

Untersuchung des ^{13}C - Natriumacetatatemtests zur Diagnostik von Magenentleerungsstörung für flüssige Nahrungsmittel bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Jan Ole Eilers
aus Wilhelmshaven

Gießen 2011

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. med. Philip D. Hardt

Gutachter: Prof. Dr. med. Elke Roeb

Tag der Disputation: 08.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2. TABELLENVERZEICHNIS	8
3. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
4. EINLEITUNG	9
5. LITERATURÜBERSICHT	10
5.1 DIABETES MELLITUS	10
5.1.1 Historisches zur Diabetes-Erkrankung	10
5.1.2 Klassifikation	10
5.1.3 Epidemiologie	12
5.1.4 Klinischer Verlauf	12
5.2 POLYNEUROPATHIE	14
5.2.1 Definition	14
5.2.2 Klassifikation (nach Thomas und Tomlinson 1993)	14
5.2.3 Pathogenese	14
5.2.4 Diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes	16
5.3 DIE MAGENENTLEERUNG	17
5.3.1 Anatomie des Magens	17
5.3.2 Physiologie der Magenentleerung	17
5.3.2.1 Myogene und neuronale Regulation	18
5.3.2.2 Hormonelle Regulation	19
5.3.2.3 Magenentleerung von flüssiger und fester Nahrung	21
5.3.3 Ätiologie und Pathophysiologie von Magenentleerungsstörungen	22
5.3.3.1 Gastrointestinale Symptome bei Magenentleerungsstörungen	24
5.3.4 Möglichkeiten der Diagnostik von Magenentleerungsstörungen	25
5.3.4.1 Elektrische Impedanzmessung	25
5.3.4.2 Elektrogastrographie	25
5.3.4.3 Manometrie	26
5.3.4.4 Barostat-Untersuchung	26
5.3.4.5 Radiologische Methoden	26
5.3.4.6 Sonographie	27
5.3.4.7 Magnetresonanztomographie	27
5.3.4.8 Szintigraphische Methode	27
5.3.4.9 Smart Pill	28
5.3.4.10 ¹³ C -Atemtest	28

6. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	31
7. MATERIAL UND METHODEN	31
7.1 MATERIAL	31
7.2 ZUBEREITUNG DER VERSUCHSKOST	32
7.3 PROBANDEN.....	32
7.3.1 Gesundes Kollektiv	32
7.3.2 Krankes Kollektive	32
7.4 VERSUCHSABLAUF.....	33
7.5 ANALYSE IM ¹³ C ATEMGASANALYSEGERÄT FANCI2 DER FIRMA FISCHER	33
7.5.1 Die nichtdispersive Infrarotspektromie	33
7.5.2 Fischer Kohlenstoffisotopenanalysator FANci 2.....	35
7.5.3 Grundlagen des Natrium-Acetat-Tests.....	37
7.5.4 Berechnung der Parameter zur Bestimmung der Magenentleerungszeit.....	37
7.6 STATISTISCHE METHODIK.....	40
8. ERGEBNISSE.....	42
8.1 KLINISCHE DATEN.....	42
8.1.1 Probandenkollektiv	42
8.1.2 Häufige Symptome und Erkrankungen bezogen auf Typ-1 und Typ-2 Diabetes ..	44
8.1.3 Parameter GEC und HLF.....	44
8.1.4 Häufigkeitsverteilung von GEC und HLF.....	45
8.1.5 Korrelation von GEC und HLF	47
8.1.6 Normintervall berechnet aus den Daten des gesunden Kontrollkollektivs.....	48
8.1.7 Analyse des Diabetiker Kollektivs	48
8.1.7.1 Einfluss des Geschlechts auf den GEC und die HLF.....	48
8.1.7.2 Einfluss der Parameter Alter, Gewicht, BMI, KOF, Diabetesjahre, HbA1c auf GEC und HLF	49
8.1.7.3 Mögliche Unterschiede von GEC und HLF bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern	52
8.1.7.4 Einfluss einer Polyneuropathie auf GEC und HLF.....	53
8.1.7.5 Auswirkung von niedrigen und hohen Glucose-Werten auf GEC und HLF ...	54
8.1.7.6 Zusammenhänge zwischen den untersuchten Symptomen und den Parametern GEC und HLF.....	55
9. DISKUSSION.....	57
9.1 SCHLUSSFOLGERUNG.....	63
10. ZUSAMMENFASSUNG	64
10.1 SUMMARY	65

11. LITERATURVERZEICHNIS	66
12. ANHANG	72
12.1 ANAMNESEBOGEN	72
12.2 EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG.....	74
13. DANKSAGUNG	75
14. LEBENSLAUF	76
15. ERKLÄRUNG	79

1. Abkürzungsverzeichnis

ADA	Amerikanische Diabetes-Gesellschaft
ADP	Adenosindiphosphat
AGE	Irreversible advanced glycosylated endproducts
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BER	Basal elektrischer Rhythmus
BMI	Body ma index
BSA	Body surface area
BZ	Blutzucker
CCK	Cholezystkinin
cPDR	Kumulative Dosis
DOB	Delta over baseline
EKG	Elektrokardiogramm
ENS	Enterales Nervensystem
GEC	Gastric emptying coefficient
Gd Dota	Gadolinium-tetraazacyclododecantetraessigsure
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GRP	Gastric releasing peptide
HbA1c	Glykohmoglobin
HLF	Halbwertszeit (Zeit nach der die Hlfte des verabreichten Substrats in der Ausatemluft wiedergefunden wird)
IDDM	Insulinabhngiger Diabetes Mellitus
Kcal	Kilokalorien
KOF	Krperoberflche
LADA	Latent autoimmune diabetes with onset in adults
MMC	Migrating motor complex
MODY	Maturity onset diabetes in young
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Probanden
NCNA	Nichtcholinerge Nichtadrenerge Synapse
NGF	Nerve growth faktor
NIDDM	Nicht insulinabhngiger Diabetes mellitus
NPY	Neuropeptid Y

PDB	Pee Dee Belmnite Limestone
PDR	Prozentuale Wiederfindungsrate
PP	Pankreatisches Peptid
SD	Standardabweichung
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VK	Variationskoeffizient
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Gastroenteropankreatische Peptide und Proteine	21
Tab. 2 Erkrankungen mit Einfluss auf die Magenentleerungszeit	22
Tab. 4 Übersicht Probandenkollektiv	42
Tab. 5 Untersuchte Symptome bezogen auf Typ-1 und Typ-2 Diabetes	44
Tab. 6 GEC- und HLF- Werte bei Diabetikern und Gesunden	44
Tab. 7 Korrelation von GEC und HLF	47
Tab. 8 Errechnetes Normintervall aus dem gesunden Kontrollkollektiv.....	48
Tab. 9 Einfluss des Geschlechts auf den GEC und die HLF	48
Tab. 10 Einfluss der Parameter Alter, Gewicht, BMI, KOF, Diabetesjahre, HbA1c auf GEC und HLF	49
Tab. 11 GEC und HLF bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern	52
Tab. 12 Einfluss einer Polyneuropathie auf GEC und HLF	53
Tab. 13 Einfluss von Glucose-Wert auf GEC und HLF	54
Tab. 14 Zusammenhänge zwischen den untersuchten Symptomen und den Parametern GEC und HLF	56
Tab. 15 Übersicht von Magenentleerungsparametern anderer Studien	60

3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Schema eines nach dem oben erklärten Prinzip arbeitenden Messgerätes.....	34
Abb. 2 Kohlenstoffisotopenanalysator	35
Abb. 3 Arbeitsfenster des FANci 2 vor der Messung des $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses	36
Abb. 4 Darstellungsfenster der Ergebnisse eines Atemtests [81].....	36
Abb. 5 Häufigkeitsverteilung für die im Atemtest erhobene Halbentleerungszeit (HLF) und GEC (Gastric-Emptying-Coeffizient) bei Gesunden und Kranken.....	46
Abb. 6 Korrelation von GEC und HLF.....	47
Abb. 7 Spermansche Korrelation der Parameter Alter, Gewicht, BMI, KOF, Diabetesjahre und HbA1c bezogen auf GEC und HLF	51
Abb. 8 Einfluss der Polylneuropathie auf die GEC und HLF	54
Abb. 9 Zusammenhängen zwischen den untersuchten Symptomen und den Parametern GEC und HLF.....	56

4. Einleitung

Die Magenentleerung ist ein komplexer Ablauf, der durch neuronale Regulation sowie hormonelle Sekretion gesteuert wird.

Eine Vielzahl von neurologischen, chirurgischen und internistischen Erkrankungen gehen mit einer Störung der gastrointestinalen Transportfunktion einher.

In dieser Studie ist die Magenentleerung von an Diabetes mellitus erkrankten Patienten von besonderem Interesse.

Eine gestörte Magenentleerung kann sich in Form von unklaren Oberbauchbeschwerden oder auch von schwerwiegenden Komplikationen wie nächtlicher Aspiration unverdauter und nicht weiter transportierter Speisen manifestieren.

Bei Diabetes-Patienten können darüber hinaus starke Blutzuckerschwankungen auftreten, die bei Unkenntnis über Magenentleerungsstörungen nur schwer therapierbar sind und somit den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen.

Es sind diesbezüglich eine Vielzahl von diagnostischen Methoden entwickelt worden. Bisher hat sich aber aufgrund unterschiedlicher Aspekte wie zu hoher Strahlenbelastung, schwierige Umsetzbarkeit und zu hoher Kosten, keines dieser Verfahren als Goldstandard etabliert. Das meistgenutzte Verfahren in der Diagnostik von Magenentleerungsstörungen ist derzeit noch die Magenszintigraphie, diese ist jedoch mit einer hohen Strahlenbelastung für Patient und Personal verbunden.

Eine viel versprechende Alternative sind Atemtests mit stabilen, nicht-radioaktiven Isotopen.

Atemtests sind kostengünstig, nicht belastend für den Patienten und leicht durchführbar.

So wurden bereits der ^{13}C Octanoat-Test zur Beurteilung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit [1] und der ^{13}C Acetat-Atemtest zur Beurteilung der Magenentleerung von Flüssigkeiten und semi-festen Testmahlzeiten in einzelnen Studien validiert [2].

In dieser Studie sollen ein gesundes Kontrollkollektiv und ein Kollektiv aus Diabetikern routinemäßig auf die Häufigkeit von Magenentleerungsstörungen bei flüssiger Nahrung mittels des ^{13}C Natrium Acetat-Atemtest untersucht werden. Insbesondere wollen wir die klinische Anwendbarkeit und die Aussagekraft des Atemtests untersuchen, da die bisher verfügbaren Methoden in ihrer routinemäßigen Anwendung aus den bereits oben genannten Gründen nur limitiert geeignet erscheinen.

Als Parameter zur Diagnostik einer gestörten Magenentleerung dienen uns die Halbwertszeit (HLF), die die Zeit widerspiegelt, in der die Hälfte des verabreichten Substrats (100mg Natrium-Acetat) in der Ausatemluft wieder gefunden wird und der Gastric-Emptying-Coeffizient (GEC), ein globaler Parameter für die Magenentleerung, welcher das Tempo des Starts der Magenentleerung beschreibt [3].

Des Weiteren sollen in der vorliegenden Arbeit mögliche Zusammenhänge zwischen subjektiven Beschwerden und einer tatsächlich vorhandenen Magenentleerungsstörung aufgezeigt werden.

Darüber hinaus wollen wir mögliche Zusammenhänge zwischen veränderten Laborwerten wie Nüchtern BZ, HbA1c sowie den klinischen Einfluss von Gewicht, Geschlecht, Alter, Polyneuropathie, Symptomen wie Obstipation, Diarrhoe, und Völlegefühl. auf die Magenentleerung darlegen.

5. Literaturübersicht

5.1 Diabetes mellitus

5.1.1 Historisches zur Diabetes-Erkrankung

Für die längste Zeit der Menschheitsgeschichte war Diabetes eine medizinische Kuriosität. Die Tatsache, dass diese Krankheit zu einer weltweiten Pandemie wurde, stellt eine interessante Geschichte dar.

Die Bezeichnung „Diabetes mellitus“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „honigsüßer Durchfluss“. Im 17. Jahrhundert wurde der honigsüße Geschmack des Urins von Thomas Willis zum ersten Mal beschrieben. In dieser Zeit war es den Medizinern nur durch eine Geschmacksprobe des Urins möglich, die Diagnose Zuckerkrankheit zu stellen.

100 Jahre später entdeckte Paul Langerhans die inselartige Zellformation der Bauchspeicheldrüse, wusste aber noch nicht welche Rolle seine Entdeckung in der Endokrinologie spielen würde. Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts gelang es Oscar Minowski in einem Tierexperiment den Zusammenhang zwischen Bauchspeicheldrüse und Diabetes zu beweisen. Durch die Entnahme der Bauchspeicheldrüse bei einem Hund erzeugte er bei diesem die Zuckerkrankheit, durch die nachträgliche Reimplantation ließ sich das Tier vorübergehend wieder heilen.

Bahnbrechend war schließlich der Forschungserfolg von Frederick Banting, dem es im Jahr 1921 erstmals gelang, Insulin zu isolieren. Seine Entdeckung machte es nun möglich, Diabetes gezielt durch die Gabe von Insulin zu behandeln.

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene diagnostische Mittel entwickelt, um die Erkrankung Diabetes mellitus schnell und sicher zu diagnostizieren [4].

5.1.2 Klassifikation

Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) und die WHO haben im Juni 1997 eine gemeinsam erarbeitete Neufassung der Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus vorgestellt.

Diese wurde 1999 von der Deutschen Diabetes Gesellschaft in die Leitlinien übernommen. In dem neuen Modell wird nicht mehr zwischen insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) unterschieden, da sich diese Einteilung nur auf die Behandlung und nicht auf die Krankheitsursache bezieht.

Je nach Ursache wird die Erkrankung in folgende Krankheitstypen aufgeteilt.

1. Typ-1-Diabetes mellitus:

Absoluter Insulinmangel aufgrund meist autoimmunologisch bedingter Destruktion der Inselzellen des Pankreas (früher juveniler Diabetes mellitus genannt). Dieser wird in zwei Unterformen gegliedert:

- Typ 1A: immunologisch
- Typ 1B: idiopathisch

2. Typ-2-Diabetes mellitus:

Insulinresistenz (Hyperinsulinismus), dadurch relativer Insulinmangel. In der Folge nachlassender oder versagender Insulinproduktion. Oft steht diese Form des Diabetes mellitus im Zusammenhang mit Übergewicht und metabolischem Syndrom (früher Altersdiabetes)

3. Typ-3-Diabetes mellitus:

Teilt sich in viele spezifische Unterformen auf

- Typ 3A: Betazellen genetisch gestört
- Typ 3B: genetisch bedingte Insulinresistenz
- Typ 3C: Pankreas erkrankt oder zerstört
- Typ 3D: Diabetes durch hormonelle Störungen
- Typ 3E: Diabetes durch Chemikalien oder Drogen
- Typ 3F: Diabetes durch Infektionskrankheiten
- Typ 3G: selten autoimmunvermittelter Diabetes
- Typ 3H: genetisch bedingte Syndrome, die mit Diabetes einhergehen können

4. Typ-4- Diabetes mellitus:

- Gestationsdiabetes

In diesen Einteilungen nicht erwähnt sind die noch häufig verwendete LADA und Mody-Form des Diabetes.

Bei der LADA-Form (latent autoimmune diabetes with onset in adults) handelt es sich um eine spät auftretende und milde Form des Typ-1-Diabetes. Aufgrund des Nachweises von autoimmunologischen Vorgängen zählt er zum Typ 1A.

Der Mody-Diabetes (maturity-onset diabetes in the young) tritt bei Kindern und Jugendlichen auf und erfordert längere Zeit keine Insulingaben. Es lassen sich mehrere genetische Defekte als Ursache der Blutzuckererhöhung feststellen und so eine Zugehörigkeit zum Diabetes mellitus Typ-3A und B erkennen [5, 6].

5.1.3 Epidemiologie

Weltweit ist eine Zunahme an Diabeteserkrankungen zu beobachten. Exakte Angaben zur Häufigkeit an Diabeteserkrankungen in Deutschland sind schwierig zu nennen, da die Datenlage aus epidemiologischer Sicht lückenhaft ist [7].

In einer seit 1998 laufenden regelmäßigen Auswertung von Krankenkassendaten wird die Zahl der Menschen mit bekanntem bzw. behandeltem Diabetes mellitus erfasst. Die Stichprobe umfasst mehr als 300000 Versicherte der AOK Hessen. Auf Basis dieser Patientendaten kann die Behandlungsprävalenz ermittelt und auf die Bevölkerung der Bundesrepublik hochgerechnet werden. Die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus lag 1998 noch bei 5,9% und ist bis zum Jahr 2006 kontinuierlich auf 8,9% angestiegen [8].

Während zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr mehr Männer als Frauen betroffen sind, kehrt sich das Verhältnis ab dem 60. Lebensjahr um [9].

Ca. 90% der an Diabetes erkrankten Patienten sind Typ-2-Diabetiker. Rund 5% aller Diabetiker in Deutschland leiden am Typ-1-Diabetes. Bei weiteren 5-15% liegt vermutlich ein autoimmun bedingter Insulinmangeldiabetes, also ein verzögert auftretender Typ-1-Diabetes, vor [6, 10].

5.1.4 Klinischer Verlauf

Der Verlauf der Krankheit und das Auftreten von Komplikationen sind im Wesentlichen von der Diabetesdauer, der Qualität der Stoffwechseleinstellung sowie der Höhe des arteriellen Blutdrucks und der genetischen Disposition abhängig.

Klassische Langzeitkomplikationen sind die Makro- und Mikroangiopathie, sowie die diabetische Neuropathie.

Durch Makro- und Mikroangiopathien kommt es zur vorzeitigen und beschleunigten Manifestation von Atherosklerose der Blutgefäße. Dieses begünstigt das Auftreten von Nephropathien, koronarer Herzkrankheit sowie Rethinopathien und zerebrovaskulärer

Insuffizienz. Die Diabetische Neuropathie tritt im Mittel bei 30% der an Typ-1 und Typ-2 erkrankten Diabetikern auf [11].

Sie manifestiert sich überwiegend als sensible oder sensomotorische Polyneuropathie, dabei sind insbesondere die unteren Extremitäten mit Symptomen wie Schmerzen, Parästhesien, Hyperästhesien und Taubheitsgefühlen betroffen. Nicht selten kommt es bei diesen Patienten zur Ausbildung eines diabetischen Fußes Syndroms [12], durch die Missempfindung steigt das Verletzungsrisiko und es kommt leicht zu schweren Infektionen, begünstigt wird dieses durch bestehende Angiopathien.

Neben der sensiblen oder sensomotorischen Polyneuropathie kann es auch zu einer autonomen Neuropathie kommen. Die Auswirkungen dieser Neuropathie werden für den Patienten an verschiedenen Organsystemen deutlich.

Am Herzen äußert sie sich unter anderem in verminderter oder fehlender Wahrnehmung von Angina pectoris Beschwerden oder auch in der Abnahme der Herzfrequenzvariabilität. Am Urogenitaltrakt führt sie zu Blasenentleerungsstörung sowie erektiler Dysfunktion.

Im Gastrointestinaltrakt kann es zu einer Gastroparese kommen, die mit Symptomen wie starkem Völlegefühl, Magenschmerzen oder auch postprandialer Hypoglykämie einhergehen kann [13].

Diese Art der Motilitätsstörungen findet man auch im Darm, hier kann sie zu einer verlängerten Colontransitzeit führen sowie im Ösophagus zu Dysphagien. Jedoch besteht zwischen Symptomen und Magenentleerung nur eine relativ schwache Beziehung [14].

Neben den Langzeitkomplikationen kann es auch zu akuten Krankheitssymptomen kommen wie Hypoglykämie und Hyperglykämie.

Die Hyperglykämie ist eine akute Komplikation mit Symptomen wie starkem Durst, Polyurie, Polydipsie, Inappetenz, Erbrechen, schweren Kreislaufbeschwerden bis hin zum Schock.

Bei progredientem Verlauf kann sich das Vollbild der diabetischen Ketoazidose ausbilden mit ausgeprägter Exsikkose, komatöser Bewusstseinslage und klassischem Azetongeruch der Atemluft. Die Ketoazidose betrifft in der Mehrzahl der Fälle an Typ 1 erkrankte Diabetiker.

Bei der Hypoglykämie ist meist ein absoluter oder relativ zu hoher Insulinspiegel für die Symptomatik verantwortlich. Es kommt zu Kopfschmerzen, Angst und Unruhe, Schweißausbrüchen, Zittern, Verwirrtheit bis hin zur Bewußtlosigkeit. Die Symptomatik lässt sich durch die Applikation von Glucose schnell beheben [15].

