Aus der Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie,
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum/
Endokrinologie und Diabetes mellitus
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Messung der Magenrelaxation und der Magenentleerung mittels MRT bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie

> Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

> vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

> > Von

Palwasha Amin

aus Kabul

Datum der Promotion: 11.12.2015

Gewidmet Meinen Eltern und meinen beiden Brüdern

Inhaltsverzeichnis

| Inhal | Itsverzeichnis | I |
|---|---|----------------------------------|
| Abbil | ldungsverzeichnis | III |
| Tabe | ellenverzeichnis | IV |
| Abkü | irzungsverzeichnis | v |
| Abstr | ract | VII |
| Zusa | mmenfassung | IX |
| 1. | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Allgemeine Einleitung | 1 |
| 1.2 1.2.1 1.2.2 1.2.3 | Funktionelle Dyspepsie: Übersicht Funktionelle gastrointestinale Beschwerden Die funktionelle Dyspepsie (FD) Überlappung von Symptomen | 1 1 2 4 |
| 1.3 1.3.1 1.3.2 | Physiologie und Pathophysiologie Zur Anatomie und Physiologie des Magens Pathophysiologische Faktoren bei der funktionellen Dyspepsie | 6 6 7 |
| 1.4 | Epidemiologie | 12 |
| 1.5 1.5.1 1.5.2 1.5.3 1.5.4 1.5.5 1.5.6 | Diagnosesicherung Barostat SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) Transabdomineller Ultraschall Szintigrafie Atemtest Trink- und Sättigungstest | 13 13 14 14 15 15 |
| 1.6 | Therapie | 16 |
| 1.7 | Fragestellung | 18 |
| 2. | Methoden | 19 |
| 2.1 2.1.1 2.1.2 2.1.3 | Grundlagen der MRT Atomkern und Kernspin Entstehung der Magnetresonanz Bildrekonstruktion: Schichtwahl und Ortskodierung | 19 19 20 21 |
| 2.2 | Allgemeiner Versuchsablauf/Studiendesign | 21 |
| 2.3 | Die Patienten | 22 |
| 2.4 | Die gesunden Kontrollpersonen | 22 |
| 2.5 | Psychometrische Tests/Lebensqualitätsmessung: Nepean Dyspepsia Index-Sh (Deutsche Version) | nort Form 23 |
| 2.6 | Die Messung im MRT | 24 |

| 2.7 | Bildermessung/Messequenzen | 25 |
|--|--|---|
| 2.8 | Bildauswertung | 26 |
| 2.9 | Datenanalyse | 27 |
| 2.10 | Statistische Analyse | 28 |
| 3. | Ergebnisse | 29 |
| 3.1 | Dyspeptische Symptome und Lebensqualität (Nepean Dyspepsie Index) | 29 |
| 3.2 3.2.1 3.2.2 | Magenvolumenänderung Messung des Magenvolumens und des gastralen Flüssigkeitsvolumens Volumenänderungsverhalten des Magens | 30 30 31 |
| 3.3 3.3.1 | Die Magenentleerung Ermittlung der Magenentleerung mittels Magenentleerungsmodell | 36 |
| 3.4 3.4.1 3.4.2 | Die kumulative Änderung des Magenvolumens Kumulative Änderung des frühen postprandialen (pp) Magenvolumens (Gesamtmagen, proximund distaler Magen) Kumulative Änderung des frühen postprandialen gastralen Flüssigkeitsvolumens (Gesamtmage proximaler und distaler Magen) | 39 |
| 3.5 | Zusammenhang von dyspeptischen Beschwerden und gestörter Magenfunktion | 46 |
| | | |
| 4. | Diskussion | 49 |
| 4. 4.1 | Diskussion Die Anforderung an die Methode | 49 |
| | | |
| 4.1 | Die Anforderung an die Methode | 49 |
| 4.1 4.2 | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens | 49 50 |
| 4.1 4.2 4.3 | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie | 50 51 |
| 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie Die Magenentleerungsstörung | 50 51 53 |
| 4.1 4.2 4.3 4.4 | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie Die Magenentleerungsstörung Lebensqualität bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden | 49 50 51 53 55 |
| 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie Die Magenentleerungsstörung Lebensqualität bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden Assoziation von Symptomen und Motilitätsstörung | 50 51 53 55 56 |
| 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie Die Magenentleerungsstörung Lebensqualität bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden Assoziation von Symptomen und Motilitätsstörung Literaturverzeichnis | 499 500 511 533 555 560 599 |
| 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 5. | Die Anforderung an die Methode Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie Die Magenentleerungsstörung Lebensqualität bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden Assoziation von Symptomen und Motilitätsstörung Literaturverzeichnis Anhang: Der Nepean Dyspepsie Index | 49 50 51 53 55 56 59 |

Abbildungsverzeichnis

| Abbildung 1-1: | Anatomische Einteilung des Magens (modifiziert nach Klinke/Silbernagel [31]) 6 |
|-----------------|---|
| Abbildung 1-2: | Die relevanten postprandialen Funktionen des Magens (modifiziert nach Tack et al. [35]) |
| Abbildung 2-1: | Intera MRT System, Philips Medical Systems, Best, Niederlande26 |
| Abbildung 2-2: | Messung des gastralen Flüssigkeitsvolumens mit der Bildbearbeitungssoftware Image J |
| Abbildung 3-1: | Änderung des gesamten, proximalen und distalen Magenvolumens über die Zeit bei Patienten mit FD (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)30 |
| Abbildung 3-2: | Änderung des gesamten, proximalen und distalen gastralen Flüssigkeitsvolumens über die Zeit bei Patienten mit FD (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)31 |
| Abbildung 3-3: | Volumenkurven für das Magengesamtvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie), berechnet mit dem Entleerungsmodell $V(t) = V_0(1 + \kappa t/t_{empt})e^{-(t/tempt)}$ 33 |
| Abbildung 3-4: | Volumenkurven für das Magengesamtvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen bei GK (Gesunde Kontrollpersonen)34 |
| Abbildung 3-5: | Magenrelaxationsvolumen (V _{Relaxation}) für FD-Patienten (Funktio nelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)35 |
| Abbildung 3-6: | Das initiale Magenentleerungsvolumen für FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) und GK (Gesunde Kontrollpersonen)36 |
| Abbildung 3-7: | Magenentleerung T ₅₀ für das Magengesamtvolumen und das gastrale Füssigkeitsvolumen bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) und GK (Gesunde Kontrollpersonen)37 |
| Abbildung 3-8: | Magenentleerungsrate (GERmax) für das Magengesamtvolumen und das Magenflüssigskeitvolumen bei FD-Patienten und GK (Gesunde Kontrollpersonen) |
| Abbildung 3-9: | Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) Magenvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen) |
| Abbildung 3-10: | Kumulative Änderung des frühen pp (potsprandialen) proximalen Magenvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen) |
| Abbildung 3-11: | Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) distalen Magenvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen) |
| Abbildung 3-12: | Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) gesamten gastralen Flüssigkeitsvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kon-trollpersonen) |
| Abbildung 3-13: | Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) proximalen Magenflüssigkeitsvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen) |
| Abbildung 3-14: | Kumulative Änderung des frühen pp distalen Magenflüssigkeits-volumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen) |
| Abbildung 3-15: | Kumulative Änderung des frühen pp (posprandialen) proximalen Magenvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollperson) |
| Abbildung 3-16: | Dyspeptische Symptome bei FD-Patienten mit normaler und/oder gestörter Magenrelaxation (MR) und normaler und/oder verlangsamter Magenentleerung (ME) |

Tabellenverzeichnis

| Tabelle 1-1: | Rom-III-Klassifikation der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (nach Drossmann 2006 [30])5 |
|--------------|--|
| Tabelle 3-1: | Kurzform des Nepean Dyspepsia Index: Medianwerte (25-75 Perzentile) für den Symptomenscore (Dyspepsie Symptomscore, Epigastrisches Schmerzsyndrom (EPS)-Score, "Postprandial distress syndrome" (PDS)-Score und Lebensqualität (Gesamtsumme sowie die jeweiligen Scores für die einzelnen Subskalen) |
| Tabelle 3-2: | Volumenänderungsverhalten des Magens bei FD-Patienten (FunktionelleDyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)32 |

Abkürzungsverzeichnis

1,5 T 1,5 Tesla (Magnetfeldstärke)

¹³CO2

¹³C-markiertes Kohlendioxid

99m Tc
Abb.
Abbildung
ANOVA (analysis of variance)
BMI
Body-Mass-Index

Dist. Distal

EPS Epigastric Pain Syndrome PDS Postprandial Distress Syndrome

FD Funktionelle Dyspepsie

FOV Field of view

GERD (Gastroesophageal Ref-

lux Disease)

Gastroösophageale Refluxkrankheit

GER _{max} Maximale gastrale Entleerungsrate
GK Gesunde Kontrollpersonen

HC Healthy Controls
H. pylori Helicobacter pylori

H2-Antagonisten Histamin 2-Rezeptor-Antagonsiten

hHF- Hochfrequenz-LQ- Lebensqualität-

MRT Magnetresonanztomografie

NANC-Neurone Nicht-adrenerge-nicht-cholinerge Neurone NDI-SF/SF NDI Nepean Dyspepsia Index-Short form

NMR Nukleäre Magnetresonanz

ÖGD Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

PD Protonendichte

PET Positronen-Emissions-Tomografie

PPI Protonenpumpeninhibitor

Pp Postprandial
Prox. Proximal
MCP Metoclopramid
RDS Reizdarmsyndrom

SEM Standard error of the mean (Standardfehler)
SPECT Single photon emission computed tomography

CT Computertomografie

 T_{50} Halbwertszeit t_x Messzeitpunkt x

Abstract

Background: Functionaldyspepsia (FD) is a highly presented gastrointestinal disorder. Primarilyit is not a life-threatening illness. However, FD leads to enormous suffering of the patient and thus to a strongrestriction on his quality of life. In addition, by using a great amount of medical resources FD is a major economic burden for the health system. Modifications in gastric motility disorder as gastric accommodation or gastric empty ingaretwoof the most important pathophysiological findings.

Differentinvasivemedical methods as the barostat technique were used so far measuring the gastrointestinal dysmotility disorders.

Aim: The aim of this study was to determine and compare postprandial gastric relaxation and emptying in healthy volunteers and patients diagnosed with FD using the non-invasive technique of MRI.

Methods: 15healthy controls (HC) and 42patients diagnosed with FD underwent MRI studies in supine position. Symptoms and quality of life were assessed using a validated questionnaire (Nepean Dyspepsia Index). MRI sequences covering the complete gastric region were performed before and after a liquid meal. Gastric and liquid gastric volumes were measured up to 90 minutes postprandial and gastric relaxation and emptying were calculated.

Results: The dyspeptic score was significantly higher in the FD group compared to HC. The cumulative change in postprandial gastric volume was lower in 36 % of the FD patients compared to HC measuring gastric relaxation. The increase in liquid gastric volume was lower in the early postprandial phase in FD compared to HC. The overall gastric emptying was significantly lower in 14 % of the FD patients compared to HC.

Conclusion:MRI allows non-invasively to reveal alterations in gastric volume response to a liquid test meal in patients with FD. It is an appropriate method to depict alterations in gastric function in FD patients. The MRI study is a promising approach for further studies and specific therapies in the treatment of functional gastrointestinal disorder.

Zusammenfassung

Einführung:Die funktionelle Dyspepsie ist eine häufige Erkrankung. Sie ist keine lebensbedrohliche und lebenslimitierende Erkrankung im engeren Sinne. Allerdings verursacht die funktionelle Dyspepsie einen großen Leidensdruck beim Patienten und damit eine starke Einschränkung der Lebensqualität. Zudem stellt die Erkrankung durch die Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitssystem eine große ökonomische Belastung dar. Zum Verständnis der Pathogenese der Erkrankung sind viele Modelle aufgestellt worden: Veränderungen der gastralen Motilität, insbesondere Störungen der Magenakkommodation und der Magenentleerung sind zwei der wichtigsten möglichen pathophysiologischen Erklärungen. Bisher kamen in erster Linieverschiedene invasive Methoden wie die Barostat-Methode bei der Diagnostik der Erkrankung zum Einsatz.

Fragestellung: Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen hat die vorliegende Arbeit das Ziel anhand der Methode des MRT, einer nicht-invasiven Diagnostik, die Magenentleerung und die Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie zu messen.

Methode:In der vorliegenden Studie wurden bei 42 FD-Patienten und 15 gesunden-Kontrollpersonen die Magenrelaxation und die Magenentleerung perMRTerfasst. Zudem wurde die Auswirkung der Beschwerden auf die Lebensqualität mittels eines validierten Fragebogens (NepeanDyspepsie Index) bestimmt.

Ergebnis:Die kumulative Änderung im frühen postprandialen gastralen Volumen als Maß für die gastrale Relaxation war bei den FD-Patienten geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe. 36 % der FD-Patienten wiesen eine gestörte Magenrelaxation und 14 % eine verlangsamte Magenentleerung mit teils initial beschleunigter Magenentleerung auf.Der Symptomen-Score sowie der Lebensqualitäts-Score waren signifikant höher bei den FD-Patienten.

Fazit: Zum ersten Mal konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass mit Hilfeder funktionellen MRT bei FD-Patienten Änderungen der Magenrelaxation und der Magenentleerung gemessen werden können. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit Studien, in denen die als Goldstandard geltende invasive Barostat-Methode zum Einsatz kommt.

Somit deutet sich an, dass die MRT eine geeignete Methode ist, um pathophysiologische Veränderungen bei FD-Patienten mit einer nicht-invasiven Methode zu eruieren. Die MRT eröffnet den Weg für die Evaluation von Therapiemöglichkeiten, die gezielt bei der Behandlung dieser Störungen der Magenfunktionen zum Einsatz kommen können.

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Funktionelle gastrointestinale Störungen umfassen eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder, die üblicherweise nach den Kriterien der Rom-III-Konsensus Konferenz eingeteilt werden.

Hierzu zählen die funktionellen Ösophagusstörungen, die funktionellen gastroduodenalen Störungen, zu denen z.B. die funktionelle Dyspepsie gehört, das Reizdarmsyndrom,
funktionelle abdominelle Schmerzen, funktionelle Störungen des pankreatobiliären
Gangsystems und die anorektalen Funktionsstörungen[1]. Die funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen sind aufgrund ihrer Häufigkeit in der Bevölkerung und ihres oft
chronischen Verlaufes nicht nur eine therapeutische Herausforderung, sondern auch aus
sozioökonomischer Sicht sehr bedeutend für das Gesundheitssystem [2, 3].

Im klinischen Alltag ist die funktionelle Dyspepsie eine Ausschlussdiagnose. Die genauen pathophysiologischen Ursachen dieser Erkrankung sind bis heute noch nicht abschließend geklärt. Versuche, kausale Therapiekonzepte zu erstellen, sind daher nach wie vor erschwert. Eine erhebliche und langfristige Einschränkung der Lebensqualität der funktionellen Dyspepsie-Patienten und die damit verbundenen sozioökonomischen Folgen aufgrund von Arbeitsausfällen und Frühberentungen machen die Notwendigkeit einer konsequenten Diagnostik und Therapie deutlich[2-4].

1.2 Funktionelle Dyspepsie: Übersicht

1.2.1 Funktionelle gastrointestinale Beschwerden

Eine funktionelle Erkrankung besteht dann, wenn ein Nachweis von strukturellen oder biochemischen Normabweichungen unter Verwendung routinemäßig verfügbarer Untersuchungsverfahren fehlt [5]. Heute werden funktionelle Beschwerden im Gastrointestinaltrakt nach einem internationalen Konsensus, den sogenannten "ROM-Kriterien", in mehreren Gruppen kategorisiert (Tabelle 1-1). Die entsprechenden symptombezogenen Diagnosekriterien sollen dazu dienen, die apparative Diagnostik sparsam zu halten und die Definition von Patientengruppen für Therapiestudien zu standardisieren [6, 7].

In der Praxis äußern sich die funktionellen Beschwerden wie folgt [6]:

- durch konventionelle, d. h. makroskopische und pathologische diagnostische Verfahren werden keine Ursachen entdeckt,
- > die Beschwerden bestehen über längere Zeit,
- ➤ es fehlen Alarmsymptome (z. B. unklarer Gewichtsverlust von mehr als 10 kg, wiederholtes Erbrechen, progressive Dysphagie oder Anämie etc. [8, 9]),
- die Einnahme von ASS und anderen nicht-steroidalen Antirheumatika wird ausgeschlossen.

1.2.2 Die funktionelle Dyspepsie (FD)

Die funktionelle Dyspepsie zählt zu den bedeutendsten Krankheitsbildern der westlichen Industrieländer aufgrund ihrer hohen Prävalenz (11 %-29,2 %) [10-13] und einschränkenden Auswirkung auf die Lebensqualität[14]. Der Begriff "Dyspepsie" stammt aus dem Griechischen (dys:Störung eines Zustandes oder einer Funktion, pepsis: Verdauung). Seit Mitte des 18. Jahrhunderts ist der Begriff der Dyspepsie bekannt und wurde früher den nervösen Störungen wie Hypochondrie zugeordnet[15].

Es sind viele Versuche unternommen worden, die funktionelle Dyspepsie mit ihrer meist charakteristischen Symptomenkonstellation zu klassifizieren und zu beschreiben [16]. Im klinischen Alltag werden Synonymewie Reizmagen, Nervöser Magen oder nicht-ulzeröse Dyspepsie für die funktionelle Dyspepsie verwendet[1]. Der Begriff der idiopathischen Dyspepsie stand auch zur Diskussion [17].

Die funktionelle Dyspepsie ist durch ein breites Spektrum von Beschwerden gekennzeichnet, die sich überwiegend im Oberbauch (definiert als die Region zwischen Nabel und Xiphoid [1]) lokalisieren lassen. Patienten, die an einer funktionellen Dyspepsie leiden, haben in aller Regel eine variable Symptommanifestation. Dazu zählen epigastrische Schmerzen, Druckgefühl, vorzeitiges postprandiales Sättigungsgefühl und Völlegefühl, Oberbauchmeteorismus, vermehrtes Aufstoßen, Übelkeit und Brechreiz. Patienten mit funktioneller Dyspepsie geben postprandiales Völlegefühl und Blähungen als die am meist imponierenden Symptome an, gefolgt von epigastrischen Schmerzen, frühzeitiger Sättigung, Übelkeit und nicht-saurem Aufstoßen [18-22]. Die Angaben hinsichtlich der prädominanten Symptomatik bei der funktionellen Dyspepsie sind in weiterer Literatur allerdings durchaus heterogen.

Entsprechend den ROM III-Kriterien gehört die funktionelle Dyspepsie zur Subgruppe der funktionellen gastroduodenalen Störungen (Tabelle 1-1). Nach den 1992 erstveröffentlichten Rom I-Kriterien folgten im Jahr 2000 die Rom II-Kriterien, nach denen die funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen eingeteilt wurden. In den ROM III-Kriterien von 2006 wurden die Definitionen und Diagnosekriterien für die funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen überarbeitet und teilweise neu definiert. Die Vielzahl und Heterogenität an Symptomen, das wachsende Interesse an diesen unterschiedlichen Krankheitsbildern und der Einsatz neuer Methoden wie der Positronen-Emissions-Tomografie (ET) und der funktionellen Magnetresonanztomografie (MRT) machten eine Neueinteilung der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen notwendig [23].

Für die weitere Unterteilung der funktionellen Dyspepsie werden daher zwei Subgruppen empfohlen: das epigastrische Schmerzsyndrom (EPS) und das Postprandial Distress Syndrome (PDS), deren Symptomatik sich vorwiegend in Form von epigastrischen Schmerzen ausdrückt bzw. durch Völlegefühl und frühem Sättigungsgefühl nach der Mahlzeitaufnahme [1]. Diese Einteilung zeigt Ähnlichkeiten zur alten Unterteilung in-Dysmotilitätstyp und ulzeröser Dyspepsie nach den ROM II-Kriterien, jedoch legt ROM-III mehr Wert auf die zwei oben genannten dominierenden Symptomenkomplexe [23].

Hauptkriterien für die funktionelle Dyspepsie*[1]:

- 1. Ein oder mehrere Symptome müssen vorhanden sein:
 - klinisch relevantes postprandiales Völlegefühl
 - frühes Sättigungsgefühl
 - epigastrischer Schmerz
 - epigastrisches Brennen

und

- 2. Kein Nachweis einer strukturellen Erkrankung (inkl. ÖGD), die diese Symptome mit hoher Wahrscheinlichkeit erklären könnte.
- a) Kriterien für das Postprandial Distress Syndrome (PDS)* Ein oder beide Kriterien müssen erfüllt sein:
 - 1. relevantes postprandiales Völlegefühl nach einer gewöhnlich großen Mahlzeit, mehrere Male pro Woche

2. frühzeitiges Sättigungsgefühl, verhindert Beendigung einer normalen Mahlzeit, mehrere Male pro Woche

Unterstützende Kriterien:

- 3. Blähungen oder postprandiale Übelkeit oder exzessives Aufstoßen
- 4. ein EPS kann zusätzlich vorhanden sein
- b) Kriterien für das epigastrische Schmerzsyndrom (EPS)* Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt werden:
 - Schmerz oder Brennen mit zumindest moderatem Schweregrad, im Epigastrium lokalisiert, mindestens einmal pro Woche
 - 2. intermittierend auftretender Schmerz
 - 3. Der Schmerz tritt nicht generalisiert auf oder ist in anderen abdominellen Bereichen oder im Thorax lokalisiert.
 - 4. keine Besserung durch Defäkation und Windabgang
 - Schmerzen sind nicht typisch für Störungen der Gallenblase oder des Sphincter Oddi.

