

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK
FLORENCE NIGHTINGALE KRANKENHAUS DÜSSELDORF
CHEFARZT PROF. DR. ERCKENBRECHT

**UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUß VON SUMATRIPTAN AUF DIE PERZEPTION
INTRAREKTALER DEHNUNGSREIZE**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

VORGELEGT VON

ANDREAS KOCH 2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. Erckenbrecht
Koreferent: Prof. Dr. vom Dahl

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	4
1.1. Ziel der Untersuchung	4
1.2. Hintergrund der Untersuchung	4
1.3. Das Reizdarmsyndrom (IBS)	5
1.3.1. Definition	5
1.3.2. Epidemiologie	6
1.3.3. Pathophysiologie	7
1.3.4. Bisherige Behandlungskonzepte	9
1.4. Sumatriptan	12
1.4.1. Chemie	12
1.4.2. Wirkungen am ZNS	13
1.4.3. Wirkungen am Gastrointestinaltrakt	13
1.5. Der Transmitter Serotonin	14
2. Fragestellungen	16
3. Methodik	16
3.1. Studiendesign	16
3.2. Probanden	16
3.3. Die Sumatriptan Injektion	17
3.4. Intrarektale Druck- und Volumenmessung (Barostat)	18
3.5. Definition der rektalen Perzeptionsschwellen	19
3.6. Subjektive Einschätzungen der Reizstärke	19
3.7. Untersuchungsablauf	20
3.8. Datenauswertung	22

4. Ergebnisse	23
4.1.1. Untere Perzeptionsschwelle (Wahrnehmung)	23
4.1.2. Mittlere Perzeptionsschwelle (Stuhldrang)	26
4.1.3. Obere Perzeptionsschwelle (Schmerz)	29
4.1.4. Tonische Einzelplateaus	32
4.2. Regressionsanalyse	37
4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	40
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung	43
7. Literatur	44
8. Anhang	47
8.1. Randomisierungsprotokoll	47
8.2. Einzelmesswerte	48
8.3. Danksagung	54
8.4. Lebenslauf	55

1. EINLEITUNG

1.1. ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Die folgende Untersuchung hat das Ziel, den Einfluß von Sumatriptan auf die Sensibilität und den muskulösen Tonus im Rektum gesunder Personen zu untersuchen. Die Ergebnisse könnten weitreichende Konsequenzen für neue Behandlungsstrategien des Reizdarmsyndroms (IBS) haben.

1.2.1. HINTERGRUND DER UNTERSUCHUNG

Die Sensibilität des Dickdarms hat eine besondere Bedeutung in der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms (englische Bezeichnung: irritable bowel syndrome)(Ritchie et al 1973). Neben Veränderungen der Motorik und Sekretion scheinen Störungen in der Perzeption nozizeptiver Dehnungsreize eine wichtige Rolle in der Auslösung der Symptome des Reizdarmsyndroms (IBS) zu spielen. Therapeutische Möglichkeiten zur Beeinflussung der Viszeroperzeption sind bis heute weitgehend unbekannt (Konsensusbericht Reizdarmsyndrom 1999). In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob pharmakologische Eingriffe in den Serotoninstoffwechsel zu Änderungen der Viszeroperzeption führen können.

Die Diagnose des Reizdarmsyndroms (IBS) wird mit Hilfe der Rome II Kriterien gestellt (Gut 2000). Diese sind erfüllt, wenn in 12 Wochen oder mehr, während der letzten 12 Monate, ein abdominales Unwohlsein oder abdominale Schmerzen bestanden, bei denen zwei der folgenden zusätzlichen drei Kriterien vorlagen:

1. Besserung nach Defäkation.
2. Änderung der Stuhlfrequenz.
3. Änderung der Stuhlbeschaffenheit.

Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten sind derzeit symptomatische medikamentöse Behandlung, diätetische Maßnahmen und Psychotherapie (Konsensusbericht Reizdarmsyndrom 1999). Alle bisher bekannten Therapiemaßnahmen sind bei hoher Besserungsrate unter Placebo nur unbefriedigend wirksam. Das pathophysiologische Korrelat dieser Funktionserkrankung des Gastrointestinaltrakts ist heute nicht bekannt. Bei Patienten, bei denen das Leitsymptom Diarrhö neben den obengenannten abdominalen Schmerzen vorliegt, scheint eine Überempfindlichkeit gegenüber einer Dehnung der Darmwand und damit eine viszerale Perzeptionsstörung vorzuliegen (Ritchie et al 1973).

Sumatriptan ist ein selektiver Agonist am Serotoninrezeptor, der unter anderem wegen seiner Wirkung auf die intrakranialen Hirngefäße mit gutem Erfolg zur Behandlung der Migräne eingesetzt wird. Tierexperimentell sind durch die Aktivierung von 5-HT₁ Rezeptoren, für die Sumatriptan spezifisch ist, Auswirkungen auf das enterische Nervensystem beschrieben worden (Tack et al 1992). Auf dieser Grundlage untersuchte bereits Tack (Tack et al 2000) die Tonus- und die Perzeptionsänderungen im oberen Gastrointestinaltrakt des Menschen unter Sumatriptan mittels Barostat. Dabei stellte er fest, dass Sumatriptan eine Relaxation des Magenfundus bewirkte, so dass größere gastrale Volumina vor dem Erreichen der Perzeptionsschwellen toleriert wurden. Sumatriptan hat somit das Potential, ein Therapeutikum bei funktioneller Dyspepsie zu werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob bei Menschen ein Einfluß von Sumatriptan auf den muskulären Tonus und die Sensibilität gegenüber Dehnungsreizen auch im unteren Verdauungstrakt (Rektum) festzustellen ist.

1.3. DAS REIZDARMSYNDROM (IBS)

1.3.1. DEFINITION

Beim Reizdarmsyndrom handelt es sich um eine Erkrankung der Abdominalorgane, die durch das Auftreten von im Unterbauch lokalisierten Schmerzen und dem gleichzeitigen Auftreten von Änderungen des Stuhlgangs charakterisiert ist. Die Diagnose erfordert den Ausschluss einer organisch oder biochemisch definierten Erkrankung der Abdominalorgane (Gut 2000). Die Erkrankung kann somit nur anhand typischer Symptome diagnostiziert werden. Dabei hat eine Arbeitsgruppe innerhalb ihrer Konsensus-Konferenz in Rom 1998 einen Vorschlag gemacht (s. Kapitel 1.3.3.). Es handelt sich um eine für wissenschaftliche Studien akzeptable, für die klinische Situation jedoch sehr theoretische Definition.

1.3.2. EPIDEMIOLOGIE

Das Reizdarmsyndrom (IBS) ist eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz wird für verschiedene Länder mit Raten von 7 bis 25 Prozent angegeben (Zuckerman et al. 1995, Heaton et al 1995, Schlemper et al 1993). Für Deutschland beträgt sie etwa 10 Prozent der erwachsenen Bevölkerung unter 65 Jahren (Holtman et al. 1995). Die schwankenden Zahlen beruhen darauf, dass in den verschiedenen epidemiologischen Studien unterschiedliche Kriterien zur Stellung der Diagnose Reizdarmsyndrom verwendet wurden.

Nur etwa ein Fünftel der Personen mit abdominellen Beschwerden sucht einen Arzt auf, wobei bei 20 bis 50 Prozent der Patienten, die einen Gastroenterologen aufsuchen, die Diagnose Reizdarmsyndrom gestellt wird (Sandler et al. 1984; Jones et al. 1992). Dies liegt zum Teil daran, dass mehr als zwei Drittel der Patienten die Beschwerden als mild empfinden, während mäßig starke oder schwere Beschwerden nur von einem Drittel der Betroffenen angegeben werden.

In den Industrienationen sind Frauen fast doppelt so häufig betroffen wie Männer (in Indien sind Männer häufiger betroffen). Die Ursache hierfür ist letztendlich nicht geklärt.

Es kommen einerseits der Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Darmphysiologie in Betracht, andererseits wird ein anderes Verhalten von Frauen im Umgang mit Körpersymptomen und Krankheit diskutiert.

Das mittlere Lebensalter überwiegt bei der Erstdiagnose. So sind Patienten, die zum ersten Mal mit einem Reizdarmsyndrom ärztlich behandelt werden, meist zwischen 30 und 50 Jahre alt. Nach dem 60. Lebensjahr nimmt die Inzidenz der Erkrankung ab (Heaton et al. 1992).

Patienten mit Reizdarmsyndrom sind in ihrer Lebenserwartung gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht eingeschränkt. Die Erkrankung hat jedoch eine enorme und vor allem langjährige Minderung der Lebensqualität der Betroffenen zur Folge (Agréus et al. 1995, Kay et al. 1995). Außerdem verursacht das Reizdarmsyndrom durch Arbeitsunfähigkeit und Frühberentungen erhebliche volkswirtschaftliche Kosten. In Studien aus Skandinavien (Nyren et al. 1992) und den USA (Talley et al 1991, Taub et al 1995) zeigte sich, dass die indirekten Kosten, z.B. durch Arbeitsausfall, um ein Vielfaches höher liegen als die direkten Kosten der Therapie des Reizdarmsyndroms (Nyren et al. 1992).

1.3.3. PATHOPHYSIOLOGIE

Das Reizdarmsyndrom (IBS) gehört nosologisch zu den funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen. Es fehlen strukturelle (z.B. chronisch entzündliche Veränderungen) und biochemische (z.B. Enzymmangel) Normabweichungen unter Verwendung routinemäßig verfügbarer Untersuchungsverfahren.

Es ist gekennzeichnet durch drei Hauptsymptome:

I. Abdominale Schmerzen, oft in Beziehung zur Defäkation (meist Erleichterung durch Defäkation).

II. Veränderung der Defäkation in mindestens zwei der folgenden Aspekte:

- Frequenz
- Konsistenz (hart, breiig, wässrig, Veränderung konstant oder wechselnd)
- Passage mühsam, gesteigerter Stuhldrang; Gefühl der inkompletten Darmentleerung.