5.2 Polyneuropathie

5.2.1 Definition

Die diabetische Neuropathie ist eine manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven. Sie kann sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen. Dieses Krankheitsbild ist seit 200 Jahren bekannt und wird als die häufigste Neuropathieform in den westlichen Industrieländern angesehen [16].

5.2.2 Klassifikation (nach Thomas und Tomlinson 1993)

Symmetrische Polyneuropathien:

- Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie
- Autonome Neuropathie
- Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten

Fokale und multifokale Neuropathien:

- Kraniale Neuropathie
- Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten
- Asymmetrisch proximale Neuropathie der unteren Extremitäten

5.2.3 Pathogenese

Die Frage, welches der wichtigste Faktor in der Pathogenese der diabetischen Neuropathie ist, wird bereits seit Jahrzehnten diskutiert.

Die vaskuläre Grundlage für die Neuropathie wird in einer Angiopathie, der die Nerven versorgenden Vasa nervorum, gesehen. Die Vorstellung impliziert, dass es sich bei der diabetischen Neuropathie um eine ischämische Neuropathie handelt. Vaskuläre Veränderungen können jedoch nur einen Teil der Symptome der häufigsten distal symmetrischen Form der diabetischen Neuropathie erklären. Es scheint jedoch, dass die fokale und multifokale Form der Neuropathie des Diabetikers häufig eine ischämische Ursache hat [17].

Die Bedeutung der Hyperglykämie für die Auslösung peripherer und viszeraler Nervenschäden wird heute nicht mehr bezweifelt, wie auch die Ergebnisse der DCCT-Studie beweisen konnten.

Des Weiteren werden als Auslöser der diabetischen Neuropathie folgende Hypothesen diskutiert:

1. Durch vermehrte Hydroxylierung von Glukose zu Sorbit durch die Aldosereduktase kommt es zu einer Sekundären Myoinositoldepletion. Dadurch kommt es zu einer Funktionsstörung der Na/K-ATPase mit zunehmender energetischer Erschöpfung der Nervenzellen.
2. Bei hohen Glucosekonzentrationen entstehen durch nichtenzymatische Glykosylierungen an den Aminogruppen körpereigene Proteine, reversible Verbindungen, aus denen durch oxidative Prozesse AGEs (irreversible advanced glycosylated endproducts) entstehen. Durch diesen Prozess kommt es zu Veränderungen von Enzymen und Strukturproteinen (z.B. Membranproteine), die dadurch in ihrer Funktion beeinträchtigt sind.
3. Durch Hyperglykämie bedingter Mangel an Nervenwachstumsfaktoren (NGF: nerve growth factor).
4. Funktionsverlust der antioxidativen Schutzsysteme. Der daraus resultierende vermehrte oxidative Stress wird als Ursache der axonalen Degeneration angesehen. Histomorphologisch kommt es bei der diabetischen Polyneuropathie durch die oben genannten metabolischen Veränderungen zu einer Demyelinisierung. Hierbei wird primär die Schwann-Zelle, aber nicht das Axon geschädigt, so dass eine segmentale Demyelinisierung resultiert. Durch wiederholte Remyelinisierungsepisoden ordnen sich die Schwann-Zellen samt ihrer Fortsätze zwiebelschalenartig und konzentrisch an, so dass der Nerv eine palpable Verdickung erfährt. Des Weiteren kann es zu einer axonalen Schädigung mit Markscheidenzerfall im Sinne einer Waller-Degeneration kommen. Durch Ischämie und Gefäßveränderungen kommt es im Bereich des Endo- und Perineuriums sowie an den Vasa vasorum zu Entzündungsreaktionen. Die meist stenosierenden Gefäßveränderungen erschweren die Diffusionsernährung und führen zu einer Nervendegeneration [18, 19].

5.2.4 Diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes

Mehr als die Hälfte der Patienten mit Diabetes mellitus klagt über gastrointestinale Beschwerden. Die führenden Symptome hierbei sind Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stuhlinkontinenz. Gastrointestinale Symptome kommen bei Typ-1-Diabetikern nicht häufiger als in einem gesunden Kontrollkollektiv vor, lediglich bei Typ-2-Diabetikern treten die Symptome Übelkeit und Obstipation öfter als in einer Kontrollpopulation auf.

Es gibt keine Symptome oder pathophysiologischen Veränderungen, die spezifisch für die gastrointestinale diabetische Neuropathie sind. Jedoch sollte das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen und Zeichen einer kardialen- und urogenitalen autonomen Neuropathie dazu veranlassen, eine gastrointestinale Diagnostik zu betreiben.

Die gastrointestinalen Dysfunktionen beruhen auf einer Störung der neuralen Kontrolle von Motilität, Sekretion, Resorption und Perzeption im Magen-Darm-Trakt.

Ursache ist eine funktionelle Schädigung gastrointestinaler afferenter und efferenter Fasern des parasympathischen und sympathischen Nervensystems im Rahmen einer autonomen Neuropathie (s.5.2.3)[20].

5.3 Die Magenentleerung

Der Magen dient zur Zerkleinerung fester Nahrungsbestandteile, zur Durchmischung der Nahrung und als Reservoir, aus dem der Nahrungsbrei kontrolliert zum Dünndarm weitergegeben wird. Die Entleerung erfolgt durch die Peristaltik des Magens unter Kontrolle des lokalen enterischen Nervensystems. Sie wird außerdem durch Hormone und das autonome Nervensystem gesteuert.

5.3.1 Anatomie des Magens

Form, Größe und Lage des Magens hängen vom Füllungszustand, vom Muskeltonus, vom Lebensalter und von der Körperlage ab. Seine mittlere Länge beträgt bei mäßiger Füllung 25-30 cm und er fasst etwa 1200-1600 cm³ [21].

Anatomisch wird der Magen in die Curvatura major und Curvatura minor unterteilt.

Makroskopisch wird er in folgende Bereiche untergliedert:

Die Cardia stellt den Übergang zwischen Ösophagus und dem Magen dar. Der Magenfundus ist der Teil der Magenblase, der über der Cardia liegt und in der Regel luftgefüllt ist.

Der Corpus macht den größten Anteil des Magens aus, nach unten schließt sich das Antrum an. Am Übergang zum Duodenum befindet sich der Pylorus, der als Sphinkter fungiert.

Auf das Skelett bezogen liegt die Kardia in Höhe des 10. Brustwirbels, der Pylorus vor dem 1.-2. Lendenwirbel.

Die Magenlage kann erheblich durch den Füllungszustand, die Nachbarorgane sowie Körperposition und Konstitution beeinflusst werden.

Pro Stunde werden 60-90 ml Magensaft gebildet. Diese blutisotone Flüssigkeit enthält Säure, Schleim, Elektrolyte, Pepsinogene, Histamin, Gastrin und Somatostatin sowie Intrinsic Factor.

Funktionell kann man den Magen in proximalen und distalen Magen einteilen, wobei der proximale Magen Cardia, Fundus und proximales Corpusdrittel und der distale Magen das übrige Corpus sowie Antrum und Pylorus umfasst [22].

Während im proximalen Magen das Ruhepotential oberhalb des Schwellenpotentials liegt und damit ständig ein Muskeltonus besteht, liegt im distalen Magen das Ruhepotential unterhalb des Schwellenpotentials, weshalb hier Kontraktionen nur dann auftreten, wenn das Potential über das Schwellenpotential angehoben wird [23].

Dabei fällt dem proximalen Magen die Hauptrolle bei der Entleerung von flüssigen Mahlzeiten und dem distalen die Hauptrolle bei festen Mahlzeiten zu [24].

5.3.2 Physiologie der Magenentleerung

Im Magen findet ein physiologischer Wechsel von Relaxation und propulsiver Peristaltik statt. Diese dient der mechanischen Verdauung und Emulgierung von Fettstoffen.

Die über den N. Vagus vermittelte Relaxation bei Nahrungsaufnahme leitet die Füllungsphase ein.

Etwa 30 Minuten nach der Füllungsphase wird die Nahrung in das Antrum vorgeschoben, wo starke segmentale Kontraktionen mit einer Frequenz von 3 pro Minute entstehen [25]. Hierdurch kommt es zur Durchmischung und Zerkleinerung der Nahrung sowie Emulgierung der Fette. Durch den Pylorus treten während dieser Zerkleinerungsphase nur Flüssigkeiten und Partikel von <1mm Durchmesser. Die Durchlässigkeit des Pylorus und damit die Geschwindigkeit der Magenentleerung wird über den N. Vagus und die gastrointestinalen Hormone reguliert und ist u.a. von Fettgehalt, Temperatur und Osmolalität der Nahrung [26-30] sowie dem pH-Wert des Speiesbreis [31] abhängig.

Im Nüchternzustand, der interdigestiven Phase gehen vom Magen alle 90 bis 120 Minuten wandernde Motorkomplexe aus, die die verbliebenden Nahrungsreste weiterbefördern und somit den Magen-Darm-Trakt auf eine erneute Nahrungsaufnahme vorbereiten [25].

Unabhängig vom direkten myogenen, neuronalen oder hormonellen Einfluss, wird die Magenmotilität auf vielfältige andere Weise beeinflusst, z.B. durch die Tageszeit [32], Stress [33], Rauchen [34], Alter [35], Geschlecht [36, 37] und Fettleibigkeit [38].

5.3.2.1 Myogene und neuronale Regulation

Die Motorik wird von vier einander übergeordneten Mechanismen gesteuert.

Die unterste Stufe stellt der basale elektrische Rhythmus (BER) dar. Hierbei handelt es sich um unterschwellige Depolarisationen, die im Magen mit einer Frequenz von 3 pro Minute auftreten.

Der BER entsteht in nicht-neuronalen Zellen, die zwischen der Längs- und der Ringmuskulatur liegen.

Den Zweiten, dem BER übergeordneten Mechanismus, stellt das enterale Nervensystem (ENS) dar, das Motilität, Sekretion und Absorption regelt [39].

Die neuronalen Impulse haben ihren Ursprung im Plexus Myentericus, welcher im aboralen Teil des Magens stärker ausgeprägt ist. In diesem Plexus sind cholinerge, adrenerge und nichtcholinerge-nichtadrenerge (NCNA) Synapsen nachweisbar [40, 41].

Aus dem ENS kann auch Stickstoffmonoxid freigesetzt werden, das über die Aktivierung der Guanylatcyclase die glatte Muskulatur relaxiert.

Weiterhin gilt Serotonin als Überträgerstoff im ENS, das im Tiermodell im proximalen Magen eine Kontraktion und im Antrum eine Relaxation auslösen kann [40].

Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) werden durch Vagusfasern aus den Neuronen des ENS freigesetzt. Sie führen über purinerge Rezeptoren zur Relaxation der Muskulatur [42].

Neben den genannten klassischen Neurotransmittern üben zahlreiche gastroenteropankreatische Peptide, wie zum Beispiel vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Peptid Histidin-Methionin, Cholecystokin (CCK), Substanz P, Neurotensin und Somatostatin eine Neurotransmitterfunktion an den sog. NCNA-Synapsen aus [39, 40].

An dritter Stelle steht das autonome Nervensystem. Der Parasympathikus fördert die Motorik und Sekretion über cholinerg muskarinerge Neurotransmission. Acetylcholin wird aus postganglionären Neuronen des N. vagus freigesetzt und stimuliert die Sekretion in Magen, Pankreas und Darm. Weiterhin wirkt es über muskarinerge Rezeptoren stimulierend auf die Magen-Darm-Peristaltik [42].

Das sympathische Nervensystem wirkt dem parasympathischen entgegen. Noradrenalin und Adrenalin als postganglionäre Agonisten für α 2-Rezeptoren hemmen die Motorik und Sekretion im Gastrointestinaltrakt. Außerdem lösen sie über postsynaptische A1-Rezeptoren, glatter Muskelzellen die Kontraktion der Sphinkter aus. Über β -Rezeptoren wird eine relaxierende Wirkung auf die glatte Darmmuskulatur vermittelt [42].

Die höchste Ebene der Regulation stellt das Zentralnervensystem (ZNS) dar. Durch Stimulierung bestimmter Hirnregionen können bestimmte Wirkungen auf die Darmmotorik ausgelöst werden. Die Verknüpfung von ZNS und ENS erfolgt über das autonome Nervensystem. Letzteres leitet auch viszerosensible Afferenzen zum ZNS und ist damit Teil von viszeralen Reflexbögen [42, 43].

5.3.2.2 Hormonelle Regulation

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

Hormon	Funktion	Bildungsort	
Cholecystokin (CCK)	I-Zellen des Duodenums und Jejunums	Pankreasenzymsekretion Gallenblasenkontraktion	
Enteroglucagon	L-Zellen des distalen Ileums und Colons	Stimuliert Inhibiert	Insulinfreisetzung Magensäuresekretion, Magenentleerung
Galanin	Plexus myentericus und submucosus	Inhibiert	verschiedenste Funktionen
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)	K-Zellen des Duodenums und Jejunums	Stimuliert Inhibiert	Insulinfreisetzung, intestinale Sekretion Magensäuresekretion
Gastrin releasing peptide (GRP)	Peptidergen Nerven des Magens und Darms	Stimuliert	Freisetzung gastrointestinaler Hormone (Gastrin, PP, CCK, Motilin), Darm- und Gallenblasenmotilität
Gastrin	G-Zellen des Magenansatzes	Stimuliert	Magensäuresekretion
Ghrelin	Magen	Stimuliert	Freisetzung von Wachstumshormon aus Hypophyse, Insulin aus Betazellen des Pankreas, Aufnahme von Glucose und Kalium in Muskel- und Fettzellen
Histamin	Mastzellen der Corpusschleimhaut	Stimuliert	Säuresekretion
Leptin	Adipozyten	Inhibiert	Lipogenese und Gluconeogenese
Motilin	M-Zellen des Duodenums und oberen Jejunums	Stimuliert	Gastrointestinale Kontraktilität
Neuromedin U	Hypothalamus	Inhibiert	Hungergefühl und Nahrungsaufnahme
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	Peptidergen Nerven	Stimuliert	Sekretion von Bicarbonat aus dem Pankreas und intestinale Sekretion. Führt zur Relaxation glatter Muskulatur einschließlich Vasodilatation
Tachykinin	Motoneurone des Plexus myentericus	Stimuliert	Motilität allgemein
Substanz P	Plexus myentericus und in geringem Anteil aus den EC-Zellen	Stimuliert Inhibiert	Kontraktion glatter Muskulatur und exokrine Sekretion von Pankreas und Intestinum Somatostatinfreisetzung
Somatostatin	D-Zellen des Magens, Pankreas und Dünndarms	Inhibiert	endokrine Hormonfreisetzung, exokrine Sekretion und gastrointestinale Motilität
GLP-1	Neuroendokrine L-Zellen des Dünndarms	Stimuliert Inhibiert	Insulinfreisetzung Glucagonfreisetzung, Magenentleerung, Appetit

Hormon	Funktion		Bildungsort
Secretin	S-Zellen des Duodenums und Jejunums	Stimuliert	Bicarbonatsekretion aus Pankreas und Brunner-Drüsen
Peptid YY	Endokrine Zellen des Ileums und Colons	Inhibiert	Bicarbonatsekretion des Pankreas, Magenentleerung und den intestinalen Transit
Pankreatisches Polypeptid (PP)	P-Zellen der Pankreasinseln	Inhibiert	Pankreassekretion und Gallenblasenkontraktion
Opioide	Plexus myentericus	Inhibiert	Gastrointestinale Motilität
Obestatin	Im Magen aus dem Vorläuferpeptid Prepro-Ghrelin	Inhibiert	Gastrointestinale Funktionen (v.a. die Magenentleerung)
Neurotensin	N-Zellen des Ileums	Stimuliert Inhibiert	Vasodilatation exokrine Pankreassekretion und Colonmotilität Magenmotilität und Säuresekretion
Neuropeptid Y (NPY)	Enterale Nervensystem		Vasokonstriktion und Reduktion Colonmotilität

Tab. 1 Gastroenteropankreatische Peptide und Proteine [44, 45]

5.3.2.3 Magenentleerung von flüssiger und fester Nahrung

Die Entleerung von Flüssigkeiten erfolgt in erster Linie in Abhängigkeit vom Druckgradienten zwischen proximalem Magen und Duodenum und vom Widerstand, den der Pylorus der Entleerung entgegensetzt [46].

Entscheidend für die Entleerung ist die Tonuserhöhung im proximalen und distalen Magenabschnitt mit Erhöhung des intragastralen Drucks [23].

Isotone Kochsalzlösung wird nach exponentiellem Muster in das Duodenum entleert, wohingegen sich die Kinetik bei kalorischen, hyperosmolaren sowie kalziumviden Flüssigkeiten ändert. Diese bewirken über Chemorezeptoren im Duodenum eine Hemmung der Magenentleerung [23].

Die Entleerung von festen Nahrungspartikeln unterliegt einem anderen Mechanismus, da nur Partikel von weniger als 1-2 mm Größe den Pylorus passieren können [47].

Aus diesem Grund müssen diese zuvor durch Kontraktion und im distalen Magenabschnitt zerkleinert und mit Magensaft vermischt werden, bevor sie den Magen verlassen können [46, 48].

Nach Zerkleinerung und Vermischung werden die kleinen Nahrungspartikel der flüssigen Phase der Entleerung suspendiert und überwinden so den Pylorus.

5.3.3 Ätiologie und Pathophysiologie von Magenentleerungsstörungen

Verschiedene Krankheitsbilder gehen mit einer Störung der gastrointestinalen Transportfunktionen einher. Von besonderem Interesse ist dabei auch die Magenentleerung, da eine Störung dieser Funktion zum einen mit klinischen Beschwerden einhergehen kann, zum anderen unter bestimmten Umständen mit Komplikationen wie Erbrechen, Aspiration oder Blutzuckerentgleisungen assoziiert ist.

In der folgenden Tabelle sind Erkrankungen aufgelistet, die mit verzögerter Magenentleerung einhergehen können:

Erkrankungen des ZNS	Psychiatrische Erkrankungen Tumore des Hirnstamms Parkinson-Syndrom Multiple Sklerose
Neuropathien	Diabetes mellitus Amyloidose Autonome Neuropathie
Infiltrative Prozesse	Sklerodermie Amyloidose
Medikamente	alpha-adrenerge Antagonisten trizyklische Antidepressiva GLP-1 Agonisten
Vorausgegangene Magenoperationen	trunkuläre Vagotomie

Tab. 2 Erkrankungen mit Einfluss auf die Magenentleerungszeit [49]

Magenentleerungsstörungen lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen:

1. verzögerte Magenentleerung
2. beschleunigte Magenentleerung

Eine beschleunigte Entleerung entsteht vor allem infolge von Operationen, bei denen der Widerstand des Pylorus gegen die Entleerung der Speisen vermindert bzw. aufgehoben wird, wie es bei der Pylorusplastik oder distalen Magenresektion der Fall ist [23].

Diese Operationen können zu Dumpingsyndromen führen. Beim Frühdumpingsyndrom kommt es durch eine verkürzte Magenverweildauer des Speisebreis zu einer Anreicherung von hyperosmolarem Mageninhalt im Dünndarm.

Dieses führt zu einer vermehrten Flüssigkeitssekretion in den Darm, mit häufig folgender Hypovolämie, Diarrhoe und Tachykardie.

Beim Spätdumpingsyndrom kommt es durch beschleunigte Glucoseresorption und folgender überschießender Insulinsekretion zur Hypoglykämie.

Weiterhin führt die vermehrte Dehnung des proximalen Dünndarms durch die großen Speisemengen und die vermehrte Flüssigkeitssekretion häufig zu Beschwerden wie Völlegefühl, Übelkeit und Oberbauchschmerzen [23, 50].

Eine verzögerte Magenentleerung für feste Nahrungsbestandteile ist durch eine Hypo- oder Dysmotilität mit mangelnder Zerkleinerung sowie unzureichender Durchmischung der Nahrungsbestandteile zu erklären.[51].

Man konnte bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine starke Verminderung der Kontraktion und somit eine verlangsamte Magenentleerung für feste Speisen im Vergleich zu gesunden Probanden beobachten [52].

Eine weitere mögliche Ursache stellt die Anwesenheit ektooper Schrittmacherzellen im Magenantrum dar. Diese bilden abnorme elektrische Potentiale mit einer höheren Frequenz als der im Korpusbereich lokalisierte physiologische Magenschrittmacher.

Dadurch ergibt sich eine gestörte muskuläre Koordination zwischen Korpus und Antrum mit dem Resultat einer verminderten propulsiver Kontraktion [53].

Wie bereits Tabelle 2 zeigt, gibt es eine Vielzahl von Erkrankungen, die zu einer pathologisch veränderten Magenentleerung führen.

