

Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
der Universität München im Klinikum Großhadern  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser

**Dynamische Darstellung der Kolonmotilität**  
**mittels Funktioneller Cine-MRT**

Eine Pilotstudie zur Quantifizierung und Beurteilung der  
Darmmotilität sowie der Vergleich zwischen dem Effekt von  
Erythromycin und Sennatee

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

vorgelegt von  
Andrea Toman  
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. R. Zachoval

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. A. Lienemann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2008

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung .....	1
2	Der Dickdarm .....	3
2.1	Anatomie des Kolons.....	3
2.2	Physiologie des Dickdarmes.....	5
2.2.1	Aufgaben des Dickdarmes im Gastrointestinaltrakt (GIT) .	5
2.2.2	Myoelektrische und kontraktile Vorgänge .....	7
2.2.2.1	Rhythmic Phasic Contractions (Rhythmisch Phasische Kontraktionen).....	7
2.2.2.2	Ultrapropulsive Contractions (Ultrapropulsive Kontraktionen) .....	8
2.2.2.3	Tonic Contractions, TC (Tonische Kontraktionen) ...	10
2.2.3	Neuronale und hormonale Regulationsmechanismen der gastrointestinalen Motilität.....	11
2.2.3.1	Burst-Type Neurons (Burst-Type Neuronen) .....	13
2.2.3.2	Mechanosensitive Neurons (Mechanosensitive Neuronen).....	15
2.2.3.3	Single-Spikes Neurons (Single-Spikes Neuronen) ..	16
2.3	Pathologien des Kolon, die die Darmmotilität beeinträchtigen	17
2.3.1	Allgemeine Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes (GIT) .....	17
2.3.2	Obstipation.....	17
2.3.3	Diarrhoe .....	20
2.3.4	Irritable Bowel Syndrome, IBS (Reizdarmsyndrom) .....	22
2.4	Bisherige Messmöglichkeiten der Dickdarmmotilität.....	26
2.4.1	Manometrie .....	26
2.4.2	Barostat.....	30
2.4.3	Transitzeitmessung mit Radiopaque Markern .....	32
2.4.4	Szintigraphie .....	34
2.5	Gastrointestinaler Transport – pharmakologische Möglichkeiten der Kolontransitbeschleunigung .....	36
2.5.1	Sennatee.....	36

2.5.1.1	Beschreibung Folia Sennae.....	36
2.5.1.2	Wirkungsmechanismus – Pharmakokinetik .....	37
2.5.1.3	Einsatzmöglichkeiten .....	38
2.5.2	Erythromycin .....	38
2.5.2.1	Beschreibung des Wirkstoffes .....	38
2.5.2.2	Wirkmechanismus – Pharmakokinetik.....	39
2.5.2.3	Einsatzmöglichkeiten .....	40
3	Fragestellung .....	42
4	Methoden .....	43
4.1	Untersuchungskollektiv der Studie.....	43
4.2	Ablauf der Studie .....	43
4.3	Messprotokoll.....	45
4.4	Erhebung der Messwerte.....	48
4.5	Statistische Auswertung der Messwerte .....	50
4.5.1	Allgemeine Gütekriterien.....	51
4.5.2	Statische Methode der Auswertung innerhalb dieser Studie.....	52
4.5.3	Methode der dynamischen Auswertung innerhalb dieser Studie.....	53
4.5.4	Vergleich .....	54
5	Ergebnisse .....	56
5.1	Ergebnisse der Darmmotilität Sennatee .....	56
5.1.1	Darstellung der Zeitreihe einer Messtelle einer Haustre .	56
5.1.2	Signifikanz der Lumenänderungen .....	58
5.1.3	Ausgewählte Probanden-Beispiele nach Sennatee-Gabe.....	61
5.2	Ergebnisse der Darmmotilität Erythromycin.....	63
5.2.1	Signifikanz der Lumenänderung .....	63
5.2.2	Ausgewählte Probanden-Beispiele nach Erythromycin-Gabe .....	64
5.3	Vergleich der Ergebnisse beider Probandengruppen .....	66
6	Diskussion.....	69
6.1	Ziel dieser Studie .....	69

6.2	Bisherige Messmethoden .....	69
6.3	Vor- und Nachteile bei der Anwendung des MRTs .....	71
6.4	Methodik .....	72
6.5	Evaluation der Ergebnisse .....	74
6.6	Kritische Punkte .....	75
6.7	Schlussfolgerung .....	77
7	Zusammenfassung .....	78
8	Anhang .....	79
8.1	Literaturverzeichnis .....	79
8.1.1	Bibliographien .....	79
8.1.2	Elektronische Quellen .....	83
8.2	Abbildungsverzeichnis .....	84
8.3	Tabellenverzeichnis .....	86
8.4	Abkürzungsverzeichnis .....	87
8.5	Danksagung .....	89
8.6	Lebenslauf .....	90

## 1 Einleitung

Darmerkrankungen werden in der westlichen industriellen Gesellschaft immer häufiger festgestellt. Ursachen dafür finden sich beispielsweise in den Lebens- und Essgewohnheiten der Menschen, die zu erheblichen Störungen in der Verdauung führen können. Solche funktionellen Störungen des menschlichen Gastrointestinaltraktes sind in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von 25-40% verbreitet. Dazu zählen vor allem Obstipationen, Diarrhoe, Meteorismus und funktionelle Dyspepsie ([1]). Wegen gastrointestinaler Symptome werden in Großbritannien bis zu 33% aller Patienten von ihrem Arzt an Gastroenterologen überwiesen, in den USA sogar 40%. Allein die funktionelle Dyspepsie kommt bei etwa 20% der Bevölkerung vor, wobei 40% dieser Patienten eine verzögerte Magenentleerung haben. In der allgemeinen Population suchen circa 2% medizinischen Rat aufgrund von Obstipationen. Bei Männern über 65 Jahren steigt der Anteil dieser Beschwerden auf 4%, bei den Frauen auf 8%. Untersuchungen der Bevölkerung an vermeintlich gesunden Personen, d.h. Personen, die keine medizinische Hilfe aufsuchen, zeigen, dass die Häufigkeit der Prävalenz einer Obstipation weit höher liegt als bisher vermutet wurde ([1]).

Obwohl die Hauptfunktionen (Absorption, Vermischung, Propulsion), die myoelektrische Regulation und kontraktile Aktivitäten erwiesen wurden, bleibt der Darm aufgrund seiner Komplexität bisher in vielen Bereichen unerforscht. Dies hat zur Folge, dass die Diagnose einer gastrointestinalen Motilitätsstörung nur über eine Ausschlussdiagnostik erhoben wird.

Die o.g. Zahlen belegen die Häufigkeit und somit die Bedeutung der funktionellen Störungen sowie die damit einhergehende Notwendigkeit, geeignete Untersuchungsmethoden zu entwickeln.

Neben einer genauen Patientenanamnese, dem Labor und der körperlichen Untersuchung spielen bei unklaren Befunden bildgebende radiologische Verfahren eine wichtige Rolle. Dabei müssen sowohl funktionelle als auch morphologische Aspekte berücksichtigt werden. Die

Koloskopie, die Manometrie zur Bestimmung motorischer Aktivität des Darmes und Bestimmung der Transitzeit des Darminhaltes mit radiologischen und szintigraphischen Methoden liefern lediglich statische Momentaufnahmen der dynamischen Darmmotilität. Diese Methoden sind in ihrer Anwendung sehr kompliziert und stellen eine hohe Invasivität mit all ihren negativen Begleiterscheinungen für den Patienten dar. Diese Nachteile erfordern eine weniger invasive Methode.

Das funktionelle cine-MRT ist eine sehr patientenschonende Methode, die mit Hilfe der schnellen Bildakquisition in der Lage ist, dynamische Vorgänge abzubilden und diese in einem zeitlichen Zusammenhang darzustellen. Ebenso können hiermit Morphologie, Funktion und Pathologie des Dickdarmes untersucht werden. Weitere Gründe, die für das MRT sprechen, sind der in den Darstellungen hohe Weichteilkontrast und die multiplanare Darstellung. Positiv hervorzuheben ist außerdem die nicht vorhandene Strahlenexposition ([2-4]).

Im folgenden wird auf die anatomischen Aspekte des Dickdarmes sowie die verschiedenen Untersuchungsverfahren eingegangen.

## 2 Der Dickdarm

### 2.1 Anatomie des Kolons

Um sich mit dem Darm und seinen Aktivitäten auseinander zu setzen, müssen zunächst die Anatomie und die relevanten Darmabschnitte erläutert werden.

Der Kolon bildet einen Rahmen um das Dünndarmpacket und ist in fünf Abschnitte unterteilt:

- Colon ascendens (mit der hinteren Leibeswand verbunden)
- Colon transversum (beweglicher Querkolon)
- Colon descendens (mit der hinteren Leibeswand verbunden)
- Colon sigmoideum (frei beweglich)
- Rektum

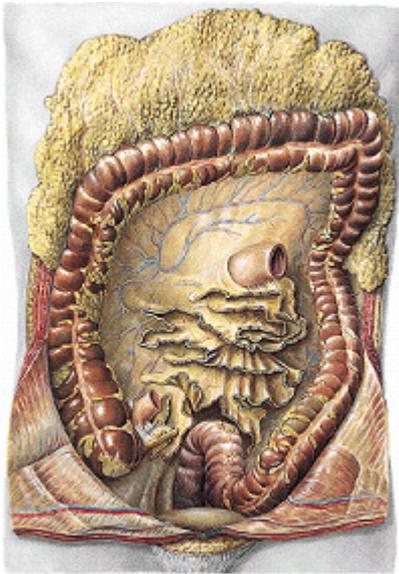


Abbildung 1: Dickdarm mit seinen fünf Abschnitten, Ansicht von ventral ([5])

Mikroskopisch zeichnet sich der Dickdarm durch seine tiefen Krypten (0,4-0,5 mm) und zahlreichen Becherzellen aus. Im Gegensatz dazu sind die Zotten und Plicae circulares nicht mehr vorhanden.

Auch makroskopisch kann der Dickdarm vom Dünndarm deutlich unterschieden werden. Durch seinen Wandbau besitzt der Dickdarm typische Merkmale ([6]) (vgl. Abb. 2):

**1. Taenien (Taenia libera, Taenia omentalis, Taenia mesocolica)**

Ein wesentlicher Unterschied ist neben seiner gleichmäßig ausgebildeten Ringmuskulatur die Längsmuskulatur. Sie ist in drei Streifen verdickt, die parallel zur Längsrichtung des Darmes verlaufen. Diese Streifen sind für die Kontraktionen des Dickdarmes entscheidend.

**2. Haustren (Aussackungen des Kolons)**

Die Haustren bilden sich aus einer dünnen, glatten Wand des Dickdarmes, die sich zwischen den Taenien buckelförmig vorbuchtet.

**3. Plicae semilunares (Einschnürungen / Falten des Kolons)**

Die Haustren werden durch abschnittsweise auftretende Falten, Plicae semilunares, in der Querrichtung voneinander abgegrenzt. Die Plicae semilunares sind nicht dauernd vorhanden. Ihr Auftreten ist dadurch begründet, dass sich an gewissen Stellen die Längs- und Ringmuskulatur, sowie die Muscularis mucosae kontrahieren. Die Muskulatur in den dazwischen liegenden Abschnitten ist währenddessen erschlafft.

**4. Appendices epiploicae (Fettanhängsel des Kolons)**

Die lappenförmigen Fettanhängsel befinden sich an der Außenseite des Kolons. Ihre Größe und Dicke sind beim Erwachsenen vom Konstitutionstyp und vom Ernährungszustand abhängig. In erster Linie dienen sie der Fettspeicherung, aber auch eine Erleichterung der Bewegungen des Dickdarmes wird diskutiert.

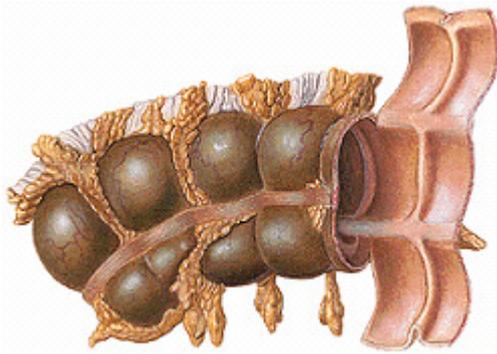


Abbildung 2: Wandaufbau Dickdarm, Ansicht von ventro-kaudal ([6])

## 2.2 Physiologie des Dickdarmes

### 2.2.1 Aufgaben des Dickdarmes im Gastrointestinaltrakt (GIT)

Der Dickdarm, Intestinum crassum, erfüllt mehrere Aufgaben:

Der aus dem Dünndarm eingetretene Chymus verweilt über einen längeren Zeitraum in den Haustren des Dickdarmes, um eine

- ausreichende Resorption von Wasser (ca. 1,5 Liter) und Elektrolyten
- Verwertung von Kohlenhydraten und kurzkettigen Fettsäuren aus bakteriellen Abbauvorgängen

zu ermöglichen.

Weitere Funktionen des Kolons sind der bakterielle Aufschluss (*Bacteroides fragilis*, *Lactobacilli*, *Clostridien*) nicht resorbierbarer Nahrungsbestandteile, die Rückführung von Gallensäuren in den Körperkreislauf und die Sekretion von kleinen Volumina einer plasmatisotonen, muzin-,

$\text{HCO}_3^-$  und  $\text{K}^+$ -reichen, alkalischen Flüssigkeit aus Kryptenepithelzellen und Becherzellen des Kolons.

Nach den Mahlzeiten kommt es zu propulsiven Massenbewegungen die für den Transport des Darminhalts vom Colon bis in das Rektosigmoid verantwortlich sind (Transitzeit von 36-48 Stunden).

Der Verlauf der Massenbewegung beginnt mit dem Sistieren der Segmentationen und einer Taenien-Erschlaffung. Danach entsteht eine proximale Kontraktionswelle, die sich analwärts fortsetzt und beträchtliche Stuhlmengen in Bewegung setzt. Diese Bewegungen treten ca. 3-4 mal täglich auf und können mit Stuhldrang verbunden sein.

Hier spielt der Dickdarm eine wichtige Rolle: Darmkontinenz und Defäkation. Im Rahmen der oben beschriebenen Massenbewegung tritt der Stuhl in das Rektum ein, welcher von zwei Sphinkteren nach außen verschlossen ist. In der anorektalen Darmwand werden Dehnungsrezeptoren aktiviert, was zu einer Relaxierung des Musculus sphinkter ani internus führt. Dessen Ruhetonus wird durch sympathische  $\alpha_1$ -adrenerge Einflüsse aufrechterhalten. Gleichzeitig kommt es reflektorisch zu einer Erhöhung des Tonus des Musculus sphinkter ani externus, welche den Stuhldrang auslöst. Der Musculus sphinkter ani externus wird erst wieder entspannt, wenn eine Defäkation stattgefunden hat. Diese tritt mit der Erschlaffung beider Schließmuskeln und gleichzeitiger reflektorischer Kontraktion des Rektosigmoids ein.

Die tägliche Stuhlmenge ist von der Zusammensetzung und Menge der Nahrung abhängig und beträgt bei ausgewogener Ernährung ca. 150 g. Die Defäkationsfrequenz schwankt zwischen 3 Stühlen pro Tag und 3 Stühlen pro Woche ([7]). Bei höherer Stuhlgangfrequenz ist die Menge in aller Regel entsprechend niedriger.

## 2.2.2 Myoelektrische und kontraktile Vorgänge

Um die motorischen Funktionen des Gastrointestinaltraktes, wie Durchmischung und Aufschlüsselung der Nahrung, Bewegung des Darminhaltes über eine lange Strecke und die Reinigung des Darmes von Nahrungsrückständen und Bakterien auszuführen, sind verschiedene Formen von Kontraktionen nötig.

### 2.2.2.1 Rhythmic Phasic Contractions (Rhythmisch Phasische Kontraktionen)

Der Darminhalt wird während der interdigestiven und postprandialen Phasen durchmischt und langsam nach distal bewegt. Die Wirksamkeit dieser Kontraktionen ist abhängig von deren zeitlichen und räumlichen Eigenschaften, die wiederum mit Ernährungsinhalt, Volumen und Konsistenz des Nahrungsbreis in Zusammenhang stehen. Das Ausmaß der Kontraktionen und deren Ausbreitung sind für die Propulsion wesentlich. Die Regulation erfolgt durch enterische Neuronen und langsame Kontraktionswellen der glatten Muskelzellen ([8]) (vgl. Abb. 3).

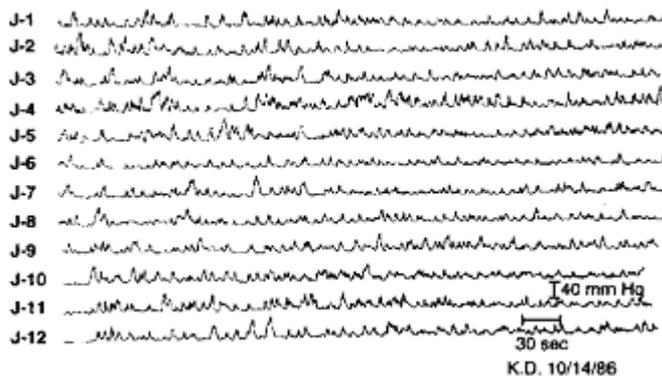


Abbildung 3: Rhythmic Phasic Contractions, manometrisch aufgenommen im menschlichen Jejunum ([8])

### **2.2.2.2 Ultrapropulsive Contractions (Ultrapropulsive Kontraktionen)**

Die Ultrapropulsiven Contractions dienen der schnellen Darmentleerung, bei denen der Darminhalt über einen schnellen Zeitraum vorangetrieben werden muss, ohne Rücksicht auf Verdauung und Absorption. Dies kann beispielsweise aufgrund von Infektionen im GIT nötig sein. Bei dieser motorischen Funktion werden zwei Typen der Ultrapropulsiven Kontraktionen aufgeführt:

#### **a) Giant Migrating Contractions, GMC (Riesige fortlaufende Kontraktionen)**

GMCs sind verantwortlich für die kaudale Massenbewegung und besitzen eine viermal größere Amplitude als die sonst maximale Amplitude. Dies führt zu einem kompletten Verschluss des Lumens. Auch die Zeitdauer der GMCs ist 4-6 mal länger als die der Rhythmic Phasic Contractions (Amplitude 20-80 mmHg bzw. 100-180 mmHg ([9])), was eine gleichzeitige Kontraktion von 20-30 cm langen Segmenten zur Folge hat. Hinzu kommt, dass sich die GMCs ununterbrochen mit einer Geschwindigkeit von  $\geq 1$  cm/sec von ihrem Ursprung über eine lange Distanz ausbreiten (vgl. Abb. 4). Physiologisch ereignen sich die GMCs ein paar Mal am Tag, normalerweise im terminalen Ileum und proximalen Kolon. Der vor den GMCs gelegene Darminhalt kann sich zu großen Mengen stauen, was zu einer Dehnung des jeweiligen Kolonabschnitts führt. Ebenso gehen die GMCs der Defäkation voraus. Das Fehlen der Massenbewegungen wird angezeigt durch das Fehlen der GMCs und der damit auftretenden geringeren Kontraktionsfrequenz. Dies ist assoziiert mit dem Auftreten von Obstipationen ([10]).

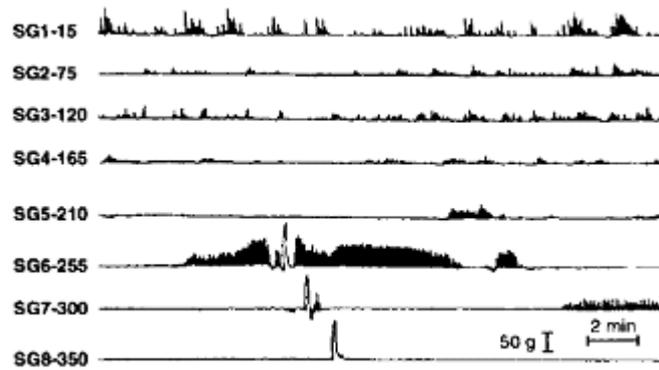


Abbildung 4: Giant Migrating Contraction eines Kanninchen Dünndarmes, die den Ursprung 255 cm entfernt vom Pylorus haben und sich innerhalb von 2 Minuten zum Ileum fortsetzen. SG1-SG8 entsprechen den Drucküberträgern und die anschließenden Zahlen den Distanzen zum Pylorus ([8])

#### b) Retrograde Giant Contractions, RCG (Rückläufige riesige Kontraktionen)

RCGs sind verantwortlich für die oralwärts gerichtete Bewegung des Nahrungsinhalts. Die Amplitude ist 1,5-2 mal höher als bei der Phasic Contraction und die Verweildauer 2-4 mal länger. Sie beginnen in der oberen Hälfte des Dünndarmes und verbreiten sich in Richtung Antrum des Magens mit einer Geschwindigkeit von 8-10 cm/sec. Der Rückfluss des Darminhaltes dient der Vorbereitung für das Erbrechen. Das schwallartige Erbrechen ist jedoch eine somatomotorische Antwort der abdominalen und diaphragmatischen Muskulatur und nicht der RCGs, wie vermutet werden könnte ([11]).