III. Häufig assoziiert sind ein Gefühl der abdominalen Distension und/oder Blähungen.

Da die Störungen nicht nur auf das Kolon, sondern auch auf den Dünndarm zu beziehen sind, sollten die Bezeichnungen "Colon irritabile" oder "spastisches Kolon" zugunsten des Terminus "Reizdarmsyndrom" aufgegeben werden. Diese Bezeichnung folgt zudem dem international gebräuchlichen Begriff "irritable bowel syndrome (IBS)". In der Vergangenheit wurde das Reizdarmsyndrom oft lediglich als Motilitätsstörung verstanden. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre legen jedoch ein anderes oder zusätzliches pathogenetisches Konzept nahe. Die mit dem Reizdarmsyndrom assoziierten Störungen der intestinalen Motilität (Diarrhöe/Obstipation) werden heute daher nicht mehr als Ursache der Erkrankung angesehen. Spezifische motorische Muster, die für das Reizdarmsyndrom charakteristisch wären, wurden nicht nachgewiesen.

Da Motilitätsstörungen die Schmerzsymptomatik des Reizdarmsyndroms nicht ausreichend erklären können, wurde nach anderen pathophysiologischen Konzepten gesucht. Ballondehnungsstudien des Ileums und Kolons bei Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigten eine erniedrigte Reizschwelle bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (Ritchie et al 1973). So wurden Dehnungsreize von Betroffenen als schmerzhaft empfunden, die bei gesunden Kontrollpersonen keine Schmerzen verursachten. Diese Studien legten den Grundstein für das Konzept der "viszeralen Hyperalgesie" als bislang einziges, durch übereinstimmende Studien belegtes Modell für die Pathogenese des Reizdarmsyndroms.

Die Tatsache, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom normale oder sogar erhöhte Reizschwellen im Rahmen einer Stimulation von somatischen Schmerzrezeptoren haben, bedeutet gleichzeitig, dass die Hypersensitivität spezifisch für den Magen-Darm-Trakt ist. Befunde aus dem Ösophagus, dem Magen und dem Darm sprechen dafür, dass es sich häufig um eine generalisierte Störung des gesamten Gastrointestinaltraktes handelt und eine Trennung dieser Störungen in den oben genannten unterschiedlichen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes nur eingeschränkt erfolgen kann.

Die Mechanismen, die zur viszeralen Hypersensitivität führen, werden derzeit untersucht. Aufgrund der bislang vorliegenden Forschungsergebnisse scheinen eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren die Funktion von Neurorezeptoren und afferenten spinalen Neuronen sowie die zentralnervöse Verarbeitung afferenter Signale zu verändern. Zu diesen Faktoren zählen Entzündungen, Motilität oder lokale Irritationen von Nervenendigungen, aber auch psychologische und genetische Aspekte. Als Folge werden zentralnervöse Verarbeitungsprozesse, die die Übertragung von viszeralen Reizen regulieren, langfristig sensibilisiert. Dies kann über die Rekrutierung von normalerweise nicht aktivierten spinalen Schmerzfasern als Antwort auf Entzündungen oder Verletzungen geschehen. Im Verlauf der Aktivierung wird dann die zentrale Verarbeitung von afferenten Signalen in der Weise verändert, dass sonst nicht bewusst verarbeitete Reize als Schmerz wahrgenommen werden. Bei dem Modell der viszeralen Hypersensitivität sind eine Vielzahl von Mediatoren beschrieben, die eine Bedeutung für die Sensibilisierung von Nervenendigungen haben. Vor allem das Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) und der 5-HT₃-Rezeptor scheinen eine zentrale Rolle zu spielen und bieten erste Ansätze für eine kausale Therapie des Reizdarmsyndroms.

Reizdarmsyndrom - Patienten weisen oft psychopathologische Auffälligkeiten wie beispielsweise Depressionen, Ängstlichkeit oder Somatisierungen auf. Diese abnormen Persönlichkeitsmerkmale sind jedoch nicht spezifisch für diese Erkrankung. Eine psychische Prädisposition zur Entwicklung eines Reizdarmsyndroms ist möglich, aber nicht bewiesen.

1.3.4. BISHERIGE BEHANDLUNGSKONZEPTE

Eine begründete Therapieempfehlung des Reizdarmsyndroms (IBS) ist gegenwärtig aufgrund des Fehlens von umfassend gesicherten pathogenetischen Kenntnissen nicht möglich.

Die Therapie des Reizdarmsyndroms (IBS) stützt sich auf drei Säulen :

- I. Allgemeinmaßnahmen: Ärztliche Führung, Ernährung etc.
- II. symptomatische medikamentöse Therapie
- III. psychosomatische Grundversorgung und Psychotherapie

Der graduelle Einsatz und die Intensität der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach der Schwere des Reizdarmsyndroms (IBS). In Anlehnung an Drossman und Thompson (Drossman / Thompson 1992) richtet sich der Schweregrad des IBS nach der Anzahl und Intensität folgender Faktoren:

Lebensqualität, darmbezogene Beschwerden, nicht indizierte Operationen, Anzahl der Medikamente, Arbeitsunfähigkeit, Krankenhausaufenthalte, Anzahl der Arztbesuche, Häufigkeit des Arztwechsels, Anzahl und Intensität diagnostischer Maßnahmen, Begleitsymptome, psychosoziale Beeinträchtigungen, Krankheitsdauer. Eine nicht näher analysierte Zahl von Patienten konsultiert jedoch trotz rezidivierender oder chronischer leichter bis mittelstarker Beschwerden eines Reizdarmsyndroms (IBS) keinen Arzt.

I. Allgemeinmaßnahmen / Ernährung

Gegenwärtig werden folgende nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen in abnehmender Wichtigkeit empfohlen (Lynn et al 1993 und 1995, Drossmann et al 1992 und 1997, Weber et al 1992, Hotz et al 1997, Bennet et al 1987, Blanchart et al 1993):

1. Klare Diagnosevermittlung mit Interpretation der Diagnoseergebnisse
(Rückversicherung des Patienten)
2. Aufklärung über Wesen und Ursache der Beschwerden
3. Vermeiden wiederholter Diagnostik
4. Wiederholte Arzt-Patienten-Gespräche zur Förderung eines stabilen Vertrauensverhältnisses
5. Förderung der Eigenverantwortung
6. Konfliktklärung in psychosozialen Bereichen
7. Aufzeigen von unterstützenden medikamentösen Maßnahmen
8. Ernährungsberatung
9. Einfach erlernbare Entspannungsübungen (progressive Muskelentspannung)
10. Identifizierung und Abbau von allgemeinen Streßfaktoren
11. Allgemeine körperlich kräftigende (roborierende) Maßnahmen

Ernährungseinflüsse auf die Erkrankung sind möglich, wenngleich gesicherte Daten in der Literatur fehlen (Heaton et al 1985, Klein 1988).

Die Verordnung einer spezifischen Diät ist in der Regel nicht erforderlich, dagegen ist eine Ernährungsberatung, die die individuelle Verträglichkeit bestimmter Speisen berücksichtigt, hilfreich.

Bestimmte Nahrungsstoffe und Genussmittel wie fette Speisen, Hülsenfrüchte, Gewürze und Alkohol können Beschwerden auslösen, gelegentlich auch Nikotin, Kaffee und Milchprodukte. Im Einzelfall können sowohl die Zusammensetzung der Speisen als auch die zeitliche Beziehung zur Nahrungsaufnahme für die Beschwerdeauslösung eine Rolle spielen.

Eine erhöhte ballaststoffhaltige Kost kann Beschwerden verstärken, in erster Linie durch Gasbildung (Francis et al 1994).

Die Anwendung von Ernährungsprotokollen und -tagebüchern kann hilfreich sein, insbesondere zur Bestimmung von Eliminationskostformen, die bei der subjektiven Nahrungsintoleranz berücksichtigt werden können (Drossman et al 1992 und 1997, Nanda et al 1989).

II. Medikamentöse Therapie (Hotz et al 1997)

Medikamente sollten beim Reizdarmsyndrom (IBS) zeitlich begrenzt und symptomorientiert eingesetzt werden. Die Indikation der einzelnen Substanzen kann sich entsprechend der Unterteilung des Reizdarmsyndroms (IBS) in fünf Subtypen nach den Hauptsymptomen richten wie 1. Schmerzen im Bauch, 2. Blähungen, Blähgefühl, 3. Obstipation, 4. unregelmäßiger Stuhlgang mit Wechsel von Obstipation und Diarrhö, 5. Diarrhö (Drossman et al 1992 und 1997, Weber 1992). Die Indikationen für die einzelnen gebräuchlichen Substanzklassen und Medikamente richten sich nach den vorherrschenden Symptomen des Reizdarmsyndroms (IBS) und nach deren in Studien untersuchter Wirksamkeit sowie den klinischen Erfahrungen.

a) Anticholinergika (bei Schmerzen/Spasmen)

Eine Wirksamkeit ist besonders bei akuten krampfartigen Schmerzzuständen als Suppositorien möglich. Bevorzugt empfohlen werden Butylscopolamin (z.B. Buscopan®), Trospirumchlorid (z.B. Spasmex®) sowie in niedrigen Dosen anticholinerg wirkende trizyklische Antidepressiva.

b) Laxantien (bei Obstipation)

Abführmittel werden beim obstipations -dominanten Typ vorwiegend in Kombination mit Ballaststoffen eingesetzt, wenn diese allein zur Stuhlregulierung nicht ausreichen. Empfohlen werden osmotische und sekretorisch-antiresorptiv wirkende Mittel. Beispiel: Laktulose (Bifiteral®) bzw. Bisacodyl (Dulcolax®).

