

AUS DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
CHEFARZT PROF. DR. H. MESSMANN  
GASTROENTEROLOGIE

# **Die Magenentleerung unverdaulicher Partikel bei diabetischer Gastroparese und ihre Beein- flussung durch Erythromycin**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Wolfgang Buchert

2010



AUS DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
CHEFARZT PROF. DR. H. MESSMANN  
GASTROENTEROLOGIE

# **Die Magenentleerung unverdaulicher Partikel bei diabetischer Gastroparese und ihre Beein- flussung durch Erythromycin**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Wolfgang Buchert

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Helmut Messmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Edgar Mayr
Tag der mündlichen Prüfung:	28.09.2010

**Meinem Bruder der leider mit 51 Jahren, am 22.08.2007 nach schwerer Krankheit verstorben ist.**

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung	1
2. Hintergrund	1
2.1 Die Magenmotilität	1
2.1.1 Der Aufbau des enterischen Nervensystems	1
2.1.1.1 Das enterische Nervensystem	1
2.1.1.2 Die extrinsische Innervation des Magens	1
2.1.1.3 Neurale und humorale Feedback-Mechanismen	2
2.1.2 Die Magenmotilität	3
2.1.2.1 Gliederung des Magenaufbaus	3
2.1.2.2 Proximaler Magen	3
2.1.2.3 Distaler Magen	3
2.1.2.4 Die interdigestive Phase	4
2.1.3 Die Magenentleerung	6
2.1.3.1 Flüssigkeiten	6
2.1.3.2 Feste Nahrung	6
2.1.3.3 Unverdauliche Partikel	6
2.1.4 Die gestörte Magenentleerung	10
2.1.4.1 Beschleunigte Magenentleerung	10
2.1.4.2 Verlangsamte Magenentleerung	10
2.1.4.3 Symptome gestörter Magenentleerung	11
2.2 Neuropathie bei Diabetes mellitus	11
2.2.1 Diabetes mellitus	11
2.2.2 Pathologie und Pathogenese der Neuropathie	12
2.2.2.1 Einteilung	12
2.2.2.2 Pathophysiologie der Neuropathie	12
2.2.3 Die sensomotorische Polyneuropathie	14
2.2.3.1 Die distal-symmetrische Polyneuropathie	14
2.2.3.2 Die proximal vorwiegend motorische Neuropathie	14
2.2.3.3 Mononeuropathien	15
2.2.4 Neuropathie des autonomen Nervensystems	15
2.2.4.1 Das kardiovaskuläre System	16
2.2.4.2 Ösophagus	16
2.2.4.3 Magen	17
2.2.4.4 Gallenwege	18

2.2.4.5	Dünndarm	18
2.2.4.6	Kolon	19
2.2.4.7	Stuhlinkontinenz	19
2.2.4.8	Blasenentleerungsstörungen	19
2.2.4.9	Sexualstörungen	20
2.2.4.10	Trophische Störungen	20
2.2.4.11	Anhidrose	20
2.2.4.12	Pupillenstörungen	21
2.2.4.13	Respiratorische Störungen	21
2.3	Diagnoseverfahren der Magenentleerung	21
2.3.1	Gastroskopie	21
2.3.2	Magenentleerungsszintigraphie	21
2.3.3	Atemtest	21
2.3.4	Sonographie	22
2.3.5	Manometrie	22
2.3.6	Radiologische Verfahren	22
2.3.7	Elektrogastrographie	22
2.3.8	Farbverdünnungsverfahren	22
2.3.9	Aspirationstests	23
2.3.10	Metalldetektor	23
2.3.11	Heidelberger Kapsel	23
2.3.12	Kapselendoskopie	24
2.4	Medikamentöse Therapie der Gastroparese	24
2.4.1	Domperidon	24
2.4.2	Metoclopramid	25
2.4.3	Erythromycin	26
2.4.4	Erythromycinderivate	27
2.4.5	Andere Therapieoptionen	28
3.	Material und Methodik	30
3.1	Ziele der Untersuchung und Fragestellung	30
3.2	Patienten	30
3.2.1	Eingangskriterien der Studie	32
3.2.1.1	Diabetiker	32
3.2.1.2	Kontrollpersonen	33
3.2.2	Ausschlusskriterien	33
3.2.2.1	Diabetiker	33

3.2.2.2 Kontrollpersonen	33
3.2.3 Dokumentation	33
3.3 Untersuchungsmethoden	34
3.3.1 Untersuchungen auf autonome Neuropathie	34
3.3.2 Untersuchungen auf periphere Neuropathie	35
3.3.3 Magenentleerungsmessung	36
3.4 Studiendesign	38
3.5 Auswertung und Statistik	38
4. Ergebnisse	39
4.1 Durchführbarkeit der Messung der Magenentleerung	39
4.2 Magenentleerungszeit	39
4.3 Parameter mit Einfluss auf die Magenentleerungszeit	40
5. Diskussion	42
5.1 Die Metalldetektormessung	42
5.2 Vergleich von Diabetikern und Kontrollpersonen	47
5.3 Einfluss von Erythromycin auf die Magenentleerungszeit	48
5.4 Einfluss verschiedener Parametern auf die Magenentleerungs- zeit	48
5.5 Schlussfolgerungen	54
6. Zusammenfassung	54
7. Datentabellen	56
8. Literaturverzeichnis	60
9. Lebenslauf	76
Danksagung	77



## **1. Einleitung**

Der Magen dient der Aufnahme größerer Speisemengen, ihrer Durchmischung, Zerkleinerung, Bevorratung, Vorverdauung und dosierter Abgabe. Eine oder mehrere dieser Aufgaben sind beim Diabetes mellitus bei längerer Krankheitsdauer häufig gestört. Besonders bemerkbar macht sich dabei die verzögerte Magenentleerung für feste Speisen, auch Gastroparese genannt. Sie kann zu Völlegefühl, frühzeitiger Sättigung und schlechter Einstellbarkeit des Diabetes führen. Die verzögerte Entleerung unverdaulicher Nahrungspartikel kann darüber hinaus auch verlängerte Passage von Arzneimitteln und Entwicklung von Bezoaren zur Folge haben.

## **2. Hintergrund**

### ***2.1 Die Magenmotilität***

#### **2.1.1 Der Aufbau des enterischen Nervensystems**

##### **2.1.1.1 Das enterische Nervensystem**

Die führenden Strukturen des enterischen Nervensystems sind der Auerbach Plexus oder Plexus myentericus zwischen der äußeren Längsschicht und der inneren Ringschicht der Muskulatur sowie der submuköse oder Meißner Plexus (14). Der submuköse Plexus soll hauptsächlich die Sekretion der Mukosa steuern und der Auerbach Plexus die Motorik. Nahrung im Gastrointestinaltrakt löst durch Dehnung und chemische Reize einen Reflex aus, der die Ringmuskulatur oral kontrahiert und analwärts relaxiert, wodurch die Nahrung analwärts weiterbefördert wird. Dieser Reflex läuft ab, solange der Auerbach Plexus intakt ist, auch in vitro, also ohne extrinsische nervale Einflüsse und auch nach Durchtrennung der Submukosa oder der Ringmuskulatur. Der Reflex ist also rein intrinsisch geschaltet. Im Auerbach Plexus sind viele Subpopulationen von erregenden und inhibitorischen Neuronen mit vielen verschiedenen Transmittern nachweisbar.

##### **2.1.1.2 Die extrinsische Innervation des Magens**

Der Magen wird parasympathisch über Äste des Nervus vagus innerviert, mit cholinergen (präganglionar), adrenergen (postganglionar) und nichtcholinergen-nichtadrenergen Fasern, die synaptische Verbindungen mit dem Auerbach Plexus, dem submukösen Plexus, der Ringmuskulatur und der Umgebung der Mukosazellen eingehen (5, 42). Es wurde eine spontane Aktivität efferenter Fasern in der interdigestiven Phase beim Hund nachgewiesen. Offenbar besteht ein basaler Input, der den Magenwandtonus unterstützt. Der efferente Effekt des N.

vagus ist die nichtcholinerge nichtadrenerge Inhibition von phasischer und tonischer Aktivität, die messbar ist und auch nach elektrischer Stimulation des N. vagus beobachtet wurde. Zu 80 % besteht der N. vagus aber aus afferenten Fasern, die Reize von Mechanorezeptoren und Chemorezeptoren im Magen und ebenso im Duodenum in den Bereich der Medulla oblongata im Hirnstamm weiterleiten.

Sympathische Nervenfasern, hauptsächlich noradrenerg, aus den Thorakalsegmenten 6 - 10 erreichen den Magen über die Nn. splanchnici nach Umschaltung im Ganglion coeliacum (42). Adrenalin erniedrigt den Tonus im Magen ebenso wie elektrische Stimulation der Nn. splanchnici (5). Medikamentöse Blockade der Adrenorezeptoren hat keinen Effekt, was auf ein Fehlen eines basalen Input im Interdigestivum hinweist. Die adrenerge Relaxation beruht auf 2 Effekten, nämlich Inhibition der Acetylcholinfreisetzung über  $\alpha$ -Rezeptoren an den Neuronen des Auerbach Plexus und direkte Hemmung der glatten Muskelzelle durch  $\beta$ -Rezeptoren.

#### 2.1.1.3 Neurale und humorale Feedback-Mechanismen

Es wurden verschiedene Rezeptoren für Nahrungsbestandteile im oberen Gastrointestinaltrakt nachgewiesen, wie Dehnungsrezeptoren, Säurerezeptoren im proximalen Duodenum und Jejunum, osmotische Rezeptoren, die auf Elektrolyte, Kohlenhydrate und Aminosäuren reagieren, L-Tryptophanrezeptoren im Duodenum und Jejunum sowie Fettrezeptoren im Jejunum (158). Die Rezeptoren agieren über nervale Impulse oder Ausschüttung von Neuropeptiden (42). Die meisten im Gastrointestinaltrakt freigesetzten Botenstoffe werden durch Angebot von Nahrung vermehrt freigesetzt und hemmen in negativer Rückkopplung den Weitertransport, vor allem die Magenentleerung. Bekannte Wirkprinzipien von im Gastrointestinaltrakt ausgeschütteten Botenstoffen sind Stimulation von Rezeptoren an anderer Stelle der Mucosa oder Muskulatur im Gastrointestinaltrakt, am Auerbach Plexus, an peripheren autonomen Ganglien, im Rückenmark und im Gehirn sowie Neuromodulation. Neuromodulation geschieht über Rezeptoren präsynaptisch mit Beeinflussung der Transmitterausschüttung oder postsynaptisch durch Beeinflussung von Ausmaß und Dauer der Transmitterwirkung. Der gesamte Körper ist über nervale und humorale Mechanismen in den Ablauf der Peristaltik involviert. Geruch, Gehör, visuelle Eindrücke und Gefühle, wie z.B. Stress, können Einfluss nehmen (42).

## 2.1.2 Die Magenmotilität

### 2.1.2.1 Gliederung des Magenaufbaus

Anatomisch gliedert sich der Magen in Kardia, Fornix, Korpus, Antrum und Pylorus. Funktionell unterteilt man den Magen in einen proximalen Teil, bestehend aus Kardia, Fornix und proximalem Korpusdrittel sowie einen distalen Teil, bestehend aus dem restlichen Korpus, Antrum und Pylorus (158). Im Gastrointestinaltrakt gibt es eine regelmäßige Depolarisation der glatten Muskulatur, auch während motorischer Ruhe (176), auf deren Rhythmus sich Aktionspotentiale mit phasischen Kontraktion aufpflanzen können (175, 176). Diese sogenannte Kontrollaktivität (slow waves) hat eine spezifische Frequenz für Mensch, Tierarten und verschiedene Organe (175). Der distale Magen des Menschen hat eine Frequenz von ca. 3/min (128, 175, 176). Der proximale Magen hat keine derartige elektrische Aktivität und ist nur zu langsamer Hyperpolarisation mit begleitender Relaxation oder langsamer Depolarisation mit begleitender tonischer Kontraktion fähig.

### 2.1.2.2 Proximaler Magen

Beim Eintritt von Nahrung in den Magen verhindert die sogenannte rezeptive Relaxation (158), die durch den Schluckakt ausgelöst wird, einen plötzlichen Druckanstieg im Magen. Bei weiterem Essen oder Trinken erschlafft der Magen zunehmend. Die sogenannte Akkomodation induziert eine Reservoirfunktion ohne wesentlichen Druckanstieg (5, 42). Beide Erschlaffungsvorgänge werden über den N. vagus nichtadrenerg nichtcholinerg vermittelt (158), wobei Mechanorezeptoren im Fundus den Druck messen. Die Akkomodation wird postprandial auch durch Nahrung im Duodenum gefördert (5), die Mechanorezeptoren stimuliert und u.a. Gastrin und Cholezystokinin freisetzt (42). Nach einiger Zeit unterstützt der proximale Magen die Entleerung des Magens durch Aufbau eines Druckgradienten (158), indem er sich zunehmend tonisch kontrahiert.

### 2.1.2.3 Distaler Magen

Ein Schrittmacher im mittleren Korpus an der großen Kurvatur gibt den 3/min-Rhythmus der Kontrollaktivität (slow waves) des distalen Magens vor (158). Die Ausbreitung scheint gesteuert durch spezifische Nervenzellen, die sogenannten Cajal-Zellen, die sich direkt unter der Ringmuskelschicht befinden. Die Erregung breitet sich um die gesamte Zirkumferenz des Magens aus und wandert dann als Depolarisationsband mit einer Geschwindigkeit von 0,3 cm/s bis 1 cm/s (175) oder nach anderen Angaben (42) bis 4 cm/s Richtung Pylorus. Auf diese De-

polarisation kann sich bei Stimulation durch den N. vagus oder durch Gastrin oder Cholezystokinin (21, 158) ein Aktionspotential in Form von Spikes aufpflanzen (175). Dann entsteht eine peristaltische Welle, deren Rhythmus und Geschwindigkeit der Kontrollaktivität (slow waves) entspricht. Je näher sie dem Pylorus kommt, desto tiefer schnürt sie durch, ohne das Lumen komplett zu verschließen. Da die Wanderungsgeschwindigkeit pyloruswärts erheblich zunimmt, kontrahiert sich das Antrum praktisch als Ganzes gegen den enggestellten Pylorus (158), der sich synchron kontrahiert. Damit wird feste Nahrung zerrieben und nach proximal zurückgeworfen, um den Prozess fortzusetzen. Partikel unter 1 mm Durchmesser können dann den Pylorus passieren. Man hat festgestellt, dass es im proximalen Magen schwache tonische Kontraktionen im Rhythmus der antralen Peristaltik gibt (42). Der Korpus ist somit auch an der Durchmischung der Nahrung beteiligt.

#### 2.1.2.4 Die interdigestive Phase

Im Magen wiederholt sich im Nüchternzustand ein Zyklus wechselnder motorischer Aktivität, sogenannte migrierende Motorkomplexe (MMC). In Phase I besteht weitgehend motorische Ruhe. In Phase II zeigen sich unregelmäßige stationäre oder über eine unterschiedliche Strecke fortgeleitete Kontraktionen, die an Intensität zunehmen. Phase III besteht aus maximalen rhythmischen Kontraktionen, die beginnend mit einem erhöhten Tonus des unteren Ösophagussphinkters, vom Magenantrum bis zum Zoekum oder selten bis ins Kolon ascendens (99) durchwandern und an jeder Stelle ca. 5 bis 15 Minuten lang zu messen sind (99, 158). Der Pylorus ist dabei weitgestellt und die noch im Magen befindlichen Reste werden entleert (128, 191). Die Phase III des MMC wird im Magen pyloruswärts schneller (42). Die Phase III beginnt in Manometriestudien zu 74 % (99) oder zu 49 % (116) im Antrum, zu 79 % im Magen oder Duodenum (191), ansonsten erst in nachfolgenden Darmabschnitten. Die erste Phase III nach einem 450 kcal-Frühstück begann nach  $213 \pm 48$  min (Mittelwert  $\pm$  Standard Error = SE) (191), wobei selten der Magen beteiligt war. Das Trinken von 400 ml fettfreier Nahrung mit 345 kcal oder von 300 ml fettreicher Nahrung mit 395 kcal unterbrach den MMC  $147 \pm 26$  min lang (99), ohne dass signifikante Unterschiede zwischen beiden Nährlösungen erkennbar waren. Der Magen war hier nie an der ersten postprandialen Phase III des MMC beteiligt. Die Dauer eines MMC-Zyklus bei gesunden Versuchspersonen wurde in Manometriestudien angegeben mit  $108 \pm 7$  min (Mittelwert  $\pm$  SE) (99),  $112 \text{ min } 30 \text{ sec} \pm 11 \text{ min } 25 \text{ sec}$  (191), oder  $117,3 \pm 13,9$  min (116). Nach einem Zyklus mit einer Phase III im Antrum dauerte der nächste Zyklus  $156,1 \pm 11$  min, im Gegensatz zu  $80,5 \pm 10,7$  min bei Beginn der vorausgehenden Phase III im Duodenum (116). Die Zyklusdauer im Jejunum war in einer Studie bei Personen im

Alter über 35 Jahren signifikant länger (99). Der N. vagus ist an der Steuerung des MMC beteiligt (144).

Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Met-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly-Gln-OH

**Abbildung 1:** Aminosäuresequenz des 22-Aminosäurepeptids Motilin beim Menschen

Für die Auslösung der Phase III-Aktivität wesentlich verantwortlich ist das 1967 entdeckte Peptidhormon Motilin (Abb. 1). Der Motilinspiegel erhöht sich auf eine fettthaltige Mahlzeit (31), Magendehnung durch Wassertrinken (166) oder Eintritt von Säure ins Duodenum (129). Ein Absinken des Spiegels findet man nach einer Glukose enthaltenden Mahlzeit oder nach i.v. Verabreichung von Glukose oder Eiweiß (31) sowie bei Hyperglykämie (8). Die Motilin-Plasmakonzentration zeigt Fluktuationen während der interdigestiven Phase (Nüchternphase). Der höchste Motilinspiegel findet sich während der Phase III bzw. gegen Ende der Phase II im Magen (1). Phase III-Aktivität ist nur von einem Motilinpeak begleitet, wenn sie im Magen beginnt, nicht jedoch bei Beginn im Duodenum (108). Es wurde auch vermutet, dass Motilin die Phase III nicht auslöst, sondern selbst eine Folgeerscheinung der vermehrten Kontraktionen ist, dass es also durch vermehrte Motilität vermehrt ausgeschüttet wird. Beim Auslösen einer Phase III durch Morphin, Urecholin und Metoclopramid, Erythromycin und Trimebutin folgte jeweils ein Peak der Motilinkonzentration (144). Der Motilinpeak im Plasma wurde einmal 3 Minuten nach Zunahme der Motilität gemessen. Andere Studien zeigten jedoch auch eine Phase III Auslösung durch Metoclopramid (1) und Erythromycin ohne Motilinanstieg (187). Auch exogen zugeführtes Motilin löst eine Phase III des MMC aus (115, 163). Motilinrezeptoren finden sich hauptsächlich an Antrum und oberem Duodenum (114). In vitro kontrahierte sich auf Motilin-Gabe Antrum- und Jejunummuskulatur sowie die Taenia coli (181). Keine Kontraktionen zeigten sich bei der Gallenblasenmuskulatur und bei zirkulären Muskelstreifen aus Kolon deszendens, Sigmoid und Rektum, wobei sich die Darmstücke auf Acetylcholin kontrahierten. In vivo steigert Motilin den Druck im unteren Ösophagusphinkter (155), stimuliert Magenkontraktionen (157) und die Entleerung der Gallenblase (115), verkürzt die Dünndarmtransitzeit (159) und steigert die Kolonmotilität (153). Studien fanden eine Beschleunigung der Magenentleerung durch Motilin-Gabe bei Gesunden (32) und bei Diabetikern (169). Der Motilinspiegel ist bei Diabetikern erhöht (1, 61, 137).

### 2.1.3 Die Magenentleerung

#### 2.1.3.1 Flüssigkeiten

Nährstofffreie, hypo- oder isoosmolare Lösungen, wie Wasser oder physiologische Kochsalzlösung, werden rasch und exponentiell im Verhältnis zur Zeit aus dem Magen entleert (85, 158). Wesentlich hierfür ist der Druckgradient zwischen Fundus und Duodenum (6, 158). Die Peristaltik des distalen Magens soll unbeteiligt sein (158). Es wurde aber auch gezeigt, dass koordinierte Kontraktionen und Erschlaffungen von Antrum, Pylorus und Duodenum die Entleerung von Flüssigkeiten beeinflussen (86). Mit steigendem osmotischen Druck oder Nährstoffgehalt von Lösungen verzögert sich die Entleerung, bis hin zu einem linearen Verlauf im Verhältnis zur Zeit (119).

#### 2.1.3.2 Feste Nahrung

In der Anfangsphase (sog. Lag-Phase) entleert sich zunächst keine feste Nahrung aus dem Magen. Danach wird feste Nahrung linear im Verhältnis zur Zeit aus dem Magen entleert (158), wobei die Geschwindigkeit abhängig ist vom Nährstoffgehalt und der Osmolalität (88). Die Art des Kalorienträgers spielt nur eine untergeordnete Rolle. Nahrung gleicher kalorischer Dichte wird ungefähr gleich schnell entleert (88). Die Geschwindigkeit wird reguliert vom Druckgradient zwischen Magen und Duodenum (6, 74), der antralen Motilität (74, 85) und dem Kontraktionszustand des Pylorus (74).

#### 2.1.3.3 Unverdauliche Partikel

3 mm große Partikel verlassen schneller den Magen als verdauliche Nahrung (66).

Die meisten Autoren berichten aber auch bei noch kleineren oder länglichen unverdaulichen Partikeln über verzögerte Entleerungen:

- 2 x 5 mm große Partikel gleich schnell wie feste Nahrung (113)
- 10 x 2 x 2 mm große Partikel langsamer als Nahrung; nach 6 Stunden befand sich noch 1 Partikel von je 10 Partikeln bei 46 Personen im Magen (52)
- 8 x 2 x 2 mm große Partikel langsamer als Nahrung (71)
- Meyer J.H. et al. (126) verglichen Durchmesser von 0,5 mm, 1,0 mm, 2,4 mm und 3,2 mm in einem „up and down test“. 0,5 mm und 1,0 mm Partikel wurden zusammen mit einer Testmahlzeit entleert, 2,4 mm und 3,2 mm Partikel signifikant langsamer. Statistische Analysen der Ergebnisse erwarten eine Entleerung wie verdauliche Nahrung bei einem Durchmesser von  $1,4 \pm 0,3$  mm (Mittelwert  $\pm$  SE).