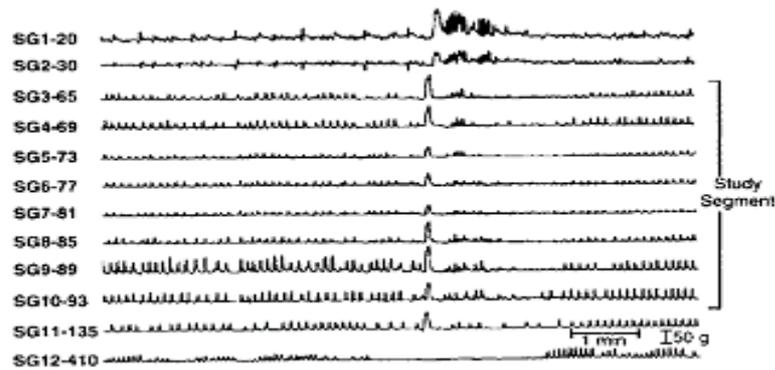


Abbildung 5: Retrograde Giant Contraction, entstanden 135 cm vom Pylorus entfernt mit der Fortsetzung in das proximale Duodenum, SG1-SG8 entsprechen den Drucküberträgern und die anschließenden Zahlen den Distanzen zum Pylorus ([8])

### 2.2.2.3 Tonic Contractions, TC (Tonische Kontraktionen)

Die Dauer von TCs reicht von Minuten bis Stunden. Ihre exakte Rolle bei der motorischen Funktion ist bisher noch ungeklärt, es wird jedoch vermutet, dass sie die Effizienz der Phasic Contractions und Ultrapropulsive Contractions (siehe 2.2.2.1 und 2.2.2.2) durch eine Verringerung des Darmlumens steigert ([11]).

Neben den o.g. Kontraktionsformen lässt sich sagen, dass die geringe Rate von Propulsionen im Kolon hauptsächlich durch unkoordinierte Kontraktionen zustande kommt. Das menschliche Kolon lässt sich bis jetzt nicht in wandernde und nicht-wandernde motorische Komplexe gliedern, da diese überall im Kolon vorkommen können. Es konnten klare Zusammenhänge bezüglich der motorischen Aktivität und der Nahrungsaufnahme gezeigt werden. Nach der Mahlzeit bleibt die motorische Aktivität bestehen und die Frequenz steigt an ([12], [13]). Hier zeigen sich die deutlichsten Unterschiede des Kolons im Vergleich zum Duodenum. Die Motorkomplexe haben ihren Ursprung meist im proximalen Duodenum und werden über das Jejunum bis zum terminalen

Ileum fortgeleitet. Eine orale Wanderung des Darminhaltes und eine Persistenz sind während der Mahlzeit nicht festzustellen.

Ein weiterer elektrischer Rhythmus, welcher hier aufgrund seiner Relevanz für die Darmmotilität erwähnt werden muss ist der basale elektrische Rhythmus (BER).

Der BER entsteht vermutlich in den sogenannten interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) zwischen der Längs- und Quermuskulatur des Darmes. Es zeigen sich unterschwellige Depolarisationen, die in einer für den Darmabschnitt typischen Frequenz auftreten:

Im Magenkörper 3 mal, im proximalen Dünndarm 12 mal, im distalen Dünndarm 9 mal und im Kolon ca. 3-6 mal/min. Diese Depolarisationen führen nur in variablen Zeitabständen zu Kontraktionen, die Ausbreitung erfolgt elektrotonisch. Die Durchtrennung des Plexus myentericus hat keine Konsequenz auf den BER, was dessen Unabhängigkeit aufzeigt ([14]).

### **2.2.3 Neuronale und hormonale Regulationsmechanismen der gastrointestinalen Motilität**

Neben dem o.g. BER existieren weitere Mechanismen, die Einfluss auf die Regulation der gastrointestinalen Motilität haben.

Zu nennen ist die Neurovegetative Innervation, bestehend aus parasympathischem, sympathischem und enterischem System (auf welches später genauer eingegangen wird). Sympathikus und Parasympathikus besitzen Neurone im Zentralen Nervensystem (ZNS) und im Peripheren Nervensystem. Während der Parasympathikus die Motorik und Sekretion über cholinergische und muskarinische Neurotransmission steuert, hat der Sympathikus einen hemmenden Einfluss über noradrenerge Nervenendigungen. Dabei kommt es vorwiegend zu einer Hemmung der cholinergen Neurotransmission – in geringerem Maße durch eine direkte myotrope Wirkung. Die neuronalen und neuromuskulären

Übertragungen können pharmakologisch beeinflusst werden, z.B. durch Atropin als Ausgangssubstanz für eine Reihe von krampflösenden und sekretionshemmenden Pharmaka oder durch Parasympathomimetika wie Neostigmin und Carbachol zur Behandlung von Darmatonien.

Das ZNS hat einen wichtigen Einfluss auf die Funktionssteuerung des Enteralen Nervensystems (ENS). Es ist mit dem ENS über neurovegetative Innervation verknüpft, welche auch von viszerosensiblen Afferenzen beeinflusst wird. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen der Reizung bestimmter Regionen des ZNS und der Wirkung auf die Darmmotorik nachgewiesen werden. Weiterhin existieren aber auch zusätzliche Afferenzen von Dehnungs-, Chemo- und Glucorezeptoren, die Einfluss auf die Darmmotorik haben.

Das ENS besteht aus einem myenterischen (Auerbach) Anteil, der v.a. für die Steuerung der Motorik verantwortlich ist und einem submukösen Anteil (Meissner), der die Steuerung der Sekretion regelt. Die Zahl der Neurone des ENS entspricht ungefähr der des Rückenmarks ( $2 \times 10^8$ ) ([6]). Die Einteilung der Neuronen erfolgt nach den morphologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften und den Typen des gespeicherten Neurotransmitters und Neuropeptids. Diese Kriterien ergeben jedoch die Problematik für das Verständnis der Funktion des ENS, da sie nur teilweise übereinstimmen. Das ENS, auch als „*brain-in-the-gut*“ (engl. für das Gehirn in den Eingeweiden) bezeichnet, unterliegt trotz eigenständiger Funktionen der Kontrolle des Sympathikus und Parasympathikus ([14]).

### **Extrazelluläre Aufnahme vom elektrophysiologischen Verhalten**

Um weitere Regulationsmechanismen ermitteln zu können, wurden extrazelluläre Aufnahmen von Neuronen der myenterischen und submukösen Ganglien durchgeführt und dadurch ein elektrophysiologisches Verhalten der Neuronentypen nachgewiesen und aufgezeigt. Es konnten sowohl spontane, als auch stimulierte Muster von Aktionspotentialen (AP) von Neuronen innerhalb der myenterischen und

submukösen Ganglien von intestinalen Segmenten in vitro und in vivo abgeleitet werden. Diese Neuronen konnten auf der Basis der abgeleiteten AP-Muster in drei klare Gruppen eingeteilt werden:

### **2.2.3.1 Burst-Type Neurons (Burst-Type Neuronen)**

Burst-Type Neuronen sind durch einen hohen Frequenzausschlag (spikes) mit ruhigen Intervallen zwischen den bursts (burst-type units) gekennzeichnet. Die Dauer eines solchen Musters in intestinalen Segmenten kann mehrere Stunden betragen. In einem Versuch konnte gezeigt werden, dass eine Resistenz gegen Hypoxie besteht wobei sich der Zeitraum der interburst-intervalls bei Temperaturen von über 37°C verkürzt und unterhalb dieser Temperatur ansteigt. Burst-type units lassen sich unterscheiden in steady burst (vgl. Abb. 6) und erratic burst. Steady bursters entladen sich mit einer relativ geringen statistischen Varianz und ihre Dauer wird durch ein periodisches Schrittmachersystem, sowie durch eine Aktivierungserzeugung bestimmt ([15]).

Erratic bursters sind charakterisiert durch unregelmäßige interburst-intervalls und periodische Umwandlungen fortlaufender Ableitungen. Die zeitlichen Variationen der Abfolge der interburst-intervalls haben folgendes Schema:

Jeder Zyklus von Aktivität und nachfolgender langer Ruheperiode besteht aus einer Serie von bursts mit regulären Intervallen und fortlaufendem Abfall der aufeinanderfolgenden bursts sowie einem ununterbrochenen „Feuern“ der Neuronen. Anschließend folgt eine Ruheperiode.

Bei einer elektrischen Reizung des myenterischen Ganglions oder einer intergangliären Faser kommt es zu sogenannten spikes, die den abgeleiteten erratic bursters ähnlich sind. Ein anderes Mittel zur Stimulation ist Acetylcholin, das einige Abschnitte des Ganglions aktiviert, wobei muskarinische/nicotinische hemmende Substanzen die Entladung

der erratic bursters aufrechterhalten können. Hierbei konnten bisher keine Neurotransmitter oder Rezeptorenblocker, die auf die Entladung der steady bursters wirken, nachgewiesen werden. Aus diesen Versuchen ergibt sich die Erkenntnis über das Vorhandensein cholinergischer Rezeptoren der erratic bursters und über Einfluss auf deren Entladung durch eine lange Liste bekannter Transmitter (vgl. Tab.1), die im ENS lokalisiert sind.

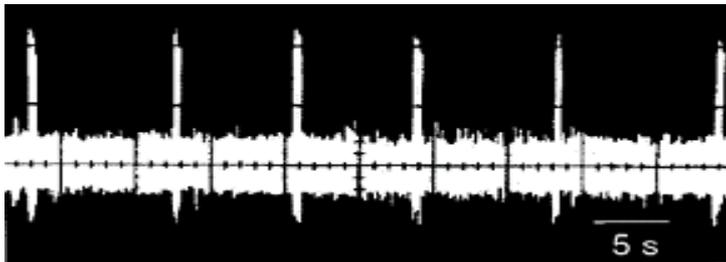


Abbildung 6: Entladung eines steady-burst-type Neurons im Dünndarm einer Katze ([15])

Acetylcholine (muscarinic/ $M_1$ )	Vasoactive intestinal peptide
Cholecystokinin (A)	Cerulein
Bombesin	Gastrin-releasing peptide
Calcitonin gene-related peptide	Tachykinins ( $NK_3/NK_1$ )
Thyrotropin-releasing hormone	Corticotropin-releasing hormone
5-Hydroxytryptamine (5-HT $_{1p}$ )	$\gamma$ -Aminobutyric acid
Norepinephrine	Motilin
Pituitary adenylate cyclase-activating peptide	Glutamate (group 1 metabotropic)
Interleukin-1 $\beta$	Interleukin-6
Tumor necrosis factor	Platelet activating factor
Adenosine ( $A_2$ )	Bradykinin ( $B_2$ )
Histamine ( $H_2$ )	

Tabelle 1: Neurotransmitter ([15])

### 2.2.3.2 Mechanosensitive Neurons (Mechanosensitive Neuronen)

Bei den mechanosensitiven Neuronen handelt es sich um Neuronen, die im afferenten Spinalneuron verlaufen und spontane Aktivität/Inaktivität zeigen. Mechanosensitive units können durch mechanische Verzerrung der ganglionären Umgebung induziert werden, was zu einer Entladung in Form von spikes mit zunehmender Frequenz führt (vgl. Abb. 7).

Bei der Ableitung von einzelnen Abschnitten des myenterischen Plexus lassen sich drei verschiedene Bereiche nachweisen ([15]):

#### 1. Abschnitt

Der erste Abschnitt ist auf eine bestimmte Region im Ganglion beschränkt und verhält sich wie ein langsam adaptierender Mechanorezeptor, zeigt jedoch keine Adaption auf einen Stimulus. Dabei steht die Frequenz in direkter Beziehung mit der Intensität der Stimulation. Es erfolgt keine Adaption während eines Stimulus mit konstanter Intensität.

#### 2. Abschnitt

Dieser Abschnitt ist gekennzeichnet durch schnell adaptierende Mechanorezeptoren, die eine von der Intensität abhängige Entladung beim Start eines Stimulus und ein sofortiges Beenden der Ausschläge beim anhaltenden Stimulus ergeben.

#### 3. Abschnitt

Ein aktivierter Abschnitt mit anhaltenden spikes. Durch mechanische Stimulation wird eine verlängerte Abfolge von spikes entladen, welche bis zu 40 Sekunden andauern. Die Ableitung der Frequenz ist unabhängig von der Stärke der Stimulation.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Mechanosensitivität nicht unbedingt der Nachweis für alle myenterischen Ganglienzellen ist. In weiteren Studien konnte eine Stimulierung der Entladungen in spinalen Afferenzen durch Histamin-Rezeptoren ( $H_1$ -Rezeptoren) und serotonergen Rezeptoren ( $5-HT_3$ -Rezeptoren) ermittelt werden. Das bedeutet, dass Histamin und Serotonin mechanosensitive Abschnitte im myenterischen Ganglion aktivieren.

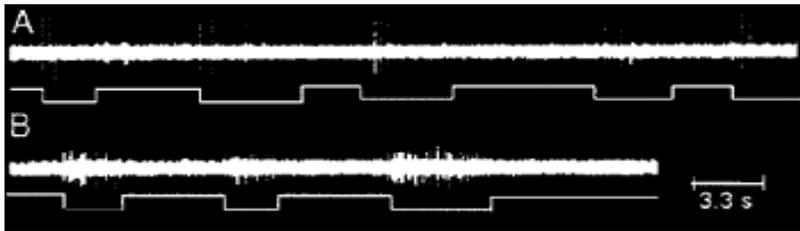


Abbildung 7: A: schnell adaptierender Rezeptor abgeleitet in einem Katzendünndarm; B: langsam adaptierender Rezeptor abgeleitet in einem Katzendünndarm

### 2.2.3.3 Single-Spikes Neurons (Single-Spikes Neuronen)

Bei Single-Spikes Neuronen handelt es sich um nicht konstante Aktivierungsmuster mit geringer Frequenz, bei denen eine Entladung von Aktionspotentialen ersichtlich ist. Das Bemerkenswerte ist die Reaktion auf eine Stimulierung mit Acetylcholin (ACh) und anderen nikotinischen Agonisten. Noradrenalin (NA) bindet präsynaptisch an  $\alpha$ -Adrenorezeptoren und verringert die Aktivierungsrate indem es die Freisetzung von ACh blockiert ([15]).

## **2.3 Pathologien des Kolon, die die Darmmotilität beeinträchtigen**

### **2.3.1 Allgemeine Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes (GIT)**

Immer mehr Menschen erkranken in fortgeschrittenem Alter an Krankheiten des Dickdarmes, Mastdarmes sowie des Analbereiches. Aber auch junge Menschen leiden häufig unter Beschwerden des unteren GIT. Allein 50.000 Menschen erkranken jährlich in der BRD an Darmkrebs. Viele haben, trotz guter Aufklärung durch die Medien über Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung und den möglichen Konsequenzen von Darmerkrankungen, Angst und Scham einen Allgemeinarzt oder Spezialisten aufzusuchen.

Zu den allgemeinen Erkrankungen zählen:

1. Entzündungen (Enteritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis, Divertikulitis, Fissuren, Fisteln und Analekzeme)
2. benigne Tumoren (Polypen, Adenome, Hämorrhoiden, Analthrombosen und Marisken)
3. maligne Tumoren (Kolon-, Rektum-, Analkarzinom)
4. andere Erkrankungen (Reizdarmsyndrom, Darmverschluss, Diarrhoe, Rektumprolaps und Inkontinenz)

Auf die drei häufigsten Erkrankungen wird in den nächsten Punkten im Besonderen eingegangen.

### **2.3.2 Obstipation**

Unter einer Obstipation versteht man weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche, oft verbunden mit Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung wie harter Stuhl und mangelnder Defäkationsreiz ([16]).

Des Weiteren sind die diagnostischen Merkmale der funktionellen Obstipation in den "Rome-II-Kriterien" von 1999 festgelegt.

Die Obstipation ist ein häufiges, schlecht objektivierbares Beschwerdebild, welches eine erhebliche Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen nach sich zieht.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen idiopathischer (primärer) und sekundärer Obstipation ([17]):

## 1. Idiopathische Obstipation

Sie gehört zu den häufigsten primären Störungen der Dickdarmfunktion und liegt in der Bevölkerung mit bis zu 20% vor. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Bei ca. 60% der Patienten ist keine objektivierbare Kolonpathologie zu diagnostizieren und der anorektale Entleerungsprozess ist unauffällig. Häufiger Grund ist hierfür eine falsche Lebensführung und Ernährung.

Bei der primären Obstipation werden zwei relevante Pathophysiologien unterschieden:

### „Slow transit constipation“

Dieser Obstipation liegen primäre Kolonmotilitätsstörungen mit einem verzögerten Kolontransit zugrunde. Die Ätiologie ist unklar.

### Beckenbodendysfunktion

Hier liegt eine Defäkationsstörung vor, bei welcher der Beckenboden, Musculus sphinkter ani externus und Musculus puborectalis paradox kontrahiert werden ([18]). Die Stuhlevakuation ist somit erschwert bis gar unmöglich, die Kolonpassagezeit ist meist normal.

## 2. Sekundäre Formen der Obstipation

Verschiedene Krankheitsbilder werden mit einer chronischen Obstipation assoziiert:

- Metabolisch-endokrinologische Ursachen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyperkalzämie u.a.)
- Muskel-Bindegewebskrankheiten (Sklerodermie, Dermatomyositis u.a.)
- Neurologisch-psychiatrische Ursachen (Zerebrovaskulärer Insult, M. Parkinson, Multiple Sklerose, Depression u.a.)
- Medikamentöse Ursachen (Opiate, Trizyklische Antidepressiva, Antiepileptika, Diuretika, Kalziumblocker u.a.)
- Strukturelle Veränderungen (Perianale Erkrankungen, Rektozele, Strikturen nach Radiotherapie oder Divertikulitis)
- Obstruierendes kolorektales Karzinom

Zu Beginn der diagnostischen Maßnahmen sollte eine vollständige Patientenanamnese stehen, einschließlich der Frage nach Einnahme von Medikamenten. Danach folgt eine gründliche körperliche Untersuchung, bei der organische Ursachen für eine Obstipation ausgeschlossen werden müssen. Das Ausmaß der Organdiagnostik hängt vom Alter des Patienten, der Dauer der Beschwerden und der Präsenz von Begleitsymptomen ab.

Als Untersuchungsmethoden sind das Labor, digitale Untersuchung des Sphinkterapparates und funktionelle Proktoskopie, Kolondoppelkontrastuntersuchung, Dickdarmtransitzeitbestimmung, konventionelle Röntgenuntersuchung, MRT und Kolpozystorektoviszerographie im Bereich des Beckenbodens, Defäkographie und anorektale Manometrie zu nennen.

Die kausale Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung, sowie der Vermeidung obstipierender Nahrungsmittel und Medikamente.

Bei chronischen Obstipationen sollte eine ballaststoffreiche Ernährung und ausreichende Bewegung empfohlen werden. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, werden antiresorptiv und sekretorisch wirksame Laxantien verabreicht. Nach Ausschöpfen aller konservativen Therapiemöglichkeiten bei isolierter Verzögerung des Kolontransits ist ein chirurgischer Eingriff als letzte Möglichkeit zu betrachten (erweiterte Hemikolektomie, subtotale Kolektomie oder totale Kolektomie).

### 2.3.3 Diarrhoe

Diarrhoe ist ein Symptom, bei dem es häufiger als dreimal täglich zu einer Stuhlentleerung kommt, die Stuhlkonsistenz vermindert oder flüssig ist (Wassergehalt >75%) und die Stuhlmenge vermehrt ist (>250 g/d) ([19]).

Etwa 9 Liter Flüssigkeit gelangen täglich in unseren Dünndarm. Dort wird 90% der Flüssigkeit, im Kolon hingegen nur 8% rückresorbiert. Der tägliche Stuhl enthält somit ca. 100-200 ml Wasser. Der Wassertransport durch das Darmepithel erfolgt passiv entlang dem osmotischen Gradienten, welcher durch den Gehalt des Darminhaltes an Elektrolyten und anderen Stoffen (Aminosäuren, Zucker u.a) bestimmt wird.

Etwa 30% der Bevölkerung leidet mindestens 1 mal pro Jahr an einer akuten Diarrhoe ([57]).

