

Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

**Bedeutung opioidergener Signalwege für die Modulation
viszeraler Afferenzen bei funktionellen
Magendarmkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Khaschayar Saadat-Gilani
aus Teheran
2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.H. Jöckel
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. K.H. Jakobs
2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Holtmann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 2005

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Einführung	4
1.2. Epidemiologie	4
1.3. Pathophysiologie	5
1.4. Veränderungen der viszeralen Nozizeption	5
1.5. Nichtsteroidale Antirheumatika und Symptome bei Patienten mit funktionellen Magendarmerkrankungen	6
1.6. Zusammenfassung und Problemstellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1. Versuchspersonen	8
2.2. Versuchsdurchführung	9
2.2.1. Behandlung mit Acetylsalicylsäure oder Placebo	9
2.2.2. Der Barostat	11
2.2.3. Die Barostat- Sonde und -Beutel	12
2.2.4. Platzierung der Barostat-Sonde	13
2.2.5. Distensionsprotokoll	14
2.3. Statistische Auswertung	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Einfluss der Behandlung mit Acetylsalicylsäure auf dyspeptische Beschwerden bei gesunden Kontrollen vs. Patienten	17
3.2. Effekt repetitiver Distension und Naloxon auf Wahrnehmungsschwellen bei Gesunden und Patienten	17
3.3. Effekte repetitiver gastraler Distensionen und Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure und Naloxon auf Wahrnehmungsschwellen bei Gesunden und Probanden	18
4. Diskussion	20
5. Zusammenfassung	25
6. Danksagung	32
7. Lebenslauf	33

1. Einleitung

1.1. Einführung

Funktionelle Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sind überaus häufig, da etwa etwa 50 % aller Patienten, die bei einem Gastroenterologen behandelt werden, zu dieser Gruppe zählen^(1;2). Die funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom stellen die wichtigsten Vertreter dar. Neben mehr oder weniger typischen Beschwerden sind diese Krankheitsbilder durch das Fehlen struktureller oder biochemischer Abnormalitäten gekennzeichnet, die mit den heute routinemäßig verfügbaren Untersuchungsverfahren nachweisbar sind und die Symptome erklären. Heute wird gemäß der Rom II Konsensuskonferenz unter dem Begriff der Dyspepsie ein weites Spektrum von auf den Oberbauch bezogenen Symptomen wie Schmerz, frühzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, Übelkeit oder andere Beschwerden zusammengefasst⁽³⁾. Die Intensität dieser Beschwerden variiert sehr stark. Sie reicht von „Befindlichkeitsstörungen“, welche diätetisch und durch Umstellung der Lebensgewohnheiten gut zu beherrschen sind, bis zu einer den Patienten schwer beeinträchtigenden chronischen Erkrankung, die die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit des Patienten massiv beeinflusst und durch alle verfügbaren therapeutischen Maßnahmen nicht suffizient behandelt werden kann. Neben der Häufigkeit sind die Intensität der Symptome, der Leidensdruck der Patienten und die begrenzte therapeutischen Möglichkeit der Behandlung Aspekte, die der Dyspepsie neben den ökonomischen Konsequenzen auch eine große gesellschaftliche Bedeutung zukommen lassen⁽⁴⁾.

1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz funktioneller Magendarmkrankungen beträgt in Deutschland ca. 24%⁽⁵⁾. Ähnlich hohe Prävalenzangaben finden sich auch in weiteren europäischen Ländern sowie in den USA⁽⁶⁾.

In der klinischen Praxis sind dyspeptische Beschwerden häufig anzutreffende Symptome. 2% bis 5% aller ärztlichen Konsultationen erfolgen aufgrund dyspeptischer Beschwerden⁽²⁾, wobei jedoch nur bei jedem zweiten Patienten organische Befunde erhoben werden, die die Beschwerden erklären können⁽⁷⁾. Demnach kann man bei bis zu 50% aller Patienten mit derartigen Beschwerden von einer funktionellen Dyspepsie sprechen.

1.3. Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Veränderungen funktioneller Magendarmkrankungen basieren am ehesten auf einer multifaktoriellen Genese. Im Rahmen der Manifestation der Symptome spielt dabei eine gestörte viszerale Sensorik eine zentrale Rolle. Die dieser Perzeptionsstörung zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch weitgehend unbekannt. So diskutiert man bei einem Teil der Patienten eine Störung des autonomen Nervensystems^(8;9), aber auch eine Störung im Bereich des zentralen Nervensystems ist denkbar^(10;10-12). Weitere wichtige Faktoren in der Manifestation dieser Erkrankungen sind psychosoziale Einflüsse⁽¹³⁻¹⁷⁾, ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern⁽¹⁸⁾ oder Störungen der Darmmotilität^(19;20). Dies unterstreicht die Wahrscheinlichkeit eines multifaktoriellen Zusammenspiels. Tatsächlich sind die Mechanismen, die die viszerale Nozizeption modulieren, bis heute noch nicht vollständig identifiziert.

1.4. Veränderungen der viszeralen Nozizeption

An der Veränderung der viszeralen Nozizeption sind zwei Faktoren maßgeblich beteiligt: eine pathologische Reaktion und Adaptation auf einen mechanischen Stimulus und eine veränderte Modulation der viszeralen Wahrnehmung.

Als *mechanische Stimuli* des Magendarmtraktes können z.B. durch die Ingestion von Nahrungsmitteln oder die meist unbewusste Stimulation von Nozizeptoren im Rahmen peristaltischer Kontraktionen dienen.

Die Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden bestehen unter anderem in einem veränderten Druck-/ Volumenverhältnis. Dies kann sich einerseits als hyperaktive Tonusveränderungen der Magen/-Darmwand äußern⁽²¹⁾, aber andererseits auch als fehlende reflektorische Relaxationen auf eine Distension als eine veränderte Antwort auf Dehnungsreize deutlich werden^(10;22;23).

Sensorische Störungen zeichnen sich durch erniedrigte Wahrnehmungsschwellen bei Ballondistensionen im Gastrointestinaltrakt aus. Diese viszerale Hyperalgesie konnte sowohl im Tierexperiment, als auch in Untersuchungen bei

Patienten nach Vagotomie ^(10;23;24) bereits gezeigt werden. Beschrieben ist auch eine verstärkte Sensitivität auf normale, nicht schmerzhaft intestinale Reize, wie beispielsweise bei der Allodynie. Dem gegenüber stehen Beobachtungen bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom, welche mit normalen ⁽²⁵⁾ oder sogar erhöhten ⁽²⁶⁾ Reizschwellen auf eine schmerzhaft Reizung somatischer Neurorezeptoren antworten.

Bislang ist noch nicht abschließend geklärt, ob der Pathomechanismus der viszeralen Hyperalgesie im Bereich der Veränderung der Wahrnehmungsschwellen im Gastrointestinaltrakt oder in der Signalverarbeitung im Rückenmark oder im Gehirn begründet liegt.

1.5. Nichtsteroidale Antirheumatika und Symptome bei Patienten mit funktionellen Magendarmerkrankungen

Epidemiologische Studien zeigen, dass nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bei Patienten mit funktionellen Magendarmerkrankungen überzufällig häufig gastrointestinale Symptome verursachen ⁽²⁷⁾. Dies könnte durch die mukosalen Läsionen erklärt sein, die bei einer Behandlung mit einem NSAR auftreten. Allerdings sind minimale Schleimhautläsionen, wie sie meist bei Patienten unter Behandlung mit NSAR auftreten, nicht Ursache dyspeptischer Beschwerden ⁽²⁷⁾. Zusätzlich konnte eine kürzlich von der Essener Arbeitsgruppe publizierte Arbeit belegen, dass Patienten mit funktioneller Dyspepsie signifikant häufiger unter NSAR-Behandlung Symptome entwickeln und der Schweregrad mukosaler Läsionen die Auftretenswahrscheinlichkeit der Symptome beeinflusst. Vielmehr sind Störungen adaptiver Veränderungen viszeraler Wahrnehmungsschwellen mit der Manifestation dyspeptischer Symptome assoziiert. Personen, bei denen nach Behandlung mit Acetylsalicylsäure die Schleimhautläsionen induziert, keine dyspeptischen Symptome auftreten, weisen einen Anstieg viszeraler Wahrnehmungsschwellen auf, während bei Personen, die Symptome aufweisen, dieser Anstieg der Wahrnehmungsschwellen ausbleibt.

