfasern des Plexus myentericus und extrinsischer Nervenstämmen berichtete. In einer weiteren Autopsiestudie des Nervus vagus dreier Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus berichteten die Autoren über eine Degeneration des

Myelins bei Häufung der Zellkerne in den Schwannschen Zellen (KRISTENSSON 1971). Ob mikro- und makroangiopathische Läsionen bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Manifestation der gastrointestinalen Passagestörungen beitragen, ist unklar (ATKINSON 1983).

Biopsien am Herzen zeigten bei Diabetikern ein signifikant häufigeres Auftreten von kondensierten oder hydropischen Mitochondrien in den Axonen, Membranfragmenten, sowie ausschliesslich bei Diabetikern beobachtete Lamellarkörperchen, aufgelöstes Axonplasma und eine geringere Ausprägung von Verbindungen benachbarter Axone (SCHRAMM 2000).

Eine Verbesserung der sensomotorischen und autonomen diabetischen Neuropathie wurde nach Nieren-Pankreastransplantation beschrieben (NAVARRO 1998, CASHION 1999).

2.6 Pathophysiologie der Magenentleerung bei Diabetes mellitus

Nach der Erstbeschreibung durch Bargaen (BARGEN 1936), führte die Ähnlichkeit der Symptomatik bei Patienten nach chirurgischer Vagotomie und Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus zur Vermutung, dass die Störungen der Magenmotilität durch einen Befall des enterischen Nervensystems im Sinne der diabetischen Neuropathie verursacht ist (FOLWACZNY 1995&1999, HOROWITZ 1996, RUNDLES 1945). Daher wurde die gestörte Magenentleerung bei Diabetes mellitus hauptsächlich der irreversiblen Neuropathie afferenter und efferenter Teile des Nervus vagus zugeschrieben. Wenn aber die kardiovaskuläre autonome Nervenfunktion mit der Magenentleerung korreliert wurde, konnte nur eine schwache Assoziation gezeigt werden (ANNESE 1999, HOROWITZ 1991a & 1991b, WEGENER 1990).

Das Auftreten der diabetischen Neuropathie als chronische Komplikation ist abhängig von der Diabetesdauer (DYRBERGER 1981) und dem Alter der Diabetiker (JEYARAJAH 1986) und ist eng mit der gastrointestinalen Dysfunktion assoziiert. Zusätzlich haben akute Veränderungen des Blutglucosespiegels einen großen, wenn auch reversiblen Einfluss sowohl auf die motorische und sensorische Funktion des Magens als auch auf die Motilität in anderen Abschnitten des Verdauungstrakts (BARNETT 1988, CHEY 1995, ELIASSON 1995, FRASER 1990 & 1991a & 1991b, HEBBARD 1995 & 1996, HOROWITZ 1989, JEBBINK 1994, KAWAGISHI 1994, KESHAVARZIAN 1987, MACGREGOR 1977, MAXTON 1991, OSTER-JORGENSEN 1990, PETRAKIS 1999, SCHVARCZ 1995, SIMS 1995)

Bei Gesunden reduziert Hyperglykämie den Fundustonus (HEBBARD 1995 & 1996), hemmt die phasischen Kontraktionen im Antrum (CHEY 1995, ELIASSON 1995, FRASER 1991b,

SIMS 1995) und stimuliert peristaltische Kontraktionen Richtung Pylorus (FRASER 1991a & 1991b, KAWAGISHI 1994). Bei Typ-1 Diabetikern (JEBBINK 1994) und gesunden Kontrollpersonen (HASLER 1995a & 1995b & 1995c) führt Hyperglykämie zu einer gestörten Funktion des Magenschrittmachers und zur Tachygastrie. Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachteten Effekte der Hyperglykämie eine Folge direkter Beeinflussung der glatten Muskulatur sind, da die Kontraktion (FRASER 1991a) und Relaxation (HEBBARRD 1995, HASLER 1995a) der glatten Muskulatur von erhöhten Glucosekonzentrationen nicht beeinflusst werden. Ob es Auswirkungen der Hyperglykämie auf das Zentralnervensystem gibt, oder ob Insulin die motorische Funktion des Gastrointestinaltrakts beeinflusst, bleibt noch zu klären (CHEY 1995, ELIASSON 1995, HASLER 1995b, SIMS 1995). In verschiedenen Studien konnten verlängerte Magenentleerungshalbwertszeiten bei gesunden Probanden und Diabetikern während Hyperglykämie nachgewiesen werden (BARNETT 1988, FRASER 1990, HOROWITZ 1989, MACGREGOR 1977, OSTER-JORGENSEN 1990, PETRAKIS 1999). Es konnte beobachtet werden, dass die Magenentleerung auch bei initial normalem Blutglucosespiegel von dessen Veränderungen abhängt (SCHVARCZ 1996).

2.6.1 Insulin

Der Typ-1 Diabetes ist das Ergebnis einer chronischen Insulitis, die bereits Jahre vor Manifestation des Diabetes beginnen kann. Die autoimmune Destruktion der Betazellen wird dabei durch das Auftreten spezifischer Autoantikörper, zum Beispiel zytoplasmatische Inselzellantikörper (ICA), Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GAD-Ak), Antikörper gegen Inselzellantigen-2 (IA2-Ak) und Insulin-Autoantikörper (IAA) begleitet. Die wesentliche Rolle für die Pathogenese der Betazelldestruktion spielen betazellspezifische autoreaktive T-Lymphozyten. Möglicherweise sind Viren und Nahrungsbestandteile an der Induktion des Autoimmunprozesses beteiligt. Symptome treten erst nach Zerstörung von etwa 90% der Betazellen auf, wobei dann ein absoluter Insulinmangel mit den charakteristischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, hochgradige Müdigkeit und Ketoazidose innerhalb kurzer Zeit auftritt (HAUNER 1999).

Bei Diabetes mellitus Typ-2 spielt insbesondere im Initialstadium eine Insulinresistenz der Skelettmuskelzellen die Hauptrolle (FERRANNINI 1998). Diese ist zum Teil genetisch bedingt und wird durch Umwelteinflüsse wie fettreiche Ernährung, Übergewicht und

Bewegungsmangel verstärkt. Die mit steigendem Lebensalter abnehmende Insulinempfindlichkeit führt zu einer progredienten Störung der Glucoseverwertung, zum Anstieg der hepatischen Gluconeogenese und zur gesteigerten Lipolyse. Erst wenn die Insulinresistenz nicht mehr durch eine gesteigerte Insulinsekretion kompensiert werden kann, steigen die Blutglucosespiegel an. (HAUNER 1999)

2.6.2 Cholecystokinin (CCK)

Bucceri et al. fanden erniedrigte postprandiale CCK-Spiegel bei langjährigen Patienten mit Diabetes mellitus (BUCCERI 2002), während Glasbrenner und Mitarbeiter eine gesteigerte postprandiale CCK-AUC bei diabetischen Patienten mit autonomer Neuropathie beschrieben (GLASBRENNER 1995).

2.6.3 Pankreatisches Polypeptid (PP)

Bei autonomer Neuropathie konnte ein Verlust des postprandialen PP-Anstiegs nach einem Flüssigmahl gefunden werden. (GLASBRENNER 1995). Die erhöhten PP-Plasmaspiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus sind wohl auf den verminderten Abbau durch die Niereninsuffizienz zurückzuführen (HALLGREN 1979).

2.6.4 Motilin

Nilsson und Mitarbeiter beschrieben höhere postprandiale Motilinspiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und autonomer Neuropathie (NILSSON 1995).

2.6.5 Leptin

Mangel an Leptin führt in der Leber zu Lipogenese und durch eine verminderte Bereitstellung von Insulin-Rezeptor-Substrat-2 zur verstärkten Gluconeogenese und damit zur Insulinresistenz (WOLF 2001).

Bei Typ-1 Diabetikern vor Insulintherapie sind die Leptinspiegel erniedrigt und korrelieren nicht mit BMI, wie bei Gesunden, oder HbA1c (HANAKI 1999). Nach Therapiebeginn sind die Leptinspiegel dann im Vergleich zu Gesunden erhöht (LUNA 1999), und korrelieren mit BMI, Alter (KIESS 1998) und invers mit Glucose und HbA1c-Spiegeln (KIREL 2000).

2.6.6 Ghrelin

Aufgrund der erst kürzlichen Entdeckung von Ghrelin sind hier die Kenntnisse noch gering. Intravenöse Injektion von Glucose senkt den Ghrelinspiegel ab (SHIYA 2002). Intravenöse Insulingabe senkt ebenfalls den Ghrelinspiegel ab (SAAD 2002), während intravenöse Ghrelingabe den Insulinspiegel anhebt (ADEGHATE 2002). Bei großen übergewichtigen Kindern mit einer Ghrelin-Mutation wurde dagegen eine erhöhte Insulinsensibilität gefunden (KORBONITS 2002). Eine Arbeitsgruppe beschrieb ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ-2 bei Menschen mit einer Ghrelin Arg51Gln-Mutation (POYKKO 2003).

2.7 Symptomatik

Eine klare Beziehung zwischen Symptomatik und Motilitätsstörung ist nicht immer gegeben. Schon früh wurde hier analog zum stummen Herzinfarkt das Phänomen als stumme Gastroparese bezeichnet (KASSANDER 1938). Symptome sind langanhaltende Übelkeit mit Erbrechen sowie postprandiales Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Blähungen, Aufstoßen und verschiedene Formen abdominellen Unwohlseins (TRIPATHI 1999).

2.8 Diagnostik

2.8.1 Radiologische Methoden

Durch Kontrastmitteluntersuchungen kann die Magenentleerungszeit näherungsweise bestimmt werden, nicht aber der Verlauf der Magenentleerung (BITTNER 1983). Es ist zu berücksichtigen, dass durch Haftung des Bariumsulfats an der Magenmucosa eine Verfälschung der gemessenen Magenentleerungszeit entsteht (FRASER 1993), und die Aussagekraft der gemessenen Magenentleerungszeit gering ist, da Barium ein erheblich größeres spezifisches Gewicht als Nahrung besitzt und ihm die osmotischen und kalorischen Eigenschaften der Nahrung fehlen. Des weiteren ist diese Methode zeitlich aufwendig und mit einer Strahlenbelastung verbunden (BRAMBS 1995).

2.8.2 Sonographie

Die Magenentleerungsrate für Flüssigkeiten und feste Nahrung kann sonographisch bestimmt werden (BLONDI 1985, HOLT 1986). Die Vorteile liegen in der fehlenden Strahlenbelastung, sowie der Nicht-Invasivität und somit in der beliebigen Wiederholbarkeit. Der Magen kann wegen seiner anatomischen Lage nicht in einem Schnitt dargestellt werden, daher ergeben sich

Probleme bei der Bestimmung des gesamten Magenvolumens (DESAGA 1987). Die Aussagekraft der sonographischen Methoden ist vor allem durch Lageveränderungen des Magens, wie z.B. bei Adipositas, Darmgasgehalt sowie Atemexkursionen eingeschränkt (BITTNER 1983). Ein weiterer Nachteil ist die deutliche Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher.

2.8.3 Magnetresonanztomographie (NMR)

Mit der Magnetresonanztomographie kann durch Verwendung von Gadolinium-tetraazacyclododecan-tetraessigsäure (Gd DOTA) als Kontrastmittel die Magenentleerungszeit für Flüssigkeiten bestimmt werden. Die Magenentleerung wird über die Änderung des Magenvolumens, das aus dreidimensionalen Bildern berechnet wird, ermittelt. Vorteil ist, dass man neben der Magenentleerungszeit auch Informationen über die Morphologie des Magens gewinnt. Auch kommt es zu keiner Strahlenbelastung für den Patienten. Nachteil ist, dass dieses Testverfahren nur für Flüssigkeiten möglich ist, da es kein geeignetes Kontrastmittel für feste Mahlzeiten gibt (SCHWITZER 1992 & 1994). Der apparative Aufwand und die hohen Kosten stellen einen weiteren Nachteil dar. Desweiteren können die Messergebnisse durch die Dichte des Gadoliniums von $7,9 \text{ g/cm}^3$, das somit schwerer ist als durchschnittliche Nahrung, beeinflusst werden.

2.8.4 Szintigraphische Methode

Nach Einnahme der mit einem Radionuklid markierten Testmahlzeit wird über dem Magen der Abfall der Radioaktivität pro Zeiteinheit entweder mit ein oder zwei externen Szintillationsdetektoren oder einer Gammakamera registriert (BITTNER 1983, SIEGEL 1989). Die Szintigraphie ist nicht-invasiv. Sie eignet sich für die Messung der Entleerung von flüssigen und festen Mahlzeiten und informiert über den Verlauf der Magenentleerung in einem Untersuchungsgang (BITTNER 1983).

Nachteile stellen die Kosten für das Isotop, der apparative Aufwand und die Strahlenbelastung dar. Auch kann es zu einer Überlagerung der Aktivität im Magenkorpus und -fundus mit der im aufsteigenden Duodenum kommen. Als kritischer Punkt ist das Zeitintervall zwischen Einnahme der Mahlzeit und Beginn der Messung hervorzuheben. Bei langem Zeitintervall wird unter Umständen die initiale Phase der Entleerung nicht vollständig mit erfasst. Dies gilt vor allem bei Verwendung flüssiger Mahlzeiten mit stark beschleunigter initialer Entleerung (BITTNER 1983).

2.8.5 ¹³C-Atemtest

Feste oder flüssige Testmahlzeiten, die mit einer Markersubstanz, die ein ¹³C als stabiles Kohlenstoffisotop enthält, vermischt wurden, werden oral gegeben. Nach dem Verlassen des Magens wird die Markersubstanz im Duodenum resorbiert, in der Leber zu Kohlendioxid abgebaut und durch die Lunge ausgeatmet. Bei dem ¹³C-Kohlenstoff handelt es sich um ein natürliches Isotop mit 6 Protonen und 7 Neutronen, das mit 1,1 % neben dem hauptsächlichen ¹²C-Kohlenstoff in der Umwelt vorkommt. Beide Isotope sind stabil, das heißt, sie emittieren keine radioaktive Strahlung, im Gegensatz zum Beispiel zum ¹⁴C-Kohlenstoff, dessen Kern aus 6 Protonen und 8 Neutronen aufgebaut ist und der unter Emission radioaktiver Strahlung zerfällt. Aus der Ausatemluft lässt sich dann über den Verlauf des Anteils markierten Kohlendioxids eine Magenentleerungszeit bestimmen, da die Magenentleerung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist (GHOOS 1993). Hieraus ergibt sich der Vorteil, dass die Magenentleerungszeit sowohl für feste Mahlzeiten als auch für Flüssigkeiten bestimmt werden kann.

Die Funktionsszintigraphie, die bisher als Goldstandard der Magenentleerungsmessung etabliert ist, hat, wie oben bereits erwähnt, den Nachteil der Strahlenbelastung und setzt einen relativ hohen apparativen und finanziellen Aufwand voraus. Hier liegen die Vorteile des ¹³C-Atemtestes. Dieser ist strahlungsfrei, nicht-invasiv und einfach durchführbar. Des Weiteren konnte in einer in-vitro-Studie gezeigt werden, dass die ¹³C-Oktansäure, die für die Markierung einer festen Mahlzeit verwendet wird, in Eigelb gut lösbar ist und sogar eine bessere Bindung an das Eigelb aufweist als das bei der Szintigraphie verwendete ^{99m}Tc-Technetiumkolloid (PFAFFENBACH 1995).

Nachteil des ¹³C-Atemtestes ist die mäßige intraindividuelle Reproduzierbarkeit, die jedoch auch beim Goldstandard, also der Funktionsszintigraphie, eine Einschränkung darstellt (PFAFFENBACH 1995).

In Vergleichsstudien zwischen ¹³C-Atemtest und Szintigraphie konnte gezeigt werden, dass die Halbwertszeit des ¹³C-Atemtests gut ($r = 0.8257$; $p < 0.0001$) mit der der Szintigraphie korreliert (ZAHN 2003). Die Sensitivität wird mit 67% bis 100% und die Spezifität mit 80% bis 73% (DELBENDE 2000, ZAHN 2003) angegeben. Der Variationskoeffizient lag bei 12% bis 15% (CHOI 1997, DELBENDE 2000).

3. Die Gallenblasenentleerung

3.1 Anatomie der Gallenblase

An der Unterseite des 5. Lebersegments, im vorderen Bereich der rechten sagittalen Furche befindet sich die Gallenblase, die gefüllt bei einer Länge von circa 10cm und einem Querdurchmesser von circa 4cm etwa 40ml Galle enthalten kann. Über das Gallenblaseninfundibulum und dem sich anschließenden Ductus cysticus wird die Galle in den Ductus hepaticus communis geleitet, der distal der Einmündung des Ductus cysticus Ductus choledochus genannt wird. Der Ductus choledochus mündet mit dem Sphinkter Oddi ins Duodenum (WEIL 1982).

3.2 Physiologie der Gallenblase

In der interdigestiven Phase fließt die von der Leber sezernierte Galle bei hohem Tonus des Sphinkter Oddi und geringem Tonus der Gallenblase in die Gallenblase. Dort wird durch Resorption von Elektrolyten und Wasser die Gallenflüssigkeit eingedickt. Im Rahmen des migrierenden myoelektrischen Komplexes kontrahiert sich die Gallenblase zusammen mit dem Duodenum etwa alle 120 Minuten. Bei Nahrungsaufnahme kontrahiert sich die Gallenblase abgestimmt auf Sekretion und Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts (SHAFFER 2000).

3.3 Einflüsse des Nervensystems

Über den Nervus vagus wird bereits in der cephalen Phase der Verdauung eine Steigerung des Muskeltonus und der Beginn der Gallenblasenentleerung erreicht. Die Wirkung von Cholecystokinin wird ebenfalls über cholinerge Nervenfasern vermittelt (BEHAR 1995, SHAFFER 2000). Die Erschlaffung der Gallenblase scheint durch intramurale inhibitorische Neurone vermittelt zu werden, die vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) als Neurotransmitter verwenden (BEHAR 1995).

3.4 Hormonelle Regulation

3.4.1 Insulin

Sowohl Insulin als auch Glucose hemmen die Gallenblasenentleerung unabhängig voneinander (GIELKENS 1998).

3.4.2 Cholecystokinin (CCK)

Cholecystokinin ist der wichtigste hormonale Mediator der Gallenblasenkontraktion während der Digestion. Cholecystokinin führt über präganglionäre cholinerge Nervenfasern zu einem Calciumanstieg in der glatten Muskulatur, wodurch der Muskeltonus erhöht wird.

Am Sphinkter Oddi führt Cholecystokinin über präganglionäre Nervenfasern zu einer Ausschüttung von vasoaktivem intestinalen Polypeptid und Stickstoffmonoxid und damit zu einer Reduktion des Muskeltonus. (SHAFFER 2000)

3.4.3 Pankreatisches Polypeptid (PP)

Dem pankreatischen Polypeptid wird eine überwiegend relaxierende Wirkung auf die Gallenblasenmuskulatur zugeschrieben. Eine einfache Beziehung zwischen der PP-Plasmakonzentration und der Hemmung der Gallenblasenkontraktion scheint aber nicht vorzuliegen (GLASBRENNER 1994). PP hemmt zum einen indirekt den vagal-cholinergen Einfluss und zum anderen direkt die Gallenblasenmuskulatur (NELSON 1996).

3.4.4 Motilin

In der interdigestiven Phase führt Motilin im Rahmen des wandernden myoelektrischen Komplexes zur Gallenblasenkontraktion mit geringfügiger Entleerung von Galle (LUIKING 1998, SHAFFER 2000).

3.4.5 Leptin

Eine Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sich die Gallenblasen von übergewichtigen Mäusen mit angeborenem Leptinmangel auf Cholecystokinin und Neuropeptid Y geringer kontrahieren, als diejenigen gesunder Mäuse (GOLDBLATT 2002). Beim Menschen ist die Wirkung von Leptin auf die Gallenblase nicht bekannt.

3.4.6 Ghrelin

Im Gewebe der Gallenblase konnte der funktionelle Ghrelinrezeptor GHS-R1a nicht nachgewiesen werden. Eine Bedeutung von Ghrelin für die Gallenblasenentleerung ist im Gegensatz zum strukturverwandten Motilin nicht bekannt (GNANAPAVAN 2002).

3.5 Pathophysiologie der Gallenblasenentleerung bei Diabetes mellitus

Es wird angenommen, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko haben, Gallensteine zu entwickeln (HAHM 1996, PAZZI 2000). Aus früheren Studien gibt es keinen überzeugenden Hinweis für Cholesterin-übersättigte Gallenflüssigkeit bei Diabetikern (PAZZI 2000), während mehrere Studien darauf hinweisen, dass eine verzögerte Gallenblasenentleerung der wichtigste Mechanismus für die erhöhte Inzidenz von Gallensteinen bei Diabetikern sein könnte. Trotzdem kamen diese Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen, wahrscheinlich auf Grund der Heterogenität der untersuchten Patienten, sowie der verwendeten Methoden. Gefunden wurde ein normales (KRZEWINSKI 1995) oder erhöhtes (BUCCERI 2002, HAHM 1996, SHARMA 1995) Nüchternvolumen der Gallenblase und eine beschleunigte (LUDWIG 1995), normale (SHARMA 1995, MEGURO 1997) oder verzögerte (KRZEWINSKI 1995, BUCCERI 2002, CATNACH 1993) Entleerung. Als Ursache wurden erniedrigte CCK-Spiegel beschrieben (BUCCERI 2002). Dies konnte in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden (PAZZI 2000, MEGURO 1997). Eine weitere Erklärung für die verminderte Gallenblasenkontraktion wäre eine verminderte CCK-Wirkung an der glatten Muskulatur der Gallenblase (PAZZI 2000). Ebenso wurde über erhöhte PP-Spiegel berichtet (MEGURO 1997). In erster Linie weisen die Ergebnisse aber auf die autonome Neuropathie als Ursache der Hypomotilität hin (HAHM 1996, SHARMA 1995). Außerdem scheint eine Hypersensitivität hinsichtlich der Wirkung von Motilin-Agonisten vorzuliegen (CATNACH 1993).

3.6 Symptomatik

Eine Korrelation von Symptomen wie Übelkeit, vermehrtem Schwitzen und Defäkationsdrang mit gestörter Gallenblasenmotilität konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 beobachtet werden (LUDWIG 1995). Bei 10 bzw. 29 Kindern mit chronischen Bauchschmerzen und verzögerter Gallenblasenentleerung fanden sich nach Cholezystektomie 10 bzw. 23 Kinder beschwerdefrei (AL-HOMAIDHI 2002, GOLLIN 1999). Andererseits fand eine andere Arbeitsgruppe (MARZIO 1992), die 20 Patienten mit Gallenblasenentleerungsstörung aus 65 Dyspepsie-Patienten untersuchte, die unter den Symptomen Völlegefühl, Blähungen, Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen litten, dass zwar durch Behandlung mit Cisaprid im Gegensatz zu Placebo eine Normalisierung der Gallenblasenentleerung erreicht werden konnte, wohingegen

eine signifikante Besserung der Beschwerden sich sowohl auf Cisaprid als auch auf Placebo fand.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte keine sichere Korrelation zwischen gastrointestinalen Symptomen und Gallenblasenentleerungsstörung gefunden werden, wohingegen eine geringe Korrelation zwischen autonomer Neuropathie und Gallenblasenentleerungsstörung gefunden werden konnte (ANNESE 1999).

3.7 Diagnostik

Die wiederholte sonographische Volumenmessung stellt auf Grund des geringen Aufwandes und der fehlenden Strahlenbelastung die Methode der Wahl zur Messung der Gallenblasenentleerung dar (DODDS 1985). Nachteil der Methode ist im Gegensatz zur Szintigraphie, dass eine gleichzeitige Wiederauffüllung der Gallenblase nicht differenziert werden kann (RIEPL 1997). Andererseits repräsentiert die Szintigraphie nicht das wirkliche Gallenblasenvolumen, da eine mögliche Flüssigkeitssekretion von der Gallenblasenmucosa nicht gemessen werden kann (RADBERG 1993) bzw. die Wiederauffüllung durch Lebergalle nicht berücksichtigt wird (UCHIYAMA 1997). Ein weiterer Nachteil ist, dass hier ein 3-dimensionales Volumen mit einer 2-dimensionalen Meßmethode gemessen wird.

Eine weitere Methode ist die Magnetresonanztomographie, die dem Nachteil des höheren technischen Aufwandes unterliegt (VYAS 2002). Der Einsatz der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie ist ebenfalls bei hohem technischen Aufwand möglich (BROWN 1986). Weitere Methoden, wie konventionelle Radiologie und Computertomographie sind möglich, auf Grund der höheren Strahlenbelastung bei Wiederholungsmessungen aber nicht geeignet (UCHIYAMA 1997).

4. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluation der Unterschiede der Magenentleerung bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 1 und bereits eingetretenen Folgeschäden (sensomotorischer Polyneuropathie, diabetischer Retinopathie und diabetischer Nephropathie) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Die Fragestellungen lauten im Einzelnen:

1. Lässt sich bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 1 eine Störung der Magenentleerung auch bei nahezu euglykämischen Blutglucosespiegeln finden ?
2. Werden isokalorische Mahlzeiten, die sich nur in der Konsistenz (fest versus flüssig) unterscheiden, bei langjährigen Diabetikern unterschiedlich schnell aus dem Magen entleert ?
3. Unterscheiden sich die postprandialen Kinetiken enteropankreatischer Peptide bei langjährigen Diabetikern von gesunden Kontrollpersonen ? Welche Rolle spielt Ghrelin, ein neu entdecktes Peptidhormon des Magens ?
4. Ist die Gallenblasenentleerung bei langjährigen Diabetikern beeinträchtigt ?

5. Methoden

5.1 Probanden und Patienten

Die Charakteristika der gesunden Probanden und der Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Teilnehmer der beiden Versuchsgruppen

	Probanden	Typ 1-Diabetiker
Anzahl	10	10
Geschlecht (weiblich/männlich)	5/5	4/6
Alter (Jahre)	29 ± 3,2	40 ± 2,1
Diabetesdauer (Jahre)	-----	28 ± 1,9
Größe (cm)	176 ± 2,4	168 ± 2,9
Gewicht (kg)	69 ± 3,7	65 ± 3,3
BMI (kg/m²)	22.2 ± 1,0	22.9 ± 0,6

Alle Patienten waren langjährige Typ-1 Diabetiker mit einer sensomotorischen Neuropathie. Diese wurden in der Vorbereitung auf eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation untersucht. Der mittlere HbA1c-Wert der Patienten lag bei $7,9 \pm 0,48$ %, Fructosamin bei 400 ± 28 μ M, Hämoglobin bei $11,6 \pm 0,75$ g/dl, Harnstoff bei $55 \pm 9,0$ mg/dl, Kreatinin bei $5,3 \pm 0,97$ mg/dl. Wegen terminalem Nierenversagen wurden sieben Patienten regelmäßig hämodialysiert. Bei allen Patienten und Probanden war der TSH-Spiegel im Normalbereich. Außerdem wurden frühere abdominelle Operationen außer einer Appendektomie und die Einnahme von Medikamenten, die die Magenmotilität beeinflussen, als Ausschlusskriterien definiert.

5.2 Scores

Die Scores für Gastroparese und Neuropathie wurden entsprechend der Fragebögen im Anhang ermittelt. Ein Kästchen, das in einer Zeile ganz links liegt, wurde mit Null Punkten bewertet. Das erste Kästchen links von diesem mit einem Punkt, das zweite Kästchen links mit zwei Punkten und so weiter. Der jeweilige Score wurde als Summe der Punkte der angekreuzten Kästchen berechnet.

5.3 Blutglucosebestimmung

Es wurden aus einer in einer Unterarmvene liegenden 18G Venenverweilkanüle (Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden), in die über einen Dreiwegehahn 0,9 % NaCl langsam einlief, 1 ml Vorlauf abgezogen, 0,2 ml venöses Blut zur Messung gewonnen und mit 0,9 % NaCl gespült.

Die Blutglucosemessung wurde mit dem Reflexionsphotometer Accutrend® (Boehringer Mannheim GmbH, Deutschland) durchgeführt, und bei auffälligen Werten mit dem gleichen Messgerät und dem Glukometer Elite® (Bayer, Deutschland) nachkontrolliert. Als Referenz galt die Messung im Zentrallabor nach Hämolyse mit der Hexokinase-methode im Laborautomat (Hitachi, Japan). Die Blutglucose wurde circa alle 30 Minuten, bei Blutglucosewerten unter 90 mg/dl, postprandial und bei Beschwerden jedoch häufiger gemessen. Die Blutglucosewerte wurden grafisch notiert (Abbildung 1).

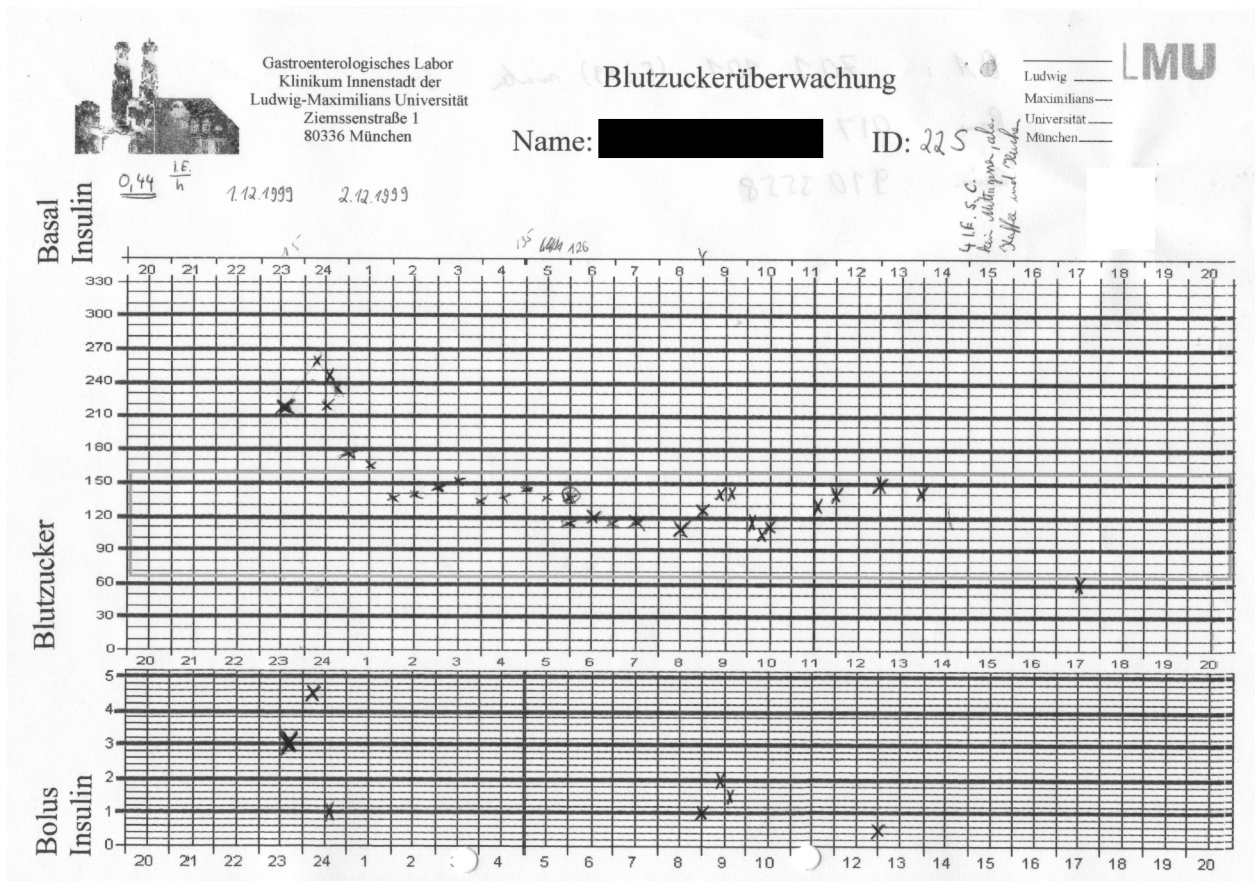


Abbildung 1: Dokumentationsbogen für Blutglucosewerte und Insulinapplikation mit den Eintragungen vom 2.12.1999 als Beispiel.

5.4 Insulingabe

Es wurde eine Insulinpumpe MiniMed 507C[®] (MiniMed GmbH, Mainz, Deutschland) verwendet. Diese wurde mit 3 ml humanem Normal-[Alt-]Insulin (H-Insulin[®], Höchst AG, Frankfurt am Main, Deutschland) mit einer Konzentration von 40 I.E./ml gefüllt. Die Pumpe wurde über eine Perfusorleitung an eine 22G Venenverweilkanüle (Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) angeschlossen, die in einer weiteren Unterarmvene platziert worden war.

Bei einem HbA_{1c} größer 7 % wurde die gesamte normale Tagesdosis des Patienten an Insulinen halbiert über 24 h als Basisdosierung gegeben. Bei einem HbA_{1c} kleiner 7 % wurde die Basisdosierung um 10%, bei Hypoglykämie neigung um 20%, und bei häufigen Hypoglykämien um 30% reduziert. Der Perfusorschlauch wurde gefüllt an die mit 0,9 % NaCl gespülte 22G Kanüle angeschlossen. Die 22G Kanüle, mit einem Volumen von ca. 125µl, die bei Verwendung von Insulinlösungen der Konzentration 40 I.E./ml etwa 5 I.E. Insulin entsprechen, wurde zur Sicherheit zunächst nicht mit Insulin gefüllt.

Blutglucosespiegel senken

Es wurde davon ausgegangen, dass eine Einheit Insulin den Blutglucosespiegel um 30 mg/dl senkt und dass eine Senkung der Blutglucose um mehr als 100 mg/dl/h unerwünscht ist. Entsprechend einem Zielbereich von 60 bis 160 mg/dl wurden je nach Blutglucosespiegel Bolusgaben von 0 bis 6 I.E. Insulin i.v. verabreicht. Die genaue Dosis wurde aus der graphischen Blutglucosekurve ermittelt, wobei nicht nur die absolute Höhe der Blutglucose, sondern auch die Tendenz der Kurve, und der Füllungszustand der 22G Kanüle zu Anfang der Einstellung berücksichtigt wurden.

Blutglucosespiegel heben

Von einer Hypoglykämie wurde ausgegangen, wenn der Blutglucosespiegel auf 50 mg/dl absank, oder eines oder mehrere der Symptome Heißhunger, kaltes Schwitzen, Übelkeit, Gereiztheit, Unruhe, Zittern, Tachykardie, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle oder Bewusstlosigkeit auftraten, wobei Krampfanfälle oder Bewusstlosigkeit nicht beobachtet wurden. Bei nahe der unteren Grenze des Zielbereichs liegenden Blutglucosespiegeln wurde die Basisinsulingabe erniedrigt, oder gestoppt.

Es wurde davon ausgegangen, dass zwei Esslöffel Glucose den Blutglucosespiegel um 50 mg/dl heben, dass 100 ml Nesquick[®] (Nestlé Deutschland AG, Frankfurt am Main,

Deutschland), das 9,8 g Saccharose, 1,7 g Glucose, 3,5 g Protein und 1,7 g Fett enthält, den Blutglucosespiegel hebt und stabilisiert, und dass 20 ml Glucose 20 %, gegeben über die 18G Venenverweil-kanüle, den Blutglucosespiegel um 10 mg/dl hebt.

5.5 ¹³C-Atemteste

5.5.1. Allgemeine Durchführung

Zur Untersuchung der Magenentleerung bei fester Nahrung wurde der ¹³C-Oktansäure-Atemtest nach Ghoo et al (GHOOS 1993) und zur Untersuchung der Magenentleerung bei flüssiger Nahrung der ¹³C-Acetat-Atemtest nach Braden et al. (BRADEN 1995) durchgeführt. Die Zusammensetzung der beiden Mahlzeiten in Bezug auf Fett, Kohlenhydraten und Protein und damit auch der Kaloriengehalt waren identisch: Fett 27 g, Kohlenhydrat 65 g, Protein 18 g, Energiegehalt 594 kcal. Die genauen Zusammensetzungen zeigen die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Nährstoffzusammensetzung der festen Mahlzeit (reichliches Frühstück)

Feste Mahlzeit	Kohlenhydrate (g)	Protein (g)	Fett (g)	Energie (kcal)
1 Ei, 58 g	0.35	7.5	6.8	95
5 g Öl zum Braten	0	0	5	47
2 Semmeln, 120 g	57	9	1.7	286
10 g Butter	0.07	0.07	8.3	77
20 g Diätmarmelade	4.4	0	0	18
25 g Streichkäse	3.4	1.4	5.5	71
250 ml Wasser	0	0	0	0
Gesamt	65	18	27	594

Tabelle 3: Nährstoffzusammensetzung der flüssigen Mahlzeit (Trinknahrung)

Flüssige Mahlzeit	Kohlenhydrate (g)	Protein (g)	Fett (g)	Energie (kcal)
475 ml Fresubin® (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland)	65	18	16g	493
11 g Öl	0	0	11g	101
Gesamt	65	18	27g	594

Beide Tests setzen voraus, dass die Testpersonen zu Beginn der Untersuchung nüchtern sind. Nach Gabe der mit 100 mg ^{13}C -Octansäure bzw. 150 mg ^{13}C -Acetat markierten Testmahlzeiten wird die Ausatemluft für vier bis fünf Stunden in gasdichten Beuteln gesammelt und gemessen. Wir führten die Messungen in den ersten 20 Minuten in fünfminütigen Abständen, in den ersten zwei Stunden in zehnminütigen Abständen, in der dritten Stunde in Abständen von 20 Minuten und darauf in 30-minütigen Abständen durch (Tabelle 4). Wir führten die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft mit einem Infrarot-Isotopen-Analysator durch (IRIS[®], Wagner, Worpswede, Deutschland).

Normalerweise beträgt der Anteil des ^{13}C -Kohlendioxid am Gesamtkohlendioxid in der Ausatemluft etwa 1,10%. Nach Verstoffwechslung einer mit ^{13}C markierten Testmahlzeit steigt dieser Anteil auf 1,13 bis 1,17% an, und fällt dann wieder ab. Der zeitliche Verlauf dieser Kinetik bildet die Grundlage für die Berechnung der Magenentleerung (BRADEN 1994, GHOOS 1993).

Der Infrarot-Isotopen-Analysator basiert auf der nichtdispersiven Infrarotspektroskopie (NDIR), bei der eine breitbandige Lichtquelle und ein akustooptischer Detektor, der nur auf die Wellenlänge anspricht, bei der das zu messende Gas absorbiert, verwendet werden. Die NDIR zur Bestimmung von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ beruht physikalisch darauf, dass die Absorptionsspektren der asymmetrischen Streckschwingungsmodi beider Moleküle fast vollständig getrennt sind und deshalb Interferenzen, welche die Konzentrationsbestimmung beeinträchtigen könnten, von vorneherein sehr klein sind. Die Konzentration des zu messenden Gases wird aus dem Unterschied der Absorption des eingestrahnten Lichtes in je zwei Referenzgas- und Messgaszellen bestimmt (BRADEN 1994).

