

# 1. Einleitung

## 1.1 Definitionen

Unter einem langsamen Kolontransit versteht man eine verzögerte Passagezeit des Dickdarminhaltes. Dies trifft nach einer weithin akzeptierten Definition zu, wenn die Passagedauer länger als 60 – 70 Stunden beträgt. Etwa 2,5 % der Bevölkerung sind davon betroffen<sup>1</sup>.

Ein langsamer Transit per se stellt allerdings noch keine Krankheitsentität dar. Klinisch relevant wird ein langsamer Transit in der Regel dann, wenn eine Obstipation besteht. Damit ist zunächst ein sehr häufiges Symptom gemeint, welches bei Frauen dreimal häufiger vorkommt als bei Männern und welches im Alter deutlich zunimmt (bis zu 28 %<sup>2, 3</sup>). Die Obstipation führt zu einer Verminderung der Lebensqualität. Ein Drittel der Patienten sucht wegen deswegen einen Arzt auf. Sie ist deshalb volkswirtschaftlich von großer Bedeutung. Für die USA werden die jährlichen Kosten der Obstipation mit 6,9 Milliarden Dollar veranschlagt<sup>3</sup>. Die demographische Entwicklung in den westlichen Industrienationen mit steigender Lebenserwartung und prozentual steigendem Anteil an älteren Menschen lässt erwarten, dass die Kosten für die Diagnostik und Therapie der Obstipation eher noch ansteigen.

Eine exakte Definition des Symptoms Obstipation ist problematisch, da es stark subjektiv und offensichtlich von Patienten und Ärzten unterschiedlich verstanden wird<sup>4</sup>. Mit dem Begriff Obstipation wird einerseits eine geringe Stuhlfrequenz verstanden, andererseits ganz wörtlich auch ein Hindernis, eine Behinderung des Defäkationsvorgangs, die ein häufiges Pressen zum Stuhlgang notwendig macht. Akut aufgetreten, ist die Obstipation zunächst ein Alarmsymptom im Sinne eines Wechsels der Stuhlgewohnheiten und kann damit ernsthafte Erkrankungen wie z.B. ein Kolonkarzinom anzeigen. Am häufigsten ist eine akute Obstipation aber Folge einer offensichtlichen

Ursache, wie etwa die Reiseobstipation, die sekundäre Obstipation als Medikamenten-Nebenwirkung etc.<sup>5</sup>.

Eine chronische Obstipation liegt nach internationalem Konsens dann vor, wenn über mindestens 12 Monate zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind: 1. Starkes Pressen beim Stuhlgang, 2. harter Stuhl, 3. Gefühl der unvollständigen Entleerung 4. Anorektales Obstruktionsgefühl, 5. Notwendigkeit manueller Manöver zur Stuhlentleerung (jeweils bei mindestens 25 % der Entleerungen, ohne Laxantien), 6. weniger als 3 Stühle pro Woche ohne Laxantien ("Rom II - Kriterien" <sup>6</sup>).

## **1.2 Krankheitsbilder mit langsamem Kolontransit**

### Idiopathische Obstipation

Die idiopathische Obstipation ist hinsichtlich des primären Pathomechanismus eine Kolonmotilitätsstörung mit einem verzögerten Dickdarmtransit, vorausgesetzt, es liegen keine weiteren organischen Ursachen vor. Die meisten Patienten mit idiopathischer Obstipation leiden seit ihrer Kindheit unter den Symptomen, sind in der Regel schwer zu therapieren und werden nicht selten einem Chirurgen vorgestellt<sup>7</sup>. Es können dabei verschiedene Motilitätsstörungen des Kolons beobachtet werden. Am bedeutendsten scheint die Reduktion der hochamplitudigen fortgeleiteten Kontraktionen (HAPC) zu sein<sup>8, 9</sup>. Weiterhin zeigt der Dickdarm bei dieser Form der Obstipation ein vermindertes Ansprechen auf verschiedene Reize, wie z.B. die Einnahme einer Mahlzeit oder stimulierender Medikamente<sup>10</sup>. Die Ätiologie hierfür ist noch weitgehend unbekannt. Veränderungen im Neuropeptid-Gehalt der Darmwand können dabei eine Rolle spielen<sup>11</sup>. Ein Teil dieser Patienten zeigt vermehrt psychische Auffälligkeiten<sup>12</sup> und Störungen der Menstruation. Schließlich

wurde auch beschrieben, dass Patienten mit slow transit – Obstipation vermehrt zu einer paradoxen Kontraktion des Analsphinkters neigen<sup>13,14</sup>.

### Defäkationsstörungen

Darunter versteht man alle Krankheitsbilder, die mit einer funktionellen Behinderung des Defäkationsvorganges einhergehen. Etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Obstipation weisen Defäkationsstörungen auf<sup>15</sup>. Im einzelnen handelt es sich dabei um folgende Krankheitsbilder.