Allerdings ist bis heute nichts über die Mechanismen bekannt, die an der adaptiven Modulation viszeraler Wahrnehmungsschwellen beteiligt sind.

1.6. Zusammenfassung und Problemstellung

Die Regulation der viszeralen Nozizeption spielt im Rahmen der Manifestation von Symptomen eine zentrale Rolle. Probanden und Patienten, bei denen unter Behandlung mit NSAR dyspeptische Beschwerden auftreten, sind nicht durch besonders stark ausgeprägte Schleimhautdefekte, sondern durch einen abgeschwächten Anstieg viszeraler Wahrnehmungsschwellen nach Induktion der Schleimhautläsionen gekennzeichnet ⁽²⁷⁾. Probanden, bei denen trotz NSAR-Einnahme keine Symptome auftreten, weisen einen Anstieg viszeraler Wahrnehmungsschwellen auf, während bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie dieser Anstieg ausbleibt. Damit ergibt sich die Frage, welche Mechanismen an der Modulation des Wahrnehmungsschwellen beteiligt sind.

Zwei Mechanismen kommen dafür in Betracht:

- Antinozizeptive Mechanismen (z.B. vagale Afferenzen oder auch das opioiderge System) sind bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie nicht aktivierbar ⁽⁸⁾.
- Schmerzinhibitorische Mechanismen sind bereits basal (vor Induktion der Läsionen) aktiviert, sodass eine adaptive Veränderung nicht mehr eintreten kann.

Die Aktivierung opioidergere Bahnen ist somit ein potenzieller Mechanismus, der für einen adaptiven Anstieg der Wahrnehmungsschwellen nach Induktion von Schleimhautläsionen verantwortlich gemacht werden kann.

Folgende Hypothesen werden geprüft:

- 1) Patienten mit funktioneller Dyspepsie weisen im Vergleich zu gesunden (asymptomatischen) Kontrollpersonen unter Medikation mit dem unselektiven Opioidrezeptorantagonisten Naloxon eine signifikant geringere Abnahme viszeraler Wahrnehmungsschwellen auf. Dies bedeutet, dass die Effekte opioidergere antinozzeptiver Bahnen unter Normalbedingungen nicht aktiviert sind.
- 2) Nach Induktion von Schleimhautläsionen durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure kommt es bei (asymptomatischen) Gesunden zu einem adaptiven Anstieg der Wahrnehmungsschwellen. Dieser ist durch Naloxon antagonisierbar. Bei Patienten kommt es zu keinem Anstieg der Wahrnehmungsschwellen; die Schwellen nehmen in dieser Gruppe aber ebenso nach Gabe eines Opioidantagonisten ab.

2. Material und Methoden

2.1.1. Versuchspersonen

Nach Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Essen nahmen sieben gesunde Probanden und sieben Patienten an der Studie teil. Alle Patienten erfüllten die Rom-II Kriterien einer funktionellen Dyspepsie ⁽²⁸⁾. Insofern hatten sich alle Patienten vor dem Einschluss in die Studie einer umfassenden differentialdiagnostischen Abklärung unterzogen (das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 24,9 Jahre, siehe Tabelle 2.1). Jede Person wurde vor Beginn der Untersuchung eingehend über Art und Ziel der Studie informiert und musste schriftlich ihr Einverständnis geben. Die anamnestische Angabe einer Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure stellte ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

	Name	Geschlecht	Alter (J)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI	BDQ (pos.)	Beschwerden (nach ASS)
1.	K.G.	männlich	24	76	185	22,2	-	Nein
2.	A.B.	Männlich	24	88	188	24,8	-	Nein
3.	H.B.	Männlich	25	84	184	24,8	-	Nein
4.	S.G.	Weiblich	26	74	172	25,0	-	Nein
5.	S.O.	Männlich	24	90	186	26,0	-	Nein
6.	J.B.	Männlich	24	71	178	22,4	-	Ja
7.	P.V.	Männlich	24	79	181	24,1	-	Ja
8.	A.W.	Weiblich	27	74	192	20,1	+	Nein
9.	D.Ö.	Männlich	23	75	186	21,7	+	Ja
10.	M.J.	Männlich	25	81	179	25,2	+	Ja
11.	R.L.	Männlich	25	75	182	22,6	+	Ja
12.	S.H.	Weiblich	23	75	179	23,4	+	Ja
13.	S.S.	Männlich	32	96	196	25,0	+	Ja
14.	B.H.	Weiblich	23	79	184	23,3	+	Ja

Tabelle 2.1 Merkmale der Versuchspersonen
(weiß hinterlegt gesunde Probanden, grau hinterlegt Patienten, BDQ: Bowel Disease Questionnaire)

Alle Probanden und Patienten wurden zur Gewöhnung an die Versuchssituation einige Tage vor den eigentlichen Versuchstagen mit einer oropharyngealen Sonde intubiert, die kurz darauf wieder entfernt wurde. Zur Studie zugelassen waren nur Versuchspersonen ohne abdominelle Voroperationen oder Erkrankungen und Versuchspersonen, die im Probeschluckversuch dazu in der Lage waren, die Sonde zu tolerieren, zur Teilnahme an der Studie zugelassen.

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Behandlung mit Acetylsalicylsäure oder Placebo

In einem Cross-Over-Design erhielten die Patienten und Probanden nach Randomisierung entweder zunächst für fünf Tage täglich 3 x 0.5 g Acetylsalicylsäure oder das identische Placebo. Nach einer 2 wöchigen „Wash-Out“-Periode wurden sie anschließend mit der jeweils anderen Substanz behandelt⁽²⁹⁾. Am letzten Tag der Behandlung wurden mittels standardisierter Fragebögen gastrointestinale Symptome während der Behandlungsphase erfasst⁽¹⁸⁾. Frühestens 12 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis der Acetylsalicylsäure bzw. Placebo wurden gastrale Wahrnehmungsschwellen bestimmt. (Abbildung 2.1)