Δ -Wert:

Unter diesem Wert versteht man das Isotopenverhältnis $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ in einer Probe (Rs) bezogen auf das Referenzisotopenverhältnis ($R_{\text{PDB}} = 0,0112375$).

$$\Delta = (R_s / R_{\text{PDB}} - 1) * 1000 \text{ ‰}$$

DOB:

Für Atemgasanalysen ist nur die Änderung des Deltawertes im Vergleich zu dem Deltawert in einer Probe, die vor Einnahme des ^{13}C - markierten Substrates genommen wurde, von

Interesse. Diese Änderung wird üblicherweise in Dosis in Promille oberhalb des Basisspiegels (DOB) ausgedrückt.

$$\text{DOB} = \Delta_{\text{NACH}} - \Delta_{\text{VOR}}$$

$t_{(1/2)}$:

$t_{(1/2)}$ entspricht der Halbwertszeit der Magenentleerung und wird berechnet nach der Formel:

$$y = m (1 - e^{-kt})^\beta$$

y = Prozentsatz der Kumulativen ^{13}C - Ausatmung; t = Zeit in Stunden; m , k , β sind Konstanten mit m = totale gemessene kumulative ^{13}C -Ausatmung am Ende des Versuches. (GHOOS 1993)

$t_{(\text{lag})}$:

$t_{(\text{lag})}$ entspricht der Zeit in der m auf den Bruchteil $1/e$ abgenommen hat, d.h. 36,8 % des Mageninhaltes entleert wurden. Berechnet wird $t_{(\text{lag})}$ nach folgender Formel: $t_{(\text{lag})} = (\ln \beta) / k$ (GHOOS 1993). $t_{(\text{lag})}$ entspricht somit der Verzögerungszeit bis ein bestimmter Anteil ($1/e$) entleert ist.

5.5.2 ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde entwickelt um die Magenentleerung nach einer festen Mahlzeit zu beurteilen (GHOOS 1993). Es wurden 100mg ^{13}C -Oktansäure (Euriso-top, Gif-sur-Yvette, Frankreich), einer mittelkettigen Fettsäure, die ein stabiles ^{13}C -Kohlenstoffisotop enthält, gegeben. ^{13}C -Oktansäure bindet gut an Eigelb und wird nach Passage des Magens von den Epithelzellen des Duodenums rasch resorbiert. In der Leber wird die Substanz hauptsächlich zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert, das durch die Lunge ausgeatmet wird und damit in der Ausatemluft nachweisbar wird. Die Freisetzung der mit ^{13}C -Oktansäure markierten Substanz aus dem Magen stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Anreicherung von $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft dar, weshalb der zeitliche $^{13}\text{CO}_2$ -Verlauf in der Ausatemluft als indirekter Parameter der Magenentleerung herangezogen werden kann (PFAFFENBACH 1995).

5.5.3 ^{13}C -Acetat-Atemtest

Dieser Test wurde zur Beurteilung der Magenentleerung von Flüssigkeiten und der flüssigen Phase in halbfesten Testmahlzeiten validiert (BRADEN 1995, PFAFFENBACH 1996). Es

werden 150 mg ^{13}C -Natrium-Acetat, das im Magen wegen seiner Hydrophilie kaum absorbiert wird, eingemischt in eine wässrige Lösung verabreicht. ^{13}C -Acetat wird nach Entleerung aus dem Magen ebenfalls im Duodenum rasch resorbiert und anschließend in der Leber schnell zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert, das in der Ausatemluft gemessen wird. Der die Geschwindigkeit bestimmende Parameter ist auch hier die Magenentleerung (BRADEN 1995).

5.6 Gallenblasensonographie

Es wurde bei unseren Untersuchungen ein tragbarer Ultraschall-Real-Time-Scanner Sonoline LX[®] (Siemens, Deutschland) mit einem 3,5 MHz Linearschallkopf eingesetzt. Zusätzlich wurde ein Videoprinter P60B[®] (Mitsubishi Electric, Japan) für die Dokumentation verwendet. Bei Rückenlage des Probanden wurde die größte Länge und in senkrechten Schnitten dazu, die Höhe und Breite der Gallenblase gemessen. Bei fehlender oder mangelnder Darstellung in den Standardschnitten wurden Schnitte von lateral, sowie Quer- und Intercostalschnitte durchgeführt (WEIL 1982). Die Gallenblase stellte sich normalerweise reflexfrei mit dahinter liegender Schallverstärkung dar. Die Gallenblasenwand war maximal 3mm breit und ließ sich manchmal in drei Schichten aufspalten.

Berechnung des Gallenblasenvolumens

Das Volumen wurde mit der Formel: $V = 3.14 / 6 * (\text{Länge} * \text{Höhe} * \text{Breite})$ errechnet (DODDS 1985). Länge, Höhe und Breite wurden vor und nach den Mahlzeiten zu zwanzig Zeitpunkten sonographisch bestimmt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zeitschema der Versuchsdurchführung bei 10 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 10 gesunden Probanden. Die Mahlzeiten wurden zwischen 0min und 20min eingenommen. Insulin wurde nur bei den Diabetikern appliziert (Basalrate +Boli).

Zeit (min)	Blutglucose-messung	Insulin	¹³C-Atemtest	Blutabnahme	Sonographie Gallenblase
-600	Jede 30 Minuten	kontinuierlich			
0	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
5		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	
10		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
15		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	
20	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
30		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
40	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
50		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
60	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
70		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
80	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
90		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
100	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
110		kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
120	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
130		kontinuierlich	Atemprobe		
140	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
150		kontinuierlich	Atemprobe		
160	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
170		kontinuierlich	Atemprobe		
180	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
210	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
240	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
270	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie
300	Blutglucose	kontinuierlich	Atemprobe	Blutabnahme	Sonographie

5.7 Versuchsdurchführung

Zehn Stunden vor Beginn der Messung der Magenentleerung wurde der Blutglucosespiegel der Patienten während der Nachtstunden mit einer kontinuierlichen Insulininfusion anstelle der subkutanen Insulininjektion durch Medizinstudenten eingestellt. Der Blutglucosespiegel wurde alle 30 Minuten überprüft und die Insulindosis, falls erforderlich, angepasst, wie unter 5.3 beschrieben. In der Kontrollgruppe wurde keine Blutglucosemessung vor Beginn der Messung der Magenentleerung durchgeführt.

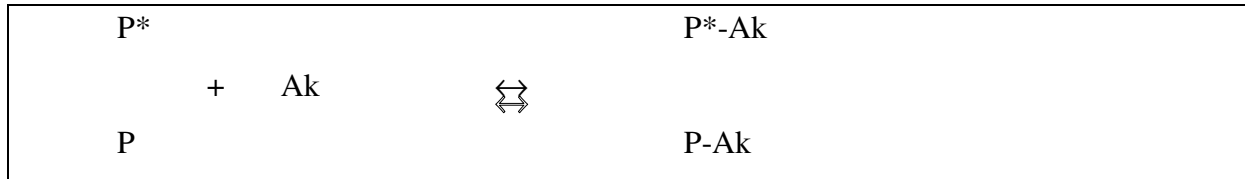
Am folgenden Tag wurde um 8:00 Uhr die mit ^{13}C -Oktansäure präparierte feste Testmahlzeit gegeben. Patienten und Kontrollpersonen wurden angewiesen, das Frühstück innerhalb von 20 Minuten vollständig zu verzehren. Vor der Testmahlzeit wurde die erste Probe der Ausatemluft gesammelt. Während der Testzeit von fünf (Patienten) bzw. vier (Kontrollpersonen) Stunden wurden regelmäßig weitere Atemproben gesammelt: In den ersten 20 Minuten alle fünf Minuten, gefolgt von zehnminütigen Abständen in den ersten drei Stunden und von da an in 30-minütiger Folge. Die Zeitintervalle der Messung waren so gewählt worden, dass im Bereich zu erwartender Steigungsänderungen am Anfang der interpolierten Kurve der Messpunkte mehr Messpunkte liegen als im Bereich relativ konstanter negativer Steigung am Ende der Messung, um bei möglichst nicht zu vielen Messungen ein optimales Interpolieren der Messpunkte zu einer Kurve zu ermöglichen. Parallel dazu wurden die Gallenblasenvolumina nach dem in Tabelle 4 angegebenen Zeitschema gemessen. Zusätzlich wurde aus einer zuvor gelegten Venenverweilkanüle in einer Unterarmvene vor dem Frühstück und danach in den ersten 20 Minuten in fünfminütigen Abständen, bis zur zweiten Stunde in zehnminütigen Abständen, bis zur dritten Stunde in 20-minütigen Abständen und bis zur vierten (Probanden) oder fünften (Patienten) Stunde in halbstündigen Abständen jeweils 10 ml Vollblut in EDTA-Röhrchen entnommen (Tabelle 4). Die Venenverweilkanülen wurden nach jeder Blutentnahme mit etwa 2ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Das Plasma wurde durch Zentrifugation bei 4°C über 6 Minuten gewonnen und bis zur radioimmunologischen Messung bei -20°C tiefgefroren.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde alle 20 Minuten oder öfter der Blutglucosespiegel bestimmt, und falls nötig mit Insulin korrigiert. An einem anderen Tag wurden die Untersuchungen in identischer Weise bei Patienten und Probanden durchgeführt, nur mit dem Unterschied, dass statt der festen Nahrung eine mit ^{13}C -Natrium-Acetat präparierte isokalorische Flüssignahrung mit identischem Gehalt an Fett, Proteinen und Kohlenhydraten getrunken werden musste.

5.8 Immunologische Assays

5.8.1 Prinzip

Das Prinzip des Radioimmunoassays (RIA) beruht auf einer kompetitiven Bindungsreaktion von radioaktiv markiertem Peptid (P*, Tracer) und nicht markiertem Peptid (P, zu messende Substanz) mit einem dafür spezifischen Antikörper (Ak). Beide Peptidfraktionen sollten trotz radioaktiver Markierung der einen Peptidfraktion eine ähnlich hohe Affinität zum Antikörper haben.



Nach Zentrifugation werden die nicht gebundenen Liganden P* und P im Überstand abgesaugt. Begrenzend für die Antigen-Antikörperreaktion ist die Menge an Antikörper (Ak), die immer gleich ist. Da auch eine konstante Menge an radioaktiv markiertem Peptid (P*) hinzugefügt wird, sinkt mit steigendem Angebot an nicht-radioaktivem Peptid die Radioaktivität im Präzipitat (P*-Ak und P-Ak).. Zur quantitativen Konzentrationsbestimmung werden bekannte Mengen des zu untersuchenden Antigens in einer geeigneten Verdünnungsreihe in den Versuch eingesetzt, so dass man eine Standardkurve erhält, an der mit Hilfe der gemessenen Radioaktivitäten (Counts) die Konzentrationen in den unbekannt Proben abgelesen werden können.

Beim Immunfluoreszenzassay wird statt einer radioaktiven Markierung ein fluoreszierendes Molekül und zur Messung statt eines Gammacounters ein Fluorometer verwendet.

Um valide Ergebnisse zu erhalten werden identische Versuchsbedingungen für die Standardproben und die zu untersuchenden Proben eingehalten und Doppelwerte für Standards und Proben angesetzt.

5.8.2 Radioimmunoassay

In die Meßröhrchen werden die Standardlösungen bzw. die Proben und die spezifische Antikörperlösung gegeben. Nach Mischung der Lösungen erfolgt die Inkubation, die bei 4°C 16 bis 24 Stunden dauert, damit die Antigen-Antikörperreaktion ablaufen kann. Daraufhin wird der radioaktiv markierte Ligand (¹²⁵I-Peptid) zugegeben, die Lösungen gemischt und wieder bei 4°C für einige Stunden inkubiert. Nach Präzipitation mit einem Anti-Antikörper und Tiereserum wird bei 4°C mit 2000 G für 20 Minuten zentrifugiert. Anschließend wird der

Überstand abgesaugt und die Radioaktivität im Präzipitat mit einem Gammacounter gemessen. Mit Hilfe der Standards berechnet man eine Standardkurve nach dem „smoothed spline“ Algorithmus, an der sich die Konzentrationen der unbekanntenen Proben ablesen lassen. Wir verwendeten einen automatischen Gammacounter (CliniGamma 1272[®], LKB-Pharmacia, Freiburg, Deutschland) und berechneten die Standardkurven und Probenkonzentrationen computergestützt (RIA Calc LM[®], LKB-Pharmacia, Freiburg, Deutschland).

5.8.2.1 Insulin

Das Peptidhormon Insulin wurde mit einem kommerziell erhältlichen Radioimmunoassay (Biochem Immunosystems GmbH, Freiburg, Deutschland) in jeweils 50µl Plasma bestimmt. Die Standardkurve wurde von 0 µE/ml bis 200 µE/ml erstellt. Die untere Nachweisgrenze lag bei 3 bis 15 µE/ml. Exogen zugeführtes Insulin wurde miterfasst.

5.8.2.2 Cholecystokinin (CCK)

Das Polypeptid Cholecystokinin (CCK) wurde aus 400 µl Ethanol-extrahiertem Plasma mit einem Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay nach Riepl et al. (RIEPL 1995/6a & 1995/6b & 1996) bestimmt. Das Antiserum CH40IX wurde durch Immunisierung von Kaninchen mit synthetischem sulfatierten CCK-8 (Sigma Chemie, München), gekoppelt an Rinderserumalbumin, gewonnen. Der Antikörper richtet sich spezifisch gegen die biologisch aktive Stelle des CCK, die das sulfatierte Tyrosin umfasst, das an Position 7 vom C-terminalen Ende lokalisiert ist. Als Tracer diente mit ¹²⁵I-Bolton-Hunter Reagenz (spezifische Radioaktivität 81,4 Mbq/nmol; NEN, Dreieich, Deutschland) markiertes CCK-8 und als Standard synthetisches humanes CCK-8S (Sigma Chemie, München, Deutschland).

Es besteht eine Kreuzreaktivität von nahezu 100% mit synthetischem, sulfatierten, menschlichen CCK-33, reinem, natürlichem CCK-39 und dem synthetischen CCK-Analogen Cerulein. Im Gegensatz dazu zeigt das Antiserum keine Kreuzreaktivität gegenüber unsulfatiertem und damit biologisch inaktivem CCK-8 und unsulfatiertem Gastrin-17/-34. Die Kreuzreaktivität mit sulfatiertem Gastrin-17 liegt unter 1%. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,3 pM. Die Intra- und Interassayvariationskoeffizienten betragen unter 8% bzw. unter 15% (RIEPL 1995/6b).

5.8.2.3 Pankreatisches Polypeptid (PP)

PP wurde in jeweils 100µl Plasma mit dem Radioimmunoassay von Riepl et al. (RIEPL 1990) bestimmt. Das Antiserum K5418, welches in Kaninchen durch Immunisierung mit PP vom Schwein gewonnen wurde, und ¹²⁵I-PP vom Schwein sind kommerziell erhältlich (Novo Research Institute, Kopenhagen, Dänemark). Der Antikörper zeigt eine Kreuzreaktivität von mehr als 95% mit humanem PP und keine mit anderen gängigen Peptiden. Die Standardkurven wurden mit humanem PP erstellt (Sigma Chemie, München, Deutschland). Die untere Nachweisgrenze war bei 2,6 pM. Die Intra- und Interassayvariationskoeffizienten lagen unter 12% bzw. unter 15%.

5.8.2.4 Motilin

Zur Bestimmung des Polypeptids Motilin im Plasma wurde ein kommerziell erhältlicher Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay (Phoenix Pharmaceuticals Inc, 530 Harbor Boulevard, Belmont, California, USA) verwendet. Der Antikörper zeigt eine Kreuzreaktivität von 100% mit Motilin und keine mit anderen gängigen gastrointestinalen Peptiden. Eine Kreuzreaktivität mit humanem Ghrelin wurde wegen der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Motilin und Ghrelin zusätzlich ausgeschlossen. Die Standardkurve wurde von 10 pg/ml bis 1,3 ng/ml gelegt. Die untere Nachweisgrenze betrug 40 pg/ml. Die Intraassayvariationskoeffizienten lagen unter 4%.

5.8.2.5 Ghrelin

Zur Bestimmung des Polypeptids Ghrelin in jeweils 100 µl Plasma wurde ein kommerziell erhältlicher Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay (Phoenix Pharmaceuticals Inc, 530 Harbor Boulevard, Belmont, California, USA) verwendet. Der Antikörper zeigt eine Kreuzreaktivität von 100% mit Ghrelin und keine mit anderen gängigen gastrointestinalen Peptiden. Die Standardkurve wurde von 40 pg/ml bis 5 ng/ml erstellt. Die untere Nachweisgrenze betrug 80 pg/ml. Die Intra- bzw. Interassayvariationskoeffizienten lagen unter 8% bzw. unter 15%.

5.8.3 Immunfluoreszenzassay von Leptin

Leptin wurde mit dem von Tschöp et al. (TSCHOEP 1998) entwickelten Sandwich-immunoassay aus 50 µl Plasma bestimmt. Die monoklonalen Antikörper MAB 4D3 und MAB 6D9-b gegen humanes Leptin wurden mit weiblichen Balb/C-Mäusen hergestellt. Als

Tracer wurde ein Konjugat aus Leptin und Biotin hergestellt. Der Endpunkt wurde mit Streptavidin-Europium markiert und im Fluorometer bestimmt.

Die Standardkurve wurde von 50 pg/ml bis 50 ng/ml gelegt. Die untere Nachweisgrenze betrug 40 pg/ml. Die Variationskoeffizienten lagen im Intra- und Interassayvergleich unter 9%.

5.9 Statistik

Alle Daten sind als Mittelwert \pm ein Standardfehler des Mittelwertes angegeben ($\mu \pm \text{SEM}$), die durch Excel-97 (Microsoft Corporation, USA) berechnet wurden. Der Variationskoeffizient wurde als Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert, die Varianz als das Quadrat der Standardabweichung daraus bestimmt. Die angegebenen Normbereiche wurden durch den Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen festgelegt.

Die weitere statistische Auswertung wurde mit NCSS 6.0.21 (Jerry Hintze, 329 North 1000 East, Kaysville, UT 84037, USA) durchgeführt. Für unverbundene Stichproben wurde zunächst die Normalverteilungen geprüft. Konnte für beide Datengruppen die Normalverteilung durch die Skewness, Kurtosis und Omnibus-Teste auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht verworfen werden, so wurden die Varianzen durch Variance-Ratio-Equal-Variance-Test und Modified-Levene-Equal-Variance-Test verglichen. Konnte die Annahme der Gleichheit der Varianzen auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht verworfen werden, so wurde der T-Test durchgeführt. Musste die Annahme der Varianzgleichheit verworfen werden, kam der Aspin-Welch-Test zur Anwendung. Musste die Normalverteilung verworfen werden, so wurde für unverbundene Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Verbundene Stichproben wurden ebenfalls mit obigen Tests auf Normalverteilung geprüft. Konnte die Annahme der Normalverteilung nicht verworfen werden, so wurde der T-Test angewendet, im anderen Fall kam der Wilcoxon Test zur Anwendung. p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant bewertet.

Die Regressionsanalysen wurden mit SSP 2.02 (Gary Smith, Pomona Collage, Claremont, California, USA) durchgeführt. Die Area under the curve (AUC) wurde nach dem Trapezoidmodell mit Excel-97 (Microsoft Corporation, USA) berechnet. Eine improved Area under the curve (iAUC) wurde definiert als die Differenz von AUC und der AUC eines fiktiv konstanten Basisspiegels. Sie wurde eingesetzt, um kleine Peptidspiegelschwankungen bei großer Streuung der Basisspiegel erfassen zu können.

Die Auswertung der Magenentleerungszeiten erfolgte durch den Infra-Rot-Isotopen-Analysator (IRIS®, Wagner Analystechnik, Worpsswede) computerisiert. Hiermit wurden der Delta- und DOB-Wert bestimmt sowie $t_{(1/2)}$ und $t_{(\text{lag})}$ berechnet (s. Methodik Kap. 5.4.1).

Bei der Gallenblase wurden sonographisch Länge, Breite und Höhe gemessen. Das Volumen wurde mit der Formel: $\text{Volumen} = 3.14 / 6 * (\text{Länge} * \text{Höhe} * \text{Breite})$ errechnet. $t_{(1/2)}$ wurde für jede Versuchsperson an computerisiert erstellten Graphiken ausgemessen und definiert als die Zeit, in der die Hälfte des Ausgangsvolumens entleert wurde.

6. Ergebnisse

6.1 angewandte Methoden

6.1.1 Blutglucoseeinstellung

Die Blutglucosespiegel der Probanden lagen nach der festen Mahlzeit im Normwertebereich (Abbildung 2). Der höchste gemessene Glucosewert der Probanden wurde 30 Minuten nach der festen Mahlzeit erreicht und betrug 118 mg/dl.

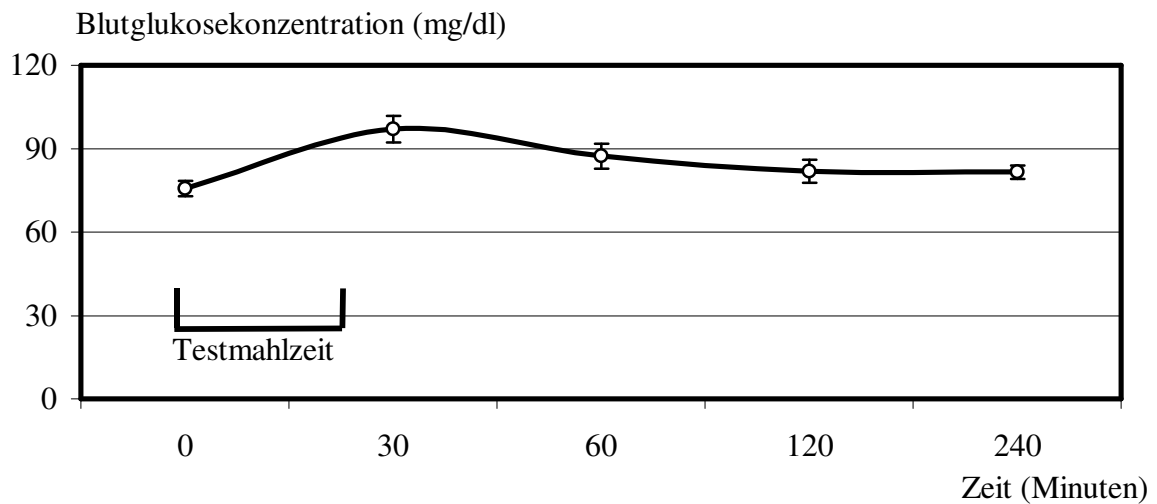


Abbildung 2: Die durchschnittliche Blutglucosekonzentration der Probanden nach Gabe der festen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm \text{SEM}$).

Die durchschnittlichen Blutglucosekonzentrationen vor und während der Mahlzeiten lagen bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Polyneuropathie bei 139 ± 11 mg/dl und 140 ± 14 mg/dl für die feste bzw. flüssige Mahlzeit (siehe Abbildungen 3 und 4). Schwerwiegende Nebenwirkungen infolge der für die Blutzuckereinstellung notwendigen Insulingaben wurden nicht beobachtet.

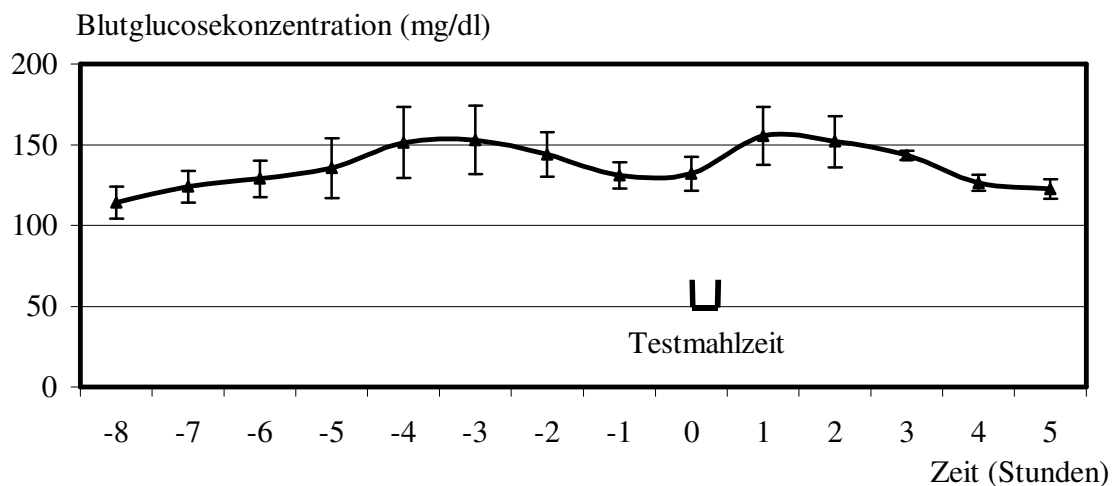


Abbildung 3: Die durchschnittliche Blutglucosekonzentration der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 vor und nach Gabe der festen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

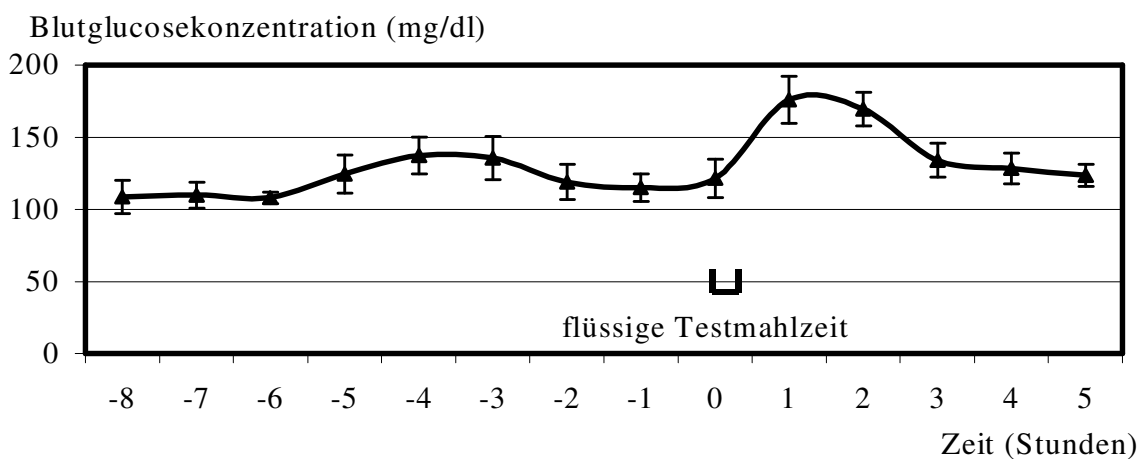


Abbildung 4: Die durchschnittliche Blutglucosekonzentration der Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 vor und nach Gabe der flüssigen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

Das Korrelationsprofil der Glucosespiegel (Tabelle 5) zeigte keine statistischen Auffälligkeiten mit Ausnahme einer gerade signifikanten Korrelation zwischen Glucose-AUC und Hämoglobinspiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1, die durch einen Extremwert verursacht wird (Abbildung 5).

Tabelle 5: Korrelationsprofil der Glucosespiegel nach fester Mahlzeit.

p-Werte, ggf. Vorzeichen von r	Glucosespiegel Probanden		Glucosespiegel Diabetiker		
	Basisspiegel	AUC fest	Basisspiegel	AUC fest	AUC flüssig
Alter	0,16	0,43	0,12	0,31	0,35
BMI	0,46	0,15	0,32	0,08	0,16
Diabetesdauer			0,46	0,42	0,43
HbA1c			0,09	0,29	0,23
Fructosamin			0,34	0,24	0,09
Hämoglobin			0,30	0,05* pos	0,19
Harnstoff			0,12	0,13	0,20
Kreatinin			0,06	0,09	0,16

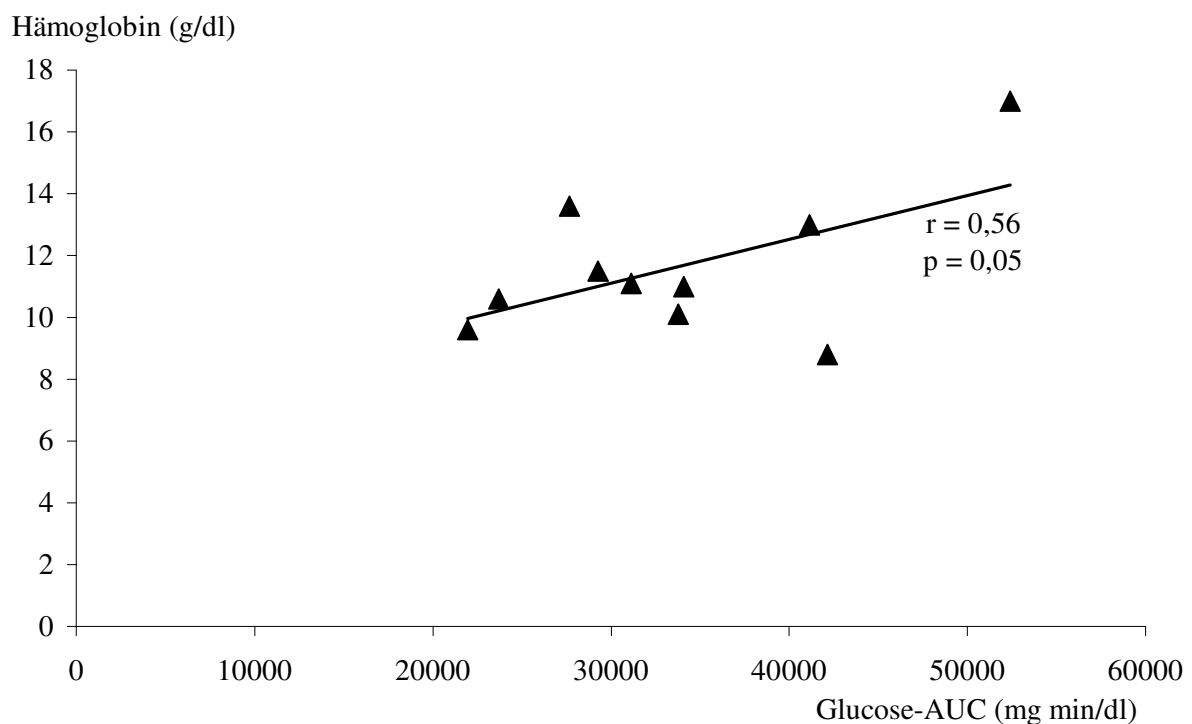


Abbildung 5: Gerade signifikante Korrelation der Glucose-AUC mit der Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 auf Grund eines Extremwertes (n=10).

6.1.2 ^{13}C -Atemtests zur Messung der Magenentleerung

Der Messfehler des Infrarot Isotopen Analysators liegt nach Angaben des Herstellers bei weniger als 0,3 ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder 3,3 ppm $n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ und nach eigenen Messungen bei 0,15 ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder 1,7 ppm $n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$. Nach eigener Messung lag die biologische Standardabweichung bei variabler CO_2 -Konzentration bei 2,3 ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder 26 ppm $n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ und bei möglichst konstanter CO_2 -Konzentration bei 0,63 ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder 7,1 ppm $n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ für die feste Mahlzeit und bei 0,48 ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder 5,4 ppm $n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ für die flüssige Mahlzeit. Die maximalen DOB dieser Studie liegen bei $12 \pm 0,31$ ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ für die feste Mahlzeit und bei $36,5 \pm 0,71$ ‰ $\Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ für die flüssige Mahlzeit. Somit liegt das Verhältnis aus Signal zu Störsignal (Hintergrundrauschen), berechnet als Quotienten aus halbmaximaler DOB und der vierfachen biologischen Standardabweichung für $p < 0,05$, für die feste Mahlzeit bei $2,4 \pm 0,12$ und für die flüssige Mahlzeit bei $9,5 \pm 0,37$.

6.1.3 Sonographische Messung Gallenblasenentleerung

Zur Evaluierung der Methode wurde ein Luftballon so mit 30 ml Leitungswasser gefüllt, dass er noch schlaff genug war um gebogene Formen annehmen zu können. Der Luftballon wurde entlüftet, mit Polyglyconsäurefaden verschlossen und mit Zellstoff umwickelt in eine undurchsichtige mit Leitungswasser gefüllte Schale gegeben. Die Schale wurde so gestellt, dass der Untersucher den Luftballon nicht sehen konnte und das Volumen des Luftballons sonographisch zehn Mal bestimmt, wobei zwischen den Messungen der Luftballon umpositioniert wurde. Das Volumen des Luftballons wurde mit $26 \pm 0,9$ ml bestimmt. Anschließend wurde der Luftballon geöffnet und das im Luftballon befindliche Volumen bestimmt: 29,7 ml. Das Verhältnis aus Signal und Störsignal, berechnet als Quotienten aus halbmaximalem Volumen und der vierfachen Standardabweichung für $p < 0,05$, liegt bei 1,1.

6.1.4 Immunologische Assays

Das Verhältnis von Signal zu Störsignal, berechnet als Quotient aus dem mittleren Peptidspiegel und der vierfachen Standardabweichung für $p < 0,05$ lag für CCK bei 1,7, für PP bei 1,7, für Motilin bei 6,3, für Leptin bei 2,8 und für Ghrelin bei 1,7.

6.2 Magenentleerung

Insgesamt ergab sich keine signifikante Differenz der Magenentleerungshalbwertszeiten zwischen Typ-1 Diabetikern unter optimierter Glucoseeinstellung und gesunden Kontrollpersonen nach Einnahme der festen Mahlzeit (199 ± 44 vs. 180 ± 24 min) (Abbildungen 6, 7 und 8).

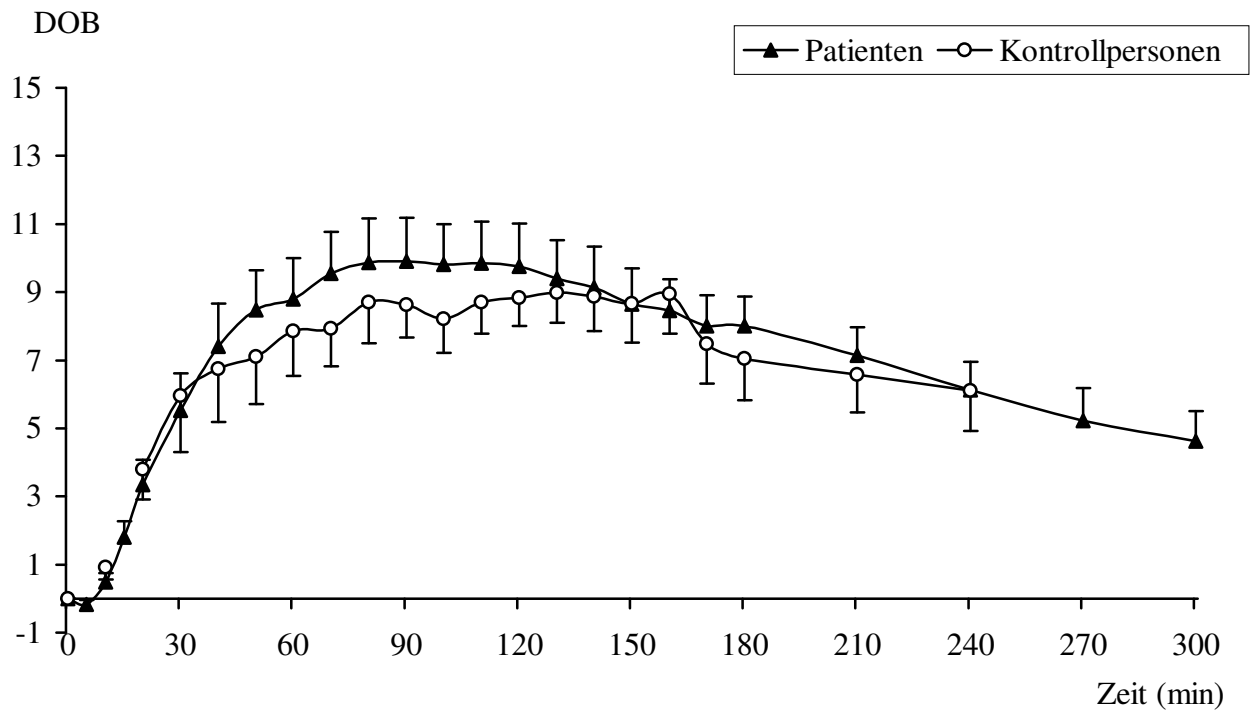


Abbildung 6: Die DOB von Probanden und Patienten nach der festen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

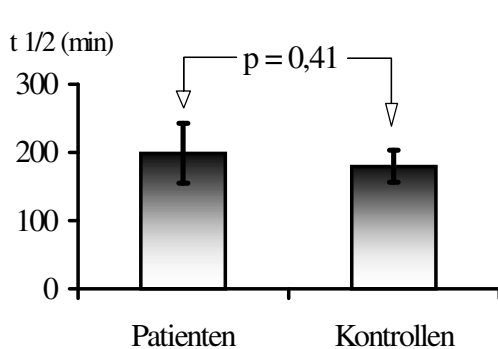


Abbildung 7: Die $t_{(1/2)}$ der Patienten und Probanden nach der festen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

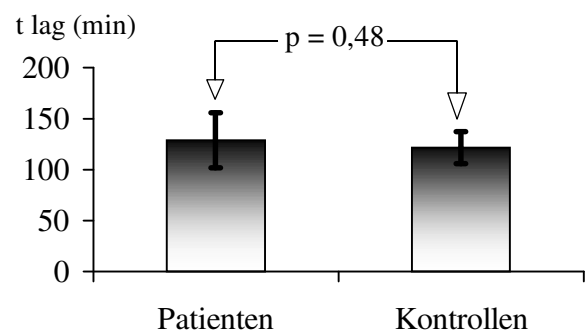


Abbildung 8: Die $t_{(lag)}$ der Patienten und Probanden nach der festen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

Im Gegensatz dazu war nach flüssiger Testmahlzeit die Magenentleerungshalbwertszeit der Diabetiker schwach signifikant verlängert (173 ± 11 vs. $144 \pm 6,3$ min, $p = 0,02$), nicht jedoch t_{lag} (Abbildungen 9,10 und 11).

