5. Zusammenfassung

Die Obstipation mit langsamem Kolontransit ist ein Krankheitsbild mit schwerer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Ursachen sind nach wie vor unklar. Die vorliegende Arbeit thematisiert die Wirkung von Hormonen mit Beeinflussung des Wasserhaushaltes, morphometrische Befunde am enterischen Nervensystem und therapeutische Studien zur Evaluation der Ballaststoff- (Standard-) Therapie und der neuen Behandlungsform mit dem probiotischen Bakterium E. coli Nissle 1917.

Eine in vitro– Studie zur Erforschung der Hormone Arginin- Vasopressin, Aldosteron und Angiotensin ergab, dass die genannten Hormone in physiologischer Konzentration keinen nachweisbaren Effekt auf die Kolonmotilität der Ratte haben. Allerdings hatte Angiotensin II in supraphysiologischen Konzentrationen einen stimulierenden Effekt auf die muskuläre und nervale Stimulation. Somit ist der direkte muskuläre Effekt von systemisch zirkulierendem Angiotensin II zwar von geringer Relevanz im Bezug auf die Regulation der kontraktilen Aktivität während des Durstens, könnte aber innerhalb des enterischen Nervensystems die Kolonmotilität als Neurotransmitter oder innerhalb eines lokalen Renin-Angiotensin- Systems die Kolonmotilität stimulieren.
Eine weitere Probanden- Studie zum Effekt von Arginin- Vasopressin auf die Kolonmotilität von Probanden zeigte keinen Effekt, so dass auch hieraus kein hormoneller Effekt auf die Transitzeit abgeleitet werden kann. Hormone mit Beeinflussung des Wasserhaushaltes spielen somit bei der Genese des langsamem Kolontransits keine relevante Rolle. Die geringfügigen Veränderungen der Kolonfunktion bei drastischer Flüssigkeitsrestriktion sind am ehesten auf die tatsächliche Verminderung

der Flüssigkeitsausscheidung im Sinne einer erhöhten Resorption und nicht auf direkte die Motilität beeinflussende Effekte zurückzuführen. Patienten mit langsamem Transit sollten nicht angeschuldigt werden, zu wenig zu trinken bzw. ihre Flüssigkeitsaufnahme nicht über das normale Maß hinaus steigern.

Des weiteren wurden morphologisch fassbare Störungen des enterischen Nervensystems untersucht, wie sie beispielsweise bei der intestinalen neuronalen Dysplasie (IND) Typ B, einem ursprünglich pädiatrischen Krankheitsbild mit Störung des Kolontransits, auch bei Erwachsenen beschrieben wurden. Dabei wurden zum einen Rektumbiopsien von obstipierten Patienten mit langsamem Kolontransit untersucht und mit denen von Kontrollpersonen verglichen. Obstipierte mit langsamem Transit wiesen zwar im Mittel dickere submuköse Nervenfasern und vermehrt heterotope Ganglienzellen auf. Allerdings ergab sich eine große Überschneidung zu den Kontrollen, und eine subjektive Bewertung der Schnitte ergab eine inakzeptabel hohe Rate an falsch positiven Befunden. Anhand der vorliegenden Daten kann somit die Existenz einer Erkrankung „intestinale neuronale Dysplasie“ beim Erwachsenen nicht abgeleitete werden.
Zum anderen wurden morphometrische Befunde an Leichenpräparaten und Op- Resektaten erhoben. An transmuralen Gewebeproben wurde zwischen melanotischen und nicht melanotischen Fällen unterschieden. Melanose wurde als Hinweis auf einen langsamen Transit gewertet. Es fanden sich zwar morphometrische Unterschiede zwischen melanotischen und nicht melanotischen Präparaten in Bezug auf die maximale Ganglienzellzahl pro Ganglion, die maximale Dicke submuköser Nerven und die Häufigkeit großer Ganglien mit 15 und mehr Ganglienzellen. Obwohl die Diskriminanzanalyse eine schärfere Trennung zwischen melanotischen und nicht melanotischen Därmen ergab als bei der Auswertung der Rektumbiopsien, zeigte sich auch hier eine Überlappung

beider Gruppen, die das Symptom "langsamer Kolontransit" morphologisch als uneinheitlich darstellt. Die mittlerweile verschärften diagnostischen Kriterien zur Diagnose IND tragen den vorgestellten Ergebnissen Rechnung. Die Entnahme von Rektumbiopsien zur Diagnose einer Dysganglionose bei chronischer Obstipation ist klinisch nicht hilfreich. Eine endgültige Diagnose kann vermutlich nur durch die Gewinnung eines repräsentativen Op- Resektates gewonnen werden.

Konsekutive Patienten einer Spezialambulanz für chronisch Obstipierte zeigten bei je einem Drittel der Patienten eine funktionelle Obstruktion, einen langsamen Kolontransit oder keinen weiteren pathologischen Befund. Bei diesen wurde eine therapeutische Studie zum Effekt von Ballaststoffen durchgeführt. Während sich die Patienten ohne fassbare Störung unter Ballaststoffen sich überwiegend besserten bzw. symptomfrei wurden, wiesen Patienten mit einem langsamen Transit oder einer Defäkationsstörung ein deutlich schlechteres Ansprechen auf. Unsere Daten stützen die allgemein anerkannte Empfehlung, dass die Gabe von Ballaststoffen der erste Schritt bei der Therapie der chronischen Obstipation sein sollte. Die Transitzeitmessung ist hilfreich bei der Identifizierung von Patienten, die über die Ballaststofftherapie hinaus weitere Therapieoptionen benötigen.
Die letzte vorgestellte Studie untersuchte einen neuen Therapieansatz mit Probiotika in vitro. Dabei wurden isolierte Rattenkolon- Segmente im Organbad mit Carbachol und im elektrischen Feld stimuliert. Der Einfluss von Bakterien (E. coli Nissle 1917) wurde mittels steril filtrierten Nährmedien auf die Kontraktionskraft der Darmsegmente geprüft. Für alle Stimulationsarten fand sich ein dosisabhängiger inhibitorischer Einfluss des Nährmediums. In den hohen Konzentrationen wurden dabei die Kontraktionsamplituden um bis zu 30 % inhibiert. Wenn mit Bakterien bebrütete Nährmedien zugesetzt wurden, zeigte sich ein Trend zur Reduzierung bzw. Aufhebung dieser Inhibition. Bakterien haben somit

offensichtlich durch ihre Stoffwechselaktivität Einfluss auf die Motilität der Dickdarmwand. Denkbar sind aufgrund der vorliegenden Ergebnisse weniger die Verstoffwechslung von inhibitorischen Substanzen als vielmehr die Produktion von motilitätsfördernden Stoffwechselmetaboliten durch E. coli Stamm Nissle 1917. Insgesamt unterstützen unsere Ergebnisse einen Einsatz von E. coli Nissle 1917 allen Formen der Obstipation bei Patienten, die Ballaststoffe nicht vertragen.