Unterstützende Kriterien:

- 6. Die Schmerzqualität kann "brennend" sein, jedoch ohne eine retrosternale Komponente.
- 7. Der Schmerz wird induziert oder gebessert nach Einnahme einer Mahlzeit, kann jedoch auch im Nüchternzustand auftreten
- 8. Ein PDS kann zusätzlich vorhanden sein.
 - *Kriterien müssen mindestensüberdie letzten drei Monate bestehen, wobei das erstmalige Auftreten der Symptome mindestenssechs Monate vor der Diagnose liegen muss.

1.2.3 Überlappung von Symptomen

Auch sogenannte Überlappungssyndrome der verschiedenen Störungsbilder aus der Gruppe der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen sind nicht selten [24, 25].Insbesondere bekannt ist dies für die funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom sowie Überlappungen zwischen der funktionellen Dyspepsie undder GERD [24, 26, 27]. Bei bis zu 40 % der Patienten, die sich beim Gastroenterologen vorstellen, wird eine

Überlappung in der Symptomatik deutlich [28, 29]. Dies erklärt die Bedeutung einer genauen zielgerichteten Anamnese.

- A. Funktionelle ösophageale Störungen
 - A1. Funktionelles Sodbrennen
 - A2. Funktionelle Thoraxschmerzen mutmaßlich ösophagealen Ursprungs
 - A3. Funktionelle Dysphagie
 - A4. Globus
- B. Funktionelle gastroduodenale Störungen
 - B1. Funktionelle Dyspepsie
 - B1a. Postprandial Distress Syndrome
 - B1b. Epigastrisches Schmerzsyndrom
 - B2. Funktionelles Luftaufstoßen
 - B2a. Aerophagie
 - B2b. Unspezifisches exzessives Luftaufstoßen
 - B3. Übelkeit und Erbrechen
 - B3a. Chronische idiopathische Übelkeit
 - B3b. Funktionelles Erbrechen
 - B3c. Syndrom des zyklischen Erbrechens
 - B4. Ruminationssyndrom des Erwachsenen
- C. Funktionelle intestinale Störungen
 - C1. Reizdarmsyndrom
 - C2. Funktionelle Blähungen
 - C3. Funktionelle Obstipation
 - C4. Funktionelle Diarrhoe
 - C5. Unspezifische funktionelle intestinale Störungen
- D. Funktionelle abdominale Schmerzsyndrome
- E. Funktionelle Gallenblasen- und Oddi-Sphinkter-Störungen
 - E1. Funktionelle Gallenblasenbeschwerden
 - E2. BiliäreOddi-Sphinkter-Dysfunktion
 - E3. Pankreatische Oddi-Sphinkter-Dysfunktion
- F. Funktionelle anorektale Störungen
 - F1. Funktionelle Stuhlinkontinenz
 - F2. Funktionelle anorektale Schmerzen
 - F2a. Chronische Proktalgie
 - F2a1. Levator-ani-Syndrom
 - F2a2. Unspezifische funktionelle anorektale Schmerzen
 - F2b. Proctalgia fugax
 - F3. Funktionelle Defäkationsstörungen
 - F3a. Dyssynerge Defäkation
 - F3b. Inadäquate defäkatorische Propulsion
- G. Funktionelle Störungen bei Neugeborenen und Kleinkindern
- H. Funktionelle Störungen bei Kindern und Jugendlichen

Tabelle 1-1: Rom-III-Klassifikation der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (nach Drossmann 2006 [30])

1.3 Physiologie und Pathophysiologie

1.3.1 Zur Anatomie und Physiologie des Magens

Die anatomisch eingeteilten Regionen des Magens (Abbildung 1-1) sind von proximal nach distal die Kardia, der Fundus, das Corpus, der Antrum und der Pylorus.

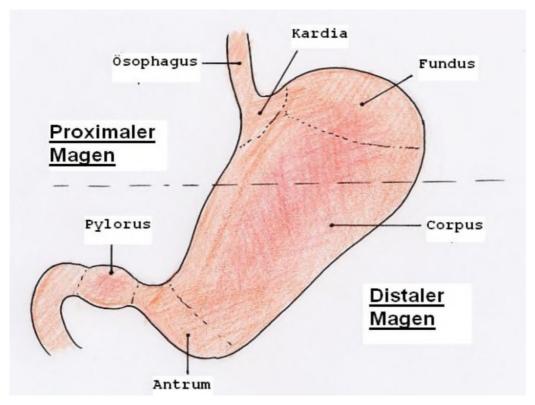


Abbildung 1-1: Anatomische Einteilung des Magens (modifiziert nach Klinke/Silbernagel [31])

Die anatomische Einteilung des Magens unterscheidet sich von dessen funktioneller Einteilung. Der griechische Arzt und Philosoph Galenos von Pergamon(129-216 n. Chr.) beschrieb bereits vier Funktionen des Magens [32]: die "Facultas attractrix", was heute mit der rezeptiven Relaxation des Magens vergleichbar ist, die "Facultas retentrix" verdeutlicht die Speicherfunktion und die adaptive Relaxation, die "Facultas alteratrix", womitdie Durchmischung und Zerkleinerung im Antrum gemeint ist, und schließlich die "Facultas expultrix", welches die Magenentleerung durch den Pylorus beschreibt [33]. Auf einen überwiegend als Speicher funktionierenden proximalen Abschnitt, bestehend aus der Kardia, dem Fundus und dem proximalen Drittel des Korpus, folgt eine sich nach distal anschließende Region des Magens für die Durchmischung, Homogenisierung und Aufbereitung von Nahrung. Die Kontrolle und Steuerung dieser Prozesseerfolgen auf drei Ebenen [31]:

- Parasympathisches und Sympathisches Nervensystem,
- Neuronenplexus in der Wand des Magen-Darm-Traktes ("enterisches Nervensystem"),
- glatte Muskelzellen der Magenwand.

1.3.2 Pathophysiologische Faktoren bei der funktionellen Dyspepsie

Die Pathophysiologie der funktionellen Dyspepsie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Für das breite Spektrum der überwiegend auf den Oberbauch bezogenen Symptome können eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen verantwortlich gemacht werden. Dabei kann die höchst komplexe Physiologie des Magens nur im Zusammenspiel von verschiedenen physiologischen Vorgängen des Magens betrachtet werden, deren Störungen sich gegenseitig beeinflussen können [34].

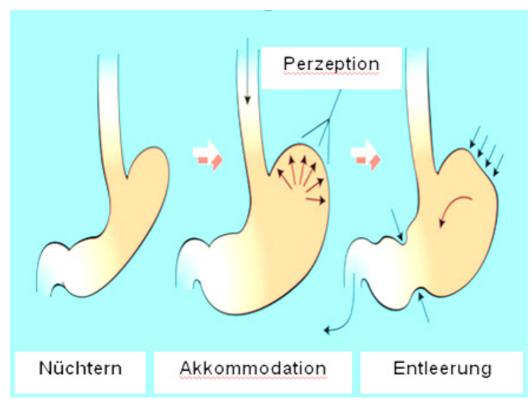


Abbildung 1-2: Die relevanten postprandialen Funktionen des Magens (modifiziert nach Tack et al.[35])

Abbildung 1-2 zeigt schematisch die relevanten Funktionen des Magens nach einer Mahlzeit: Akkommodation, Rezeption und Entleerung. Einige der häufig diskutierten

pathophysiologischen Ursachen scheinen die im Folgenden aufgeführten Störungen zu sein.

Störung der Magenentleerung und der Magenmotilität

Der Vorgang der Magenentleerung ist entsprechend der Vielzahl der Einflussmöglichkeiten durch hormonelle, humorale und nervale Regulation sehr komplex. Während der proximale Magen die Nahrung vorübergehend speichert und tonische Kontraktionen aufweist, kann durch ein Entstehen des gastroduodenalen Druckgefälles eine fraktionierte Entleerung in den Dünndarm ermöglicht werden. Im distalen Magen erfolgt durch die peristaltische Welle die Durchmischung und Zerkleinerung des Speisebreis. Die Rolle der Motilität des proximalen und distalen Magens in der Entleerung von flüssiger Nahrung wird weiterhin kontrovers diskutiert[36]. Peristaltische Wellen, die über die Magenwand vom Korpus über Antrum bis zum Pylorus laufen, spielen auch bei der Entleerung einer Mahlzeit eine Rolle [37, 38]. Die Peristaltik breitet sich von der im mittleren Korpus-Drittel gelegenen Schrittmacherzone nach distal mit einer Frequenz von ca. drei Wellen/min aus [39]. Dadurch wird der Speisebrei in Richtung Pylorus geschoben, zusammengepresst und nach Schließung des Pylorus zurückgeworfen (Retropulsion). Die Verteilung der Nahrungsbestandteile [40] und die Entleerungsrate des Magens sind u. a. von der Zusammensetzung der Nahrungsbestandteile und dem Kaloriengehalt abhängig [41].

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 1998 [42], in der 17 Studien eingingen, welche zwischen 1983 und 1996 publiziert wurden, ergabbei Patienten mit funktioneller Dyspepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant verlangsamte Magenentleerung für feste Nahrung. Die angewandte Methode war hierbei die Magenszintigrafie.

Störung der Magenakkommodation

Als Akkommodation des Magens wird die Zunahme des Magenvolumens in Folge einer Relaxation der Magenwand nach der Nahrungsaufnahme bezeichnet. Der komplexe Vorgang dieser Akkommodation wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben [43]. Die Magenakkommodation wird sowohl durch intragastrische als auch extragastrische Reflexvorgänge gesteuert.

a) Rezeptive Relaxation

In Folge der Nahrungsaufnahme entsteht im oberen Ösophagus eine Kontraktionswelle, die zu einer Relaxation im unteren Ösophagusabschnitt über die nicht-adrenergen, nichtcholinergen (NANC-) Neurone führt. Diese Kontraktionswelle setzt sich auf die proximale Magenwand fort, wodurch es zur rezeptiven Relaxation des Magenfundus kommt. Bereits1911 wurdedurch Cannon und Lieb die rezeptive Relaxation des Magens beschrieben [44]. Im proximalen Magen wird normalerweise stets ein Ruhetonus aufrechterhalten. Es wird durch vagale Efferenzen reguliert, die zu erregenden, cholinergen Neuronen des Plexus myentericus ziehen. Die reziproke Innervation der Efferenzen wird in der Medulla oblongata koordiniert [45-48].

b) Adaptive Relaxation (Magenakkommodation im engeren Sinne)

Die adaptive Relaxation ist ein Reflex, der es dem Magen ermöglicht, sein Volumen ohne große Zunahme des intragastralen Drucks zu erhöhen [49, 50]. Sie wurde durch Jahnberg et al.erstmalig beschrieben [51]. Die adaptive Relaxation des Magens wird ausgelöst, wenn durch kontinuierliche Volumenexpansion des proximalen Magens eine bestimmte Dehnungsschwelle erreicht wird. Der Vorgang läuft über Mechanorezeptoren in der Magenwand und weiter über einen neuromuskulären Weg des enterischen Nervensystems. Dieser Vorgang der adaptiven Relaxation wird vermutlich vagal gesteuert, aber auch lokale Axonreflexe sind wohl ebenso beteiligt [52]. Im Zusammenhang mit dem Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge der funktionellen Dyspepsie kommt der Magenakkommodation eine große Bedeutung zu [19, 46, 53]. So stellte Tack et al. 1998 bei 16 von 40 Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine verminderte Akkommodation nach einer Testmahlzeit mit Hilfe des Barostats fest [19]. Bredenoord et al. zeigte bei einer Studie bei214 Patienten mit Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt, von denen 151 Personen zu den FD-Patienten zählten, dass bei 43 % der Patienten mit der SPECT-Untersuchung eine verzögerte Magenakkommodation gemessen werden konnte [54].

Eine gestörte gastrale Akkommodation wird aber auch bei Patienten mit von vagaler Neuropathie begleitetem Diabetes mellitus [31, 55], mit Achalsie [56] sowie bei Patienten mit Zustand nach Fundoplicatio [57] beobachtet.

Viszerale Hypersensitivität

Alseine der wichtigsten Pathomechanismen im Zusammenhang mit der Entstehung von funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen zählt die viszerale Hypersensitivität [58, 59]. Die zugrunde liegenden Mechanismen der gesteigerten viszeralen Perzeption sind bisher nicht eindeutig geklärt. Angenommen wird, dass es sich dabei um einen Vorgang handelt, bei dem die natürliche physiologische Stimulation des Magens bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie Symptome hervorruft [60]. Hierbei scheinen Patienten mit dys-

peptischen Beschwerden eine niedrigere Toleranzschwelle für eine viszerale Dehnung zu haben, wodurch intensive Missempfindungen bei den Betroffenen hervorgerufen werden können, wie es bereits Ritchie 1973 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom während einer Ballondehnung beobachten konnte [61]. Neben einer Auslösung durch gastrale und duodenale Dehnung können auch chemische Reize wie Säure im Bereich des Duodenums diese Symptomatik hervorrufen [62]. Die dyspeptischen Symptome nehmen überwiegend nach der Nahrungsaufnahme zu, woraus hergeleitet werden kann, dass die pathologischen Mechanismen in der postprandialen Phase durch die Magendehnung ausgelöst werden können. Es ist möglich, dass diese Reaktion des Magens das Resultat einer gesteigerten Sensibilität des nozizeptiven Systems des proximalen Magens ist [63]. Diese Erkenntnisse wurden im Rahmen einer therapeutischen Behandlung von dyspeptischen Patienten herangezogen, wobei fundusrelaxierende Medikamente zum Einsatz kamen. Tack et al. konnten bei Patienten mit viszeraler Hypersensitivität bei gastraler Dehnung beobachten, dass diese isovolumetrische phasische Kontraktionen aufwiesen. Bei einer Vorbehandlung mit Sumatriptan stiegen der zur Symptomatik führende erforderliche Druck sowie das Volumen in der Barostat-Untersuchung. Weiterhin konnte die Symptomatik dieser FD-Patienten durch die Einnahme von Sumatriptan und Clonidin reduziert werden, welche den Fundus relaxieren[64].

Helicobacter pylori-Infektion

Schon nach der Entdeckung des H. pylori erschien eine kausale Beziehung zwischen der H. pylori- Infektion und der Entstehung der duodenalen und gastralen Ulzera als plausibel. Die Rolle des H. pylori bei der Entstehung der funktionellen Dyspepsie wirdjedoch kontrovers diskutiert und ist ungeklärt [65]. Ein systematischer Vergleich von mehreren Arbeiten[66]konnte nicht eindeutig aufzeigen, dass ein Vorhandensein einer H. pylori-Infektion und die Entstehung von funktioneller Dyspepsie im Zusammenhang stehen. In mehreren anderen Studien deutet sich andererseitsan, dass dieser Zusammenhang tatsächlich vorhanden sein kann [67-73]. Mönnikes et al. findetbei FD-Patienten mit einer H. pylori-Infektion eine niedrigere Toleranzschwelle für dyspeptische Symptome nach viszeraler Dehnung als bei solchen Patienten ohne eine H. pylori-Infektion. Zudem wird eine erhöhte mukosale Konzentration von CRGP (Calcitonin related gene peptide) und Substanz P, die bei der Inflammation einer H.pylori-Infektion mitverantwortlich sind, bei diesen H.pylori-positiven FD-Patienten gemessen [74]. Es ist anzunehmen, dass H. pylori durch die Infektion oder durch eine ausgelöste Immunantwort zu einer Dysfunk-

tion der glatten Muskulatur führt. Wie bereits oben erwähnt, wird vermutlich die Schwelle für die Schmerzperzeption durch die Magendehnung herabgesetzt. Hierbeispieltdie Infektion bei den Veränderungen des entsprechenden enterischen oder zentralen Nervensystems eine Rolle[75]. Eine weitere Studie wiederumdeutet an, dass eine H. pylori-Infektion nicht zur viszeralen Hypersensitivität führt, da die untersuchten H. pylori-positiven und -negativen FD-Patienten keine unterschiedliche Wahrnehmung bei der mechanisch herbeigeführten Magendehnung hatten[69]. Diese unterschiedlichen Erkenntnisse sind nicht eindeutig und daher insgesamtunbefriedigend. Doch zeigen einige Studien, dass Patienten mit funktioneller Dyspepsie und gleichzeitiger H. pylori-Infektion von einer Eradikationstherapie profitieren [76], wenn auch diese Ergebnisse kontrovers diskutiert werden [77]. Zu erwähnen ist , dass ein kleiner Teil der Patienten mit dyspeptischen Symptomen von der Eradikation profitiert. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen, um einen Patienten erfolgreich zu behandeln("number needed to treat") beträgt hierbei 17 [78].

Weitere Ursachen

Im Folgenden isteine kleine Auswahl weiterer möglicher pathophysiologischer Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Entstehung der funktionellen Dyspepsie aufgeführt:

Postinfektiös

Bei einigen FD-Patienten scheint eseinen Zusammenhang zwischen einerdurchgemachtenInfektion und der Entstehung der funktionellen Dyspepsie zu geben. Auch wenn die meisten Daten in erster Linie für die postinfektiös aufgetretenen RDS-Fälle vorliegen, konnten Tack et al. bei 17 % der 400 FD-Patienten eine gastrointestinale Infektion in der Vorgeschichte feststellen [21]. In einer Kohortenstudie wurde bei Probanden mit einer akuten Salmonellenenteritis ein gehäuftes Auftreten von funktioneller Dyspepsie ein Jahr nach der Infektionverzeichnet [79].

Duodenale Hypersensitivität gegenüber Säuren und Lipiden

Es gibt Hinweise dafür, dass bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden das Duodenum hyperreagibel auf Säuren reagiert. In einer Studie mit FD-Patienten wurde intraduodenal Säure infundiert. Die Beobachtung aus dieser Studie ergab, dass im Nüchternzustand eine verzögerte Säureclearance im Duodenum bei den FD-Patienten bestand, und dieses Vorhandensein von intraduodenaler Säure führte zur Nausea bei den Patienten[62]. Einzelne Studien belegen, dass bei einer duodenalenInfusion von Lipiden eine Relaxation und Steigerung der viszeralen Sensitivität durch die Dehnung im proximalen Magen entstehen kann. Hierbei wurden von den Patienten auchdyspeptische Beschwerden beschrieben[80-82].

Antroduodenale Dysmotilität

Eine Verzögerung der Magenentleerung bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie, die eine antroduodenlae Hypomotilität als Ursache vermuten lässt, wird ebenfalls in der Literatur beschrieben [83-86]. So zeigte Stanghellini et al., dass sowohl Patienten mit dyspeptischen Symptomen als auch Patienten mit gastroduodenalen Ulcera im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine antroduodenale Hypomotilität aufweisen [83].

Die Literatur zeigt viele weitere Faktoren auf, die möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung der funktionellen Dyspepsie spielen. An dieser Stelle sei kurz erwähnt, dass auch psychiatrischeUrsachen wie eine Somatisierungsstörung, eine Depression, eine "ängstliche Persönlichkeitsstruktur" u.a. kontrovers in diesem Zusammenhang diskutiert werden[87-90]. Eine 2005 veröffentlichte Übersichtarbeit konnte z.B. aufzeigen, dass die Anwendung von antidepressiver Medikation zu einer Besserung von dyspeptischen Symptomen führen kann [90].

1.4 Epidemiologie

Die große Bedeutung dyspeptischer Beschwerden ergibt sich aus ihrer hohen Prävalenz. Für die westlichen Industrienationen wird eine Prävalenz zwischen 10–30 % für chronische oder rezidivierende dyspeptische Beschwerden [1, 91-93] angegeben. Wenn nur jede zweite Person davon unter einer funktionellen Dyspepsie leidet, ergibt sich eine immense sozioökonomische Bedeutung dieses Krankheitsbilds [1]. Es sollte bezüglich der epidemiologischen Daten zwischen Patienten unterschieden werden, die bereits medizinische Hilfe in Anspruch genommen haben, und denen, die zum ersten Mal beim Arzt wegen dyspeptischer Beschwerden vorstellig werden, ohne dass bisher eine Diagnostik durchgeführt wurde. Es ist anzunehmen, dass der prozentuale Anteil der Patienten mit funktioneller Dyspepsie an den Patienten mit dyspeptischen Beschwerden zwischen 11 % und 30 % liegt [94, 95]. Weltweit wird die Prävalenz der Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, die bisher keine Diagnostik erhalten haben, zwischen 7% und 45%geschätzt, je nach der benutzten Definition der Erkrankung und der geographischen Lokalisation

[95]. Zu den Risikofaktoren für die funktionelle Dyspepsie scheint das weibliche Geschlecht zu zählen, wie es aus einigen Studien zu entnehmen ist[10, 96]. Auch das Vorhandensein von psychiatrischen Störungen spielt eine bedeutende Rolle bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie [10, 96-98]. Weitere Faktoren wie Lebensstil, Rauchen, sozioökonomischer Status, Konsum von Kaffee und Nikotin sowie die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika scheinen generell bei dyspeptischen Beschwerden, die eine organische Genese haben, eine Rolle zu spielen, jedoch nicht bei der funktionellen Dyspepsie [95]. In einigen Studien wird das erhöhte Auftreten von dyspeptischen Beschwerden zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr beobachtet. Jedoch ist in der Mehrzahl der Studien keine Korrelation im Bezug zum Alter zu erkennen. Zuletzt scheint die ethnische Zugehörigkeit als Risikofaktorkeine Relevanz zu besitzen [95].