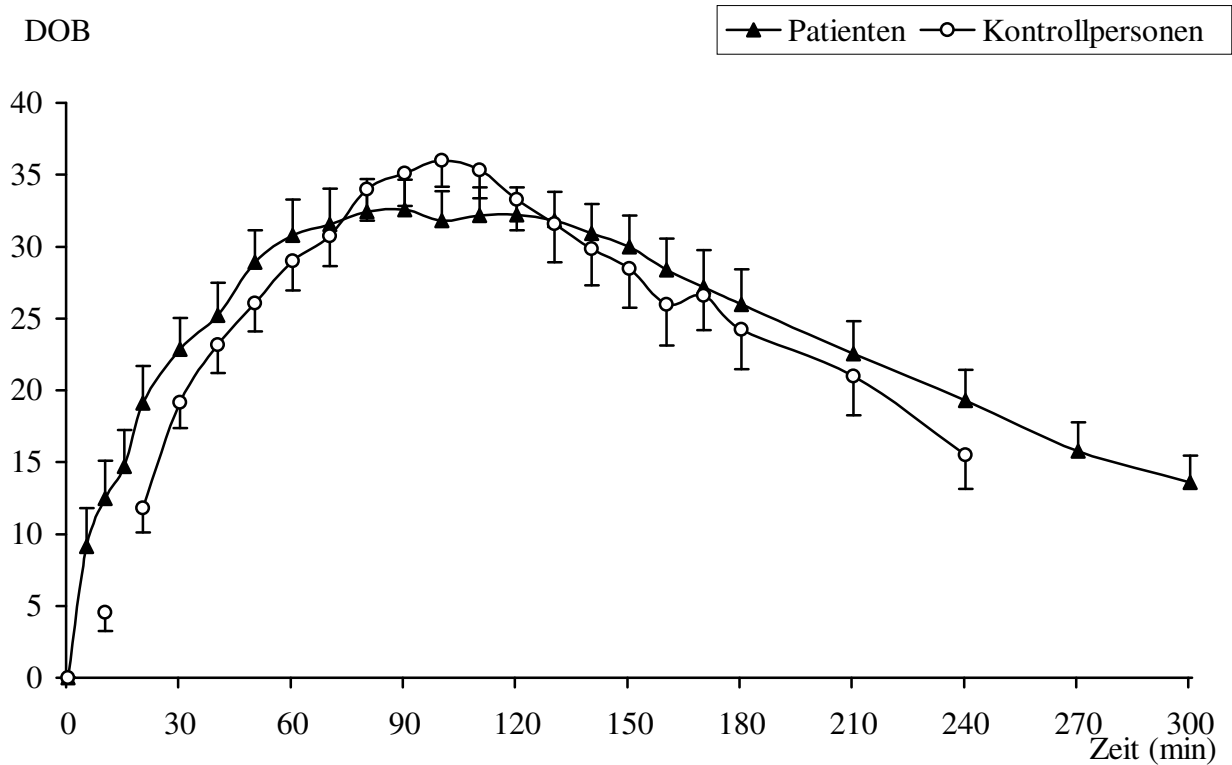


Abbildung 9: Die DOB von Probanden und Patienten nach der flüssigen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

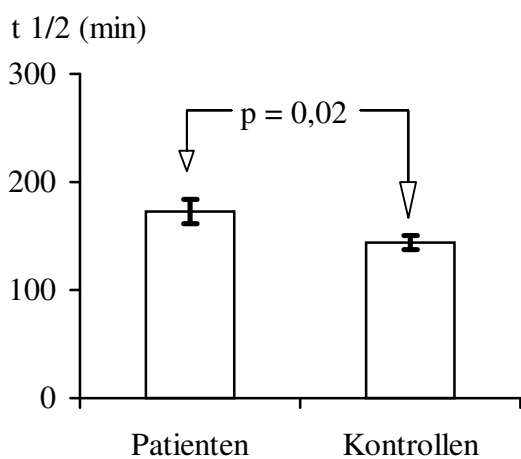


Abbildung 10: Die $t_{(1/2)}$ der Patienten und Probanden nach der flüssigen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

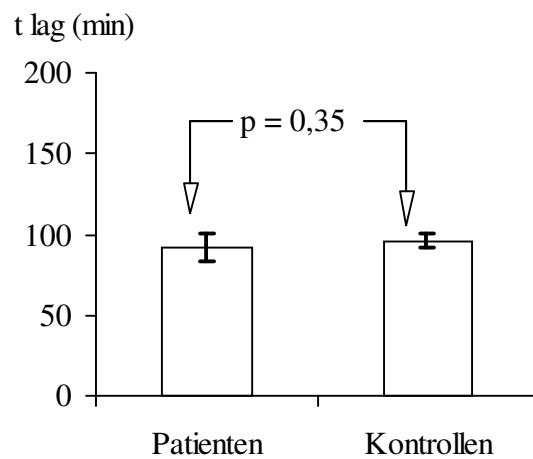


Abbildung 11: Die t_{lag} der Probanden nach der flüssigen Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Magenentleerungshalbwertszeiten nach fester und flüssiger Mahlzeit innerhalb der Gruppe der Probanden ($p = 0,16$) und der Gruppe der Patienten ($p = 0,49$). Es fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in bezug auf $t_{(\text{lag})}$ nach fester und flüssiger Mahlzeit innerhalb der Gruppe der Probanden ($p = 0,15$) und der Gruppe der Patienten ($p = 0,11$).

Nur bei einer Diabetikerin lag die Magenentleerungshalbwertszeit bei fester Mahlzeit (572 min) oberhalb des Normbereichs, der als Mittelwert \pm zwei Standardabweichungen der Kontrollgruppe definiert wurde (30–330 min). Diese Patientin hatte ebenfalls als einzige eine verzögerte $t_{(\text{lag})}$ bei fester Mahlzeit (359 min), Normbereich (23 – 220 min). Der Blutglucosespiegel dieser Patientin lag vor und während der Messung der Magenentleerung niedriger als der der anderen neun Patienten ($133 \pm 5,7$ vs. 137 ± 14 min).

Bei vier Patienten mit Diabetes mellitus lagen die Magenentleerungshalbwertszeiten bei flüssiger Mahlzeit oberhalb des Normalbereichs (104–184 min). Die mittlere Blutglucosekonzentration dieser Patienten war etwas niedriger als bei den übrigen Patienten (117 ± 11 vs. $144 \pm 6,3$ min). Aus $t_{(\text{lag})}$ der Probanden ließ sich ein Normbereich als Mittelwert \pm zwei Standardabweichungen für die Magenentleerung der flüssigen Mahlzeit (68 – 124 min) bestimmen. Bei flüssiger Mahlzeit fand sich nur bei einer Patientin eine verlängerte Magenentleerungshalbwertszeit, die auch eine verlängerte Magenentleerungshalbwertszeit nach fester Mahlzeit, und verlängerte $t_{(\text{lag})}$ sowohl nach fester als auch nach flüssiger Mahlzeit aufwies. Eine verkürzte $t_{(\text{lag})}$ nach flüssiger Mahlzeit fand sich nur bei zwei Patienten, die jedoch jeweils eine normale Magenentleerungshalbwertszeit aufwiesen.

Der Unterschied zwischen den Kreatininspiegeln der Patienten mit verzögerter Magenentleerung bei flüssiger Mahlzeit (Kreatinin $5,9 \pm 2,9$ mg/dl) und den Patienten ohne verzögerte Magenentleerung (Kreatinin $4,9 \pm 3,4$ mg/dl) war nicht signifikant ($p=0,32$).

Nach fester Mahlzeit fand sich eine sehr deutliche Korrelation der Magenentleerungshalbwertszeit und t_{lag} sowohl bei Patienten ($r=0,995$; $p<0,0001$) als auch bei Probanden ($r=0,995$; $p<0,0001$) (Abbildung 12).

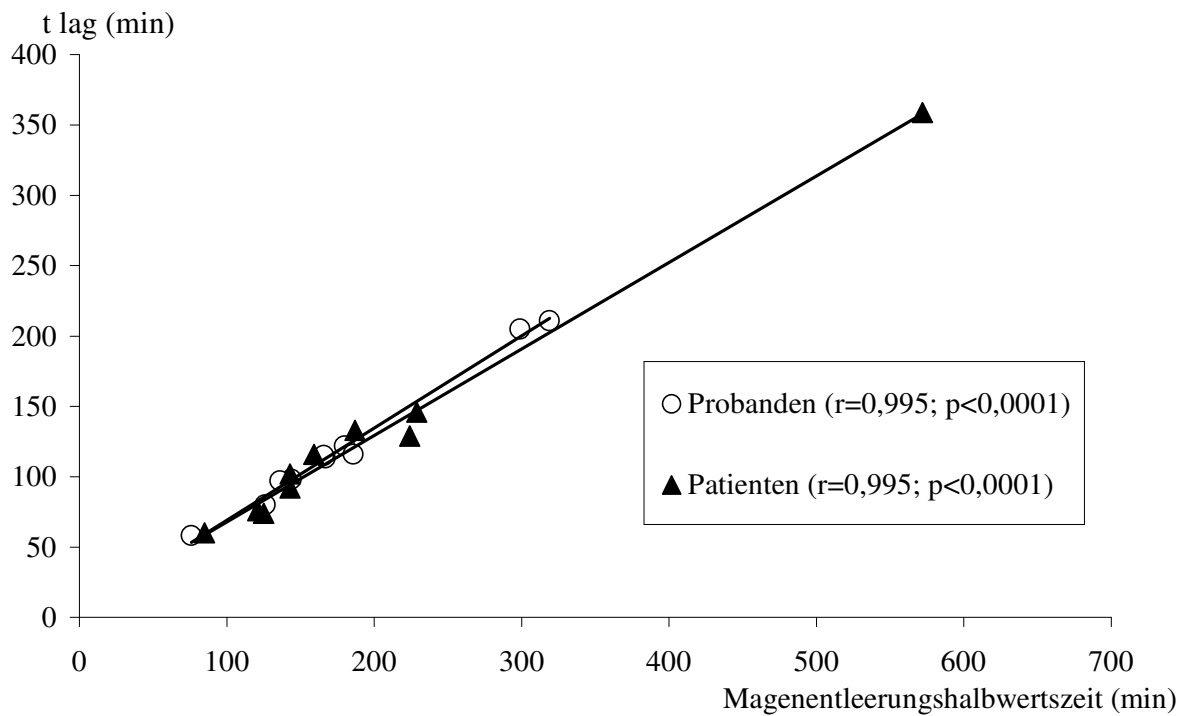


Abbildung 12: Korrelation der Magenentleerungshalbwertszeit $t_{1/2}$ mit t_{lag} bei Patienten und Probanden nach den festen Mahlzeiten (jeweils $n=10$).

Diese enge Korrelation fand sich auch in bezug auf die Einnahme flüssiger Mahlzeiten (Abbildung 13).

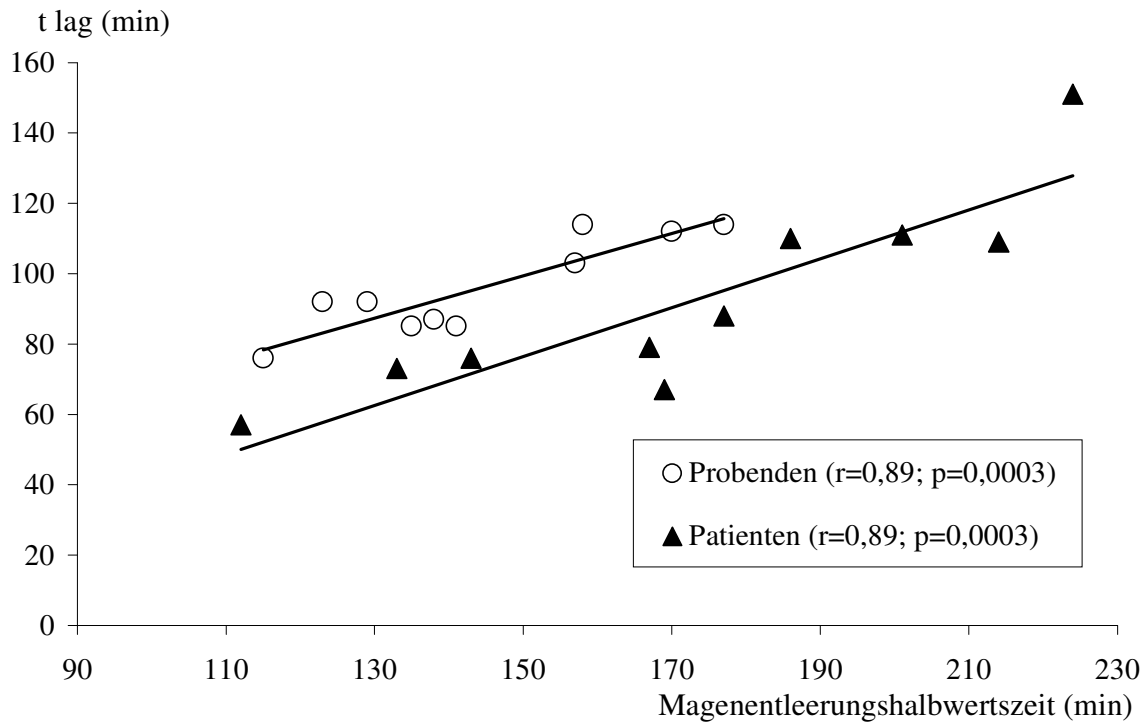


Abbildung 13: Korrelation der Magenentleerungshalbwertszeit $t_{(1/2)}$ mit $t_{(lag)}$ bei Patienten und Probanden nach den flüssigen Mahlzeiten (jeweils $n=10$).

In Abbildung 13 fällt auf, dass die Korrelationsgeraden von $t_{(lag)}$ mit $t_{(1/2)}$ sich bei Probanden und Diabetikern nach flüssiger Nahrung unterscheiden. Dies bedeutet, dass der Quotient aus $t_{(lag)}$ und der Magenentleerungshalbwertszeit bei den Diabetikern im Vergleich zu den Probanden erniedrigt ist (Abbildung 14).

Der Unterschied in den $t_{(\text{lag})} / t_{(1/2)}$ –Quotienten zwischen Diabetikern und Probanden ist nach flüssiger Mahlzeit hochsignifikant ($p = 0,00009$).

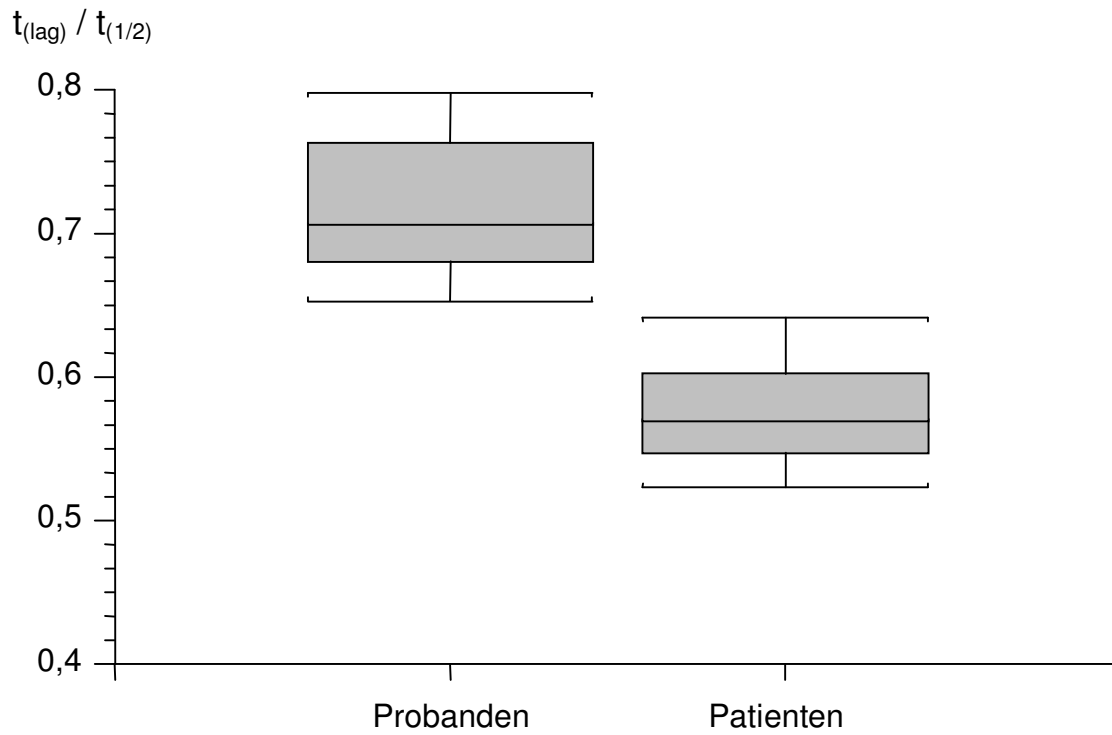


Abbildung 14: Erniedrigung des $t_{(\text{lag})} / t_{(1/2)}$ Quotienten bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 nach flüssiger Mahlzeit (Box Plots mit $n=10$).

Während bei den Probanden der Quotient aus $t_{(\text{lag})}$ und $t_{(1/2)}$ nach fester und flüssiger Mahlzeit gleich war (Abbildung 15), war dieser bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 nur nach flüssiger Mahlzeit vermindert (Abbildung 16).

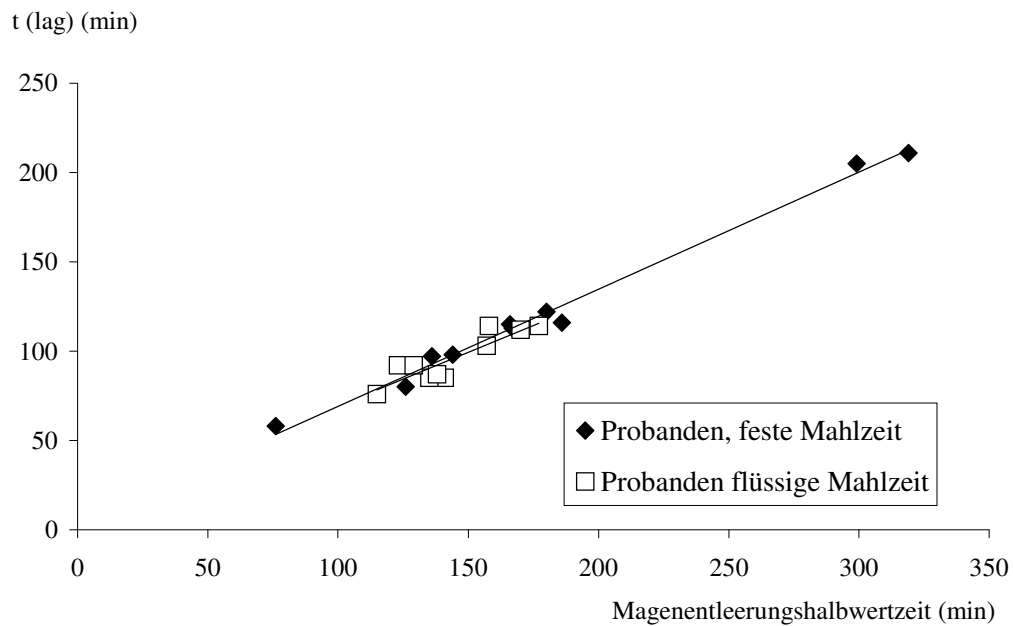


Abbildung 15: Korrelation der Magenentleerungshalbwertszeit mit $t_{(\text{lag})}$ bei den Probanden nach fester und flüssiger Mahlzeit (jeweils n=10).

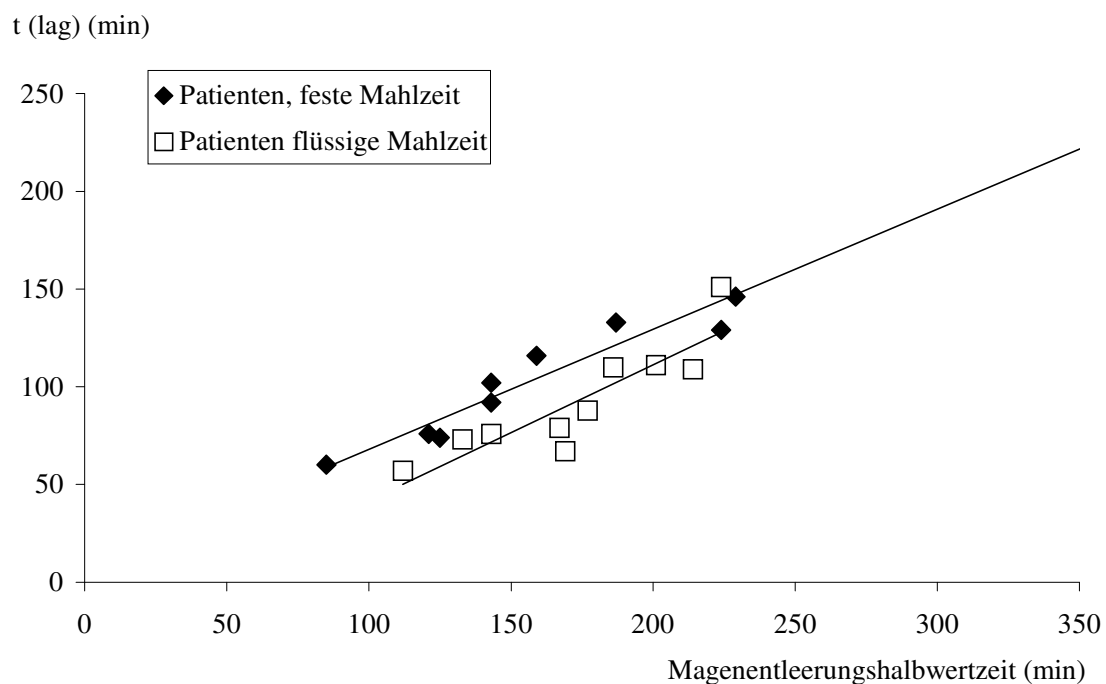


Abbildung 16: Korrelation der Magenentleerungshalbwertszeit mit $t_{(\text{lag})}$ bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 nach fester und flüssiger Mahlzeit (jeweils n=10).

Im Korrelationsprofil der Magenentleerungsparameter zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten bezüglich $t_{(1/2)}$ oder $t_{(lag)}$. Bezüglich dem Quotienten aus $t_{(lag)}$ und $t_{(1/2)}$ ließen sich jedoch zahlreiche Korrelationen nachweisen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelationsprofil der Magenentleerungsparameter

p-Werte (ggf. Vorzeichen von r)		Probanden			Diabetiker		
		$t_{(1/2)}$	$t_{(lag)}$	$t_{(lag)} / t_{(1/2)}$	$t_{(1/2)}$	$t_{(lag)}$	$t_{(lag)} / t_{(1/2)}$
Alter	fest	0,10	0,08	0,35	0,24	0,20	0,11
	flüssig	0,47	0,28	0,12	0,42	0,21	0,01* pos
BMI	fest	0,12	0,11	0,48	0,41	0,45	0,04* pos
	flüssig	0,43	0,34	0,15	0,20	0,28	0,48
Diabetes- dauer	fest				0,25	0,22	0,36
	flüssig				0,22	0,35	0,36
HbA1c	fest				0,33	0,33	0,45
	flüssig				0,10	0,06	0,10
Fructosamin	fest				0,28	0,22	0,02* neg
	flüssig				0,34	0,39	0,11
Hämoglobin	fest				0,10	0,13	0,04* neg
	flüssig				0,20	0,34	0,50
Harnstoff	fest				0,22	0,28	0,02* pos
	flüssig				0,31	0,27	0,21
Kreatinin	fest				0,44	0,47	0,21
	flüssig				0,21	0,16	0,16
Glucose- AUC	fest	0,08	0,10	0,14	0,26	0,26	0,31
	flüssig	0,29	0,41	0,02* neg	0,29	0,05	0,004*neg

Durch sequentielle multiple Regression zeigt sich nach fester Mahlzeit eine signifikante multidimensionale Korrelation des Quotienten aus $t_{(lag)} / t_{(1/2)}$ der Patienten nur für Fructosamin ($p = 0,01$) und Hämoglobin ($p=0,02$). Für flüssige Mahlzeit zeigt sie eine signifikante multidimensionale Korrelation des Quotienten $t_{(lag)} / t_{(1/2)}$ der Patienten für Alter ($p = 0,004$) und Glucose-AUC ($p=0,006$). Die Voraussetzungen zur multiplen Regression waren jeweils erfüllt: Fructosaminspiegel korreliert nicht mit Hämoglobinspiegeln und Alter

der Patienten korreliert nicht mit deren Glucose-AUC nach flüssiger Mahlzeit. Außerdem konnte die Annahme der Normalverteilung jeweils nicht verworfen werden.

Trägt man die Quotienten $t_{(\text{lag})} / t_{(1/2)}$ von Probanden und Patienten gemeinsam gegen die Glucose-AUC auf, so lässt sich eine gute gemeinsame Korrelationsbeziehung finden. Zusätzlich nehmen die Patienten mit einer Magenentleerungshalbwertszeit oberhalb des durch die Probanden vorgegebenen Normbereichs keine Sonderstellung und insbesondere keine Extremstellung bezüglich der Glucose-AUC ein (Abbildung 17).

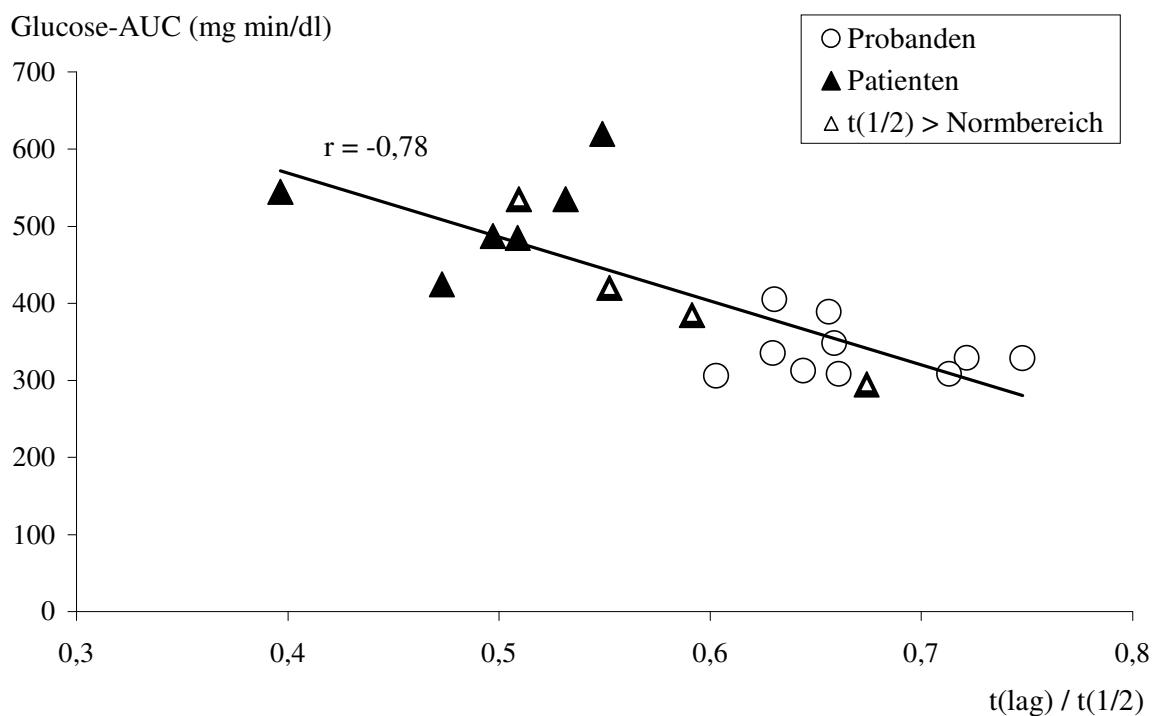


Abbildung 17: Gemeinsamer Scatterplot von Probanden und Patienten zwischen dem Quotienten $t_{(\text{lag})} / t_{(1/2)}$ und der Glucose-AUC nach der flüssigen Mahlzeit (n=20).

6.3 Gallenblasentleerung

Nach fester Mahlzeit fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gallenblasenvolumina bei Probanden und Patienten (Abbildung 18). Die Ausgangsvolumina lagen bei $21 \pm 3,3 \text{ cm}^3$ für die Patienten und bei $26 \pm 4,1 \text{ cm}^3$ für die Probanden. Desweiteren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gallenblasentleerungshalbwertszeiten von Patienten ($27 \pm 2,5 \text{ min}$) und Probanden ($27 \pm 1,1 \text{ min}$) (Abbildung 19).

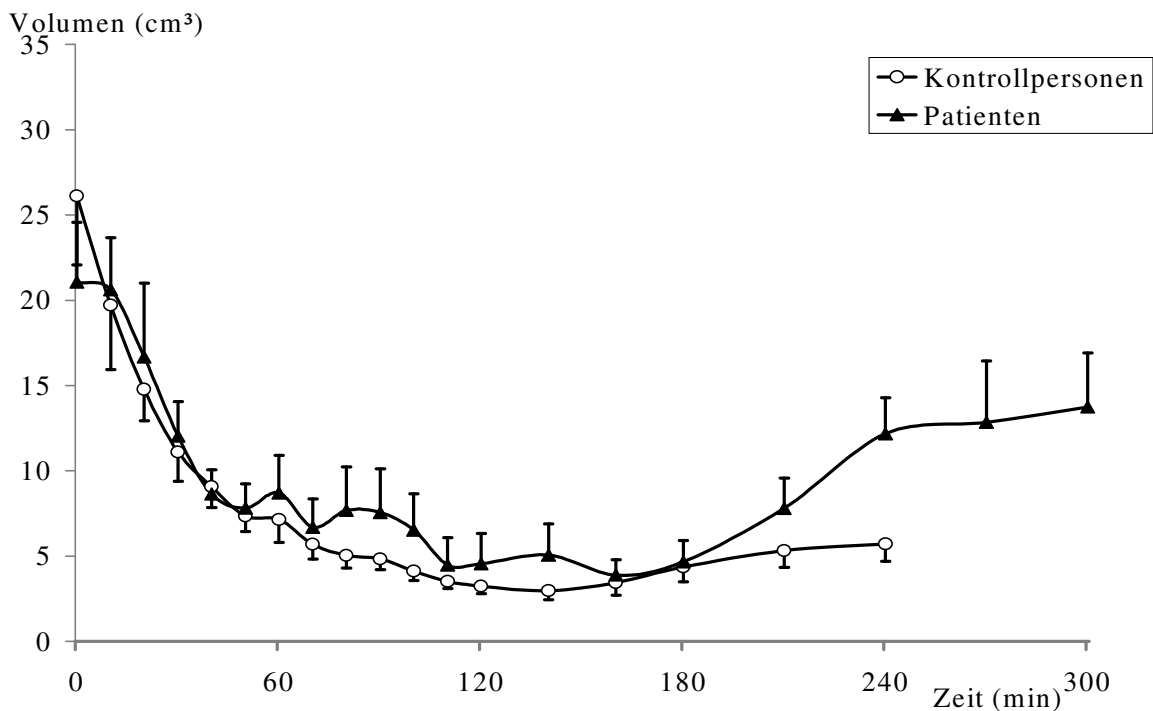


Abbildung 18: Verlauf der Gallenblasenvolumina nach fester Mahlzeit ($n = 10, \mu \pm \text{SEM}$).

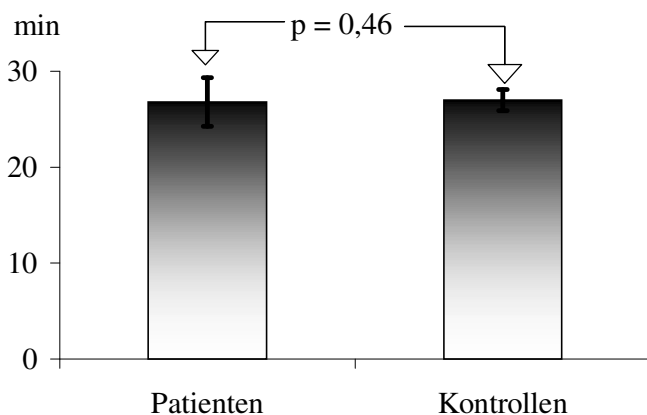


Abbildung 19: Halbwertszeit der Gallenblasentleerung nach fester Mahlzeit ($n = 10, \mu \pm \text{SEM}$).

Auch bei flüssiger Mahlzeit waren die Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Patienten nicht signifikant (Abbildung 20). Die Ausgangsvolumina lagen bei $18 \pm 2,5 \text{ cm}^3$ für die Patienten und bei $25 \pm 2,8 \text{ cm}^3$ für die Probanden. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten von Patienten ($26 \pm 6,6 \text{ min}$) und Probanden ($32 \pm 1,9 \text{ min}$) (Abbildung 21).

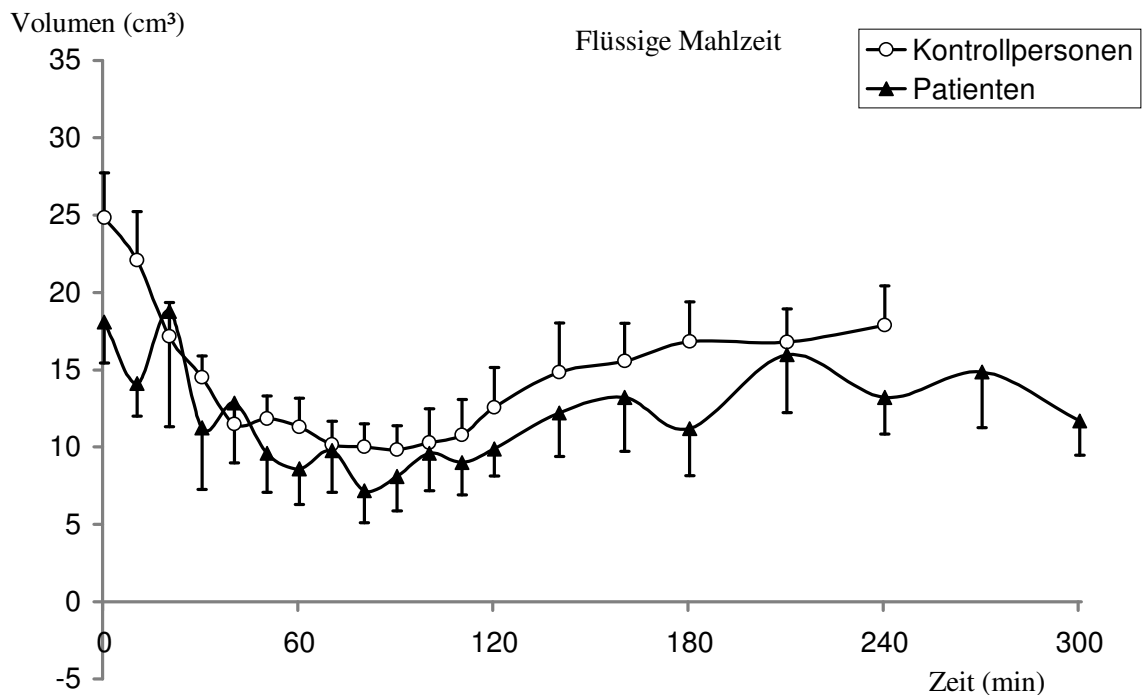


Abbildung 20: Verlauf der Gallenblasenvolumina nach flüssiger Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm \text{SEM}$).

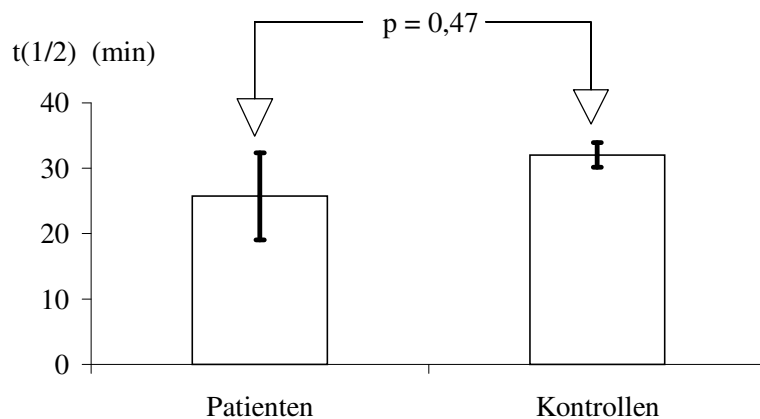


Abbildung 21: Halbwertszeit der Gallenblasenentleerung nach flüssiger Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm \text{SEM}$).

Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Ausgangsvolumina der Gallenblasen ($p > 0,11$) (Abbildung 22).

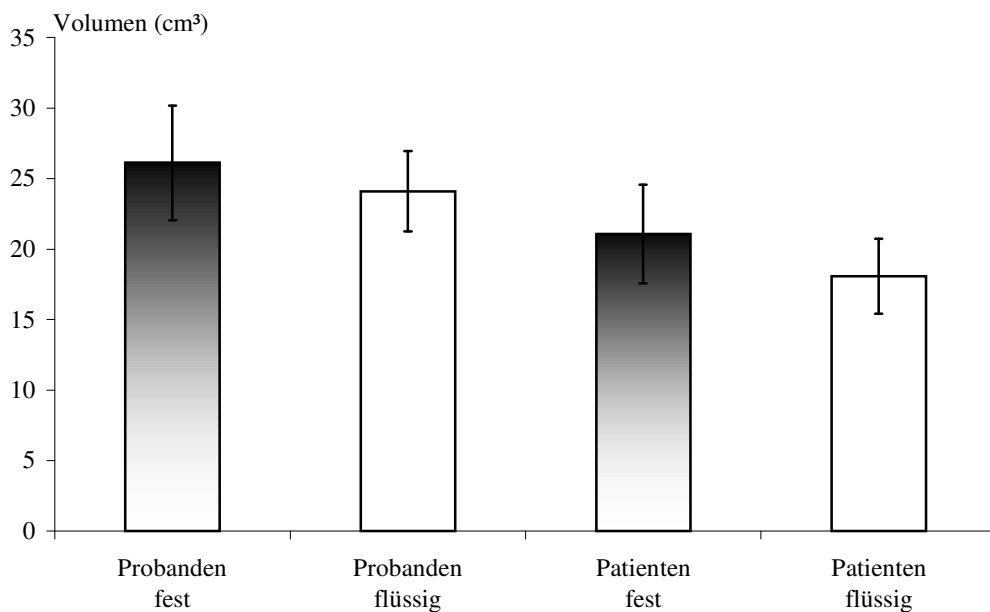


Abbildung 22: Vergleich der Ausgangsvolumina der Gallenblasen von Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie vor fester oder flüssiger Mahlzeit ($n = 10$, $\mu \pm \text{SEM}$).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten nach fester und denen nach der flüssigen Mahlzeit innerhalb der Gruppe der Probanden ($p = 0,10$) und der Gruppe der Patienten ($p = 0,26$).

Bei allen Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie lagen die Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten nach fester Mahlzeit innerhalb des Normalbereichs, der als Mittelwert \pm zwei Standardabweichungen der Kontrollgruppe definiert wurde (16,4 bis 38,2 min).

Auch nach flüssiger Mahlzeit konnte ein Normalbereich für die Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten als Mittelwert \pm zwei Standardabweichungen der Kontrollgruppe definiert werden (13,6 bis 50,7 min). Zwei Patienten zeigten nach flüssiger Mahlzeit eine beschleunigte Gallenblasenentleerung, wovon bei normalen Magenentleerungshalbwertszeiten einer eine beschleunigte $t_{(\text{lag})}$ der Magenentleerung aufwies, der andere nicht. Zwei Patienten zeigten eine verzögerte Gallenblasenentleerung, wobei beide eine verzögerte Magenentleerungshalbwertszeit und einer zusätzlich eine verzögerte $t_{(\text{lag})}$ der Magenentleerung aufwies.

Die im Korrelationsprofil (Tabelle 7) fett dargestellten Korrelationen sind in den Abbildungen 23 bis 26 dargestellt.