Die Diarrhoe kann sowohl vom Dünndarm, als auch vom Dickdarm ausgehen. Hierbei werden im wesentlichen zwei Mechanismen, die den Durchfall erzeugen, unterschieden:

1. Eine gesteigerte Beweglichkeit des Darmes und somit eine beschleunigte Darmpassage
2. Eine höhere Flüssigkeitsansammlung im Darm

Verschiedene Ursachen können einen Durchfall auslösen:

1. Infektionen (Escherichia coli, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter jejuni u.a.)
2. Lebensmittelvergiftungen durch bakterielle Toxine
3. Intoxikationen
4. Medikamente (Antibiotika, Laxantien, Zytostatika u.a.)
5. Allergien
6. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
7. Karzinome des Kolons
8. andere Erkrankungen (exokrine Pankreasinsuffizienz, Morbus Whipple, Strahlenenteritis, Lactasemangel, Hyperthyreose u.a.)
9. Reizdarmsyndrom

Die Einteilung der Diarrhoe erfolgt neben der Ätiologie auch nach der Pathogenese:

1. Osmotische Diarrhoe
2. Sekretorische Diarrhoe
3. Exsudative Diarrhoe
4. Motilitätsstörungen wie das Reizdarmsyndrom

Ebenso wie die Pathogenese sind auch die Lokalisation (Dünndarm oder Dickdarm) und der Verlauf entscheidend. Diarrhoe kann akut auftreten oder chronisch (länger als 2 Wochen) sein.

Die Anamnese umfasst eine genaue Beschreibung der Diarrhoe und des Stuhlvolumens, die Inspektion der Stühle und genaues Erfragen von Medikamenteneinnahme und Auslandsreisen.

Der Diagnostik stehen neben der körperlichen Untersuchung auch Labor, Sonographie, Koloskopie, Gastroskopie, CT und

Kolonkontrasteinlauf, falls eine Koloskopie nicht durchführbar ist, zur Verfügung.

Die Therapie erfolgt kausal, mit Antibiotika bei Infektionen und Weglassen von diarrhoeauslösenden Medikamenten. Wichtig ist vor allem die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, da es bei einer akuten Diarrhoe mit schwerem Verlauf zu Exsikose, Kollaps, kardialen Arrhythmien bis hin zum Koma kommen kann. Bei der Gabe von obstipierenden Mitteln (z.B. Loperamid) muss die verzögerte Ausscheidung von infektiösen Erregern bedacht werden. Bei krampfartigen Bauchschmerzen kann auch ein Spasmolytika (z.B. Buscopan) verabreicht werden.

#### **2.3.4 Irritable Bowel Syndrome, IBS (Reizdarmsyndrom)**

IBS ist eine Funktionsstörung des Darmes, die die ganze gastrointestinale Fläche betreffen kann. In den USA führt IBS jährlich zu 3,5 Millionen Arztbesuchen, 2,2 Millionen verordneten Rezepten und 35.000 Krankenhauseinweisungen ([20]). Die Forschung spricht von einer der allgemeinsten Funktions-GI-Störungen.

Häufigste Symptome sind Abdominalschmerzen verbunden mit Diarrhoe oder Obstipationen. Oft besteht eine Kombination von beiden. Die Patienten berichten von einer Änderung im Darmverhalten, von Unregelmäßigkeit und vom „zerrütteten“ Stuhlgang. Bei 50% der Patienten ist eine postprandiale Dysmotilität und eine Zunahme der Schmerzen nach Einnahme von Mahlzeiten zu beobachten sowie zu vorhersehbaren Zeiten wie morgendlichem Aufstehen und anderen Aktivitäten die zum Beispiel mit bevorstehenden Prüfungen verbunden sind.

Eine der Folgen dieser Störungen können psychosoziale Probleme beinhalten.

Ein großes Problem stellt zum einem die Darstellung der Variabilität der Symptome dar und zum anderen die Verschlimmerung dieser, verbunden mit symptomfreien und wiederkehrenden Perioden der Symptome. Nicht-gastrointestinale Beschwerden treten öfter auf als gastrointestinale. IBS kann auch mit anderen Störungen, wie zum Beispiel Fibromyalgie oder interstitielle Zystitis, zusammenhängen. Oft gibt der chronische Verlauf die Bestätigung des IBS.

Ein weiteres Problem ist die Fehldiagnose. Frauen, die mit Bauchschmerzen einen Gynäkologen aufgesucht haben und über Dysmenorrhoe und Dyspareunie (Koitussschmerz) berichteten, mussten sich einer Reihe von Untersuchungen unterziehen, wie Laparaskopie und nicht selten operativen Eingriffen. Die Folge war, dass es danach nicht zu einer Schmerzlinderung kam. Häufig wird fälschlicherweise eine Divertikulitis diagnostiziert und die Patienten mit Antibiotika therapiert.

Die Tatsache, dass beim IBS keine biochemischen und physiologischen Abnormitäten zu erkennen sind, macht die Diagnostik besonders schwer und ist somit eine Ausschlussdiagnose.

Diagnostik:

1. Grundlegend ist eine genaue Patientenanamnese über allgemeine (Nicht-IBS-Symptome) und spezifische Symptome, wie Dauer, Stärke, Dominanz und Lokalisation. Zusätzlich ist bei entzündlichen Darmerkrankungen oder kolorektalen Neoplasien eine Familienanamnese entscheidend, da ein erblicher Zusammenhang bestehen könnte.
2. Blutbild, um Anämie und andere Abweichungen zu erfassen.
3. Stuhl-Test, dient dem Nachweis von Bakterien und Parasiten, die Diarrhoe verursachen können. Wichtig ist auch der Nachweis von Blut im Stuhl, was ein Hinweis auf kanzerogenes Geschehen oder Polypen sein könnte.

4. Koloskopie, die in diesem Fall fraglich ist, da die Überweisung zu einem Spezialisten, der Aufwand, die Kosten und das Risiko der Untersuchung oft nicht im Verhältnis zur Menge der Patienten mit häufigen Störungen stehen.
5. Radio-Kontrast-Untersuchung, als Alternative zur Endoskopie.
6. Psychologische Tests, um eventuelle Ängste und Depressionen therapieren zu können.
7. Sonstige Tests, die bei akuten Beschwerden wie z.B. M. Crohn oder Lactose-Intoleranz nötig sind.

Zur Diagnostik werden Klassifizierung und zwei Kriterien aufgestellt:

The Manning criteria und The Rome II Symptom criteria (1999)  
(vgl. Abb. 8 und Abb. 9).

Abdominal pain more than 6 times in the last year, plus two or more of:

- 1 Pain eased with defecation
- 2 Pain associated with a change in the frequency of defecation
- 3 Pain associated with a change in the consistency of defecation
- 4 Abdominal distension
- 5 Feeling of incomplete evacuation after defecation
- 6 Mucus in the stool

Abbildung 8: Manning Kriterien ([21])

Twelve weeks within the last 12 months\* of abdominal pain or discomfort which is:

- relieved with defecation, *and/or*
  - associated with a change in the frequency of stool, *and/or*
  - associated with a change in the consistency of stool
- also,*

The more symptoms that are present, the more confident is the diagnosis:

- Abnormal stool frequency (>3/day or <3/week)
- Abnormal stool form (lumpy/hard or loose/watery stool) >1/4 of defecations
- Abnormal stool passage (straining, urgency, or feeling of incomplete evacuation) >1/4 of defecations
- Passage of mucus >1/4 of defecations
- Bloating or feeling of abdominal distension >1/4 of days

Abbildung 9: Rome II Symptom Kriterien ([21])

Auf der einen Seite sind diese Kriterien notwendig, da es zu IBS keine pathophysiologischen Marker gibt und die Definition und Diagnose auf Symptomen beruhen. Auf der anderen Seite stellen diese Kriterien eine Unvollständigkeit der Symptome dar. Diese sind oftmals nicht spezifisch genug, um IBS von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Vielen Allgemeinärzten sind die Manning-Kriterien auch nicht bekannt und die Rome-Kriterien wenig gebräuchlich. Das führt häufig zu einer falschen Diagnose, woraufhin die Patienten viel Zeit mit Schmerzen, Ungewissheit über die Diagnose und Problemen, die sich aus psychosozialen Faktoren ergeben, in therapeutischen Zentren verbringen. Aufgrund dessen ist ein klarer Algorithmus zur Diagnostik und Therapie bei IBS erforderlich.

Die Therapie erfolgt symptomatisch durch eine faserarme Diät, Psychotherapie und Hypnose. Medikamentöse Alternativen sind Antidepressiva, Spasmolytika und Antiemetika.

## **2.4 Bisherige Messmöglichkeiten der Dickdarmmotilität**

### **2.4.1 Manometrie**

Die Manometrie stellt ein etabliertes Verfahren in der klinischen Diagnostik zur detaillierten Dickdarmmotilität, speziell phasische und tonische Kontraktionen, dar. Phasische Kontraktionen führen zu Änderungen der luminalen Drücke im Kolon, die mit Hilfe der Manometrie abgeleitet werden können.

Es wird endoskopisch eine Sonde im Kolon platziert. Dafür werden zwei Arten von Kathetern verwendet: zum einen ein mit Wasser gefüllter Katheter (water-perfused) aus Silikonbestandteilen und zum anderen ein stabiler schlauchförmiger Katheter (solid state) ([9]).

Der water-perfused Katheter misst mit Hilfe einer Art Seitenlöcher bzw. Aufzeichnungsstellen, die in jedem Lumen platziert werden können und

somit eine Mehrfachableitung der Darmaktivität ermöglichen die Dickdarmmotilität. Die Vielseitigkeit bezüglich der Anzahl, Position und Ausrichtung der Ableitungen kann in der Anwendung je nach Bedarf verändert werden. Die Katheter werden mit Hilfe einer Pumpe kontinuierlich mit destilliertem Wasser durchspült. Kontraktionen der Darmwand bewirken eine Verstopfung der Kontaktstellen, was wiederum den Fluss der Durchströmung verhindert. Dieser Widerstand überträgt Druckänderungen auf die Messwertanzeige. Die Höhe des Widerstandes hängt von der Amplitude und Dauer der motorischen Aktivität ab. Es können bereits Druckänderungen von mindestens 4 Hz aufgezeichnet werden ([22]).

Die Vorteile der water-perfused Katheter sind die Schlichtheit der Methode, relativ geringe Kosten und die Anwendung in verschiedenen Bereichen. Der Nachteil liegt am Instrument selbst, dessen Katheter mit einer feststehenden pneumohydraulischen Pumpe und einem Aufnahmegerät verbunden ist. Dies vermindert die Flexibilität im Transport, was für ambulante Diagnostik wichtig ist.

Solid-state Katheter sind flexible Katheter (vgl. Abb. 10), in die eine Art sensible Messzellen, sog. Piezokristalle, integriert und mit einem außenstehenden Aufnahmegerät verbunden sind. Bereits sehr geringe Widerstandsänderungen können mit einer hohen Präzision überliefert werden. Klare Vorteile ergeben sich aus den Messaufnahmen durch tragbare digitale Aufnahmegeräte mit hoher Speicherkapazität und Frequenzsensibilität des Gerätes.

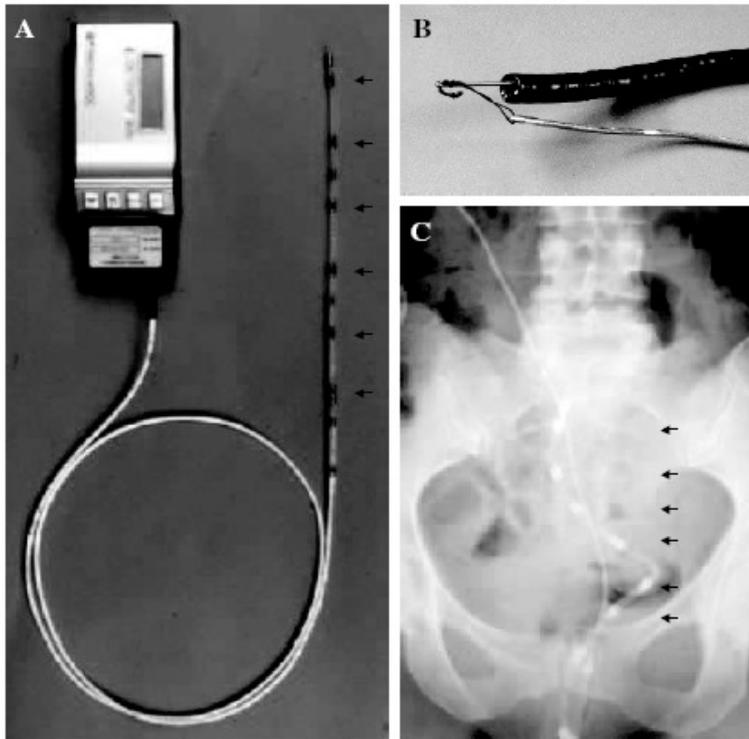


Abbildung 10: A: *Solid-state* Katheter, angeschlossen an einem transportierbaren Aufnahmegerät. B: Ein stabiler Seidenfaden, der an der Spitze des Katheters ausgefahren werden kann um eine Biopsie zu ermöglichen. C: Röntgenbild Abdomen mit einem Katheter in situ im Colon ascendens ([9])

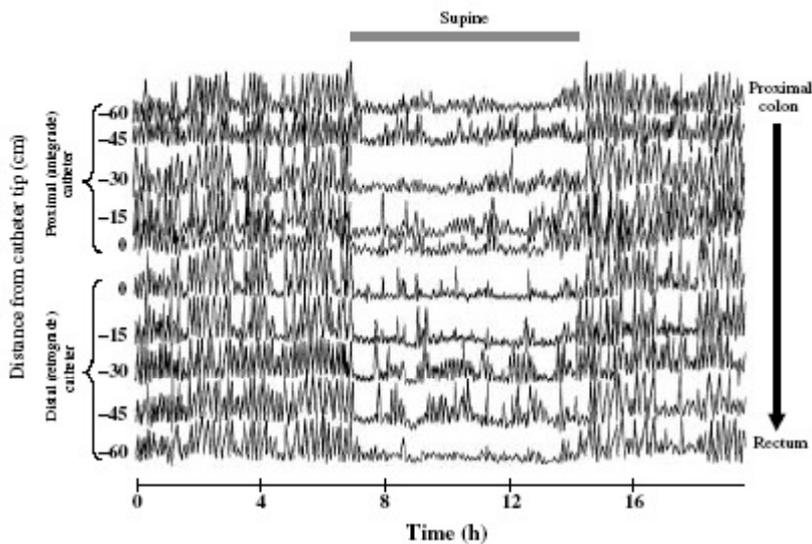


Abbildung 11: Dauerkatheter-Aufnahme (anterograder und retrograder Katheter) der Darmmotilität, mit deutlicher Abhängigkeit der motorischen Aktivität des Dickdarmes vom Tagesrhythmus ([9])

Beide Katheter können anterograd (per nasal / per oral) oder retrograd (per rektal) eingeführt werden. Die retrograde Einführung des Katheters kann gemeinsam mit einem Koloskop durchgeführt werden. Während der Koloskopie kann auch eine Drahtführung über den Biopsiekanal angepasst werden.

Um die verschiedenen Kontraktionsformen des Kolons zu erfassen, bedarf es Messungen zwischen 8-72 Stunden, wobei während der Untersuchung keine Medikation (Anästhesie/Sedierung) zugeführt werden sollte. Ebenso muss der zirkadiane Rhythmus der Darmmotilität berücksichtigt werden. Durch die lange Messdauer konnte ein deutlicher Einfluss von Schlaf, morgendlichem Aufwachen und Nahrungsaufnahme auf die Darmmotilität nachgewiesen werden ([23-25]) (vgl. Abb. 11). Die hohe Invasivität und die lange Dauer der Messungen stellen jedoch eine große Belastung für den Patienten dar. Hinzu kommt eine vorherige Darmreinigung als unangenehmer Faktor. Die Interpretation der Messwerte bezieht die Beurteilung der Muster von Druckänderungen sowie ihre Häufigkeit mit ein. Es ist nicht eindeutig, ob eine gesteigerte motorische Antwort des Kolons nicht mit der Einführung des Katheters zusammenhängt. Die erhobenen Messwerte würden somit keine genauen Verhältnisse im Kolon darlegen. Des Weiteren sind folgende Einschränkungen in der Methodik nennenswert:

Es gibt momentan keinen annehmbaren Standard in Bezug auf die Ausrüstung, Methodik und Datenauswertung. Darmaktivitäten sind sehr selten und der Darm verfügt über unterschiedliche Funktionen in unterschiedlichen Abschnitten. Die Darmbewegung stört zweifellos die angemessenen physiologischen Bedingungen, der Einfluss des Flusses des Katheters und die verfügbaren Daten für die Analyse sind abhängig von der Kontraktionsschwelle bezüglich der Bestätigung einer Kontraktion.

Die manometrische Beurteilung der Darmfunktion hat sicherlich zum besseren Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des Darms beigetragen. Auch die fortschreitende technische Entwicklung der

Programme für die Auswertung von Signalen erlaubt einen zuverlässigeren Vergleich der Ergebnisse.

Abschließend ist zu bemängeln, dass der klinische Wert der Manometrie bis heute unbewiesen bleibt und gegenwärtige Studien in Spezialzentren durchgeführt werden sollten ([9]).

#### 2.4.2 Barostat

Eine andere technische Aufnahmemöglichkeit der Darmaktivität ist die Barostatmessung. Es handelt sich um einen Katheter, an dem ein Ballon befestigt ist. Dieser kann mit einer Pumpe über den Katheter mit Luft gefüllt werden und sich der Kontur des zu untersuchenden Darmes bzw. Darmabschnittes anpassen. Der Katheter wird retrograd in den Kolon eingeführt. Jede Bewegung und Veränderung des Darmlumens wird somit auf das Volumen des Ballons übertragen. Um diese Volumenänderung messen zu können, bedarf es eines konstanten Druckes innerhalb des Ballons. Dies wird durch eine Art Dehnungsapparat (Barostat) bewirkt. Bei Kontraktion des zu untersuchenden Darmabschnittes wird Luft in den Apparat aus dem Ballon gesogen und bei Relaxation wieder proportional injiziert ([9]). Der Barostat reagiert sensibel und sofort: die Pumpaktivität beträgt weniger als 5 ms und die Flussrate ca.  $40 \text{ mLs}^{-1}$ . Bei diesen Messungen sind zwei Komponenten von Interesse:

**The baseline volume** reflektiert den Tonus des Kolons (slow changes), obwohl keine Definition über einen direkten mathematischen Zusammenhang zwischen Volumenänderung und Tonus besteht ([26]).

**Phasic volume eventes** (PVEs) beschreiben rapid changes, welche die o.g. Volumenform überlagern (relative Änderung des Volumens von  $\geq 10\%$  und einer Frequenz von  $0,6\text{-}4 \text{ min}^{-1}$ ).

Ein weiteres Interesse bei der Barostatmessung gilt der viszeralen Sensitivität im Zusammenhang mit der Compliance (Fähigkeit der Darmwand sich zu dehnen, als Antwort auf einen vorhandenen Reiz) und dem Tonus des Kolons. Trotz verschiedener mathematischer Anwendungen zur Darstellung einer Größe für die Compliance konnten bisher keine Methoden zu einer allgemeingültigen Aussage entwickelt werden. Das liegt auch an der unterschiedlichen Compliance der verschiedenen Darmabschnitte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass weder durch Volumen noch durch Druck, ein direktes Maß des Wandtonus mit Hilfe des Barostates geliefert werden kann. Ebenso ist der Einsatz von Hochfrequenzfiltern nötig, um instrumentale Artefakte zu vermeiden. Aufgrund der mangelnden Spezifität dieser Untersuchungsmethode kann auch nicht zwischen funktionellen und morphologischen Störungen des Darmes unterschieden werden. Eine Standardisierung ist hier nicht möglich, was zur Folge hat, dass auch diese Untersuchungsmethode keine gesicherten Ergebnisse zum Thema Darmmotilität liefern kann ([27]).

Für die Patienten stellt diese Untersuchungsform durch die langandauernde Invasivität eine große körperliche Belastung dar, was ein weiterer Nachteil dieser Methode ist.