1.5 Diagnosesicherung

Die Diagnose der funktionellen Dyspepsie wird anhand der vom Patienten geschilderten Symptome und einer ausführlichen Ausschlussdiagnostik gestellt. Bis heute gibt es keine alleinige Untersuchungsmethode, durch welche die Diagnose der funktionellen Dyspepsie endgültig gestellt werden kann. Da die funktionellen gastrointestinalen Störungen in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen haben, wurden zahlreiche diagnostische Methoden für die Messung der gastralen Motilität (Magenakkommodation, Magenentleerung und antrale Motilität) entwickelt. Eine Auswahl der gängigen Methoden wird im Folgenden kurz dargestellt. Diese Methoden sind jedoch für die Routineuntersuchung nicht geeignet, da sie sehr belastend für den Patienten und/oder nicht sehr verbreitet sind.

1.5.1 Barostat

Der gegenwärtige Goldstandard für die Messung der Magenakkommodation ist die Barostat-Methode [99]. Das System ermöglicht die Messung der physiologischen Änderung des Muskeltonus in Hohlorganen [100]. Bei der Barostat-Untersuchung des Magens wird ein Polyethylen-Ballon transösophageal in den Magen eingeführt. Der Ballon ist mit einem Barostat, einer Druckluftpumpe, über einen doppellumigen Polyvenyl-Schlauch verbunden. Das Barostat kann kontinuierlich das Volumen bei gleichbleibendem Druck (isobare Messung) oder den Druck bei gleichbleibendem Volumen messen (isovolumetrische Messung). Die Volumenänderung im Ballon spiegelt die Relaxation bzw. Kontrak-

tion der Magenwand wider [101]. Der Nachteil dieser Methode liegt in der starken Belastung des Patienten durch die Invasivität und durch den hohen Aufwand.

1.5.2 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Basierend auf dem Prinzip der Szintigrafie, zeigen SPECT-Bilder die Verteilung eines Radiopharmakons im Körper. Der Patient erhält intravenös eine radioaktiv markierte Substanz wie ^{99m}Technetium. Diese wird von den Parietal- und Mukosazellen des Magens aus dem Blut aufgenommen und sezerniert. Die verwendeten Radionuklide emittieren Gammastrahlung, die mit einer Gamma-Kamera detektiert wird. Aus einer Serie von Schnittbildern in der axialen Ebene werden nach der Untersuchung mittels einer speziellen Software 3D-Bilder errechnet. Durch die Messung der Magenvolumina im prä- und postprandialen Zustand kann die Relaxation des Magens gemessen werden [102]. Die Methode hat im Gegensatz zum Barostat den Vorteil nicht invasiv zu sein, jedoch lässt sich die Strahlenexposition des Patienten nicht vermeiden. Im Vergleich zu einem konventionellen Röntgenbild mit ca. 0,1 Millisievert(mSv) treffen ca. 2 mSv auf den Körper des Patienten ein. Die jährliche Strahlungsexposition eines Menschen beträgt im Durchschnitt ca. 4 mSv aus natürlicher Umgebungsstrahlung und der Exposition durch medizinische Maßnahmen[103, 104].

1.5.3 Transabdomineller Ultraschall

Der transabdominelle Ultraschall (in 2D- oder 3D-Form) erlaubt die Messung der Magenentleerung [105], der antralen Motilität, des transpylorischen Flusses [106] sowie der Magenakkommodation [107]. Zahlreiche Methoden der sonografischen Erfassung der Magenentleerung werden beschrieben. Durch die Bestimmung verschiedener Messpunkte unterschiedlich angeschnittener Ebenen kann eine Magenregion erfasst werden. Zur Messung der Magenentleerung kann im nüchternen Zustand eine standardisierte Ebene im Bereich des Antrums, die dessen Weite wiedergibt, dargestellt werden. Nach der Einnahme einer flüssigen Mahlzeit werden wiederholt Messungen der Antrumweite aufder gleichen Ebene durchgeführt. Die serielle Veränderung dieser Antrumfläche dient der Messung der Magenentleerung. Diese Untersuchungstechnik ist natürlich abhängig vom Untersucher, bringt jedoch die Vorteile mit sich, nicht invasiv zu sein, fast überall zur Verfügung zu stehen und keine Strahlenbelastung zu haben.

1.5.4 Szintigrafie

Die Magenszintigrafie stellt den Goldstandard zur Messung der Magenentleerung von sowohl festen als auch flüssigen Speisen dar, die von Griffith et al. 1966 [108] eingeführt wurde. Die Testspeisen sind mit ^{99m}Technetium radioaktiv markiert. In sitzender oder liegender Position erfolgen Aufnahmen mit einer Gammakamera. Ob eine normale, beschleunigte oder verzögerte Magenentleerung vorliegt, darüber geben Zeitaktivitätskurven mit der ROI-Technik (Region of Interest) Aufschluss. Nach Einnahme einer radioaktiv markierten Testmahlzeit lässtsich mittels einer Gammakamera anhand der Abnahme der Gammastrahlung im zeitlichen Verlaufdie Magenentleerungsrate in der markierten Phase erfassen. Der Anteil der im Magen befindlichen Speisemenge zum Zeitpunkt / kann so ermittelt und Magenentleerungskurven berechnet werden. Die Messung der Magenentleerung kann sowohl für feste als auch flüssige Mahlzeiten erfolgen. Sie ist jedoch als Methode nicht weit verbreitet und gilt aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Standardmahlzeiten als aufwendig. Wie bei einigen anderen Methoden ist auch hier die Strahlenexposition von Nachteil für den Patienten.

1.5.5 Atemtest

Die Messungder Magenentleerung kann durch einenAtemtest erfolgen. Während für flüssige Nahrung hierbei eine mit ¹³C-Acetat-markierte Speise verwendet wird, wird für feste Speisendervon Ghoos et al. (1993) entwickelte Atemtest mit einer ¹³C-markierten Octansäure verwendet [109]. In einer standardisierten Testmahlzeit wird die ¹³C-markierte Octansäure oral verabreicht und nach der Magenpassage im Duodenum resorbiert. Daraus entsteht bei der Metabolisierung der ¹³C-markierten Octansäure ¹³CO₂, welches in der Atemluft der Patienten gemessen werden kann. Massenspektrometrisch wird daraufhin das Verhältnis von ¹³CO₂ und ¹²CO₂ bestimmt. Die zeitliche ¹³C-markierte CO₂-Abgabe spiegelt die Freisetzungsgeschwindigkeit der Nahrung aus dem Magen wider und dient zum Ermitteln der Zeit für die Magenentleerung. Die Methode ist einfach durchzuführen und der Patient ist keiner Strahlenexposition ausgesetzt [109].

1.5.6 Trink-und Sättigungstest

Bei diesem Test geht man davon aus, dass der Sättigungsgrad einer Person nach einer Infusion, der Zunahme einer flüssigen Mahlzeit oder von Wasser mit einer konstanten Geschwindigkeit die Akkommodationsfähigkeit des Magens wiedergibt. Ein frühzeitiges Sättigungsgefühl korreliert mit einer gestörten Akkommodationsfähigkeit des Magens.

Die Methode ist einfach durchführbar und kostengünstig, allerdings wenig validiert[110]. Boeckxstans et al. publizierten die erste Studie zu der Frage, ob der Trinktest eine nichtinvasive Alternativmethode für die Messung der Magenakkommodation darstellt. Dabeizeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen FD-Patienten mit verminderter Magenakkommodationsfähigkeit und denen mit normaler Akkommodation des Magens, die mit dem Barostat gemessen worden war [111]. Eine Studie von Tack et al. zeigt dagegen, dass Patienten mit funktioneller Dyspepsie bei einer gestörten Magenakkommodation eine niedrige Volumenkapazität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonenaufweisen [110].

1.6 Therapie

Aufgrund der noch unzureichenden pathogenetischen Kenntnisse kann derzeit keine kausal begründete Therapie der funktionellen Dyspepsie durchgeführt werden. Demnach muss bei der Behandlung des Patienten mit funktioneller Dyspepsie zu Beginn über die Ziele der Therapie und die therapeutischen Grenzen ausreichend aufgeklärt werden. Neben Allgemeinmaßnahmen wie der Patientenaufklärung unddem Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehungstehen dem behandelnden Arzt heute verschiedene medikamentöse Behandlungsansätze zur Verfügung.

<u>Protonenpumpeninhibitoren (PPI)</u>:Als erster therapeutischer Ansatz ist die Säuresuppression mittels Protonenpumpeninhibitoren [112]zu nennen. In einer Metaanalyse aus zehn kontrolliert randomisierten Studien von Moayyedi et al. wurde ein deutlicher Vorteil zugunsten von PPI mit 34 % gegenüber Placebo festgestellt [113].In einer Studie zeigte sich ein Vorteil besonders für die H. pylori-positiven FD-Patienten, während in siebenweiteren Studien keinBenefit zu verzeichnen war[113].

<u>H2-Antagonisten</u>:Laut einer Metaanalyse aus zwölf randomisiert kontrollierten Studien zeigte der Einsatz von H2-Antagonisten ebenfalls eine Besserung der Beschwerden gegenüber von Placebo bei FD-Patienten [113].

<u>H.pylori-Eradikation</u>:Auch die Eradikationstherapie von H. pylori zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie wird kontrovers diskutiert. Es gibt laut einer Metaanalyse Hinweise dafür, dass FD-Patienten leicht von einer Eradikationstherapie von H. pylori profitieren. [76].

<u>Mucosa-Protektion und Spasmolytika</u>: Für Bismuthsalze zeigte sich vergleichbar mit der Eradikationstherapie von H. pylori ein leichtesBenefit bei der Behandlung von FD-

Patienten gegenüber von Placebo[113]. Weitere Antazida als auch Sucralfat und Misoprostol zeigten in der Therapie keine signifikanten Vorteile [114].

Prokinetika: Ausgehend vom Verdacht einer gastroduodenalen Motilitätsstörung als Auslöser der Abdominalbeschwerden, scheint der Einsatz von Prokinetika wie Domperidon, Metoclopramid, Cisaprid sowie Tegaserodwirksam zu sein. Sie können die Magenentleerung beeinflussen oder auch den Magenfundus relaxieren. Aufgrund kardialer Nebenwirkungen wurdenjedoch sowohlCisaprid als auch Tegaserod vom Markt genommen. Domperidon zeigt aufgrund der selektiveren peripheren Wirkung etwas weniger Nebenwirkungen. Proculoptide, ein weiterer 5-HT4-Agonist, wirkt selektiver im Magen-Darm-Trakt [115].

<u>Phytopharmaka</u>:Neben dem Einsatz der Prokinetika ist das Phytopharmakon STW5/Iberogast besonders hervorzuheben, welches für die die Behandlung funktioneller und motilitätsbedingter Magen-Darm-Erkrankungen wie der funktionellen Dyspepsie und dem Reizdarmsyndrom zugelassen ist und eingesetzt wird [116]. Die Inhaltsstoffe von STW5/Iberogast vermindern die gastrointestinale Hypersensibilität, wirken spasmolytisch auf verkrampfte und tonisierend auf atonische Muskulatur [117].

Antidepressiva: Niedrigdosierte trizyklische Antidepressiva, aber auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)) werden alternativ bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie eingesetzt und zeigen in einigen Fällen Wirkung [118-120]. Ihre Wirkung können sie auf mehreren Ebenen entfalten. Sie wirken antidepressiv, können die Schmerzsymptomatik reduzieren und wirken damit sowohl peripher als auchzentral. Sie verändern die Toleranzschwelle für viszeraler Dehnung und greifen somit im Pathomechnismus der viszeralen Hypersensitivität ein [121, 122].

Alternative Therapien: Hier ist zunächst auf die Bedeutung psychotherapeutischer Therapiekonzepte, die z.B. autogenes Training oder Verhaltenstherapie für Patienten mit funktioneller Dyspepsie beinhalten, hinzuweisen. Ein Cochrane Review zeigte, dass es bisher keine zufriedenstellenden Daten gibt, die eine Effektivität von Psychotherapie bei der Behandlung der funktionellen Dyspepsie belegen. Einzelne Studien sprechen jedoch für den Einsatz dieser Behandlungsoption[123].

Auch ein Einsatz von pflanzlichen Pharmaka, insbesondere asiatischer Herkunft, wird in der Literatur beschrieben. Aufgrund von fehlender Standardisierung in der Aufbereitung und Medikation kann nur auf einzelne Erfahrungswerte zurückgegriffen werden [122].

1.7 Fragestellung

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen hat die vorliegende Arbeit das Ziel, die-Magenentleerung und die Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsieunter Verwendung der funktionellen MRT, einer nicht-invasiven Diagnostik, zu erfassen.

Dabei sollen besonders die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1. Unterscheidensich die mittels funktioneller MRT gemessene Magenakkommodation sowiedieMagenentleerungvon Patienten mit funktioneller Dyspepsie von derMagenakkommodation und der Magenentleerung gesunder Probanden?
- 2. Wie verhalten sich postprandial das Magenvolumen insgesamt und das intragastrische Flüssigkeitsvolumen im proximalen und im distalen Anteil des Magens?
- 3. Gibt es eine Korrelation zwischen Beschwerden und gestörter Magenentleerung oder Magenakkommodation?

2. Methoden

2.1 Grundlagen der MRT

Die magnetische Kernspinresonanz an kompakter Materie wurde bereits 1946 in den USAdurch unabhängig voneinander entstandene und in etwa zeitgleich veröffentlichte Forschungsarbeiten der Physiker Felix Bloch und Edward Purcell beschrieben. Dafür erhielten beide 1952 den Nobelpreis für Physik. 1971 bewies Raymond Damadian, dass dieses Verfahren geeignet ist, um gesundes von tumorösem Gewebe zu unterscheiden. Erst in den späten 1970er Jahren hielt dann die magnetische Kernspinresonanz im medizinischen Bereich langsam den Einzug. Im Englischen ist der Begriff des "nuclear magnetic resonance imaging" (NMRI) ebenfalls geläufig, jedoch setzte sich der Begriff MRI durch, da das Wort "nuclear" in Zeiten des Kalten Krieges negativ konnotiert war [124].

2.1.1 Atomkern und Kernspin

Um die Funktionsweise der Magnetresonanztomografie zu verstehen, ist es notwendig, kurz auf den Aufbau des Atomkerns einzugehen. Die Atomkerne im Zentrum der Atome sind elektrisch geladen. Neben dieser Ladung besitzen sie einen Eigendrehimpuls, auch Drall genannt. Diese Eigenschaft wird auch als Spin des Atomkerns bezeichnet. Durch diese Rotation des Kerns dreht sich ebenfalls die elektrische Ladung und erzeugt ein magnetisches Dipolmoment. Wenn diese Kerne mit ihrem Spin in ein größeres äußeres Magnetfeld (statisches Magnetfeld B0) eingeführt werden, so werden diese magnetischen Kerndipole entlang der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet. Ohne ein äußeres Magnetfeld zeigen die magnetischen Dipole ungerichtet in alle Richtungen des Raumes. Entsprechend den Gesetzen der Quantenmechanik können diese magnetischen Dipole mit dem Eigendrehimpuls sich nur in einer bestimmten Richtung orientieren. So nimmt der Wasserstoffkern nur zwei bestimmte Richtungen zum magnetischen Feld ein, eine parallele und eine antiparallele Richtung. In der Gesamtsumme liegt schließlich eine Magnetisierung der Atomkerne in eine parallele Richtung (sog. Längsmagnetisierung MZ) vor, ein kleiner Teil richtet sich auchin die antiparallele Richtung. Das statische homogene äußere Magnetfeld B0 hat noch eine weitere Wirkung auf den Spin der Kerne: Sie präzedieren um das angelegte Magnetfeldfeld B0 entlang der Z-Achse. Die Frequenz der Präzession, die sogenannte Larmorfrequenz ω ist parallel zum angelegten Feld. Die Larmorfrequenzen sind charakteristisch für einen bestimmten Kern. So beträgt für den Kern des Wasserstoffatoms H die Larmorfrequenz 42,57 MHz [124-126].

2.1.2 Entstehung der Magnetresonanz

Beim Effekt der magnetischen Kernresonanz handelt sich um ein Resonanzphänomen, das durch in einem äußeren Magnetfeld B0 befindlichen "Kernspin" erzeugt wird. Legt man eine Hochfrequenzsendespule (ein zweites Magnetfeld B1) mit einem HF-Puls (elektromagnetische Welle) mit Larmorfrequenz senkrecht zum ersten, so hat diese HF-Sendespule zwei Effekte:

- 1. Die HF-Anregung mit der Stärke B1 führt zu einer Auslenkung der Z-Magnetisierung um 90° in die XY-Ebene (Transversalebene). Je nach Höhe der Amplitude und Zeitdauer werden die Magnetvektoren um einen bestimmten Winkel (flip angle) ausgelenkt.
- 2. Die HF-Anregung mit Larmorfrequenz hebt die Protonen in die antiparallele Richtung, sie gelangen damit in einen angeregten, energetisch ungünstigeren Zustand.

Wird die HF-Sendespule abgeschaltet, so relaxieren die Kernspins auf einer Spiralbahn in ihre Ausgangslage, welche parallel zum äußeren Magnetfeld B0 lag, von der XY-Ebene in die Z-Ebene zurück. Damit nimmt die Magnetisierung ab. Gleichzeitig werden durch den Kernspin während dieser Relaxation Radiowellen mit der Larmorfrequenz, die von der Spule als FID-Signale (free induction decay) gemessen werden, abgegeben. Die Gesamtmagnetisierung nimmt nach dem Abschalten der HF-Spule aufgrund von unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen mit einer charakteristischen Zeitkonstante T2(auch Transversalrelaxation oder Spin-Spin-Relaxation) ab. Damit die Z-Magnetisierung (Longitudinalmagnetisierung) wieder aufgebaut werden kann, findet dann die Longitudinalrelaxation oder Spin-Gitter-Relaxation mit der Zeitkonstante T1 statt.

Die Zeitkonstanten T1 sowie T2 sind gewebeabhängig. Die Relaxationsvorgänge werden als Feldveränderung gemessen. Das Prinzip der Magnetresonanz bei der Larmorfrequenz setzt ein gleichförmiges (homogenes) statisches Magnetfeld voraus. Jedes zu untersuchende Objekt, insbesondere ein Mensch, erzeugt viele kleinere und größere Abweichungen von dieser Homogenität. Diese Inhomogenitätverursacht ein Auseinanderlaufen (Dephasierung) der Quermagnetisierung, was eine noch kürzere Relaxationskonstante T2* zur Folge hat. Diese Relaxationszeit überlagert damit T2. Abgesehen von einigen Anwendungsmöglichkeiten ist diese zusätzliche Relaxation meistens unerwünscht und man versucht sie deshalb zu vermeiden [124-126].

Ein Kontrast zwischen Gewebearten kann aber auch durch Unterschiede im Wassergehalt des Gewebes erzeugt werden. In diesem Fall spricht man vom Kontrast durch die Protonendichte (PD). Jede dieser vier Arten der Gewebekontrastierung lässt sich durch entsprechende Parameter in den Messprogrammen (Pulssequenzen) hervorheben. Man spricht dabei von T1-, T2-, T2*- und PD-Gewichtung [126].

2.1.3 Bildrekonstruktion: Schichtwahl und Ortskodierung

Die MR ist ein tomografisches Verfahren, d. h. es werden Schnittbilder des Körpers angefertigt. Um das gewünschte Gebiet darzustellen, wird eine bestimmte Region des Körpers, eine ausgewählte Schicht, gezielt mit einem Anregungspuls erfasst. Es muss die Relaxation eines bestimmten Ortes gemessen werden. Sowohl die selektive Anregung einer Schicht als auch die Verschlüsselung des Herkunftsorts ergeben sich aus der Tatsache, dass die Präzession- oder Larmorfrequenz proportional zur Magnetfeldstärke sein muss. Außerdem erfolgt eine Anregung nur, wenn die Anregungsfrequenz ungefähr der Lamorfrequenz entspricht(Resonanz). Durch ein zeitlich genau definiertes Einschalten von zusätzlichen linearen Gradienten - Magnetfeldern in allen drei Raumrichtungen - kann die genaue Lokalisation der gewünschten Schicht erreicht werden. Für eine bessere Vorstellung der räumlichen Verhältnisse bietet sich ein XYZ-Koordinatensystem an, dessen Z-Achse z. B. in Richtung des statischen Magnetfeldes B0 zeigt. Durch die Anwendung der sogenannten Gradientenverändert sich das magnetische Feld linear entlangeiner der drei Raumachsen. Die empfangenen Signale ergeben noch kein interpretierbares Bild. Man spricht hierbei von einem Ortsfrequenzbereich, Frequenzraum, dem K-Raum oder den Rohdaten. Diese Rohdaten werden dann, u. a. durch die Anwendung der schnellen Fourier-Transformation, zu einem anatomisch interpretierbaren Bild umgewandelt [126].

2.2 Allgemeiner Versuchsablauf/Studiendesign

Die Magenakkommodation und die Magenentleerung wurde bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie im Vergleich zu gesunden Probandenmithilfe dernicht-invasiven Methode der Magnetresonanztomografie untersucht.

Bei 42 Patienten mit funktioneller Dyspepsie (23 Frauen, 19 Männer, Alter von 21-71 Jahren, Durchschnittsalter 42 Jahre) und 15 gesunden Kontrollpersonen (7 Frauen, 8 Männer, Alter von 25-62 Jahren, Durchschnittsalter 38 Jahre) wurde mit funktioneller MRT die Magenrelaxation und die Magenentleerung bestimmt. Jeder Studienteilnehmer brauchte nur einen Termin für die Durchführung der Untersuchung. Fünf FD-Patienten

erfüllten die Kriterien nur für das postprandial Distress-Syndrom (PDS) und 37 Patienten erfüllten sowohl die Kriterien für PDS als auch für das Epigastric Pain Syndrome (EPS). Keiner der Patienten erfüllte die Kriterien nur für EPS.

