

Untersuchung zur Magen- und Dünndarmpassage diagnostischer Dünndarmkapseln
bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

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

vorgelegt von Sauer, Hannah Julia Franziska
aus Ettenheim
Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität

Gießen

Medizinische Klinik IV/V

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

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Schäffler

Tag der Disputation: 08.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	2
2.1 Diabetes mellitus.....	2
2.1.1 Epidemiologie.....	2
2.1.2 Klassifikation.....	2
2.1.3 Therapie.....	4
2.1.4 Komplikationen des Diabetes mellitus.....	7
2.2 Gastrointestinale Motilität.....	9
2.2.1 Regulation der gastrointestinalen Motilität.....	9
2.2.2 Phasen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes.....	9
2.2.3 Dünndarmmotilität.....	10
2.2.4 Regulation der Magenentleerung.....	10
2.3 Diabetische Neuropathie.....	12
2.3.1 Klassifikation.....	12
2.3.2 Pathophysiologie der diabetischen Neuropathie.....	12
2.3.3 Diabetische Enteropathie.....	14
2.3.4 Diabetische Gastroparese.....	15
2.4 Videokapselendoskopie.....	20
2.4.1 Einsatz.....	20
2.4.2 Prinzip der Videokapsel.....	20
3 Zielsetzung und Fragestellung.....	22
4 Material und Methoden.....	23
4.1 Datenerhebung.....	23
4.2 Vorbereitung und Durchführung am internistischen Praxiszentrum und Universitätsklinikum Gießen.....	23
4.3 Statistik.....	25
5 Ergebnisse.....	27
5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	27
5.1.1 Alter und Geschlecht.....	28
5.1.2 Medikamenteneinnahme.....	29
5.1.3 Pathologischer Befund.....	30

5.1.4 Beschreibung des Anteils der Patienten mit und ohne Diabetes im Kollektiv	32
5.1.5 Fehlende Transferzeiten	35
5.1.6 Berechnung der Transferzeiten	36
5.2 Auswertung der jeweiligen Passagezeiten	37
5.2.1 Zeit bis zum Magen	37
5.2.2 Magenentleerung	42
5.2.3 Dünndarmpassage	46
5.2.4 Aufzeichnungsdauer	51
5.2.5 Zusammenfassung der Passagezeiten für die mutmaßlich gesunden Patienten ohne Diabetes	56
6 Diskussion	57
7 Zusammenfassung	66
7.1 Summary	67
8 Literaturverzeichnis	i
9 Anhang	vii
Danksagung	xvii
Curriculum vitae	xviii
Erklärung zur Dissertation	xix

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced glycation endproducts
ATP	Adenosintriphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CCK	Cholezystokinin
CMOS	Complementary Metal Oxide Semikonduktor
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Gastric inhibitory peptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid-1
HbA _{1c}	Hämoglobin-Untereinheit alpha 1c
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPL	Humanes Plazentalaktogen
IDF	International Diabetes Federation
IPZ	Internistisches Praxiszentrum
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
LADA	Late onset autoimmunity diabetes in the adult
LDL	Low-density lipoproteins
LOX1	Receptor for oxidized low-density lipoprotein

MCP	Metoclopramid
NADPH	Nicotinamidadeninukleotidphosphat
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEG	Polyethylenglycol
PI3K-PKB/Akt	Phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/AKT
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
RAGE	Receptor for advanced glycation endproducts
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SGLT-2	Sodium-glucose cotransporter-2
SH	Sulfonylharnstoffe
SIH	Somatostatin
T1DM	Typ-1 Diabetes
T2DM	Typ-2 Diabetes
T3DM	Typ-3 Diabetes
T4DM	Typ-4 Diabetes
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
ZIVE	Zentrale interdisziplinäre viszeral medizinische Endoskopie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgeschlossene Fälle von der Datenanalyse.....	28
Tabelle 2: Patienten mit Einnahme von Medikamenten mit Einwirkung auf die gastrointestinale Motilität.....	30
Tabelle 3: Häufigkeit der in den Befunden beschriebenen Pathologien.....	31
Tabelle 4: Fehlende Zeitangaben für die jeweilige Transitzeit der Kapsel.....	36
Tabelle 5: Kennzahlen für die Variable: Zeit bis zum Magen.....	38
Tabelle 6: Korrelationsanalyse für die Zeit bis zum Magen.....	40
Tabelle 7: Gruppenvergleiche für die Zeit bis zum Magen.....	41
Tabelle 8: Kennzahlen für die Variable: Dauer der Magenentleerung.....	43
Tabelle 9: Korrelationsanalyse für die Magenentleerung.....	45
Tabelle 10: Gruppenvergleiche für die Magenentleerung.....	46
Tabelle 11: Kennzahlen für die Variable: Dauer der Dünndarmpassage.....	47
Tabelle 12: Korrelationsanalyse für die Dauer der Dünndarmpassage.....	49
Tabelle 13: Gruppenvergleiche für die Dünndarmpassage.....	50
Tabelle 14: Kennzahlen für die Variable: Aufzeichnungsdauer.....	52
Tabelle 15: Korrelationsanalyse für die Aufzeichnungsdauer.....	54
Tabelle 16: Gruppenvergleiche für die Aufzeichnungsdauer.....	55
Tabelle 17: Passagezeiten der Patienten ohne Diabetes.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstatistik, gruppiert nach Geschlecht.....	29
Abbildung 2: Diabetesdauer gruppiert nach Diabetes-Typen.....	34
Abbildung 3: Antidiabetikaeinnahme gruppiert nach Diabetes-Typen.....	35
Abbildung 4: Lage und Verteilung der Variablen: Zeit bis zum Magen für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes.....	39
Abbildung 5: Rangtest für die Einnahme eines Prokinetikums vor der Untersuchung für die Zeit bis zum Magen.....	42
Abbildung 6: Lage und Verteilung der Variablen: Dauer der Magenentleerung für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes.....	44
Abbildung 7: Lage und Verteilung der Variablen: Dünndarmpassage für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes.....	48
Abbildung 8: Lage und Verteilung der Variablen: Aufzeichnungsdauer für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes.....	53
Abbildung 9: Rangtest für die Herkunft der Daten für die Zeit bis zum Magen.....	vii
Abbildung 10: Rangtest für das Geschlecht für die Zeit bis zum Magen.....	viii
Abbildung 11: Rangtest für den Kapselbefund für die Zeit bis zum Magen.....	ix
Abbildung 12: Rangtest für die verschiedenen Pathologien für die Zeit bis zum Magen.....	x
Abbildung 13: Rangtest für die Einnahme von Calcium-Kanal Blockern für die Zeit bis zum Magen.....	xi
Abbildung 14: Rangtest für die Einnahme von Beta-Blockern für die Zeit bis zum Magen.....	xii
Abbildung 15: Rangtest für die Einnahme von Insulin für die Dünndarmentleerung.....	xiii
Abbildung 16: Rangtest für die Einnahme eines Prokinetikums für die Aufzeichnungsdauer.....	xiv
Abbildung 17: Rangtest für die Einnahme eines Beta-Blockers für die Aufzeichnungsdauer.....	xv
Abbildung 18: Rangtest für die Einnahme eines Sulfonylharnstoffs für die Aufzeichnungsdauer.....	xvi

1 Einleitung

Die Gastroparese lässt sich als prolongierte Magenentleerung in Abwesenheit einer mechanischen Obstruktion definieren. Sie kann mit Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, vorzeitigem Sättigungsgefühl, postprandialem Völlegefühl und/oder Oberbauchschmerzen einhergehen. (von Arnim, 2015) Die Gastroparese, die auch bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen auftreten kann (Messmann, 2011, S. 224), stellt vor allem eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus dar. So tritt in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei etwa 40% der Patienten mit Typ-1 Diabetes (T1DM) und bei etwa 20% der Patienten mit Typ-2 Diabetes (T2DM) eine Verzögerung der Magenentleerung auf. (Kim und Kuo, 2019) Die Gastroparese geht häufig mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und Beeinträchtigung der Ernährung einher (Camilleri, 2007). Ein relevantes klinisches Problem besteht darin, die Diagnose zu stellen (Lee *et al.*, 2019). Derzeit stehen die Magenentleerungsszintigraphie, ¹³C-Atemtests und die kabellose Motilitätskapsel zur Verfügung (von Arnim, 2015). Die Magenentleerungsszintigraphie, die bisher als Goldstandard gilt (Häring *et al.*, 2011, S. 485), ist kostenintensiv (Erckenbrecht und Jonas, 2015, S. 156) und aufgrund des hohen technischen Aufwands nicht in allen Kliniken verfügbar (Häring *et al.*, 2011, S. 485). Zudem ist sie zeitaufwendig (Häring *et al.*, 2011, S. 485), mit einer Strahlenbelastung verbunden und kaum standardisiert (Lee *et al.*, 2019). Der zur Verfügung stehende ¹³C-Atemtest weist eine noch fehlende Standardisierung im Hinblick auf das Testverfahren (Kuyumcu und Götze, 2011) und die Auswertungen auf (Shin und Camilleri, 2013). Die Aussagekraft der kabellosen Motilitätskapsel (Lee *et al.*, 2019), welche phasische Druckamplituden, pH-Werte und Temperaturen während der Magen-Darm-Passage aufzeichnet (von Arnim, 2015), wird in derzeitigen Studien überprüft (Lee *et al.*, 2019). In der hier vorliegenden Arbeit soll daher überprüft werden, ob sich gegebenenfalls die im Rahmen von diagnostischen Video-Dünndarmkapsel-Untersuchungen erfassten Magen- und Dünndarmpassagezeiten eignen könnten, um Passaggestörungen zu diagnostizieren. Dazu sollen die entsprechenden Parameter aus dokumentierten Dünndarmkapseluntersuchungen bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus untersucht und verglichen werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Diabetes mellitus

Im Folgenden wird auf die Epidemiologie, Klassifikation, Therapie und die Komplikationen des Diabetes mellitus eingegangen.

2.1.1 Epidemiologie

Diabetes mellitus lässt sich als eine Stoffwechselstörung definieren, die mit einer chronischen Hyperglykämie einhergeht und durch eine verminderte Insulinsekretion oder Insulinwirkung, oft auch beides, bedingt ist (Nauck *et al.*, 2017). Nach Angaben des Deutschen Gesundheitsberichts Diabetes 2018 sind in Deutschland 6,5 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt. Diese Angaben basieren auf dem Diabetes Atlas der *International Diabetes Federation* (IDF) aus dem Jahr 2015. 95% der Menschen mit Diabetes leiden an einem T2DM. Aufgrund fehlender und unspezifischer Symptome zu Beginn der Erkrankung kann von weiteren zwei Millionen Menschen mit nicht-diagnostiziertem Diabetes mellitus ausgegangen werden. Analysen vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der gesetzlich Krankenversicherten (GKV) in Deutschland deuten auf deutliche regionale Unterschiede hin; so soll die standardisierte Prävalenz des T2DM im Osten Deutschlands 2015 bei 11,6%, im Westen Deutschlands dagegen bei 8,9% gelegen haben. Es ist mit einem weiteren Zuwachs der Prävalenz zu rechnen, ursächlich sind vor allem Menschen ab 65 Jahren, Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status, einem Body-Mass-Index (BMI) größer oder gleich 30 kg/m² und wenig Bewegung. (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, 2018) So zeigt die Auswertung der ambulanten Daten aller gesetzlich Versicherten durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) eine Zunahme der Prävalenz des T2DM um 1% von 2009-2015 von 8,5% auf 9,5%. Die Prävalenz des T1DM fiel hingegen von 0,33% 2009 auf 0,28% 2015. (Goffrier, Schulz und Bätzing-Feigenbaum, 2017)

2.1.2 Klassifikation

Die verschiedenen Diabetes-Typen werden heutzutage nach der Pathogenese unterschieden. Bezeichnungen wie insulinpflichtiger und nicht-insulinpflichtiger sowie jugendlicher Diabetes als auch Altersdiabetes gelten als obsolet. (Claudi-Böhm und Böhm, 2012, S. 6) Die Klassifikation erfolgt auf Grundlage der Einteilung durch die *American Diabetes Association* (ADA) (American Diabetes Association, 2014).

Typ-1 Diabetes (T1DM)

Durch eine Autoimmunreaktion kommt es zur Zerstörung der β -Zellen der Langerhansinseln des Pankreas. Eine lymphozytäre Infiltration sowie spezifische Autoantikörper bei neu diagnostiziertem T1DM sprechen für diesen Autoimmunprozess. Zur genetischen Prädisposition muss ein exogener Faktor hinzukommen, um die Autoimmuninsulinitis auszulösen. Als exogene Faktoren stehen Virusinfekte wie Mumps und Röteln, Chemikalien, Toxine und ein Mangel an Vitamin-D zur Diskussion. Bei Patienten mit T1DM treten gehäuft spezifische *Human Leukocyte Antigen[e]* (HLA) auf. So ist das Vorhandensein von HLA-DR3 und/oder HLA-DR4 mit einem 4-10-fach höheren Risiko an T1DM zu erkranken, assoziiert. Das HLA-DR3 Merkmal kann noch mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie Morbus Addison, Hypothyreose und Polyendokrinopathie assoziiert sein. Zur klinischen Manifestation der Erkrankung kommt es jedoch erst, wenn 80-90% der β -Zellen zerstört wurden. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 693) Das Erkrankungsalter liegt meist vor dem 25. Lebensjahr. Es kommt zu einem absoluten Insulinmangel, weshalb eine Insulintherapie erforderlich wird. (Prinz, 2012, S. 291) Der *late onset autoimmunity diabetes in the adult* (LADA), der ebenfalls dem T1DM zugeordnet wird, tritt hingegen erst im Erwachsenenalter auf und geht mit einem langsam fortschreitenden Verlust der β -Zellfunktion einher (Arastéh *et al.*, 2018, S. 693).

Typ-2 Diabetes (T2DM)

Ursächlich für den T2DM sind zum einen eine genetische Prädisposition und zum anderen Einflüsse durch den Lebensstil. Bei einer positiven Familienanamnese kann es trotz eines gesunden Lebensstils zu einer Manifestation des T2DM kommen. Bei ungefähr 2/3 der Patienten mit T2DM liegt eine positive Familienanamnese vor. (Schatz und Pfeiffer, 2014, S. 5) Zur Manifestation der Erkrankung kommt es meist durch Überernährung und einer daraus resultierenden Adipositas. Die konstant erhöhte Nahrungszufuhr erfordert eine erhöhte Insulinsekretion des Pankreas, die in Folge zu einer mangelnden Insulinwirkung an den Zielzellen führt. Um die Glucoseaufnahme der Zellen dennoch zu gewährleisten, wird wiederum durch eine vermehrte Insulinsekretion des Pankreas versucht, dies zu kompensieren. Im weiteren Krankheitsverlauf kann das Pankreas diese Übersekretion an Insulin nicht weiter aufrechterhalten, es resultiert eine chronische Hyperglykämie. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 693–694)

Typ-3 Diabetes (T3DM)

Durch den Typ-3 Diabetes werden sehr selten auftretende Diabetesformen zusammengefasst, welche durch eine Vielzahl zugrunde liegender Pathophysiologien differenziert werden können (Schatz und Pfeiffer, 2014, S. 6). Hierzu zählen unter anderem genetische Defekte der β -Zellfunktion, der Insulinwirkung oder Erkrankungen des exokrinen Pankreas (American Diabetes Association, 2014).

Typ-4 Diabetes (T4DM)

Eine erstmals in der Schwangerschaft auftretende Glucosetoleranzstörung wird als Gestationsdiabetes bezeichnet (Claudi-Böhm und Böhm, 2012, S. 7). Durch Hormone wie Humanes Plazentalaktogen (HPL) und Kortison wird in der Schwangerschaft eine periphere Insulinresistenz bei der Mutter geschaffen. Dies erfordert nach dem ersten Trimenon einen Anstieg der Insulinproduktion um das 2-3-fache. Es entwickelt sich eine gestörte Glucosetoleranz, wenn das Pankreas diesen Anstieg an Insulinproduktion nicht gewährleisten kann. Bei etwa 3% der Schwangeren kommt es zu dieser pathologischen Glucosetoleranz während der Schwangerschaft, welche sich nach der Geburt meist wieder zurückbildet, allerdings ein erhöhtes Risiko für einen späteren T2DM darstellt. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 694)

2.1.3 Therapie

Durch eine optimale Diabetes-Therapie sollen Akutkomplikationen wie das ketoazidotische und hyperosmolare Koma möglichst ausbleiben. Weiterhin sollen Folgekomplikationen des Diabetes vermieden oder zumindest zeitlich herausgezögert werden. Beim T2DM wird ein Hämoglobin-Untereinheit alpha 1c (HbA_{1c})-Wert von 6,5%-7,5% empfohlen. Es sollte jedoch ein individuell auf den Patienten abgestimmtes Therapieziel erarbeitet werden. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 697–698, 705)

Im Folgenden werden die Antidiabetika kurz vorgestellt.

Biguanide

Metformin gilt als Arzneistoff erster Wahl bei übergewichtigen Patienten mit T2DM, bei welchen durch eine alleinige Ernährungsumstellung das individuelle Therapieziel des HbA_{1c} nicht erreicht werden konnte (Arastéh *et al.*, 2018, S. 706–708). Durch Hemmung der Mitochondrienfunktion der Hepatozyten kommt es zu einem Anstieg von Adenosinmonophosphat (AMP), wodurch die AMP-Kinase stimuliert wird. Diese

Stimulation führt zu einer Hemmung der Gluconeogenese und Lipogenese der Leber. Zusätzlich kann indirekt durch *Metformin* die Insulinresistenz gesenkt und der Inkretinregelkreis stimuliert werden. Die Blutzuckersenkung durch *Metformin* geht ohne Hypoglykämien und Gewichtszunahme einher. (Seifert, 2018, S. 248) Neben unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden kann es in sehr seltenen Fällen zu einer Laktatazidose kommen. Daher ist *Metformin* bei bereits bestehender Gewebshypoxie, Alkoholabusus, Kachexie und Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Vor großen Operationen und Kontrastmittelgabe sollte *Metformin* abgesetzt werden. (Herdegen, 2013, S. 244–245) Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidung darf *Metformin* ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) kleiner 45 ml/min nicht verabreicht werden (Arastéh *et al.*, 2018, S. 708).

Sulfonylharnstoffe (SH)

Die Wirkungsweise der SH besteht in der Hemmung eines Adenosintriphosphat- (ATP) sensitiven Kaliumkanals, wodurch es zu einer Depolarisation der β -Zelle des Pankreas kommt. In Folge strömen Kalziumionen ins Zytosol der Zelle, was wiederum zur Exozytose von Insulin-beladenen Sekretgranula führt. (Prinz, 2012, S. 302) Induziert sind SH deshalb bei normalgewichtigen Patienten mit T2DM mit noch ausreichender eigener Insulinsynthese. Hypoglykämien und Gewichtszunahme stellen häufige Komplikationen dar. Die auftretenden Hypoglykämien werden für die in mehreren Studien gezeigte Steigerung der kardiovaskulären Morbidität als auch Mortalität als mögliche Ursache herangezogen. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 708) Daher sollten SH nur zur Monotherapie bei *Metformin*-Unverträglichkeit oder Kontraindikation eingesetzt werden, eine Kombinationsbehandlung mit *Metformin* wird nicht empfohlen (Kihm, Kopf und Nawroth, 2018, S. 266).

Glinide

Die Wirkung der Glinide gleicht der Sulfonylharnstoffe, allerdings ist die schnellere und kürzere Wirkdauer hervorzuheben. Anlässlich der kurzen Wirksamkeit sollten Glinide vor jeder Mahlzeit eingenommen werden. Die Nebenwirkungen entsprechen denen der Sulfonylharnstoffe. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 708–709) In Deutschland sind Glinide in der vertragsärztlichen Versorgung nur noch bei Patienten, bei denen keine anderen oralen Antidiabetika oder eine Insulintherapie in Frage kommen und mit einer Kreatininclearance kleiner 25 ml/min, zugelassen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

SGLT-2-Hemmer

Durch Hemmung des *Sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT-2), wobei es sich um einen natriumabhängigen Glukosetransporter im proximalen Tubulus der Niere handelt, kommt es zu einer verminderten Rückresorption von Glukose im Tubulus. Dies führt zur Abnahme der Blutglukose und zur Gewichtsabnahme sowie zu einer erhöhten Natriumausscheidung und Blutdrucksenkung. Deshalb werden SGLT-2-Hemmer bei übergewichtigen Patienten mit T2DM und bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen. Durch die renale Glukosurie treten vermehrt Harnwegs- und Genitalinfekte auf. Außerdem kann es bei SGLT-2-Hemmer-Einnahme zur Exsikkose und Hypotension kommen. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 710)

DPP4-Inhibitor

Das *Glucagon-like Peptid 1* (GLP-1) wird von den L-Zellen des Darms bei Nahrungsaufnahme sezerniert. Es stimuliert die Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas, senkt die Glucagonfreisetzung und führt zu einer Verzögerung der Magenentleerung und zu einem Sättigungsgefühl. Durch Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Hemmer wird der Abbau von GLP-1 gehemmt. Somit kann eine Verstärkung der GLP-1-Wirkung erreicht werden. Durch die glukoseabhängige Sekretion von GLP-1 ist das Ausbilden einer Hypoglykämie geringer als unter einer Sulfonylharnstoff- oder Insulintherapie. Da durch DPP-4 noch weitere Peptide inaktiviert werden, wird bei DPP-4-Inhibitor Einnahme auch deren Wirkung verstärkt und führt so zu Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Beschwerden, einer Pankreatitis, oberen Atemwegsinfektionen, Entzündungen der Haut und Arthrosen. (Seifert, 2018, S. 248–249) DPP-4 Inhibitoren sind bei zu Hypoglykämie neigenden übergewichtigen Patienten mit T2DM geeignet (Pfeiffer und Klein, 2014).

Insulin

Eine Insulintherapie ist bei allen Patienten mit T1DM sowie bei Patienten mit T2DM, bei welchen eine Ernährungsumstellung und orale Antidiabetika keine ausreichende Wirkung mehr zeigen und im Rahmen eines Koma diabeticum indiziert. Weitere Indikationen stellen ein nicht durch die Ernährung zu beeinflussender Gestationsdiabetes, schwangere Patienten mit T2DM, die bisher mit oralen Antidiabetika eingestellt waren und ein pankreopriver Diabetes dar. Die verwendeten gentechnisch hergestellten Human- und Analoginsuline unterscheiden sich in ihrem Wirkprofil. Als häufigste Nebenwirkung treten Hypoglykämien auf. Diese werden

entweder durch eine Überdosierung an Insulin, eine unzureichende Kohlenhydrataufnahme, übermäßigen Alkoholkonsum oder eine zu starke körperliche Belastung verursacht. (Arastéh *et al.*, 2018, S. 710–711)

2.1.4 Komplikationen des Diabetes mellitus

Die diabetische Stoffwechselstörung kann mit akuten Komplikationen wie der diabetischen Ketoazidose, dem hyperosmolaren Koma und Hypoglykämien einhergehen. Zudem zeigen sich meist im Verlauf der Stoffwechselerkrankung Langzeitfolgen.