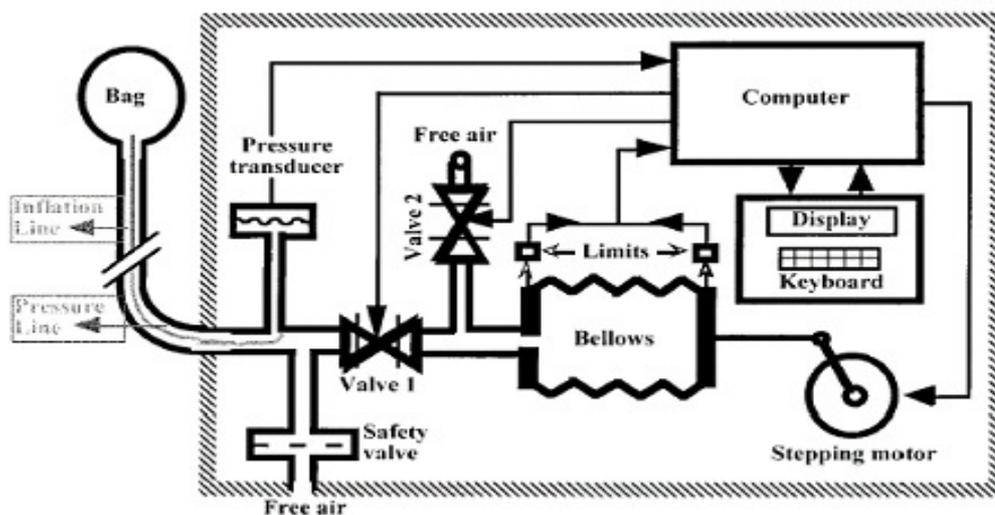


Abbildung 12: Schematische Darstellung eines Barostates ([27])

### 2.4.3 Transitzeitmessung mit Radiopaque Markern

Von allen Patienten, die primär über Obstipationen klagen, ist bei 65% der Transit des Darminhaltes im gesamten Kolon verzögert. 35% haben einen normalen Kolontransit ([1]).

Die optimale Messung sollte auf eine physiologische Art erfolgen. Sie sollte nicht invasiv sein und das Verhalten des Darminhaltes während seiner Passage im Gastrointestinaltrakt klar wiedergeben.

Obwohl die Messung mit Radiopaque Markern noch Mängel aufweist, zeigt sie derzeit erfahrungsgemäß eine der besten Möglichkeiten auf, um die kolonrekte Transitzeit zu bestimmen.

Die Marker sind kleine kreisrunde Gebilde (2x6 mm), die von einer sogenannten 16F radiopaque Levine tube abgeschnitten werden. Die Patienten werden darauf hingewiesen, ihre gewohnte Nahrungsaufnahme und Aktivitäten beizubehalten und auf Medikamente, die die Darmmotilität beeinflussen (z.B. Laxantien) zu verzichten. Am Morgen schluckt der Patient eine einmalige Menge von 20 Markern. Die radiologischen Aufnahmen erfolgen sofort anschließend, dann alle 24 Stunden, bis alle Marker ausgeschieden sind bzw. bis maximal 7 Tage nach Einnahme. Somit können die Marker im Darmsegment erkannt und genau gezählt werden. Physiologisch passieren die Marker den Darmtrakt innerhalb von 4-5 Tagen nach Beginn der Untersuchung. Bei Patienten mit Obstruktionen liegt eine Verzögerung der Ausscheidung vor. In diesen Fällen sind die Marker nach 10 Tagen nicht vollständig ausgeschieden ([28]).



Abbildung 13: Radiopaque Marker zur Bestimmung der kolorektalen Transitzeit ([28])

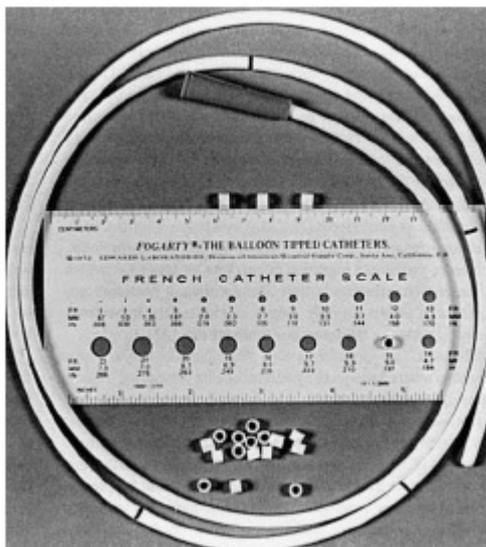


Abbildung 14: Levine tube, von welcher Radiopaque Marker abgeschnitten werden können ([28])



Abbildung 15: Röntgen-Aufnahme eines Patienten, der 20 Radiopaque Marker oral aufgenommen hat ([28])

#### 2.4.4 Szintigraphie

Die Szintigraphie findet Einsatz in der Bewertung von verschiedenen Symptomen. Dazu gehören Veränderungen bezüglich des Transits (Durchlauf) einschließlich Obstipation, abdominale Blähungen und das Reizdarmsyndrom (IBS). Mit dieser Messmethode ist es möglich, die Präsenz und den Schwierigkeitsgrad von Transitveränderungen des gesamten Kolons oder einzelner Darmabschnitte zu erkennen und somit eine geeignete Therapie zu veranlassen ([29]).

Dem nüchternen Patienten wird am Morgen eine Kapsel verabreicht, die im Inneren radioaktives Isotop enthält. Nach der Passage des Ösophagus, des Magens und Ileums löst sich die Kapsel im alkalischen Bereich des Ileums ( $\text{pH}=7,4$ ) auf, das Isotop wird als Bolus im iliozökalen Übergang freigesetzt und verteilt sich über das Caecum in den Kolon. Es handelt sich um  $^{111}\text{In} - \text{DTPA}$  (Indium – 111 Diethylentriamine-pentaacid;  $t_{1/2} = 67$  Stunden) in flüssiger Form (vgl. Abb. 17).

Obwohl das mehr ökonomische und leichter verfügbare  $^{99m}\text{Tc}$  (Technetium 99m;  $t_{1/2} = 6$  Stunden) auch verwendet werden kann, bevorzugen die meisten Kliniken das  $^{111}\text{In}$ . Der Grund dafür ist dessen längere Halbwertszeit, was vielfache Untersuchungen über mehrere Tage hinweg erlaubt.

Nach der Einnahme bekommt der Patient ein Frühstück, vier Stunden später ein Mittagessen und nach vier weiteren Stunden ein Abendessen. Die Aufnahmen erfolgen mit einer Gamma-Kamera (vgl. Abb. 16) vier und zwölf Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme. Falls zusätzliche Informationen benötigt werden, können die Messungen in mehreren Zeitabschnitten angewendet werden ([29]).

Obwohl die Szintigraphie eine geringere invasive Methode als die zuvor genannten Verfahren darstellt und eine gute Reproduzierbarkeit darlegt, bleibt sie trotzdem mit einem hohen technischen Aufwand und einer obligaten Einnahme von Radiopharmaka verbunden. Ebenso ist die Anzahl der Nachfolgeuntersuchungen beschränkt. Wegen der Strahlenbelastung ist die Szintigraphie nur bei bestimmten Patienten anzuwenden.

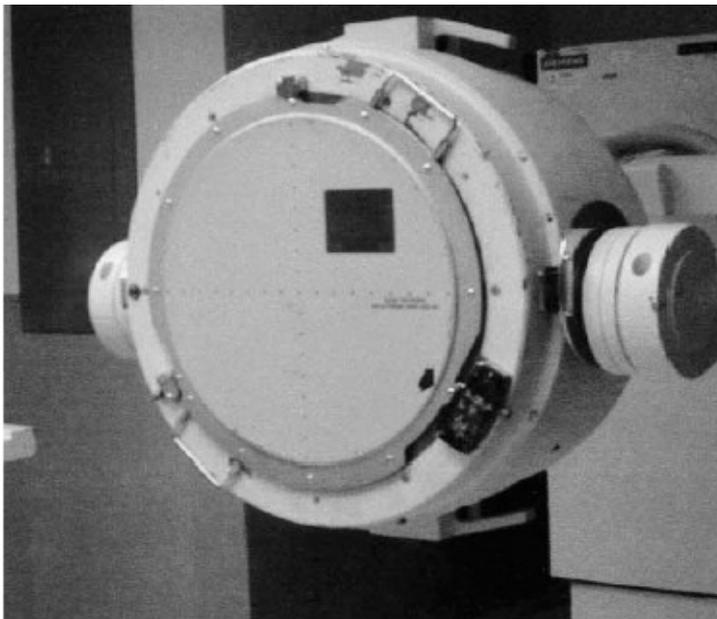


Abbildung 16: Gammakamera ([29])

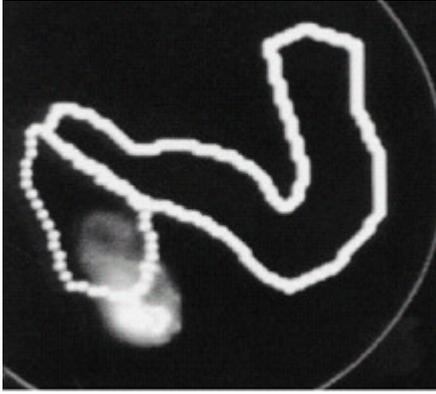


Abbildung 17: Freisetzung eines Isotops, durchgezogene Linie entspricht dem Colon transversum, die unterbrochene Linie dem Caecum und Colon ascendens ([29])

## 2.5 Gastrointestinaler Transport – pharmakologische Möglichkeiten der Kolontransitbeschleunigung

Um die Darmmotilität zu messen, wurden in der vorliegenden Untersuchung zwei Mittel zur Steigerung der Kolonaktivität auf ihre Wirkung untersucht und verglichen.

### 2.5.1 Sennatee

#### 2.5.1.1 Beschreibung Folia Sennae

Die Sennapflanze ist ein bis zu 1,5 m hoch wachsender Strauch, der seinen Ursprung in Afrika und Asien hat. Im südlichen Vorderindien wird die Arzneipflanze auf Plantagen auch zur Drogengewinnung angebaut und in den Handel gebracht. Sennesblätter sind getrocknete Fliederblättchen, die aus den Pflanzen *Cassia acutifolia*, im Handel als Alexandriner-Senna erhältlich oder *Cassia angustifolia* gewonnen werden.



Abbildung 18: Sennapflanze ([55])

### 2.5.1.2 Wirkungsmechanismus – Pharmakokinetik

In der Pharmakologie gehören die Sennaextrakte zur Gruppe der hydragogen Laxantien und regen die Darmtätigkeit an.

Das Charakteristische sind die enthaltenen Anthrachinone, ein in der Natur vorkommendes Oxidationsprodukt, welches bereits im Dünndarm hydrolytisch in Zucker und Emodine (zuckerfreie Anthrachinone) gespalten werden. Im Dickdarm, dem eigentlichen Wirkort, werden die Emodine zu wirksamen Anthranolen reduziert. Diese Substanz beeinflusst die Colonmotilität im Sinne einer Hemmung der stationären und einer Stimulierung der propulsiven Kontraktion ([30-32]). Daraus resultieren eine beschleunigte Darmpassage und wegen der verkürzten Kontraktionszeit eine Verminderung der Flüssigkeitsresorption.

### **2.5.1.3 Einsatzmöglichkeiten**

Verwendung finden Laxantien bei Obstipation, Darmentleerung vor therapeutischen Eingriffen oder diagnostischen Maßnahmen am Magen-Darm-Trakt, beim weichen Stuhl, bei schmerzhaften Analleiden sowie risikoreichem Bauchpressen bei Gefäßleiden (z.B. Bauchaortenaneurysma).

Beim chronischen Gebrauch hydragoger Laxantien kommt es zu Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Darmveränderungen (Melanosis coli, morphologische Veränderungen), Nierenschädigung durch chronische Hypokaliämie, Gewöhnung und Darmträgheit.

Absolute Kontraindikation ist gegeben beim Ileus, unklaren abdominalen Schmerzen und akuten Entzündungen des Gastrointestinaltraktes. Während der Schwangerschaft besteht aufgrund der Resorption der Wirkstoffe die Gefahr von Uteruskontraktionen sowie auch der Übertritt von Sennawirkstoff in die Muttermilch, was zu Diarrhoe beim gestillten Säugling führt.

## **2.5.2 Erythromycin**

### **2.5.2.1 Beschreibung des Wirkstoffes**

Erythromycin ist ein aus *Streptomyces erythreus* gewonnenes Antibiotikum, das zu der Gruppe der Makrolide gehört ([33]). Es ist ein gut verträgliches, oral anwendbares Schmalspektrantibiotikum mit ähnlichem Wirkspektrum wie Penicillin G. Daher findet es Anwendung bei Penicillinallergie, Atemwegsinfektionen, Infektionen des Urogenitaltraktes, HNO-Infektionen, ambulant erworbenen Pneumonien und atypischen Pneumonien (was im Folgenden noch genauer beschrieben wird).



### 2.5.2.3 Einsatzmöglichkeiten

Einsatz findet das Makrolid-Antibiotika Erythromycin nicht nur als Proteinsynthesehemmer sondern auch als Prokinetikum (intravenöse Gabe geringer Mengen, 200 mg i.v.) im klinischen Alltag in der Therapie bei Motilitätserkrankungen ([34]). Der prokinetische Effekt erfolgt durch die Wirkung als Motilin-Agonist und findet Anwendung zur Verbesserung der gastrointestinalen Fehlfunktionen v.a. im Bereich des Magens, Dünndarmes, aber auch im Dickdarm. Symptome bei Pseudo-Obstipationen und postoperativen Ileus konnten deutlich verringert werden.

Das schnell wirksame und gut verträgliche Erythromycin weist somit neben seiner Wirkung auf die oberen Anteile wie Magen und Duodenum auch eine Wirkung auf den unteren Gastrointestinaltrakt auf.

Verschiedene wissenschaftliche Studien an Tieren sind diesen Erkenntnissen vorausgegangen:

Bei einem Versuch an Kaninchen wurde diesen Elektroden in die glatte Muskulatur des Dün- und Dickdarmes angebracht und Erythromycin i.v. appliziert. Daraus resultierten dosisabhängige Kontraktionspeaks und eine Zunahme der mechanischen Aktivität in den Kolonabschnitten – deutlich im distalen Abschnitt ([35]).

Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei Ponys gemacht werden. Auch ihnen wurde Erythromycin i.v. appliziert, die Untersuchung erfolgte hier im Gegensatz zu den Kaninchen mit der Szintigraphie ([36]).

In einer weiteren wissenschaftlichen Studie am Menschen konnte die Wirkung von Erythromycin auf den Gastrointestinaltrakt aufgezeigt werden ([37]). Entscheidend war bei dieser Studie das Motilin, welches als 22-Aminosäure-Peptidhormon im Gastrointestinaltrakt exprimiert wird. Es wirkt auf die Motilität des Magens und stimuliert duodenale Kontraktionen.

Die Isolation und Klonierung eines heterotrimerisch GTP-bindenden Rezeptors aus dem menschlichen Magen und dessen Interaktion mit Erythromycin als Erythromycin-Agonist wurde im gesamten menschlichen Duodenum und Kolon exprimiert. Danach wurden aus dem Kolon einzelne Muskelabschnitte entnommen, um das Motilin und Erythromycin radioaktiv zu markieren ([35]). Beide Stoffe zeigten einen direkten erregenden Effekt (isotonische Kontraktionen) auf die glatte Muskulatur des menschlichen Kolons. Dies galt als Nachweis für den Effekt des Erythromycins auf den Gastrointestinaltrakt.

Aufgrund dieser Erkenntnisse verabreichte man Patienten mit IBS (Irritable Bowel Syndrome) versuchsweise Erythromycin, um einen Effekt des Antibiotikums zu erzielen. Tatsächlich erfolgte eine Beschleunigung der Magenentleerung und Verkürzung der Transitzeit und somit eine Verbesserung der gesamten Darmmotilität ([38]).

Auch in einer MRT-Studie wurde anhand von Patienten mit funktioneller Dyspepsie (funktionelle Störung im Bereich des Oberbauchs mit Völle-, Druck- und vorzeitigem Sättigungsgefühl, Übelkeit, Sodbrennen und epigastrischen Schmerzen, Definition ([39])) der Effekt des Erythromycins i.v. auf Magenentleerung und Dünndarmfüllung untersucht. Nach Gabe des Antibiotikums zeigte sich innerhalb kurzer Zeit eine signifikante Verkleinerung des Magens und eine deutliche Beschleunigung der Magenentleerungsrate ([40]).

### 3 Fragestellung

Das Kolon zeichnet sich durch die Komplexität seiner physiologischen Funktionen und Regulationsmechanismen aus. Somit bleibt vieles unverstanden.

Viele verschiedene diagnostische Möglichkeiten wurden angewendet und im Laufe der Zeit technisch deutlich verbessert, um Störungen der Darmmotilität zu erfassen.

Dennoch weisen die genannten Möglichkeiten noch immer einen hohen technischen Aufwand, eine enorme Invasivität und eine Belastung für den Patienten auf. Die Patienten sind außerdem einer radiologischen Strahlenbelastung ausgesetzt, was eine Begrenzung des Patientenkollektivs erfordert.

Aus den o.g. Gründen ergibt sich eindeutig Bedarf an Untersuchungsverfahren, die diese Nachteile nicht mit sich bringen.

Der Einsatz des funktionellen cine-MRTs wurde bereits im Rahmen von diagnostischen Studien zum Thema Beckenboden und Magenentleerung durchgeführt ([41-45]).

In dieser Studie soll mit Hilfe des cine-MRTs der Einfluss verschiedener Propulsiva (Sennatee und Erythromycin) eine dynamische Darstellung der Darmmotilität des Kolons gezeigt werden.

## **4 Methoden**

### **4.1 Untersuchungskollektiv der Studie**

Das Untersuchungskollektiv in dieser Studie besteht aus 13 Probanden (6 Männer und 7 Frauen, mittleres Alter: 26,1 Jahre, Spanne 22-30 Jahre). Die Probanden zeigten keine Kontraindikationen auf, d.h. es lagen anamnestisch keine gastrointestinalen Störungen oder andere physische und neurologisch-psychiatrischen Grunderkrankungen vor. Keiner der Probanden hatte zu dieser Zeit Medikamente eingenommen oder eine Antibiotika-Allergie, war schwanger oder im Besitz von Metallprothesen. Die Probanden wurden über den Ablauf, das Ziel und mögliche Komplikationen der Untersuchung genau aufgeklärt und gaben ihre Einverständniserklärung schriftlich ab.

### **4.2 Ablauf der Studie**

Die Probanden des Untersuchungskollektives wurden im Abstand von mindestens 2 Tagen zweimal mit dem MRT untersucht. Mit Ausnahme der Applikation der Stimulanz war das jeweilige Protokoll identisch.

Die standardisierte Untersuchung der nüchternen (mindestens 8 Stunden) Probanden begann um 6 Uhr morgens. Während der ganzen Studie wurde kein Kontrastmittel oder eine Prämedikation verabreicht.

Der Erythromycin-Gruppe wurde vor Beginn der Untersuchung eine Venenverweilkanüle in die Armbeuge (Vena intermedia cubiti) eingeführt und an ein Infusionssystem von ca. 40 cm Länge angeschlossen. Somit konnte das Propulsivum außerhalb des MRTs injiziert werden. Eine Lageänderung der Probanden im MRT war nicht nötig. Anschließend wurden die Probanden in Rückenlage und mit dem Kopf voraus (head-first-supine Position) auf der Liege positioniert und mit einer auf das Abdomen gelegten 8 Kanal body array Spule fixiert (vgl. Abb. 20).

Nachdem die Angaben zur Person eingegeben waren, konnte mit dem ersten Block der Messung begonnen werden. War dieser nach ca. 20 Minuten beendet, verabreichte man die Propulsiva (Erythromycin / Sennatee (vgl. Abb. 21)), lies diese 5 Minuten einwirken und begann mit dem zweiten Block der Messung. D.h. die erste Messung erfolgte ohne und die zweite Messung mit Stimulus.



Abbildung 20: Positionierung in Rückenlage, 8 Kanal body array Spule auf Thorax und Abdomen, den Kopf voraus im Siemens Magnetom Sonata



Abbildung 21: Verabreichung von Sennatee nach der ersten Messreihe

### 4.3 Messprotokoll

Die Untersuchung war für beide Gruppen einheitlich und erfolgte mit einem MRT (Magnetresonanztomographie), Siemens Magnetom SONATA® (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany; Magnet: 1,5 Tesla; Länge: 160 cm; Durchmesser: 60 cm; Field-of-View: 400 mm; Gradient-Stärke: 40 mT/m; Slew-Rate: 200 T/m/s).

Das Sequenzprotokoll bestand aus zwei Abschnitten:

#### 1. Der statische Abschnitt

Der erste Teil der Untersuchung erfolgte mit T2-gewichteten, statischen HASTE-Sequenzen (**H**alf-**F**ourier **A**cquisition **S**ingle-**S**hot **T**urbo Spin-**E**cho), die in koronarer und sagittaler Schichtführung akquiriert wurden (TR 1000 ms, TE 56 ms, Matrix 256x207, FOV 400 mm, Schichtdicke 5 mm, 19 Schichten). Mit Hilfe dieser Sequenzen kann der gesamte Kolonrahmen (Colon ascendens,

Colon transversum, Colon descendens) in mindestens einer Schichtführung dargestellt werden.