### Rektozele

Als Rektozele wird eine während des Pressens sichtbar werdende Ausbuchtung der unteren Rektumwand nach ventral in die Vagina (vordere Rektozele) oder nach dorsokaudal (Beckenbodenhernie) bezeichnet. Rektozelen kommen vornehmlich bei Frauen vor. Eine vordere Rektozele entsteht, wenn sich das Rektum durch eine Schwachstelle im rektovaginalen Septum vorwölbt. Ursächlich ist meist eine Bindegewebsschwäche. Typische Symptome sind ein Gefühl der Obstruktion während der Defäkation sowie das Gefühl der inkompletten Entleerung nach der Defäkation. Oft ist heftiges Pressen zum Stuhlgang nötig. Während des Stuhlganges wölbt sich die posteriore Vaginalwand am Introitus vaginae vor und nicht selten muss die Patientin manuell die Rektozele entleeren. Systematische Untersuchungen zur Transitzeitmessung bei Rektozelen sind insgesamt spärlich, ergeben jedoch den Hinweis, dass zumindest bei großen Rektozelen ein langsamer Transit vorkommt<sup>16,17</sup>.

## Innerer Rektumprolaps/Intussuszeption

Unter Rektumprolaps versteht man das Vorfallen der Rektumwand während der Defäkation in das Darmlumen bzw. den Analkanal. Umfasst der Prolaps die gesamte Zirkumferenz des Darmes, sprechen wir von Intussuszeption. Während bei dem äußeren, kompletten Prolaps die gesamte Darmwand sichtbar aus dem Analkanal tritt, ist der häufigere innere Rektumprolaps nur bei der funktionellen Proktoskopie oder der Defäkographie zu erkennen. Für den Zusammenhang eines Rektumprolapses /Intussuszeption mit einem langsamen Kolontransit ergeben sich ähnliche Befunde wie bei der Rektozele (s.o.).

## Anismus / Syndrom des spastischen Beckenbodens

Dabei handelt es sich um eine Defäkationsstörung, bei der die Patienten den Beckenboden einschließlich des äußeren Sphinktermuskels und des M. puborectalis zur Defäkation nicht relaxieren sondern kontrahieren. Durch Verkleinerung des anorektalen Winkels (anstelle einer Vergrößerung) kann sich der Analkanal nicht öffnen und das Rektum nicht entleeren. Ein Anismus wird gehäuft bei jungen Patientinnen mit schwerer Obstipation nachgewiesen. Als Ursache wird eine Verhaltensstörung angesehen. Befragungen haben eine hohe Inzidenz für sexuellen Missbrauch bei Patientinnen mit Anismus ergeben. Die Symptome resultieren aus der funktionellen Obstruktion des Analkanals bei der Defäkation mit dem Gefühl der Entleerungsstörung. Vielfach wird eine manuelle Ausräumung des Rektums mit dem Finger durchgeführt. Die Stuhlfrequenz variiert dabei von einmal pro Tag bis einmal in 2 Wochen. Der Kolontransit ist z.T. sehr langsam. Das Problem bei der Diagnose des Anismus ist, dass häufig auch untersuchungsbedingt - artifiziell - eine paradoxe Sphinkterkontraktion auftreten kann. Die Diagnose Anismus darf

daher nicht aufgrund von nur einem Untersuchungsergebnis gestellt werden<sup>18</sup>. Es sollten mindestens drei Untersuchungsverfahren eine paradoxe Sphinkterkontraktion zeigen und eine Entleerungsstörung vorliegen, um die Diagnose zu stellen. Ein Zusammenhang mit Anismus – sofern richtig diagnostiziert - und langsamem Kolontransit gilt als gesichert<sup>13</sup>. Insgesamt handelt es sich jedoch um ein eher seltenes Krankheitsbild.

### Morbus Hirschsprung

Der M. Hirschsprung ist im klassischen Sinne eine pädiatrische Erkrankung mit kongenitalem Fehlen der Nervenzellen des Plexus myentericus im Kolon. Der M. Hirschsprung ist mit einer Häufigkeit von 1 auf 5000 Lebendgeburten selten. Das männliche Geschlecht ist 3,5 bis 4mal häufiger betroffen als das weibliche. Etwa 90% manifestieren sich im ersten Lebensjahr und gelten somit als angeboren<sup>19</sup>. Die Erkrankung ist typischerweise auf ein kurzes Segment im Rektum von einigen cm Länge beschränkt, kann jedoch auch das gesamte Kolon betreffen. Im aganglionären Segment besteht eine tonische Dauerkontraktion bei völligem Fehlen der Peristaltik. Der innere Analschließmuskel ist ständig kontrahiert und reagiert auf eine Rektumdehnung nicht mit der üblichen Erschlaffung. Pathogenetisch gibt es vereinzelt Hinweise für eine entzündliche Genese, einen Defekt in der Migration von Neuralrinnenzellen im enterischen Plexus und einen genetischer Defekt in Form von Mutationen an hochkonservierten Genloci. Der M. Hirschsprung ist in etwa 6% mit einem M. Down assoziiert, kann aber auch zusammen mit anderen angeborenen Erkrankungen vorkommen. Funktionell liegt der Obstruktion vornehmlich ein Fehlen von VIP-positiven und ein vermehrtes Vorkommen von Neuropeptid Y-haltigen Nerven zugrunde. Da Neuropeptid Y ein exzitatorischer Transmitter und VIP ein inhibitorischer Transmitter ist, kann hierdurch die tonische Dauerkontraktion erklärt werden<sup>20</sup>. Es besteht eine

verlangsamte Passage von Mekonium und eine schwere Obstipation. Die Folge ist eine Erweiterung der proximal des aganglionären Segmentes liegenden Darmabschnitte im Sinne einer prästenotischen Dilatation.