Postprandial können Partikel mit zunehmender Größe seltener dem Siebeffekt des Pylorus entkommen. Bei 2 Versuchen mit Einnahme von je 10 Tabletten mit 3, 4 oder 5 mm Durchmesser, sowie mit 5, 6 oder 7 mm Durchmesser nach einer Testmahlzeit, zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede in der Magenentleerungszeit der Tabletten verschiedener Größe (103). Der Verlauf der Magenentleerung der Tabletten war wie für Nahrung üblich linear und begann nach kurzer Zeit, also solange sich noch Nahrung im Magen befunden haben müsste. 5 gesunde Probanden schluckten nach einem 1500 kJ-Frühstück an drei Tagen jeweils zwei gleichgroße radioaktiv markierte Tabletten mit einem Durchmesser von entweder 7, 11 oder 13 mm (102). Nach 4 Stunden folgte ein Mittagessen. Die Magenentleerungszeiten der Tabletten waren bei 7 mm Durchmesser  $116 \pm 19$  min (Mittelwert  $\pm$  SE), bei 11 mm  $128 \pm 17$  min und bei 13 mm  $171 \pm 13$  min. Die 7 mm Tabletten verließen den Magen bei 3 von 5 Probanden gleichzeitig, die 11 mm Tabletten bei 4 von 5 Probanden und die 13 mm Tabletten bei allen 5 Probanden. Die Autoren schlossen aus den Magenentleerungszeiten, dass die 7 mm Tabletten und wohl auch die 11 mm Tabletten mit der postprandialen Peristaltik, die 13 mm Tabletten eher mit der interdigestiven Peristaltik den Magen verließen. 8 gesunde Probanden schluckten an 2 Tagen nach einem 1500 kJ-Frühstück oder einem 3000 kJ-Frühstück jeweils zwei gleichgroße radioaktiv markierte Tabletten mit einem Durchmesser 12 mm und durften nach 4 Stunden das Mittagessen einnehmen (39). Die Magenentleerungszeit der Tabletten betrug nach dem 1500 kJ-Frühstück  $306 \pm 49$  min (Mittelwert  $\pm$  SE) und war nach dem 3000 kJ-Frühstück signifikant länger mit durchschnittlich  $459 \pm 44$  min. Die zwei Tabletten verließen den Magen nach dem 1500 kJ-Frühstück bei 4 von 8 Probanden gleichzeitig und nach dem 3000 kJ-Frühstück bei 5 von 8 Probanden gleichzeitig, das heißt innerhalb einer Messpause von anfangs 10 min und später 30 min. Ansonsten betrug die Zeitdifferenz der Magenentleerung der zwei identischen Tabletten 40 bis 490 min. Die Magenentleerung der Tabletten dürfte also aufgrund der Zeiten häufig nicht zusammen mit dem Frühstück geschehen sein, und der Zeitpunkt ist nicht vorhersehbar. Ein mit einem Metalldetektor verfolgtes  $11 \times 6$  mm großes Partikel verließ den Magen um so später nach dem Essen oder Trinken von Milch, je größer der Kaloriengehalt war (45). Falls dabei nach mehr als 1 h postprandial ein kleiner Nachtisch gereicht wurde, blieb das Partikel ebenfalls signifikant länger im Magen. In Einzelfällen wurde jedoch die Magenentleerung während oder nach Einnahme eines 4000 kJ-Mittagessens gemessen. Nach Trinken von 250 ml Wasser verließ das Partikel nach  $38 \pm 8$  min (Mittelwert  $\pm$  SE) den Magen, nüchtern nach  $38 \pm 11$  min. Nährlösung mit 4 kcal pro kg Körpergewicht hatte bei gesunden Probanden eine Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) der Magenentleerung von  $1,1 \pm 0,3$  h (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung = SD) (130). Eine 30 min danach eingenomme-

ne 20 x 7 mm große ph-sensitive Kapsel verließ den Magen nach  $4,3 \pm 1,4$  h, also ca. 3 Stunden nach der Halbwertszeit der Magenentleerung. Die fortlaufende Nahrungsaufnahme von Frühstück, Zwischenmahlzeit, Mittagessen, Zwischenmahlzeit und Abendessen verzögerte die Magenentleerung der ph-sensitiven Kapsel auf über 14,5 h.

Gleichzeitige Messungen von Magenentleerung und Motilität zeigen, dass Partikel mit zunehmender Größe öfter und schließlich nur noch mit intensiver interdigestiver Peristaltik den Magen verlassen. Bei 15 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 38 Jahren wurde gleichzeitig Manometrie, Magenentleerungsszintigraphie einer 412 kcal-Mahlzeit und Röntgen von 10 geschluckten Markern (2 x 2 x 8 mm) durchgeführt (28). Bis Versuchsende nach 4 ½ Stunden hatten 5 Probanden Kontraktionen, die das Antrumlumen verschließen. Bei diesen 5 und einem weiteren Probanden waren alle Marker aus dem Magen entleert. Bei 3 Probanden war ein Teil der Marker aus dem Magen entleert, bei 6 Probanden waren alle Marker noch im Magen. Vergleicht man die beiden Gruppen mit oder ohne Kontraktionen die das Antrumlumen verschließen, war die Halbwertszeit der Magenentleerung der Mahlzeit ohne signifikanten Unterschied. 8 gesunde Probanden aßen eine radioaktiv markierte 1200 kJ-Mahlzeit und schluckten direkt danach 5 radioaktiv markierte Tabletten (Durchmesser 5 x 7 mm) sowie eine 25 x 8 mm große drucksensitive Kapsel (35). Bei 4 Probanden entleerten alle Tabletten aus dem Magen, solange sich noch Nahrung darin befand, mit der postprandialen Peristaltik. Die drucksensitive Kapsel konnte jeweils die Motilität im Magen messen und entleerte sich bei drei dieser Probanden mit der ersten Phase III des MMC aus dem Magen, bei dem vierten Probanden erst mit späterer Phase III-Aktivität. Bei zwei Probanden entleerten 4 Tabletten mit postprandialer Peristaltik aus dem Magen und die fünfte Tablette zusammen mit der drucksensitiven Kapsel mit der ersten Phase III des MMC. Bei einem Probanden entleerten alle Tabletten mit der ersten Phase II des MMC aus dem Magen und die drucksensitive Kapsel mit der ersten Phase III. Bei einem Probanden entleerte sich eine Tablette mit postprandialer Peristaltik aus dem Magen und die übrigen 4 Tabletten mit der ersten Phase II oder III des MMC. Die drucksensitive Kapsel verblieb bei diesem Probanden im Magen, trotz Aufzeichnung von 3 MMC-Zyklen mit Phase III innerhalb der Messdauer von 12 Stunden. Bei nur vier nüchternen gesunden Probanden wurde in Rechtsseitenlage die Magenentleerung einer 7 x 20 mm großen ph-sensitiven Heidelberger Kapsel gleichzeitig mit Manometrie untersucht (131). Die Magenentleerung der Heidelberger Kapsel erfolgte bei drei Probanden mit der ersten Phase III des MMC, die bei zweien auch im Antrum und bei einem erst im Duodenum gemessen wurde. Bei dem vierten Probanden wurde die Phase III des MMC jeweils nicht im Antrum sondern erst im Duodenum gemessen und die Heidelberger Kapsel verließ den Magen erst mit der zweiten Phase III. Das weist darauf hin, dass eine Phase III des MMC auch dann die Ma-



genentleerung begünstigt, wenn im Antrum die Motilitätskriterien einer Phase III nicht erfüllt sind. Die Messungen können aber durch die Manometriesonde beeinflusst worden sein. Nach den Daten der Untersucher verließ eine Heidelberger Kapsel in Rücken- oder Linksseitenlage nur in 2 von 8 Fällen mit der ersten Phase III den Magen. 15 gesunde Probanden schluckten direkt nach einer kombinierten (fest/flüssigen) Testmahlzeit eine Smart Pill (Durchmesser 13 x 26 mm), die pH-Wert, Druck und Temperatur misst (26). Gleichzeitig wurde eine antroduodenale Manometrie durchgeführt. Nach der Testmahlzeit verließ die Smart Pill bei 4 Probanden zeitnah zur ersten Phase III des MMC den Magen und bei 5 Probanden zeitnah zur zweiten Phase III. Bei 5 Probanden verließ die Smart Pill mit isolierten Kontraktionen im distalen Antrum den Magen, zweimal vor der ersten Phase III des MMC und dreimal zwischen erster und zweiter Phase III. Bei einem Probanden verblieb die Smart Pill länger als 7 Stunden im Magen. Die Magenentleerungszeit der Smart Pill korrelierte mässig mit der Magenentleerungszeit der festen Komponente der Testmahlzeit. In einem weiteren Versuch dieser Studie schluckten 5 nüchterne Probanden die Smart Pill mit Wasser, gleichzeitig mit antroduodenaler Manometrie. 4 mal verließ die Smart Pill mit der ersten und einmal mit der zweiten Phase III den Magen. Die Entleerungszeit der Smart Pill korrelierte deutlich mit der Entleerungszeit des gleichzeitig eingenommenen Wassers. In einer anderen Studie korreliert die Magenentleerungszeit von Videoendoskopiekapseln bei Patienten nicht zur Magenentleerungszeit einer Testmahlzeit an einem anderen Tag (7).

Die Magenentleerung von radioaktiv markierten Partikeln mit mehr als 2 mm Durchmesser und einer Dichte von durchschnittlich 0,23 g/cm<sup>3</sup> und 1,82 g/cm<sup>3</sup> wurde postprandial verglichen (201). Die leichten Partikel schwammen mehr als 5 Stunden oben auf dem Mageninhalt. Die schweren Partikel sanken schnell nach unten und verließen den Magen nach durchschnittlich weniger als einer Stunde. In nüchternem Zustand, ohne dass leichte Partikel auf dem Mageninhalt aufschwimmen können, konnte keine Verzögerung der Magenentleerung bei 6 x 6 x 20 mm Kapseln mit einer Dichte von 0,51 g/cm<sup>3</sup> verglichen mit einer Dichte von 1,31 g/cm<sup>3</sup> gemessen werden (135). Verlangsamend wirkt auch ein hohes spezifisches Gewicht eines Markers. Die Magenentleerung von Markern mit einer Dichte von 2,0 g/cm<sup>3</sup> war postprandial signifikant langsamer als bei einer Dichte von 1,0 g/cm<sup>3</sup> (126). Härtere Partikel verlassen den Magen langsamer als elastische (125). Der maximale Durchmesser eines Partikels, das noch den Pylorus passieren kann, wird mit 25 mm angegeben (42).

Praktische Relevanz hat dies für die Magenentleerung von Tabletten, deren Magenentleerungsgeschwindigkeit abhängig von der Art zuvor eingenommener Mahlzeiten ist.

## 2.1.4 Die gestörte Magenentleerung

### 2.1.4.1 Beschleunigte Magenentleerung

Eine beschleunigte Magenentleerung ist meist Folge chirurgischer Eingriffe mit Pyloroplastik oder trunkulärer Vagotomie, wobei die rezeptive Erschlaffung des Fundus vermindert und damit der für die Magenentleerung wichtige Druckgradient Fundus-Duodenum erhöht wird (67, 128). Das Ulcus duodeni als Ursache ist hier umstritten (67). Eine weitere Ursache ist das Zollinger-Ellison-Syndrom (128).

### 2.1.4.2 Verlangsamte Magenentleerung

Eine verlangsamte Magenentleerung kann unabhängig voneinander sowohl für Flüssigkeiten als auch feste Nahrung bestehen (112). Mögliche Ursachen einer verzögerten Magenentleerung sind (67): Mechanische Obstruktion, trunkuläre Vagotomie mit Erschlaffung des Antrums, Muskelerkrankungen, Ulkus-Krankheit mit pylorus-nahen Ulzera oder Narben, gastroösophageale Refluxerkrankung, Hypothyreose, Neuropathien, virale Gastroenteritis, idiopathisch, Anorexia nervosa, Erkrankungen des Zentralnervensystems, Urämie, Elektrolytstörungen und Stoffwechselentgleisungen wie Azidose oder hepatisches Koma.

Mögliche Mechanismen verzögerter Entleerung sind:

- *Hypotonie des Fundus:*

Bei Hypotonie des Fundus fehlt die treibende Kraft für die Magenentleerung von Flüssigkeit und fester Nahrung (6).

- *Antrale Hypomotilität:*

Bei antraler Hypomotilität ist die Entleerung fester Nahrung verzögert (23, 85). Festgestellt wurde antrale Hypomotilität bei diabetischer Gastroparese (24, 120, 123) und bei einem Teil der Fälle von nicht-ulzeröser Dyspepsie (21). Auch Verminderung oder Fehlen der MMC wurde bei nicht-ulzeröser Dyspepsie (21) und Diabetes mellitus (1, 55, 82, 156) festgestellt. Bei Diabetikern beginnt die Phase III oft erst im Duodenum (1, 24, 120, 123).

- *Pylorospasmus:*

Pylorospasmus wurde bei Diabetikern postprandial und interdigestiv nachgewiesen (123). Teilweise wurde er begleitet von antraler Hypomotilität und intestinaler Dysmotilität.

- *Unkoordinierte Kontraktionen:*

Normalerweise zieht eine Kontraktion des Antrums eine Erschlaffung des Duodenums nach sich (86). Unkoordinierte Kontraktionen und Pylorospasmus kann man bei gesunden Probanden mit einer intraduodenalen Lipidinfusion auslösen (74). Auch der Einfluss koordinierter Kontraktionen auf die Halbwertszeit der Magenentleerung von fester Nahrung

wurde gezeigt (85). Auch bei Störungen der Peristaltik nachgeschalteter Darmabschnitte verzögert sich die Entleerung fester Nahrung aus dem Magen (23).

- Tachygastrie und Tachyarrhythmie:

Bei Diabetikern (122) und bei Patienten mit funktionellen Oberbauchbeschwerden (67) wurde eine Tachygastrie, also eine Beschleunigung der Frequenz der Kontrollaktivität (slow waves) des Antrums ( $>3/\text{min}$ ) nachgewiesen. Tachygastrien sind oftmals auch arrhythmisch. Oft findet man dabei ektope Schrittmacher in distalen Regionen des Magens. Ektope Schrittmacher treten vor allem nach Vagotomie auf (175). Die interdigestive Phase ist viel vulnerabler für eine Schrittmacherektopie. Die Folgen von Tachygastrie oder Arrhythmie sind antrale Hypomotilität, Pausen der Schrittmacheraktivität und danach teilweise retrograde Weiterleitung der Schrittmacherpotentiale (205).

#### 2.1.4.3 Symptome gestörter Magenentleerung

Missempfindungen können durch Dehnung und hohen Druck entstehen. Bei gleicher Dehnung des Magens durch einen Ballon entstehen stärkere Missempfindungen, wenn der Magen dabei höhere Drücke entwickelt (139). Ein hoher Druck beschleunigt die Magenentleerung. Folglich entstehen Missempfindungen und verzögerte Entleerung nicht durch die gleichen Motilitätsbedingungen. Desweiteren kann eine afferente Neuropathie die Impulse an das ZNS, die Missempfindung signalisieren, abblocken. Die Werte für Verzögerungen der Magenentleerung korrelieren auch nicht gut mit angegebenen Missempfindungen im Oberbauch (38, 50, 81, 83, 98, 112).

## **2.2 Neuropathie bei Diabetes mellitus**

### **2.2.1 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus teilt man ein in Typ I (ohne Insulineigenproduktion) und in Typ II (mit noch vorhandener Insulinproduktion), wobei zwischen Typ IIa (ohne Übergewicht) und Typ IIb (mit Übergewicht) differenziert wird. Darüber hinaus gibt es noch den sekundären Diabetes mellitus, wie z.B. bei Pankreaserkrankungen. Die Prävalenz des Diabetes mellitus in der Region Augsburg (124) wurde mit 2,5 % bei Männern und 2,7 % bei Frauen angegeben. Im Alter zwischen 65 und 74 Jahren betrug die Prävalenz ca. 11 %. Der Typ I-Diabetes soll ca. 5 % und der Typ II Diabetes ca. 90 % der Fälle von Diabetes mellitus ausmachen (70). Typ I-Diabetes tritt fast immer vor dem 40. Lebensjahr auf. Als Pathogenese ist allgemein akzeptiert, dass ein Zusammentreffen erblicher Veranlagungen und einer Virusinfektion zu einer

Autoimmunreaktion führt, mit nachweisbaren Antikörpern gegen verschiedene Bestandteile der insulinproduzierenden B-Zellen des Pankreas oder gegen Insulin selbst.

## **2.2.2 Pathologie und Pathogenese der Neuropathie**

### **2.2.2.1 Einteilung**

Mit längerer Diabetesdauer und gehäuft bei schlecht eingestelltem Blutzucker tritt bei Diabetikern eine Neuropathie auf, die sich meistens systemisch ausbreitet und jeden Nerv im Körper, ob markhaltig oder marklos, betreffen kann. Man teilt die diabetische Neuropathie ein in (180):

- Sensomotorische Polyneuropathie
  - Distalsymmetrische Polyneuropathie
  - Proximale vorwiegend motorische Polyneuropathie
  - Fokale und multifokale Neuropathien
- Autonome Neuropathie

Es fällt auf, dass jeweils die längsten Nervenfasern betroffen sind (180, 192). Von einer peripheren sensomotorischen Neuropathie sind zuerst sockenförmig die Beine befallen. Bei einer autonomen Neuropathie des Herzens fällt zuerst die vagale Steuerung aus (48, 206), bei der Pupilleninnervation zuerst die sympathischen Fasern. Bei klinisch manifester autonomer Neuropathie finden sich meist auch Zeichen peripherer Neuropathie, wobei eine autonome Neuropathie schon bei neu entdecktem Diabetes mellitus bereits vorliegen kann.

### **2.2.2.2 Pathophysiologie der Neuropathie**

Beim Diabetiker histologisch nachgewiesene Schäden sind:

- *Nervenfaserschwund (10, 170) und Markscheidenschwund mit Remyelinisierungszeichen (10)*: Eine ausgeprägte axonale Atrophie scheint einem Markscheidenschwund nicht voranzugehen (182), was eine direkte Schädigung der Markscheiden wahrscheinlich macht. Es werden aber auch marklose Axone befallen (19), was einen direkten Befall der Axone nahelegt.
- *Verdickung der perineuralen Basalmembranen (170)*: Die Bedeutung dieses Befundes wird als fraglich oder allenfalls geringfügig eingestuft.
- *Ultrastrukturelle Veränderungen von enterischen Plexus und Ganglien*: Am Meißner Plexus der Rektumschleimhaut fand Schmidt (170) eine Dilatation der Axone mit Reduktion der Transmittervesikel und Neurofilamente sowie multilamelläre Verdickungen der Basal-

membran der Schwann-Zellen. Auch am Ösophagus fanden sich Schwellungen und Unregelmäßigkeiten der Axone von Auerbach Plexus und N.vagus (174).

Der Pathomechanismus, der letztendlich den Nerv schädigt, ist unklar. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Diskutiert werden folgende Hypothesen:

- *Sauerstoffmangelversorgung* durch Verdickung der Basalmembran der Blutgefäße, Arteriosklerose, verschlechterte Fließeigenschaften des Blutes und Stoffwechselveränderungen in den die Nerven versorgenden Blutgefäßen (134, 192).
- *Osmotische Veränderungen*: Es wurde ein erhöhter endoneuraler Flüssigkeitsdruck nachgewiesen (121).
- *Überproduktion von Superoxid-Anionen durch die mitochondriale Elektronentransportkette*: Bei Hyperglykämie werden vermehrt Superoxid-Anionen produziert (20). Diese hemmen die Glyceraldehyd-Dehydrogenase, ein Schlüsselenzym der Glykolyse. Dadurch erhöht sich der Polyolstoffwechsel sowie die Bildung von ‚advanced glycation endproducts‘ und die Proteinkinase C wird induziert, wie nachfolgend beschrieben.
- *Gestörter Polyolstoffwechsel*: Glukose wird bei hohem Blutspiegel zu Sorbitol, einem Polyol, und Fruktose verstoffwechselt, die in Nerven diabetischer Ratten vermehrt nachgewiesen wurden (65, 179). Diese Anreicherung führt zu einem osmotisch bedingten Ödem der Schwann’schen Zelle und des Nerven.
- *Aktivierung des Rezeptors für ‚advanced glycation endproducts‘ (Rage)*: Die vermehrte Bildung von ‚advanced glycation endproducts‘ aktiviert den danach benannten Rezeptor Rage (68). Dadurch und auch durch Sauerstoffradikale der mitochondrialen Atmungskette soll der proinflammatorische Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktiviert werden, was zur Entstehung einer Polyneuropathie beiträgt (208).
- *Induktion der Proteinkinase C*: Eine diabetische Stoffwechsellage führt zur Induktion der Proteinkinase C. Tierversuche mit Inhibitoren der Proteinkinase C konnten den neuronalen Blutfluss und die Nervenleitgeschwindigkeit verbessern (208).
- *Gestörter Myoinositolstoffwechsel*: Eine Zunahme von freien Zuckern im Nerv soll den Myoinositolgehalt senken, wie im diabetischen Nerv gefunden wurde, und damit auf nicht geklärte Weise die Aktivität der Natrium/Kalium-abhängigen-ATPase vermindern (65). Bei diabetischen Ratten wurde ein erniedrigter Myoinositolgehalt des Axons und eine Reduzierung der Nervenleitgeschwindigkeit nachgewiesen (204). Myoinositol-Gabe verbesserte die Nervenleitgeschwindigkeit und die Aktivität der Natrium/Kalium-abhängigen-ATPase.

- *Störungen des axonalen Transportsystems:* Der axonale Transport ist unerlässlich für den Stoffwechsel und die Bereitstellung von Neurotransmittern. Im Nerv diabetischer Ratten wurde eine Verminderung der Transmitterbereitstellung gemessen (171).
- *$\alpha$ -Liponsäuremangel:* Bei Polyneuropathie wurde ein Rückgang der  $\alpha$ -Liponsäurekonzentration in der Leber nachgewiesen, was für den Stoffwechsel des Nervensystems wichtige Enzyme beeinflussen soll. Ein Therapieversuch bei Diabetikern mit  $\alpha$ -Liponsäure zeigte signifikante Remissionen, vor allem bei der autonomen Neuropathie (154).
- *Gestörte Bioverfügbarkeit des Neurotransmitters Stickoxid (NO):* Sowohl ein Mangel als auch exzessive Produktion des Neurotransmitters Stickoxid (NO) wurde bei Diabetes mellitus festgestellt (192).

### **2.2.3 Die sensomotorische Polyneuropathie**

#### **2.2.3.1 Die distal-symmetrische Polyneuropathie**

Bei der distal-symmetrischen Polyneuropathie (180) stehen sensible Störungen im Vordergrund. Betroffen sind alle Empfindungsqualitäten wie Berührungsempfinden, Schmerzempfinden, Vibrationsempfinden, Diskrimination von Reizen, Temperaturempfinden und Gelenklagesinn. Es treten vor allem nächtliche Dysästhesien auf. Es handelt sich um Kribbel-, Pelzigkeits-, Spannungs- und Verkrampfungsgefühle, Kälte- oder Hitze-Missempfindungen oder den Eindruck von „Schwellung“ oder „Bandagierung“. Der Schmerz kann dumpf, aber auch elektrisierend, reißend sein und ist zumeist tief lokalisiert, ähnlich einem Knochenschmerz. Es gibt hyperästhetische Missempfindungen, die die Berührung durch Kleidung unerträglich machen. Beim Entstehen des diabetischen Fußes sind neben Verlust der sensorischen Afferenzen auch autonome vaso- und sudomotorische Störungen beteiligt. Muskeleigenreflexe am Bein fallen früh aus; eine Muskelatrophie durch motorische Neuropathie ist meist eher gering ausgeprägt.

#### **2.2.3.2 Die proximale vorwiegend motorische Neuropathie**

Viel seltener zeigt sich die diabetische Neuropathie zuerst proximal an der unteren Extremität. Dabei stehen Myotrophie und Parese sowie Schmerzen im Vordergrund, mit oft asymmetrischer Ausprägung (180).

### 2.2.3.3 Mononeuropathien

Bei den Mononeuropathien werden lokale Ursachen vaskulärer oder mechanischer Art angeschuldigt (134), häufig eine Rolle zu spielen. Befallen werden Hirnnerven oder periphere Nerven, oder es entsteht ein radikulär imponierendes Syndrom.

### 2.2.4 Neuropathie des autonomen Nervensystems

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über typische Schädigungen im Rahmen einer diabetischen Neuropathie des autonomen Nervensystems.