Vor der Untersuchung beantworteten die Patienten und Probanden Fragen zur Symptomatik und Lebensqualität mithilfe eines standardisierten Fragebogens, dem Nepean Dyspepsia Index. Die Studienteilnehmer haben zudem nach vorheriger ausführlicher Aufklärungeine Einverständniserklärung für die Studie und die MRT-Untersuchung unterschrieben. Die Versuchsteilnehmer waren über Nacht (mind. 6-8 Stunden vor der Untersuchung) nüchtern. Zur Applikation einer Testmahlzeit wurde jedem Versuchsteilnehmer eine Magensonde über die Nase in den Magen gelegt.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

2.3 Die Patienten

Die Patienten mit funktioneller Dyspepsie waren in einerSpezialsprechstunde für gastrointestinale Motilitäts- und Funktionsstörungen und Neurogastroenterologie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Charité (Campus Virchow-Klinikum) vorstellig geworden. Anhand der ROM III-Kriterien [1] wurde
die Auswahl der Patienten getroffen. Pathologische Befunde, die in den Standarduntersuchungen wie Koloskopie, Gastroskopie, laborchemischen Untersuchungen oder weiteren diagnostischen Methoden aufgetreten waren, dienten als Ausschlusskriterien. Ebenso
ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer, die weitere Erkrankungen aufwiesen oder
Medikamente,mit Ausnahme von oralen Kontrazeptiva, einnahmen. Weitere Teilnahmebedingungen waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren sowiedie schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.

2.4 Die gesunden Kontrollpersonen

Die Anwerbung der gesunden Kontrollpersonen erfolgte per Aushang in der medizinischen Fakultät. Sie erhielten eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 125 Euro. Als Einschlusskriterien für die gesunden Probanden diente das Fehlen von bekannten gastrointestinalen Beschwerden (Ausnahme: eine komplikationslose Appendektomie) sowie ein normaler BMI von 19-25 kg/m². Eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung war notwendig. Ein weiteres Ausschlusskriterium war zudem eine Medikamenteneinnahme (Ausnahme: orale Kontrazeptiva).

Des Weiteren galten als Ausschlusskriterien für alle Versuchsteilnehmer schwere psychiatrische Erkrankungen, neurologische oder kognitive Störungen, schwerwiegende systemische Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillen, Alkohol- und Medikamentenmissbrauch sowie gastrointestinale Beschwerden oder vorausgegangene chirurgische Eingriffe im Bereich des Gastrointestinaltrakts mit Ausnahme von komplikationsloser Appendektomie.

Für die Durchführung einer MRT-Untersuchung galten die üblichen Ausschlusskriterien wie das Tragen eines Herzschrittmachers, metallischer Fremdkörper sowie eine Schwangerschaft oder Klaustrophobie.

2.5 Psychometrische Tests/Lebensqualitätsmessung: Nepean Dyspepsia Index-Short Form (Deutsche Version)

Vor der MRT-Messung wurden von allen Probanden mit Hilfe eines Fragebogens die gastrointestinalen Beschwerden sowie die Lebensqualität quantifiziert. Mit der deutschen Version des "Nepean Dyspepsia Index Short Form" (NDI-SF)[127] konnten sowohl die Lebensqualität als auch die Beschwerdesymptomatik erfasst werden.

Ouantifizierung der dyspeptischen Symptomatik und der Lebensqualität

Die Kurzform des Nepean Dyspepsia Index-Fragebogens erfasst dyspeptische Symptome und die Lebensqualität. Dieser Fragebogen ist für Patienten mit dyspeptischen Symptomen evaluiert worden [127]. Er wurde von Nicholas Talleys Arbeitsgruppe an der Universität Sydney entwickelt [128]. Er erfasst die Schwere der Symptomatik und die Lebensqualität bei allen Studienteilnehmern. Die Kurzform enthält zehn Fragen bezüglich der Lebensqualität, die auf fünf verschiedene Untergruppen verteilt werden. Dazu gehören je zwei Fragen zum allgemeinen seelischen Befinden, zur Ernährung, zur Beeinträchtigung des Lebens bei Alltagstätigkeiten, zur Beeinflussung des Arbeitsvermögens und zu den Auswirkungen auf Freizeitaktivitäten sowieFragen über den Kenntnistand des Versuchsteilnehmers bezüglich seiner Oberbauchbeschwerden. Zudem werden evtl. vorhandene Bewältigungsmechanismen zum Überwinden der Probleme und Beschwerden eruiert[129].

Anhand einer Likert-Skala von 0 bis 5 wurde ein Gesamtpunktewert durch die Addition der jeweiligen Punktezahlen im Fragebogen errechnet. So wurde die Lebensqualität bei allen Versuchsteilnehmern zunächst durch eine Gesamtsumme und zusätzlich durch .separate Addition der fünf Untergruppen (Anspannung, Beeinträchtigung bei Alltags-

tätigkeiten, Essen/Trinken, Kenntnisstand zu den Magenbeschwerden, Arbeit/Hausarbeit/Studium etc.) erfasst. Der Wertebereich insgesamt betrug zwischen 10 und 50, der Bereich für die jeweiligen Subskalen zwischen 2 und 10 Punkten. Die Höhe der Punktzahl korreliert mit der Schwere der Beschwerdesymptomatik [130].

Die Symptomatik des Studienteilnehmers wurde mit Hilfe einer Symptomenskala für insgesamt 15 Einzelsymptomen (z. B. Magenschmerzen, brennendes Gefühl im Magen, Magenkrämpfe etc.) erfasst. Die Versuchsteilnehmer wurden befragt, wie oft die Symptome in den letzten 14 Tagen aufgetreten sind, in welcher Stärke sie aufgetreten sind und wie belastend diese Symptome für den Studienteilnehmer waren. Die Häufigkeit der Symptome wurde mit einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (jeden Tag/beinahe jeden Tag), die Stärke von 0 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr stark) und die Belastung von 0 (überhaupt nicht belastend) bis 4 (sehr belastend) gemessen. Es ließ sich durch die Addition ein Gesamtwert für alle drei Kategorien errechnen. Die Punktewerte der Symptome "postprandiales Völlegefühl" und "frühzeitige Sättigung" wurden addiert, um den PDS-Score zu ermitteln. Durch die Addition der Punktewerte für die Symptome "epigastrische Schmerzen" und "epigastrisches Brennen" konnten der EPS-Score ermittelt werden. In Bezug auf die im Rahmen dieses Forschungsvorhabens durchgeführten Befragungen ist anzumerken, dass alle Testpersonen die Fragebögen gemäß der Anleitung ausgefüllt haben, sodass eine vollständige Auswertung möglich war.

2.6 Die Messung im MRT

Zur Durchführung der MRT-Messungen wurde ein 1,5 T Ganzkörper-MRT-System(Abbildung 2-1) benutzt. Für die Untersuchung lag jeder Versuchsteilnehmer auf einer beweglichen, gepolsterten Liege im MRT-Gerät. Etwa zehn Minuten vor Beginn der Messung wurden die Position des Versuchsteilnehmers sowie die Lage der Magensonde visuell kontrolliert. Fünf Minuten (Zeitpunkt t=-5=V₀) vor der endgültigen Messung wurde präprandial eine Magenaufnahme gemacht. Daraufhin erfolgte langsam die Infusion einer 500 ml hochkalorischen Flüssignahrung (Fresubin Energy®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland; 750kcal, 28g Protein, 94g Kohlenhydrate, 29g Fett; 440-480 mosmol/l) über die Magensonde. Dies dauerte ca. fünfMinuten an und geschah in liegender Position im MRT-Gerät. Direkt nach dem Infundieren wurden die postprandialen MRT-Messungen des Magens samt des Mageninhalts (t=0) durchgeführt. Anschließend folgten Messungen in dreiminütigem Abstand bis zum

Zeitpunkt t=15, dann alle zehn Minuten bis t=45 und alle 15Minuten bis zum Zeitpunkt t=90 nach dem Infundieren der Mahlzeit.

Zur Minimierung von Bewegungsartefakten wurden die Messungen in einer zuvor angeordneten Atempause von 12 Sekunden durchgeführt. Während der gesamten Untersuchung bestand die Möglichkeit, mit dem Studienteilnehmer über ein Mikrofon/Sprechhilfe zu kommunizieren. Darüber hinaus war das gesamte Gerät im Blickfeld des Untersuchers. Da MRT-Untersuchungenmit sehr lauten Geräuschen einhergehen können, wurden dieProbandenmit einem Lärmschutz (Kopfhörer) geschützt. So konnten über den Kopfhörer dem Versuchsteilnehmer auch die einzelnen Messungen angekündigt werden. Des Weiteren erhielten dieStudienteilnehmer eine "Alarmklingel", mit der die Untersuchung jederzeit unterbrochen werden konnte. Alle Probanden wurden während der Infusion der Nährlösung und der gesamten Untersuchung mehrmals nach ihrem Wohlbefinden befragt.

2.7 Bildermessung/Messequenzen

Die MRT-Messung wurde, wie bereits erwähnt, mit einem 1,5 T MRT-System (Abbildung 2-1)durchgeführt. Als Bildgebungssequenz wurde die SSFP-Sequenz verwendet. Die Sequenzparameter für die Messung setzten sich aus 20 sagittalen Schnittbildern mit einer jeweiligen Schichtdicke von 10 mm und 0 mm Lücke zwischen den Schichten, der Wiederholungszeit von 3,5 Sekunden, einer Echozeit von 1,7 Millisekunden und einer Flip Angle von 60° zusammen. Es wurden Schichten mit einem "Bildausschnitt" (field of view, FOV) von 380 mm² aufgenommen. Eine Matrixrekonstruktion wurde mit 256 x 205 Pixeln durchgeführt. Die Zeitdauer beim Atemanhalten betrug 11,5 Sekunden. Eine "Körper-Spule" wurde für die Entstehung der MRT-Bilder verwendet.



Abbildung 2-1: Intera MRT System, Philips Medical Systems, Best, Niederlande

2.8 Bildauswertung

Jedes Bild aus einer 20er Sequenz wurde mittels der Bildbearbeitungssoftware (Image-J, Wayne Rasband (NIH), Version 1.33u, Java-basiert) ausgewertet. Durch Festsetzen und Markieren von Referenzpunkten in der Magenwand, sodass eine Kontur dieser Wand entstand, wurde zunächst manuell die Gesamtfläche des Magens im jeweiligen Bild, welche sowohl Nahrung als auch Luft einschließt, gemessen. Der Mageninhalt und die enthaltene Luft im Magen unterscheiden sich visuell aufgrund ihrer Signalstärke. So war es möglich, zusätzlich den Mageninhalt bzw. die Kontur auf den einzelnen Bildern separat auf der gleichen Weise zu messen. Damit konnte ein genaues Gesamtvolumen des Magens (Magenvolumen) sowie ein Volumen der flüssigen Nährsubstanz (gastrales Flüssigkeitsvolumen, siehe am Beispiel der Abbildung 2-2) über die Zeit im Verlauf errechnet werden, indem die Fläche der einzelnen Schichten mit der Schichtdicke multipliziert und anschließend addiert wurden [131-133]. Um zwischen proximalen und distalen Magenabschnitt zu unterschieden, wurde an der Inzisura angularis eine Linie gesetzt. Somit war es möglich, ein Gesamtmagenvolumen, ein proximales Magenvolumen und ein distales Magenvolumen sowie entsprechend ein gesamtgastrales, ein proximales und distales Flüssigkeitsvolumen zu bestimmen. Am Beispiel der Abbildung 2-2 ist die Volumenmessung des gastralen Flüssigkeitsvolumen angedeutet. Die Flächen (am Beispiel 3 von 20 Schichten dargestellt) wurden berechnet. Durch Addition der Flächenwerte wurde das gesuchte Volumen errechnet.

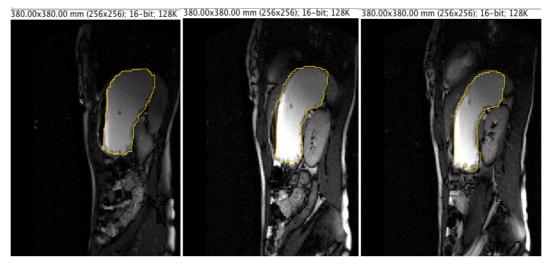


Abbildung 2-2: Messung des gastralen Flüssigkeitsvolumens mit der Bildbearbeitungssoftware Image I

2.9 Datenanalyse

Um die gemessenen Volumendaten zu analysieren und auszuwerten, wurden Messgrößen definiert, die die Magenrelaxation und die Magenentleerung beschreiben. Das Magenrelaxationsvolumen wurde als die Differenz zwischen dem Volumen nach der Mahlzeitinfusion zum Zeitpunkt t=0 (V_0) und dem Volumen im Nüchternzustand ($V_{nüchtern}$) definiert. Weiterhin wurde für das Volumen der initialen Magenentleerung zunächst die Summe aus dem gastralen Flüssigkeitsvolumen im nüchternen Zustand ($V_{nüchtern}$) und dem Flüssignahrungsvolumen von 500 ml gebildet und daraufhin davon das gastrale Flüssigkeitsvolumen zum Zeitpunkt t=0 subtrahiert (Tabelle 3-2).

Indem die verschiedenen Messpunkte über die Zeit aufgetragen wurden, konnten Voluminakurven für das Magenvolumen insgesamt und das gastrale Flüssigkeitsvolumen erstellt und die Magenrelaxation und die Magenentleerung mit Hilfe dieser Messgrößen beschrieben werden.

Um diese Volumenkurven zu interpretieren, kam das Magenentleerungsmodell mit der Formel $V(t) = V_0(1 + \kappa t/t_{empt})e^{-(t/tempt)}$ [41], erstmals von Elashoff et al. für exponentielle Magenentleerungskurven beschrieben [134], zum Einsatz. V_0 stellt dabei einen Schätzwert des Volumens zum Zeitpunkt t=0 und t_{empt} die Entleerungszeit in Minuten dar. Der positive Parameter κ zeigt die Dynamik der Volumenänderung über die Zeit. κ ist ein

dimensionsloser positiver Parameter. Wenn $\kappa=0$ ist, dann handelt es sich dabei um eine exponentielle Magenentleerung, Im Falle von $\kappa>1$ wird der Volumenanstieg nach dem Messzeitpunkt t=0 beschrieben.

Das Magenvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen wurden, wie oben beschrieben, bestimmt. Die kumulative Änderung des gesamten Magenvolumens, des proximalen und des distalen Magenvolumens wurde als die Summe der Magenvolumenänderung über die Zeit errechnet. Zudem wurde auch die kumulative Änderung des gesamten, des proximalen und distalen gastralen Flüssigkeitsvolumens bestimmt.

2.10 Statistische Analyse

Alle Daten im Text und in Grafiken sind als Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes angegeben (Mittelwert ± SEM), sofern nicht anders gekennzeichnet.

Zur statistischen Signifikanzanalyse kam der t-Test für unverbundene Variablen nach Student beim Vergleich von zwei unabhängigen Datensätzen bei Normalverteilung zum Einsatz. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney Rangsummen-Test (Mann-Whitney U-Test) verwendet. Für den statistischen Vergleich der Stichproben diente entweder der t-Test bei einer Normalverteilung oder der Wilcoxon-Test bei Fehlen der Normalverteilung.

Der Vergleich der verschiedenen Gruppen wurde bei normalverteilten Daten mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance) duchgeführt; für ein Fehlen der Normalverteilung kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Zur Korrelationsbestimmung diente beim Vorliegen der Normalverteilung der Pearson-Test, bei einer anderen Verteilung der Messdaten der Test nach Spearman.

Für die Fragestellung der Magenentleerung und die zugehörige Auswertung der Volumenmesswerte wurdefür die statistische Analyse zum Ermitteln der Parameter V_0 , κ und t_{empt} das Funktionspaket "library nmle" der Software R verwendet[135, 136].

 T_{50} (Halbwertszeit) konnte so durch das sogenannte Newtonsche Näherungsverfahren ermittelt werden. Die maximale Magenentleerungsrate (GER_{max}) wurde anhand der mathematischen Ableitung der Entleerungskurven errechnet.

Als signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p<0,05 angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Dyspeptische Symptome und Lebensqualität (Nepean Dyspepsie Index)

Der Symptomenscore des Nepean Dyspepsia Index (NDI) fiel erwartungsgemäß bei denFD-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen(GK) signifikant höher aus. Sowohl der EPS-Score als auch der PDS-Score warenbei den FD-Patienten, verglichen mit den genannten Scores der gesunden Kontrollpersonen, statistisch signifikant höher (Tabelle 3-1).

| | FD (n=42) | GK (n=15) |
|---|---------------|--------------|
| Dyspepsie Score | 90 (58-105) * | 0 (0-0) |
| EPS Score | 9 (9-17) * | 0 (0-0) |
| PDS Score | 15 (11-24)* | 0 (0-0) |
| Lebensqualität (Gesamtsumme) | 41 (35-45) * | 10 (10-10) |
| Anspannung | 8,5 (6-10) * | 2 (2-2) |
| Beeinträchtigung bei Alltagstätigkeiten | 10 (8-10) * | 2 (2-2) |
| Essen/Trinken | 9,5 (8-10) * | 2 (2-2) |
| Kenntnisse über die Magenbeschwerden/ Magenbeschwerden im Griff Haben | 5(4-5) * | 2 (2-2) |
| Arbeit/Hausarbeit/ Studium | 10 (6-12) * | 2 (2-2) |

^{*} p <0,001 im Vergleich mit GK

Tabelle 3-1: Kurzform des Nepean Dyspepsia Index: Medianwerte (25-75 Perzentile) für den Symptomenscore (Dyspepsie Symptomscore, Epigastrisches Schmerzsyndrom (EPS)–Score, "Postprandial distress syndrome" (PDS)-Score und Lebensqualität (Gesamtsumme sowie die jeweiligen Scores für die einzelnen Subskalen)

Ebenso wies der Lebensqualitätsscore des NDI signifikant höhere Werte auf im Vergleich zum Ergebnis der gesunden Probanden (Tabelle 3-1). Weiterhin zeigten sich für alle Subskalen der Lebensqualität (Anspannung, Beeinträchtigung bei Alltagstätigkeiten etc.) im NDI signifikant höhere Scores in der Patientengruppe im Vergleich zu den Scores bei den gesunden Probanden (Tabelle 3-1).

3.2 Magenvolumenänderung

3.2.1 Messung des Magenvolumens und des gastralen Flüssigkeitsvolumens

Das Magenvolumen

Die Magenvolumina (gesamter Mageninhalt inklusive Luft im Magen) der FD-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen wurden mit Hilfe des MRT gemessen und über die Zeit graphisch abgebildet (Abbildung 3-1).

<u>Magenvolumen</u>

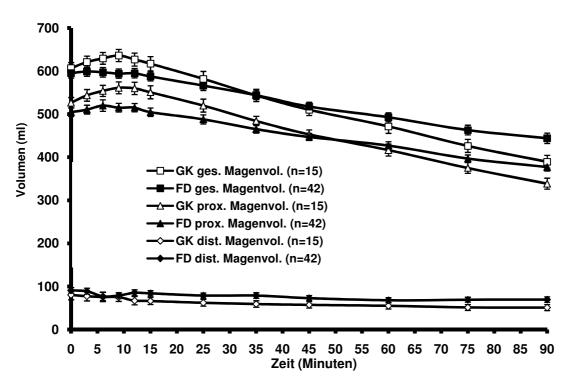


Abbildung 3-1: Änderung des gesamten, proximalen und distalen Magenvolumens über die Zeit bei Patienten mit FD (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Beim Vergleich des Magenvolumens von FD-Patienten mit dem von gesunden Probandenzeigten sich zu den einzelnen Messzeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Änderung der Magenvolumina über einen Zeitraum von 90 Minuten. Hierbei wurden Magenvolumina für den gesamten Magen, den proximalen und den distalen Anteil des Magens für die FD-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen errechnet und miteinander verglichen (Abbildung 3-1).

Das gastrale Flüssigkeitsvolumen

Das gastrale Flüssigkeitsvolumen wurde, wie oben erläutert, aus den MRT-Sequenzbildern ermittelt und errechnet.

Gastrales Flüssigkeitsvolumen

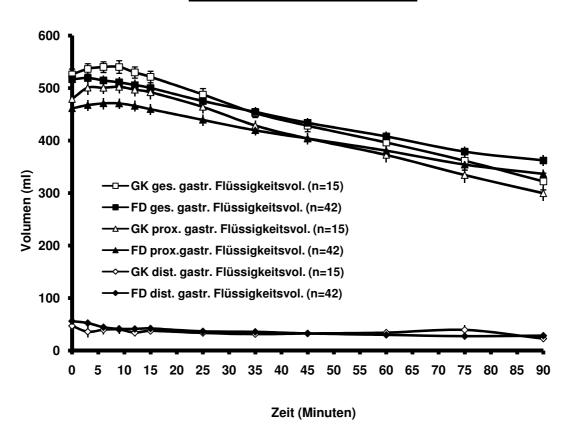


Abbildung 3-2: Änderung des gesamten, proximalen und distalen gastralen Flüssigkeitsvolumens über die Zeit bei Patienten mit FD (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Beim Vergleich dieses Volumens bei den FD-Patienten mit dem bei den gesunden Probandenzeigten sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den gesamten Magen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abbildung 3-2). Auch für die Messwerte für das gastrale Flüssigkeitsvolumen für den proximalen und distalen Magenabschnitt konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Werte bei den gesunden Kontrollpersonen vs. FD-Patienten aufgezeigt werden (Abbildung 3-2).

