

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kinetik von
Natriumpicosulfat–Monohydrat Tropfen nach oraler (Einmal-)
Gabe von jeweils 5, 10 und 15 mg bei gesunden Probanden in
einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden
cross-over Studie

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)
im Fach Medizin

eingereicht an der
Medizinische Fakultät Charité
Humboldt-Universität zu Berlin

von
Frau Catharina Benkwitz
geboren am 22.06.1968 in Berlin

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin:
Prof. Dr. Dr. h. c. H. Meyer

Dekan der Medizinische Fakultät Charité:
Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. S. Müller-Lissner
2. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann
3. PD Dr. med. M. Karaus

eingereicht am: 30. Juni 1999
Tag der mündlichen Prüfung: 10. März 2000

Abstract

Sodium picosulfate drops allow a very accurate dosage. The randomized, placebo-controlled, double blind cross-over study in 20 healthy volunteers was to provide further information about a dose-response ratio as well as dose-dependent pharmacokinetic parameters and tolerance. The aim was to measure transit time and time to onset of action and to check whether there was a correlation between kinetic and dynamic data. The volunteers received 5, 10 and 15 mg sodium picosulfate drops or placebo orally in a single dose. Colon transit time, time to onset of defecation, urinary excretion of BHPM (the active principle of sodium picosulfate) and tolerability were tested. Mean transit time and mean time to onset were significantly reduced by 5, 10 and 15 mg of sodium picosulfate, compared to placebo. No clear dose-response ratio could be found. The urinary excretion of BHPM dropped with increase of administered dose and accelerated transit velocity. The tolerance was good. The adverse events (stomach cramps, flatulence) are the result of motility stimulating effect of sodium picosulfate.

Keywords:

Chronic constipation, colonic transit time, radiopaque pellets, sodium picosulfate

Zusammenfassung

Natriumpicosulfat-Tropfen erlauben eine sehr genaue Dosierung. Die randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde cross-over Studie mit 20 gesunden Probanden wurde durchgeführt, um weitere Informationen sowohl über eine Dosis-Wirkungsbeziehung als auch über dosisabhängige pharmakokinetische Parameter und Verträglichkeit zu erhalten. Das Ziel war die Messung der Kolontransitzeit und der Zeit bis zum Wirkungseintritt und der Überprüfung, ob es eine Beziehung zwischen den kinetischen und dynamischen Parametern gibt. Die Probanden nahmen jeweils 5, 10 oder 15 mg Natriumpicosulfat-Tropfen oder Plazebo in einer oralen Einmaldosis. Die Kolontransitzeit, die Zeit bis zum Wirkungseintritt, die Urinausscheidung von BHPM (aktiver Metabolit von Natriumpicosulfat) und die Verträglichkeit wurden untersucht. Die mittlere Kolontransitzeit und die mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt waren nach Einnahme von 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat-Tropfen im Vergleich zu Plazebo signifikant verkürzt. Es konnte jedoch keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden werden. Die Ausscheidung von BHPM sinkt mit Erhöhung der Natriumpicosulfatdosis und einer beschleunigten Kolontransitzeit. Die Verträglichkeit war gut. Die Nebenwirkungen (Magenkrämpfe, Blähungen) sind das Resultat der motilitätswirksamen Eigenschaften von Natriumpicosulfat.

Schlagwörter:

Chronische Obstipation, Kolontransitzeit, röntgendichte Marker, Natriumpicosulfat

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. S. Müller–Lissner für die Überlassung des Themas. Seine Unterstützung und wohlwollende Betreuung waren für mich von unschätzbaren Wert. Danken möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden, die an mich geglaubt und mir Rückhalt gegeben haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Obstipation	1
1.1.1	Epidemiologie und Definition der chronischen Obstipation	1
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie der Obstipation	2
1.1.2.1	Geschlecht	2
1.1.2.2	Ernährung	3
1.1.2.3	Bewegungsmangel und Grunderkrankungen	4
1.1.2.4	Kolontransit	4
1.1.2.5	Funktionelle Obstruktion	4
1.1.2.6	Mechanische Obstruktion	5
1.1.3	Diagnostik der Obstipation	5
1.1.4	Therapie der Obstipation	6
1.1.4.1	Allgemeine Lebensweise und körperliche Bewegung	6
1.1.4.2	Ernährungsempfehlung	7
1.1.4.3	Medikamentöse Therapie	7
1.2	Laxantien	7
1.2.1	Triarylmethane	7
1.2.2	Bisacodyl	8
1.2.3	Natriumpicosulfat - ein sekretagoges und motilitätswirksames Laxans	9
1.2.4	Wirkungsmechanismus von BHPM	11
2	Transitzeitmessung	13
2.1	Geschichtliche Aspekte	13
2.2	Moderne Methoden der Transitzeitmessung	14
2.2.1	Nuklearmedizinische Transitzeitmessung	14
2.2.2	Röntgendichte Marker	14
2.2.2.1	Einmalige Markerapplikation	15
2.2.2.2	Kontinuierliche Markerapplikation	17

3	Ziel der Studie	18
3.1	Studienziel	18
3.2	Wahl der Methode in der vorliegenden Studie	18
4	Methode	19
4.1	Probanden	19
4.2	Ablauf der Studie	20
4.2.1	Studiendesign	20
4.2.1.1	Prüfmedikation	20
4.2.1.2	Begleittherapie	20
4.2.1.3	Stuhlsammlung	20
4.2.1.4	Urinsammlung	21
4.2.1.5	Probandenprotokoll	21
4.2.2	Messparameter	25
4.2.2.1	Labortest	25
4.2.2.2	Stuhlfrequenz	25
4.2.2.3	Stuhlgewicht	25
4.2.2.4	Uringewicht	25
4.2.2.5	Wirksamkeit	25
4.2.2.6	Kolontransitzeit	26
4.3	Statistik	26
5	Ergebnisse	27
5.1	Wirksamkeit	27
5.1.1	Kolontransitzeit	27
5.1.2	Wirkungseintritt	28
5.1.3	Zusammenhang zwischen Kolontransitzeit und Zeit bis zum Wirkungseintritt	30
5.1.4	Wirkungsintensität	31
5.1.5	Stuhlkonsistenz	32
5.1.6	Stuhlgewicht	33
5.1.7	Zusammenhang zwischen Stuhlgewicht und Kolontran- sitzeit	35
5.1.8	Stuhlfrequenz	39
5.1.9	Renale Ausscheidung von BHPM nach Gabe von Na- triumpicosulfat	41
5.1.10	Zusammenhang zwischen renaler BHPM-Ausscheidung und mittlerer Kolontransitzeit bzw. mittlerer Zeit bis zum Wirkungseintritt	42
5.2	Verträglichkeit	43
5.2.1	Unerwünschte Ereignisse	43
5.2.2	Klinisch-chemisches Verträglichkeitslabor	43
5.2.3	Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung	44

6	Diskussion	49
6.1	Methode	49
6.1.1	Allgemeines	49
6.1.2	Genauigkeit der Messungen	50
6.1.2.1	Validität	50
6.1.2.2	Fehlerquellen	50
6.2	Wirksamkeit von Natriumpicosulfat	51
6.2.1	Kolontransitzeit und Zeit bis zum Wirkungseintritt . .	52
6.2.2	Stuhlkonsistenz	52
6.2.3	Stuhlgewicht und Kolontransitzeit	52
6.2.4	Renale BHPM–Ausscheidung	53
6.3	Verträglichkeit von Natriumpicosulfat	55
7	Zusammenfassung	57

Abbildungsverzeichnis

1.1	Formel von Bisacodyl	8
1.2	Formel von Natriumpicosulfat	9
1.3	Formel von BHPM	10
4.1	Pellets und Kapseln	21
4.2	Toilettenaufsatz	22
4.3	Probandenblatt	24
5.1	Kolontransitzeiten mit 10, 25, 50, 75 und 90 % Quantile . . .	28
5.2	Mittlere Kolontransitzeiten	29
5.3	Zeit bis zum Wirkungseintritt mit 10, 25, 50, 75 und 90 % Quantile	30
5.4	Zeit bis zum Wirkungseintritt	31
5.5	Zusammenhang Kolontransitzeit–Zeit bis zum Wirkungseintritt	32
5.6	Wirkintensität	33
5.7	Stuhlkonsistenz	34
5.8	Mittelwerte der Summe der Stuhlgewichte 12, 24 und 48 Stun- den vs. Studienmedikation	35
5.9	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht nach 12 Stunden	36
5.10	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht nach 24 Stunden	36
5.11	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht nach 48 Stunden	37
5.12	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht unter Plazebo	37
5.13	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht unter 5 mg Natriumpicosulfat	38
5.14	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht unter 10 mg Natriumpicosulfat	38
5.15	Kolontransitzeit vs. Stuhlgewicht unter 15 mg Natriumpicosulfat	39
5.16	Kumulative BHPM–Ausscheidung im Urin für Männer und Frauen	41
5.17	Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung: Bauchkrämpfe	47
5.18	Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung: Flatulenz	47
5.19	Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung: Sonstige Abdominal- beschwerden	48

Tabellenverzeichnis

1.1	Funktionelle Obstipation	3
1.2	Medikamente, die zur Obstipation führen können	5
1.3	Klassifizierung und Wirkmechanismus der Laxantien	12
4.1	Prüfungsablaufschemata	23
5.1	Mittlere Kolontransitzeit	28
5.2	Mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt	29
5.3	Markeranzahl	31
5.4	Summe der Stuhlgewichte vs. Dosis mit Vergleich der p-Werte	34
5.5	BHPM-Ausscheidung (%)	40
5.6	Kumulative Urinausscheidung von BHPM	41
5.7	Zusammenhang Pharmakodynamik-Pharmakokinetik	43
5.8	Erhöhte Laborwerte	44
5.9	Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung	45
5.10	Verträglichkeitsbeurteilung durch den Prüfer	46
6.1	Publizierte Kolontransitzeiten	50

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Obstipation

1.1.1 Epidemiologie und Definition der chronischen Obstipation

Die Obstipation ist für viele Menschen ein ständig wiederkehrender Beschwerdekomples, der das Befinden erheblich beeinträchtigt. Je nach Alter sind 5 bis 20 % der Bevölkerung der westlichen Welt davon betroffen, die Prävalenz in den älteren Bevölkerungsgruppen wird in einigen Studien mit 20 bis 25 % angegeben (Thompson 1980, Drossmann 1982, Davies 1986, Dent 1986, Steward 1992, Talley 1992). Ungefähr 10 % der Bevölkerung berichtet über das Gefühl der inkompletten Entleerung nach einer Defäkation, 3 % der jüngeren und 20 % der älteren Menschen geben die Notwendigkeit des starken Pressens beim Stuhlgang an (Thompson 1980). Beim niedergelassenen Arzt klagen bis zu 50 % der Patienten über eine „Verstopfung“ (Müller-Lissner 1990).

Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Angaben zur Prävalenz definitionsabhängig sind. Viele ältere Menschen benutzen täglich Laxantien, da sie der Meinung sind, daß es gut für die Gesundheit sei (Heaton 1993). Die meisten Menschen entleeren zwischen dreimal pro Woche und dreimal pro Tag Stuhl (Connell 1965, Shafik 1993). Häufig wird Obstipation mit seltenem Stuhlgang gleichgesetzt (Klatt 1983), wobei für andere Menschen ein anstrengendes Pressen (Drossmann 1982, Painter 1980) bzw. harter Stuhl und das Gefühl der unvollständigen Entleerung (Read 1986, Sandler 1984) im Vordergrund stehen. Die Vielfalt der Beschwerden macht es schwer, eine angemessene Definition für die chronische Obstipation zu finden. Geringe Stuhlfrequenz per se bedeutet noch nicht Obstipation, sondern nur dann, wenn der Stuhlgang mit Beschwerden verbunden ist (Müller-Lissner 1989, S. 2).

Auf dem Internationalen Kongreß für Gastroenterologie in Rom 1988 wurden zur Klassifizierung funktioneller Beschwerden Kriterien erarbeitet und im

Juni 1998 revidiert. Diese stellen zunehmend die diagnostischen Merkmale für die funktionelle Obstipation dar und beinhalten unter Berücksichtigung der Tatsache, daß 2 oder mehr der nachfolgend aufgeführten Kriterien in den letzten 12 Monaten für mindestens 12 Wochen präsent waren, folgende Punkte:

1. Pressen bei mindestens einem Viertel der Defäkationen,
2. Schafkotartiger oder harter Stuhl bei mindestens einem Viertel der Defäkationen,
3. Gefühl der inkompletten Entleerung bei mindestens einem Viertel der Defäkationen,
4. Gefühl der anorektalen Obstruktion bei mindestens einem Viertel der Defäkationen,
5. Manuelle Unterstützung, um mindestens ein Viertel der Defäkationen zu erleichtern (z.B. digitale Ausräumung, Unterstützung durch die Beckenbodenmuskulatur)
6. Weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche.

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Obstipation

Die Obstipation stellt keine pathophysiologisch einheitliche Krankheitsentität dar, sondern ist ein symptombezogener Begriff (Müller-Lissner 1995). Eine Obstruktion des Darmlumens führt innerhalb von Tagen bis Wochen zu einer Obstipation. Diese stellt sich für den Patienten relativ akut dar und sollte schnellstmöglich einer diagnostischen Abklärung zugeführt werden. Die chronische Obstipation läßt sich mit langsamen Kolontransit und Defäkationsstörungen in zwei pathophysiologische Hauptgruppen gliedern (Tabelle 1.1). Von einer chronisch idiopathischen Obstipation wird dann gesprochen, wenn keine erkennbare Ursache vorliegt.

Da die Ursachen der chronischen Obstipation recht vielfältig sind, mehrere gleichzeitig vorkommen und sich auch gegenseitig beeinflussen können, ist die Festlegung der Relevanz eines einzelnen Befundes oft schwierig (Müller-Lissner 1992, Shouler 1986).

1.1.2.1 Geschlecht

Studien haben gezeigt, daß Obstipation öfter bei Frauen als bei Männern auftritt (Connell 1965, Thompson 1980, Drossmann 1982). Leider sind die wenigsten Studien zur Untersuchung der Kolontransitzeit mit einer standardisierten ballaststoffreichen Kost durchgeführt worden. Somit ist es nicht sicher, ob es sich bei dem gefundenen Unterschied in der Transitzeit tatsächlich

<p>I. Gestörter Kolontransit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. neurologische Ursachen (z.B. autonome Neuropathie, multiple Sklerose, M. Parkinson) 2. endokrinologische Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus) 3. metabolische Ursachen (z.B. Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Hyperkalziämie) 4. Medikamente (siehe Tabelle 2) 5. idiopathische Obstipation 6. idiopathische intestinale Pseudoobstruktion <p>II. Anorektale Obstruktion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M. Hirschsprung 2. Anismus 3. Rektozele 4. Intussuszeption 5. Analfissur 5. innerer Rektumprolaps

Tabelle 1.1: Funktionelle Obstipation

um einen Geschlechtsunterschied handelt oder ob es Unterschiede in der Ernährung sind (Metcalf 1987, Meier 1992). Unter ballaststoffreicher Kost war kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festzustellen (Hinds 1989).

Es gibt Beobachtungen, daß in der zweiten Hälfte des weiblichen Monatszyklus eine Obstipationsneigung vorherrscht, bei der eine Verlängerung des oroökalen (Wald 1981) und oroanalen (Davies 1986) Transits beschrieben wurde. Demgegenüber liegen aber auch Studienergebnisse vor, die keinen Unterschied zwischen den einzelnen Zyklusphasen feststellen konnten (Hinds 1989, Turnbull 1989). Möglicherweise existiert ein individuell unterschiedliches Ansprechen des Kolons auf die weiblichen Geschlechtshormone.

1.1.2.2 Ernährung

Ballaststoffe sind durch körpereigene Enzyme nicht spaltbar und damit unverdauliche sowie nicht resorbierbare Bestandteile der Nahrung. Durch die Fähigkeit der Wasserbindung und einer Aufspaltung durch Darmbakterien, um sie anschließend zur Vermehrung der eigenen Masse zu verwenden, erhöhen Ballaststoffe das Stuhlvolumen (Müller-Lissner 1989, S. 10).

Auf der Grundlage epidemiologischer Daten, die aufzeigten, daß eine faserarme Ernährung mit einer Abnahme der Transitzeit einhergeht (Burkitt 1972, Burkitt 1974), wurde die These vertreten, daß eine faserarme

Ernährung die Ursache der Obstipation ist. Zwar ließ sich durch faserarme Kost eine vermehrte Notwendigkeit zum Pressen bei der Defäkation nachweisen (Cowgill 1932), in Studien zum Ernährungsverhalten von obstipierten und nicht obstipierten Menschen wurde jedoch aufgezeigt, daß beide Gruppen gleiche Mengen von Ballaststoffen und auch Flüssigkeit zu sich nehmen (Klauser 1992).

1.1.2.3 Bewegungsmangel und Grunderkrankungen

Bettlägerige Menschen neigen zur Obstipation, auf der anderen Seite kann körperliche Bewegung einen Stuhlsreiz auslösen. Es ist jedoch aus diesen Beobachtungen nicht gerechtfertigt zu schlußfolgern, daß eine chronische Obstipation in der Regel durch Bewegungsmangel hervorgerufen wird (Klauser 1992). Kurz- oder langfristige körperliche Belastung von Probanden blieb ohne Einfluß auf den Kolontransit (Bingham 1989, Coenen 1992).

Ältere Menschen leiden oft an mehreren Erkrankungen, die selbst oder deren medikamentöse Behandlung (Tabelle 1.2) mit einer Obstipation assoziiert sein können, so daß Bewegungsmangel als Ursache der Obstipation nicht bewiesen, sondern nur vermutet werden kann.

Angeborene oder erworbene endokrine (z.B. Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Diabetes mellitus), neurologische (z.B. Morbus Hirschsprung, Morbus Parkinson), psychiatrische (z.B. Depression) und intestinale Erkrankungen (Tumore, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) sowie Stoffwechselstörungen können mit einer Obstipation einhergehen (Thiede 1995).

1.1.2.4 Kolontransit

Die Verzögerung des Kolontransits durch neurogene (Polyneuropathie, z.B. beim Diabetes mellitus) oder hormonelle Veränderungen (durch Gestagene begünstigte Obstipationsneigung in der zweiten Zyklushälfte und in der Schwangerschaft) ist eine mögliche Ursache der Obstipation (Preston 1986, Shouler 1986). Eine Reihe von Medikamenten führt wahrscheinlich über eine Verlängerung des Transits ebenfalls zur Obstipation (Tabelle 1.2).

1.1.2.5 Funktionelle Obstruktion

Störungen des Defäkationsablaufes können zu einer funktionellen Obstruktion führen, d. h. eine permanent vorhandene strukturelle Ursache ist nicht nachweisbar und die Störung tritt während der Defäkation auf. Dazu gehört ein erhöhter abdomineller Druck beim Pressen, der die Ursache eines inneren Rektumprolapses sein kann, zusätzliche mechanische Alteration der Schleimhaut ist die Grundlage eines solitären Rektumulkus (Kuijpers 1986). Wenn es bei der Defäkation zu einer paradoxen Kontraktion der äußeren Analsphinkteren und des M. puborektalis kommt und daraus eine Obstruktion

Analgetika
Antazida (Kalzium- und aluminiumhaltige Substanzen)
Antiarrhythmika
Antikonvulsiva
Anticholinergika
Antidepressiva (v.a. trizyklische)
Antihypertonika (Kalziumantagonisten, Clonidin)
Diuretika
Eisenpräparate
Gestagene
Parkinsonmittel
Opiate

Tabelle 1.2: Medikamente, die zur Obstipation führen können

des Analkanals resultiert, liegt ein Anismus vor, dessen Genese unklar ist und vor allem Frauen betrifft (Preston 1985). Bei obstipierten Frauen findet man oft Rektozelen, die einem Rektumprolaps Vorschub leisten können. Wie häufig die Rektozele bei Obstipation isoliert vorkommt bzw. mit einem inneren Prolaps oder Anismus kombiniert ist, ist nicht bekannt.

1.1.2.6 Mechanische Obstruktion

Eine mechanische Obstruktion des Darmlumens kann durch entzündliche oder tumoröse Erkrankungen hervorgerufen werden. Da diese in der Regel in relativ kurzer Zeit mit erheblichen abdominellen Beschwerden wie Bauchschmerzen und geblähtem Abdomen einhergehen, ist eine schnelle Diagnostik unverzichtlich. Blutbeimengungen zum Stuhl und möglicherweise wechselnde Stuhlgangqualität weisen auf einen Darmtumor hin. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder eine Peridivertikulitis können die Ursache von Stenosen sein.

1.1.3 Diagnostik der Obstipation

Wichtig ist, das für den Patienten individuelle Problem zu finden, weil damit die Voraussetzung für die Therapie geschaffen wird. Je besser es gelingt, die Faktoren zu erkennen und zu differenzieren, desto wirksamer ist das Therapiekonzept.