Erforgsorgan	Schädigung
Das kardio-vaskuläre System	Verminderte respiratorische Rhythmusvariabilität, Ruhetachykardie, verminderte Reaktion der Herzfrequenz auf Reize, pathologische Orthostasereaktion, Herzrhythmusstörungen
Ösophagus	Störungen der Peristaltik, Funktionsstörungen des unteren Ösophagussphinkter
Magen	Tachygastrie sowie Arrhythmie der elektrischen Kontrollaktivität (slow waves), antrale Hypomotilität, Pylorospasmus, Verzögerung der Magenentleerung, Störungen des MMC, wobei keine Phase III nachweisbar ist bzw. diese erst im Duodenum beginnt, Bildung von Phytobezoaren, Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden, Halitosis
Gallenblase	Vergrößertes Gallenblasenvolumen, verminderte postprandiale Kontraktionen
Darm	Diarrhoe, Obstipation
Analsphinkter	Inkontinenz
Harnblase	Verminderte Dehnungswahrnehmung, Schwäche des M. detrusor vesici, Verlängerung der Miktionszeit, Restharn, Störung der Kontinenz
Sexualorgane	Anorgasmie bei Frauen; erektile Impotenz bei Männern
Haut	Neurotrophische Ulzera, Anhidrose
Pupille	Störungen der Pupillomotorik, wie verminderte Pupillengröße und Denervierungshypersensitität
Atmungsorgan	Hypoventilationsepisoden, Atemstillstände

**Tabelle 1:** Liste typischer Schädigungen im Rahmen einer diabetischen Neuropathie des autonomen Nervensystems.

#### 2.2.4.1 Das kardiovaskuläre System

Die Prävalenz einer kardialen autonomen Neuropathie bei Diabetikern wird mit ca. 20 % angegeben (192). Manifestationen bzw. Schäden und ihre Ursache bei diabetischer autonomer Neuropathie sind:

- *Verminderte respiratorische Arrhythmie:*

Diese ist ein Frühzeichen der Läsion des N. vagus und zeigt sich bei forciertem Atmen (48, 140).

- *Ruhetachykardie:*

Die Ruhetachykardie tritt bei manifester Vagusläsion auf (48, 140).

- *Verminderte Reaktion der Herzfrequenz auf Reize:*

Die Anpassung der Herzfrequenz an Belastungen wird einem komplexen Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus zugeschrieben. Die Herzfrequenzvariabilität bei Diabetikern korreliert invers mit dem Vorhandensein einer Neuropathie (198), speziell bei einer autonomen Neuropathie. Sehr selten zeigt sich der extreme Befund einer fixierten Herzfrequenz, die nicht mehr beeinflussbar ist (13, 111) ähnlich dem transplantierten, also völlig denervierten Herzen.

- *Pathologische Orthostasereaktion:*

Sie zeigt eine Sympathikusläsion an (13, 48). Ein Absinken des systolischen Blutdrucks von bis 70 mm Hg kann eine dauerhafte Bettlägerigkeit des Betroffenen zur Folge haben.

- *Verminderte Nozizeption:*

In Verbindung mit der erhöhten Inzidenz der koronaren Herzerkrankung beim Diabetiker, bedeutet diese verminderte Schmerzempfindung eine gefährliche Verschleierung der Symptomatik, so z.B. bei Angina pectoris und Herzinfarkt (192).

- *Störungen des Herzrhythmus:*

Bei Diabetikern wurden lebensbedrohliche Arrhythmien festgestellt (140, 192). Es wurden Fälle von ungeklärtem plötzlichen Herztod beschrieben (192).

#### 2.2.4.2 Ösophagus

Von Störungen ist hauptsächlich die glatte Muskulatur des distalen Abschnittes der Speiseröhre betroffen (4, 76). Die Befunde ähneln denen bei Z.n. Vagotomie (4). Ösophageale Motilitätsstörungen wurden gehäuft bei peripherer und autonomer Neuropathie nachgewiesen (76, 78). Nachgewiesene Störungen sind:



- Die Geschwindigkeit der schluckinduzierten primären propulsiven Kontraktionen ist herabgesetzt (76, 78, 156).
- Die Amplitude der schluckinduzierten primären propulsiven Kontraktionen ist vermindert (4, 76, 156).
- Die Häufigkeit der schluckinduzierten primären Peristaltik ist verringert (3, 78).
- Der Ruhetonus des unteren Ösophagussphinkters ist herabgesetzt (3, 76, 156).
- Die reflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters setzt verzögert ein (76) und dauert länger (76, 156).

Der Druckanstieg des unteren Ösophagussphinkters bei gefülltem Magen, ein wichtiger Schutz gegen Reflux, ist jedoch nicht gestört (76). Symptomatisch werden Ösophagusmotilitätsstörungen bei Diabetikern selten (76).

#### 2.2.4.3 Magen

Die häufigste Störung im Rahmen einer gastrointestinalen autonomen Neuropathie ist eine Verzögerung der Magenentleerung (9, 50, 75, 81, 82, 84, 95, 98, 100, 112, 137, 197, 199). Als erstes soll die Entleerung fester Nahrung verzögert sein (112). Als frühes Symptom gilt auch eine Störung des MMC, wobei keine Phase III mehr nachweisbar ist (1, 55, 82, 156) bzw. diese erst im Duodenum beginnt (1, 24, 120, 123). Für Flüssigkeiten wurden auch normale oder beschleunigte Entleerungen beschrieben (112, 137). Die Häufigkeit einer Gastroparese wird sehr unterschiedlich angegeben. Feldman et al. (51) fanden die Symptome Übelkeit/Erbrechen bei 29 % und abdominelle Schmerzen bei 34 % der Diabetiker. Jones et al. (95) untersuchten die Prävalenz einer Gastroparese mittels Magenentleerungsszintigraphie bei ambulanten Patienten mit Diabetes mellitus und ohne Behandlung mit Prokinetika. 19 % der Diabetiker hatten eine verlangsamte Entleerung von fester Nahrung und Flüssigkeit, 35 % eine verlangsamte Entleerung nur von fester Nahrung und 8 % eine verlangsamte Entleerung nur von Flüssigkeit. Nachgewiesene Motilitätsstörungen sind antrale Hypomotilität (24, 120, 123) und Pylorospasmus (123). Die Störungen ähneln denen nach Vagotomie (51), wie auch die bei Diabetikern gefundene verringerte Säuresekretion (50). Eine Häufung von Gastroparese bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie fanden manche Autoren (38, 82, 100, 197, 199); andere Autoren (83, 84) fanden diesen Zusammenhang nicht. Die Magenentleerungsstörungen sind von wechselnder Intensität, wobei vor allem im Frühstadium metabolische Ursachen angeschuldigt werden. Induzierte man bei Gesunden eine Hyperglykämie, so verlangsamte sich die Magenentleerung (43, 57, 117, 146, 173). Antrale Kontraktionen wurden gehemmt bei einem Serumblutzuckerspiegel von 140 mg/dl (8), 175 mg/dl (8, 69) und bei 216 bis 288 mg/dl (56). In

einer dieser Studien (69) wurde bei 140 mg/dl noch keine Veränderung gemessen. Bei einem Serumblutzuckerspiegel von 216 bis 288 mg/dl traten verglichen mit Euglykämie vermehrte Kontraktionen des Pylorus auf (56). Bei einem Serumblutzuckerspiegel von 230 mg/dl wurden Arrhythmien der elektrischen Aktivität im Magen ausgelöst, bei 175 mg/dl noch nicht (69). Auch bei Diabetikern verzögert eine Hyperglykämie die Magenentleerung (57, 82-84, 161, 173), hemmt die antrale Motilität (161) und löst Tachygastrien sowie Arrhythmien der elektrischen Magenaktivität aus (93).

Symptome der Gastroparese sind Übelkeit, postprandiales oder morgentliches Erbrechen, Völlegefühl, Oberbauchbeschwerden, Sodbrennen, Halitosis, Gewichtsverlust und Bildung von Phytobezoaren im Magen (51). Die Symptome korrelieren meist nicht mit den gemessenen Entleerungsverzögerungen (38, 50, 81, 83, 98, 112).

#### 2.2.4.4 Gallenwege

Bei Diabetikern wurde eine erhöhte Inzidenz von Gallensteinen gefunden (141). Die lithogene Zusammensetzung der Galle bei Diabetikern (22) ist eine mögliche Erklärung für die erhöhte Steininzidenz. Es wurden auch verminderte postprandiale Kontraktionen der Gallenblase bei Diabetikern mit kardialer autonomer Neuropathie (196) sowie vergrößerte Gallenblasenvolumina bei Diabetikern nüchtern oder postprandial (17, 63) gefunden. Dies kann man als Motilitätsstörung im Rahmen einer autonomen Neuropathie deuten. Es wurde keine Korrelation zwischen Magenentleerung und Gallenblasenmotilität beobachtet (199).

#### 2.2.4.5 Dünndarm

Der Dünndarm gilt als wesentlich für die Entstehung der diabetischen Diarrhoe (4, 51, 79). Der typische Verlauf ist Entleerungen von wässrigen Stühlen, manchmal mehr als 20 mal pro Tag, gehäuft nachts, frühmorgens und postprandial (79, 192). Die Prävalenz wird angegeben zwischen 20 % (192) und 22 % (51) der Diabetiker. Man fand eine Häufung bei Männern mit schlecht einstellbarem Blutzucker (79) und gehäuftes Auftreten bei peripherer oder autonomer Neuropathie (4, 79, 197). Die Diarrhoe tritt in wochenlangen Phasen mit nachfolgender Remission oder sogar im Wechsel mit Obstipation auf (4, 79). Im Verlauf der Erkrankung wurde eine Abnahme der Symptomatik beschrieben (4). Die Pathogenese ist unklar bzw. mehrschichtig. Ein Aspekt ist eine verlängerte Dünndarmtransitzeit mit bakterieller Fehlbesiedelung (79), die zu einer Dekonjugation von Gallensäuren führt. Andere Autoren fanden eine normale (200) oder beschleunigte Dünndarmtransitzeit (137). Es wurden ultrastrukturelle Veränderungen des intrinsischen Nervensystems mit Schwellung der Axone gefunden (170).

Zu den Differentialdiagnosen zählen eine osmotische Diarrhoe durch Zuckeraustauschstoffe wie Sorbit und Xylit und Nebenwirkungen der Biguanide.

#### 2.2.4.6 Kolon

Die Häufigkeit einer Obstipation unter Diabetikern wird mit 60 % (51, 192) angegeben. Feldman et al. (51) fanden bei Diabetikern ohne Neuropathie in 29 % und mit Neuropathie in 88 % eine Obstipation. Die Kolonaktivität bei obstipierten Diabetikern reagiert auf Nahrungsaufnahme verzögert, weniger oder gar nicht (9). Trotz vielerlei Hinweise, dass die Obstipation bei Diabetikern auf einer autonomen Neuropathie beruht, ist ihre genaue Pathogenese nicht geklärt (4, 192).

#### 2.2.4.7. Stuhlinkontinenz

Bei der diabetischen Inkontinenz besteht oft Stuhldrang und nachfolgender Abgang von flüssigem Stuhl (168). Das Leiden verläuft wie die Diarrhoe oft in Phasen und tritt oft nachts und gleichzeitig mit Diarrhoen auf (168). Feldman et al. (51) geben die Häufigkeit bei Diabetikern mit 20 % an. Bei inkontinenten Diabetikern wurde im analen Sphinkterbereich ein erniedrigter Ruhetonus gemessen (168, 183). Bei willkürlicher Kontraktion des Schließmuskels wurden normale Druckwerte erreicht (168). Bei simultaner Druckmessung des Sphincter ani internus, des Sphincter ani externus und des Rektums mit 3 Ballons (194), zeigten sich normale Sphincter ani internus-Reflexe, aber eine reduzierte Wahrnehmung rektaler Dehnungsreize und eine erhöhte Auslöseschwelle der erlernten Kontraktion des M. sphincter ani externus. Es wurden auch abnormale spontane Relaxationen des Analsphinkters gemessen sowie eine verzögerte sensible Wahrnehmung einer rektalen Dehnung (183).

#### 2.2.4.8 Blasenentleerungsstörungen

Durch gezielte Anamnese wurden bei 40 % von urologisch unauffälligen Diabetikern Dysfunktionen der Blasenentleerung gefunden (59). Die typische diabetische Blasenentleerungsstörung beruht auf verminderter Dehnungswahrnehmung, Schwäche des parasympathisch innervierten M. detrusor vesici und eventuell Störung der Kontinenz (193). Harndrang wird von Diabetikern erst bei 400-600 ml Blasenfüllung angegeben verglichen mit 150-200 ml bei gesunden Kontrollen. Die normale maximale Kapazität der Harnblase von ca. 400 ml ist auf bis zu 1 Liter erhöht. Das von der Detrusor-Aktivität abhängige Verhältnis von Volumen/Druck ist deutlich erhöht. Die Miktionszeit ist verlängert und der maximale Harnfluss reduziert. In-

sulinpflichtige Diabetiker und an peripherer Polyneuropathie leidende Diabetiker wiesen signifikant häufiger diese Probleme auf.

#### 2.2.4.9 Sexualstörungen

##### *Frauen:*

Bei Diabetikerinnen wurde eine Häufung sekundärer Anorgasmie gefunden (192).

##### *Männer:*

Die Häufigkeit von erektiler Impotenz wird bei Diabetikern mit 35-75 % angegeben (192) bei Vorliegen einer diabetischen Diarrhoe mit 100 % (200). Seltener treten Ejakulationsstörungen auf, am häufigsten wohl retrograde Ejakulation. Die Erektion ist hauptsächlich parasympathisch gesteuert über dieselben spinalen Zentren und Nerven wie die Innervation der Blase und bedarf einer ausreichenden Durchblutung. Der entscheidende ätiologische Faktor wird kontrovers diskutiert (192): vaskuläre Schäden, Neuropathie, eine Kombination von beiden Faktoren, endokrine oder psychische Ursachen.

#### 2.2.4.10 Trophische Störungen

Die neuronale Steuerung des Tonus der Blutgefäße ist rein sympathisch (132). Die arterielle Innervation ist dichter als die der Kapillaren und Venen. Bei diabetischer autonomer Neuropathie ist der tonisierende Sympathikuseinfluss vermindert und folglich sind die Gefäße dilatiert. Die Reaktion der Gefäße auf Kühlung oder Erwärmung ist vermindert ähnlich wie nach Sympathektomie. Eine erhöhte venöse Sauerstoffsättigung bei Diabetikern weist auf arteriovenöse Shunts hin (16). Bei langjährigem Diabetes mellitus mit peripherer oder autonomer Neuropathie kann es zu neurotrophischen Ulzera kommen. Vor allem wenn die Ulzera an der Fußsohle oder hervortretenden Körperstellen auftreten, muss man von einem komplexen Zusammenwirken der Faktoren Gefäßtonus, Mikroangiopathie und Fehlbelastung durch Dysästhesien oder Hypästhesien als Folge einer peripheren Neuropathie ausgehen (16, 132).

#### 2.2.4.11 Anhidrose

Durch verminderte sympathische Innervation beim Diabetiker wird auch die Schweißsekretion vermindert (132). Üblicherweise besteht eine Anhidrose der distalen unteren Extremität und eine kompensatorische Hyperhidrose der oberen Körperhälfte, wie dies auch bei lumbaler Sympathektomie der Fall ist. Selten wurde gustatorisches Schwitzen (vor allem profuses Schwitzen) Sekunden nach Einnahme stark gewürzter Speisen gefunden (132).

#### 2.2.4.12 Pupillenstörungen

Die Häufigkeit von Pupillenstörungen bei Diabetikern soll ca. 36 % betragen (133). Bei Vorliegen autonomer oder peripherer Neuropathie sind die Störungen gehäuft. Hauptmanifestation ist eine verminderte Pupillengröße. Viele andere Störungen wurden nachgewiesen, darunter sympathische und parasympathische Schädigungen und Denervierungshypersensität.

#### 2.2.4.13 Respiratorische Störungen

Respiratorische Störungen bei Diabetikern sind Hypoventilationsepisoden und überraschende Atemstillstände, wie man sie bei zerebralen Erkrankungen auch beobachtet. Es wurde eine Häufung bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie festgestellt (15, 140).

### ***2.3 Diagnoseverfahren zur Erfassung von Magenentleerungsstörungen***

#### **2.3.1 Gastroskopie**

Die Gastroskopie ist kein sicheres Diagnoseverfahren für Peristaltikstörungen oder eine veränderte Entleerungszeit des Magens. Nur schwere Fälle von Gastroparese erkennt man an Essensresten trotz längerer Nüchternheit oder an Phytobezoaren. Die kurzzeitige direkte Beobachtung der Motilität erlaubt kaum Schlussfolgerungen, da die antrale Motilität starke physiologische Schwankungen zeigt.

#### **2.3.2 Magenentleerungsszintigraphie**

Man kann eine Testmahlzeit mit verschiedenen radioaktiven Isotopen für den festen und flüssigen Anteil markieren und den Verlauf der Magenentleerung beobachten (189). Dies ist eine physiologische Methode und stellt derzeit den Goldstandard dar.

#### **2.3.3 Atemtest**

Testmahlzeiten werden mit stabilen nicht radioaktiven Isotopen, z. B.  $^{13}\text{C}$ , markiert. Nach der Magenentleerung und Verdauung wird der Austritt der Isotope in der Atemluft in Form von  $^{13}\text{CO}_2$  mit einem Massenspektrometer oder Infrarotspektrometer bestimmt. Die signifikante Übereinstimmung der Entleerungszeit mit Magenentleerungsszintigraphie konnte gezeigt werden (148).

### **2.3.4 Sonographie**

Mittels Sonographie wird die Antrumweite gemessen, um eine Aussage über den Füllungszustand des Magens nach einer Mahlzeit zu gewinnen. Es konnte gezeigt werden, dass eine enge Korrelation der Ergebnisse dieses nichtinvasiven und nicht strahlenbelasteten Verfahrens mit denen der Entleerungsszintigraphie existiert (189). Die Motilität (Kontraktionen) des Antrum ist zwar sonographisch sichtbar aber schwer standardisierbar.

### **2.3.5 Manometrie**

Bei der Manometrie werden Druckmesser, entweder wasserperfundierte oder elektronische Messsonden (99), an verschiedene Stellen des Gastrointestinaltrakts platziert. Es kann nur die Peristaltik gemessen, aber nicht deren Wirkung auf den Mageninhalt beurteilt werden. Die Halbwertszeit (85) oder Entleerungskurve (23) von fester Nahrung korreliert signifikant mit einem Index antraler Motilität. Vorteilhaft ist die Möglichkeit, die interdigestive Peristaltik (MMC) zu messen.

### **2.3.6 Radiologische Verfahren**

Bei einer Magenbreipassage ist die Magendehnung und die Koordination der Peristaltik zu beobachten (98). Nachteilig ist die hohe Strahlenbelastung und die unphysiologische Zusammensetzung des Kontrastmediums. Eine hohe Strahlenbelastung besteht auch bei Einnahme unverdaulicher röntgendichter Marker zusammen mit einer Mahlzeit gefolgt von Röntgenaufnahmen zur Beurteilung der Magenentleerung (52).

### **2.3.7 Elektrogastrographie**

Mit auf dem Epigastrium angebrachten Elektroden ist die Summenaktivität aus elektrischer Kontrollaktivität (slow waves) des Magens und aufgelagerten Aktionspotentialen abzuleiten. Man sieht die Frequenz und kann aus der Amplitude indirekte Rückschlüsse auf die Kontraktionen ziehen (176). Rückschlüsse auf die Magenentleerungsgeschwindigkeit sind hier nicht direkt möglich. Das Verfahren wurde bislang nur in der Forschung eingesetzt und ist ohne Bedeutung für die klinische Diagnostik.

### **2.3.8 Farbverdünnungsverfahren**

Ein Farbstoff wird interdigestiv oder mit einer Mahlzeit in den Magen eingebracht (62, 87). Mit einer Magensonde werden wiederholt definierte Mengen Magensaft aspiriert und die

Farbstoffkonzentration spektrometrisch bestimmt. Damit sind rechnerisch Messungen der Magenentleerung möglich. Das Verfahren wird bislang nur zu Forschungszwecken eingesetzt.

### **2.3.9 Aspirationstests**

Eine Testmahlzeit (44) oder Salzlösung (64) wird verabreicht und nach einer festgelegten Zeitspanne der gesamte, noch nicht entleerte Mageninhalt über eine Magensonde aspiriert. Diese Verfahren werden als approximative Abschätzungen der Magenentleerung in der Intensivmedizin eingesetzt.

### **2.3.10 Metalldetektor**

Mit einem auf das Abdomen aufgelegten Metalldetektor lassen sich eingenommene Metallpartikel orten. Dabei wird ein Schwingkreis (Oszillator) durch die Änderung der Induktivität der Suchspule verstimmt. Verschiedene Metalle und Legierungen (auch nicht ferromagnetische Metalle) haben verschiedene Signalstärken. Dieses Verfahren wurde von Ewe et al. (46) 1989 beschrieben. Die bislang gebräuchlichen Geräte können bei den im menschlichen Körper maximal auftretenden Entfernungen nur Partikel orten, die größer als 4 mm sind.

Wird nach einer Nüchternperiode eine Kugel geschluckt, müsste sie beim Gesunden spätestens mit der nächsten Phase III des MMC den Magen verlassen. Findet diese Phase III zufällig gerade statt, entleert die Kugel sofort. Kurz nach einer Phase III geschluckt bleibt die Kugel erheblich länger im Magen. Auch in diesem Falle müsste die Kugel aber in einem bestimmten Zeitraum entleeren, der durch Messungen der interdigestiven Peristaltik und Magenentleerungstests an Normalpersonen bestimmt werden muss. Dieses Verfahren eröffnet die Möglichkeit nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung die Wirkung der interdigestiven Peristaltik auf unverdauliche Reste oder Pharmaka im Magen direkt zu messen. Ewe (46) und Folwaczny (54) verwendeten einen Metalldetektor auch erfolgreich zur Bestimmung der Dünndarm- und Kolontransitzeiten.

### **2.3.11 Heidelberger Kapsel**

Die Heidelberger Kapsel ist eine 7 x 20 mm große pH-Wert sensitive Sonde mit einem spezifischen Gewicht von 1,5 g/cm<sup>3</sup> (131). Sie misst analog dem Metalldetektorverfahren die Magenentleerung anhand des pH-Wert-Anstieges nach Verlassen des Magens.

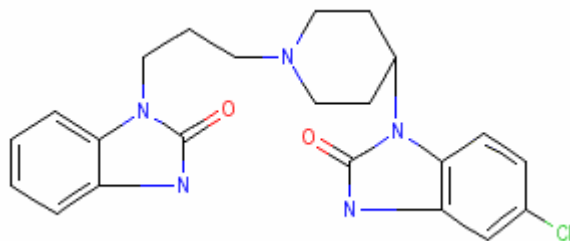
### 2.3.12 Kapselendoskopie

Videoendoskopiekapseln haben eine Batterielebensdauer von z.B. 8 Stunden (188) und filmen auch den Zeitpunkt der Magenentleerung. Das Verfahren wird zur Untersuchung der Darmschleimhaut eingesetzt. Die Bestimmung von Transitzeiten ist prinzipiell möglich.

## 2.4 Medikamentöse Therapie der Gastroparese

Folgende Medikamente werden zur Therapie einer Gastroparese entweder in der Klinik verwendet oder wurden hier wissenschaftlich untersucht: Domperidon, Metoclopramid, Erythromycin und Erythromycinderivate, Cholezystokininantagonisten, Phosphodiesterasehemmer, Opiatantagonisten und Ghrelin.