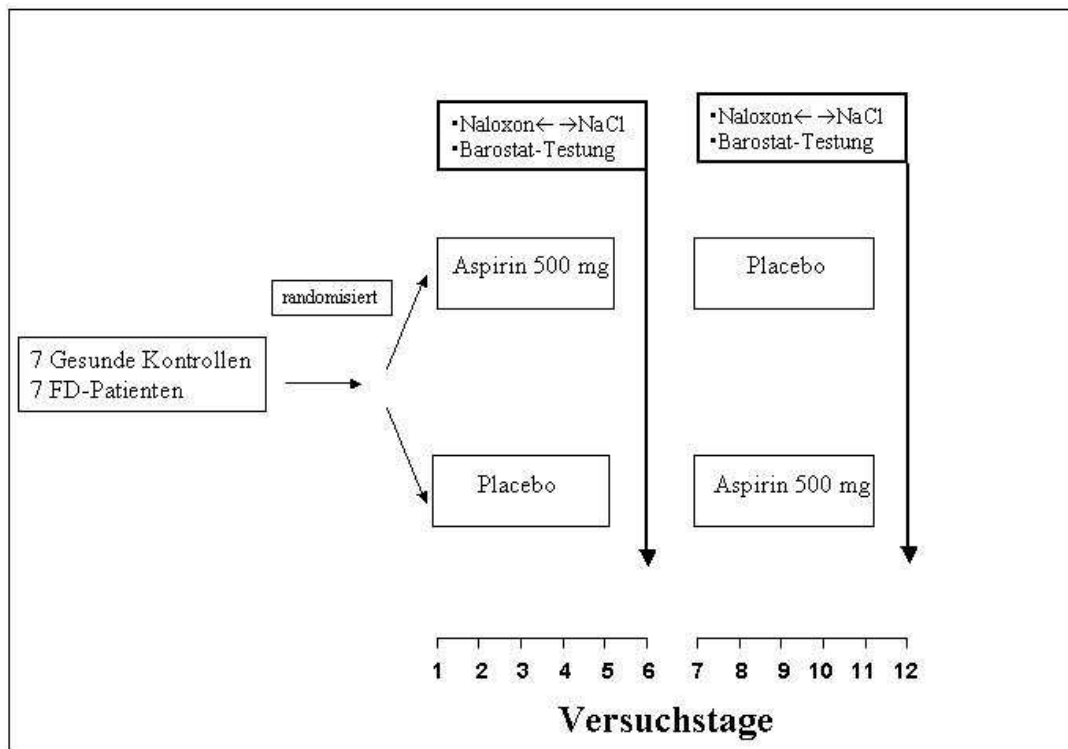


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs: Die Probanden und Patienten erhielten randomisiert für 5 Tage entweder zunächst Acetylsalicylsäure oder Placebo. Danach wurden mittels Barostat die viszerale Wahrnehmungsschwellen bestimmt. Anschließend wurde die Medikation fortgesetzt. Dabei erhielten Probanden, die zunächst Acetylsalicylsäure erhielten, Placebo und vice versa. (FD = Funktionelle Dyspepsie Patienten). Die Bestimmungen der Wahrnehmungsschwellen erfolgte an Tag 6 und 12. Am Tag der Messung viszerale Wahrnehmungsschwellen wurden nach Platzierung der Barostatsonde zunächst zwei konsekutive Messungen der Wahrnehmungsschwellen durchgeführt. Zusätzlich wurde 2 x eine Distension bis zur Schmerzschwelle vorgenommen, und anschließend Placebo (NaCl) oder Naloxon (0,03mg/Kg KG) intravenös appliziert. Zwischen den beiden Infusionen lag ein Intervall von 90 Minuten, um den Wirkungsverlust von Naloxon zu gewährleisten.

Vor Beginn des ersten Distensionsprotokolls wurde den Probanden ein peripherer intravenöser Zugang in die linke Ellbeugenvene gelegt (Venenerweilkanüle 20 G, Klinika Medical GmbH Usingen). 15 Minuten nach der ersten Distension wurde in randomisierter Reihenfolge entweder Naloxon (Hersteller Firma Curamed) oder physiologische Kochsalzlösung als Placebo

appliziert. Nach einer Bolusgabe Naloxon (0,03 mg/kg Körpergewicht) wurde eine Erhaltungsdosis von 0,08 mg/min mittels Infusionspumpe appliziert.

Als Placebo wurde die physiologische Kochsalzlösung (NaCl) in identischer Menge und Zeit appliziert. Zwischen der Gabe der Infusionen wurde ein Intervall von 90 Minuten eingehalten, um den Wirkungsverlust von Naloxon zu gewährleisten⁽³⁰⁾.

Beide Substanzen waren geruchs- und farblos, sodass es den Probanden nicht möglich war, Verum von Placebo zu unterscheiden.

2.2.2. Der Barostat

Die Distensionen in dieser Studie wurden mit einem Barostat (Distender Series II TM Barostat, G&J Electronics, Willowdale, Ontario/Kanada) durchgeführt. Dieses Gerät ermöglicht die Messung der physiologischen Änderung des Muskeltonus in Hohlorganen⁽³¹⁾. Innerhalb eines in den Magen eingebrachten luftgefüllten Beutels wird ein konstanter Druck aufrecht erhalten⁽³¹⁾, dabei verursacht jede Änderung des Muskeltonus eine kontrollierte Volumenänderung innerhalb des Beutels. Bei Kontraktion der Magenwand wird Luft vom Barostaten aspiriert und bei Relaxation wieder in den Ballon gepumpt, sodass der Druck im Beutel konstant gehalten wird (Abb. 2.3). Damit ist das vom Barostat bewegte Volumen ein direktes Maß für die Änderung des gastralen Muskeltonus^(19;31-36). Die detaillierten baulichen Eigenschaften des Barostaten sind der Abb. 2.2 zu entnehmen.

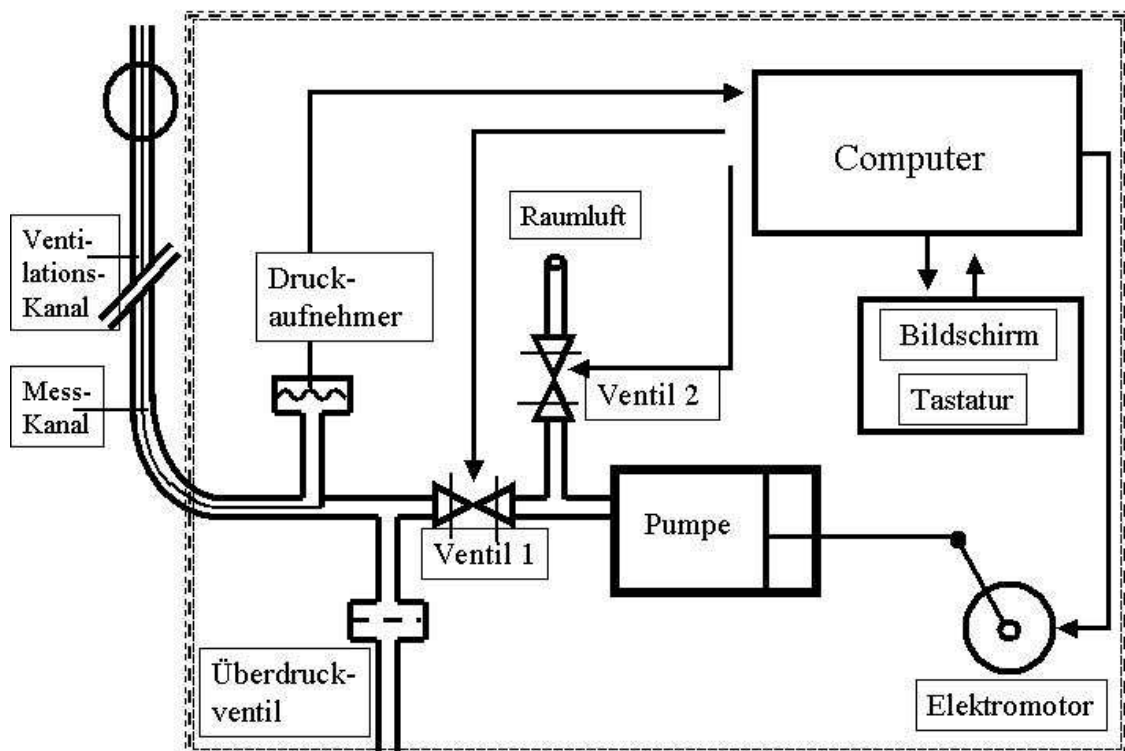


Abbildung 2.2. Schematische Darstellung der baulichen Eigenschaften des Barostat nach Whitehead, ⁽³⁷⁾

2.2.3. Die Barostat- Sonde und -Beutel

Entsprechend den Empfehlungen der internationalen Arbeitsgruppe um Whitehead zur Standardisierung von Distensionsstudien im Gastrointestinaltrakt ⁽³⁷⁾ wurde eine zweilumige PVC-Sonde (Argyle[®] Salemsonde, Sherwood Medical, Tullamore, Ireland) mit einem Durchmesser von 4,7 mm verwendet. Sie verbindet den Barostat mit dem Beutel (Bag, s. Abb. 2.2). Dabei dient ein Lumen (Messkanal, s. Abb. 2.2) als Anschluss an den Druckaufnehmer (Abb. 2.2), das andere Lumen (Ventilationskanal, s. Abb. 2.2) als Anschluss an das Luftinjektions- und –Aspirationssystem des Barostat (Pumpventile 1+2. s. Abb. 2.2).

Bei jedem Versuch wurde ein ultradünner Polyethylenbeutel, der im Magen zu liegen kommt und über den die eigentliche Distension erfolgt (s. Abb. 2.3.), luftdicht an der Sonde befestigt. Der Beutel wies eine sphärische Form mit

einem maximalen Volumen von 1,4 Litern und einem maximalen Durchmesser von 12 cm auf.