Diabetische Ketoazidose

Bei rund 20% der Patienten mit T1DM tritt eine ketoazidotische Entgleisung als Erstmanifestation der Erkrankung auf. Der absolute Insulinmangel führt zu einer ungehemmten Lipolyse mit Bildung von Ketonkörpern, welche die metabolische Azidose bedingen. Zusätzlich zeigt sich eine osmotische Diurese in Folge der Hyperglykämie mit Zeichen einer Exsikkose. Ursächlich für diese Symptomatik kann auch eine vermehrte Ausschüttung insulinantagonistischer Hormone sein. Die Symptome reichen von Übelkeit, Erbrechen, Hypotension, Bauchschmerzen, muskulärer Schwäche und Fieber bis hin zur Kußmaulatmung, Acetongeruch und Bewusstlosigkeit. (Hien *et al.*, 2013, S. 2,66-70)

Hyperosmolares Koma

Das hyperosmolare Dehydratationssyndrom tritt bei nicht ausreichend behandelten Patienten mit T2DM oder noch nicht diagnostizierten Patienten mit T2DM auf. Durch die geringe Restsekretion ist der Insulinspiegel noch insofern ausreichend, dass die Lipolyse gehemmt werden kann. Jedoch kommt es zu einer Hyperglykämie mit Blutzucker-(BZ)-Werten um 1000 mg/dl und mehr. Die Hyperglykämie bedingt eine massive Dehydration, welche mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Sehstörungen, Tachykardie, Fieber bis hin zu Krämpfen und Bewusstseinsverlust einhergeht. Die Symptomatik entwickelt sich schleichend. (Hien *et al.*, 2013, S. 66–70)

Hypoglykämie

Nach der Whipple Trias wird die Hypoglykämie durch einen Plasmaglukosespiegel kleiner 50 mg/dl, hypoglykämische Symptome und der Linderung der Symptome durch die Glukosegabe definiert. Die Ursache für die Entstehung ist eine zu geringe Nahrungsaufnahme, eine Insulin- und/oder orale Antidiabetikaüberdosierung und sehr starke körperliche Aktivität. Des Weiteren kann sie im Rahmen einer Gastroparese entstehen, welche mit einer verzögerten Glukoseaufnahme einhergeht. Die Klinik tritt plötzlich ein und lässt sich unterteilen in Symptome der vegetativen Gegenregulation wie Schwitzen, Tachykardie, innere Unruhe und eine neuroglykopenische Symptomatik von Verwirrtheit, Kopfschmerzen und Schwindel bis hin zur Bewusstlosigkeit. (Michels und Schneider, 2010, S. 599)

Langzeitkomplikationen

Zu den Hauptlangzeitkomplikationen zählen die Mikroangiopathie (Schäden an den kleinen Blutgefäßen), die Makroangiopathie (Schäden an den großen Blutgefäßen) und die Neuropathie. Die Mikroangiopathie äußert sich durch eine Retinopathie, Maculopathie und/oder Nephropathie. Die Makroangiopathie stellt sich in Form einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer zerebrovaskulären Sklerose oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) dar. Die sensomotorische Neuropathie und/oder autonome Neuropathie sind Folge der Defekte am Nervensystem. (Böhm und Hien, 2008, S. 58) Bei schlecht einstellbarer glykämischer Stoffwechsellage des Patienten treten die Folgekomplikationen des Diabetes mellitus häufiger und früher im zeitlichen Verlauf auf (Prinz, 2012, S. 295).

2.2 Gastrointestinale Motilität

Nachfolgend sollen die physiologischen Grundlagen der gastrointestinalen Motilität veranschaulicht werden.

2.2.1 Regulation der gastrointestinalen Motilität

Die gastrointestinale Motilität wird sowohl durch Schrittmacherzellen, das enterische Nervensystem, Sympathikus und Parasympathikus als auch Hormone gesteuert (Pape, Kurtz und Silbernagl, 2018, S. 487–488). Durch Cajal-Zellen, welche als Schrittmacherzellen ab dem distalen Magen fungieren, werden über *Gap Junctions* unterschwellige Depolarisationen auf die glatten Muskelzellen übertragen. So entsteht ein basaler elektrischer Rhythmus mit einer Frequenz von etwa drei langsamen Potenzialwellen pro Minute im Magen, 12 pro Minute im Dünndarm und acht pro Minute im Kolon. Durch das enterische Nervensystem kann die gastrointestinale Motilität eigenständig gesteuert werden. Durch den Sympathikus und den Parasympathikus erfolgt die Modifikation. Das enterische Nervensystem beinhaltet den Plexus myentericus (Auerbach) zwischen innerer Ring- und der äußeren Längsmuskelschicht und den Plexus submukosus (Meissner) zwischen der inneren Ringmuskelschicht und der Submukosa. Der Plexus myentericus reguliert die Motilität und Durchblutung, der Plexus submukosus die Sekretion des Epithels. Durch den Einfluss des Sympathikus wird die Motilität gehemmt, durch den Parasympathikus hingegen gefördert, durch viszerale Afferenzen werden die Informationen zum zentralen Nervensystem (ZNS) geleitet. Des Weiteren wird die Motorik des Gastrointestinaltraktes durch Peptidhormone bestimmt. (Behrends *et al.*, 2012, S. 471–475)

2.2.2 Phasen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes

Die Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes lässt sich in die Phase der Nüchternmotilität und der postprandialen Motilität unterteilen.

Nüchternmotilität

Die interdigestive Motilität, die in der Regel 100-120 min anhält, kann wiederum in drei Phasen unterteilt werden. Phase I entspricht einer relativen motorischen Ruhe, Phase II einer unkoordinierten Aktivität und Phase III regelmäßigen, kräftigen, nach aboral propagierten Kontraktionen. In Phase III treten in der jeweiligen Region Kontraktionen von maximaler Frequenz auf. Die Aktivität beginnt meist im Magen und wandert nach

aboral mit einer Fortleitungsgeschwindigkeit von 2-4 cm/min. Die Sekretion von Magen-, Pankreas-, und Gallensekretion steigert sich deutlich. (Adler *et al.*, 2013, S. 53–54) Der physiologische Nutzen der Nüchternmotilität wird in der vollständigen Entleerung des Magens und des Dünndarms von unverdaulichen Nahrungsbestandteilen und Fremdkörpern gesehen. So soll ein Zurückbleiben von Nahrungsbestandteilen und die Fehlbesiedlung mit Keimen oder Bildung von Bezoaren verhindert werden. Erst in Phase III können nicht zerkleinerte Bestandteile wie säureresistente Tabletten und Fremdkörper den Magen verlassen. In der postprandialen Phase wird dies durch die Siebfunktion des Pylorus verhindert. (Messmann, 2011, S. 223)

Digestive Motilität

Bei Nahrungsaufnahme kommt es zur sofortigen Beendigung der interdigestiven Motilität. Es sind sowohl stationäre Kontraktionen zur Durchmischung des Speisebreis mit Verdauungssäften als auch fortleitende Kontraktionen zur Propulsion des Speisebreis nachweisbar. Dabei korreliert die Länge der digestiven Phase und die aufgenommene Kalorienmenge: Je höher die aufgenommene Kalorienmenge desto länger die digestive Phase. (Messmann, 2011, S. 223)

2.2.3 Dünndarmmotilität

Durch die digestive Motorik soll eine Vermischung der Nahrung mit den Verdauungsenzymen, der Kontakt zwischen Speisebrei und Darmschleimhaut und der Transport in Richtung After gewährleistet werden. Je nach Zusammensetzung des Speisebreis wird dieser in zwei bis zehn Stunden zum Zäkum weitergeleitet. (Behrends *et al.*, 2012, S. 478–481)

2.2.4 Regulation der Magenentleerung

Während der proximale Magen die Speicherung der zugeführten Nahrung gewährleisten soll, sorgt der distale Magen für die Durchmischung und Zerkleinerung der Speise und für den Weitertransport (Behrends *et al.*, 2012, S. 476–477). Luminale duodenale Rezeptoren regulieren die Magenentleerung anhand der osmotische Dichte, des Säuregehaltes und des Kaloriengehaltes des Speisebreis (Messmann, 2011, S. 223). So führen vor allem die Hormone Cholezystokinin, Sekretin, Gastrin und *Gastric inhibitory peptide* zu einer verlangsamten Magenentleerung (Behrends *et al.*, 2012, S.

477). Wohingegen bei Flüssigkeiten ohne Nährstoffe eine exponentielle Entleerung ohne Verzögerung erfolgt, findet bei solider Nahrung die Entleerung linear und nach einer kurzen Verzögerungsphase statt. Feste, nicht verdauliche Nahrungsbestandteile werden erst in Phase III der Nüchternmotilität entleert. (Messmann, 2011, S. 223) Um eine optimale Aufspaltung und Resorption der Nahrung im Dünndarm zu gewährleisten, wird die Nahrung bei hohem Kaloriengehalt und Osmolarität länger im Magen belassen (Barnet und Wienbeck, 1996).

2.3 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Stoffwechselstörung stellt den häufigsten Grund einer Neuropathie dar. Die Prävalenz der Neuropathie bei Menschen mit Diabetes beträgt etwa 30%. (Callaghan *et al.*, 2012) Im weiteren Verlauf soll auf die Einteilung der diabetischen Neuropathie, die Pathophysiologie, die diabetische Enteropathie sowie die diabetische Gastroparese eingegangen werden.

2.3.1 Klassifikation

Die Einteilung der diabetischen Neuropathie erfolgt nach Thomas und Tomlinson. Unterschieden werden symmetrische Neuropathien, fokale und multifokale Neuropathien und Mischformen. Bei den symmetrischen Neuropathien kann zwischen der sensiblen und sensomotorischen Neuropathie, der autonomen Neuropathie und der symmetrischen proximalen Neuropathie der unteren Extremität unterschieden werden. Bei den fokalen und multifokalen Neuropathien kann wiederum zwischen den kranialen Neuropathien, den Mononeuropathien des Stammes (Radikulopathie) und der Extremitäten und der asymmetrischen proximalen Neuropathie der unteren Extremitäten (diabetische Amyotrophie) differenziert werden. (Hien *et al.*, 2013, S. 116) Die weitaus häufigste Form der diabetischen Neuropathie stellt die distale symmetrische Polyneuropathie dar (Callaghan *et al.*, 2012). Hierbei stehen sensible Symptome im Vordergrund, wohingegen motorische Ausfälle erst später auftreten. Es ist sowohl eine Plus-Symptomatik (Parästhesien) als auch eine Minus-Symptomatik (Hypästhesien) möglich. Auf neuronaler Ebene kommt es infolge der chronischen Hyperglykämie zu einer Störung von Stoffwechselwegen und zellulärer Signalkaskaden. (Sturm, Biesalski und Höffken, 2018, S. 180–184)

2.3.2 Pathophysiologie der diabetischen Neuropathie

Hyperglykämie

Es wird vermutet, dass es durch die gesteigerte Glykolyse zu einer Überlastung der Atmungskette der Neuronen kommt, was in der Folge zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) beiträgt und zur Zellschädigung führt (Callaghan *et al.*, 2012). Ferner soll der Glukoseüberschuss zu einer Aktivierung des Polyolweges führen. Ein Zwischenprodukt dieses Stoffwechselweges ist Sorbitol. Bei intrazellulärem Überschuss an Sorbitol verlassen Stoffe wie Taurin und Myoinositol kompensatorisch die Zelle. Myoinositol stellt jedoch einen wesentlichen Baustein der neuronalen

Natrium/Kalium ATPase dar. Folglich wird der Ionentransport gestört, was eine Zell- und Axonschwellung und eine Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit mit sich bringt. (Sturm, Biesalski und Höffken, 2018, S. 180–184) Durch die vermehrte Aktivität der Aldose-Reduktase, welche Glukose zu Sorbit umwandelt, wird vermehrt Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) verbraucht. NADPH ist jedoch für die Regeneration von Gluthathion, welches die Zelle vor oxidativem Stress schützt, unabdingbar. (Danne, Kordonouri und Lange, 2015, S. 344–348) Auch der Hexosaminstoffwechselweg soll durch das erhöhte Angebot an Glukose aktiviert werden. Über bestimmte Zwischenschritte kommt es zur vermehrten Synthese von Proteinen wie *transforming growth factor β 1* sowie *plasminogen activator inhibitor-1*, welche an der Entstehung mikrovaskulärer Pathologien beteiligt sein sollen. (Sturm, Biesalski und Höffken, 2018, S. 180–184) Zudem führt die Hyperglykämie zur Bildung von *advanced glycation endproducts* (AGE). AGE entstehen durch eine nichtenzymatische Glykierung von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren durch Kohlenhydrate. (Stirban, 2011) Durch die Bindung an spezielle Rezeptoren (*Receptor for advanced glycation endproducts*) (RAGE) sollen inflammatorische Prozesse induziert, die NADPH-Oxidase aktiviert und oxidativer Stress generiert werden. (Callaghan *et al.*, 2012)

Dyslipidämie

Es besteht eine hohe Inzidenz für die Entwicklung einer Dyslipidämie bei Patienten mit T2DM. Auch die Dyslipidämie wird mit der Entstehung einer diabetischen Polyneuropathie in Verbindung gebracht. In vitro konnte eine direkte Schädigung von Schwann-Zellen, welche die peripheren marklosen Nervenfasern einhüllen, durch freie Fettsäuren nachgewiesen werden. Die freien Fettsäuren sollen aber auch eine inflammatorische Reaktion durch Adipozyten und Makrophagen auslösen. Des Weiteren können Plasmalipoproteine, insbesondere *low-density lipoproteins* (LDL), oxidiert oder glykiert werden. Diese können dann wiederum an extrazelluläre Rezeptoren wie *Toll-like* Rezeptoren, *receptor for oxidized low-density lipoprotein* (LOX1) oder RAGE binden und so die NADPH-Oxidase aktivieren und oxidativen Stress auslösen. Zudem soll oxidiertes Cholesterol die Apoptose von Neuronen bewirken. (Callaghan *et al.*, 2012)

Verringerung der Insulinwirkung

Die Glukoseaufnahme am Nerven erfolgt insulinunabhängig. Allerdings sorgt Insulin für das neuronale Wachstum und Überleben. Eine Insulinresistenz soll die Unterbindung des phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/AKT (PI3K-PKB/Akt) Signalwegs bewirken, die dann zu einer mitochondrialen Dysfunktion und oxidativem Stress führt. Als Konsequenz des C-Peptid-Mangels bei Patienten mit T1DM soll die Aktivität der Natrium/Kalium ATPase und der *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) reduziert und der endoneuronale Blutfluss gemindert sein. (Callaghan *et al.*, 2012)

Die geschilderten Prozesse spielen sich sowohl in Neuronen als auch in Glia- und Endothelzellen ab und führen so zu mitochondrialer und endoplasmatischer Dysfunktion, Schädigung der DNA und Apoptose (Callaghan *et al.*, 2012).

2.3.3 Diabetische Enteropathie

Die diabetische Gastroparese wurde im Rahmen der diabetischen Enteropathie bisher am besten beschrieben. Dennoch sollte die diabetische Enteropathie als eine panenterische Schädigung angesehen werden, die sowohl mit Störungen der Sekretion und Motilität des Ösophagus als auch des Dünn- und Dickdarms einhergeht. Die diabetische Enteropathie geht mit Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Blähungen, einem frühzeitigen Sättigungsgefühl, Diarrhö, Konstipation und Bauchschmerzen einher. (Meldgaard *et al.*, 2018) In einer von Leeds *et al.* (2018) durchgeführten Studie wurde das Vorliegen gastrointestinaler Symptome und die Lebensqualität von 706 Patienten mit T1DM und 604 Probanden der Kontrollgruppe anhand von Fragebögen ausgewertet. Gastrointestinale Symptome traten bei Patienten mit T1DM deutlich häufiger auf: insbesondere Obstipation (OR:2,4), Diarrhö (OR:2,5), Flatulenz (OR:1,3), Blähungen (OR:1,4) und Bauchschmerzen (OR:1,4) (alle $p < 0,05$). Ebenfalls waren gastrointestinale Symptome mit einer schlechteren Blutzuckereinstellung und mit einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert. (Leeds *et al.*, 2018) In einer von Ko *et al.* (1999) durchgeführten Studie wurden 149 Patienten mit T2DM anhand eines Fragebogens nach gastrointestinalen Beschwerden befragt. Am häufigsten wurde die Diarrhö mit 34,9%, die Obstipation mit 27,5% und ein Völlegefühl mit 16,8% beschrieben. (Ko *et al.*, 1999)

2.3.4 Diabetische Gastroparese

Im Folgenden soll auf die Definition und Epidemiologie, die Pathophysiologie, die Diagnostik und die Therapie der Gastroparese näher eingegangen werden.

Definition und Epidemiologie der Gastroparese

Die Gastroparese lässt sich als Magenentleerungsstörung ohne Vorliegen einer mechanischen Obstruktion beschreiben (von Arnim, 2015). Differenzialdiagnostisch muss hiervon die sogenannte funktionelle Dyspepsie abgegrenzt werden, bei der meist keine strukturellen oder biochemischen Veränderungen gefunden werden, welche die Symptomatik erklären (Messmann, 2011, S. 230–231). Hingegen können der Gastroparese zahlreiche Erkrankungen zugrunde liegen wie muskuläre oder neurologische Erkrankungen. Mit 36% stellt die idiopathische Gastroparese allerdings die am häufigsten vorkommende Ursache dar, gefolgt von der diabetischen Gastroparese mit 29% und der postoperativen Gastroparese mit 13%. Patienten mit einer idiopathischen Magenentleerungsstörung sind zu 88% Frauen im mittleren Alter. Im Rahmen der postoperativen Gastroparese stellt die Fundoplikation eine der häufigsten Ursachen für eine Vagusverletzung oder Vagotomie dar. (von Arnim, 2015) Exakte Daten zur Prävalenz der diabetischen Gastroparese sind schwer zu nennen. In der Studie von Kumar *et al.* (2018) wird die kumulative zehn Jahres Inzidenz der Gastroparese mit 5,2% für Patienten mit T1DM, 1% für Patienten mit T2DM und 0,2 % für die Kontrollgruppe angegeben (Kumar *et al.*, 2018). Bei Menschen mit Diabetes kann es allerdings auch zu einer Beschleunigung der Magenentleerung kommen. In der Studie von Bharucha *et al.* (2009) wiesen von 129 Menschen mit Diabetes, 42% eine normale, 36% eine verzögerte und 22% eine beschleunigte Magenentleerung in der Szintigraphie auf. Hierbei wurde eine Entleerung von 11-39% nach einer Stunde, 40-76% nach zwei Stunden und 84-98% nach vier Stunden als Normalwerte definiert. (Bharucha *et al.*, 2009)

Pathophysiologie der diabetischen Gastroparese

Die Magenentleerung wird durch zwei Hauptmechanismen gewährleistet. Zum einen durch die Peristaltik der glatten Muskulatur, die den Mageninhalt in Richtung Pylorus treibt und zum anderen durch die Dilatation des pylorischen Sphinkters. Die Geschwindigkeit, Kraft und Frequenz dieser Kontraktionen werden sowohl durch neuronale als auch neuroendokrine Modulation beeinflusst. (Kumar *et al.*, 2018) Obwohl die Pathophysiologie der Gastroparese noch nicht abschließend geklärt ist, geht man davon aus, dass es zu Dysfunktionen im autonomen Nervensystem, Nervus

Vagus, in exzitatorischen und inhibitorischen intrinsischen Nerven und Cajal-Zellen kommt. Die Mechanismen, die auch bei der peripheren als auch autonomen Neuropathie beschrieben wurden, werden auch hier für die Schädigung der Nerven als entscheidend angesehen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Menschen mit Diabetes die Anzahl der Cajal-Zellen vermindert ist, welchen eine entscheidende Rolle in der Regulation der Kontraktilität der glatten Muskulatur zugeschrieben wird. So ist die Gastroparese assoziiert mit Beeinträchtigungen des Fundustonus, der antroduodenalen Koordination, der Kontraktion des Antrums, des gastralen Rhythmus und der duodenalen Rückkopplung. (Kim und Kuo, 2019)

Diagnostik der Gastroparese

Zur Diagnose der Gastroparese werden derzeit drei Verfahren genutzt. Zum einen die Magenentleerungsszintigraphie, zum anderen der ¹³C-Atemtest und die kabellose Motilitätskapsel. Zuvor gilt es allerdings eine mechanische Obstruktion durch die Ösophagogastroduodenoskopie auszuschließen. Kann diese nicht durchgeführt werden, dann kann auch eine Bildgebung mittels Magen-Darm-Passage mit Barium zum Ausschluss der Obstruktion erfolgen. (von Arnim, 2015)

Magenentleerungsszintigraphie

Nach einem nächtlichen Fasten (Kumar *et al.*, 2018) wird eine standardisierte feste Mahlzeit vom Patienten zu sich genommen und mit ^{99m}Tc-Schwefel markiert (von Arnim, 2015). Nach jeweils einer, zwei und vier Stunden erfolgt die Bildgebung in stehender Position (Kumar *et al.*, 2018). Die Verabreichung einer nur flüssigen Mahlzeit oder eine kürzere Messdauer verringern die Sensitivität der Untersuchung (von Arnim, 2015). Medikamente, welche sich auf die Magenentleerung auswirken, sollten vor der Untersuchung abgesetzt werden und der Glukosespiegel sollte unter 275 mg/dL liegen. Als Magenentleerungsverzögerung gilt eine Retention von über 60% der Testmahlzeit nach zwei Stunden oder über 10% nach vier Stunden. (Kumar *et al.*, 2018) Der Vorteil dieser Methode ist ein noninvasives-, quantitatives Verfahren, verbunden mit der Einnahme einer physiologischen Testmahlzeit (Shin und Camilleri, 2013). Obwohl die Magenentleerungsszintigraphie als Goldstandard gilt (Häring *et al.*, 2011, S. 485), ist sie dennoch mit recht hohen Kosten, einer Strahlenbelastung (Erckenbrecht und Jonas, 2015, S. 156) und der meist noch fehlenden Standardisierung im Hinblick auf die Testmahlzeit, die Messdauer und der Position des Patienten während der Untersuchung, verbunden. Die *American Neurogastroenterology and Motility Society*

empfiehlt ein mit ^{99m}Tc markiertes Ei-Sandwich als Testmahlzeit und eine Messdauer von vier Stunden. (Kashyap und Farrugia, 2010)

^{13}C -Atemtest

Eine solide Testmahlzeit, welche mit ^{13}C -Oktansäure markiert wurde, wird vom nüchternen Patienten zu sich genommen. Nach Resorption der isotopenmarkierten Oktansäure im Duodenum wird diese in der Leber oxidiert. Das entstandene $^{13}\text{CO}_2$ wird vom Patienten abgeatmet und die Konzentration durch ein Massenspektrometer oder ein Infrarotgerät gemessen. Liegt weder eine Leberinsuffizienz noch exokrine Pankreasinsuffizienz oder ein Malabsorptionssyndrom vor, so wird die Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ Exhalation von der Geschwindigkeit der Magenentleerung bestimmt. Die Atemproben sollten in Abständen von 15 Minuten über sechs Stunden gewonnen werden. (Glasbrenner und Schütte, 2007) Die Messung kann auch für flüssige Nahrung mit dem ^{13}C -Acetat-Atemtest durchgeführt werden. Verglichen mit der Magenentleerungsszintigraphie liegt die Sensitivität bei 75% und die Spezifität bei 86% für den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest für feste Speisen. (Erckenbrecht und Jonas, 2015, S. 156) Der ^{13}C -Atemtest bietet den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung, demzufolge eignet sich die Untersuchung auch für repetitive Durchführungen, Schwangere, Stillende und Kinder (Szarka *et al.*, 2008). Zwar stellt der ^{13}C - Atemtest die weitaus günstigere Diagnostik im Vergleich zur Szintigraphie dar, allerdings sind auch hier die Testverfahren (Kuyumcu und Götze, 2011) und Auswertungen noch nicht standardisiert (Shin und Camilleri, 2013).