Eine der häufigsten Ursachen für eine gestörte Magenentleerung stellt jedoch der Diabetes mellitus dar. 30% - 50% aller Diabetiker haben oder entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Magenentleerungsstörung [54]. Als Auslöser wird dabei in erster Linie die autonome Neuropathie vagaler Fasern angenommen [55].

In der Folge kommt es zur Verminderung der postprandialen Antrumkontraktion, Dysfunktion des Pylorus sowie zur gestörten antroduodenalen Koordination. Eine wichtige Rolle scheint außerdem die Erhöhung des Glukosespiegels zu spielen: Hyperglykämie vermindert sowohl die phasischen Kontraktionen des Magenantrums als auch den Tonus des Magenfundus. Beides begünstigt die bei Diabetikern nachweisbar gestörte Magenentleerung [56].

In der Folge kommt es bei Diabetes-Patienten durch die verlangsamte oder beschleunigte Nahrungspassage zu Schwierigkeiten bei der Blutzuckereinstellung [57].

Bei der Mehrzahl der Diabetiker treten die klinischen Symptome allerdings erst spät auf, während eine verzögerte Magenentleerung bereits deutlich früher nachweisbar sein kann [58].

Neben Diabetikern leiden nicht selten auch Patienten mit funktioneller Dyspepsie an Magenentleerungsstörungen. Bei 25-60% der Betroffenen ließ sich eine verzögerte Magenentleerung nachweisen [56, 59].

Dieses Krankheitsbild wird allerdings durch verschiedene Pathomechanismen bedingt, so dass neben der Gastroparese ätiologische Faktoren als Ursachen berücksichtigt werden müssen [60].

5.3.3.1 Gastrointestinale Symptome bei Magenentleerungsstörungen

Es gibt keine Symptome oder pathophysiologischen Veränderungen, die spezifisch für die gastrointestinale diabetische autonome Neuropathie sind. Der Verdacht auf das Vorliegen einer gastrointestinalen diabetischen Neuropathie liegt nahe, wenn Symptome wie,

- Völlegefühl
- Vermehrtes Aufstoßen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfälle
- abdominelle Schmerzen

auftreten [61, 62].

Das gemeinsame Auftreten von therapiebedürftigen gastrointestinalen Symptomen und Zeichen einer kardialen und/oder urogenitalen autonomen Neuropathie sollte Anlass zur weiteren gastrointestinalen Diagnostik geben, insbesondere dann, wenn zusätzlich eine sonst nicht erklärbare Stoffwechsellabilität und/oder eine eingeschränkte oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung vorliegt [62].

5.3.4 Möglichkeiten der Diagnostik von Magenentleerungsstörungen

Zur Überprüfung der Magenentleerung sind verschiedene diagnostische Methoden entwickelt worden, bisher hat sich aufgrund verschiedener Aspekte aber keine Methode als Goldstandard etabliert: Radiologische Methoden gingen mit zu großer Strahlenbelastung einher, szintigraphische Methoden, die zum bisherigen Standard gehörten, wurden aufgrund der „Strahlung“ von Patienten schlecht angenommen.

Eine vielversprechende Methode besteht im Einsatz von Atemtests mit ^{13}C markierten Substanzen [2].

5.3.4.1 Elektrische Impedanzmessung

Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass die elektrische Leitfähigkeit des Epigastriums sinkt, wenn der Magen mit einer Flüssigkeit von niedriger elektrischer Leitfähigkeit gefüllt wird. Wird diese Flüssigkeit entleert, so sinkt auch die Impedanz (der Kehrwert der Leitfähigkeit) wieder. Die gemessene Impedanz verhält sich also parallel zur Volumenabnahme. Im Vergleich mit der Szintigraphie erhielten gleichwertige Ergebnisse, was die Genauigkeit der Methode unterstreicht [63].

Von Vorteil ist, dass die Impedanzmessung nicht-invasiv, ausgesprochen preiswert sowie einfach und schnell durchzuführen ist. Theoretisch ist eine Langzeitmessung mit einem Gerät ähnlich einem Langzeit-EKG möglich, mit dem eine Erfassung der Magenentleerung unter physiologische Gegebenheiten vorgenommen werden kann.

Problematisch ist die Beeinflussung der Impedanz durch die ständige Sekretion von Magensaft, weshalb die Gabe von Histamin-Antagonisten vor Beginn der Untersuchung notwendig wird [64].

5.3.4.2 Elektrogastrographie

Mit Hilfe epikutaner Elektroden kann die myoelektrische Aktivität der Muskulatur des Magens gemessen werden. Der normale basale elektrische Rhythmus des Magens weist drei Zyklen pro Minute auf und verändert sich bei Füllung des Magens. Ferner gibt es noch die Möglichkeit der intraluminalen Messung mittels Saug- oder Magnet-Elektroden. Die Qualität der erhaltenen Daten ist hierbei wesentlich besser. Diese Methode ist jedoch sicherlich nur der Forschung vorbehalten und wird nur für spezielle Untersuchungen der Magenmotorik eingesetzt [64].

5.3.4.3 Manometrie

Bei dieser Methode wird in den Magen ein Katheter eingebracht, welcher in definierten räumlichen Abständen die intraluminalen Drücke misst. Beurteilt werden können Stärke und Muster prandialer und interdigestiver Kontraktionen, besonders des Migrating Motor Komplexes (MMC). Am Magen eignet sich diese Methode vor allem für die Diagnose von Verlangsamungen der Magenentleerung, während sie bei beschleunigter Entleerung häufig keinen pathologischen Befund liefert [65].

5.3.4.4 Barostat-Untersuchung

Der gastrische Barostat ermöglicht die Messung von Tonusveränderungen der Magenwand im Bereich von Magenfundus und -corpus. Dazu wird ein Ballon im Magen platziert, der über ein externes System mit Luft gefüllt werden kann. Bei isobaren Bedingungen, d.h. bei festgestelltem Druck, werden Tonusveränderungen der Magenwand durch ab- und zufließende Luft durch den Barostat messbar.

Der gastrische Barostat dient damit der Erfassung der Motilität im proximalen Magen, die besonders bei der Entleerung von Flüssigkeiten und dem Transport fester Nahrungsbestandteile in den distalen Magenabschnitt eine bedeutende Rolle spielt [66].

5.3.4.5 Radiologische Methoden

Sie stellen aufgrund der stündlichen Abdomenaufnahmen eine hohe Strahlenbelastung und ein unphysiologisches Verhalten des Kontrastmittels (wie z. B. durch Dissoziation des Bariums von der festen Testmahlzeit) dar. Mit dieser Methode wird nur der Endpunkt der Magenentleerung erfasst und keine Informationen über die Entleerungskinetik gewonnen. Sie kann nur gravierende Magenentleerungsstörungen nachweisen. Außerdem entsteht durch Haftung des Bariumsulfats an der Magenmucosa eine Verfälschung der gemessenen Magenentleerungszeit [67].

Die unphysiologische Gabe von freiem Barium und Bariumsulfat in der radiologischen Diagnostik der Magenentleerungsstörung wird heute auf Grund der Gefahr der Präzipitation und der irritierenden Wirkung des Bariums auf die Magenschleimhaut, die zu einer abnorm beschleunigten Magenentleerung führen kann, sowie aufgrund der fehlenden Reproduzierbarkeit abgelehnt [68].

5.3.4.6 Sonographie

Die Sonographie ermöglicht das Volumen des gefüllten Magens auszumessen. Mittels einer Reihe von Messungen, nach Gabe einer entsprechenden Testmahlzeit, kann die Magenentleerungszeit bestimmt werden. Diese Methode ist nicht-invasiv und leicht wiederholbar, aber entscheidend von der Sorgfalt und Erfahrung des Untersuchers abhängig. In der Routine ist deshalb eine ausreichende Genauigkeit, insbesondere bei der Entleerung fester Nahrung, nur schwer zu erreichen [27].

5.3.4.7 Magnetresonanztomographie

Mit der Magnetresonanztomographie kann durch Verwendung von Gadolinium-tetraazacyclododecantetraessigsäure (Gd DOTA) als Kontrastmittel die Magenentleerungszeit für Flüssigkeiten bestimmt werden. Die Magenentleerung wird über die Änderung des Magenvolumens, das aus dreidimensionalen Bildern berechnet wird, ermittelt. Vorteil ist, dass man neben der Magenentleerungszeit auch Informationen über die Morphologie des Magens gewinnt. Auch kommt es zu keiner Strahlenbelastung für den Patienten. Der Nachteil dieses Testverfahrens besteht darin, dass es nur mit Flüssigkeiten durchgeführt werden kann, da es kein geeignetes Kontrastmittel für feste Mahlzeiten gibt. Der apparative Aufwand und die hohen Kosten stellen einen weiteren Nachteil dar. Des Weiteren können die Messergebnisse durch die Dichte des Gadoliniums von $7,9 \text{ g/cm}^3$, das somit schwerer ist als durchschnittliche Nahrung, beeinflusst werden [69, 70].

5.3.4.8 Szintigraphische Methode

Bei der Szintigraphie wird nach Gabe einer radioaktiv markierten Testmahlzeit die Verteilung der Radioaktivität im Gastrointestinaltrakt als Funktion der Zeit bestimmt. Als Tracer dienen meist $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Kolloide, die in der Testmahlzeit möglichst homogen verteilt und fest gebunden sind. Mittels einer Gammakamera kann der gastrointestinale Transport verfolgt werden. Durch Quantifizierung der Radioaktivität im Bereich des Magens kann die Restmenge der im Magen befindlichen Testmahlzeit in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden [36].

Die Magenentleerungsszintigraphie ist allerdings sehr aufwendig und kostspielig, da komplizierte Technik und geschultes Personal über längere Zeit verfügbar sein müssen. Darüber hinaus spricht die - wenn auch nur geringe - Strahlenbelastung gegen eine wiederholte Durchführung, z.B. zur Therapiekontrolle.

5.3.4.9 Smart Pill

Bei der Smart Pill handelt es sich um eine nicht verdaubare Kapsel welche mit unterschiedlichen Messeinheiten versehen ist. Die unterschiedlichen Sensoren ermöglichen die Aufzeichnung von pH, Temperatur und intragastralen Druck während der Transitzeit. Durch die aufgezeichneten Ergebnisse lässt sich nach Auswertung eine Aussage über die Magenentleerungszeit machen. Die bisher ermittelten Daten korrelieren mit denen der Szintigraphie.

Die Smart Pill wurde bereits bei gesunden als auch bei Patienten mit gestörter Magenentleerung angewandt. Weitere Ergebnisse stehen noch aus [71].

5.3.4.10 ^{13}C -Atemtest

Die zunächst auf klinische Untersuchungen an Kindern und Schwangeren fokussierten, mit radioaktiven Isotopen ^{14}C entwickelten Atemtests zur Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion, der intestinalen Resorption und der Leberfunktion wurden mit zunehmender Sensibilisierung für den Strahlenschutz und besserer Verfügbarkeit stabiler Isotope durch Atemtests auf der Basis stabiler Isotopenmarkierungen ersetzt [72]. Inzwischen ist die Verwendung des radioaktiven Kohlenstoffisotops ^{14}C zu klinischen Zwecken in Deutschland, Frankreich und Österreich verboten.

Nicht nur die Analytik hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt.

Inzwischen stehen eine Vielzahl ^{13}C markierter Testsubstanzen für verschiedene diagnostische Fragestellungen zur Verfügung und umfassen jetzt schon Methoden zur Bestimmung von:

- Helicobacter-pylori-Nachweis
- Magenentleerung fester Phasen
- Magenentleerung flüssiger Phasen
- Leberfunktionen
- Exokrine Pankreasfunktion
- Orozökale Transitzeit
- Bakterielle Überwucherung
- Resorption
- Kohlenhydratassimilation [73].

Die häufigste Anwendung der Atemtests stellt derzeit der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest zur Diagnostik der Helicobacter-pylori-Infektion dar. Dieser Test (^{13}C -UBT) ist die genaueste nicht-invasive Methode zur Diagnose der Helicobacter-pylori Infektion [74].

Besondere Bedeutung kommt den Magenentleerungsuntersuchungen mit ^{13}C Oktansäure und ^{13}C -Acetat zu, die ebenso verlässliche Ergebnisse wie die Szintigraphie ergeben, aber hinsichtlich des technischen Aufwandes und fehlender Strahlenbelastung deutlich Vorteile bieten [63, 73, 75, 76].

^{13}C -Atemtests ermöglichen eine patientenfreundliche, nichtinvasive Diagnostik, die die quantitative In-vivo-Untersuchung von Enzymaktivitäten, Organfunktionen und Transportvorgängen erlaubt. Die Durchführung der Atemtests kann ortsunabhängig erfolgen, da sich die Proben zur zentralen Analytik versenden lassen.

Wetzel und Fischer beschreiben die ^{13}C -Atemtests wie folgt [3]:

„Fast alle ^{13}C -Atemtests haben gemeinsam, dass dem Probanden morgens auf nüchternen Magen eine bestimmte Menge eines ^{13}C -markierten Substrats (in der Regel oral) verabreicht wird.

Das Substrat enthält eine oder mehrere mit ^{13}C -markierte funktionelle Gruppen, die im Organismus des Probanden durch enzymatische Reaktionen (Oxidation, Decarboxylierung oder Hydrolyse) abgespalten und direkt über Zwischenstufen in Form von CO_2 mit der Ausatemluft ausgeschieden werden. Gemessen wird der ^{13}C Gehalt im CO_2 der ausgeatmeten Luft vor der Verabreichung des Substrats (zur Zeit $t=0$) und zu bestimmten Zeiten t nach diesem Ereignis.

Wenn die zu untersuchende biochemische Reaktion, der für die Ausscheidung des CO_2 mit der Ausatemluft geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, dann spiegelt der zeitliche Verlauf des ^{13}C Anteils im CO_2 der ausgeatmeten Luft die aktuelle Stoffwechsellage des Probanden in Bezug auf diese biochemische Reaktion wider.

Die Messung der ^{13}C -Gehalte im Kohlendioxid der Atemluft erfolgt in der Regel entweder massenspektrometrisch oder infrarotspektrometrisch. Im Falle der Massenspektrometrie wird eine Kombination mit der Gaschromatographie bevorzugt, um das Kohlendioxid von den anderen Bestandteilen der Atemluft zu isolieren. Die infrarotspektrometrische Messung der ^{13}C -Gehalte der Atemluft wird gewöhnlich in Form der nichtdispersiven Infrarotspektrometrie ausgeführt, die sich durch Einfachheit, großem Bedienungskomfort und Genauigkeit auszeichnet.

Bei dieser Variante der Infrarotspektrometrie wird auf die Zerlegung der Strahlung in ihre spektralen Bestandteile mittels eines Prismas, eines Gitters oder eines Interferometers

verzichtet. Die Selektivität für $^{13}\text{CO}_2$ bzw. $^{12}\text{CO}_2$ wird vielmehr mit Hilfe von Detektoren erreicht, die mit isotonenreinen Gasen gefüllt sind.

Den Atemtests liegt die Hypothese zugrunde, dass neben dem fokussierten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt alle anderen Stoffwechselfvorgänge vernachlässigbar schnell oder zumindest zeitlich konstant ablaufen.

Je nach Wahl des geeigneten ^{13}C -markierten Substrats lassen sich entsprechend mittels der ^{13}C -Atemtests Transport- und Verdauungsvorgänge, Resorptions- und Oxidationsprozesse oder (bakterielle) enzymatische Aktivitäten analysieren [73].

Eine zunehmende Automatisierung der Analysegeräte mit Entwicklung einer bedienerfreundlichen Software ermöglicht die sofortige Analyse der Atemproben auf Knopfdruck.

In zahlreichen Publikationen und Fachvorträgen über die Anwendung von ^{13}C Atemtests in der klinischen Forschung und Diagnostik ist der Nachweis geführt worden, dass solche Tests tiefere Einsichten in Stoffwechselprozesse gewähren und diagnostische Aussagen von hoher Sensitivität und Spezifität über Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der Leber, der Bauchspeicheldrüse und anderer Organe liefern können [77].

Seit der Einführung der ^{13}C Atemtests vor etwas über 10 Jahren, nimmt die Verwendung immer mehr zu. Die Anzahl der publizierten Studien über Magenentleerungsstörungen im PubMed hat sich im Vergleich von den Perioden 1997-2000 und 2001-2004 zum Thema des ^{13}C Atemtests verdoppelt, im Gegensatz zu einer ungefähr 20%igen Abnahme zum Thema der Szintigraphie [78].

Bereits vor 10 Jahren wurde die Verlässlichkeit der Ergebnisse des ^{13}C Natrium-Acetattests in Studien bestätigt [2, 69]. Eine hohe Korrelation der Ergebnisse zwischen Natrium-Acetat und Szintigraphie bestätigt dies [57, 79].“

6. Zielsetzung und Fragestellung

In dieser Studie sollten ein gesundes Kontrollkollektiv und ein Kollektiv aus Diabetikern routinemäßig auf die Häufigkeit von Magenentleerungsstörungen von flüssiger Nahrung mittels des ¹³C-Natrium Acetat-Atemtests untersucht werden. Darüber hinaus wollte man die Anwendbarkeit und die Aussagekraft des Atemtests untersuchen.

Des Weiteren sollten die Zusammenhänge zwischen subjektiven Beschwerden und einer tatsächlich vorhandenen Magenentleerungsstörung aufgezeigt werden.

Mögliche Zusammenhänge zwischen veränderten Laborwerten, wie Nüchtern BZ und HbA1c sowie Einfluss von Gewicht, Geschlecht, Alter, Diabetes-Typ und das Vorhandensein einer Polyneuropathie auf die Magenentleerung, wollte man ebenfalls darlegen.

7. Material und Methoden

7.1 Material

1. Natrium-Acetat Kapsel gefüllt mit 100 mg Substrat
2. Formula Diät: Fortimel Trinkpackung 200 ml (200 kcal) von der Firma Nutricia
Zusammensetzung pro 100 ml: Kohlenhydrate: Zucker 11,8 g: (Glucose 0,2 g, Lactose <0,020 g, Saccharose 4,0 Maltose 0,5 g, Polysaccharide 7,1 g), Fett 3,9 g: (gesätt. FS 0,4 g ,einfach unges. FS 2,3 g ,mehrfach unges. FS 1,2 g, omega-3-FS 0,18 g, omega-6-Fettsäuren 0,92 g), Eiweiß 4 g, Mineralstoffe (Natrium 100 mg, Kalium 150 mg, Chlorid 125 mg, Calcium 80 mg, Phosphor 72 mg, Magnesium 23 mg), Spurenelemente: (Eisen 1,6 mg, Zink 1,2 mg, Kupfer 180 µg, Jod 13 µg, Chrom 6,7 µg, Fluor 0,10 mg, Mangan 0,33 mg, Molybdän 10 µg, Selen 5,7 µg), Vitamine: (Vitamin A (RE) 82 µg, Vitamin D3 0,70 µg, Vitamin E (alpha-TE) 1,3 µg, Vitamin K1 5,3 µg, Vitamin C 10 mg, Thiamin (Vit. B1) 0,15 mg, Riboflavin (Vit. B2) 0,16 mg, Niacin, (NE) 1,8 mg, Vitamin B6 0,17 mg, Folsäure 27 µg, Pantothensäure 0,53 mg, Vitamin B12 0,21 µg, Biotin 4,0 µg), andere Stoffe: Cholin 37 mg, Karotinoide 0,20 mg, Wasser: 85 g, Broteinheiten: 1 BE, physiologischer Brennwert: 420 KJ (100 kcal);
3. Insulinspritzen
4. Einmalbecher 25 ml

5. Atemgasbeutel (Einmalartikel, Volumen 300 ml)
6. ¹³C-Atemgasanalysegerät Fanci2 der Firma Fischer mit einem hochstabilem Zweistrahl - Infrarotspektrometer - Modul, ausgestattet als 8 Port Gerät.
7. Software der Firma Fischer und PC zur Berechnung der Daten

7.2 Zubereitung der Versuchskost

1. Flüssige Kost: Trinkbecher mit 100 ml Fortimel füllen, Natrium-Acetat-Kapsel aufbrechen, Pulver aus der Kapsel in den Becher geben, ca. 1 Minute einrühren. Darauf achten, dass sich das Pulver vollständig auflöst. Probanden den Becher trinken lassen und die restlichen 100 ml in den Becher geben, wieder verrühren und den Probanden den Rest trinken lassen.

7.3 Probanden

7.3.1 Gesundes Kollektiv

Es wurden 40 Probanden im Alter zwischen 18 und 90 Jahren nach Ausschluss einer bekannten Magenentleerungsstörung oder einer Indexerkrankung (Diabetes mellitus, Sklerodermie, Neurologische Erkrankung, z.N. Magen-Operationen, Schwangerschaft, bestehende Entzündung im Magen-Darm-Trakt oder bösartigen Erkrankungen) aufgeklärt und nach schriftlicher Einverständniserklärung untersucht.