- c) Muskelrelaxanzien (bei Schmerzen/Spasmen)
Beispiele: Mebeverin (Duspatal®)
- d) Antidiarrhoika (bei Diarrhötyp mit oder ohne Schmerzen)
Beispiel: Loperamid (Imodium®)
- e) Oberflächenaktive Substanzen (Gas / Blähtyp)
Beispiel: Polysiloxanpräparate (Lefax®, Sab simplex®)
- f) Bakterienpräparate (Gas / Blähtyp)
Beispiel: E.-coli Nissle (Mutaflor®)
- g) Phytotherapeutika (Gas-/Blähtyp und Schmerztyp)
Beispiel: Arzneimittel aus Heilpflanzen (Carminativum®)
- h) Psychopharmaka / Antidepressiva (Schmerzen, Komorbidität mit Depression)
Beispiele: Amitriptylin (Saroten®), Imipramin (Tofranil®), Doxepin (Aponal®)
- i) Serotoninwiederaufnahmehemmer (noch zu geringe Erfahrungen)
Beispiel: Fluoxetin (Fluctin®)
- j) Neuroleptika (vorwiegend psychiatrische Grundkrankheit)
Beispiele: Sulpirid (Meresal®), Fluspilirin (Imap®)
- k) Tranquillanzien, Anxiolytika, Pflanzliche Psychopharmaka (vorwiegend psychiatrische Grundkrankheit)

III. Psychosomatische Grundversorgung und Psychotherapie

Folgende psychotherapeutische Verfahren können besonders in Kombination zu einer Reduktion der körperlichen Symptome führen:

1. Verhaltenstherapeutische Kombinationsverfahren
2. Psychoanalytische Kurzzeittherapie
3. Kognitive Verhaltenstherapie
4. Progressive Muskelentspannung
5. Hypnotherapie

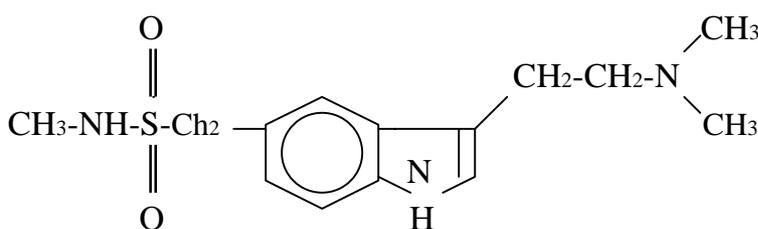
1.4. SUMATRIPTAN

Bei dem in der Studie verabreichten Wirkstoff Sumatriptanhydrogensuccinat (Handelsname Imigran®) handelt es sich um einen selektiven Agonisten an 5-HT₁-Rezeptoren inklusive der 5-HT_{1B/1D} Subtypen mit einer hohen Affinität und relativen Spezifität für den 5-HT_{1D} Rezeptor-Subtyp sowie einer geringen Affinität zu den 5-HT_{1A} und 5-HT_{1F} Rezeptorsubtypen. Auswirkungen auf die Aktivität der 5-HT₂ oder 5-HT₃ Rezeptorsubtypen sowie auf muskarinische, dopaminerge D₁- und D₂-, benzodiazepinerge α₁-, α₂- oder β- Rezeptoren wurden nicht festgestellt. Die bisher zugelassenen Anwendungsgebiete sind der Migräneanfall mit und ohne Aura sowie der Cluster- Kopfschmerz (Horten-Syndrom). Die rezeptorvermittelte Wirkungsweise von Sumatriptan besteht in einer Vasokonstriktion großer zerebraler Blutgefäße, die bei Migräne- und Cluster - Kopfschmerzpatienten die Beschwerden verursacht.

1.4.1. CHEMIE

Sumatriptan besteht aus einem Phenylhydrazinderivat, das mit Phenyltoinacetaldehyd in Ethanol kondensiert wird und anschließend mit Ethanol-HCL zu einem Indolderivat zyklisiert wird. Nach Abspaltung der Phenylthiolgruppe mit Raney-Nickel entsteht mit Oxalhydrochlorid / Dimethylamin ein 3-Oxalylindolderivat, dass mit LiAH₄ in FHF zu Sumatriptan reduziert wird.

Abb1. Strukturformel von Sumatriptan



Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe liegt bei nahezu 100%, nach oraler Gabe bei 14%. Nach subkutaner, oraler, nasaler oder rektaler Applikation wird Sumatriptan zu einem pharmakologisch inaktiven Säureanalogon umgewandelt (Fowler et al. 1991, Scott 1994). Dieses wird als freie Säure und nach Glukoronidierung in der Leber als Glukoronidkonjugat zu 97% über die Nieren und zu 3% mit dem Faeces ausgeschieden.

1.4.2. WIRKUNGEN AM ZENTRALEN NERVENSYSTEM

Im ZNS hat Sumatriptan als Serotoninagonist vor allem vasokonstriktive Effekte durch 5-HT_{1B}-Rezeptoren, die auf der glatten Gefäßmuskulatur zerebraler Arterien und arteriovenöser Anastomosen liegen (Panconesi et al 1993 und Ferrari et al 1995). Über den 5-HT_{1D}-Rezeptorsubtyp (ein präsynaptischer Autorezeptor), welcher hauptsächlich in nervalen Geweben vorkommt (Plosker et al. 1994 und Wilkinson et al. 1995) wird an den neuropeptidfreisetzenden sensorischen Trigeminafasern eine Unterdrückung der neurogenen Entzündung bewirkt, was Schmerzen zusätzlich mindert (Goadsby et al. 1993).

1.4.3. WIRKUNGEN AM GASTROINTESTINALTRAKT

Die Wirkungen von Sumatriptan am Gastrointestinaltrakt sind bisher weitestgehend unerforscht. Fest steht, dass Sumatriptan, als Agonist am 5-HT_{1P} Rezeptor, an myenterischen Neuronen im Magenantrum des Meerschweinchens eine Relaxation bewirkt.

Auch beim Menschen induziert Sumatriptan durch den 5-HT_{1P} Rezeptor eine Relaxation im Magenantrum, wodurch größere intragastrale Volumina toleriert werden, bevor die Schwelle des Unwohlseins erreicht wird (Tack et al. 1996). In einer weiteren klinischen Studie wurde ein Einfluss auf die Steuerung der interdigestiven Motilität beobachtet, wobei der Zyklus des interdigestiven migrierenden Motorkomplexes (MMC) zeitlich verkürzt wird (Tack et al 1998, 2000). Verdonck (Verdonck et al 1999) beschrieb, dass Sumatriptan den gastrokolischen Reflex unterdrückt. Die unter Sumatriptan auftretende Nebenwirkung von thorakalem Schmerz und Engegefühl wird in einigen Studien untersucht. Foster (Foster et al 1997) sowie Tack (Tack et al 1999) führen diese Erscheinung auf oesophagale Spasmen, die durch Sumatriptan ausgelöst werden und nicht auf kardial bedingte Schmerzen zurück. Die Speiseröhre ist Ziel weiterer Untersuchungen im Zusammenhang mit Sumatriptan. So findet Sifrim (Sifrim et al 1998), dass der Druck im unteren Oesophagusphinkter (UÖS) postprandial unter Sumatriptan erniedrigt ist, was zu einer Steigerung von gastrooesophagalem Reflux führt.

1.5. DER TRANSMITTER SEROTONIN (5-HYDROXYTRYPTAMIN)

Das biogene Amin Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Derivat der essentiellen Aminosäure Tryptophan und kommt hauptsächlich (90%) in den enterochromaffinen Zellen der Mukosa des Darms vor. Hier wird 5-HT in Vesikeln gespeichert und kann auf verschiedene Reize sowohl auf der luminalen als auch auf der basolateralen Seite freigesetzt werden. Diese Zellen werden durch efferente Neurone innerviert. Freigesetztes 5-HT kann afferente, sich in der Umgebung von enterochromaffinen Zellen befindende Nervenfasern stimulieren. Diese Fasern verlaufen im Nervus vagus zum Hirnstamm und spielen u.a. eine Rolle bei der Auslösung des Brechreflexes. Beim Karzinoidsyndrom, das auf einer Entartung und Expansion der enterochromaffinen Zellen beruht, kommt es zu einer periodischen Ausschüttung von 5-HT und anderen Mediatoren. Als Symptome werden unter anderem schwere Diarrhö, vermehrte Darmperistaltik, Tachykardie, Flushattacken und Bronchospasmus beobachtet.

An der basolateralen Seite der enterochromaffinen Zellen wird 5-HT ins Kapillarblut freigesetzt und von Thrombozyten aufgenommen. Bei einer Thrombozytenaktivierung kommt es zur 5-HT Freisetzung.

Im Gehirn ist 5-HT ein Neurotransmitter. Die Zellkörper der serotoninergen Neurone sind in den Raphe- Kernen des Hirnstamms lokalisiert, von wo die Axone praktisch in alle Regionen des Gehirns und Rückenmarks projizieren. Das in den Nervenendigungen vesikulär gespeicherte 5-HT wird durch Aktionspotentiale exozytisch freigesetzt und anschließend zum Teil aus dem synaptischen Spalt durch ein spezifisches Transportprotein in der Zellmembran wieder aufgenommen. Dieses Transportprotein ist ein wesentlicher Angriffspunkt von selektiven Serotonin Rückaufnahme- Inhibitoren (Beispiel: Sumatriptan) und von Antidepressiva.

In der Peripherie kommen serotoninerge Neurone im enterischen Nervensystem vor, wo sie an der Steuerung der Funktion des Gastrointestinaltraktes beteiligt sind.

Die Serotonin (5-HT) Rezeptoren im ZNS und in peripheren Körpergeweben sind in Tabelle 1 klassifiziert:

Tab. 1 Serotoninrezeptoren

Klasse	Subtyp	Signaltransduktion	Lokalisation	Funktion	Spezifische Liganden
5-HT₁	5-HT _{1A}	G i/o AC-Hemmung Aktivierung- IC-Kanal (5-HT _{1A})	ZNS	Somatoden- dritische Autorezeptoren	Buspiron
	5-HT _{1B}	Hemmung- Ca ²⁺ -Kanal- (5-HT _{1A})	ZNS	präsynaptische Autorezeptoren	<i>Sumatriptan</i>
	5-HT _{1D}		Hirngefäße (präsynaptisch)	Vasokonstriktion	<i>Sumatriptan</i> Methysergid
	5-HT _{1E}		ZNS	unbekannt	-
	5-HT _{1F}		ZNS, Peripherie	unbekannt	
5-HT₂	5-HT _{2A}	Gq/11, Gi/o (?) PLC-Aktivierung	ZNS	Erregung	Ketanserin Risperidon Methysergid
			glatter Muskel, Blutplättchen	Kontraktion Aggregation	
	5-HT _{2B}		GI-Trakt	Stimulation	Methysergid
	5-HT _{2C}		Plexus chor.	unbekannt	Mesulergin
5-HT₃		Liganden- Aktivierter- Ionenkanal	ZNS (Area postr.) periphere Nerven (VNS)	Übelkeit Erbrechen Stimulation	Granisetron Tropisetron Ondansetron Dolasetron
5-HT₄		G _s AC-Aktivierung	ZNS	unbekannt	Cisaprid Metoclopramid
			glatter Muskel Endothel	Stimulation NO-Freisetzung	
5-HT₅	5-HT _{5A}	G _s AC-Aktivierung	ZNS	unbekannt	
	5-HT _{5B}	unbekannt	ZNS	unbekannt	
5-HT₆		G _s AC-Aktivierung	ZNS	unbekannt	Ro046790
5-HT₇		G _s AC-Aktivierung	ZNS glatter Muskel	unbekannt	

2. FRAGESTELLUNGEN

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

Beeinflusst Sumatriptan die Perzeption intrarektaler Dehnungsreize gesunder Personen?