Kabellose Motilitätskapsel

2006 erfolgte die Zulassung der Motilitätskapsel *Smart Pill* durch die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Während der Magen-Darm-Passage werden phasische Druckamplituden, pH-Werte und die Temperatur durch die Kapsel aufgezeichnet und an einen Datenrekorder übermittelt, den der Patient an einem Gürtel um sich trägt. Dieser kann später ausgelesen werden. Anhand des pH-Unterschiedes zwischen Magen und Dünndarm kann die Magenentleerungszeit für feste Speisen, die größer als 1 cm sind, bestimmt werden. Medikamente, welche die Salzsäurebildung reduzieren, sollten möglichst vor der Untersuchung abgesetzt werden. (von Arnim, 2015) Nach einem nächtlichen Fasten wird die Kapsel zusammen mit 50 ml Wasser nach einer standardisierten Mahlzeit vom Patienten zu sich genommen. Die Motilitätskapsel kann im ambulanten Bereich angewendet werden und bringt keine Strahlenbelastung für den

Patienten mit sich. Kontraindiziert ist sie hingegen bei Kindern und bei Verengungen im Bereich des Ösophagus. (Shin und Camilleri, 2013) Bei Kapselretention muss die *Smart Pill* endoskopisch oder chirurgisch geborgen werden (von Arnim, 2015). In der Studie von Lee *et al.* (2019) konnte die Motilitätskapsel bei Menschen ohne Diabetes mit 33,3% mehr Verzögerungen der Magenentleerung erfassen als die Magenentleerungsszintigraphie mit 17,1%. Hingegen registrierte die Szintigraphie bei Menschen mit Diabetes mit 41,7% eine höhere Anzahl an prolongierten Magenentleerungen als die Kapsel mit 17,1%. Die Diagnose einer Gastroparese wurde hier bei einer Retention der Nahrung von 10% nach vier Stunden durch die Szintigraphie und bei einer Passage der Kapsel ins Duodenum von länger als fünf Stunden gestellt. (Lee *et al.*, 2019)

Therapie der Gastroparese

Je nach Schweregrad der Erkrankung kommen folgende Therapieoptionen zum Einsatz (von Arnim, 2015).

Diätetische Maßnahmen

Neben der Ernährung sollten auch der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verbessert werden. Es werden viele kleine passierte Mahlzeiten, etwa vier bis sechs pro Tag, empfohlen, die wenig Fett als auch Ballaststoffe enthalten, da diese sich negativ auf die Magenentleerungszeit auswirken können. Alkoholkonsum und Rauchen sollten ebenfalls vermieden werden, da auch hierbei eine Verzögerung der Magenentleerung vermutet wird. (Kumar *et al.*, 2018)

Einfluss von Medikamenten auf die Magenentleerung

Antihypertensiva wie Calcium-Kanal-Blocker und Clonidine, Anticholinergika, Trizyklische Antidepressiva und Exenatide (Inkretinmimetika) sollten abgesetzt werden (Camilleri, 2007). Es bedingen unter anderem auch Pharmaka wie Opiode, α_2 -adrenerge-Agonisten und β -Agonisten eine Verzögerung der Magenentleerung (von Arnim, 2015).

Blutzuckereinstellung

Es ist nicht geklärt, inwiefern sich eine Optimierung der Blutzuckereinstellung positiv auf die Magenentleerung auswirkt. Hingegen konnte gezeigt werden, dass eine akute Hyperglykämie bei Gesunden und Patienten mit T1DM die Magenentleerung verzögert. (Halland und Bharucha, 2016)

Pharmakotherapie

Die am häufigsten verwendeten Prokinetika zur Therapie der Gastroparese sind *Metoclopramid*, ein Dopaminrezeptorantagonist und *Erythromycin*, ein Motilinrezeptoragonist. Zur Symptomlinderung sollten Antiemetika gegeben werden. Als Erstgabe wird *Dimenhydrinat*, ein Antihistaminikum, empfohlen. (Camilleri, 2007)

Implantation eines Magenschrittmachers

In der Metanalyse von Chu *et al.* (2012) konnte eine Linderung der Symptome und eine beschleunigte Magenentleerung durch die Implantation nachgewiesen werden. Der Magen wird hierbei mit einer drei- bis vier-mal höheren Frequenz als die Eigenfrequenz stimuliert. Patienten mit diabetischer Gastroparese sprachen mehr auf die Implantation an, als Patienten mit idiopathischer oder postoperativer Gastroparese. (Chu *et al.*, 2012)

Chirurgische Therapie

Bisher wurde die Gastrojejunostomie, Pyloromyotomie und komplette oder partielle Gastrektomie als operative Therapie der Gastroparese verwendet. Operative Maßnahmen sollten allerdings nur selten und nur bei ausgewählten Patienten zur Anwendung kommen. (von Arnim, 2015)

2.4 Videokapselendoskopie

Nachfolgend soll auf den bisherigen Einsatz und die Funktionsweise der in dieser Arbeit verwendeten diagnostischen Dünndarmkapsel eingegangen werden.

2.4.1 Einsatz

Die von G. Iddan entwickelte Videokapsel erhielt 2001 die CE-Zertifizierung und wurde durch die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen. Seitdem konnte sie sich im klinischen Alltag etablieren und wird üblicherweise genutzt, um die Dünndarmschleimhaut insbesondere im Rahmen unklarer Blutungen, zu beurteilen. Des Weiteren kommt sie bei Verdacht auf oder bekanntem Morbus Crohn, bei Polyposis-Syndromen, Zöliakie und anderen Dünndarmerkrankungen zur Anwendung. (May *et al.*, 2010) Als wesentliche Kontraindikation gelten Stenosen im Gastrointestinaltrakt. Da trotz moderner Bildgebung der Ausschluss von Stenosen nicht immer gelingt, eignet sich dann die Verwendung der Pilotkapsel. Bleibt diese stecken, löst sie sich auf. Des Weiteren ist sie nicht indiziert bei Schluckstörungen (Aspirationsgefahr), bei Schwangerschaft und bei gleichzeitiger Durchführung einer Magnetresonanztomografie. Bei Schluckstörung kann eine endoskopische Platzierung in den Magen oder Dünndarm erfolgen. (May *et al.*, 2010) Herzschrittmacher und Cardioverter-Defibrillatoren gelten noch als relative Kontraindikation. In in-vivo- als auch in-vitro-Studien konnten keine klinisch relevanten Interferenzen beobachtet werden, dennoch sollte dies im Aufklärungsgespräch angesprochen werden. (Bandorski *et al.*, 2013) Seit dem 11.11.2010 wird die Kapselendoskopie des Dünndarms unter folgenden Bedingungen von der GKV übernommen. Bei einer persistierenden oder rezidivierenden Eisenmangelanämie, bei der ausschließlich ein enteraler Blutverlust vermutet wird oder bei sichtbarem oder okkultem Blut im Stuhl und einer Hb-Konzentration unterhalb des Normbereiches. Zusätzlich dürfen bisher erfolgte endoskopische Untersuchungen von Speiseröhre, Magen, Duodenum, Dickdarm und des Analkanals kein Anzeichen für eine Blutungsquelle ergeben haben und eine durch Medikamente verursachte gastrointestinale Blutung soll ausgeschlossen werden. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011)

2.4.2 Prinzip der Videokapsel

Das Prinzip der verschiedenen zur Verfügung stehenden Kapselendoskopiesysteme ist weitgehend gleich (May *et al.*, 2010). Über Leuchtdioden werden Lichtblitze ausgesandt. Über eine optische Kuppel und Linse trifft das Bild auf eine

komplementäre metalloxidsemikonduktor (*Complementary Metal Oxide Semiconductor* CMOS) Chip-Kamera und wird dann zu einem 433 MHz Radiosender weitergeleitet und mit Hilfe einer Antenne übermittelt. (Keuchel und Hagenmüller, 2005, S. 2) Die Daten werden nach Aufzeichnungsende vom externen Aufzeichnungsgerät auf einen Computer überspielt und mithilfe einer speziellen Software ausgewertet (May *et al.*, 2010). Das externe Aufzeichnungsgerät speichert 55.000-60.000 Einzelbilder, aus denen dann am Computer ein Video konstruiert wird. Anhand eines Zeitachsenbalkens kann der Zeitpunkt des jeweiligen endoskopischen Bildes eingesehen und kommentiert werden. Bei der Auswertung des Videos, also der Bildfolge, kann zwischen fünf bis 25 Bilder pro Sekunde variiert werden. Ein erfahrener Untersucher benötigt für die Auswertung etwa eine Stunde, mit einer Spannweite von 30-120 Minuten. Zwei Silberoxid Batterien dienen zur Stromversorgung. Die Kapsel selbst ist ein Einmalprodukt, sie speichert keine Daten. (Keuchel und Hagenmüller, 2005, S. 2,5-7) Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Kapselendoskopiesysteme unterscheiden sich in Größe der Kapsel, Blickwinkel, Bildrate, Batteriedauer und Übertragung (Kozarek, Chiorean und Wallace, 2015, S. 106).

3 Zielsetzung und Fragestellung

Die Hauptfragestellung bestand darin zu überprüfen, ob es systematische Unterschiede in der Magen- und Dünndarmpassage zwischen den mutmaßlich Gesunden und an Diabetes Erkrankten gibt. Insbesondere sollten an den Gesunden Normwerte ermittelt werden um anschließend zu prüfen, ob sich die Passagezeiten unter Umständen auch zur Diagnose einer verzögerten Magenentleerung und damit einer Gastroparese eignen könnten. Hierzu wurden 378 Kapselendoskopiebefunde im Hinblick auf die Passagezeit reevaluiert und anschließend Normwerte für die mutmaßlich Gesunden definiert und mit den Patienten mit Diabetes verglichen. Zusätzlich wurde die Zeitdauer bis zum Erreichen des Magens und die Gesamttransitzeit zwischen den mutmaßlich Gesunden und den Patienten mit Diabetes verglichen. Als Nebenfragestellung wurde der Einfluss mehrerer Faktoren auf die jeweiligen Transitzeiten (die Zeitdauer bis Erreichen des Magens, die Magenverweildauer, die Dünndarmpassage und die Gesamttransitzeit) überprüft:

- Führt die Einnahme eines Prokinetikums vor der Untersuchung zu einer Verkürzung der Transitzeit?
- Inwiefern beeinflussen Medikamente, die als motilitätssteigernd oder senkend gelten, die Transitzeit?
- Wie wirkt sich das Erheben eines pathologischen Befundes während der Kapseluntersuchung auf die Transitzeit aus?
- Wie beeinflusst das Alter der Patienten die Transitzeit?
- Gibt es einen Unterschied hinsichtlich des Geschlechts bei der Transitzeit?
- Inwiefern beeinflussen Antidiabetika die Transitzeit?
- Weisen Patienten mit einer länger bestehenden Diabeteserkrankung eine längere Passagezeit auf?
- Gibt es einen Unterschied bezüglich der Herkunft der Daten aus Praxis oder Klinik hinsichtlich der Transitzeit?

4 Material und Methoden

Nachfolgend soll auf die Datenerhebung, den Untersuchungsablauf der Kapselendoskopie und die statistischen Tests, die in dieser Arbeit angewendet wurden, näher eingegangen werden.

4.1 Datenerhebung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung vorhandener Kapselendoskopiebefunde und klinischer Datensätze, die im internistischen Praxiszentrum Gießen (IPZ) und der zentralen interdisziplinären viszeral medizinischen Endoskopie (ZIVE) der Universität Gießen im Zeitraum vom 14.02.2007 bis 16.03.2018 erhoben wurden. Das Studienprotokoll (44/18) wurde am 28.03.2018 von der Ethik-Kommission des Fachbereiches Medizin genehmigt. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht kontaktiert.

4.2 Vorbereitung und Durchführung am internistischen Praxiszentrum und Universitätsklinikum Gießen

Aktuell wird die dritte Generation des Kapselendoskopiesystems *PillCam* des Medizintechnikunternehmens *Given Imaging* im IPZ und der ZIVE eingesetzt und mithilfe der Software *Rapid* ausgewertet. Die Aufklärung zur anstehenden Kapsel-Endoskopie des Dünndarms erfolgte mithilfe des *Diomed*-Aufklärungsbogens von Thieme im IPZ und des *proCompliance*-Aufklärungsbogens von Thieme im ZIVE. Zwischen den zwei Aufklärungsbögen bestand kein wesentlicher Unterschied. Die Patienten wurden drei Tage vor der Untersuchung gebeten, kein kernhaltiges Obst mehr zu essen und zwei Tage vor Untersuchung nur noch leichte Kost zu sich zu nehmen. Am Vortag sollten nach dem Frühstück keine festen Speisen mehr eingenommen werden und der Patient wurde dazu veranlasst, mindestens zwei Liter klare Flüssigkeit zu trinken. Im IPZ wurde am Vorabend das Trinken von einem Liter *Movipret*, einem Laxans, zur Darmspülung empfohlen, in der Universitätsklinik von zwei Liter. Die Dauermedikation konnte in der Praxis am Tag der Untersuchung wie gewohnt eingenommen werden, in der Klinik wurde erst drei Stunden nach Kapselinnahme dazu geraten. Ansonsten war der Patient nüchtern beim Eintreffen in der Praxis/Klinik. Vor der Untersuchung wurde der *PillCam*-Rekorder mit der *Rapid*-Software verbunden, um Patienten- und Untersuchungsdaten und Kapsel-ID in den *PillCam*-Rekorder einzugeben und zu speichern (Given Imaging, 2013). Anschließend

wurde der *PillCam*-Sensorengürtel dem Patienten angelegt und der *PillCam*-Rekorder in eine Rekordtasche gesteckt und mit dem Sensorenanschluss am Gürtel verbunden (Given Imaging, 2013). Im Internistischen Praxiszentrum erhielten alle Patienten vor der Untersuchung 20 Tropfen *Sab Simplex*. Dadurch sollen Luftblasen reduziert werden und somit die Beurteilbarkeit der Schleimhaut verbessert werden (May *et al.*, 2010). Aus den Akten der Klinik ging bei einem Teil der Patienten die Einnahme eines Entschäumers und/oder eines Prokinetikums hervor. Als Prokinetika wurden *Domperidon* und *Metoclopramid* (MCP) verwendet. Nach Aktivierung der Kapsel durch die Entnahme aus der Packung, wurde diese vom Patienten mit Wasser geschluckt. Nach zwei Stunden konnten die Patienten wieder trinken, nach vier Stunden essen. In der Klinik wurde die Einnahme eines leichten Imbiss erst nach fünf Stunden erlaubt. Am Untersuchungstag oder Folgetag wurde der Datenrekorder und Zubehör in Klinik und Praxis abgegeben und anschließend erfolgte die Auswertung (Keuchel und Hagenmüller, 2005, S. 3–5).

4.3 Statistik

Zur Datenerfassung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm *Excel 2016* genutzt, die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software *IBM SPSS Statistik 25*. Die Hauptfragestellung bezüglich eines systematischen Unterschiedes in der Transitzeit zwischen den mutmaßlich Gesunden und den Patienten mit Diabetes wurde mithilfe der folgenden Tests ausgewertet:

Für die Auswertung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt, um zu überprüfen, ob eine Variable in der Grundgesamtheit normalverteilt ist (Brosius, 2017, S. 185–196). In dieser Arbeit wurde demzufolge die jeweilige Transitzeit auf Normalverteilung getestet: Die Zeit bis zum Magen, die Magenentleerung, die Dünndarmentleerung und die Gesamtaufzeichnungsdauer. Dies ist Voraussetzung zur Entscheidung für die Auswahl weiterer Tests, da viele statistische Verfahren eine Normalverteilung voraussetzen (Brosius, 2017, S. 185–196). Da die jeweiligen Transitzeiten nicht normalverteilt waren und mehr als zwei unabhängige Stichproben vorlagen, nämlich die Gruppe der Patienten ohne Diabetes, der Patienten mit T1DM, T2DM, T3DM und der Patienten mit T2DM, die diätetisch behandelt wurden, wurde zum Gruppenvergleich der Kruskal-Wallis-Test herangezogen (Prel *et al.*, 2010). Dieser überprüft, inwiefern ein kategorialer Faktor mit $k > 2$ Faktorstufen Einfluss auf ein metrisches Merkmal hat (Eckstein, 2016, S. 149). Dazu werden die beobachteten Werte in aufsteigender Reihenfolge sortiert und dann nummeriert. Anhand dieser Rangzahlen wird dann die Prüfgröße des statistischen Tests berechnet. (Prel *et al.*, 2010) Dazu vergleicht man die Mediane (Janssen und Laatz, 2013, S. 635). Ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde in der gesamten Auswertung angenommen. Die Nebenfragestellungen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test ausgewertet, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit dem oben beschriebenen Kruskal-Wallis-Test. Der Mann-Whitney-U-Test wird zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben hinsichtlich eines nicht normalverteilten, jedoch mindestens ordinalskalierten Merkmals angewendet (Prel *et al.*, 2010). Dazu vergleicht man die zentrale Lage der Verteilungen (Janssen und Laatz, 2013, S. 622). Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Merkmalen, die nicht normalverteilt waren, wurden mithilfe der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman untersucht. Der Rangkorrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen: $-1 \leq r_s \leq 1$. r_s nahe 1 deutet auf einen gleichläufigen monotonen statistischen Zusammenhang, nahe -1 hingegen auf einen gegenläufigen monotonen statistischen Zusammenhang hin. Bei r_s um 0 ist von keinem monotonen statistischen Zusammenhang auszugehen. (Eckstein, 2016, S. 184–187)

Werden mehrere Tests auf einem Datensatz basierend erhoben, steigt die Gefahr des α -Fehlers also die Nullhypothese abzulehnen, obwohl sie richtig ist, stark an. Deshalb sollte die Bonferroni-Korrektur angewendet werden. Ein Testergebnis wird erst dann als signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert kleiner als α/k ist. Dabei entspricht k der Anzahl der durchgeführten Tests. (Weiß, 2013, S. 174) Die Alpha-Adjustierung wurde in dieser Arbeit nur für die Hauptfragestellung angewendet, so ergibt sich hierfür ein korrigiertes Signifikanzniveau von $0,05/4 = 0,0125$. Bei p-Werten kleiner 0,05 im Rahmen der Nebenfragestellungen darf deshalb nur von Auffälligkeiten gesprochen werden.

5 Ergebnisse

Im Folgenden wird zuerst das Patientenkollektiv beschrieben, dann erfolgt die Auswertung zu den jeweiligen Passagezeiten.

5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In dieser Arbeit wurden Daten von 378 Kapselendoskopiefunden aus dem internistischen Praxiszentrum Gießen (IPZ) und der zentralen interdisziplinären viszeralmedizinischen Endoskopie (ZIVE) der Universität Gießen ausgewertet. Vier Patienten erhielten innerhalb weniger Tage eine erneute Kapsel-Untersuchung aufgrund von Kapselretention in Ösophagus, Magen oder Dünndarm. In diesen vier Fällen wurde nur die zweite erfolgreiche Untersuchung in die Datensammlung aufgenommen. Befunde von Patienten, in welchen Zeitangaben zur Passage größtenteils fehlten, wurden ebenfalls nicht erfasst. Die Kapsel wurde bei neun Patienten endoskopisch in den Magen gebracht, bei fünf per Endoskop in den Dünndarm. Diese Fälle wurden von der Auswertung ausgeschlossen (Tabelle 1). Bei zehn Patienten wurde im Zeitraum der ausgewerteten Daten zweimal eine Kapseluntersuchung durchgeführt (Tabelle 1). Bei neun dieser Patienten wurde die Untersuchung mit der längeren Verweildauer im Magen von der Auswertung ausgeschlossen. Bei dem anderen Patienten wurde aufgrund von fehlenden Angaben in den Befunden zur ersten Magenaufnahme die Untersuchung mit der längeren Transitzeit bis zum Dünndarm von der Auswertung ausgeschlossen. Bei vier dieser zehn Patienten lag eine familiär adenomatöse Polyposis vor, zwei davon waren kolektomiert worden. Bei einem der zehn Patienten lag ein Garner-Syndrom vor, auch bei diesem war das Kolon entfernt worden. Der weitere Patient litt unter einem Peutz-Jeghers-Syndrom. Die restlichen vier Patienten hatten unklare rezidivierende gastrointestinale Blutungen. Bei einem Patient wurde keine der zwei Untersuchungen in die Auswertung aufgenommen, da die Kapsel bei der Untersuchung mit der kürzeren Verweildauer endoskopisch in den Magen eingebracht worden war. Nach dem Ausschließen dieser Fälle wurden schließlich 355 Datensätze ausgewertet.