Beim Erwachsenen wurde auch ein M. Hirschsprung des kurzen Segments beschrieben<sup>14,21,22</sup>). Die funktionellen und histologischen Veränderungen beschränken sich hier auf den inneren Schließmuskel und eine kurze Rektumstrecke. Die normale Darmperistaltik reicht fast bis zum Analkanal. Der innere Schließmuskel bleibt jedoch kontrahiert und spielt die zentrale Rolle bei der Entstehung der Obstruktion. Der M. Hirschsprung ist immer mit einem langsamen Kolontransit assoziiert. Inwieweit noch andere Störungen des enterischen Nervensystems den Transit beeinflussen, ist gegenwärtig Thema der Forschung (vgl. Kap. 2.2).

#### Dickdarm-Pseudoobstruktion

Die Pseudoobstruktion des Dickdarms ist ein klinisches Syndrom mit den Symptomen einer Dickdarm-Obstruktion ohne Nachweis einer mechanischen Ursache. Der Kolontransit ist dabei typischerweise stark verzögert. Zu den typischen Beschwerden zählen die schwere Bauchauftreibung aufgrund einer Dickdarmdilatation, Bauchschmerzen und meistens eine Obstipation, obwohl auch Durchfall auftreten kann. Die Pseudoobstruktion des Dickdarms kann als Teil einer generalisierten Störung des gesamten Gastrointestinaltrakts oder aber als eigenständiges Krankheitsbild auftreten. Man unterscheidet eine akute Form, die auch als Ogilvie- Syndrom bezeichnet wird, von einer chronischen Form. Die vermutete Pathogenese der akuten Form ist eine Aktivitätszunahme des sympathischen Nervensystems mit nachfolgender Hemmung der Dickdarmmotilität. Bei den chronischen Formen unterscheidet man die primäre Pseudoobstruktion von den sekundären Formen, die denen der sekundären Obstipation entsprechen. Für die primären Formen werden

sowohl myogene Störungen des Darmmuskels als auch nervale Störungen im enterischen Nervensystem verantwortlich gemacht<sup>9, 23</sup>.

### Sekundäre Obstipation

Viele Krankheitsbilder aber auch Medikamente können eine Störung des Dickdarmtransits zur Folge haben. Mit einer Obstipation gehen insbesondere viele neurologische und auch psychiatrische Erkrankungen einher (Tabelle 1.1). Bei letzteren kann die medikamentöse Therapie zudem die Verstopfungssymptomatik verstärken. Aber auch metabolische Erkrankungen wie die Hypothyreose über myogene Störungen oder der Diabetes mellitus über eine autonome Neuropathie führen häufig zur Obstipation. Die dritte wichtige Gruppe der sekundären Obstipationsformen sind die Muskel- und Bindegewebserkrankungen, wobei hier besonders die Sklerodermie zu nennen ist. Elektrolytentgleisungen wie die Hypokaliämie, auch als Folge eines längeren Diuretika- oder Laxantiengebrauchs, können zu einer Kolonmotilitätshemmung führen. Die Obstipation fördernden Medikamente sind in der Tabelle 1.2 aufgeführt.

Tabelle 1.1: Einteilung der sekundären Obstipationsformen

Neurologisch-psychiatrische Erkrankungen	<i>M. Parkinson</i> <i>Multiple Sklerose</i> <i>Rückenmarksverletzungen</i> <i>ischämische Insulte</i> <i>Depressionen</i>
metabolische Erkrankungen	<i>Diabetes mellitus</i> <i>Urämie</i> <i>Hypokaliämie</i> <i>Porphyrie</i> <i>Dehydratation</i>
endokrine Störungen	<i>Hypothyreose</i> <i>Hyperkalzämie</i>
Muskel- und Bindegewebs-erkrankungen	<i>Sklerodermie</i>



Tabelle 1.2: Medikamente mit Wirkung auf den Dickdarmtransit

<b>beschleunigend</b>	<b>verlangsamend</b>
Prokinetika	Psychopharmaka
<i>Cisaprid</i>	<i>trizyklische. Antidepressiva</i>
<i>Tegaserod</i>	<i>Phenothiazine</i>
Prucaloprid	
Cholinergika	<i>Antikonvulsiva</i>
<i>Prostigmin</i>	
	Opiate/Opioide
Gallensäuren	<i>Morphium u.a.</i>
<i>Ursodesoxycholsäure</i>	<i>Loperamid, Diphenoxylat</i>
	<i>Codein</i>
Laxantien	<i>Tinctura opii</i>
<i>Antrachinone</i>	
<i>Diphenolische Laxantien</i>	Anticholinergika
	<i>Butylscopolamin</i>
Antibiotika	<i>Trospiumchlorid</i>
<i>Erythromycin</i>	
<i>Tetracycline</i>	andere
	<i>Verapamil</i>
	<i>Eisen</i>
	<i>Diuretika</i>
	<i>Parkinsonmittel</i>