Eine differentialdiagnostische Abklärung beginnt mit der Anamnese einschließlich der aktuellen Medikation und der Ernährung sowie einer genauen Hinterfragung der Beschwerden, da aus unterschiedlichem Verständnis des Begriffes Obstipation Mißverständnisse resultieren. Es sollte sich immer eine Inspektion und Palpation der äußeren Anahaut sowie eine digitale rektale Unter-

suchung des Analkanals anschließen. Durch die Aufforderung an den Patienten zum Zwicken („versuchen, den Stuhl zurückzuhalten“) und Pressen („Pressen wie zum Stuhlgang“) ist eine Aussage zur Beckenbodenfunktion und über das Vorhandensein einer Rektozele bzw. eines inneren Prolapses möglich. Die Proktoskopie kann durch die Funktion Pressen, währenddessen das Proktoskop langsam zurückgezogen wird (funktionelle Proktoskopie), in ihrer Aussagekraft erweitert werden. Es kann eine funktionelle Obstruktion ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden.

Zur Objektivierung dieser Befunde können die Defäkographie, anorektale Manometrie und Elektromyographie herangezogen werden, die jedoch aufwendigere Verfahren darstellen. Ein verzögerter gastrointestinaler Transit kann mit Hilfe der Kolontransitzeitmessung diagnostiziert werden (Kapitel 2).

1.1.4 Therapie der Obstipation

Erste Aufzeichnungen über eine medikamentöse Therapie der Obstipation sind aus dem altägyptischen Reich (etwa 2000 v. Chr.) erhalten. Die Araber brachten um die Jahrtausendwende Senna mit nach Europa, in der Barockzeit war die Klistierspritze ein Symbol der Ärzte (Sonnenberg 1989). Zu Beginn unseres Jahrhunderts berichtete Arbuthnot Lane in einer Serie im British Medical Journal über die Ergebnisse der Kolektomie und iliorektalen Anastomose bei schwerer Obstipation. Er beschrieb eine Gruppe von Patienten, vorrangig Frauen im gebärfähigen Alter, deren Symptome sich nach der Entfernung des Kolons deutlich verbesserten (Arbuthnot Lane 1908, Arbuthnot Lane 1909, Arbuthnot Lane 1913). In Abwesenheit damaliger pathognomonischer Untersuchungen werden wir nie erfahren, ob diese Symptomatik, die er mit einigem Erfolg behandelte, die heutige sogenannte idiopathische slow-transit Obstipation ist (MacDonald 1993).

1.1.4.1 Allgemeine Lebensweise und körperliche Bewegung

Die Aufklärung des Patienten über den benignen Charakter der Obstipation nach Ausschluß organischer Erkrankungen und der Hinweis auf eine große biologische Variationsbreite der normalen Stuhlgewohnheiten ist wichtig (Hing 1991, Lennard-Jonnes 1993).

Es ist nicht gerechtfertigt, aus Beobachtungen zu schlußfolgern, daß Obstipation durch Bewegungsmangel bzw. häufige Unterdrückung des Defäkationsreizes hervorgerufen wird. Die Empfehlungen an Obstipierte hinsichtlich mehr körperlicher Bewegung und keiner Unterdrückung des Stuhldreizes ist sicher nicht schädlich, in ihrer Wirksamkeit jedoch nicht belegt.

1.1.4.2 Ernährungsempfehlung

Obwohl in einer Ernährungsanalyse nachgewiesen wurde, daß Obstipierte und nicht obstipierte Personen die gleiche Menge an Ballaststoffen und Flüssigkeit zu sich nehmen (Klauser 1992), und damit eine Ballaststoffmangel sicher eher selten anzutreffen ist, kann dieser jedoch bei einigen Personen sehr wohl infrage kommen (Donald 1985). Eine probatorische ballaststoffreiche Therapie sollte daher vor weiterführenden diagnostischen Maßnahmen wie Kolontransitzeitmessung, Defäkographie oder Analmanometrie durchgeführt werden (Voderholzer 1997).

1.1.4.3 Medikamentöse Therapie

Laxantien sind Wirkstoffe, die das Stuhlvolumen durch primären Angriff an der Flüssigkeitsresorption oder aktiven bzw. passiven Sekretion des Kolons erhöhen. Manche Laxantien wirken primär über eine Steigerung der propulsiven Motilität (Tabelle 1.3) bzw. es besteht die Kombination aus beiden Prinzipien.

Wenn keine Besserung der obstipationsbedingten Beschwerden unter einer ballaststoffreichen Ernährung eintritt oder eine Intoleranz von Ballaststoffen besteht (Meteorismus, Flatulenz), ist die zusätzliche oder alleinige Gabe von Laxantien indiziert. Dabei ist zunächst zu prüfen, ob eine rektale Gabe infrage kommt, bevor laxierende Medikamente oral verabreicht werden.

Anthrachinone (Senna-Glycoside) und Diphenylmethanderivate (Phenolphthalein, Bisacodyl und Natriumpicosulfat) sind die am häufigsten eingesetzten Laxantien, wobei im folgenden Bisacodyl und Natriumpicosulfat näher dargestellt werden sollen.

1.2 Laxantien

1.2.1 Triarylmethane

Die Di-arylmethyl-Gruppe stellt als Haptophor für viele Arzneistoffe mit einem variablen Wirkungsspektrum eine essentielle lipophile Funktion für eine orientierte Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung dar.

Eine erschöpfende Substitution der Methylgruppe durch Arene führt zur Strukturklasse der Triaryl- oder Tetraarylmethane, deren pharmazeutisches Anwendungspotential aus strukturellen Gründen deutlich eingeschränkt ist (Pindur 1983). Triphenylmethan ist das Grundskelett der Triphenylmethan-Farbstoffe, die 1878 erstmals systematisch untersucht wurden (Fischer 1878). Eine Synthesemöglichkeit zu substituierten Triarylmethanen besteht in der zweifachen elektrophilen Substitution mit einem Arylaldehyd und dem entsprechenden Aren (Pindur 1983).

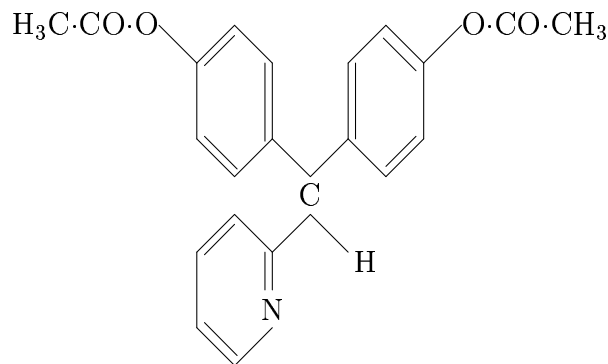


Abbildung 1.1: Formel von Bisacodyl

Nach einem analogen Reaktionsprinzip läßt sich die Vorstufe des Laxans Bisacodyl, das Bis-(4-hydroxyphenyl)-(2-pyridyl)-methan erhalten.

1.2.2 Bisacodyl

Das synthetische Präparat Bisacodyl [(4,4-Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan] wird seit 1952 weltweit als Laxans eingesetzt (Roth 1988) und stellt eine mit am besten untersuchte Monosubstanz zur Therapie der Obstipation dar (Abbildung 1.1).

Lange Zeit wurde angenommen, daß es über eine Chemorezeptorerregung im Kolon zu einer Erhöhung der Aktivität des Plexus myentericus und damit zu einer Steigerung der Peristaltik kommt (Hardcastle 1968, Schmidt 1953). Ferlemann und Vogt konnten dann im Tierversuch nachweisen, daß Bisacodyl im Dünndarm desazetyliert und resorbiert, in der Leber glukuroniert und über die Galle wieder in den Dünndarm ausgeschieden wird. Das so entstandene Glucuronid ist nicht resorbierbar. Es gelangt daher in das Kolon, wo es durch die Darmbakterien wieder dekonjugiert und in die wirksame diphenolische Form (Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan = BHPM) (Abbildung 1.3) zurückverwandelt wird (Ferlemann 1965, Vogt 1965). Durch die zum Teil vorhandene Rückresorption besteht ein enterohepatischer Kreislauf. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften bewirken, daß die Zeit bis zum Wirkungseintritt mindestens 6 Stunden beträgt.

Die Spaltung des Bisacodyls zu BHPM erfolgt mittels Hydrolasen. Im Verdauungstrakt existieren diese als Sulfatasen, womit eine Spaltung bereits im Dünndarm erfolgen kann. Das freie Bisacodyl wirkt zwar auch im Dünndarm, jedoch schwächer als im Kolon (Saunders 1977). In hoher Dosierung und in geeigneter galenischer Form gelangt Bisacodyl auch direkt ins Kolon (Sund

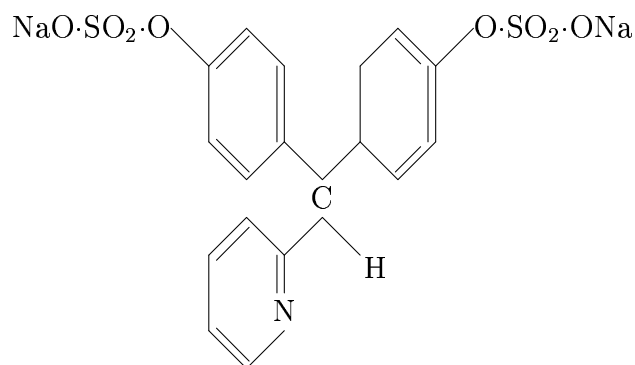


Abbildung 1.2: Formel von Natriumpicosulfat

1981, Roth 1988).

1.2.3 Natriumpicosulfat - ein sekretagoges und motilitätswirksames Laxans

Natriumpicosulfat (Dinatriumsalz von 4,4'-(2-Pyridyl-methylen)-diphenoldischwefelsäuresemiester) stellt eine sulfatierte Form des desazetylierten Bisacodyls dar (Abbildung 1.2) und wurde erstmals 1966 von Pala als ein neues Laxans beschrieben (Pala 1966).

Der nennenswerte Unterschied zwischen Natriumpicosulfat und Bisacodyl besteht in der Pharmakokinetik. Natriumpicosulfat wird nur zu einem sehr geringen Teil im Dünndarm resorbiert und gelangt daher ohne nennenswerten enterohepatischen Kreislauf ins Kolon. Dort erfolgt die Spaltung mittels Arylsulfatase in die wirksame Substanz BHPM (Abbildung 1.3) und das Sulfat. Das diphenolische Laxans wird zu einem geringen Prozentsatz resorbiert und nach Konjugation biliär sezerniert. Die Ausscheidung erfolgt zu einem geringen Teil als Glucuronid im Urin. Der weitaus größere Teil wird mit dem Stuhl entweder als Picosulfat selbst oder als freies Phenol ausgeschieden.

Die Arylsulfatase-produzierenden Bakterien befinden sich nur im Kolon, so daß eine laxierende Wirkung gezielt im Kolon ausgelöst wird.

Aufgrund der schlechten Resorptionsfähigkeit des Natriumpicosulfats im Dünndarm sind besondere galenische Maßnahmen zur Resorptionsverhinderung nicht erforderlich (Jauch 1975, Jauch 1977, Sund 1981), die Zeit bis zum Wirkungseintritt beträgt zwischen 2 und 4 Stunden.

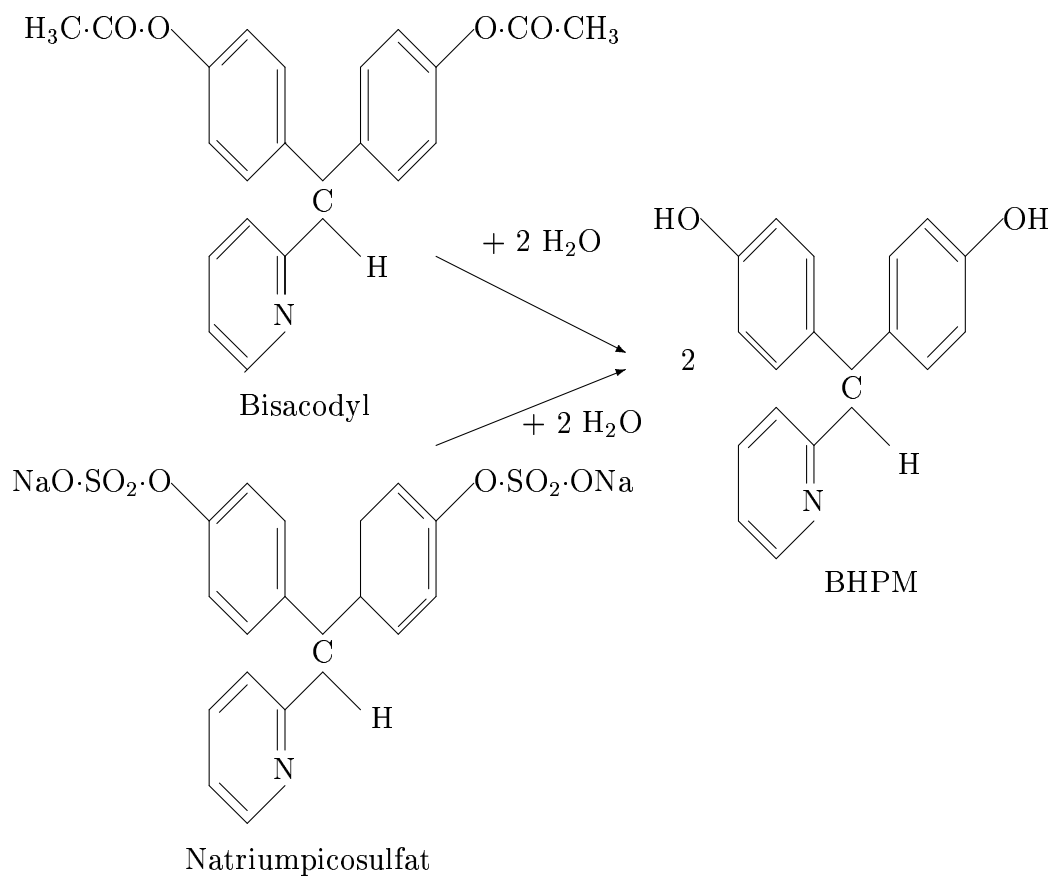


Abbildung 1.3: Entstehung von BHPM (nach (Jauch 1975))

1.2.4 Wirkungsmechanismus von BHPM

Lange Zeit wurden die Diphenylmethanderivate als vorwiegend prokinetische Substanzen betrachtet, in den letzten Jahren rückte die antiresorptiv-sekretagoge Wirkung in den Vordergrund.

Es ist wahrscheinlich, daß die diphenolischen Laxantien ihre abführende Wirkung durch eine Kombination von Effekten erzielen: Beeinflussung der Motilität, Hemmung der Wasser- und Elektrolytresorption (Hemmung des aktiven Natriumtransports durch die basolaterale Membran der Enterozyten) und eine Steigerung der Sekretion (aktive Anionensekretion wie Cl^- oder HCO_3^- in das Darmlumen) (Clauss 1988, Goerg 1988, Ewe 1980, Ewe 1974). Dabei kommt dem Nettoeinstrom von Flüssigkeit in das Darmlumen eine wesentliche Bedeutung zu (Leck der „tight junctions“ zwischen zwei Zellen).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß Bisacodyl konzentrationsabhängig zur Kontraktionssteigerung der glatten Muskulatur des Dün- und Dickdarms führte. Diese war jedoch nicht auf eine Abnahme von c-AMP in der Muskelzelle zurückzuführen. Da der Kalziumantagonist Verapamil durch Bisacodyl induzierte Kontraktionen hemmen konnte wird somit angenommen, daß die Substanz das kalziumabhängige kontraktile Effektorsystem der glatten Darmmuskelzelle direkt erregt (Schubert 1975). Bisacodyl führt zu einer intestinalen Hemmung der Aktivität der Na-K-ATPase (Wanitschke 1988), zu einer Erhöhung des mukosalen Prostaglandin E_2 -Gehalts und möglicherweise über eine Stimulation der Adenylatzyklaseaktivität (eine Vermittlung dabei könnte durch das erhöhten PG – E_2 zustande kommen) zu einer Nettowassersekretion (Rachmilewitz 1980, Beubler 1988).

Zusammenfassend kommt es durch die Hemmung der Resorption von Wasser und der Steigerung der Sekretion von Wasser und Elektrolyten zu einer Konsistenzverminderung und Volumenvermehrung des Stuhls sowie zu einer Steigerung der Peristaltik im Kolon.

Substanz	Relevanter Wirkmechanismus
Osmotische Laxantien - Salinisch (z.B. MgSO_4 , NaSO_4) - Zucker und Zuckeralkohole (Laktose, Laktulose, Mannitol, Sorbitol, Glyzerin) - Polyethylenglycol	Wasserbindung
Anthrachinone Bisacodyl Natriumpicosulfat	antiresorptiv / sekretagog und prokinetisch im Kolon
Dihydroxygallensäuren	antiresorptiv / sekretagog im Kolon
Fettsäuren (Rhinolsäuren)*	antiresorptiv / sekretagog und prokinetisch in Dünn- und Dickdarm
Cisaprid	prokinetisch

* obsolet

Tabelle 1.3: Klassifizierung und Wirkmechanismus der Laxantien (modifiziert nach (Müller-Lissner 1992))

Kapitel 2

Transitzeitmessung

2.1 Geschichtliche Aspekte

Transitzeitmessungen werden im Rahmen der gastroenterologischen Forschung bereits seit Anfang unseres Jahrhunderts durchgeführt. Voraussetzung ist die Verwendung von Substanzen (Marker), die wie der gastrointestinale Inhalt transportiert werden, sich jedoch von diesem zwecks Nachweisbarkeit unterscheiden. Sie dürfen nicht resorbiert oder verstoffwechselt werden und keinen Einfluß auf die Motilität haben.

Messungen der Magenentleerung sind aufgrund von Geschwindigkeitsunterschieden im Transport von fester und flüssiger Nahrung sehr schwierig.

Die Messung der Dünndarmtransitzeit erfolgt heute in der Regel mittels eines Wasserstoff-Atemtestes. Hierbei erfolgt nach oraler Applikation von Lactulose, einem nicht resorbierbaren Disaccharid, die Bestimmung der Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft. Lactulose wird bakteriell im Kolon unter anderem zu Wasserstoff gespalten, was zu einer vermehrten Wasserstoffaufnahme durch den Organismus führt. Der Anstieg der Wasserstoffkonzentration in der Atemluft gibt dann Aufschluß über die oroökale Transitzeit.

Zur Kolontransitzeitmessung ist es entweder erforderlich, die Marker direkt in das Zökum einzubringen (Sonde von oral bis ins Zökum bzw. Koloskopie) oder eine orale Applikation vorzunehmen. Die ersten Verfahren sind zeitaufwendig und stellen einen größeren Eingriff dar. Erfolgt die orale Markergabe, so ermittelt man die oroanale Transitzeit, da zwangsläufig alle Abschnitte des Verdauungstraktes von den Markern passiert werden.

Im Laufe der Zeit wurden die unterschiedlichsten Substanzen zur Transitzeitmessung verwendet. Bariumsulfat (Alvarez 1924, Dick 1967) und Chromsesquioxid (Whitby 1960) wurden auf chemischen Wege nachgewiesen. Desweiteren verwendete man unlösliche Farbstoffe wie zum Beispiel Carminrot und feste Substanzen wie Glaskügelchen (Alvarez 1924) und Hirsesamen (Burnett 1923). Als radioaktive Substanzen kamen ^{51}Cr -markiertes Natriumchromat und Chromsesquioxid zur Anwendung (Hansky 1962, Davignon 1968). Pro-

bleme bereitete eine zu hohe Konzentration von Carminrot, die zu Diarrhoe führte und auch dem Barium wurde ein transitbeschleunigender Effekt zugeschrieben (Alvarez 1924). Die Glaskügelchen wurden aufgrund ihrer hohen Dichte langsamer als der Darminhalt transportiert (Hinton 1969). Die radioaktiven Substanzen wurde teilweise resorbiert (Hansky 1962). Ein weiterer Nachteil der Farbstoffmethoden, der chemischen Marker und des Bariumsulfates ist, daß hier nur ein qualitativer Nachweis erfolgen kann, d.h. der Anfang und das Ende der Markersubstanzausscheidung (Hinton 1969, Hansky 1962).

Im Laufe der letzten 30 Jahre erfolgte eine stetige Weiterentwicklung der Methoden und Marker zur Bestimmung der Kolontransitzeit.

2.2 Moderne Methoden der Transitzeitmessung

2.2.1 Nuklearmedizinische Transitzeitmessung

Das Prinzip beruht entweder auf der oralen Aufnahme einer radioaktiv markierten Testmahlzeit bzw. der alleinigen Einnahme der radioaktiven Markersubstanz, Kirwan probierte es zum Beispiel mit einer nicht resorbierbaren Kapsel (Kirwan 1974, Anderson 1979, Melkersson 1983), oder der direkten Instillation des radioaktiven Markers über eine Sonde ins Zökum (Krevsky 1986, Krevsky 1989). Es wurden auch Kapseln entwickelt, die radioaktiv markierte Plastikügelchen durch pH-Veränderungen bzw. bakterielle Zersetzung im terminalen Ileum oder Zökum freisetzen (Meier 1993). Die Ausbreitung der Aktivität wird anschließend mittels Gamma-Kamera aufgezeichnet.

Vorteil dieser Methode ist, daß bestimmte Kolonabschnitte getrennt ausgewertet werden können und somit die Bestimmung einer segmentalen Transitzeit möglich ist. Zudem war es erstmals gelungen, eine quantitative Messung des Transits durch direkte Markerapplikation in das Kolon durchzuführen. Als Nachteil erweisen sich ein hoher zeitlicher und apparativer Aufwand sowie die Unmöglichkeit wiederholter Messungen am Probanden, wenn die Strahlenbelastung nicht zu hoch sein soll.