Tabelle 1: Ausgeschlossene Fälle von der Datenanalyse

Bei zweimal untersuchten Patienten wurde eine Untersuchung von der Auswertung ausgeschlossen.

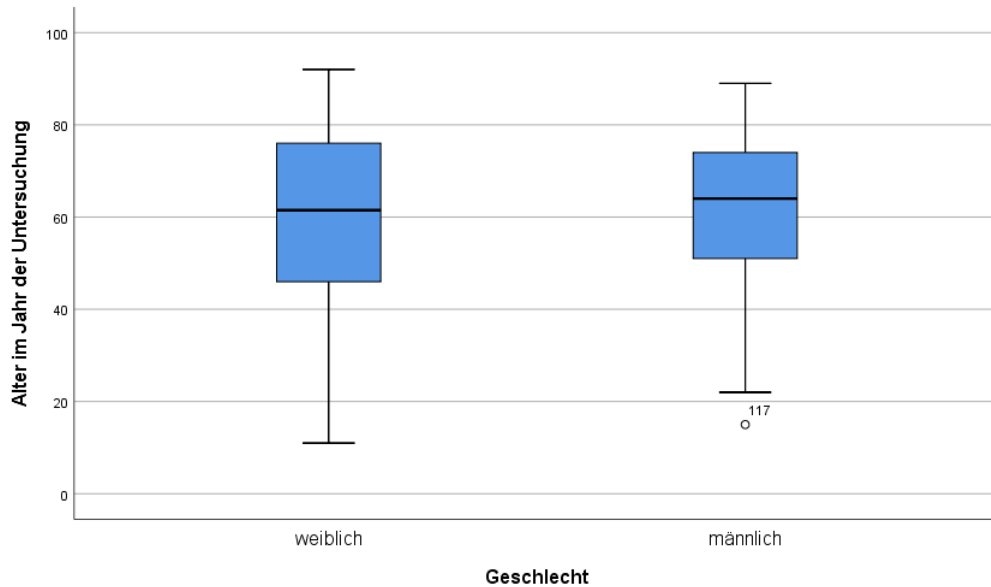
Zweimal untersuchte Patienten n=10		
Indikation	Anzahl	Kolektomie
Kapselendoskopie		
Familiär adenomtöse Polyposis	4	2
Garner-Syndrom	1	1
Peutz-Jeghers-Syndrom	1	
Rezidivierende gastrointestinale Blutungen	4	
Endoskopisch eingebrachte Kapseln n=14		
In den Magen	9	
In den Dünndarm	5	

5.1.1 Alter und Geschlecht

Von den 355 ausgewerteten Patienten waren 202 (56,9%) weiblich und 153 (43,1%) männlich. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten lag bei 59,19 ($\pm 19,93$) Jahren. Die Altersspanne lag zwischen 11 und 92 Jahren. Der Median betrug 61,50 Jahre. Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 60,95 ($\pm 17,15$) Jahre mit dem jüngsten Patienten im Alter von 15 Jahren und dem Ältesten von 89 Jahren und einem Median von 64,00 Jahren (Abbildung 1). Das Alter und Geschlecht der verschiedenen Diabetes-Typen ist im Kapitel 5.1.4 aufgelistet.

Abbildung 1: Altersstatistik, gruppiert nach Geschlecht

Das Alter im Jahr der Untersuchung ist in Jahren angegeben. Die Zahl des Ausreißers entspricht der von SPSS vergebenen Fallnummer.



5.1.2 Medikamenteneinnahme

Bei 350 (98,6%) der Patienten des Kollektivs konnte ausgewertet werden, ob und wenn ja, welche Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Kapseluntersuchung erfolgte. Bei fünf (1,4%) der Patienten konnte hierzu keine Information den Akten entnommen werden. Beta-Blocker wurden von 140 (39,4%), Calcium-Kanal-Blocker von 49 (13,8%), Anticholinergika von 21 (5,9%) und Opioide von 33 (9,3%) der 355 untersuchten Patienten eingenommen (Tabelle 2). 55 (15,5%) der untersuchten Patienten erhielten vor der Untersuchung ein Prokinetikum, bei 145 (40,8%) erfolgte keine vorige Gabe. Bei 155 (43,7%) konnten hierzu keine weiteren Angaben gemacht werden. Als Prokinetikum wurde größtenteils *Domperidon* als auch MCP verwendet.

Tabelle 2: Patienten mit Einnahme von Medikamenten mit Einwirkung auf die gastrointestinale Motilität

Eingenommen/nicht eingenommen, keine Angabe (k.A.) sowie Gesamtzahl. Die Prozentzahl entspricht der relativen Häufigkeit.

		Beta-Blocker	Calcium-Kanal-Blocker	Anti-cholinergika	Opioide
Ein-nahme	nein	210 (59,2%)	301 (84,8%)	329 (92,7%)	317 (89,3%)
	ja	140 (39,4%)	49 (13,8%)	21 (5,9%)	33 (9,3%)
k.A.		5 (1,4%)	5 (1,4%)	5 (1,4%)	5 (1,4%)
Gesamt		355 (100%)	355 (100%)	355 (100%)	355 (100%)

5.1.3 Pathologischer Befund

Bei 215 (60,6%) der Patienten zeigte sich ein pathologischer Befund im Rahmen der Kapseluntersuchung. Diesbezüglich unauffällig war die Untersuchung bei 105 (29,6%) der Patienten. Bei 35 (9,9%) konnten keine Angaben zum Kapselbefund den Akten entnommen werden. Die Variable Kapselbefund gibt an, ob während der Kapseluntersuchung ein pathologischer Befund gefunden wurde. Bis zu vier verschiedene Pathologien wurden pro Patient beschrieben. Jede Einzelne kann eine von insgesamt 33 Ausprägungen annehmen (Tabelle 3). Wurde zum Beispiel eine Gastritis festgestellt, so ist die Ausprägung der ersten Variable (Pathologie 1) zwei und die der restlichen Variablen (Pathologie 2-4) 0. Dies bedeutet, dass kein weiterer Befund vorliegt. Am häufigsten wiesen die Patienten als pathologischen Befund Erosionen auf (17,2%), gefolgt von Angiodysplasien (11,7%). Bei weiteren 2,3% wurden Angiodysplasien explizit im Duodenum beschrieben, bei weiteren 2,3% im Jejunum und bei 1,3 % im Ileum. Als dritthäufigster Befund zeigten sich Polypenknospen mit einem Anteil von 8,4 % an den genannten Pathologien.

Tabelle 3: Häufigkeit der in den Befunden beschriebenen Pathologien

Verdacht auf (V.a.), fraglich (fragl.), entzündlich (entz.). Die Prozentzahl entspricht der relativen Häufigkeit.

		n (Anzahl)	Prozent
Häufigkeiten der jeweiligen Pathologien	Bulbitis	8	2,6%
	Gastritis	21	6,8%
	Duodenitis	22	7,1%
	Jejunitis	18	5,8%
	Ileitis	10	3,2%
	Colitis	3	1,0%
	Angiodysplasie	36	11,7%
	Angiodysplasie Duodenum	7	2,3%
	Angiodysplasie Jejunum	7	2,3%
	Angiodysplasie Ileum	4	1,3%
	NSAR-Läsion	5	1,6%
	Lymphangieektasie	10	3,2%
	Lymphangieektasie Dünndarm	4	1,3%
	Venektasie Dünndarm	7	2,3%
	Teleangiektasie	1	0,3%
	V.a. Achalasie	1	0,3%
	V.a. Gist	1	0,3%
	V.a. Crohn	15	4,9%
	Polypenknospen	26	8,4%
	Adenom	13	4,2%
	fragl. Raumforderung Bulbus	1	0,3%
	entz. Lymphfollikel Ileum	1	0,3%
	Sickerblutung Dünndarm	1	0,3%
	untere GI-Blutung	20	6,5%
	Brunneriom	1	0,3%
	Drüsenkörperzysten	3	1,0%
	Obere GI-Blutung	4	1,3%
	V.a. Malignom	1	0,3%
	Erosionen	53	17,2%
	Fundusvarizen	1	0,3%
	Gave	1	0,3%
	Petechiale Blutungen Dünndarm	1	0,3%
	Zottenatrophie	1	0,3%
Gesamt		308	100,0%

5.1.4 Beschreibung des Anteils der Patienten mit und ohne Diabetes im Kollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus vier (1,13%) Patienten mit T1DM, 61 (17,18%) mit T2DM, die medikamentös behandelt wurden, 13 (3,66%) mit T2DM, deren Diabetes diätetisch behandelt wurde und zwei (0,57%) Patienten mit T3DM. Bei den restlichen 275 (77,46%) ging keine diabetische Stoffwechselstörung aus den Akten hervor. Von den Patienten ohne Diabetes waren 160 weiblich (58,2%) und 115 männlich (41,8%). Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten ohne Diabetes lag bei 55,67 ($\pm 20,16$) Jahren mit einer Altersspanne zwischen 11 und 92 Jahren und einem Median von 55,50 Jahren. Die männlichen Patienten ohne Diabetes waren im Durchschnitt 58,53 ($\pm 17,78$) Jahre alt, mit dem jüngsten Patienten im Alter von 15 Jahren und dem ältesten Patienten im Alter von 89 Jahren. Der Median lag bei 63,00 Jahren. Von den Patienten mit T1DM waren zwei (50%) weiblich und zwei (50%) männlich. Das durchschnittliche Alter und der Median der weiblichen Patienten mit T1DM lag bei 62,00 ($\pm 1,41$) Jahren, die jüngere Patientin war 61 Jahre, die ältere Patientin 63 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter und der Median der zwei männlichen Patienten mit T1DM lag bei 47,50 ($\pm 4,95$) Jahren, der jüngere Patient war 44 Jahre, der ältere Patient 51 Jahre alt. Die 31 (50,8%) weiblichen Patienten mit T2DM waren im Durchschnitt 71,23 ($\pm 12,25$) Jahre alt, mit der jüngsten Patientin im Alter von 40 Jahren und der ältesten Patientin im Alter von 86 Jahren. Der Median lag bei 75,00 Jahren. Die 30 (49,2%) männlichen Patienten mit T2DM waren im Durchschnitt 70,60 ($\pm 9,54$) Jahre alt mit einer Altersspanne zwischen 43 und 85 Jahren. Der Median lag bei 73,00 Jahren. Das durchschnittliche Alter und der Median der zwei (100%) männlichen Patienten mit T3DM lag bei 42,00 ($\pm 11,31$) Jahren, der jüngere Patient war 34 Jahre, der ältere Patient 50 Jahre alt. Von den Patienten mit T2DM, die diätetisch behandelt wurden, waren neun (69,2%) weiblich und vier (30,8%) männlich. Die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt 79,78 ($\pm 6,67$) Jahre alt mit einer Altersspanne zwischen 73 und 90 Jahren. Der Median lag bei 77 Jahren. Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten lag bei 74,50 ($\pm 13,91$) Jahren, mit dem jüngsten im Alter von 57 Jahren und dem ältesten Patienten im Alter von 88 Jahren. Der Median lag bei 76,50 Jahren.

Für zwei (50%) der Patienten mit T1DM, für 41 (67,2%) der medikamentös eingestellten Patienten mit T2DM, für zwei (100%) der Patienten mit T3DM und für fünf (38,5%) der diätetisch behandelten Patienten mit T2DM, konnte die Dauer der diabetischen Stoffwechselstörung seit der Erstdiagnose berechnet werden. War in den

Akten nur das Jahr der Erstdiagnose beziehungsweise Jahr und Monat angegeben, so floss der 01.01. des datierten Jahres als Datum der Erstdiagnose in die Auswertung ein. Die durchschnittliche Dauer für die Patienten mit T1DM lag bei 28,32 ($\pm 9,66$) Jahren mit einer minimalen Dauer von 21,49 Jahren und einer maximalen Dauer von 35,15 Jahren und einem Median von 28,32 Jahren. Für die medikamentös eingestellten Patienten mit T2DM konnte eine durchschnittliche Diabetesdauer von 8,64 ($\pm 7,82$) Jahren mit einer minimalen Dauer von 0,09 Jahren und einer maximalen Dauer von 37,37 Jahren berechnet werden und einem Median von 6,06 Jahren. Die durchschnittliche Diabetesdauer der diätetisch behandelten Patienten mit T2DM betrug 13,23 ($\pm 15,51$) Jahre mit der kürzesten Dauer von 0,73 Jahren und der längsten Dauer der Erkrankung von 37,21 Jahren und einem Median von 3,86 Jahren. Bei den Patienten mit T3DM lag die durchschnittliche Diabetesdauer bei 5,00 ($\pm 4,30$) Jahren mit einem minimalen Wert von 1,96 und einem maximalen Wert von 8,05 Jahren und einem Median von 5,00 Jahren (Abbildung 2). *Metformin* wurde von 32 der Patienten mit T2DM eingenommen, Sulfonylharnstoffe von neun Patienten mit T2DM, Insulin von vier der Patienten mit T1DM, von 23 der Patienten mit T2DM und von einem der Patienten mit T3DM. Der weitere Patient mit T3DM des Kollektivs wurde hingegen diätetisch behandelt. SGLT-2-Hemmer wurden von fünf der Patienten mit T2DM eingenommen. Glinide wurden von vier der Patienten mit T2DM und Gliptine von 13 der Patienten mit T2DM eingenommen. Abbildung 3 verdeutlicht die Verteilung der Antidiabetikaeinnahme.

Abbildung 2: Diabetesdauer gruppiert nach Diabetes-Typen

Die Diabetesdauer ist in Jahren angegeben. Die Zahl des Ausreißers entspricht der von SPSS vergebenen Fallnummer.

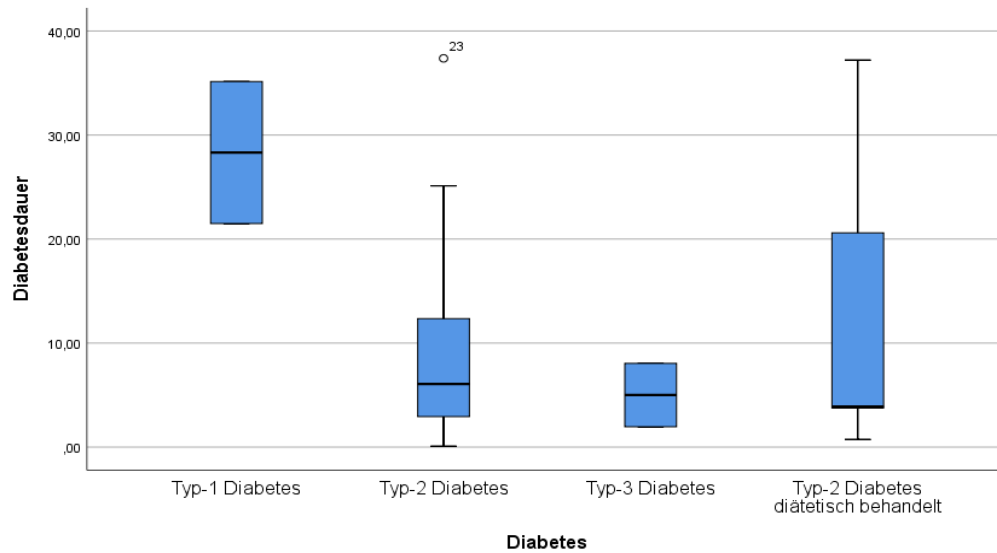
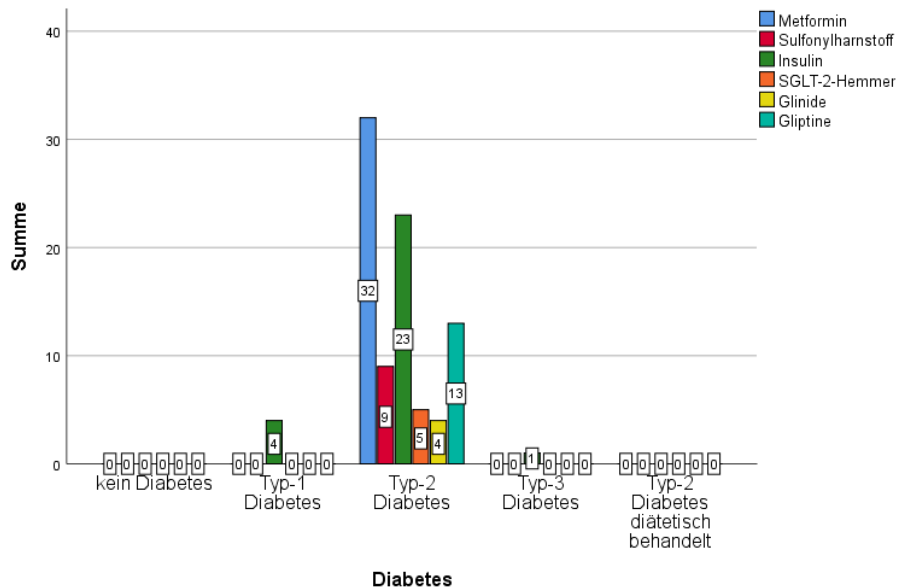


Abbildung 3: **Antidiabetikaeinnahme gruppiert nach Diabetes-Typen**

Summe entspricht der Häufigkeit der Einnahme des Medikaments.



5.1.5 Fehlende Transferzeiten

Bei zehn Patienten fehlte im Auswertungsprogramm *Rapid* und den Kapselbefunden die Zeit der ersten Magenaufnahme. Ein Patient davon war gastrektomiert worden, bei einem weiteren begann die Kapsel erst im Dünndarm aufzuzeichnen, bei den übrigen acht konnte keine Angabe zu dem fehlenden Wert im Befund gefunden werden. Die Zeit bis zur ersten Dünndarmaufnahme fehlte bei einem Patienten im Auswertungsprogramm und Kapselbefund, auch hierzu keine Angabe. Die Zeitangabe bis zum Erreichen der Ileozäkalklappe beziehungsweise die erste Zäkumaufnahme fehlte bei 51 Patienten. Aus den Kapselbefunden ging hervor, dass bei acht davon die Ileozäkalklappe, bei weiteren vier das Zäkum im Rahmen der Untersuchung nicht erreicht wurde. Neun der 51 Patienten waren kolektomiert worden, bei sieben war die Beurteilung der Lage der Kapsel aufgrund von Restverschmutzung nicht möglich. Bei einem weiteren Patienten konnte das Erreichen des Zäkums nicht klar abgegrenzt werden, bei einem anderen war die Bildübertragung nach zehn Minuten beendet. Bei

21 Patienten ging keine Angabe zum Fehlen der Zeitangabe aus den Kapselbefunden hervor (Tabelle 4).

Tabelle 4: Fehlende Zeitangaben für die jeweilige Transitzeit der Kapsel

Die Prozentzahl entspricht der relativen Häufigkeit.

Fehlende Zeitangabe für die erste Magenaufnahme n=10 (2,82 %)	
Gastrektomie	1
Aufnahmebeginn Dünndarm	1
Keine Angabe	8
Fehlende Zeitangabe für die erste Dünndarmaufnahme n=1 (0,28 %)	
Keine Angabe	1
Fehlende Zeitangabe für erste Aufnahme auf Höhe der Ileozäkalklappe/erstes Dickdarmbild n=51 (14,37 %)	
Ileozäkalklappe nicht erreicht	8
Zäkum nicht erreicht	4
Kolektomie	9
Restverschmutzung	7
Erreichen des Zäkums nicht beurteilbar	1
Bildübertragung abgebrochen	1
Keine Angabe	21

5.1.6 Berechnung der Transferzeiten

Die Magenverweildauer wurde aus der Differenz zwischen erster Dünndarmaufnahme und erster Magenaufnahme berechnet. Das Ende des Dünndarms war in der Praxis und der Klinik jeweils durch unterschiedliche Lokalisationen definiert worden. So war entweder die erste Zeitangabe auf Höhe der Ileozäkalklappe oder die erste Zäkumaufnahme in den Befunden angegeben worden. Für keinen Patienten gehen beide Werte in die Auswertung ein, jeweils eine Zeitangabe wurde in den Befunden beschrieben. Zur Berechnung der Variablen: Dauer der Dünndarmpassage wurden die beiden Variablen: erste Zeitangabe auf Höhe der Ileozäkalklappe und erste Zäkumaufnahme zu einer Variablen zusammengefasst und dann die Zeitangabe der ersten Dünndarmaufnahme davon subtrahiert.

5.2 Auswertung der jeweiligen Passagezeiten

Es folgen die Ergebnisse der jeweils separaten Auswertung für die Zeit bis in den Magen, die Magenpassage, die Dünndarmpassage und die Gesamttransitzeit.

5.2.1 Zeit bis zum Magen

Die Zeit vom Schlucken der Kapsel bis zur ersten Aufnahme im Magen konnte für 267 (97,1%) der Patienten ohne Diabetes, vier (100%) der Patienten mit T1DM, 59 (96,7%) der medikamentös behandelten Patienten mit T2DM, 13 (100%) der diätetisch behandelten Patienten mit T2DM und zwei (100%) der Patienten mit T3DM berechnet werden. Anschließend wurde für die 267 mutmaßlich gesunden Patienten ohne Diabetes Referenzwerte bestimmt. Da es sich um eine asymmetrische Verteilung der Daten handelte, wurde der Normbereich durch Perzentilen berechnet (Gerok, 2007, S. 7–9). Hierzu wurde ein neuer Datensatz erstellt, der nur die Patienten ohne Diabetes beinhaltete und anschließend daraus das 2,5% und 97,5% Quantil für die Variable: Zeit bis zum Magen berechnet. Patienten mit Werten kleiner des 2,5% und größer des 97,5% Quantils wurden ausgeschlossen und nun ein neuer Datensatz aus den Werten der Patienten innerhalb der 95% Perzentile erstellt. Danach wurden die Fälle der Patienten mit Diabetes zu diesem Datensatz wieder hinzugefügt. Die folgenden Berechnungen und Auswertungen basieren auf diesem nun zusammengeführten Datensatz. Die Methodik der Auswertung wurde so für die Magen- und Dünndarmpassage und Gesamttransitzeit übernommen. Tabelle 5 gibt die verschiedenen Kennzahlen für die Variable: Zeit bis zum Magen für die nun 261 Patienten ohne Diabetes, vier Patienten mit T1DM, 59 medikamentös behandelten Patienten mit T2DM, 13 diätetisch behandelten Patienten mit T2DM und zwei Patienten mit T3DM an. Graphisch wird dies in Abbildung 4 dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine logarithmische Darstellung um die verschiedenen Größenbereiche anschaulicher zu gestalten.