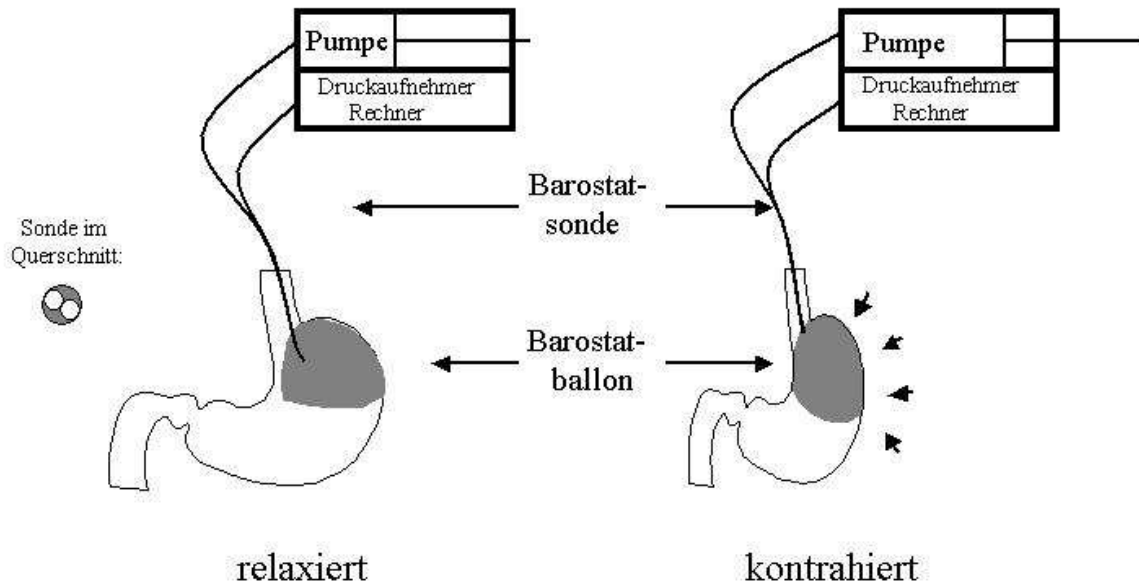


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Barostat-Arbeitsmechanismus mit intragastral platziertem Beutel. Bei konstantem Druck im Ballon werden Änderungen des Tonus über Volumenschwankungen des Ballons bestimmt (links relaxierter Magen, rechts kontrahiert).

2.2.4. Platzierung der Barostat-Sonde

Nach mindestens zwölfstündiger Nahrungskarenz wurden die Versuchspersonen jeweils morgens zwischen 8:00 und 8:30 Uhr in die gastroenterologische Ambulanz des Universitätsklinikums Essen einbestellt. Hier wurde die vorbereitete orogastrale Sonde eingelegt und der Barostat Beutel nach vorhergehender Dichtigkeitsprüfung im proximalen Magen platziert. Um die richtige Lage des Beutels zu kontrollieren, wurde er mit 300 ml Luft gefüllt und dann vorsichtig so weit zurückgezogen, bis ein deutlicher

Widerstand im Bereich der Kardia spürbar war. Die Probanden wurden für die Messung auf einem für gastrale Distensionen verwendeten Stuhl platziert, der eine aufrechte Sitzposition ohne Beugung im Becken gewährleistet, sodass Artefakte durch Rumpfbeugung ausgeschlossen waren. Vor dem Beginn der Distensionen wurde der im Magen befindliche Beutel zunächst vollständig entlüftet und mittels Sonde an den Barostaten angeschlossen.

2.2.5. Distensionsprotokoll

Die Probanden hatten nach Platzieren der Sonde 15 Minuten Zeit, sich an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen. In dieser Zeit wurde der sogenannte minimal distendierende Druck (MDP = Druck, der für die Entfaltung des Ballons im Magen erforderlich ist ^(19;37;38)) bestimmt. Dieser lag zwischen 2 und 8 mmHg und war charakterisiert durch die typischen atemsynchronen Volumenschwankungen des Barostat-Ballons ⁽³⁷⁻³⁹⁾. Anschließend wurden über 120 Sekunden definierte Drücke im Ballon aufgebaut und kontinuierlich pro Sekunde Messwerte für Druck und Volumen registriert. Die Druckunterschiede zwischen den einzelnen Distensionsstufen betrugen jeweils 2 mmHg, da die Distensionsstufen nicht kontinuierlich gesteigert wurden, sondern randomisierte Druckanstiege und -abfälle aufwies, konnte während der Messung eine Erwartungshaltung vermieden werden.

Jede Messung (basal, NaCl und Naloxon) wurde 2 Mal durchgeführt und die Volumen/Druck- Datenpaare jede Sekunde registriert.

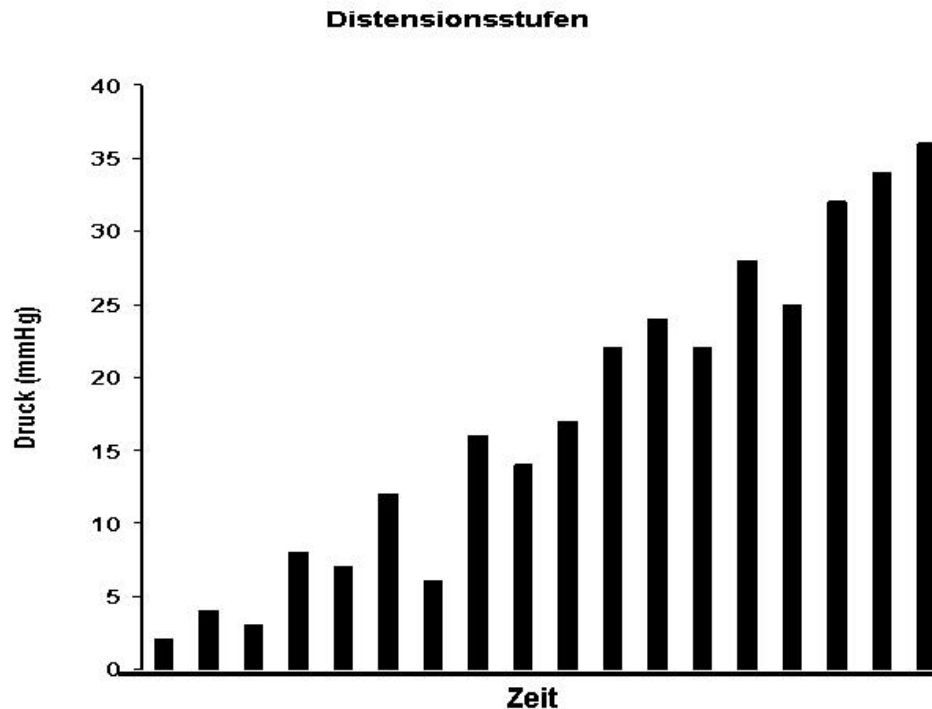


Abbildung 2.4.: Darstellung des randomisierten Distensionsstufenprotokolls. Die Dauer jeder Distensionsstufe betrug 120 Sekunden.

Für die Bestimmungen der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen wurde ein randomisiertes Distensionsprotokoll verwendet. Der Proband wurde bei Erreichen einer jeden Druckstufe durch ein Ton- und Lichtsignal dazu aufgefordert, die Intensität der wahrgenommenen Distension auf einer Tastatur mittels Knopfdruck anzugeben. Mit Hilfe dieser Tastatur wurden „keine Wahrnehmung“, „erste (sichere) Wahrnehmung“ und „maximale erträgliche Distension“ angegeben und online erfasst.

Nach Beendigung der Messungen wurden die Volumina und Drücke bestimmt, bei denen „erste (sichere) Wahrnehmung“ bzw. „maximale erträgliche Distension“ angegeben wurde. Um die Gefahr von Messwertverfälschungen im Rahmen von plötzlichen physiologischen Druck- und Volumenschwankungen zu minimieren, wurde, nicht allein der Messwert zum Zeitpunkt der Antwort zur Berechnung herangezogen, sondern der Mittelwert aus den Druck-/Volumen-Werten der vorhergehenden 5 Sekunden vor Drücken der Taste gebildet.