Tabelle 7: Korrelationsprofil der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	$t_{(1/2)}$ fest	$t_{(1/2)}$ flüssig	$t_{(1/2)}$ fest	$t_{(1/2)}$ flüssig
Alter	0,09	0,002* pos	0,36	0,18
BMI	0,40	0,30	0,26	0,0001* pos
Diabetesdauer			0,31	0,18
HbA1c			0,15	0,06
Fructosamin			0,37	0,04* neg
Hämoglobin			0,16	0,37
Harnstoff			0,35	0,26
Kreatinin			0,42	0,37
Glucose-AUC	0,26	0,43	0,31	0,05* neg
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung	0,36	0,46	0,35	0,09
$t_{(lag)}$ Magenentleerung	0,29	0,39	0,37	0,04* pos
$t_{(lag)} / t_{(1/2)}$ Magenentleerung	0,07	0,28	0,23	0,07

Durch Skewness-, Kurtosis- und Omnibustest konnte die Annahme der Normalverteilung für die Korrelation Alter mit Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nach flüssiger Mahlzeit bei Probanden nicht verworfen werden, es zeigt sich aber, dass das Ergebnis trotzdem durch einen Ausreißer zustandekommt. Die Annahme der Normalverteilung musste bei den Patienten mit Diabetes mellitus für die Korrelation der Gallenblasenentleerung nach flüssiger Mahlzeit mit BMI (Abbildung 23) und $t_{(lag)}$ der Magenentleerung (Abbildung 24), nicht aber für die Korrelation mit Fructosamin (Abbildung 25) und Glucose-AUC (Abbildung 26) verworfen werden. Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen Glucose-AUC nach flüssiger Mahlzeit und Fructosaminspiegel (siehe Kapitel 6.1.1) konnte eine multiple Regressionsanalyse bezüglich von Glucose-AUC und Fructosamin mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit durchgeführt werden. Eine Signifikanz für das kombinierte Modell wurde nicht erreicht.

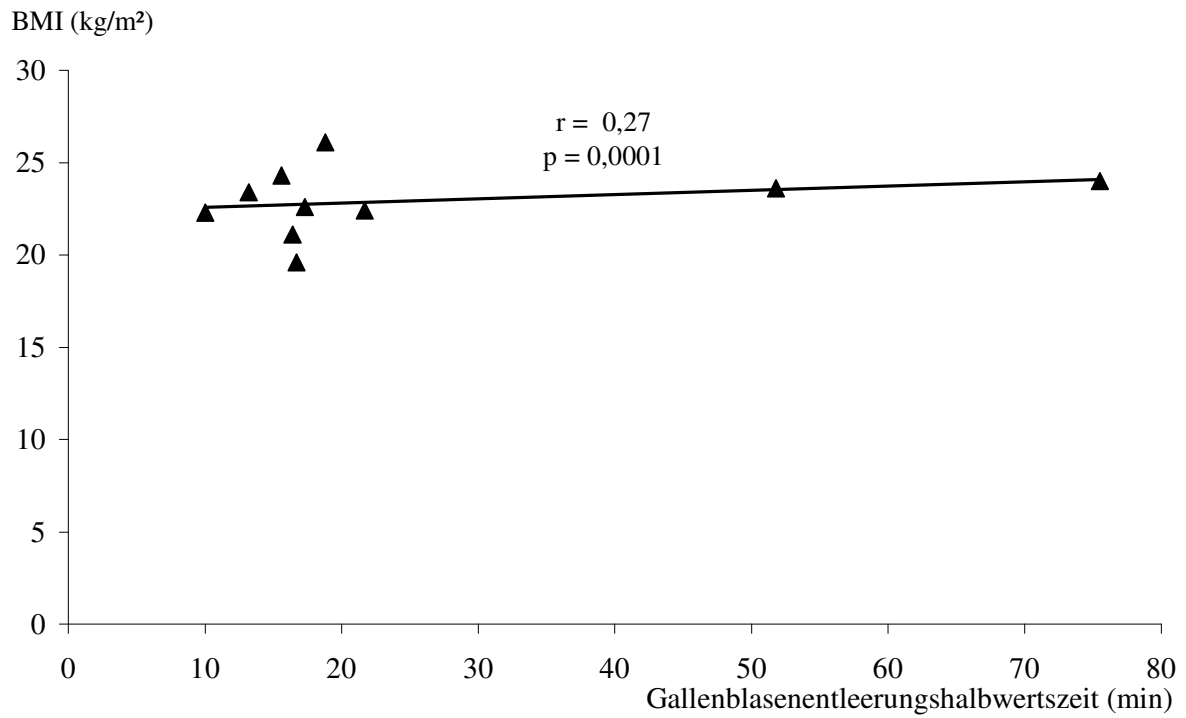


Abbildung 23: Korrelation der Gallenblasenentleerungszeit mit dem BMI bei Patienten mit Diabetes mellitus nach flüssiger Mahlzeit (n=10).

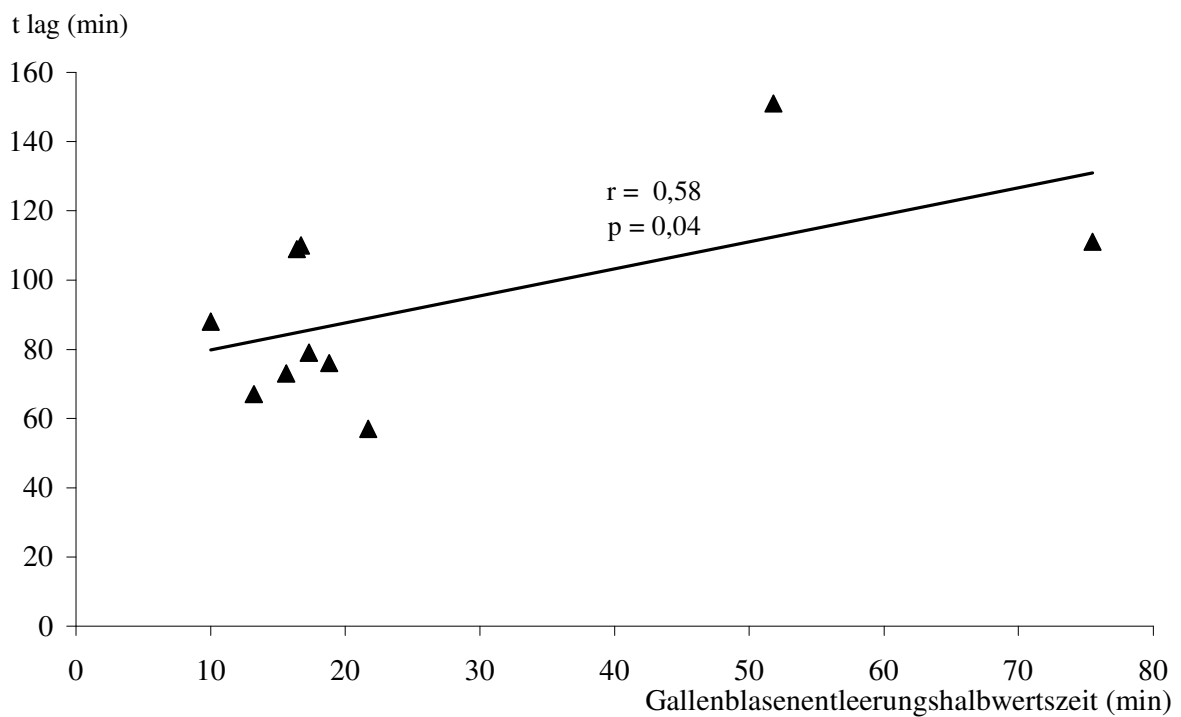


Abbildung 24: Korrelation der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit mit t_{lag} der Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 nach flüssiger Mahlzeit (n=10).

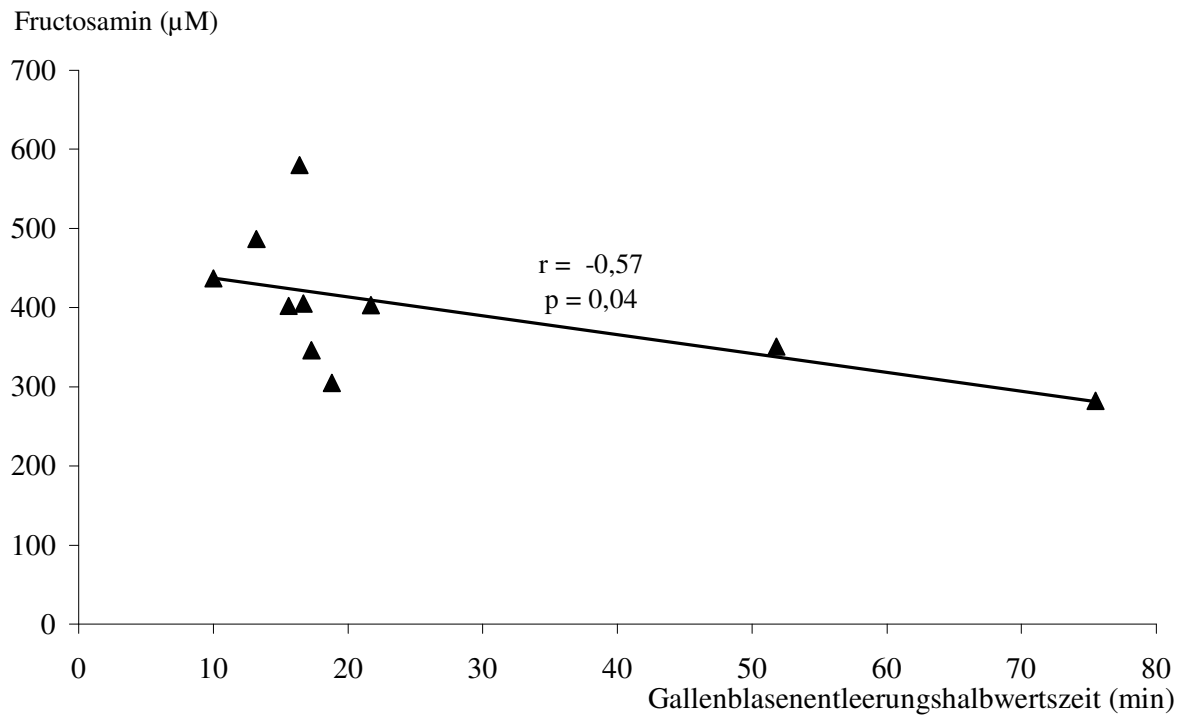


Abbildung 25: Korrelation der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit mit dem Fructosaminspiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus nach flüssiger Mahlzeit (n=10).

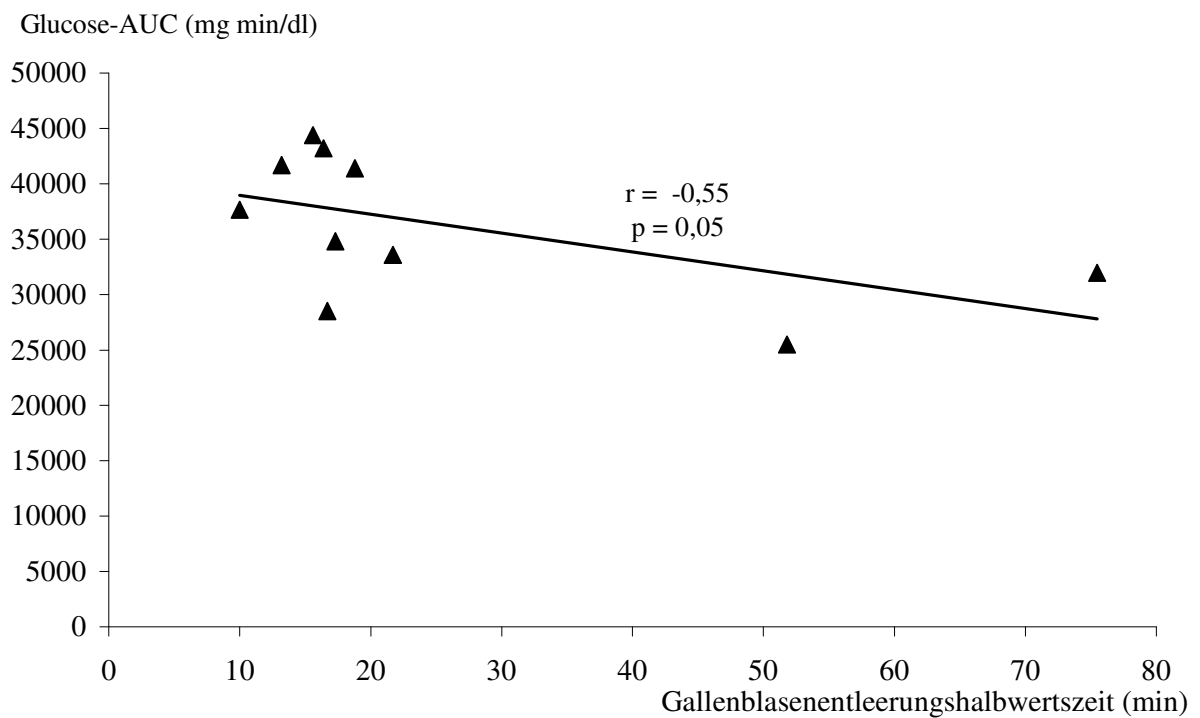


Abbildung 26: Korrelation der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit mit der Glucose-AUC bei Patienten mit Diabetes mellitus nach flüssiger Mahlzeit (n=10).

6.4 Hormonspiegel

6.4.1 Insulin

Bei fester Mahlzeit zeigten sich signifikant höhere Insulinspiegel bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 im Vergleich zu den Probanden (Abbildung 27). Bei Probanden und Patienten war ein signifikanter postprandialer Anstieg des Insulinspiegels 60 Minuten nach Testbeginn nachweisbar.

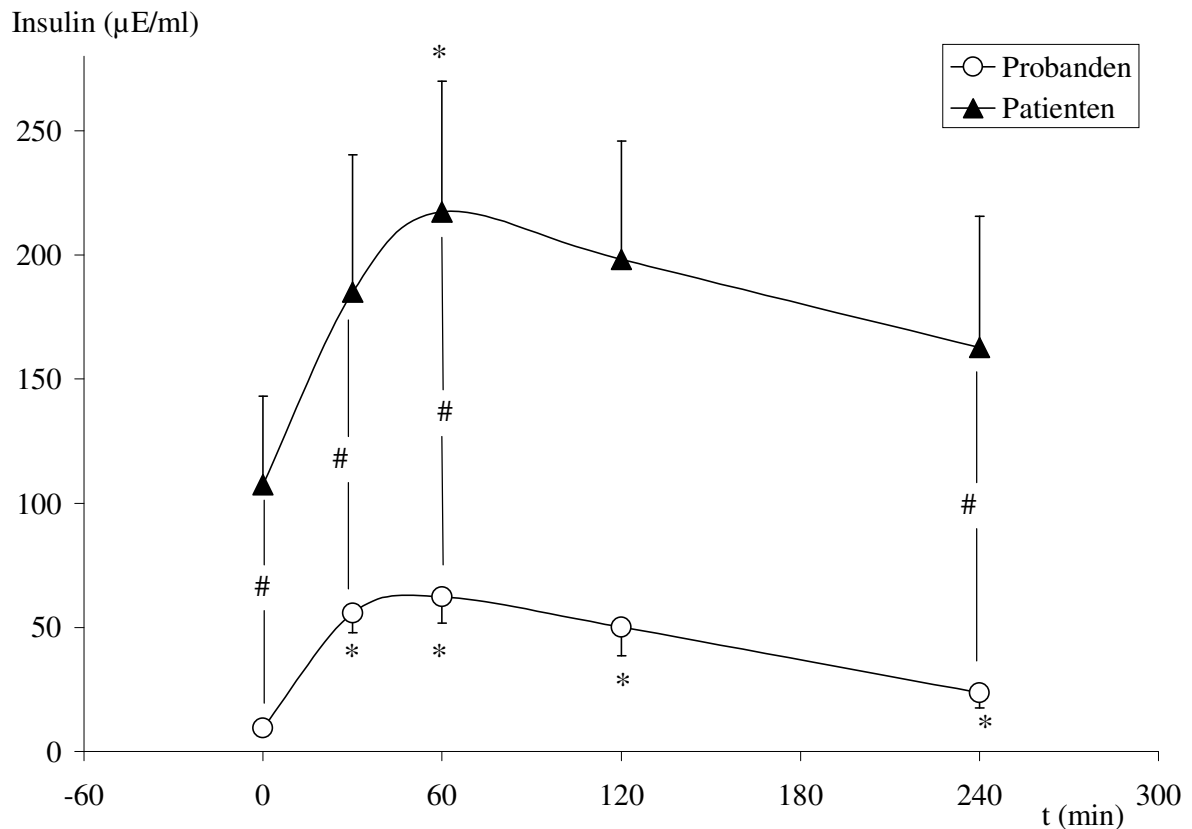


Abbildung 27: Kinetiken der Insulinspiegel nach fester Mahlzeit von Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie ($n = 10$, $\mu \pm \text{SEM}$).

(* = signifikanter Anstieg des Insulinspiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Insulinspiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$).

Nach flüssiger Mahlzeit lagen die Insulinspiegel der Patienten signifikant höher als die der Probanden. Bei beiden Gruppen ließ sich ein signifikanter Anstieg des Insulinspiegels nachweisen (Abbildung 29).

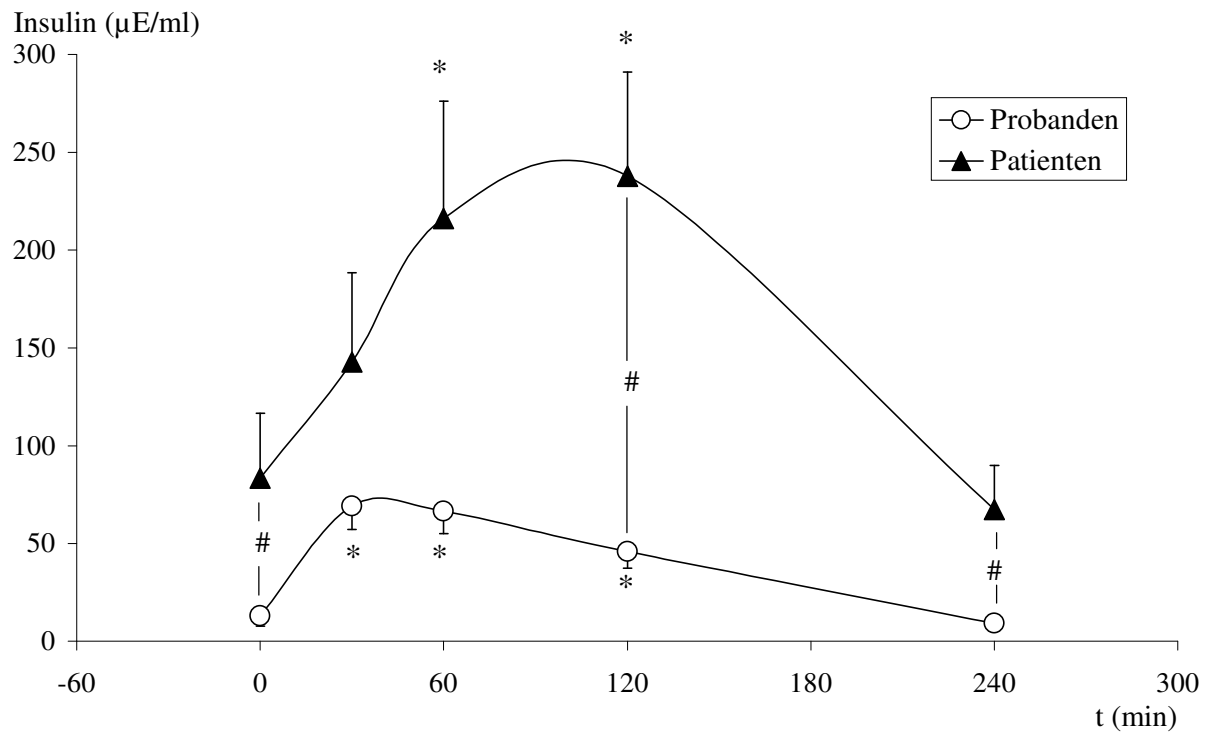


Abbildung 29: Kinetiken der Insulinspiegel nach flüssiger Mahlzeit bei Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie (n = 10, $\mu \pm \text{SEM}$). (* = signifikanter Anstieg des Insulinspiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Insulinspiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$).

Bei den Probanden liegen 240 Minuten nach dem Beginn der Mahlzeiten die Insulinspiegel nach fester Mahlzeit signifikant ($p=0,02$) höher als nach flüssiger Mahlzeit ($24 \pm 6,1 \mu\text{E/ml}$ vs. $9,1 \pm 1,6 \mu\text{E/ml}$). Es konnte aber keine Korrelation der Insulinspiegel der Probanden 240 Minuten nach Beginn der festen oder flüssigen Mahlzeit mit der Magenentleerungshalbwertszeit ($p=0,27$; $p=0,13$) oder $t_{(\text{lag})}$ ($p=0,30$; $p=0,07$) gefunden werden.

Das Korrelationsprofil bezüglich der Insulinspiegel zeigt Tabelle 8. Zusätzlich zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen CCK-AUC und Insulin-AUC bei Probanden nach fester Mahlzeit ($p=0,33$). Die fett markierten Korrelationen werden in den Abbildungen 30 und 31 gezeigt.

Tabelle 8: Korrelationsprofil der Insulinspiegel

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	Basisspiegel	iAUC	Basisspiegel	iAUC
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung fest	0,37	0,08	0,21	0,11
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung flüssig	0,23	0,19	0,29	0,10
$t_{(\text{lag})}$ Magenentleerung fest	0,30	0,09	0,28	0,10
$t_{(\text{lag})}$ Magenentleerung flüssig	0,31	0,49	0,49	0,22
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung fest	0,04* neg	0,07	0,07	0,47
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung flüssig	0,46	0,38	0,36	0,50
Alter	0,20	0,21	0,22	0,48
BMI	0,49	0,11	0,19	0,16
HbA1c			0,25	0,13
Fructosamin			0,16	0,22
Hämoglobin			0,34	0,27
Harnstoff			0,23	0,46
Kreatinin			0,23	0,48
Glucose-AUC	0,01* pos	0,006* pos	0,31	0,09

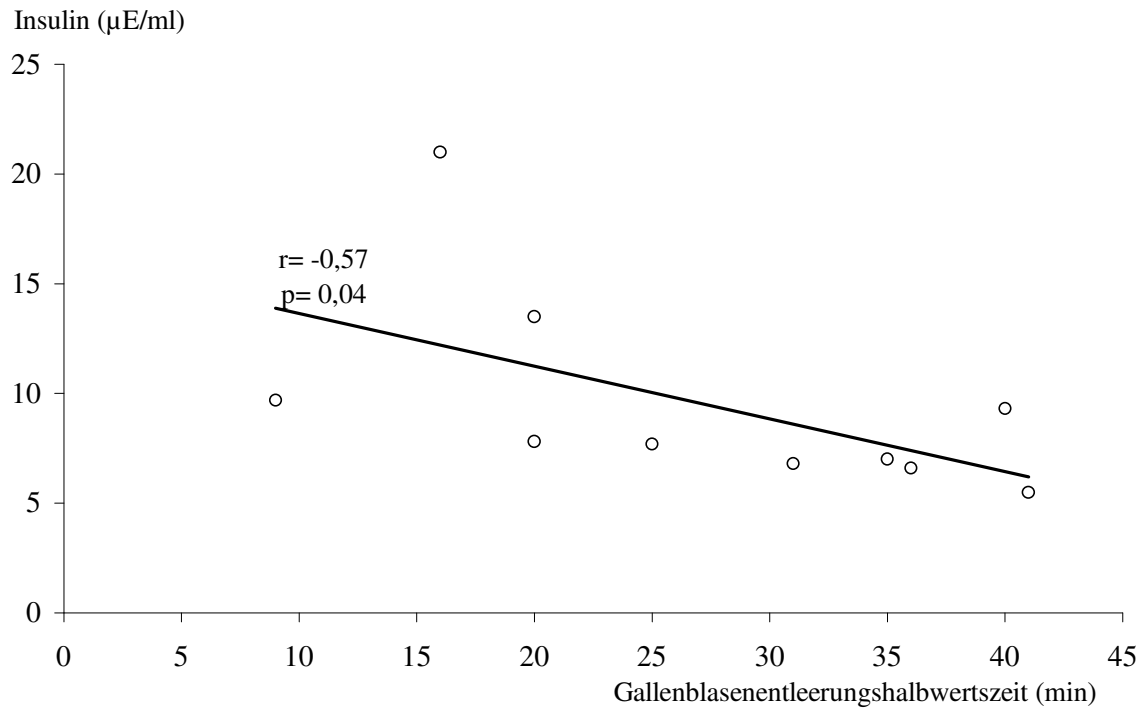


Abbildung 30: Korrelation der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit der Probanden nach fester Mahlzeit mit den Insulinbasisspiegeln (n=10).

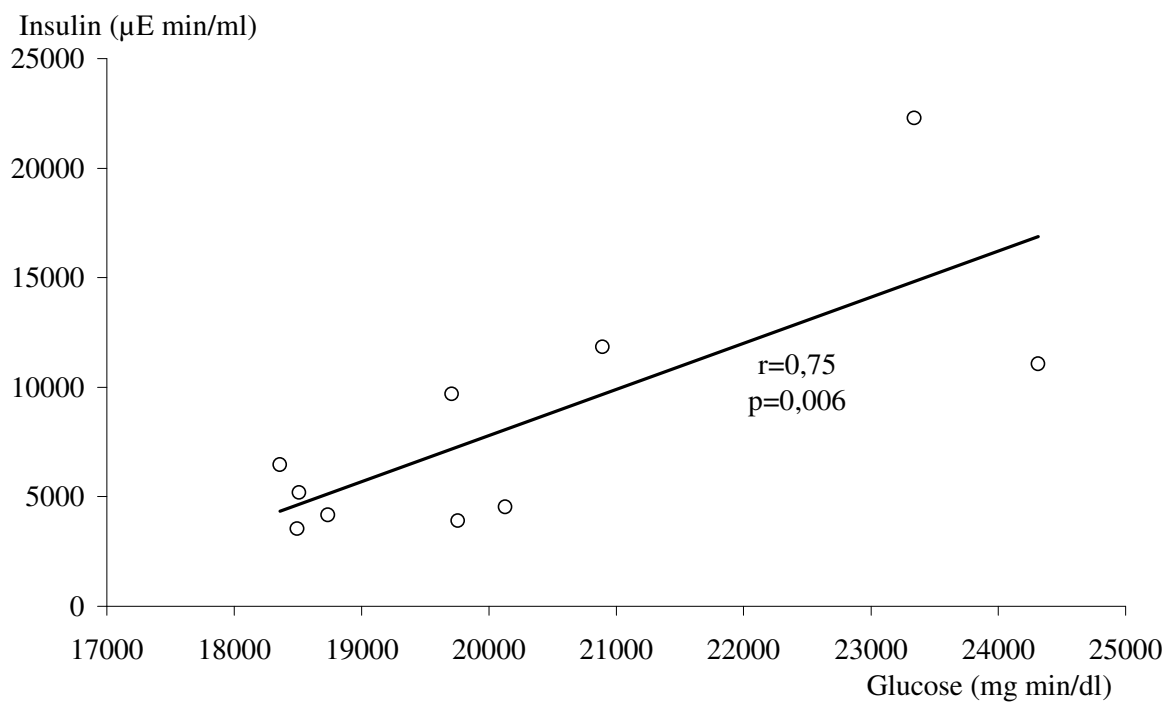


Abbildung 31: Korrelation der Glucose-AUC der Probanden mit deren Insulin-iAUC nach fester Mahlzeit (n=10).

6.4.2 Cholecystikin (CCK)

Die Cholecystikininspiegel der Diabetiker bei fester Mahlzeit lagen 100, 120 und 160 Minuten nach der Mahlzeit signifikant unter den Cholecystikininspiegeln der Kontrollpersonen (Abbildung 32). Der initiale CCK-Anstieg bei fester Mahlzeit war bei den Probanden bereits nach 15 Minuten signifikant, bei den glucoseeingestellten Patienten mit Diabetes mellitus erst nach 50 Minuten.

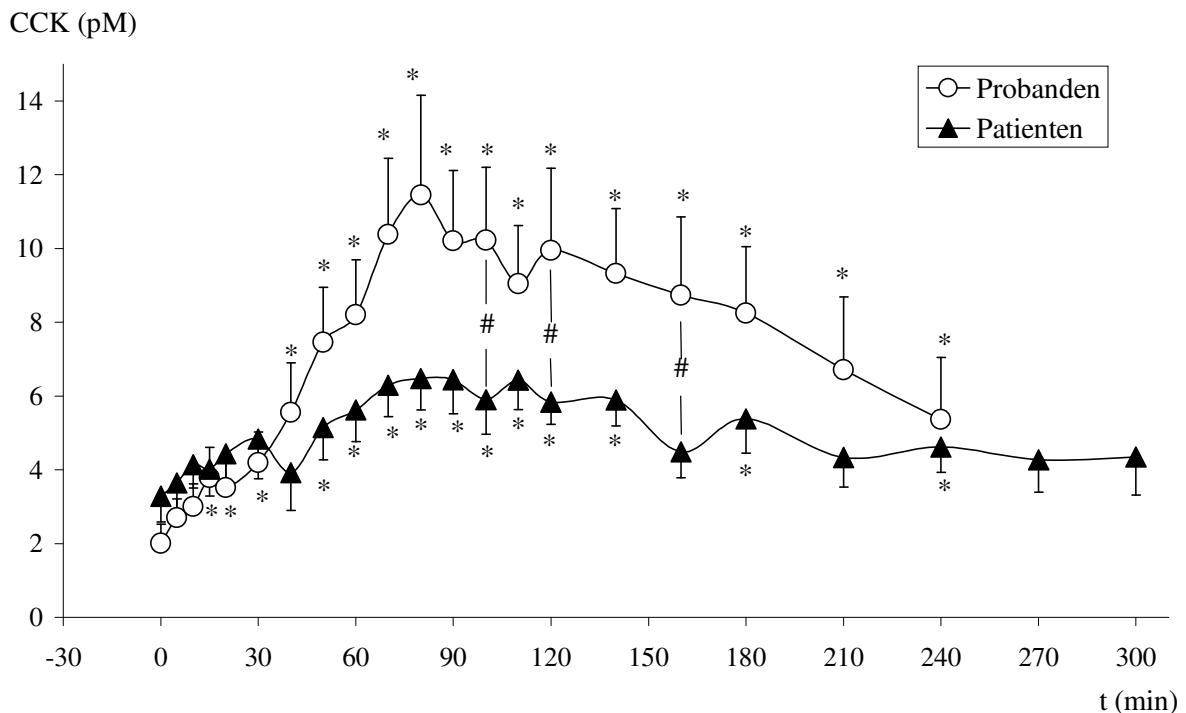


Abbildung 32: Kinetik der CCK-Spiegel nach fester Testmahlzeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und Probanden (n = 10, $\mu \pm$ SEM).

(* = signifikanter Anstieg des CCK-Spiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der CCK-Spiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Die Kinetik der Cholecystokininspiegel bei flüssiger Mahlzeit zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden (Abbildung 33). Der initiale CCK-Anstieg nach flüssiger Mahlzeit war bei den Probanden erst nach 10 Minuten signifikant, bei den blutglucoseeingestellten Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie bereits nach 5 Minuten.

Ein findet sich nach flüssiger Mahlzeit bei Probanden und Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie ein hochsignifikanter kleiner CCK-Vorgipfel. Bei den Probanden ist der CCK-Anstieg von 5 Minuten auf 10 Minuten signifikant ($p=0,009$); ebenfalls ist der CCK-Abfall von 15 Minuten auf 20 Minuten signifikant ($p=0,01$). Bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie ist der CCK-Anstieg von 0 Minuten auf 5 Minuten signifikant ($p=0,005$); ebenfalls ist der CCK-Abfall von 5 Minuten auf 20 Minuten signifikant ($p=0,01$).

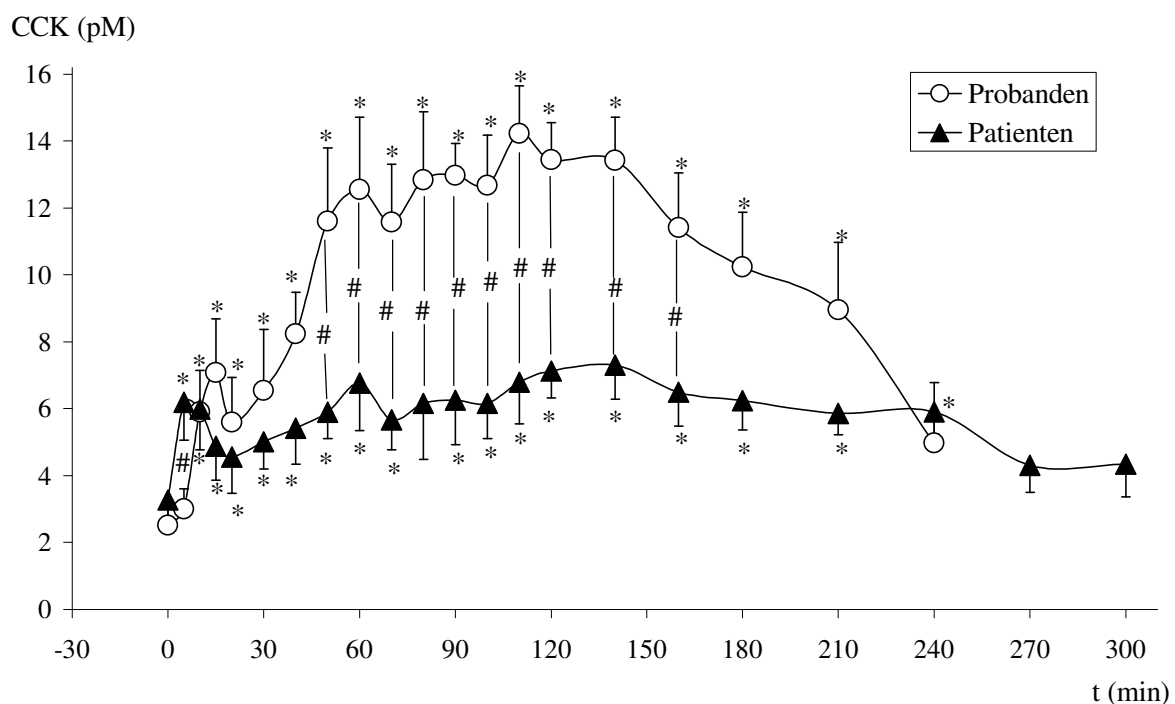


Abbildung 33: Kinetik der CCK-Spiegel bei flüssiger Testmahlzeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und Probanden ($n = 10$, $\mu \pm SEM$).

(* = signifikanter Anstieg des CCK-Spiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der CCK-Spiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Im Korrelationsprofil (Tabelle 10) zeigt sich bei den Probanden nach fester Mahlzeit eine Korrelation der CCK-iAUC mit Magenentleerungsparametern sowie Gallenblasenentleerungshalbwertszeit. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus korrelieren die CCK-Basisspiegel mit fünf Parametern.

Mit der multiplen Regression lassen sich unter Beachtung der erforderlichen Voraussetzungen keine multidimensionalen Korrelationen nachweisen..

Fett markierte Korrelationen sind in den Abbildungen 33 bis 34 dargestellt.

Tabelle 10: Korrelationsprofil der CCK-Spiegel

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	Basisspiegel	iAUC	Basisspiegel	iAUC
t _(1/2) Magenentleerung fest	0,47	0,03* pos	0,29	0,24
t _(1/2) Magenentleerung flüssig	0,45	0,31	0,06	0,28
t _(lag) Magenentleerung fest	0,49	0,02* pos	0,46	0,18
t _(lag) Magenentleerung flüssig	0,44	0,28	0,03* pos	0,35
t _(1/2) Gallenblasenentleerung fest	0,44	0,04* pos	0,44	0,26
t _(1/2) Gallenblasenentleerung flüssig	0,22	0,02* pos	0,23	0,30
Alter	0,41	0,08	0,07	0,47
BMI	0,16	0,35	0,38	0,21
Diabetesdauer			0,21	0,07
HbA1c			0,29	0,40
Fructosamin			0,05* neg	0,31
Hämoglobin			0,005* neg	0,33
Harnstoff			0,01* pos	0,36
Kreatinin			0,03* pos	0,26

In den Korrelationen zu einzelnen Zeitpunkten zeigt sich, dass die CCK-Spiegel der Probanden 50 Minuten nach der festen Mahlzeit erstmals positiv mit der Gallenblasenentleerungs-halbwertszeit und 70 Minuten nach der festen Mahlzeit erstmals positiv mit t(lag) und t(1/2) der Magenentleerung korrelieren.

Gallenblasenentleerungshalbwertszeit (min)

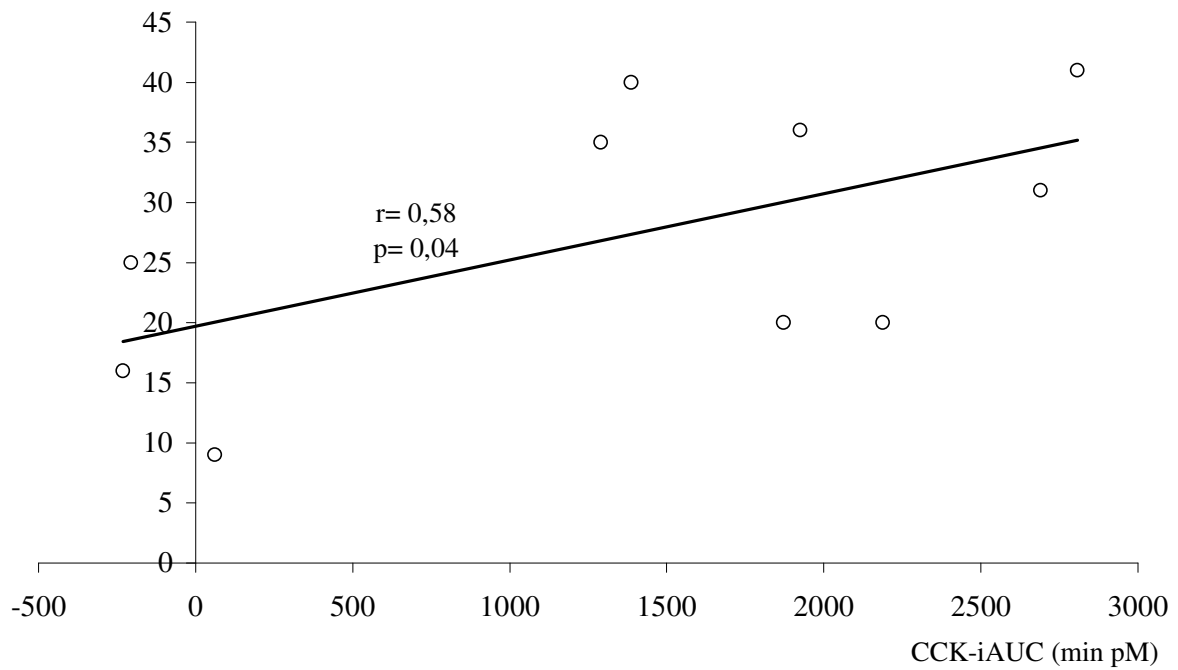


Abbildung 34: Korrelation der CCK-iAUC der Probanden mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nach fester Mahlzeit (n=10).