Wie ist der zeitliche Verlauf einer potenziellen rektalen Perzeptionsänderung ?

3. METHODIK

3.1. STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine doppel-blinde, placebo-kontrollierte, cross-over Studie, in der an zwei Untersuchungstagen der Einfluß von Sumatriptan auf die Perzeption intramuraler Dehnungsreize mittels einer Ballonsonde untersucht wurde.

3.2. PROBANDEN

An der Studie nahmen 16 gesunde, männliche Probanden im Alter von 19-28 Jahren (Altersdurchschnitt 25,3 Jahre) teil. Sie wurden über Hintergründe, Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Die Probanden mussten vor jeder der zwei Untersuchungen mindestens zwölf Stunden nüchtern bleiben, wobei besonderes Augenmerk auf den Konsum von Alkohol, Koffein und Nikotin während der letzten 24 Stunden vor der Untersuchung gelegt wurde. Jegliche Medikamenteneinnahme in den vorausgehenden sieben Tagen war untersagt. Teilnehmer mit gastrointestinalen Erkrankungen oder mit Operationen in diesem Bereich mit Ausnahme einer Appendektomie wurden von der Studie ausgeschlossen. Desweiteren wurden vor Beginn der Studie eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt, die eine kardiale Diagnostik mittels EKG einschloss. Für die Mitarbeit wurde ein Honorar in Höhe von 150 DM pro Proband ausbezahlt.

Ein detailliertes Versuchsprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf zur Begutachtung vorgelegt und von ihr genehmigt (Studiennummer 1216, 3.3.1998).

3.3. DIE SUMATRIPTAN INJEKTION

Es wurde ein handelsübliches Sumatriptan - Präparat (Imigran®) verwendet. Die Injektion erfolgte mittels einer Fertigspritze, in der 6 mg Sumatriptan sowie Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke enthalten waren. Diese Dosierung wurde bereits von Tack (et al 1998) verwendet, der damit einen Einfluss auf die interdigestive Motilität des menschlichen Dickdarms nachwies. Als Plazebo wurde 1 ml NaCl 0,9% in einer identischen Spritze verwendet.

Die Injektion wurde durch eine examinierte Krankenschwester in eine Hautfalte der Bauchdecke s.c. ausgeführt.

Die subkutane Applikationsform wurde aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber den anderen Applikationsformen in Bezug auf die Bioverfügbarkeit (F), der Peak-Plasmakonzentration (c-max) sowie der Geschwindigkeit (t-max), in der die Peak-Plasmakonzentration erreicht wird, gewählt.

Fowler (et al. 1991) stellte fest, dass nach der s.c. Injektion einer Einzeldosis von 6 mg Sumatriptan beim Menschen eine Bioverfügbarkeit von $F = 96\%$, ein Peak von $c\text{-max} = 72 \mu\text{g/L}$ in der Zeit von $t\text{-max} = 0,17 \text{ h}$ erreicht wurde. Neben diesen Werten ist die bessere Dosierbarkeit gegenüber beispielsweise eines Nasensprays ein Entscheidungskriterium gewesen.

Die intranasale Applikation einer Einzeldosis von 20 mg Sumatriptan in Form eines Nasensprays wurde von Moore (et al 1997) untersucht. Aussagen über die Bioverfügbarkeit wurden in dieser Studie nicht gemacht. Es wurde ein Peak von $c\text{-max} = 14,4 \mu\text{g/L}$ in der Zeit von $t\text{-max} = 1,0 \text{ h}$ festgestellt. Die obengenannte vergleichsweise schlechtere Dosierbarkeit sowie der relativ geringere Plasmapeak im Vergleich zur s.c. Applikation sprach gegen die Verwendung des Nasensprays.

Nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg ergaben sich eine Bioverfügbarkeit von $F = 14\%$, ein Peak von $c\text{-max} = 54 \mu\text{g/L}$ in der Zeit von $t\text{-max} = 1,5 \text{ h}$. Der hohe first pass Effekt, der die niedrige Bioverfügbarkeit bedingt und die relativ lange Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration sprachen gegen diese Darreichungsform.

Eine weitere Applikationsform ist ein Suppositorium. Kunka (et al. 1997) stellte nach der Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Sumatriptan supp. einen Peak von $c\text{-max} = 94,8 \mu\text{g/L}$ in der Zeit von $t\text{-max} = 2,5 \text{ h}$ fest. Aussagen über die Bioverfügbarkeit wurden auch in dieser Studie nicht gemacht. Wiederum sprechen die festgestellten Ergebnisse eher für eine s.c. Applikationsform. Ein weiterer Grund, auf ein Suppositorium zu verzichten, liegt im Versuchsaufbau dieser Untersuchung. Der Ballonkatheter des Barostaten hätte zur Verabreichung des Sumatriptans sowie des Plazebos zwischenzeitlich entfernt werden müssen. Dieser Vorgang hätte eine zusätzliche rektale Reizungen bedeutet und die Messergebnisse möglicherweise beeinflusst.

3.4. INTRAREKTALE DRUCK UND VOLUMENMESSUNG (BAROSTAT)

Die Messung wurde mit einem dünnlumigen Katheter durchgeführt, dessen Spitze in einem aufblasbaren Ballon, der aus einer Kunststoffolie geformt wurde, zu liegen kam. Es handelte sich um einen „non-compliance Ballon“, der sich, im Gegensatz zu einem Ballon aus Gummi, durch seine geringe Wandstärke und Flexibilität den anatomischen Strukturen im Darmlumen anpassen konnte. Der Katheter wurde so platziert, dass der Ballon 6 cm vom Anus entfernt lag. Der Ballon wurde dann über eine Pumpe kontinuierlich mit Luft gefüllt. Die anorektalen Druckschwankungen wurden über einen Druckwandler (elektronischer Barostat DAISY, Standart Instruments, Karlsruhe, Deutschland) an eine computerisierte Messeinheit weitergeleitet und aufgezeichnet. Es wurden die Parameter: „Druck im Messballon“, „Volumen im Messballon“ und die Zeit, in der diese erreicht wurden, aufgezeichnet.

Abb.2. Der elektronische Barostat

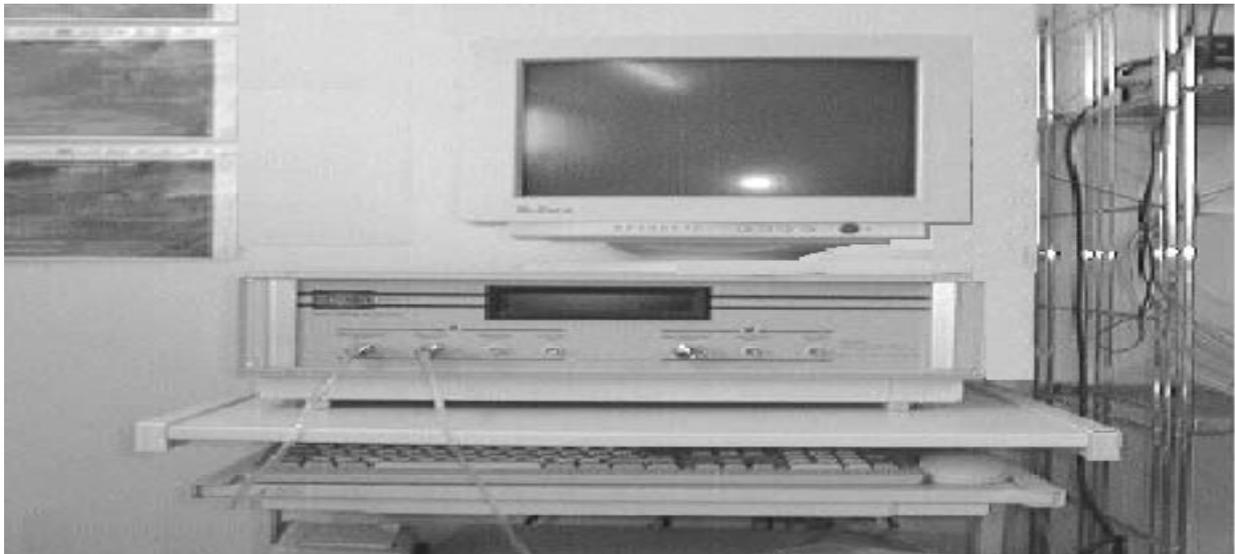


Abb.3. Der Barostatballon



3.5. DEFINITION DER REKTALEN PERZEPTIONSSCHWELLEN

Die drei Perzeptionsschwellen wurden als untere Perzeptionsschwelle (Wahrnehmung), mittlere Perzeptionsschwelle (Stuhldrang) und obere Perzeptionsschwelle (Schmerz) bezeichnet. Sie wurden mit Hilfe des oben beschriebenen Ballonkatheters während einer rampenförmigen Druckerhöhung im Ballon bestimmt. Die Füllung des Ballons erfolgte mit Raumluft. Der erste Messdurchgang begann nach einer Pause von 15 Minuten. Die drei Perzeptionsschwellen wurden folgendermaßen definiert:

1. Sobald der sich mit Luft füllende Ballon eine wie auch immer geartete Empfindung im Rektum auslöste, war die **untere Perzeptionsschwelle** (Wahrnehmung) erreicht.
2. Ein Ballonvolumen, das ein Stuhldranggefühl hervorrief, bei dem der Proband normalerweise die Toilette aufsuchen würde, wurde als **mittlere Perzeptionsschwelle** (Stuhldrang) bezeichnet.
3. Wenn die Ballonfüllung so unangenehm war, dass der Proband keine weitere Luftinsufflation mehr zuließ, war die **obere Perzeptionsschwelle** (Schmerz) erreicht.