### 2.4.1 Domperidon

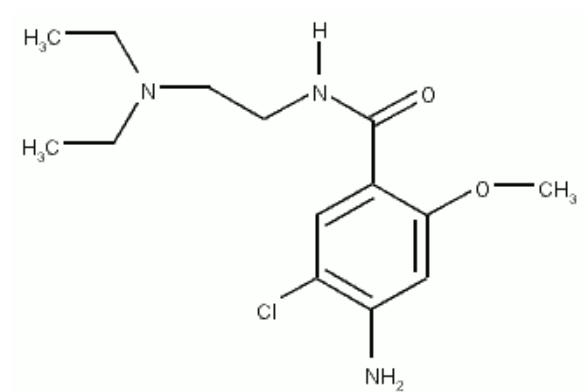


**Abbildung 2:** Strukturformel des Prokinetikums Domperidon

Dopamin ist ein hemmender Transmitter im Gastrointestinaltrakt. Domperidon (Abb. 2) ist ein peripher wirkender Dopaminantagonist mit fehlendem Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke. Domperidon hemmt die Relaxation des proximalen Magens, steigert die antrale Peristaltik und verbessert die antroduodenale Koordination der Kontraktionen (18). Bei Diabetikern beschleunigt Domperidon die Magenentleerung (75, 81). Auch gastrointestinale Symptome wurden bei Diabetikern gebessert (81). Die Verbesserungen von Symptomen und die Effekte auf die Magenentleerung korrelieren nicht gut miteinander (81). Langzeitgabe bei Diabetikern führt zu Wirkungsabschwächung. Die Symptome waren aber weiterhin gebessert, trotz Tachyphylaxie mit Wiederkehr der Magenentleerungsstörung (81, 104).



### 2.4.2 Metoclopramid

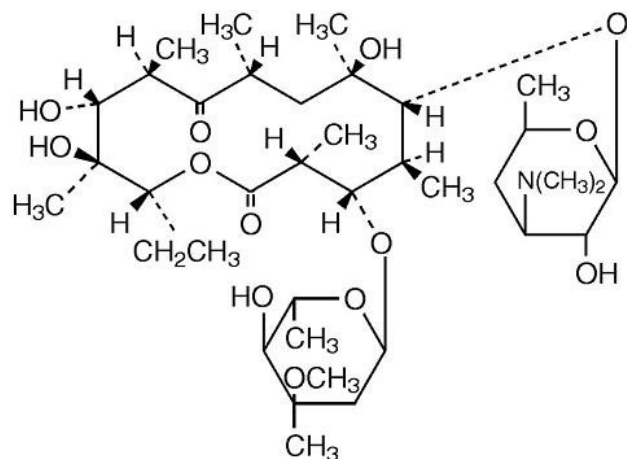


**Abbildung 3:** Strukturformel des Prokinetikums Metoclopramid

Metoclopramid (Abb. 3) hat antidopaminerge und cholinerge Wirkungen im Gastrointestinaltrakt und auch am Zentralnervensystem (18, 172). Es verdrängt Dopamin von neuronalen Rezeptoren, wirkt zentral antiemetisch und erhöht die Acetylcholinausschüttung im Gastrointestinaltrakt. Metoclopramid erhöht den Druck im unteren Ösophagussphinkter (172) und steigert die Motilität von Fundus (120) und Antrum (120, 172) sowie des Dünndarms (120) mit Beschleunigung des intestinalen Transits (172). Metoclopramid kann bei Probanden und bei Diabetikern eine Phase III des MMC im Magen auslösen (1). In einer anderen Studie (120) konnte nur bei trunkulärer Vagotomie mit Magenteilresektion eine Phase III im Magen ausgelöst werden bei Diabetikern jedoch nicht. In einer Studie (55) erhöhte sich der Zeitanteil, während dessen sich das Antrum kontrahiert, bei Probanden und Diabetikern ohne Magenentleerungsstörungen, nicht aber bei Diabetikern mit Gastroparese.

Metoclopramid erweist sich oft als effektiv bei diabetischer Gastroparese (1, 112, 120, 177). Bei Langzeitgabe fanden sich widersprüchliche Daten zu einem Wirkungsverlust. Nach 3-wöchiger Metoclopramidtherapie waren Magenentleerung und Symptome in einer Studie (177) immer noch gebessert. Andere Autoren fanden keine Verbesserung mehr bei der Entleerung von Flüssigkeiten nach 4 Wochen Therapie (167) oder eine Rückkehr der Symptome nach einigen Wochen (112).

### 2.4.3 Erythromycin



#### Abbildung 4: Strukturformel des Antibiotikums Erythromycin

Erythromycin (Abb. 4) ist neben seinen antimikrobiellen Eigenschaften ein Motilinrezeptoragonist (143, 145), obwohl keine strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem 22-Aminosäurepeptid Motilin und dem Erythromycinmolekül gefunden wurde. Die Bindungsstellen für Erythromycin liegen auf der glatten Muskulatur (143, 145). Im Vergleich verschiedener Tierarten und verschiedener Organe zeigt Erythromycin dasselbe Bindungsverhalten wie Motilin (143). Bei Hasen wurde an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes die Wirkung von Erythromycin mit der Wirkung von Motilin verglichen. Es zeigte sich eine gute Korrelation der durch beide Substanzen jeweils maximal auslösbaren Kontraktionen (40).

Erythromycin steigert den Druck im unteren Ösophagussphinkter postprandial (37) und nüchtern (92). Es verkleinert das Gallenblasenvolumen nüchtern und postprandial (27) auch bei Diabetikern (53).

Nebenwirkungen von Erythromycin sind Blähungen, epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (151, 165). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird bei i.v. Gabe in für die Antibiose üblichen Dosen mit bis zu 95 % angegeben (151).

Im Magen steigert Erythromycin die antrale Peristaltik (2, 34, 58, 92, 127, 164, 165, 184, 187, 207). Nüchtern, in niedriger Dosis wie 40 mg i.v. (34, 184) oder 1-3 mg/kg h (187), ist diese Aktivität ähnlich der Phase III des MMC. Sie wird wie die Phase III fortgeleitet und meist von motorischer Ruhe entsprechend einer Phase I gefolgt. Auch in einer Dosis von 0,25 mg/kg konnte eine Phase III ausgelöst werden (187). Bei 3 Patienten mit Pseudoobstruktion und 6 Kontrollpersonen wurde durch 3,5 mg/kg Erythromycin antrale Peristaltik induziert und bei allen Patienten und zwei Kontrollpersonen als Phase III fortgeleitet (127). In einer Studie (2) mit 200 mg Erythromycin i.v. folgte nur teilweise auf die Kontraktionen eine motorische Ruhe (Phase 1). Bei höherer i.v. Dosis wie 200 mg (34, 184), 350 mg (184) oder 500 mg (164, 165, 207) dauern die Kontraktionen längere Zeit an und werden nicht fortgeleitet; dies gilt für Dia-

betiker ebenso wie für Kontrollpersonen (184). Die Höhe der Amplituden der Kontraktionen korreliert mit der Dosis (184, 207). Frequenz und Amplitude der Kontraktionen nach Erythromycin-Gabe übersteigen die der natürlichen Phase III-Aktivität (165). Es wurden in einer Studie (58) Kontraktionen über 100 mm Hg Amplitude gemessen. Nach 500 mg Erythromycin i.v. dauern die Kontraktionen postprandial ca. 1 h, nüchtern dagegen nur über ½ h an (164, 165). Erythromycin bewirkt auch Kontraktionen im proximalen Magen (2), Kontraktionen im Duodenum (2, 58) und eine Verbesserung der antroduodenalen Koordination bis zu 1 h postprandial (2). Der Anstieg des Pylorusdrucks im Gefolge einer intraduodenalen Lipidinfusion wurde durch i.v. Gabe von 3 mg/kg Erythromycin unterdrückt (58). Die Entleerung von 10 mm großen unverdaulichen Partikeln wurde durch i.v. Gabe von 200 mg Erythromycin signifikant beschleunigt (101). Die Magenentleerung von Videoendoskopiekapseln wurde durch 250 mg Erythromycin per os signifikant beschleunigt (110). Bei Diabetikern (91, 190) und gesunden Probanden (146) beschleunigt die i.v. Gabe von 200 mg Erythromycin die Magenentleerung. Feste Nahrung entleert sich dabei exponentiell, ähnlich wie Flüssigkeit (91, 190). Die Anfangsphase (sog. Lag-time), in der sich zunächst keine feste Nahrung aus dem Magen entleert, fehlt hierbei (91, 146). Nach oraler Erythromycin-Gabe dreimal täglich von 250 mg 4 Wochen lang (91) oder 500 mg 3 Wochen lang (190) ließ die Wirkung nach. Die physiologischen Unterschiede in der Entleerung von fester Nahrung und Flüssigkeit waren wieder erkennbar (91, 190). Erklärbar ist diese Abschwächung der Wirkung dadurch, dass Erythromycin bei Hasen die Motilinrezeptordichte innerhalb eines Tages downreguliert (41). Bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie wurde die Wirkung von 250 mg Erythromycin per os dreimal täglich, verglichen mit Placebo, mittels Langzeitmanometrie untersucht (162). Es zeigte sich eine signifikante Verkürzung der MMC-Zykluslänge von durchschnittlich  $118,9 \pm 46,0$  min (Mittelwert  $\pm$  SD) auf  $86,2 \pm 25,3$  min unter Erythromycin aufgrund einer Verkürzung der Phase II. Die Phase III wurde durch Erythromycin von  $5,2 \pm 1,4$  min auf  $6,3 \pm 1,7$  min signifikant verlängert mit ähnlich häufiger Beteiligung des Antrums von 16,7 % verglichen mit 17,7 % unter Placebo.

#### **2.4.4 Erythromycinderivate**

Es wird nach Erythromycinderivaten geforscht, die keine antibiotische Wirkung mehr haben aber Erythromycin in seiner prokinetischen Wirkung teilweise deutlich übertreffen (30, 89, 143). Diese Substanzen nennt man Motilide. Die Stärke der auslösbaren Kontraktionen korreliert mit der Fähigkeit der jeweiligen Substanz, Motilin vom Motilinrezeptor zu verdrängen (143). Die Wirkungsstärke bei lebenden Tieren entspricht den in vitro Ergebnissen (89). In

klinischen Tests konnten diese Motilide die Magenentleerung bei gesunden Probanden beschleunigen (30) nicht aber bei Diabetikern (160). Eine unerwartet schwache Wirkung, trotz hoher Affinität zum Motilinrezeptor, könnte auf einer Tachyphylaxie beruhen (186). Bisher beobachtete Nebenwirkungen der Motilide sind aber eine Verschlechterung der Symptome im oberen Gastrointestinaltrakt bei Diabetikern (160); möglicherweise war dieser Effekt durch eine Beschwerdebesserung der Placebogruppe bei dieser Studie begünstigt. Kein gastrointestinales Symptom wurde signifikant verändert, dosisabhängig war eine Verschlechterung einiger Symptome wie Übelkeit und epigastrische Schmerzen bei Diabetikern zu beobachten (185). Fälle von Übelkeit, selten auch Erbrechen, traten nur in höherer Dosis bei gesunden Probanden auf (30).

#### **2.4.5 Andere Therapieoptionen**

*Cholezystokinin* verzögert die Magenentleerung (5). Es senkt den Druck im Fundus (5), vermindert antrale Kontraktionen (105) und senkt die EMG-Amplitude im postprandialen Elektrogastrogramm (29). In höherer Dosis wird beim Menschen die Phase III des MMC unterdrückt und der Pylorustonius erhöht nicht aber bei Gabe einer physiologischen Dosis (29).

*Cholezystokininantagonisten* beschleunigen die Magenentleerung (107) und bessern die Symptome bei Dyspepsie (33). Ihr Einsatz als Prokinetikum erscheint eine therapeutische Option zu sein.

*Stickoxid (NO)* ist ein inhibitorischer Transmitter im Gastrointestinaltrakt. Die Gabe von Glycerintrinitrat, aus dem NO freigesetzt wird, verzögert beim Menschen die Magenentleerung und reduziert die Motilität im Magen (106). Medikamente, die die NO-Freisetzung hemmen, bewirkten im Tierversuch einen erhöhten Druck im unteren Ösophagussphinkter, erhöhten den Fundustonius und verstärkten die antrale Kontraktilität (97). Bei diabetischer Gastroparese scheint allerdings die NO-Synthese im Pylorusbereich vermindert was zu einem Pylorospasmus führt (195). Eine Normalisierung der NO-Synthese und konsekutiv auch der Magenentleerung gelang im Tierversuch mit dem Phosphodiesterasehemmer Sildenafil (Viagra®) (195). Auch bei Diabetikern normalisierte Sildenafil in Einzelfällen die Magenentleerung (11).

*Opiate* hemmen die Magenentleerung. Dementsprechend wurde bei dem Opiatantagonisten Naloxon eine Beschleunigung der Magenentleerung bei duodenaler Dyskinesie gezeigt (138).

*Ghrelin* ist ein Peptidhormon, das die Ausschüttung von Wachstumshormon stimuliert. Es hat strukturelle Ähnlichkeit mit Motilin und kann auch die Magenentleerung beschleunigen

und eine Phase III des MMC auslösen (142). Auch bei Diabetikern wurde die Magenentleerung durch Ghrelin beschleunigt (136).

*Botulinum-Toxin*, mittels Endoskopie intrapylorisch appliziert, schädigt Nervenendigungen und hemmt dadurch die Acetylcholinfreisetzung über eine längere Zeit. Dieses Therapieprinzip kann Symptome einer Gastroparese bessern (109).

### 3. Material und Methodik

#### 3.1 Ziele der Untersuchung und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Fragen:

1. Besteht eine verzögerte Magenentleerung für unverdauliche Partikel (Metallkugel) bei Diabetikern verglichen mit Kontrollpersonen?
2. Beschleunigt Erythromycin die Magenentleerung unverdaulicher Partikel (Metallkugel) bei Diabetikern?
3. Welche Parameter beeinflussen die Entleerung der benützten metallenen Testkugel?

#### 3.2 Patienten

In Tabelle 2 werden die Diabetiker und ihre Diabeteserkrankung dargestellt, Tabelle 3 zeigt die Kontrollpersonen.

Patienten-nummer und Initialen	Alter (Jahre)	Geschlecht	Body-Mass-Index	Diabetes-Typ	Diabetes-dauer (Jahre)	Insulin-therapie (Jahre)	Eingangs-kriterium
1 W.G.	45	m	22,6	I	10	10	V,aN
2 W.W.	44	m	20,8	I	17	17	V,aN,PNP
3 K.K.	57	w	44,6	IIb	14	8	E,aN,PNP
4 M.Z.	85	w	24,5	IIa	11	2	Ü,E,aN,PNP
5 L.G.	61	m	23,0	IIa	30	5	E,aN,PNP
6 B.A.	59	w	16,4	IIa	18	3	Ü,E,aN,PNP
7 L.W.	80	m	25,9	IIb	18	10	aN,PNP
8 G.K.	49	m	20,5	I	6	6	V,E,aN
9 S.M.	62	w	40,6	IIb	15	15	V,E,aN,PNP
10 B.M.	72	w	21,0	IIa	11	11	V,Ü,E
11 S.H.	52	m	21,5	I	17	15	V,aN,PNP
12 S.L.	69	m	27,0	IIb	30	ohne	V,aN,PNP
13 P.E.	65	w	22,8	IIb	25	1	PNP
14 O.A.	83	w	32,3	IIb	7	6	E,aN,PNP
15 K.E.	85	m	21,7	IIa	26	ohne	aN,PNP
16 F.G.	31	m	20,8	I	14	14	Ü,E,aN

17 K.M.	73	w	31,2	I Ib	11	Erstein- stellung	aN
18 M.M.	70	w	26,1	I Ib	3	ohne	E,PNP
19 S.K.	84	w	22,6	I Ib	34	Erstein- stellung	V,E,aN,PNP
20 H.W.	72	m	27,5	I Ib	20	1	V,aN,PNP
21 S.G.	74	w	27,0	I Ib	23	1	E,aN,PNP

**Tabelle 2:** Demographische Daten der Diabetiker, Angaben zum Verlauf des Diabetes mellitus, sowie die Eingangskriterien der Studie. Die Kürzel bei den Eingangskriterien sind: postprandiales Völlegefühl (V), postprandiale Übelkeit (Ü), Erbrechen (E), Zeichen einer sonstigen autonomen Neuropathie (aN) und diabetische periphere Polyneuropathie (PNP), Geschlecht männlich (m) oder weiblich (w)

Probandennummer und Initialen	Alter (Jahre)	Geschlecht	Body-Mass- Index
1 M.C.	47	w	23,1
2 S.E.	85	w	21,6
3 K.H.	46	m	38,1
4 F.J.	84	m	22,8
5 B.S.	57	m	27,4
6 S.S.	59	m	34,9
7 G.C.	52	w	15,7
8 S.W.	53	m	33,8
9 H.I.	67	m	35,9
10 B.L.	83	m	20,8

**Tabelle 3:** Demographische Daten der Kontrollpersonen (gesunde Probanden).

Es wurden 21 Diabetiker und 10 Kontrollpersonen untersucht, die sich in Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index ähnelten (weitere Daten über Magenentleerungszeiten, Laborwerte und Neuropathie s. Tab. 5, 6, 7 und 8).

Von den Diabetikern waren 11 weiblich, 10 männlich, fünf vom Typ I, fünf vom Typ IIa und elf vom Typ IIb. Das Kontrollkollektiv bestand aus 7 Männern und 3 Frauen. Das Durch-

schnittsalter war mit  $65,3 \pm 15,1$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  SD) bei den Diabetikern und  $63,3 \pm 15,5$  bei den Kontrollpersonen sehr ähnlich. Der Body-Mass-Index betrug bei den Diabetikern  $25,7 \pm 6,8$ , bei Typ I  $21,2 \pm 0,8$  und bei Typ II  $27,1 \pm 7,2$ , sowie bei den Kontrollpersonen  $27,4 \pm 7,7$ .

### **3.2.1 Eingangskriterien der Studie**

#### **3.2.1.1 Diabetiker**

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war, dass bei den Diabetikern eine Krankheitsdauer von mindestens drei Jahren bestand und entweder der Verdacht auf diabetische Gastroparese oder ein Zeichen einer sonstigen autonomen Neuropathie oder zwei Zeichen einer diabetischen peripheren Neuropathie vorlagen.

Als klinisches Zeichen einer diabetischen Gastroparese galt mindestens eines der folgenden, durch andere Erkrankungen nicht erklärbaren Symptome: postprandiales Völlegefühl, postprandiale Übelkeit mit oder ohne Brechreiz, Erbrechen, Malnutrition mit Gewichtsverlust, endoskopischer Nachweis von Phytobezoaren.

Als Zeichen einer sonstigen autonomen Neuropathie galt mindestens eines der folgenden, durch andere Erkrankungen nicht erklärbaren Symptome: Anhidrose, Ulzera an den Beinen, Diarrhoe oder Obstipation, Analinkontinenz, erektile Impotenz bei Männern, pathologische Ergebnisse in 2 von Ewing und Clarke (49) beschriebenen Tests zur Diagnostik der autonomen Neuropathie am kardiovaskulären System (im Detail beschrieben Kap. 3.3.1).

Eine diabetische periphere Polyneuropathie wurde angenommen, wenn mindestens 2 der folgenden nicht durch andere Erkrankungen erklärbare Symptome vorlagen: Fehlen des Achillessehnenreflexes oder Abschwächung oder Fehlen des Patellarsehnenreflexes, Störung des Vibrationsempfindens, Störung des Diskriminatiosempfindens (gemessen anhand der 2-Punkte-Diskrimination an der unteren Extremität), sensible Reizerscheinungen wie Kribbel- oder Kälteparästhesien oder Wärmegefühl ("burning feet") an den Akren.

Die Patienten wurden aufgeklärt, dass sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen und ein Medikament erhalten, das für diese Indikation nicht explizit zugelassen ist. Das Einverständnis der Patienten mit der Untersuchung wurde dazu eingeholt.



### 3.2.1.2 Kontrollpersonen

Als Kontrollen dienten klinisch gesunde Personen ohne Hinweise auf autonome oder periphere Neuropathie. Auch die Probanden wurden aufgeklärt, dass sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen. Sie erteilten dafür ihr Einverständnis.

## 3.2.2 Ausschlusskriterien

### 3.2.2.1 Diabetiker

- *Primäre Magen-Darmerkrankungen:*

Patienten mit Magen- oder Duodenalulzera wurden nicht in die Studie aufgenommen. Eine nachgewiesene Gastritis, deren Prävalenz in der Bevölkerung mit steigendem Alter bis über 50 % beträgt, gilt nicht als motilitätsbeeinflussend und führte nicht zum Ausschluss.

- *Vorausgegangene Magenoperationen*

- *Andere Erkrankungen mit Beeinflussung der Magenentleerung:*

Diese wurden im Abschnitt gestörte Magenentleerung (Kap. 2.1.4) aufgezählt.

- *Einnahme motilitätswirksamer Pharmaka:*

Motilitätstherapeutika wurden spätestens 24 Stunden vor den Untersuchungen abgesetzt. Falls eine Vormedikation bestand, die Nebenwirkungen auf die gastrointestinale Motilität hat, wie z.B. Nitrate oder Kalziumantagonisten, wurde die Medikation an den Untersuchungstagen erst nach Ende der Messung gegeben.

### 3.2.2.2 Kontrollpersonen

Die Kontrollpersonen durften an keiner Erkrankung leiden, welche die Magenentleerung beeinträchtigt, wie im Abschnitt gestörte Magenentleerung (Kap. 2.1.4) aufgezählt. Die Stuhlfrequenz musste zwischen dreimal täglich und einmal alle drei Tage liegen. Es durften keine Beschwerden im Bereich des Magen-Darm-Traktes geklagt werden.

## 3.2.3 Dokumentation

Bei jedem Diabetiker wurden folgende *Basisdaten* dokumentiert:

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Medikation, Diabetestyp, Diabetesdauer, Zahl der Broteinheiten pro Tag, letzter HbA1c-Wert, Blutzucker um 7 Uhr und 11 Uhr an beiden Untersuchungstagen.

#### *Anamnese zu gastrointestinalen Störungen:*

Postprandiales Völlegefühl, postprandiale Übelkeit mit oder ohne Brechreiz, Erbrechen (v.a. postprandial oder morgens), Malnutrition mit Gewichtsverlust, Halitosis, epigastrische oder diffuse abdominelle Schmerzen, Obstipation oder Diarrhoe sowie Analinkontinenz. Als Obstipation wurde ein Stuhlgang seltener als alle drei Tage oder zu harte Stuhlkonsistenz definiert. Als Diarrhoe wurde ein Stuhlgang mehr als dreimal täglich oder zu dünnflüssige Stuhlkonsistenz (nicht nur passager im Rahmen einer akuten Durchfallerkrankung) definiert. Als Analinkontinenz wurden unwillkürliche Abgänge von Stuhl definiert, die nicht nur passager im Rahmen einer akuten Durchfallerkrankung auftreten.

#### *Anamnese zu autonomer Neuropathie:*

Erektile Impotenz bei Männern; Anhidrose, vor allem Ausfall der Schweißsekretion an den Beinen distal betont.

#### *Anamnese zu peripherer Neuropathie:*

Angaben zu Schmerzempfinden, sensible Reizerscheinungen wie Kribbel- oder Kälteparästhesien oder Wärmegefühl (,burning feet‘) an den Akren.

Bei den *Kontrollpersonen* wurde dokumentiert:

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße inkl. Body-Mass-Index (BMI).