2.3. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Drücke bei Wahrnehmung der Distension berechnet. Dieser Parameter wurde für alle weiteren Analysen herangezogen, da er sich als gut reproduzierbar erwiesen hat und insofern als primärer Endpunkt a priori ausgewählt wurde. Nach log-Transformation wurde der Effekt von Naloxon bzw. Acetylsalicylsäure auf die abhängigen Variablen (Perzeption und Schmerzschwellen in mmHg l) für das Distensionsprotokoll mittels zweifaktorieller Varianzanalyse für Versuchsprotokolle mit Messwiederholungen untersucht und Unterschiede mittels Scheffé-Test auf Signifikanz geprüft, sofern die Varianzanalyse signifikante Haupteffekte oder Interaktionen zeigte. Multiple Regressionsanalysen und Spearman-Rang-Korrelationen dienten dazu, Zusammenhänge zwischen mittleren intestinalen Perzeptions- und Schmerzschwellen unter Normalbedingungen und nach Naloxongabe zu analysieren. Für die Darstellung der Befunde wurden die prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Als primäre Zielvariable wurde die mittels randomisierter Rampen-Distension ermittelte Wahrnehmungsschwelle verwendet. Die Signifikanz wurde bei einem $\alpha < 0,05$ angenommen. Für alle statistischen Analysen wurde das Statistical Analysis System in der Version 8.01 verwendet ⁽⁴⁰⁾.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluss der Behandlung mit Acetylsalicylsäure auf dyspeptische Beschwerden bei gesunden Kontrollen vs. Patienten

Die Erhebung des Einflusses der Behandlung mit Acetylsalicylsäure ergab, dass sechs der sieben Patienten mit funktioneller Dyspepsie dyspeptische Beschwerden unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure entwickelt hatten. Im Gegensatz dazu gaben nur zwei der sieben Probanden Beschwerden an.

3.2. Effekt repetitiver Distension und Naloxon auf Wahrnehmungsschwellen bei Gesunden und Patienten

In der Abbildung 3.1 sind in der mit NaCl behandelten Gruppe die prozentualen Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen nach repetitiver Distension und anschließender Kochsalzlösungsinfusion für die erste Wahrnehmung der gastralen Distension im Vergleich zur Ausgangsmessung dargestellt. Die repetitive Distension bewirkte bei Patienten eine signifikante ($p < 0,05$) Abnahme viszeraler Wahrnehmungsschwellen. Bei gesunden Probanden zeigte sich dem gegenüber ein Anstieg der Wahrnehmungsschwellen. Allerdings verfehlte dieser Anstieg das Signifikanzniveau ($p = 0,09$). Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Gesunden ($p < 0,02$).

In der mit Naloxon behandelten Gruppe fand sich sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden Kontrollen eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion der Wahrnehmungsschwellen, die von ähnlicher Intensität im Vergleich Patienten vs. Probanden ausfielen. Insofern hob die systemische Applikation von Naloxon die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen nach repetitiver gastraler Distension auf.

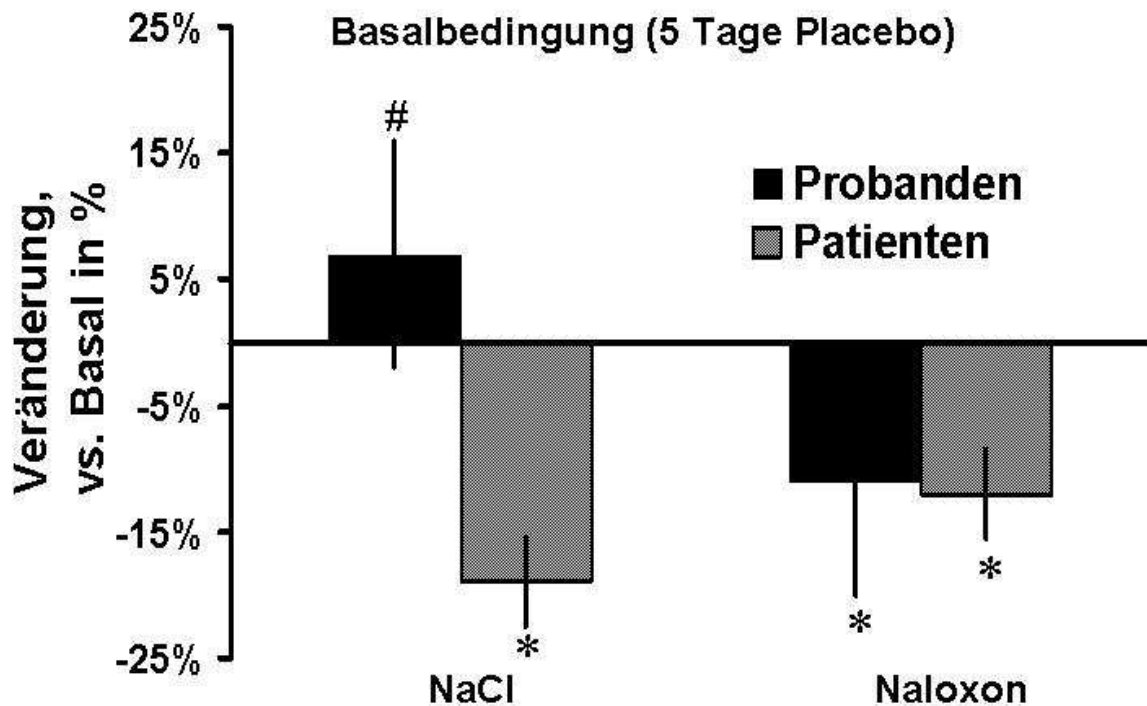


Abbildung 3.1: Effekte repetitiver gastraler Distensionen auf die viszerale Wahrnehmungsschwellen und Einfluss von Naloxon. Die auf der linken Seite aufgeführten Balken stellen die Veränderungen unter intravenöser Applikation von physiologischer Kochsalzlösung dar, während die rechts aufgeführten Balken den Einfluss von Naloxon (0,03mg/Kg KG) auf die viszerale Wahrnehmung aufzeigt. # $p < 0,05$ Probanden vs. Patienten, * $p < 0,05$ im Vergleich zur Grundlinie.

3.3. Effekte repetitiver gastraler Distensionen und Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure und Naloxon auf Wahrnehmungsschwellen bei Gesunden und Probanden

Nach Behandlung mit Acetylsalicylsäure kam es bei den Patienten zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme der Wahrnehmungsschwellen, während bei Gesunden Probanden keine signifikante ($p > 0,4$) Veränderung der Wahrnehmungsschwellen feststellbar waren (Abbildung 3.2,).

Nach Gabe von Naloxon nahm die Wahrnehmungsschwelle bei gesunden Probanden um mehr als 20 % ab ($p < 0,05$ vs. Baseline), wobei die Abnahme der Wahrnehmungsschwellen bei Patienten deutlich geringer ausfiel.

Die Wirkung von Naloxon war bei gesunden Probanden signifikant stärker ausgeprägt. Im Gegensatz dazu fand sich bei den gesunden Probanden kein Anstieg der Wahrnehmungsschwellen (Abbildung 3.2).