## **2. Der dynamische Abschnitt**

Der zweite Abschnitt besteht aus T2-gewichteten HASTE-Sequenzen (TR 1130 ms, TE 81 ms, Matrix 256, FOV 400 mm, 20-50% Distanz, Flip 150 Grad, Schichtdicke 6 mm, 7-11 Schichten).

In der Untersuchung konnten zwei Blöcke von jeweils 20 Messungen festgehalten und im Protokoll dokumentiert werden (vgl. Abb. 22). Jede Messung setzt sich aus einem koronaren Schichtstapel (gesamtes Kolon), zwei sagittalen Schichtstapeln (Colon ascendens und Colon descendens) und einem axialen Schichtstapel (Colon transversum) zusammen. Die einzelnen Schichtstapel wurden dem Verlauf des Darmes bestmöglich manuell angepasst. Nach dieser Anpassung erfolgte die Einstellung einer Navigatorsequenz (eine Schicht, FOV 95read/26phase, Schichtdicke 5 mm) zur Analyse der Bewegung des rechten Zwerchfells. Die Ausrichtung des Navigators an der rechten dorsalen Leberkuppel im sagittalen Schnitt diente der Unterdrückung von Atemartefakten während der Untersuchung. Die Probanden wurden angewiesen in ruhiger Lage mit einer normalen Atemfrequenz zu atmen. Die Dauer der gesamten Untersuchung war von der Atemfrequenz der Probanden abhängig und variierte zwischen 40 und 60 Minuten.

Nach dem ersten Block der Messung wurde entweder 200 mg Erythromycin Trockensubstanz (Erythromycinlactobionat, Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland), gelöst in 20 ml Wasser für Injektionszwecke, über den Injektionskatheter verabreicht. Oder der Proband bekam 180 ml warmen Sennatee (1,7 g Sennesblätter, entspricht 30 mg Hydroxyanthraeznglycosid; Abführtee N, Bad Heilbrunner Naturheilmittel, Bad Heilbrunn) am Kopfende über einen Strohhalm zugeführt (vgl. Abb.21).

Die Position der Probanden und des Tisches wurde während der gesamten Messzeit, einschließlich Verabreichung der Propulsiva, nicht verändert. Die Durchführungsobjektivität konnte somit gewährleistet werden.

Der zweite Messblock wurde nach 5 Minuten Einwirkzeit der Propulsiva gestartet.

Die Bilanz aus der gesamten Bildmenge, d.h. die für diese Studie verwertbaren Bilder, setzt sich wie folgt zusammen:

<b>Prä-Messung</b>	<b>3 Bilddatensätze x 20 Bilder x 5 Messwerte pro Kolonabschnitt</b>	<b>300 prä-Messwerte</b>
<b>Post-Messung</b>	<b>3 Bilddatensätze x 20 Bilder x 5 Messwerte pro Kolonabschnitt</b>	<b>300 post-Messwerte</b>
<b>Gesamt</b>		<b>600 Messwerte</b>

Tabelle 2: Anzahl der gesamten Messwerte

Die ausgewählten 600 Messwerte für jeweils einen Probanden mussten im nächsten Schritt ausgewertet werden.

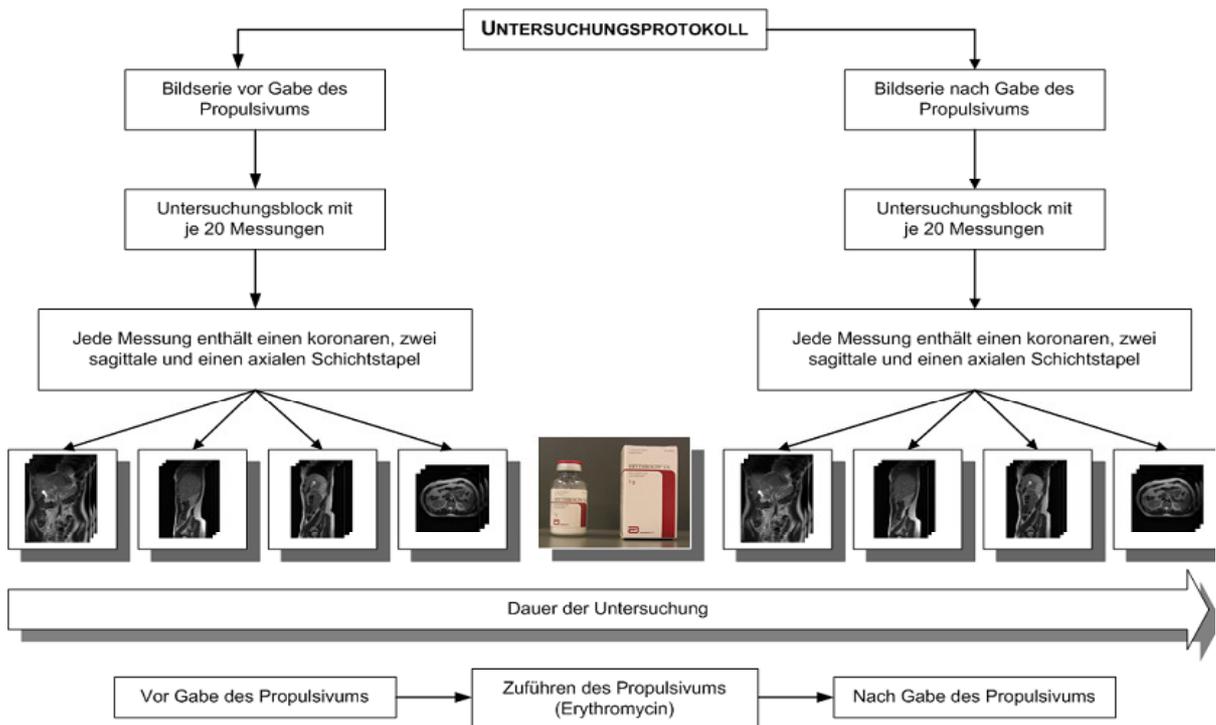


Abbildung 22: Untersuchungsprotokoll

#### 4.4 Erhebung der Messwerte

An einer Workstation (Software: Numaris 4; Version Syngo MR 2002 B) konnten die generierten Bilder ausgewertet werden (vgl. Abb. 23).

Zuerst wurde eine Sortierung aller akquirierten Bilder der prä-Sequenz nach Zeitpunkt und Schichtposition vorgenommen, um anschließend visuell eine geeignete Schichtposition mit jeweils 20 Bildern pro Darmabschnitt (Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens) auszuwählen. Dabei war die optimale Darstellung der drei Dickdarmabschnitte das entscheidende Kriterium. Wie bereits geschildert, ist der Dickdarm aufgrund seiner teilweise retroperitonealen Lage gut lokalisier- und darstellbar. Als Parameter für den Einfluß eines Stimulus auf den Dickdarm wurde die Änderung des Durchmessers (Zu- und/oder Abnahme) über die Zeit festgelegt.

Daher ging es im nächsten Schritt darum, in den relevanten 20 Bildern fünf direkt aufeinanderfolgende Haustren pro Darmabschnitt auszuwäh-

len und diese manuell zu vermessen. Dies erreichte man mit Hilfe der Distance-Funktion der Standard-MRT-Software:

Es wurden zwei Punkte innerhalb der Haustre festgelegt und deren maximaler Abstand bestimmt. Mit dieser Software ist es möglich, die Länge des Abstands zu ermitteln und diese in cm anzugeben. Die fünf Distanzen der ausgewählten Haustren im ersten Bild konnten mit dem Copy-Paste-Modus auf die 19 zeitlich folgenden Bilder der prä-Sequenz, aber auch der post-Sequenz kopiert werden. Dadurch konnte garantiert werden, dass immer die gleichen Haustren vermessen wurden. An dieser Stelle konnte die Auswertungsobjektivität gewährleistet werden. Die Werte konnten abgelesen und auf zwei Dezimalstellen gerundet in eine Excel-Tabelle eingetragen werden.

Aus der durchgeführten Messung (prä/post-Sequenzen) ergaben sich 600 Messwerte pro Proband, für das gesamte Kollektiv (12 Probanden) 7800 Messwerte.

Durch die Verwendung der Cine-Loop-Funktion ist es möglich, die Wirkung der einzelnen Propulsiva auf den Kolon darzustellen. Das bedeutet, dass ausgewählte Bilder eines Probanden (vor und nach Gabe des Propulsivums) in schneller zeitlicher Abfolge abgespielt werden können, und somit ein Vergleich der dargestellten Bewegung des Kolons der beiden Sequenzen möglich ist.

Um die beiden Propulsiva vergleichen zu können, wurden die signifikanten Änderungen der verschiedenen Abschnitte mit folgender Gleichung in Prozent dargestellt:

$$A_{\%} = \frac{100\%}{M_A} \sum_{n=0}^N SA_n$$

$M_A$ : Maximal mögliche signifikante Änderungen

$SA_n$ : Anzahl der signifikanten Änderungen am Messpunkt n

N: Anzahl der Messungen

Die maximal möglichen signifikanten Änderungen  $M_A$  in den drei Darmabschnitten betragen 60. Die Differenzwerte nach dem Verabreichen der Propulsiva werden prozentual angegeben (vgl. Tab. 3 in Kap. 5.1.2).



Abbildung 23: System Workstation (Software: Numaris 4; Version Syngo MR 2002 B)

#### 4.5 Statistische Auswertung der Messwerte

Für die statistische Auswertung wurde zur Bestimmung der Signifikanz der t-Test für abhängige Parameter mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  verwendet. Der t-Test ist ein Begriff aus der mathematischen Statistik und bezeichnet einen Hypothesentest.

Hierbei geht es um die Testung der Lumendifferenz vor und nach Gabe der Propulsiva auf Signifikanz.

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) besagt, dass die Unterschiede im Darmlumen auf zufälligen Ereignissen beruhen. So sind die Differenzen der Distanzmesser auf die Wirkung des Sennatees und Erythromycins zurückzuführen. Die  $H_1$  hingegen besagt, dass beide Treatmentfaktoren (Stimuli) wirken und zwar nicht zufällig.

Das Signifikanzniveau liegt bei weniger als 5%, d.h.  $p < 0.05$ . Wenn die  $H_0$  auf diesem Signifikanzniveau widerlegt wird, bedeutet dies, dass die Differenzwerte zwischen der ersten und zweiten MRT-Sequenz nicht zufällig bedingt sind.

#### 4.5.1 Allgemeine Gütekriterien

In jeder Form der empirischen Untersuchung sollten bestimmte Gütekriterien beachtet werden, um die Qualität einer Studie zu gewährleisten.

##### 1. Objektivität

Die Objektivität bezeichnet die Unabhängigkeit einer Untersuchung unter Beeinflussung der durchführenden Person (oder auch Institution) bezogen auf die Testergebnisse. Ein Test ist objektiv, wenn verschiedene Anwender bei denselben Personen zu den gleichen Resultaten gelangen und objektive Informationen frei von subjektiven Einflüssen sind ([46]). Wenn bei der Analyse und Interpretation von Daten Objektivität vorliegt, dann ist es also Untersucher A und B möglich, mit dem gleichen Instrument übereinstimmende Daten zu erzielen ([47]) – die Ergebnisse sind unabhängig vom Forscher und verallgemeinerbar. Dies sollte auch für die Durchführung, Auswertung und Analyse der Ergebnisse einer Untersuchung gelten.

Es werden drei Formen der Objektivität unterschieden ([46]):

- **Durchführungsobjektivität:** Beeinflussung des Messvorgangs durch unterschiedliche Beeinflussung der Testperson (Proband)
- **Auswertungsobjektivität:** Grad der Standardisierung der Auswertung
- **Interpretationsobjektivität:** Ausmaß der Freiheitsgrade bei der Interpretation der Messergebnisse

## **2. Reliabilität**

Mit dem Gütekriterium der Reliabilität (Zuverlässigkeit) ist allgemein die Reproduzierbarkeit eines Ergebnisses gemeint ([48]). Es geht darum, mit demselben Erhebungsinstrument unter gleichen Bedingungen bei denselben Probanden bei wiederholter Datenerhebung dieselben (oder zumindest ähnliche) Ergebnisse zu erzielen ([46]). Die Reliabilität eines Tests (bzw. Messinstrumentes) kennzeichnet den Grad der Genauigkeit, mit dem das geprüfte Merkmal gemessen wird ([49]). Es geht also bei der Reliabilität um die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse über die Erhebung hinaus. „Das bedeutet, dass sowohl Erhebungen verschiedener Personen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Re-Test-Reliabilität), mit unterschiedlichen, aber vergleichbaren Instrumenten (Parallel-Test-Reliabilität) als auch zufällig in zwei Gruppen unterteilte Items einer Itembatterie (Split-Half-Reliabilität) zu gleichen (beziehungsweise hoch korrelierten) Ergebnissen gelangen sollten“ ([49]).

## **3. Validität**

Die Validität sagt etwas über die inhaltliche Güte der Daten aus. „Die Validität eines Tests gibt an, wie gut der Test in der Lage ist, genau das zu messen, was er zu messen vorgibt“ ([49]). In diesem Sinne sollte Validität als Synonym für die best mögliche Annäherung an die Realität betrachtet werden ([50]).

In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Gütekriterien berücksichtigt.

### **4.5.2 Statische Methode der Auswertung innerhalb dieser Studie**

Der errechnete Mittelwert ergibt sich aus den ermittelten 5 Durchmessern der einzelnen Darmabschnitte vor und nach Verabreichung der Propulsiva. Dadurch konnte eine statische Lumenänderung des

Darmes vor und nach Gabe des Propulsivums detektiert werden. Um zusätzlich eine Zunahme bzw. eine Abnahme der Dynamik der betrachteten Darmabschnitte darstellen zu können, wurde für jeden Messpunkt die Streubreite um den Mittelwert errechnet. Dazu dienten die jeweiligen 19 Folgebilder. Die Differenz der Streubreiten der prä- und post-Werte wurde als Maß für die Motilität bestimmt. Diese Differenz wird in Prozent angegeben.

#### **4.5.3 Methode der dynamischen Auswertung innerhalb dieser Studie**

Die Durchmesser des Dickdarmes wurden als Zeitreihen interpretiert. Dabei wurde eine Differenzierung zwischen einer prä- und post-Zeitreihe getroffen (vgl. Abb. 24).

Neben der Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichung der Zeitreihen wurden auch die Varianzen sowie die Varianzendifferenz der Zeitreihen vor und nach Gabe der Propulsiva bestimmt. Die Varianzendifferenz berechnet sich aus den prä- und post-Werten der Varianz pro Distanzmesser für jeden einzelnen Probanden. Auch hier wurden die drei untersuchten Darmabschnitte berücksichtigt, wobei die Varianz das Maß der Dynamik darstellt.

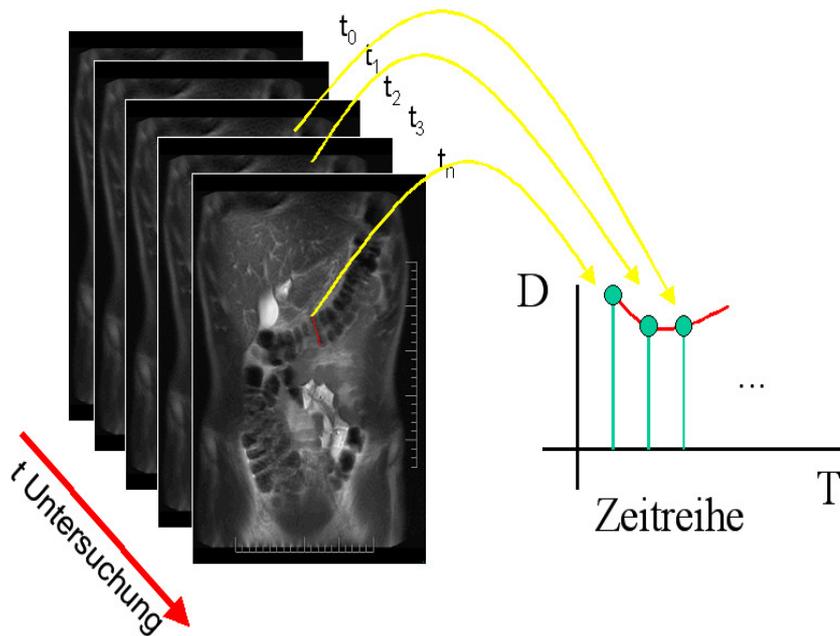


Abbildung 24: Interpretation der Durchmesser des Dickdarmes als Zeitreihe

#### 4.5.4 Vergleich

Zur Übersicht wird aufgezeigt, was statisch und dynamisch im Vergleich behandelt wird.

##### **Statisch:**

1. Vergleich der Mittelwerte vor Gabe der Propulsiva Sennatee und Erythromycin
2. Vergleich der Mittelwerte nach Gabe der Propulsiva Sennatee und Erythromycin
3. Vergleich der Mittelwerte vor- und nach Gabe der Propulsiva Sennatee und Erythromycin

Zusammenfassend wird der Vergleich der prozentualen Änderung der Darmdurchmesser der beiden Propulsiva Sennatee und Erythromycin

gegenübergestellt. Somit kann die Aussage getroffen werden, welches Propulsivum potenter ist und eine signifikant höhere Veränderung / Wirkung erzielt.

**Dynamisch:**

1. Vergleich der Standardabweichung bzw. Varianz vor Gabe der Propulsiva Sennatee bzw. Erythromycin
2. Vergleich der Standardabweichung bzw. Varianz nach Gabe der Propulsiva Sennatee bzw. Erythromycin
3. Vergleich der Standardabweichung bzw. Varianz vor- und nach Gabe der Propulsiva Sennatee bzw. Erythromycin

Es wird der Vergleich der prozentualen Änderung der Standardabweichung bzw. der Varianz bei Sennatee gegenüber Erythromycin gestellt. Auch hier stellt sich die Frage welches Propulsivum potenter ist, signifikant stärker wirkt.

## **5 Ergebnisse**

Aufgrund der Untersuchung der Wirksamkeit von zwei Wirkstoffen innerhalb von zwei Porbandengruppen, werden die Ergebnisse getrennt dargestellt. Zunächst wird der Einfluss von Sennatee und im Anschluss die Wirkung von Erythromycin erörtert.

### **5.1 Ergebnisse der Darmmotilität Sennatee**

#### **5.1.1 Darstellung der Zeitreihe einer Messtelle einer Haustre**

Im folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Dabei wurden die in einer Zeitreihe dargestellten und interpretierten Daten auf Signifikanz geprüft.

Unter dem Begriff Zeitreihe ist in diesem Zusammenhang die zeitliche Aneinanderreihung der Messwerte einer Messtelle zu verstehen (vgl. Abb. 25). Dabei besteht jede Zeitreihe aus 20 Werten. Die in der Abbildung dargestellte rote Zeitreihe beschreibt beispielhaft den Verlauf einer Messtelle (Colon descendens, Messtelle 1) vor Gabe des Propulsivums. Die blaue Kurve beschreibt den Verlauf der selben Messtelle nach Gabe des Propulsivums.