2.2.2 Röntgendichte Marker

Die meisten Untersuchungen zu physiologischen Einflüssen auf die oroanale Transitzeit wurden mit der klinisch einzig relevanten Methode der röntgendichten Marker durchgeführt. Mit kleinen Fragmenten aus einem zerschnittenen röntgendichten Angiographiekatheter fand Hinton 1968 die Möglichkeit, eine quantitative Messung der Transitzeit vorzunehmen (Hinton 1969).

Heute kommen bariumsulfatimprägnierte Kunststoffwürfelchen (Pellets) zur Anwendung, die eine Größe von $3 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ und ein spezifisches Gewicht von $1,25 \text{ g / cm}^3$ aufweisen (Cummings 1976) und somit dem spezifischen Gewicht des physiologischen Koloninhalts ($1,0 - 1,6 \text{ g / cm}^3$) vergleichbar sind (Hoelzel 1930). Mit Hilfe dieser Marker erfolgt die Bestimmung der oroanalen Transitzeit.

Der Nachweis der röntgendichten Marker kann mittels Röntgenaufnahmen des Abdomens (Anzahl und Lokalisation der Marker) oder durch das Röntgen der abgesetzten Stühle der Probanden (Anzahl der Marker) erfolgen. Eine genaue Messung der Kolontransitzeit mit Hilfe der Marker ist nur möglich, wenn deren Passage durch das Kolon von Anfang bis Ende genau verfolgt werden kann (Krevsky 1986, Kirwan 1974). Das ist jedoch weder mit Stuhlsammlung noch mit Röntgenaufnahmen des Abdomens möglich. Es ist hierbei immer der Weg zu berücksichtigen, den die Marker durch den Verdauungstrakt zurückgelegt haben, um ins Kolon zu gelangen.

Trotzdem dürfen die nachfolgend beschriebenen Methoden zur Berechnung der Kolontransitzeit benutzt werden, da die Transitgeschwindigkeit des gesamten Verdauungstraktes durch das am langsamsten transportierende Organ, das Kolon, determiniert wird. Die Transitzeit des Kolons liegt dabei um eine Zehnerpotenz höher als die Passagezeit von Ösophagus, Magen und Dünndarm (Müller-Lissner 1989). Somit kann die oroanale Transitzeit im wesentlichen als Maß für die Kolontransitzeit verwendet werden.

Anhand der Häufigkeit der eingenommenen Marker können zwei unterschiedliche Prinzipien, die einmalige und die kontinuierliche Markerapplikation, unterschieden werden.

2.2.2.1 Einmalige Markerapplikation

Hinton begann die Untersuchungen der Transitzeitmessung mit der oralen Verabreichung von 20 Pellets als Einmalgabe. Die Anzahl der im Verdauungstrakt befindlichen Marker wurde anhand von Röntgenaufnahmen des Abdomens oder der abgesetzten Stühle bestimmt. Als ein geeignetes Maß für die oroanale Transitzeit ergab sich dabei die Zeit, nach deren Ablauf 80 % der Marker, d. h. 16 Pellets, aus dem Verdauungstrakt entleert sind. Als Erklärung diente die Tatsache, daß die letzten Marker in der Regel übermäßig lange im Kolon retiniert werden (Hinton 1969, Alvarez 1924). Ebenso war das Erscheinen des ersten Markers im Stuhl ein sinnvolles Maß für die Berechnung der Transitzeit (Burkitt 1972, Payler 1975). Es ist jedoch auch möglich, einen Mittelwert für die Transitzeiten aller applizierten Marker zu erhalten. Nach einer einmaligen Markerapplikation nimmt die Zahl der im Verdauungstrakt befindlichen Pellets zu, um nach Beginn der Ausscheidungsphase wieder abzufallen. Die Zahl der Marker an einem definierten Ort zu einer bestimmten Zeit kann in einem Diagramm graphisch dargestellt werden. Die Berechnung

der Fläche unter der Kurve stellt das Berechnungsprinzip der Transitzeit dar. Eine Vereinfachung der Berechnung ergibt sich, wenn die Abdomenaufnahmen zur selben Zeit wie die Markereinnahme stattfinden und zusätzlich im Abstand von 24 Stunden erfolgen. Somit ergibt sich die Gleichung:

$$MTT = N^{-1} \sum_{i=1}^N x_i 24$$

- MTT* : mittlere Transitzeit
N : Gesamtzahl der einmalig aufgenommenen Marker
x_i : Markeranzahl, die zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme im Abdomen ist

Es ist aber auch möglich, die Zahl der im Stuhl ausgeschiedenen Marker zur Berechnungsgrundlage zu machen (Cummings 1976):

$$MTT = \frac{\sum_{i=1}^n x_i t_i}{\sum_{i=1}^n x_i}$$

- x_i* : Marker, die zum Zeitpunkt *t_i* im jeweiligen Stuhl vorhanden sind

Dabei ist jedoch zu beachten, daß nur mit Hilfe der täglichen Röntgenaufnahme eine Messung der segmentalen Kolontransitzeit durchführbar ist, da hierbei eine genaue Lokalisation der Marker erfolgen kann. Dies ist nicht gegeben, wenn man nur die Marker auf den von den Stuhlproben angefertigten Röntgenbildern zählt. Mit Hilfe wiederholter Röntgenaufnahmen vom Abdomen ist eine Transitzeitmessung in den verschiedenen Abschnitten des Kolons möglich. Die Markeranzahl wird in einem bestimmten Segment ermittelt und anschließend die Abnahme der Marker in diesem Abschnitt berechnet.

Eine Abwandlung dieser Methode ist die Verabreichung einer gleichen Anzahl von Pellets an drei aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Zeit, die Pellets unterscheiden sich jedoch in Form und Größe. Am Tag vier nach der ersten Einnahme erfolgt die erste Röntgenaufnahme, die Aufschluß über den Transit der ersten drei Tage gibt. Eine zweite Aufnahme wird am siebenten Tag durchgeführt, die wiederum für die Tage vier, fünf und sechs den Markerttransport dokumentiert. Damit wird eine Reduzierung der Strahlenbelastung für die Probanden erreicht (Chaussade 1986, Metcalf 1987).

2.2.2.2 Kontinuierliche Markerapplikation

Ein oral verabreichter Marker benötigt eine bestimmte Zeit, um den Verdauungstrakt zu passieren. Verabreicht man nun in regelmäßigen Zeitabständen einen Marker, so ist nach Ablauf einer bestimmten Zeit immer eine konstante Zahl von Markern im Verdauungstrakt. Die Anzahl der sich jeweils zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verdauungstrakt befindlichen Marker kann man auch als Marker-Pool beschreiben. Die Transitzeit ergibt sich aus der Division des Marker-Pools durch die Anzahl der täglich eingenommenen Marker. Der Marker-Pool in der Gleichung ergibt sich immer aus der Differenz zwischen der Gesamtheit der zum jeweiligen Zeitpunkt eingenommenen und ausgeschiedenen Pellets. Die ausgeschiedenen Marker können entweder im Rahmen des Röntgens der abgesetzten Stühle pro Zeitraum ermittelt werden, oder es erfolgt eine Auszählung der Marker auf einer Abdomenübersichtsaufnahme. Hierbei ist die Messung um so genauer, je öfter Aufnahmen durchgeführt werden. Der durchschnittlich im Verdauungstrakt vorhandene Markerpool errechnet sich aus dem Durchschnitt der Markeranzahl aus den verschiedenen Röntgenaufnahmen.

Es ist mit dieser Methode möglich, die Transitzeit über einen längeren Zeitraum beständig zu messen. Desweiteren kann mit Hilfe einer Röntgenaufnahme eine Berechnung der segmentalen Transitzeit erfolgen, indem das Kolon in bestimmte Abschnitte eingeteilt wird und die Auszählung der in ihnen befindlichen Marker erfolgt.

Kapitel 3

Ziel der Studie

3.1 Studienziel

Ziel der vorliegenden Studie war es, Informationen über die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kinetik von Natriumpicosulfat-Tropfen nach oraler Einmalgabe von jeweils 5, 10 und 15 mg bei gesunden Probanden zu erhalten. Desweiteren sollte über die Ermittlung der Urinspiegel herausgefunden werden, ob unterschiedliche Dosierungen zu einer unterschiedlichen Resorption führen und damit eventuell unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen. Alle Untersuchungen hatten rein deskriptiven Charakter, eine Prüfhypothese wurde nicht aufgestellt.

3.2 Wahl der Methode in der vorliegenden Studie

Zur Transitzeitmessung verwendeten wir das Prinzip der einmaligen Markerapplikation und der Stuhlsammlung. Nuklearmedizinische Transitzeitmessungen wären mit einem hohen apparativen Aufwand und einer Strahlenbelastung verbunden gewesen.

Da wir keine Transitzeitmessungen über einen längeren Zeitraum benötigten, entfiel ebenso das Prinzip der kontinuierlichen Markerapplikation.

Kapitel 4

Methode

4.1 Probanden

An der Studie nahmen 20 gesunde (8 weibliche und 12 männliche) Probanden teil. Ihr Alter reichte von 23 bis 31 Jahren (errechneter Medianwert von 26,8 Jahren).

Die Einschlußkriterien umfaßten ein Alter ab 18 Jahren und das schriftliche Einverständnis. Folgende Ausschlußkriterien wurden von den Probanden erfragt:

1. Schwangerschaft oder Möglichkeit zur Schwangerschaft (d.h. Frauen im generationsfähigen Alter ohne adäquate Kontrazeption),
2. Stillzeit,
3. Darmerkrankungen mit Ausnahme Appendektomie und selbstlimitierende Durchfallerkrankungen,
4. Regelmäßige (d.h. öfter als 2 x wöchentlich) Einnahme von Medikamenten innerhalb der letzten 3 Monate,
5. Akute Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Monate,
6. Einschluß des Probanden in eine andere klinische Prüfung.

Das Protokoll wurde der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin vorgelegt und als unbedenklich beurteilt, wobei das Arzneimittelgesetz §40 und 41, die Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von Hongkong 1989, die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9.12.1987 sowie die GCP - Empfehlung der EG als Beratungsgrundlage dienten.

Die Probanden erhielten eine ausführliche Aufklärung anhand der Probandeninformation über Art und Durchführung sowie Risiken der betreffenden

klinischen Prüfung und wurden in die Studie aufgenommen, nachdem sie ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten.

4.2 Ablauf der Studie

4.2.1 Studiendesign

4.2.1.1 Prüfmedikation

Jeder der 20 Probanden nahm an 29 hintereinander liegenden Versuchstagen an der Studie teil. An den Tagen 5, 12, 19 und 26 erfolgte eine einmalige abendliche Einnahme (um 22.00 Uhr) der ausgegebenen Prüfmedikation (5 mg, 10 mg, 15 mg Natriumpicosulfat oder Placebo). Tabelle 4.1 zeigt den gesamten zeitlichen Ablauf der Studie.

4.2.1.2 Begleittherapie

Eine standardisierte ballaststoffreiche Kost war von den Probanden während des Studienzeitraumes wegen der erheblichen praktischen Schwierigkeiten nicht gefordert. Um jedoch eine einheitliche Mindestmenge an Ballaststoffzufuhr zu gewährleisten, wurde während der gesamten Prüfzeit, d.h. vom Tag 1 bis Tag 28, durch den Probanden täglich 3 x 1 Beutel Mucofalk eingenommen, welches indische Flohsamenschalen enthält.

Gleichzeitig mit dem Prüfpräparat nahm der Proband zwei magenlösliche Gelatinekapseln, sog. Transitkapseln, mit je 20 inerten bariumimprägnierten Polyethenepellets (Portex Ref. 499 / 000 / 000) ein (Abbildung 4.1). Die Pellets werden unverändert im Stuhl ausgeschieden und sind auf Röntgenaufnahmen sichtbar.

4.2.1.3 Stuhlsammlung

Für 48 Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation und der Transitkapseln erfolgte die Sammlung der einzelnen Stuhlportionen. Diese wurde mit Hilfe eines speziellen Toilettenaufsatzes durchgeführt, der eine einfache und saubere Sammlung ermöglichte (Abbildung 4.2). Die Plastiktüte mit dem aufgefangenen Stuhl wurde mit Clips verschlossen und anschließend in zwei weiteren Plastiktüten nochmals verpackt. Für den undurchsichtigen Transport dienten Luftpolstertaschen (24 x 33 cm Innenmaße), die zum Schluß mit Klebeband luftdicht verschlossen wurden. Nachdem die Stuhlproben in den Taschen durch Differentialwägung gewogen worden waren, erfolgte eine Lagerung bei -20 °C bis zur weiteren Auswertung.

Jeder Proband beschriftete seine Tüten mit Probandennummer (1–20), Periodennummer (1–4) und der Nummer der jeweiligen Stuhlentleerung (1–max. 8).

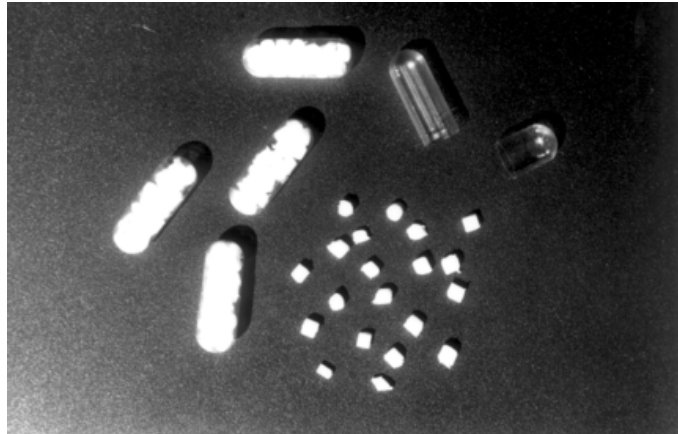


Abbildung 4.1: Foto der bariumimprägnierten Pellets und der Gelantinekapseln

4.2.1.4 Urinsammlung

Die Urinsammlung wurde in drei Sammelfractionen durchgeführt:

- 1. Fraktion vom Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme bis einschließlich 12. Stunde danach,
- 2. Fraktion 12. bis 24. Stunde und
- 3. Fraktion 24. bis 48. Stunde.

Die Probanden erhielten dazu etikettierte Probengefäße. Nach Abschluß der Sammlung wurde das Gewicht jeder Fraktion durch Differentialwägung festgestellt. Aus jeder Urinsammelfraktion wurden ca. 20 ml in ebenfalls etikettierte Probengefäße gegeben und bei -20°C eingefroren. Der restliche Urin wurde verworfen.

4.2.1.5 Probandenprotokoll

Mit jeder Ausgabe der Prüfmedikation erhielt der Proband eine Probandenkarte (Abbildung 4.3). Darauf waren folgende Eintragungen vorzunehmen:

- Numerierte Stuhlentleerung mit Datum und Uhrzeit,
- Wirkintensität (schwach, stark),
- Stuhlkonsistenz (geformt, breiig, flüssig),

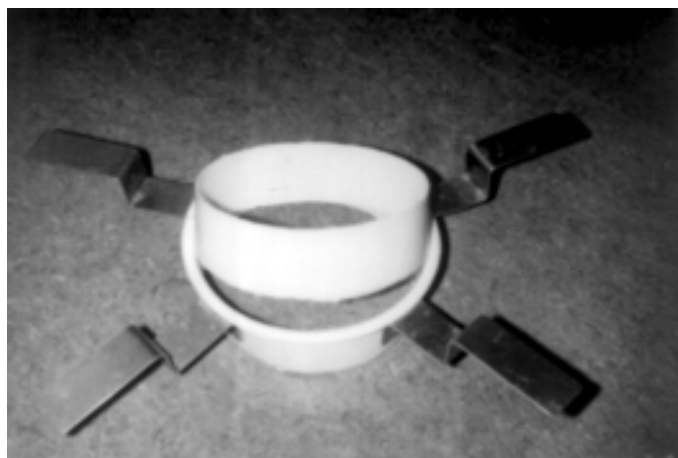


Abbildung 4.2: Foto des Toilettenaufsatzes

- Unerwünschte Ereignisse (Bauchkrämpfe, sonstige Abdominalbeschwerden, Flatulenz - jeweils nach dem Score „keine, schwach, stark“).

Somit erfolgte eine subjektive Verträglichkeitsbeurteilung durch den Probanden.

Visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tag	1	5	8	12	15	19	22	26	29
Demograph. Daten	x								
Einschlußkriterien	x								
Ausschlußkriterien	x								
Einwilligung	x								
Begleitdiagnosen	x								
Ärztl. Untersuchung	x								x
Labortests	x		x		x		x		x
Probandeneignung	x								
Urinsammelfraktion –Gewichtseintrag			x		x		x		x
Gesamtbeurteilung			x		x		x		x
Ausgabe –Transitkapsel –Prüfpräparat –Probandenkarte –Urinsammelgefäße –Stuhlentleerungs- behältnis		x		x		x		x	
Ausgabe –Mucofalk-Präparat	x		x		x		x		
Einnahme –Transitkapsel –Prüfpräparat		22.00		22.00		22.00		22.00	
Einnahme – Mucofalk-Präparat	Tag 1–29								
Sammlung –Urin		5.-7.d 22-22 Uhr		12.-14.d 22-22 Uhr		19.-21.d 22-22 Uhr		26.-28.d 22-22 Uhr	
Sammlung –Stuhl		indiv. Stühle		indiv. Stühle		indiv. Stühle		indiv. Stühle	
Rückgabe –Probandenkarte –Sammelurinfraktion –Stuhlentleerungen			x		x		x		x
Begleittherapie	x		x		x		x		x
Unerw. Ereignisse			x		x		x		x
Prüfungsabschluß									x
Probandenkarte –Eintragungen		x		x		x		x	

Tabelle 4.1: Prüfungsablaufschemata

PROBANDENBLATT

1. Bitte kleben Sie eines der im Probandengebinde beigefügten Etiketten in das vorgesehene Feld

Etikett

2. Datum Einnahme Medikation (TT MM Jj) _____

3. Uhrzeit Einnahme Medikation (24 Std. Uhrzeit - hh:mm) _____

	Wirkungseintritt (Stuhlientleerung)		Wirkungsintensität	Stuhlkonsistenz *	Bauchkrämpfe	Sonstige Abdominalbeschwerden	Flatulenz	Eintrag durch Prüfer	
	Datum (TT.MM.Jj)	Uhrzeit (hh:mm)						Anzahl Marker	Gewicht (inkl. Btl. in g)
1. Stuhlientleerung									
2. Stuhlientleerung									
3. Stuhlientleerung									
4. Stuhlientleerung									
5. Stuhlientleerung									
6. Stuhlientleerung									
7. Stuhlientleerung									
8. Stuhlientleerung									

* Bei mehreren Konsistenzen in einer Stuhlientleerung ist der numerisch höhere Wert anzugeben.

Abbildung 4.3: Probandenblatt

4.2.2 Messparameter

4.2.2.1 Labortest

Zur Erfassung des Ausmaßes der enteralen Resorption und der damit möglicherweise verbundenen Nebenwirkungen auf die Leber und die Nieren im Rahmen der Verstoffwechslung und Elimination von Natriumpicosulfat wurden die nachfolgend genannten Laborparameter bestimmt.

Als Parameter für die Leberzellfunktion wurden die Aspartataminotransferase (ASAT) und Alaninaminotransferase (ALAT), für die Nierenfunktion das Kreatinin im Serum bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte jeweils am Tag nach der 48-stündigen Sammelperiode. Zusätzlich wurde β_2 -Mikroglobulin im Urin bestimmt, die Probe dazu kam aus einer Urinsammelfraktion. β_2 -Mikroglobulin ist ein kohlenhydratfreies Plasmaprotein. Mit einem Molekulargewicht von 11 800 ist es das kleinste Protein im Serum. Bei vermehrtem Nachweis im Urin liegt eine tubuläre Proteinurie vor, die Symptom einer Medikamentennephropathie sein kann.

Die erhobenen Befunde wurden im Prüfprotokoll dokumentiert.

4.2.2.2 Stuhlfrequenz

Durch Auszählung und Protokollierung der gesammelten Stühle wurde die Häufigkeit der Stuhlentleerung dokumentiert.

4.2.2.3 Stuhlgewicht

Die Stuhlproben wurden gewogen und das ermittelte Gewicht in das Probandenprotokoll eingetragen. Das Leergewicht der Luftpolstertaschen wurde hierbei vernachlässigt.

4.2.2.4 Uringewicht

Zur Bestimmung des Uringewichtes wurden die Sammelgefäße mit dem Urin einzeln gewogen. Von diesen Werten wurde das Leergewicht des jeweiligen Gefäßes abgezogen. Das Nettogewicht ging in das Prüfprotokoll ein.

4.2.2.5 Wirksamkeit

Der Wirkungseintritt wurde durch das Wissen von Datum und Uhrzeit und der Einnahme der Prüfmedikation und Angaben der ersten Stuhlentleerung ermittelt. Die Wirkintensität beurteilten die Probanden gemäß Score mit schwach oder stark, ebenso die Stuhlkonsistenz mit geformt, breiig oder flüssig.