3.2.2 Volumenänderungsverhalten des Magens

Tabelle **3-2**stellt eine Übersicht über Messgrößen dar, die das Volumenänderungsverhalten im Magen beschreiben. Im Folgenden werden die Messgrößen erläutert.

Mit Hilfe des mathematischen Modells $V(t) = V_0(1 + \kappa t/t_{empt})e^{-(t/tempt)}$ konnten Messgrößen errechnet werden, aus denen die Magenentleerung der FD-Patienten und die von gesunden Kontrollpersonen ermittelt wurde. Darüber hinaus können diese Messwerte für die Bestimmung des Relaxationsvermögens des Magens herangezogen werden.

| | Magenvolumen | | Gastrales Flüssigkeitsvolumen | |
|------------------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| | FD (n=42) | GK (n=15) | FD (n=42) | GK (n=15) |
| V _{nüchtern} (ml) | 100 ± 8 | 83 ± 10 | 55 ± 5 | 32 ± 8 |
| V ₀ (ml) | 599 ± 11 | 625 ± 13 | 520 ± 10 | 540 ± 11 |
| V _{Relaxation} (ml) | 494 ± 7 [†] | 523 ± 6 | - | - |
| Initiale Magen- entleerung (ml) | - | - | 39 ± 8# | 6 ± 10 |
| κ | $0,86 \pm 0,05$ | $0,89 \pm 0,08$ | $0,77 \pm 0.05$ | 0.80 ± 0.06 |
| T ₅₀ (Min) | 151 ± 5* | 115 ± 5 | $135 \pm 4.5^{\dagger}$ | 115 ± 7.3 |
| GER _{max} (ml/Min) | 2,6 ± 0.1 * | 3,5 ± 0.2 | $2,4 \pm 0.1^{\dagger}$ | 2,9 ± 0.2 |

 $^{^{\}dagger}$ p < 0,05 im Vergleich mit FD; $^{\#}$ P<0,01 im Vergleich mit FD * p<0,001 im Vergleich mit FD

Tabelle 3-2: Volumenänderungsverhalten des Magens bei FD-Patienten (FunktionelleDyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

V_{nüchtern}: das Volumen vor derMahlzeiteinnahme

 V_0 : durch das Magenentleerungsmodell hergeleitetes initiale postprandiale Volumen

 $\mathbf{V}_{\text{Relaxation}}$: Differenz von gemessenen initial postprandialen Volumen und $\mathbf{V}_{\text{nüchtern}}$

Initiale Magenentleerung:Differenz aus (gastrales Flüssigkeitsvolumen_{nüchtern}+Flüssignahrungsvolumen von 500 ml) und gastralem Flüssigkeitsvolumen zum Zeitpunkt Null

K:dimensionsloser Parameter, der den postprandialen Anstieg im gastralen Flüssigkeitsvolumen beschreibt

T₅₀: Halbwertszeit der Magenentleerung

GER_{max}: maximale Magenentleerungsrate

Es wurden das präprandiale ($V_{nüchtern}$) und das unmittelbar postprandiale (V_0) Magenvolumen sowie analog das präprandiale ($V_{nüchtern}$) und das unmittelbar postprandiale (V_0) gastrale Flüssigkeitsvolumen bestimmt (Tabelle 3-2).

Beim Vergleich der genannten Volumina zeigten sich bei denFD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle **3-2**).

Die folgenden Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4 zeigen Magenvolumenkurven nach dem mathematischen Entleerungsmodell $V(t) = V_0(1 + \kappa t/t_{empt})e^{-(t/tempt)}$.

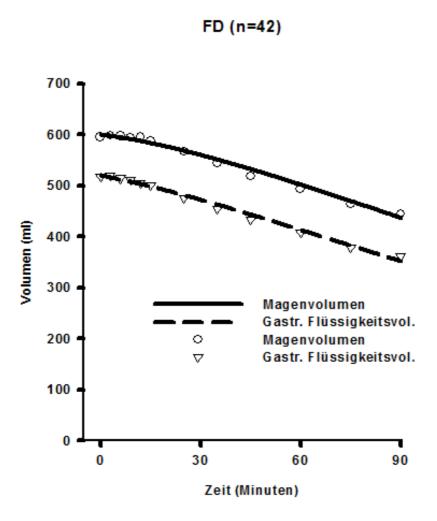


Abbildung 3-3: Volumenkurven für das Magengesamtvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie),berechnet mit dem Entleerungsmodell $V(t) = V_0(1 + \kappa t/t_{empt})e^{-(t/tempt)}$

Die Punkte in der Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4 (ound ♥) sind die Mittelwerte der im Versuch gemessenen Volumenwerte. Durch ein mathematisches Nährungsverfahren wurden die Volumenkurven in der Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4 erstellt.

In der Abbildung 3-3 werden die Magenvolumina für FD-Patienten über die Zeit aufgetragen. Das gesamte Magenvolumen war immer größer als das gastrale Flüssigkeits-

volumen. Der Verlauf der Kurven, und damit die Änderung des Volumens über die Zeit, ist sehr ähnlich für das Magenvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen (Abbildung 3-3). Diese Ähnlichkeit der Kurven kann auch anhand des konstanten Wertes für den Parameter κ (Tabelle 3-2), der die Steigung der Kurven beschreibt, erkannt werden.

In der Abbildung 3-4 werden die Magenvolumina für die gesundenProbandenüber die Zeit aufgezeigt.

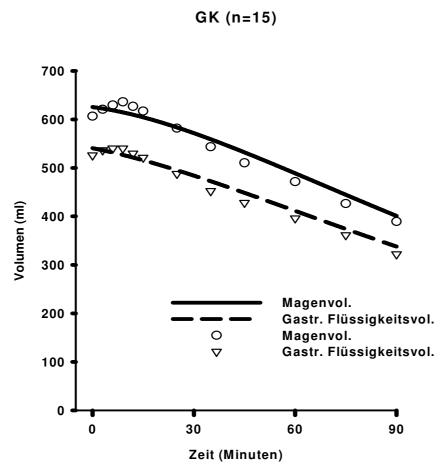
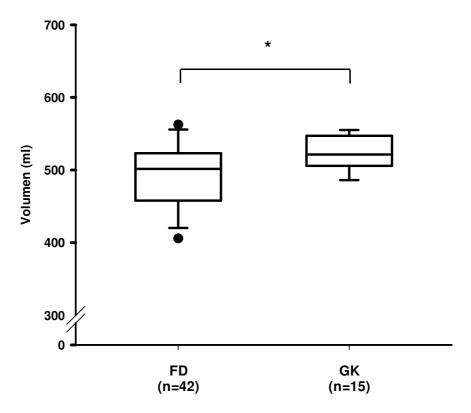


Abbildung 3-4: Volumenkurven für das Magengesamtvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen bei GK(Gesunde Kontrollpersonen)

Das Magenvolumen zeigte sich auch hier,vergleichbar mit dem bei den FD-Patienten, immer größer als das gastrale Flüssigkeitsvolumen (Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4).

Genauso gestaltet sich der Verlauf der Kurven, und damit die Änderung des Volumens über die Zeit, sehr ähnlich für das Magenvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen (Abbildung 3-4). Auch hier wird die Steigung der Kurven vom konstanten Wert für den Parameter κ (Tabelle 3-2) beschrieben.

In der folgenden Abbildung 3-5 ist das Magenrelaxationsvolumen für die FD-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen dargestellt.



* p < 0.05 im Vergleich mit GK

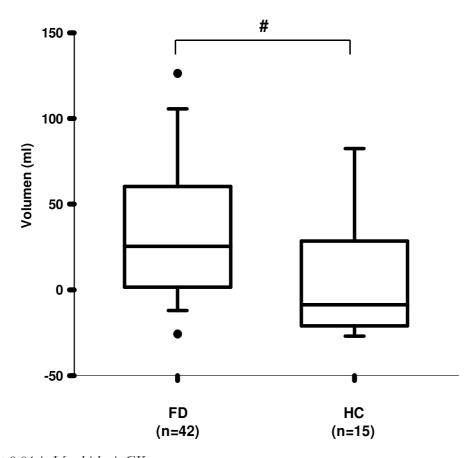
Abbildung 3-5: Magenrelaxationsvolumen (V_{Relaxation}) für FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Signifikante Unterschiede bei Vergleich der Ergebnisse zwischen den FD-Patienten und den gesunden Probandenkonnten ermittelt werden, indem eine Differenz aus den im MRT-Versuch gemessenen Volumina zum Zeitpunkt V_0 und $V_{\text{nüchtern}}$ gebildet wird. Hier zeigte sich ein signifikant niedriges Relaxationsvolumen $V_{\text{Relaxation}}$ bei den Patienten mit FD im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (Tabelle 3-2 und Abbildung 3-5). Bei den FD-Patienten konnte folglich eine Relaxationseinschränkung nachgewiesen werden.

In der Abbildung 3-6ist die initiale Magenentleerung (s. a. Tabelle 3-2) bei den FD-Patienten und bei den gesunden Kontrollpersonen dargestellt. Die initiale Magenentleerung wurde wie folgt berechnet: Differenz aus der Summe (gastrales

Flüssigvolumen_{nüchtern}+ einem Flüssignahrungsvolumen von 500ml)und demgastralen Flüssigkeitsvolumen zum Zeitpunkt Null.

Für die Patienten mit Dyspepsie zeigte sich ein statistisch signifikant größeres initiales Magenentleerungsvolumen verglichen mit dem Volumen bei den gesunden Kontrollpersonen (Tabelle **3-2** und Abbildung 3-6).



#p < 0.01 imV ergleichmit GK

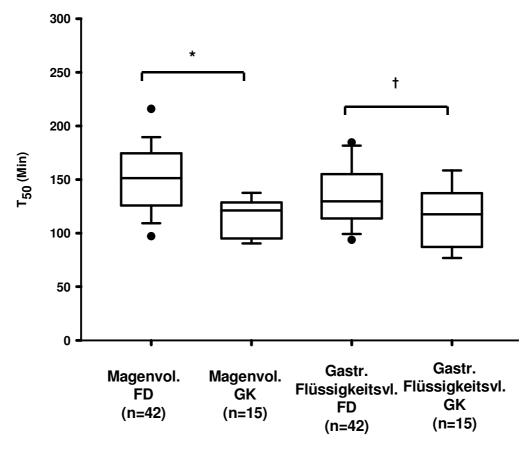
Abbildung 3-6: Das initiale Magenentleerungsvolumen für FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) und GK (Gesunde Kontrollpersonen)

3.3 Die Magenentleerung

3.3.1 Ermittlung der Magenentleerung mittels Magenentleerungsmodell

Die Magenentleerungskurven für das Gesamtmagenvolumen und das Magenflüssigkeitsvolumen wurden mit Hilfe der Formel $V(t) = V_0(1 + \kappa t/t_{empt})e^{-(t/tempt)}$ errechnet. Die Magenentleerung konnte mit Hilfe von T_{50} (Halbwertszeit der Magenentleerung) und der maximalen Magenentleerungsrate (GER_{max}) beschrieben werden (Tabelle **3-2**,Abbildung 3-7und Abbildung 3-8). In der Abbildung 3-7ist die T_{50} für die Magenentleerung des Ma-

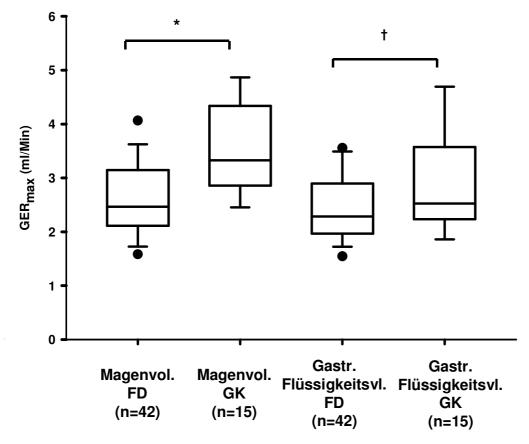
genvolumens und des gastralen Flüssigkeitsvolumens für die FD-Patienten und für die gesunden Kontrollpersonen dargestellt. Sowohl für das Magenvolumen als auch für das gastrale Flüssigkeitsvolumen zeigte sich bei den Patienten mit funktioneller Dyspepsie ein höheres T_{50} -Wert, was eine verzögerte Magenentleerung in der Patientengruppe deutlich macht.



 † p < 0,05 im Vergleich mit FD; * p<0,001 im Vergleich mit FD

Abbildung 3-7: Magenentleerung T_{50} für das Magengesamtvolumen und das gastrale Füssigkeitsvolumen bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) und GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Analog wurde die maximale Magenentleerungsrate (GER_{max}) für die FD-Patienten und für die gesunden Probandenerrechnet und in der Abbildung 3-8dargestellt. Hierbei zeigt sich ein signifikant niedriger GER_{max} für das Magenvolumen und das gastrale Flüssigkeitsvolumen bei den FD-Patienten. Dieses Ergebnis weist deutlich auf eine verzögerte Magenentleerung hin (Abbildung 3-8 und Tabelle **3-2**).



 $^{\dagger}p < 0.05$ im Vergleich mit FD; $^{*}p < 0.001$ im Vergleich mit FD

Abbildung 3-8: Magenentleerungsrate (GERmax) für das Magengesamtvolumen und das Magenflüssigskeitvolumen bei FD-Patienten und GK(Gesunde Kontrollpersonen)

Zum Zeitpunkt t=90 war der verbliebene Prozentanteil des anfänglichen Magenflüssigkeitsvolumens signifikant höher, wenn man die Ergebnisse von FD-Patienten mit denen von den gesunden Kontrollpersonen vergleicht. (FD: 70% ± 1,6; GK: 61 % ± 2,6; p<0,01). Dabei betrug der 95-prozentige Konfidenzintervall für den Mittelwert des verbliebenen Prozentanteils des anfänglichen Magenflüssigkeitsvolumens zum Zeitpunkt t=90 bei den gesunden Kontrollpersonen 42,1-81,8% (berechnet als der MW ± SEM Konfidenzintervall), was als Maß für eine normale Rate angesehen werden kann.

Von den 42 FD-Patienten in der vorliegenden Studie hatten sechs Patienten (14%) eine verzögerte Magenentleerung. Bei keinem der Patienten konnte über 90 Minuten eine beschleunigte Magenentleerung festgestellt werden. Bei zwei von den 42 FD-Patienten (5%) zeigte sich eine verzögerte Magenentleerung und eine eingeschränkte Magenrelaxation.

3.4 Die kumulative Änderung des Magenvolumens

Für die frühe postprandiale Phase (bis zu 25 Minuten) wurde die kumulative Änderung der Magenvolumina für den gesamten, den proximalen und den distalen Magenabschnitt dargestellt (Abbildung 3-9 bis Abbildung 3-14). Hierbei wurde jeweils sowohl die kumulative Änderung des Magenvolumens (Abbildung 3-9 bis Abbildung 3-11) als auch des gastralen Flüssigkeitsvolumens (Abbildung 3-12 bis Abbildung 3-14) betrachtet.

3.4.1 Kumulative Änderung des frühen postprandialen (pp) Magenvolumens (Gesamtmagen, proximaler und distaler Magen)

Für die frühe postprandiale Phase (bis t=25) wurde die kumulative Änderung der Volumina über die Zeit ermittelt. Abbildung 3-9 zeigt, dass die kumulative Zunahme des frühen postprandialen Magenvolumens bei FD-Patienten geringer war als die bei den gesunden Kontrollpersonen. Diese Zunahme war für Patienten mit funktioneller Dyspepsie, im Vergleich zu den gesunden Probanden, für die Zeitpunkte t=6min und t=9min signifikant.

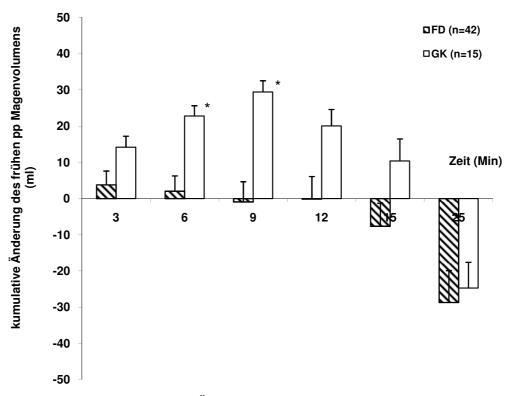


Abbildung 3-9: Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) Magenvolumens (0-25 Min)beiFD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Abbildung 3-10 zeigt die kumulative Zunahme des frühen postprandialen proximalen Magenvolumens. Diese Zunahme des Volumens war bei den FD-Patienten niedriger zu verzeichnen im Vergleich dieser bei den gesunden Kontrollpersonen. Eine statistische Signifikanz zeigte sich für die FD-Patienten vom Zeitpunkt t=3 bis t=15 beim Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen.

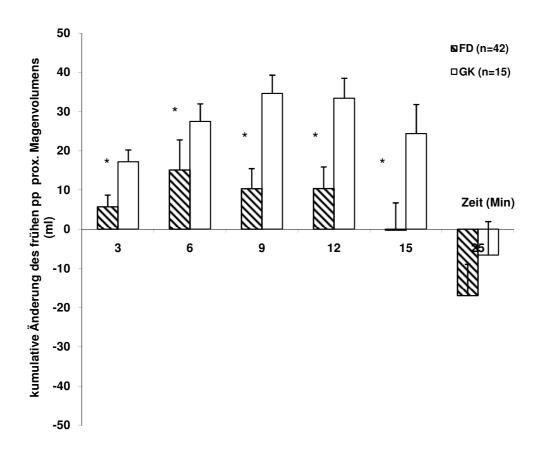


Abbildung 3-10: Kumulative Änderung des frühen pp (potsprandialen)proximalen Magenvolumens (0-25 Min) beiFD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Im Gegensatz zum gesamten und proximalen Magen zeigte sich im distalen Magen (Abbildung 3-11) eine Abnahme des Volumens für die gesunden Probandenmit der Zeit. Die FD-Patienten wiesen eine geringere Abnahme des Volumens auf im Vergleich zurKontrollgruppe. Zunächst zeigten sich bis zum Zeitpunkt t=9min keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Magenvolumina der FD-Patienten und denen der gesunden Kontrollpersonen.

Ab dem Messzeitpunkt t=12 bis t=25 war die Volumenabnahme bei den gesunden Probandenim Vergleich zu der bei den FD-Patienten statistisch signifikant niedriger.

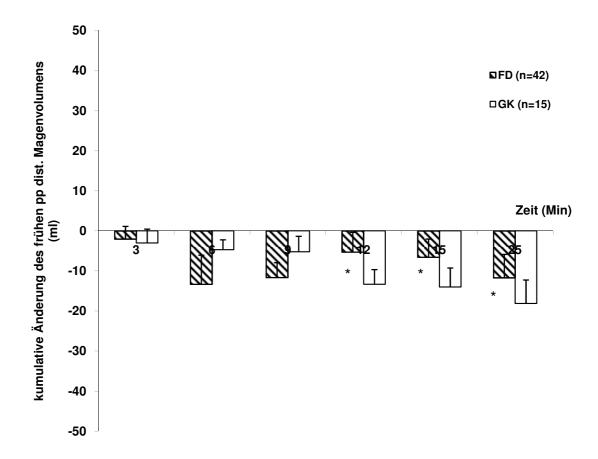


Abbildung 3-11: Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) distalen Magenvolumens (0-25 Min) beiFD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Es wird insgesamt aus den oben geschilderten Ergebnissen deutlich, dass für die kumulative Zunahme des Magenvolumens im gesamten Magen die Zunahme des Volumens im proximalen Magen entscheidend ist.

3.4.2 Kumulative Änderung des frühen postprandialengastralen Flüssigkeitsvolumens (Gesamtmagen, proximaler und distaler Magen)

Die kumulative Änderung für das gastrale Flüssigkeitsvolumen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede für den gesamten Magen in der frühen postprandialen Phase, wenn man die Ergebnisse der FD-Patienten und die Ergebnisse dergesunden Probandenzu den verschiedenen Messzeitpunkten miteinander vergleicht (Abbildung 3-12).

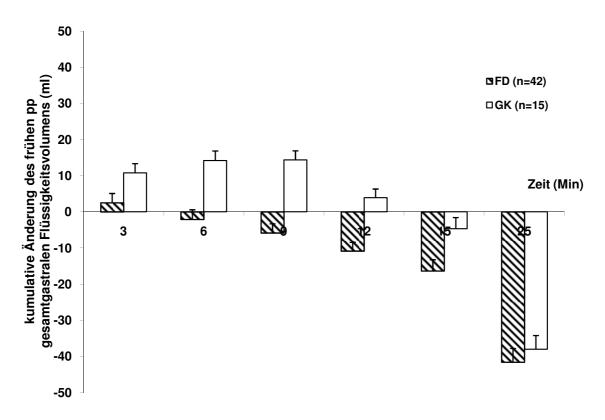


Abbildung 3-12: Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) gesamten gastralen Flüssigkeitsvolumens (0-25 Min) beiFD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Ebenso zeigten sich für die kumulative Änderung des gastralen Flüssigkeitsvolumens keine statistisch signifikanten Unterschiede für den proximalen Magen in der frühen postprandialen Phase im Vergleich von FD-Patienten mit den gesunden Kontrollpersonen zu den verschiedenen Messzeitpunkten wie es in der folgenden Abbildung 3-13 dargestellt wird.