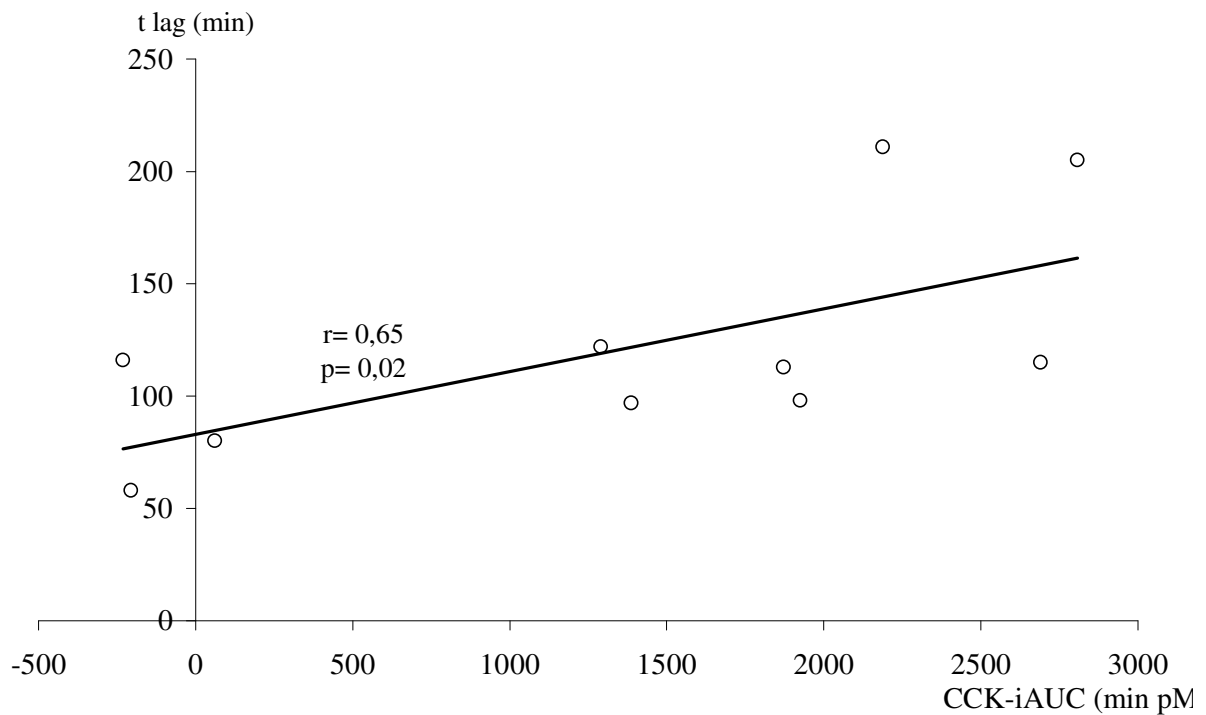


Abbildung 35: Korrelation der CCK-iAUC der Probanden mit t_{lag} nach fester Mahlzeit (n=10).

6.4.3 Pankreatisches Polypeptid (PP)

Die PP-Spiegel unterschieden sich bei Probanden und glucoseeingestellten Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie nach fester Mahlzeit nicht signifikant voneinander ($p > 0,06$). Innerhalb von 15 Minuten zeigte sich ein signifikanter Anstieg der PP-Spiegel bei den Probanden ($p = 0,002$), nicht aber bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie ($p = 0,16$) (Abb. 36).

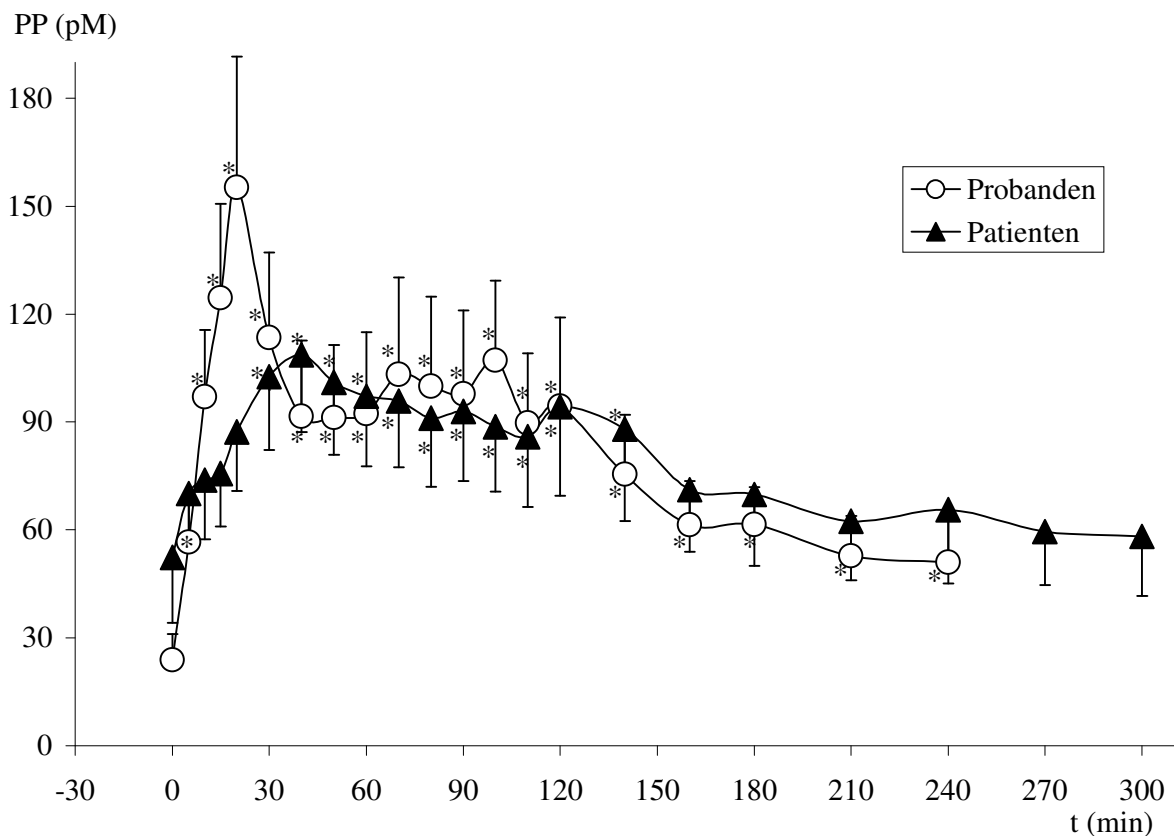


Abbildung 36: Kinetik der PP-Spiegel nach fester Mahlzeit bei gesunden Probanden und blutzuckereingestellten Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus und sensomotorischer Neuropathie ($n = 10$, $\mu \pm \text{SEM}$).

(* = signifikanter Anstieg des CCK-Spiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der CCK-Spiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Die PP-Spiegel unterschieden sich bei Probanden und glucoseeingestellten Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie nach flüssiger Mahlzeit ebenfalls nicht signifikant voneinander. Der initiale PP-Anstieg bei flüssiger Mahlzeit war bei den Probanden bereits nach 5 Minuten signifikant, bei den blutglucoseeingestellten Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie erst nach 10 Minuten (Abbildung 37).

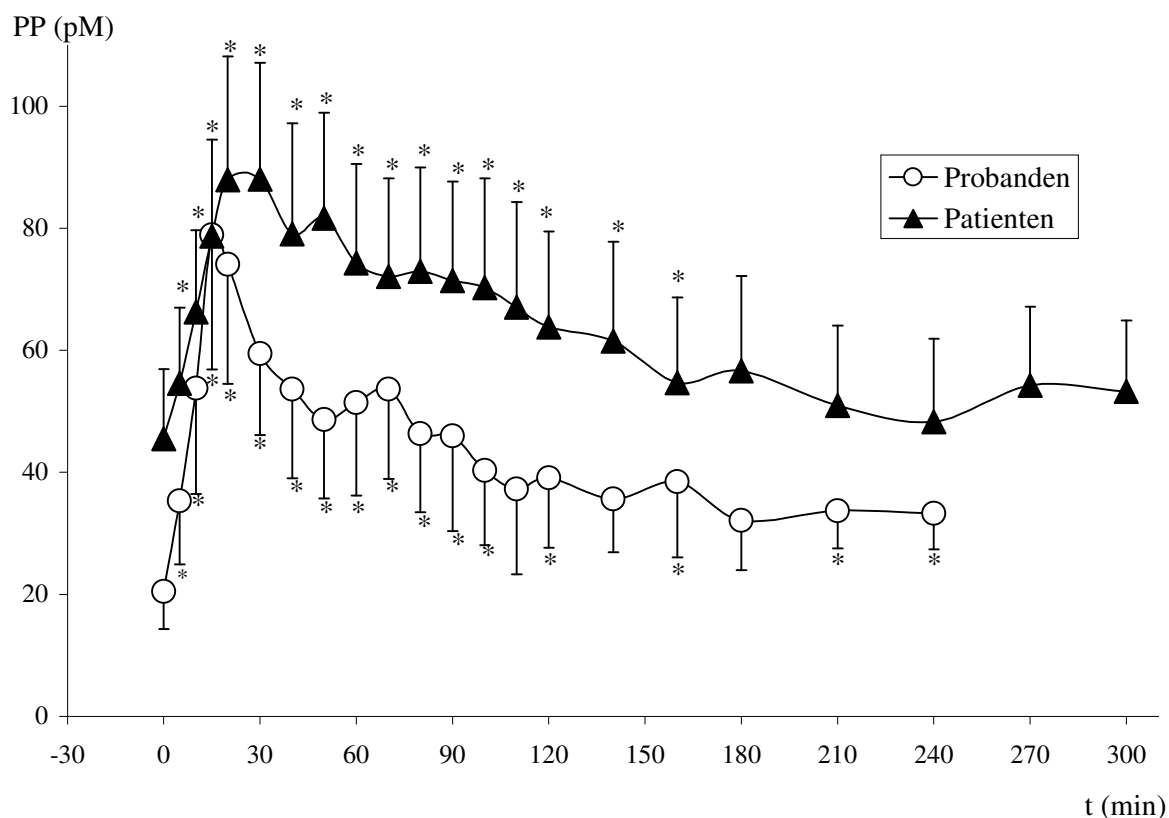


Abbildung 37: Kinetik der PP-Spiegel nach flüssiger Mahlzeit bei gesunden Probanden und blutzuckereingestellten Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus und sensomotorischer Neuropathie (n = 10, $\mu \pm$ SEM).

(* = signifikanter Anstieg des PP-Spiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der PP-Spiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Das Korrelationsprofil bezüglich der PP-Spiegel zeigt Tabelle 11. Die fett markierten Korrelationen werden in Abbildungen 38 und 39 gezeigt.

Tabelle 11: Korrelationsprofil der PP-Spiegel

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	Basisspiegel	iAUC	Basisspiegel	iAUC
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung fest	0,38	0,27	0,43	0,23
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung flüssig	0,02* neg	0,40	0,14	0,40
$t_{(lag)}$ Magenentleerung fest	0,42	0,27	0,49	0,21
$t_{(lag)}$ Magenentleerung flüssig	0,005* neg	0,19	0,22	0,48
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung fest	0,43	0,23	0,05	0,48
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung flüssig	0,13	0,04* pos	0,16	0,33
Alter	0,24	0,07	0,33	0,33
BMI	0,47	0,37	0,36	0,20
Diabetesdauer			0,14	0,44
HbA1c			0,10	0,22
Fructosamin			0,21	0,37
Hämoglobin			0,17	0,46
Harnstoff			0,20	0,16
Kreatinin			0,29	0,09

Bei den Probanden lagen die PP-Spiegel nach fester Mahlzeit bereits nach 10 Minuten signifikant höher als nach flüssiger Mahlzeit, bei den Diabetikern erst nach 60 Minuten.

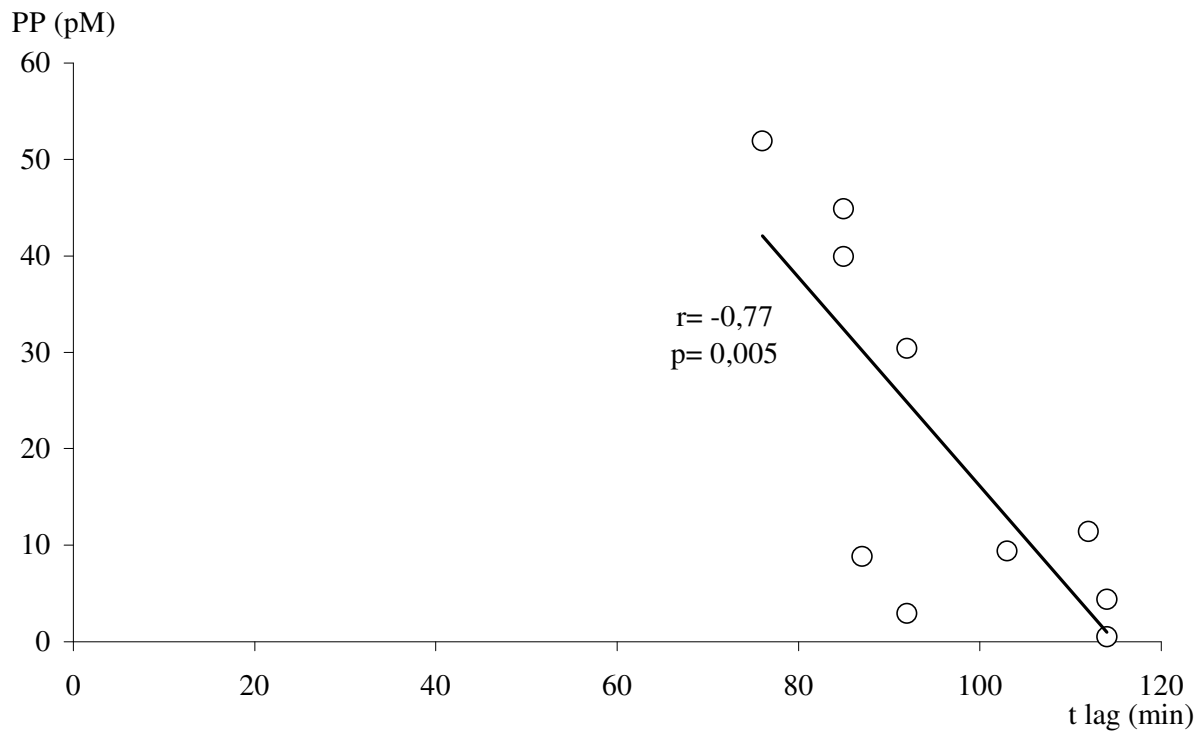


Abbildung 38: Korrelation der PP-Spiegel der Probanden mit t(lag) vor Beginn der flüssigen Mahlzeit (n=10).

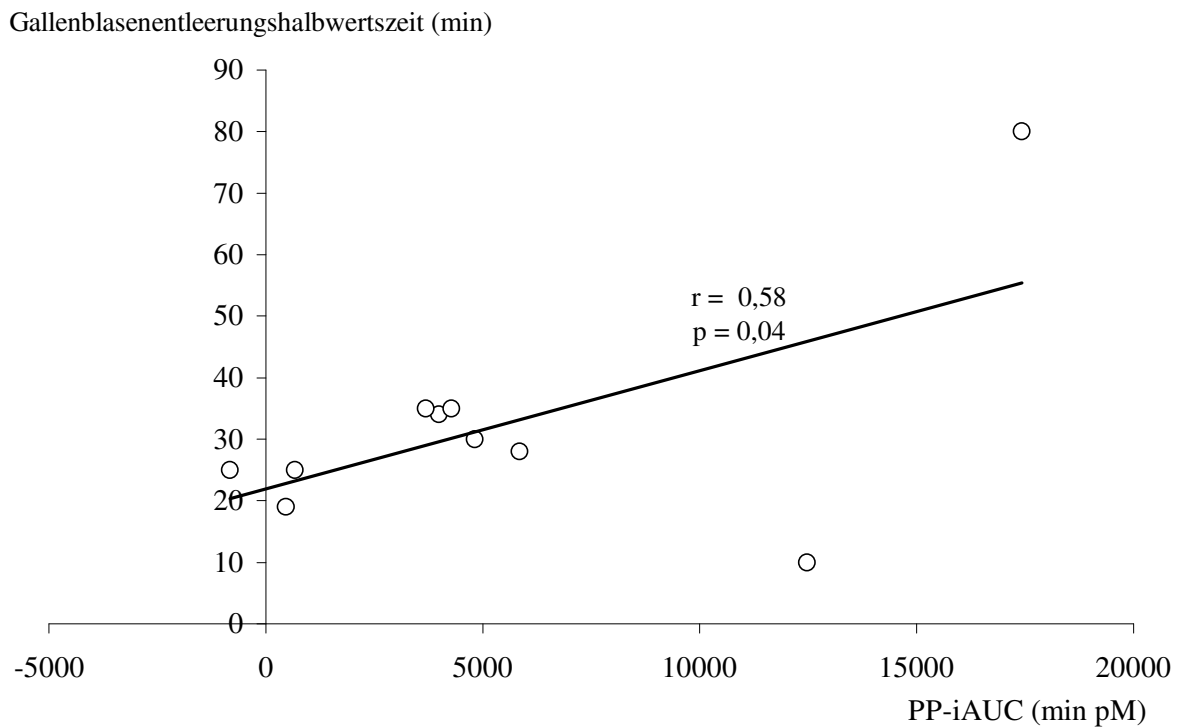


Abbildung 39: Korrelation der PP-iAUC der Probanden mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nach flüssiger Mahlzeit (n=10).

6.4.4 Motilin

Bei fester Mahlzeit unterschieden sich die Motilinspiegel von Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie signifikant (Abbildung 40), ohne dass eine signifikante Spiegelveränderung nachweisbar war.

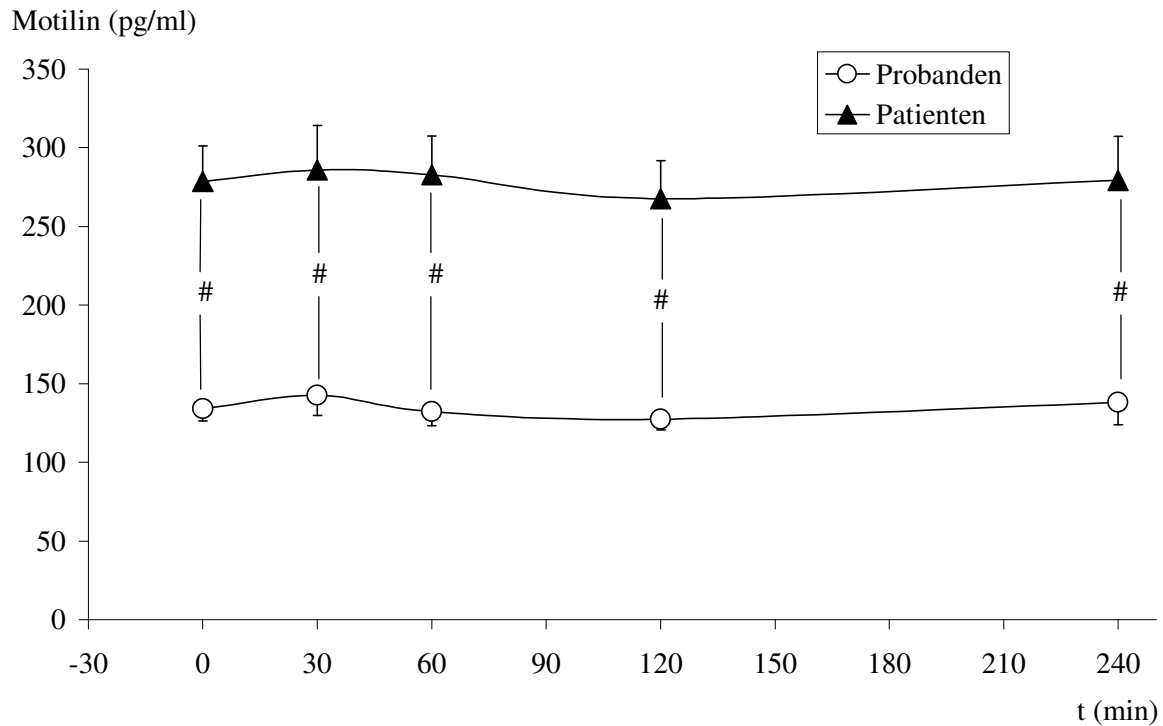


Abbildung 40: Signifikante Unterschiede der Motilinspiegel nach fester Mahlzeit zwischen Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie (n = 10, $\mu \pm \text{SEM}$).

(* = signifikanter Anstieg des Motilinspiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Motilinspiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Nach flüssiger Mahlzeit unterschieden sich die Motilinspiegel von Patienten und Probanden ebenfalls signifikant, wobei sich bei den Patienten nach 120 Minuten ein signifikanter Abfall der Motilinspiegel nachweisen ließ (Abbildung 41).

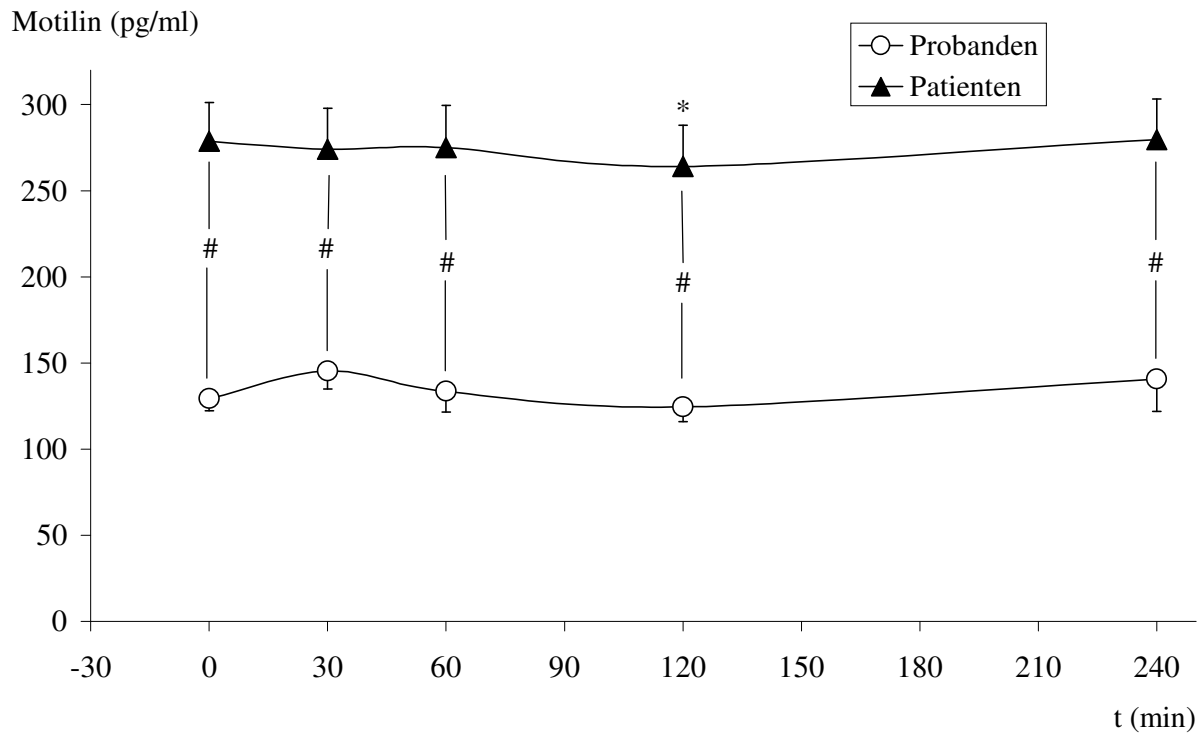


Abbildung 41: Vergleich der Motilinspiegel nach flüssiger Mahlzeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und Kontrollpersonen (n = 10, $\mu \pm$ SEM).

(* = signifikante Änderung des Motilinspiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Motilinspiegel von Probanden und Patienten jeweils mit $p < 0,05$)

Tabelle 12 zeigt das Korrelationsprofil bezüglich der Motilinspiegel. Die fett markierten Korrelationen sind in den Abbildungen gezeigt. Die Korrelation der Motilinnüchternspiegel der Probanden mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit ist lediglich durch einen Extremwert bedingt (Abbildung 42). Zusätzlich zur Korrelation von $t_{(lag)}$ nach flüssiger Mahlzeit mit der Motilin-iAUC der Patienten mit Diabetes mellitus (Abbildung 43) ist die Korrelation der Magenentleerungshalbwertszeit mit den Motilinspiegeln der Patienten 120 Minuten nach der flüssigen Mahlzeit dargestellt (Abbildung 44). Von den Korrelationen mit Nierenleistungsparametern ist die Korrelation der Motilinbasisspiegel der Patienten mit Diabetes mellitus mit den Kreatininspiegeln abgebildet (Abbildung 45).

Tabelle 12: Korrelationsprofil der Motilinspiegel

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	Basisspiegel	iAUC	Basisspiegel	iAUC
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung fest	0,32	0,33	0,16	0,0005* pos
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung flüssig	0,11	0,49	0,07	0,10
$t_{(lag)}$ Magenentleerung fest	0,32	0,30	0,14	0,0005* pos
$t_{(lag)}$ Magenentleerung flüssig	0,11	0,31	0,03* pos	0,03* pos
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung fest	0,41	0,13	0,23	0,25
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung flüssig	0,005* pos	0,27	0,36	0,05
Alter	0,20	0,19	0,14	0,19
BMI	0,47	0,25	0,33	0,48
Diabetesdauer			0,41	0,20
HbA1c			0,19	0,30
Fructosamin			0,31	0,45
Hämoglobin			0,09	0,31
Harnstoff			0,02* pos	0,38
Kreatinin			0,002* pos	0,40

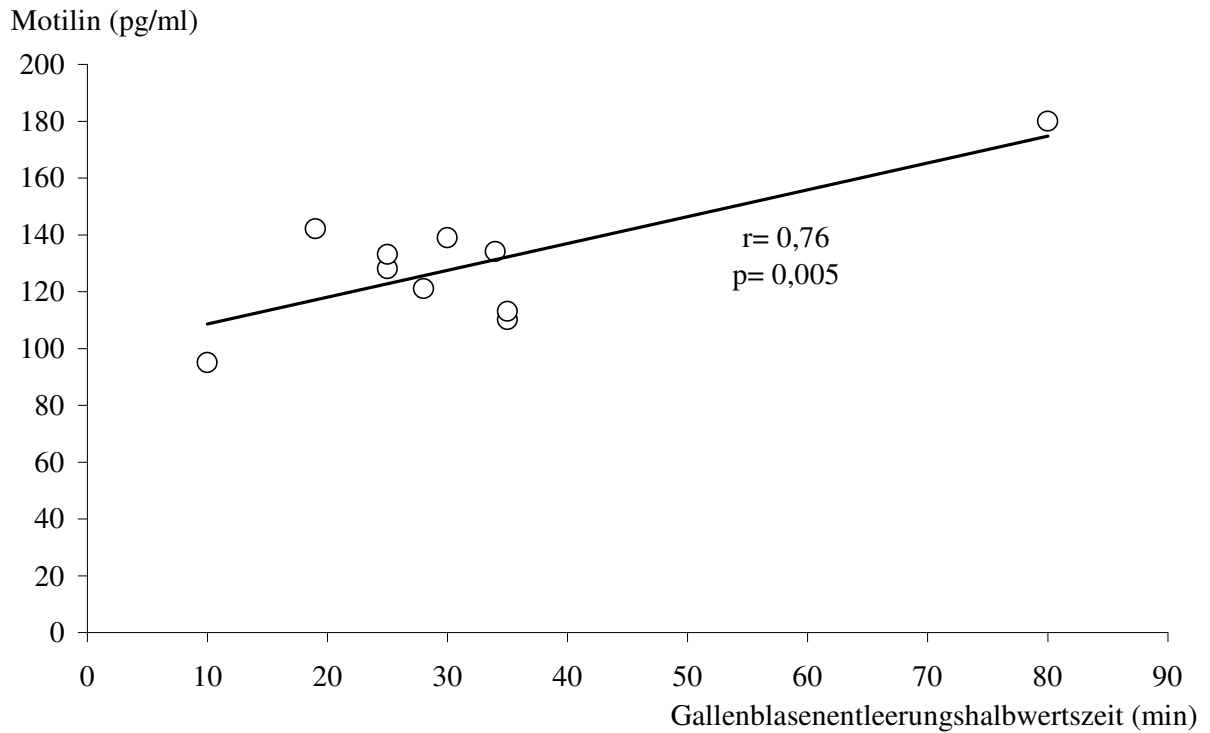


Abbildung 42: Korrelation der Motilinnüchternspiegel der Probanden mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nach flüssiger Mahlzeit auf Grund eines Extremwertes (n=10).

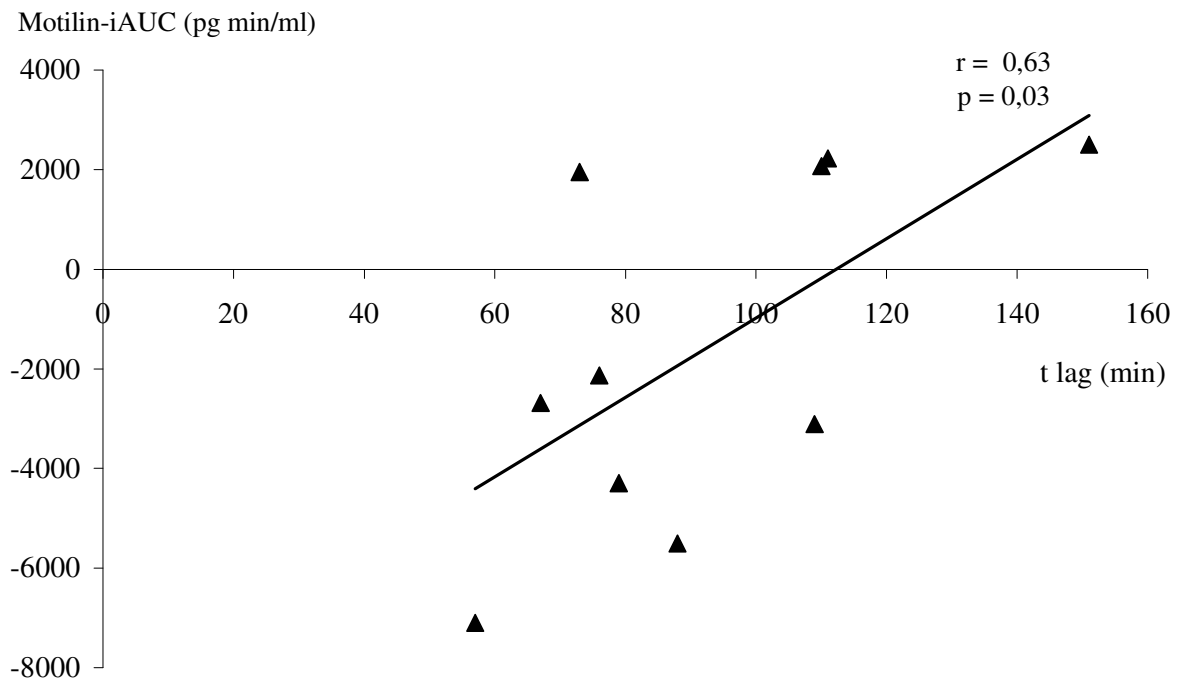


Abbildung 43: Korrelation der Motilin-iAUC der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 mit t_{lag} der Magenentleerung nach flüssiger Mahlzeit (n=10).

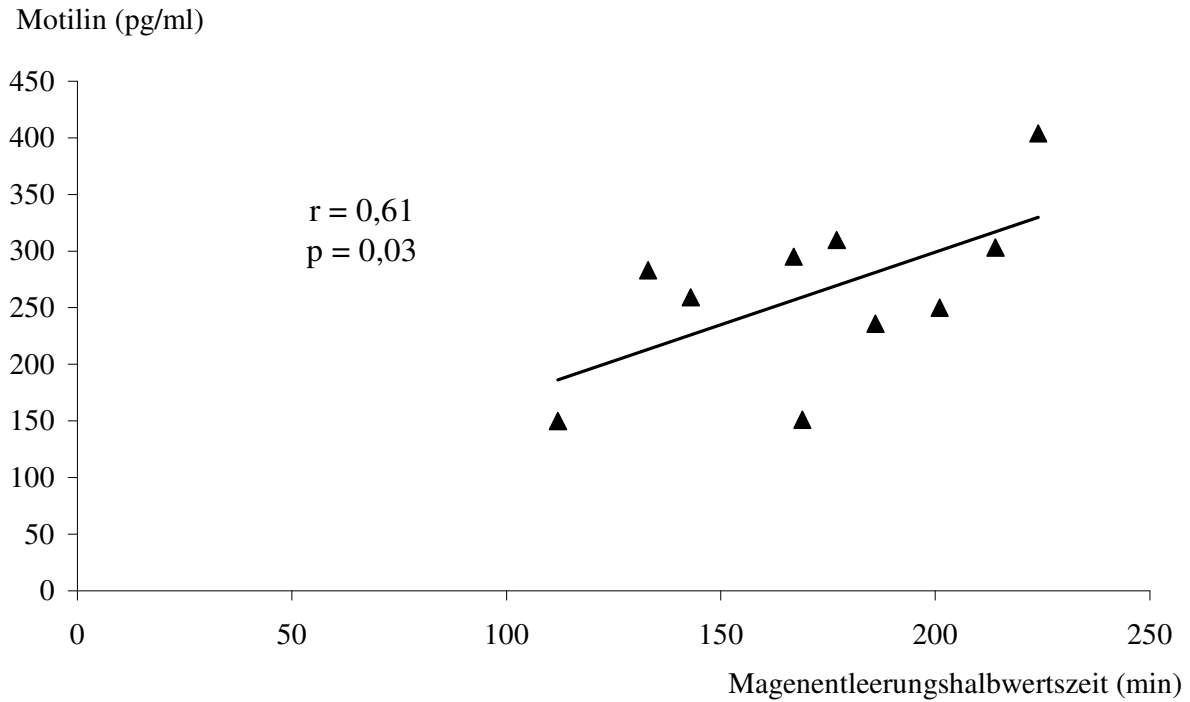


Abbildung 44: Korrelation zwischen Magenentleerungshalbwertszeit der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und den Motilinspiegeln 120 Minuten nach Beginn der flüssigen Mahlzeit (n=10).

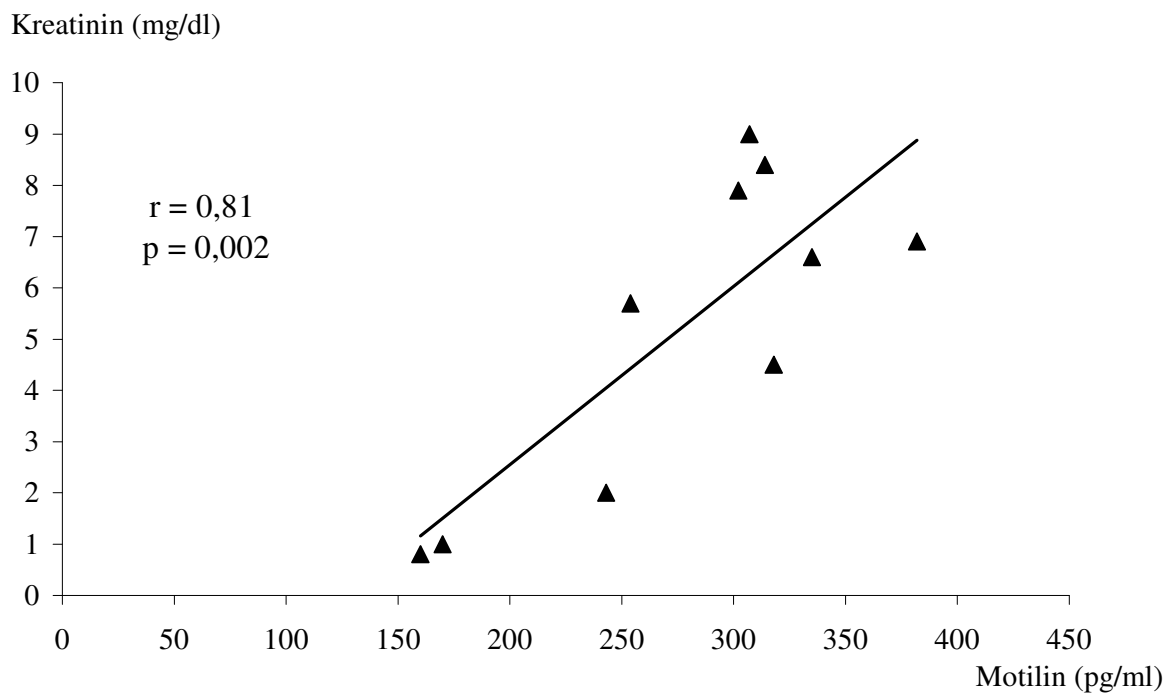


Abbildung 45: Korrelation der Motilinnüchternspiegel mit den Kreatininspiegeln bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 (n=10).

6.4.5 Leptin

Bei fester Mahlzeit unterschieden sich die Leptinspiegel von Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie nicht signifikant. Nur bei den Patienten ist ein signifikanter Rückgang gegenüber dem Nüchternspiegel nachweisbar (Abbildung 46).

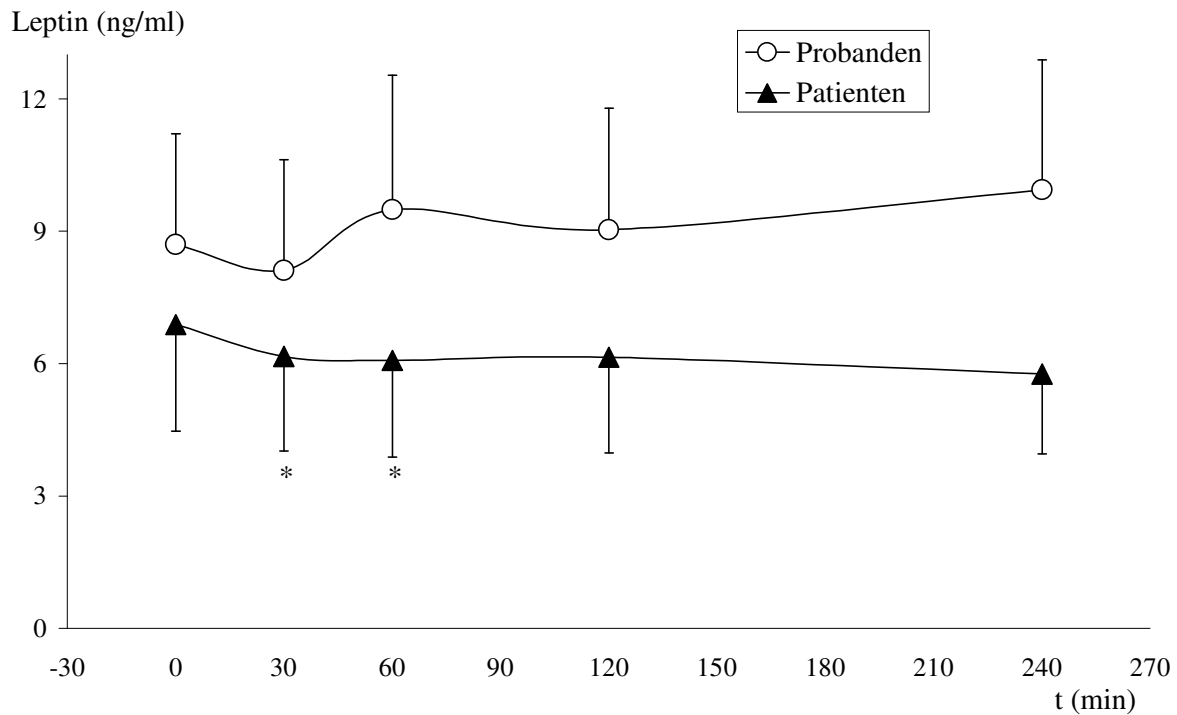


Abbildung 46: Vergleich der Leptinspiegel nach fester Mahlzeit zwischen Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 (n = 10, $\mu \pm \text{SEM}$).