4.2.2.6 Kolontransitzeit

Die oroanale Transitzeit beschreibt die mittlere Verweildauer eines von 40 röntgendichten Markern im Gastrointestinaltrakt ab Einnahme der Prüfmedikation mit den Transitkapseln. Zur Berechnung wurde die Zahl der insgesamt eingenommenen Marker (40), die Zeit der Stuhlentleerung nach Medikamenteneinnahme und die von der jeweiligen Röntgenaufnahme (24 cm x 33 cm) ausgezählten Marker pro Stuhl verwendet. Zur Berechnung wurde folgende Gleichung genutzt:

$$TT_1 = \frac{\sum_{i=1}^n t_i \cdot x_i}{m}$$

- TT_1 : Transitzeit
- t_i : Zeit der Stuhlentleerung nach Medikamenteneinnahme
- x_i : Anzahl der im jeweiligen Röntgenbild ausgezählten Marker
- m : Summe der zur jeweiligen Stuhlentleerung insgesamt schon ausgeschiedenen Marker

Da in den wenigsten Fällen innerhalb von 48 Stunden alle eingenommenen Marker später auf den Röntgenbildern auszuzählen waren, wurde nach Ermittlung der Kolontransitzeit mit Kenntnis der noch fehlenden Marker eine korrigierte Transitzeit errechnet:

$$TT = \frac{m \cdot TT_1 + (40 - m) \cdot 48}{40}$$

- TT : Transitzeit
- m : nach 48 Stunden insgesamt ausgeschiedene Marker
- TT_1 : unkorrigierte Transitzeit

4.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Häufigkeitstabellen und der Varianzanalyse. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 5 % festgesetzt. Die im folgenden Kapitel durchgeführten Tests bzw. errechneten Konfidenzintervalle basieren auf dieser Irrtumswahrscheinlichkeit, wenn nicht anders angegeben.

Kapitel 5

Ergebnisse

5.1 Wirksamkeit

5.1.1 Kolontransitzeit

Alle drei Dosierungen der Studienmedikation führten zu einer Verkürzung der mittleren Kolontransitzeit im Vergleich zu Plazebo. Die mittlere Transitzeit war nach der Einnahme von 10 mg Natriumpicosulfat kürzer als nach der Einnahme von 5 mg. Eine weitere Verkürzung der Transitzeit konnte nach 15 mg Natriumpicosulfat im Vergleich zu 10 mg jedoch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 5.1).

Die Auswertung mit dem F-Test ergab einen signifikanten Unterschied in der mittleren Kolontransitzeit zwischen 5 mg und 10 mg ($p = 0,0085$), 5 mg und 15 mg Natriumpicosulfat ($p = 0,0472$) sowie zwischen Plazebo und 10 mg ($p = 0,0001$) bzw. 15 mg Natriumpicosulfat ($p = 0,0007$).

Nicht signifikant waren die Unterschiede dagegen zwischen 5 mg Natriumpicosulfat und Plazebo ($p = 0,1095$) und zwischen 10 mg und 15 mg Natriumpicosulfat ($p = 0,4787$).

Die absoluten Zahlen zeigen einen Trend, daß eine höhere Dosierung von Natriumpicosulfat, im Vergleich zu einer niedrigeren Dosis, zu einer erheblichen Verkürzung der Kolontransitzeit führt. Dies konnte jedoch statistisch nicht in jedem Fall gesichert werden. Der Unterschied zwischen 5 und 15 mg ist mit dem von uns gewählten Signifikanzniveau von 5 % zwar mit dem errechneten p-Wert gesichert, ist insgesamt jedoch schwach ausgeprägt. Bei einem Signifikanzniveau von 1 % wäre er verschwunden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß eine klare Dosisabhängigkeit der Kolontransitzeiten bis zu einer Einzeldosis von 10 mg nachweisbar war. Die weitere Steigerung auf 15 mg bringt keinen zusätzlichen Effekt. Abbildung 5.1 stellt die Form der Verteilung der Kolontransitzeiten mit Hilfe der Quantile dar, die als Lokalisationsmaß dienen. Das 50 % Quantil besagt, daß 50 % der gemessenen Werte kleiner oder gleich diesem Punkt sind. Die mittleren

Studienmedikation	mittlere Kolontransitzeit (h)
Plazebo (N=19)	34,6 [31,71; 39,07]
5 mg Natriumpicosulfat (N=20)	31,2 [27,73; 34,78]
10 mg Natriumpicosulfat (N=20)	24,4 [20,91; 27,96]
15 mg Natriumpicosulfat (N=20)	26,2 [22,68; 29,73]

Tabelle 5.1: Mittlere Kolontransitzeit in Stunden (h) mit 95 % Konfidenzintervall in Klammern, N stellt den Stichprobenumfang dar.

Kolontransitzeiten sind in Abbildung 5.2 graphisch dargestellt.

5.1.2 Wirkungseintritt

Die Zeit bis zum Wirkungseintritt ist definiert als die Zeit zwischen der Einnahme der Studienmedikation und der ersten Defäkation.

In Tabelle 5.2 sind die Zeiten bis zum Wirkungseintritt dargestellt. Dabei zeigten sich Extremwerte, die als Ausreißer betrachtet wurden: Proband Nr. 17 hatte nach nur einer Stunde nach Einnahme von 5 mg Natriumpicosulfat die erste Stuhlentleerung, was sicher kein Effekt von Natriumpicosulfat ist. Für Proband Nr. 7 konnte dagegen nach 15 mg Natriumpicosulfat für

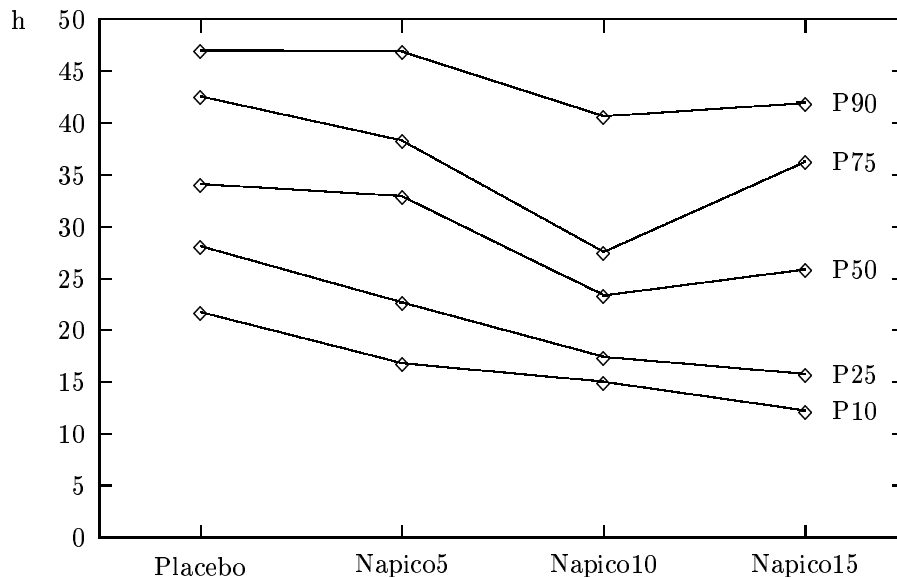


Abbildung 5.1: 10, 25, 50, 75 und 90 % Quantil der Kolontransitzeit. Die Kolontransitzeiten sind auf der y-Achse in Stunden (h) abgetragen, auf der x-Achse ist die Studienmedikation dargestellt (Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat)

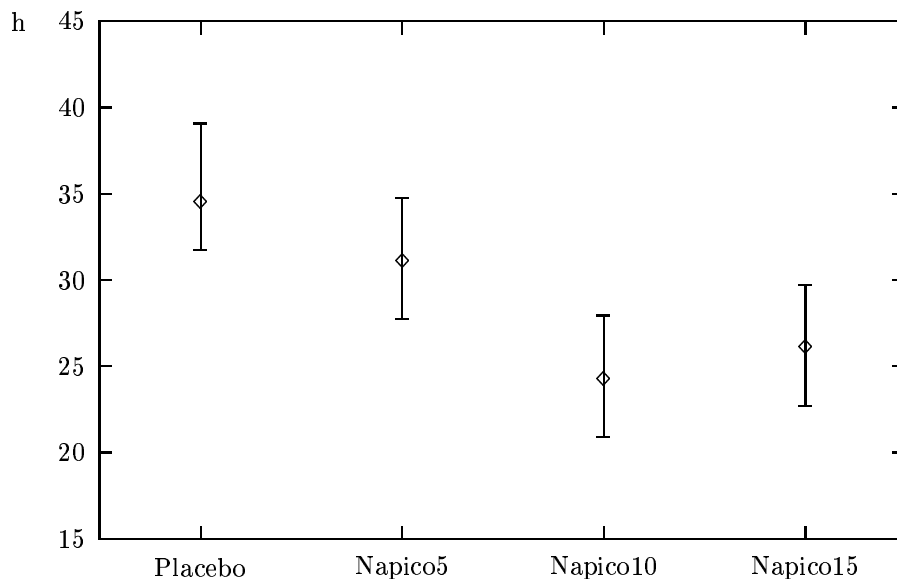


Abbildung 5.2: Mittlere Kolontransitzeiten für Placebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat. Um die mittleren Kolontransitzeiten (auf der y-Achse in h) ist ein 95 % Konfidenzintervall abgetragen.

32 Stunden keine Entleerung dokumentiert werden. Proband Nr. 12 hatte während der Placebophase keine Stuhlentleerung innerhalb der 48-stündigen Sammelperiode.

Die statistische Auswertung erfolgte wiederum mit dem F-Test. Hierbei war die mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt, bezogen auf alle Probanden, zwischen jeweils Placebo und 5 mg ($p = 0,0129$), 10 mg ($p = 0,0328$)

Studienmedikation	mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt (h)	Probanden mit Ausreisser	mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt (h)	Probanden ohne Ausreisser
Placebo	13,7 [12,06; 15,06]	19	13,6 [12,51; 14,74]	19
5 mg Napico	10,9 [9,45; 12,33]	20	11,4 [10,31; 12,54]	19
10 mg Napico	11,3 [9,85; 12,73]	20	11,3 [10,22; 12,35]	20
15 mg Napico	11,4 [9,98; 12,86]	20	10,6 [9,48; 11,71]	19

Tabelle 5.2: Mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt mit dem 95 % Konfidenzintervall in Klammern.

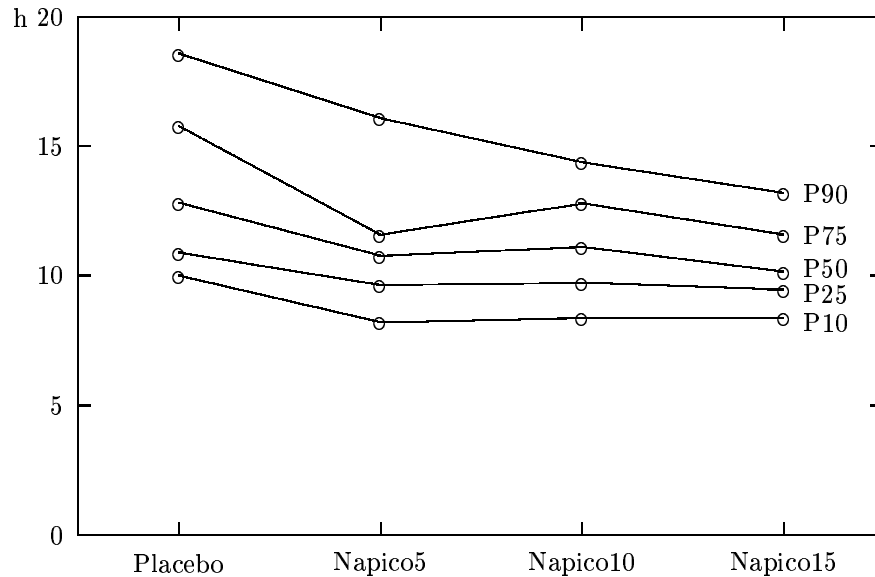


Abbildung 5.3: Mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt mit 10, 25, 50, 75 und 90 % Quantile. Die Zeiten sind auf der y-Achse in (h), auf der x-Achse die Studienmedikation mit Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat abgetragen.

bzw. 15 mg Natriumpicosulfat ($p = 0,0442$) signifikant verkürzt. Keinen signifikanten Unterschied gab es zwischen 5 mg und 10 mg Natriumpicosulfat ($p = 0,6946$), 5 mg und 15 mg ($p = 0,5978$) sowie 10 mg und 15 mg ($p = 0,8925$). Die gleiche statistische Aussage ergibt sich für die Berechnungen anhand der Probandengruppe ohne die Ausreisser.

Die mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt war nach der Einnahme aller drei Dosierungen der Studienmedikation im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikant verkürzt. Ein Unterschied zwischen den Dosierungen konnte nicht gesichert werden. Die graphische Darstellung der mittleren Zeit bis zum Wirkungseintritt vermitteln die Abbildungen 5.3 und 5.4.

5.1.3 Zusammenhang zwischen Kolontransitzeit und Zeit bis zum Wirkungseintritt

Anhand der in den beiden vorangegangenen Abschnitten dargestellten Werte scheint es keine direkte Korrelation zwischen der mittleren Kolontransitzeit und der mittleren Zeit bis zum Wirkungseintritt zu geben. Die in Abbildung 5.5 dargestellten Wertepaare der einzelnen Probanden für die jeweilige Studienmedikation zeigen keine lineare Beziehung.

Obwohl 62 % der Probanden mit dem ersten Stuhlgang Marker ausschieden, waren es immerhin 38 % mit einer ersten Defäkation ohne Marker. Die mitt-

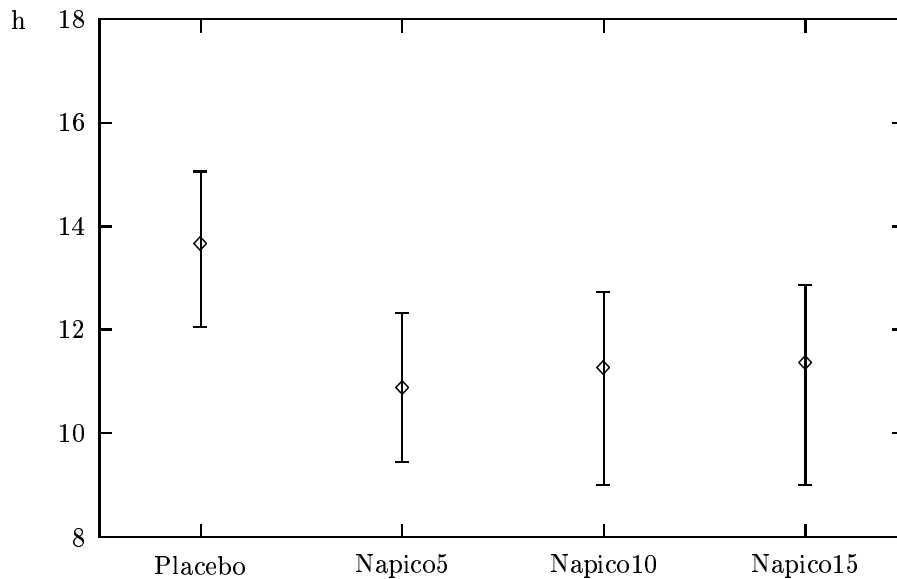


Abbildung 5.4: Mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt mit dem 95 % Konfidenzintervall für Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat (mit „Ausreißern“). Die Zeit ist in Stunden (h) auf der y-Achse abgetragen.

lere Anzahl der Marker, die mit dem ersten Stuhlgang ausgeschieden wurde, zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen Plazebo und den drei Dosierungen von Natriumpicosulfat (Tabelle 5.3).

Studien- medikation	Probanden mit 1. Defäkation	ausgeschiedene Marker				
		Summe	Mittel- wert	Median	Min	Max
Plazebo	19	145	7,6	5,0	0	21
5 mg Napico	20	90	4,5	0,5	0	26
10 mg Napico	20	202	10,1	6,0	0	28
15 mg Napico	20	109	5,5	1,0	0	36

Tabelle 5.3: Anzahl der Marker, die nach der Einnahme von Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat mit dem ersten Stuhlgang ausgeschieden wurden

5.1.4 Wirkungsintensität

Die Beurteilung basierte auf der Einschätzung durch die Probanden mit Hilfe eines Scores (siehe Probandenblatt Abbildung 4.3). Proband Nr. 3 dokumentierte zur 3. Stuhlentleerung, die der Plazephase zuzuordnen war, eine „0“.

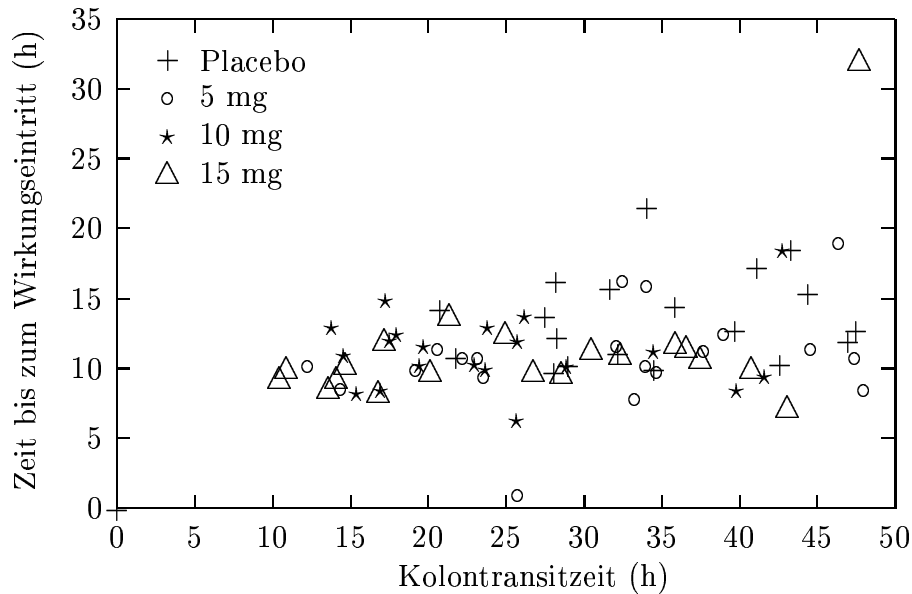


Abbildung 5.5: Darstellung der Wertepaare aus Kolontransitzeit und Zeit bis zum Wirkungseintritt von allen Probanden. Die mittlere Zeiten für den Kolontransit (y-Achse) und bis zum Wirkungseintritt (x-Achse) sind in h dargestellt.

Diese nicht korrekte Eintragung fiel erst bei der Auswertung auf, so daß trotz der 47 Stuhlentleerungen in der Placebophase in die Beurteilung der Wirkintensität nur 46 Stuhlentleerungen eingingen.

Die graphische Darstellung in Abbildung 5.6 zeigt einen Trend zur Dosisabhängigkeit. Während unter Placebo die Wirkintensität mit schwach in 87 % der Fälle angegeben wurde, waren es 80,6 %, 73,5 % bzw. 63,8 % unter 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg Natriumpicosulfat. Im Vergleich dazu kam es zu der Einschätzung einer starken Wirkintensität unter Placebo in nur 13 % der Fälle, hingegen nach der Einnahme von 5 mg Natriumpicosulfat in 19,4 %, unter 10 mg in 26,5 % und unter 15 mg in 36,2 % der Fälle.

5.1.5 Stuhlkonsistenz

Die Einschätzung und Dokumentation der Stuhlkonsistenz erfolgte mit Hilfe eines Scores im Probandenblatt (Abbildung 4.3).

Die drei unterschiedlichen Dosierungen der Studienmedikation, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat, zeigten untereinander keinen Unterschied in der jeweiligen Stuhlkonsistenz, jedoch im Vergleich zu Placebo.

Eine geformte Stuhlkonsistenz wurde in 48,4 % der Fälle nach der Einnahme von 5 mg Natriumpicosulfat angegeben. 26,5 % und 26,1 % der Fälle waren es nach 10 mg und 15 mg Natriumpicosulfat. Eine breiige Konsistenz wur-

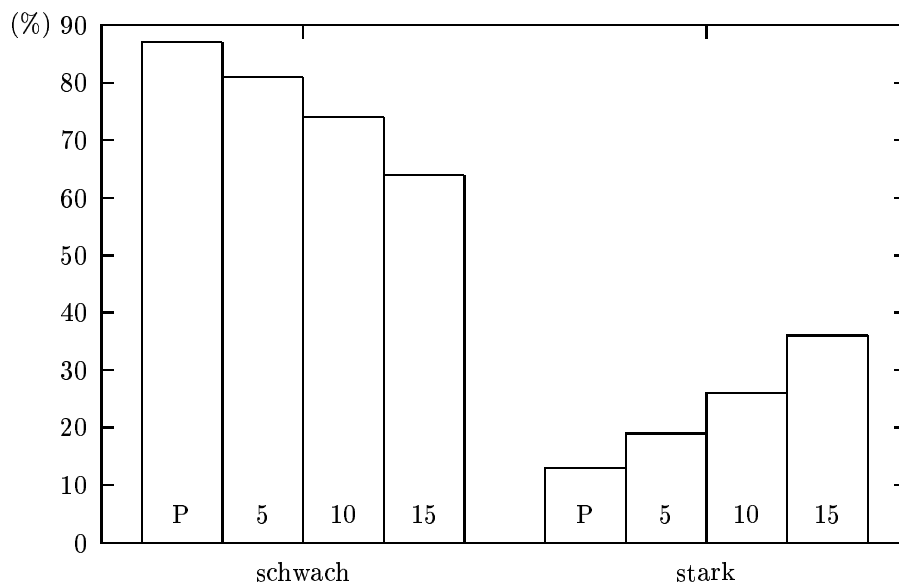


Abbildung 5.6: Wirkintensität unter Plazebo (P), 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat

de in 37,1% , 51,5 % bzw. 56,5 % der Stuhlentleerungen unter 5, 10 bzw. 15 mg Natriumpicosulfat beschrieben. Als flüssig wurde die Stuhlkonsistenz in 14,5 % der Fälle unter 5 mg, in 22 % unter 10 mg und in 17,4 % unter 15 mg Natriumpicosulfat bewertet. Die Konsistenz nach Einnahme von Plazebo war öfter geformt (70,2 %) und weniger oft breiig (29,8 %). Kein Stuhlgang wurde hier mit flüssig charakterisiert.