### **1.3 Grundlegende Erkenntnisse zur Kolonmotilität**

#### Physiologische Grundlagen

Erkenntnisse über die physiologische Kolonmotilität beim Menschen wurden zunächst aus radiologischen<sup>24</sup>, später aus manometrischen und elektromyographischen Untersuchungen gewonnen. Manometrisch lassen sich drei Typen von Kontraktionsmustern unterscheiden:

Typ 1: Segmentierende, kurzdauernde Kontraktionen niedriger Amplitude

Typ 2: Langdauernde, z.T. fortgeleitete Kontraktionen mittlerer bis hoher Amplitude

Typ 3: Tonusschwankungen

Kontraktionen vom Typ 1 sind im wesentlichen stationär. Sie haben die Aufgabe, den Koloninhalt mit der Mukosa in Kontakt zu bringen und so die Resorption zu fördern. In geringem Maß wird der Darminhalt auch nach proximal oder distal transportiert. Kontraktionen vom Typ 2 können sowohl regional begrenzt auftreten als auch über weite Strecken des Dickdarms fortgeleitet werden. Typ 1- und Typ 2 Kontraktionen können einander überlagert sein. Als hochamplitudige propagierende Kontraktionen (HAPC) werden besonders kräftige Typ 2-Kontraktionen bezeichnet, die über größere Darmabschnitte fortgeleitet sind. Sie entsprechen den radiologisch beschriebenen großen Verschiebungen der Kotsäule, den sog. Massenbewegungen („mass movements“). Diese Kontraktionen können in verschiedenen Regionen des Kolons entstehen, treten vier bis sechs Mal pro Tag auf und sind hauptverantwortlich für den Transport des Koloninhaltes und somit auch für die Entleerung des Kolons bei der Defäkation<sup>25,26</sup>. Langdauernde tonische Kontraktionen<sup>27</sup> können von Kontraktionen vom Typ 1 und 2 überlagert werden und sind meist von

niedriger Amplitude. Alle Kontraktionsmuster des Dickdarms zeigen eine zirkadiane Rhythmik mit einer gesteigerten Aktivität nach dem Aufstehen, nach den Mahlzeiten und einer Motilitätsminderung während des Schlafes<sup>28,9</sup>.

Unter Haustren versteht man demgegenüber zirkulär ins Darmlumen vorspringende Falten, die das Kolon morphologisch in mehr oder weniger regelmäßige Aussackungen unterteilen und funktionell tonisch kontrahierter Ringmuskulatur entsprechen. Haustren dienen vermutlich der besseren Durchmischung und Fortleitung des Darminhaltes<sup>29</sup> und sind in ihrer Position variabel<sup>30</sup>. Elektromyographisch lassen sich über endoluminale Elektroden repetitive elektrische Entladungen, sogenannte "spike bursts", darstellen. Je nach Dauer der Entladungen unterscheidet man zwischen "short spike bursts" (SSB) und "long spike bursts" (LSB). Während die SSB meist nur am Ort der jeweiligen Elektrode auftreten, werden die LSB auch fortgeleitet. LSB sind am ehesten mit fortgeleiteten Kontraktionen vom Typ 2 korreliert, während SSB den Typ 1-Kontraktionen entsprechen. Neben der Grundaktivität existieren auch höherfrequente Oszillationen der Grundaktivität, die kontraktile elektrische Komplexe genannt werden. Sie entsprechen im Tierversuch propulsiven, jedoch nicht lumenverschließenden Kontraktionswellen und sollen eine Durchmischung des Darminhaltes gewährleisten<sup>28,9</sup>.

Die Steuerung der Kolonmotilität erfolgt über extrinsische und intrinsische Nervenbahnen. Die Programme für die Kontraktionsmuster entstehen vermutlich im intrinsischen Nervensystem, dem sog. enterischen Nervensystem. Über extrinsische sympathische und parasympathische Nervenfasern können stimulierende oder hemmende Einflüsse vermittelt werden. Die sympathische Innervation wird im wesentlichen über die Ggl. mesentericum superius und inferius vermittelt. Die parasympathische Innervation bis zur linken Flexur entstammt dem Nervus vagus, distal der linken Flexur dem Plexus sacralis. Im enterischen Nervensystem

unterscheidet man den Plexus myentericus (Auerbach'scher Plexus) und den submukösen Plexus. Letzterer setzt sich aus dem nahe der Muscularis mucosae gelegenen Meissnerschen Plexus und dem nahe der Muscularis propria gelegenen Schabadach'schen Plexus zusammen. Unmittelbar der Muscularis propria anliegend und in den septalen Strukturen zwischen Muskelbündeln der zirkulären Muskulatur findet sich im Kolon ein eigener Plexus von Axonen in enger Verbindung mit fibroblasten-artigen Zellen ("Interstitial cells of Cajal"), die möglicherweise an der Vermittlung der nervalen Impulse an die Muskelzellen oder sogar an der Auslösung von Kontraktionen beteiligt sind<sup>28, 31</sup>.