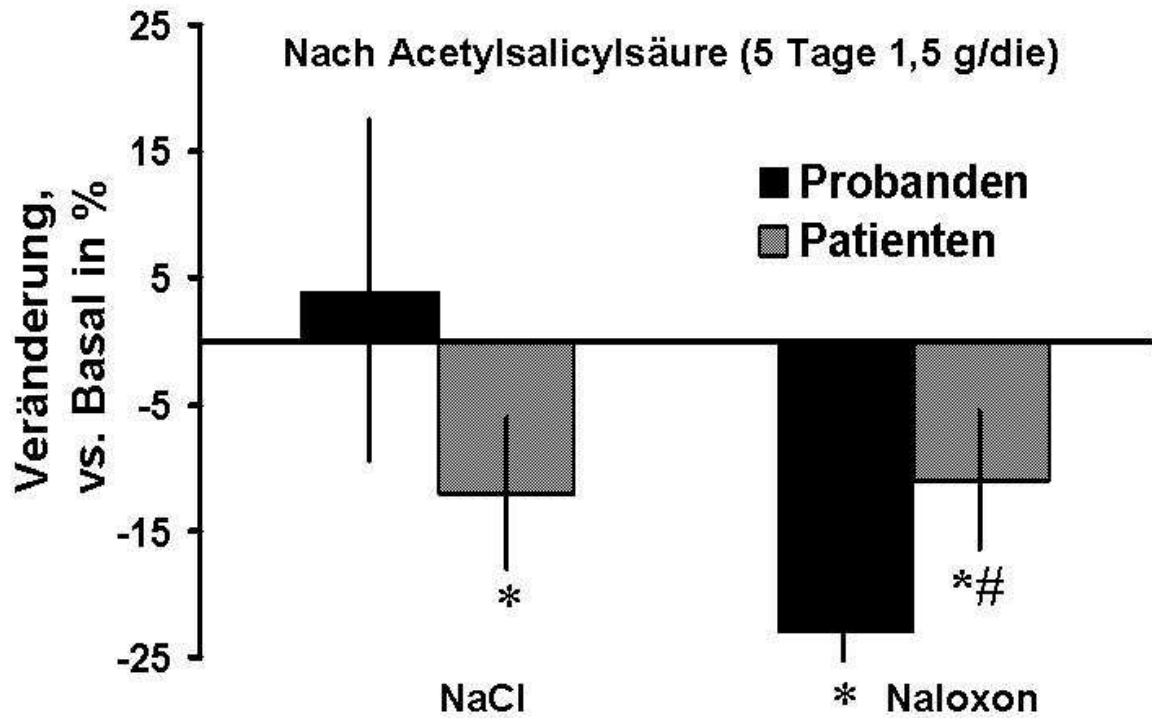


Abbildung 3.2: Effekte repetitiver gastraler Distensionen auf die viszerale Wahrnehmungsschwellen und Einfluss von Naloxon. Links Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen während intravenöser (i.v.) Applikation von physiologischer Kochsalzlösung. Rechts während i.v. Applikation von Naloxon (0,03mg/Kg KG), # $p < 0,05$ Probanden versus Patienten, * $p < 0,05$ versus Grundlinie.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung antinozizeptiver opioidergere Bahnen im Hinblick auf die Regulation viszeraler Wahrnehmungsschwellen zu untersuchen. Auf Grund von Voruntersuchungen konnte davon ausgegangen werden, dass antinozizeptive Bahnen entweder durch repetitive mechanische Stimuli ⁽⁴¹⁾ oder durch NSAR induzierte Schleimhautläsionen aktiviert werden. Deshalb wurde in dieser Studie das Hauptaugenmerk sowohl auf den Effekt nach repetitiven mechanischen Distensionen als auch nach einwöchiger Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure gelegt. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchung können wie folgt zusammengefasst werden:

- 1) Repetitive Distensionen bewirkten bei Personen mit chronisch rezidivierenden dyspeptischen Symptomen – anders als bei gesunden Kontrollpersonen – eine signifikante Abnahme der Wahrnehmungsschwellen. Dem gegenüber fanden sich bei den gesunden Probanden entweder keine oder eine Zunahme der Wahrnehmungsschwellen auf repetitive standardisierte gastrale Distensionen.
- 2) Die systemische Applikation von Naloxon führte zu einer Reduktion der Wahrnehmungsschwellen bei gesunden Probanden und hob den Unterschied zwischen gesunden Probanden und Patienten auf. Allerdings war der Abfall nach Applikation des Opioidrezeptorantagonisten bei gesunden Kontrollen signifikant stärker ausgeprägt als bei Patienten. Insofern legen die Daten den Schluss nahe, dass bei Gesunden durch die Behandlung mit Acetylsalicylsäure induzierten mukosalen Läsionen opioidergere Bahnen aktiviert werden, die dafür sorgen, dass die Wahrnehmungsschwellen nicht abfallen. Bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie ist dieser Mechanismus offensichtlich gestört.

Die Ergebnisse bestätigen insofern frühere Befunde der Essener Arbeitsgruppe, die bereits Effekte einer experimentell induzierten Schleimhautschädigung bei gesunden Probanden und Patienten mit funktioneller Dyspepsie nachweisen

konnten ⁽²⁷⁾. Zusätzlich erlauben die aktuellen Daten den Schluss, dass opioiderge Mechanismen für die Regulation der viszeralen Nozizeption bedeutsam sind und Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen zumindest teilweise erklären.

Die durch die standardisierte Applikation von Acetylsalicylsäure induzierten Schleimhautläsionen sind relativ uniform ⁽²⁷⁾ und weisen nur wenig Variabilität auf. Insofern ist bemerkenswert, dass alle Patienten mit funktioneller Dyspepsie aber nur einer von sieben Gesunden Oberbauchsymptome unter der Therapie mit Aspirin angaben. Die in dieser Studie offenkundige Prädisposition von Patienten mit funktioneller Dyspepsie zur Manifestation von Symptomen während der Behandlung mit NSAR hat potenziell weitergehende klinische Implikationen. So ist vorstellbar, dass Personen, die eine Prädisposition zur Entwicklung einer funktionellen Dyspepsie haben, unter Therapie mit NSAR eher Symptome entwickeln als asymptomatische (unempfindliche) Kontrollpersonen. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass häufig Komplikationen unter NSAR-Therapie bei bis dato asymptomatischen Patienten auftreten und die schwerwiegende Schleimhautläsion klinisch mit einer Blutung oder Perforation manifest wird ⁽²⁷⁾. Hierbei ist denkbar, dass es bei Patienten mit Komplikationen zu einer Aktivierung antinozizeptiver Bahnen kommt, welche die Wahrnehmung aversiver Stimuli unterdrücken. Eine unselektive Blockade opioiderges Afferenzen mit Naloxon führte bei diesen Probanden zu einer signifikanten Abnahme der Wahrnehmungsschwellen und zeigte damit die Fähigkeit des opioidergen Systems, die viszerale Sensorik zu regulieren. Diese Gegenregulation war bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie abgeschwächt. Bereits unter Basalbedingungen sind in den meisten Studien die Wahrnehmungsschwellen bei Patienten im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen vermindert ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Eine sich daraus ergebende mögliche Konsequenz ist, dass ein Naloxon-Test erlaubt, Patienten mit relevanten NSAR-Läsionen zu identifizieren. Wenn die Aktivierung opioiderges antinozizeptiver Bahnen für das Fehlen von Symptomen verantwortlich ist, müsste dieser Test bei Personen mit Läsionen für die Manifestation von Symptomen sorgen.

Vor dem Hintergrund gestörter antinozizeptiver opioidergener Bahnen könnte der Einsatz von Opioid-Agonisten therapeutische Implikationen haben. In einer Vielzahl von klinischen Studien ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ wurde die Wirksamkeit oraler Kappa-Opioid-Agonisten im Hinblick auf die Besserung der abdominalen Symptomatik untersucht. Insbesondere erste Erfahrungen in klinischen Studien mit dem synthetisch hergestellten selektiven kappa (1)-opioid-Rezeptor Agonisten Fedotozin bewirkten bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine deutliche Beschwerdelinderung ⁽⁴⁸⁾. Interessanterweise wurde jedoch ebenfalls eine dosisabhängige Beschwerdeprogredienz beobachtet ^(49;50), sodass es bisher nicht zu einem routinemässigen Einsatz der Kappa-Opioid-Agonisten gekommen ist. Auf Grund der Komplexität des Krankheitsbildes mit der Affektion multipler regulatorischer Systeme (Motilität, Sensorik, psychosoziale und genetische Faktoren) ist es äußerst unwahrscheinlich, dass der Angriff an einem spezifischen Rezeptorsystem eine suffiziente Behandlung ermöglicht.

Des Weiteren spielen in der Regulation der viszerale Sensorik eine Reihe von verschiedenen Neurotransmittern eine wesentliche Rolle. Hierzu zählen neben Opioiden auch regulatorische Neuropeptide (CGRP, Tachykinine), Vanilloide, Eicosanoide, Proteasen und Cytokine ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

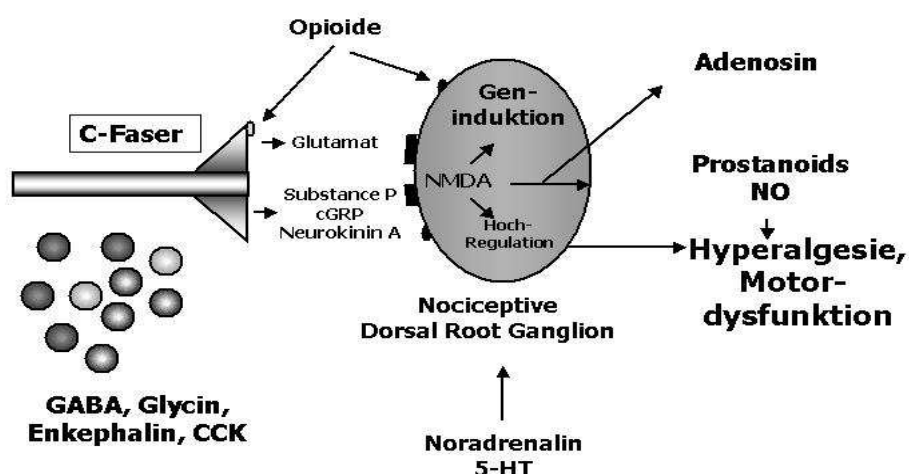


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung einiger an der Regulation der viszerale Nozizeption beteiligter Neurotransmitter.