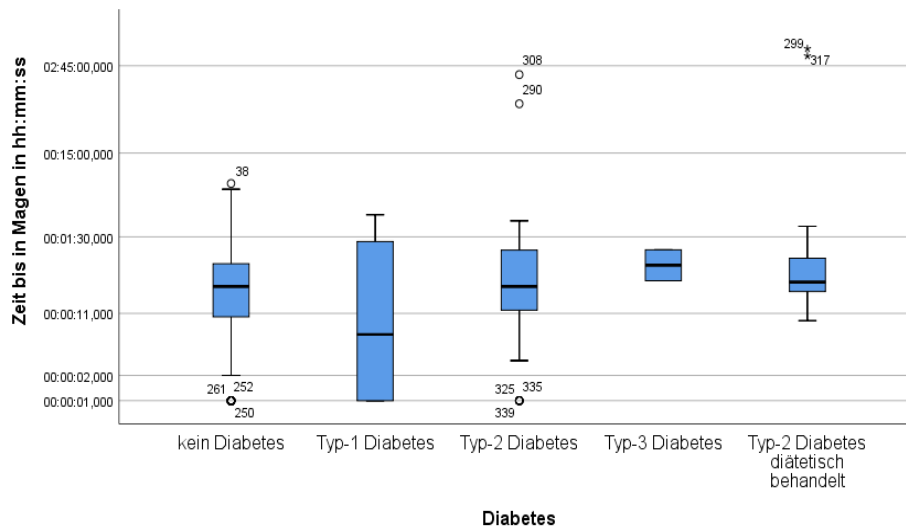
Tabelle 5: Kennzahlen für die Variable: Zeit bis zum Magen

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

Zeit bis Magen		
Kein Diabetes	Mittelwert	0:00:37
	Median	0:00:23
	Std.-Abweichung	0:00:53,25
	Minimum	0:00:01
	Maximum	0:06:30
T1DM	Mittelwert	0:00:51
	Median	0:00:19
	Std.-Abweichung	0:01:17,81
	Minimum	0:00:01
	Maximum	0:02:45
T2DM	Mittelwert	0:03:48
	Median	0:00:23
	Std.-Abweichung	0:18:14,25
	Minimum	0:00:01
	Maximum	2:09:18
T3DM	Mittelwert	0:00:45
	Median	0:00:45
	Std.-Abweichung	0:00:25,46
	Minimum	0:00:27
	Maximum	0:01:03
T2DM diätetisch behandelt	Mittelwert	0:37:21
	Median	0:00:26
	Std.-Abweichung	1:30:17,66
	Minimum	0:00:09
	Maximum	4:23:21

Abbildung 4: Lage und Verteilung der Variablen: Zeit bis zum Magen für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes

Die Zahl des Ausreißers entspricht der von SPSS vergebenen Fallnummer. Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Da von keiner Normalverteilung der Daten auszugehen war, wurde der Kruskal-Wallis-Test zum Gruppenvergleich zwischen den Gruppen (kein Diabetes, T1DM, T2DM medikamentös behandelt, T3DM und T2DM diätetisch behandelt) herangezogen. Der Test lieferte einen p-Wert von 0,339 ($p > 0,0125$). Als Nächstes erfolgte die Korrelationsanalyse für die benötigte Zeit bis in den Magen, das Alter der Patienten im Jahr der Untersuchung und die Diabetesdauer mithilfe der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (Tabelle 6). Die Korrelation zwischen der Zeit bis in den Magen und dem Alter im Jahr der Untersuchung betrug $r = 0,262$ ($p = 0,001$). Die Korrelation zwischen der Zeit bis in den Magen und der Diabetesdauer betrug $r = 0,056$ ($p = 0,702$) und die Korrelation zwischen der Diabetesdauer und dem Alter im Jahr der Untersuchung betrug $r = -0,102$ ($p = 0,479$).

Tabelle 6: Korrelationsanalyse für die Zeit bis zum Magen

r=Korrelationskoeffizient; *p*=*p*-Wert (2-seitig); *n*=Anzahl; *hh:mm:ss*=
Stunden:Minuten:Sekunden.

	Alter im Jahr der Untersuchung in Jahren	Diabetesdauer in Jahren
Zeit bis in Magen in hh:mm:ss	<i>r</i> =0,262 <i>p</i> =0,001 <i>n</i> =339	<i>r</i> =0,056 <i>p</i> =0,702 <i>n</i> =49
Diabetesdauer in Jahren	<i>r</i> =-0,102 <i>p</i> =0,479 <i>n</i> =50	<i>r</i> =1,000 - <i>n</i> =50

Der Einfluss der folgenden Faktoren (Tabelle 7), wie etwa die Einnahme eines Prokinetikums vor der Untersuchung, auf die Transitzeit bis zum Magen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder des Kruskal-Wallis-Tests überprüft. Tabelle 7 zeigt die entsprechenden *p*-Werte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Die auffälligen *p*-Werte sind markiert.

Tabelle 7: Gruppenvergleiche für die Zeit bis zum Magen

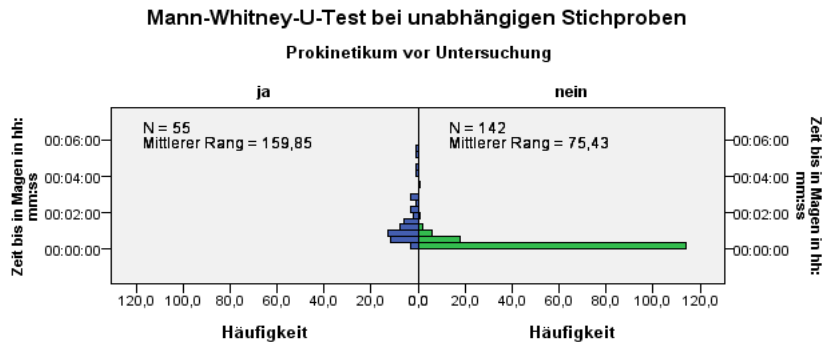
* entspricht dem exakten p-Wert (2-seitig), ansonsten ist der asymptotische p-Wert (2-seitig) angegeben. Auffällige p-Werte sind fettgedruckt. Die Variable Herkunft der Daten gibt an, ob die Daten aus der Klinik oder Praxis stammen, die Variable Kapselbefund, ob während der Untersuchung ein pathologischer Befund gefunden wurde, bis zu vier verschiedene Pathologien (Pathologie 1-4) wurden pro Patient beschrieben (vgl. 5.1.3).

Variable	p-Wert
Prokinetikum	0,001
Herkunft der Daten	0,001
Geschlecht	0,001
Kapselbefund	0,018
Pathologie-1	0,001
Pathologie-2	0,190
Pathologie-3	0,438
Pathologie-4	0,515 *
Beta-Blocker	0,001
Calcium-Kanal-Blocker	0,001
Anticholinergika	0,493
Opioide	0,981
Metformin	0,905
Sulfonylharnstoff	0,940
Insulin	0,892
SGLT-2-Hemmer	0,575
Gliptine	0,406
Glinide	0,504

Für die Passagezeit bis zum Magen zeigten sich auffällige p-Werte für die Variablen: Prokinetikum, Herkunft der Daten, Geschlecht, Kapselbefund, Pathologie-1, Beta-Blocker und Calcium-Kanal-Blocker. Es folgen hierzu noch Angaben zum mittleren Rang (Abbildungen 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Die Abbildungen 9, 10, 11, 12, 13, 14 sind im Anhang zu finden.

Abbildung 5: Rangtest für die Einnahme eines Prokinetikums vor der Untersuchung für die Zeit bis zum Magen

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	197
Mann-Whitney-U	7.251,500
Wilcoxon-W	8.791,500
Teststatistik	7.251,500
Standardfehler	357,625
Standardisierte Teststatistik	9,358
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,000

5.2.2 Magenentleerung

Für 267 Patienten ohne Diabetes, vier Patienten mit T1DM, 59 medikamentös behandelte Patienten mit T2DM, 12 diätetisch behandelte Patienten mit T2DM und die zwei Patienten mit T3DM konnte die Zeit der Magenentleerung berechnet werden. Nach Berechnung der 95% Perzentile für die Patienten ohne Diabetes flossen noch die Werte von 255 Patienten ohne Diabetes in die Auswertung ein. Tabelle 8 zeigt die verschiedenen Kennzahlen für die Variable: Dauer der Magenentleerung der verschiedenen Gruppen, die graphisch in Abbildung 6 dargestellt werden.

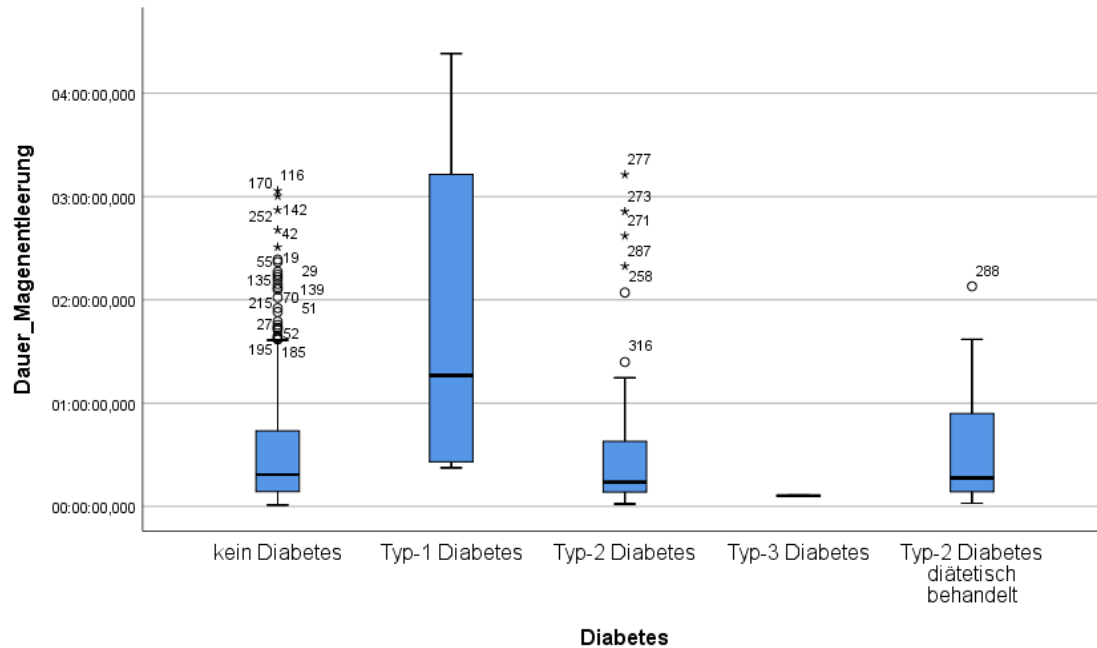
Tabelle 8: Kennzahlen für die Variable: Dauer der Magenentleerung

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

Dauer der Magenentleerung		
Kein Diabetes	Mittelwert	0:34:24
	Median	0:18:27
	Std.-Abweichung	0:38:30,34
	Minimum	0:00:49
	Maximum	3:03:26
T1DM	Mittelwert	1:49:23
	Median	1:16:03
	Std.-Abweichung	1:52:10,64
	Minimum	0:22:25
	Maximum	4:23:03
T2DM	Mittelwert	0:32:25
	Median	0:14:05
	Std.-Abweichung	0:42:57,44
	Minimum	0:01:27
	Maximum	3:12:45
T3DM	Mittelwert	0:06:14
	Median	0:06:14
	Std.-Abweichung	0:00:32,53
	Minimum	0:05:51
	Maximum	0:06:37
T2DM diätetisch behandelt	Mittelwert	0:35:58
	Median	0:16:30
	Std.-Abweichung	0:40:50,10
	Minimum	0:01:50
	Maximum	2:07:53

Abbildung 6: Lage und Verteilung der Variablen: Dauer der Magenentleerung für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes

Die Dauer der Magenentleerung ist in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden) angegeben. Die Zahl des Ausreißers entspricht der von SPSS vergebenen Fallnummer.



Der Kruskal-Wallis-Test lieferte im Gruppenvergleich zwischen den Gruppen (kein Diabetes, T1DM, T2DM medikamentös behandelt, T3DM und T2DM diätetisch behandelt) einen p-Wert von 0,122 ($p > 0,0125$) für die Dauer der Magenentleerung. Anschließend erfolgte die Korrelationsanalyse für die Magenentleerung. Die Korrelation zwischen der Dauer der Magenentleerung und dem Alter der Patienten im Jahr der Kapseluntersuchung betrug $r = 0,016$ ($p = 0,767$). Die Korrelation zwischen der Dauer der Magenentleerung und der Diabetesdauer betrug $r = -0,053$ ($p = 0,718$) und die Korrelation zwischen der Diabetesdauer und dem Alter im Jahr der Untersuchung betrug $r = -0,102$ ($p = 0,479$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelationsanalyse für die Magenentleerung

r=Korrelationskoeffizient; *p*=*p*-Wert (2-seitig); *n*=Anzahl; *hh:mm:ss*=
Stunden:Minuten:Sekunden.

	Alter im Jahr der Untersuchung in Jahren	Diabetesdauer in Jahren
Magenentleerung in hh:mm:ss	<i>r</i> =0,016 <i>p</i> =0,767 <i>n</i> =332	<i>r</i> =-0,053 <i>p</i> =0,718 <i>n</i> =49
Diabetesdauer in Jahren	<i>r</i> =-0,102 <i>p</i> =0,479 <i>n</i> =50	<i>r</i> =1,000 - <i>n</i> =50

Zudem zeigt Tabelle 10 den Einfluss der unten genannten kategorialen Variablen auf die Magenentleerung.

Tabelle 10: Gruppenvergleiche für die Magenentleerung

* entspricht dem exakten p-Wert (2-seitig), ansonsten ist der asymptotische p-Wert (2-seitig) angegeben. Die Variable Herkunft der Daten gibt an, ob die Daten aus der Klinik oder Praxis stammen, die Variable Kapselbefund, ob während der Untersuchung ein pathologischer Befund gefunden wurde, bis zu vier verschiedene Pathologien (Pathologie 1-4) wurden pro Patient beschrieben (vgl. 5.1.3).

Variable	p-Wert
Prokinetikum	0,344
Herkunft der Daten	0,868
Geschlecht	0,898
Kapselbefund	0,810
Pathologie-1	0,292
Pathologie-2	0,318
Pathologie-3	0,283
Pathologie-4	0,439 *
Beta-Blocker	0,611
Calcium-Kanal-Blocker	0,091
Anticholinergika	0,364
Opioide	0,808
Metformin	0,935
Sulfonylharnstoff	0,588
Insulin	0,671
SGLT-2-Hemmer	0,609
Gliptine	0,429
Glinide	0,403

5.2.3 Dünndarmpassage

Es konnte von 234 Patienten ohne Diabetes, vier Patienten mit T1DM, 54 medikamentös behandelten Patienten mit T2DM, zehn diätetisch behandelten Patienten mit T2DM und zwei Patienten mit T3DM die Zeit der Dünndarmpassage ausgewertet werden. Nach Berechnung der 95% Perzentile für die Patienten ohne Diabetes konnten die Werte von noch 224 Patienten ohne Diabetes in die Auswertung einbezogen werden. Tabelle 11 und Abbildung 7 geben die Lage und Streuung für die Dauer der Dünndarmpassage unter den verschiedenen Gruppen wieder.

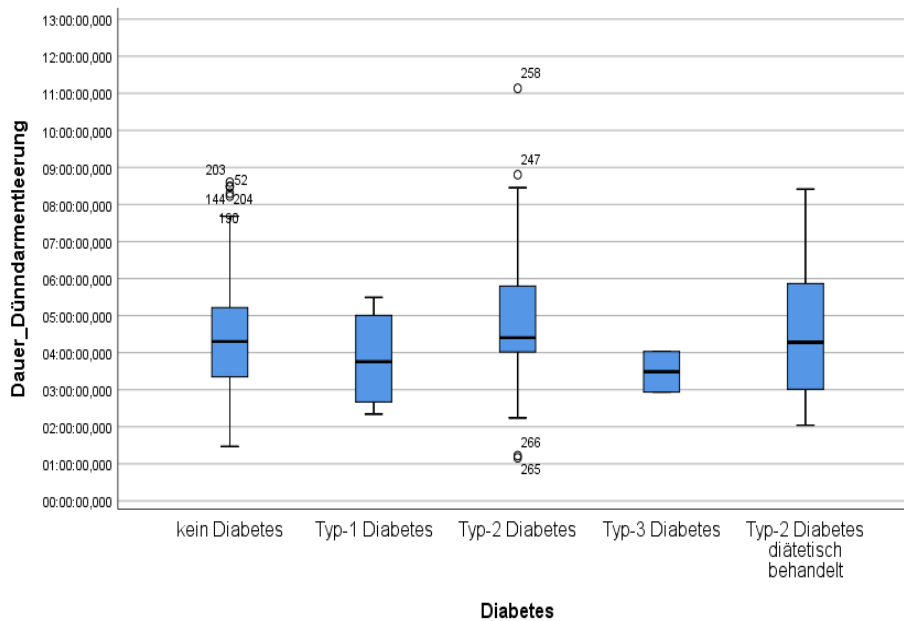
Tabelle 11: Kennzahlen für die Variable: Dauer der Dünndarmpassage

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

Dauer der Dünndarmpassage		
Kein Diabetes	Mittelwert	4:23:00
	Median	4:18:10
	Std.-Abweichung	1:30:27,08
	Minimum	1:28:04
	Maximum	8:36:08
T1DM	Mittelwert	3:50:15
	Median	3:45:27
	Std.-Abweichung	1:25:49,70
	Minimum	2:20:33
	Maximum	5:29:34
T2DM	Mittelwert	4:51:05
	Median	4:24:16
	Std.-Abweichung	1:50:15,99
	Minimum	1:09:44
	Maximum	11:08:03
T3DM	Mittelwert	3:29:01
	Median	3:29:01
	Std.-Abweichung	0:46:33,07
	Minimum	2:56:06
	Maximum	4:01:56
T2DM diätetisch behandelt	Mittelwert	4:34:54
	Median	4:16:52
	Std.-Abweichung	2:09:31,34
	Minimum	2:02:27
	Maximum	8:24:55

Abbildung 7: Lage und Verteilung der Variablen: Dünndarmpassage für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes

Die Dauer der Dünndarmentleerung ist in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden) angegeben. Die Zahl des Ausreißers entspricht der von SPSS vergebenen Fallnummer.



Der Kruskal-Wallis-Test lieferte im Gruppenvergleich zwischen den Gruppen (kein Diabetes, T1DM, T2DM medikamentös behandelt, T3DM und T2DM diätetisch behandelt) einen p-Wert von 0,354 ($p > 0,0125$) für die Dauer der Dünndarmpassage. Die Korrelation zwischen der Dauer der Dünndarmpassage und dem Alter der Patienten im Jahr der Kapseluntersuchung betrug $r = 0,101$ ($p = 0,084$). Die Korrelation zwischen der Dauer der Dünndarmpassage und der Diabetesdauer betrug $r = -0,042$ ($p = 0,782$) und die Korrelation zwischen der Diabetesdauer und dem Alter der Patienten im Jahr der Kapseluntersuchung betrug $r = -0,102$ ($p = 0,479$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelationsanalyse für die Dauer der Dünndarmpassage

r=Korrelationskoeffizient; *p*=*p*-Wert (2-seitig); *n*=Anzahl; *hh:mm:ss*=
Stunden:Minuten:Sekunden.

	Alter im Jahr der Untersuchung in Jahren	Diabetesdauer in Jahren
Dauer Dünndarmpassage in <i>hh:mm:ss</i>	<i>r</i> =0,101 <i>p</i> =0,084 <i>n</i> =294	<i>r</i> =-0,042 <i>p</i> =0,782 <i>n</i> =46
Diabetesdauer in Jahren	<i>r</i> =-0,102 <i>p</i> =0,479 <i>n</i> =50	<i>r</i> =1,000 - <i>n</i> =50

Die *p*-Werte für die Frage nach Einfluss der unten genannten Variablen auf die Dünndarmpassage sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Gruppenvergleiche für die Dünndarmpassage

* entspricht dem exakten p-Wert (2-seitig), ansonsten ist der asymptotische p-Wert (2-seitig) angegeben. Auffällige p-Werte sind fettgedruckt. Die Variable Herkunft der Daten gibt an, ob die Daten aus der Klinik oder Praxis stammen, die Variable Kapselbefund, ob während der Untersuchung ein pathologischer Befund gefunden wurde, bis zu vier verschiedene Pathologien (Pathologie 1-4) wurden pro Patient beschrieben (vgl. 5.1.3).

Variable	p-Wert
Prokinetikum	0,065
Herkunft der Daten	0,258
Geschlecht	0,732
Kapselbefund	0,511
Pathologie-1	0,836
Pathologie-2	0,657
Pathologie-3	0,646
Pathologie-4	0,811 *
Beta-Blocker	0,284
Calcium-Kanal-Blocker	0,102
Anticholinergika	0,775
Opioide	0,330
Metformin	0,876
Sulfonylharnstoff	0,427
Insulin	0,038
SGLT-2-Hemmer	0,167
Gliptine	0,182
Glinide	0,558

Für die Dauer der Dünndarmentleerung zeigte sich für die Variable Insulin ein auffälliger p-Wert. Die im Anhang befindliche Abbildung 15 macht hierfür Angaben.