(* = signifikante Änderung des Leptinspiegels im Vergleich zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Leptinspiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Nach flüssiger Mahlzeit unterschieden sich die Leptinspiegel von Patienten und Probanden nicht signifikant, wobei sich bei den Probanden 60 Minuten nach Testbeginn ein signifikanter Abfall der Leptinspiegel nachweisen ließ (Abbildung 47).

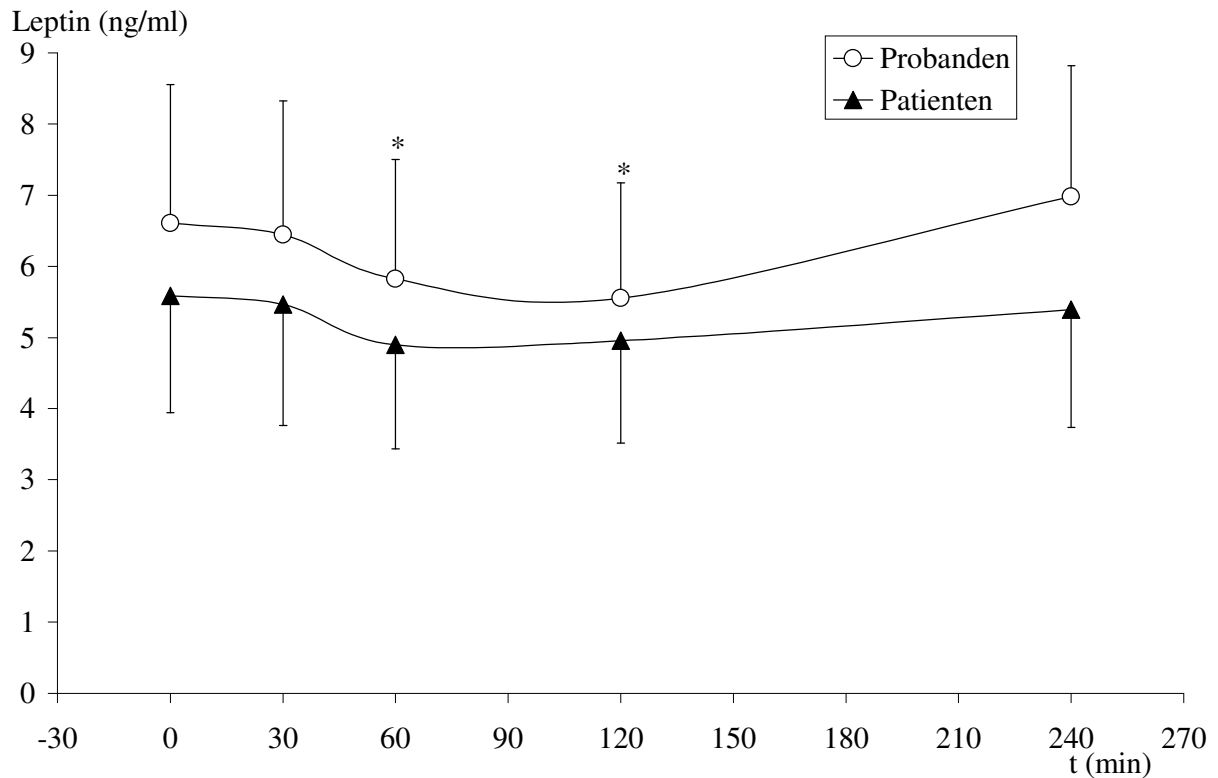


Abbildung 47: Vergleich der Leptinspiegel nach flüssiger Mahlzeit von Patienten mit Kontrollpersonen (n = 10, $\mu \pm$ SEM).

(* = signifikanter Anstieg des Leptinspiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Leptinspiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Im Korrelationsprofil bezüglich der Leptinspiegel fallen mehrere signifikante Korrelationen auf (Tabelle 13). Die fett markierten Korrelationen sind in Abbildungen dargestellt. Auffällig ist die positive Korrelation der Leptinbasisspiegel der Probanden unter anderem mit der Magenentleerungshalbwertszeit nach flüssiger Mahlzeit (Abbildung 48). Die Leptin-iAUC der Probanden korrelierte dagegen nur mit dem BMI (Abbildung 49). Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 zeigt sich dagegen eine negative Korrelation mit den Magenentleerungsparametern nach fester Mahlzeit (Abbildung 50).

Tabelle 13: Korrelationsprofil der Leptinspiegel

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	Basisspiegel	iAUC	Basisspiegel	iAUC
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung fest	0,28	0,34	0,05	0,02* neg
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung flüssig	0,008* pos	0,14	0,13	0,06
$t_{(lag)}$ Magenentleerung fest	0,31	0,35	0,05	0,01* neg
$t_{(lag)}$ Magenentleerung flüssig	0,01* pos	0,14	0,30	0,11
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung fest	0,04* neg	0,37	0,14	0,07
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung flüssig	0,36	0,13	0,38	0,50
Alter	0,45	0,29	0,24	0,39
BMI	0,32	0,008* pos	0,43	0,47
Diabetesdauer			0,14	0,31
HbA1c			0,22	0,26
Fructosamin			0,41	0,21
Hämoglobin			0,41	0,49
Harnstoff			0,49	0,33
Kreatinin			0,21	0,13

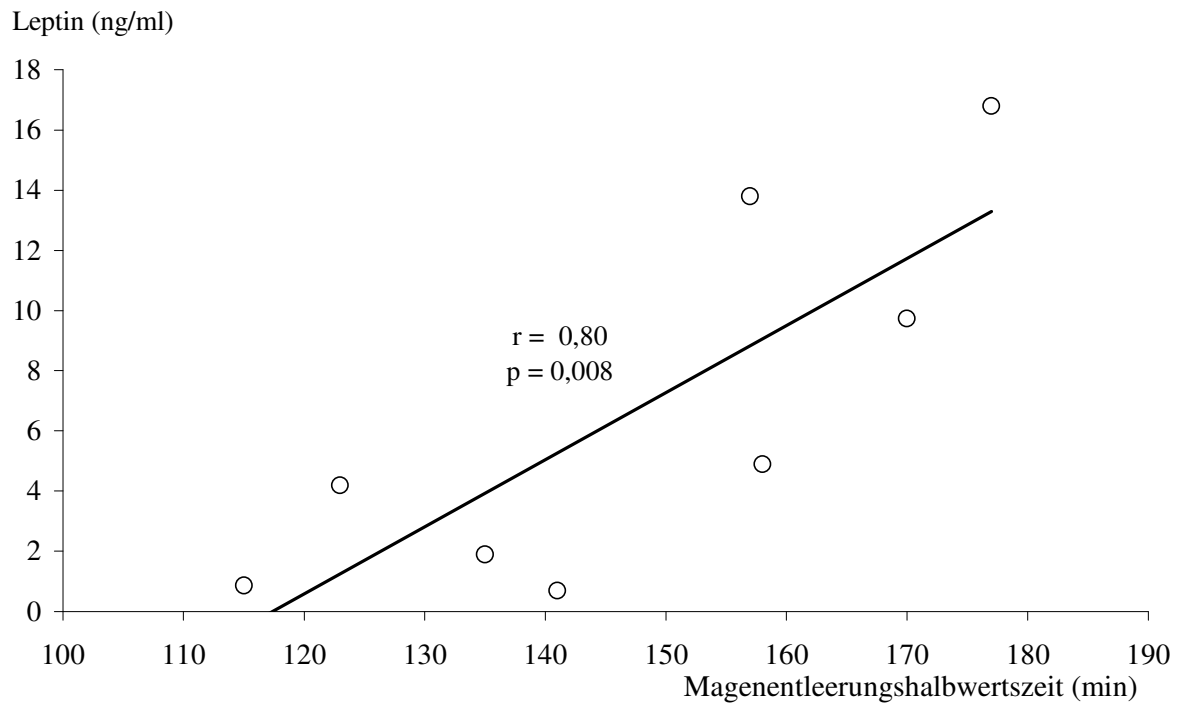


Abbildung 48: Korrelation der Leptinbasisspiegel der Probanden mit der Magenentleerungshalbwertszeit nach flüssiger Mahlzeit (n=8).

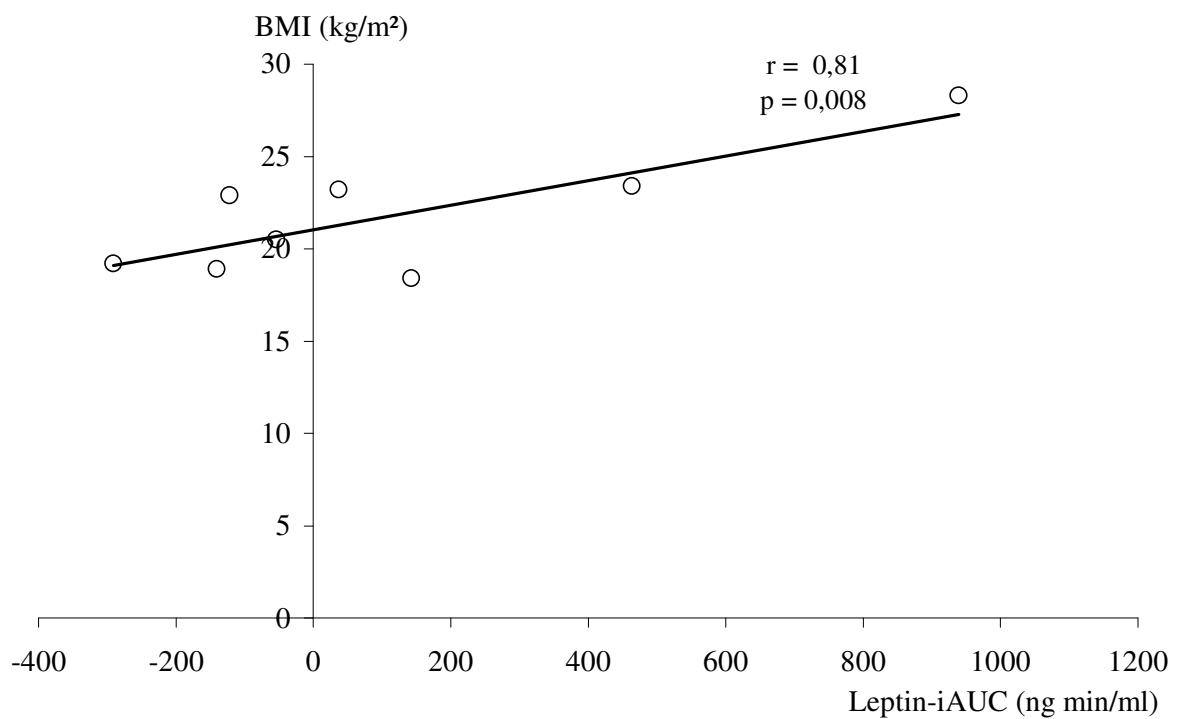


Abbildung 49: Korrelation der Leptin-iAUC der Probanden mit dem BMI (n=8).

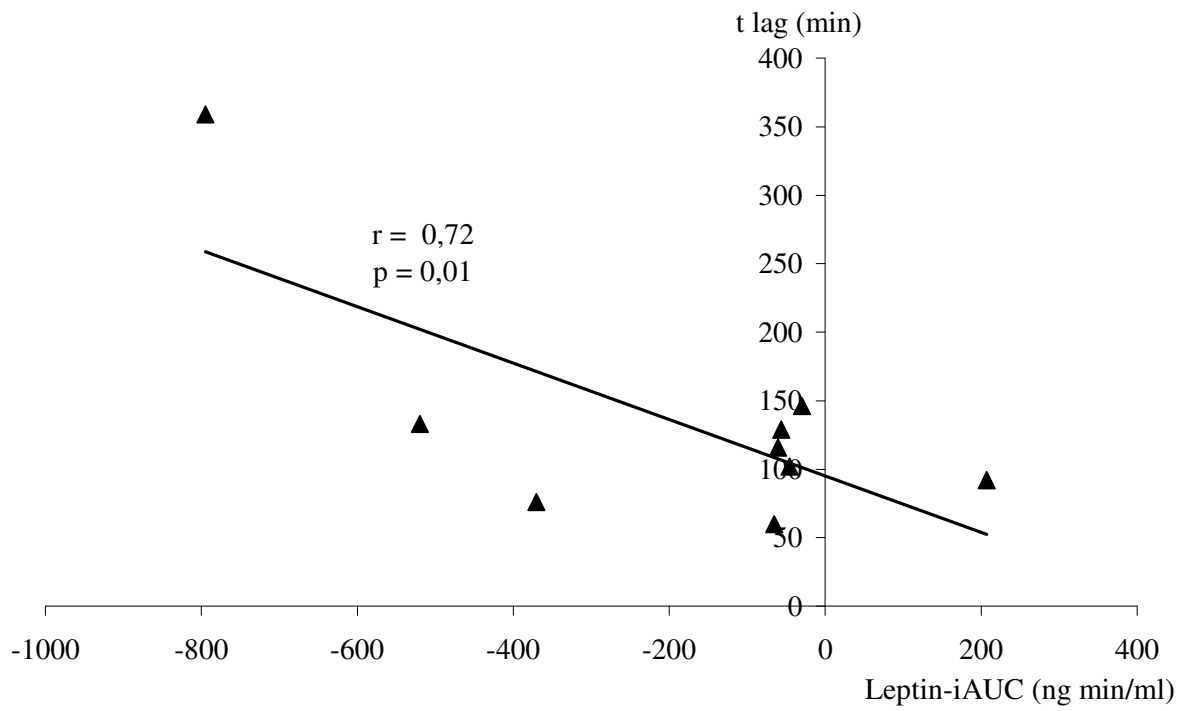


Abbildung 50: Korrelation von t_{lag} der Magenentleerung mit der Leptin-iAUC bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 (n=9).

6.4.6 Ghrelin

Bei fester Mahlzeit zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Ghrelinspiegeln von Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie. Ein signifikanter postprandialer Abfall des Ghrelinspiegels kann bei Probanden ($p=0,00006$) und Diabetikern ($p=0,04$) nachgewiesen werden (Abbildung 51).

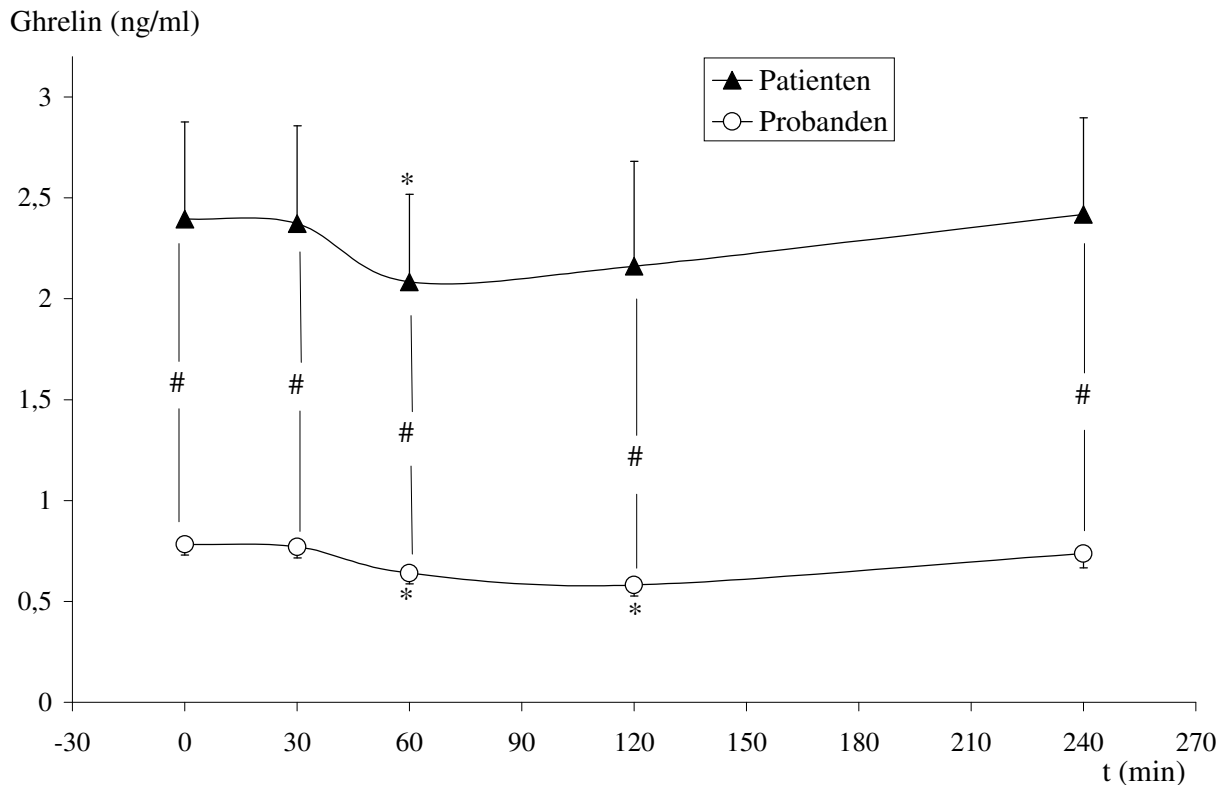


Abbildung 51: Kinetik der Ghrelinspiegel nach fester Mahlzeit von Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie ($n = 10$, $\mu \pm$ SEM).

(* = signifikante Änderung des Ghrelinspiegels zum Basalwert und # = signifikante Differenz der Ghrelinspiegel von Probanden und Patienten mit jeweils $p < 0,05$)

Das Korrelationsprofil der Ghrelinspiegel zeigt Tabelle 14. Die fett markierten Korrelationen werden in den Abbildungen 52 und 53 gezeigt.

Tabelle 14: Korrelationsprofil der Ghrelinspiegel

p-Werte (ggf. Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten)	Probanden		Diabetiker	
	Basisspiegel	iAUC	Basisspiegel	iAUC
$t_{(1/2)}$ Magenentleerung fest	0,03* pos	0,12	0,03* pos	0,36
$t_{(lag)}$ Magenentleerung fest	0,02* pos	0,14	0,02* pos	0,33
$t_{(1/2)}$ Gallenblasenentleerung fest	0,34	0,15	0,08	0,12
Alter	0,002* pos	0,34	0,13	0,01* neg
BMI	0,46	0,44	0,47	0,12
Körpergröße	0,02* neg	0,26	0,27	0,30
Körpergewicht	0,15	0,40	0,27	0,17
Diabetesdauer			0,22	0,25
HbA1c			0,34	0,36
Fructosamin			0,23	0,38
Hämoglobin			0,41	0,38
Harnstoff			0,24	0,18
Kreatinin			0,08	0,16

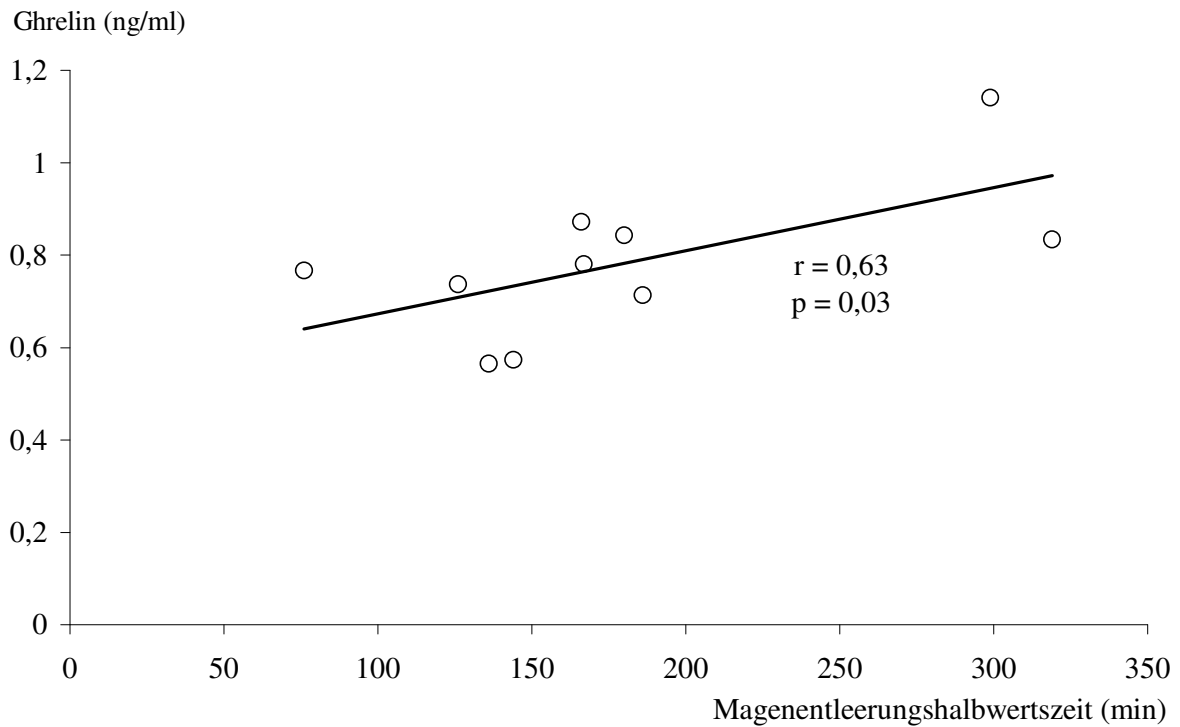


Abbildung 52: Korrelation der Ghrelinnüchternspiegel der Probanden mit der Magenentleerungshalbwertszeit (n=10).

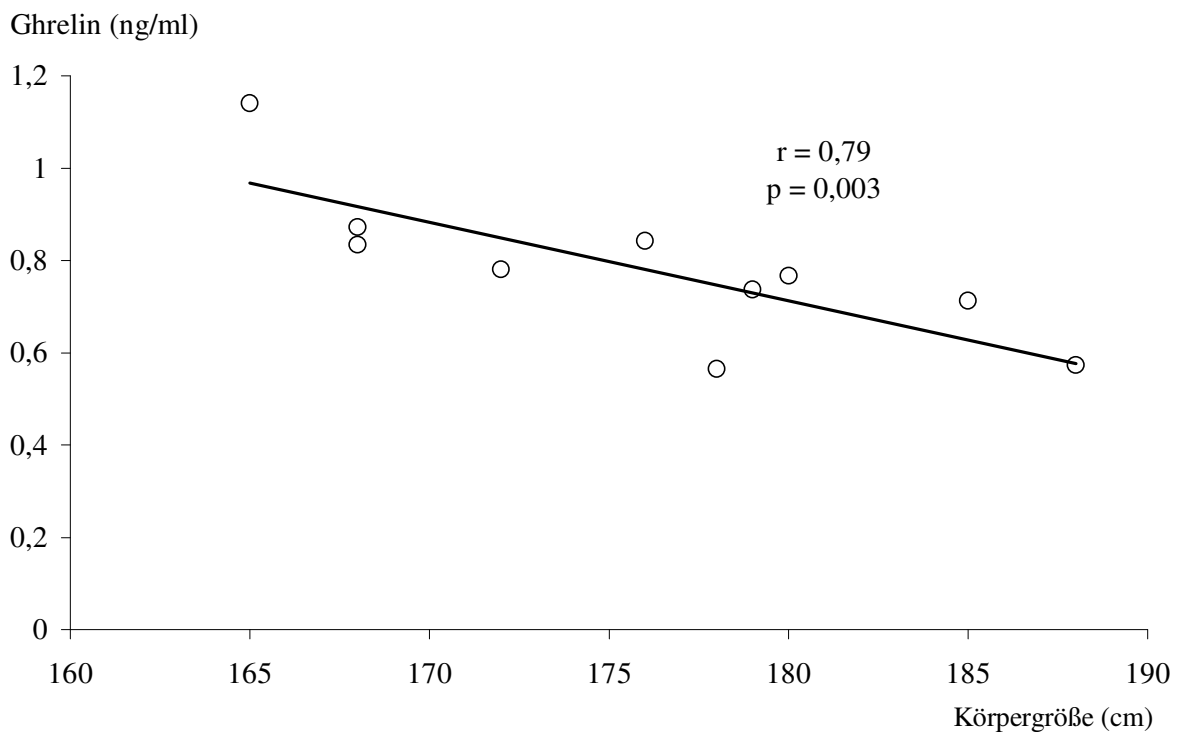


Abbildung 53: Korrelation der Ghrelinbasisspiegel mit der Körpergröße der Probanden (n=10).

6.5 Scores

Es zeigt sich lediglich eine signifikante Korrelation zwischen Gastroparese-Symptom-Score und Neuropathie-Symptom-Score bei den Patienten ($r= 0,90$; $p= 0,003$). Eine signifikante Korrelation zwischen Symptomen und Messergebnissen konnte nicht gefunden werden (Tabelle 78), wenn auch die Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nach fester Mahlzeit noch am besten mit den Symptomen korrelierte ($p= 0,07$ und $p= 0,08$).

Tabelle 78: Korrelation der subjektiven Parameter Gastroparese-Symptom-Score (GSS) und Neuropathie-Symptom-Score (NSS) mit den objektiven Messergebnissen.

p-Werte	GSS	NSS
Magenentleerungshalbwertszeit fest	0,45	0,20
t_{lag} fest	0,48	0,23
Gallenblasenentleerungshalbwertszeit fest	0,07 (pos)	0,08 (pos)
Magenentleerungshalbwertszeit flüssig	0,23	0,16
t_{lag} flüssig	0,35	0,47
Gallenblasenentleerungshalbwertszeit flüssig	0,33	0,28

7. Diskussion

7.1 angewandte Methoden

7.1.1 Statistik

Prinzipiell gibt es zwei Methoden der Datenauswertung. Die erste stellt Thesen auf und versucht sie mit Hilfe der Daten zu bestätigen oder zu widerlegen. Schwierigkeit ist hier, dass die gewonnenen Daten häufig keine Antwort zulassen. Desweiteren fließt in das Aufstellen der Thesen ein Vorwissen und damit Vorurteile und ein Bias mit ein. Die zweite Methode untersucht die gesamte Datenstruktur auf Abweichungen vom Zufall. Die Ergebnisse werden anhand bekannten Wissens zu interpretieren versucht. Nachteil ist hier der hohe Rechenaufwand und dass häufig keine eindeutige Aussage gewonnen werden kann. Vorteil ist, dass die Ergebnisse unabhängig vom aktuellen Wissensstand vorliegen und zu einem späteren Zeitpunkt mit dem dann vorliegenden Wissen erneut interpretiert werden können. Beide Methoden wurden hier kombiniert eingesetzt, wodurch Vorteile und Nachteile kombiniert wurden.

Bei Korrelation der Variablen mit den Peptidspiegeln zu allen einzelnen Zeiten zeigte sich eine zu geringe Verdichtung der Daten zu einer Aussage. Bei Korrelation der Basisspiegel und der AUC der Peptide mit den Variablen zeigte sich eine Übereinstimmung der Basisspiegelkorrelation mit der AUC-Korrelation für Ghrelin und Leptin, eine weitgehende Übereinstimmung für Motilin und Insulin, und eine gute Differenzierung lediglich für CCK und PP, was eine Nichtberücksichtigung der Peptidspiegelverlaufsdaten der erstgenannten Hormone bedeutet hätte. Schuld daran war das zu niedrige Verhältnis von Peptidspiegeländerung zur Basisspiegelstreuung bei Ghrelin, Leptin, Motilin und Insulin. Um den Einfluss der Basisspiegelstreuung auf die AUC zu eliminieren wurden deshalb die Peptidspiegel vor Berechnung der AUC in Bezug auf den Mittelwert auf Basisspiegelniveau normiert, und die so erhaltene AUC als iAUC bezeichnet.

Größter Nachteil der Korrelationsanalyse ist die deutliche Abhängigkeit von einzelnen Extremwerten, weshalb immer ein Scatterplot mit zur Beurteilung herangezogen wurde. Desweiteren ist folgender Satz zu beachten: Etwas zu sehen heißt, dass etwas wahrscheinlich existiert; etwas nicht zu sehen heißt dagegen noch lange nicht, dass etwas wahrscheinlich nicht existiert.

7.1.2 Blutglucoseeinstellung

In der Studie wurde die Blutglucoseüberwachung zehn Stunden vor der Testmahlzeit begonnen, um mögliche Einflüsse hyperglykämischer Episoden nicht nur während der Messung der Magenentleerung sondern auch in der Nacht davor zu vermeiden. Normoglykämie wurde nicht angestrebt, um Hypoglykämien durch zu „scharfe“ Blutzuckereinstellung zu vermeiden. In der gegenwärtigen Studie beobachteten wir keine Korrelation zwischen Magenentleerungshalbwertszeiten oder $t_{(lag)}$ nach fester oder flüssiger Nahrung und den Blutglucosekonzentrationen, die nahe am Normalbereich lagen. Da die Blutglucosespiegel derjenigen Patienten, bei denen die Magenentleerung nach flüssiger oder fester Mahlzeit verzögert bestimmt war, sogar tendenziell niedriger lagen, kann eine Hyperglykämie als Ursache der Verzögerung ausgeschlossen werden.

7.1.3 ^{13}C -Atemtests zur Messung der Magenentleerung

Die Streuung des Messgerätes ist kleiner als die biologische Streuung und kann vernachlässigt werden. Die in Vorversuchen zu der vorliegenden Studie bestimmte biologische Standardabweichung bei möglichst konstanten CO_2 -Konzentrationen stimmt mit den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (STELLARD 1998) überein, die durch Massenspektroskopie eine biologische Standardabweichung von $0,5\text{‰ } \Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder $5,6\text{ ppm } n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ bestimmt haben. Für variable CO_2 -Konzentrationen ermittelten wir im Vorversuch eine höhere Streuung, weshalb in dieser Studie Wert auf eine immer gleiche Technik beim Aufblasen der einzelnen Beutel gelegt wurde.

Um eine möglichst gute Signal-to-noise-ratio zu erreichen wird eine maximale DOB zwischen $4,5\text{‰ } \Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder $50\text{ ppm } n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ und $45\text{‰ } \Delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}}$ oder $500\text{ ppm } n(^{13}\text{C})/n(\text{C})$ empfohlen. Die in dieser Studie erreichten maximalen DOB liegen in diesem Bereich. Auf Grund des besseren Verhältnisses von Signal zu Störsignal ist in Bezug auf die technische Ausführung der Magenentleerungstest mit flüssiger Mahlzeit der empfindlichere Testansatz.

7.1.4 Sonographische Messung der Gallenblasenentleerung

Durch die sonographische Bestimmung des Gallenblasenvolumens wurde die tatsächliche Größe durch einen systematischen Fehler tendenziell zu niedrig bestimmt, wie ein Experiment mit einem Luftballon erwarten lässt. Nach dem Experiment mit dem Luftballon wäre eine Berechnung nach der Formel: $\text{Luftballonvolumen} = 0,6 * \text{Länge} * \text{Breite} * \text{Höhe}$ treffender. Bei den Berechnungen dieser Studie wurde allerdings die publizierte Formel

Gallenblasenvolumen = $3,14 / 6 * \text{Länge} * \text{Höhe} * \text{Breite}$ (DODDS 1995) verwendet, da ein unterschiedliches Verhalten einer muskulären Gallenblasenwand von einer elastischen Gummihülle zu erwarten ist. Andererseits macht es auf die Berechnung der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit keinen Unterschied, welche Formel verwendet wird.

Die Streuung der Messwerte im Experiment mit dem Luftballon ist nicht unerheblich und kann das Auftreten zahlreicher kleiner Minima und Maxima in den Kurven des Gallenblasenvolumens erklären. Das Verhältnis von Signal zu Störsignal ist nicht so gut, wie das der Magenentleerung.

7.1.5 Immunologische Assays

Die mit den immunologischen Assays gewonnenen Daten waren qualitativ besser als die Ergebnisse der Gallenblasenentleerung, erreichten aber nicht das Niveau der Magenentleerungsmessung.

7.2 Magenentleerung

Bei Untersuchung der Magenentleerung mit einer festen Mahlzeit zeigte eine Patientin mit Diabetes mellitus Typ-1 eine verzögerte Magenentleerung. Bei flüssiger Mahlzeit zeigten vier Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 eine verzögerte Magenentleerung.

In früheren Untersuchungen durch Szintigraphie bei nicht optimal eingestellten Patienten mit Diabetes mellitus lag die Prävalenz bei 40% (HOROWITZ 1989, HOROWITZ 1991b), bzw. 35% (WEGENER 1990), wobei sich im Gegensatz zu unserer Untersuchung eine Abhängigkeit der Magenentleerungshalbwertszeit von den Glucosespiegeln zeigte. Die hier gefundene Prävalenz der diabetischen Gastroparese bei flüssigen Mahlzeit (4 von 10), die vermutlich durch die Neuropathie des autonomen Nervensystems und nicht durch Hyperglykämie verursacht ist, stimmt mit dieser zwar überein, allerdings war in der gegenwärtigen Untersuchung einerseits durch die Selektion von langjährigen Typ-1 Diabetikern mit einer mittleren Diabetesdauer von 28 Jahren eine Erhöhung der Prävalenz zu erwarten gewesen, während andererseits durch optimierte Blutglucoseeinstellung eine Bereinigung der Prävalenz von falsch positiv befundenen Patienten erfolgt sein sollte. Die Magenentleerung der festen Mahlzeit lag nur bei einer Patientin mit Typ-1 Diabetes mellitus außerhalb des Normbereichs der Gesunden. Somit scheint die Magenentleerung einer flüssigen Mahlzeit sensitiver auf eine Störung des autonomen Nervensystems zu sein. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Befunden anderer Arbeitsgruppen, bei denen die Magenentleerung von Diabetikern nach fester Mahlzeit häufiger als nach flüssiger Mahlzeit als verlängert beschrieben wurde (LYRENAS 1997).

Ein Quotient aus $t_{(\text{lag})}$ und $t_{(1/2)}$ ist bei den Probanden sowohl für feste als auch für flüssige Mahlzeit gleich. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus unterscheiden sich diese Quotienten für feste und flüssige Mahlzeit hochsignifikant. Der Quotient für feste Nahrung gleicht dem der Probanden, während der Quotient für flüssige Nahrung signifikant erniedrigt ist. Diese Beobachtung stimmt mit dem DOB-Kurvenverlauf der Patienten nach flüssiger Mahlzeit überein, so dass nicht von einem Artefakt ausgegangen werden kann.

Die Erklärung dieser Beobachtung ist, dass der Quotient aus $t_{(\text{lag})}$ und $t_{(1/2)}$ sowohl bei Patienten als auch bei Probanden nur bei flüssiger Mahlzeit mit den Blutglucosespiegeln korreliert. Dies bedeutet, dass bei flüssigem Magenentleerungstest bereits normoglykämische Blutglucosespiegel einen signifikanten Einfluss auf die Magenentleerung nehmen. Die verzögerte Magenentleerung von vier Patienten nach flüssiger Mahlzeit kann aber nicht durch

erhöhte Glucosespiegel erklärt werden, da deren Glucosespiegel tendenziell niedriger lagen, als die der anderen sechs Patienten. Außerdem zeigte bei flüssigem Magenentleerungstest das Alter der Patienten einen Einfluss auf die Magenentleerung. Im Gegensatz dazu wurde die Magenentleerung nach fester Mahlzeit weder von Glucosespiegel noch vom Alter der Patienten, dafür aber vom Fructosamin- und Hämoglobinspiegel beeinflusst. Somit scheinen die Magenentleerungen nach fester bzw. flüssiger Mahlzeit unterschiedlichen Einflussfaktoren und damit unterschiedlichen Mechanismen zu unterliegen. Die Korrelation mit dem Fructosaminspiegel weist auf eine mögliche Beeinflussung der Magenentleerung durch die Glucosespiegel der letzten Wochen hin.

Durch (Prä-)Urämie wird die interdigestive Phase der Magenentleerung nicht gestört (FOLWACZNY 1995). Es war aber unklar, ob dieses Ergebnis auch auf die digestive Phase, die in der vorliegenden Studie untersucht wurde, extrapoliert werden kann. Da weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Kreatininspiegeln der Patienten mit und ohne verzögerter Magenentleerung noch eine Korrelation zwischen Kreatininspiegel und Magenentleerungsparametern nachweisbar ist, ist es unwahrscheinlich, dass die Urämie eines Teils unserer Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Magenentleerung hatte.

Die Regulation der Magenentleerung ist entsprechend der Vielzahl der Einflussmöglichkeiten sehr komplex und noch nicht vollständig verstanden. Die meisten Studien, welche die Magenentleerung fester und flüssiger Mahlzeiten bei Probanden untersuchten, beschrieben eine schnellere Entleerung von Flüssigkeiten (LYRENAS 1997, LARTIGUE 1994, BROPHY 1986, KRIS 1986, MALAGELADA 1984, MOORE 1981, CHRISTIAN 1980, HEADING 1976, NOTIVOL 1984). Es gibt jedoch auch Befunde, die bei Tier und Mensch eine langsamere Entleerung von Flüssigkeiten fanden (GLASBRENNER 1993, REILLEY 1990). Die Widersprüche dieser Ergebnisse können zum Teil durch methodische Gründe erklärt werden. Einem unterschiedlichen Kaloriengehalt der flüssigen und festen Testmahlzeiten kommt die größte Bedeutung zu (LUNDGREN 2000).

In der vorliegenden Studie gab es innerhalb der Gruppen der Diabetiker bzw. Probanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Magenentleerungshalbwertszeiten nach fester bzw. flüssiger Mahlzeit, wenngleich die Flüssignahrung jeweils schneller entleert wurde. Diese Beobachtung lässt folgende Schlussfolgerungen zu:

Erstens ist die Magenentleerungsgeschwindigkeit nicht so sehr von der Phase (fest oder flüssig), sondern eher vom Kaloriengehalt und der Zusammensetzung der Testmahlzeit

abhängig. Dies steht im Einklang mit früheren Beobachtungen, in denen Wasser schneller als Öl (CAROT 1982) oder Fasern (MALAGELADA 1984) entleert wird. Außerdem nimmt die Magenentleerungsgeschwindigkeit fester Mahlzeiten mit Entfernung der Ballaststoffe zu (BENINI 1995) und das verwendete Fresubin[®] enthielt keine Ballaststoffe. Bei flüssigen Mahlzeiten kommt es zu einer Abnahme der Magenentleerungsgeschwindigkeit mit zunehmendem Kaloriengehalt (HOROWITZ 1986, JIAN 1986). Diese Beobachtung könnte bei unserer Studie aufgrund des relativ hohen Kaloriengehaltes (knapp 600 kcal) zu einer Abschwächung des Unterschieds gegenüber der festen Mahlzeit geführt haben. Bei sequentiell Konsum fester und flüssiger Mahlzeiten wurde die Magenentleerung der flüssigen durch feste Nahrung beeinflusst, und umgekehrt (URBAIN 1989, HOROWITZ 1989). In Übereinstimmung damit fanden Lundgren et al. eine Abhängigkeit der Magenentleerungsgeschwindigkeit vom Kaloriengehalt und der Zusammensetzung der Nahrung (LUNDGREN 2000).