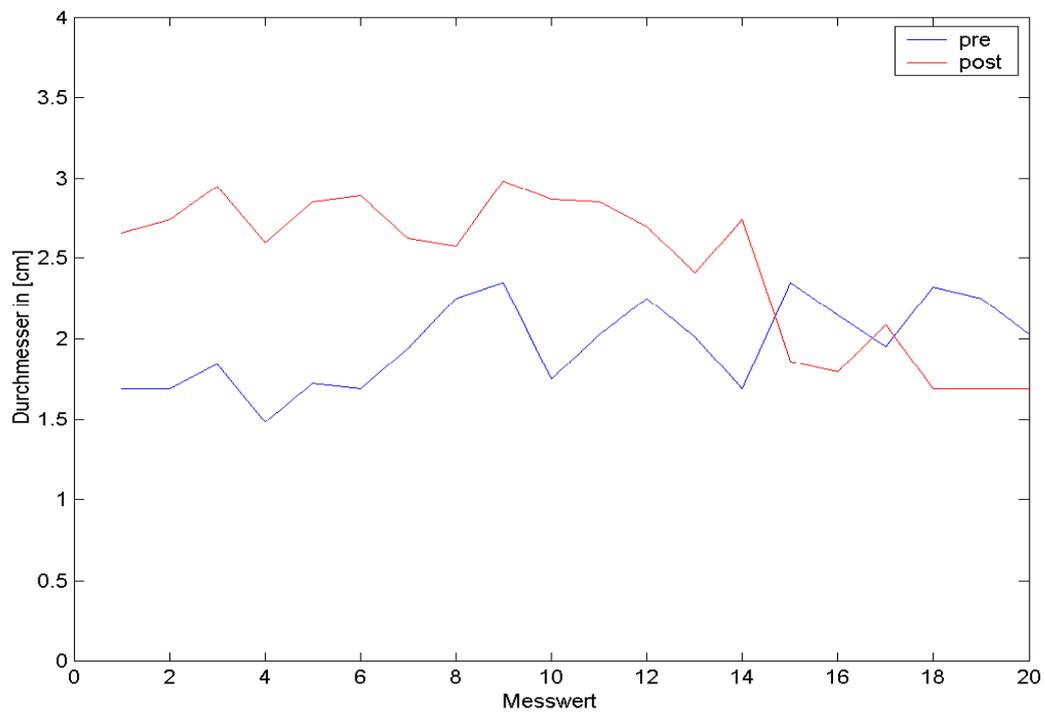


Abbildung 25: Verlauf der Messkurven

### 5.1.2 Signifikanz der Lumenänderungen

In der nachstehenden Abbildung (vgl. Abb. 26) sind die Ergebnisse des Signifikanz-Tests dargestellt:

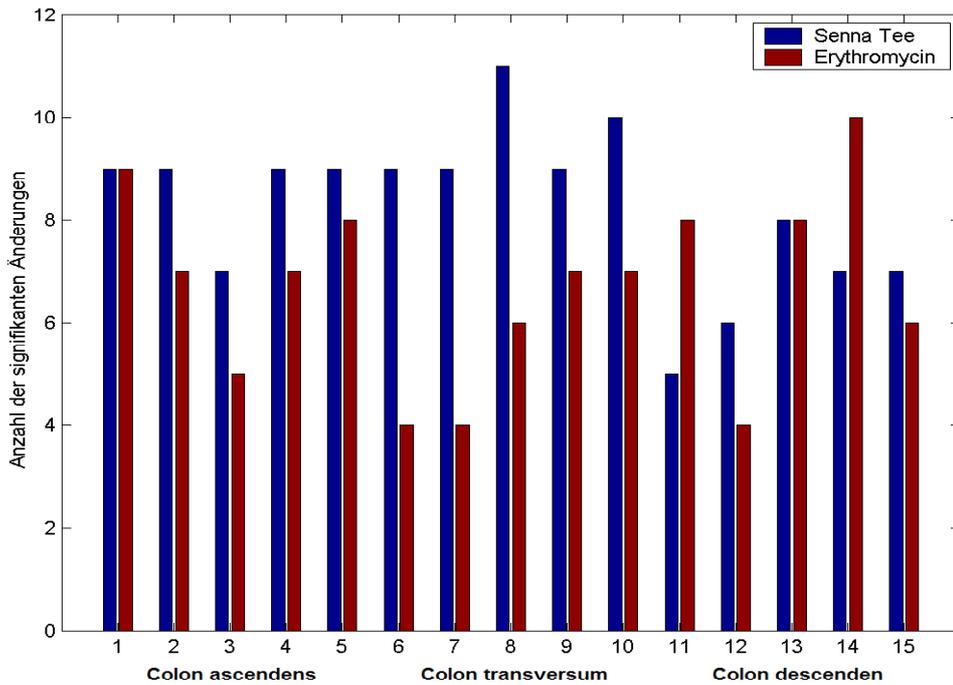


Abbildung 26: Signifikante Änderungen der 3 Darmabschnitte

Auf der x-Achse sind die jeweiligen Messtellen der 3 Darmabschnitte (5 Messtellen pro Darmabschnitt) aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Summe der Signifikanzen über die Probanden aufgezeigt. Dies bedeutet, dass die erhobenen Daten als Summe aller Probanden in Abhängigkeit der Messtelle dargestellt werden.

Das heißt im folgenden:

Messtellen 1-5 stehen für Colon ascendens, Messtellen 6-10 stehen für Colon transversum und Messtellen 11-15 für Colon descendens.

Da bei jedem Probanden 5 Messtellen pro Darmabschnitt erhoben wurden und insgesamt 12 Probanden in die Untersuchung einbezogenen waren, berechnet sich die Zahl der möglichen Signifikanzen wie folgt:

**Pro Darmabschnitt:**

5 Messtellen \* 12 Probanden = 60 (Anzahl max. signifikanter Änderungen)

**Summation über 3 Abschnitte:**

3 Abschnitte \* 60 = 180 (Anzahl max. signifikanter Änderungen)

Ausgehend von diesen Ergebnissen ergibt sich die im folgenden angegebene Tabelle 3, in der die festgestellten signifikanten Änderungen in Abhängigkeit der Lokalisation dargestellt werden. Die Messtellen 1-5 geben die einzelnen Messpunkte in den jeweiligen Darmabschnitten an.

Messtellen	Colon ascendens	Colon transversum	Colon descendens	Summe
1	9	9	5	
2	9	9	6	
3	7	11	8	
4	9	9	7	
5	9	10	7	
	<b>43</b>	<b>48</b>	<b>33</b>	<b>124</b>

Tabelle 3: Signifikante Änderung der drei Darmabschnitte aller Senna-Testpersonen

**Colon ascendens:**

An den Messtellen 1, 2, 4 und 5 kommt es jeweils zu 9 signifikanten Änderungen von insgesamt 12 Probanden. An der Messtelle 3 beträgt die signifikante Änderung 7. Insgesamt ergeben sich 43 signifikante Änderungen, dies entspricht 71,6%.

**Colon transversum:**

Die höchste signifikante Änderung beträgt 11 an der Messtelle 3, 10 an der Messtelle 5 und 9 an den Messtellen 1, 2 und 4. Insgesamt ergeben sich 48 signifikante Änderungen, dies entspricht 80%.

**Colon descendens:**

Höchste signifikante Änderung ist 8 an der Messtelle 3. Geringste signifikante Änderung ist 5 an Messtelle 1. Insgesamt ergeben sich 33 signifikante Änderungen, dies entspricht 55%.

Die oben dargelegten Daten zeigen, dass die Aktivität im Colon transversum mit 48 (80%) signifikanten Änderungen auf alle Probanden bezogen am höchsten war. Alle drei Darmabschnitte zeigen insgesamt 124 signifikante Änderungen. Prozentual gesehen zeigt sich bei 68,9% der Zeitreihen eine Darmaktivität nach Verabreichung des Sennatees. Der Abbildung 33 ist zu entnehmen, dass eine signifikante Änderung von 9 Segmenten bei 3 Probanden von insgesamt 12 Probanden aufgetreten ist. Die höchst mögliche Änderung von 15 Segmenten konnte nur bei einem Probanden nachgewiesen werden. Bei keinem Probanden waren nur eine oder zwei Änderungen zu sehen. Es gab auch keine Testperson, bei der es zu keiner Änderung kam.

### 5.1.3 Ausgewählte Probanden-Beispiele nach Sennatee-Gabe

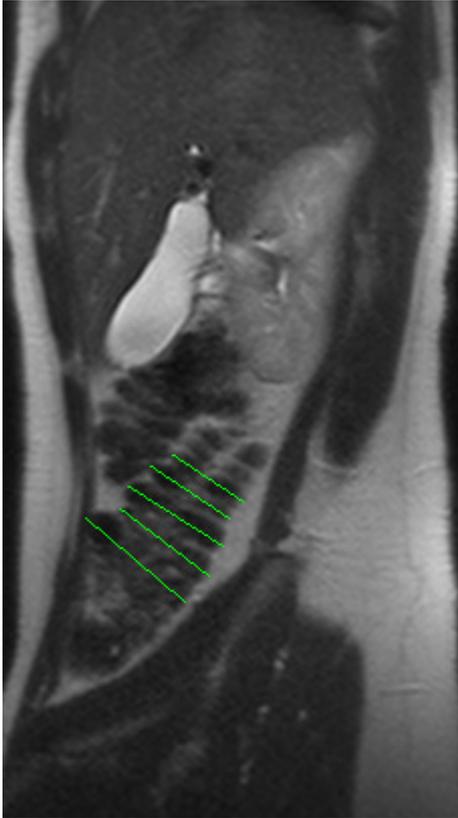


Abbildung 27: Eingetragene Distanzmesser im Colon ascendens

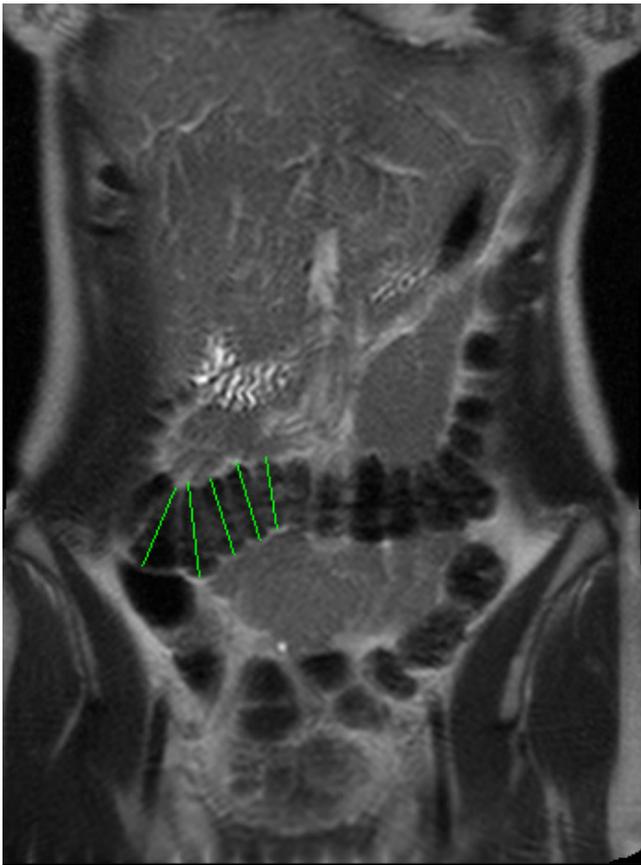


Abbildung 28: Eingetragene Distanzmesser im Colon transversum

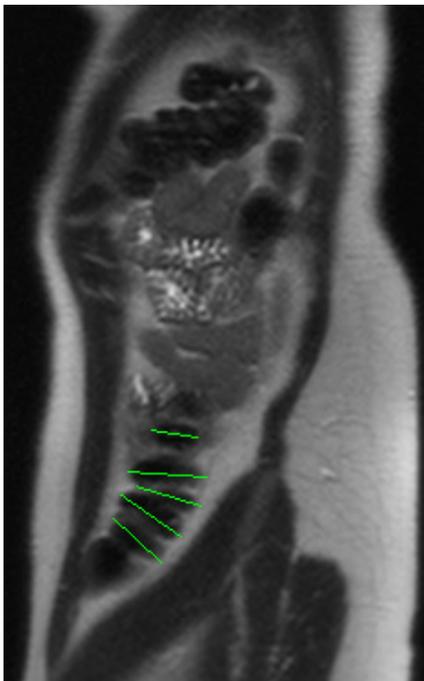


Abbildung 29: Eingetragene Distanzmesser im Colon descendens

## 5.2 Ergebnisse der Darmmotilität Erythromycin

### 5.2.1 Signifikanz der Lumenänderung

Messtellen	Colon ascendens	Colon transversum	Colon descendens	Summe
1	9	4	8	
2	7	4	4	
3	5	6	8	
4	7	7	10	
5	8	7	6	
	<b>36</b>	<b>28</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Tabelle 4: Signifikante Änderung der drei Darmabschnitte aller Erythromycin-Testpersonen

#### **Colon ascendens:**

Höchste signifikante Änderung ist 9 an der Messtelle 1. Die geringste signifikante Änderung ist 5 an Messtelle 3. Insgesamt ergeben sich 36 signifikante Änderungen, dies entspricht 60%.

#### **Colon transversum:**

Höchste signifikante Änderung beträgt 7 an den Messtellen 4 und 5. Geringste signifikante Änderung ist 4 an den Messtellen 1 und 2. Insgesamt ergeben sich 28 signifikante Änderungen, dies entspricht 46,7%.

#### **Colon descendens:**

Höchste signifikante Änderung ist 10 an der Messtelle 4. Die geringste signifikante Änderung ist 4 an Messtelle 2. Insgesamt ergeben sich 36 signifikante Änderungen, dies entspricht 60%.

Colon ascendens und Colon descendens zeigen in dieser Gruppe eine höhere Aktivität als das Colon transversum. Alle drei Darmabschnitte zeigen insgesamt 100 signifikante Änderungen.

Prozentual gesehen zeigt sich bei 55,5% der Zeitreihen eine Darmaktivität nach Verabreichung von Erythromycin.

Der Abbildung 3 ist zu entnehmen, dass eine signifikante Änderung von 9 und 10 Segmenten bei 3 Probanden von insgesamt 12 Probanden aufgetreten ist. Die in der Erythromyningruppe höchste Änderung von 11 Segmenten konnte nur bei einem Probanden aufgezeigt werden. Auch hier war bei keinem Probanden nur eine oder zwei Änderung zu sehen. Ebenso ergab sich bei keinem Probanden keine signifikante Änderung.

### 5.2.2 Ausgewählte Probanden-Beispiele nach Erythromycin-Gabe

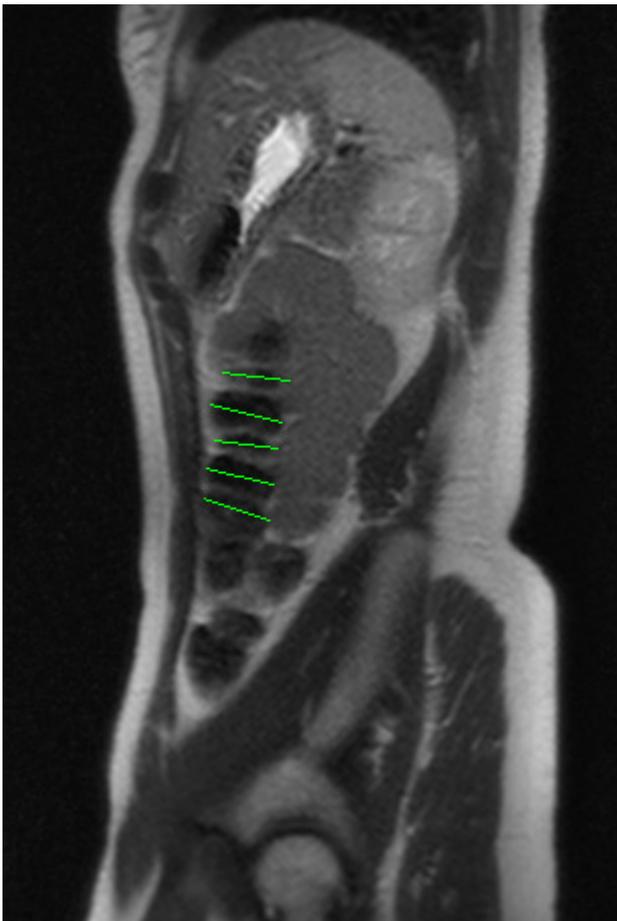


Abbildung 30: Eingetragene Distanzmesser im Colon ascendens

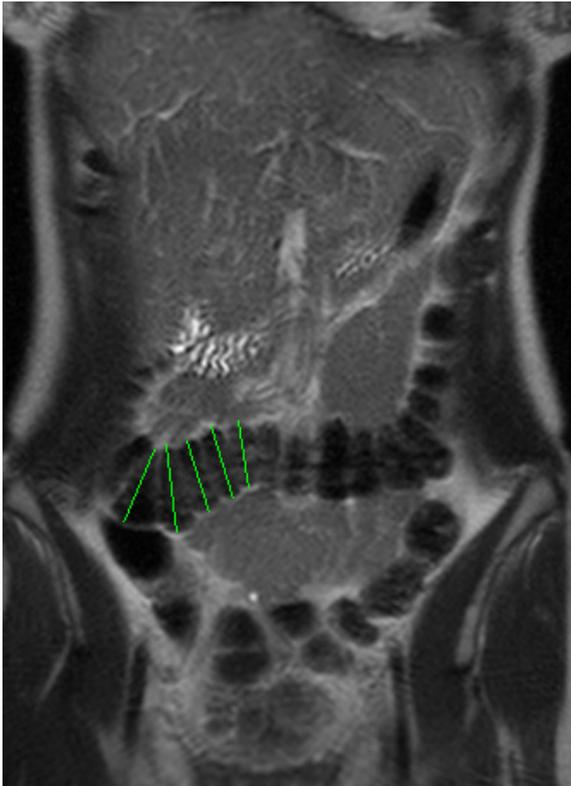


Abbildung 31: Eingetragene Distanzmesser im Colon transversum

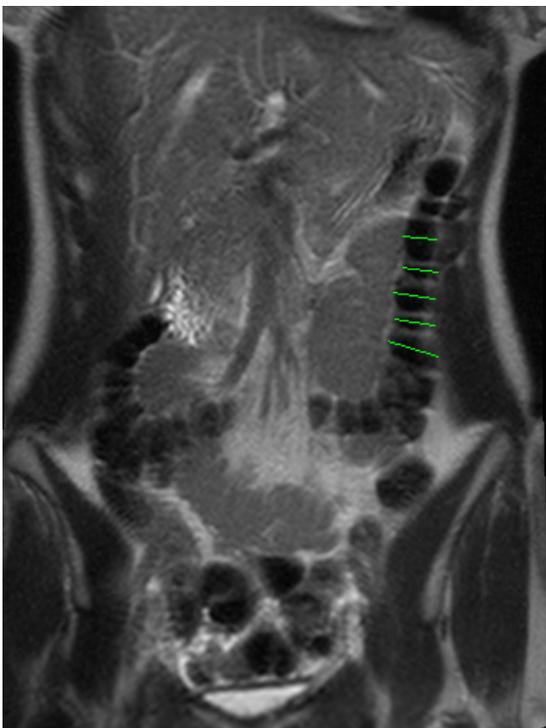


Abbildung 32: Eingetragene Distanzmesser im Colon descendens

### 5.3 Vergleich der Ergebnisse beider Probandengruppen

Die Sennagruppe zeigt mit 124 signifikanten Änderungen (vgl. Tab. 3) mehr Darmaktivität als die Erythromycingruppe mit 100 signifikanten Änderungen (vgl. Tab. 4). Das heißt, dass bei der Sennagruppe 13,31% der Zeitreihen eine höhere Aktivität zeigen.

Das Colon transversum der Sennagruppe zeigt die höchste Aktivität, das Colon transversum der Erythromycingruppe die geringste Aktivität. Vergleicht man die einzelnen Darmabschnitte direkt gegeneinander, so ergeben sich die in Tabelle 5 angegebenen Ergebnisse:

Propulsivum	Darmabschnitte	Messtellen					Mittlere signifikante Änderungen	Summe sig. Änderung	A%	Differenz von A%S und A%E
		1	2	3	4	5				
Sennatee	ascending colon	9	9	7	9	9	8,6	43	71.6	11.6
Erythromycin		9	7	5	7	8	7,2	36	60	
Sennatee	transverse colon	9	9	11	9	10	9,6	48	80	33.33
Erythromycin		4	4	6	7	7	5,6	28	46.7	
Sennatee	descending colon	5	6	8	7	7	6,6	33	55	-5.0
Erythromycin		8	4	8	10	6	7,2	36	60	
									Durchschnitt	13.31

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Darmabschnitte Senna vs Erythromycin

In der Tabelle 5 können die Summen der signifikanten Änderungen verglichen und deren Differenz berechnet werden. Dabei ergibt sich die größte Änderung im Colon transversum zu 33,3%. Eine negative Änderung ergibt sich im Colon descendens zu -5%.

Die höchste signifikante Änderung für den Sennatee im Colon ascendens beträgt 8,6 (71,6%), für das Erythromycin 7,2 (60%). Dies ergibt eine prozentuale Differenz von 11,6%.

Im Colon transversum beträgt diese für den Sennatee 9,6 (48%) und für das Erythromycin 5,6 (28%). Hier ergibt die prozentuale Differenz 33,33%.

Im Colon descendens sind die signifikanten Änderungen der Sennatee-Gruppe geringer als die der Erythromycin-Gruppe. Und zwar 6,6 (55%) gegenüber 7,2 (60%). Daraus resultiert eine prozentuale Differenz von -5%.

Die gesamte prozentuale Differenz aller drei Darmabschnitte beider Gruppen beträgt 13,31%.