3.6. SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNGEN DER REIZSTÄRKE

Zur Beurteilung der Wahrnehmung der rektalen Ballondehnung wurden die Probanden aufgefordert, diese sowohl während der rampenförmigen Druckanstiege als auch während der tonischen Einzelreize auf einer visuellen Analogskala aufzuzeichnen. Dazu wurden DIN A 5 Blätter verwendet, auf denen eine unskalierte Linie aufgezeichnet war. Die Endpunkte der Linie waren links mit „nicht wahrgenommen“ und rechts mit „maximale Reizstärke“ beschriftet. In Abständen von 30 Sekunden sollte der Proband einen Punkt auf der Linie markieren, der seinen Empfindungen entsprach. Danach wurde das Blatt umgeschlagen und ein neues Blatt benutzt.

In der Auswertung wurden die Abstände der Markierungen vom linken Anfangspunkt der Linie (Minimum) ausgemessen und mit den objektiven Werten für Druck und Volumen korreliert.

Abb. 4. Analogskala zur Erhebung der visuellen Ratings



„Bitte markieren Sie mit einem senkrechten Strich auf der Linie, (—+—), wie stark der Reiz war. Die Beurteilung ist von „nicht wahrgenommen“ bis zu „maximale Reizstärke“ möglich.“

3.7. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Der Untersuchungsbeginn war jeweils in den Vormittagsstunden in einem ruhigen, halbdunklen Untersuchungsraum im Florence Nightingale Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie in Düsseldorf. Es wurde für alle Versuche ein gleicher Untersuchungsbeginn gewählt, um zirkadiane Einflüsse auf die Kolonsensibilität und -motilität weitestgehend auszuschließen (Narducci et al. 1987). Die Probanden sollten nach Möglichkeit ihren Enddarm vor Untersuchungsbeginn spontan entleeren. Eine Darmentleerung durch Klysmen oder Laxantien wurde nicht vorgenommen. Anschließend wurde der Druckmesskatheter in Linksseitenlage des Probanden ins Rektum eingeführt und so platziert, dass er etwa 6 bis 8 cm kranial vom Analring zu liegen kam. Dazu wurde ein nicht - anästhesierendes Gleitgel verwendet.

Nach einer Ruhephase (15 Minuten) folgte der erste Messdurchgang („1. Rampe“). Dabei wurden die Bestimmungen der drei Perzeptionsschwellen (Wahrnehmung, Stuhldrang, Schmerz) vorgenommen, in dem kontinuierlich Luft in einer Geschwindigkeit von 1 ml/sec in den intrarektal liegenden Ballon gegeben wurde. Dieser Messdurchgang („1. Rampe“) wurde entweder nach 10 Minuten und einem Ballondruck von 60 mmHg oder nach dem Auftreten von Schmerzreizen unverzüglich beendet. Die subjektiven Empfindungen der Probanden wurden gleichzeitig durch visuelle Ratings von ihnen aufgezeichnet. Nach einer erneuten Ruhephase (Dauer: 5 min) folgten bis zu vier tonische Einzelplateaus mit den Drücken: 1. Plateau: 40 mmHg; 2. Plateau: 10 mmHg; 3. Plateau: 30 mmHg; 4. Plateau: 20 mmHg. Die Luft strömte bolusartig in den Ballon und verblieb sechzig Sekunden, um dann abrupt abgelassen zu werden. Der maximale im Ballon gemessene Druck in dieser Phase lag immer unter der zuvor ermittelten oberen Perzeptionsschwelle (Schmerzschwelle). Erreichte ein Proband beispielsweise einen Druck von 34 mmHg, bevor er über Schmerzen klagte und die rampenförmige Druckerhöhung unverzüglich abgebrochen wurde, fiel das erste Plateau weg, so dass der Wert von 34 mmHg nicht überschritten wurde. Auch in dieser Phase wurden die subjektiven Empfindungen des Probanden durch visuelle Ratings aufgezeichnet.

In einer dritten Ruhepause (Dauer insgesamt 15 min) wurde nach 10 Minuten der Wirkstoff Sumatriptan (Verum) oder eine entsprechende Dosis Kochsalzlösung (Plazebo) subkutan appliziert. Die Reihenfolge wurde vorab per Los entschieden und dokumentiert (siehe Anhang 8.1.).

Nach weiteren fünf Minuten wurden die obengenannten Druckmessungen noch zweimal wiederholt. Der gleiche Untersuchungsablauf wurde dann an einem zweiten Tag mit der noch nicht verwendeten Substanz (Plazebo oder Verum) durchgeführt. Vor jedem Messdurchgang wurde die korrekte Katheterlage überprüft. Der Untersuchungsaufbau ist in Abbildung 5. dargestellt.

3.8. DATENAUSWERTUNG

Bei den erhobenen Daten der 16 Probanden lag bei keiner der Messungen eine Normalverteilung vor.

Die Werte wurden deshalb als Medianwerte (Minimum/Maximum) dargestellt. Für Gruppenvergleiche wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Rang-Summen-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen. Abhängige Variablen wurden mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse auf statistische Signifikanz geprüft.

4. ERGEBNISSE

4.1.1. UNTERE PERZEPTIONSSCHWELLE (WAHRNEHMUNG)

Tabelle 1.1.a stellt die Drücke (mmHg) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Drücke nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe) zum Zeitpunkt des Erreichens der unteren Perzeptionsschwelle dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Die Unterschiede zwischen den intrarektal gemessenen Drücken nach s.c. Injektion von Sumatriptan und Plazebo sind statistisch nicht signifikant. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8c, 8g und 8k.

Tab. 1.1.a

	Druck (mmHg)		
1. Rampe (Baseline)	9,8 (3,0/19,9)	9,8 (3,9/16,8)	
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	10,8 (4,0/17,8)	n.s.	10,7 (2,8/22,8)
3. Rampe	9,8 (2,9/14,9)	n.s.	8,9 (1,8/14,7)

Tabelle 1.1.b stellt die Ballonvolumina (ml) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Ballonvolumina nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe) zum Zeitpunkt des Erreichens der unteren Perzeptionsschwelle dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikant höhere Ballonvolumina nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8c, 8g und 8k.

Tab.1.1.b

	Volumen (ml)		
1. Rampe (Baseline)	62,6 (12,3/220,7)	50,7 (9,7/120,4)	
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	135,6 (12,9/273,0)	P<0,05	103,1 (20,4/243,5)
3. Rampe	102,7 (26,3/287,0)	P<0,05	89,4 (16,2/207,4)

Tabelle 1.1.c stellt die Zeiten (sec) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe), die zum Erreichen der unteren Perzeptionsschwelle benötigt wurden, dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Die Unterschiede zwischen den gemessenen Zeiten nach s.c. Injektion von Sumatriptan und Plazebo sind statistisch nicht signifikant. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8c, 8g und 8k.

Tab.1.1.c

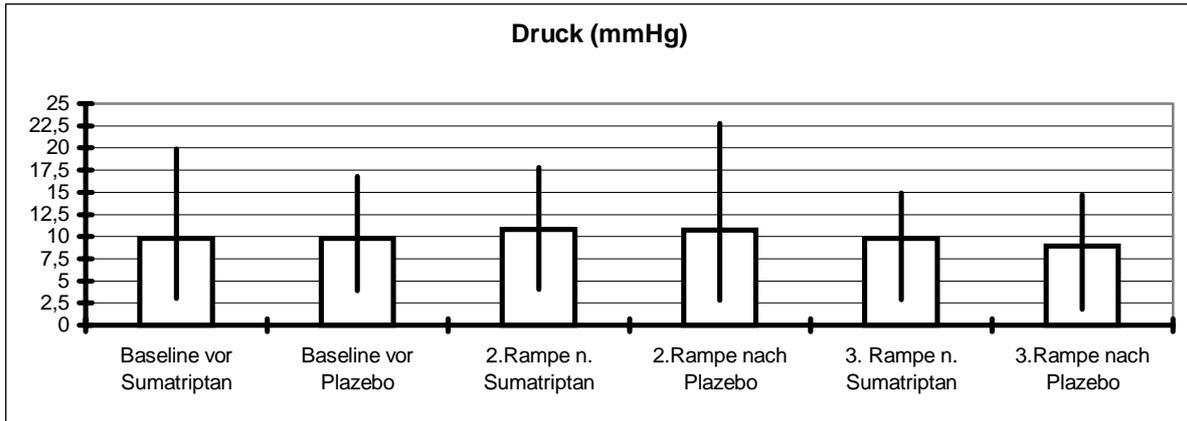
	Zeit (sec)		
1. Rampe (Baseline)	100,0 (40,0/170,0)		100,0 (30,0/200,0)
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	110,0 (30,0/180,0)	n.s.	110,0 (40,0/180,0)
3. Rampe	100,0 (60,0/150,0)	n.s.	90,0 (20,0/150,0)

Tabelle 1.1.d stellt die Ratings (cm) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Ratings (cm) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe), die beim Erreichen der unteren Perzeptionsschwelle aufgezeichnet wurden, dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Während der 3. Rampe zeigten sich statistisch signifikant niedrigere Ratings nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8c,8g und 8k.