7.3 Gallenblasenentleerung

Bei den Probanden unterschieden sich die Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten nach fester und flüssiger Mahlzeit nicht voneinander. Eine Korrelation mit der Magenentleerung war nicht nachweisbar.

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie konnte ebenfalls kein Unterschied in den Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten nach fester und flüssiger Mahlzeit gefunden werden. Auch war insgesamt kein Unterschied der Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten und Gallenblasennüchternvolumina im Vergleich zu den Probanden nachweisbar. Allerdings lagen nach flüssiger Mahlzeit jeweils zwei Patienten oberhalb bzw. unterhalb des durch die Gallenblasenentleerungshalbwertszeiten der Probanden definierten Konfidenzintervalls und es war eine positive Korrelation mit der $t_{(\text{lag})}$ der Magenentleerung nachweisbar. Die Koordination der Gallenblasenentleerung ist somit bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie nicht primär gestört, sondern scheint sekundär der veränderten Magenentleerung zu folgen. Andere Untersucher hatten bereits widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Gallenblasenentleerung im Sinne einer beschleunigten (LUDWIG 1995), normalen (SHARMA 1995, MEGURO 1997) oder verzögerten (KRZEWINSKI 1995, BUCCERI 2002, CATNACH 1993) Entleerung bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus gefunden. Die Erklärung könnte sein, dass die Gallenblasenentleerung an die veränderte Magenentleerung angepasst ist, wie es hier beobachtet wurde. Nur bei Bucceri et al. wurde gleichzeitig die Magenentleerung gemessen, und zwar sonographisch, die auch verzögert war. Dies unterstreicht, dass die Untersuchung der Gallenblasenmotilität nur bei gleichzeitiger Analyse von mindestens $t_{(\text{lag})}$ der Magenentleerung sinnvoll ist.

Bezüglich des normalen Gallenblasennüchternvolumens bei Diabetikern stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit denen von Krzewinski et. al. (KRZEWINSKI 1995). Demgegenüber fanden andere Arbeitsgruppen ein erhöhtes Gallenblasennüchternvolumen (BUCCERI 2002, HAHM 1996, SHARMA 1995). Zu berücksichtigen ist, dass wir ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 ohne Gallensteinleiden untersucht haben.

Die positive Korrelation zwischen BMI und Gallenblasenentleerungshalbwertszeit sollte auf Grund des zu geringen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,27$) nicht interpretiert werden. Für die negative Korrelation zwischen Fructosamin und Gallenblasenentleerungshalbwertszeit lassen

sich drei Thesen aufstellen: Erstens könnte eine rasche Gallenblasenentleerung die Fructosaminspiegel erhöhen. Diese These ist nicht sinnvoll. Zweitens könnten Gallenblasenentleerung und Fructosaminspiegel von einem dritten Faktor abhängen. Hier wäre folgender Mechanismus denkbar: Eine verzögerte Magenentleerung führt wie oben dargelegt zu einer verzögerten Gallenblasenentleerung. Gleichzeitig bewirkt eine verzögerte Magenentleerung einen verminderten postprandialen Blutglucoseanstieg und somit eine verminderte Fructosaminbildung. Drittens könnten erhöhte Blutzuckerspiegel der letzten Wochen den Fructosaminspiegel erhöhen und über eine schädigende Wirkung die Gallenblasenentleerung verzögern. Zweite und dritte These widersprechen sich hier nicht, sondern lassen sich hervorragend miteinander vereinen:

„Erhöhte Blutzuckerspiegel der letzten Wochen führen zu einem erhöhten Fructosaminspiegel und zu einer verzögerten Magenentleerung mit konsekutiv verzögerter Gallenblasenentleerung.“

Unterstützt wird diese These durch die Korrelationen des Quotienten $t_{(\text{lag})}/t_{(1/2)}$ mit Fructosamin und HbA1c (Kapitel 7.2), die auf einen Einfluss der Blutzuckerspiegel der letzten Wochen und Monate auf die Magenentleerung hinweisen.

Analog ist die Korrelation der Glucose-AUC mit der Gallenblasenentleerung zu werten:

„Aktuell erhöhte Blutzuckerspiegel führen zu einer verzögerten Magenentleerung mit konsekutiv verzögerter Gallenblasenentleerung, wobei durch die verzögerte Magenentleerung im Sinne eines negativen Feedbacks eine postprandiale Hyperglykämie vermindert wird.“

Diesen Thesen entspricht die Beobachtung, dass eine Behandlung verzögerter Magenentleerung durch Cisaprid die Glucoseeinstellung nicht verbessert (LEHMANN 2003). Einschränkend ist zu sagen, dass bei den in der Studie von Lehmann et al. untersuchten Typ-1 Diabetikern keine optimierte Glucoseeinstellung vor und während der Magenentleerungsmessung durchgeführt wurde.

7.4 Kinetik der Peptidhormone

7.4.1 Insulin

Bei den gesunden Probanden zeigte sich sowohl nach flüssiger als auch nach fester Mahlzeit ein signifikanter postprandialer Anstieg der Insulinspiegel. Die Insulinspiegel lagen 240 Minuten nach Einnahme der Mahlzeiten bei fester Mahlzeit signifikant höher als nach flüssiger Mahlzeit. Dies könnte zwar an einer langsameren Entleerung der festen Mahlzeit liegen, wird aber durch die Korrelationsanalyse der Magenentleerungsparameter mit den Insulinspiegeln 240 Minuten nach Beginn der festen oder flüssigen Mahlzeit nicht bestätigt.

Im Korrelationsprofil der Insulinspiegel fällt bei den Probanden eine negative Korrelation des Insulinbasisspiegels mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nach fester Mahlzeit auf, die durch drei mögliche gegensätzliche Thesen erklärt werden könnte. Die erste These besagt, dass Insulin die Gallenblasenentleerung fördert. Diese These kann durch eine Untersuchung widerlegt werden, die gezeigt hat, dass Insulin die Gallenblasenentleerung inhibiert (GIELKENS 1998). Die zweite These besagt, dass die Gallenblasenentleerung die Insulinbasisspiegel erhöht. Dies ist nicht möglich, da die Ursache nicht zeitlich auf ihre Wirkung folgen kann. Die dritte These besagt, dass sowohl die Insulinbasisspiegel, als auch die Gallenblasenentleerung durch einen dritten Faktor gefördert werden, der bereits vor Einnahme der Mahlzeit wirken müsste. Hierfür kämen zum Beispiel Alter oder BMI in Betracht, für die sich aber keine gemeinsamen Korrelationen mit dem Insulinspiegel und der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit nachweisen lassen. Als dritter Faktor käme auch CCK in Frage, da durch CCK-Antagonisten die Insulinantwort auf ein Glucose-Protein-Gemisch reduziert ist, solange man nicht Pankreasenzyme substituiert (BAUM 1992). Allerdings findet sich bei den Probanden nach fester Mahlzeit keine Korrelation zwischen CCK-AUC und Insulin-AUC. Eine gemeinsame Abhängigkeit von der Magenentleerung kommt schon aus zeitlichen Gründen nicht in Betracht.

Die positive Korrelation zwischen Insulin-iAUC und Glucose-AUC bei den Probanden bringt wiederum drei Thesen hervor. Erstens könnte Insulin die Glucosespiegel erhöhen, was sofort verworfen werden kann. Zweitens könnten Glucose- und Insulinspiegel von einem dritten Faktor abhängen, was aber unwahrscheinlich ist, denn drittens könnte Glucose den Insulinspiegel erhöhen, was richtig ist. Da eine Mahlzeit mit gleichem Kaloriengehalt und gleicher Zusammensetzung, insbesondere Kohlenhydratanteil verwendet wurde, ist von einer unterschiedlichen Insulinempfindlichkeit der gesunden Probanden auszugehen. Diese

unterschiedliche Insulinempfindlichkeit ist nicht pathologisch, da der höchste Blutglucosewert der Probanden nur 118 mg/dl beträgt und dreißig Minuten nach der festen Mahlzeit auftrat. Interessanterweise besteht hierbei keine Korrelation mit dem Alter und insbesondere keine mit dem BMI der Probanden.

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 wurde Insulin kontinuierlich und in Boli exogen substituiert. Signifikante Korrelationen finden sich hierbei nicht.

7.4.2 Cholecystokin (CCK)

Bei isokalorisch flüssiger Mahlzeit findet sich bei den Probanden nach 10 bis 15 Minuten ein kleiner signifikanter Vorgipfel des CCK-Verlaufs, der sich bei fester Mahlzeit nicht zeigte. Es kann angenommen werden, dass dieser Gipfel dadurch entsteht, dass flüssige Mahlzeit zunächst den Pförtner rascher passiert als feste Mahlzeit, und erst nach etwa 10 bis 15 Minuten durch den inhibitorischen Feedbackmechanismus gebremst wird. Würde der kleine Vorgipfel dagegen die Akkommodation des proximalen Magens ausdrücken, so müsste er auch bei fester Nahrung vorhanden sein. Bei flüssiger Mahlzeit finden sich dann bei den Probanden zum Teil signifikant höhere CCK-Spiegel als bei fester isokalorischer Mahlzeit, was möglicherweise auf die etwas schnellere Magenentleerung der Flüssignahrung zurückzuführen ist.

Bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus und sensomotorischer Neuropathie findet sich bereits 5 Minuten nach Gabe des Flüssigmahls der kleine signifikante Vorgipfel des CCK-Verlaufs, was ein noch rascheren Übertritt der Flüssignahrung in das Duodenum vermuten lässt (offener Pylorus ?). Ebenso wie bei fester Mahlzeit finden sich bei den Patienten signifikant erniedrigte CCK-Spiegel im weiteren Verlauf, was auf eine verzögerte Magenentleerung hinweist. Auch bei den Diabetikern liegen dabei die CCK-Spiegel nach flüssiger Mahlzeit höher als nach fester Mahlzeit, entsprechend der etwas schnelleren Magenentleerung der Flüssignahrung. Erniedrigte postprandiale CCK-Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus wurden ebenso von Bucci und Mitarbeitern beschrieben (BUCCERI 2002).

Im Korrelationsprofil fällt eine positive Korrelation der CCK-iAUC der Probanden mit der Gallenblasenentleerungshalbwertszeit auf. Die drei Thesen lauten wie folgt: Erstens könnte CCK die Gallenblasenentleerung verzögern, was falsch ist. Zweitens könnte eine langsamere Gallenblasenentleerung die CCK-Spiegel erhöhen, was möglich wäre. Drittens könnten

Gallenblasenentleerung und CCK-Dosis von einem dritten Faktor abhängen, zum Beispiel von der Magenentleerung.

Die Magenentleerungshalbwertszeit und $t_{(lag)}$ nach fester Mahlzeit korreliert ebenfalls positiv mit der CCK-iAUC der Probanden. Die drei Thesen lauten wie folgt: Erstens könnte eine langsame Magenentleerung die CCK-Gesamtdosis erhöhen. Zweitens könnten Magenentleerungszeiten und CCK-Dosis von einem dritten Faktor anhängen. Drittens könnte CCK die Magenentleerung inhibieren.

Entsprechend der hier diskutierten Feedbackmechanismen konnte die Arbeitsgruppe um Enc (ENC 2001) bei Gesunden zeigen, dass Acarbose nur bei Zugabe zu kohlenhydrathaltiger Nahrung die Magenentleerung verzögert, und dass bei diesen Probanden CCK, glucagon-like peptide-1, und Peptid YY vermehrt ausgeschüttet werden. Die Hemmung der Magenentleerung im Sinne eines Feedback wird dabei durch CCK selbst bewirkt (KONTUREK 1990).

Zieht man in Betracht, dass CCK die Magenentleerung inhibiert, und dass die CCK-Spiegel der Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus niedriger liegen als die der Probanden, so kommt man zu dem Schluß, dass bei den Patienten die Magenentleerung durch CCK weniger inhibiert wird, als bei den Probanden. Die CCK-Erniedrigung bei den Patienten kann somit nicht die Ursache einer leicht verzögerten Magenentleerung sein, sondern stellt vielmehr einen humoralen Kompensationsmechanismus dar. Dieser Feedbackmechanismus ist auch bei den gesunden Probanden wirksam, wie sich an den niedrigeren CCK-Spiegeln bei fester Mahlzeit zeigt.

Die Korrelation zwischen CCK-Basispiegeln und Kreatinin- bzw. Harnstoffkonzentrationen bei den Patienten mit Diabetes mellitus erlaubt wiederum drei Thesen. Erstens könnten die Kreatininspiegel die CCK-Spiegel erhöhen. Zweitens könnten die CCK-Spiegel die Kreatininspiegel erhöhen. Drittens könnten beide durch einen dritten Faktor erhöht werden. Sinnvoll ist nur die dritte These, wobei als dritter Faktor die Niereninsuffizienz in Betracht kommt, die sowohl zu einer verminderten Kreatininausscheidung über den Urin führt und gleichzeitig zu einem vermindertem Abbau des Peptidhormones CCK. Dadurch werden die Konzentrationen beider Moleküle im Blut erhöht. Entsprechend sind erhöhte CCK-Spiegel bei Urämie schon bekannt (GREKAS 1984).

Es bleibt noch die negative Korrelation zwischen CCK-Basispiegel und Fructosaminspiegel. Erste und zweite These im Sinne eines direkten Zusammenhanges sind wohl

unwahrscheinlich. Die dritte These brächte als dritten Faktor die Glucosespiegel der letzten Wochen in die Diskussion. Der negativen Korrelation nach müssten die Hyperglykämien der letzten Wochen den Fructosaminspiegel erhöhen, und die CCK-Basisspiegel erniedrigen. Diese These scheint zunächst nichts Neues zu enthalten, denn, wie oben dargelegt wird, führen Hyperglykämien der letzten Wochen nicht nur zu einem erhöhten Fructosaminspiegel, sondern auch zu einer Verzögerung der aktuellen Magenentleerung und im Sinne der oben (Kapitel 7.3) diskutierten physiologischen Kompensation zu einer Erniedrigung der CCK-Spiegel. Neu ist jedoch, dass hiervon auch die CCK-Basisspiegel betroffen zu sein scheinen.

7.4.3 Pankreatisches Polypeptid (PP)

Der initiale vagal-cholinerg vermittelte Anstieg des PP-Spiegels lässt sich bei den Probanden sowohl nach fester als auch nach flüssiger Mahlzeit bereits nach 5 Minuten signifikant nachweisen. Bei fester Mahlzeit steigt dabei die PP-Konzentration bereits nach zehn Minuten auf signifikant höhere Werte an als nach flüssiger Mahlzeit.

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie ist der signifikante PP-Anstieg verspätet. Bei fester Mahlzeit lässt sich der signifikante Anstieg erst nach 30 Minuten nachweisen, bei flüssiger Mahlzeit erst nach 10 Minuten. Ein signifikanter Unterschied der PP-Spiegel bei flüssiger versus fester Mahlzeit ist bei den Diabetikern erst nach 60 Minuten signifikant nachweisbar. Der Verlust des initialen PP-Peaks bei autonomer Neuropathie stimmt mit den Befunden einer anderen Arbeitsgruppe (GLASBRENNER 1995) überein.

Im Korrelationsprofil fällt die negative Korrelation zwischen PP-Basisspiegeln der Probanden und Magenentleerungszeiten nach flüssiger Mahlzeit auf. Erste These besagt, dass PP die Magenentleerung beschleunigt, was falsch ist (ASAKAWA 2003). Zweite These besagt, dass eine verzögerte Magenentleerung zu verminderten PP-Spiegeln führt, wofür es keine Hinweise gibt. Die dritte These besagt, dass ein dritter Faktor die Magenentleerung verzögert und die PP-Spiegel vermindert. Als dritter Faktor kommt die autonome Neuropathie nicht Frage, da es sich hier um die Probanden handelt.

Die positive Korrelation zwischen PP-iAUC und Gallenblasenentleerungshalbwertszeit lässt wiederum drei Thesen zu. Die erste These besagt, dass die Gallenblasenentleerung die PP-Freisetzung inhibiert, was nicht bekannt ist. Die zweite These besagt, dass ein dritter Faktor die Gallenblasenentleerung fördert und die PP-Freisetzung inhibiert. CCK kommt hier als dritter

Faktor nicht in Frage, da es sowohl die Gallenblasenentleerung, als auch die PP-Freisetzung fördert (KUVSHINOFF 1994). Die dritte These besagt, dass PP die Gallenblasenentleerung inhibiert, was bekannt und richtig ist (GLASBRENNER 1994, NELSON 1996).

7.4.4 Motilin

Bei den Probanden blieben die Motilinspiegel nach fester und flüssiger Mahlzeit unverändert gegenüber dem Ausgangsspiegel.

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie liegen die Motilinspiegel deutlich über denen der Probanden, was durch die Niereninsuffizienz erklärt werden kann. Sichtbar wird dieser Zusammenhang an positiven Korrelationen von Kreatinin- und Harnstoffspiegeln mit den Motilinbasisspiegeln. Zusätzlich können aber auch positive Korrelationen zwischen Magenentleerungszeiten und Motilinspiegeln nachgewiesen werden. Folgende drei Thesen kommen in Betracht. Erstens könnte Motilin die Magenentleerung verzögern. Diese These ist sicher falsch, da Motilin die Magenentleerung beschleunigt (CHRISTOFIDES 1979b, CHRISTOFIDES 1981). Zweitens könnte Motilin durch einen dritten Faktor erhöht werden, der gleichzeitig die Magenentleerung verzögert. Ein solcher Faktor ist nicht bekannt. Eine Verzögerung der Magenentleerung durch die (Prä-)Urämie ist eher unwahrscheinlich, wie oben bereits diskutiert wurde (Kapitel 7.2). Drittens könnte eine verzögerte Magenentleerung die Motilinspiegel erhöhen. Ein solcher Vorgang wäre im Sinne einer Kompensation sinnvoll. Außerdem konnte eine andere Arbeitsgruppe ebenfalls erhöhte postprandiale Motilinspiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und autonomer Polyneuropathie im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 ohne autonome Polyneuropathie finden (NILSSON 1995).

7.4.5 Leptin

Bei den Probanden blieben die Leptinspiegel nach fester Mahlzeit unverändert. Nachweisbar war die bekannte Korrelation zwischen BMI und Leptin-iAUC, die durch die Leptinfreisetzung aus Adipozyten in Abhängigkeit ihrer Gesamtmasse erklärt wird (HYNES 2001). Eine andere Erklärung für diese Korrelation wäre, dass Leptin das Körpergewicht erhöht, was widerlegt ist (HALAAS 1995). Die dritte These besagte, dass Leptin und BMI von einem dritten Faktor abhängen, der nicht bekannt ist.

Aus Experimenten mit Mäusen und Ratten ist bekannt, dass subcutan oder intraperitoneal zugeführtes Leptin die Magenentleerung nicht beeinflusst, dagegen intrazerebral verabreichtes

Leptin die Magenentleerung inhibiert (BARRACHINA 1997b, SMEDH 1998). Vor flüssiger Mahlzeit korrelieren die Leptinspiegel der Probanden positiv mit Magenentleerungszeiten, anschließend fallen sie signifikant ab, und keine Korrelation ist mehr nachweisbar. Erste These wäre, dass Leptin die Magenentleerung hemmt. Dies wäre physiologisch sinnvoll, ließ sich aber zumindest bei Mäusen nicht nachweisen (BARRACHINA 1997b). Zweite These wäre, dass die Leptinbasisspiegel durch die Magenentleerung beeinflusst würden, was zeitlich nicht möglich ist. Dritte These besagt, dass ein dritter Faktor sowohl Leptinspiegel als auch die Magenentleerung beeinflusst.

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 lagen die Leptinspiegel tendenziell etwas niedriger als die der Probanden, ohne dass ein signifikanter Unterschied nachweisbar war. Eine andere Arbeitsgruppe fand dagegen signifikant höhere Leptinspiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1, wobei jedoch ausschließlich Kinder untersucht wurden (LUNA 1999).

Die bei gesunden Probanden gefundene Korrelation findet sich bei den Patienten mit Diabetes mellitus nicht. Im Gegensatz zu den Probanden fallen bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 die Leptinspiegel nach fester Mahlzeit signifikant ab und die Leptin-iAUC nach fester Mahlzeit korreliert negativ mit Magenentleerungsparametern.

Folgende Thesen wären eine Erklärung für diese Korrelation. Erstens könnte Leptin die Magenentleerung beschleunigen. Zweitens könnte eine verzögerte Magenentleerung die Leptinspiegel senken. Drittens könnten beide von einem dritten Faktor abhängen.

Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit, dass weder ein mittelbarer noch ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Leptinfreisetzung und Magenentleerung besteht nach den hier vorliegenden Daten eher gering einzuschätzen. Über den Zusammenhang zwischen Leptinspiegel und Magenentleerung lässt sich aber nur spekulieren. Folgendes Modell ließe sich beispielsweise mit den vorliegenden Daten vereinbaren: Leptin hemmt die Magenentleerung und die Magenentleerung erhöht die Leptinspiegel, beispielsweise über absorbierte Triglyceride. Dieses Modell würde jedoch nicht erklären, weshalb die Leptinspiegel unter bestimmten Bedingungen postprandial abfallen.

7.4.6 Ghrelin

Bei den Probanden fallen die Ghrelinspiegel nach fester Mahlzeit signifikant ab. Dieser Befund wurde von einer anderen Arbeitsgruppe bei Ratten bestätigt (WILLIAMS 2003). Sie fand, dass oral gegebene Glucoselösung im Gegensatz zu Wasser den Ghrelinspiegel senkt, und dass der Abfall des Ghrelinspiegels nur dann auftritt, wenn tatsächlich eine Magenentleerung stattfindet.

Desweiteren zeigen unsere Ergebnisse eine positive Korrelation der Ghrelinbasisspiegel mit Magenentleerungszeiten. Die drei Thesen dieser Korrelation lauten wie folgt: Erstens, Ghrelin hemmt die Magenentleerung. Zweitens, die Magenentleerung hemmt die Ghrelinfreisetzung. Drittens, ein dritter Faktor fördert die Ghrelinfreisetzung und hemmt die Magenentleerung.

Außerdem findet sich bei den Probanden überraschend eine negative Korrelation der Ghrelinbasisspiegel mit der Körpergröße.

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und sensomotorischer Neuropathie fallen die Ghrelinspiegel nach fester Mahlzeit ebenfalls signifikant ab. Die positive Korrelation mit den Magenentleerungszeiten findet sich ebenso.

Insgesamt sind die Ghrelinspiegel der Patienten signifikant erhöht, ähnlich dem deutlich strukturverwandten Motilin (FOLWYCZNY 2001b). Ursache der Ghrelinerhöhung könnte die Niereninsuffizienz der Patienten sein, auch wenn sich diese These nicht durch eine Korrelation der Ghrelinbasisspiegel mit den Retentionswerten Kreatinin und Harnstoff bestätigen lässt. Andererseits könnte die Ghrelinerhöhung auch auf eine gesteigerte Rückkopplung aus der Hypophyse bei autonomer Neuropathie afferenter Fasern des Nervus Vagus und damit verminderter Ghrelinwirkung auf die Hypophyse zurückzuführen sein. Diese These wird unterstützt durch die Beobachtung, dass eine Infusion mit dem Anticholinergikum Hexamethonium den Ghrelinspiegel erhöht (SUGINO 2003).

Die Ghrelinerhöhung der Patienten mit Diabetes mellitus kann nicht auf die Insulintherapie mit den erhöhten Insulinspiegeln der Patienten zurückgeführt werden, da im Clamp-Versuch von Anderwald et al. (ANDERWALD 2003) gezeigt werden konnte, dass durch alleinige Insulingabe der Ghrelinspiegel gesenkt und der Leptinspiegel angehoben wird.

7.5 Scores

Wie bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben, liegt auch in dieser Untersuchung keine klare Beziehung zwischen Symptomen und Magenentleerungshalbwertszeit vor (KASSANDER 1938).

8. Zusammenfassung

Übersicht:

Die Neuropathie des enterischen Nervensystems wird als die Hauptursache der diabetischen Gastroparese betrachtet. Da auch bekannt ist, dass Hyperglykämie die Magenentleerung verzögert, wurde untersucht, ob sich bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus eine Gastroparese auch bei bereits zehn Stunden vor der Messung gut eingestellten Blutglucosespiegeln findet. Zugleich wurde untersucht, ob unter diesen Bedingungen der kalorienabhängige Feedbackmechanismus funktioniert, indem die Magenentleerungszeiten zweier Mahlzeiten verglichen wurden, die sich nur in der Konsistenz (fest versus flüssig) unterschieden.

Außerdem stellte sich die Frage, ob die Gallenblasenentleerung bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus beeinträchtigt ist.

Die Rolle von Ghrelin, ein im Jahre 1999 zum ersten Mal beschriebenes Peptidhormon, dass im Magen synthetisiert wird, wurde untersucht. Ebenso wurde nach Unterschieden der Kinetiken enteropankreatischer Peptide zwischen langjährigen Diabetikern und gesunden Kontrollpersonen gesucht.

Patienten und Methoden:

Es wurden die Magenentleerungshalbwertszeiten von zehn Patienten mit langjährigem Typ 1-Diabetes mellitus und sensomotorischer Neuropathie mit zehn gesunden Kontrollpersonen durch den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest und den ^{13}C -Acetat-Atemtest nach gleich zusammengesetzter fester bzw. flüssiger Mahlzeit verglichen. Die Diabetiker wurden entsprechend der Blutglucosespiegel zehn Stunden vor Testbeginn und während der Messung der Magenentleerung mit kontinuierlichem intravenösen Insulin versorgt. Es wurde zu 22 Zeiten Blut abgenommen, um daraus Peptidspiegel von Insulin, CCK, PP, Motilin, Leptin, und Ghrelin zu messen. Die Gallenblasenentleerung wurde mittels sonografischer Volumenmessungen zu 20 Zeitpunkten bestimmt.

Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus lässt sich bei gut eingestellten Blutglucosespiegeln keine Gastroparese für normale, das heißt feste Nahrung finden. Das unterstreicht die Bedeutung einer strengen Blutglucosekontrolle zur Beseitigung

gastroparetischer Beschwerden. Nur bei flüssiger Nahrung kann eine gering verzögerte Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden, ohne dass hierfür die aktuellen Glucosespiegel verantwortlich sind.

Mahlzeiten, die sich nur in der Konsistenz (fest vs. flüssig) unterscheiden, werden auch bei Diabetikern gleich schnell entleert, das heißt der kalorienabhängige Feedbackmechanismus funktioniert. Desweiteren gibt es Hinweise, dass bereits bei Gesunden ein normoglykämischer Blutzuckerspiegel die Magenentleerung von Flüssignahrung beeinflusst.

Die Gallenblasenentleerung ist bei Diabetikern nicht primär gestört, sondern wahrscheinlich sekundär durch die Magenentleerung beeinflusst.

Die Korrelationsanalyse erbrachte Hinweise dafür, dass nicht nur aktuell erhöhte Glucosespiegel, sondern auch erhöhte Glucosespiegel der letzten Wochen die Magen- und Gallenblasen-entleerung verzögern können

Bereits bei den Probanden zeigt sich eine unterschiedliche **Insulinempfindlichkeit**, die vom BMI unabhängig ist. Der initiale Gipfel des **Pankreatischen Polypeptids**, der in der cephalen Phase der Verdauung entsteht fehlt bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ-1 durch die autonome Polyneuropathie. Die Nüchternspiegel des **Cholecystokinin** sind bei den Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus aufgrund der Niereninsuffizienz leicht erhöht. Bei Flüssignahrung zeigt der Spiegelverlauf einen kleinen Vorgipfel und es wird mehr motilitätsinhibierendes CCK freigesetzt als bei fester Nahrung. Bei Diabetikern wird weniger motilitätsinhibierendes CCK als bei Gesunden freigesetzt und es findet sich keine positive Korrelation mehr mit der Magenentleerung. Genauso fehlt bei den Diabetikern die positive Korrelation der Magenentleerung mit **Leptin**. Dagegen ist das motilitätsfördernde Hormon **Motilin** erhöht, und korreliert nur bei den Patienten positiv mit der Magenentleerungshalbwertszeit.

Ghrelin, ein Peptidhormon, das im Magen synthetisiert wird, spielt die Rolle eines Feedbackmediators. Es fällt postprandial ab und korreliert bei Patienten mit Diabetes mellitus und Gesunden mit der Magenentleerungshalbwertszeit. Es wurde hier erstmals gezeigt, dass bei Typ 1-Diabetikern die Spiegel höher als bei gesunden Kontrollpersonen liegen.

9. Literaturverzeichnis

Adeghate E, Ponery AS:

Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats.
J Neuroendocrinol. 2002; 14: 555-60

Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heitz PH, Barnes AJ:

Distribution and release of human pancreatic polypeptide.
Gut 1976; 17, 940-944

Al-Homaidhi HS, Sukerek H, Klein M, Tolia V:

Biliary dyskinesia in children.
Pediatr Surg Int 2002; 18 :357-60

Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhausl W, Roden M:

Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients.
Diabetes 2003; 52: 1792-8

Annese V, Bassotti G, Caruso N, De Cosmo S, Gabbriellini A, Modoni S, et al:

Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent
(type 2) diabetes mellitus.

J Clin Gastroenterol 1999; 29: 171-7

Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, et al:

Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand strongly stimulates GH secretion in humans.

J End Inv 2000; 23: 493-495

Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, et al:

A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice.
Neuroendocrinology 2001; 74: 143-147

Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al:

Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin.

Gastroenterology 2001; 120: 337-45

Asakawa A, Inui A, Momose K, Ueno N, Fujino MA, Kasuga M:

Motilin increases food intake in mice.

- Peptides 1997; 19: 987-90
- Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, et al:
Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance.
Gastroenterology 2003; 124: 1542-4
- Atkinson M, Hosking DJ:
Gastrointestinal complications of diabetes mellitus.
Clin Gastroenterol 1983; 12: 633-650
- Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al:
The stomach is a source of leptin.
Nature 1998; 394: 790-3
- Banting FG, Best CH:
The internal secretion of the pancreas.
J of Lab Clin Med 1922; 7: 465-480
- Bargen JA, Bollmann JL, Kepler EJ:
The „diarrhea of diabetes“ and steatorrhea of pancreatic insufficiency.
Proc Mayo Clin 1936; 11: 737-42
- Barnert J, Wienbeck M: Verzögerte Magenentleerung.
In Zeitz M (Hrsg): Gastroenterologie, Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart:
Thieme 1999: 467-470
- Barnett JL, Owyang C:
Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility.
Gastroenterology 1988; 94: 739-44
- Barrachina MD, Martinez V, Wang L, Wei JY, Tache Y:
Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice.
Proc Natl Acad Sci USA 1997a; 94: 10455-60
- Barrachina MD, Martinez V, Wei JY, Tache Y:
Leptin-induced decrease in food intake is not associated with changes in gastric emptying in lean mice.
Am J Physiol 1997b; 272: R1007-11
- Baum F, Nauck MA, Ebert R, Cantor P, Hoffmann G, Choudhury AR, et al:

- Role of endogenously released cholecystokinin in determining postprandial insulin levels in man: effects of loxiglumide, a specific cholecystokinin receptor antagonist. *Digestion*. 1992; 53: 189-99
- Behar J: Physiology of the biliary tract.
In: Haubrich, W., S., Schaffner, F., Berk, J., E., Bockus *Gastroenterology*, Bd. 3, 5. Aufl., Philadelphia, Saunders, 1995, 2554-68
- Benini L, Castellani G, Brighenti F, Heaton KW, Brentegani MT, Casiraghi MC et al:
Gastric emptying of a solid meal is accelerated by the removal of dietary fibre naturally present in food.
Gut 1995; 36: 825-30
- Bittner R, Meves M, Berger GH: Messung der Magenentleerung.
In Wienbeck M, Lux G (Hrsg): *Gastrointestinale Motilität, Klinische Untersuchungsmethoden*. Edition Medizin, Weinheim 1983; 47-57
- Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H:
Effects of hyperglycaemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans.
Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29: 1096-104
- Blat S, Guerin S, Chauvin A, Bobillier E, Le Cloirec J, Bourguet P, et al:
Role of vagal innervation on intragastric distribution and emptying of liquid and semisolid meals in conscious pigs.
Neurogastroenterol Motil 2001; 13: 73-80
- Blondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labo G:
Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography.
Gastroenterol 1985; 89: 752-9
- Boulby P, Gowland P, Adams V, Spiller RC:
Use of echo planar imaging to demonstrate the effect of pasture on the intragastric distribution and emptying of an oil / water meal.
Neurogastroenterol.-Motil. 1997; 9: 41-7
- Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P:
Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of ¹³CO/¹²CO₂-abundance in breath samples with a new isotope selective nondispersive infrared spectrometer.
Z Gastroenterol 1994; 32: 675-678

- Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B et al:
The [¹³C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals.
Gastroenterology 1995; 108: 1048-1055
- Brambs HJ: Radiodiagnostik des Magens:
Falk Foundation eV, Freiburg 1995; 7: 19
- Brophy CM, Moore JG, Christian PE, Egger MJ, Taylor AT:
Variability of gastric emptying measurements in man employing standardized radiolabeled meals.
Dig Dis Sci 1986; 31: 799-806
- Brown PH, Krishnamurthy GT, Brar HS, Gray LH, Gilbert S:
Measurement of gallbladder volume and dynamics by combined SPECT and planar scintigraphy.
Nuclear Medicine Communications 1986; 7: 437-446
- Bucceri AM, Calogero AE, Brogna A:
Gallbladder and gastric emptying: relationship to cholecystokininemia in diabetics.
Eur J Intern Med 2002; 13: 123-8
- Bundschu HD, Hust W, Preim D: Abdominelle Ultraschalldiagnostik in der Praxis.
Hippokrates, 1985; 47-63
- Calbet JA, Mac Lean DA:
Role of caloric content on gastric emptying in humans.
J. Physiol. Lond. 1997; 498: 553-9
- Canpolat S, Sandal S, Yilmaz B, Yasar A, Kutlu S, Baydas G, et al:
Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat.
Eur J Pharmacol 2001 28; 428: 145-8
- Catnach SM, Ballinger AB, Stevens M, Fairclough PD, Trembath RC, Drury PL, et al:
Erythromycin induces supranormal gall bladder contraction in diabetic autonomic neuropathy.
Gut 1993; 34: 1123-7
- Chey WD, Kim M, Hasler WL, Owyang C:
Hyperglycemia alters perception of rectal distention and blunts the rectoanal inhibitory reflex in healthy volunteers.
Gastroenterology 1995; 108: 1700-8

- Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Nair KS:
[13C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility,
and comparison with scintigraphy.
Gastroenterology. 1997; 112: 1155-62
- Christian PE, Moore JG, Sorenson JA, Coleman RE, Weich DM, et al:
Effects of meal size and correction technique on gastric emptying time: studies with
two tracers and opposed detectors.
J Nucl Med 1980; 21: 883-5
- Christofides ND, Long RG, Fitzpatrick ML, McGregor GP, Bloom SR:
Effect of motilin on the gastric emptying of glucose and fat in humans.
Gastroenterology 1981; 80: 456-460
- Christofides ND, Sarson DL, Albuquerque RH, Adrian TE, Ghatei MA, Modlin IM, et al:
Release of gastrointestinal hormones following an oral water load.
Experientia 1979a; 35: 1521-3
- Christofides ND, Modlin IM, Fitzpatrick ML, Bloom SR:
Effect of Motilin on the rate of gastric
emptying and gut hormone release during breakfast.
Gastroenterology 1979b; 76: 903-7
- Covasa M, Ritter RC, Burns GA:
NMDA receptor participation in control of food intake by the stomach.
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 278: R1362-8
- Cortot A, Philips SF, Malagelada JR:
Parallel gastric emptying of nonhydrolyzable fat and water after a solid-liquid meal in
humans.
Gastroenterology 1982; 82: 877-81
- Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijjima A, Matsuo H, et al:
The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth
hormone secretion in rats.
Gastroenterology 2002; 123: 1120-8
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al:
Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct
endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.
Endocrinology 2000; 141: 4255-4261

- Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, et al:
13C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000; 12: 85-91
- Desaga JF, Hixt U:
Sonographische Bestimmung der Magenentleerung.
Ultraschall 1987; 8: 138-41
- Dockray GJ, Walsh JH: Regulatory peptide systems of the gut, an introductory assay.
In: Walsh, J., H., Dockray, G., J., Gut Peptides, Martini, L., Comprehensive
Endocrinology, Revised Series, New York, Raven Press, 1994, 1-9
- Devereux JE, Newton JM., Short MB.:
The influence of density on the gastrointestinal transit of pellets.
J. Pharm. Pharmacol. 1990; 42: 500-1
- Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, Lawson TL, Kishk SM, Kern MK:
Sonographic measurement of gallbladder volume.
AJR Am J Roentgenol 1985; 145: 1009-11
- Dyrberg T, Benn J, Christiansen JS, Hilsted J, Nerup J:
Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests.
Diabetologia 1981; 20: 190-4
- Emond M, Ladenheim EE, Schwartz GJ, Moran TH:
Leptin amplifies the feeding inhibition and neural activation arising from a gastric
nutrient preload.
Physiol Behav 2001; 72: 123-8
- Ehrlein HJ, Pröve J:
Effect of viscosity of test meals on gastric emptying in dogs.
Quart. J. Exp. Physiol. 1982; 67: 419-25
- Eliasson B, Bjornsson E, Urbanavicius V, Andersson H, Fowelin J, Attvall S, et al.:
Hyperinsulinemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate
absorption.
Diabetologia 1995; 38: 79-85
- Enc FY, Imeryuz N, Akin L, Turoglu T, Dede F, Haklar G, et al:
Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and
accompanied by CCK release.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281: G752-63

- Enck P, Frieling T:
Pathophysiology of Diabetic Gastroparesis,
Diabetes 1997; 46: 77-81
- English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP:
Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans
J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 2984
- Ewe K, Press AG, Oestreicher M:
Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Magenentleerung magenresistenter Tabletten
und Kapseln.
Dtsch. med. Wschr. 1992; 117: 287-90
- Faloia E, Camilloni MA, Giacchetti G, Mantero F:
Adipose tissue as an endocrine organ ? A review of some recent data.
Eat Weight Disord 2000; 5: 116-23
- Fantuzzi G, Faggioni R:
Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and
hematopoiesis.
J Leukoc Biol 2000; 68: 437-46
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson J, Martin J, Kasper D et al: Harrison's
principles of Internal Medicine, 14th ed. Companion handbook: The McGraw-Hill
Companies: 1998: 943-946
- Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, et al.:
Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system.
Science. 1999; 284: 2184-8
- Ferrannini E:
Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus:
problems and prospects.
Endocr Rev. 1998; 19: 477-90
- Ferri GL: Human gut neuroanatomy: Methodology for a quantitative analysis of nerve
elements and neurotransmitter diversity in the human "enteric nervous system".
Bas. Appl. Histochem. 1988; 32: 117-44
- Floyd JC, Fajans SS, Pek S:
Regulation in healthy subjects of the secretion of human pancreatic polypeptide, a
newly recognized pancreatic islet polypeptide.