5.2.4 Aufzeichnungsdauer

Die Aufzeichnungsdauer gibt die Transitzeit bis zum Ausscheiden der Kapsel beziehungsweise bis zur Erschöpfung der Batterien der Kapsel an. Die genaue Lage der Kapsel bei Aufzeichnungsende kann nicht immer exakt nachvollzogen werden. Die Werte der Patienten zur Aufzeichnungsdauer, die kolektomiert oder gastrektomiert worden waren, wurden von der Auswertung der Variablen Aufzeichnungsdauer ausgeschlossen. Des Weiteren wurden die Werte der Patienten ausgeschlossen, bei denen in den Befunden das Nicht-Erreichen der Ileozäkalklappe beziehungsweise des Zäkums beschrieben worden war oder die Aufzeichnung erst im Dünndarm begann beziehungsweise die Bildübertragung nur zehn Minuten erfolgte. In diesen Fällen kann explizit davon ausgegangen werden, dass die Aufzeichnungsdauer nicht der gesamten Passage durch den Gastrointestinaltrakt entspricht. Zuerst wurde nach Ausschließen der eben genannten Fälle ein neuer Datensatz erstellt. Für 253 Patienten ohne Diabetes, vier Patienten mit T1DM, 59 medikamentös behandelte Patienten mit T2DM, 13 diätetisch behandelte Patienten mit T2DM und zwei Patienten mit T3DM konnte die Gesamtaufzeichnungsdauer bestimmt werden. Vor Beginn der Auswertung wurde zudem noch das 95% Perzentil basierend auf diesem neu erstellten Datensatz für die Patienten ohne Diabetes berechnet. Anschließend wurden die Fälle der Patienten mit Diabetes mit den Fällen der Patienten ohne Diabetes im 95% Perzentil wieder zusammengefügt und ein neuer Datensatz erstellt. Nach Bestimmung der Referenzwerte für die Patienten ohne Diabetes gingen noch die Werte von 241 Patienten ohne Diabetes in die Auswertung ein. Tabelle 14 und Abbildung 8 geben die Kennzahlen für die Verteilung der Variablen: Aufzeichnungsdauer gruppiert nach Diabetes an.

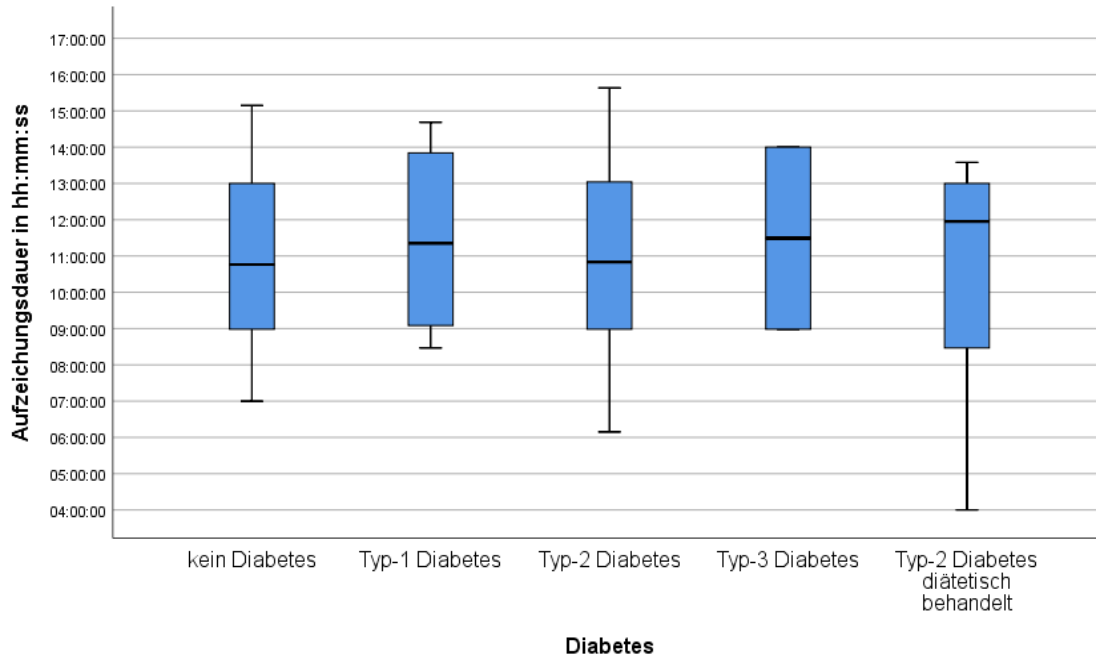
Tabelle 14: Kennzahlen für die Variable: Aufzeichnungsdauer

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

Aufzeichnungsdauer		
Kein Diabetes	Mittelwert	10:51:29
	Median	10:46:00
	Std.-Abweichung	2:10:47
	Minimum	7:00:00
	Maximum	15:09:00
T1DM	Mittelwert	11:27:45
	Median	11:21:00
	Std.-Abweichung	2:52:34
	Minimum	8:28:00
	Maximum	14:41:00
T2DM	Mittelwert	11:00:06
	Median	10:50:00
	Std.-Abweichung	2:23:57
	Minimum	6:09:00
	Maximum	15:38:00
T3DM	Mittelwert	11:29:30
	Median	11:29:30
	Std.-Abweichung	3:32:50
	Minimum	8:59:00
	Maximum	14:00:00
T2DM diätetisch behandelt	Mittelwert	10:12:50
	Median	11:57:00
	Std.-Abweichung	3:08:34
	Minimum	4:00:00
	Maximum	13:35:00

Abbildung 8: Lage und Verteilung der Variablen: Aufzeichnungsdauer für die unterschiedlichen Gruppen der Variablen Diabetes

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Der Kruskal-Wallis-Test lieferte ein p von 0,928 ($p > 0,0125$) für die Aufzeichnungsdauer für die verschiedenen Gruppen von Diabetes. Zudem wurde zwischen der Aufzeichnungsdauer und dem Alter der Patienten im Jahr der Untersuchung eine Korrelation von $r = 0,080$ ($p = 0,152$) errechnet. Zwischen der Aufzeichnungsdauer und der Diabetesdauer ergab sich eine Korrelation von $r = -0,158$ ($p = 0,283$) und zwischen der Diabetesdauer und dem Alter der Patienten im Jahr der Kapseluntersuchung ergab sich eine Korrelation von $r = -0,114$ ($p = 0,442$) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Korrelationsanalyse für die Aufzeichnungsdauer

r=Korrelationskoeffizient; *p*=*p*-Wert (2-seitig); *n*=Anzahl; *hh:mm:ss*=
Stunden:Minuten:Sekunden.

	Alter im Jahr der Untersuchung in Jahren	Diabetesdauer in Jahren
Aufzeichnungsdauer in hh:mm:ss	<i>r</i> =0,080 <i>p</i> =0,152 <i>n</i> =319	<i>r</i> =-0,158 <i>p</i> =0,283 <i>n</i> =48
Diabetesdauer in Jahren	<i>r</i> =-0,114 <i>p</i> =0,442 <i>n</i> =48	<i>r</i> =1,000 - <i>n</i> =48

Tabelle 16 gibt die *p*-Werte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ für die Nebenfragestellung wieder.

Tabelle 16: Gruppenvergleiche für die Aufzeichnungsdauer

* entspricht dem exakten p-Wert (2-seitig), ansonsten ist der asymptotische p-Wert (2-seitig) angegeben. Auffällige p-Werte sind fettgedruckt. Die Variable Herkunft der Daten gibt an, ob die Daten aus der Klinik oder Praxis stammen, die Variable Kapselbefund, ob während der Untersuchung ein pathologischer Befund gefunden wurde, bis zu vier verschiedene Pathologien (Pathologie 1-4) wurden pro Patient beschrieben (vgl. 5.1.3).

Variable	p-Wert
Prokinetikum	0,001
Herkunft der Daten	0,129
Geschlecht	0,369
Kapselbefund	0,760
Pathologie-1	0,537
Pathologie-2	0,358
Pathologie-3	0,059
Pathologie-4	0,336 *
Beta-Blocker	0,026
Calcium-Kanal-Blocker	0,387
Anticholinergika	0,118
Opioide	0,708
Metformin	0,569
Sulfonylharnstoff	0,041
Insulin	0,379
SGLT-2-Hemmer	0,341
Gliptine	0,166
Glinide	0,846

Für die Aufzeichnungsdauer zeigten sich auffällige p-Werte für die Variablen: Prokinetikum, Beta-Blocker und Sulfonylharnstoff. Die im Anhang befindlichen Abbildungen 16,17,18 liefern nähere Angaben zum Rangtest für die auffälligen p-Werte.

5.2.5 Zusammenfassung der Passagezeiten für die mutmaßlich gesunden Patienten ohne Diabetes

Tabelle 17 zeigt zusammenfassend den Mittelwert und Median der jeweiligen Passagezeiten für die im Normbereich liegend mutmaßlich gesunden Patienten ohne Diabetes.

Tabelle 17: Passagezeiten der Patienten ohne Diabetes

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

	Mittelwert	Median
Zeit bis in den Magen	0:00:37	0:00:23
Dauer der Magenentleerung	0:34:24	0:18:27
Dauer der Dünndarmentleerung	4:23:00	4:18:10
Aufzeichnungsdauer	10:51:29	10:46:00

6 Diskussion

Die Gastroparese beschreibt eine Verzögerung der Magenentleerung in Abwesenheit einer Obstruktion. Die Inzidenz für die Entwicklung einer Gastroparese ist für Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. (Angeli und O'Grady, 2018) Schwierigkeiten ergeben sich jedoch in der Diagnosestellung (Lee *et al.*, 2019). Die als Goldstandard geltende Magenentleerungsszintigraphie (Häring *et al.*, 2011, S. 485) ist kostenintensiv (Erckenbrecht und Jonas, 2015, S. 156), kaum standardisiert und stellt eine Strahlenbelastung dar (Lee *et al.*, 2019). Auch der zur Verfügung stehende ¹³C-Atemtest ist kaum standardisiert (Shin und Camilleri, 2013) (Kuyumcu und Götze, 2011). Die Wirksamkeit der kabellosen Motilitätskapsel ist Thema aktueller Forschung (Lee *et al.*, 2019). Als mögliche Alternative zu den bisherigen Verfahren wurde daher in dieser Arbeit der klinische Stellenwert und die Aussagekraft diagnostischer Dünndarmkapseln überprüft, da diese in der Klinik etabliert sind und keine relevanten Kontraindikationen bestehen (Kurniawan *et al.*, 2015). Hierfür wurden 378 Kapselendoskopiebefunde aus dem internistischen Praxiszentrum Gießen (IPZ) und der zentralen interdisziplinären viszeral medizinischen Endoskopie (ZIVE) der Universität Gießen herangezogen. Zuerst wurde für die Passagezeit der mutmaßlich gesunden Patienten ohne Diabetes Normwerte definiert und anschließend mit der Passagezeit der Patienten mit Diabetes verglichen. Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Magens, die Magenverweildauer, die Dünndarmpassage und die Gesamttransitzeit wurden hierfür jeweils getrennt betrachtet. Zusätzlich wurde als Nebenfragestellung untersucht, inwiefern die folgenden Faktoren die Transitzeit beeinflussen: Die Einnahme eines Prokinetikums vor der Untersuchung, motilitätsbeeinflussende Medikamente in der Arzneimittelanamnese sowie das Erheben eines pathologischen Befundes während der Kapseluntersuchung. Des Weiteren wurde die Einnahme von Antidiabetika, das Alter der Patienten im Jahr der Kapseluntersuchung, das Geschlecht, die Dauer der diabetischen Stoffwechselstörung und die Herkunft der Daten aus Praxis oder Klinik im Bezug auf die Transitzeit betrachtet.

In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede für die Transitzeit bis zum Erreichen des Magens und für die Magenentleerung zwischen den Patienten mit und ohne Diabetes festgestellt werden. Für die Zeit vom Schlucken der Kapsel bis zur ersten Magenaufnahme lieferte der Gruppenvergleich einen p-Wert von 0,339 ($p > 0,0125$) und für die Dauer der Magenentleerung wurde ein p von 0,122 ($p > 0,0125$)

bestimmt. Ebenso wurden für die Dauer der Dünndarmentleerung mit einem p von 0,354 ($p > 0,0125$) und die Gesamttransitzeit mit einem p von 0,928 ($p > 0,0125$) keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich beobachtet. Aus diesem Grund ist von keinem systematischen Unterschied in der Zeit bis zum Magen, der Dauer der Magenentleerung, der Dünndarmentleerung und der Gesamttransitzeit zwischen den Gruppen (kein Diabetes, T1DM, T2DM medikamentös behandelt, T3DM und T2DM diätetisch behandelt) auszugehen. Die jeweiligen Kennzahlen wie Median und Mittelwert können Tabelle 5, 8, 11 und 14 entnommen werden.

Dem aktuellen Stand der Forschung ist allerdings zu entnehmen, dass etwa 40% der Patienten mit einem langjährigen T1DM sowie etwa 20% der Patienten mit einem T2DM an einer Verzögerung der Magenentleerung leiden (Kim und Kuo, 2019). Daher stellt sich nun die Frage, inwiefern die Videokapselendoskopie geeignet ist, Magenentleerungsstörungen und Motilitätsstörungen zu diagnostizieren. Studien, in welchen die Transferzeiten durch den Gastrointestinaltrakt von einem großen Kollektiv an Menschen mit Diabetes mit einem Kontrollkollektiv durch die Videokapselendoskopie verglichen werden, sind selten und schwer zu vergleichen. Dies ist vor allem damit zu erklären, dass unterschiedliche Entscheidungskriterien angewandt wurden.

In der Studie von Triantafyllou *et al.* (2007) wurde die Magen- und Dünndarmpassagezeit von 29 Patienten mit T2DM und 58 Menschen ohne Diabetes mithilfe der Videokapselendoskopie bestimmt und dann verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit langjährigem Diabetes, die Magenpassagezeit etwa um 60 min verlängert ist im Vergleich zu der Nicht-Diabetes Kontrollgruppe. Daneben konnte bei den Patienten mit Diabetes mellitus gezeigt werden, dass nur 50% der Kapseln das Zäkum erreichten, sofern die Magenpassagezeit länger als 90 min war. Lag die Magenpassagezeit über 240 min, kam keine Kapsel bis ins Zäkum. Unterschiede der Dünndarmpassagezeiten der zwei Gruppen konnten nicht erhoben werden. (Triantafyllou *et al.*, 2007) Demgegenüber wiesen in der Publikation von Egea-Valenzuela *et al.* (2019), in der die Wirkung von demographischen und klinischen Parametern der Patienten auf die Magen- und Dünndarmtransitzeit betrachtet wurden, die 163 Patienten mit Diabetes (Mittelwert: 37,28 min; Median: 18 min; Interquartilabstand: 8-48 min) im Vergleich zu den 468 Patienten ohne Diabetes keine verlängerte Magenpassage auf (Mittelwert: 32,72 min; Median: 17 min;

Interquartilabstand:8-46 min) ($p=0,443$). Für die Dünndarmpassage konnte hingegen für die 163 Patienten mit Diabetes (Mittelwert:269,18 min; Median:248 min; Interquartilabstand:196-317 min) eine verlängerte Passagezeit gegenüber der 468 Patienten ohne Diabetes (Mittelwert:245,78 min; Median:232 min; Interquartilabstand:172,75-298 min) festgestellt werden ($p=0,017$). (Egea-Valenzuela *et al.*, 2019) Auch in der Studie von Carter *et al.* (2014), die den Einfluss der folgenden Faktoren auf die Magenentleerung untersuchte, konnte zwischen den 76 Patienten mit normaler Magenpassagezeit (in dieser Studie wurde eine Magenpassage >45 min als verzögert angesehen) und den 24 Patienten mit verlängerter Magenpassage kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Prävalenz an Diabetes mellitus, motilitätssenkenden Medikamenten und der Indikation zur Kapselendoskopie festgestellt werden. Des Weiteren wurde kein Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich des Hämoglobinwertes, des C-reaktiven Proteins und des Albuminwertes gesehen. Unter den 76 Patienten mit normaler Magenpassage befanden sich sechs Patienten mit Diabetes, unter den Patienten mit verlängerter Magenpassage zwei Patienten mit Diabetes, dies lieferte einen p -Wert von 1,00. (Carter *et al.*, 2014) Ebenso konnte in der Publikation von Postgate *et al.* (2009), die den Nutzen von Abfuhrmitteln und Prokinetika im Hinblick auf Komplettierung der Kapselpassage und die Bildqualität untersuchte, kein Unterschied in der Transitzeit durch den Magen ($p=0,99$) und den Dünndarm ($p=0,85$) der nur acht Patienten mit Diabetes und der 142 Patienten ohne Diabetes ermittelt werden (Postgate *et al.*, 2009). Ferner wurde in der Studie von Westerhof *et al.* (2009), in der Risikofaktoren für eine unvollständige Videokapseluntersuchung gesucht wurden, zwischen den 40 Patienten mit Diabetes (84,6% davon Patienten mit T2DM) und den 251 Patienten ohne Diabetes kein Unterschied in der Magenpassagezeit beobachtet (Westerhof, Weersma und Koornstra, 2009).

Die Literaturübersicht zeigt, dass der Stellenwert der Videokapselendoskopie hinsichtlich der Detektierung einer Gastroparese und Enteropathie bei Menschen mit Diabetes kontrovers diskutiert werden muss. Dabei ist zu bedenken, dass etwa 40% der Patienten mit T1DM und etwa 20% der Patienten mit T2DM an einer Magenentleerungsstörung leiden sollen (Kim und Kuo, 2019). Allerdings muss auch bedacht werden, dass nicht nur die diabetische Stoffwechselstörung zu einer Gastroparese führen kann (vergleiche Kapitel 2.3.4). Da die anderen genannten Ursachen in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen wurden beziehungsweise die

idiopathische Gastroparese, die mit 36% eine häufige Ätiologie der Gastroparese darstellt (von Arnim, 2015), nicht ausgeschlossen werden kann, muss davon ausgegangen werden, dass auch bei Patienten ohne Diabetes eine Magenentleerungsstörung vorlag. Dies wiederum erschwerte die Auswertung. Wie in der Einleitung bereits ausgeführt, wiesen in der Studie von Bharucha *et al.* (2009) 28 (22%) der 129 untersuchten Patienten mit Diabetes in der Szintigraphie eine verkürzte Magenentleerung auf (Bharucha *et al.*, 2009). Diese Tendenz sollte demzufolge auch berücksichtigt werden.

Zur Berechnung der Gesamttransitzeit wurde die letzte Aufnahme im Kolon verwendet. Es muss jedoch bedacht werden, dass die exakte Lage der Kapsel zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig festzumachen ist. Daher kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Kapsel wirklich den Anus erreichte. Aus diesem Grund kann die Gesamttransitzeit nur eingeschränkt berücksichtigt werden. Zudem wurden in dieser Arbeit sowohl die zweite Generation der *PillCam* als auch die dritte Generation verwendet. Die *PillCam SB2* weist eine Batterielaufzeit von acht Stunden auf, die *PillCam SB3* bereits eine Batterielaufzeit von 12 Stunden (Gerson, 2016, S. 17–18). Auch dies schränkt die Aussagekraft der Gesamttransitzeit ein. In der Studie von Aasen *et al.* (2019) konnten zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Generationen bezüglich der Rate der unvollständigen Untersuchungen beobachtet werden, jedoch wurde hier als unvollständige Untersuchung das Nicht-Erreichen des Zäkums definiert. (Aasen *et al.*, 2019)

In dieser Arbeit muss auch von einem Einfluss, verursacht durch die Inhomogenität des Patientenkollektivs, auf die beschriebenen Transferzeiten der Gruppen (kein Diabetes, T1DM, T2DM medikamentös behandelt, T3DM und T2DM diätetisch behandelt) ausgegangen werden. Die Inhomogenität des Kollektivs wurde durch die unterschiedliche Dosierung des Laxans am Vorabend der Untersuchung, die teilweise erfolgte Einnahme eines Entschäumers am Tag der Untersuchung, die teilweise erfolgte Prokinetika-einnahme und die Medikamenteneinnahme am Tag der Untersuchung verursacht.

In einigen Studien wurde bisher der Effekt der Dünndarmvorbereitung mit *Polyethylenglycol* (PEG), einem Laxans und *Simethicon*, einem Entschäumer, auf die diagnostische Ausbeute und Transitzeiten untersucht. Aufgrund der etwas voneinander

abweichenden Studiendesigns werden die Studien kurz einzeln vorgestellt. Fang *et al.* (2009) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe A (Patienten, die zwei Liter PEG seit dem Vorabend zu sich genommen hatten) und der Gruppe B (die zusätzlich zur PEG-Lösung 600 mg *Simethicon* erhalten hatten) für die Zeit der Magenentleerung nachweisen ($p=0,868$). Jedoch konnte für die Gruppe B eine verlängerte Dünndarmentleerung beobachtet werden ($p=0,003$). (Fang, Chen und Zhang, 2009) In der Studie von Spada *et al.* (2010) erhielt die Gruppe A zwei Liter PEG und 160 mg *Simethicon* 16 Stunden vor der Untersuchung. Die Gruppe B hielt zwei Tage vor der Untersuchung eine ballaststofffreie Diät ein und nahm ein Tag zuvor nur noch klare Flüssigkeiten zu sich. Für beide Gruppen konnte weder für die Zeit der Magenentleerung ($p=0,2$) noch die Dünndarmpassage ($p=0,7$) ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. (Spada *et al.*, 2010) Die Studie von Rosa *et al.* (2013) konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die Zeit der Magenentleerung ($p=0,381$) und für die Dünndarmentleerung ($p=0,998$) für drei distinkte Patientengruppen zeigen. Im Rahmen dieser Studie nahmen Patienten der Gruppe A 24 Stunden vor der Untersuchung nur noch Flüssigkeiten zu sich und fasteten über Nacht. Patienten der Gruppe B nahmen zusätzlich zum Prozedere von Gruppe A zwei Liter PEG am Vorabend ein und Patienten der Gruppe C nahmen zusätzlich zum Prozedere von Gruppe B 100 mg *Simethicon* 30 Minuten vor der Untersuchung ein. (Rosa *et al.*, 2013). Auch die Studie von Wei *et al.* (2008) zeigte weder für die Zeit der Magenentleerung ($p=0,69$) noch für die Dünndarmpassage ($p=0,76$) signifikante Unterschiede auf. In dieser Studie nahmen Patienten aus Gruppe A 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn nur noch einen Liter klarer Flüssigkeit zu sich. Patienten aus Gruppe B erhielten am Vorabend einen Liter PEG und Patienten aus Gruppe C nahmen zusätzlich zu einem Liter PEG 300 mg *Simethicon* 20 Minuten vor der Untersuchung ein. (Wei *et al.*, 2008) Ob die beschriebenen Transferzeiten nun durch die unterschiedliche Dosierung des Laxans und die teilweise erfolgte Einnahme eines Entschäumers beeinflusst wurden, bleibt der aktuellen Studienlage zufolge offen.