#### Ballaststoffe und Flüssigkeitszufuhr

Im Dünndarm werden die sezernierten Verdauungssäfte und die durch die enzymatische Aktivität aufgeschlossenen Nahrungsbestandteile nahezu vollständig resorbiert. Die verbleibende Flüssigkeit und die unverdaulichen, nicht resorbierbaren Nahrungsbestandteile, die sogenannten Ballaststoffe, erreichen das Kolon. Hier werden Salz und Wasser resorbiert und die Ballaststoffe durch die physiologische Kolonflora gespalten. Eine Mahlzeit führt beim Menschen schon vor erfolgter Passage der Nahrung durch den Dünndarm zu einer Zunahme der elektrischen und motorischen Aktivität des Kolons sowie zu einer Verkürzung der Dickdarm-Transitzeit (gastrokolischer Reflex)<sup>32</sup>. Der Einfluss der Flüssigkeitszufuhr auf die Kolonfunktion wurde lange Zeit überschätzt. Obwohl oft darauf verwiesen wird, dass eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme zu einem weicherem Stuhl führt und eine bestehende Obstipation bessern kann, fehlt hierzu bisher der Nachweis. Obstipierte Patienten nehmen nicht weniger Flüssigkeit zu sich als gesunde Vergleichspersonen<sup>33</sup>. Auch kontrollierte Interventionsstudien zeigten keinen signifikanten Einfluss einer vermehrten Flüssigkeitszufuhr auf den Kolontransit<sup>34</sup>.

Unter Ballaststoffen versteht man Nahrungsbestandteile, die von den menschlichen Verdauungssäften nicht gespalten werden können. Biochemisch handelt es sich dabei um eine sehr heterogene Gruppe von strukturierten pflanzlichen Zellwandbestandteilen wie Zellulose, Lignin, Hemizellulose sowie nicht strukturierten Polysacchariden wie Pectin, Gummin, Pflanzenschleim und Algenpolysacchariden<sup>35</sup>. Ballaststoffe beschleunigen den Kolontransit. Dabei besteht eine inverse Beziehung zwischen der Transitzeit und dem Stuhlgewicht<sup>36,37</sup>. Die Wirkung der Ballaststoffe auf die Kolonmotilität wird durch ihre hohe Wasserbindungsfähigkeit im Kolon gewährleistet. Diese wird allerdings zunichte gemacht, wenn ein Ballaststoff gespalten wird. Somit sind nicht spaltbare Ballaststoffe wie Lignine unter Umständen wirksamer als solche mit hoher In-vitro-Wasserbindungsfähigkeit aber leichter Spaltbarkeit<sup>38</sup>. Allerdings können Ballaststoffe auch durch eine Steigerung der Bakterienmasse im Stuhl die Peristaltik anregen. Eine exakte Quantifizierung des jeweiligen Anteils der beiden Mechanismen ist derzeit nicht möglich. Weiterhin können auch nicht verdauliche Stärke und sezernierter Schleim zu den Ballaststoffen gezählt werden<sup>39</sup>. Neben den beschriebenen Wirkungen können Ballaststoffe auch den Ionenaustausch beeinflussen, Gallensäuren binden und antioxidierend wirken.

In Ländern westlicher Prägung variiert der mittlere tägliche Ballaststoffverzehr zwischen 10 und 20 g/d<sup>40-42</sup>. Für Entwicklungsländer wird eine Ballaststoffaufnahme von bis zu der doppelten Menge angenommen. Aus einer vielbeachteten Analyse von Stuhlgewicht und Transitzeit aus Ländern mit hohem und niedrigem Entwicklungsstandard wurde auf einen protektiven Effekt von Ballaststoffen für verschiedene Erkrankungen, darunter auch die chronische Obstipation, geschlossen<sup>36</sup>. Nicht zuletzt aufgrund dieser Daten wurde die chronische Obstipation als eine typische Zivilisationskrankheit angesehen. Dagegen spricht, dass bereits viel früher bis hin zur Antike die chronische Obstipation ein häufiges