7.3.2 Krankes Kollektive

Es wurden 41 Probanden im Alter zwischen 18 und 90 Jahren mit einer bekannten Diabeteserkrankung sowohl Typ-1 als auch Typ-2 aus der Ambulanz und Station der Medizinischen Poliklinik der Universität Gießen aufgeklärt und nach schriftlicher Einverständniserklärung untersucht.

Im Rahmen der Untersuchung mussten die Patienten einen Fragebogen (siehe Anhang) ausfüllen, in dem sie Angaben zu ihren Vorerkrankungen, Vorhandensein einer Polyneuropathie, Gastrointestinale Beschwerden, Medikamenteneinnahme und Dauer ihrer Diabeteserkrankung machten. Des Weiteren wurde zur Bestimmung von Nüchternblutzucker und Hb1c ein aktuelles Labor abgenommen.

Alle Teilnehmer wurden in einem Informationsgespräch über die Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Das Studienprotokoll (Antragsnummer 63/04) wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen geprüft und genehmigt.

7.4 Versuchsablauf

Die Testpersonen wurden morgens um acht Uhr in nüchternem Zustand untersucht. Als Testmahlzeit dienten 200 ml Fortimel-Trinkpäckchen, in welche 100 mg ^{13}C -Natrium-Acetat eingerührt wurden. Die Testmahlzeit ist von den Probanden in einem Zeitraum von fünf Minuten verzehrt worden. Zuvor mussten die Probanden eine Nüchternatemgasprobe abgeben um den Basalwert zu bestimmen.

Während der Testdauer von vier Stunden, blieben die Probanden in sitzender Position in einem ruhigen Raum. Im Abstand von 15 Minuten wurde eine Atemprobe in einen Atemgasbeutel abgegeben.

Die gesammelten Atemproben wurden mit Hilfe des ^{13}C Atemgasanalysegeräts Fanci2 infrarotspektrometisch analysiert. Zielparameter waren der Magenentleerungskoeffizient (GEC) und die Halbwertszeit (HLF) der Magenentleerung.

7.5 Analyse im ^{13}C Atemgasanalysegerät Fanci2 der Firma Fischer

7.5.1 Die nichtdispersive Infrarotspektromie

Gewöhnlich sind optische Spektrographen mit einem Prisma oder Gitter ausgestattet, das die elektromagnetische Strahlung nach Maßgabe ihrer Frequenz bzw. Wellenlänge in ihre spektralen Bestandteile zerlegt.

Für den infraroten Bereich des Spektrums der elektromagnetischen Wellen, d.h. für Wellenlängen zwischen 780 nm und 1 mm, hat sich daneben eine Variante der optischen Spektroskopie entwickelt, die ohne spektrale Zerlegung, also ohne Interferometer, Prisma oder Gitter auskommt, die so genannte nichtdispersive Infrarotspektroskopie (Abb.1). Hier wird die Spezifität für die einzelnen Isotope dadurch erreicht, dass Detektoren, Strahlungsempfänger genannt, für die Messung der Strahlungsintensität verwendet werden, die mit den jeweils isotopenreinen Gasen, d.h. für die Isotopenanalyse des Kohlenstoffs im Kohlendioxid mit $^{13}\text{CO}_2$ bzw. $^{12}\text{CO}_2$ gefüllt sind, und deshalb auf Strahlung nur solcher Frequenzen ansprechen, die den Linien oder Banden im Spektrum dieser Gase entsprechen. Im Ergebnis der Absorption infraroter Strahlen erwärmt sich das Gas in den Strahlungsempfängern und dehnt sich aus. Die resultierende Druckerhöhung wird gemessen und dient als Maß der Strahlungsintensität in eben den Bereichen des Infrarotspektrums, in denen das jeweilige isotopenreine Gas absorbiert.

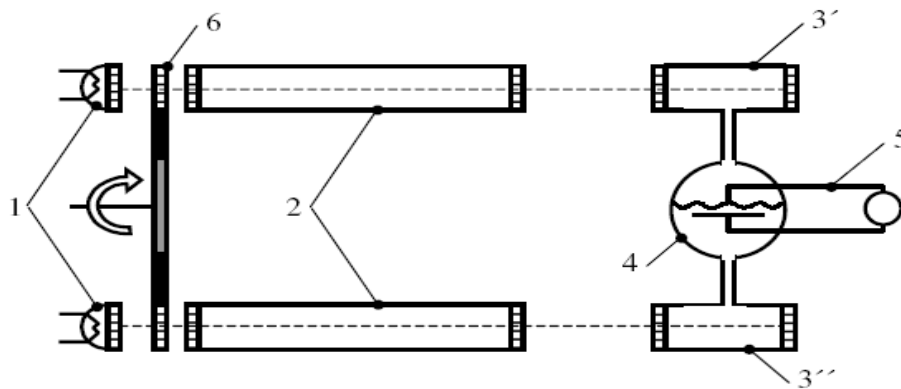


Abb. 1 Schema eines nach dem oben erklärten Prinzip arbeitenden Messgerätes

- 1 Lampen, die ein Kontinuum im Infraroten emittieren
- 2 mit dem zu analysierenden Gas gefüllte Messküvette
- 3` mit einem der isotonreinen Gase gefüllter Strahlungsempfänger
- 3`` mit dem anderen isotonreinen Gas gefüllter Strahlungsempfänger
- 4 als Kondensator ausgebildetes Membranmanometer
- 5 Signalerfassung
- 6 Rotierendes Flügelrad
- Strahlengang

Die von den Infrarotlampen (1) emittierte weiße Infrarotstrahlung durchstrahlt das in den beiden Messküvetten befindliche Gas und fällt dann in den für das Messgas charakteristischen Spektralbereich auf die mit jeweils einem der beiden isotonreinen Gase gefüllten Strahlungsempfänger (3' / 3''). Jeder der Empfänger absorbiert in den Spektralbereichen, die für das in ihm enthaltene Isotop charakteristisch sind, und erfährt dabei eine Erwärmung, die der Intensität dieser Strahlung an seinem Eintrittsfenster proportional ist. Diese Intensität wiederum hängt nicht nur von der Leistung der Infrarotlampe ab, sondern auch von der Schwächung der Strahlung in den jeweiligen Messküvetten und damit von der Konzentration bzw. dem Partialdruck der jeweiligen Komponente in der Messküvette. In den Empfängern erfahren die Gase eine der Temperaturerhöhung proportionale Druckerhöhung. Das Membranmanometer (4) zeigt die Differenz der sich in den Strahlungsempfängern einstellenden Drücke an, die von dem Verstärker (5) verstärkt werden.

Das rotierende Flügelrad bewirkt eine periodische Unterbrechung des Strahlengangs, so dass die Membran des Manometers schwingt und am Verstärker eine Wechselspannung ankommt, die der Differenz der Konzentrationen der beiden Komponenten, in unserem Falle $^{12}\text{CO}_2$ und $^{13}\text{CO}_2$, im Messgas proportional ist [3].

7.5.2 Fischer Kohlenstoffisotopenanalysator FANci 2

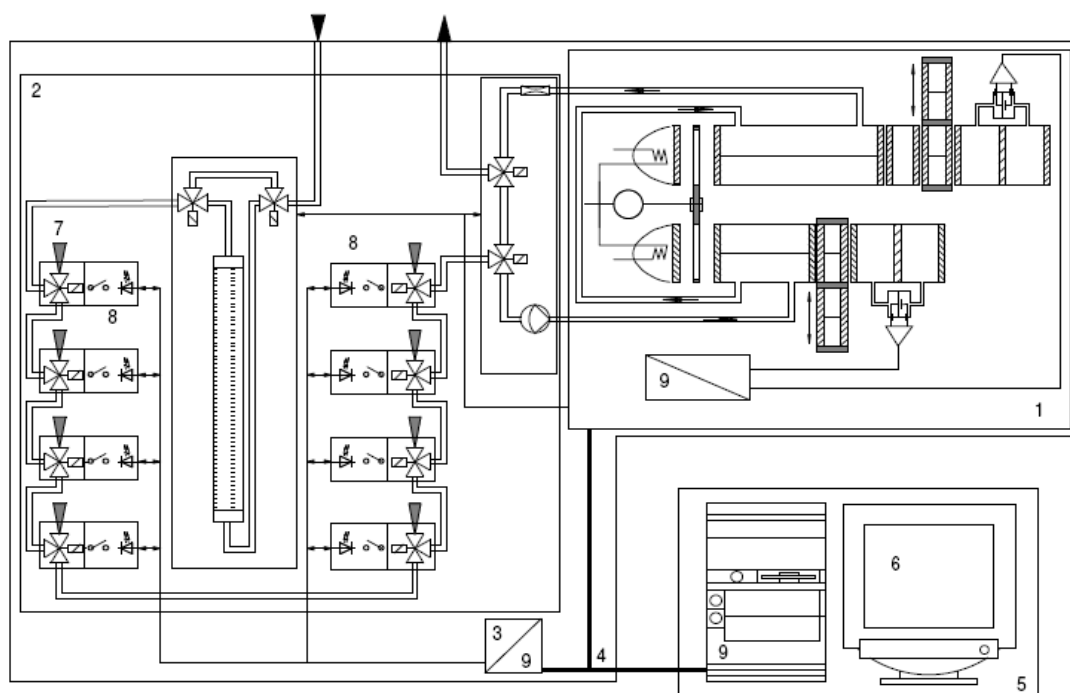


Abb. 2 Kohlenstoffisotopenanalysator [80]

- 1 nichtdispersives Infrarotspektrometer
- 2 Gasmanagementsystem
- 3 digitale Eingabe- und Ausgabe-Einheit
- 4 Bus-Schnittstelle
- 5 externe PC-Einheit
- 6 Bediensoftware
- 7 Probeneinlasssystem
- 8 Probenkontrollsystem
- 9 Microcontroller

In den folgenden zwei Abbildungen sind Arbeitsfenster der FANci 2 Software aufgezeigt.

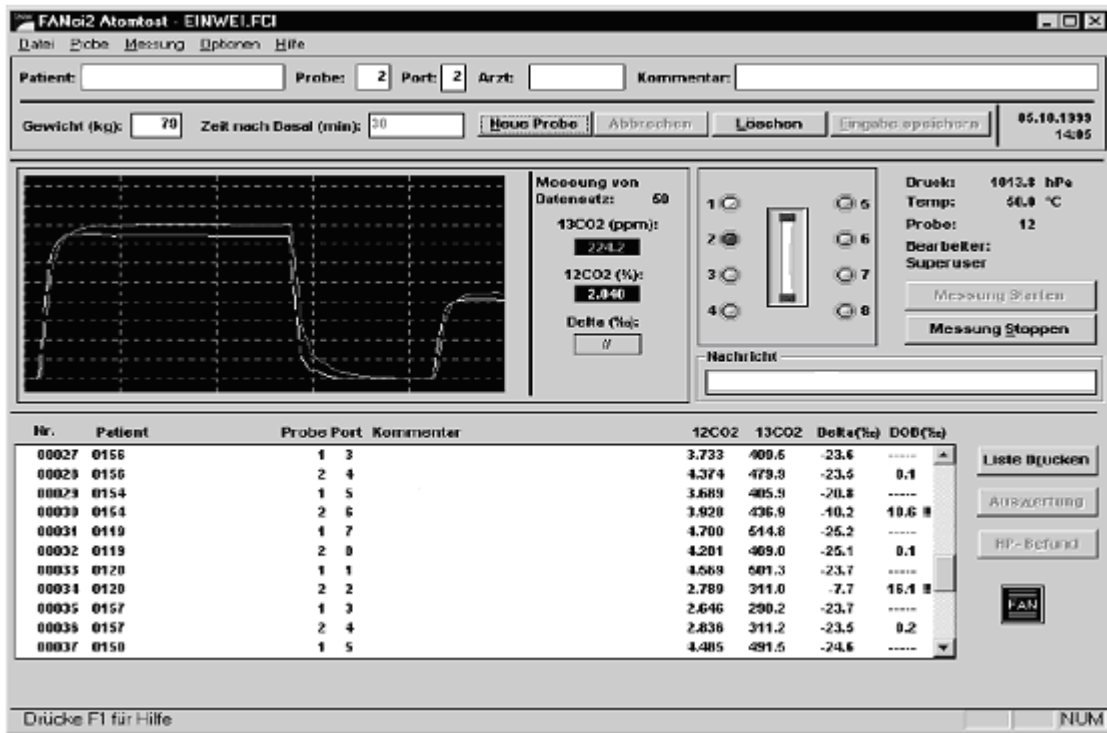


Abb. 3 Arbeitsfenster des FANci 2 vor der Messung des $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses [81]

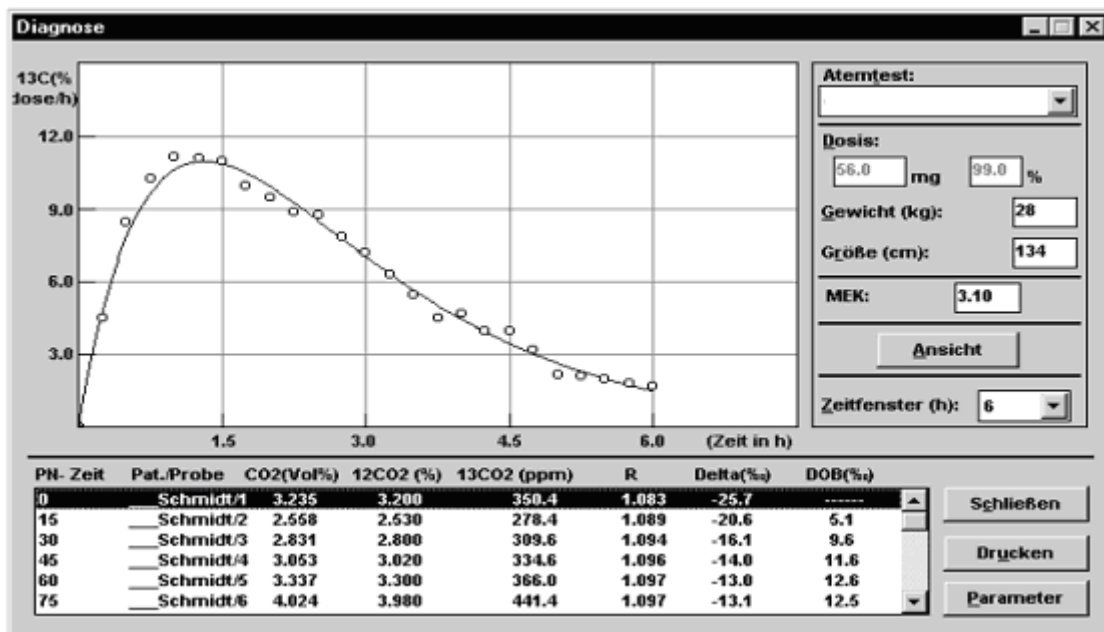


Abb. 4 Darstellungsfenster der Ergebnisse eines Atemtests [81]

7.5.3 Grundlagen des Natrium-Acetat-Tests

Das Prinzip der ^{13}C Natriumacetat-Tests beruht auf der funktionellen Gruppe; einem ^{13}C -Atom, das unter spezifischen Bedingungen von einem Enzym umgesetzt wird. Nach Abspaltung der dotierten funktionellen Gruppe, unterläuft diese andere metabolische Prozesse, die schließlich zur Abgabe von ^{13}C markierten CO_2 in der Ausatemungsluft resultieren.

Die Wiederfindungsrate von ^{13}C in der Ausatemungsluft ist abhängig von der verabreichten Dosis, dem ^{13}C -Gehalt des Substrats und der CO_2 -Produktion.

Die applizierte Substanzdosis führt im Allgemeinen zu einem maximalen Anstieg des ^{13}C -Anteils um etwa 0,005-0,05% im CO_2 -Exhalat [82].

Um eine bessere Präzision, Stabilität und vergleichbare Daten zu erhalten, wird der ^{13}C -Anteil immer gegen einen universellen Referenzwert gemessen.

Dieser Wert ist der Pee Dee Belemnite Limestone (PDB)-Kohlenstoffwert. Er beträgt 0,0112372.

Während der Messung werden nach der ^{13}C -Acetat-Applikation Atemproben entnommen und die Veränderungen des ^{13}C -Anteils des exhalieren CO_2 über die Zeit bestimmt. Die Veränderungen des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnisses wird als Zuwachs des ^{13}C -Anteils zum Basalwert in der Atemluft wiedergegeben. Dieser Zuwachs wird als Delta over Basline (DOB)-Wert bezeichnet. Aus der Multiplikation des DOB-Wertes mit der CO_2 -Produktion berechnet sich die ^{13}C -Produktion, die die prozentuale Wiederfindungsrate (PDR) darstellt. Diese wiederum wird für die Berechnung der kumulativen Dosis (cPDR) benötigt, was häufig als Endergebnis des Atemtests verwendet wird [83].

7.5.4 Berechnung der Parameter zur Bestimmung der Magenentleerungszeit

[83-86]

Die Ergebnisse des ^{13}C -Acetat-Atemtests zur Evaluation der gastralen Funktion können auf verschiedene Arten formuliert werden.

1. Deltawert (δ) in [‰] zu unterschiedlichen Testzeiten. (δ) definiert das Isotopenverhältnis $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ in einer Probe (R_s) bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis ($R_{pdb} = 0,0112372$).

$$\delta = (R_s/R_{pdb}-1) \times 1000[\text{‰}]$$

2. DOB-Wert in [‰] zu unterschiedlichen Testzeiten. Der DOB-Wert beschreibt die Änderung des Deltawertes im Atemprobegas (δ_s) im Vergleich zu dem Deltawert der Probe, die vor der Einnahme des ^{13}C -Substrates genommen wurde (δ_0).

$$\text{DOB} = \delta_s - \delta_0.$$

3. Prozentuale Wiederfindungsrate (PDR) der applizierten Dosis in [% ^{13}C der Dosis/h] zu unterschiedlichen Testzeiten. Die PDR beschreibt den Prozentsatz an ^{13}C von der verabreichten Dosis, der pro Stunde vom Gerät wieder entdeckt wird. Als % ^{13}C der Dosis/h beschreibt sie die Dynamik des mit dem applizierten Substrat untersuchten Prozesses. Sie reflektiert somit die Geschwindigkeit, mit der der Prozess vonstatten geht.

$$\text{PDR [\%}^{13}\text{C der Dosis/h]} = \left(\frac{\text{mmol } ^{13}\text{C Exzess in Ausatemluft (a)}}{\text{mmol } ^{13}\text{C Exzess in appliziert (b)}} \right) \times 100$$

$$\text{(a) mmol } ^{13}\text{C Exzess in Ausatemluft} = \left(\frac{\%^{13}\text{C}_t - \%^{13}\text{C}_{t_0}}{100} \right) \times \text{CO}_2\text{-Produktion}$$

$$\%^{13}\text{C}_t = \frac{\left(\frac{\delta_t}{1000} \right) \times 0,0112372}{\left(\left(\frac{\delta_t}{1000} + 1 \right) \times 0,0112372 \right) + 1}$$

mit

$\%^{13}\text{C}_t, \%^{13}\text{C}_{t_0}$: Konzentration von ^{13}C zum Zeitpunkt t und t_0

$\%^{13}\text{C}_t - \%^{13}\text{C}_{t_0}$: ^{13}C - Atom Prozent Excess

δ_t : Deltawert zum Zeitpunkt t

Exzess: ^{13}C - Inhalt einer Atemprobe (in %) im Verhältnis zum ^{13}C - Inhalt (in %) einer Atemprobe zum Zeitpunkt Null

CO_2 - Produktion: 300mmol/BSA (Body Surface Area)

BSA: (Körpergewicht^{0,5378} [kg] x Körpergröße^{0,3964} [cm] x 0,0024265

$$(b) \text{ mmol } ^{13}\text{C}\text{-Exzess appliziert} = \left(\frac{\%^{13}\text{C}_{\text{Substrat}} - \%C_{t0}}{100} \right) \times \frac{m}{M} \times n$$

mit

% ^{13}C Substrat: ^{13}C - Anreicherung im Substrat

m: applizierte Substratmenge in mg

M: molare Masse des Substrates in mg/mmol

n: Anzahl der ^{13}C markierten Atome

4. Die prozentuale kumulative Wiederfindungsrate der applizierten Dosis in $\%^{13}\text{C}$ über unterschiedliche Testzeiten kumuliert. Sie wird aus der PDR berechnet und beschreibt über die betrachtete Kumulationszeit den globalen Prozess. Man errechnet sie durch Summation der trapezoidalen Fläche unter der Kurve (AUC) der $^{13}\text{CO}_2$ und der Exkretions-Kurve (hergeleitet nach der trapezoidalen Regel).

$$\text{cPDR}_{t_1+1} [\%^{13}\text{C kum. Dosis}_{(t_1+1)}] = \text{cPDR}_{t_1} + \left(\frac{\text{cPDR}_{t_1} + \text{cPDR}_{t_1+1}}{2} \right) \times \frac{1}{n}$$

mit

n: Anzahl der Atemproben/h

t: Probenzeit

5. Durch die nicht-lineare Regression der Werte PDR und cPDR erhält man die angenäherten Konstanten a, b, c, m, k, β . Aus diesen lassen sich die Halbwertszeiten (HLF $t_{1/2}$), die lag-Phase und der GEC (gastric emptying coefficient), welcher die gastrale Motilität beschreibt, errechnen.

$$\text{GEC} = I_n a$$

$$\text{HLF}(t_{1/2}) = (1/k) I_n (1 - 2^{-1/\beta})$$

$$t_{\text{lag}} = (I_n \beta)/k$$

7.6 Statistische Methodik

Zum Überprüfen von wissenschaftlichen Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine richtige Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wird diese Voraussetzung als Erste mit dem von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft.

Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteiltheit der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische Tests oder nicht-parametrische (Rang-)Tests durchgeführt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen sind nicht normalverteilt. Es kommen also nicht-parametrische Verfahren zum Testen von Hypothesen zur Verwendung.

Im Ergebnisteil werden kurz die Tests genannt und die p-Werte ausgedrückt. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als signifikant bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant.

Bei den Korrelationskoeffizienten wird die Hypothese getestet, dass die Koeffizienten gleich null sind. Allerdings gelten erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 als bedeutend für einen Zusammenhang.

Für verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen werden im Folgenden die Namen der in der Arbeit verwendeten Tests und die geprüften Hypothesen aufgelistet:

Test	Anwendung	Hypothese
Mann-Whitney-Test	Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Rangmittelwerte in den Gruppen
Kruskal-Wallis-Test	Gruppenvergleiche (mehr als zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen
Wilcoxon-Matched-Pair-Test	Größenvergleich von zwei verschiedenen Variablen bei nicht normalverteilten Daten	Gleiche Rangsummen der positive und der negativen Differenzen zwischen den zu untersuchenden Variablen

Zusammenhangsmaß	Anwendung	Hypothese
Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient	Messung der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinalskalierten Daten	Korrelationskoeffizient ist gleich Null (bei nicht normalverteilten Daten)

Tab. 3 Übersicht der verwendeten statistischen Tests
[87, 88]

Die statistische Auswertung erfolgte unter Mithilfe der MoReData GmbH in Gießen [89].

8. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 81 Patienten untersucht.

Das Kollektiv setzte sich aus 41 Diabetikern ohne Hinweise auf ein Magenentleerungsstörung und 40 gesunden Probanden, ohne Vorerkrankungen zusammen.

Die Ergebnisse und Messungen des gesunden Kollektivs stammten aus einer in unserem Labor parallel angefertigten Studie und dienten als Kontrollgruppe.

Die Methodik und Messtechnik waren identisch.

8.1 Klinische Daten

8.1.1 Probandenkollektiv

Gruppe	Männer	Frauen	Gesamt
Gesamtes Patientenkollektiv			
Alter	50,93 ± 16,71 (41)	48,93 ± 19,25 (40)	49,94 ± 17,92 (81)
BMI	26,76 ± 3,86 (41)	26,05 ± 5,68 (40)	26,41 ± 4,83 (81)
KOF	2,05 ± 0,16 (41)	1,77 ± 0,17 (40)	1,91 ± 0,22 (81)
Krankes Patientenkollektiv			
Alter	60,86 ± 10,63 (21)	50,75 ± 16,50 (20)	55,93 ± 14,56 (41)
BMI	27,64 ± 4,11 (21)	27,61 ± 5,79 (20)	27,63 ± 4,94 (41)
KOF	2,02 ± 0,19 (21)	1,80 ± 0,18 (20)	1,92 ± 0,21 (41)
Erkr.dauer	19,00 ± 13,53 (21)	13,24 ± 9,41 (20)	16,26 ± 11,97 (41)
Glucose (nüchtern)	131,75 ± 39,87 (20)	159,56 ± 70,18 (18)	144,92 ± 57,25 (38)
HbA1c	7,24 ± 1,01 (18)	7,62 ± 1,62 (17)	7,43 ± 1,33 (35)
Gesundes Patientenkollektiv			
Alter	40,50 ± 15,67 (20)	47,10 ± 21,94 (20)	43,80 ± 19,11 (40)
BMI	25,84 ± 3,44 (20)	24,48 ± 5,26 (20)	25,16 ± 4,44 (40)
KOF	2,08 ± 0,13 (20)	1,73 ± 0,16 (20)	1,91 ± 0,23 (40)

Tab. 4 Übersicht Probandenkollektiv

(Zahl in den Klammern entspricht der Anzahl der Probanden = n)

Unter den untersuchten Patienten befanden sich 40 Frauen und 41 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 49 bzw. 51 Jahren.

Das Verhältnis von gesunden Männern (n=20) zu männlichen Diabetikern (n=21) sowie gesunden Frauen (n=20) zu weiblichen Diabetikern (n=20) war ausgeglichen.

Die Diabetiker waren im Mittel 12 Jahre älter als die gesunde Kontrollgruppe, wobei der Altersunterschied bei den Frauen vier Jahre und bei den Männern 20 Jahre betrug.

Der Mittlere Body-Maß-Index (BMI) des gesamten Kollektivs lag bei 26,43 kg/m². Die untersuchten Diabetiker wiesen einen im Mittel um 2,47 kg/m² höheren BMI gegenüber den Gesunden auf. Der durchschnittliche BMI von Männern und Frauen betrug 27,6 kg/m². Im gesunden Kollektiv wiesen die Männer einen um 1,36 kg/m² höheren BMI als die Frauen auf. Des Weiteren zeigt die Tabelle 4 die berechnete Körperoberfläche (KOF) die im Durchschnitt des gesamten Kollektivs bei 1,91 m² lag. Die KOF lag im kranken Kollektiv bei den Männern um 0,22 m² höher als bei den Frauen, bei den gesunden Probanden betrug der Unterschied zwischen Mann und Frau 0,35 m².

Das Diabetikerkollektiv setzte sich aus 18 Typ-1 und 23 Typ-2 Diabetikern zusammen (Tabelle 2). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 16,26 Jahren, wobei die Männer im Mittel mit 19 Jahren 5,76 Jahre länger als die Frauen an Diabetes litten.

Die Diabetiker wiesen mit einer durchschnittlichen Nüchtern glukose von 144,92 mg/dl eine gestörte Glucose-Toleranz [89] auf. Die Frauen hatten eine im Mittel um 27,81 mg/dl höhere Nüchtern glukose als die männlichen Diabetiker.

Der ebenfalls bestimmte HbA1c-Wert betrug im Mittel 7,43%, bei den männlichen Diabetikern lag er bei durchschnittlich 7,24% und war damit um 0,38% niedriger als bei den Frauen. Aufgrund von Fehlmessungen im Labor sind sechs HbA1c-Wert rausgefallen.

8.1.2 Häufige Symptome und Erkrankungen bezogen auf Typ-1 und Typ-2 Diabetes

Diabetes				
Gruppe	Typ-1 (18)	Typ-2 (23)	Gesamt (41)	p-Wert*
Neuropathie	8 (44,4%)	13 (56,5%)	21 (51,2%)	0,536
Obstipation	5 (27,8%)	5 (21,7%)	10 (24,4%)	0,724
Reflux	6 (33,3%)	13 (56,5%)	19 (46,3%)	0,209
Völlegefühl	10 (55,6%)	10 (43,5%)	20 (48,8%)	0,536
Diarrhö	1 (5,6%)	6 (26,1%)	7 (17,1%)	0,112
Flatulenz	4 (22,2%)	9 (39,1%)	13 (31,7%)	0,321

Tab. 5 Untersuchte Symptome bezogen auf Typ-1 und Typ-2 Diabetes

Bei der Aufnahmebefragung wurden am häufigsten die Symptome Völlegefühl (20), Refluxsymptomatik (19) sowie Flatulenz (13) beklagt. Über gelegentliche Obstipation klagten 10 Personen, während das Symptom von Diarrhö bei sieben der Diabetiker auftrat.

Insgesamt gaben 21 der befragten Patienten eine diabetische Polyneuropathie an.

Bei der Angabe von Erkrankungen und Symptomen waren Mehrfachnennungen möglich, so dass die Möglichkeit bestand, dass ein Patient an unterschiedlichen Symptomen zeitgleich gelitten hat.

8.1.3 Parameter GEC und HLF

Unterschiede zwischen gesunden Nicht-Diabetikern und Diabetikern (krank) bezüglich des GEC und der HLF. Die Tabelle 6 zeigt MW \pm SD (N), 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes (KI), Variationskoeffizient (VK) und p-Wert des statistischen Tests.

Parameter	Gesund	Krank	p-Wert*
GEC (flüssig)	3,74 \pm 0,38 (40) KI: [3,61 ; 3,86] VK=0,10	3,60 \pm 0,35 (41) KI: [3,48 ; 3,71] VK=0,10	0,130
HLF (flüssig)	45,95 \pm 13,16 (40) KI: [41,69 ; 50,22] VK=0,29	41,65 \pm 19,45 (41) KI: [35,51 ; 47,78] VK=0,47	0,065

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede.

Tab. 6 GEC- und HLF- Werte bei Diabetikern und Gesunden

Bei den Parametern GEC und HLF gab es zwischen den Gruppen „Krank“ und „Gesund“ keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

Der Variationskoeffizient des GEC war in beiden Gruppen identisch. Der VK der HLF des kranken Kollektivs war deutlich höher als im Gesunden.

8.1.4 Häufigkeitsverteilung von GEC und HLF

Für die Häufigkeitsverteilungen der Ergebnisse der GEC (Abb.5) war zu erkennen, dass in der Gruppe der Gesunden in 15 von 40 Fällen ein Messwert für die GEC zwischen 3,4 und 3,6 vorlag. Bei einem Mittelwert von 3,74 wies dies auf eine asymmetrische Verteilung hin, mit Bevorzugung höherer GEC-Werte. 47,5% ($n=19$) der gemessenen Werte lagen oberhalb des häufigsten Wertebereichs und nur 15% ($n=6$) unterhalb davon.

In der Gruppe der Kranken war die Verteilung nicht so eindeutig auf einen Messbereich verteilt, sondern zeigte eine größere Variabilität. Bei neun von 41 Fällen lag eine GEC zwischen 3,2 und 3,4, in zehn Fällen zwischen 3,4 und 3,6, dies war der häufigste Messwert und bei neun weiteren Proben lag ein Messwert zwischen 3,8 und 4,0 vor. Als Ausreißer erschienen im Kranken-Kollektiv drei Probanden mit Messwerten zwischen 2,8 und 3,2. Der Mittelwert mit 3,6 ist kleiner als im gesunden Kontrollkollektiv. Auch hier liegt eine asymmetrische Verteilung vor, 46,3% ($n=19$) lagen oberhalb des häufigsten Wertebereichs und 30% ($n=12$) unterhalb davon.

Für die Häufigkeitsverteilung der HLF war zu erkennen, dass in der Gruppe der Gesunden in zehn von 40 Fällen eine Halbentleerungszeit zwischen 40 und 50 Minuten vorlag, in 10 weiteren Fällen wurden Halbentleerungszeiten zwischen 50 und 60 Minuten gemessen. In diesen beiden Messbereichen waren die häufigsten Messwerte zu finden.

Im Kranken-Kollektiv liegt die HLF mit insgesamt 13 Fällen am häufigsten im Ergebnisbereich von 30 bis 50 Minuten. 41,5% lagen oberhalb und 22% unterhalb dieses Messbereiches. Der berechnete Mittelwert lag mit 41,65 Minuten im am häufigsten gemessenen Ergebnisbereich.

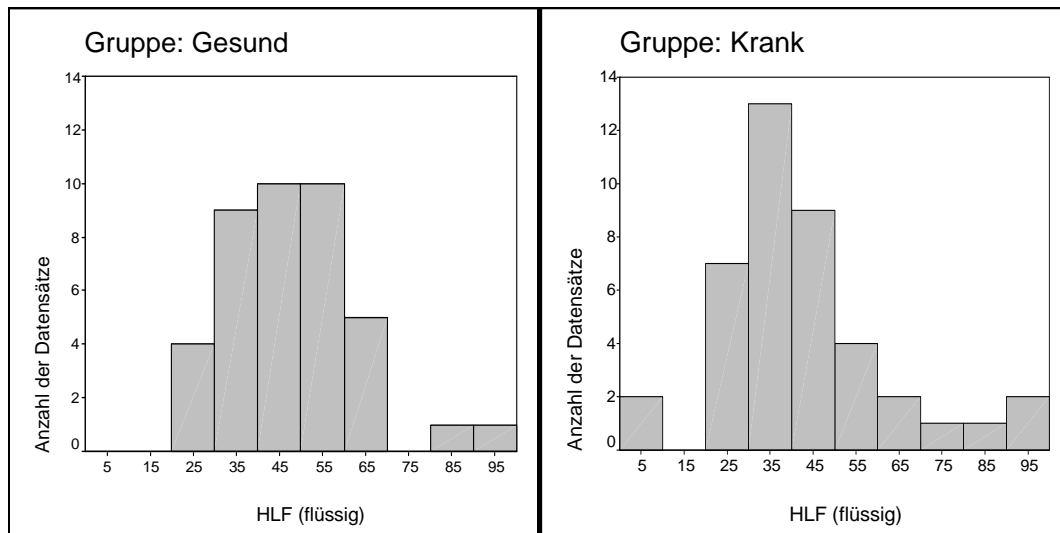
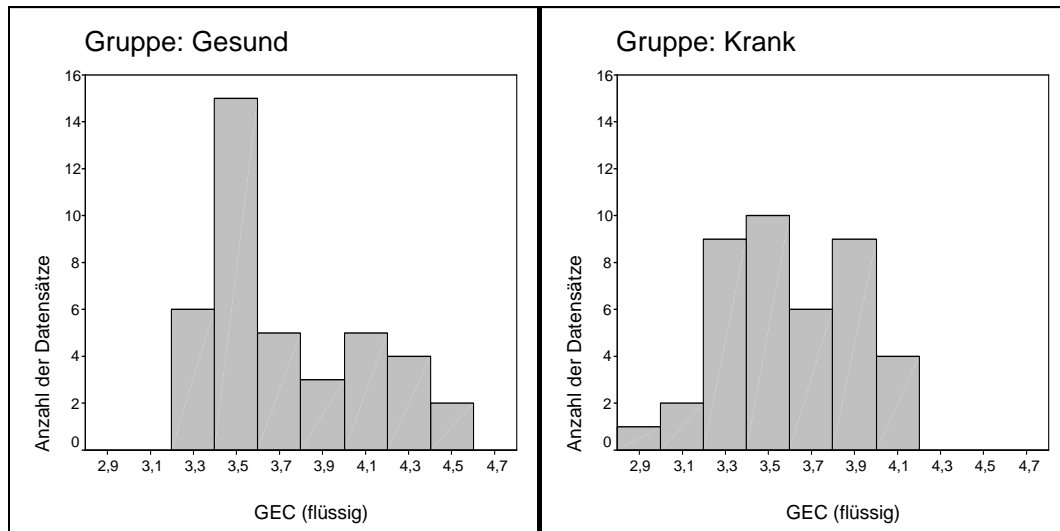


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung für die im Atemtest erhobene Halbentleerungszeit (HLF) und GEC (Gastric-Emptying-Coeffizient) bei Gesunden und Kranken

8.1.5 Korrelation von GEC und HLF

Im Folgenden werden die Abhängigkeit der beiden Parameter GEC und HLF voneinander dargestellt.

Die Tabelle 7 zeigt die Korrelation von GEC und HLF flüssig. Es zeigt sich eine eindeutige Signifikanz beider Parameter zueinander ($p < 0,05$). Die Darstellung erfolgte in einem Scatterdiagramm.

Parameter	Korrelationen von GEC und HLF
Gesamt	$R = -0,534$ (N=81) $p < 0,0005$
Gesund	$R = -0,688$ (N=40) $p < 0,0005$
Krank	$R = -0,459$ (N=41) $p = 0,003$

Tab. 7 Korrelation von GEC und HLF

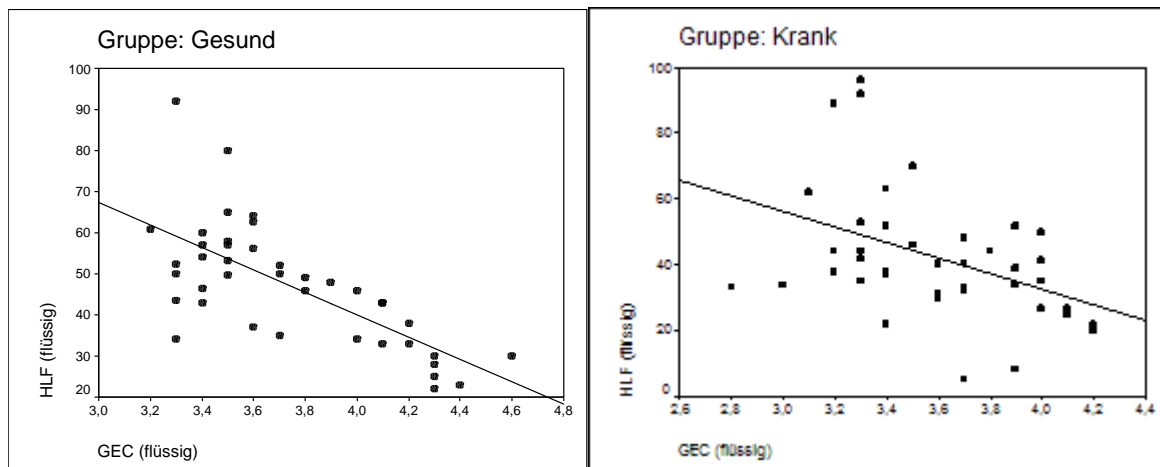


Abb. 6 Korrelation von GEC und HLF

In der linearen Regressionsanalyse lässt sich der Zusammenhang von HLF und GEC gut erkennen. Je größer die HLF desto kleiner waren die Werte des GEC. Die beiden Parameter verhalten sich umgekehrt proportional zueinander.

Auffällig ist jedoch die größere Streuung im kranken Kollektiv gegenüber dem gesunden Kollektiv.

8.1.6 Normintervall berechnet aus den Daten des gesunden Kontrollkollektivs

Intervall mit 95% der beobachteten Fälle:

Parameter	Gesund
GEC (flüssig)	Normintervall: [3,3 ; 4,4] (95%-KI: [3,61 ; 3,86])
HLF (flüssig)	Normintervall: [23,1 ; 79,2] (95%-KI: [42,34 ; 51,86])

Tab. 8 Errechnetes Normintervall aus dem gesunden Kontrollkollektiv

8.1.7 Analyse des Diabetiker Kollektivs

Im folgenden Abschnitt fand die Analyse des Diabetiker Kollektivs statt. Es wurden die Einflüsse der Parameter wie BMI, Gewicht, Körpergröße, Alter, Erkrankungsdauer, Diabetes-Typ, Polyneuropathie, Glucosespiegel, Höhe des HbA1c-Wertes, Reflux, Obstipation, Flatulenz, Völlegefühl, Geschlecht und Diarrhö auf die HLF und GEC untersucht.

8.1.7.1 Einfluss des Geschlechts auf den GEC und die HLF

Unterschiede bzgl. GEC/HLF zwischen weiblichen und männlichen Patienten, Tabelle 9 mit MW \pm SD (N), 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes (KI) und p-Wert des statistischen Tests.

Parameter	Männlich	Weiblich	p-Wert*
GEC (flüssig)	3,65 \pm 0,36 (21) KI: [3,48 ; 3,81] VK=0,10	3,55 \pm 0,35 (20) KI: [3,38 ; 3,72] VK=0,10	0,409
HLF (flüssig)	45,44 \pm 21,59 (21) KI: [35,61 ; 55,27] VK=0,48	37,67 \pm 16,53 (20) KI: [40,14 ; 55,11] VK=0,44	0,497

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede.

Tab. 9 Einfluss des Geschlechts auf den GEC und die HLF

Es war kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen männlich und weiblich Patienten bezüglich der GEC und HLF zu erkennen. Somit ist davon auszugehen, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die HLF und GEC hat.