### **3.3 Untersuchungsmethoden**

#### **3.3.1 Untersuchungen auf autonome Neuropathie**

Zwei von Ewing und Clarke (49) beschriebene Tests zur Diagnose autonomer Neuropathie am kardiovaskulären System wurden durchgeführt:

*Blutdruckregulation* (Parameter des sympathischen Systems):

- Orthostase-Test: Der systolische Blutdruck wurde im Liegen und nach dem Aufstehen gemessen. Als pathologisch wurde ein Abfall über 30 mm Hg gewertet.
- Handgrip-Test: Der Test wurde mit einem Dynamometer (Dyna-Chip, vertrieben von der Firma ASTA Pharma Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main) (Abb. 5) durchgeführt. Ein Faustschluss wurde mit 30 % der Maximalkraft so lange wie möglich bis maximal fünf Minuten beibehalten. Der Blutdruck wurde vor und in 1-minütigem Abstand während des Tests gemessen. Pathologisch war eine fehlende Zunahme des diastolischen Blutdrucks während des Faustschlusses von mindestens 10 mm Hg.

*Untersuchung auf trophische Ulzera an den Beinen.*



**Abbildung 5:** Dynamometer Dyna-Chip

### 3.3.2 Untersuchungen auf periphere Neuropathie

- *Auslösbarkeit von Achillessehnenreflexes und Patellarsehnenreflexes*
- *Störung des Vibrationsempfindens.* Eine 128 Hz Stimmgabel (Abb. 6) wurde an Fußinnenknöchel und Kniescheibe aufgesetzt. Erlischt das Vibrationsempfinden einmal früher als 6/8 (60), gilt dies als pathologisch.
- *Störung des Diskriminatioempfindens,* gemessen anhand der 2-Punkte-Diskrimination an der unteren Extremität. Ein oder zwei spitze Gegenstände wurden wiederholt ohne Sicht des Patienten in geringem Abstand auf die Haut aufgesetzt. Bei zwei Gegenständen wurde der Abstand variiert. Der Patient gab jeweils an, ob er zwei oder nur einen Gegenstand fühlt. Die von Poeck angegebenen Normwerte für das Erkennen von zwei Gegenständen sind an Fußrücken und Schienbein 30-40 mm Abstand (150). Eine deutliche, also pathologische Überschreitung wurde bei einem Ergebnis von mehr als 50 mm angenommen.
- *Berührungsempfinden*



**Abbildung 6:** Stimmgabel

### 3.3.3 Magenentleerungsmessung

Die Untersuchungspersonen schluckten eine Metallkugel von 8 mm Durchmesser (Abb. 7) mit 200 ml Wasser. Die Kugeln erhielten durch ein galvanisches Verfahren einen Goldüberzug und lösen am Metalldetektor einen ähnlichen Ausschlag aus wie massive Goldkugeln.

Das spezifische Gewicht beträgt ca.  $1,2 \text{ g/cm}^3$ .

Nach Einnahme der Kugel wurde in Abständen von maximal 10 min bis zum Nachweis der Entleerung aus dem Magen die Position der Kugel mit Hilfe des Metalldetektors EAS II (A+S Handelsgesellschaft mbH & Co KG, Kühlwetterstr. 28, 40239 Düsseldorf) bestimmt (Abb. 8 bis 10). Die Position des Signalmaximums wurde horizontal und vertikal im Verhältnis zum Nabel der Untersuchungspersonen gemessen und dokumentiert.



**Abbildung 7:** Metallkugeln: eine intakte und eine aufgeschnittene Kugel. Streichholz zur Verdeutlichung der Größe der Kugeln

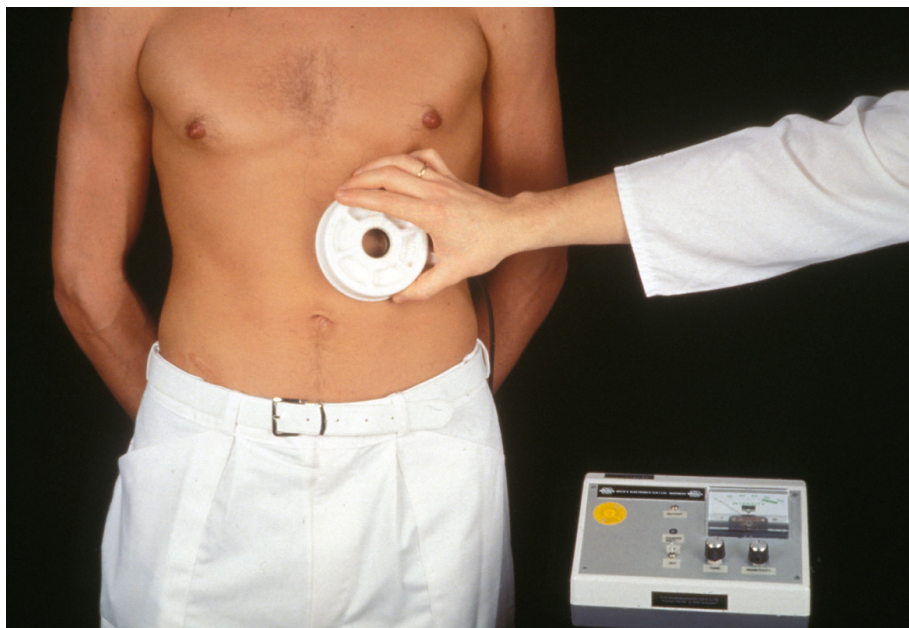


**Abbildung 8:** Metalldetektor EAS II





**Abbildung 9:** Metall-detektor EAS II mit Detektorscheibe



**Abbildung 10:** Bestimmung des Signalmaximums mit der Detektorscheibe des Metall-detektors

Ewe (46) konnte die Kugel bis zu einer Entfernung von 12 cm vom Suchkopf lokalisieren. Bei allen Personen gelang die Messung mit dem Metall-detektor. Geschah die Magenentleerung und die gesamte Duodenalpassage zwischen den Messzeitpunkten (Abstand von 10 min), wurde dies an einer Verschiebung des Signalmaximums nach unten erkannt. Im Dünndarm besteht im Gegensatz zum Magen eine laufende Änderung von Signalintensität und Lage des Signalmaximums durch die fortschreitende Passage. Zum Teil konnte die Magenentleerung auch direkt gemessen werden. Dabei verschwand entweder plötzlich das Signal oder das Signalmaximum bewegte sich auf die rechte Körperseite. Die Magenentleerungszeit (Gastric residence time = GRT) wurde jeweils notiert; danach war die Messung beendet. Befand sich die Kugel nach 4 h noch im Magen, wurde die Messung ebenfalls beendet.

### ***3.4 Studiendesign***

Die Diabetiker erhielten an 2 Messtagen am Morgen nach einer mindestens 11stündigen nächtlichen Nüchternperiode 200 mg Erythromycin i.v. über 15 min (Erythrocin-i.v. Flasche, enthält 1492,5 mg Erythromycinlactobionat als Trockensubstanz entsprechend 1 g Erythromycin; Firma Abbott GmbH 65205 Wiesbaden) oder Placebo. Die Zuordnung der Erythromycin- oder Placebo-Gabe zu den Messtagen erfolgte doppelblind randomisiert. Es war für den Untersucher nicht kenntlich, welche Infusion verabreicht wurde. Die Verblindung wurde erst nach Abschluss beider Untersuchungstage aufgehoben. Zu Beginn der Kurzinfusion schluckten die Diabetiker die Metallkugel. Die Messung der Magenentleerung bei den Kontrollpersonen erfolgte ohne Medikamente oder Placebo-Gabe an nur einem Tag, auf dieselbe Weise wie bei den Diabetikern.

### ***3.5 Auswertung und Statistik***

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Computerprogramm NCSS (Number Cruncher Statistical System Version 2000, Dr. Jerry L. Hintze, Utah, USA). Die Magenentleerungszeiten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen angegeben. Die Differenz der Magenentleerungszeiten der Diabetiker unter Placebo- und Erythromycin-Gabe wurde mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert  $<0,05$  angesehen. Die Magenentleerungszeiten der Kontrollpersonen wurden mit den Magenentleerungszeiten der Diabetiker unter Placebo verglichen und mit dem Mann und Whitney U-Test für unverbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft. Ebenso wurden die Magenentleerungszeiten der Diabetiker mit einem 7 Uhr-Blutzuckerwert über dem Median mit den Diabetikern unterhalb des Medians verglichen. Als statistisch signifikant wurde auch hier ein p-Wert  $<0,05$  angesehen. Andere Parameter wie demographische Daten oder Neuropathiezeichen wurden einer Regressionsanalyse unterzogen mittels ‚Robust Regression‘; es wurde der Einfluss auf die Zielvariable Magenentleerungszeit gemessen. Als statistisch signifikant wurde bei der Regressionsanalyse jeweils ein p-Wert  $<0,05$  gesehen.

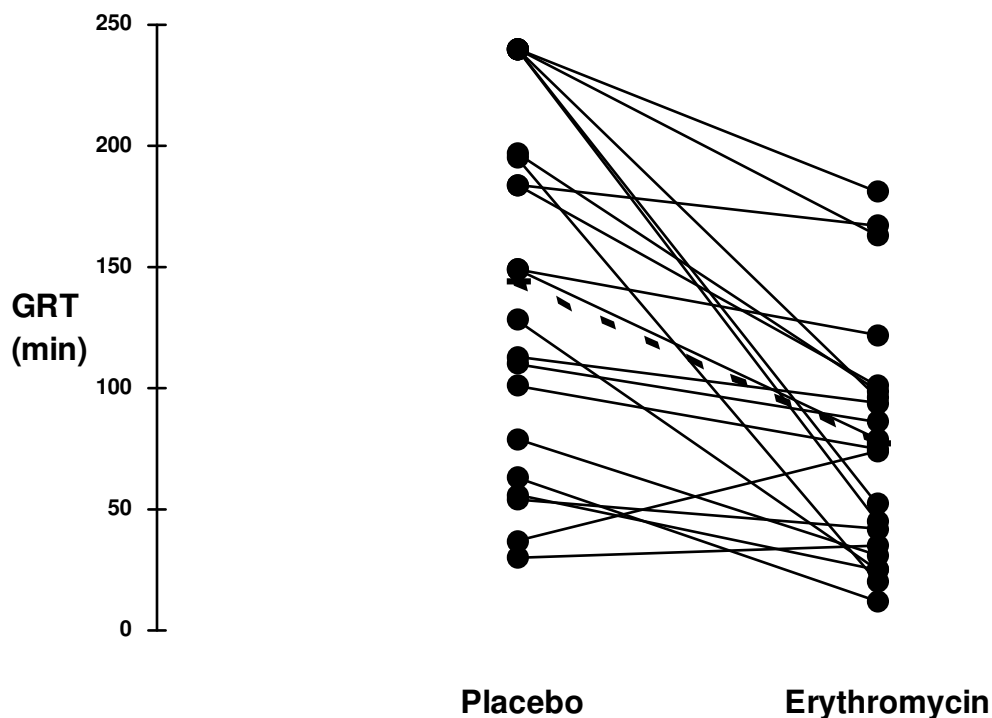
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Durchführbarkeit der Messung der Magenentleerung

Bei mehreren Fällen von Adipositas permagna waren die Messungen schwierig, aber dennoch verwertbar. Die dabei erreichte Entfernung vom Messkopf zur Kugel erforderte eine Einstellung der Messempfindlichkeit, bei der Metallteile in der Zimmereinrichtung und den Wänden deutliche Störsignale verursachten. Eine Diabetikerin unserer Studie hatte gleich nach Schlucken der Kugel ein Signalmaximum unterhalb des Nabels, mit nur wenig Änderung von Lage und Intensität über mehr als 1 Stunde. Die zeitliche Abfolge wies somit auf einen Verbleib der Kugel im Magen hin, wobei die kaudale Lage ungewöhnlich war. Der Vergleich mit einer vor Jahren durchgeführten Röntgenuntersuchung des Magens zeigte einen Angelhakenmagen, der bis zu der Position des Signalmaximums reichte.

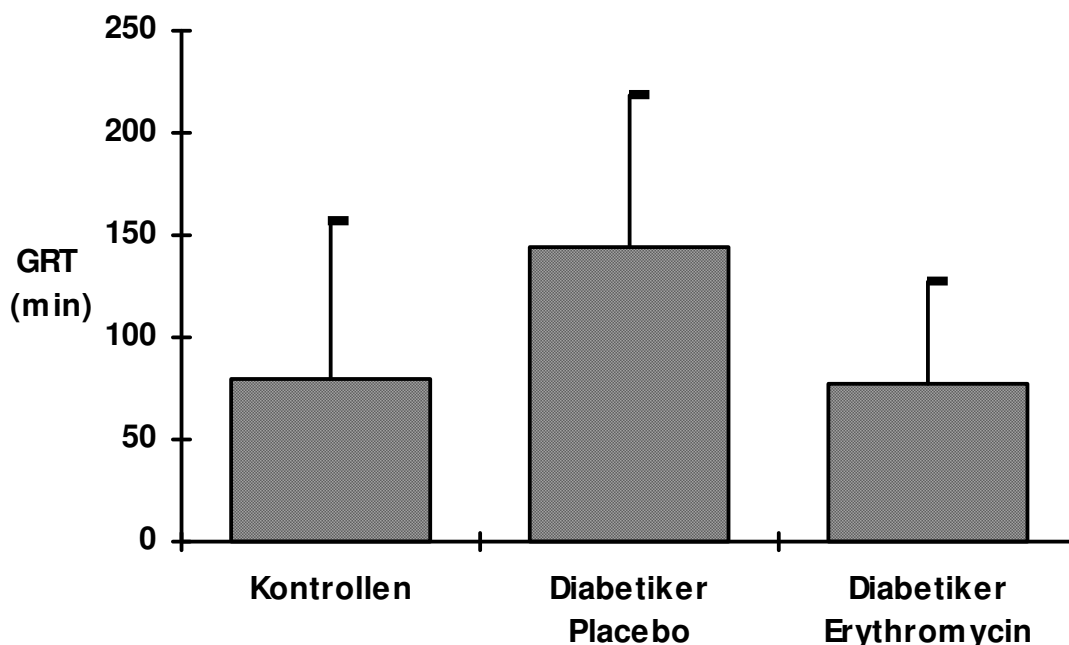
### 4.2 Magenentleerungszeit

Die Magenentleerung der Metallkugel ist bei 19 von 21 Diabetikern unter Erythromycin schneller als unter Placebo (Abb. 11). Dies ist hochsignifikant ( $p=0,0001$ ).



**Abbildung 11:** Veränderung der Magenentleerungszeit (GRT) bei den Diabetikern durch Erythromycin. Die Veränderung des Mittelwerts ist mit einer gestrichelten Linie dargestellt ( - - - )

Die Magenentleerungszeiten (Abb. 12) der Diabetiker betragen  $77,3 \pm 49,9$  min (Mittelwert  $\pm$  SD) nach Erythromycin-Gabe und  $144,2 \pm 74,2$  min nach Placebo-Gabe. Letzteres ist auch signifikant ( $p=0,01$ ) verschieden von den Kontrollen ( $79,6 \pm 77,2$  min).



**Abbildung 12:** Magenentleerungszeit (GRT) (Mittelwerte mit Standardabweichung) der Kontrollpersonen, der Diabetiker unter Placebo, und der Diabetiker nach Erythromycin-Gabe.

#### ***4.3 Parameter mit Einfluss auf die Magenentleerungszeit***

Bei den Diabetikern wurde eine Regressionsanalyse mittels der ‚Robust Regression-Methode‘ mit der Zielvariablen ‚Magenentleerungszeit unter Placebo‘ durchgeführt. Es wurde der Einfluss folgender 8 Parameter geprüft: Alter, Body-Mass-Index, Diabetestyp I oder II, Diabetesdauer, 7 Uhr-Blutzuckerwerte am Untersuchungstag, Symptom-Score des Magens (berechnet aus je 1 Punkt für Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, epigastrische Schmerzen und Halitosis), Zeichen für autonome Neuropathie und Polyneuropathie. Als autonome Neuropathie wurde definiert, dass mindestens eines der Zeichen Diarrhoe, Obstipation, Analinkontinenz, pathologische Tests der kardialen autonomen Neuropathie oder trophische Ulzera vorliegen muss. Als Polyneuropathie wurde definiert, dass mindestens 2 der folgenden Zeichen vorliegen müssen: fehlender Achillessehnenreflex, fehlender oder abgeschwächter Patellarsehnenreflexes, gestörtes Vibrationsempfinden, gestörte 2-Punktediskrimination, sensible Reizerscheinungen, gestörtes Berührungsempfinden. Parameter, die nicht bei allen untersuchten Personen erhoben



werden konnten oder bei fast allen Personen dasselbe Ergebnis zeigten, wie z.B. elektrokardiographische Zeichen der kardialen autonomen Neuropathie, Anhidrose, Nachweis von Gallensteinen oder erektile Impotenz bei Männern, wurden nicht zur Auswertung herangezogen. Statistisch signifikante positive Korrelationen ergeben sich bei der Diabetesdauer ( $p=0,04$ ) und dem Body-Mass-Index ( $p=0,006$ ). Die Korrelation zum 7 Uhr-Blutzuckerwert war nicht signifikant. Außerdem korreliert der HbA1c-Wert nicht mit der Magenentleerungszeit. Bei Durchführung dieser Regressionsanalyse mit Zielvariable ‚Magenentleerungszeit unter Erythromycin‘ ergibt sich eine signifikante positive Korrelation zum 7 Uhr-Blutzuckerwert am Untersuchungstag ( $p=0,00008$ ).

Nach Gabe von Erythromycin ist die Magenentleerungszeit der Diabetiker mit einem 7 Uhr-Blutzuckerwert über dem Median von 163 mg/dl verglichen mit den Diabetikern unterhalb des Medians signifikant verlangsamt ( $p=0,02$ ). Nach Placebo-Gabe besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,2$ ).

Unsere Arbeit ergibt anhand der Messwerte der Kontrollpersonen eine Obergrenze der Magenentleerungszeit der Metallkugel von 236 min, errechnet aus  $79,6+154,4$  min (Mittelwert + 2 SD). Bei den 5 Diabetikern mit verlangsamer Magenentleerung ist der 7 Uhr-Blutzuckerwert nicht signifikant erhöht.

Bei den Kontrollpersonen wurde eine Regressionsanalyse mittels der ‚Robust Regression-Methode‘ mit der Zielvariable ‚Magenentleerungszeit‘ durchgeführt mit folgenden 2 Parametern: Alter und Body-Mass-Index. Eine signifikante positive Korrelation ergibt sich nur bei dem Body-Mass-Index ( $p=0,0002$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Die Metalldetektormessung

Die Messung der Magenentleerung mit dem Metalldetektor war in jedem Fall auswertbar. Bei Adipositas permagna war jedoch, aufgrund der Abschwächung des Signals durch die große Entfernung von der Kugel zur Bauchoberfläche, zu mehreren Messzeitpunkten die Lokalisation der Kugel nicht immer verlässlich möglich. Eine klare Aussage über den Zeitpunkt der Magenentleerung gelang aber hier dennoch, da die Messungen direkt vor und nach der Entleerung ausreichend eindeutig waren. Schwierigkeiten bereitete desweiteren ein (radiologisch gesicherter) Angelhakenmagen mit einer Kugelposition, die sonst einem Zustand nach Magenentleerung entspricht. Nur durch die zeitliche Abfolge der Messwerte konnten die Messungen richtig interpretiert werden. Um mit diesem Untersuchungsverfahren derartige Normvarianten des Magens nicht falsch zu interpretieren, ist zu empfehlen, dass immer eine erste Messung unmittelbar nach dem Schlucken der Kugel erfolgt.

Da nicht feststellbar ist, in welcher Phase des interdigestiven Zyklus der Kugelschluck stattfindet, kann der Zeitpunkt der nächsten Phase III um eine volle Zykluslänge variieren. Unverdauliche Partikel entleeren mit zunehmender Größe häufiger mit der späten Phase II oder der Phase III des MMC aus dem Magen (26, 28, 35, 131). Die durchschnittliche Magenentleerungszeit ( $\pm$  Standardabweichung) einer 8 mm Metallkugel (Dichte 1,2 g/cm<sup>3</sup>) betrug in unserer Studie 144,2 $\pm$ 74,2 min bei den Diabetikern und 79,6 $\pm$ 77,2 min bei den Kontrollen. Die Standardabweichungen sind groß. Dies war auch in einer Studie (46) über die interindividuelle Variabilität der Magenentleerung eines Metallpartikels an verschiedenen Tagen zu beobachten. Bei einer gesunden Person, die 10 mal mit einem Metalldetektor untersucht wurde, betrug die Magenentleerungszeit im Durchschnitt 23 min mit einer Standardabweichung von 18 min. Das Erstellen des Normalbereichs der Magenentleerungszeit (Vergleichswerte s. Tab. 4) wird durch diese relativ große Streuung erschwert. Andere Metalldetektoruntersuchungen an gesunden Probanden ergaben folgende Magenentleerungszeiten: Eine 11 x 6 mm große Kunststofftablette mit Metallkern verließ in nüchternem Zustand nach 38 $\pm$ 11 min (Mittelwert  $\pm$  SE) den Magen, bei gleichzeitiger Einnahme von 250 ml Wasser nach 38 $\pm$ 8 min (45). Eine 11 x 6 mm große Kunststofftablette mit Metallkern und einer Dichte von 1,0 bis 1,4 cm<sup>3</sup> verließ bei einer Gruppe gesunder Probanden nach 78 $\pm$ 18 min (Mittelwert  $\pm$  SD) den Magen (47). Eine identisch aufgebaute 20 x 7 mm große Kapsel verließ in einer zweiten Gruppe von Probanden durchschnittlich nach 60 $\pm$ 16 min den Magen. Beide Mittelwerte unterschieden sich statistisch nicht. Eine Metallkugel mit 6 mm Durchmesser verließ in nüchternem Zustand nach durchschnittlich 73 $\pm$ 7 min (Mittelwert  $\pm$  SE) den Magen (54).

Tabelle 4 zeigt einen Vergleich von Magenentleerungszeiten unverdaulicher Partikel die mit verschiedenen Untersuchungsverfahren gemessen wurden.

Untersuchungs- verfahren (Literaturver- zeichnis)	Geschlucktes Partikel			Untersuchungs- personen ggf. Bedingungen	Alter (Jahre)	Magen- entlee- rungszeit (min)	Ergebnis
	Material	Größe (mm)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )				
Metalldetektor (Eigene Studie)	Metall- kugel	8	1,2	Kontroll- personen	63,3± 15,5	79,6± 77,2 SD	
				Diabetiker -Placebo-Gabe	65,3± 15,1	144,2± 74,2 SD	p=0,01 vgl. mit Kontrollen
				-Erythromycin 200 mg i.v.		77,3± 49,9 SD	p=0,0001 vgl. mit Placebo
Metalldetektor (46)	Metall	k.A.	k.A.	1 gesunder Proband	k.A.	23±18 SD	
Metalldetektor (45)	Kunststoff- tablette mit Metallkern	11 x 6	1,4	gesunde Probanden -nüchtern	31	38±11 SE	n.s.
				-mit 250 ml Wasser p.o.		38±8 SE	n.s.
Metalldetektor (47)	Kunststoff- kapsel mit Metallkern	11 x 6	1-1,4	gesunde Probanden	25 (18- 30)	78±18 SD	n.s.
	Kunststoff- tablette mit Metallkern	20 x 7	1-1,4	gesunde Probanden	25 (18- 30)	60±16 SD	n.s.