medizinisches Problem darstellte<sup>43</sup>. Daher wird heute der Ballaststoffeinfluss differenzierter gesehen. Epidemiologische Studien zeigen, dass sich Gesunde und Obstipierte bezüglich der Ballaststoffaufnahme nicht unterscheiden. Tatsächlich führt eine adäquate Ballaststoffsubstitution (30g/d) nur bei einem Drittel der obstipierten Patienten zu Beschwerdefreiheit und bei einem weiteren Drittel zu einer Besserung der Beschwerden. Ein Drittel der Patienten, darunter insbesondere solche mit einem langsamen Kolontransit und mit Defäkationsstörungen, spricht auf Ballaststoffe nicht an<sup>15</sup>. Eine Erklärung hierfür liegt in der inversen Beziehung zwischen Kolontransit und Stuhlgewicht (Abb. 1.1). Patienten mit einem langsamen Kolontransit befinden sich auf dem ungünstigen steilen Anteil der Kurve. Ein solcher Patient muss, um das Stuhlgewicht wesentlich zu erhöhen, die Transitzeit um eine Vielfaches mehr steigern als eine Patient, dessen Ausgangstransitzeit bereits im flachen Teil der Kurve liegt. Dies ist mit den üblichen Mengen an Ballaststoffen nur unzureichend möglich. Defäkationsstörungen sind prognostisch ungünstig, da in der Regel ein funktionelles oder mechanisches Hindernis besteht, welches ein häufiges Pressen notwendig macht. Allerdings können Ballaststoffe auch hier über ein erhöhtes Stuhlvolumen den Defäkationsvorgang erleichtern.

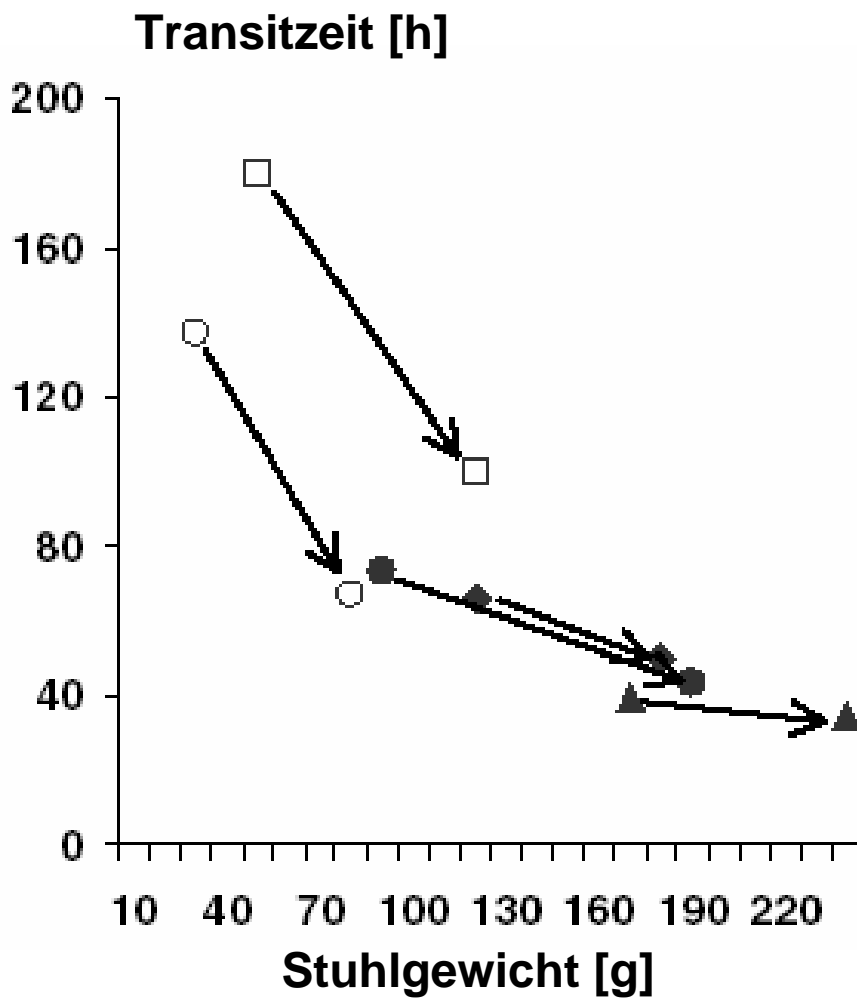


Abbildung. 1.1: Einfluss von Ballaststoffen auf Stuhlgewicht und Transitzeit bei Patienten mit (offene Symbole) und ohne (gefüllte Symbole) Obstipation. Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert einer Gruppe von Patienten vor (Beginn Pfeil) und nach (Pfeilspitze) einer Therapie mit 25 g Weizenkleie<sup>34</sup>.

#### 1.4 Untersuchungstechniken

Röntgendichte Marker

Das Kolon transportiert von allen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts am langsamsten. Somit ist eine Messung des Transits durch den gesamten