8.1.7.2 Einfluss der Parameter Alter, Gewicht, BMI, KOF, Diabetesjahre, HbA1c auf GEC und HLF

Die Tabelle 10 der Spearmanschen Korrelationen (R) mit dem p-Wert* zeigt die Korrelation von GEC und HLF flüssig mit den Parametern Alter, Gewicht BMI, KOF, Diabetesjahre und HbA1c. Für alle gilt N=41, nur bei HbA1c gilt N=35.

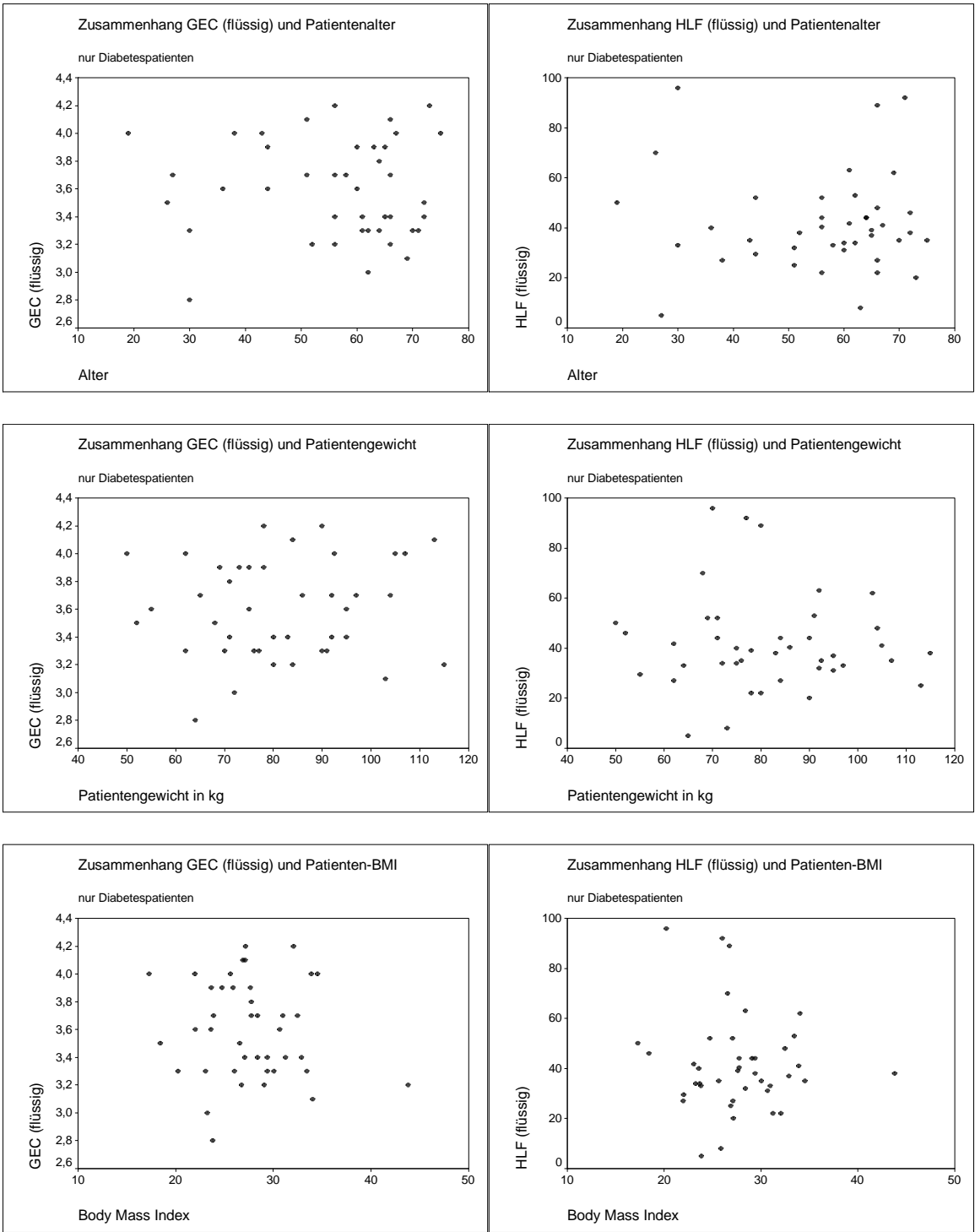
Parameter	Alter	Gewicht	BMI	KOF	Diabetesjahre	HbA1c
GEC (flüssig)	R=-0,063 p=0,696	R=0,079 p=0,624	R=-0,065 p=0,688	R=0,121 p=0,453	R=0,132 p=0,415	R=-0,037 p=0,832
HLF (flüssig)	R=0,057 p=0,723	R=-0,063 p=0,695	R=-0,014 p=0,930	R=-0,010 p=0,950	R=-0,060 p=0,715	R=-0,161 p=0,354

* p-Wert des Test auf R=0.

Tab. 10 Einfluss der Parameter Alter, Gewicht, BMI, KOF, Diabetesjahre, HbA1c auf GEC und HLF

Keiner der in Tabelle 10 untersuchten Parameter weist eine signifikante Korrelation zu den Parametern GEC und HLF auf.

Die folgende Abbildung zeigt die graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 10.



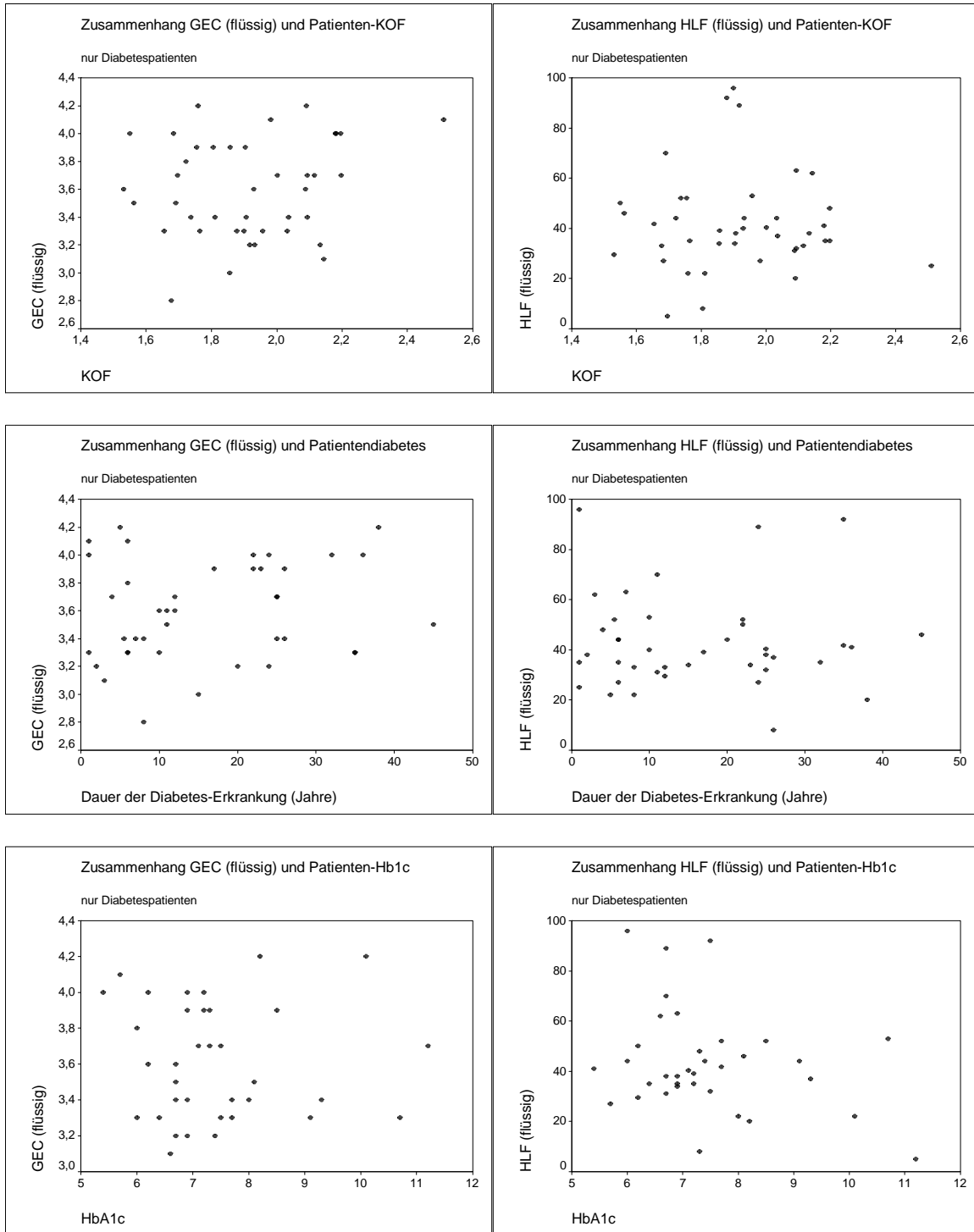


Abb. 7 Sperrmatische Korrelation der Parameter Alter, Gewicht, BMI, KOF, Diabetesjahre und HbA1c bezogen auf GEC und HLF

8.1.7.3 Mögliche Unterschiede von GEC und HLF bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern

Tabelle 11 stellt mögliche Unterschiede von GEC und HLF bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern dar. Die Tabelle zeigt MW \pm SD (N), 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes (KI), Variationskoeffizient und p-Wert des statistischen Tests.

Parameter	Typ-1	Typ-2	p-Wert*
GEC (flüssig)	3,59 \pm 0,37 (16) KI: [3,39 ; 3,79] VK=0,10	3,59 \pm 0,36 (23) KI: [3,43 ; 3,75] VK=0,10	0,855
HLF (flüssig)	40,30 \pm 20,96 (16) KI: [29,13 ; 51,47] VK=0,52	43,45 \pm 19,35 (23) KI: [35,08 ; 51,82] VK=0,46	0,525

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede.

Tab. 11 GEC und HLF bei Typ-1 und Typ-2 Diabetikern

In der Gruppe der Typ-1 und Typ-2 Diabetikern zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Die Werte der GEC sind in beiden Gruppen gleich, nur in der HLF zeichnet sich ein geringfügiger Unterschied ab, welcher aber nicht signifikant ist.

8.1.7.4 Einfluss einer Polyneuropathie auf GEC und HLF

Tabelle 12 bildet den möglichen Einfluss einer Polyneuropathie auf den GEC und die HLF ab.

Wie lange ein Patient bereits an einer Polyneuropathie litt, wurde hier nicht berücksichtigt. Die Tabelle zeigt MW \pm SD (N), 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes (KI), Variationskoeffizient und p-Wert des statistischen Tests.

Parameter	Polyneuropathie		p-Wert*
	Keine	Vorhanden	
GEC (flüssig)	3,65 \pm 0,37 (20) KI: [3,47 ; 3,82] VK=0,10	3,56 \pm 0,34 (21) KI: [3,40 ; 3,72] VK=0,10	0,402
HLF (flüssig)	39,76 \pm 19,67 (20) KI: [30,54 ; 48,97] VK=0,49	43,45 \pm 19,54 (21) KI: [34,55 ; 52,35] VK=0,45	0,886

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede.

Tab. 12 Einfluss einer Polyneuropathie auf GEC und HLF

:

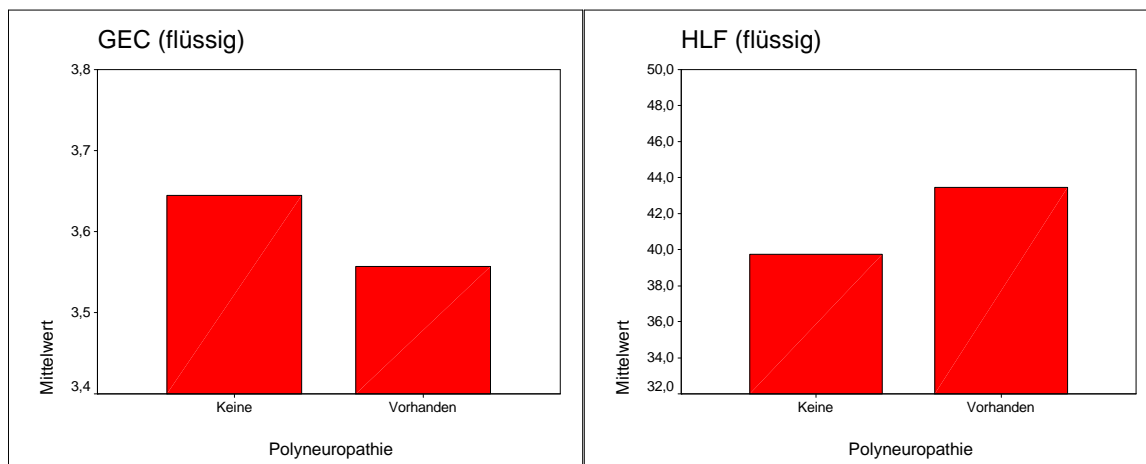


Abb. 8 Einfluss der Polyneuropathie auf die GEC und HLF

In der Abbildung ist zu erkennen, dass Patienten mit einer Polyneuropathie bezogen auf den Mittelwert eine verlängerte HLF sowie einen erniedrigten GEC aufweisen, was auch zu erwarten war, wenn man davon ausgeht, dass eine Polyneuropathie der wesentliche Auslöser für die Entwicklung einer Magenentleerungsstörung ist. Wie man jedoch aus der Tabelle 9 entnehmen kann, ist dieses Ergebnis nicht als signifikant zu deuten.

8.1.7.5 Auswirkung von niedrigen und hohen Glucose-Werten auf GEC und HLF

Der mögliche Unterschied bei dem GEC und der HLF zwischen Patienten mit Glucose-Werten > 120 vs. Patienten mit Werten ≤120 wird in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Tabelle zeigt MW ± SD (N), 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes (KI), Variationskoeffizient und p-Wert des statistischen Tests.

Parameter	Glucose > 120	Glucose ≤120	p-Wert*
GEC (flüssig)	3,55 ± 0,35 (21) KI: [3,39 ; 3,71] VK=0,10	3,72 ± 0,31 (17) KI: [3,55 ; 3,88] VK=0,08	0,128
HLF (flüssig)	41,38 ± 17,51 (21) KI: [33,40 ; 49,36] VK=0,42	43,21 ± 23,44 (17) KI: [31,16 ; 55,27] VK=0,54	0,885

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede.

Tab. 13 Einfluss von Glucose-Wert auf GEC und HLF

Bei unserer Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied von dem GEC und der HLF bezüglich niedriger und hoher Glucose-Werte festgestellt werden.

8.1.7.6 Zusammenhänge zwischen den untersuchten Symptomen und den Parametern

GEC und HLF

Im Folgenden wurde der Zusammenhang von Obstipation, Refluxsymptomen, Völlegefühl und Diarrhö als mögliche Symptome einer gestörten Magenentleerung auf den GEC und die HLF untersucht.

Die Tabellen zeigen MW \pm SD (N), 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes (KI), Variationskoeffizient und p-Wert des statistischen Tests.

Parameter	Obstipation		p-Wert*
	Keine	Vorhanden	
GEC (flüssig)	3,55 \pm 0,35 (31) KI: [3,42 ; 3,69] VK=0,10	3,75 \pm 0,32 (10) KI: [3,52 ; 3,98] VK=0,09	0,127
HLF (flüssig)	43,94 \pm 21,37 (31) KI: [36,10 ; 51,78] VK=0,49	34,55 \pm 9,23 (10) KI: [27,94 ; 41,16] VK=0,27	0,180

Parameter	Refluxsymptomen		p-Wert*
	Keine	Vorhanden	
GEC (flüssig)	3,59 \pm 0,37 (22) KI: [3,42 ; 3,76] VK=0,10	3,61 \pm 0,34 (19) KI: [3,44 ; 3,78] VK=0,09	0,979
HLF (flüssig)	43,18 \pm 21,84 (22) KI: [33,49 ; 52,87] VK=0,51	39,87 \pm 16,67 (19) KI: [31,83 ; 47,91] VK=0,42	0,565

Parameter	Völlegefühl		p-Wert*
	Keine	Vorhanden	
GEC (flüssig)	3,52 \pm 0,38 (21) KI: [3,34 ; 3,70] VK=0,11	3,69 \pm 0,34 (20) KI: [3,54 ; 3,83] VK=0,09	0,132
HLF (flüssig)	47,76 \pm 22,77 (21) KI: [37,39 ; 58,13] VK=0,48	35,23 \pm 12,88 (20) KI: [29,20 ; 41,26] VK=0,37	0,072

Parameter	Diarrhö		p-Wert*
	Keine	Vorhanden	
GEC (flüssig)	3,61 ± 0,35 (34) KI: [3,48 ; 3,74] VK=0,10	3,56 ± 0,38 (7) KI: [3,20 ; 3,91] VK=0,11	0,773
HLF (flüssig)	42,43 ± 20,54 (34) KI: [35,26 ; 49,60] VK=0,48	37,86 ± 13,48 (7) KI: [25,38 ; 50,33] VK=0,36	0,465

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests auf Gruppenunterschiede.

Tab. 14 Zusammenhänge zwischen den untersuchten Symptomen und den Parametern GEC und HLF

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Symptomen und den Parameter GEC und HLF gab.

In der graphischen Darstellung ist zu erkennen, dass Patienten mit Symptomen eher zu einem höheren GEC und einer niedrigen HLF neigten, was ein Indiz für eine beschleunigte Magenentleerung sein könnte. Dieser Trend müsste mit einer größeren Fallzahl reevaluiert werden.

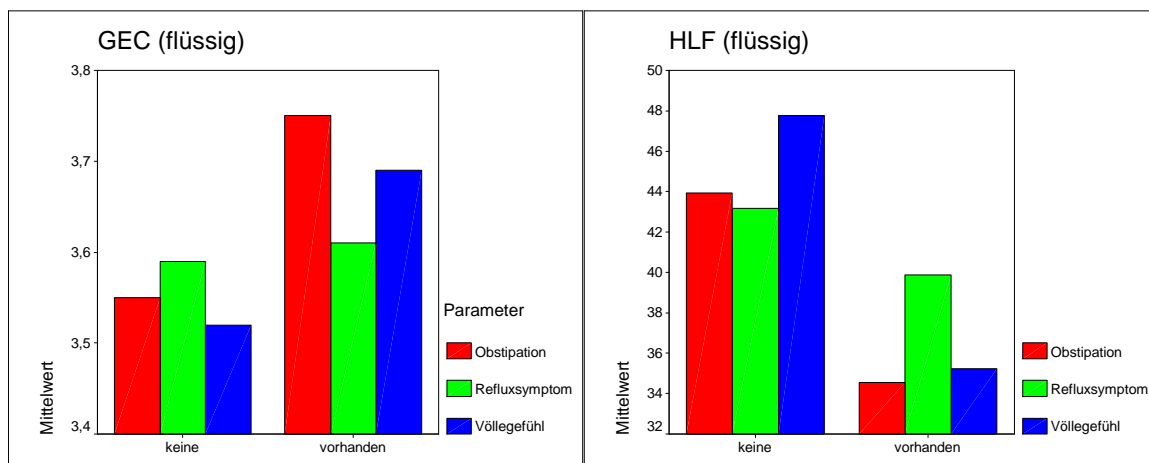


Abb. 9 Zusammenhängen zwischen den untersuchten Symptomen und den Parametern GEC und HLF

9. Diskussion

Die diabetische Gastroparese ist eine klinisch schwerwiegende Spätkomplikation des Diabetes mellitus. Sie kann sich in dyspeptischen Beschwerden und stark schwankenden Blutzuckerspiegeln trotz optimaler Therapie äußern.

Der bisherige Goldstandard zur Diagnostik einer Gastroparese ist die Funktionsszintigraphie, die aber aufgrund der mit ihr verbunden hohen Strahlenbelastung nicht als Routinediagnostik verwendet werden kann.

Auf der Suche nach Alternativen hat sich zunehmend der Atemtest angeboten.

Ein Nachteil sämtlicher Atemtests besteht in der fehlenden Standardisierung der Testverfahren, obwohl Änderungen der Testlösung bzw. -mahlzeit, der Testdurchführung und -auswertung erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben können [91].

Auf Grund dieser Tatsache ist eine individuelle Erstellung von Referenzwerten erforderlich.

Zur Einführung des Natrium-Acetat-Atemtests zur Diagnostik von Gastroparesen im Institut der medizinischen Klinik III wurden zur Ermittlung von Referenzwerten 41 Diabetiker mit 40 gesunden Probanden verglichen.

Als diagnostische Parameter für die Magenentleerung hat man in dieser Studie die Halbwertszeit (HLF) und den GEC (Gastric Emptying Coefficient), welcher ein globaler Parameter für die Magenentleerung ist, gewählt.