**Tabelle 4 (Fortsetzung)**

Untersuchungs- verfahren (Literaturver- zeichnis)	Geschlucktes Partikel			Untersuchungs- personen ggf. Bedingungen	Alter (Jahre)	Magen- entlee- rungszeit (min)	Ergebnis
	Material	Größe (mm)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )				
Metalldetektor (54)	Metall- kugel	6	k.A.	Kontroll- personen	33±4 SE	73±7 SE	
				Diabetes Typ I < 1 Jahr	33±7	107±33 SE	n.s.
				Diabetes Typ I 1-10 Jahre	33±5	135±18 SE	p<0,01 vgl. mit Kontrollen
				Diabetes Typ I > 10 Jahre	38±2	218±26 SE	p<0,0001 vgl. mit Kontrollen
				Diabetes Typ II < 1 Jahr	56±4	77±13 SE	n.s.
				Diabetes Typ II 1-10 Jahre	61±3	106±17 SE	n.s.
				Diabetes Typ II > 10 Jahre	61±3	120±15 SE	p<0,02 vgl. Kontrollen
Heidelberger Kapsel (130)	Kapsel	20 x 7	k.A.	Kontroll- personen	27 (20- 46)	30	
	Kapsel	20 x 7	k.A.	Kontroll- personen	27 (20- 46)	72±48 SD	
Kapsel- endoskopie (110)	Kapsel	k.A.	k.A.	Patienten ohne Erythromycin	56,3 ±18,6	70,3± 88,1 SD	
				Patienten mit 250 mg Ery- thromycin p.o.	62,7 ±17,8	15,8± 16,8 SD	p=0,005 vgl. ohne Erythro- mycin

**Tabelle 4 (Fortsetzung)**

Untersuchungs- verfahren (Literaturver- zeichnis)	Geschlucktes Partikel			Untersuchungs- personen ggf. Bedingungen	Alter (Jahre)	Magen- entlee- rungszeit (min)	Ergebnis
	Material	Größe (mm)	Dichte (g/cm <sup>3</sup> )				
Kapsel- endoskopie (36)	Kapsel	k.A.	k.A.	Patienten ohne Vorbereitung	55,93 ±19,34 SD	14	n.s.
				Patienten mit Polyethylengly- -kollösung p.o.	53,55 ±16,80 SD	13	n.s.
Kapsel- endoskopie (188)	Kapsel	k.A.	k.A.	Patienten	61,9 ±11,6 SD	24 (4- 108)	
				Patienten mit Diabetes Typ II	62,6 ±12,0 SD	87 (1- 478)	p<0,001 vgl. Patienten

**Tabelle 4:** Magenentleerungszeiten unverdaulicher Partikel mit verschiedenen Untersuchungsverfahren. k.A. = keine Angaben. SD = Standardabweichung. SE = Standard Error. n.s. = nicht signifikant. Die p-Werte sind verglichen mit der Kontrollgruppe oder Vergleichsuntersuchung mit anderer Vorbereitung oder anderem untersuchten Partikel in der jeweiligen Studie angegeben.

Die Magenentleerungszeiten der genannten Studien variieren also deutlich. Sie ähneln in der Mehrzahl unseren Werten, sind zum Teil aber auch kürzer. Allerdings sind diese Ergebnisse wahrscheinlich wegen unterschiedlicher Partikelform, -größe und -dichte nur eingeschränkt mit unserer Studie vergleichbar. Die Dichte der Partikel, deren Magenentleerung gemessen wurde, variiert, soweit in den Studien Angaben dazu gemacht werden, nur wenig (zwischen 1,0 und 1,4 g/cm<sup>3</sup>). In unserer Arbeit betrug die Dichte der Metallkugeln 1,2 g/cm<sup>3</sup>. In nüchternem Zustand d.h. ohne Mageninhalt, auf dem leichte Partikel aufschwimmen, wurde kein Einfluss der Dichte von Partikeln auf die Magenentleerungszeit gemessen (135). Der Einfluss der Dichte der verwendeten Partikel auf die ermittelten Entleerungswerte ist also als gering

einzustufen. Das Alter zeigt in unserer Arbeit und in den anderen Studien keine Korrelation zur Magenentleerung (s. Kap. 5.4).

Mit einer 7 x 20 mm großen ph-sensitiven Heidelberger Kapsel wurden 2 Versuche an nüchternen gesunden Probanden durchgeführt (130). Bei einem Versuch verließ die Heidelberger Kapsel nach durchschnittlich 30 min (Die Werte dieser Versuchsreihe sind jeweils aus Stunden in Minuten umgerechnet. Leider wurde bei diesem Versuch keine Standardabweichung angegeben.) und bei dem anderen Versuch nach  $72 \pm 48$  min (Mittelwert  $\pm$  SD) den Magen. Das sind ähnliche Zeiten wie bei den Metalldetektormessungen in der Literatur. Versuche, bei denen eine 3 x 8 x 20 mm große Heidelberger Kapsel von einem zweiten Untersucher mit einem Metalldetektor lokalisiert wurde, ergaben einen hohen Korrelationskoeffizient ( $r=0,99$ ) (46) der mit beiden Methoden gemessenen Magenentleerungszeiten.

Bei Video-Kapsel-Endoskopieuntersuchungen (36) von Patienten ohne metabolische oder neurologische Erkrankungen und ohne motilitätsbeeinflussende Medikation wurden die Magenentleerungszeiten mit oder ohne vorheriges Trinken von Polyethylenglykollösung zur Darmvorbereitung verglichen. Ohne Vorbereitung verließ die Kapsel nach durchschnittlich 14 min, nach Einnahme der Reinigungslösung nach durchschnittlich 13 min den Magen. Der Unterschied war nicht signifikant. Bei einer anderen Kapselendoskopieuntersuchung (110) an Patienten ohne Ausschluss von metabolischen Erkrankungen, wurde in einer Gruppe 1 h vor Beginn 250 mg Erythromycin per os verabreicht, in der Vergleichsgruppe nicht. Es wurde keine Spüllösung zur Darmvorbereitung verabreicht. 4 Stunden nach Beginn der Untersuchung war das Trinken von klarer Flüssigkeit erlaubt. Die Kapsel verließ ohne Erythromycin nach  $70,3 \pm 88,1$  min (Mittelwert  $\pm$  SD) den Magen. Eine Korrelation der Magenentleerungszeit mit dem Body-Mass-Index oder mit dem Bestehen von Diabetes mellitus bestand hier nicht. Der erhebliche Unterschied der Magenentleerungszeiten zwischen den beiden Studien mit Video-Kapseln kann auf unterschiedlich selektiertem Krankengut beruhen, obwohl in einer der Studien (110) kein Einfluss von Diabetes mellitus nachgewiesen wurde. Die Magenentleerungszeiten sind also wie auch bei Metalldetektoruntersuchungen zum Teil unseren Daten ähnlich, zum Teil kürzer. Hier wurden Patienten mit nicht eindeutigem nüchternen Zustand untersucht, die nur eingeschränkt mit nüchternen (im strengen Sinne) Probanden vergleichbar sind.

Der Arbeitsaufwand bei den Metalldetektormessungen ließe sich nur reduzieren, wenn ein Zeitpunkt definiert würde, ab dem der Verbleib der Kugel im Magen als sicher pathologisch anzusehen ist. Dann könnte man mit einer oder wenigen Messungen eine Aussage treffen. Unsere Arbeit würde anhand der Messwerte der Kontrollpersonen eine Obergrenze der Magenentleerungszeit der Metallkugel von 236 min ergeben, errechnet aus  $79,6 + 154,4$  min (Mit-

46

telwert + 2 SD). Demzufolge hätten 5 Diabetiker und keine der Kontrollpersonen eine zu langsame Magenentleerung. Die Untersuchung an sich ist billig und für den Patienten nicht belastend. Der hohe personelle Aufwand wäre akzeptabler bei gleichzeitiger Untersuchung mehrerer Patienten. Die Metalldetektormessung ist sehr schnell erlernbar und kann auch von medizinischem Assistenzpersonal durchgeführt werden. Die Retention unverdaulicher Partikel bei einem Patienten nachzuweisen könnte auch bei Medikamentengabe (z.B. von oralen Antidiabetika) eine wertvolle Vorhersage treffen.

## ***5.2 Vergleich von Diabetikern und Kontrollpersonen***

Die durchschnittliche Magenentleerungszeit und Standardabweichung einer 8 mm Metallkugel betrug in unserer Studie  $144,2 \pm 74,2$  min bei den Diabetikern und  $79,6 \pm 77,2$  min bei den Kontrollen. Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,01$ ). Eine Studie (54) untersuchte mit einem Metalldetektor die Magenentleerung einer Metallkugel mit 6 mm Durchmesser bei Diabetes mellitus. Die Diabetiker wurden differenziert nach Typ (I und II) und Diabetesdauer (kurz: < 1 Jahr, mittel: 1 bis 10 Jahre und lang: > 10 Jahre). Die Magenentleerungszeiten betrugen bei Diabetes mellitus Typ I mit kurzer Dauer  $107 \pm 33$  min (Mittelwert  $\pm$  SE), bei mittellanger Dauer  $135 \pm 18$  min und bei langer Dauer  $218 \pm 26$  min. Die Magenentleerungszeiten betrugen bei Diabetes mellitus Typ II mit kurzer Dauer  $77 \pm 13$  min, bei mittellanger Dauer  $106 \pm 17$  min und bei langer Dauer  $120 \pm 15$  min. Bei einem Mittelwert der Magenentleerung von  $73 \pm 7$  min bei den Kontrollpersonen dieser Studie war die Verzögerung der Magenentleerung bei mittellang und lang bestehendem Diabetes Typ I sowie bei lang bestehendem Diabetes Typ II statistisch signifikant. Wie in unserer Arbeit bestand eine signifikant langsamere Magenentleerung bei den Diabetikern. Die gemessenen Entleerungszeiten ähneln unseren Werten bei Diabetikern. Die Dauer der Diabeteserkrankung hatte offensichtlich einen Einfluss. Dies passt zu der Hypothese, dass die diabetische Gastroparese ein Spätschaden der Diabetes-Erkrankung ist.

Eine Untersuchung mit Video-Kapselendoskopen (188) verglich Typ II-Diabetiker mit einer Patientenkontrollgruppe ohne motilitätsbeeinflussende Krankheiten. Alle Patienten tranken zur Vorbereitung klare Flüssigkeit, einigen wurde auch Polyethylenglykol oder Natriumphosphat per os verabreicht. Die Kapsel verließ bei der Kontrollgruppe nach durchschnittlich 24 min (4 bis 108 min) den Magen. Bei den Diabetikern war die Magenentleerung mit einem Mittelwert von 87 min (1 bis 478 min) signifikant langsamer. Mehrere Studien bestätigen also die Verzögerung der Magenentleerung unverdaulicher Partikel bei Diabetikern, wie auch von uns festgestellt.

### ***5.3 Einfluss von Erythromycin auf die Magenentleerungszeit***

200 mg Erythromycin verkürzte in unserer Untersuchung die Magenentleerungszeit einer 8 mm Metallkugel hochsignifikant ( $p=0,0001$ ). In bisherigen Studien (2, 127, 164, 165, 184, 187, 207) waren in der interdigestiven Phase durch Erythromycin Kontraktionen des Magens auslösbar. Unverdauliche Partikel entleeren mit zunehmender Größe häufiger mit den starken Kontraktionen der späten Phase II oder der Phase III des MMC aus dem Magen (26, 28, 35, 131). Auch die Beschleunigung der Magenentleerung unverdaulicher Partikel durch Erythromycin wurde bei röntgendichten Markern (101) und bei der Video-Kapselendoskopie (110) (Tab. 4) bestätigt. Aufgrund der Wirkungsabschwächung der Prokinetika Metoclopramid (112, 167) und Domperidon (81, 104) bei Langzeitgabe wären weitere therapeutische Alternativen bei Gastroparese wünschenswert. Die sehr starke motilitätsinduzierende Wirkung von Erythromycin (164, 165, 184, 207) ermöglicht bei Wirkungsabschwächung von Erythromycin mit erhöhter Dosis weiter zu behandeln. Eine Abschwächung der Wirkung wurde bei Erythromycin nach drei bis vier Wochen beobachtet (91, 190). Die Entwicklung von nicht antibiotisch wirksamen Makroliden, die noch potentere Motilinagonisten sind (sogenannte Motilide), ist bereits im Gange (30, 89). Die klinische Erprobung war aber bislang enttäuschend (160).

### ***5.4 Einfluss verschiedener Parameter auf die Magenentleerungszeit***

#### *Blutzuckerwerte*

Die Nüchtern-Blutzuckerwerte (7 Uhr) bei Placebo-Gabe korrelierten in unserer Studie nicht signifikant mit der Magenentleerungszeit. Diabetiker mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert über dem Median der Gruppe hatten bei Placebo-Gabe keine signifikant verlangsamte Magenentleerungszeit. Viele Studien haben bei gesunden Probanden und Diabetikern den Einfluss von induzierter akuter Hyperglykämie auf die Magenentleerung und die manometrisch gemessene Magenmotilität untersucht. Es wurden dazu Glukoseinfusionen verabreicht und meist mittels Blutzuckerkontrollen und Infusion von Glukose und Insulin der Blutzuckerzielwert stabilisiert (Clamp-Technik). Magenentleerungsmessungen erfolgten szintigraphisch, mit einer radioaktiv markierten Testmahlzeit. Die Testmahlzeiten enthielten meist feste Nahrung und Flüssigkeit; letzteres war meist kein Wasser sondern eine nährstoffhaltige Lösung. Bei Typ I-Diabetikern und Kontrollen verzögerte eine akute Hyperglykämie (288-360 mg/dl) die Magenentleerung von fester Nahrung und Flüssigkeit (57). In einer anderen Studie (161) war bei Typ I-Diabetikern unter akuter Hyperglykämie (288-342 mg/dl) nur die Magenentleerung von fester Nahrung verzögert; bei Flüssigkeit war dies nicht der Fall. Bei einer gleichzeitig



durchgeführten antroduodenalen Manometrie nahm unter der akuten Hyperglykämie der antrale Motilitätsindex ab (161). Dabei war nur die Fortleitung der antralen Kontraktionen signifikant reduziert, nicht ihre Anzahl oder Amplitude. Während Euglykämie korrelierte der antrale Motilitätsindex mit der Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) der soliden Testmahlzeit, nicht jedoch während einer akuten Hyperglykämie. Diese Studie zeigt, dass eine akute Hyperglykämie möglicherweise insbesondere diejenigen Kontraktionen des Magens hemmt, die die festen Bestandteile weitertransportieren. Bereits in der postprandialen Phase physiologisch auftretende Blutzuckerspiegel verzögern die Magenentleerung: Bei einem akut auf etwa 150 mg/dl angehobenen Blutzuckerspiegel wurde bei gesunden Probanden eine flüssige Testmahlzeit verzögert aus dem Magen entleert (117). Bei einem akut auf 144 mg/dl eingestellten Blutzuckerspiegel wurden die feste und flüssige Komponente einer Testmahlzeit bei gesunden Probanden und bei Typ I-Diabetikern verzögert aus dem Magen entleert (173). Der Effekt schien bei Diabetikern geringer auszufallen als bei Probanden. Der Einfluss der akuten Hyperglykämie auf die Magenentleerung von Flüssigkeit differiert in den Studien. Das kann an unterschiedlichem Nährstoffgehalt, unterschiedlichem Anteil von flüssigen und festen Bestandteilen, unterschiedlichen Blutzuckerwerten über unterschiedliche Zeiträume oder einer z. T. anderen Versuchsanordnung liegen. Messungen der Magenentleerung mittels einer Testmahlzeit sind aus methodologischen Gründen nur eingeschränkt mit unserer Arbeit vergleichbar, wobei ein unverdaulicher Festkörper verwendet wurde.

Hasler et al. (69) untersuchten an gesunden Probanden den Effekt verschiedener Anhebungen des Blutzuckerspiegels (140, 175 und 230 mg/dl, Clamp-Technik) auf die Elektrogastrographie und Manometrie postprandial. Die postprandiale antrale Motilität nahm bei 175 mg/dl signifikant ab; bei 230 mg/dl war dies noch ausgeprägter. Die Elektrogastrographie zeigte erst bei 230 mg/dl eine signifikante Zunahme von Tachygastrie und Arrhythmie, aber keine vermehrte Bradygastrie. Die Autoren vermuten, dass niedrigere Blutzuckeranhebungen noch nicht die elektrische Kontrollaktivität (slow waves) des Magens beeinflussen, aber möglicherweise die elektrischen Spikes (auf der Kontrollaktivität), die die Kontraktionen induzieren. Höhere Blutzuckerspiegel beeinträchtigen dann die elektrische Kontrollaktivität (slow waves) des Magens, zunächst in Form von Tachygastrie und Arrhythmie. Noch höhere Blutzuckerspiegelanhebungen könnten dann auch die bei Gastroparese vorkommende Bradygastrie auslösen und zwar durch Störung des Schrittmachers der Kontrollaktivität (slow waves) im Magen.

Fraser et al. (56) führten bei gesunden nüchternen Probanden eine Manometrie durch. Es wurde zum Zeitpunkt einer Phase I oder IIa (= irreguläre Kontraktionen mit niedriger Amplitude) des MMC (migrating motor complex) zunächst 30 Minuten lang gemessen. Danach wurde der

Blutzuckerspiegel auf 216-288 mg/dl angehoben; dies führte zu einer sofortigen Reduktion der antralen Motilität. Es traten auch vermehrte Kontraktionen des Pylorus auf. 30 bis 60 Minuten nach Beginn der Glukoseinfusion traten antrale Kontraktionen mit einer Amplitude von mehr als 10 mm Hg nicht mehr auf. Eventuell kann diese Studie unsere Ergebnisse erklären. Die Magenentleerung unverdaulicher Partikel geschieht mit zunehmender Größe der Partikel gehäuft mit stärkeren Kontraktionen der späten Phase II oder der Phase III (26, 28, 35, 131). Die bei akuter Hyperglykämie reduzierte antrale Motilität kann somit die verzögerte Magenentleerung der Metallkugel (in unserer Studie verwendet) erklären. Auch eine weitere manometrische Studie (12) an gesunden Probanden fand bei einer induzierten akuten Hyperglykämie von 270 mg/dl im Antrum weniger fortgeleitete Kontraktionen, einen niedrigeren Motilitätsindex der Phase II-Kontraktionen und keine Phase III-Aktivität. Dieser Zusammenhang fand sich auch bei einer weiteren Studie (8) an gesunden Probanden. Hier zeigte sich bereits bei einem akut induzierten Blutzuckerspiegel von 140 mg/dl eine signifikante Reduzierung der antralen Motilität incl. der Phase III im Nüchternzustand. Bei 250 mg/dl war die Phase III-Aktivität nahezu komplett verschwunden. Hyperglykämie verstärkt zudem die Erschlaffung (Compliance) im proximalen Magen bei gesunden Probanden (72, 73) und auch bei Diabetikern (152). Dies kann die Retention von Nahrung im Magen begünstigen.

Ergebnisse bei akut induzierter Hyperglykämie sind aber (wenn überhaupt) nur eingeschränkt auf unsere Studienergebnisse übertragbar. Chronische Hyperglykämie bei Diabetikern hat aber offensichtlich keinen klaren Einfluss auf die Magenentleerung. Ebert et al. (43) untersuchten bei Typ II-Diabetikern und bei Kontrollpersonen die Magenentleerung einer Glukoselösung. Die Magenentleerung war bei den Diabetikern signifikant verlangsamt. Danach wurden bei den Kontrollpersonen mittels Glukoseinfusionen die Blutzuckerwerte eingestellt die bei den Diabetikern während der Untersuchung vorlagen. Bei gleichen Blutzuckerspiegeln war die Magenentleerung bei den gesunden Kontrollen signifikant langsamer als bei den Diabetikern. Die Autoren schließen daraus, dass Hyperglykämie die Magenentleerung verzögert, und dauerhaft erhöhte Blutzuckerwerte weniger Wirkung auf die Magenentleerung zeigen als akut induzierte in einer anderen Untersuchung (43). Bei Typ II-Diabetikern korrelierte in einer Studie (83) die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) der Magenentleerung des flüssigen Teils einer Testmahlzeit mit den mittleren Blutzuckerwerten während der Messung. Die Entleerung des festen Teils der Testmahlzeit zeigte keine solche Korrelation. Jedoch zeigten Patienten, deren mittlerer Blutzuckerwert oberhalb des Medians der Gruppe lag, eine längere Lag-Phase als solche unterhalb des Medians. Der genaue Wert des Medians wird in der Arbeit leider nicht angegeben, müsste aber nach den entsprechenden Abbildungen in der Studie bei ca. 240 mg/dl liegen. Zwei weitere Studien (82, 84) verglichen Diabetiker mit Blutzuckermittelwerten über 270

mg/dl mit einer Gruppe mit niedrigeren Blutzuckermittelwerten. Die Magenentleerung von Flüssigkeit war bei denen mit hohem Blutzucker verzögert. Lag-Phase und Retention von fester Nahrung zeigten aber keinen signifikanten Unterschied. Ein Vergleich dieser Studien mit unserer ist nur eingeschränkt möglich. Holzäpfel et al. (80) konnten bei Diabetikern mit ungenügender Blutzuckereinstellung keine Veränderung der Magenentleerung einer Testmahlzeit nach Optimierung der Blutzuckerspiegel sehen. Auch andere Arbeiten (178, 202) kamen zu dem Ergebnis, dass zwischen Nüchtern-Blutzucker und Magenentleerung bei Diabetikern kein Zusammenhang besteht. In die gleiche Richtung weist der fehlende Zusammenhang zwischen HbA1c-Werten und Magenentleerung bei Diabetikern in unserer Studie und weiteren Studien (80, 83, 178).

Akute Hyperglykämie übt nach der vorliegenden Literatur eindeutig einen Effekt auf die Magenentleerung und Magenmotilität aus. Bei chronischer Hyperglykämie ist dies aber in der Literatur nicht belegt. Auch in unserer Studie hatte der Nüchtern-Blutzuckerwert der Diabetiker keinen signifikanten Effekt auf die Magenentleerung. Tatsache bleibt aber, dass Diabetiker sowohl in der Literatur als auch in unserer Studie verglichen mit gesunden Kontrollen eine verzögerte Magenentleerung haben. 5 von 21 Diabetikern lagen in unserer Studie oberhalb der Referenzwerte der gesunden Kontrollen. Die Ursache für verlangsamte Magenentleerung bleibt weiter unklar.

Die Nüchtern-Blutzuckerwerte (7 Uhr) nach Gabe von Erythromycin korrelierten in unserer Studie signifikant mit der Magenentleerungszeit der Kugel. Diabetiker, deren Nüchtern-Blutzuckerwert über dem Median der Gruppe lag, zeigten nach Gabe von Erythromycin eine signifikant längere Magenentleerungszeit als Diabetiker unterhalb des Medians. Jones et al. (94, 96) untersuchten in zwei Studien bei gesunden Probanden den Effekt einer Erythromycin-Gabe (3mg/kg KG i.v.) auf die Magenentleerung einer festen Testmahlzeit, die mit 150 ml Wasser eingenommen wurde, jeweils unter Euglykämie (72 mg/dl) und akut induzierten Hyperglykämien von 270 mg/dl (94) sowie von 144 mg/dl (96). Beide Hyperglykämieniveaus schwächten die Beschleunigung der Magenentleerung durch Erythromycin signifikant ab. Petrakis et al. untersuchten bei gesunden Probanden (146) und bei Diabetikern (147) den Effekt einer Erythromycin-Gabe (200 mg i.v.) auf die Magenentleerung einer festen Testmahlzeit unter Euglykämie (90-160 mg/dl) und akut induzierter Hyperglykämie (288-342 mg/dl). Erythromycin beschleunigte die Magenentleerung signifikant; aber die akut induzierte Hyperglykämie minderte den Effekt der Erythromycin-Gabe auf die Magenentleerung signifikant. Diese Studien zeigen, dass Erythromycin bei Hyperglykämie zwar wirkt, aber der Effekt abgeschwächt ist. In unserer Studie trat nur unter Erythromycineinfluss eine signifikante Ver-

zögerung der Magenentleerung bei hohem Blutzucker auf. Dies kann auf dem in der Literatur beobachteten Effekt beruhen, dass bei Hyperglykämie die Erythromycinwirkung auf die Magenentleerung abgeschwächt war.