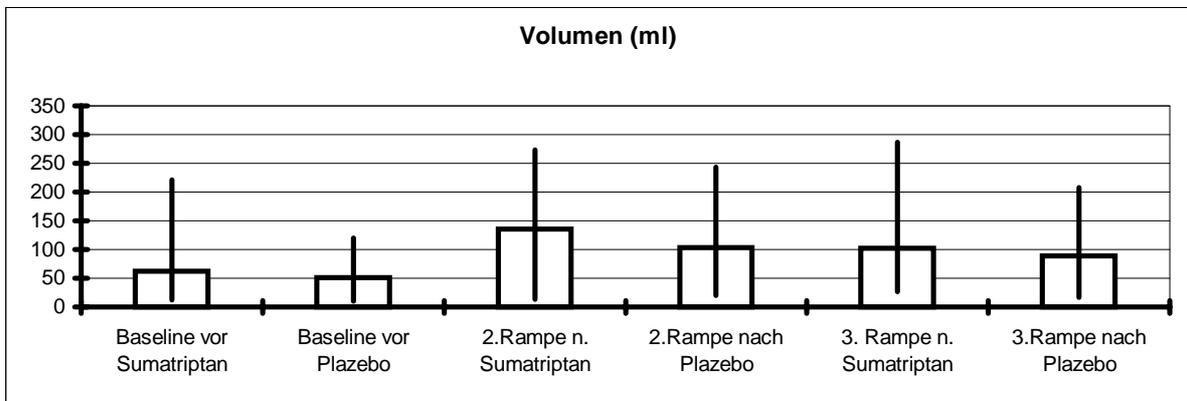
Tab.1.1.d

	Ratings (cm)		
1. Rampe (Baseline)	0,9 (0,2/2,5)		1,2 (0,1/4,8)
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	0,8 (0,1/2,1)	n.s.	1,2 (0,2/2,8)
3. Rampe	1,0 (0,1/2,1)	P<0,05	1,2 (0,6/3,6)

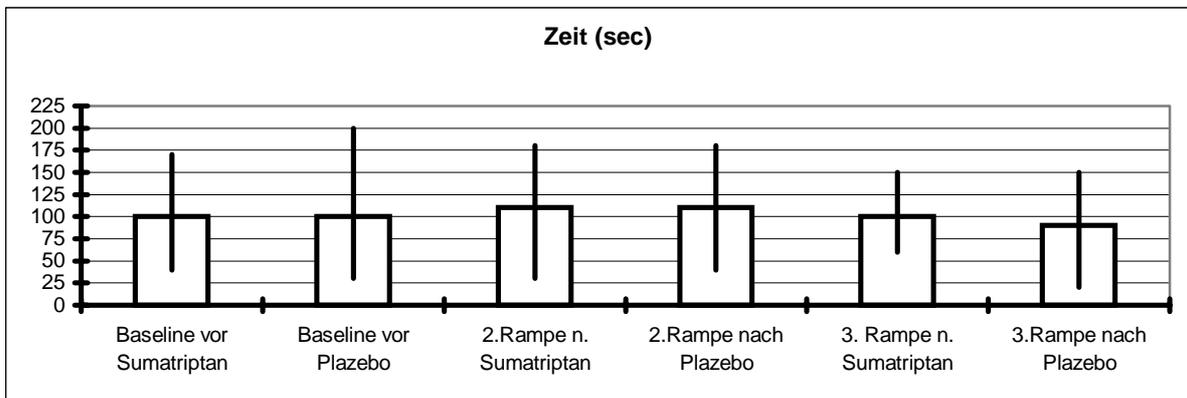
Grafik 4.1.a. Auswertung der Tabelle 1.1.a.



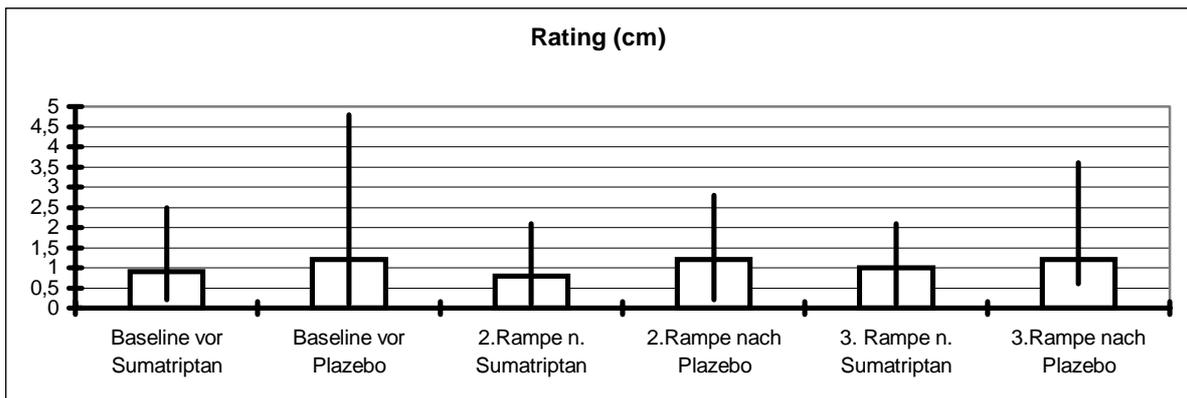
Grafik 4.1.b. Auswertung der Tabelle 1.1.b.



Grafik 4.1.c. Auswertung der Tabelle 1.1.c.



Grafik 4.1.d. Auswertung der Tabelle 1.1.d.



4.1.2. MITTLERE PERZEPTIONSSCHWELLE (STUHLDRANG)

Tabelle 1.2.a stellt die Drücke (mmHg) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Drücke nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe) zum Zeitpunkt des Erreichens der mittleren Perzeptionsschwelle dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Während der 3. Rampe zeigten sich statistisch signifikante Anstiege zwischen den intrarektal gemessenen Ballondrücken nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8d, 8h und 8l.

Tab.1.2.a

	Druck (mmHg)		
1. Rampe (Baseline)	19,8 (12,7/30,3)	20,9 (13,9/43,9)	
	Sumatriptan	Plazebo	
2. Rampe	21,5 (14,7/32,8)	n.s.	19,9 (11,6/41,8)
3. Rampe	21,8 (14,4/35,9)	P<0,05	18,8 (11,8/36,0)

Tabelle 1.2.b stellt die Ballonvolumina (ml) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Ballonvolumina nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe) zum Zeitpunkt des Erreichens der mittleren Perzeptionsschwelle dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikante Anstiege zwischen den intrarektal gemessenen Ballonvolumina nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8d, 8h und 8l.

Tab.1.2.b

	Volumen (ml)		
1. Rampe (Baseline)	168,7 (65,3/356,0)	171,7 (53,7/327,0)	
	Sumatriptan	Plazebo	
2. Rampe	247,3 (113,7/421,7)	P<0,05	209,7 (57,0/466,7)
3. Rampe	248,7 (127,2/415,8)	P<0,05	233,7 (32,5/450,7)

Tabelle 1.2.c stellt die Zeiten (sec) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Zeiten (sec) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe), die zum Erreichen der unteren Perzeptionsschwelle benötigt wurden, dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Während der 3. Rampe zeigten sich statistisch signifikant längere Zeiten nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8d, 8h und 8l.

Tab.1.2.c

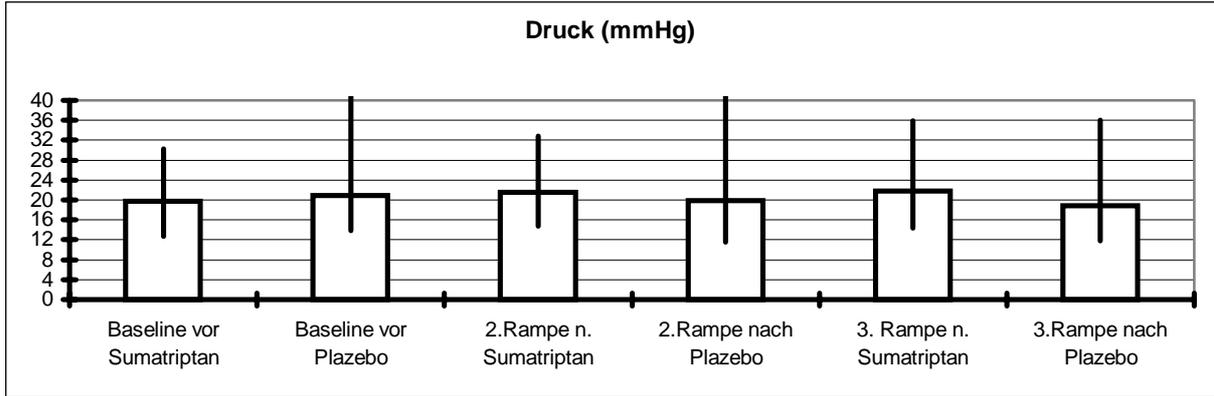
	Zeit (sec)		
1. Rampe (Baseline)	200,0 (130,0/300,0)	210,0 (140,0/440,0)	
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	220,0 (150,0/330,0)	n.s.	200,0 (120,0/420,0)
3. Rampe	220,0 (140,0/360,0)	P<0,05	190,0 (120,0/360,0)

Tabelle 1.2.d stellt die Ratings (cm) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Ratings (cm) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe), die zum Erreichen der mittleren Perzeptionsschwelle aufgezeichnet wurden, dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikant niedrigere Ratings nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8d, 8h und 8l.