Eine geformte Stuhlkonsistenz trat somit am häufigsten unter Plazebo, gefolgt von 5 mg Natriumpicosulfat auf. Nach der Einnahme von 10 und 15 mg Natriumpicosulfat wurde die Stuhlkonsistenz am häufigsten mit breiig charakterisiert. Die Bewertung als flüssige Konsistenz war unter der drei Dosierungen der Studienmedikation ähnlich niedrig (Abbildung 5.7). Diese Ergebnisse zeigen, daß mit steigender Dosierung von Natriumpicosulfat eine Abnahme der Stuhlkonsistenz verbunden ist.

5.1.6 Stuhlgewicht

Durch das Wiegen der Stuhltüten wurde das Stuhlgewicht ermittelt und 12, 24 und 48 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation kumulativ gemessen. Die Studie untersuchte, ob es eine Veränderung im Stuhlgewicht unter einer unterschiedlichen Dosierung von Natriumpicosulfat gab. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentestes. Hierbei war das Stuhlgewicht unter Natriumpicosulfat im Vergleich zu Plazebo in allen Vergleichszeiträumen signifikant erhöht. Die unterschiedlichen

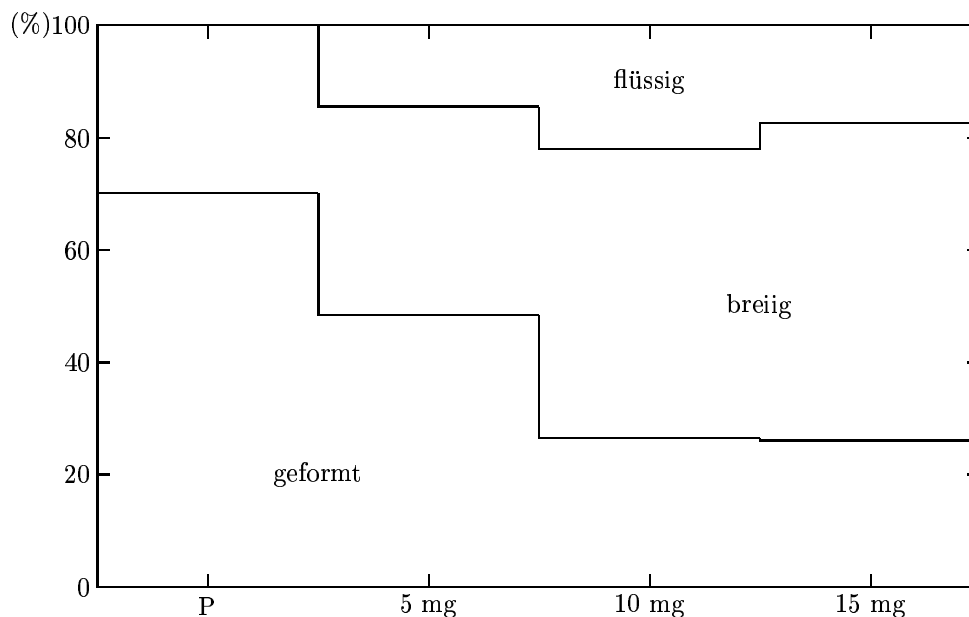


Abbildung 5.7: Stuhlkonsistenz unter Plazebo (P), 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat

Dosierungen von Natriumpicosulfat, untereinander verglichen, zeigten jedoch keine Dosisabhängigkeit hinsichtlich des Stuhlgewichtes. In der Tabelle 5.4 sind die p-Werte zusammengestellt. Den graphischen Zusammenhang zwischen Natriumpicosulfatdosis bzw. Plazebo und der Summe der Stuhlgewichte nach 12, 24 und 48 Stunden gibt Abbildung 5.8 wieder.

Test	Stuhlgewicht nach		
	12 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
Plazebo-5 mg	0,0040	0,0210	0,0370
Plazebo-10 mg	0,0230	0,0016	0,0250
Plazebo-15 mg	0,0050	0,0080	0,0210
5 mg-10 mg	0,5750	0,0570	0,9440
5 mg-15 mg	0,4780	0,1800	0,7640
10 mg-15 mg	0,5290	0,5490	0,6530

Tabelle 5.4: Zusammenstellung der p-Werte bei zugrundeliegendem Wilcoxon-Rangsummentest für den Vergleich der Summe der Stuhlgewichte 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme von Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat

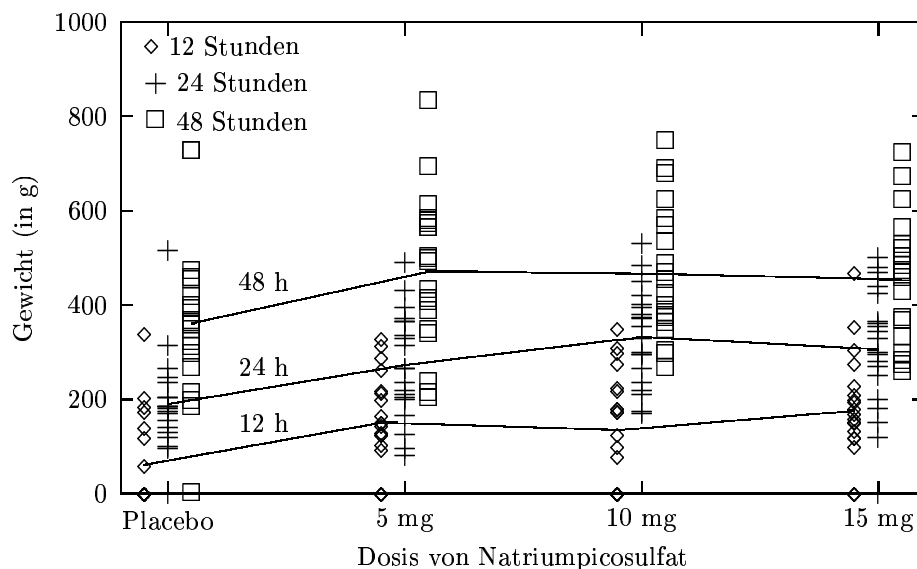


Abbildung 5.8: Vergleich der Mittelwerte der Summe der Stuhlgewichte 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation (Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat)

5.1.7 Zusammenhang zwischen Stuhlgewicht und Kolontransitzeit

Der Zusammenhang zwischen dem Stuhlgewicht und der Kolontransitzeit wurde mit Hilfe der Korrelationsanalyse und der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Für Korrelationskoeffizienten wurde eine Teststatistik und darauf basierend der p-Wert berechnet (Brown 1977, S. 416).

Betrachtet man die Summe der Stuhlgewichte und die Kolontransitzeiten 12 Stunden nach Einnahme von Plazebo, 5 mg, 10 mg und 15 mg Natriumpicosulfat, so zeigt sich keine lineare Korrelation zwischen diesen beiden Größen. Die Korrelationsanalysen 24 und 48 Stunden nach Einnahme von 5 mg Natriumpicosulfat wiesen nach, daß lange Kolontransitzeiten tendenziell mit einem geringen Stuhlgewicht einhergehen und damit eine negative Korrelation besteht. Für die anderen Dosierungen von Natriumpicosulfat und Plazebo konnten keine linearen Zusammenhänge nach 24 bzw. 48 Stunden dargestellt werden (Abbildungen 5.9, 5.10 und 5.11). Die Abbildungen 5.12 bis 5.15 stellen unter dem Gesichtspunkt der einzelnen Studienmedikationen noch einmal den graphischen Überblick zwischen der Kolontransitzeit und der Summe der Stuhlgewichte dar.

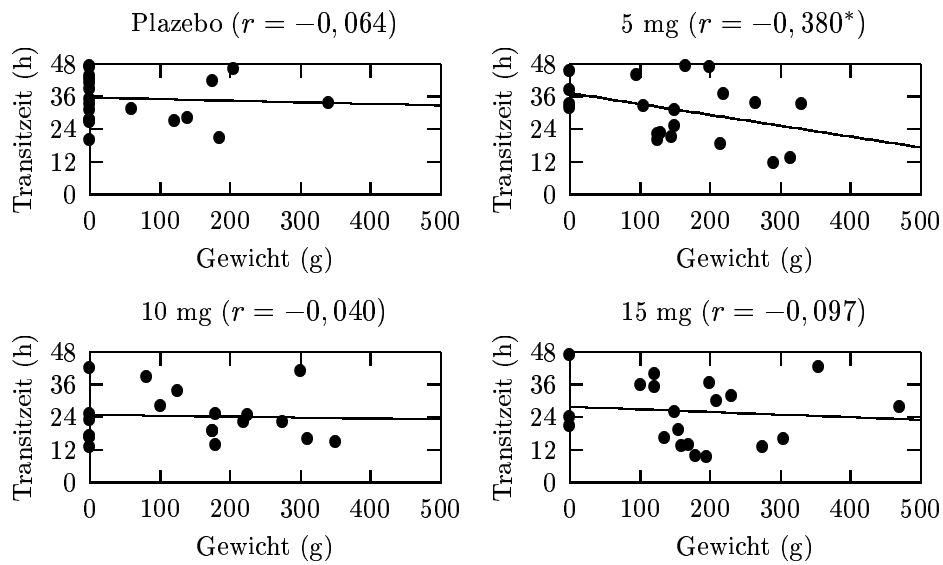


Abbildung 5.9: Vergleich der Kolontransitzeit und der Summe der Stuhlgeichte 12 Stunden nach Einnahme von Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient. (*) bedeutet $p \leq 10\%$, ansonsten liegt der p-Wert über 10%

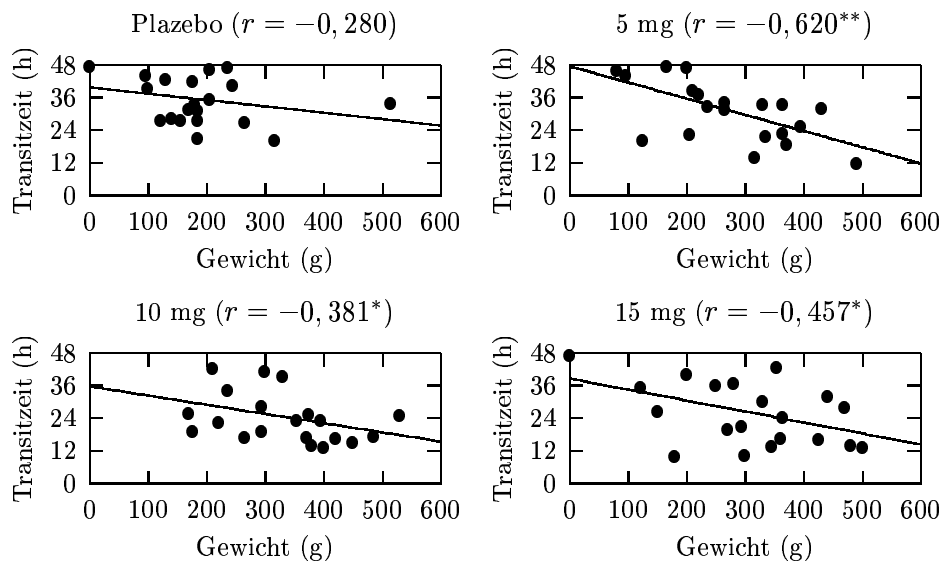


Abbildung 5.10: Vergleich der Kolontransitzeit und der Summe der Stuhlgeichte 24 Stunden nach Einnahme von Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient. (**) bedeutet $p \leq 5\%$, (*) bedeutet $p \leq 10\%$, ansonsten liegt der p-Wert über 10%

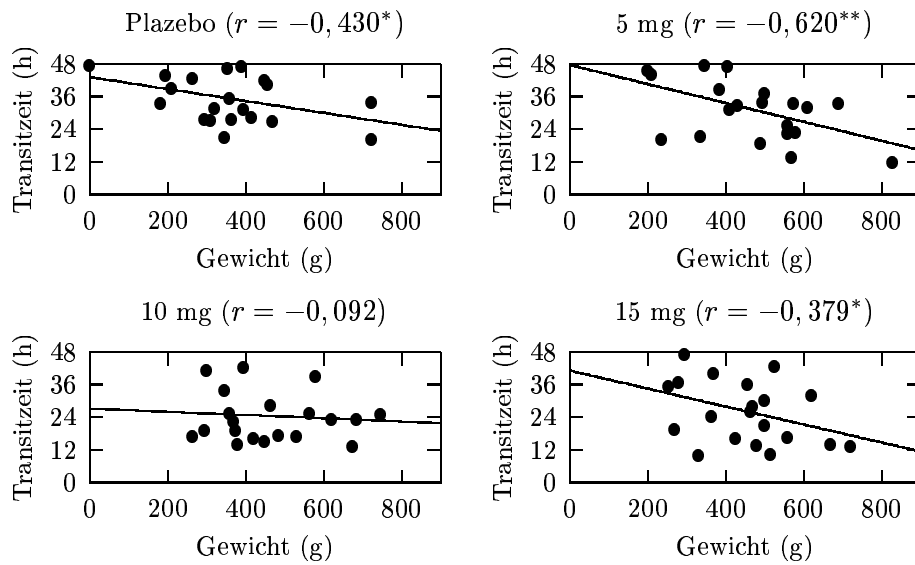


Abbildung 5.11: Vergleich der Kolontransitzeit und der Summe der Stuhlgewichte 48 Stunden nach Einnahme von Plazebo, 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient. $(**)$ bedeutet $p \leq 5\%$, $(*)$ bedeutet $p \leq 10\%$, ansonsten liegt der p -Wert über 10%

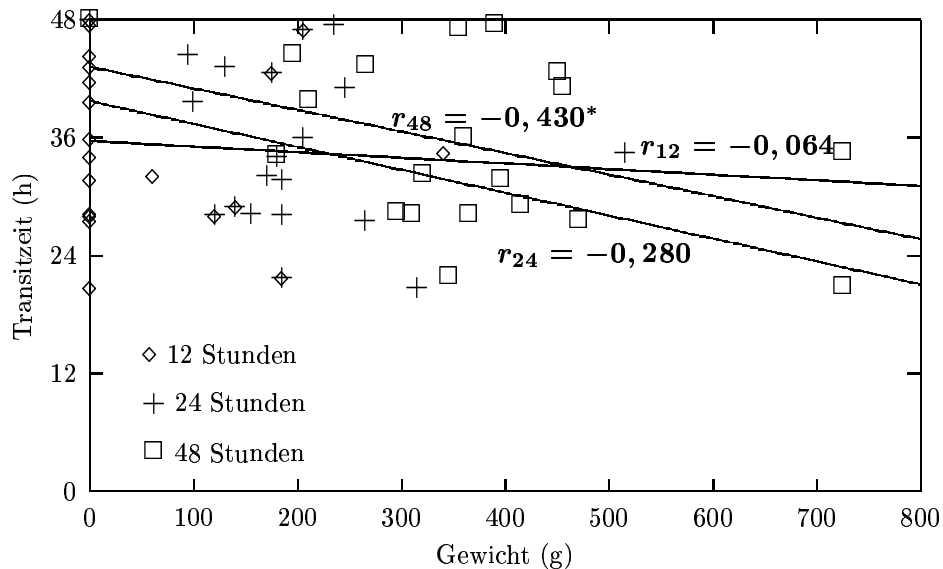


Abbildung 5.12: Darstellung Kolontransitzeit und Summe der Stuhlgewichte für jeweils 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme von Plazebo. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient, $(*)$ bedeutet $p \leq 10\%$, ansonsten liegt der p -Wert über 10%

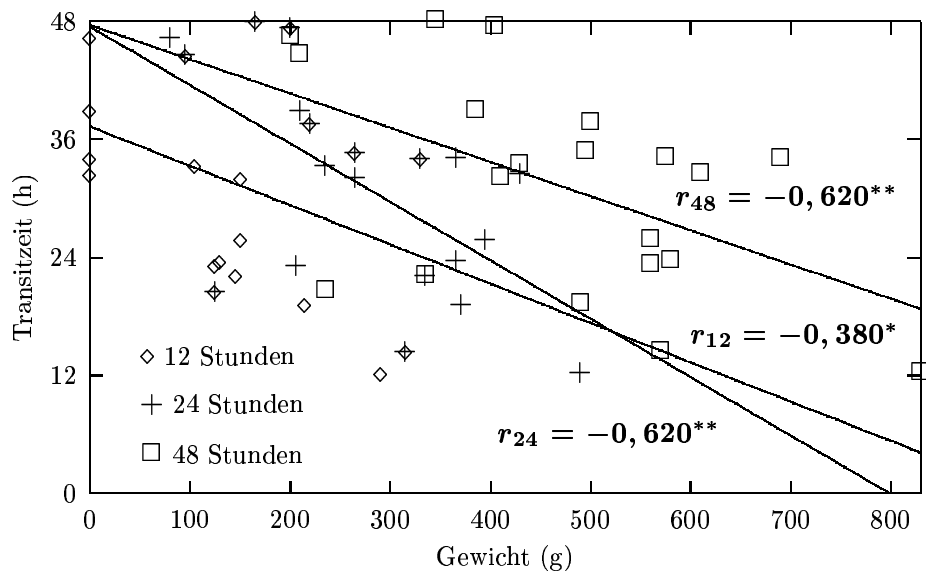


Abbildung 5.13: Darstellung Kolontransitzeit und Summe der Stuhlgewichte für jeweils 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme von 5 mg Natriumpicosulfat. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient, (**) bedeutet $p \leq 5\%$, (*) bedeutet $p \leq 10\%$

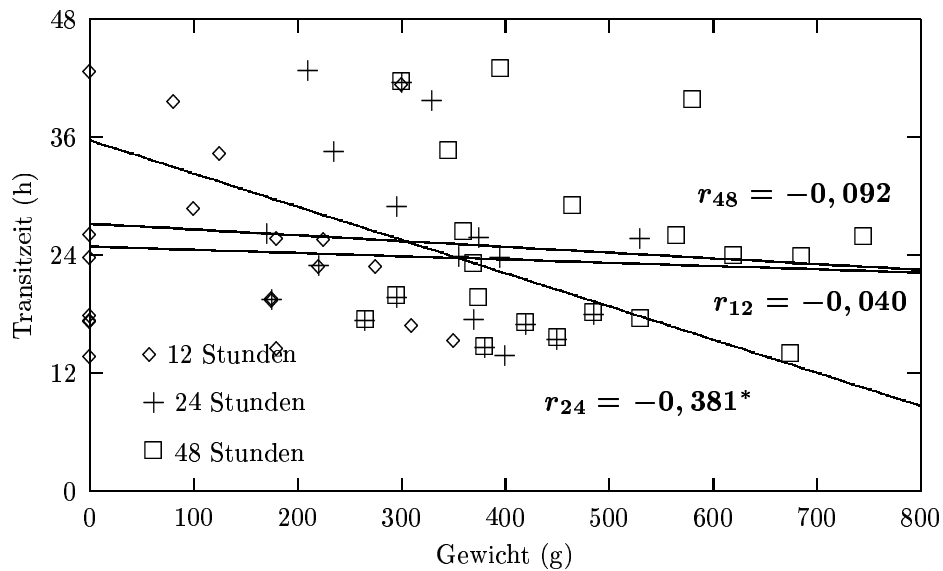


Abbildung 5.14: Darstellung Kolontransitzeit und Summe der Stuhlgewichte für jeweils 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme von 10 mg Natriumpicosulfat. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient, (*) bedeutet $p \leq 10\%$, ansonsten liegt der p-Wert über 10%

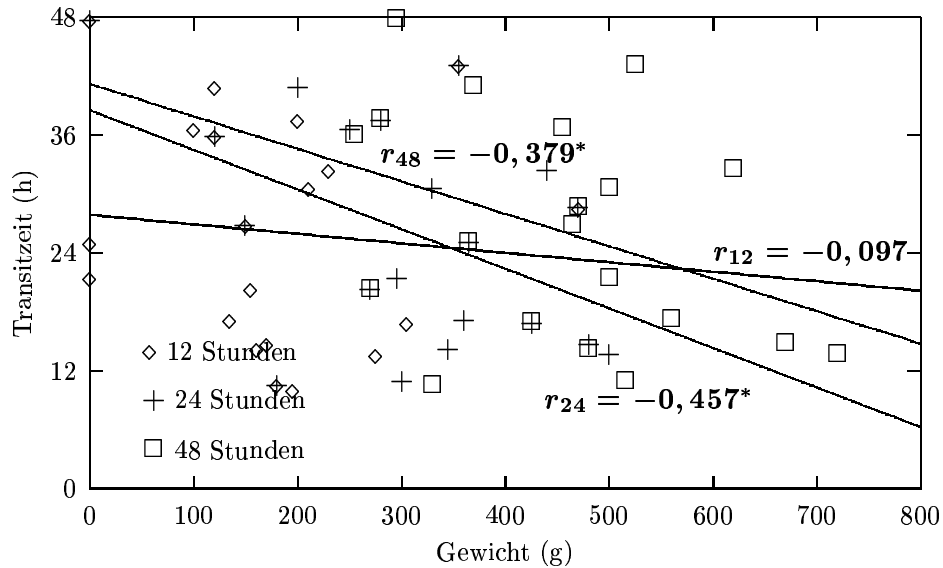


Abbildung 5.15: Darstellung Kolontransitzeit und Summe der Stuhlgewichte für jeweils 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme von 15 mg Natriumpicosulfat. r ist der Pearson-Korrelationskoeffizient, (*) bedeutet $p \leq 10 \%$, ansonsten liegt der p -Wert über 10%

5.1.8 Stuhlfrequenz

Während des gesamten Studienzeitraumes ergaben sich bei den 20 Probanden 246 Stuhlentleerungen. Davon entfielen 47 Entleerungen (19,1%) auf die Plazebophase. 62 Entleerungen (25,2 %) gab es nach der Einnahme von 5 mg, 68 (27,6 %) nach 10 mg und 69 (28,1%) nach 15 mg Natriumpicosulfat. Die Stuhlfrequenz unter den drei Dosierungen der Studienmedikation war im Vergleich zu Plazebo erhöht.