### *Symptome*

Symptome, die dem oberen Gastrointestinaltrakt zuzuordnen sind, zeigen in unserer Studie keine signifikante Korrelation mit der Magenentleerungszeit. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (38, 50, 81, 83, 98, 112). Auch bei Beschwerdefreiheit kann eine Gastroparese vorliegen (4, 98, 112). Eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptome und der Magenentleerung wurde nur von wenigen Autoren gefunden (84, 100, 197). Eine Neuropathie kann zum einen durch eine Schädigung der efferenten Bahnen die Magenentleerung verzögern, andererseits aber durch Schädigung der afferenten Bahnen die Empfindung von Symptomen verhindern. So könnte man die fehlende Korrelation von nachgewiesener Magenentleerungsverzögerung und fehlender Perzeption von Symptomen bei schwerer Gastroparese erklären.

### *Alter*

Diabetiker und Kontrollpersonen zeigen in unserer Studie keine Korrelation zwischen Magenentleerungszeit und Lebensalter. Auch andere Studien (82, 83, 199) konnten bei Diabetikern keinen Zusammenhang zwischen Magenentleerungsgeschwindigkeit und Alter finden. Nur bei gesunden Probanden wurde in einer Studie (99) eine längere Zyklusdauer des MMC im Jejunum bei über 35-Jährigen gemessen.

### *Typ des Diabetes*

Diabetiker zeigen in unserer Studie keine Unterschiede der Magenentleerungszeit in Bezug auf den Diabetestyp. Das Durchschnittsalter der Typ I-Diabetiker lag deutlich unter dem der Typ II-Diabetiker. Die Krankenhauseinweisung erfolgte bei den Typ I-Diabetikern unserer Studie vorwiegend wegen schwerer Blutzuckerentgleisungen oder diabetesbedingter Probleme. Im Gegensatz dazu erfolgte die stationäre Aufnahme bei den (älteren) Typ II-Diabetikern wegen Komorbiditäten. Auch andere Studien (54, 95, 100) zeigen, dass eine verzögerte Magenentleerung sowohl bei Diabetes Typ I als auch bei Typ II auftreten kann.

### *Diabetesdauer*

Die Diabetesdauer korreliert in unserer Studie mit der Magenentleerungszeit der Kugel. Eine bereits erwähnte Metalldetektor-Studie (54) zeigte ebenfalls eine Korrelation der Verzögerung der Magenentleerung einer (6 mm großen) Metallkugel mit der Diabetesdauer. Dies passt zu der Hypothese, dass die diabetische Gastroparese ein Spätschaden der Diabetes-Erkrankung ist. Dagegen zeigte sich bei Untersuchungen mit einer kombinierten Testmahlzeit (100) und

einer Testmahlzeit zusammen mit röntgendichten Markern (199) keine Korrelation zwischen Magenentleerungszeit und Diabetesdauer. Möglicherweise ist der Einfluss der Diabetesdauer auf die Nüchternmotilität und postprandiale Motilität des Magens different. Messmethoden mit unverdaulichen Partikeln könnten eventuell sensibler sein. Die Magenentleerungszeit von Videoendoskopiekapseln korreliert bei Patienten nicht zur Magenentleerungszeit einer Testmahlzeit an einem anderen Tag (7). Dies unterstützt die Hypothese, dass beide Methoden unterschiedliche Entleerungsmechanismen untersuchen.

#### *Periphere Polyneuropathie und autonome Neuropathie*

Die Magenentleerungszeit war in der vorliegenden Studie bei Zeichen einer peripheren Polyneuropathie oder einer autonomen Neuropathie nicht verlängert. Bei Magenentleerungsverzögerung wurde in zwei Studien (4, 197) eine erhöhte Frequenz von Diarrhoen (als Indikator einer intestinalen autonomen Neuropathie) gefunden. Eine Korrelation von Magenentleerungsverzögerung mit der Kolontransitzeit (199) oder der manometrisch gemessenen Kolonmotilität (9) konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Mehrere Studien (38, 82, 100, 197, 199) haben eine Häufung von kardialer autonomer Neuropathie bei Vorliegen einer Gastroparese gezeigt. Andere fanden keinen solchen Zusammenhang (83, 84). Die in diesen Studien benutzten Messverfahren für die Magenentleerung differierten ebenso wie die der autonomen Neuropathie; dies könnte die differierenden Ergebnisse erklären.

#### *Body-Mass-Index (BMI)*

Die Magenentleerungszeit korreliert in unserer Untersuchung sowohl bei den Diabetikern als auch bei den gesunden Kontrollpersonen statistisch signifikant mit dem Body-Mass-Index. Die Magenentleerungszeit bei Adipositas wird kontrovers in der Literatur diskutiert. Bei einem mittleren Body-Mass-Index von 42,4 (Werte von 30,8 bis 65,4) wurde in einer Studie (118) der feste Anteil einer Testmahlzeit signifikant langsamer aus dem Magen entleert als bei Kontrollpersonen. Der flüssige Anteil der Testmahlzeit zeigt aber keine Unterschiede in der Entleerungszeit. In einer anderen Studie (90) wurde bei einem mittleren Body-Mass-Index von 34,5 (Werte von 30,2 bis 40,5) ein 2000 kJ-Frühstück signifikant langsamer aus dem Magen entleert als bei Kontrollpersonen. Zwei andere Studien (25, 203) kommen zu einem gegenteiligen Ergebnis. Bei Menschen mit einem mittleren Körpergewicht von 113 kg (Werte von 75 bis 209 kg) wurde der feste Anteil einer Testmahlzeit signifikant schneller aus dem Magen entleert als bei Kontrollpersonen (203). Bei Probanden mit einem Body-Mass-Index von  $47,0 \pm 4,5$  (Mittelwert  $\pm$  SD) wurde eine feste Mahlzeit signifikant schneller aus dem Magen entleert als bei Kontrollpersonen (25). Bei Verwendung einer flüssigen Testmahlzeit bestand in dieser Studie kein signifikanter Unterschied. In einer Untersuchung (77) mit normalgewich-

tigen Personen zeigte die Magenentleerung einer kombinierten Testmahlzeit keine Korrelation zum Body-Mass-Index. Über unverdauliche Partikel gibt es hier kaum Daten. Bei einer Studie mit Video-Kapselendoskopen (110) wurde eine Patientengruppe ohne Erythromycin-Gabe (Body-Mass-Index  $22,3 \pm 3,2$  SD) und eine Patientengruppe nach Erythromycin-Gabe (Body-Mass-Index  $22,9 \pm 3,8$  SD) untersucht. In beiden Gruppen korrelierte die Magenentleerungszeit der Video-Endoskopiekapseln nicht mit dem Body-Mass-Index. Diese Ergebnisse sind aufgrund des in unserer Studie etwas höheren Body-Mass-Indexes (Diabetiker:  $25,7 \pm 6,8$ ; Kontrollpersonen:  $27,4 \pm 7,7$ ) sowie des anderen Durchmessers unserer Untersuchungskugeln nur eingeschränkt mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Eine Manometriestudie (149) verglich adipöse Personen mit  $81 \pm 18$  % (Mittelwert  $\pm$  SE) Übergewicht (gemäss Metropolitan Life Insurance Tables) mit normalgewichtigen Kontrollen. Bei den Übergewichtigen begann die Phase III des MMC nur zu 15 % im Magen, ansonsten erst im Duodenum oder proximalem Jejunum. Bei der normalgewichtigen Vergleichsgruppe startete die Phase III signifikant häufiger (zu 65 %) im Magen. Die Magenentleerung von unverdaulichen Partikeln geschieht oft mit der späten Phase II oder der Phase III des MMC (26, 28, 35, 131). Dies könnte die verzögerte Magenentleerungszeit bei hohem Body-Mass-Index in unserer Studie erklären.

### **5.5 Schlussfolgerungen**

Die vorgelegte Studie zeigt eine signifikant verzögerte Magenentleerung von unverdaulichen Partikeln bei Diabetikern verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Die hochsignifikante Beschleunigung der Magenentleerungszeit bei Diabetikern unter Erythromycin zeigt das Potential der Makrolide, als Prokinetikum auch bei Diabetikern eingesetzt zu werden; speziell unverdauliche Nahrungsbestandteile und Tabletten würden davon profitieren.

## **6. Zusammenfassung**

Die vorgelegte Studie untersuchte die Fragen:

1. Besteht eine verzögerte Magenentleerung für unverdauliche Partikel bei Diabetikern verglichen mit Kontrollpersonen?
2. Beschleunigt Erythromycin die Magenentleerung unverdaulicher Partikel bei Diabetikern?
3. Welche Parameter beeinflussen die Entleerung der metallenen Testkugel?

Es wurden 21 Diabetiker untersucht und 10 Kontrollpersonen die sich nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index ähnelten. Die Diabetiker erhielten an 2 Messtagen nach einer mindestens elfstündigen (nächtlichen) Nüchternperiode 200 mg Erythromycin i.v. (über 15 min) oder

Placebo. Die Zuordnung der Erythromycin- oder Placebo-Gabe zu den Messtagen erfolgte doppelblind randomisiert. Die Messung der Magenentleerung bei den Kontrollpersonen erfolgte an nur einem Tag. Sie erhielten kein Erythromycin. Zu Beginn der Untersuchung schluckten die Personen eine Metallkugel von 8 mm Durchmesser mit 200 ml Wasser. Die Position der Kugel und damit ihre Entleerung aus dem Magen wurde mit einem Metalldetektor bestimmt.

Bei allen Personen gelang die Messung. Die Magenentleerung der Kugel war bei 19 von 21 Diabetikern unter Erythromycin schneller als unter Placebo. Dies ist nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben hochsignifikant ( $p=0,0001$ ). Die mittlere Magenentleerungszeit ( $\pm$  Standardabweichung) betrug bei den Diabetikern  $77,3 \pm 49,9$  min unter Erythromycin und  $144,2 \pm 74,2$  min bei Placebo-Gabe. Die Magenentleerungszeit der Kontrollpersonen betrug im Mittel  $79,6 \pm 77,2$  min. Nach dem Mann und Whitney U-Test für unverbundene Stichproben war die Magenentleerungszeit der Kontrollpersonen signifikant kürzer ( $p=0,01$ ) als die Magenentleerungszeit unter Placebo bei den Diabetikern. Symptome aus dem oberen Gastrointestinaltrakt und Magenentleerungszeit korrelierten bei den Diabetikern nicht. Die Magenentleerungszeit korrelierte bei den Diabetikern ( $p=0,006$ ) und den Kontrollpersonen ( $p=0,0002$ ) signifikant positiv mit dem Body-Mass-Index (BMI).

## 7. Datentabellen

Nr.	GRT-Placebo (min)	GRT- Erythromycin (min)	HbA1c-Wert (mg%)	Blutzucker bei Placebogabe (mg/dl)		Blutzucker am Tag der Erythromycingabe (mg/dl)	
				7 h	11 h	7 h	11 h
1	240	45	8,24	301	178	208	208
2	195	20	10,1	308	400	170	320
3	240	163	12,8	229	113	212	151
4	54	42	7,2	178	177	159	77
5	197	99	10,1	324	294	285	170
6	30	35	10,8	175	163	197	220
7	63	12	11,7	187	303	137	187
8	113	94	11,4	125	237	99	362
9	149	122	10,2	178	187	166	241
10	56	25	8,2	115	259	49	376
11	184	167	7,9	293	239	272	289
12	110	86	10,8	158	164	163	176
13	149	79	8,4	117	293	166	314
14	101	75	10,5	103	273	124	260
15	240	96	9,1	92	121	111	146
16	240	52	12,9	179	316	163	212
17	37	74	10,7	95	217	104	152
18	128	25		107	138	93	107
19	184	101	7,2	146	108	211	243
20	240	181	6,5	120	102	185	113
21	79	31	8,8	123	216	72	148

**Tabelle 5:** Magenentleerungszeiten (gastric residence time = GRT) an beiden Untersuchungstagen und Laborwerte der Diabetiker



Nr.	Völle- gefühl	Übel- keit	Erbre- -chen	epigastri- -scher Schmerz	Hali- tosis	Diar- rhoe	Obsti- pation	Stuhl- inkon- tinenz	Impo- -tenz	trophische Ulzera	Ewing/ Clarke- tests
1	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
2	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
3	-	-	+	-	+	+	-	-	Frau	-	-
4	-	+	+	-	-	-	-	-	Frau	-	+
5	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
6	-	+	+	-	-	+	-	-	Frau	-	-
7	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-
8	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
9	+	-	+	-	-	+	+	-	Frau	-	-
10	+	+	+	-	-	-	-	-	Frau	-	-
11	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+
12	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	Frau	-	-
14	-	-	+	-	-	-	+	-	Frau	-	-
15	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
16	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	Frau	-	+
18	-	-	+	-	-	-	-	-	Frau	-	-
19	+	-	+	+	+	-	+	-	Frau	-	-
20	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+
21	-	-	+	-	-	-	+	-	Frau	-	-

**Tabelle 6:** Daten der Diabetiker zu Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts und zu Zeichen autonomer Neuropathie.

+ = vorhanden/pathologisch    - = nicht vorhanden/normal

Nr.	Achilles -sehnen- reflex	Patellar- sehnen- reflex	Vibrati- onsemp- finden	2-Punkte- Diskrimi- nation	Berührungs- empfinden	sensible Reizerschei- nungen
1	+	+	+	+	gestört	nein
2	-	-	-	-	gestört	ja
3	-	-	+	-	normal	nein
4	-	-	+	-	normal	nein
5	+	+	+	-	normal	ja
6	+	+	+	-	gestört	ja
7	-	-	-	-	normal	ja
8	+	+	+	+	gestört	nein
9	-	-	-	-	normal	ja
10	+	+	+	-	gestört	nein
11	+	+	-	-	normal	nein
12	-	-	-	-	gestört	nein
13	-	-	+	-	normal	ja
14	-	-	+	-	gestört	ja
15	-	-	+	-	normal	nein
16	-	-	+	+	gestört	nein
17	+	+	+	-	gestört	nein
18	+	+	+	-	normal	ja
19	-	-	-	-	normal	ja
20	-	+	-	-	normal	ja
21	-	+	-	-	normal	ja

**Tabelle 7:** Daten der Diabetiker zum Vorhandensein einer peripheren Polyneuropathie.

+ = auslösbar/normal    - = nicht auslösbar/vermindert

Probanden- nummer	GRT in min
1	22
2	60
3	192
4	55
5	62
6	202
7	17
8	13
9	167
10	6

**Tabelle 8:** Magenentleerungszeiten (gastric residence time = GRT) der Kontrollpersonen

## 8. Literaturverzeichnis

1. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis: Effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1985;88:492-9.
2. Annese V, Janssens J, Vantrappen G, Tack J, Peeters TL, Willemse P, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992;102:823-8.
3. Atkinson M. Esophageal motor changes in diabetes mellitus. *Thorax* 1976;31:278-83.
4. Atkinson M, Hosking DJ. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol* 1983;12:633-50.
5. Azpiroz F. Control of gastric tone. In: Galmiche JP, Jian R, Mignon M, Ruszniewski P (editors). *Non-ulcer dyspepsia: Pathophysiological and therapeutic approaches*. Paris: John Libbey Eurotext; 1991. p. 47-58.
6. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. *Gastroenterology* 1987;92:934-43.
7. Barnert JR, Messmann H. Can the measurement of the gastric emptying time of a solid test meal predict the residence time of a video capsule in the stomach? *Gastrointest Endosc* 2005;61:Ab160.
8. Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 1988;94:739-44.
9. Battle WM, Snape WJ Jr, Alavi A, Cohen S, Braunstein S. Colonic dysfunction in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980;79:1217-21.
10. Behse F, Buchtal F, Carlsen F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:1072-82.
11. Bianco A, Pitocco D, Valenza V, Caputo S, Grieco A, Miele L, et al. Effect of sildenafil on diabetic gastropathy. *Diabetes Care* 2002;25:1888-9.
12. Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1096-104.
13. Blum I, Barkan A, Kuritzky A, Doron M, Karp M. Cardiac denervation and other multi-system manifestations caused by isolated autonomic neuropathy in a young diabetic patient. *Am J Med Sci* 1980;280:87-93.

14. Bornstein JC, Furness JB, Smith TK. The enteric nervous system and its role in control of motility. In: Dent J (editor). Pharmacotherapy of gastrointestinal motor disorders. Sydney: Reed healthcare communications; 1991. p. 1-12.
15. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003;22:654-60.
16. Boulton AJM, Scarpello JHB, Ward JD. Venous oxygenation in the diabetic neuropathic foot: Evidence of arteriovenous shunting. *Diabetologia* 1982;22:6-8.
17. Braverman DZ. The lack of effect of metoclopramide on gallbladder volume and contraction in diabetic cholecystoparesis. *Am J Gastroenterol* 1986;81:960-1.
18. Brown CK, Khanderia U. Use of metoclopramide, domperidone, and cisapride in the management of diabetic gastroparesis. *Clin Pharm* 1990;9:357-65.
19. Brown MJ, Martin JR, Asbury AK. Painful diabetic neuropathy - A morphometric study. *Arch Neurol* 1976;33:164-71.
20. Brownlee M. The Pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
21. Bruley des Varannes S. Disturbances of gastric emptying. In: Galmiche JP, Jian R, Mignon M, Ruszniewski P (editors). Non-ulcer dyspepsia: Pathophysiological and therapeutic approaches. Paris: John Libbey Eurotext; 1991. p. 105-119.
22. Burnstein MJ, Ilson RG, Petrunka CN, Taylor RD, Strasberg SM. Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1983;85:801-7.
23. Camilleri M, Brown ML, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986;91:94-9.
24. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984;14:420-7.
25. Cardoso-Júnior A, Coelho LG, Savassi-Rocha PR, Vignolo MC, Abrantes MM, de Almeida AM, et al. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the <sup>13</sup>C-octanoic acid and <sup>13</sup>C-acetic acid breath tests. *Obes Surg* 2007;17:236-41.
26. Cassilly D, Kantor S, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Semler J, et.al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous smartpill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:311-19.

27. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, O'Donnell LJ, McLean AM, Law PA, et al. Effects of oral erythromycin on gallbladder motility in normal and gallstone subjects. *Gastroenterology* 1992;102:2071-6.
28. Chang CS, Chen GH, Kao CH, Wang SJ, Poon SK, Lien HC. Correlation between patterns of antral contractility and gastric emptying of radiopaque markers. *Am J Gastroenterol* 1997;92:830-4.
29. Chey WD, Hasler W, Bhattacharyya N, Soudah H, Owyang C. Interduodenal lipid induces isobaric gastric fundus relaxation, antral motor inhibition, and pyloric contraction: Role of endogenous CCK. *Gastroenterology* 1993;104:A817.
30. Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Johnson S, Edmonds A. Dose-related effects of N-demethyl-N-isopropyl-8, 9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal on gastric emptying of solids in healthy human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:37-40.
31. Christofides ND, Bloom SR, Besterman HS, Adrian TE, Ghatei MA. Release of motilin by oral and intravenous nutrients in man. *Gut* 1979;20:102-6.
32. Christofides ND, Long RG, Fitzpatrick ML, McGregor GP, Bloom SR. Effect of motilin on the gastric emptying of glucose and fat in humans. *Gastroenterology* 1981;80:456-60.
33. Chua A, Bekkering M, Rovati LC, Keeling PW. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist loxiglumide in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1993;104:A491.
34. Coulie B, Tack J, Peeters TL, Janssens J. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998;43:395-400.
35. Coupe AJ, Davis SS, Evans DF, Wilding IR. Correlation of the gastric emptying of non-disintegrating tablets with gastrointestinal motility. *Pharm Res* 1991;8:1281-5.
36. Dai N, Gubler C, Hengstler P, Meyenberger C, Bauerfeind P. Improved capsule endoscopy after bowel preparation. *Gastrointest Endosc* 2005;61:28-31.
37. Dalton CB, DeVore MS, Smout AJ, Castell DO. The effect of erythromycin on lower esophageal sphincter pressure and esophageal motility. *Gastroenterology* 1990;98:A342.
38. Darwiche G, Almér LO, Björgell O, Cederholm C, Nilsson P. Delayed gastric emptying rate in type 1 diabetics with cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2001;15:128-34.
39. Davis SS, Norring-Christensen F, Khosla R, Feely LC. Gastric emptying of large single unit dosage forms. *J Pharm Pharmacol* 1988;40:205-7.
40. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G. Development of motilin receptors and of motilin- and erythromycin-induced contractility in rabbits. *Gastroenterology* 1990;99:652-8.

41. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G. Erythromycin modulates motilin receptor density in rabbit. *Gastroenterology* 1989;96:A119.
42. Dubois A. Gastric motor response to food. In: Galmiche JP, Jian R, Mignon M, Ruszniewski P (editors). *Non-ulcer dyspepsia: Pathophysiological and therapeutic approaches*. Paris: John Libbey Eurotext; 1991. p. 15-31.
43. Ebert R. Störungen der Magen-Darm-Motilität beim Diabetes mellitus und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. *Akt Endokr* 1993;14:48-51.
44. Ewald CA, Boas J. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 1885;101:325-75.
45. Ewe K, Press AG, Bollen S, Schuhn I. Gastric emptying of indigestible tablets in relation to composition and time of ingestion of meals studied by metal detector. *Dig Dis Sci* 1991;36:146-52.
46. Ewe K, Press AG, Dederer I. Gastrointestinal transit of undigestible solids measured by metal detector EAS II. *Europ J Clin Invest* 1989;19:291-7.
47. Ewe K, Press AG, Oestreicher M. Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Magenentleerung magensaftresistenter Tabletten und Kapseln. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:287-90.
48. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92:308-11.
49. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-8.
50. Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ, Walsh JH, Richardson CT. Abnormal gastric function in long-standing insulin-dependent diabetic patients. *Gastroenterology* 1979;77:12-7.
51. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-84.
52. Feldman M, Smith HJ, Simon TR. Gastric emptying of solid radiopaque markers: Studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984;87:895-902.
53. Fiorucci S, Scionti L, Bosso R, Desando A, Bottini P, Marino C, et al. Effect of erythromycin on gallbladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high levels of motilin. *Dig Dis Sci* 1992;37:1671-7.
54. Folwaczny C, Hundegger K, Volger C, Sorodoc J, Kuhn M, Tatsch K, Landgraf R, Karbach U. Measurement of transit disorders in different gastrointestinal segments of patients with diabetes mellitus in relation to duration and severity of the disease by use of the metal-detector test. *Z Gastroenterol* 1995;33:517-26.

55. Fox S, Behar J. Pathogenesis of diabetic gastroparesis: A pharmacologic study. *Gastroenterology* 1980;78:757-63.
56. Fraser R, Horowitz M, Dent J. Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. *Gut* 1991;32:475-8.
57. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:675-80.
58. Fraser R, Shearer T, Fuller J, Horowitz M, Dent J. Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric, and duodenal motility. *Gastroenterology* 1992;103:114-9.
59. Frimodt-Møller C. Diabetic Zystopathy: Epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1980;92:318-21.
60. Fröscher W (Hrsg.). *Neurologie mit Repetitorium*. Berlin: de Gruyter; 1991. p. 37.
61. Funakoshi A, Glowniak J, Owyang C, Vinik AI. Evidence for cholinergic and vagal non-cholinergic mechanisms modulating plasma motilin-like immunoreactivity. *J Clin Endocrinol* 1982;54:1129-34.
62. George JD. New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: the double sampling test meal. *Gut* 1968;9:237-42.
63. Gitelson S, Oppenheim D, Schwartz A. Size of the gallbladder in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1969;18:493-8.
64. Goldstein H, Boyle JD. The saline load test - a beside evaluation of gastric retention. *Gastroenterology* 1965;49:375-80.
65. Greene DA, Winegrad AJ, Carpentier IL, Brown M. Glucose metabolism and insulin effects in nerve fascicle and endoneurial preparations. *Clin Res* 1978;26:A529.
66. Güller R, Nemec HW, Kyle L, Fridrich R. Zur Messung der Magentleerung solider Nahrung. *Schweiz Med Wochenschr* 1977;107:442-6.
67. Halter F. Pathophysiologie der gastralen Motilität. *Z Gastroenterol* 1990;28 (suppl 1):6-9.
68. Haslbeck KM, Neundörfer B, Schlötzer-Schrehardt U, Bierhaus A, Schleicher E, Pauli E, et al. Activation of the RAGE pathway: a general mechanism in the pathogenesis of polyneuropathies? *Neurol Res* 2007;29:103-10.
69. Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology* 1995;108:727-36.
70. Hauner H. Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:777-82.