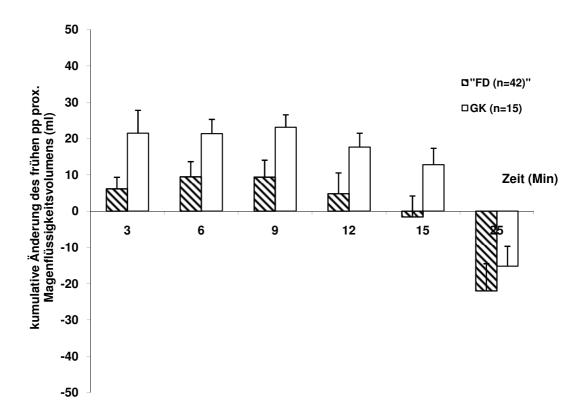


Abbildung 3-13: Kumulative Änderung des frühen pp (postprandialen) proximalen Magenflüssigkeitsvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Bei dem Vergleich der kumulativen Änderung für das gastrale Flüssigkeitsvolumen in der frühen postprandialen Phase im distalen Magen wurden ebenfalls für die FD-Patienten vs.den gesunden Probandenkeine statistisch signifikanten Unterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunktenfestgestellt (Abbildung 3-14).

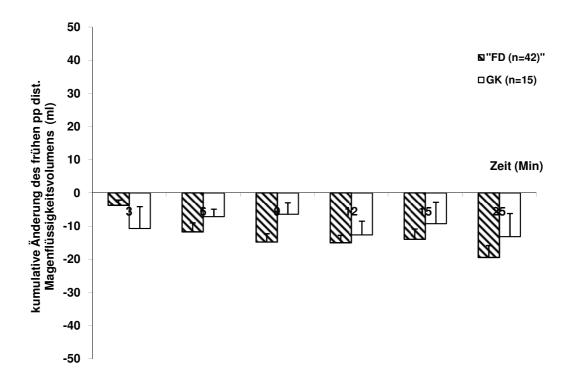


Abbildung 3-14: Kumulative Änderung des frühen pp distalen Magenflüssigkeitsvolumens (0-25 Min) bei FD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollpersonen)

Von den insgesamt 42 FD-Patienten zeigten15 Personen (36%) eine verminderte Magenrelaxation in der frühen postprandialen Phase. Der kumulative Anstieg des Magenvolumens fiel in der frühen postprandialen Phase bei den FD-Patienten im Vergleich zu dem bei dengesunden Kontrollpersonen geringer aus.

In der Abbildung 3-15 wird zur Übersicht die kumulative Änderung des frühen proximalen Magenvolumens für einen FD-Patienten und den gesunden Kontrollen dargestellt.

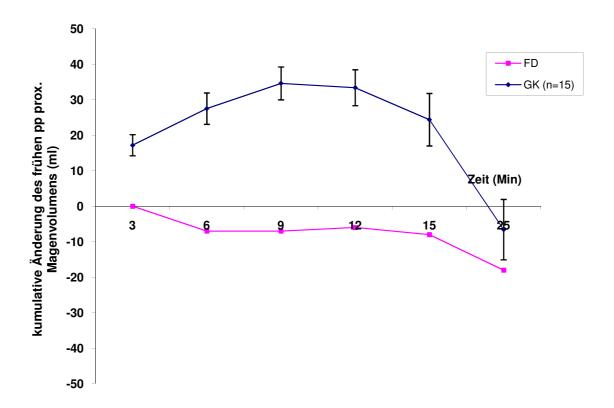


Abbildung 3-15: Kumulative Änderung des frühen pp (posprandialen) proximalen Magenvolumens (0-25 Min) beiFD-Patienten (Funktionelle Dyspepsie) vs. GK (Gesunde Kontrollperson)

Alle gesunden Kontrollen zeigten einen Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens. Der FD-Patient zeigte keinen entsprechenden Anstieg des Volumens in der frühen postprandialen Phase. Eine fehlende Zunahme des frühen postprandialen Volumens weist damit für eine Relaxationseinschränkung des Magens nach.

3.5 Zusammenhang von dyspeptischen Beschwerden und gestörter Magenfunktion

Die FD-Patienten, die sowohl eine verminderte Relaxation des Magens aufweisen als auch eine verlangsamte Magenentleerung, weisen einen höheren Symptomenscore im Nepean Dyspepsie Index (NDI) auf als Patienten, die sowohl eine normale Magenrelaxation sowie eine normale Magenentleerung haben (Abbildung 3-16).

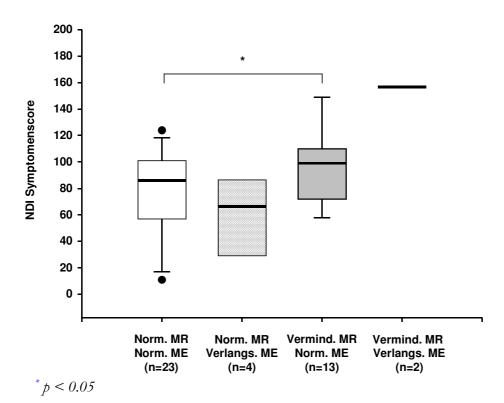


Abbildung 3-16: Dyspeptische Symptome bei FD-Patienten mit normaler und/oder gestörter Magenrelaxation (MR) und normaler und/oder verlangsamter Magenentleerung (ME)

Auch in der Gruppe der Patienten mit einer verminderten Magenrelaxation aber normaler Magenentleerung ist der NDI-Symptomenscore signifikant höher als bei den Patienten mit gleichzeitiger normaler Magenrelaxation und Magenentleerung (Abbildung 3-16).

Im umgekehrten Fall, d. h. bei FD-Patienten ohne eine Störung der Magenrelaxation, aber mit einer verzögerten Magenentleerung, können keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit gleichzeitig normaler Magenrelaxation und Magenentleerung nachgewiesen werden (Abbildung 3-16).

In den verschiedenen Patientengruppen mit verminderter und/oder normaler Magenrelaxation sowie verlangsamter und/oder normaler Magenentleerung hat kein Symptom aus dem Kurzform des Nepean Dyspepsie Index als Einzelsymptom für sich einen signifikant höheren Punktewert.

Dabei ist zu erwähnen, dass die Anzahl der FD-Patienten mit normaler Magenrelaxation und verlangsamter Magenentleerung relativ klein (n=4) war, ebenso wie die Zahl der FD-Patienten mit gestörter Magenrelaxation und verlangsamter Magenentleerung (n=2).

Jedoch weisen Patienten mit einer verlangsamten Magenentleerung einen signifikant höheren NDI-Symptomenscore auf im Vergleich zu solchenmit ungestörter Magenentleerung (Abbildung 3-16). Wenn ein einzelnes Symptom aus dem NDI-SF betrachtet wird, so ergibt sich kein signifikant höhererSymptomenscore bei Patienten mit verlangsamter Magenentleerung oder normaler Magenentleerung.

4. Diskussion

In den letzten zwei Dekaden fand eine große Anzahl an verschiedenen diagnostischen Techniken ihren Einsatz in der Erforschung der gastrointestinalen Motilität und Motorfunktion. Ein endgültiges diagnostisches Mittel bei der Diagnosestellung der funktionellen Dyspepsie fehlt jedoch bis heute. Mittels der Magnetresonanztomografiewurde die Magenentleerung von Schwizer 1992 erstmalig gemessen [137].

Bei der vorliegenden Studie ist es zum ersten Mal gelungen, mithilfe der nicht-invasiven Methode der funktionellen MRT signifikante Unterschiede in der Änderung des post-prandialen Magenvolumens (Magenrelaxation und Magenentleerung) zwischen Patienten mit funktioneller Dyspepsie und gesunden Probanden nachzuweisen.

4.1 Die Anforderung an die Methode

Unter den Studien, die die gastrale Motilität und Akkommodationsfähigkeit bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie untersucht haben, ist der Einsatz von unterschiedlichsten diagnostischen Methoden zu finden. Die ideale Methode zur Erfassung dieser Vorgänge und der Veränderung dieser sollte nicht-invasiv, gut und einfach in der Anwendbarkeit und der Verfügbarkeit, weiterhin nicht belastend für den Patienten, kostengünstig und natürlich zuverlässig sein. Außerdem ist es wünschenswert, dass die untersuchte Person keiner großen Strahlenbelastung ausgesetzt wird. Die geeignete Methode sollte idealerweise zwischen flüssiger und fester Nahrung und Luft im Magen differenzieren können, das Magenvolumen postprandial sowie im nüchternen Zustand erfassen, die Magensekretion messen unddas gleichzeitige Darstellen des Magentonus, der Magenspannung, der Magenmotilität und des transpylorischen Flusses ermöglichen [55, 138]. Eine große Herausforderung an solch einer Messmethode ist das möglichst gleichzeitige Erfassen aller genannten Faktoren.

Die Methode des funktionellen MRT erscheint für viele der genannten Forderungen gut geeignet. Im Vergleich zuanderen Methoden liegt der Vorteil der MRT-Untersuchung insbesondere darin, dass sie nicht-invasiv ist und den Patienten keiner Strahlenbelastung aussetzt. Als Vergleichsmethode wird häufig die Barostat-Methode herangezogen, eine langjährig validierte Methode, die als Goldstandard für die Messung der gastralen Motilität gilt. Sie istjedoch invasiv und deshalb eine unphysiologische Messmethode für die gastrale Motilität und Akkommodation.

Im Gegensatz dazustellt die Ultraschalldiagnostik eine kostengünstige und patientenfreundliche Methode dar. Als Nachteil dieser Methode ist jedoch die starke Untersucherabhängigkeitzu erwähnen. Betrachtet man die Strahlenbelastung der verschiedenen Messmethoden, istdie MRT-Methode gegenüber der SPECT und der Szintigrafie klar im Vorteil bei fehlender Strahlenbelastung.

4.2 Anstieg des frühen postprandialen Magenvolumens

Bei allen untersuchten gesunden Probanden in der vorliegenden Studie hat sich das frühe postprandiale Magenvolumen (bis zu t=25) im Vergleich zur Menge der applizierten Flüssignahrung zu Beginn der Messung vergrößert. Dieses Volumen ist größer als das zunächst applizierte Volumen. Auch Goetze et al. [41] und Steingotter et al. [55] konnten diese Volumenzunahme messen. Es zeigt sich in den letztgenannten Studien, dass nach dem intragastralen Infundieren von 500 ml flüssiger Nahrungdas postprandiale Magenvolumen im gesamten Magen deutlichangestiegen war. Aus mehreren Studien zur Messung des Magenvolumens, die mittels der SPECT-Methode durchgeführt wurden, ist ebenfalls eine solche Erhöhung des postprandialen Volumens beschrieben worden [139-141]. Die Messdauer dieser letztgenannten Studien betrug ca. zehn Minuten, so dass der beobachtete Anstieg des postprandialen Volumens in der SPECT-Studie vergleichbar ist mit dem ermittelten Anstieg des gastralen Volumens in der frühen postprandialen Phase der funktionellen MRT-Untersuchung. Dagegen konnten van den Elzen et al. in ihrer Arbeit keinen Anstieg des früh-postprandialen Magenvolumens mittels SPECT bei Gesunden messen [142]. Schwizer et al. zufolge sind die vorliegenden Ergebnisse in den SPECT- Studien zur Messung der Magenrelaxation nur bedingt geeignet, da die Intervalle zwischen den aufeinander folgenden Messungen mehr als zehn Minuten betrugenund somit diese Beobachtung verpasst werden konnte[55].

Die Vorteile des MRT gegenüber der SPECT- Methode sind nicht ausschließlich darin zu sehen, dass die Messung des Magenvolumens mit MRT zuverlässig und reproduzierbar ist [143], sondern auch, dass zwischen intragastraler Luft und Flüssigkeit unterschieden werden kann. Darüber hinaus ist die hohe zeitliche und räumliche Auflösung beim Darstellen des Vorgangs der gastralen Akkommodation, der gastralen Motilität sowie der Entleerung als ein weiterer Vorteil der MRT anzusehen. Im Gegensatz zur SPECT ist die Bildakquisition beim MRT erheblich schneller sowie die zeitlichen Abstände zwischen der Bildentstehung kürzer [34].

4.3 Messung der gestörten Magenrelaxation bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie

Die postprandiale Relaxation des proximalen Magens ermöglicht beim Gesunden, dass der Magen große Mengen an fester und flüssiger Nahrung ohne einen enormen Anstieg des intragastralen Drucks aufnehmen kann und damit die Entstehung von Beschwerdensowie das Auslösen des Würgereflexes verhindert wird[143]. Troncon et al. zeigte 1995 eine gestörte postprandiale Relaxation des Magens bei neun FD-Patienten und sieben Patienten nach trunkulärer Vagotomie. Sie nutzten die Barostat-Methode für die Messung der Magenrelaxation im Fundus [46]. Eine verminderte postprandiale Relaxation des Magens wurde 1998 bei zwölf Patienten mit funktioneller Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp (nach der ROM II-Klassifikation) mittels einer Barostat-Messung beobachtet [144]. Tack et al. stellten 1998 bei 16 von 40 Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine verminderte Akkommodationsfähigkeit des Magens nach einer Testmahlzeit mit Hilfe der Barostat-Methode fest [19]. Es stellte sich dabei heraus, dass die Gabe von Sumatriptan, ein Serotoninagonist, bei den Patienten eine Steigerung der Fundusrelaxation hervorrief und das Symptom der "vorzeitigen Sättigung" milderte. Thumshirn et al. konnte 1999 ebenfalls mit der Barostat-Methode eine gestörte Relaxation des Magens bei zwölf H. pylori-negativen FD-Patienten als die bedeutendste pathophysiologische Veränderung aufzeigen [73]. 1998 stellten Saslow et al. mit der Barostat-Messung bei H. pyloripositiven, symptomlosen Probanden eine verminderte postprandiale Relaxation des Magens gegenüber H. pylori-negativen Personen fest [70].

Azpiros und Malagelada zeigten erstmals 1990, dass bei Gesunden eine von der Höhe des Druckes abhängige Relaxation des Fundus bei Dehnung des Duodenums auftrat, die bei Dehnung im antroduodenalen Übergang ausgeprägter war als im distalen Duodenum [145]. 1992 fand dieselbe Arbeitsgruppe heraus, dass bei zehn Patienten mit funktioneller Dyspepsie bei duodenaler Dehnung eine deutlich verminderte Fundusrelaxation im Vergleich mit zur Kontrollgruppe vorhanden war.

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 15 von 42 bzw. bei 36% der FD-Patienten eine verminderte gastrale Relaxation nachgewiesen werden. Dieser Prozentsatz stimmt mit in der Literatur angegebenen Zahlen in vergleichbaren Studien überein.

Tack et al. untersuchten 1998 [19] bei 40 Patienten mit funktioneller Dyspepsie die Magenrelaxation in einer Barostat-Studie.Hierbei wiesen 40% der Patienten eine verminderte Relaxation des proximalen Magens auf. Kim et al. konnten 2001 bei einer mit der SPECT-Methode durchgeführten Studiebei 41%der 32 untersuchten Patienten mit funk-

tioneller Dyspepsie eine verminderte Magenrelaxation zeigen [146]. In einer szintigrafisch durchgeführten Studie bei 40 FD-Patienten stellte sich heraus, dass ca. 50% diese eine gestörte Magenakkommodation aufwiesen, und diese Störung war mit der Symptomatik des frühzeitigen Sättigungsgefühls assoziiert [147]. Eine größere Studie mit 214 Patienten mit Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt, von denen 151 Personen FD-Patienten waren, zeigte bei 43% der FD- Patienten mit der SPECT- Untersuchung eine verminderte Magenakkommodation [54]. Hingegen konnte die Arbeitsgruppe von Boeckxstaens et al. nur bei 5% eine Verminderung der Magenakkommodationsfähigkeit bei den FD-Patienten feststellen [148]. Diese Diskrepanz zu den obengenannten Ergebnissen lässt sich vermutlich auf eine andere Auswahl des Patientenkollektivs zurückführen.

Die überwiegende Zahl der genannten Studien wählten als diagnostisches Mittel die bis heute für die Magenrelaxationsmessung als Goldstandard geltende Barostat-Methode [149]. Allerdings wird diese Methode aufgrund der Invasivität des Ballonkatheters von den zu untersuchenden Personen nur bedingt toleriert. Zudem ist anzunehmen, dass der Ballon intragastral mit der natürlich physiologischen Funktion des Magens interferiert und somit eine Quelle für Artefakte darstellt [102]. Zusätzlich ist die Relaxationsmessung des Magens bei fester Nahrung mit dem Ballonkatheter schwierig. Der Barostat-Ballon kann außerdem zur Umverteilung des Mageninhalts führen und eine zu starke Relaxation des proximalen Magens durch die unmittelbare Berührung der Magenwand mit demBallon hervorrufen [34, 150].

Es ist hervorzuheben, dass die Applikationweise einer Testmahlzeit bei der MRT-Untersuchung für die Dehnung der Magenwand physiologischer ist als die Anwendung eines intragastralen Ballons. Im Gegensatz zum Barostat scheint das MRT für das Erfassen der Volumenänderung auch in weiteren Regionen des Magens besser geeignet zu sein [41]. Ein weiterer Vorteil der MRT-Methode ist die Fähigkeit, Einzelkontraktionen des Magens in Echtzeit darstellen zu können. Darüber hinaus erlaubt die MRT-Untersuchung eine deutlich detailliertere Darstellung der Anatomie des Magens sowie dessen physiologischer Funktionen im Gegensatz zum Barostat. Die Trennung zwischen Luft und anderer intragastraler Inhalte ist im MRT gut erkennbar. Allerdings stellt der Barostat nach wie vor die einzige Methode dar, die den intragastralen Druck und die Spannung sowie die viszerale Sensitivität messen kann [34].

4.4 Die Magenentleerungsstörung

In zahlreichen Studien wird eine verzögerte Magenentleerung als eine der möglichen Mechanismen in der Pathologie der funktionellen Dyspepsie beschrieben [18, 22, 42, 67, 151-157]. In der vorliegenden Studie wurde bei 14% der FD-Patienten eine verzögerte Entleerung des gesamten Magens gefunden. Es zeigte sich eine zunächst initial schnellere Entleerung des Magens bei den FD-Patienten im Vergleich mit der bei den gesunden Probanden. Insgesamt war die Magenentleerung über der gesamten Zeit jedoch verzögert bei den FD-Patienten. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch andere Studien mit der Methode der Szintigrafie, die bei der Messung der Magenentleerung ihren Einsatz fand, gekommen[141, 147]. Allerdings zeigendie Daten unterschiedlicher Studien Ergebnissezwischen25%bis 50% für eine verlangsamte Magenentleerung bei den Patienten mit dyspeptischen Beschwerden [18, 22, 42, 67, 151-157].

Der Einsatz von unterschiedlichen diagnostischen Methoden und eine variable Anzahl der untersuchten Probanden kann vermutlich diese Spanne in den Prävalenzdaten der pathologischen Magenentleerung bei den FD-Patienten zum Teil erklären. Die aufgeführten Studien, die eine verzögerte Magenentleerung bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden aufzeigen, haben zudem überwiegend feste Mahlzeiten genutzt, um die Magenentleerung zu bestimmen. Mitflüssigen Testmahlzeiten sind bisweilen nur wenige Studien durchgeführt worden [22].

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 1998 [42] wurden 17 Studien zwischen 1983 und 1996 ausgewählt, in denen die Magenentleerung für feste Nahrung mit Hilfe der Szintigrafie-Methode bei insgesamt 868 Patienten mit funktioneller Dyspepsie mit der von 379 gesunden Probanden verglichen wurde. Das Ergebnis der Metaanalyse zeigte eine 1,5-mal langsamere T₅₀ der Magenentleerung bei den dyspeptischen Patienten als bei den gesunden Probanden. Wenn man die jeweiligen prozentualen Resultate der 17 Studien betrachtet, dann zeigt sich im Durchschnitt eine verlangsamte Magenentleerung bei ca. 40% der Patienten mit dyspeptischen Beschwerden. Inhaltlich wird diese Metaanalyse allerdings dadurch limitiert, dass die meisten der 17 Studien eine relativ kleine Fallzahl an Probanden hatten.

In Studien mit größeren Patientenzahlen konnte gezeigt werden, dass eine verzögerte Magenentleerung bei 20% bis 30% der FD-Patienten gemessen wurde [158]. In einer mit 343 FD-Patienten durchgeführten Untersuchung von 1996 [18] konnte für 33,5% der Patienten eine verzögerte Magenentleerung für feste Mahlzeiten gemessen werden. Zu-

sätzlich wurde eine Korrelation von verzögerter Magenentleerung mit, jeweils unabhängig voneinander, einem niedrigen Körpergewicht, einem weiblichen Geschlecht und den Symptomen schweres postprandiales Völlegefühl und starker Übelkeitfestgestellt. Sarnelli et al. konnten mit Hilfe eines Atemtests bei 392 Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine verzögerte Magenentleerung für feste und/oder flüssige Mahlzeiten messen [22]. Die Ergebnisse zeigten eine verzögerte Magenentleerung bei 23 % der Patienten für feste und bei ca. 35,4 % für flüssigeNahrung. Zusätzlich konnte bei ca. 43,6 % der Patienten mit verzögerter Magenentleerung nach Aufnahme von flüssiger Nahrung auch eine gleichzeitige verlangsamte Entleerung für feste Nahrung nachgewiesen werden. Die Symptome Übelkeit und postprandiales Völlegefühl korrelierten hierbei mit einer verzögerten Magenentleerung für eine feste Mahlzeit. Eine verlangsamte Magenentleerung von flüssigen Mahlzeiten ging mit einem frühzeitigen Sättigungsgefühl einher.