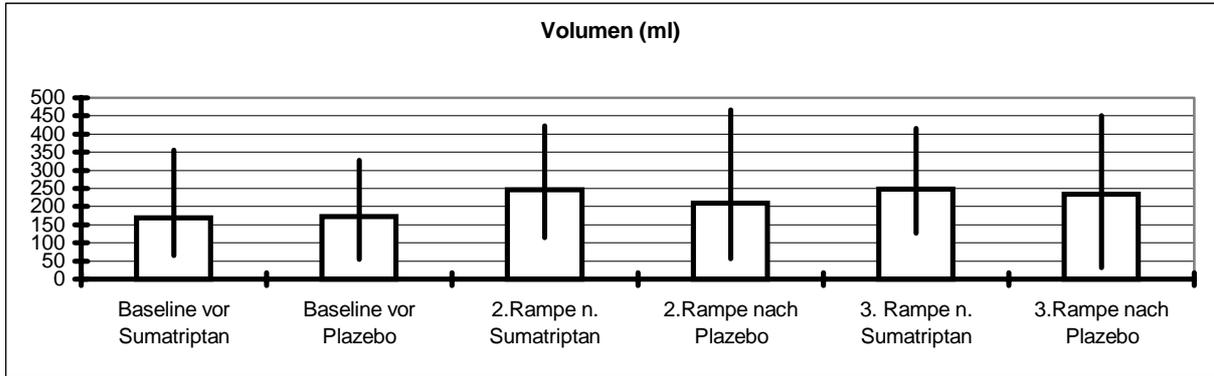
Tab.1.2.d

	Rating (cm)		
1. Rampe (Baseline)	3,0 (1,3/7,6)	3,8 (0,7/6,7)	
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	2,4 (0,7/6,2)	P<0,05	3,5 (0,6/7,0)
3. Rampe	2,8 (1,0/6,9)	P<0,05	3,8 (1,2/7,3)

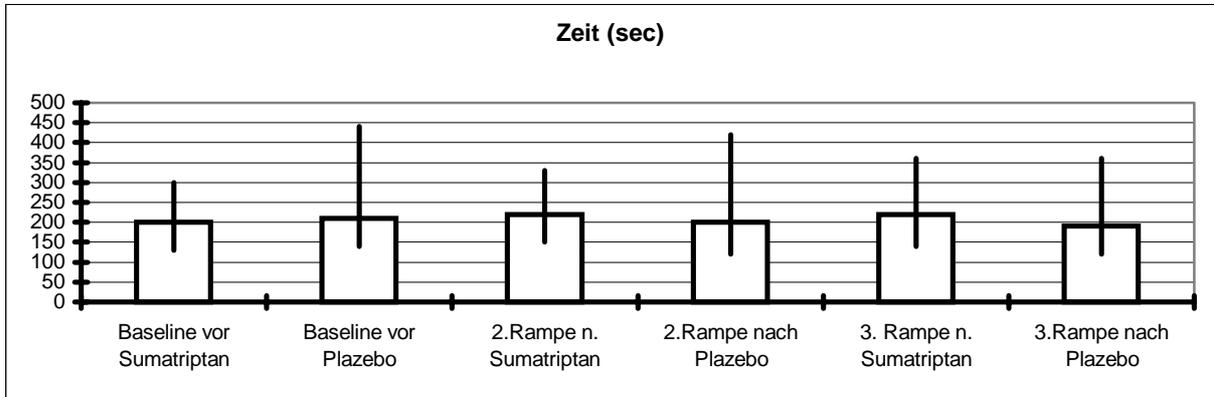
Grafik 4.2.a. Auswertung der Tabelle 1.2.a.



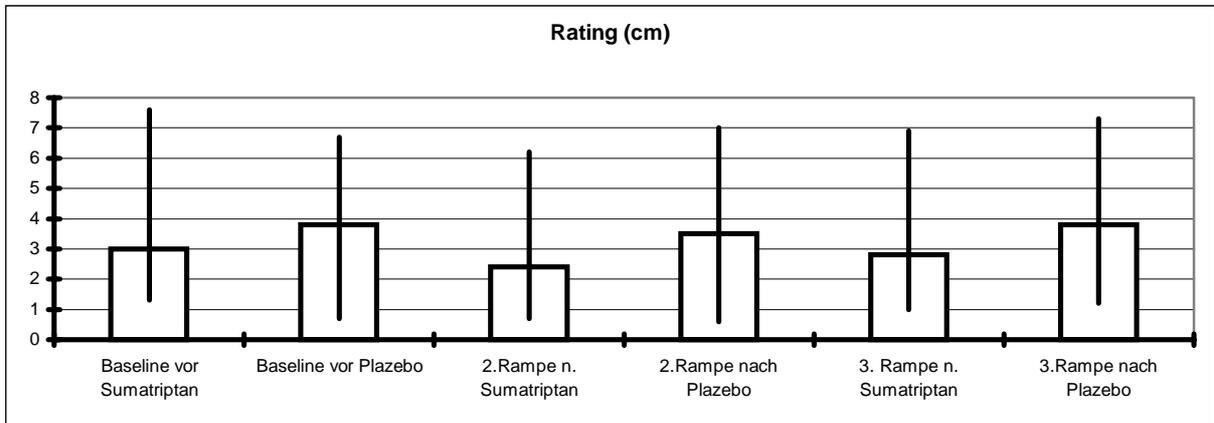
Grafik 4.2.b. Auswertung der Tabelle 1.2.b.



Grafik 4.2.c. Auswertung der Tabelle 1.2.c.



Grafik 4.2.d. Auswertung der Tabelle 1.2.d.



4.1.3. OBERE PERZEPTIONSSCHWELLE (SCHMERZ)

Tabelle 1.3.a stellt die Drücke (mmHg) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Drücke nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe) zum Zeitpunkt des Erreichens der oberen Perzeptionsschwelle dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikante Anstiege zwischen den intrarektal gemessenen Ballondrücken nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8e, 8i und 8m.

Tab.1.3.a

	Druck (mmHg)		
1. Rampe (Baseline)	31,8 (16,8/43,8)		33,70 (15,8/49,9)
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	36,4 (18,7/49,2)	P<0,05	34,1 (16,0/50,8)
3. Rampe	33,0 (17,8/46,6)	P<0,05	29,8 (15,8/46,9)

Tabelle 1.3.b stellt die Ballonvolumina (ml) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Ballonvolumina nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe) zum Zeitpunkt des Erreichens der oberen Perzeptionsschwelle dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikant höhere intrarektal gemessene Ballonvolumina nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8e, 8i und 8m.

Tab.1.3.b

	Volumen (ml)		
1. Rampe (Baseline)	289,0 (119,1/482,2)		303,7 (76,7/548,7)
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	381,2 (149,0/598,2)	P<0,05	345,6 (69,8/576,1)
3. Rampe	358,5 (148,5/542,3)	P<0,05	325,5 (47,2/574,9)

Tabelle 1.3.c stellt die Zeiten (sec) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Zeiten (sec) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe), die zum Erreichen der oberen Perzeptionsschwelle benötigt wurden, dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikant längere Zeiten nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8e, 8i und 8m.

Tab.1.3.c

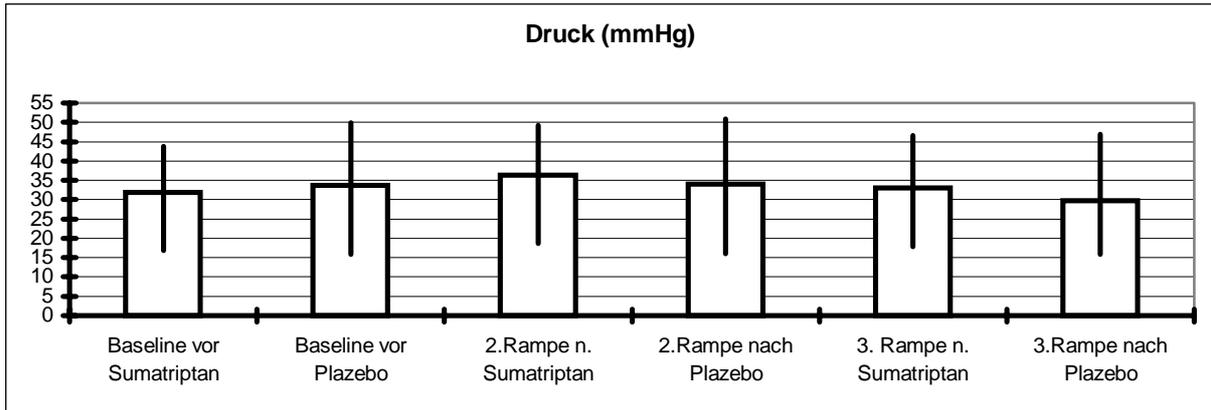
	Zeit (sec)		
1. Rampe (Baseline)	320,0 (170,0/440,0)		340,0 (160,0/500,0)
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	360,0 (190,0/500,0)	P<0,05	340,0 (160,0/510,0)
3. Rampe	330,0 (180,0/470,0)	P<0,05	300,0 (170,0/460,0)

Tabelle 1.3.d stellt die Ratings (cm) der Ausgangsuntersuchung Baseline (1. Rampe) vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo an beiden Untersuchungstagen und die Ratings (cm) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Rampe), die beim Erreichen der oberen Perzeptionsschwelle aufgezeichnet wurden, dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikant niedrigere Ratings nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8e, 8i und 8m.

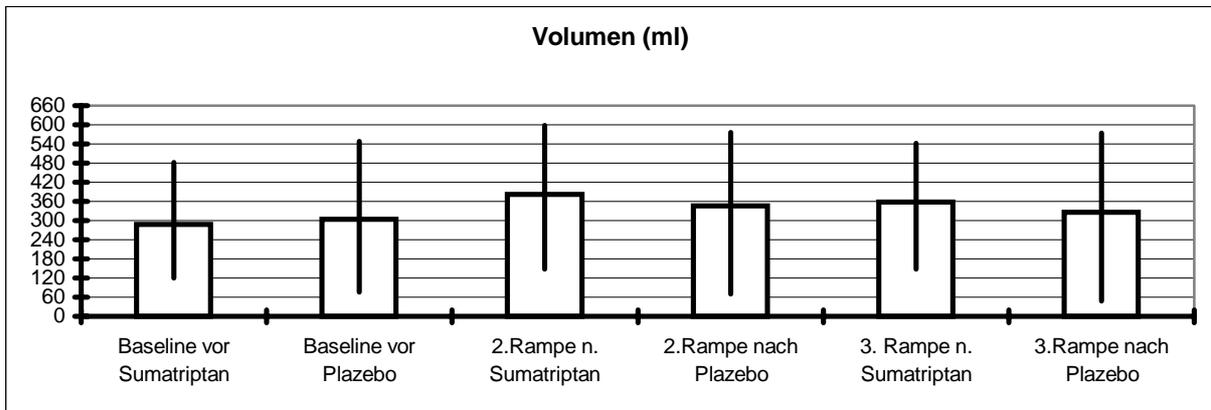
Tab.1.3.d

	Rating (cm)		
1. Rampe (Baseline)	6,0 (1,0/10,5)		7,1 (2,7/9,2)
	Sumatriptan		Plazebo
2. Rampe	5,0 (1,6/8,7)	P<0,05	8,2 (1,0/10,1)
3. Rampe	5,4 (1,8/9,3)	P<0,05	7,5 (1,9/9,4)