Nach der Einnahme von Natriumpicosulfat hatten alle Probanden mindestens zwei Stuhlentleerungen. Ein Proband (Nr. 12) hatte unter Plazebo keinen Stuhlgang. Während 3 Entleerungen bei 13, 15 bzw. 16 Probanden unter 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg Natriumpicosulfat dokumentiert wurden, waren es dagegen nur 6 Probanden unter Plazebo mit dieser Stuhlfrequenz. 4 Stuhlentleerungen hatten jeweils 8 Probanden mit 5 mg und 15 mg Natriumpicosulfat und 10 Probanden mit 10 mg Natriumpicosulfat im Vergleich zu 2 Probanden unter Plazebo.

männliche Probanden-Nr.	BHPM–Ausscheidung in (%)		
	5 mg Napico	10 mg Napico	15 mg Napico
1	44,94	11,60	3,28
4	20,66	6,88	4,75
5	9,51	11,07	7,28
6	22,41	30,67	20,81
10	25,61	6,49	6,27
14	6,29	1,90	6,97
15	8,53	10,81	2,94
16	3,36	2,58	3,08
17	6,23	1,60	5,74
18	8,21	3,48	2,20
19	8,73	3,65	7,05
20	23,75	3,07	7,21
weibliche Probanden-Nr.			
2	6,99	2,70	2,83
3	19,65	4,71	4,53
7	25,11	13,79	16,51
8	81,77	91,19	45,10
9	22,65	11,85	4,78
11	11,57	4,60	11,45
12	15,17	49,57	4,40
13	7,06	5,04	3,90

Tabelle 5.5: Kumulative BHPM–Ausscheidung in % der verabreichten Dosis

Studienmedikation	Urinsammelperioden (h)	Männer (N = 12)	Frauen (N = 8)	Männer + Frauen (N = 20)
5 mg Natriumpicosulfat	0 – 12	16,53	11,39	14,39
	12 – 24	66,85	50,38	60,39
	24 – 48	100,00	100,00	100,00
10 mg Natriumpicosulfat	0 – 12	11,86	11,86	11,79
	12 – 24	71,20	46,90	61,48
	24 – 48	100,00	100,00	100,00
15 mg Natriumpicosulfat	0 – 12	13,75	8,48	11,64
	12 – 24	59,25	37,78	50,66
	24 – 48	100,00	100,00	100,00

Tabelle 5.6: Kumulative Urinausscheidung von BHPM in % der Gesamtausscheidung.

5.1.9 Renale Ausscheidung von BHPM nach Gabe von Natriumpicosulfat

Mit Hilfe der HPLC-Analyse erfolgte der quantitative Nachweis der wirksamen diphenolischen Form des Natriumpicosulfates, des BHPM (Bis-(p-hy-

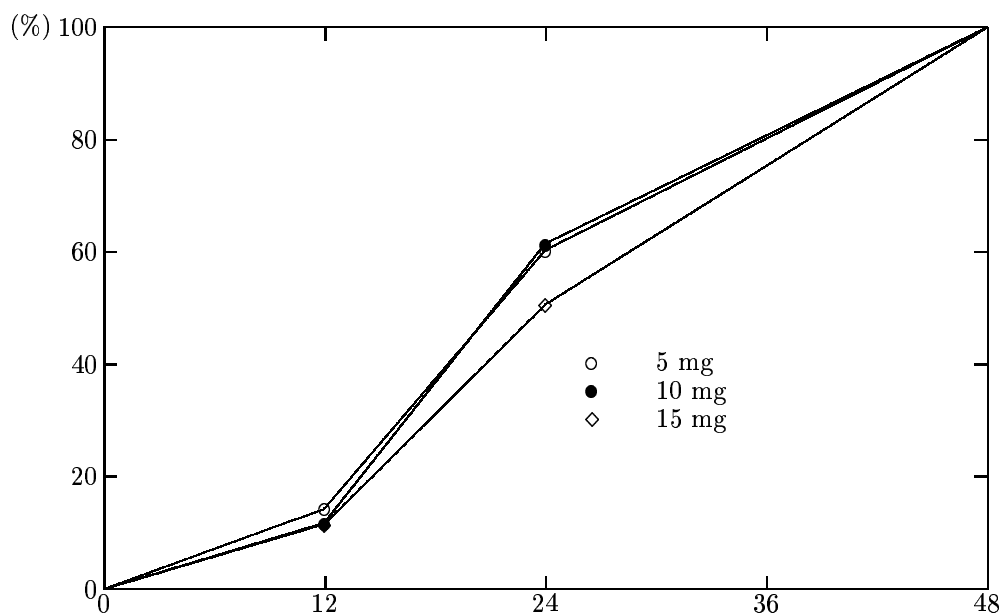


Abbildung 5.16: Kumulative BHPM-Ausscheidung (in % der Gesamtausscheidung auf der y-Achse) für Männer und Frauen. Die Urinsammelperioden (0–12, 12–24 und 24–48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation) sind auf der x-Achse dargestellt.

droxyphenyl)-pyridyl-2-methan), in den einzelnen Urinfraktionen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Molekulargewichte von Natriumpicosulfat (MG 499) und BHPM (MG 277) wurde anschließend mit Hilfe eines Korrelationsfaktors (1,736) die ausgeschiedene Menge an BHPM in den einzelnen Urinproben errechnet. Für einige Probanden konnte in allen drei Studienperioden mit Natriumpicosulfat eine niedrige Ausscheidung von BHPM nachgewiesen werden (Probanden Nr. 13, 14, 16, 17, 18), während im Vergleich dazu Proband Nr. 8 relativ hohe Werte aufwies. Der überwiegende Anteil der Probanden zeigte jedoch sehr unterschiedliche Werte.

Im allgemeinen lag der in den einzelnen Urinsammelfractionen nachgewiesene BHPM-Anteil, bezogen auf die jeweils eingenommene Menge der Studienmedikation, zwischen 2 und 50 %. In der Tabelle 5.5 sind die kumulativen Werte nach 48 Stunden aufgezeigt. Der Prozentsatz der ausgeschiedenen Dosis war bei den weiblichen Probanden etwas höher als bei den männlichen.

Bemerkenswerterweise kam es mit höherer Dosierung der Studienmedikation zu einer Abnahme der renalen Ausscheidung.

Zur Beurteilung des Zeitprofils der renalen Ausscheidung von BHPM über die 48-stündige Urinsammelperiode wurde die Gesamtausscheidung mit 100 % festgelegt. Tabelle 5.6 zeigt den prozentualen Anteil nach 12 und nach 24 Stunden.

Für alle drei Dosierungen der Studienmedikation lag eine niedrige Ausscheidungsrate bis 12 Stunden nach der Einnahme vor, zusätzlich waren die 24-Stundenwerte bei den Männern höher als bei den Frauen. Die Abbildung 5.16 veranschaulicht diese Ergebnisse noch einmal graphisch.

5.1.10 Zusammenhang zwischen renaler BHPM-Ausscheidung und mittlerer Kolontransitzeit bzw. mittlerer Zeit bis zum Wirkungseintritt

Anhand der Regressionsanalyse wurde ein Zusammenhang zwischen der resorbierten Menge von Natriumpicosulfat und den Zeiten des Kolontransits bzw. bis zum Wirkungseintritt hergestellt. Die Ergebnisse zeigen, daß eine verschwindend geringe Korrelation vorhanden und diese sogar entgegengesetzt ist. Mit wachsender klinischer Wirksamkeit von 5 zu 10 mg Natriumpicosulfat bzw. einer ähnlichen Effektivität zwischen 10 und 15 mg, kommt es zu einem Absinken der resorbierten Menge von Natriumpicosulfat (Tabelle 5.7).

Studien- medikation	mittlere Kolon- transitzeit (h)	mittlere Zeit des Wirkungs- eintritts (h)	BHPM–Aus- scheidung über 48 h (%)	
			Männer	Frauen
Plazebo	34,6	13,6	–	–
5 mg Napico	31,3	10,9	15,7	23,7
10 mg Napico	24,4	11,3	7,8	22,9
15 mg Napico	26,2	11,4	6,5	11,7

Tabelle 5.7: Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von BHPM mit dem Urin (in % der eingenommenen Dosis) und der mittleren Kolontransitzeit bzw. der mittleren Zeit bis zum Wirkungseintritt

5.2 Verträglichkeit

5.2.1 Unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse wurden Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome, einschließlich Laborveränderungen sowie interkurrente Krankheiten und Unfälle im Rahmen der klinischen Prüfung definiert. Diese wurden im Prüfbogen erfasst.

Die jeweilige Verträglichkeitsbeurteilung durch die Probanden und den Prüfer anhand von Befindlichkeitsstörungen wird im Abschnitt 5.2.3 beschrieben. Laborveränderungen, die im Rahmen der Kontrollen auftraten, werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt. Es kam zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während des Studienablaufes.

5.2.2 Klinisch–chemisches Verträglichkeitslabor

Klinisch bedeutsame Laborveränderungen traten während des Studienzeitraums nicht auf.

Bei je einem Probanden war die ASAT (Aspartataminotransferase) im Serum unter 5 mg Natriumpicosulfat (Nr. 15) bzw. Plazebo (Nr. 16) diskret erhöht. Bei Proband Nr. 5 zeigte die ALAT (Alaninaminotransferase) im Serum sowohl nach der Einnahme der jeweiligen Studienmedikation als auch nach Plazebo minimal erhöhte Werte. Der ALAT–Wert in der Screeningphase hingegen lag bei diesem Probanden im Normbereich. Für Proband Nr. 6 wurde nur im Screening ein leicht erhöhter ALAT–Wert bestimmt.

Ebenfalls über leicht dem Normbereich liegende β_2 -Mikroglobulin–Werte im Urin zeigten die Probanden Nr. 4 (10 mg Natriumpicosulfat), Nr. 6 (Plazephase) und Nr. 9 (5 mg Natriumpicosulfat).

Leicht erhöhte Kreatininwerte im Serum traten bei Proband Nr. 5 (Plazebo,

Studienphase (N = 20)	Anzahl der erhöhten Laborwerte für			
	Kreatinin	β_2 -Mikro- globulin	ASAT	ALAT
Screening	2	1	0	1
Plazebo	3	0	1	1
5 mg Natriumpicosulfat	3	1	1	1
10 mg Natriumpicosulfat	1	1	0	1
15 mg Natriumpicosulfat	4	0	0	1

Tabelle 5.8: Anzahl der erhöhten Laborwerte

5,10 und 15 mg Natriumpicosulfat), Nr. 6 (Screening), Nr. 10 (Screening, Plazebo, 5 und 15 mg Natriumpicosulfat), Nr. 15 (15 mg Natriumpicosulfat), und Nr. 16 (Plazebo, 5 und 15 mg Natriumpicosulfat) auf.

Bei der Beurteilung dieser Laborwerte muß man von zufällig bestimmten Werten ausgehen, die keine Dosisabhängigkeit zeigten. Die Werte waren teilweise vor Einnahme der Studienmedikation schon erhöht bzw. unter der Einnahme von Plazebo. Tabelle 5.8 enthält die Anzahl der über dem oberen Normbereich liegenden Laborwerte.

5.2.3 Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung

Im Protokoll (Abbildung 4.3) dokumentierten die Probanden die Verträglichkeit der eingenommenen Studienmedikation anhand der unerwünschten Ereignisse Bauchkrämpfe, Flatulenz und sonstige Abdominalbeschwerden. Eine Charakterisierung dieser Befindlichkeitsstörungen hinsichtlich ihrer Intensität erfolgte mit „mild“ und „schwer“.

Tabelle 5.9 gibt einen Überblick der subjektiven Verträglichkeitsbeurteilung. Die überwiegende Anzahl der Probanden dokumentierte keine unerwünschten Ereignisse.

Bauchkrämpfe traten in schwacher Form in 8,1 % , 16,2 % bzw. 14,5 % der Fälle nach der Einnahme von 5, 10 bzw. 15 mg Natriumpicosulfat auf. Eine stärkere Intensität gab es dagegen nur in 2,9 % unter 10 mg und 8,7 % der Fälle unter 15 mg Natriumpicosulfat.

Flatulenz in schwacher Intensität wurde für 9,7 % , 10,3 % und 23,2 % der Stuhlentleerungen nach der Einnahme von 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat dokumentiert. Unter Plazebo waren es 10,6 % der Fälle. Eine starke Intensität gab es für 1,6 % nach 5 mg und 2,9 % 15 mg Natriumpicosulfat.

Unter sonstigen Abdominalbeschwerden beschrieben die Probanden übereinstimmend ein Ziehen und zusätzlich teilweise ein Druckgefühl im Unterleib, die in 4,8 % , 2,9 % und 8,7 % der Fälle in milder Intensität nach 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat auftraten und in starker Intensität nur nach 5 mg

Studien- medikation	Stuhlent- leerungen	Bauchkrämpfe			sonst. abdom. Beschwerden			Flatulenz		
		keine	mild	schwer	keine	mild	schwer	keine	mild	schwer
Plazebo	47	47 (100)	0	0	46 (97,9)	1 (2,1)	0	42 (89,4)	5 (10,6)	0
5 mg Napico	62	57 (91,9)	5 (8,1)	0	58 (93,6)	3 (4,8)	1 (1,6)	55 (88,7)	6 (9,7)	1 (1,6)
10 mg Napico	68	55 (80,9)	11 (16,2)	2 (2,9)	66 (97,1)	2 (2,9)	0	61 (89,7)	7 (10,3)	0
15 mg Napico	69	53 (76,8)	10 (14,5)	6 (8,7)	63 (91,3)	6 (8,7)	0	51 (73,9)	16 (23,2)	2 (2,9)

Tabelle 5.9: Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung durch die Probanden. Anzahl der jeweils aufgetretenen unerwünschten Ereignisse mit den in Klammern stehenden Prozentwerten, bezogen auf die Stuhlentleerungen unter der jeweiligen Studienmedikation.

Studienmedikation (N = 20)	Verträglichkeit			
	gut	zufrieden- stellend	nicht zufrieden- stellend	schlecht
Plazebo	20 (100)	0	0	0
5 mg Naptriumicosulfat	18 (90)	1 (5)	1 (5)	0
10 mg Natriumpicosulfat	16 (80)	3 (15)	1 (5)	0
15 mg Natriumpicosulfat	15 (75)	1 (5)	4 (20)	0

Tabelle 5.10: Verträglichkeitsbeurteilung durch den Prüfer, in Klammern befinden sich die dazugehörigen Prozentwerte

der Studienmedikation in 1,6 % der Defäkationen. Die Abbildungen 5.17, 5.18 und 5.19 veranschaulichen noch einmal den graphischen Zusammenhang. Durch den Prüfer erfolgte nach Gesprächen mit dem Probanden in den Visiten 3, 5, 7 und 9 (Tabelle 4.1) eine Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit der eingenommenen Studienmedikation unter Berücksichtigung der Eintragungen im Probandenblatt.

In 90 % der Fälle wurde der Dosis von 5 mg Natriumpicosulfat eine gute Verträglichkeit bescheinigt. 80 % und 75 % waren es bei den Dosierungen von 10 und 15 mg. Eine zufriedenstellende Verträglichkeit erhielten in je 5 % der Beurteilungen 5 und 15 mg Natriumpicosulfat und 15 % der Fälle unter 10 mg. Nicht zufriedenstellend war die Verträglichkeit in 20 % nach der Einnahme von 15 mg Natriumpicosulfat, hingegen nur jeweils in 5 % der Einschätzungen bei 5 und 10 mg. Eine schlechte Verträglichkeit wurde nicht ausgesprochen. Die nicht zufriedenstellende Beurteilung korrelierte mit den Angaben der Probanden über starke unerwünschte Ereignisse nach der Einnahme der Studienmedikation (Tabelle 5.10).

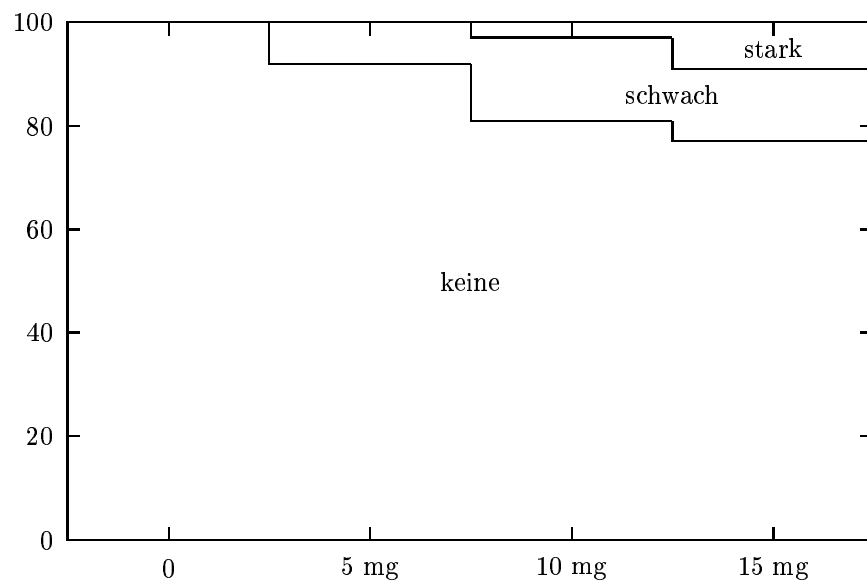


Abbildung 5.17: Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung: Bauchkrämpfe

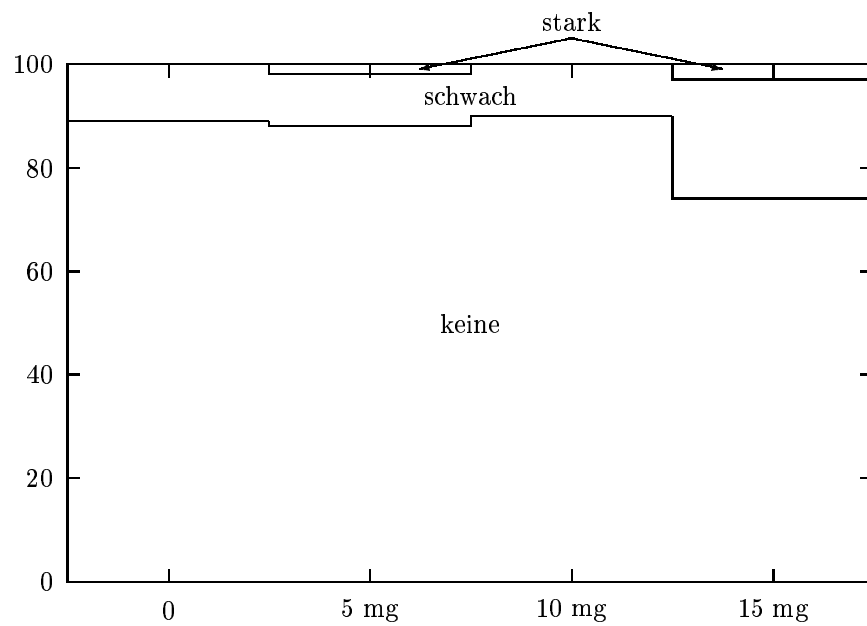


Abbildung 5.18: Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung: Flatulenz

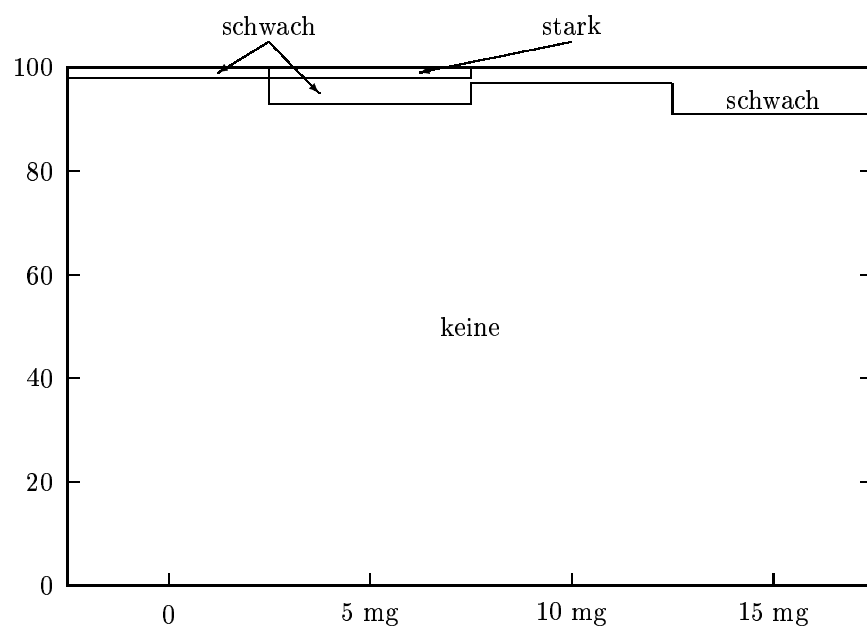


Abbildung 5.19: Subjektive Verträglichkeitsbeurteilung: Sonstige Abdominalbeschwerden

Kapitel 6

Diskussion

6.1 Methode

6.1.1 Allgemeines

Die Geschichte der Transitzeitmessungen im Gastrointestinaltrakt reicht bis an den Anfang unseres Jahrhunderts zurück. Wie bereits im Kapitel 2.1 etwas ausführlicher dargestellt, erfuhr jedoch die Art und Weise der Durchführungen aufgrund der Erfahrungen, Beobachtungen und technischen Möglichkeiten einen Wandel im Laufe der Zeit.