- Trans Assoc Am Physicians 1976; 89: 146-158
- Folwaczny C, Chang JK, Tschop M:
Ghrelin and motilin: two sides of one coin ?
Eur J Endocrinol. 2001; 144: R1-3
- Folwaczny C, Hundegger K, Volger C, Sorodoc J, Kuhn M, Tatsch K, et al:
Measurement of transit disorders in different gastrointestinal segments of patients with diabetes mellitus in relation to duration and severity of the disease by use of the metal-detector test.
Z Gastroenterol 1995; 33: 517-26
- Folwaczny C, Riepl R, Tschop M, Landgraf R:
Gastrointestinal involvement in diabetes mellitus: Part I (first of two parts), epidemiology, pathophysiology, clinical findings.
Z Gastroenterol 1999; 37: 803-815
- Folwaczny C, Chang JK, Tschop M:
Ghrelin and motilin: two sides of one coin?
Eur J Endocrinol. 2001b; 144: R1-3
- Fraser R, Horowitz M, Dent J:
Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects.
Gut 1991a; 32: 475-8
- Fraser R, Fried M, Beglinger C:
Messung der Magenentleerung.
Schweiz Med Wschr 1993; 123(Suppl54): 15-21
- Fraser R, Fuller J, Horowitz M, Dent J:
Effect of insulin-induced hypoglycaemia on antral, pyloric and duodenal motility in fasting subjects.
Clin Sci 1991b; 81: 281-5
- Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J:
Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 1990; 33: 675-80
- Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrere B:
Regulation of leptin production in humans.
J Nutr 2000; 130: 3127S-3131S

Garthwaite TL:

Peripheral motilin administration stimulates feeding in fasted rats.

Peptides. 1985; 6: 41-4

Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerds PJ, et al:

Measurement of gastric emptying rate of solids by means of carbon-labeled octanoic acid breath test.

Gastroenterology 1993; 104: 1640-1647

Gielkens HA, Lam WF, Coenraad M, Frolich M, van Oostayen JA, Lamers CB, Masclee AA:

Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans.

J Hepatol. 1998; 28: 595-602

Glasbrenner B, Pieramico O, Brecht-Krauss D, Baur M, Malfertheiner P:

Gastric emptying of solids and liquids in obesity.

Clin Investig 1993; 71: 542-6

Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Nelson DK, Pieramico O, Holzwarth C, Riepl RL, et al:

Postprandial release of cholecystokinin and pancreatic polypeptide in health and gallstone disease: relationship with gallbladder contraction.

Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 404-11

Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Riepl RL, Vetsi A, Malfertheiner P:

Cholecystokinin and pancreatic polypeptide release in diabetic patients with and without autonomic neuropathy.

Dig Dis Sci 1995; 40: 406-411

Glatzle J, Kalogeris TJ, Zittel TT, Guerrini S, Tso P, Raybould HE:

Chylomicron components mediate intestinal lipid-induced inhibition of gastric motor function.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282: G86-91

Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P et al:

The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans.

J Clin Endocrinol Metab 2002; 8: 2988

Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Svatek CL, Nakeeb A, Pitt HA:

Decreased gallbladder response in leptin-deficient obese mice.

Gastrointest Surg 2002; 6: 438-42

- Gollin G, Raschbaum GR, Moorthy C, Santos L:
Cholecystectomy for suspected biliary dyskinesia in children with chronic abdominal pain.
J Pediatr Surg 1999; 34: 854-7
- Gordon BL:
Medieval & Renaissance Medicine.
Philosophical Library 1959: 539-544
- Greenberg GR, McCloy RF, Adrian TE, Chadwick VS, Baron JH, Bloom SR:
Inhibition of pancreatic and gallbladder functions by pancreatic polypeptide in man.
Lancet 1978; II: 1280-1283
- Grekas DM, Raptis S, Tourkantonis AA:
Plasma secretin, pancreozymin, and somatostatin-like hormone in chronic renal failure patients.
Uremia Invest 1984-85; 8: 117-20
- Hahm JS, Park JY, Park KG, Ahn YH, Lee MH, Park KN:
Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography
Am J Gastroenterol 1996; 91: 2391-4
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al:
Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene.
Science 1995; 269: 543-6
- Hallgren R, Landelius J, Fjellstrom KE, Lundqvist G:
Gastric acid secretion in uraemia and circulating levels of gastrin, somatostatin and pancreatic polypeptide.
Gut 1979; 20: 763
- Hanaki K, Becker DJ, Arslanian SA:
Leptin before and after insulin therapy in children with new-onset type 1 diabetes.
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1524-6
- Hasler WL, Kurosawa S, Takahashi T, Feng H, Gaginella TS, Owyang C:
Bradykinin acting on B2 receptors contracts colon circular muscle cells by IP3 generation and adenylate cyclase inhibition.
J Pharmacol Exp Ther 1995a; 273: 344-50
- Hasler WL, Kim MS, Chey WD, Stevenson V, Stein B, Owyang C:
Central cholinergic and alpha-adrenergic mediation of gastric slow wave dysrhythmias

- evoked during motion sickness.
Am J Physiol 1995b; 268: G539-47
- Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C:
Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins.
Gastroenterology 1995c; 108: 727-36
- Hauner H, Scherbaum WA: Diabetes mellitus
In: Scherbaum WA (Hrsg): Endokrinologie, Thiemes Innere Medizin:
TIM. – Stuttgart; New York: Thieme 1999: 288-310
- Heading RC, Tothill P, McLoughlin GP, Shearman DJ:
Gastric emptying rate measurement in man. A double isotope scanning technique for simultaneous study of liquid and solid components of a meal.
Gastroenterology 1976; 71: 45-50
- Hebbard GS, Reid K, Sun WM, Horowitz M, Dent J:
Postural changes in proximal gastric volume and pressure measured using a gastric barostat.
Neurogastroenterol Motil 1995; 7: 169-74
- Hebbard GS, Sun WM, Dent J, Horowitz M:
Hyperglycaemia affects proximal gastric motor and sensory function in normal subjects.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 211-7
- Heddle R, Collins PJ, Dent J, Horowitz M, Read NW, Chatterton B:
Motor mechanism associated with slowing of gastric emptying of a solid meal by an intraduodenal lipid infusion.
J. Gastroenterol. Hepatol. 1989; 4: 437-47
- Holst JJ, Orskov C:
Incretin hormones--an update.
Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2001; 234: 75-85
- Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JH:
Measurement of gastric emptying rate in humans by real-time ultrasound.
Gastroenterol. 1986; 90: 918-23
- Horowitz M, Collins JP, Shearman DJ:
Effect of increasing the caloric/osmotic content of the liquid component of a mixed

- solid and liquid meal on gastric emptying in obese subjects.
Hum Nutr Clin Nutr 1986; 40: 51-6
- Horowitz M, Cunningham KM, Wishart JM, Jones KL, Read NW:
The effect of short-term dietary supplementation with glucose on gastric emptying of glucose and fructose and oral glucose tolerance in normal subjects.
Diabetologia 1996b; 39: 481-486
- Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J:
Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical evidence, and treatment.
Scand J Gastroenterol 1991a; 26: 673-84
- Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, et al:
Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 1989; 32: 151-9
- Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJ:
Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus,
Eur J Nucl Med 1991b; 18: 229-34
- Horowitz M, Maddox A, Harding PE, Maddern GJ, Chatterton BE, Wishart J:
Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus.
Gastroenterology 1987; 92: 1899-1907
- Horowitz M, Maddox A, Bochner M, Wishart J, Bratasiuk R, Collins P, et al:
Relationships between gastric emptying of solid and caloric liquid meals and alcohol consumption.
Am J Physiol 1989; 257: G291-8
- Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS:
Gastric emptying in diabetes: An overview.
Diabetic Medicine 1996; 13: S16-2
- Houghton LA, Read LW, Heddle R, Horowitz M, Collins PJ, Chatterton B, Dent J:
Relationship of motor activity of the antrum, pylorus and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal.
Gastroenterology 1988; 94: 1285-91

- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, et al:
A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release.
Science. 1996; 273: 974-7
- Hunt JN, Mac Donald I:
The influence of volume on gastric emptying.
J. Physiol. 1954; 126: 456
- Hynes GR, Jones PJ:
Leptin and its role in lipid metabolism.
Curr Opin Lipidol 2001; 12: 321-7
- Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, Vanberge-Henegouwen GP, et al:
Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus.
Gastroenterology 1994; 107: 1390-7
- Jeyarajah R, Samarawickrama P, Jameel MM:
Autonomic funktion tests in non-insulin dependent diabetic patients and apparently healthy volunteers.
Chronic Dis 1986; 39: 479-84
- Jian R, Ruskone A, Filali A, Ducrot F, Rain JD, Bernier JJ:
Effect of the increase of the caloric load of a meal on gastric emptying of its solid and liquid phases.
Gastroenterol Clin Biol 1986; 10: 821-6
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I:
Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression.
Endocrinology 2000; 141: 4797-4800
- Kassander P:
Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum).
Ann Intern Med 1938; 48: 797-812
- Katsuura G, Asakawa A, Inui A:
Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake.
Peptides. 2002; 23: 323-9
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Shimada H, Inaba M, Konishi T, et al:
Antroduodenal motility and transpyloric fluid movements in patients with diabetes

- studied with duplex sonography.
Gastroenterology 1994; 107: 403-9
- Keshavarzian A, Dunne M, Iber FL:
Gallbladder volume and emptying in insulin-requiring male diabetics.
Dig Dis Sci 1987; 32: 824-8
- Kiess W, Anil M, Blum WF, Englaro P, Juul A, Attanasio A, et al:
Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus
in relation to metabolic control and body mass index.
Eur J Endocrinol 1998; 138: 501-9
- Kirel B, Dogruel N, Korkmaz U, Kilic FS, Ozdamar K, Ucar B:
Serum leptin levels in type 1 diabetic and obese children: relation to insulin levels
Clin Biochem 2000; 33: 475-80
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K:
Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from the stomach.
Nature 1999; 402: 656-660
- Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Hahn EG:
Gastroprotection and control of food intake by leptin. Comparison with
cholecystokinin
and prostaglandins.
J Physiol Pharmacol 1999; 50: 39-48
- Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W, Kopp B, Oleksy J, Rovati L :
Cholecystokinin in the inhibition of gastric secretion and gastric emptying in humans.
Digestion. 1990; 45: 1-8
- Koop H: Reizmagen und funktionelle Oberbauchbeschwerden.
In: Klinik der Gegenwart, Sonderdruck, München, Wien, Baltimore, Urban
Schwarzenberg, 1991, 1-25
- Korbonits M, Gueorguiev M, O'Grady E, Lecoer C, Swan DC, Mein CA, et al:
A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall,
obese children.
J Clin Endocrinol Metab.2002; 87: 4005-8
- Kratsch J, Hockel M, Kiess W:
Leptin and pregnancy outcome.

- Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12: 501-5
- Kris MG, Yeh SD, Gralla RJ, Young CW:
Simultaneous estimation of liquid and solid gastric emptying using radiolabelled egg and water in supine normal subjects.
Int J Rad Appl Instrum B 1986; 13: 629-31
- Kristensson K, Nordborg C, Olsson Y, Sourander P:
Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus.
Acta Pathol Microbiol Scand 1971; 79: 684-685
- Krzewinski W, Jonderko G, Kucharz EJ, Straszecka J, Kaluzna M:
Interdigestive gallbladder volume and meal-induced gallbladder emptying in patients with diabetes
Pol Arch Med Wewn 1995; 93: 288-94
- Kuvshinoff BW, Brodish RJ, Fink AS, McFadden DW:
Extraprostatic cholinergic nerves mediate cholecystokinin-stimulated pancreatic polypeptide release.
J Surg Res 1994; 56: 397-401
- Lartigue S, Bizais Y, Des Varannes SB, Murat A, Pouliquen B, Galmiche JP :
Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients.
Dig Dis Sci 1994; 39: 109-15
- Lehmann R, Honegger RA, Feinle C, Fried M, Spinass GA, Schwizer W:
Glucose Control is Not Improved by Accelerating Gastric Emptying in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Gastroparesis. A Pilot Study with Cisapride as a Model Drug.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 255-61
- Lehnert P, Riepl RL: Gallenwege und exokrines Pankreas
In: Siegenthaler W: Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 7. Aufl, 1994; 34: 713-29
- Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, et al:
Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations.
Surgery 1967; 62: 721-41
- Ludwig EB, Gross JL, Pecis M, de-Azevedo MJ:

- Abnormalities in gallbladder dynamics of type 1 (insulin dependent) diabetic patients with autonomic neuropathy.
Braz J Med Biol Res 1995; 28: 521-6
- Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, Nieuwenhuijs VB, Portincasa P, Depoortere I, et al:
Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans.
Gut 1998; 42: 830-5
- Luna R, Garcia-Mayor RV, Lage M, Andrade MA, Barreiro J, Pombo M, et al:
High serum leptin levels in children with type 1 diabetes mellitus: contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status
Clin Endocrinol 1999; 51: 603-10
- Lundgren O:
The stomach talks with the pituitary.
Gut 2000; 47: 168-9
- Lyrenas EB, Olsson EH, Arvidsson UC, Orn TJ, Spjuth JH:
Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations.
Diabetes Care 1997; 20: 413-8
- MacGregor I, Parent J, Meyer JH:
Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man.
Gastroenterology 1977; 72: 195-205
- Magni P, Motta M, Martini L:
Leptin: a possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function.
Regul Pept 2000; 92: 51-6
- Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML, Remington M, Duenes JA, Thomforde GM, et al:
Intestinal transit of solid and liquid components of a meal in health.
Gastroenterology 1984; 87: 1255-63
- Mannon P, Taylor IL: The pancreatic polypeptide family.
In: Walsh, J., H., Dockray, G., J., Gut Peptides, Martini, L., Comprehensive Endocrinology, Revised Series, New York, Raven Press, 1994, 341-62
- Marco J, Hedo J, Villanueva M:

- Control of pancreatic polypeptide secretion by glucose in man.
J Clin Endocr Metab 1978; 46: 140-145
- Marti A, Berraondo B, Martinez JA:
Leptin: Physiological actions.
J Physiol Biochem 1999; 55: 43-9
- Martinez V, Barrachina MD, Wang L, Tache Y:
Intracerebroventricular leptin inhibits gastric emptying of a solid meal in rats.
Neuroreport 1999; 10: 3217-21
- Marzio L, DiFelice F, Laico MG, Imbimbo B, Lapenna D, Cuccurullo F:
Gallbladder hypokinesia and normal gastric emptying of liquids in patients with
dyspeptic symptoms. A double-blind placebo-controlled clinical trial with cisapride.
Dig Dis Sci 1992; 37: 262-7
- Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al:
Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats.
Biochem Biophys Res Communications 2000; 276: 905-908
- Maughan RJ, Leiper JB:
Methods for the assessment of gastric emptying in humans: An overview.
Diabetic Medicine 1996; 13: S6-10
- Maxton DG, Whorwell PJ:
Functional bowel symptoms in diabetes: the role of autonomic neuropathy.
Postgrad Med J 1991; 67: 991-993
- McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, et al:
Radiomunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human
subjects.
Endocrinology 1996; 137: 1501-4
- Meguro T, Shimosegawa T, Satoh A, Suzuki H, Takasu A, Takayama A, et al:
Gallbladder emptying and cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a
liquid meal in patients with diabetes mellitus.
J Gastroenterol 1997; 32: 628-34
- Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B:
Gastric Inhibitory Polypeptide: the neglected incretin revisited.
Regul Pept. 2002; 107: 1-13
- Mix H, Manns MP, Wagner S, Widjaja A, Brabant G:

- Expression of leptin and its receptor in the human stomach.
Gastroenterology 1999; 117: 509
- Mohseni S, Hildebrand C:
Hypoglycaemic neuropathy in BB/Wor rats treated with insulin implants: electron microscopic observations.
Acta Neuropatholol (Berl) 1998; 96: 151-6
- Moore JG, Christian PE, Brown JA, Brophy C, Datz F, Taylor A, et al:
Influence of meal weight and caloric content on gastric emptying of meals in human.
Dig Dis Sci 1984; 29: 513-9
- Moore JG, Christian PE, Coleman RE:
Gastric emptying of varying meal weight and composition in man. Evaluation of dual liquid- and solid-phase isotopic method.
Dig Dis Sci 1981; 26: 16-22
- Moran TH:
Cholecystokinin and satiety: current perspectives.
Nutrition 2000; 16: 858-65
- Mudambo KS, Leese GP, Remie MJ:
Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the ¹³C-acetate breath test method.
Eur. J. Appl. Physiol. 1997; 75: 109-14
- Müller-Lissner S:
Die normale Magenentleerung und ihre Störungen.
Leber Magen Darm 1986; 1: 1-18
- Murer H, Berger EG: Physiologie des Magen-Darmtraktes.
In: Deetjen, P., Speckman, E.-J., Physiologie, 2. Aufl.,
München, Wien, Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1994, 411-52
- Mustonen AM, Nieminen P, Hyvarinen H:
Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghrelin levels.
Endocrine 2001; 16: 43-6
- Naslund E, Bogefors J, Skogar S, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ, et al:
GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans.

- Am J Physiol 1999; 277: R910-6
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al:
A role for ghrelin in the central regulation of feeding.
Nature 2001; 409: 194-198
- Nelson DU, Glasbrenner B, Dahmen G, Riepl LR, Malfertheiner P, Adler G.:
M1 muscarinic mechanisms regulate intestinal-phase gallbladder physiology in humans.
Am. J. Physiol. 1996; 271: 824-30
- Nilsson H, Bergstrom B, Lilja B, Juul-Moller S, Carlsson J, Sundkvist G:
Prospective study of autonomic nerve function in type 1 and type 2 diabetic patients:
24 hour heart rate variation and plasma motilin levels disturbed in parasympathetic neuropathy.
Diabet Med 1995; 12: 1015-21
- Notivol R, Carrio I, Cano L, Estorch M, Vilardell F:
Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy young subjects.
Scand J Gastroenterol 1984; 19: 1107-13
- Nyholm B, Brock B, Orskov L, Schmitz O:
Amylin receptor agonists: A novel pharmacological approach in the management of insulin-treated diabetes mellitus.
Expert Opin Investig Drugs 2001; 10: 1641-52
- Ogbonnaya KI, Arem R:
Diabetic diarrhea: Pathophysiology, diagnosis and management.
Arch Intern Med 1990; 150: 262-267
- Oster-Jorgensen E, Pedersen SA, Larsen ML:
The influence of induced hyperglycemia on gastric emptying in healthy humans.
Scand J Lab Clin Invest 1990; 50: 831-6
- Paulescu NC:
Recherches sur la rôle du pancréas dans l' assimilation nutritive.
Archives Internationales de Physiologie 1921; 17:
- Pavel M, Hensen J in Hahn EG, Riemann JF: Klinische Gastroenterologie
Thieme, Stuttgart 1996
- Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, Pezzoli A:
Gall-bladder motor function in diabetes mellitus.

- Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14(Suppl 2): 62-5
- Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G:
Erythromycin is a motilin receptor agonist.
Am J Physiol. 1989; 257: G470-4
- Petrakis IE, Chalkiadakis G, Vrachassotakis N, Sciacca V, Vassilakis SJ, Xynos E:
Induced hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of hypertonic liquid-phase gastric emptying in type-1 Diabetes.
Dig Dis 1999, 17: 241-7
- Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ, Lee YH, Wegener M:
13C-Acetat-Atemtest zur nicht invasiven Beurteilung der Magenentleerung einer flüssig-festen Testmahlzeit bei Diabetikern,
Deutsche med. Wochenschriften 1996; 121: 713-18
- Pfaffenbach B, Wegener M, Adamek RJ, Wissuwa H, Schaffstein J, Aygen S, et al:
Nicht-invasiver 13C- Oktansäuretest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit - Korrelation mit Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei
gesunden Probanden.
Z Gastroenterol.1995; 33: 141-45
- Radberg G, Asztely M, Moonen M, Svanvik J:
Contraction and evacuation of the gallbladder studied simultaneously by ultrasonographie and acid scintigraphie.
Scand. J Gastroenterol 1993; 28: 709-713
- Reilly JA Jr, Forst CF, Quigley EM, Rikkens LF:
Gastric emptying of liquids and solids in the portal hypertensive rat.
Dig Dis Sci 1990; 35: 781-6
- Riede UN, Schäfer HE: Magen.
In: Riede UN, Schäfer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Aufl. Stuttgart, Georg Thieme, 1995: 689-705
- Riepl RL:
Die postprandiale Gallenblasenfunktion: Nicht nur unidirektionale Entleerung ?
Z Gastroenterol 1997; 35: 229-31
- Riepl RL, Fiedler F, Ernstberger M, Teufel J, Lehnert P:
Effect of intraduodenal taurodeoxycholate and L-phenylalanine on pancreatic secretion

- and on gastroenteropancreatic peptide release in man.
Eur J Med Res 1995/6a; 1: 499-505
- Riepl RL, Fiedler F, Kowalski C, Teufel J, Lehnert P:
Exocrine pancreas secretion and plasma levels of cholecystokinin, pancreatic polypeptide, and somatostatin after single and combined intraduodenal application of different bile salts in man.
Ital J Gastroenterol 1996; 28: 421-9
- Riepl RL, Lehnert P, Scharl A, Hempen I, Fiedler F, Teufel J, et al:
Effect of intraduodenal bile and Na-taurodeoxycholate on exocrine pancreatic secretion
and on plasma levels of secretin, pancreatic polypeptide, and gastrin in man.
Scand J Gastroenterol 1990; 25: 45-53
- Riepl RL, Reichardt B, Rauscher J, Tzavella K, Teufel J, Lehnert P:
Mediators of exocrine pancreatic secretion induced by intraduodenal application of bile
and taurodeoxycholate in man.
Eur J Med Res 1995/6b; 1: 23-29
- Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al:
Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients.
J Endocrinol. 2002; 175: R1-5
- Robertson MD, Mathers JC:
Gastric emptying rate of solids is reduced in a group of ileostomy patients.
Dig Dis Sci 2000; 45: 1285-92
- Rosenfeld DJ, Garthwaite TL:
Central administration of motilin stimulates feeding in rats.
Physiol Behav. 1987; 39: 753-6
- Rundles RW:
Diabetic neuropathy: General review with report of 125 cases.
Medicine 1945; 24: 111-60
- Rupp H:
Physiologie der gastralen Motilität.
Z. Gastroenterol. 1990; 28(Suppl. 1): 3-5

- Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al:
Insulin regulates plasma ghrelin concentration.
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3997-4000
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al:
Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration.
Nature 1995; 377: 527-9
- Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F:
Growth hormone in obesity
Int J Obes Relat Metab Disord 1999
- Schmidt H, Riemann JF, Schmid A, Sailer D:
Ultrastructure of diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract.
Klin Wochenschr 1984; 62: 399-405
- Schramm E, Wagner M, Nellessen U, Inselmann G:
Ultrastructural changes of human cardiac atrial nerve endings in diabetes mellitus.
Eur J Clin Invest. 2000; 30: 311-6
- Schvarcz E, Palmer M, Ingberg CM, Aman J, Berne C:
Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus.
Diabet Med 1996; 13: 478-481
- Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C:
Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Gastroenterology 1997; 113: 60-6
- Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Berne C:
Hypoglycemia increases the gastric emptying rate in healthy subjects.
Diabetes Care 1995; 18: 674-6
- Schwartz TW:
Pancreatic polypeptide: A hormone under vagal cholinergic control.
Gastroenterology 1983; 85: 1411-1425
- Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, Jensen SL, Nielsen OV, Rehfeld JF et al:
Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion.
J Clin Invest 1970; 61: 781-789
- Schwartz TW, Rehfeld JF, Stadil F, Larson LI, Chance RE, Moon N:

- Pancreatic Polypeptide response to food in duodenal ulcer patients before and after vagotomy.
Lancet 1976; I: 1102-1105
- Schwizer W, Fraser R, Borovicka J, Crelier G, Boesiger P, Fried M:
Measurement of gastric emptying and gastric motility by magnetic resonance imaging (MRI).
Dig Dis Sci 1994; 39: 101S-103S
- Schwizer W, Maecke H, Fried M:
Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans.
Gastroenterol. 1992; 103: 369-76
- Siegel JA, Krevsky B, Maurer AH, Charkes ND, Fisher RS, Malmud LS:
Scintigraphic Evaluation of Gastric Emptying: Are Radiolabeled Solids necessary?
Clin Nucl Med. 1989; 14: 40-6
- Shaffer EA:
Control of gall-bladder motor function
Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(Suppl. 2): 2-8
- Sharma MP, Saraya A, Anand AC, Karmarkar MG:
Gall bladder dysmotility in diabetes mellitus—an ultrasound study.
Trop Gastroenterol 1995; 16: 13-8
- Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al:
Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion.
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 240-4
- Shima K, Shin S, Tanaka A, Hashimura E, Nishino T, Imagawa K, et al:
Heterogeneity of plasma motilin in patients with chronic renal failure.
Horm Metab Res 1980; 12: 328
- Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al:
Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway.
Diabetes 2001; 50: 227-32
- Sims MA, Hasler WL, Chey WD, Kim MS, Owyang C:
Hyperglycaemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrocolonic responses and

- colonic peristaltic reflexes in healthy humans.
Gastroenterology 1995; 108: 350-9
- Smedh U, Hakansson ML, Meister B, Uvnas-Moberg K:
Leptin injected in the fourth ventricle inhibits gastric emptying.
Neuroreport 1998; 9: 297-301 Erratum in: Neuroreport 1998; 9: inside back cov
- Smith B:
Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus.
J Neurosurg Psych 1974; 37: 1151-1154
- Spiller RC:
The ileal brake inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man.
Gut 1984; 25: 365-74
- Stellaard F, Geypens B:
European interlaboratory comparison of breath ¹³CO₂ analysis.
Gut. 1998; 43 Suppl 3: S2-6
- Sun WM, Penagini R, Hebbard G, Malbert C, Jones KC, Emery S, et al:
Effect of drink temperature on antropyloroduodenal motility and gastric electrical activity in humans.
Gut 1995; 37: 329-34
- Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, et al:
Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep.
Biochem Biophys Res Commun 2003; 304: 308-12
- Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Ogura A, Hayashi R, Kurose Y, et al:
A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep.
Biochem Biophys Res Commun 2002; 298: 785-8
- Tack J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, et al:
Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis.
Gastroenterology 1992; 103: 72-79
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al:
Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans.
J Clin End Met 2000; 85: 4908-4011
- Talley NJ, Phillips SF, Melton J 3rd, Wiltgen C, Zinsmeister AR:

- A Patient questionnaire to identify bowel disease.
Ann Intern Med 1989; 111: 671
- Tomasetto C, Karam SM, Ribieras S, Masson R, Lefebvre O, Staub A, et al:
Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: The motilin-related peptide.
Gastroenterology 2000; 119: 395-405
- Tripathi BK:
Diabetic gastroparesis.
J Assoc Physicians India 1999; 47: 1176-80
- Tschöp M, Flora DB, Mayer JP, Heiman ML:
Hypophysectomy prevents ghrelin-induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats.
Obes Res 2002; 10: 991-9
- Tschöp M, Smiley D, Heiman M:
Ghrelin induces adiposity in rodents.
Nature 2000; 407: 908-913
- Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al:
Circulating ghrelin levels decrease postprandially.
Eur J Endocrinol Invest 2001; 24: RC19-RC21
- Tschoep M, Wu Z, Bidlingmaier M et al: A sandwich immunoassay for human leptin. The 80th
Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, Louisiana, June 24-27, 1998
- Uchiyama K, Kuniyasu Y, Higashi ST, Shen Y, Nii Y, Hasebe S, et al:
Precision of the gallbladder ejection fraction obtained with Tc-99m-pyridoxyl-5-methyl-tryptophan (99mTc-PMT) hepatobiliary scintigraphy as compared with the contraction ratio in three-dimensional computed tomography.
Ann Nucl Med 1997; 11: 123-8
- Ueno N, Inui A, Iwamoto M, Kaga T, Asakawa A, Okita M, et al:
Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide overexpressing mice.
Gastroenterology 1999; 117: 1427-32
- Unger RH:
Leptin physiology: a second look.
Regul Pept 2000; 92: 87-95

- Urbain JL, Siegel JA, Mortelmans L, van Cutsem E, van den Maegdenbergh V, de Roo M:
Effect of solid-meal caloric content on gastric emptying kinetics of solids and liquids.
Nuklearmedizin 1989; 28: 120-3
- Vyas PK, Vesey TL, Konec O, Ciavellara DP, Hua K, Gaisie G:
Estimation of gallbladder ejection fraction utilizing cholecystokinin-stimulated
magnetic resonance cholangiography and comparison with hepatobiliary scintigraphy.
J Magn Reson Imaging 2002
- Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH:
IRIS 13-C-Infra Red Isotope Analyser Manual
- Wald A, van Thiel DH, Hoechstetter L:
Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle.
Gastroenterology 1981; 80: 1497-500
- Walsh JH: Gastrointestinal hormones.
In: Johnson, L., R., Physiology of the gastrointestinal tract, 3. Aufl., New York, Raven
Press, 1994, 1-128
- Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F:
Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus.
Dig Dis 1990; 8: 23-36
- Wang L, Barrachina MD, Martinez V, Wei JY, Tache Y:
Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake.
Regul Pept 2000; 92: 79-85
- Weil FS: Untersuchungstechnik und Echoanatomie, Ultraschalldiagnostik in der
Gastroenterologie, Springer 1982; 15: 225-47
- Welch IM, Cunningham KM, Read NW:
Regulation of gastric emptying by ileal nutrients in humans.
Gastroenterology 1988; 29: 401-4
- Whitehead WE.:
Psyche und Magen-Darm-Trakt.
Motility 1991; 6: 10-4
- Wienbeck M, Barnett J:
Prinzipien der Pharmakotherapie.
Z. Gastroenterol. 1990; 28(Suppl.1): 22-6
- Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM:

- Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback.
Endocrinology 2003; 144: 2765-7
- Wolf G:
Insulin resistance associated with leptin deficiency in mice: a possible model for noninsulin-dependent diabetes mellitus
Nutr Rev 2001; 59: 177-9
- Woods SC, Seeley RJ:
Adiposity signals and the control of energy homeostasis.
Nutrition 2000; 16: 894-902
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al:
Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5992
- Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al:
The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion.
Endocrinology 2000; 141: 4325-4328
- Yoshida MM, Schuffler MD, Sumi SM:
There are no morphologic abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis.
Gastroenterology 1988; 94: 907-914
- Young JA, Cook DJ, Lingard JM, Van Lennep EW, Wegman E: Funktion des Magen-Darm-Trakts.
In: Klinke, R., Silbernagel, S., Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme, 1994, 387-433
- Young A, Denaro M:
Roles of Amylin in diabetes and in regulation of nutrient load.
Nutrition 1998; 14: 524-7
- Zahn A, Langhans CD, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haass M, et al:
Measurement of Gastric Emptying by ¹³C-octanoic Acid Breath Test Versus Scintigraphy in Diabetics.
Z Gastroenterol 2003; 41: 383-90

Fragebögen

Symptomliste der Gastroparese

Im Folgenden haben wir eine Reihe von körperlichen Gefühlen, Empfindungen und Beschwerden, also bestimmten Symptomen zusammengestellt.

Wir möchten Sie darum bitten, bei jedem Symptom das Kästchen anzukreuzen, das in Ihrem ganz persönlichen Fall am Besten zutrifft.

Frage 1

Ich litt unter **Übelkeit**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 2

Ich litt unter **Erbrechen**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 3

Ich litt unter **Völlegefühl**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 4

Ich litt unter **Blähungen**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 5

Ich litt unter **Aufstoßen**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 6

Ich litt unter **anderen Formen des Unwohlseins im Bauch**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Symptomliste bei diabetischer Neuropathie

Im Folgenden haben wir eine Reihe von körperlichen Gefühlen, Empfindungen und Beschwerden, also bestimmten Symptomen zusammengestellt.

Wir möchten Sie darum bitten, bei jedem Symptom das Kästchen anzukreuzen, das in Ihrem ganz persönlichen Fall am Besten zutrifft.

Frage 1

Meine Füße, Beine oder Hände fühlten sich wie **taub** an.

Dieses Taubheitsgefühl trat auf:

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 2

Ich hatte in den Füßen, Beinen oder Händen ein Gefühl wie **Ameisenlaufen**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 3

Ich verspürte in den Füßen, Beinen oder Händen ein **Kribbeln**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 4

Ich verspürte in den Füßen, Beinen oder Händen ein **Brennen**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 5

Ich war an den Füßen, Beinen oder Händen **besonders empfindlich gegen Textilien auf der Haut** (z.B. auch die Bettdecke, Leintuch, etc.)

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 6

Ich war besonders **empfindlich gegen Berührungen** an den Füßen, Beinen oder Händen

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.
Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 7

Ich hatte **warme, trockene Füße**.

Dieses Gefühl trat auf:

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 8

Ich hatte in den Füßen, Beinen oder Händen ein **übersteigertes Kältegefühl**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 9

Ich verspürte in den Füßen, Beinen oder Händen ein Gefühl, als ob die **Haut spannte**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 10

In den Füßen, Beinen oder Händen bemerkte ich eine **Empfindungslosigkeit gegen Berührung**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 11

Ich hatte an den Füßen, Beinen oder Händen ein Gefühl wie **bandagiert**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 12

Ich hatte im Bereich der Füße, Beine oder Hände **Schmerzen**

ständig	mehrmals täglich	täglich	nicht täglich aber oft	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie dieses Gefühl verspürten, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an.

Dieses Gefühl war für mich

äußerst unangenehm	unangenehm	wenig störend	nicht störend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frage 13

Falls eines oder mehrere der bisher genannten Symptome bei Ihnen auftrat, wo war dies?

Es können mehrere Körperbereiche angekreuzt werden

der ganzen Beine ja nein

der Wade und des Fußes ja nein

nur der Wade ja nein

nur des Fußes ja nein

der Zehen ja nein

des Unterarms und der Hand ja nein

nur der Hand („handschuhförmig“) ja nein

der Finger ja nein

Frage 14

Stellten Sie bei sich fest:

Unsicheren Gang	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Schwindel	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Herzjagen	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Aufsteigendes Hitze- gefühl	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Völlegefühl oder Blähungen	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Vermehrtes Schwitzen	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Schwitzen, speziell Beim Essen	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Schwindel oder Schwarz werden vor den Augen (etwa beim schnellen Aufrichten)	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
bei Männern Verminderte Gliedsteife beim Geschlechtsverkehr bei Frauen verminderte Feuchtigkeit der Scheide	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>

Häufiges Wasserlassen	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Verstopfung	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Durchfall	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Frieren oder Frösteln	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Schwächezustände	mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	nicht täglich aber oft <input type="checkbox"/>	selten <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>

Die folgenden Fragen beziehen sich auf alle bisher erwähnten Beschwerden

Frage 15

Meine Beschwerden traten bevorzugt auf

nur nachts

tags und nachts

nur tags

Frage 16

Es kommt vor, dass ich nachts wegen dieser Beschwerden aufwache

ja

nein

Frage 17

Diese Beschwerden werden besser, wenn ich

gehe

stehe

liege

Lebenslauf

Name		Rainer Wawarta
Geburtsdatum und -ort		29.3.1973 in Zwiesel
Familienstand		verheiratet
Staatsangehörigkeit		deutsch
Ausbildung	1979 - 1984	Grund- und Hauptschule
	1984 - 1993	Justus-von-Liebig Gymnasium Neusäß, Abitur
	1993 - 1994	Zivildienst im Pflegedienst, Kardiologie, am Klinikum Augsburg.
	1994 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
Famulaturen (je 1 Monat)	1997	Pädiatrie an der Kinderklinik Augsburg
	1998	Traumatologie am Lorenz-Böhler-Unfall- krankenhaus Wien, Österreich
	1998	Chirurgie am Eastern Shore Memorial Hospital, Nassawadox, Virginia, USA
	1998	Chirurgie, Pädiatrie und Anästhesie am St. Francis
	1999	Hospital, Ajmer, Rajasthan, Indien Innere Medizin in der Praxis Dr. med Volker Wawarta, Augsburg
besondere Kenntnisse	1996	Magnetresonanztomographie
	1997	Sportmedizin (1,2 und praktisch),
	1998	Intensivmedizin, Medical English, Nahttechnik, Sonographie, Sonographie für Fortgeschrittene
	1999	Endokrinologie, Elektrokardiographie
	2002	Arzt im Rettungsdienst
Praktisches Jahr: (je 4 Monate)	2000	Endokrinologie am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München
	2000	Plastische- und Lebertransplantationschirurgie am Chang-Gung-Memorial Hospital Taiwan
	2001	Pädiatrie in der Kinderklinik Augsburg, einschließlich neonatologisch-pädiatrischer Intensivmedizin
Arzt im Praktikum (18 Monate)	7.2001-12.2002	Infektiologie, Hepatologie, Gastroenterologie und Rheumatologie am Klinikum Augsburg
Assistenzarzt: (3 Monate)	1.2003-3.2003	Notaufnahme Innere Medizin, Klinikum Augsburg
(6 Monate)	4.2003 -9.2003	Orthopädie (Dres. Renner, Roszinsky), Klinik Vincentinum, Augsburg
(6 Monate)	10.2003-3.2004	Chirurgie (Dres. Krumme, Müller, Tögel, Bühring) Klinik Vincentinum, Augsburg
Lehrtätigkeit:	11.2003 -	Anatomie an der Physiotherapieschule, Klinikum Augsburg

Danksagungen

Meinen größten Dank möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Folwaczny für das hervorragende Thema und die ausgezeichnete Betreuung aussprechen.

Genauso gilt mein Dank Herrn Chefarzt Priv.-Doz Dr. med. Rudolf L. Riepl insbesondere für die von ihm etablierten Radioimmunassays und die Unterstützung von gastroenterologisch-endokrinologischer Seite.

Frau Dr. med. Bärbel Otto möchte ich für die hervorragende Betreuung ganz herzlich danken.

Desweiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf, Frau Rosalie Lohr und Frau Dr. med. Sabrina Astner für die Unterstützung von diabetologisch-endokrinologischer Seite danken, sowie Herrn Prof. Dr. med. Lehnert für die Unterstützung von gastroenterologisch-endokrinologischer Seite.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Eleonore Hotz und Frau Minerva Petrovitsch für die Schulung im Labor am Infrarotspektrometer und bei den Radioimmunassays bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn cand. med. Peter Wörsch, Frau cand. med. Ester Sammler und Frau cand. med. Leila Tabbal für die gute Blutglucoseeinstellung in den Nächten vor den Messungen.

Vielen Dank auch meinen Eltern und meiner lieben Frau für Ihre Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Patienten, die an der Untersuchung teilgenommen haben.