Verdauungstrakt im wesentlichen ein Maß für den Kolontransit. Hierzu kann man Farbstoffe, röntgendichte Marker und radioaktive Substanzen verwenden. Bei der Farbstoffmethode wird das erste Erscheinen eines Farbstoffes (z.B. Karminrot) im Stuhl verwertet. Diese Methode ist nur noch von historischem Interesse. Ähnlich stellt sich die Messung der Transitzeit durch Bestimmung der Position einer Metallkugel im Abdomen mittels eines Metalldetektors dar. Vorteil ist dabei die fehlende Strahlenbelastung<sup>44</sup>. Allerdings müssen die Repräsentativität eines einzelnen Markers für den Gesamttransit bzw. die Reproduzierbarkeit der Methode noch weiter belegt werden. Die gebräuchlichste und einfach durchzuführende Methode der Transitzeitmessung verwendet röntgendichte Marker, deren spezifische Dichte derjenigen des Stuhls entspricht. Dazu werden mit Bariumsulfat imprägnierte Pellets von ca. 1 mm Kantenlänge eingepackt in Kapseln über mehrere Tage eingenommen und anschließend deren Verbleiben im Abdomen auf einer Röntgenaufnahme bestimmt<sup>45,38</sup>. Wenn Einnahme und Ausscheidung der Marker ein Gleichgewicht erreichen, ist die Zahl der auf der Röntgenaufnahme befindlichen Marker direkt proportional zur Transitzeit. Üblicherweise werden hierzu 20 Marker pro Tag über 6-14 Tage gegeben und am Tag nach der letzten Markereinnahme die Röntgenaufnahme angefertigt. Auf dieser Aufnahme wird der Dickdarm in verschiedene Segmente aufgeteilt<sup>46</sup>. Durch Multiplikation aller und der in den jeweiligen Segmenten ausgezählten Marker mit dem Quotienten (24/Anzahl der pro Tag eingenommenen Marker) erhält man die Gesamttransitzeit bzw. die segmentalen Transitzeiten. Da die Ballaststoffzufuhr eine wesentliche Determinante des Kolontransits ist, sollte jede Transitzeitmessung unter einer ausreichenden Ballaststoffaufnahme (>20g/Tag) erfolgen. Darunter zählt ein Kolontransit von mehr als 60 – 70 Stunden – je nach Referenzzentrum - als pathologisch verlangsamt. Für die segmentalen Transitzeiten gelten zumeist folgende Obergrenzen: Rechtes Hemikolon 19 h, linkes Hemikolon



17 h, Rektosigmoid 25 h<sup>47</sup>. Verkürzte Transitzeiten lassen sich mit dieser Methode nicht quantifizieren.

### Transitszintigraphie

Die szintigraphische Untersuchung des Kolontransits ist die genaueste Methode, um die Kolonpassage zu quantifizieren, regionale Transitzeiten zu bestimmen und auch Störungen der Dickdarmpassage zu erkennen. Der Vorteil gegenüber radiologischen Methoden liegt in der geringeren Strahlenbelastung ohne Einschränkung in den Beobachtungszeiten. Zudem können verschiedene Marker für flüssigen und festen Darminhalt verwendet werden. Im Unterschied zu der szintigraphischen Transitmessung im oberen Gastrointestinaltrakt hat jedoch die Dickdarmszintigraphie das Problem des Transportes des Markers zum Zökum. Bei oraler Markergabe wird auch die oroökale Transitzeit mitgemessen und der Übertritt in das Zökum ist bei freier Dispersion des Markers im Dünndarm nicht exakt zu bestimmen. Eine oroökale Intubation mit exakt lokalisierbarer Markerfreisetzung ist aber technisch aufwändig und für den Patienten belastend. Eine neue Methode verwendet daher eine pH-empfindliche Verkapselung des Markers, welche sich erst im Ileum auflöst. Physiologische Untersuchungen mit dieser Methode zeigten, dass das C. ascendens und C. transversum die Kolonabschnitte sind, in denen der Darminhalt hauptsächlich aufbewahrt wird<sup>48,49</sup>. Flüssige und feste Inhalte werden im normal gefüllten Dickdarm gleichmäßig transportiert. Eine beschleunigte Passage bei Diarrhoe-Patienten und ein verlangsamter Transit bei Obstipations-Patienten kann mit nur 2 Scans vor der Gamma-Kamera 4 und 24 Stunden nach Marker-Applikation unterschieden werden, was die Methode weiter vereinfacht<sup>50</sup>. Dennoch hat sich die Szintigraphie in der klinischen Diagnostik noch nicht als entscheidungsrelevant erwiesen und bleibt daher noch vornehmlich wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Eine mögliche klinische Bedeutung kann die

Kolonszintigraphie in der Zukunft erlangen, wenn aus den damit nachweisbaren unterschiedlichen regionalen Passagestörungen bei der Obstipation auch eine differenzierte Therapie der Patienten je nach Lokalisation der Störung abzuleiten ist.