In dieser Studie haben wir als Versuchskost, aufgrund der besseren Praktikabilität, Standardisierung und Anwendbarkeit, eine Formula-Diät (Fortimel) gewählt. Die Vorteile bei der Benutzung einer Formula-Diät liegen in der immer gleichen Zubereitung, so dass hier bereits eine Vermeidung von Fehlern in der Herstellung, wie sie beispielsweise beim Kochen von Kaffee und Eiern sowie beim Schmieren von Broten auftreten können, gewährleistet ist. Darüber hinaus erspart die standardisierte Fertignahrung Zeit. Der Test lässt sich bei Vorhandensein der geeigneten Geräte leicht und überall durchführen. Es bedarf keiner besonderen Qualifikation und muss nicht durch ärztliches Personal ausgeführt werden.

Sandro Mossi hat in einer Arbeit von 1994 fetthaltige, glucosehaltige, eiweißreiche und gemischte Flüssigkeiten (Ensure-Trinknahrung) miteinander verglichen. Hier zeigte sich im Natriumacetat-Atem-Test, dass die fetthaltige Lösung verzögert und die Glucoselösung beschleunigt verstoffwechselt wurde [69].

Die Ensure-Trinknahrung, die vergleichbar mit Fortimel ist, siedelte sich zwischen den beiden an. Somit ist Fortimel eine gute Trägernahrung für Natriumacetat, da durch die Zusammensetzung eine mittlere Verweildauer gewährleistet ist und es aufgrund der Nahrungskomposition nicht zu verzögerten oder beschleunigten Verstoffwechslungen kommt [69].

Die Zubereitung der Versuchskost, bestehend aus 100 mg Natrium-Acetat und einer Fortimel-Trinkpackung, ist standardisiert erfolgt. Alle teilnehmenden Probanden erhielten die gleiche Menge mit dem gleichen Kaloriengehalt sowie der gleichen Temperatur.

Die Versuchskost wurde von den Probanden gut akzeptiert, es traten weder Unwohlsein noch Übelkeit und Erbrechen auf.

Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass alle Messungen zur selben Tageszeit und im Sitzen durchgeführt worden sind.

Auf eine Evaluierung unserer Ergebnisse mittels der Magenszintigraphie wurde aufgrund der zahlreichen Studien, die die Validität des Atemtest gegenüber der Szintigraphie bestätigt haben verzichtet [1, 2, 75, 92]. So konnten Braden et al. bei 35 Patienten mit dyspeptischen Beschwerden eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der Szintigraphie und dem Atemtest zeigen [2].

In einer weiteren Studie konnten die Arbeitsgruppe von Pfaffenbach et al. ebenfalls eine signifikante Korrelation von Szintigraphie und Atemtest zeigen. In dieser Studie wurden 18 Diabetiker mit den klinischen Symptomen einer Gastroparese auf eine pathologische Magenentleerung hin untersucht [57].

In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Magenentleerung zwischen der Gruppe der Diabetiker und dem gesunden Kontrollkollektiv festgestellt werden. Die Diabetiker hatten im Mittel einen GEC von 3,60 und eine HLF von 41,65 Minuten, im gesunden Kontrollkollektiv lag der Mittelwert für die GEC bei 3,74 und für die HLF 45,95 Minuten. Beide Werte waren allerdings nicht signifikant ($p > 0.05$).

In der Literatur wird jedoch beschrieben, dass etwa 30-50% aller Diabetiker an einer symptomatischen Magenentleerungsstörung leiden [54].

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse fallen 3 Patienten mit einem im Vergleich zu dem ermittelten Normintervall Tab.8: (3.3 - 4.4) erniedrigten GEC-Wert auf (2.8, 3.0, 3.1). Betrachtet man sich hingegen die dazugehörigen HLF-Werte, welche mit (33, 34 und 62 Minuten) ins errechnete Normintervall (23,1 Minuten - 79,2 Minuten) fallen, kann man auch bei diesen Patienten nicht sicher von einer gestörten Magenentleerung ausgehen.

Wie aus der Abbildung 6 im Ergebnissteil zu sehen ist, verhalten sich GEC und HLF umgekehrt proportional zueinander, so dass man davon ausgehen sollte, dass die Halbwertszeiten bei den drei oben genannten Probanden deutlich höher sein müssten.

Die Frage, ob es sich um einen Messfehler oder um die intraindividuelle Variabilität handelt, kann man hier nicht eindeutig beantworten.

Technische Messfehler schließen wir aufgrund der vorherigen Prüfung und Eichung der Geräte durch die Firma Fischer aus.

Betrachtet man andere Einflussgrößen wie verabreichte Menge, Kaloriengehalt und Temperatur, können wir ebenfalls sicher behaupten, dass diese bei allen Probanden identisch waren.

Eine mögliche Ursache für fehlerhafte Einzelmessungen kann der Einfluss von der Position und der Tätigkeit des Probanden sein, wie zum Beispiel aufstehen und durch den Raum gehen und anschließend wieder hinsetzen.

So konnten Ikeda et al. 2008 an gesunden Probanden zeigen, dass es im Liegen zu einer signifikant verzögerten Magenentleerung und in sitzender Position zu einer beschleunigten kommt [93]. In zwei anderen Studien wurde der Einfluss von körperlicher Belastung auf die Magenentleerung untersucht. Van Nieuwenhoven et al. konnten keinen Unterschied bei der Magenentleerung unter Belastung und während der Ruhephasen feststellen [94].

Mudambo et al. hingegen konnten zeigen, dass es zu einer schnelleren Magenentleerung kommt, wenn unter Belastung zusätzlich flüssige Nahrung verabreicht wird im Gegensatz zur Aufnahme zusätzlicher Flüssigkeit erst während der Ruhephase nach der Belastung. Verabreicht man jedoch keine extra Flüssignahrung, ist kein Unterschied zwischen Belastung und Ruhephase zu finden [95].

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sich die Probanden in diesen Studien einer hohen körperlichen Belastung aussetzen mussten, die nicht mit der körperlichen Anstrengung unserer Probanden, wie zum Beispiel kurz hinstellen und wieder hinsetzen, vergleichbar ist.

Als weitere Fehlerquelle kommt das Aufblasen des Atemgassammelbeutels in Frage. Sollte der Proband nicht aus der tiefen Expiration das endexpiratorische Volumen in den Beutel geblasen haben, sondern zu früh, und somit überwiegend Totraumvolumen, kann es zu einer verminderten Anreicherung von ^{13}C kommen und darüber zu einer Verfälschung der Einzelmessung führen.

Endgültig lässt sich dieses nur durch eine erneute Kontrolluntersuchung unter selbigen Bedingungen oder gegebenenfalls durch eine Szintigraphie kontrollieren.

Weitere mögliche Ursachen, warum bei unseren Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden und den kranken Probanden zu finden waren, könnte die intraindividuelle Variabilität der Magenentleerung sein.

So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Messergebnisse von GEC und HLF an verschiedenen Messtagen deutlichen Schwankungen unterliegen. Braden et al. konnten in einer Arbeit eine intraindividuelle Variabilität von 2-8% für die HLF in drei Messreihen an drei aufeinander folgenden Tagen zeigen [2].

Bei Hauser et al. zeigte sich bei der Untersuchung der Magenentleerung von 21 gesunden Kindern eine intraindividuelle Variabilität von 8,3% für die HLF und 4,3% für den GEC [96].

Aber auch die bisher als Goldstandard verwendete Magenszintigraphie weist eine vergleichbar hohe intraindividuelle Variabilität auf, wie bereits eine frühere Studie zeigen konnte [97]. Aufgrund dieser Erkenntnis ist es sehr fraglich, ob man überhaupt einen eindeutigen Grenzwert zwischen normaler und verzögerter Funktion des Magens festlegen kann.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass es bei nur einer Einzelmessung, wie in dieser Studie, sowohl zu falsch positiven als auch falsch negativen Ergebnissen kommen kann und somit Patienten mit einer Magenentleerungsstörung übersehen werden können.

Wie aus der Graphik 5 zu sehen ist, ist die Spannweite der Messergebnisse sehr groß, das zeigt sich sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den an Diabetes mellitus erkrankten Probanden. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse von HLF und GEC anderer Studien aufgezeigt. Auch hier ist sehr deutlich zu sehen, dass in den unterschiedlichen Studien die Spannweiten der Messergebnisse stark variieren.

Atemtest T1/2	Szintigraphie T 1/2	GEC	Studie
30-80 Min (50+/-15)	5.5 – 44 Min 23,7+/-10,5		Braden,B., et 1995 [2]
Diabetiker: 13-189 Min Median 55 Gesund: 11-94 Min Median 41	Diabetiker: 38 – 242 Min Median 93,5 Gesund: 136+/-13		Pfaffenbach et.al 1996 [56]
Gesunde: Mittel. 80,5+/-22,1 Range: 43 – 151			Hellmig ,S., et.al 2005 [97]
Gesunde Kinder: Median: 81min Range: 65-112min		Median: 4,46 Range: 3,81-4.89	Hauser, B., et al. 2006 [95]
Diabetiker: 140,3+/- 69,3 Diabetiker gestörte Entleerung: 228,8+/-85,9 Geunde Kontrolle: 95+/-36.7		Diabetiker: 2,83+/-0,44 Diabetiker mit gestörter Entleerung: 2,21+/-0,52 Gesunde Kontrolle: 3,19+/-0,38	Ziegler,D., at. al 1996 [98]

Tab. 15 Übersicht von Magenentleerungsparametern anderer Studien

In einer Arbeit von Odunsi et al. aus dem Jahre 2009 wurden die unterschiedlichen Rechenmodelle zur Ermittlung der Werte von HLF, GEC und Tlag miteinander verglichen. Er konnte zeigen, dass das Rechenmodell nach Ghos häufiger signifikant von den

szintigraphischen Ergebnissen abweicht als die Berechnung der Atemgasparameter nach Viramontes und Szarka [100].

Die in unserer Studie verwendete Software arbeitet mit dem Rechenmodell nach Ghoo, so dass es unter Umständen unter der Berücksichtigung der Ergebnisse von Odunsi et al. hierunter zu Ergebnisungeauigkeiten gekommen sein kann. Bei der Arbeit von Odunsi et al. ist jedoch anzumerken, dass die Versuche mit einer festen Kost durchgeführt wurden.

Neben dem Kaloriengehalt hat auch die Konsistenz der zugeführten Nahrung einen Einfluss auf den intestinalen Weitertransport, so weist Braden bereits in ihrer Arbeit von 1995 daraufhin, dass 55% der Patienten eine pathologischen Magenentleerung für beides fest und flüssig aufweisen aber 45% eine normale Entleerung für flüssige Kost zeigen und eine gestörte für feste [2].

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse könnten unter den untersuchten Diabetikern durchaus Personen sein, die eine gestörte Magenentleerung für feste Nahrung aufweisen. Um also sicher eine Störung des gastrointestinalen Transports ausschließen zu können, sollte dasselbe Kollektiv nach Verabreichen einer festen Nahrung erneut durchgemessen werden.

Unabhängig von allen oben genannten Einflussgrößen und Messfehlern ist es natürlich nicht auszuschließen, dass in dem Patientenkollektiv, welches wir auf Magenentleerungsstörungen hin untersuchten, keine klinisch relevante Verzögerung oder Beschleunigung der Magenentleerung vorlag.

Neben den untersuchten Hauptkriterien GEC und HLF wurde ein möglicher Einfluss von Alter, Größe, Gewicht (BMI), Geschlecht und Dauer der Diabeteserkrankung sowie der Diabetes-Typs, Vorhandensein einer Polyneuropathie und das gehäufte Auftreten von Reflux, Obstipation und Völlegefühl auf den gastrointestinalen Transport untersucht.

Wie aus dem Ergebnisteil hervorgeht, hat keiner der untersuchten Parameter einen signifikanten Einfluss auf die GEC und HLF.

Jedoch zeichnete sich bei unseren Ergebnissen ein Trend ab.

Patienten mit einer Polyneuropathie neigten zu einer verlängerten HLF und einem niedrigeren GEC, so dass das Vorhandensein einer Polyneuropathie als ein Indiz für die Entwicklung einer gestörten Magenentleerung gedeutet werden kann. Dieses Ergebnis müsste mit einer größeren Fallzahl reevaluiert werden.

Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Obstipation, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz werden bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig beobachtet. Spangéus et al. führten eine Fragebogenaktion bei 489 Diabetikern im Alter von 24 bis 59 Jahren bezüglich gastrointestinaler Symptome durch und verglichen die Angaben mit 200

alters- und geschlechtskorrelierten gesunden Kontrollprobanden. Diabetiker klagten signifikant häufiger über gastrointestinale Symptome. Diese waren bei Typ-2-Diabetikern häufiger als bei Typ-1-Diabetikern und bei Frauen häufiger als bei Männern. Insbesondere Patienten, bei denen eine diabetische Neuropathie festgestellt wurde, klagten über gastrointestinale Symptome, während ein Zusammenhang mit diabetischer Nephropathie oder Retinopathie nicht zu eruieren war [13]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Symptomen und einer gestörten Magenentleerung wurde in der Arbeit von Spangéus et al. jedoch nicht untersucht.

Ziegler et al. hatten in ihrer Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen gastrointestinalen Symptomen sowie kardialer Neuropathie und einer verzögerten Magenentleerung zeigen können [99]. Pfaffenbach et al. konnten ebenfalls eine schwache Korrelation zwischen Dyspepsie-Score und einer gestörten Magenentleerung nachweisen, jedoch zeigte sich in selbiger Studie, dass einige der Untersuchten bei stark ausgeprägten Symptomen keine gestörte Magenentleerung und umgekehrt andere Patienten mit schwach ausgeprägten Symptomen eine gestörte Magenentleerung aufwiesen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass gastrointestinale Symptome keine verlässlichen Parameter als Hinweis auf eine gestörte Magenentleerung sind [57]. In einer anderen Arbeit konnten überhaupt keine Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Symptomen und einer gestörten Magenentleerung festgestellt werden [101].

Wir konnten in unseren Ergebnissen auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer gestörten Magenentleerung und gastrointestinalen Symptomen zeigen. Unsere Ergebnisse zeigten lediglich, dass Patienten mit Symptomen wie Reflux, Obstipation und Völlegefühl mehr zu einer beschleunigten Magenentleerung als zu einer verzögerten neigten. Diese Ergebnis zeigte aber nur einen Trend an, der mit nicht signifikant war ($p > 0.05$).

Des Weiteren wurde der mögliche Einfluss von BMI, KOF, Dauer der Diabeteserkrankung, HbA1c, Glucosespiegel und Patientenalter auf den gastrointestinalen Transport hin untersucht. Wir konnten auch hier keinen signifikanten Einfluss finden.

Diese Ergebnisse stehen mit der aktuellen Literatur im Einklang. Hellmig et al. hatte in einer Arbeit von 2005 an 90 gesunden Probanden den möglichen Einfluss von Alter, Geschlecht, und BMI auf die Magenentleerung untersucht. Keiner der untersuchten Größen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Magenentleerung. Es zeichnete sich lediglich ein Trend ab, dass Patienten mit zunehmendem Alter mehr zu einer verzögerten Magenentleerung neigten [98].

Weytjens et al. sowie Matsumoto et al. konnten in ihren Arbeiten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss von HbA1c, Vorhandensein einer Polyneuropathie, Geschlecht, Alter, und Dauer der Diabeteserkrankung auf die Magenentleerung feststellen [102].

In der Literatur wird häufig berichtet, dass Typ-2-Diabetiker eher an einer beschleunigten Magenentleerung leiden als an einer verzögerten.

Dieses konnten wir bei unseren Ergebnissen nicht feststellen. Es konnte nahezu kein Unterschied zwischen GEC und HLF bei den untersuchten Typ-1 und Typ-2 Diabetikern beobachtet werden.

9.1 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnten mittels ^{13}C -Natrium-Acetat-Atemtest keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Magenentleerung zwischen gesunden Probanden und Diabetikern festgestellt werden. Dieses Ergebnis bedeutet jedoch nicht, dass der Natriumacetat-Atemtest ungeeignet ist. Wie bereits erwähnt, konnten einige Arbeitsgruppen bereits die Praktikabilität und Funktionstüchtigkeit solcher Atemtests zeigen, gleichzeitig wurden aber große inter- und intraindividuelle Schwankungen dokumentiert.

Unsere Arbeit zeigte, dass die Ergebnisse solcher Tests kritisch hinterfragt werden sollten und man sich nicht auf eine Einzelmessung verlassen kann. Aufgrund der nicht unerheblichen intraindividuellen Variabilität bei mehreren Messungen, sollten die Tests an verschiedenen Tagen durchgeführt werden. Aber auch das ist eine keine Garantie für ein eindeutiges Ergebnis. Die starken Schwankungen der Messwerte machen die Etablierung eines eindeutigen Grenzwertes zwischen normaler und verzögerter Funktion des Magens schwer.

Wir empfehlen bei dem Verdacht auf eine gestörte Magenentleerung, sowohl den Transport von fester als auch von flüssiger Nahrung zu untersuchen. Fehlerquellen wie falsches Aufblasen des Atemgasbeutels lassen sich nur schlecht vermeiden und nur durch mehrfache Messungen verkleinern.

Wie wir und auch andere Arbeitsgruppen zeigen konnten, sind Einflussgrößen, wie Gewicht, Alter, Geschlecht und Glucosespiegel, bei der Auswertung dieser Tests zu vernachlässigen. Auch die untersuchten Symptome, welche auf eine Magenentleerungsstörung hinweisen konnten, wiesen keine signifikante Korrelation zu den Messwerten auf.

Abschließend bleibt zu sagen, dass Atemtests leicht und ohne Risiko für den Patienten einsetzbar sind, aber hinsichtlich ihrer Ergebnisgenauigkeit kritisch zu beurteilen sind.

10. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden ein gesundes Kontrollkollektiv und ein Kollektiv aus Diabetikern auf die Häufigkeit von Magenentleerungsstörungen von flüssiger Nahrung mittels des ¹³C-Natrium Acetat-Atemtests untersucht. Die praktische Anwendbarkeit und die Aussagekraft dieses Atemtests sollte evaluiert werden.

Des Weiteren sollten die Zusammenhänge zwischen subjektiven Beschwerden und einer tatsächlich vorhandenen Magenentleerungsstörung aufgezeigt werden.

Mögliche Zusammenhänge zwischen veränderten Laborwerten, wie HbA1c, Glucosespiegel sowie Einfluss von Gewicht, Geschlecht, Alter, Diabetes-Typ und dem Vorhandensein einer Polyneuropathie auf die Magenentleerung, wurde ebenfalls untersucht.

Als diagnostische Parameter dienten die Halbwertszeit (HLF), die die Zeit widerspiegelt, in der die Hälfte des verabreichten Substrats (100mg Natrium-Acetat) in der Ausatemluft wieder gefunden wurde und der Gastric-Emptying-Coeffizient (GEC), ein globaler Parameter für die Magenentleerung.

Als Versuchsnahrung diente eine Formula Diät (Fortimel-Trinknahrung), die sich aufgrund ihrer gemischten Zusammensetzung, gut eignete.

Die ermittelten Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen. Wir konnten in unserer Arbeit hinsichtlich der Magenentleerung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe der Diabetiker und der gesunden Kontrollgruppe feststellen.

Als mögliche Gründe für unsere Ergebnisse kamen der Einfluss der intraindividuellen Variabilität, die Zusammensetzung der Nahrung, Ungenauigkeiten im verwendeten Rechenmodell, falsches Aufblasen der Atemgasbeutel und die Position des Probanden in Frage.

Letztendlich lies sich aber nicht ausschließen, dass keiner oder nur einzelne Patienten eine Magenentleerungsstörung aufwiesen.

Wie auch in der aktuellen Literatur bereits beschrieben, konnten wir keinen bedeutsamen Einfluss der untersuchten Nebenkriterien auf die Magenentleerung finden.

Der Test lässt sich aber leicht und überall durchführen, es bedarf keiner Vorbereitungszeit und keiner besonderen Expertise.

Die Ergebnisse sollten aber aufgrund der zahlreichen Einflussgrößen kritisch beurteilt werden und durch Mehrfachmessungen an unterschiedlichen Tagen kontrolliert werden. Des Weiteren sollte man bei dem Verdacht auf eine gestörte Magenentleerung sowohl feste als auch flüssige Nahrung als Testmahlzeit verabreichen.

Um einen umfassende Aussage über die HLF und GEC treffen zu können, sollte man die Ergebnisse von kommenden Metaanalysen abwarten.

10.1 Summary

The present study compared a collective of diabetics with a healthy control group in respect of gastric emptying disorders of fluids with the c^{13} sodium acetate breathing test. The aim was to evaluate the practicability and value of this breathing test.

Furthermore, the relationship between patient's discomfort and clinical existence of gastric emptying disorders was investigated.

Possible interactions between altered laboratory results, like HbA1c, glucose level as well as influence of body weight, sex, age, type of diabetes and the presence of polyneuropathy on the gastric emptying were also investigated.