Maes et al. verglichen 1997 in einer großen Studie [156] die Entleerungsrate einer festen Mahlzeit zwischen 344 FD-Patienten und 70 gesunden Probanden mittels eines ¹³C-Octansäure-Atemtests. Bei ca. 25-30 % der Patienten stelle sich eine verzögerte Magenentleerung heraus. Die Ergebnisse korrelierten weder mit bestimmten Symptomen noch mit Alter, Gewicht, Größe oder Geschlecht der Patienten. In einer weiteren Studie mit ¹³C-Octansäure [67] konnten bei einem Drittel der 304 untersuchten FD-Patienten eine Verzögerung beider Magenentleerung für feste Mahlzeiten beobachtet werden. Ein Teil der FD-Patienten (68 %) wieszusätzlich eine H. pylori-Infektion auf, und diese korrelierte mit epigastrischen Schmerzen, jedoch nicht mit verzögerter Magenentleerung.

Talley et al. [157]beobachtetenbei ca. 24 % von den insgesamt 551 untersuchten Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine verlangsamte Magenentleerung. Eine Assoziation der Magenentleerungsstörung mit bestimmten Symptomen oder einer H.p.-Infektion konnte nicht gefunden werden; jedoch hatten Frauen mit funktioneller Dyspepsie häufiger eine verzögerte Magenentleerung. In einer Studie zur Bestimmung der Magenentleerung mit Hilfe des Ultraschalls[159] wurden 30 FD-Patienten und 15 gesunde Probanden miteinander verglichen. Etwa 10% der Patienten hatten eine verzögerte Magenentleerung bei der Verwendungeinerflüssigen Testmahlzeit. Sie zeigten weiterhin, dass eine verlangsamte Magenentleerung und/oder gleichzeitige viszerale Sensibilität bei ca. 50 % der FD-Patienten vorhanden waren.

Eine im Jahre 2006 erschienene Publikation [160], bei der die Magenentleerung bei 21

Patienten mit funktioneller Dyspepsie einmal mit der Szintigrafie und an einem anderen Tag mit dem ¹³C-Oktansäureatemtest gemessen wurde, zeigte im Ergebnis, dass bei sechs Patienten (29%) eine Verzögerung der Magenentleerung bestand. Ein Ziel der Studie war es, zwei etablierte Methoden für die Messung der Magenentleerung bei FD-Patienten miteinander zu vergleichen. Die Ergebnisse erbrachten jedoch keine vergleichbaren Werte.

Bei 16 FD-Patienten vom Dysmotilitätstyp nach den ROM- II Kriterien zeigte sich eine verlangsamte Magenentleerung für Flüssigkeiten mit Hilfe des ¹³C-Acetat-Atemtests im Vergleich zu 19 gesunden Probanden in einer 2007 erschienenen Arbeit von Takamori et al. [161].

4.5 Lebensqualität bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden

Die funktionelle Dyspepsie ist im Allgemeinen keine lebensbedrohliche Erkrankung. Dennoch leiden die Patienten unter zahlreichen Symptomen. Diese gehen folglich mit einer enormen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität für diese Patienten einher. Der Ausdruck "Einschränkung der Lebensqualität" versucht die emotionale und soziale Dimensionen einer Krankheit zusätzlich zur physischen Beeinträchtigung durch die Krankheit zu verdeutlichen [162].

In der vorliegenden Studie konnten die Stärke der Symptomatik sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität mit dem Fragebogen Nepean Dyspepsie Index-Short Form (NDI-SF) bei allen Versuchsteilnehmern quantifiziert werden. DieserFragebogen wurde bereits in verschiedenen Studien [14, 127, 128, 130] bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie evaluiert.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass der NDI-Symptomenscore in der Patientengruppe im Vergleich zu den ermittelten Wert bei dengesunden Probanden erhöht war und auchder Vergleich des LQ (Lebensqualität)-Score für die FD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen einen signifikant höheren Wert erbrachte (Tabelle 3-1). Hierbei steht ein hoher Wert für eine Einschränkung der Lebensqualität.

Die Ergebnisse der Studie der hier vorliegenden Arbeit sind mit anderen Studien vergleichbar. In einer 2003 erschienenen Übersichtsarbeit [163] wurden alle Studien zwischen 1980 und 2002 analysiert, die eine gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie untersucht hatten. Eine bedeutende Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit funktioneller Dyspepsiemit moderater bis

schwerer Symptomatiklag nach dem Ergebnis dieser Arbeit vor. Diese Patienten hatten ärztliche Hilfe in Anspruch genommen. Allerdings konnte für die FD-Patienten mit eher milder Symptomatik keine klare Aussage bezüglich der Lebensqualität getroffen werden, zumal diese häufig beim Arzt nicht vorstellig geworden waren.

Es wird angenommen, dass ein gutes Ansprechen der Therapie mit einer klaren Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Daher ist es notwendig, in den zukünftigen Studien mit FD-Patienten ein besonderes Augenmerk auf die Mitbeurteilung der Lebensqualität zu legen.

Aus den Daten der vorliegenden Studie geht hervor, dass keine signifikante Einschränkung der Lebensqualität bei denjenigen FD-Patienten, die isoliert nur an einer verzögerten Magenentleerungleiden,beobachtet werden konnte. Auch andere Arbeitsgruppen, die den Nepean Dyspepsia Index benutzt haben, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [14, 164].

In einer 2006 erschienenen Studie von Talley et al. [14] konnte kein aussagekräftigerZusammenhangzwischen der verlangsamten Magenentleerung und der Symptomatik des postprandialen Völlegefühls bei den FD- Patienten beobachtet werden. Allerdings zeigte sich in dieser Studie, dass eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität zu verzeichnen war.

Jones et al. [164] hatte zuvor bei 81 Patienten die Magenentleerung gemessen und u.a. mit Hilfe des NDI die dyspeptischen Symptome sowie die Lebensqualität erfasst. Die Magenentleerung war bei 21% (29 von 81) verzögert, aber es konnte keine Korrelation zwischen den Symptomen und einer verlangsamten Magenentleerung erkannt werden.

4.6 Assoziation von Symptomen und Motilitätsstörung

Es ist bekannt, dass Patienten mit funktioneller Dyspepsie an einer Vielzahl von Symptomen leiden und dass diese gewöhnlich nach der Einnahme einer Mahlzeit (postprandial) auftreten [147]. Bis heute ist es nicht eindeutig gelungen, eine klare Assoziation zwischen bestimmten Symptomen oder Symptommustern und den einzelnen angenommenen funktionellen gastralen Funktionsstörungen zu finden. Hervorzuheben ist, dass in zahlreichen Studien beschrieben wird, dass dyspeptische Symptome oft direkt nach der Einnahme einer Mahlzeit auftreten [111, 144, 147, 148, 165, 166]. Das Symptomenmuster kann sich jedoch im Laufe der Zeit bei FD-Patienten ändern [24]. Folglich bleibt eine feste Zuordnung eines bestimmten Symptoms zu einer bestimmten gastralen Funktionsstörung weiterhin erschwert.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass häufig die Symptome frühzeitiges Sättigungsgefühl, Übelkeit, Völlegefühl und Oberbauchbeschwerden mit einer verzögerten Magenentleerung [18, 22, 166], einer beschleunigten Magenentleerung [166] sowie gastraler Dysakkommodation [19]einhergehen.

Stanghellin et al. [18] haben bei 343 FD-Patienten, von denen 33,5% eine verlangsamte Magenentleerung für feste Nahrung hatten, gezeigt, dass diese Störung der gastralen Motilität mit starkem postprandialen Völlegefühl und starker Übelkeit assoziiert war.

In einer 2003 durchgeführten Studie haben Sanelli et al. [22] zeigen können, dass eine verlangsamte Magenentleerung von fester Nahrung mit den Symptomen postprandiales Völlegefühl und Übelkeit einhergehen. Korrelierende Symptome bei der verlangsamten Entleerung von flüssiger Mahlzeit waren das postprandiale Völlegefühl und ein starkes frühzeitiges Sättigungsgefühl.

In der 2004 von Delgado et al. [166] publizierten Studie gaben 75% der 39 dyspeptischen Patienten eine Verstärkung oder ein Auftreten von Symptomen nach der Einnahme der Mahlzeit an. Bemerkenswert an dieser Studie war, im Gegensatz zur überwiegenden Anzahl anderer Studien, dass eine beschleunigte Magenentleerung für feste Nahrung mit einem hohen Symptomenscore bei den Patienten korrelierte. Es ist anzunehmen, dass zusätzlich eine eingeschränkte Akkommodationsfähigkeit des Magensvorlag[167].

In einer 2006 erschienenen Arbeit gingen Karamanolis et al. in der Arbeitsgruppe um Tack [7] der Frage nach, ob bei 720 FD-Patienten (Einteilung nach den alten ROM II-Kriterien)eine klare Beziehung zwischen einer bestimmten pathophysiologischen Störung zu vorwiegend epigastrischen Schmerzen (22%) oder zu vorwiegend Oberbauchbeschwerden (78%) vorlag. Es konnte gezeigt werden, dass die jeweilig beschriebene Symptomatik mit einer bestimmten gastralen Funktionsstörung tatsächlich in Korrelation stand, jedochwurden auchÜberlappungen von verschiedenen Symptomen beschrieben. Eine bedeutende Assoziation bestand zwischen einer eingeschränkten Akkommodationsfähigkeit des Magen und einem frühzeitigen Sättigungsgefühl als stärkstes Symptom (ca. 79% der Patienten). Zudem wurde bei den Patienten mit dem letztgenannten Symptom eine hohe Prävalenz an Gewichtsverlust gefunden. Eine verlangsamte Magenentleerung schien bei 38% der FD-Patienten mit vorwiegend der Symptomatik des Völlegefühls in Verbindung zu stehen.Bei fast der Hälfte vom epigastrischen Schmerz geplagten Patienten (44%) ist eine viszerale Hypersensitivität gemessen worden.

In der Studie der hier vorliegenden Arbeit korrelierte kein einzelnes Symptom und auch keine Kombination von Symptomen aus den Subskalen des Nepean Dyspepsie Indexes mit einer eingeschränkten Magenakkommodation oder einer verlangsamten Magenent-leerung.

Ferner konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass der Gesamtscore für die Symptomatik bei beiden Störungen der gastralen Motilität – sowohl gestörter gastraler Akkommodation als auch verzögerter Magenentleerung – signifikant erhöht war. Allerdings konnte den Patienten mit den genannten gastralen Motilitätsstörungen nicht einisoliertes Symptom oder eine Symptomenkombination aus der Symptomensubskala des NDI zugeordnet werden. Auch in anderen Studien [168-170] konnte keine klare Beziehung zwischen der Symptomatik und der zugrunde liegenden Pathophysiologie bei den FD-Patienten erkannt werden. Auch eine große Studie von Talley et al. [157] konnte keine Assoziation zwischen Symptomen bei FD-Patienten und vorhandenen gastralen Funktionsstörungen aufzeigen.

Zusammenfassend kann keine eindeutige Zuordnung zwischen den unterschiedlichen Symptomen der funktionellen Dyspepsie und einer konkreten zugrunde liegenden Pathophysiologie hergestellt werden. Die Ursachen könnenvermutlichan mehreren zu berücksichtigenden Aspekten liegen. So spielen die Auswahl der Patienten, die Größe der Stichprobe, die Wahl der Methode, kulturelle und sprachliche Faktoren und die Auswahl von unterschiedlichen statistischen Methoden als Faktoren eine Rolle. Besonders erwähnenswert ist aber natürlich die außerordentliche Heterogenität der verschiedenen Symptome bei der funktionellen Dyspepsie. Bei den Patienten mit funktioneller Dyspepsie liegen häufig eine Kombination von Symptomen vor, sodass einzelne Symptome alleine eine eher geringe prädikative Stellung einnehmen. Einzelne Studien konnten Korrelationen zwischen bestimmten Symptomenclustern undeiner verzögerten Magenentleerung oder eingeschränkter Magenakkommodation nachweisen[171, 172].

5. Literaturverzeichnis

- 1. Tack, J., et al., Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology, 2006. **130**(5): p. 1466-79.
- 2. Nyren, O., et al., *Economic costs of functional dyspepsia*. Pharmacoeconomics, 1992. **1**(5): p. 312-24.
- 3. Lacy, B.E., et al., Functional dyspepsia: the economic impact to patients. Aliment Pharmacol Ther. **38**(2): p. 170-7.
- 4. Brook, R.A., et al., Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. Clinical Gastroenteroly Hepatology. **8**(6): p. 498-503.
- 5. Madisch, A., S. Miehlke, and J. Labenz, *Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(42): p. 6577-81.
- 6. Muller-Lissner, S.A. and A.G. Klauser, [Functional abdominal complaints. Functional dyspepsia and irritable colon]. Internist (Berl), 1999. **40**(5): p. 543-54.
- 7. Karamanolis, G., et al., Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Gastroenterology, 2006. **130**(2): p. 296-303.
- 8. Hammer, J., et al., *Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia*. Gut, 2004. **53**(5): p. 666-72.
- 9. Thomson, A.B., et al., The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. Aliment Pharmacol Ther, 2003. 17(12): p. 1481-91.
- 10. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States.* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(11): p. 2210-6.
- 11. Jones, R.H., et al., *Dyspepsia in England and Scotland*. Gut, 1990. **31**(4): p. 401-5.
- 12. Jones, R. and S. Lydeard, *Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community*. Bmj, 1989. **298**(6665): p. 30-2.
- 13. Bernersen, B., R. Johnsen, and B. Straume, *Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors.* Gut, 1996. **38**(6): p. 822-5.
- 14. Talley, N.J., et al., Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. Gut, 2006. **55**(7): p. 933-9.
- 15. Hare, E., The history of 'nervous disorders' from 1600 to 1840, and a comparison with modern views. Br J Psychiatry, 1991. **159**: p. 37-45.
- 16. Talley, N.J., Helicobacter pylori and dyspepsia. Yale J Biol Med, 1999. **72**(2-3): p. 145-51.
- 17. Stacher, G., [Functional dyspepsia: philosopher's stone or much noise about nothing?]. Z Gastroenterol, 2001. **39**(7): p. 543-9.
- 18. Stanghellini, V., et al., Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology, 1996. **110**(4): p. 1036-42.

- 19. Tack, J., et al., Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology, 1998. **115**(6): p. 1346-52.
- 20. Tack, J., et al., Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology, 2001. **121**(3): p. 526-35.
- 21. Tack, J., et al., *Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1738-47.
- 22. Sarnelli, G., et al., Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(4): p. 783-8.
- 23. Drossman, D.A. and D.L. Dumitrascu, *Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders.* J Gastrointestin Liver Dis, 2006. **15**(3): p. 237-41.
- 24. Agreus, L., et al., *Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time.* Gastroenterology, 1995. **109**(3): p. 671-80.
- 25. Malfertheiner, P., *Current concepts in dyspepsia: a world perspective.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999. **11 Suppl 1**: p. S25-9.
- 26. Corsetti, M., et al., Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1152-9.
- 27. Locke, G.R., 3rd, et al., Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. Neurogastroenterol Motil, 2005. **17**(1): p. 29-34.
- 28. Talley, N.J., et al., Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(11): p. 2454-9.
- 29. Stanghellini, V., et al., *Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(11): p. 2738-43.
- 30. Drossman, D.A., *The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process*. Gastroenterology, 2006. **130**(5): p. 1377-90.
- 31. Klinke, R., Silbernagel, S., *Lehrbuch der Physiologie*. Vol. 416-420. 2001, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag.
- 32. Galen, n., Opera omnia. 1822, Leipzig. 275-281.
- 33. Gilja, O.H., *Ultrasound of the stomach--the EUROSON lecture 2006*. Ultraschall Med, 2007. **28**(1): p. 32-9.
- 34. Schwizer, W., M. Fox, and A. Steingotter, *Non-invasive investigation of gastrointestinal functions with magnetic resonance imaging: towards an "ideal" investigation of gastrointestinal function.* Gut, 2003. **52 Suppl 4:** p. iv34-9.
- 35. Tack, J., R. Bisschops, and B. DeMarchi, *Causes and treatment of functional dyspepsia*. Curr Gastroenterol Rep, 2001. **3**(6): p. 503-8.
- 36. Kunz, P., et al., Gastric emptying and motility: assessment with MR imaging--preliminary observations. Radiology, 1998. **207**(1): p. 33-40.
- 37. Weisbrodt, N.W., et al., A relation between gastroduodenal muscle contractions and gastric empyting. Gut, 1969. **10**(7): p. 543-8.
- 38. Houghton, L.A., et al., Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. Gastroenterology, 1988. **94**(6): p. 1285-91.

- 39. Scalfaro P, K.H., Blum al., Dyspepsiealmanach. 1992, Berlin: Springer-Verlag.
- 40. Troncon, L.E., et al., Relationships between intragastric food maldistribution, disturbances of antral contractility, and symptoms in functional dyspepsia. Dig Dis Sci, 2006. **51**(3): p. 517-26.
- 41. Goetze, O., et al., The effect of macronutrients on gastric volume responses and gastric emptying in humans: A magnetic resonance imaging study. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007. **292**(1): p. G11-7.
- 42. Quartero, A.O., et al., *Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis.* Dig Dis Sci, 1998. **43**(9): p. 2028-33.
- 43. Moritz, F., Studien über die motorische Tätigkeit des Magens. Zeitschr. f. Biol., 1895 (32): p. 313-369.
- 44. Cannon W, L.C., *The receptive relaxation of the stomach*. Am J Physiol, 1911(29): p. 267-73.
- 45. Thumshirn, M., et al., Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrergic and alpha2-adrenergic agents in humans. Gastroenterology, 1999. **116**(3): p. 573-85.
- 46. Troncon, L.E., et al., Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. Gut, 1995. **37**(1): p. 17-22.
- 47. Holtmann, G., et al., *Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia*. Gut, 1998. **42**(4): p. 501-6.
- 48. Hjelland, I.E., et al., Insulin-induced hypoglycemia stimulates gastric vagal activity and motor function without increasing cardiac vagal activity. Digestion, 2005. **72**(1): p. 43-8.
- 49. Grey, E.G., Observations on the postural activity of the stomawch. Am J Physiol, 1918(45): p. p. 272-285.
- 50. Gianturco, G., *Some mechanical factors of gastric physiology*. Am J Roentgenol, 1934. **315**: p. 735-744.
- 51. Jahnberg, T.e.a., *Dynamic gastric response to expansion before and after vagotomy*. Scand J Gastroenterol, 1975. **10**(6): p. 593-8.
- 52. Desai, K.M., W.C. Sessa, and J.R. Vane, *Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid.* Nature, 1991. **351**(6326): p. 477-9.
- 53. Tefera, S., et al., Gastric accommodation studied by ultrasonography in patients with reflux esophagitis. Dig Dis Sci, 2001. **46**(3): p. 618-25.
- 54. Bredenoord, A.J., et al., *Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. **1**(4): p. 264-72.
- 55. Schwizer, W., et al., *Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans.* Gut, 2002. **51 Suppl 1**: p. i59-62.
- 56. Mearin, F., M. Papo, and J.R. Malagelada, *Impaired gastric relaxation in patients with achalasia*. Gut, 1995. **36**(3): p. 363-8.
- 57. Remes-Troche, J.M., et al., *Drinking Capacity and Severity of Dyspeptic Symptoms during a Water Load Test after Nissen Fundoplication*. Dig Dis Sci, 2007.52(10): 2850-7.
- 58. Mertz, H., et al., Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. Gut, 1998. **42**(6): p. 814-22.

- 59. Mayer, E.A. and G.F. Gebhart, *Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia*. Gastroenterology, 1994. **107**(1): p. 271-93.
- 60. Camilleri, M., B. Coulie, and J.F. Tack, *Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges.* Gut, 2001. **48**(1): p. 125-31.
- 61. Ritchie, J., Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. Gut, 1973. **14**(2): p. 125-32.
- 62. Samsom, M., et al., Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. Gastroenterology, 1999. **116**(3): p. 515-20.
- 63. Bradette, M., et al., Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. Dig Dis Sci, 1991. **36**(1): p. 52-8.
- 64. Tack, J., et al., Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. Gastroenterology, 2004. **127**(4): p. 1058-66.
- 65. Agreus, L. and N.J. Talley, *Dyspepsia: current understanding and management.* Annu Rev Med, 1998. **49**: p. 475-93.
- 66. Danesh, J., et al., Systematic review of the epidemiological evidence on Helicobacter pylori infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. Arch Intern Med, 2000. **160**(8): p. 1192-8.
- 67. Perri, F., et al., *Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying.* Am J Gastroenterol, 1998. **93**(11): p. 2082-8.
- 68. Tucci, A., et al., Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology, 1992. **103**(3): p. 768-74.
- 69. Mearin, F., et al., *Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia?*Gut, 1995. **37**(1): p. 47-51.
- 70. Saslow, S.B., et al., Influence of H. pylori infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. Dig Dis Sci, 1998. **43**(2): p. 258-64.
- 71. Rhee, P.L., et al., Lack of association of Helicobacter pylori infection with gastric hypersensitivity or delayed gastric emptying in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(11): p. 3165-9.
- 72. Sarnelli, G., et al., Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without Helicobacter pylori. Dig Dis Sci, 2003. **48**(12): p. 2229-36.
- 73. Thumshirn, M., et al., Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of Helicobacter pylori infection and vagal function. Gut, 1999. **44**(1): p. 55-64.
- 74. Monnikes, H., et al., Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. Digestion, 2005. **71**(2): p. 111-23.
- 75. Talley, N.J. and R.H. Hunt, What role does Helicobacter pylori play in dyspepsia and non-ulcer dyspepsia? Arguments for and against H. pylori being associated with dyspeptic symptoms. Gastroenterology, 1997. 113(6 Suppl): p. S67-77.
- 76. Moayyedi, P., et al., An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(12): p. 2621-6.
- 77. Talley, N.J., A critique of therapeutic trials in Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. Gastroenterology, 1994. **106**(5): p. 1174-83.