### Kolonmanometrie

Die konventionelle Methode zur intraluminalen Motilitätsregistrierung im Dickdarm ist die Perfusionsmanometrie. Diese Methode ist aber aus praktischen Gründen nur für Kurzzeitmessungen geeignet, weil der Patient an die Perfusionsapparatur angebunden ist. Aufgrund der physiologischen zirkadianen Variabilität der Dickdarmmotilität hat jedoch die Kurzzeitmessung der Kolonmotorik keine klinische Bedeutung erlangt. Allenfalls kann hiermit die Reaktionsbereitschaft der Kolonmotorik auf bestimmte Stimuli wie z.B. eine Mahlzeit oder Pharmaka untersucht werden. Diese ist bekanntlich bei Patienten mit einer Obstipation eher vermindert, während bei Patienten mit dem Reizdarmsyndrom eine Hyperreagibilität nachgewiesen wurde. Der Nachweis dieser Auffälligkeiten hat aber für die praktische Diagnostik keinen Wert. Die 24-Stundenmessung der Dickdarmmotilität mittels nicht-perfusionsgebundener Mikrotransducersysteme ist ein Verfahren, was auch die Erfassung seltener, aber pathogenetisch bedeutsamer Motilitätsmuster erlaubt, wie z.B. das Auftreten der hochamplitudigen propagierenden Kontraktionen (HAPC). Sie sind für die normale Funktion des Dickdarms von großer Bedeutung. Ihr vermindertes Auftreten wird als ein wesentlicher Pathomechanismus der Obstipation angesehen. Zur Langzeitmanometrie des Kolons wird eine mehrkanalige Messsonde verwendet, die über einen zuvor endoskopisch gelegten Führungsdraht im Kolon positioniert wird. Eine klinische Bedeutung hat die Messung aber bis heute nicht. Sie dient vornehmlich der Erkennung pathophysiologischer Zusammenhänge<sup>51</sup>.

## Elektromyographie

Vor Einführung der perfusionsunabhängigen Druckaufnehmer war die Elektromyographie das Verfahren, um längerdauernde und auch ambulante Messungen der Dickdarmmotilität vorzunehmen. Die bipolaren Messelektroden sind dabei auf Sonden aufgebracht, die nach endoskopischer Positionierung über direkten Kontakt mit der Darmmukosa die myoelektrischen Signale des Darmmuskels aufzeichnen. Das Prinzip der elektromyographischen Erfassung der Kolonmotilität beruht darauf, dass allen Kontraktionen des Dickdarms myoelektrische Aktionspotentiale (Spikes) oder schnelle Oszillationen des Darmmuskels zugrundeliegen. Langzeitmessungen haben gezeigt, dass eine verzögerte Passage mit einer Steigerung von den meist stationären „short spike bursts“ (SSB) einherging, die Zahl der migrierenden „long spike bursts“ (LSB) hingegen abnahm. Bei der Diarrhö war eine Abnahme beider Aktivitätsformen zu sehen<sup>27</sup>. Lange wurde postuliert, dass Patienten mit dem Syndrom des iritablen Darms eine vermehrte elektrische Kontrollaktivität mit einer Frequenz von 3/Minute aufzeigen würden<sup>52</sup>. Dies ließ sich aber in späteren Untersuchungen nicht bestätigen, so dass die Messung der elektrischen Kontrollaktivität keine klinische Relevanz erlangt hat<sup>9</sup>. Da zudem mit der Elektromyographie keine Hinweise über die Kraft von Kontraktionen gewonnen werden können, hat die Methode heute nur eine sehr untergeordnete und allenfalls wissenschaftliche Bedeutung.

### **1.5 Problemstellung**

Häufig werden Lebensgewohnheiten wie eine mangelnde Flüssigkeitszufuhr zu den Ursachen von chronischer Obstipation gezählt. Da in eigenen Studien kein Unterschied zwischen Obstipierten und Kontrollpersonen bezüglich der Flüssigkeitsaufnahme bestand, wurde in

vitro und in vivo (Kap. 2.1) untersucht, in wieweit Hormone einen Einfluss auf die Kolonmotilität ausüben können.

Da es sich beim langsamen Kolontransit auch um eine strukturelle und möglicherweise vererbte morphologische Störung handeln könnte, wurde nach morphologisch fassbaren Störungen des enterischen Nervensystems gesucht. Dies erfolgte sowohl bei Obstipierten Patienten mit einem langsamem Kolontransit als auch an Präparaten von Obduktionen bzw. Op-Resektaten im Vergleich zu normalen Präparaten (Kap. 2.2).

Basierend auf der grundlegenden Arbeit von Denis Burkitt<sup>36, 53</sup> hat die Forschung über Ursache und Therapie des langsamen Kolontransit wieder vermehrtes wissenschaftliches Interesse gefunden. Dabei war in einer epidemiologischen Studie ein inverser Zusammenhang zwischen dem Ballaststoffverzehr einer Population und der Häufigkeit von einer Reihe von Erkrankungen, darunter der chronischen Obstipation hergestellt worden. Eine Analyse der auf dieser Hypothese folgenden zahlreichen Untersuchungen zum Ballaststoffeffekt ergab eine eindeutige inverse Beziehung zwischen Stuhlgewicht und Transitzeit<sup>37</sup>. Die therapeutische Konsequenz aus den Ergebnissen war, die chronische Obstipation mit Ballaststoffen, sei es als ballaststoffreiche Ernährung oder mittels Ballaststoffpräparationen, zu behandeln. Ein Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigte sich deshalb mit der Analyse des therapeutischen Erfolges der Ballaststoffhypothese bei Patienten mit chronischer Obstipation (Kap. 3.1).

Schließlich geht ein dritter Teil der Arbeit auf die Wirkmechanismen der pharmakologischen Therapie des langsamen Kolontransits ein. Diese betreffen einen neuen Therapieansatz mit den apathogenen Kolibakterien vom Stamm Nissle 1917 (Kap. 3.2).