Zudem erhielten in dieser Arbeit 15,5% des Kollektivs ein Prokinetikum (*Domperidon* oder MCP), 40,8% nahmen kein Prokinetikum vor der Untersuchung ein und bei 43,7% waren diesbezüglich keine Angaben zu finden. In der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Koulaouzidis *et al.* (2013), in die 17 Studien eingeschlossen worden sind, wurde der Einfluss von Prokinetika auf das Erreichen des Zäkums durch die Kapsel untersucht. Bei Prokinetika-einnahme war eine höhere Ankommensrate im

Zäkum zu sehen (OR [95% CI]: 1.96 [1.38-2.78]). Unter MCP war die Komplettierung im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich zu erkennen (OR [95% CI]: 2.8 [1.35-3.21]), wohingegen *Erythromycin* keinen Nutzen zeigte (OR [95% CI]: 1.36 [0.61-3.03]). Allerdings wurde der Nutzen durch die Prokinetika nur bei zusätzlicher Einnahme mit Abführmitteln und/oder Echtzeitübertragung der Bilder beobachtet. Zudem konnte gezeigt werden, dass unter MCP die Magenpassage und Dünndarmpassage signifikant kürzer war (gebündelte Differenz in den Mittelwerten [95% CI]: 12,47 [4,98- 19,95] und 19,31 [5,96-32,67]). (Koulaouzidis *et al.*, 2013) Auch in der vorliegenden Arbeit wurde als Nebenfragestellung der Einfluss der Einnahme eines Prokinetikums auf die Passagezeiten durch den Gastrointestinaltrakt untersucht, jedoch nicht auf die Passagezeiten der verschiedenen Diabetes-Typen. Auffälligkeiten wurden für die Zeit bis zum Magen und für die Gesamttransitzeit beobachtet. Diskutiert werden muss hierbei ein jeweils höherer mittlerer Rang bei Prokinetika-einnahme. Die Gruppe von Mikami *et al.* (2016) untersuchte den Effekt von MCP auf die Peristaltik des Ösophagus und den ösophagogastralen Übergang. Sie konnte zeigen, dass unter MCP vor allem die Peristaltik im distalen Ösophagus erhöht wurde und dass der mittlere Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters darunter anstieg. (Mikami *et al.*, 2016) Die Erhöhung des mittleren Ruhedrucks des Sphinkters unter MCP könnte eine mögliche Erklärung für die längere Zeit bis zum Magen unter Prokinetika-einnahme darstellen. Vermutlich beeinflusst auch die Dosierung des Prokinetikums die jeweiligen Transitzeiten entscheidend.

Eine weitere Einschränkung in der Homogenität des Kollektivs stellt die nicht pausierte Medikamenteneinnahme am Tag der Kapseluntersuchung in dieser Arbeit dar. In der Praxis konnte die Dauermedikation wie gewohnt am Morgen eingenommen werden, in der Klinik drei Stunden nach Kapsel-einnahme. In der hier vorliegenden Arbeit wurde als Nebenfragestellung nur der Einfluss von β -Blockern, Calciumantagonisten, Anticholinergika, Opioiden und Antidiabetika auf die jeweiligen Transitzeiten untersucht. Diese wurden jedoch nicht in den Gruppenvergleich miteinbezogen. Auffälligkeiten zeigten sich hier für die Transitzeit bis zum Magen bei Beta-Blocker Einnahme. Hier lieferte der Mann-Whitney-U-Test einen höheren mittleren Rang bei Beta-Blocker Einnahme, ebenso für die Gesamttransitzeit bei Einnahme eines Beta-Blockers. Die längere Zeit bis zum Magen bei Beta-Blocker Einnahme lässt sich gegebenenfalls durch einen höheren unteren Ösophagussphinkertonus erklären (Yoshida *et al.*, 2010). In der Studie von Yoshida *et al.* (2010) wurde der Effekt von Antihypertensiva auf die

Motilität des Ösophagus und die gastroösophageale Refluxkrankheit untersucht. Unter *Atenolol* wurde eine Zunahme des Drucks des unteren Ösophagussphinkters gesehen, allerdings auch eine Zunahme der peristaltischen Spitzendrücke im mittleren und unteren Segment des Ösophaguskörpers. Zudem waren die peristaltischen Drücke unter *Nifedipine*, einem Calcium-Kanal Blocker, niedriger als bei Probanden ohne Medikamenteneinnahme. (Yoshida *et al.*, 2010) In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei Calcium-Kanal Blocker Einnahme eine längere Zeit bis zum Magen beobachtet, dies könnte durch die niedrigeren Drücke erklärt werden (Yoshida *et al.*, 2010). Es bleibt unklar, weshalb in der hier vorliegenden Arbeit unter Beta-Blocker Einnahme eine längere Gesamttransitzeit gesehen wurde, da unter Beta-Blocker Einnahme der inhibitorische Einfluss auf exzitatorische cholinerge Neuronen in den Darmganglien blockiert werden soll (Hallerback *et al.*, 1988). Für die Zeit der Dünndarmentleerung wurde unter Insulineinnahme ein höherer mittlerer Rang in dieser Arbeit beobachtet. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass eine Insulintherapie bei allen Patienten mit T1DM und T2DM, bei welchen eine Ernährungsumstellung und orale Antidiabetika keine ausreichende Wirkung mehr zeigen, indiziert ist (Arastéh *et al.*, 2018, S. 710). Dies macht somit das Vorhandensein einer diabetische Neuropathie wahrscheinlicher. Unter Sulfonylharnstoffeinnahme wurde eine kürzere Gesamttransitzeit beobachtet. Ein möglicher Erklärungsansatz zeigte sich nicht, allerdings muss dabei auch die Größe des Stichprobenumfangs (n=9) beachtet werden. Für die jeweiligen Berechnungen wurde weder die Dosierung, noch die einzelnen Medikamente der Arzneimittelgruppen einzeln untersucht, dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Als Nebenfragestellung wurden mithilfe der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman Zusammenhänge zwischen den jeweiligen Transferzeiten und dem Alter im Jahr der Untersuchung und der Diabetesdauer berechnet. Die Vermutung, dass mit zunehmendem Alter und einer längeren Zeitdauer des Bestehens der diabetischen Stoffwechselstörung auch die Transferzeiten verlängert sind, konnten nicht bestätigt werden. Es konnten für keine der beschriebenen Transferzeiten bedeutende Zusammenhänge für Alter und Diabetesdauer festgestellt werden. Zudem konnten keine Auffälligkeiten für die jeweiligen Transitzeiten im Hinblick auf das Geschlecht beobachtet werden. Eine Ausnahme stellt die Zeit bis zum Magen dar, für welche Männer einen höheren mittleren Rang aufwiesen. Die Datenlage hierzu ist allerdings widersprüchlich. So konnte Niv *et al.* (2016) keinen Einfluss von Alter und Geschlecht

auf die Magen- und Dünndarmentleerung feststellen (Niv, Pinchasovich und Yanai, 2016). Hingegen konnte Egea-Valenzuela *et al.* (2019) eine längere Dünndarmpassage bei Männern und Patienten über 60 Jahren zeigen (Egea-Valenzuela *et al.*, 2019). In der Studie von Pérez-Cuadrado-Robles *et al.* (2018), in welcher Patienten unter 75 Jahren als jung klassifiziert wurden, über 75 Jahren als alt, wurde eine kürzere Magenpassage für die alten Patienten beobachtet ($p=0,001$) und eine kürzere Dünndarmpassage bei den als jung klassifizierten Patienten ($p<0,001$) (Pérez-Cuadrado-Robles *et al.*, 2018). Basierend auf dieser Studienlage ist es schwer zu schlussfolgern, inwiefern Alter und Geschlecht die Passagezeiten der Kapselendoskopie beeinflussen.

Ferner wurde als Nebenfragestellung untersucht, ob das Erheben eines pathologischen Befundes während der Kapseluntersuchung Einfluss auf die jeweiligen Transferzeiten hat. Die Hypothese, dass diese bei Vorliegen eines pathologischen Befundes verändert sind, konnte nicht bestätigt werden. Eine Ausnahme stellte die Zeit bis zum Magen dar, die einen höheren mittleren Rang beim Vorliegen eines pathologischen Befundes aufwies. Hingegen konnte in älteren Studien eine längere Dünndarmpassage bei Vorliegen von Pathologien gezeigt werden (Egea-Valenzuela *et al.*, 2019). Diese erwägen als Grund hierfür jedoch ein höheres Erkennen von Läsionen bei langsamerer Dünndarmpassage (Girelli, Soncini und Rondonotti, 2017). Des Weiteren wurde in dieser Arbeit der Einfluss der insgesamt 33 Ausprägungen, die als mögliche Pathologie in den Befunden beschrieben worden waren, auf die jeweiligen Transitzeiten untersucht. Beispielsweise ist durch Blut eine laxierende Wirkung beschrieben (G. Michels, 2017, S. 432) und eine vermutete mittlere intestinale Blutung stellt die Hauptindikation für die Durchführung einer Videokapselendoskopie dar (Kurniawan *et al.*, 2015). Somit bestand auch hier die Vermutung, dass die Passagezeiten bei Vorliegen der verschiedenen untersuchten Pathologien verändert sein könnten. Schwierigkeiten in der Auswertung ergaben sich jedoch zum einen darin, dass pro Patient bis zu vier verschiedene Ausprägungen beschrieben worden waren, welche folglich in vier verschiedenen Variablen (Pathologie-1, Pathologie-2, Pathologie-3, Pathologie-4) festgehalten wurden. Der Einfluss der verschiedenen Ausprägungen auf die Transitzeit konnte allerdings nur pro Variable untersucht werden. Zum anderen muss der geringe Stichprobenumfang der jeweiligen Pathologien bedacht werden (Tabelle 3). Auffälligkeiten wurden nur für die Zeit bis zum Magen

gefunden (Abbildung 12). Insgesamt wurden als am häufigsten auftretende Pathologien Erosionen, Angiodysplasien und Polypenknospen gefunden.

Es ist nicht verwunderlich, dass Angiodysplasien, welche Erweiterungen der kapillären Blutgefäße der Mukosa darstellen, zahlreich beschrieben wurden. Die erworbene Form stellt den häufigsten pathologischen Befund in der Videokapselendoskopie bei gastrointestinalen Blutungen bei unauffälliger Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Koloskopie dar. (Keuchel und Hagenmüller, 2005, S. 50)

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich nicht abschließend der klinische Stellenwert von diagnostischen Dünndarmkapseln zur Detektierung einer Gastroparese und Motilitätsstörungen klären lässt und demzufolge die Ergebnisse weiterer möglichst prospektiver Studien abgewartet werden sollten.

7 Zusammenfassung

Die Gastroparese beschreibt eine Verzögerung der Magenentleerung in Abwesenheit einer Obstruktion. Die Inzidenz für die Entwicklung einer Gastroparese ist für Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. Ein relevantes klinisches Problem besteht jedoch darin die Diagnose zu stellen. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der klinische Stellenwert und die Aussagekraft diagnostischer Dünndarmkapseln überprüft. Hierzu wurden 378 Kapselendoskopiebefunde, die im Zeitraum von 2007 bis 2018 im internistischen Praxiszentrum Gießen (IPZ) und der zentralen interdisziplinären viszeral medizinischen Endoskopie (ZIVE) der Universität Gießen erhoben wurden, im Hinblick auf die Passagezeit reevaluiert. Anschließend wurden Normwerte für die mutmaßlich Gesunden definiert und diese mit den an Diabetes Erkrankten verglichen. Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Magens, die Magenverweildauer, die Dünndarmpassage und die Gesamttransitzeit wurden hierfür jeweils getrennt betrachtet. Darüber hinaus wurde als Nebenfragestellung der Einfluss weiterer Faktoren auf die jeweilige Transitzeit untersucht, unter anderem die Einnahme eines Prokinetikums vor der Untersuchung.

In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede für die jeweiligen Transitzeiten zwischen den mutmaßlich Gesunden und den Patienten mit Diabetes beobachtet werden. Diese Ergebnisse sollten allerdings kritisch beurteilt werden, da es sich um eine retrospektive Auswertung handelte und von keinem homogenen Patientenkollektiv auszugehen war. Diese Inhomogenität des Kollektivs wurde unter anderem durch die unterschiedliche Dosierung des Laxans am Vorabend der Untersuchung, die teilweise erfolgte Einnahme eines Entschäumers am Tag der Untersuchung, die teilweise erfolgte Prokinetikaaufnahme und die Medikamenteneinnahme am Tag der Untersuchung verursacht. Zudem wurden andere Ursachen außer der diabetischen Stoffwechselstörung für eine Gastroparese in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen. Die Ergebnisse vorheriger Studien, in welchen die Transferzeiten von Patienten mit und ohne Diabetes mithilfe der Videokapselendoskopie untersucht wurden, liefern zudem ein uneinheitliches Bild. Demzufolge lässt sich nicht abschließend der klinische Stellenwert diagnostischer Dünndarmkapseln zur Detektierung einer Gastroparese und Motilitätsstörungen klären. Die Ergebnisse weiterer, wenn möglich prospektiver Studien, sollten abgewartet werden. Hinsichtlich der untersuchten Nebenkriterien zeigten sich Auffälligkeiten für die Transitzeit bis zum Magen, die Dünndarmpassage und die Gesamttransitzeit.

7.1 Summary

Gastroparesis describes a delay in gastric emptying in absence of an obstruction. The incidence of gastroparesis is significantly increased in patients with diabetes mellitus compared to the general population. However, a relevant clinical problem, is to make the diagnosis. For this reason, this study examined the clinical significance and diagnostic value of diagnostic small bowel capsules transit times. For this purpose, 378 capsule endoscopy reports, which were collected in the period from 2007 to 2018 in the *internistischen Praxiszentrum Gießen* (IPZ) and the central interdisciplinary visceral medical endoscopy (ZIVE), Gießen University Hospital, were re-evaluated with regard to the passage time. Subsequently standard values were defined for otherwise healthy persons and compared to diabetic patients. The duration of oesophagus transit, stomach passage, the small intestine and the total transit time were each considered separately. In addition, the influence of other factors on the corresponding transit time, including the intake of prokinetics before the examination, were considered as secondary questions.

In this study, no significant differences for the respective transit times between the presumed healthy and diabetic persons could be observed. However, these results should be critically evaluated, as it was a retrospective evaluation and no homogeneous patient collective could be assumed. This inhomogeneity of the collective was caused, among other things, by the different dosage of laxative on the evening before the examination, the partial intake of an anti-foaming agent on the day of the examination, the partial intake of prokinetics and the intake of medication on the day of the examination. In addition, other causes than the diabetic metabolic disorder for gastroparesis were not excluded in this study. The results of previous studies in which the transfer times of diabetic and non-diabetic patients were examined using video capsule endoscopy are uneven. Consequently, the clinical value of diagnostic small bowel capsules for the detection of gastroparesis and motility disorders cannot be conclusively clarified and the results of further, if possible prospective studies should be awaited. Regarding the examined secondary criteria, abnormalities were found for the oesophagus transit, the small intestine and the total transit time.

8 Literaturverzeichnis

- Aasen, T. D., Wilhoite, D., Rahman, A., Devani, K., Young, M. und Swenson, J. (2019) „No significant difference in clinically relevant findings between Pillcam® SB3 and Pillcam® SB2 capsules in a United States veteran population“, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 11(2), S. 124–132. doi: 10.3748/wjg.v16.i42.5329.
- Adler, G., Beglinger, C., Manns, M. P., Müller-Lissner, S. und Schmiegel, W. (2013) *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Springer Verlag.
- American Diabetes Association (2014) „Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus“, *Diabetes Care*, 37(Supplement 1), S. 81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.
- Angeli, T. R. und O’Grady, G. (2018) „Challenges in defining, diagnosing, and treating diabetic gastroparesis“, *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(2), S. 127–128. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.006.
- Arastéh, K., Baenkler, H., Bieber, C., Brandt, R. und Chatterjee, T. T. (2018) *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag.
- von Arnim, U. (2015) „Gastroparese“, *Der Internist*, 56(6), S. 625–630. doi: 10.1007/s00108-014-3604-9.
- Bandorski, D., Stunder, D., Jakobs, R. und Keuchel, M. (2013) „Kapselendoskopie bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren – Ist die formale Kontraindikation noch gerechtfertigt?“, *Z Gastroenterol*, S. 747–752. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335999>.
- Barnet, J. und Wienbeck, M. (1996) „Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt“, *Deutsches Ärzteblatt*, 93(36), S. 176–85.
- Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H. und Frings, S. (2012) *Duale Reihe Physiologie*. 2. Aufl. Thieme.
- Bharucha, A. E., Camilleri, M., Forstrom, L. A. und Zinsmeister, A. R. (2009) „Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus“, *Clinical Endocrinology*, 70(3), S. 415–420. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03351.x.
- Böhm, P. und Hien, B. O. (2008) *Diabetes 1×1*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Brosius, F. (2017) *SPSS 24 für dummies*. 1. Aufl. Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA.
- Callaghan, B. C., Cheng, H., Stables, C., Smith, A. L. und Feldman, E. L. (2012) „Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments“, *Lancet Neurol.*, 11(6), S. 521–534. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
- Camilleri, M. (2007) „Diabetic Gastroparesis“, *The New England Journal of Medicine*, 356(8), S. 820–828. doi: 10.1056/NEJMcp062614.

Carter, D., Eliakim, R., Har-noy, O. und Goldstein, S. (2014) „PillCam small bowel capsule endoscopy gastric passage interval association with patient ' s complaints and pathological findings : a prospective study“, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26(April), S. 47–51. doi: 10.1097/01.meg.0000435548.11908.73.

Chu, H., Lin, Z., Zhong, L., Mccallum, R. W. und Hou, X. (2012) „Treatment of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis“, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(6), S. 1017–1026. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06999.x.

Claudi-Böhm, S. und Böhm, B. (2012) *Diabetes und Schwangerschaft*. 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Danne, T., Kordonouri, O. und Lange, K. (2015) *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 7. Aufl. Springer.

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2018) „Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2018 - Die Bestandsaufnahme“, *Deutsche Diabetes Gesellschaft*, S. 9–22. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>.

Eckstein, P. (2016) *Angewandte Statistik mit SPSS*. 8. Aufl. Springer.

Egea-Valenzuela, J., Sánchez-Martínez, A., García-Marín, A. V. und Alberca-de-las-Parras, F. (2019) „Influence of demographic and clinical features of the patient on transit times and impact the on the diagnostic yield of capsule endoscopy“, *Rev Esp Enferm Dig*, 111(7), S. 530–536. doi: 10.17235/reed.2019.5971/2018.

Erckenbrecht, J. F. und Jonas, S. (2015) *Viszeralmedizin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Fang, Y., Chen, C. und Zhang, B. (2009) „Effect of small bowel preparation with simethicone on capsule endoscopy“, *Journal of Zhejiang University Science B*, 10(1), S. 46–51. doi: 10.1631/jzus.B0820148.

G. Michels, M. K. (2017) *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*. Springer Verlag.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2011) „Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kapselendoskopie bei Blutungen des Dünndarms“, *BAnz*, 17, S. 347. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1233/2010-11-11_MVV-RL-Kapselendoskopie_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2016) „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“, *BAnz AT*, S. 1–2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1142/2010-06-17_AM-RL-III_Glinide-2016-02-18_BAnz.pdf.

Gerok, W. (2007) *Die innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt*. 11. Aufl. Schattauer Verlag.

- Gerson, L. B. (2016) *Evaluation of the Small Bowel, An Issue of Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. Elsevier Health Sciences, 2016.
- Girelli, C. M., Soncini, M. und Rondonotti, E. (2017) „Implications of small-bowel transit time in the detection rate of capsule endoscopy: A multivariable multicenter study of patients with obscure gastrointestinal bleeding“, *World Journal of Gastroenterology*, 23(4), S. 697–702. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.697.
- Given Imaging (2013) „PillCam Capsule Endoscopy User Manual“, S. 20,32,33,39,40,58-62. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/content/dam/covidien/library/us/en/product/diagnostic-testing/pillcam-rapid-v8-user-manual.pdf>.
- Glasbrenner, B. und Schütte, K. (2007) „Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie“, *Gastroenterologie up2date*, 3(2), S. 159–177. doi: 10.1055/s-2007-966520.
- Goffrier, B., Schulz, M. und Bätzing-Feigenbaum, J. (2017) „Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015“, *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht*, 17(03), S. 1–3. doi: 10.20364/VA-17.03.
- Halland, M. und Bharucha, A. E. (2016) „Relationship Between Control of Glycemia and Gastric Emptying Disturbances in Diabetes Mellitus“, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(7), S. 929–936. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.021.
- Hallerback, B., Glise, H., Karlsson, F. und Tegnebjör, M. (1988) „ β -Adrenoceptor Blockade Does Not Modify Gastrointestinal Transit Time in Healthy Volunteers“, *Scand J Gastroenterol*, 23, S. 817–820. doi: 10.3109/00365528809090766.
- Häring, H.-U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K.-H. und Mehnert, H. (2011) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag.
- Herdegen, T. (2013) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 3. Aufl. Thieme.
- Hien, P., Böhm, B., Claudi-Böhm, S., Krämer, C. und Kohlhas, K. (2013) *Diabetes-Handbuch*. 7. Aufl. Springer.
- Janssen, J. und Laatz, W. (2013) *Statistische Datenanalyse mit SPSS*. 8. Aufl. Springer-Verlag.
- Kashyap, P. und Farrugia, G. (2010) „Diabetic Gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years“, *Gut*, 59(12), S. 1716–1726. doi: 10.1136/gut.2009.199703. Diabetic.
- Keuchel, M. und Hagenmüller, F. (2005) *Atlas der Videokapselendoskopie*. Springer.
- Kihm, L., Kopf, S. und Nawroth, P. (2018) *Diabetes-Therapie – informiert entscheiden: Patientenzentriertes und fallbasiertes Vorgehen über Leitlinien hinaus*. Springer Verlag.
- Kim, B. J. und Kuo, B. (2019) „Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment“, *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(1), S. 27–35. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm18162> Journal.

Ko, G. T. C., Chan, W., Chan, J. C. N., Tsang, L. W. W. und Cockram, C. S. (1999) „Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus“, *Diabetic medicine*, 16, S. 670–674.

Koulaouzidis, A., Giannakou, A., Yung, D. E., Konstantinos, J., Plevris, D. und Plevris, J. N. (2013) „Do prokinetics influence the completion rate in small-bowel capsule endoscopy? A systematic review and meta-analysis“, *Current Medical Research & Opinion*, 29(9), S. 1171–1185. doi: 10.1185/03007995.2013.818532.

Kozarek, R., Chiorean, M. und Wallace, M. (2015) *Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease*. Springer.

Kumar, M., Chapman, A., Javed, S., Alam, U., Malik, R. A. und Azmi, S. (2018) „The Investigation and Treatment of Diabetic Gastroparesis“, *Clinical Therapeutics*, 40(6), S. 850–861. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.012.