- 78. Talley, N.J., *How to manage the difficult-to-treat dyspeptic patient.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007. **4**(1): p. 35-42.
- 79. Mearin, F., et al., *Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study.* Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 98-104.
- 80. Feinle, C., et al., Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. Gut, 2001. **48**(3): p. 347-55.
- 81. Feinle, C., et al., Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distention and duodenal lipid in humans. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1100-7.
- 82. Feinle, C. and N.W. Read, Ondansetron reduces nausea induced by gastroduodenal stimulation without changing gastric motility. Am J Physiol, 1996. **271**(4 Pt 1): p. G591-7.
- 83. Stanghellini, V., et al., Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. Gut, 1992. **33**(2): p. 184-90.
- 84. Camilleri, M., et al., Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. Am J Physiol, 1985. **249**(5 Pt 1): p. G580-5.
- 85. Troncon, L.E., et al., Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. Gut, 1994. **35**(3): p. 327-32.
- 86. Hausken, T. and A. Berstad, *Wide gastric antrum in patients with non-ulcer dyspepsia*. *Effect of cisapride*. Scand J Gastroenterol, 1992. **27**(5): p. 427-32.
- 87. Drossman, D.A., et al., *Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders*. Gut, 1999. **45 Suppl 2**: p. II25-30.
- 88. Talley, N.J., et al., Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 1990. **99**(2): p. 327-33.
- 89. Tanum, L. and U.F. Malt, *Personality and physical symptoms in nonpsychiatric patients with functional gastrointestinal disorder.* J Psychosom Res, 2001. **50**(3): p. 139-46.
- 90. Hojo, M., et al., Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. J Gastroenterol, 2005. **40**(11): p. 1036-42.
- 91. Talley, N.J., et al., *Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study*. Gastroenterology, 1992. **102**(4 Pt 1): p. 1259-68.
- 92. Gwee, K.A., *Irritable bowel syndrome in developing countries--a disorder of civilization or colonization?* Neurogastroenterol Motil, 2005. **17**(3): p. 317-24.
- 93. Camilleri, M., et al., Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(6): p. 543-52.
- 94. El-Serag, H.B. and N.J. Talley, *Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(6): p. 643-54.
- 95. Mahadeva, S. and K.L. Goh, *Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(17): p. 2661-6.
- 96. Lu, C.L., et al., Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population. Scand J Gastroenterol, 2005. **40**(4): p. 402-11.
- 97. Li, Y., et al., The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. Chin Med J (Engl), 2002. **115**(7): p. 1082-4.

- 98. Koloski, N.A., N.J. Talley, and P.M. Boyce, *Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(9): p. 2290-9.
- 99. Gilja, O.H., et al., *Gastric accommodation assessed by ultrasonography*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(18): p. 2825-9.
- 100. Sarnelli, G., et al., Reproducibility of gastric barostat studies in healthy controls and in dyspeptic patients. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(4): p. 1047-53.
- 101. Azpiroz, F. and J.R. Malagelada, *Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat.* Am J Physiol, 1985. **248**(2 Pt 1): p. G229-37.
- 102. De Schepper, H.U., et al., Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. Neurogastroenterol Motil, 2004. **16**(3): p. 275-85.
- 103. DocCheck Flexikon [Internet]. Köln: DocCheck Medical Services GmbH; 2000[cited 2009 June). Available from:http://flexikon.doccheck.com/de/ Single-Photon-Emissions-Computertomografie
- 104. Beckert, K. Welt der Physik [Internet] . [Place unkown]. Beckert, K. [Date unknown] [March 2012 Date of last update; cited April 2012]. Available from: http://www.weltderphysik.de/gebiet/leben/physik-medizin-undgesundheit/radiopharmaka/pet-und-spect/
- 105. Irvine, E.J., et al., Reliability and interobserver variability of ultrasonographic measurement of gastric emptying rate. Dig Dis Sci, 1993. **38**(5): p. 803-10.
- 106. Hausken, T., et al., Flow across the human pylorus soon after ingestion of food, studied with duplex sonography. Effect of glyceryl trinitrate. Scand J Gastroenterol, 1998. **33**(5): p. 484-90.
- 107. Gilja, O.H., et al., *Monitoring postprandial size of the proximal stomach by ultrasonography*. J Ultrasound Med, 1995. **14**(2): p. 81-9.
- 108. Griffith, G.H., et al., Measurement of rate of gastric emptying using chromium-51. Lancet, 1966. **1**(7449): p. 1244-5.
- 109. Ghoos, Y.F., et al., Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. Gastroenterology, 1993. **104**(6): p. 1640-7.
- 110. Tack, J., et al., Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. Gut, 2003. **52**(9): p. 1271-7.
- 111. Boeckxstaens, G.E., et al., *Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function.* Gastroenterology, 2001. **121**(5): p. 1054-63.
- 112. Moayyedi, P., et al., *The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis.* Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1329-37.
- 113. Moayyedi, P., et al., *Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD001960.
- 114. Rentz, A.M., et al., Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. Qual Life Res, 2004. 13(10): p. 1737-49.

- 115. Manabe, N., B.S. Wong, and M. Camilleri, New-generation 5-HT(4) receptor agonists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jun; 19(6): 765-75.
- 116. Rosch, W., B. Vinson, and I. Sassin, A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. Z Gastroenterol, 2002. **40**(6): p. 401-8.
- 117. Allescher, H.D. and H. Wagner, [STW 5/Iberogast: multi-target-action for treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome]. Wien Med Wochenschr, 2007. **157**(13-14): p. 301-7.
- 118. Clouse, R.E., *Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes.* Dig Dis Sci, 1994. **39**(11): p. 2352-63.
- 119. Ford, A.C., et al., Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut, 2009. **58**(3): p. 367-78.
- 120. Mertz, H., et al., Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(2): p. 160-5.
- 121. Talley, N.J., L. Herrick, and G.R. Locke, *Antidepressants in functional dyspepsia*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. **4**(1): p. 5-8.
- 122. Brun, R. and B. Kuo, *Functional dyspepsia*. Therap Adv Gastroenterol. **3**(3): p. 145-64.
- 123. Soo, S., et al., *Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD002301.
- 124. Hornack, J., *The Basics of MRI [Internet]*. [Place unknown]: Hornack, J.; 1996 [updated 2009; cited 2009 Jun 15]. Available from: https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm
- 125. Friebolin, H., Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie, Eine Einführung. Februar 2006, Weinheim: Wiley-VCH Verlag. 399.
- 126. Weishaupt, D., Koechli, Victor D., Marincek, Borut, Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung. 2002, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- 127. Talley, N.J., M. Verlinden, and M. Jones, *Quality of life in functional dyspepsia: responsiveness of the Nepean Dyspepsia Index and development of a new 10-item short form.* Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(2): p. 207-16.
- 128. Talley, N.J., et al., *Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index.* Aliment Pharmacol Ther, 1999. **13**(2): p. 225-35.
- 129. Adam, B., et al., Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **22**(4): p. 357-63.
- 130. Talley, N.J., M. Verlinden, and M. Jones, *Validity of a new quality of life scale for functional dyspepsia: a United States multicenter trial of the Nepean Dyspepsia Index*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(9): p. 2390-7.
- 131. Feinle, C., et al., Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in humans. Gut, 1999. **44**(1): p. 106-11.
- 132. Kunz, P., et al., Assessment of gastric motor function during the emptying of solid and liquid meals in humans by MRI. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(1): p. 75-80.

- 133. Schwizer, W., et al., Measurement of gastric emptying and gastric motility by magnetic resonance imaging (MRI). Dig Dis Sci, 1994. **39**(12 Suppl): p. 101S-103S.
- 134. Elashoff, J.D., T.J. Reedy, and J.H. Meyer, *Analysis of gastric emptying data*. Gastroenterology, 1982. **83**(6): p. 1306-12.
- 135. Pinheiro, J.C., Bates D.M., *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. 2000, New York: Springer.
- 136. Team, R.D.C., R: a Language and Environment for Statistical Computing. 2007, Vienna, Austria: R foundation for statistical computing.
- 137. Schwizer, W., H. Maecke, and M. Fried, *Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans.* Gastroenterology, 1992. **103**(2): p. 369-76.
- 138. Camilleri, M. and N.J. Talley, *Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets.* Neurogastroenterol Motil, 2004. **16**(2): p. 135-42.
- 139. Bouras, E.P., et al., SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. Single photon emission computed tomography. Gut, 2002. 51(6): p. 781-6.
- 140. Burton, D.D., et al., Relationship of gastric emptying and volume changes after a solid meal in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005. **289**(2): p. G261-6.
- 141. Kim, D.Y. and M. Camilleri, *Noninvasive measurement of gastric accommodation by SPECT.* Korean J Intern Med, 2002. **17**(1): p. 1-6.
- 142. van den Elzen, B.D., et al., Fundic accommodation assessed by SPECT scanning: comparison with the gastric barostat. Gut, 2003. **52**(11): p. 1548-54.
- 143. Fruehauf, H., et al., Intersubject and intrasubject variability of gastric volumes in response to isocaloric liquid meals in functional dyspepsia and health. Neurogastroenterol Motil, 2007. 19(7): p. 553-61.
- 144. Salet, G.A., et al., Responses to gastric distension in functional dyspepsia. Gut, 1998. **42**(6): p. 823-9.
- 145. Azpiroz, F. and J.R. Malagelada, *Perception and reflex relaxation of the stomach in response to gut distention*. Gastroenterology, 1990. **98**(5 Pt 1): p. 1193-8.
- 146. Kim, D.Y., et al., *Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(11): p. 3099-105.
- 147. Piessevaux, H., et al., Intragastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. Neurogastroenterol Motil, 2003. **15**(5): p. 447-55.
- 148. Boeckxstaens, G.E., et al., *The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(1): p. 40-8.
- 149. Azpiroz, F. and J.R. Malagelada, *Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis.* Gastroenterology, 1987. **92**(4): p. 934-43.
- 150. Ropert, A., et al., Simultaneous assessment of liquid emptying and proximal gastric tone in humans. Gastroenterology, 1993. **105**(3): p. 667-74.
- 151. Jian, R., et al., Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. Dig Dis Sci, 1989. **34**(5): p. 657-64.

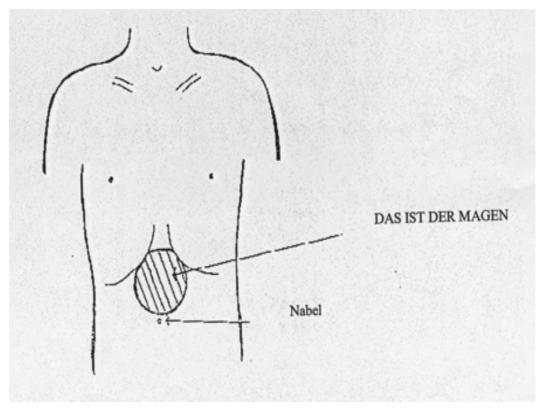
- 152. Talley, N.J., et al., Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. J Clin Gastroenterol, 1989. 11(6): p. 625-30.
- 153. Scott, A.M., et al., Intragastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Lack of influence of symptom subgroups and H. pylori-associated gastritis. Dig Dis Sci, 1993. **38**(12): p. 2247-54.
- 154. Bortolotti, M., et al., *Patterns of gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia*. Scand J Gastroenterol, 1995. **30**(5): p. 408-10.
- 155. Koskenpato, J., et al., Role of gastric emptying in functional dyspepsia: a scintigraphic study of 94 subjects. Dig Dis Sci, 1998. **43**(6): p. 1154-8.
- 156. Maes, B.D., et al., Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci, 1997. **42**(6): p. 1158-62.
- 157. Talley, N.J., M. Verlinden, and M. Jones, *Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia?* Am J Gastroenterol, 2001. **96**(5): p. 1422-8.
- 158. Tack, J. and K.J. Lee, *Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(5 Suppl 3): p. S211-6.
- 159. Hou, X.H., et al., Correlation of gastric liquid emptying with various thresholds of sensation in healthy controls and patients with functional dyspepsia. Dig Dis Sci, 2004. **49**(2): p. 188-95.
- 160. Punkkinen, J., et al., Measuring gastric emptying: comparison of 13C-octanoic acid breath test and scintigraphy. Dig Dis Sci, 2006. **51**(2): p. 262-7.
- 161. Takamori, K., et al., Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol, 2007. **41**(5): p. 477-83.
- 162. Testa, M.A. and D.C. Simonson, *Assesment of quality-of-life outcomes*. N Engl J Med, 1996. **334**(13): p. 835-40.
- 163. El-Serag, H.B. and N.J. Talley, *Health-related quality of life in functional dyspepsia*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18**(4): p. 387-93.
- 164. Jones, M.P. and K. Maganti, *Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia.* J Clin Gastroenterol, 2004. **38**(10): p. 866-72.
- 165. Loreno, M., et al., *Pattern of gastric emptying in functional dyspepsia. An ultrasonographic study.* Dig Dis Sci, 2004. **49**(3): p. 404-7.
- 166. Delgado-Aros, S., et al., Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1685-94.
- 167. Tack, J. and R. Bisschops, *Mechanisms underlying meal-induced symptoms in functional dyspepsia*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1844-7.
- 168. Barbara, L., et al., Definition and investigation of dyspepsia. Consensus of an international ad hoc working party. Dig Dis Sci, 1989. **34**(8): p. 1272-6.
- 169. Bolondi, L., et al., Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. Gastroenterology, 1985. **89**(4): p. 752-9.
- 170. Urbain, J.L., et al., Effect of cisapride on gastric emptying in dyspeptic patients. Dig Dis Sci, 1988. **33**(7): p. 779-83.

- 171. Camilleri, M. and A.E. Bharucha, *Drawing a blank in functional dyspepsia?* Gastroenterology, 2006. **130**(2): p. 593-6.
- 172. Tack, J., R. Bisschops, and G. Sarnelli, *Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia*. Gastroenterology, 2004. **127**(4): p. 1239-55.

6. Anhang: Der Nepean Dyspepsie Index

NEPEAN DYSPEPSIE INDEX -KURZFORM (German version of the SF-NDI®)

Wir danken Ihnen für Ihre Mithilfe bei dieser Untersuchung. Dieser Fragebogen enthält ausführliche Fragen zu Ihren Magenproblemen und dazu, wie diese sich auf sie und Ihr Leben auswirken. Einige der Fragen sind recht persönlich, aber die Informationen, die wir von Ihnen erhalten, werden vertraulich und mit Feingefühl behandelt.



SF-NDI[©] Nicholas J Talley, 1998

Nepean Dyspepsie Index- Kurzform (SF-NDI)©

Bitte geben Sie an, wie häufig, wie stark und belastend alle Magenprobleme waren, die Sie in den letzten 14 TAGEN hatten. **TRAGEN** Sie dazu in die Tabelle unten die **ZAHLEN EIN**, die den jeweiligen Antworten entsprechen. Die Abbildung auf der Titelseite zeigt, wo der MAGEN liegt- bitte beachten Sie diese Abbildung, wenn Sie Fragen zu Problemen mit Ihrem MAGEN beantworten.

| | | 1 | |
|---|--|---|---|
| LITTEN SIE IN DEN LETZTEN 14 TAGEN UNTER EINEM DER FOL- GENDEN MAGEN- PROBLEME? | Wie OFT litten Sie darunter? 0=Überhaupt nicht 1=An 1 bis 4 Tagen 2=An 5 bis 8 Tagen 3=An 9 bis 12 Tagen 4=Jeden Tag/ beinahe jeden Tag | Wenn Sie an diesem Problem litten, wie STARK war es für gewöhnlich? 0=Überhaupt nicht 1=Sehr leicht 2=Leicht 3=Mäßig 4=Stark 5=Sehr stark | Wenn Sie an diesem Problem litten, wie BELAS-TEND war es? 0=Überhaupt nicht 1=Ein wenig 2=Mäßig 3=Ziemlich 4=Sehr |
| MAGENSCHMER- | | | |
| ZEN | | | |
| MAGENBE- | | | |
| SCHWERDEN | | | |
| BRENNENDES | | | |
| GEFÜHL IM MA- | | | |
| GEN | | | |
| BRENNENDES | | | |
| GEFÜHL IM BRUSTRAUM, | | | |
| OBERHALB DES | | | |
| MAGENS | | | |
| (SODBRENNEN) | | | |
| MAGENKRÄMPFE | | | |
| | | | |
| SCHMERZEN IM BRUSTRAUM | | | |
| (OBERHALB DES | | | |
| MAGENS) | | | |
| UNFÄHIGKEIT, | | | |
| EINE NORMALE | | | |
| MAHLZEIT ZU | | | |
| BEENDEN | | | |
| BITTERE/SAURE | | | |
| FLÜSSIGKEIT, DIE | | | |
| IHNEN BIS IN | | | |
| DEN MUND ODER | | | |
| DEN HALS STEIGT | | | |

| VÖLLEGEFÜHL | | |
|----------------|--|--|
| NACH DEM ESSEN | | |
| ODER LANGSAME | | |
| VERDAUUNG | | |
| DRUCKGEFÜHL | | |
| IM MAGEN | | |
| GEFÜHL, IM | | |
| MAGEN AUFGEB- | | |
| LÄHT ZU SEIN | | |
| ÜBELKEIT | | |
| | | |
| AUFSTOSSEN/ | | |
| RÜLPSEN | | |
| ERBRECHEN | | |
| | | |
| MUNDGERUCH | | |
| | | |

Anspannung

- 1. Haben Ihre Magenprobleme in den letzten 14 Tagen Ihr ALLGEMEINES SEELISCHES WOHLBEFINDEN beeinträchtigt?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR
- 2. Waren Sie in den **letzten 14 Tagen** wegen Ihrer Magenprobleme GEREIZT, ANGESPANNT oder FRUSTRIERT?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR

Beeinträchtigung bei Alltagstätigkeiten

- 3. Haben Ihre Magenprobleme Sie in den **letzten 14 Tagen** bei Dingen, die Sie normalerweise zu Ihrem VERGNÜGEN machen(sich erholen, Ausgehen, Hobbys, Sport etc.) beeinträchtigt?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR

- 4. Haben Ihre Magenprobleme in den letzten 14 Tagen Ihre FREUDE an Dingen, die Sie normalerweise zu Ihrem VERGNÜGEN machen (sich erholen, Ausgehen, Hobbys, Sport etc.) beeinträchtigt?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR
 - 6 NICHT ZUTREFFEND(Ich konnte wegen meiner Magenprobleme in den letzten 14 Tagen keine dieser Dinge tun)

Essen/Trinken

- 5. Haben Ihre Magenprobleme Sie in den letzten 14 Tagen beim ESSEN oder TRINKEN (das beinhaltet wann, wasund wie viel) beeinträchtigt?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR
- 6. Haben Ihre Magenprobleme Sie in den letzten 14 Tagen Ihre FREUDE am ESSEN oder TRINKEN beeinträchtigt? (Bitte denken Sie dabei auch an Ihren Appetit und wie Sie sich nach dem Essen oder Trinken fühlten.)
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR

Kenntnisder Magenprobleme/Magenprobleme im Griff haben

- 7. Haben Sie sich in den letzten 14 Tagen GEFRAGT, ob Sie diese Magenprobleme IMMER haben werden?
 - 1 FAST NIE
 - 2 MANCHMAL
 - 3 ZIEMLICH OFT
 - 4 SEHR OFT
 - 5 IMMER

- 8. Haben Sie in den letzten 14 Tagen GEDACHT, dass Ihre Magenprobleme von einer sehr ERNSTEN Erkrankung (z.B. Krebs oder ein Herzleiden) herrühren könnten?
 - 1 FAST NIE
 - 2 MANCHMAL
 - 3 ZIEMLICH OFT
 - 4 SEHR OFT
 - 5 IMMER

Arbeit/Hausarbeit/Studium

- 9. Haben Ihre Magenprobleme Sie in den letzten 14 Tagen beim ARBEITEN oder STUDIEREN beeinträchtigt?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR
 - 6 NICHT ZUTREFFEND (Ich habe in den letzten 14 Tagen wegen meiner Magenprobleme nicht gearbeitet oder studiert)
- 10. Haben Ihre Magenprobleme in den letzten 14 Tagen Ihre FREUDE an ARBEIT oder STUDIUM beeinträchtigt?
 - 1 ÜBERHAUPT NICHT
 - 2 EIN WENIG
 - 3 MÄSSIG
 - 4 ZIEMLICH
 - 5 SEHR
 - 7 NICHT ZUTREFFEND (Ich habe in den letzten 14 Tagen wegen meiner Magenprobleme nicht gearbeitet oder studiert)

Auswertung: Die Werte der 5 Subskalen werden berechnet, indem die Werte der jeweiligen Items addiert werden (Wertebereich jeder Subskala: 2-10).

7. Eidesstattliche Erklärung

"Ich, Palwasha Amin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Messung der Magenrelaxation und der Magenentleerung mittels MRT bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie"

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Datum Unterschrift

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei folgenden Menschen bedanken, die mir beim Erstellen der Arbeit unterstützend zur Seite gestanden haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hubert Mönnikes für die Überlassung der Arbeit sowie Herrn Dr. med. Ivo van der Voort, der mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie mit viel Geduld, Motivation und wertvollen Ratschlägen zur Seite stand.

Auch möchte ich meinen Eltern und Geschwistern danken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mir stets Mut zusprachen, für die erforderliche Abwechslung sorgten und mir all die notwendigen Freiräume zur Niederschrift dieser Arbeit gaben.

Und zuletzt aber nicht weniger danke ich all den bereitwilligen Probanden, ohne deren Mitwirken diese Studie nicht möglich gewesen wäre.