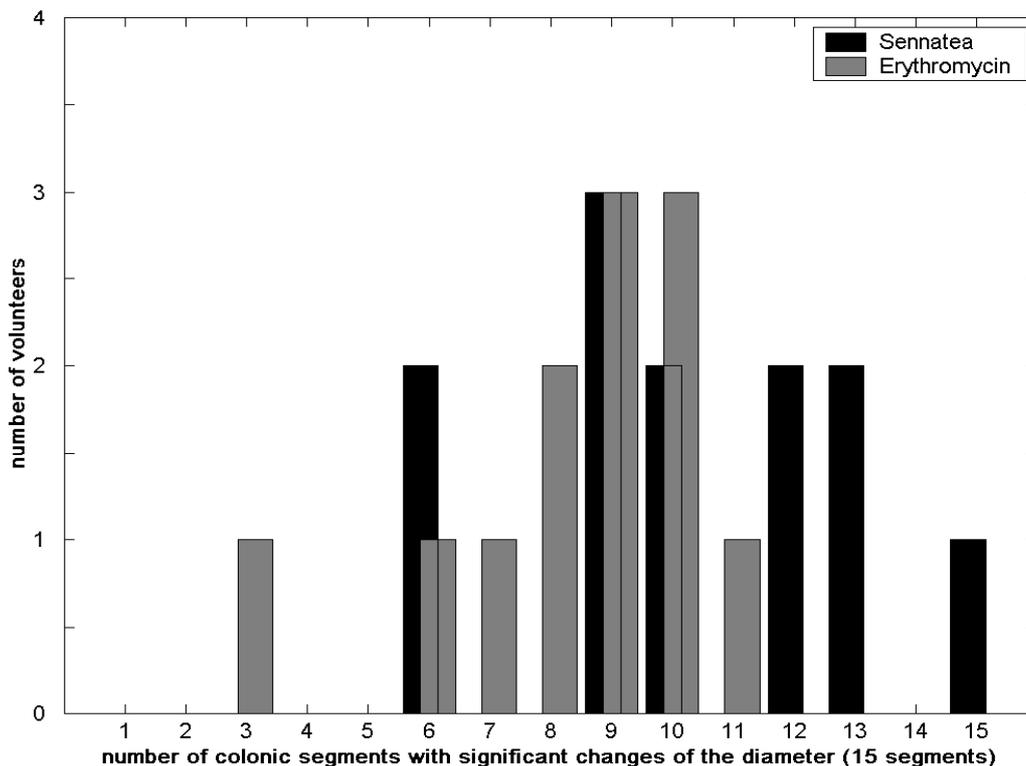


Abbildung 33: Anzahl der signifikanten Änderungen bei allen Probanden

Die x-Achse der Abbildung 33 gibt die Anzahl der sich signifikant ändernden Segmente und die y-Achse die Summe der Probanden.

Auf den ersten Blick fällt auf, dass die Anzahl der sich signifikant unterscheidenden Segmente bei der Sennagruppe überwiegt. Es ist eine Verschiebung der Verteilung in die rechte Hälfte des Diagramms erkennbar (6-15 ändernde Segmente). Die ändernden Segmente der Erythromycingruppe sind weiter links angesiedelt (1-12 ändernde Segmente).

In der Sennatee-Gruppe gab es bei 2 Probanden signifikante Änderungen in 6, 10, 12 und 13 Segmenten.

Bei 3 Probanden gab es signifikante Änderungen in 9 Segmenten. Und nur 1 Proband zeigt eine signifikante Änderung in 15 Segmenten.

Die Erythromycin-Gruppe zeigt bei einem Probanden signifikante Änderungen in 3, 6, 7 und 11 Segmenten.

2 Probanden zeigen sich signifikante Änderungen in 8 Segmenten und bei 3 Probanden in 9 und 10 Segmenten.

Verglichen mit der Sennatee-Gruppe gibt es weniger signifikante Änderungen.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Ziel dieser Studie**

Ziel dieser Studie war es, mit der funktionellen Cine-MRT unter der Verwendung von zwei verschiedenen Propulsiva, nämlich Sennatee und Erythromycin, eine Methodik zur Visualisierung und Quantifizierung der Dickdarmmotilität zu entwickeln. Hierbei wurde ein neues technisches MRT-Verfahren angewendet, welches schnell aufeinanderfolgende Aufnahmen von sequentiellen Änderungen der Dickdarmbewegung ermöglicht. Dadurch können dynamische Abläufe dargestellt und deren quantitative Darstellung ermöglicht werden. Mit Hilfe von sogenannten Rahmen konnten die drei Darmabschnitte genau eingegrenzt werden, um anschließend mit der HASTE-Sequenz einen Stapel von Schichten der Darmabschnitte festzulegen. Nach der Untersuchung konnten die Lumendurchmesser der Darmabschnitte mit den in die Haustren manuell eingebrachten Distanzmesser vor und nach Gabe der Propulsiva gemessen werden, um Änderungen dieser Durchmesser aufzuzeigen.

Die Entscheidung, die Motilität des Dickdarmes und nicht des Dünndarmes zu untersuchen, begründet sich aus seiner relativen Ortskonstanz und somit Stabilität, bedingt durch seine teilweise retroperitoneale Lage und klare Haustrierung. Der Dickdarm kann eindeutig und genau vom Dünndarm abgegrenzt und somit sein Lumendurchmesser leicht vermessen werden. Die Darstellung und Vermessung des Sigmoids wurde aufgrund seines biegenden Verlaufs in dieser Studie nicht verwertet.

### **6.2 Bisherige Messmethoden**

Obwohl gastrointestinale Motilitätsstörungen, wie Obstipation und Diarrhoe in der Bevölkerung zunehmen, bleibt die Problematik

hinsichtlich der Diagnostik bestehen. Daraus ergeben sich große Unklarheiten in den Therapiemöglichkeiten. Den meisten Patienten kann nicht effektiv geholfen werden, und die möglichen Therapien sind meist sehr langwierig.

Mit dem vorliegenden Text unter Kapitel 2.4 beschriebenen Meßmethoden können in Bezug auf die Darmmotilität bestimmte Anwendungsgebiete für die jeweilige Methode identifiziert werden.

Die wichtigsten Messmethoden zur Diagnostik von Motilitätsstörungen sind Manometrie, Barostatmessung und Szintigraphie.

Die Manometrie kann eine detaillierte Dickdarmmotilität darstellen. Damit sind Kontraktionen gemeint, die zu Änderungen des luminalen Drucks im Kolon führen. Dieser Druck kann mit einer im Dickdarm platzierten Sonde abgeleitet und bestimmt werden. Mit der Manometrie können auch Muster aufgezeigt werden, die auf Myopathien, Neuropathien und Obstruktionen hindeuten. Diese Methode ist besonders hilfreich, wenn es um den Ausschluss von Motilitätsstörungen geht ([51]).

Die Barostatmessung ist ein technisches Verfahren, welches eine Aufnahme der Darmaktivität ermöglicht. Bewegungen und Veränderungen des Darmlumens werden auf einen Ballon übertragen, der mit einem in den Kolon retrograd eingeführten Katheter verbunden ist.

Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist die Szintigraphie. Sie kann die Präsenz und den Schwierigkeitsgrad von Transitveränderungen des gesamten Kolons aufzeigen. Ebenso wird sie zur Bestimmung der motorischen Funktion des Magens angewandt. Meistens wird mit Hilfe der Szintigraphie der klinische Verdacht von Motilitätsstörungen bestätigt oder ausgeschlossen ([51]).

Die genannten Verfahren sind jedoch alle mit hohem technischen Aufwand und Kosten verbunden. Nachteile, die sich für die Patienten ergeben, sind die hohe Invasivität und die lange Dauer der Messungen.

So entsteht z.B. eine weitere Belastung durch die obligate Einnahme von Radiopharmaka bei der Szintigraphie, woraus sich eine beschränkte Anzahl von Nachfolgeuntersuchungen ergibt.

Folglich ergibt sich die Notwendigkeit, ein geeignetes Verfahren zu finden, welches nicht-invasiv, zuverlässig und ohne radioaktive Strahlenbelastung ist.

### **6.3 Vor- und Nachteile bei der Anwendung des MRTs**

Das Cine-MRT ist ein adäquates Verfahren, welches diese Kriterien erfüllt. Mit diesem Verfahren wurden bereits Studien zum Thema Darmperistaltik ([3]), Entleerung des Magens ([4]) und Beckenbodeninsuffizienz ([41]) durchgeführt. Ebenso fand dieses Instrument bereits Einsatz in der Messung von Darmmotilität ([3]).

Ein klarer Vorteil des MRTs gegenüber anderen bildgebenden Verfahren in der diagnostischen Radiologie ist die gute Darstellbarkeit verschiedener Organe bzw. Weichteile. Dies beruht auf der unterschiedlichen Signalintensität der jeweiligen Weichteile. Ebenso ist eine Unterscheidung von Luft und Sekret in einem Lumen – in diesem Fall im Dickdarm möglich. Die hohe Sensitivität und Spezifität konnte in einigen Untersuchungen nachgewiesen werden ([3]).

Dieses Verfahren ist ein nicht-invasives Verfahren, d.h. die Patienten müssen sich weder aufwendigen Katheteruntersuchungen noch schädlichen ionisierenden Strahlungen aussetzen. Normalerweise kann auch auf Kontrastmittel verzichtet werden und somit das Risiko von Nebenwirkungen, wie z.B. allergischen Reaktionen minimiert werden.

Auch die einfache Anwendbarkeit und der überschaubare Untersuchungszeitrahmen sprechen für diese Methode.

Es muss klar gesagt werden, dass mit Hilfe des MRTs zwar die Darmmotilität dargestellt werden kann, jedoch komplexe elektrophysiologische Aspekte betreffend der Motilität derzeit nicht erfasst werden können. Bisher gibt es auch noch keine oder zu wenige Referenzwerte. Somit ist eine Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Motilitätsmustern nicht möglich. Ebenso stellt die manuelle Bildauswertung einen großen Zeitaufwand dar, was durch semiautomatische Methoden erleichtert werden würde. Diese befinden sich derzeit in Entwicklung.

Allgemein kann gesagt werden, dass der Hauptnachteil der Magnetresonanztomographie die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten sind. Auch verschiedene Formen von Artefakten können oft nicht vermieden werden. Elektrische Geräte, wie z.B. Herzschrittmacher können im Magnetfeld beschädigt werden, was eine Gefahr für den Patienten darstellen würde. Somit kommt diese Untersuchungsmethode nicht für alle Patienten in Frage. Ebenso lassen sich bestimmte Strukturen mit anderen Methoden wie Röntgen besser darstellen.

#### **6.4 Methodik**

An dieser Stelle muss das Nyquist-Theorem genannt werden. Es handelt sich dabei um ein Mathematisches Gesetz, welches besagt, dass die Abtastungsrate ( $f_A$ ) mindestens doppelt so hoch sein muss wie die maximale Frequenz ( $f_{\max}$ ) des zu messenden Signals. In unserer Studie konnte die Anwendung des Nyquist-Theorems nicht erfolgen, da eine Darstellung des gesamten Dickdarmes in der erforderlichen Abtastfrequenz und der räumlichen Auflösung auch mit Methoden des parallel imaging derzeit nicht erreicht werden kann. Wir entschieden uns stattdessen für den Einsatz einer Navigatorsequenz, um auftretende Atemartefakte weitgehend zu reduzieren.

Nach einer Fastenperiode von 8 Stunden enthielt der Darm der Probanden dieser Studie größtenteils Gas, wodurch die Haustren leicht dargestellt werden konnten. Die einzelnen Segmente des Dickdarmes konnten also zuverlässig erkannt und der Lumendurchmesser vor und nach Ablauf des Tests präzise ausgemessen werden. Die Ausrichtung der Schichten wurde an die einzelnen Darmabschnitte angeglichen, um Colon ascendens, Colon transversum und Colon descendens bestmöglich abzubilden. Mit der Verwendung der T2-gewichteten 2D single shot HASTE Sequenz war es möglich, eine relativ schnelle und artefaktfreie Darstellung entlang der Schnittstellen des Dickdarmes zu gewährleisten. Ebenso liefert die HASTE Sequenz eine gute zeitliche Auflösung.

Als geeignete Parameter für die Beurteilung der Dickdarmbewegung wurden die zeitlichen Änderungen des Darmlumens vor und nach Gabe der Propulsiva in den drei definierten Darmabschnitten gewählt.

Aufgrund der trägen und uneinheitlichen Frequenz des Dickdarmes wären lange Ermittlungszeiten notwendig gewesen, um die Motilität darzustellen. Um diesen Umstand zu umgehen, wurden zwei verschiedene Propulsiva ausgewählt, den Dickdarm anzuregen. Diese wurden den zwei Gruppen auf leeren Magen verabreicht. Die Fastenperiode ermöglichte nicht nur, wie bereits oben erwähnt, aufgrund des mit Gas gefüllten Dickdarmes eine zuverlässige Darstellung desselben, sondern schaffte ebenso einen gleichen Ausgangspunkt der Probanden, was relevant im Sinne der Untersuchungsvalidität ist.

Nach dem ersten Teil der Messung wurde zum einen Sennatee oral und zum anderen Erythromycin intravenös verabreicht. Der Sennatee, dessen Inhaltsstoffe zu den hydragogen Laxantien ([31]) gehören, bewirkt eine Stimulation der Darmperistaltik bzw. eine Abnahme des intraluminalen Druckes ([31]). Des Weiteren wird auch eine immunologische Wirkung des Sennas diskutiert. Antrachinone, die in Senna enthalten sind, aktivieren zelluläre Komponenten des intestinalen Immunsystems, was zu einer Sekretion von Prostaglandin führt, die Darmmotilität anregt und somit zu einer beschleunigten Darmpassage führt ([30, 32]).

Das Erythromycin, ein Antibiotika der Makrolidgruppe, hat neben seiner bakteriostatischen Wirkung eine prokinetische Wirkung, die man sich in der Medizin als Motilin-Agonisten zu Nutze macht. Dieser propulsive Effekt bewirkt eine schnelle Magen- bzw. Darmentleerung. Somit findet das Erythromycin eine therapeutische Anwendung zur Behandlung von diabetischen gastralen Paresen, Pseudo-Obstruktionen und postoperativen intestinalen Obstruktionen. Da es bisher keine Studien über einen Zusammenhang zwischen Erythromycin und Darmmotilität gibt, jedoch die eigentliche Wirkung von Erythromycin bekannt ist, wurde dies zur Basis der Studie. Es wurde also untersucht, ob Erythromycin als geeignetes Propulsivum einzusetzen ist. Die Applikation erfolgte intravenös (200 mg), was eine exakte Dosierung und einen schnellen Eintritt der Wirkung zur Folge hatte. Der antibakterielle Effekt, der auf die Darmflora Einfluss haben könnte, konnte hier vernachlässigt werden, da die Messung bereits 2 Minuten nach der Applikation erfolgte und die Untersuchung relativ kurz andauerte.

Da kein standardisierter Wert für das Kolon vorhanden ist und es große individuelle Unterschiede bei den Probanden bezüglich Darmmotilität gibt, war die Gabe von Propulsiva auch hilfreich, um bei jedem Probanden die Veränderung des Kolons vor und nach Verabreichung des Propulsivums zu zeigen und diese zu bewerten.

## **6.5 Evaluation der Ergebnisse**

In beiden Probandengruppen wurde eine Zunahme der Durchmesser der Darmabschnitte beobachtet und somit eine Bewegung des Kolons gezeigt. Unter der Verwendung des Studententests konnten an jeder Messstelle der drei Darmabschnitte signifikante Änderungen nachgewiesen werden. Die Sennagruppe zeigt insgesamt 124 signifikante Änderungen der Messpunkte von 180 möglichen Signifikanzen. Hingegen veränderte sich der Darm bei der Erythromycingruppe mit einer

deutlich geringeren Signifikanz – nur 100 signifikante Änderungen der Messpunkte. Dies bedeutet, dass der Effekt des Sennatees größer war und vor allem im Colon ascendens und Colon transversum deutlich stärkere Bewegungen erzeugte als das Erythromycin. Prozentual gesehen zeigen 13,4% der Messpunkte in der Sennagruppe eine höhere Aktivität. Im Colon ascendens und Colon descendens der Erythromy- cingruppe zeigte sich die höchste Aktivität. Ebenfalls zu erwähnen ist, dass bei keinem einzigen Probanden der beiden Gruppen keine Aktivi- tät zu erkennen war, was darauf hindeutet, dass beide Mittel eine Wirkung erzeugten und anregend waren.

Nach der Stimulation durch die beiden Propulsiva war aufgrund der ausgelösten Kontraktionen eine Verminderung der Durchmesser der Darmsegmente zu erwarten. Dies würde jedoch zu einer Verengung dieser Darmsegmente führen und nicht zu einer Vergrößerung. Eine mögliche Erklärung für diese paradoxe Bewegung wäre die zusätzlich abführende Wirkung der Antrachinone auf den Dünndarm. Dies hätte zur Folge, dass durch die Anregung des Dünndarmes der vorhandene Stuhl in das Kolon weitergeleitet wird und diesen füllt. Daraus würde sich eine Dilatation des Kolons ergeben und die in dieser Studie beobachtete Zunahme des Darmdurchmessers erklären.

Es stellt sich die Frage, ob die gemessene Zunahme der Lumendurch- messer tatsächlich durch die verabreichten Propulsiva verursacht wurde.

## 6.6 Kritische Punkte

Es muss berücksichtigt werden, dass die einzelnen Abschnitte des Dickdarmes (Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens) unterschiedliche Muster hinsichtlich der Motilität und Peristaltik aufzei- gen, welche keinem exakten Rhythmus unterliegen und auch durch

verschiedene Reflexe (gastroduodenaler Reflex; peristaltischer Reflex) beeinflusst werden. Die Peristaltikwellen zeigen eine Mischung aus sich fortlaufend verändernden Signalen und einer Frequenz, die im Bereich von 3-6/min schwankt.

In anderen Studien wurden auch lokale Variationen von kontraktile Frequenzen in den unterschiedlichen Dickdarmsegmenten abgeleitet. Die kontraktile Aktivität im Colon ascendens beträgt 6 Kontraktionen pro Minute. Im Colon descendens zeigen sich hingegen nur 2,5-3 Kontraktionen pro Minute ([52]).

Es stellt sich also wieder die Frage, ob die gemessene Zunahme der Lumendurchmesser tatsächlich durch die verabreichten Propulsiva verursacht wurde.

Das Erythromycin lässt zu Beginn vermuten, dass es zu einem schnelleren und effektiveren Eintritt der Wirkung auf die Darmbewegung kommt, da das Erythromycin i.v. verabreicht wurde. Ebenso wurde von einigen Probanden dieser Testgruppe ein schneller Eintritt von subjektiv empfundener Darmaktion beschrieben. Es wäre auch denkbar, dass in diesem Fall Veränderungen des Dünndarmes durch das Erythromycin verursacht werden, was zu einer Füllung und somit Dehnung des Kolons führen könnte.

Die abführende Wirkung des Sennatees beginnt in der Regel erst nach etwa 1-6 Stunden nach Verabreichung ([31]). So ist es fraglich, ob die Wirkstoffe des Sennatees für den raschen Eintritt der im MRT sichtbaren Zunahme der Lumendurchmesser verantwortlich sind oder andere zusätzliche Komponenten Einfluss auf die Zunahme der Durchmesser haben. Zu überlegen wäre, ob nicht der gastrokolische Reflex diese zusätzliche Komponente ist. Dehnungsrezeptoren im Mund, in der Speiseröhre und im Magen werden stimuliert. Diese Informationen werden über das vegetative Nervensystem an den Dickdarm weitergeleitet. Es kommt zu Kontraktionen im Dickdarm und der Stuhldrang wird eingeleitet. Es handelt sich um eine langsam ablaufende Reizantwort, die nicht nur über das Nervensystem, sondern wahrscheinlich auch

hormonal gesteuert wird. Der gastrokolische Reflex ist nachweislich am Morgen besonders ausgeprägt ([56]). In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass es nach etwa 1-2 Minuten nach der Nahrungsaufnahme zum Eintritt von vereinzelt Kontraktionen einzelner Dickdarmsegmente kommt, die bis zu 3 Stunden andauern können ([53]). Dies könnte auch die Erklärung für den geringeren Effekt des Erythromycins sein, weil durch die intravenöse Applikation der gastrokolische Reflex nicht ausgelöst wird. Weitere Studien wären an dieser Stelle erforderlich, um diese Effekte klar voneinander unterscheiden zu können.

## **6.7 Schlussfolgerung**

In dieser Studie konnte mit Hilfe des MRTs ein nicht-invasives Verfahren präsentiert werden, welches es möglich macht, die Darmmotilität zu visualisieren und zu quantifizieren. Die Struktur und Funktion des Kolons konnte in einem engen anatomischen, physiologischen und zeitlichen Zusammenhang dargestellt werden. Weitere Vorteile dieser Methode, wie der Verzicht auf Kontrastmittel und radioaktive Substanzen, kurze Dauer der Untersuchung, eine sehr hohe Reliabilität und die einfache Anwendung in der Klinikroutine, sprechen für die Notwendigkeit von weiteren Studien, die sich mit diesem Verfahren auseinandersetzen. Eine höhere Anzahl von Probanden und Patienten mit Störungen des GIT ist nötig, um die physiologischen und pathologischen Befunde des Kolons besser zu verstehen, zu unterscheiden und letztlich quantitativ zu untermauern. Aber auch die Testung von Auswirkungen anderer Propulsiva auf die Darmmotilität ist hier zu erwähnen.