Primary outcome measures were the half-life-time, defined as the time in which half of the incorporated substance of sodium acetate was found in the exhaled air and the gastric-emptying-coefficient, a global parameter for gastric emptying.

A formula diet (Fortimel®) was used as test-nutrition due to its well applicable composition. Measures of diabetics were compared to those of healthy controls. No significant changes could be found in respect to gastric emptying time.

Possible explanations are intraindividual variability, composition of the test-nutrition, inaccuracy of the statistical model, errors in filling the exhale-gas-balloon and the position of the subjects.

Finally, it could not be clearly detected whether certain subjects were suffering from a gastric emptying disorder or if this was not the case.

In accordance with current literature no significant influence of the secondary outcome measures on gastric emptying could be found.

The test is easy to perform everywhere, with no time for preparations or special experience of the examiner.

The present findings should, however, be critically discussed because of the high number of influential factors and should in future studies be re-evaluated by examinations on different times at different days. Furthermore, on suspicion of a gastric emptying disorder different consistencies of the test-nutrition should be administered.

For a global statement about HLF and GEC upcoming meta-analyses should also be taken into account.

11. Literaturverzeichnis

- 1 Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993 Jun;104(6):1640-7.
- 2 Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hor G, Caspary WF. The [¹³C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology*. 1995 Apr;108(4):1048-55.
- 3 Wetzel K, Fischer H. Neuere Ergebnisse in der Entwicklung und Anwendung von ¹³C - Atemtests. 1999:10 - 11.
- 4 Sanders LJ. From Thebes to Toronto and the 21st Century: An Incredible Journey. *Diabetes Spectrum* vol 15 no (1): p56-60. 2002.
- 5 Kerner W. Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*. 1998;49 A-3144/B-2652/C-2354.
- 6 Kerner W, Brückel J, Böhm B. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: (DDG) DD-G, ed. *Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) 2004*.
- 7 Giani G JH, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Evidenzbasierte Diabeteleitlinien: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. 2004:1-12.
- 8 Windisch H, Deutsche Diabetes Union. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009*.
- 9 Hauner H. Verbreitung von Diabetes mellitus in Deutschland *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1998;123:777-782.
- 10 Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord*. 2003 Sep;4(3):233-41.
- 11 Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabete Metab*. 1993;19(1 Pt 2):143-51.
- 12 Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002 May;19(5):377-84.
- 13 Spangeus A, El-Salhy M, Suhr O, Eriksson J, Lithner F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Dec;34(12):1196-202.
- 14 Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*. 2002 Mar;19(3):177-94.
- 15 Greten H, ed. *Innere Medizin Verstehen-Lernen-Anwenden*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2002:634-642
- 16 Ziegler D. Serie: Diabetische Neuropathie: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. *Dt Ärzteblatt* 1996;11:A-680-684
- 17 Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 1994 Oct;11(8): 732-9.

- 18 Ursus-Nikolaus Riede H-ES. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag 1993: 1091.
- 19 Reichel G NB. Pathogenese und Therapie der peripheren und diabetischen Polyneuropathie Dt Ärzteblatt 1996; 93:15:A-963-968
- 20 Wienbeck M, Ziegler D, Erckenbrecht F, Flesch S, Frieling T, Caspary W. Serie: Diabetische Neuropathie – Die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes. Deutsches Ärzteblatt. 1996 July 5, 1996;27:A-1831 / B-1553 / C-1378.
- 21 Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. Magen-Darm. *Anatomie*. Heidelberg: Springer Verlag 1999:559-0.
- 22 Ruppin H. Physiology of gastric motility. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 1990 Apr;28 Suppl 1:3-5, discussion 17-8.
- 23 Muller-Lissner S. Normal stomach emptying and its disorders. Leber, Magen, Darm. 1986 Jan;16(1):11-9.
- 24 Cullen JJ, Kelly KA. Gastric motor physiology and pathophysiology. Surg Clin North Am. 1993 Dec;73(6):1145-60.
- 25 Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Motilität und Magenentleerung. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Urban und Fischer 2004:541-2.
- 26 Lorenzo-Figueras M, Preston T, Ott EA, Merritt AM. Meal-induced gastric relaxation and emptying in horses after ingestion of high-fat versus high-carbohydrate diets. Am J Vet Res. 2005 May;66(5):897-906.
- 27 Pedersen JF. Sonographic comparison of gastric emptying of broth and water: is there a promoting cephalic factor? Acta Radiol. 2005 Apr;46(2):132-4.
- 28 Kumar D, Ritman EL, Malagelada JR. Three-dimensional imaging of the stomach: role of pylorus in the emptying of liquids. Am J Physiol. 1987 Jul;253(1 Pt 1):G79-85.
- 29 Sun WM, Penagini R, Hebbard G, Malbert C, Jones KL, Emery S, Dent J, Horowitz M. Effect of drink temperature on antropyloroduodenal motility and gastric electrical activity in humans. Gut. 1995 Sep;37(3):329-34.
- 30 Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. J Physiol. 1997 Jan 15;498 (Pt 2):553-9.
- 31 Estevo-Costa J, Dias JA, Campos M, Trindade E, Teixeira-Pinto A, Carvalho JL. Can esophageal pH monitoring predict delayed gastric emptying? J Pediatr Surg. 2004 Oct;39(10):1537-40.
- 32 Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Current status. Clin Pharmacokinet. 1998 Aug;35(2):83-94.
- 33 Nakade Y, Tsuchida D, Fukuda H, Iwa M, Pappas TN, Takahashi T. Restraint stress augments postprandial gastric contractions, but impairs antro-pyloric coordination in conscious rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 Oct 27.
- 34 Wong PW, Kadakia SC, McBiles M. Acute effect of nicotine patch on gastric emptying of liquid and solid contents in healthy subjects. Dig Dis Sci. 1999 Nov;44(11):2165-71.
- 35 Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K. Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. Gerontology. 2002 Nov-Dec;48(6):381-6.
- 36 Delin NA, Axelsson B, Johansson C, Poppen B. Comparison of gamma camera and withdrawal methods for the measurement of gastric emptying. Scand J Gastroenterol. 1978;13(7):867-72.

- 37 Stotzer PO, Fjalling M, Gretarsdottir J, Abrahamsson H. Assessment of gastric emptying: comparison of solid scintigraphic emptying and emptying of radiopaque markers in patients and healthy subjects. *Dig Dis Sci.* 1999 Apr;44(4):729-34.
- 38 Valera Mora ME, Scarfone A, Valenza V, Calvani M, Greco AV, Gasbarrini G, Mingrone G. Ghrelin does not influence gastric emptying in obese subjects. *Obes Res.* 2005 Apr;13(4):739-44.
- 39 Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs.* 2003;63(13):1339-58.
- 40 Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M. Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract. *Clin Auton Res.* 1999 Apr;9(2):75-81.
- 41 Andrews PL. The non-adrenergic non-cholinergic innervation of the stomach. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1986 Apr;280(2 Suppl):84-109.
- 42 Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001 Mar;128(3):481-503.
- 43 Cohen S, Long WB, Snape WJ, Jr. Gastrointestinal motility. *Int Rev Physiol.* 1979;19:107-49.
- 44 Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiological reviews.* 1998 Oct;78(4):1087-108.
- 45 Wawarta R. Mechanismen der Magenentleerung bei Diabetes mellitus. Dissertation, [zuletzt aufgerufen 17.03.2011] [http:// 2005:8-9](http://2005:8-9). <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/3050/>
- 46 Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis. *Journal of clinical gastroenterology.* 2000 Mar;30(2):117-24.
- 47 Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. *Gastroenterology.* 1988 Jun;94(6):1315-25.
- 48 Hinder RA, Kelly KA. Canine gastric emptying of solids and liquids. *The American journal of physiology.* 1977 Oct;233(4):E335-40.
- 49 Paumgartner G, Steinbeck G. 42 Erkrankungen des Magens und Zwölffingerdarms. *Therapie Innerer Krankheiten*: Heidelberg, Springer Verlag: 2003:674-7.
- 50 Thomsen ,A, BR; Department of Medicine, Division of Gastroenterology, University of Alberta Faculty of Medicine. Dumping Syndrome; [zuletzt aufgerufen 17.03.2011] <http://emedicine.medscape.com/article/173594-overview>. 2008.
- 51 Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology.* 1984 Jun;86(6):1592-610.
- 52 Lin Z, Eaker EY, Sarosiek I, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *The American journal of gastroenterology.* 1999 Sep;94(9):2384-9.
- 53 Plumpe D. Validierung des ¹³C-Octansäure-Atemtests zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit im Vergleich zur Radioszintigraphie mit ^{99m}Tc-Technetium-Zinnkolloid. 2002 [cited 2011 17.03.]; Available from: <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/PlumpeDirk/diss.pdf>
- 54 Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. Gastric emptying in diabetes: an overview. *Diabet Med.* 1996 Sep;13(9 Suppl 5):16-22.
- 55 Wienbeck M, Ziegler D, Erckenbrecht F, Flesch S, Frieling T, Caspary W. Serie: Diabetische Neuropathie – Die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes. *Deutsches Ärzteblatt.* 1996 July 5, 1996;27:A-1831 / B-1553 / C-1378.

- 56 Barnert JW, Martin. Schwerpunkt: Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt Deutsches Ärzteblatt. 1996;4:A-176–185.
- 57 Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ, Lee YH, Wegener M. [The ¹³C-acetate breath test for the noninvasive assessment of the gastric emptying of a liquid/solid test meal in diabetics]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 1996 May 31;121(22):713-8.
- 58 Konturek JW, Domschke W. Gastroparesis--physiopathology, diagnosis and the latest therapy. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 1998 Mar 27;123(13):399-404.
- 59 Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology. 1996 Apr;110(4):1036-42.
- 60 Holtmann G, Goebell H. Causes of functional dyspepsia. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 1992 Jun 26;117(26):1029-34.
- 61 Perusicova J. Gastrointestinal complications in diabetes mellitus. Vnitr Lek. 2004 May;50(5):338-43.
- 62 Joachim Friedrich E, Sabine Flesch, Thomas Frieling, Dan Ziegler, Martin Wienbeck, Wolfgang Caspary. Die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes. Dt Ärzteblatt 1996; 93:27:A-1831-1835
- 63 Sutton DG, Bahr A, Preston T, Christley RM, Love S, Roussel AJ. Validation of the ¹³C-octanoic acid breath test for measurement of equine gastric emptying rate of solids using radiosciintigraphy. Equine Vet J. 2003 Jan;35(1):27-33.
- 64 Smout AJ, Jebbink HJ, Akkermans LM, Bruijs PP. Role of electrogastronomy and gastric impedance measurements in evaluation of gastric emptying and motility. Digestive diseases and sciences. 1994 Dec;39(12 Suppl):110S-113S.
- 65 Stanghellini V, Cogliandro R, Cogliandro L, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Clinical use of manometry for the diagnosis of intestinal motor abnormalities. Dig Liver Dis. 2000 Aug-Sep;32(6):532-41.
- 66 Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. American journal of physiology. 2009 Mar;296(3):G461-75.
- 67 Fraser R, Fried M, Beglinger C. Assessment of gastric emptying. Schweiz Med Wochenschr Suppl. 1993;54:15-21.
- 68 Sheiner HJ. Gastric emptying tests in man. Gut. 1975 Mar;16(3):235-47.
- 69 Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, Schwizer W, Fried M, Ajami A, Brignoli R. Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with [¹³C]acetate breath test. Digestive diseases and sciences. 1994 Dec;39(12 Suppl):107S-109S.
- 70 Schwizer W, Maecke H, Fried M. Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans. Gastroenterology. 1992 Aug;103(2):369-76.
- 71 Kuo B, McCallum RW, Koch KL, Sitrin MD, Wo JM, Chey WD, Hasler WL, Lackner JM, Katz LA, Semler JR, Wilding GE, Parkman HP. Comparison of gastric emptying of a nondigestible capsule to a radio-labelled meal in healthy and gastroparetic subjects. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2008 Jan 15;27(2):186-96.
- 72 Mills PR, Horton PW, Watkinson G. The value of the ¹⁴C breath test in the assessment of fat absorption. Scand J Gastroenterol. 1979;14(8):914-20.
- 73 Braden B, Lembcke B, Caspary WF. Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests. 2003:3376-.
- 74 Bures J, Kopacova M, Vorisek V, Bukac J, Neumann D, Rejchrt S, Pozler O, Douda T, Zivny P, Palicka V. [Examination of gastric emptying rate by means of ¹³C-octanoic

- acid breath test. Methods of the test for adults and results of the investigation of healthy volunteers]. *Cas Lek Cesk.* 2005;144 Suppl 3:18-22.
- 75 Braden B, Peterknecht A, Piepho T, Schneider A, Caspary WF, Hamscho N, Ahrens P. Measuring gastric emptying of semisolids in children using the ¹³C-acetate breath test: a validation study. *Dig Liver Dis.* 2004 Apr;36(4):260-4.
 - 76 Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2719-25.
 - 77 Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive infrared spectrometry for ¹³CO₂/¹²CO₂-measurements: a clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. *Zeitschrift fur Gastroenterologie.* 1999 Jun;37(6):477-81.
 - 78 Jackson SJ, Bluck LJ. Measurement of gastric emptying by octanoate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 Sep;8(5):538-44.
 - 79 Franke A, Harder H, Singer MV. Reliability of the [¹³C]-acetate breath test in the measurement of gastric emptying of ethanol solutions: a methodological study. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Aug;39(8):722-6.
 - 80 Wetzel K, Fischer H. Neuere Ergebnisse in der Entwicklung und Anwendung von ¹³C Atemtests. 1999:26.
 - 81 Wetzel K, Fischer H. Neuere Ergebnisse in der Entwicklung und Anwendung von ¹³C Atemtests. 1999:27.
 - 82 Stellaard F, Geypens,B. European interlaboratory comparison of breath ¹³CO₂ analysis. *Gut.* 1998;43:S2-S6.
 - 83 Ghos Y, Geypens,B.,Maes, B., Hiele,M. Vantrappen, G., Rutgeerts,P. Breath tests in gastric emptying and transit studies: Technical aspects of ¹³CO₂-breath tests. *Jansens: Progress in understanding and management of gastrointestinal motility disorders.* 1993:S.169-180.
 - 84 Wetzel K, Fischer H. C13-Breath-Tests in Medical Research and Clinical Diagnosis. 2005;4.
 - 85 Wetzel K, Fischer H. Berechnung des [¹³C] Atemtests. 1999 [zuletzt aufgerufen 17.03.2011]; www.fan-gmbh.de/docs/13c_berechnungen.pdf
 - 86 Kim J-I. Untersuchung des Einflusses der gastralen Motilität auf die L-DopaPharmakokinetik bei Patienten mit Morbus Parkinson. 2005 [zuletzt aufgerufen 17.03.2011]; 52-56]. <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/KimJeongIn/diss.pdf>
 - 87 Köhler Wea. *Biostatistik.* 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1996.
 - 88 Sachs L. *Angewandte Statistik.* 7 ed: Springer Verlag 1992.
 - 89 Reitze J. Gießen: MoreData GmbH 2010.
 - 90 Kerner W, Brückel J, Böhm B. Evidenzbasierte Leitlinien der DDG:Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. 2004]; [zuletzt aufgerufen 17.03.2011] http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinien_ddg.php
 - 91 Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics--recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Zeitschrift fur Gastroenterologie.* 2005 Sep;43(9):1071-90.

- 92 Sanaka M, Urita Y, Sugimoto M, Yamamoto T, Kuyama Y. Comparison between gastric scintigraphy and the [13C]-acetate breath test with Wagner-Nelson analysis in humans. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006 Dec;33(12):1239-43.
- 93 Ikeda T, Inamori M, Fujisawa N, Iwasaki T, Akiyama T, Akimoto K, Mawatari H, Iida H, Endo H, Nozaki Y, Sakamoto Y, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Yoneda K, Goto A, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Effects of body positions on gastric emptying with enteral nutrition: a crossover study using a continuous real time 13C breath test (BreathID system). *Hepato-gastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1905-7.
- 94 van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*. 1999 Dec;11(6):431-9.
- 95 Mudambo KS, Leese GP, Rennie MJ. Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the [13C]acetate breath test method. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1997;75(2):109-14.
- 96 Hauser B, De Schepper J, Caveliers V, Salvatore S, Salvatoni A, Vandenplas Y. Variability of the 13C-acetate breath test for gastric emptying of liquids in healthy children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006 Apr;42(4):392-7.
- 97 Brophy CM, Moore JG, Christian PE, Egger MJ, Taylor AT. Variability of gastric emptying measurements in man employing standardized radiolabeled meals. *Digestive diseases and sciences*. 1986 Aug;31(8):799-806.
- 98 Hellmig S, Von Schoning F, Gadow C, Katsoulis S, Hedderich J, Folsch UR, Stuber E. Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by 13C breath tests: influence of age, sex and body mass index. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;21(12):1832-8.
- 99 Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brosicke H, Gries FA. [13C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia*. 1996 Jul;39(7):823-30.
- 100 Odunsi ST, Camilleri M, Szarka LA, Zinsmeister AR. Optimizing analysis of stable isotope breath tests to estimate gastric emptying of solids. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Jul;21(7):706-e38.
- 101 Zahn A, Langhans CD, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haass M, Enck P, Stremmel W, Ruhl A. Measurement of gastric emptying by 13C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2003 May;41(5):383-90.
- 102 Weytjens C, Keymeulen B, Van Haleweyn C, Somers G, Bossuyt A. Rapid gastric emptying of a liquid meal in long-term Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998 Dec;15(12):1022-7.

12. ANHANG

12.1 Anamnesebogen

Dokumentation Ersterhebungsbogen

Patienteninitialen (Vorname, Zuname)

Geburtstag:

Alter:

Männlich: Weiblich:

Größe: Gewicht:

1. Anamnese: bitte Zutreffendes ankreuzen

Leber:

Hepatitis

Leberzirrhose

Speiseröhre:

Ösophagitis

Varizen

Darm:

Morbus Crohn

Colitis ulcerosa

Divertikulose

Zöliakie

Gallenblase und Gallenwege:

Gallensteine

Cholezystitis

Magen:

Gastritis

Ulkus

Hernie

Pankreas:

Diabetes Typ I

Diabetes Typ II

Pankreatitis

HerzKreislauf:

Hypertonus

KHK

Herzinsuffizienz

Neurologische Erkrankungen:

MS

Apoplex

Polyneuropathie:

Epilepsie

Andere Erkrankungen:

Operationen:

Lebensmittelunverträglichkeiten:

2. Symptome oder Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Reflux / Sodbrennen | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Häufiges Völlegefühl | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Gehäuft Magenschmerzen | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Obstipation | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Durchfall | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

Andere Symptome:

Bitte notieren Sie hier ihre tägliche Medikamenteneinnahme:

12.2 Einverständniserklärung

Einverständnis zur Studie:

Beurteilung der Magenentleerung im ¹³C-Atemtest bei Probanden

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Ich bin damit einverstanden, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin schriftlich und mündlich aufgeklärt worden über ihr Ziel, die praktische Durchführung, den zu erwartenden Nutzen, die möglichen Risiken und die mit ihr verbundenen Belastungen.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteil oder Angabe von Gründen aus der Studie auszuscheiden.

Ich bin darüber informiert worden, dass die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, dass jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Ich konnte Fragen stellen und sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ort/Datum:.....

Unterschrift des Patienten/Probanden:.....

Unterschrift des Studienleiters:.....

Bzw. seines Stellvertreters

13. Danksagung

Folgenden Personen und Einrichtungen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken:

Herrn Prof. Dr. P. Hardt für die Überlassung des Themas und seiner nicht endenden Geduld
Meinem tatenkräftigen Mitdoktoranten Ulrich Dessureault

Der Mitarbeiterin des Gastroenterologischen Labors, Frau Rosenbaum, für die häufige Hilfe bei der Durchführung der Messungen

Der Firma Fischer für die Unterstützung bei technischen Problemen und der Bereitstellung von Literatur über C13-Atemtests

Den folgenden Kliniken:

Station I,II und III sowie der Ambulanz der Medizinischen Poliklinik der JLU Gießen

Dem Diabetisches Schulungszentrum der JLU Gießen.

Den Ärzten und dem Pflegepersonal auf den beteiligten Stationen und Einrichtungen

Den teilnehmenden Patienten und Probanden ohne die, die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Der MoreData GmbH, besonders Herrn Reitze für die statistische Beratung und Betreuung
Meinem Arbeitskollegen und Freund Florian Brenck für die akribische zweite Korrektur und die Einführungen in die unendlichen Weiten von Word und Excel.

Laura Willius für die Motivation, die Geduld und das mehrfache Korrigieren und Formatieren dieser Arbeit.

Meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein bisheriger beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

15. Erklärung

„Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Angaben beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“