71. Hebbard GS, Fone DR, Zwar R, Hicks R, Coppersmith M, Smallwood R. Emptying of radioopaque markers as a measure of gastric emptying. *Gastroenterology* 1995;108:A612.
72. Hebbard GS, Samsom M, Sun WM, Dent J, Horowitz M. Hyperglycaemia affects proximal gastric motor and sensory function during small intestinal nutrient infusion. *Gastroenterology* 1996;110:A676.
73. Hebbard GS, Sun WM, Dent J, Horowitz M. Hyperglycaemia affects proximal gastric motor and sensory function in normal subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:211-17.
74. Heddle R, Collins PJ, Dent J, Horowitz M, Read NW, Chatterton B, et al. Motor mechanisms associated with slowing of the gastric emptying of a solid meal by a intraduodenal lipid infusion. *J Gastroenterol Hepatol* 1989;4:437-47.
75. Heer M, Müller-Duysing W, Benes I, Weitzel M, Pirovino M, Altorfer J, et al. Diabetic gastroparesis: Treatment with domperidone - a double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion* 1983;27:214-7.
76. Heitmann P, Stöss U, Gottesbüren H, Martini GA. Störungen der Speiseröhrenfunktion bei Diabetikern. *Dtsch Med Wschr* 1973;23:1151-5.
77. Hellmig S, von Schöning F, Gadow C, Katsoulis S, Hedderich J, Fölsch UR, et al. Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by <sup>13</sup>C breath tests: influence of age, sex and body mass index. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1832-8.
78. Hollis JB, Castell DO, Braddom RL. Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology* 1977;73:1098-102.
79. Holtermüller KH. Diabetische Diarrhoe. *Dtsch Med Wschr* 1975;100:1017-8.
80. Holzäpfel A, Festa A, Stacher-Janotta G, Bergmann H, Shnawa N, Brannath W, et al. Gastric emptying in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: no influence of actual blood glucose concentration. *Diabetologia* 1999;42:1410-2.
81. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985;30:1-9.
82. Horowitz M, Harding PE, Maddox A, Maddern GJ, Collins PJ, Chatterton BE, et al. Gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1986;1:97-113.

83. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:151-9.
84. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJ. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nuc Med* 1991;18:229-34.
85. Houghton LA, Read NW, Heddle R, Horowitz M, Collins PJ, Chatterton B, et al. Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. *Gastroenterology* 1988;94:1285-91.
86. Houghton LA, Read NW, Heddle R, Maddern GJ, Downton J, Toouli J, et al. Motor activity of the gastric antrum, pylorus, and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal. *Gastroenterology* 1988;94:1276-84.
87. Hunt JN. A modification to the method of George for studying gastric emptying. *Gut* 1974;15:812-3.
88. Hunt JN, Stubbs DF. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 1975;245:209-25.
89. Itoh Z, Suzuki T, Nakaya M, Inoue M, Arai H, Wakabayashi K. Structure-activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1985;248:G320-5.
90. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA, Bluck LJ, Coward WA, Jebb SA. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:264-70.
91. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *New Engl J Med* 1990; 322:1028-31.
92. Janssens J, Vantrappen G, Annese V, Peeters TL, Tijskens G, Rekoumis G. Effect of erythromycin on LES function and esophageal body contractility. *Gastroenterology* 1990;98:A64.
93. Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994;107:1390-7.
94. Jones KL, Berry M, Kong MF, Kwiatek MA, Samsom M, Horowitz M. Hyperglycemia attenuates the gastrodukinetic effect of erythromycin and affects the perception of post-prandial hunger in normal subjects. *Diabetes Care* 1999;22:339-44.

95. Jones KL, Horowitz M, Wishart JM, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE. Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus. *J Nucl Med* 1995;36:2220-28.
96. Jones KL, Kong MF, Berry MK, Rayner CK, Adamson U, Horowitz M. The effect of erythromycin on gastric emptying is modified by physiological changes in the blood glucose concentration. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2074-9.
97. Karras PJ, Michalos A, Smith ME. The role of nitric oxide in esophageal and gastric motor function in the cat. *Gastroenterology* 1993;104:A531.
98. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1958;48:797-812.
99. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AC. Human interdigestive motility: Variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986;91:386-95.
100. Keshavarzian A, Iber FL, Veaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987;82:29-35.
101. Keshavarzian A, Isaac RM. Erythromycin accelerates gastric emptying of indigestible solids and transpyloric migration of the tip of an enteral feeding tube in fasting and fed states. *Am J Gastroenterol* 1993;88:169-71.
102. Khosla R, Davis SS. The effect of tablet size on the gastric emptying of non-disintegrating tablets. *Int J Pharm* 1990;62:R9-11.
103. Khosla R, Feely LC, Davis SS. Gastrointestinal transit of non-disintegrating tablets in fed subjects. *Int J Pharm* 1989;53:107-17.
104. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: Effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1069-75.
105. Konturek JW, Stoll R, Maczka M, Domschke W, Konturek SJ. Role of CCK in the control of gastric motor response to fatty meal in normal subjects and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1993;104:A122.
106. Konturek JW, Thor P, Stoll R, Domschke W. Is nitric oxide (NO) involved in the control of postprandial gastric emptying? *Gastroenterology* 1993;104:A536.
107. Kreiss C, Schwizer W, Borovicka J, Jansen JB, Bouloux C, Pignol R, et al. Effect of SR 27897B, a new CCK-A receptor antagonist, on gastric emptying of a solid-liquid meal in humans. *Gastroenterology* 1995;108:A632.
108. Labò G, Bortolotti M, Vezzadini P, Bonora G, Bersani G. Interdigestive gastroduodenal motility and serum motilin levels in patients with idiopathic delay in gastric emptying. *Gastroenterology* 1986;90:20-6.

109. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, Schuster MM. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: A preliminary report. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1548-52.
110. Leung WK, Chan FK, Fung SS, Wong MY, Sung JJ. Effect of oral erythromycin on gastric and small bowel transit time of capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4865-8.
111. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ. Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1976;25:748-51.
112. Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984;86:485-94.
113. Loreno M, Bucci AM, Catalano F, Blasi A, Brogna A. Gastric clearance of radiopaque markers in the evaluation of gastric emptying rate. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1215-8.
114. Lüdtkke FE, Müller H, Golenhofen K. Direct effect of motilin on isolated smooth muscle from various regions of the human stomach. *Pflügers Arch* 1989;414:558-63.
115. Luiking YC, Akkermans LM, Peeters TL, Cnossen PJ, Nieuwenhuijs VB, vanBerge-Henegouwen GP. Effects of motilin on human interdigestive gastrointestinal and gallbladder motility, and involvement of 5HT<sub>3</sub> receptors. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:151-9.
116. Luiking YC, van der Reijden AC, van Berge Henegouwen GP, Akkermans LM. Migrating motor complex cycle duration is determined by gastric or duodenal origin of phase III. *Am J Physiol* 1998;275:G1246-51.
117. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycaemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976;70:190-6.
118. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:593-8.
119. Maerz L, Yin Q, Deveney CW. The effects of calories and osmolarity on gastric emptying. *Gastroenterology* 1995;108:A643.
120. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980;78:286-93.
121. Malmgren LT, Jakobsen J, Olsson Y. Permeability of blood nerve barrier in galactose-fed rats. *Exp Neurol* 1979;66:758-70.
122. Mayaudon H, Bauduceau B, Dupuy O, Cariou B, Ceccaldi B, Farret O, et al. Assessment of gastric neuropathy using electrogastrography in asymptomatic diabetic patients. Correlation with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Metab* 1999;25:138-42.

123. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986;90:1919-25.
124. Meisinger C, Heier M, Doering A, Thorand B, Loewel H. Prevalence of known diabetes and antidiabetic therapy between 1984/1985 and 1999/2001 in southern Germany. *Diabetes Care* 2004;27:2985-7.
125. Meyer B, Beglinger C, Neumayer M, Stalder GA. Physical characteristics of indigestible solids effect emptying from the fasting human stomach. *Gut* 1989;30:1525-9.
126. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988;94:1315-25.
127. Miller SM, O'Dorisio TM, Thomas FB, Mekhjian HS. Erythromycin exerts a prokinetic effect in patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 1990;98:A375.
128. Minami H, McCallum W. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984;86:1592-610.
129. Miznegg P, Bloom SR, Domschke W, Domschke S, Wunsch E, Demling L. Release of motilin after duodenal acidification. *Lancet* 1976;i:888-9.
130. Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH, Rocci ML, Oren A, Fix JA, et al. Estimation of gastric residence time of the Heidelberg capsule in humans: Effect of varying food composition. *Gastroenterology* 1985;89:392-7.
131. Mojaverian P, Reynolds JC, Ouyang A, Wirth F, Kellner PE, Vlasses PH. Mechanism of gastric emptying of a nondisintegrating radiotelemetry capsule in man. *Pharm Res* 1991;8:97-100.
132. Möller A, Haslbeck M. Trophische Störungen. In: Strian F, Haslbeck M (Hrsg.). *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus*. Berlin: Springer; 1986. p. 154-165.
133. Moser HD. Pupillenstörungen. In: Strian F, Haslbeck M (Hrsg.). *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus*. Berlin: Springer; 1986. p. 177-9.
134. Müller J. Pathophysiologie der autonomen Diabetesneuropathie. In: Strian F, Haslbeck M (Hrsg.). *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus*. Berlin: Springer; 1986. p. 55-9.
135. Müller-Lissner SA, Blum AL. The effect of specific gravity and eating on gastric emptying of slow-release capsules. *N Engl J Med* 1981;304:1365-1366.
136. Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatei MA, Kamm MA, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005;54:1693-8.

137. Nakanome C, Akai H, Hongo M, Imai N, Toyota T, Goto Y, et al. Disturbances of the alimentary tract motility and hypermotilinemia in the patients with diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:205-15.
138. Narducci F, Bassotti G, Granata MT, Gaburri M, Farroni F, Palumbo R, et al. Functional dyspepsia and chronic idiopathic gastric stasis. Role of endogenous opiates. *Arch Intern Med* 1986;146:716-20.
139. Notivol R, Mearin F, Azpiroz F, Malagelada JR. Epigastric symptoms are elicited by selective stimulation of "in series" and "in parallel" gastric mechanoreceptors. *Gastroenterology* 1990;98:A377.
140. Page M, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;i:14-6.
141. Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon A, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:130-4.
142. Peeters TL. Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 2003;54 (suppl 4):95-103.
143. Peeters TL. Die Möglichkeiten von Erythromycinderivaten in der Behandlung von gastrointestinalen Motilitätsstörungen. *Z Gesamte Inn Med* 1991;46:349-54.
144. Peeters TL. Effects of cisapride on gastrointestinal hormones. In: Heading RC, Wood JD (editors). *Gastrointestinal dysmotility: Focus on cisapride*. New York: Raven Press; 1992: p. 117-125.
145. Peeters TL, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989;257:G470-4.
146. Petrakis IE, Kogerakis N, Vrachassotakis N, Stiakakis I, Zacharioudakis G, Chalkiadakis G. Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid-phase gastric emptying in healthy subjects. *Abdom Imaging* 2002;27:309-14.
147. Petrakis IE, Vrachassotakis N, Sciacca V, Vassilakis SI, Chalkiadakis G. Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid-phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:396-403.
148. Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ, Lee YH, Wegener M. 13-C-Acetate-Atemtest zur nichtinvasiven Beurteilung der Magenentleerung einer flüssig-festen Testmahlzeit bei Diabetikern. *Dtsch Med Wschr* 1996;121:713-8.
149. Pieramico P, Malfertheiner P, Nelson DK, Glasbrenner B, Ditschuneit H. Interdigestive gastroduodenal motility and cycling of putative regulatory hormones in severe obesity. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:538-44.

150. Pöck K. Neurologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 7. Aufl. Berlin: Springer; 1987. p. 20.
151. Putzi R, Blaser J, Luthy R, Wehrli R, Siegenthaler W. Side effects due to the intravenous infusion of erythromycin lactobionate. *Infection* 1983;11:161-3.
152. Rayner CK, Verhagen MA, Hebbard GS, DiMatteo AC, Doran SM, Horowitz M. Proximal gastric compliance and perception of distension in type I diabetes mellitus: effects of hyperglycaemia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1175-83.
153. Rennie JA, Christofides ND, Mitchener P, Johnson AG, Bloom SR. Motilin and human colonic activity. *Gastroenterology* 1980;78:1243(abstr.).
154. Reschke B, Zeuzem R, Rosak C, Petzoldt R, Althoff PH, et al. Hochdosierte Langzeitbehandlung mit Thioctsäure bei der diabetischen Polyneuropathie: Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten Studie unter besonderer Berücksichtigung der autonomen Neuropathie. In: Borbe HO, Ulrich H (Hrsg.). Thioctsäure - Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnisse zur Thioctsäure. Frankfurt: Pmi; 1989. p. 318-34.
155. Rösch W, Lux G, Domschke S, Domschke W, Wunsch E, Jaeger E, et al. Effect of 13-Nle-motilin on lower esophageal sphincter pressure in man. *Gastroenterology* 1976;70:931(A73).
156. Rosztóczy A, Róka R, Várkonyi TT, Lengyel C, Izbéki F, Lonovics J, et al. Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol* 2004;42:1295-1300.
157. Ruppin H. Current aspects of intestinal motility and transport. *Klin Wochenschr* 1985;63:679-88.
158. Ruppin H. Physiologie der gastralen Motilität. *Z Gastroenterol* 1990;28 (suppl 1):3-5.
159. Ruppin H, Sturm G, Westhoff D, Domschke S, Domschke W, Wunsch E, et al. Effect of 13-Nle-motilin on small intestinal transit time in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1976;11 (suppl 39):85-8.
160. Russo A, Stevens JE, Giles N, Krause G, O'Donovan DG, Horowitz M, et al. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:333-8.
161. Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ, van Isselt H, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Gut* 1997;40:641-6.
162. Samsom M, Jebbink HJ, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Oral erythromycin improves fasting and postprandial antroduodenal motility and reduces

- dyspeptic symptoms in type I diabetics with autonomic neuropathy. *Gastroenterology* 1994;106:A562.
163. Sarna SK, Condon RE, Cowles V. Morphine versus motilin in the initiation of migrating myoelectric complexes. *Am J Physiol* 1983;245:G217-20.
  164. Sarna SK, Soergel KH, Koch TR, Stone JE, Wood CM, Ryan RP, et al. Effects of erythromycin on human gastrointestinal motor activity in the fasted and fed states. *Gastroenterology* 1989;96:A440.
  165. Sarna SK, Soergel KH, Koch TR, Stone JE, Wood CM, Ryan RP, et al. Gastrointestinal motor effects of erythromycin in humans. *Gastroenterology* 1991;101:1488-96.
  166. Sarson DL, Christofides ND, Albuquerque RH, Adrian TE, Ghatei MA, Modlin IM, et al. Release of gastrointestinal hormones after an oral water load and atropine in man. *Gut* 1978;19:A436.
  167. Schade RR, Dugas ML, Lhotsky DM, Gavaler JS, van Thiel DH. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985;30:10-5.
  168. Schiller RL, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1982;307:1666-71.
  169. Schmid R, Schusdziarra V, Allescher HD, Bofilias I, Buttermann G, Classen M. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991;14:65-8.
  170. Schmidt H, Riemann JF, Schmidt A, Sailer D. Ultrastruktur der diabetischen autonomen Neuropathie des Gastrointestinaltrakts. *Klin Wochenschr* 1984;62:399-405.
  171. Schmidt RE, Matschinsky DA, Godfrey AD, Williams AD, McDougal DB. Fast and slow axoplasmic flow in sciatic nerve of diabetic rats. *Diabetes* 1975;24:1081-5.
  172. Schulze-Delrieu K. Metoclopramide. *Gastroenterology* 1979;77:768-79.
  173. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997;113:60-6.
  174. Smith B. Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:1151-4.
  175. Smout AJ, Jebbink RJ, Bruijs PP, Fone DR. Motor disturbances: 2. Abnormalities of gastric myoelectrical activity. In: Galmiche JP, Jian R, Mignon M, Ruszniewski P (editors). *Non-ulcer dyspepsia: Pathophysiological and therapeutic approaches*. Paris: John Libbey Eurotext; 1991. p. 89-103.



176. Smout AJ, Van der Schee EJ, Grashuis JL. What is measured in electrogastrography? *Dig Dis Sci* 1980;25:179-87.
177. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: A double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1982;96:444-6.
178. Stacher G, Schernthaner G, Francesconi M, Kopp HP, Bergmann H, Stacher-Janotta G, et al. Cisapride versus placebo for 8 weeks on glycemic control and gastric emptying in insulin-dependent diabetes: a double blind cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2357-62.
179. Stewart MA, Sherman WR, Kurien MM, Moonsammy SG, Wisgerhof M. Polyol accumulations in nervous tissue of rats with experimental diabetes and galactosemia. *J Neurochem* 1967;14:1057-66.
180. Strian F. Autonome und sensomotorische Diabetesneuropathie – diagnostische und klassifikatorische Probleme. In: Strian F, Haslbeck M (Hrsg.). *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus*. Berlin: Springer; 1986. p. 6-9.
181. Strunz U, Domschke W, Mitznegg P, Domschke S, Schubert E, Wunsch E, et al. Analysis of the motor effects of 13-norleucine motilin on the rabbit, guinea pig, rat, and human alimentary tract in vitro. *Gastroenterology* 1975;68:1485-91.
182. Sugimura K, Dyck PJ. Sural nerve myelin thickness and axis cylinder caliber in human diabetes. *Neurology* 1981;31:1087-91.
183. Sun WM, Katsinelos P, Read NW. Disturbances in anorectal function in patients with diabetes mellitus and faecal incontinence. *Gastroenterology* 1995;108:A694.
184. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;103:72-9.
185. Talley NJ, Verlinden M, Geenen DJ, Hogan RB, Riff D, McCallum RW, et al. Effect of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2001;49:395-401.
186. Thielemans L, Depoortere I, Perret J, Robberecht P, Liu Y, Thijs T, et al. Desensitization of the human motilin receptor by motilides. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:1397-1405.
187. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, Wakabayashi K, Itoh Z. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986;31:157-61.

188. Triantafyllou K, Kalantzis C, Papadopoulos AA, Apostolopoulos P, Rokkas T, Kalantzis N, et al. Video-capsule endoscopy gastric and small bowel transit time and completeness of the examination in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis* 2007;39:575-80.
189. Tympner F, Feldmeier J, Rösch W. Korrelationsstudie der sonographischen mit den szintigraphischen Meßergebnissen der Magenentleerung. *Ultraschall Med* 1987;7:264-7.
190. Urbain JL, Vantrappen G, Janssens J, Van Cutsem E, Peeters T, De Roo M. Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med* 1990;31:1490-3.
191. Vantrappen G, Janssens J, Hellmans J, Ghooys Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977;59:1158-66.
192. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
193. Vogel E, Tammen H, Kaminski N. Neuromuskuläre Dysfunktionen des unteren Harntraktes. In: Strian F, Haslbeck M (Hrsg.). *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus*. Berlin: Springer; 1986. p. 168.
194. Wald A, Tunuguntla AK. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984;310:1282-7.
195. Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 2000;106:373-84.
196. Wedmann B, Dröge C, Amoiridis G, Schmidt-Heinevetter G, Wegener M, Ricken D. Gallenblasenmotilität bei Diabetikern mit und ohne autonome kardiale Neuropathie. *Z Gastroenterol* 1992;30:519-24.
197. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990;8:23-6.
198. Weise F, Heydenreich F, Gehrig W, Runge U. Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load - a spectral analytic approach. *Klin Wochenschr* 1990;68:26-32.
199. Werth B, Meyer-Wyss B, Spinass GA, Drewe J, Beglinger C. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with and without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. *Gut* 1992;33:1199-203.
200. Whalen GE, Soergel KH, Geenen JE. Diabetic diarrhoea: A clinical and pathophysiological study. *Gastroenterology* 1969;56:1021-32.

201. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *J Control Release* 1998;55:3-12.
202. Wright RA, Clemente R, Wathen R. Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci* 1985;289:240-2.
203. Wright RA, Krinsky S, Fleeman C, Trujillo J, Teague E. Gastric emptying and obesity. *Gastroenterology* 1983;84:747-51.
204. Yorek MA, Wiese TJ, Davidson EP, Dunlap JA, Stefani MR, Conner CE, et al. Reduced motor nerve conduction velocity and Na(+)-K(+)-ATPase activity in rats maintained on L-fucose diet. Reversal by myo-inositol supplementation. *Diabetes* 1993;42:1401-6.
205. You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4.
206. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. *Diabetes* 1983;32:142-7.
207. Zara GP, Qin XY, Pilot MA, Thompson HH. Motor effects of erythromycin on the stomach and small intestine in man. *Gastroenterology* 1988;94:A515.
208. Ziegler D, Bierhaus A. Therapie der diabetischen Neuropathie. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1043-7.

## 9. Lebenslauf

**Name:** Wolfgang Buchert

**Geburtsort,  
Geburtstag:** 21.03.1966 in Augsburg

**Familienstand:** ledig

**Eltern:** Hubert Buchert, Dipl.-Finanzwirt  
Verena Buchert, Hausfrau

**Geschwister:** Gerhard Buchert, Rechtsanwalt

**Schulbildung:** 4 Jahre Grundschule in Augsburg  
9 Jahre Holbeingymnasium in Augsburg - Abitur

**Studium:** 1986-1987 Inspektorenanwärter für den gehobenen Dienst beim  
Landratsamt Augsburg

1987-1993 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität  
München

1989 Ärztliche Vorprüfung

1990 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1992 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1993 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Praktisches Jahr:** 1992-1993 1. Tertial Innere Medizin in der III. Medizinischen Klinik im  
Zentralklinikum Augsburg

1993 2. Tertial Chirurgie in den Chirurgischen Kliniken im  
Zentralklinikum Augsburg

1993 3. Tertial Neurologie im Friedrich-Baur-Institut in München

**Beruf:** 1994-1995 AiP in der III. Medizinischen Klinik im Zentralklinikum  
Augsburg

2001-2003 Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung der Klinik  
Dr. Reiser in Ingolstadt.

2003-2004 Weiterbildungsassistent in der Praxis für Allgemeinmedizin  
Dres. Kraus in Neu-Ulm

seit 2005 Hospitationen, Dienste, Kurse und Erwerb des Facharztstitels  
in Allgemeinmedizin

## **Danksagung**

Für die großzügige Überlassung des Themas und Förderung danke ich dem verstorbenen Prof. Dr. M. Wienbeck. Leider konnte Herr Prof. Dr. Wienbeck die Arbeit nur teilweise korrigieren.

Für die weitere Betreuung der Arbeit nach dem Tode von Herrn Prof. Dr. M. Wienbeck danke ich Herrn Dr. med. Jürgen Barnert.

Herrn Prof. Dr. med. H. Messmann danke ich sehr herzlich für die Übernahme meiner Dissertation.