Mit dieser Studie sollte eine neue Methode dargestellt und etabliert werden. Sie soll als Ansatzpunkt für weitere Studien zur Darstellung anderer Organsysteme dienen.

## 7 Zusammenfassung

Gastrointestinale Störungen können verschiedene Ursachen haben bzw. durch unterschiedliche Erkrankungen bewirkt werden. Bei vielen Menschen ist dies noch ein Tabuthema, entscheidend ist jedoch die Zunahme der gastrointestinalen Störungen in der Bevölkerung. Nicht nur die Auseinandersetzung mit diesen Störungen ist notwendig, sondern auch eine einfache diagnostische und nicht-invasive Maßnahme, welche zur Beurteilung der Dickdarmmotilität beiträgt. Da die bisherigen diagnostischen Methoden keine klare Auskunft über die Darmmotilität erbringen, wurde mit dieser Studie unter der Verwendung des funktionellen cine-MRTs ein weiterer Grundstein gelegt, um eine dynamische Echtzeit-Visualisierung von Dickdarmmotilität beurteilen zu können.

Es wurden 12 gesunden Probanden zwei verschiedene Propulsiva (Sennatee und Erythromycin) verabreicht und Messungen mittels funktioneller cine-MRT vor und nach Verabreichung der Propulsiva durchgeführt. Zur Beurteilung der Darmmotilität wurden die Darmdurchmesser an verschiedenen Punkten in den drei Dickdarmabschnitten (Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens) ermittelt, ausgewertet und somit als Aktivität des Dickdarmes interpretiert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass innerhalb dieser Studie beide Propulsiva bei allen Probanden eine signifikante Änderung der Dickdarmdurchmesser zeigten. Der Sennatee weist jedoch mit 124 signifikanten Änderungen mehr Darmaktivität als die Erythromyningruppe mit 100 signifikanten Änderungen auf.

Mit der cine-MRT konnte die Kolonmotilität gut dargestellt werden und aufgrund der geringen Invasivität ist dies ein geeignetes Verfahren zur Diagnostik verschiedener gastrointestinaler Störungen.

Es sind weitere klinische Studien, sowohl mit gesunden als auch mit kranken Probanden nötig, um genauere Aussagen über physiologische und pathologische Zusammenhänge des Dickdarmes zu erfassen.

## 8 Anhang

### 8.1 Literaturverzeichnis

#### 8.1.1 Bibliographien

1. Bonapace, E.S., et al., *Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(10): p. 2838-47.
2. Lienemann, A., et al., *Detection and mapping of intraabdominal adhesions by using functional cine MR imaging: preliminary results*. Radiology, 2000. **217**(2): p. 421-5.
3. Schwizer, W., M. Fox, and A. Steingotter, *Non-invasive investigation of gastrointestinal functions with magnetic resonance imaging: towards an "ideal" investigation of gastrointestinal function*. Gut, 2003. **52 Suppl 4**: p. iv34-9.
4. Wright, J., et al., *Validation of antroduodenal motility measurements made by echo-planar magnetic resonance imaging*. Neurogastroenterol Motil, 1999. **11**(1): p. 19-25.
5. Putz R, P.R., *Sobotta- Atlas der Anatomie des Menschen*. 20 ed. Rumpf, Eingeweide, untere Extremität, ed. P.R. Putz R. Vol. 2. 1993, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg. p. 161.
6. Drenckhahn, Z.e.a., *Benninghoff, Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. 15 ed. Anatomie Band 1, ed. D.D.u.Z. W. Vol. 1. 1994, Oldenburg: Urban&Schwarzenberg. p. 887.
7. Thews, V., *Vegetative Physiologie*. 3 ed. 1997, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. p. 391-393.
8. Sushil, K.K., *Myoelectrical and Contractile Activities of the Gastrointestinal Tract*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, S.C. Kenneth, Editor. 2002, Hamilton: London. p. p. 3.
9. Scott, S.M., *Manometric techniques for the evaluation of colonic motor activity: current status*. Neurogastroenterol Motil, 2003. **15**(5): p. 483-513.
10. Sushil, K.K., *Myoelektrical and Contractile Activities of the Gastrointestinal Tract*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, S.C. Kenneth, Editor. 2002, Hamilton: London. p. p. 7.
11. Sushil, K.K., *Myoelectrical and Contractile Activities of the Gastrointestinal Tract*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, S.C. Kenneth, Editor. 2002, Hamilton: London. p. p. 9.
12. Schang JC, G.D., *Fasting and postprandial myoelectric spiking activity in the human sigmoid*. Gastroenterology, 1983. **85**: p. p. 1048-53.

13. Moreno-Osset E, B.G., Lo S et al., *Association between post-prandial changes in colonic intraluminal pressure and transit*. Gastroenterology, 1989. **96**: p. p. 1265-73.
14. Deetjen, S., *Physiologie*. 3 ed, ed. D.P.u.S. E. 1999, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm: Urban&Fischer. p. 445.
15. Wood, J.D., *Neural and Humoral Regulation of Gastrointestinal Motility*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, C. Schuster, Kenneth, Editor. 2002, Hamilton: London. p. p. 20-42.
16. Herold, G., *Innere Medizin*. 2004: Herold Verlag. p. 388.
17. Locko GR, I., Pemberton JII, Phillips SF, *Guidelines on Constipation*. American Gastroenterological Association Medical Position Statement, 2000.
18. Kuijpers, B., *The spastic pelvic floor syndrome. A cause of constipation*. Dis Colon Rectum, 1985.
19. Herold, G., *Innere Medizin*. 2004: p. p. 385.
20. Everhart JE, R.P., *Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States*. Gastroenterology, 1991. **100**: p. p.998-1005.
21. Camilleri M., S.R.C., *Irritable Bowel Syndrome- Diagnosis and Treatment*. 1 ed. A world-view of IBS, ed. W.G. Thompson. Vol. 1. 2002, Edinburgh, London, New York: W. B. Saunders. p. 18.
22. Hansen, M.B., *Small intestinal manometry*. Physiol Res, 2002. **51**(6): p. 541-56.
23. Narducci, B., Gaburri, Morelli, *Twenty four hour manometric recording of colonic motor activity in healthy man*. Gut, 1987: p. p. 17-25.
24. Rao, S., Beaty, Kavlock, Ackerson, *Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001, 2001.
25. Kerlin, Z., Phillips, *Motor responses to food of the ileum, proximal colon, and distal colon of healthy humans*. Gastroenterology, 1983.
26. van der Schaar, L., Masclee, *The role of the barostat in human research and clinical practice*. Scand J Gastroenterol 1999, 1999.
27. Delvaux, M.M., *Barostat Measurements*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, C. Schuster, Kenneth, Editor. 2002, Hamilton: London. p. p. 253-264.
28. Devroede, G., *Radiopaque Markers and Transit*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, C. Schuster, Kenneth, Editor. 2002, Hamilton: London. p. 265-279.
29. Prather, C., *Scintigraphy*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002, Hamilton: London. p. p. 283-289.
30. Wang X, Z.Y., Lan M, et al., *Screening and identification of proteins mediating senna induced gastrointestinal motility enhancement in mouse colon*. World J Gastroenterol, 2002.
31. Staumont G., F.J., Fioramonti J., Bueno L., *Sennosides and human colonic motility*. Pharmacology, 1988. **36**: p. p. 49-56.

32. Geboes K., S.C., Nijs G., de Witte P., *Anthranoids and the mucosal immune system of the colon*. Pharmacology, 1993. **47**: p. p. 49-57.
33. Forth, H., Rummel et al, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 8 ed. 2001, München, Jena: Urban&Fischer. p. 852.
34. Van Assche, D., Thijs, Missiaen, Penninckx, Takanashi, Geboes, Janssens and Peeters, *Contractile effects and intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling induced by motilin and erythromycin in the circular smooth muscle of human colon*. Neurogastroenterol Motil, 2001. **13**: p. p. 27-35.
35. Costa, A., F. De Ponti, Gibelli G., Crema F. and d'Angelo L., *In vivo characterization of the colonic prokinetic effect of erythromycin in the rabbit*. Pharmacology, 1997. **54**: p. p. 64-75.
36. Lester, G.D., A. M. Merritt, Neuwirth L., Vetro-Widenhouse T., Steible C. and Rice B., *Effect of erythromycin lactobionate on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon, and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies*. Am J Vet. Res., 1998. **59**: p. p. 328-334.
37. Feighner, T., McKee, Palyha, Hreniuk, Pong, Austin, Figueroa, MacNeil, Cascieri, Nargund, Bakshi, Abramovitz, Stocco, Kargman, O'Neill, Van Der Ploeg, Evans, Patchett, Smith and Howard, *Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system*. Science, 1999. **284**: p. p. 2184-2188.
38. Scarpignato, P., *Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility*. Can. J Gastroenterol, 1999. **13 Suppl A**: p. p. 50A-65A.
39. Hildebrandt, H., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 258 ed. 1998, Berlin, New York: Walter de Gruyter. p. 383.
40. Lauenstein, T.C., Vogt, F. M., Herborn, C. U., DeGreiff, A., Debatin, J. F. and Holtmann, G., *Time-resolved three-dimensional MR imaging of gastric emptying modified by IV administration of erythromycin*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**: p. p. 1305-1310.
41. Lienemann, A., *[Radiologic diagnosis of chronic constipation and outlet obstruction]*. Zentralbl Chir, 1999. **124**(9): p. 768-74.
42. de Zwart, I.M.e.a., *Gastroc motility: Comparison of Assessment with Real-Time MR Imaging or Barostat Measurement - Initial Experience*. Radiology, 2002. **224**(2): p. p. 592-597.
43. Lienemann, A. and T. Fischer, *Functional imaging of the pelvic floor*. Eur J Radiol, 2003. **47**(2): p. 117-22.
44. Lienemann, A., et al., *[Functional MRI of the pelvic floor. The methods and reference values]*. Radiologe, 2000. **40**(5): p. 458-64.
45. Marciani, L., et al., *Antral motility measurements by magnetic resonance imaging*. Neurogastroenterol Motil, 2001. **13**(5): p. 511-8.

46. Theobald, A., *Das World Wide Web als Befragungsinstrument-Anwendung in der sozialwissenschaftlichen Forschung und der Marktforschung von Unternehmen*. 2000, Wiesbaden: Gabler Verlag. p.108.
47. Lienert, G.A., *Testaufbau und Testanalyse*. 3 ed. 1969, Weinheim: Beltz.
48. Lander, B., *Güte von Internet-Umfragen, Zur Objektivität, Reliabilität, Validität und Repräsentativität im Internet erhobener Umfragen, Planung & Analyse*. 1998. p. 63-66.
49. Bortz J, D.N., *Evaluation und Forschungsmethoden für Sozialwissenschaftler*. 1995, Berlin: Springer Verlag.
50. Mouton, J., *Understanding social research*. 1996, Pretoria: J. L. van Schaik. p.109.
51. Camilleri, M.e.a., *Measurement of Gastrointestinal Motility in the GI Laboratory*. *Gastroenterology*, 1998. **115**: p. p. 747-762.
52. Hagger, R., et al., *Periodic colonic motor activity identified by 24-h pancolonial ambulatory manometry in humans*. *Neurogastroenterol Motil*, 2002. **14**(3): p. 271-8.
53. Bassotti, G., et al., *Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation*. *Gut*, 1988. **29**(9): p. 1173-9.

### 8.1.2 Elektronische Quellen

1. <http://www.kfunigraz.ac.at/botanik/bluehereignis-senna-angustifolia.html>
2. <http://www.lexikon-definition.de/Gastrokolerischer-Reflex.html>
3. <http://www.medicoconsult.de>
4. <http://www.pharmazie.uni-wuerzburg.de/AKBaumann/arzneistoffanalytik/drugdata/Erythromycin.html>,2004

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dickdarm mit seinen fünf Abschnitten, Ansicht von ventral ([5]).....	3
Abbildung 2: Wandaufbau Dickdarm, Ansicht von ventro-kaudal ([6] ....	5
Abbildung 3: Rhythmic Phasic Contractions, manometrisch aufgenommen im menschlichen Jejunum ([8]).....	7
Abbildung 4: Giant Migrating Contraction eines Kanninchen Dünndarmes, die den Ursprung 255 cm entfernt vom Pylorus haben und sich innerhalb von 2 Minuten zum Ileum fortsetzen. SG1-SG8 entsprechen den Drucküberträgern und die anschließenden Zahlen den Distanzen zum Pylorus ([8]) .....	9
Abbildung 5: Retrograde Giant Contraction, entstanden 135 cm vom Pylorus entfernt mit der Fortsetzung in das proximale Duodenum, SG1-SG8 entsprechen den Drucküberträgern und die anschließenden Zahlen den Distanzen zum Pylorus ([8]).....	10
Abbildung 6: Entladung eines steady-burst-type Neurons im Dünndarm einer Katze ([15]) .....	14
Abbildung 7: A: schnell adaptierender Rezeptor abgeleitet in einem...	16
Abbildung 8: Manning Kriterien ([21]).....	25
Abbildung 9: Rome II Symptom Kriterien ([21]).....	25
Abbildung 10: A: <i>Solid-state</i> Katheter, angeschlossen an einem transportierbaren Aufnahmegerät. B: Ein stabiler Seidenfaden, der an der Spitze des Katheters ausgefahren werden kann um ein Biopsie zu ermöglichen. C: Röntgenbild Abdomen mit einem Katheter in situ im Colon ascendens ([9]) .....	28
Abbildung 11: Dauerkatheter-Aufnahme (anterograder und retrograder Katheter) der Darmmotilität, mit deutlicher Abhängigkeit der motorischen Aktivität des Dickdarmes vom Tagesrhythmus ([9]) .....	28

Abbildung 12: Schematische Darstellung eines Barostates ([27]) .....	31
Abbildung 13: Radiopaque Marker zur Bestimmung der kolorektalen Transitzeit ([28]) .....	33
Abbildung 14: Levine tube, von welcher Radiopaque Marker abgeschnitten werden können ([28]) .....	33
Abbildung 15: Röntgen-Aufnahme eines Patienten, der 20 Radiopaque Marker oral aufgenommen hat ([28]) .....	34
Abbildung 16: Gammakamera ([29]) .....	35
Abbildung 17: Freisetzung eines Isotops, durchgezogene Linie entspricht dem Colon transversum, die unterbrochene Linie dem Caecum und Colon ascendens ([29]) .....	36
Abbildung 18: Sennapflanze ([55]) .....	37
Abbildung 19: Strukturformel Erythromycin ([58]) .....	39
Abbildung 20: Positionierung in Rückenlage, 8 Kanal body array Spule auf Thorax und Abdomen, den Kopf voraus im Siemens Magnetom Sonata .....	44
Abbildung 21: Verabreichung von Sennatee nach der ersten Messreihe .....	45
Abbildung 22: Untersuchungsprotokoll .....	48
Abbildung 23: System Workstation (Software: Numaris 4; Version Syngo MR 2002 B) .....	50
Abbildung 24: Interpretation der Durchmesser des Dickdarmes als Zeitreihe .....	54
Abbildung 25: Verlauf der Messkurven .....	57
Abbildung 26: Signifikante Änderungen der 3 Darmabschnitte .....	58
Abbildung 27: Eingetragene Distanzmesser im Colon ascendens .....	61
Abbildung 28: Eingetragene Distanzmesser im Colon transversum ...	62
Abbildung 29: Eingetragene Distanzmesser im Colon descendens....	62
Abbildung 30: Eingetragene Distanzmesser im Colon ascendens .....	64
Abbildung 31: Eingetragene Distanzmesser im Colon transversum ...	65
Abbildung 32: Eingetragene Distanzmesser im Colon descendens....	65
Abbildung 33: Anzahl der signifikanten Änderungen bei allen Probanden .....	67

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Neurotransmitter ([15]) .....	14
Tabelle 2:	Anzahl der gesamten Messwerte .....	47
Tabelle 3:	Signifikante Änderung der drei Darmabschnitte aller Senna-Testpersonen .....	59
Tabelle 4:	Signifikante Änderung der drei Darmabschnitte aller Erythromycin-Testpersonen.....	63
Tabelle 5:	Gegenüberstellung der Darmabschnitte Senna vs Erythromycin.....	66

## 8.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AP	Aktionspotential
BER	Basaler elektrischer Grundrhythmus
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DTPA	Diethylentriaminepentaacid
engl.	englisch
ENS	enterales / enterisches Nervensystem
g	Gramm
g/d	Gramm pro Tag
GIT	Gastrointestinaltrakt
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMC	giant migrating contraction
GTP	Guanosintriphosphat
HASTE	<b>Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo</b>
HNO	Hals Nase Ohren
Hz	Hertz
ICC	Interstitielle Zellen von Cajal
IBS	Irritable Bowel Syndrome
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
m	Meter
max.	maximal / maximaler
mg	Miligramm
min.	Minute
ml	Mililiter

---

mm	Milimeter
mmHg	Milimeter Quecksilber
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Milisekunde
NA	Noradrenalin
o.g.	oben genannter / oben genannte
pH	Maß für die Stärke der sauren bzw. basischen Wirkung einer wässrigen Lösung
PVE	Phasic volume evente
RCG	retrograde giant contraction
sek.	Sekunde
sig.	signifikanter
Tab.	Tabelle
Tc	Technetium
TC	Tonic Contractions
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **8.5 Danksagung**

Mein Dank für die Entstehung dieser Arbeit geht an Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, Direktor des Instituts für klinische Radiologie. Durch die Nutzung der technischen Mittel seines Instituts konnte diese Arbeit entstehen.

Ganz besonders danke ich Herrn PD Dr. med. Andreas Lienemann und seiner Forschungsgruppe für die durchgehende und nette Betreuung während der Arbeit.

Herzlichen Dank an meine Familie für ihre Unterstützung.

## 8.6 Lebenslauf

---

Andrea Toman

\*30.11.1975 in Falkenau

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

### Schulbildung

---

- 09/82 – 07/96 Konrad-Celtis-Grundschule, München  
Rupprecht-Gymnasium, München
- Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

### Berufsausbildung

---

- 08/96 – 08/97 Assistenz Tätigkeit, Unternehmen für Feinwerktechnik und CNC-Fertigung, Wolfratshausen
- 09/97 – 03/99 Ausbildung in der Grundstücks- und Wohnungswirtschaft
- Abschluss zur Kauffrau in der Grundstücks- und Wohnungswirtschaft, Industrie- und Handelskammer (IHK), München

### Akademischer Werdegang

---

- 08/06 - laufend Tätigkeit als Assistenzärztin, Asklepios Klinikum Nord in Hamburg
- 04/99 – 06/06 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Physikum, 1. Staatsexamen, 2. Staatsexamen, 3. Staatsexamen
- 04/05 – 02/06 Praktisches Jahr
1. Terial: Chirurgie (jeweils 8 Wochen)
    - Singapore General Hospital, Singapur
    - Krankenhaus Harlaching, München
  2. Terial: Innere Medizin, Krankenhaus Harlaching, München
  3. Terial: Psychiatrie, Mount Sinai School of Medicine (Cabrini Medical Center), New York City, USA

### Studienbegleitende Tätigkeiten

---

#### Pflegepraktika

09/99 – 10/99 Psychiatrie am Klinikum der Universität München

02/01 – 03/01 Gynäkologie an der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität Klinikum Innenstadt, München

#### Famulaturen

09/02 – 10/02 Anästhesie, ambulantes OP-Zentrum, München

09/03 – 10/03 Praxis für Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren, München

02/04 – 03/04 Radiologie, Klinikum der Universität, München

08/04 – 09/04 Radiologie, Amper Kliniken AG, Dachau

**Nebentätigkeiten**

04/01 – 02/02 Nacht- und Sitzwachen, Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität  
Klinikum Innenstadt, München

**Promotion**

---

11/03 – laufend Prof. Dr. Dr. h. c. Reiser, Direktor des Instituts Innenstadt und Grosshadern  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Klinische Studie zum Thema: Kolonmotilität – ein Vergleich zwischen dem  
Effekt von Erythromycin und Sennatee; Messungen von Probanden und  
Analyse der Werte

Instrument der Messungen: MRT (Siemens Magnetom Sonanta); verwen-  
detes Messprogramm: System Workstation (Software: Numaris 4; Version  
Syngo MR 2002 B)

**Sprachkenntnisse**

---

Deutsch (Muttersprache), Tschechisch (Muttersprache), Englisch (flüssig), Französisch  
(Grundkenntnisse)

**Hobbys**

---

Fitness, Skifahren, Kunstaussstellungen