Zu den modernen Methoden der Transitzeitmessung gehört die Arbeit mit röntgendichten Markern (Pellets), die auch in dieser Studie zur Anwendung kam. Diese bariumimprägnierten Kunststoffwürfelchen sind nicht resorbierbar bzw. verstoffwechselbar, nicht toxisch und ihre Dichte ist mit der des natürlichen Darminhaltes vergleichbar (Hoelzel 1930). Die röntgendichten Marker gestatten genaue Messungen und setzen durch die Probanden nur die präzise Einhaltung eines Zeitplanes voraus. Desweiteren sind der materielle und finanzielle Aufwand sehr gering. Diese Voraussetzungen sind ideal für die wiederholte Durchführung von Transitzeitmessungen, die auch an größeren Probandengruppen zur Anwendung kommen kann (Burkitt 1972, Meier 1992, Bouchouca 1992).

Während unserer Studie gab es zu keinem Zeitpunkt ein Problem mit der Compliance der Probanden. Die Nicht-Einnahme einer Studienmedikation wurde mit dem Nachweis der wirksamen diphenolischen Form des Natriumpicosulfates im Urin in den entsprechenden Studienphasen ausgeschlossen. Die Unterschlagung einer Stuhlentleerung kann nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, erscheint jedoch unwahrscheinlich.

Ernsthafte unerwünschte Nebenwirkungen traten während des Studienablaufes nicht auf. Eine schädigende Wirkung der Marker konnte in der Vielfalt der veröffentlichten Literatur über die Arbeit mit diesen röntgendichten Markern zur Bestimmung der Kolontransitzeit nicht gefunden werden.

6.1.2 Genauigkeit der Messungen

6.1.2.1 Validität

Es ist zunächst zu überlegen, ob mit der von uns durchgeführten Methode der Stuhlsammlung auch wirklich die Kolontransitzeit gemessen wurde.

Ein oral eingenommener Marker passiert Ösophagus, Magen, Dünndarm und Dickdarm, bevor er mit dem Stuhl wieder ausgeschieden wird. Erfolgt anschließend der Nachweis des Markers im Stuhl anhand einer Röntgenaufnahme, so ist deshalb nur eine Aussage über den gesamten oroanalen Transit möglich. Die isolierte Messung der Kolontransitzeit ist möglich, wenn die Markerpassage durch das Kolon von Anfang bis Ende genau verfolgt werden kann (Krevsky 1986, Kirwan 1974). Da der Kolontransit nur um eine Zehnerpotenz langsamer ist als der oroökale Transit, ist eine Vernachlässigung des regelrechten Transits durch Ösophagus, Magen und Dünndarm gerechtfertigt (Müller-Lissner 1989), S. 96). Somit kann die oroanale Transitzeit im wesentlichen als Maß für die Kolontransitzeit verwendet werden.

Tabelle 6.1 gibt einen Überblick zu publizierten Kolontransitzeiten. Die mittlere Kolontransitzeit in der Plazebophase betrug in unserer Studie 34,6 Stunden und ist damit gut vergleichbar.

Autor	Anzahl der Probanden	Kolontransitzeit (h) Mittelwerte \pm SEM
Arhan (1981)	37	39 \pm 5
Chaussade (1986)	22	34 \pm 4
Metcalf (1987)	73	35 \pm 2
Chaussade (1990)	96	31 \pm 2
Schindlbeck (1990)	26	36 \pm 3
Meier (1991)	128	34 \pm 2

Tabelle 6.1: Publierte Kolontransitzeiten bei gesunden Probanden (nach (Meier 1992))

6.1.2.2 Fehlerquellen

Eine Voraussetzung an die zur Transitzeitmessung verwendeten röntgendichten Marker ist, daß sie dem Koloninhalt möglichst ähneln sollen, was mit der Größe von $3 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ und dem spezifischen Gewicht von $1,25 \text{ g / cm}^3$ erreicht wurde (Cummings 1976). Es ist jedoch nicht sicher auszuschließen, daß es aufgrund von Abweichungen in der Größe und Dichte einzelner Marker zu Verfälschungen kommen kann. Unterschiede in der spezifischen Dichte zwischen $1,25$ und $1,63 \text{ g / cm}^3$ und ein Durchmesser bis $4,5 \text{ mm}$ zeigten jedoch keinen erkennbaren Einfluß auf das Meßergebnis (Cummings 1976).

Die Berechnung der Transitzeit (TT_1) erfolgte mit Hilfe der nachfolgend aufgeführten Formel unter Berücksichtigung des Zeitpunktes der Stuhlentleerung nach der Einnahme der Studienmedikation (t_i), der auf den Röntgenaufnahmen ausgezählten Marker (x_i) und der Summe der zur jeweiligen Stuhlentleerung insgesamt schon ausgeschiedenen Marker (m).

$$TT_1 = \frac{\sum_{i=1}^n t_i \cdot x_i}{m}$$

Nur bei wenigen Probanden waren alle 40 eingenommenen Marker auf den Röntgenbildern auszuzählen. Für die noch fehlenden Marker nach der 48-stündigen Stuhlsammelperiode stellt diese Zeit die untere Grenze der Kolontransitzeit dar. Eine rechnerische Berücksichtigung der fehlenden Marker erfolgt in der korrigierten Transitzeit (TT). Diese ergibt sich aus der nach der obigen Formel bereits berechneten, unkorrigierten Transitzeit (TT_1) und der insgesamt ausgeschiedenen Marker (m).

$$TT = \frac{m \cdot TT_1 + (40 - m) \cdot 48}{40}$$

Da die Stuhlsammlung für nur 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation mit den Markern erfolgte und maximal 8 aufeinanderfolgende Stuhlentleerungen dokumentiert wurden, kann durch eine Verlängerung der Sammelperiode der Nachweis aller ausgeschiedenen Marker erfolgen. Damit würde die Korrekturberechnung der Kolontransitzeit entfallen.

6.2 Wirksamkeit von Natriumpicosulfat

Die zur medikamentöse Therapie der Obstipation verwendeten Laxantien haben zwei unterschiedliche Wirkprinzipien. Entweder erfolgt die Beeinflussung der Darmmotilität oder die Steigerung des Flüssigkeitsgehalts des Stuhls oder beides. Es existieren verschiedene Substanzen, die eingesetzt werden, um eine Defäkation zu erzielen. Allen gemeinsam ist der Haupt- und lokale Angriffspunkt im Kolon (Müller-Lissner 1989, S. 267).

Zu den antiresorptiv-sekretagog wirksamen Stoffen gehört die Gruppe der diphenolischen Laxantien, in die wiederum das Natriumpicosulfat einzuordnen ist.

Ziel der Studie war es, die Dosis-Wirkungsbeziehung nach der Einnahme von drei unterschiedlichen Dosierungen von Natriumpicosulfat-Tropfen zu untersuchen. Dabei wurde die Wirksamkeit anhand der Zielgrößen Kolontransitzeit und Zeit bis zum Wirkungseintritt beurteilt. Die Einschätzung der Verträglichkeit erfolgte auf der Grundlage der subjektiven Beurteilung durch die Probanden und den Prüfer anhand eines Scores.

6.2.1 Kolontransitzeit und Zeit bis zum Wirkungseintritt

Nach der Einnahme von Natriumpicosulfat in drei unterschiedlichen Dosierungen kam es jeweils im Vergleich zu Plazebo zu einer Verkürzung der mittleren Kolontransitzeit, die als Ergebnis der in den nächsten Abschnitten näher beschriebenen laxierenden Eigenschaften der Studienmedikation zu werten ist.

6.2.2 Stuhlkonsistenz

Diphenolische Laxantien vermindern die Wasser- und Elektrolytresorption am Kolon oder induzieren bei höherer Konzentration eine Nettosekretion. Das Ergebnis ist eine Erhöhung des intestinalen Flüssigkeitsvolumens. Bei Durchströmungsversuchen des Darmes von Katzen *in situ* mit Bisacodyl konnte im Dünndarmbereich keine wesentliche Vergrößerung der geförderten Flüssigkeitsmenge dokumentiert werden. Im Gegensatz dazu erbrachte die Dickdarmdurchströmung eine Erhöhung um das 2,5-fache (Schmidt 1953). Am perfundierten Rattendarm konnte *in vivo* eine gute dosisabhängige Korrelation zwischen dem Wassereinstrom vom Blut in das Darmlumen und der Prostaglandin-E-Freisetzung dargestellt werden (Beubler 1978). Zusätzlich wies man an Mukosazellen der Ratte nach, daß es zu einer Hemmung der mikrosomalen (Na^+ - K^+)-ATPase kommt (Chignell 1968). Verschiedene Möglichkeiten für die Wirkung der Diphenylmethandrivat sind beschrieben worden: Hemmung des aktiven Natriumtransportes, Erhöhung der Permeabilität der Mucosa oder Erhöhung der Sekretion in das Darmlumen (Nell 1971, Nell 1972, Nell 1973 a, Nell 1973 b). Die laxierende Wirkung kommt wahrscheinlich durch eine Kombination dieser Effekte zustande einschließlich einer Beeinflussung der Motilität.

Die Veränderung des Resorptionsgleichgewichtes und das Ansteigen des Wassergehaltes im Stuhl führen zu einer Herabsetzung der Stuhlkonsistenz. Die Veränderung der Stuhlkonsistenz nach der Einnahme von Natriumpicosulfat konnte auch in unserer Studie nachgewiesen werden. Es wurden im Vergleich zu Plazebo mehr Defäkationen mit einer breiigen Konsistenz dokumentiert.

6.2.3 Stuhlgewicht und Kolontransitzeit

Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, daß oral appliziertes Bisacodyl in einer Dosis von 1,95 mg/24 h/100 mg Körpergewicht zu einer Verkürzung der Kolontransitzeit und einer Erhöhung des Stuhlgewichtes führt (Bustos 1991). Nach der Einnahme von 10 mg Bisacodyl konnten an gesunden Probanden ebenfalls eine signifikante Verkürzung der Kolontransitzeit und eine Zunahme des Stuhlgewichtes nachgewiesen werden. Die Konsistenz veränderte sich

von geformt zu breiig (Ewe 1995).

Die in dieser Studie erhobenen Daten zeigen, daß Natriumpicosulfat im Vergleich zu Plazebo zu einem signifikanten Anstieg des Stuhlgewichtes führt. Weiterhin wurde gezeigt, daß eine Erhöhung der Natriumpicosulfatdosis nicht mit einer statistisch signifikanten Zunahme des Stuhlgewichtes verbunden ist.

Das kurze Kolontransitzeiten tendenziell mit hohen Stuhlgewichten einhergehen, konnte nur unter 5 mg Natriumpicosulfat signifikant nachgewiesen werden. Für die anderen Dosierungen zeigte sich keine Korrelation dieser beiden Größen.

6.2.4 Renale BHPM–Ausscheidung

Schmidt untersuchte 1953 eventuelle Wirkungen von Bisacodyl auf die Niere. Er verabreichte Ratten täglich die 50-fache Wirkungs-dosis (75 mg). Nur in einem Fall konnte eine minimale kurzzeitige Eiweißausscheidung im Urin nachgewiesen werden. Die histologische Untersuchung der Nieren nach der oralen Applikation der doppelten Wirkungs-dosis (30 mg/kg) über 3 Monate zeigte keine pathologischen Veränderungen. Eine Bestimmung des eventuell resorbierten und über die Niere ausgeschiedenen Bisacodyls konnte aufgrund einer fehlenden Nachweismethode nicht durchgeführt werden (Schmidt 1953).

In der vorliegenden Studie diente der quantitative Nachweis von BHPM im Urin als Grundlage für die Beurteilung der Menge an Natriumpicosulfat, die renal eliminiert wurde. Zu überlegen ist, wo das BHPM resorbiert wird. Eine Möglichkeit wäre, daß das Laxans im Dünndarm resorbiert wird und nach Ausscheidung in den Dickdarm laxierend wirkt. Bei Versuchen mit abgebundenem Dünndarm oberhalb des Blinddarmes konnte keine abführende Wirkung von Bisacodyl nachgewiesen werden. Wenn die laxierende Wirkung nach einer Resorption zustande kommen würde, so hätte eine entsprechende Wirkung eintreten müssen. Schmidt schlußfolgerte daraus, daß entweder keine Resorption stattfindet oder die resorbierte Menge sehr gering ist. Somit sah er den Wirkungsmechanismus durch direkten Kontakt mit der Darmschleimhaut, wobei der Hauptangriffsort das Kolon ist (Schmidt 1953).

Ferlemann und Vogt konnten 1965 im Tierexperiment nachweisen, daß das Bisacodyl im Dünndarm resorbiert und nach Exkretion in der Galle als Glucuronid vorliegt (Ferlemann 1965). Die biliäre Exkretion von Bisacodyl und Natriumpicosulfat wurde erstmalig 1981 bei Probanden nach einer Cholezystektomie mit Sammlung der Galle über das T-Drain untersucht. Dabei ermittelte man den gemeinsamen aktiven Metaboliten BHPM, der bei beiden Substanzen erst nach Deacetylierung vorliegt, mit Hilfe der HPLC-Chromatographie. Nach oraler Einnahme von Bisacodyl konnten in allen

Sammelfractionen signifikante BHPM-Konzentrationen nachgewiesen werden. Die höchste Konzentration mit 4-8 ug/ml gab es nach 2 bis 5 Stunden. Im Vergleich dazu lagen die Konzentration von BHPM nach der Einnahme von Natriumpicosulfat entweder in allen Fraktionen unter 0,5 ug/ml oder sie zeigten nach niedrigen Anfangswerten einen leichten Anstieg in den nachfolgenden Proben (Sund 1981). Dieses unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten ist in der unterschiedlichen Lokalisation der Resorption begründet.

Die Spaltung des Bisacodyls erfolgt mittels Hydrolasen, die als Sulfatasen im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Somit ist eine Spaltung und nachfolgende Resorption bereits im Dünndarm möglich. Die Spaltung von Natriumpicosulfat erfolgt durch die Arylsulfatase, die durch Bakterien produziert wird, welche sich nur im Kolon befinden.

Nach oraler Verabreichung von frei gelöstem Bisacodyl können bereits nach 15 Minuten Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten nachgewiesen werden. Die Deacetylierung erfolgt durch die Epithelzellen und im Lumen durch zellulär freigesetzte Enzyme (Jauch 1975). Nach intrazellulärer Kopplung an Glucuronsäure wird das Produkt in das Blut abgegeben. Wie bereits oben beschrieben, sind 2 bis 5 Stunden nach oraler Gabe der gelösten Substanz maximale Konzentrationen des glucuronidierten Metaboliten in der Galle nachweisbar (Sund 1982). Das wieder in den Dünndarm ausgeschiedene Glucuronid ist nicht resorbierbar. Es wird erst im Kolon wieder in die wirksame diphenolische Form zurückverwandelt. Durch diesen enterohepatischen Kreislauf besteht eine Latenz des laxierenden Effektes.

Durch eine säurefeste Ummantelung wird erreicht, daß eine Resorption erst in weiter distalen Darmabschnitten erfolgt. Folglich können erst nach ungefähr 8 Stunden maximale Plasmaspiegel gemessen werden, die nur 11 % des Wertes der nicht ummantelten Substanz betragen (Roth 1988). Nach rektaler Applikation wurden nur bei einem Teil der Fälle Plasmakonzentrationen gemessen, die mit denen nach der Gabe der säurestabilen Dragierung vergleichbar sind (Jauch 1975, Roth 1988). Über eine weitere Verteilung der Substanz ins Gewebe konnten keine Daten gefunden werden.

Aus diesen Überlegungen geht auch hervor, daß nach oraler Einnahme die Zeit bis zum Wirkungseintritt bestimmt wird durch die Magen-Darm-Passage und die Spaltung des Laxans in seine aktive und damit wirksame Form. Damit ist ein Mindestmaß an Zeit vorgegeben. Der Wirkungseintritt nach rektaler Applikation erfolgt hingegen in wenigen Minuten.

Nach der oralen Gabe der frei gelösten Substanz konnte der aktive Metabolit innerhalb von 36 Stunden zu ungefähr 43 % der eingenommenen Dosis im Urin nachgewiesen werden (Roth 1988). Nach der Einnahme von Dragees betrug dieser Anteil 5 bis 14 % binnen 48 Stunden. Im Stuhl konnten im gleichen Zeitraum etwa 52 % der Dosis als unkonjugierter Metabolit wiedergefunden werden. Bei der Anwendung von Zäpfchen erfolgt die Exkretion

ebenfalls als unkonjugierter Metabolit praktisch vollständig mit den Faeces (Jauch 1975, Roth 1988).

Die pharmakokinetischen Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß es keine oder sogar eine negative Korrelation zwischen der Gesamtmenge der ausgeschiedenen Dosis des aktiven Metaboliten von Natriumpicosulfat im Urin und den pharmakodynamischen Parameter gibt. Bei hohen BHPM-Werten wurden niedrige Kolontransitzeiten berechnet. Das beweist, daß ein lokaler Wirkmechanismus besteht und die Resorption keine Voraussetzung für die Aktivität ist. Obwohl die Werte der BHPM-Ausscheidung eine große Spanne aufweisen, kann eine orientierende Bewertung vorgenommen werden. Mit steigender Dosierung von Natriumpicosulfat kam es zu einer niedrigeren renalen Ausscheidung von BHPM. Bei den Frauen waren die Werte unter allen drei Dosierungen im Vergleich zu den Werten der Männer leicht erhöht. Nach 5 mg Natriumpicosulfat hatten 5 von 12 Männern und 6 von 8 Frauen einen Wert über 10 % der eingenommenen Dosis, während nach 15 mg nur 1 Mann und 3 Frauen diesen Wert überschritten. Berechnungen der renalen Ausscheidung von oral applizierten Bisacodyl variierten von 6,5–13,4 % über 48 Stunden (Jauch 1975) bis zu 8–49 % bei einem Untersuchungszeitraum von 12 Stunden (Weist 1974). In beiden Fällen betrug die Studienmedikation 10 mg. Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte in der unterschiedlichen galenischen Zubereitung liegen. Jauch verwendete Tabletten mit einem säurefesten Überzug, Weist & Birkner hingegen Gelatine kapseln. Ewe dokumentierte Konzentration des Bisacodyls im Urin zwischen 7,4 und 13,5 % (Ewe 1974). Da Bisacodyl und Natriumpicosulfat mit BHPM den gleichen aktiven Metaboliten haben, können diese Daten zum Vergleich herangezogen werden. Eine Erklärung für die große Spanne der BHPM-Werte im Urin, wie sie bei uns bestimmt wurden, konnte nicht gefunden werden.

6.3 Verträglichkeit von Natriumpicosulfat

Nach der lokalen Applikation von Bisacodyl in das Kolon reagierten die Probanden in einer von Schang 1986 durchgeführten Studie mit Bauchkrämpfen und Stuhl drang. Elektromyographische Aufzeichnungen zeigten, daß dabei die rhythmische, nichtpropulsive Wellenaktivität komplett unterdrückt und die sporadische Aktivität hingegen erhöht waren.

Untersuchungen am isolierten Kaninchendarm zeigten, daß Bisacodyl nur eine geringe Anregung der Peristaltik am Dünndarm, jedoch eine deutliche Peristaltik am Dickdarm induziert (Schmidt 1953).

Die motorische Aktivität des Kolons ist komplex. Elektromyographische Aufzeichnungen stellten Unterschiede zwischen der longitudinalen und der Ringmuskulatur dar. Die longitudinale Muskulatur produziert hochfrequente Signale mit zum Teil tetanischen Charakter. Die Ringmuskulatur hingegen

bringt langsame Wellen und rhythmische Spitzenpotentiale (Sarna 1981, Sarna 1986, Schang 1983, Schang 1986*b*). Die mechanische Aktivität besteht hauptsächlich aus phasischen Kontraktionen. Diese dauern 20 bis 30 Sekunden, treten ein- bis zweimal in der Minute auf und sind nicht propulsiv. Der andere Typ der Druckwellen sind sehr kräftige, propulsive Kontraktionen, die vom proximalen Kolon nach distal wandern und für das Defäkationsbedürfnis verantwortlich sind (Soffer 1989, Bassotti 1988). Elektrische Aktivität geht jedoch nicht immer mit einem Druckanstieg einher. Ebenso sind die Druckwellen nicht unbedingt mit Transportbewegungen des Koloninhaltes verbunden (Meyer-Wyss 1991).