Kurniawan, N., Pflüger, C., Baltés, P. und Keuchel, M. (2015) „Aktuelle Entwicklungen der Videokapselendoskopie“, *Endo-Praxis*, 31(02), S. 54–60. doi: 10.1055/s-0034-1387634.

Kuyumcu, S. und Götze, O. (2011) „Atemteste zur gastroenterologischen Funktionsdiagnostik“, *Der Gastroenterologe*, 6(3), S. 203–210. doi: 10.1007/s11377-010-0495-8.

Lee, A. A., Rao, S., Nguyen, L. A., Moshiree, B., Sarosiek, I., Schulman, M. I., Wo, J. M., Parkman, H. P., Wilding, G. E., Mccallum, W., Hasler, W. L. und Kuo, B. (2019) „Validation of Diagnostic and Performance Characteristics of the Wireless Motility Capsule in Patients With Suspected Gastroparesis“, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.063.

Leeds, J. S., Hadjivassiliou, M., Tesfaye, S. und Sanders, D. S. (2018) „Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus“, *BMJ Open Diab Res Care*, S. 1–8. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000514.

May, A., Albert, J., Keuchel, M., Moog, G. und Hartmann, D. (2010) „Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen Update des Positionspapiers der Sektion Endoskopie der DGVS, Stand 07 / 2010“, *Z Gastroenterol*, 48, S. 1384–1404. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245788>.

Meldgaard, T., Olesen, S. S., Farmer, A. D., Krogh, K., Wendel, A. A., Brock, B., Drewes, A. M. und Brock, C. (2018) „Diabetic enteropathy: From molecule to mechanism based treatment“, *Journal of Diabetes Research*, 2018(1), S. 1–12. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3827301>.

Messmann, H. (2011) *Klinische Gastroenterologie*. Georg Thieme Verlag.

Michels, G. und Schneider, T. (2010) *Klinikmanual Innere Medizin*. Springer Verlag Berlin Heidelberg.

- Mikami, H., Ishimura, N., Fukazawa, K., Okada, M., Izumi, D., Shimura, S., Okimoto, E., Aimi, M., Ishihira, S. und Kinoshita, Y. (2016) „Effects of Metoclopramide on Esophageal Motor Activity and Esophagogastric Junction Compliance in Healthy Volunteers“, *J Neurogastroenterol Motil*, 22(1), S. 112–116. doi: <http://dx.doi.org/10.5056/jnm15130> l.
- Nauck, M., Petermann, A., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A. und Landgraf, R. (2017) „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“, *Diabetologie*, 12(Suppl 2), S. 94–100. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-115953>.
- Niv, E., Pinchasovich, H. und Yanai, H. (2016) „Impact of demographic and clinical parameters on video capsule transit time“, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28, S. 1161–1165. doi: 10.1097/MEG.0000000000000684.
- Pape, H.-C., Kurtz, A. und Silbernagl, S. (2018) *Physiologie*. 8. Aufl. Georg Thieme Verlag.
- Pérez-Cuadrado-Robles, E., Zamora-Nava, L. E., Jiménez-García, V. A. und Pérez-Cuadrado-Martínez, E. (2018) „Indications for and diagnostic yield of capsule endoscopy in the elderly“, *Revista de Gastroenterología de México*, 83(3), S. 238–244. doi: 10.1016/j.rgmxen.2017.08.009.
- Pfeiffer, A. F. H. und Klein, H. H. (2014) „Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“, *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(5), S. 69–82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069.
- Postgate, A., Tekkis, P., Patterson, N., Fitzpatrick, A., Bassett, P. und Fraser, C. (2009) „Are bowel purgatives and prokinetics useful for small-bowel capsule endoscopy? A prospective randomized controlled study“, *Gastrointestinal Endoscopy*. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 69(6), S. 1120–1128. doi: 10.1016/j.gie.2008.06.044.
- Prel, J., Röhrig, B., Hommel, G. und Blettner, M. (2010) „Auswahl statistischer Testverfahren“, *Deutsches Ärzteblatt*, 107, S. 343–348. doi: 10.3238/arztebl.2010.0343.
- Prinz, C. (2012) *Basiswissen Innere Medizin*. Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Rosa, B., Barbosa, M., Magalhães, J., Rebelo, A., Moreira, M. J. und Cotter, J. (2013) „Oral purgative and simethicone before small bowel capsule endoscopy“, *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 5(2), S. 67–73. doi: 10.4253/wjge.v5.i2.67.
- Schatz, H. und Pfeiffer, A. F. H. (2014) *Diabetologie kompakt*. 5. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Seifert, R. (2018) *Basiswissen Pharmakologie*. 1. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Shin, A. S. und Camilleri, M. (2013) „Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis“, *Diabetes*, 62(8), S. 2667–2673. doi: 10.2337/db12-1706.
- Spada, C., Riccioni, M. E., Familiari, P., Spera, G., Pirozzi, G. A., Marchese, M., Bizzotto, A., Ingrosso, M. und Costamagna, G. (2010) „Polyethylene glycol plus

simethicone in small-bowel preparation for capsule endoscopy“, *Digestive and Liver Disease*, 42(5), S. 365–370. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.017.

Stirban, A. (2011) „Pathogenetische Rolle der Advanced Glycation Endproducts (AGEs)“, *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 20(3), S. 191–193.

Sturm, D., Biesalski, A.-S. und Höffken, O. (2018) *Neurologische Pathophysiologie*. Springer.

Szarka, L. A., Camilleri, M., Vella, A., Burton, D., Baxter, K., Simonson, J. und Zinsmeister, A. R. (2008) „A Stable Isotope Breath Test with a Standard Meal for Abnormal Gastric Emptying of Solids in the Clinic and in Research“, *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 6(6), S. 635–643. doi: 10.1016/j.cgh.2008.01.009. A.

Triantafyllou, K., Kalantzis, C., Papadopoulos, A. A., Apostolopoulos, P., Rokkas, T., Kalantzis, N. und Ladas, S. D. (2007) „Video-capsule endoscopy gastric and small bowel transit time and completeness of the examination in patients with diabetes mellitus“, *Digestive and Liver Disease*, 39(6), S. 575–580. doi: 10.1016/j.dld.2007.01.024.

Wei, W., Ge, Z., Lu, H., Ph, D., Gao, Y., Hu, Y. und Xiao, S. (2008) „Purgative Bowel Cleansing Combined With Simethicone Improves Capsule Endoscopy Imaging“, *American Journal of Gastroenterology*, 103, S. 77–82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01633.x.

Weiß, C. (2013) *Basiswissen medizinische Statistik*. Springer-Verlag.

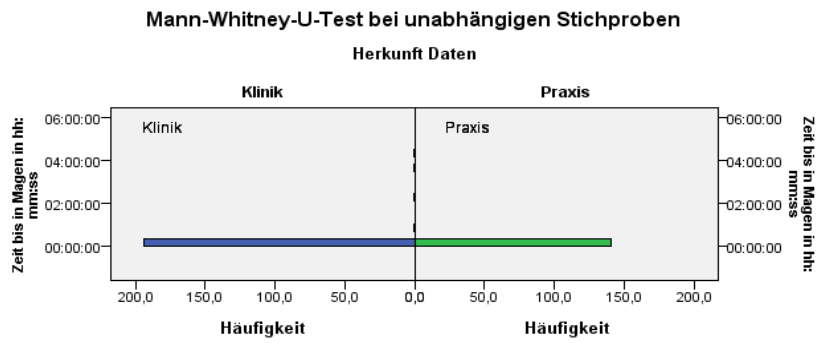
Westerhof, J., Weersma, R. K. und Koornstra, J. J. (2009) „Risk factors for incomplete small-bowel capsule endoscopy“, *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(1), S. 74–80. doi: 10.1016/j.gie.2008.04.034.

Yoshida, K., Furuta, K., Adachi, K., Ohara, S., Morita, T., Tanimura, T. und Nakata, S. (2010) „Effects of anti-hypertensive drugs on esophageal body contraction“, *World Journal of Gastroenterology*, 16(8), S. 987–991. doi: 10.3748/wjg.v16.i8.987.

9 Anhang

Abbildung 9: Rangtest für die Herkunft der Daten für die Zeit bis zum Magen

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	339
Mann-Whitney-U	24.684,000
Wilcoxon-W	44.385,000
Teststatistik	24.684,000
Standardfehler	888,500
Standardisierte Teststatistik	12,071
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,000

Abbildung 10: Rangtest für das Geschlecht für die Zeit bis zum Magen
 Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

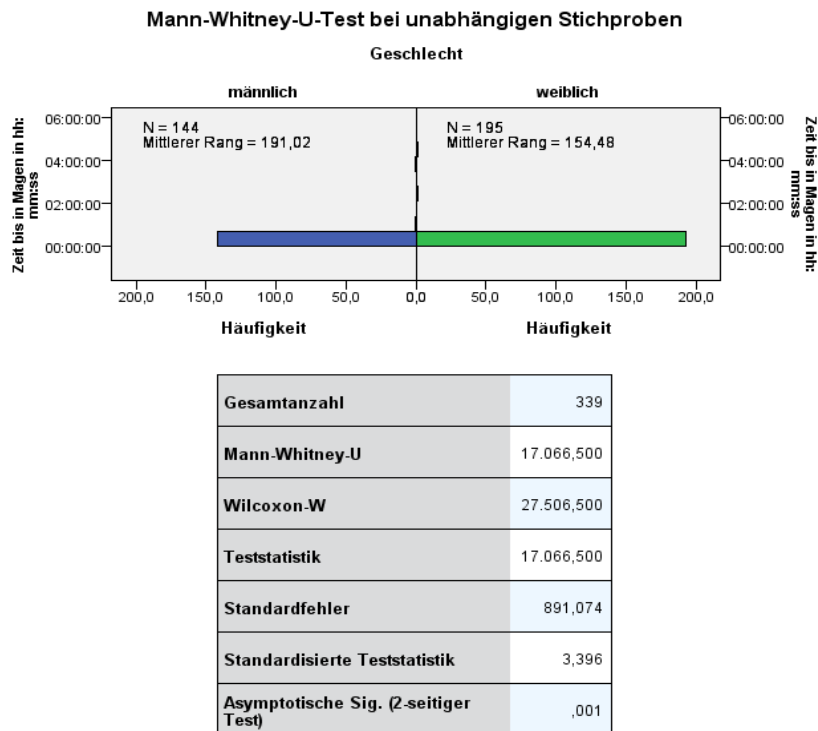
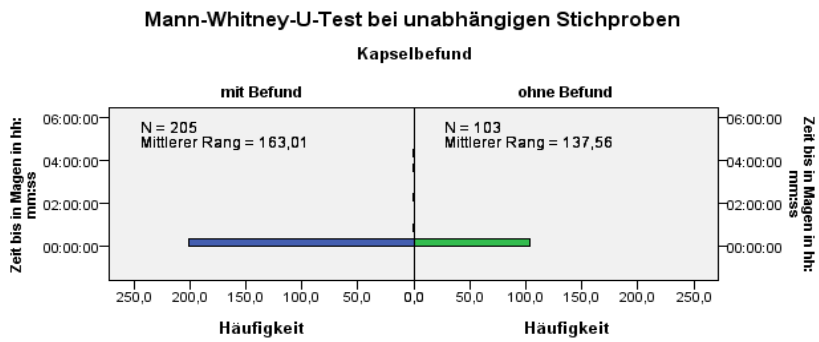


Abbildung 11: **Rangtest für den Kapselbefund für die Zeit bis zum Magen**
 Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).

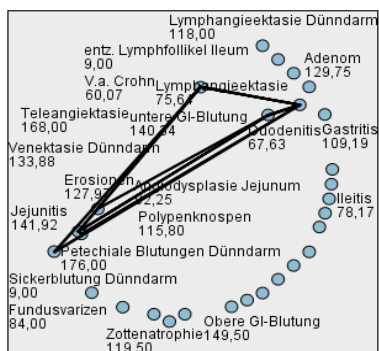


Gesamtanzahl	308
Mann-Whitney-U	12.302,500
Wilcoxon-W	33.417,500
Teststatistik	12.302,500
Standardfehler	736,415
Standardisierte Teststatistik	2,370
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,018

Abbildung 12: Rangtest für die verschiedenen Pathologien für die Zeit bis zum Magen

Dargestellt sind nur die paarweisen Vergleiche mit einem $p < 0,05$.

Paarweise Vergleiche von Patho_1Zusammengefügte Werte

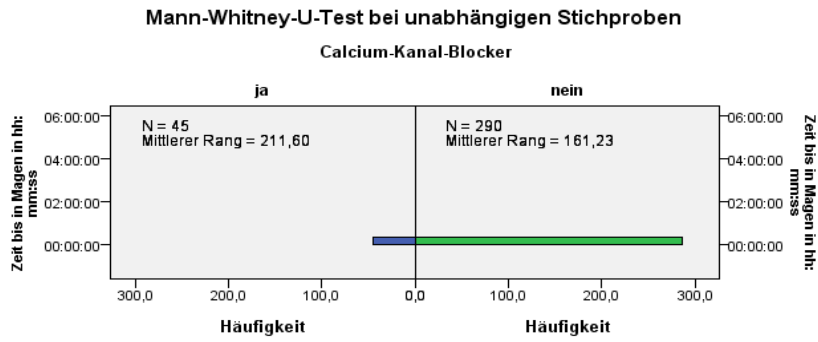


Jeder Knoten enthält den durchschnittlichen Stichprobenrang Patho_1Zusammengefügte Werte.

Stichprobe1-Stichprobe2	Test-statistik	Std.-Fehler	Standardtest-statistik	Sig.	Angep. Sig.
NSAR-Läsion-untere GI-Blutung	-92,469	33,148	-2,790	,005	1,000
NSAR-Läsion-Jejunitis	94,042	34,235	2,747	,006	1,000
NSAR-Läsion-Erosionen	-80,093	31,503	-2,542	,011	1,000
NSAR-Läsion-Obere GI-Blutung	-101,625	41,929	-2,424	,015	1,000
NSAR-Läsion-Adenom	-81,875	36,312	-2,255	,024	1,000
Sickerblutung Dünndarm-Jejunitis	132,917	61,718	2,154	,031	1,000
entz. Lymphfollikel Ileum-untere GI-Blutung	-131,344	61,122	-2,149	,032	1,000
Sickerblutung Dünndarm-untere GI-Blutung	-131,344	61,122	-2,149	,032	1,000
entz. Lymphfollikel Ileum-Obere GI-Blutung	-140,500	66,296	-2,119	,034	1,000
Sickerblutung Dünndarm-Obere GI-Blutung	-140,500	66,296	-2,119	,034	1,000
NSAR-Läsion-Drüsenkörperzysten	-106,125	51,353	-2,067	,039	1,000
NSAR-Läsion-Venektasie Dünndarm	-86,000	41,929	-2,051	,040	1,000
NSAR-Läsion-Polypenknospen	-67,925	33,368	-2,036	,042	1,000
entz. Lymphfollikel Ileum-Petechiale Blutungen Dünndarm	-167,000	83,859	-1,991	,046	1,000
entz. Lymphfollikel Ileum-Drüsenkörperzysten	-145,000	72,624	-1,997	,046	1,000
Sickerblutung Dünndarm-Petechiale Blutungen Dünndarm	-167,000	83,859	-1,991	,046	1,000
Sickerblutung Dünndarm-Drüsenkörperzysten	-145,000	72,624	-1,997	,046	1,000
entz. Lymphfollikel Ileum-Erosionen	-118,968	60,246	-1,975	,048	1,000
Sickerblutung Dünndarm-Erosionen	-118,968	60,246	-1,975	,048	1,000

Abbildung 13: Rangtest für die Einnahme von Calcium-Kanal Blockern für die Zeit bis zum Magen

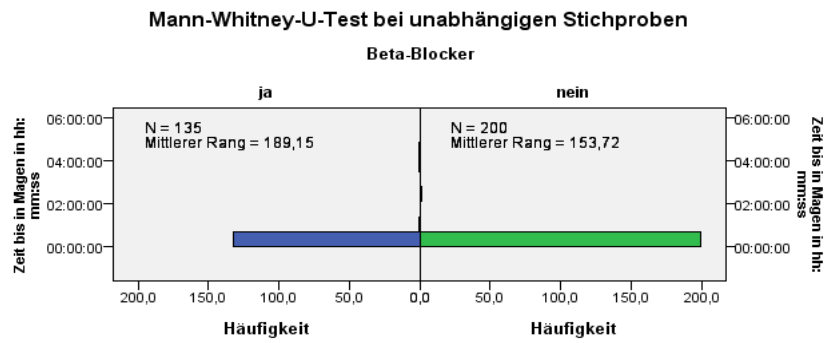
Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	335
Mann-Whitney-U	8.487,000
Wilcoxon-W	9.522,000
Teststatistik	8.487,000
Standardfehler	603,863
Standardisierte Teststatistik	3,249
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,001

Abbildung 14: Rangtest für die Einnahme von Beta-Blockern für die Zeit bis zum Magen

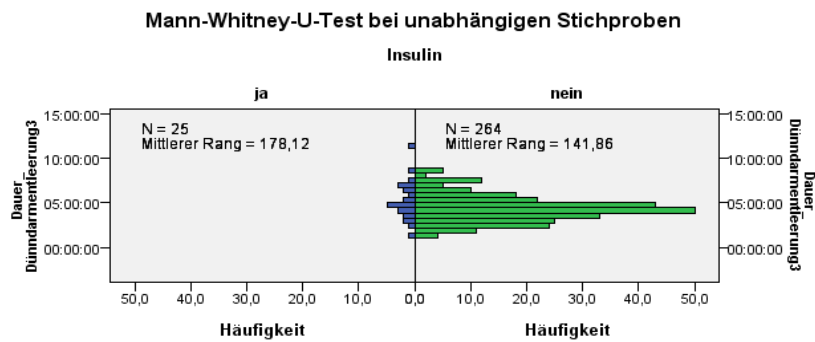
Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten: Sekunden).



Gesamtanzahl	335
Mann-Whitney-U	16.355,500
Wilcoxon-W	25.535,500
Teststatistik	16.355,500
Standardfehler	868,591
Standardisierte Teststatistik	3,288
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,001

Abbildung 15: Rangtest für die Einnahme von Insulin für die Dünndarmentleerung

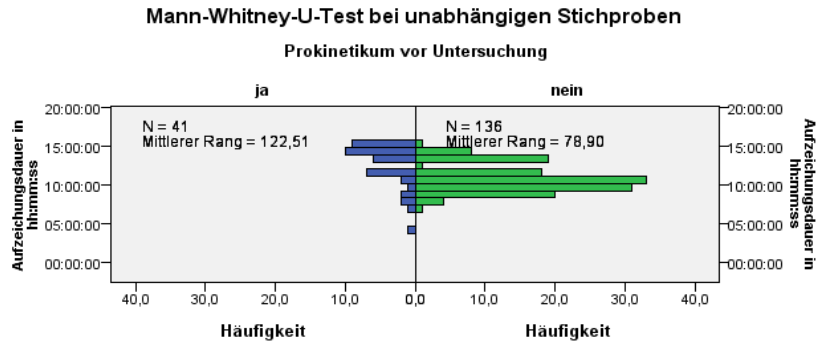
Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	289
Mann-Whitney-U	4.128,000
Wilcoxon-W	4.453,000
Teststatistik	4.128,000
Standardfehler	399,374
Standardisierte Teststatistik	2,073
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,038

Abbildung 16: Rangtest für die Einnahme eines Prokinetikums für die Aufzeichnungsdauer

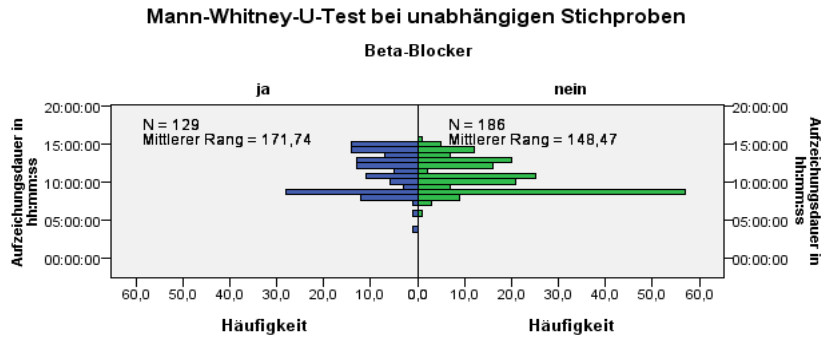
Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	177
Mann-Whitney-U	4.162,000
Wilcoxon-W	5.023,000
Teststatistik	4.162,000
Standardfehler	286,535
Standardisierte Teststatistik	4,795
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,000

Abbildung 17: Rangtest für die Einnahme eines Beta-Blockers für die Aufzeichnungsdauer

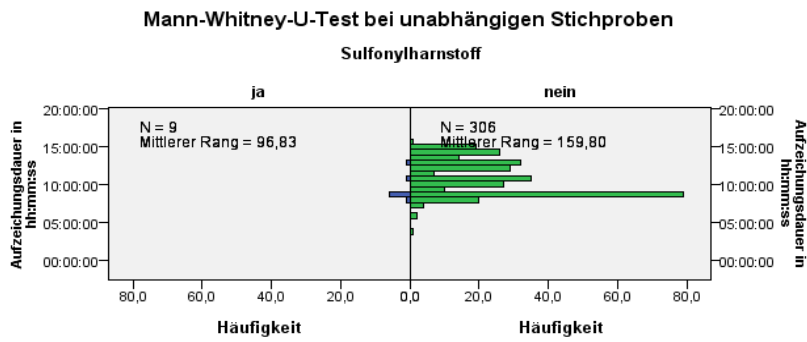
Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	315
Mann-Whitney-U	13.770,000
Wilcoxon-W	22.155,000
Teststatistik	13.770,000
Standardfehler	793,834
Standardisierte Teststatistik	2,233
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,026

Abbildung 18: Rangtest für die Einnahme eines Sulfonylharnstoffs für die Aufzeichnungsdauer

Zeitanangaben in hh:mm:ss (Stunden:Minuten:Sekunden).



Gesamtanzahl	315
Mann-Whitney-U	826,500
Wilcoxon-W	871,500
Teststatistik	826,500
Standardfehler	268,943
Standardisierte Teststatistik	-2,047
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,041

Danksagung

Ich möchte mich bei all denjenigen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Hardt für die stets prompte Beantwortung meiner Fragen und seine Geduld, Herrn Hudel für die statistische Unterstützung und Mühe und meiner Familie und Freunden, insbesondere Sebastian. Vielen herzlichen Dank.

Curriculum vitae

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Marburg, 09.12.21



Ort, Datum

Unterschrift