Ein wesentlicher Teil der Regulation und Verarbeitung sensorischer Informationen findet im zentralen Nervensystem statt⁽¹⁰⁾, wobei die Charakterisierung und Identifizierung der einzelnen beteiligten zentralnervösen Systeme beim Menschen äußerst schwierig sind. Daten aus der Arbeitsgruppe um Naliboff et al. haben in Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine eindeutige zentrale Signalverarbeitung zeigen können⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Ob dieser Effekt peripherer oder zentraler Genese ist, wird zur Zeit kontrovers diskutiert und ist Gegenstand intensiver Forschung.

Neuere Ergebnisse zeigen zusätzlich geschlechtsspezifische Unterschiede auf zentraler Ebene. Der für die zentrale Signalverarbeitung identifizierte Bereich scheint als „viszerosensorischer Kortex“ sowohl für vagale als auch für spinale Afferenzen verantwortlich und an autonomen Prozessen und Schmerzmodulation beteiligt zu sein⁽⁵⁸⁾.

Ob periphere Schmerzwahrnehmung oder zentrale Schmerzverarbeitung letztendlich für die Hyperalgesie verantwortlich ist, lässt sich zur Zeit nicht eindeutig beantworten⁽⁵⁹⁾. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auf Grund exogen zugeführter Opioide eine Herabregulation opioidergere Rezeptoren stattfindet und über diesen Mechanismus indirekt die Wirkung erklärbar ist.

Denkbar ist auch eine gestörte Aktivierung zentraler Kerne (z.B. im Hirnstammbereich) über welche periphere opioiderge Bahnen reguliert werden. Bis zum vollständigen Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der viszeralen Nozizeption sind noch viele Fragen offen und somit weiterhin Gegenstand der Forschung⁽⁶⁰⁾. In unserer Studie waren keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachweisbar. Allerdings verbieten sich auf Grund der kleinen Fallzahl weitergehende Schlussfolgerungen.

In der vorliegenden Studie wurde ein Cross-Over-Design verwendet. Dies hat gegenüber eines Parallelgruppendesign den Vorteil, dass intraindividuelle Vergleiche vorgenommen werden können. Allerdings war hierbei die Berücksichtigung einer „wash-out“ Phase erforderlich, um „Carry-over“ Effekte

der Behandlung zu vermeiden. Die „wash-out“ Phasen waren jeweils ein Vielfaches der Halbwertszeit der eingesetzten Substanzen Acetylsalicylsäure (15 Stunden und Naloxon 70 Minuten) ^(29;30). Zudem war kein Reihenfolge-Effekt in der Varianzanalyse nachweisbar. Insofern sind die Befunde dieser Studie nicht durch einen Reihenfolge-Effekt erklärbar.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie im Vergleich zu gesunden Probanden eine gestörte Adaptation an eine repetitive mechanische Stimulation und durch NSAR induzierte Schleimhautläsionen besteht. Diese Unterschiede in der Adaptation viszeraler Wahrnehmungsschwellen sind assoziiert mit einer abgeschwächten Antwort auf einen unselektiven Opioidantagonisten bei Patienten. Dies legt nahe, dass opioiderge Afferenzen bei Patienten mit FD in ihrer Funktion gestört sind. So stellt diese Abnormalität wahrscheinlich ein relevantes Ziel für therapeutische Interventionen dar. Therapeutisch müsste die Normalisierung des antinozizeptiven System angestrebt werden.

5. Zusammenfassung

Funktionelle Erkrankungen des Magendarmtrakts sind überaus häufig. Sie sind charakterisiert durch Symptome wie Oberbauchschmerzen, Völlegefühl etc. sowie durch das Fehlen struktureller Läsionen oder biochemischer Abnormalitäten, die diese Symptome erklären. Die funktionelle Dyspepsie mit auf den Oberbauch bezogenen chronischen oder chronisch rezidivierenden Symptomen ist dabei eine der wichtigsten Erkrankungen, die in der Klinik Anlass gibt für endoskopische Untersuchungen.

Hinsichtlich der Pathogenese der Symptome wird heute angenommen, dass neben Motilitätsstörungen vor allem Veränderungen der gastrointestinalen Sensorik eine zentrale Rolle einnehmen. So sind bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden die Schwellen für die Wahrnehmung und das Auftreten von Beschwerden bei mechanischer Distension des Magens signifikant niedriger als bei gesunden Probanden. Neben Unterschieden hinsichtlich der Wahrnehmungsschwellen sind Patienten gekennzeichnet durch gestörte adaptive Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen nach repetitiver mechanischer Stimulation oder einer mukosalen Schleimhautschädigung durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss opioiderg Bahnen für die Modulation viszeraler Wahrnehmungsschwellen zu erfassen und die Effekte bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie und gesunden Probanden zu vergleichen. In Übereinstimmung mit anderen früheren Arbeiten findet sich bei Gesunden ein Anstieg viszeraler Wahrnehmungsschwellen nach repetitiver mechanischer Stimulation und Behandlung mit NSAR, während die Schwellen bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie abnehmen. Die Gabe von Naloxon, einem unspezifischen Opioidantagonisten, bewirkt bei Gesunden einen signifikant stärker ausgeprägten Abfall viszeraler Wahrnehmungsschwellen als bei Patienten. Die Daten lassen insofern den Schluss zu, dass a) bei Patienten offensichtlich antinozizeptive Bahnen nur eingeschränkt funktionstüchtig sind; b) dies auf eine Störung opioiderg vermittelter antinozizeptiver Effekte zurückzuführen ist, was die verminderte Antwort auf intravenös appliziertes Naloxon bei Patienten nahe legt.

Literatur:

1. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E, . U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580.
2. Locke GR, III. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:435-442.
3. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-II42.
4. O'Keefe EA, Talley NJ, Zinsmeister AR, Jacobsen SJ. Bowel disorders impair functional status and quality of life in the elderly: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M184-M189.
5. Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, Talley NJ. Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994;39:1090-1098.
6. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992;304:87-90.
7. Mollmann KM, Bonnevie O, Gudbrand HE, Wulff HR. A diagnostic study of patients with upper abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:805-809.
8. Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, Talley NJ. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut* 1998;42:501-506.
9. Ren K, Randich A, Gebhart GF. Effects of electrical stimulation of vagal afferents on spinothalamic tract cells in the rat. *Pain* 1991;44:311-319.
10. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271-293.
11. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990;99:1688-1704.
12. Mearin F, Malagelada JR. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:717-723.
13. Drossman DA, Talley NJ, Leserman J, Olden KW, Barreiro MA. Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness. Review and recommendations. *Ann Intern Med* 1995;123:782-794.
14. Delvaux M, Denis P, Allemand H. Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. French Club of Digestive Motility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:345-352.

15. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR. Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients: association with irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995;90:366-371.
16. Drossman DA. Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;208:90-96.
17. Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PT, Jr., Schuster MM. Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples. *Gastroenterology* 1988;95:709-714.
18. Talley NJ, Phillips SF, Melton J, III, Wiltgen C, Zinsmeister AR. A patient questionnaire to identify bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;111:671-674.
19. Holtmann G, Gschossmann J, Guerra G, Goebell H, Talley NJ. Perception of gastric distension. Influence of mode of distension on perception thresholds and gastric compliance. *Dig Dis Sci* 1995;40:2673-2677.
20. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, Camilleri M, Quigley EM, Thompson DG. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II17-II24.
21. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut* 1987;28:5-12.
22. Drossman DA. A questionnaire for functional bowel disorders. *Ann Intern Med* 1989;111:627-629.
23. Mayer EA. Clinical implications of visceral hyperalgesia. *Contemp Intern Med* 1994;6:42-54.
24. Mayer EA, Thompson JB, Jehn D, Reedy T, Elashoff J, Meyer JH. Gastric emptying and sieving of solid food and pancreatic and biliary secretion after solid meals in patients with truncal vagotomy and antrectomy. *Gastroenterology* 1982;83:184-192.
25. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, Shabsin HS, Schuster MM. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187-1192.
26. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;108:636-643.
27. Holtmann G, Gschossmann J, Buenger L, Gerken G, Talley NJ. Do changes in visceral sensory function determine the development of dyspepsia during treatment with aspirin? *Gastroenterology* 2002;123:1451-1458.
28. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II

- process. Gut 1999;45 Suppl 2:II1-II5.
29. Bayer Vital GmbH. Fachinformationsverzeichnis Deutschland für Aspirin. <http://www.fachinfo.de/data/fi/pdf/00/01/000174.pdf> . 2004.
Ref Type: Electronic Citation
 30. DeltaSelect GmbH. Fachinformationsverzeichnis Deutschland für Naloxon. <http://www.fachinfo.de/data/fi/pdf/00/74/007460.pdf> . 2004.
Ref Type: Electronic Citation
 31. Azpiroz F, Malagelada JR. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. Am J Physiol 1985;248:G229-G237.
 32. Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal control of gastric tone. Am J Physiol 1985;249:G501-G509.
 33. Azpiroz F, Malagelada JR. Isobaric intestinal distension in humans: sensorial relay and reflex gastric relaxation. Am J Physiol 1990;258:G202-G207.
 34. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat. Definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. Dig Dis Sci 1994;39:449-457.
 35. Coffin B, Azpiroz F, Malagelada JR. Somatic stimulation reduces perception of gut distention in humans. Gastroenterology 1994;107:1636-1642.
 36. De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex gastric relaxation in response to distention of the duodenum. Am J Physiol 1987;252:G595-G601.
 37. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. Dig Dis Sci 1997;42:223-241.
 38. Holtmann G, Goebell H. Der Barostat. Anwendungen im oberen Gastrointestinaltrakt. Z Gastroenterol 1993;31:54-56.
 39. Ford MJ, Camilleri MJ, Hanson RB, Wiste JA, Joyner MJ. Hyperventilation, central autonomic control, and colonic tone in humans. Gut 1995;37:499-504.
 40. SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide. [8.1.]. 2003.
Ref Type: Computer Program
 41. Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Huber J, Gerken G, Talley NJ. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. Gut 2000;47:332-336.

42. Bouin M, Lupien F, Riberdy M, Boivin M, Plourde V, Poitras P. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation? *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:311-314.
43. Hou XH, Li Q, Zhu L, Xie X, Chen JD. Correlation of gastric liquid emptying with various thresholds of sensation in healthy controls and patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2004;49:188-195.
44. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814-822.
45. Riviere PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004;141:1331-1334.
46. Delvaux M. Pharmacology and clinical experience with fedotozine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:97-110.
47. Coffin B, Bouhassira D, Chollet R, Fraitag B, De Meynard C, Geneve J, Lemann M, Willer JC, Jian R. Effect of the kappa agonist fedotozine on perception of gastric distension in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:919-925.
48. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut* 1997;41:664-668.
49. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-668.
50. Camilleri M. Advances in pharmacological treatments of IBS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39 Suppl 3:S766-S767.
51. Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997;112:1714-1743.
52. Gaudreau GA, Plourde V. Role of tachykinin NK1, NK2 and NK3 receptors in the modulation of visceral hypersensitivity in the rat. *Neurosci Lett* 2003;351:59-62.
53. Patacchini R, Bartho L, De Giorgio R, Lenard L, Jr., Stanghellini V, Barbara G, Lecci A, Maggi CA. Involvement of endogenous tachykinins and CGRP in the motor responses produced by capsaicin in the guinea-pig common bile duct. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;360:344-353.
54. Koelbel CB, Mayer EA, van Deventer G, Snape WJ, Jr., Patel A. Characterization of the effects of neurokinins on canine antral muscle. *Am J Physiol* 1988;255:G779-G786.
55. Chang L, Berman S, Mayer EA, Suyenobu B, Derbyshire S, Naliboff B,

- Vogt B, FitzGerald L, Mandelkern MA. Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1354-1361.
56. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A, Lembo T, Chang L, Silverman DH, Mayer EA. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55-63.
57. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, Mayer EA. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med* 2001;63:365-375.
58. Berman S, Munakata J, Naliboff BD, Chang L, Mandelkern M, Silverman D, Kovalik E, Mayer EA. Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. *Eur J Pain* 2000;4:157-172.
59. Gebhart GF. Visceral nociception: consequences, modulation and the future. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;10:24-27.
60. Wood JD. Neuropathy in the brain-in-the-gut. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:597-600.

6. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 2.1 :	Merkmale der Versuchspersonen
Abbildung 2.1 :	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs
Abbildung 2.2 :	Schematische Darstellung der baulichen Eigenschaften des Barostat nach Whitehead
Abbildung 2.3 :	Schematische Darstellung des Barostat-Arbeitsmechanismus mit intragastral platziertem Beutel
Abbildung 2.4 :	Darstellung des randomisierten Distensionsstufenprotokolls
Abbildung 3.1 :	Effekte repetitiver gastraler Distensionen auf die viszerale Wahrnehmungsschwellen und Einfluss von Naloxon
Abbildung 3.2 :	Effekte repetitiver gastraler Distensionen auf die viszerale Wahrnehmungsschwellen und Einfluss von Naloxon
Abbildung 4.1 :	Schematische Darstellung einiger an der Regulation der viszerale Nozizeption beteiligter Neurotransmitter

7. Danksagung

Der Dank für die hier vorliegende Schrift gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. G. Holtmann für die Bereitstellung des Themas und die konstruktive Unterstützung. Seinem Engagement ist es zu Verdanken, dass mein Interesse für eine wissenschaftliche Arbeit geweckt wurde und sich mir ein Aspekt der ärztlichen Arbeit eröffnete, den ich ohne ihn nie kennen gelernt hätte

Herrn Prof. Dr. med. G. Gerken bin ich zu Dank verpflichtet für die Unterstützung, die er mir gewährte und die Freiräume, die er mir in den letzten 15 Monaten ließ.

Frau Angelika Pietsch danke ich für ihr Engagement und ihre helfende Hand bei der Planung und Versuchsdurchführung, die für die Ausführung der Arbeit von außerordentlicher Wichtigkeit waren.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. Birgit Adam und Herrn Dr. Tobias Liebregts, die mir als Vorbilder mit konstruktiver Kritik zur Seite gestanden haben und damit die Realisierung der Arbeit maßgeblich mit vorangetrieben haben. Die tiefe Freundschaft, die sich zu ihnen entwickelt hat, ist ein schönes und besonders wertvolles Ergebnis dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt aber meinen Eltern und meinem Bruder, die an meinem Werdegang durch unzählige Anregungen wesentlich beteiligt sind, und mich immer unterstützt haben.

8. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Khaschayar Saadat-Gilani, Wohnhaft in Essen
Geburtsdatum und –ort: 15.09.1976 , Teheran
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig

Schulbildung

1983 - 1987: Lioba Grundschule Stadt Warstein
1987 - 1996: Gymnasium der Stadt Warstein
Abschluss: Hochschulreife

Studium

1996 – 1999: Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
04/1999: Ärztliche Vorprüfung
Seit 1999: Studium der Humanmedizin an der Universität Essen
04/2000: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2003: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

02/2001 Universitätsklinikum, Essen
Abteilung für Pädiatrie, Prof. Dr. P. Voit
02/2000 Universitätsklinikum, Essen
Abteilung für Neurologie, Prof. Dr. C. Diener
07/1999 Krankenhaus Maria-Hilf, Warstein
Abteilung Allgemein Chirurgie, Dr. H. Scheffler

Praktisches Jahr

10/2002 – 02/2003 Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Essen
02/2003 – 06/2003 Abt. für Anästhesiologie & Intensivmedizin,
Prof. Dr. med. J. Peters, Universitätsklinikum
Essen
06/2004 – 10/2003 Klinik und Poliklinik für Allgemein- &
Transplantationschirurgie, Prof. Dr. med. C.
Broelsch, Universitätsklinikum Essen

Berufliche Tätigkeiten

01/2004 - 10/2004: Arzt im Praktikum am Zentrum für Innere
Medizin, Universitätsklinikum Essen
Seit 10/2004: Assistenzarzt am Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Essen