Bisacodyl führt konzentrationsabhängig zu einer Kontraktionssteigerung der glatten Muskulatur des Dün- und Dickdarms. Ein zunächst angenommener Einfluß auf das c-AMP in der Muskelzelle ließ sich nicht bestätigen. Es konnte gezeigt werden, daß der Kalziumantagonist Verapamil die durch Bisacodyl induzierten Kontraktionen hemmt. Somit wird eine direkte Einflußnahme auf das kontraktile Effektorsystem der glatten Darmmuskelzelle angenommen (Schubert 1975).

Von einigen Probanden in unserer Studie wurden Bauchkrämpfe und Abdominalbeschwerden, die als Ziehen im Unterbauch beschrieben wurden, nach der Einnahme von Natriumpicosulfat dokumentiert. Diese Symptome sind somit auf den stimulierenden Effekt des BHPM auf die Darmmotilität zurückzuführen und sind mit Probandenaussagen aus der Literatur identisch (Ewe 1974, Schang 1986*a*).

Insgesamt wurden durch die Probanden und den Prüfer eine gute Verträglichkeit des Natriumpicosulfats beschrieben.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kinetik von Natriumpicosulfat-Tropfen nach oraler Einnahme von jeweils 5, 10 und 15 mg bei gesunden Probanden.

Die mittlere Kolontransitzeit war nach jeder Einnahme der drei unterschiedlichen Dosierungen, verglichen mit Plazebo, verkürzt. Die Transitzeit nach 10 mg Natriumpicosulfat war kürzer als nach 5 mg, jedoch nach 15 mg im Vergleich zu 10 mg nicht signifikant verkürzt. Die mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt war bei allen drei Dosierungen der Studienmedikation im Vergleich zu Plazebo verkürzt. Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt konnte nach der Einnahme von 15 mg Natriumpicosulfat nachgewiesen werden, gefolgt von 10 mg und 5 mg.

Bei der Natriumpicosulfat-Ausscheidung im Urin scheint es eine umgekehrte Korrelation zu den mittleren Zeiten des Kolontransits und des Wirkungseintritts zu geben. Mit steigender Dosierung der Studienmedikation kam es zu einer Abnahme der renalen Ausscheidung. Nach 5 mg Natriumpicosulfat wurden bei den männlichen Probanden 15,7 % und bei den weiblichen Probanden 23,7 % der verabreichten Dosis ausgeschieden. Nach 15 mg Natriumpicosulfat waren es 6,5 % bei den Männern und 11,7 % bei den Frauen. Das bedeutet, je kürzer die mittlere Transitzeit und die mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt, desto geringer ist die absorbierte Menge von Natriumpicosulfat. Wenn die intestinale Passage beschleunigt ist, kommt es somit zu einer Verringerung der Substanzabsorption.

Die Beurteilung von Natriumpicosulfat durch die Probanden hinsichtlich der Verträglichkeit fiel in 69 Fällen gut, in 5 Fällen befriedigend und in 6 Fällen schlecht aus. Unerwünschte Nebenwirkungen waren Bauchkrämpfe, Flatulenz und unter sonstigen Abdominalbeschwerden eingeordnetes Ziehen im Unterbauch.

Die Labordaten (ASAT, ALAT und Kreatinin im Serum sowie β_2 -Mikroglobulin im Urin) zeigten bis auf wenige Ausnahmen, die als klinisch nicht relevant betrachtet wurden, keine Abweichungen von den Normwerten.

Aus den vorliegenden Daten kann geschlußfolgert werden, daß die mittlere Kolontransitzeit und die mittlere Zeit bis zum Wirkungseintritt nach Einnahme von 5, 10 und 15 mg Natriumpicosulfat-Tropfen im Vergleich zu Placebo signifikant verkürzt waren. Es konnte jedoch keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung bei gesunden Probanden von 5 bis 15 mg Natriumpicosulfat gefunden werden. Da die Ausscheidung des aktiven Metaboliten von Natriumpicosulfat, BHPM, mit Erhöhung der Natriumpicosulfatdosis und einer beschleunigten Kolontransitzeit sinkt, gibt es keine Korrelation zwischen der Absorption und der laxierenden Wirkung.

Literaturverzeichnis

- Alvarez, W. C., Freedlaender, B. L. (1924): The rate of progress of food residues through the bowel: *JAMA* **83**, 576–80.
- Anderson, H., Bosaeus, T. et al. (1979): Transit time in constipated geriatric patients during treatment with a bulk laxative and bran: a comparison: *Scan J Gastroenterol* **14**, 821–26.
- Arbuthnot Lane, W. (1908): The results of operative treatment of chronic constipation: *BMJ* **i**, 126–30.
- Arbuthnot Lane, W. (1909): Chronic intestinal stasis: *BMJ* **i**, 1408–11.
- Arbuthnot Lane, W. (1913): Chronic intestinal stasis: *BMJ* **ii**, 1125–28.
- Bassotti, G., Gaburri, M. et al. (1988): Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation: *Gut* **29**, 1173.
- Beubler, E., Juan, H. (1978): PGE–Mediated Laxative Effect of Diphenolic Laxatives: *Naunyn–Schmiedeberg’s Arch. Pharmacol.* **305**, 241–46.
- Beubler, E., Kollar, G. (1988): Prostaglandin–mediated action of sennosides: *Pharmacology* **36 (suppl 1)**, 85–91.
- Bingham, S. A., Cumming, J. H. (1989): Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function: *Gastroenterology* **79**, 1389–99.
- Bouchoucha, M., Devroede, G. et al. (1992): What is the Meaning of Colorectal Transit Time Measurement?: *Dis Colon Rectum* **35**, 773–82.
- Brown, B. W., Hollander, M. (1977): *Statistics–A Biomedical Introduction*: John Wiley & Sons, New York–Chichster–Brisbane–Toronto.
- Burkitt, D. P., Walker, A. R. P. et al. (1974): Dietary fibre and disease: *JAMA* **229**, 1068–74.
- Burkitt, D., Walker, A. et al. (1972): Effect of dietary fibre on stools and transit times, and its role in the causation of disease: *Lancet* **II**, 1408.

- Burnett, F. L. (1923): The intestinal rate and form of the faeces: *Am J Roentgenol* **10**, 599–604.
- Bustos, D., Ogawa, K. et al. (1991): Effect of Loperamid and Bisacodyl on intestinal transit time, fecal weight and short chain fatty acid excretion in the rat: *Acta Gastroent. Latinoamer.* **21**, 241–47.
- Chaussade, S., Roche, H. et al. (1986): Mesure du temps de transit colique (TTC): description et validation d'une nouvelle technique: *Gastroenterol Clin Biol* **10**, 385–89.
- Chignell, C. F., Titus, E. O. et al. (1968): The inhibition of rat small intestinal ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) ATPase by phenolphthalein and other purgative drugs: *Fed. Proc.* **27**, 831.
- Clauss, W., Domokos, G. et al. (1988): Effect of rhein on electrogenic chloride secretion in rabbit distal colon: *Pharmacology* **36 (suppl 1)**, 104–110.
- Coenen, C., Wegener, M. et al. (1992): Does physical exercise influence bowel transit time in young healthy men?: *Am J Gastroenterol* **87**, 292–95.
- Connell, A. M., Hilton, C. et al. (1965): Variation of bowel habit in two population sampler: *Br Med J* **2**, 1095–9.
- Cowgill, G. R., Anderson, W. E. (1932): Laxative effects of wheat bran and „whased bran “in healthy men: *JAMA* **98**, 1866–75.
- Cummings, J. H., Jenkins, D. J. A. et al. (1976): Measurement of the mean transit time of dietary residue through the human gut: *Gut* **17**, 210–18.
- Davies, G. J., Crowder, M. et al. (1986): Bowel function measurement of individuals with different eating patterns: *Gut* **27**, 164–69.
- Davignon, J., Sommonds, W. J. et al. (1968): Usefulness of chromic oxide as an internal standard for balance studies in formula fed patients and for assessment of colonic function: *J Clin Invest* **47**, 127–38.
- Dent, O. F., Goulston, K. J. et al. (1986): Bowel symptoms in an apparently well population: *Dis Colon Rectum* **29**, 234.
- Dick, M. (1967): Use of barium sulphate as a continues marker for faeces: *J Clin Path* **20**, 216–18.
- Donald, P., Smith, R. G. et al. (1985): A study of constipation in the elderly living at home: *Gerontology* **31**, 112–118.

- Drossmann, D. A., Sandler, R. S. et al. (1982): Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction: *Gastroenterology* **83**, 529–34.
- Ewe, K., Hölker, B. (1974): Einfluß eines diphenolischen Laxans auf den Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon: *Klin Wschr* **52**, 827–833.
- Ewe, K., Ueberschaer, B. et al. (1995): Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector: *Aliment Pharmacol Ther* **9**, 69–73.
- Ewe, K., Wanitschke, R. (1980): The effect of cathartic agents on transmucosal electrical potential difference in the human rectum: *Klin Wschr* **58**, 299–306.
- Ferlemann, G., Vogt, W. (1965): Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien: *Naunyn-Schmiedebergs Arch exp Path Pharmacol* **250**, 479–87.
- Fischer, E., Fischer, O. (1878): Justus Liebigs Ann Chem 194, 25 Constipation: whole gut transit times, measured by a new simplified method, are not shortened by opioid antagonists: *Aliment Pharmacol Therap* **1**, 331–338.
- Goerg, K. J., Wanitschke, R. et al. (1988): Rhein stimulates active chloride secretion in the short-circuited rat colonic mucosa: *Pharmacology* **36** (suppl 1), 111–119.
- Hansky, J., Connell, A. M. (1962): Measurement of gastrointestinal transit using radioactive chromium: *Gut* **3**, 187–188.
- Hardcastle, J. D., Mann, C. V. (1968): Study of large bowel peristalsis: *Gut* **9**, 512–20.
- Heaton, K. W., Cripps, H. A. et al. (1993): Straining at stool and laxative taking in an English population: *Dig Dis Sci* **38**, 1004–8.
- Hinds, J. P., Stoney, B. et al. (1989): Does gender on the menstrual cycle affect colonic transit?: *Am J Gastroenterol* **84**, 123–26.
- Hing, M. (1991): Constipation: *Med J Australia* **155**, 105–106.
- Hinton, J. M., Lennard-Jones, J. E. et al. (1969): A new method for studying gut transit times using radiopaque markers: *Gut* **10**, 842–47.
- Hoelzel, F. (1930): The rate of passage of inert materials through the digestive tract: *Am J Physiol* **92**, 466–97.

- Jauch, R., Hammer, R. et al. (1977): Pharmakokinetik und Metabolismus von Na-Picosulfat bei der Ratte: *Arzneim-Forsch* **27**, 1045–50.
- Jauch, R., Hankwitz, R. et al. (1975): Bis(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The common laxative principle of bisacodyl and sodium picosulfate: *Arzneim-Forsch* **25**, 1796–1800.
- Kirwan, W. O., Smith, A. N. (1974): Gastrointestinal transit time estimated by an isotope capsule: *Scan J Gastroenterol* **9**, 331–35.
- Klatt, G. R. (1983): Role of subtotal colectomy in the treatment of incapacitating constipation: *Am J Surg* **145**, 623–25.
- Klauser, A. G., Peyerl, C. et al. (1992): Nutrition and physical activity in chronic constipation: *Eur J Gastroenterol Hepatol* **4**, 227–33.
- Krevsky, B., Malmud, L. S. (1986): Colonic transit scintigraphy. A physiologic approach to the quantitative measurement of colonic transit in humans: *Gastroenterology* **91**, 1102–12.
- Krevsky, B., Maurer, A. et al. (1989): Patterns of colonic transit in chronic idiopathic constipation: *Am J Gastroenterol* **84**, 127–32.
- Kuijpers, H., Schreve, R. (1986): Diagnosis of functional disorders of defecation causing the solitary rectal ulcer syndrom: *Dis Col Rectum* **29**, 126–9.
- Lennard-Jonnes, J. E. (1993): Clinical Management of Constipation: *Pharmacology* **47 (suppl 1)**, 216–23.
- MacDonald, A., Baxter, J. N. et al. (1993): Idiopathic slow-transit constipation: *Br J Surg* **80**, 1107–11.
- Meier, R., Beglinger, C. et al. (1992): Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte der Dickdarmtransitzeit bei Gesunden: *Schweiz Med Wochenschr* **122**, 940–43.
- Meier, R., Beglinger, C. et al. (1993): Dickdarmmotilität: *Schweiz Med Wochenschr* **123**, 32–38.
- Melkersson, M., Anderson, H. et al. (1983): Intestinal transit time in constipated and non-constipated geriatric patients: *Scan J Gastroenterol* **18**, 593–97.
- Metcalf, A., Phillips, F. et al. (1987): Simplified assessment of segmental colonic transit: *Gastroenterology* **92**, 40–47.

- Meyer-Wyss, B. (1991): Dickdarmsmotilität: Vom Colon irritabile bis zur Obstipation: *Therapeutische Umschau* **48**, 488–93.
- Müller-Lissner, S. (1989): Chronische Obstipation: Diferentialdiagnose, Diferentialtherapie: *Die Internistische Welt* **49**, 168–72.
- Müller-Lissner, S. (1990): Welche Formen der Obstipation können von einer Behandlung mit motilitätswirksamen Pharmaka profitieren?: *Z Gastroenterol* **28 (Suppl.)**, 89–91.
- Müller-Lissner, S. (1992): Nebenwirkungen von Laxantien: *Z Gastroenterol* **30**, 418–27.
- Müller-Lissner, S. (1995): Obstipation und fäkale Inkontinenz: *Internist* **36**, 716–20.
- Müller-Lissner, S. A., Akkermans, L. M. A. (1989): *Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz*: Springer, Berlin–Heidelberg–New York–Toronto.
- Nell, G., Forth, W. et al. (1971): Ein- und Ausstrom von Natrium an Dünn- und Dickdarm: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **269**, 423–24.
- Nell, G., Overhoff, H. et al. (1973 a): The influence of water gradients and oxyphenisatin on the net transfer of sodium and water in the rat colon: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **277**, 363–72.
- Nell, G., Overhoff, H. et al. (1973 b): Influx and efflux of sodium in jejunal and colonic segments of rat under influence of oxyphenisatin: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **277**, 53–60.
- Nell, G., Rummel, W. et al. (1972): Abolition of the apparent Na⁺-impermeability of the colon mucosa: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **274**, R 81.
- Painter, N. S. (1980): Constipation: *Practitioner* **224**, 387–91.
- Pala, G., Coppi, G. et al. (1966): On the laxative properties of sulfuric esters of phenols, with particular reference to 4,4'-(2-picolylidene)-bis-phenylsulfuric acid disodium salt (picosulfol): *Arch int Pharmacodyn* **164**, 356.
- Payler, D. K., Pomare, E. W. et al. (1975): The effect of wheat bran on intestinal transit: *Gut* **16**, 209–13.
- Pindur, U., Akgün, E. (1983): Tri- und Tetra-aryl (bzw. -hetaryl)-methane als Pharmaka: *Pharmazie in unserer Zeit* **12**, 135–144.

- Preston, D. M., Lennard-Jones, J. E. (1985): Anismus in chronic constipation: *Dig Dis Sci* **30**, 413–8.
- Preston, D. M., Lennard-Jones, J. M. (1986): Severe chronic idiopathic constipation of young woman: „idiopathic slow transit constipation“: *Gut* **27**, 41–48.
- Rachmilewitz, D., Karmeli, F. et al. (1980): Effects of bisacodyl on cAMP and Prostaglandin E₂ contents, (Na+K) ATPase, Adenyl Cyclase, and Phosphodiesterase Activities of Rat Intestine: *Dig Dis Sci* **25**, 602–608.
- Read, N. W., Timm, J. M. (1986): Defecation and the pathophysiology of constipation: *Clinics in gastroenterology* **15**, 937–65.
- Roth, W. (1988): Pharmakokinetik und laxierende Wirkung von Bisacodyl nach Gabe verschiedener Zubereitungsformen: *Arzneim Forsch* **38**, 570–74.
- Sandler, R. S., Drossmann, D. A. (1984): Bowel habits in young adults not seeking health care: *Dig Dis Sci* **32**, 841–45.
- Sarna, S. K. (1986): Myoelectric correlates of colonic motor complexes and contractile activity: *Am J Physiol* **250**, G 213.
- Sarna, S. K., Waterfall, W. E. et al. (1981): Types of human colonic electrical activities recorded postoperatively: *Gastroenterology* **81**, 61.
- Saunders, D. R., Sillery, J. et al. (1977): Effect of bisacodyl on the structure and function of rodent and human intestine: *Gastroenterology* **72**, 849–56.
- Schang, J. C., Devroede, G. (1983): Fasting and postprandial myoelectric spiking activity in the human sigmoid colon: *Gastroenterology* **85**, 1048–53.
- Schang, J. C., Hèmond, M. et al. (1986a): Changes in colonic myoelectric spiking activity during stimulation by bisacodyl: *Can J Physiol Pharmacol* **64**, 39–43.
- Schang, J. C., Hèmond, M. et al. (1986b): Myoelectrical activity and intraluminal flow in human sigmoid colon: *Dig Dis Sci* **31**, 1331.
- Schmidt, L. (1953): Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse von Verbindungen mit laxierender Wirkung: *Arzneim Forsch* **3**, 19–23.
- Schubert, E., Strunz, U. et al. (1975): Zur Wirkungsweise von Bisacodyl auf die glatte Muskulatur des Dünne- und Dickdarms von Meerschweinchen: *Arzneim Forsch* **25**, 1053–56.

- Shafik, A. (1993): Constipation: *Drugs* **45**, 528–40.
- Shouler, P., Keighley, M. R. B. (1986): Changes in colorectal function in severe chronic idiopathic constipation: *Gastroenterology* **90**, 414–20.
- Soffer, E. E., Scalabrini, P. et al. (1989): Prolonged ambulant monitoring of human colonic motility: *Am J Physiol* **257**, G 601.
- Sonnenberg, A. (1989): Epidemiologie der Obstipation: in S. A. Müller-Lissner, L. M. A. Akkermans, eds, 'Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz': Springer, Berlin–Heidelberg–New York–Toronto.
- Steward, R. B., Moore, M. T. et al. (1992): Correlates of constipation in an ambulatory elderly population: *Am J Gastroenterol* **87**, 859–64.
- Sund, R. B., Songedal, K. et al. (1981): Enterohepatic circulation, urinary excretion and laxative action of some bisacodyl derivatives after intragastric administration in the rat: *Acta pharmacol toxicol* **48**, 73–80.
- Sund, R., Roland, M. et al. (1982): Biliary excretion of bisacodyl and picosulfate in men. Studies in gallstone patients after biliary tract surgery: *Acta pharmacol toxicol* **50**, 50–57.
- Talley, N. K., O'Keefe, E. A. et al. (1992): Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population based study: *Gastroenterology* **102**, 895–901.
- Thiede, A., Kraemer, M. et al. (1995): Diagnostik der chronischen Obstipation: *Dtsch. med. Wschr.* **120**, 449–53.
- Thompson, W. G., Heaton, K. W. (1980): Functional bowel disorders in apparently health people: *Gastroenterology* **79**, 283–8.
- Turnbull, G. K., Thompson, D. G. et al. (1989): Relationships between symptoms, menstrual cycle and oro-caecal transit in normal and constipated women: *Gut* **30**, 30–34.
- Voderholzer, W. A., Schatke, W. et al. (1997): Clinical Response to Dietary Fibre Treatment of Chronic Constipation: *AJG* **92**, 95–98.
- Vogt, W., Schmidt, G. et al. (1965): Die Bedeutung der Glucuronidbildung und -spaltung für das Schicksal von Dihydroxy-diphenylpyridylmethan: *Arch exp Path Pharmacol* **250**, 488–95.
- Wald, A. W., Theil, D. H. et al. (1981): Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle: *Gastroenterology* **80**, 1497–1500.

- Wanitschke, R., Karbach, U. (1988): Influence of rhein on rat colonic Na,K-ATPase and permeability in vitro: *Pharmacology* **36** (suppl 1), 98–103.
- Weist, F. R., Birkner, H. (1974): Zur Pharmakokinetik von Bisacodyl (Dulcolax) nach oraler und rektaler Applikation: *Therapiewoche* **24**, 2281–83.
- Whitby, L. G., Lang, D. (1960): Experience with the chromic oxide method of fecal marking in metabolic balance investigations on humans: *J Clin Invest* **39**, 854–63.

Lebenslauf

Name:	Benkwitz
Vorname:	Catharina
Geburtsdatum:	22. Juni 1968
Geburtsort:	Berlin
Familienstand:	ledig
Schulbildung:	
1975–1985	Polytechnische Oberschule in Berlin
1985–1987	Erweiterte allgemeinbildende Oberschule in Königs Wusterhausen,
1987	Abitur
Studium und praktische Tätigkeit:	
09/1987–08/1988	Vorpraktikum im Städt. Krankenhaus Berlin–Prenzlauer Berg
09/1988–08/1994	Studium Humanmedizin an der Humboldt–Universität zu Berlin
29.08.1994	Erlaubnis zur Tätigkeit als Ärztin im Praktikum
17.10.1994–16.04.1996	Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin Städtisches Krankenhaus Berlin–Weißensee
17.04.1996	Approbation
seit dem 17.04.1996	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Berlin–Weißensee, (seit 01.04.1997 Park–Klinik Weißensee)

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt wurde. Sie stellt keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Catharina Benkwitz
30. Juni 1999