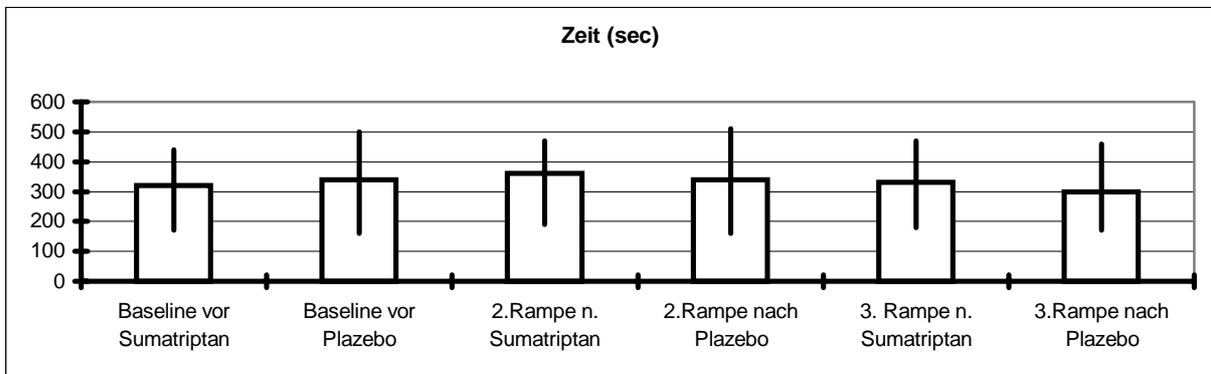
Grafik 4.3.a. Auswertung der Tabelle 1.3.a.



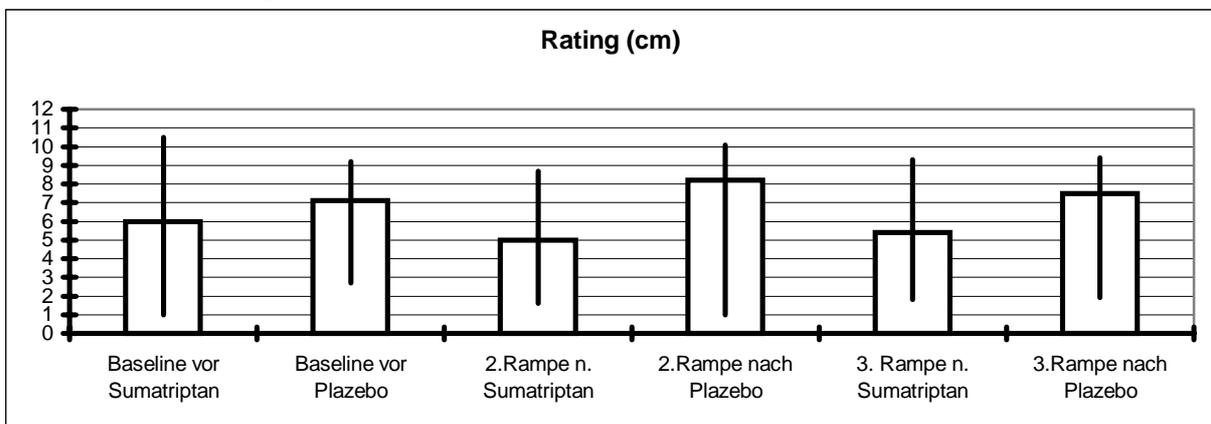
Grafik 4.3.b. Auswertung der Tabelle 1.3.b.



Grafik 4.3.c. Auswertung der Tabelle 1.3.c.



Grafik 4.3.d. Auswertung der Tabelle 1.3.d.



4.1.4. TONISCHE EINZELPLATEAUS

Tabelle.1.4.a stellt die intrarektalen Volumina (ml) bei den tonischen Einzelplateaus von 10 mmHg an beiden Untersuchungstagen vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo (1. Phase tonischer Einzelplateaus) und die Volumina nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Phase tonischer Einzelplateaus) dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den intrarektal gemessenen Volumina nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8n, 8j und 8f.

Tab.1.4.a

	Volumen (ml) bei 10 mmHg		
1. Phase (Baseline)	144,9 (70,8/254,1)	123,3 (38,4/205,8)	
	Sumatriptan	Plazebo	
2. Phase	119,6 (59,0/246,2)	n.s.	136,3 (24,8/289,2)
3. Phase	128,0 (53,3/256,3)	n.s.	123,3 (22,9/292,6)

Tabelle.1.4.b stellt die intrarektalen Volumina (ml) bei den tonischen Einzelplateaus von 20 mmHg an beiden Untersuchungstagen vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo (1. Phase tonischer Einzelplateaus) und die Volumina nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Phase tonischer Einzelplateaus) dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den intrarektal gemessenen Volumina nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8n, 8j und 8f.

Tab.1.4.b

	Volumen (ml) bei 20 mmHg		
1. Phase (Baseline)	276,5 (171,9/375,9)	237,6 (69,8/393,5)	
	Sumatriptan	Plazebo	
2. Phase	268,3 (136,5/395,5)	n.s.	265,2 (47,2/446,0)
3. Phase	260,8 (145,8/349,9)	n.s.	275,0 (42,0/396,0)

Tabelle.1.4.c stellt die intrarektalen Volumina (ml) bei den tonischen Einzelplateaus von 30 mmHg an beiden Untersuchungstagen vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo (1. Phase tonischer Einzelplateaus) und die Volumina nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Phase tonischer Einzelplateaus) dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den intrarektal gemessenen Volumina nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8n, 8j und 8f.

Tab.1.4.c

	Volumen (ml) bei 30 mmHg		
1. Phase (Baseline)	316,7 (213,4/387,6)	319,1 (231,1/392,0)	
	Sumatriptan		Plazebo
2. Phase	358,4 (255,3/427,2)	n.s.	371,3 (265,1/457,9)
3. Phase	347,2 (262,7/408,5)	n.s.	335,7 (282,3/440,2)

Tabelle.1.4.d stellt die Ratings (cm) bei den tonischen Einzelplateaus von 10 mmHg an beiden Untersuchungstagen vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo (1. Phase tonischer Einzelplateaus) und die Ratings (cm) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Phase tonischer Einzelplateaus) dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich statistisch signifikant niedrigere Ratings in der zweiten Phase nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8n, 8j und 8f.

Tab.1.4.d

	Rating (cm) bei 10 mmHg		
1. Phase (Baseline)	1,5 (0,2/2,7)	1,3 (0,0/2,8)	
	Sumatriptan		Plazebo
2. Phase	0,6 (0,0/2,7)	P<0,05	1,3 (0,1/3,4)
3. Phase	1,0 (0,0/2,2)	n.s.	1,1 (0,3/3,1)

Tabelle.1.4.e stellt die Ratings (cm) bei den tonischen Einzelplateaus von 20 mmHg an beiden Untersuchungstagen vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo (1. Phase tonischer Einzelplateaus) und die Ratings (cm) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Phase tonischer Einzelplateaus) dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Ratings nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8n, 8j und 8f.

Tab.1.4.e

	Rating (cm) bei 20 mmHg		
1. Phase (Baseline)	3,8 (1,2/9,0)	4,0 (0,3/7,2)	
	Sumatriptan	Plazebo	
2. Phase	3,3 (0,2/8,6)	n.s.	3,7 (1,2/7,9)
3. Phase	3,4 (0,3/8,7)	n.s.	4,1 (1,1/9,0)

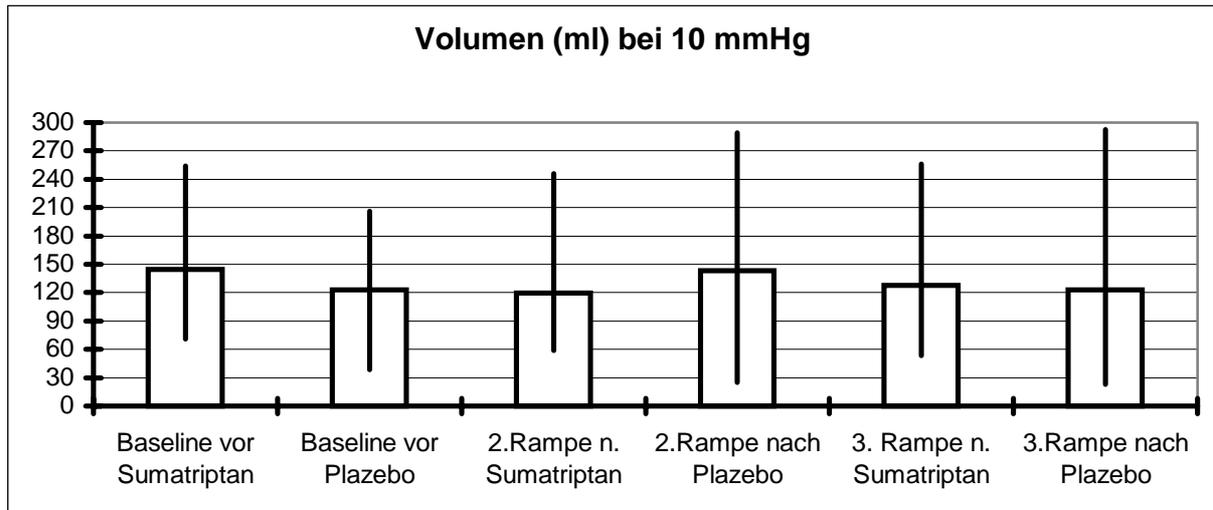
Tabelle.1.4.f stellt die Ratings (cm) bei den tonischen Einzelplateaus von 30 mmHg an beiden Untersuchungstagen vor der Applikation von Sumatriptan / Plazebo (1. Phase tonischer Einzelplateaus) und die Ratings (cm) nach der Applikation von Sumatriptan und Plazebo (2. und 3. Phase tonischer Einzelplateaus) dar. Die Ergebnisse sind als Medianwerte (Minimum/Maximum) bei 16 Versuchspersonen angegeben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Ratings nach s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo. Die Einzelwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 8n, 8j und 8f.

Tab.1.4.f

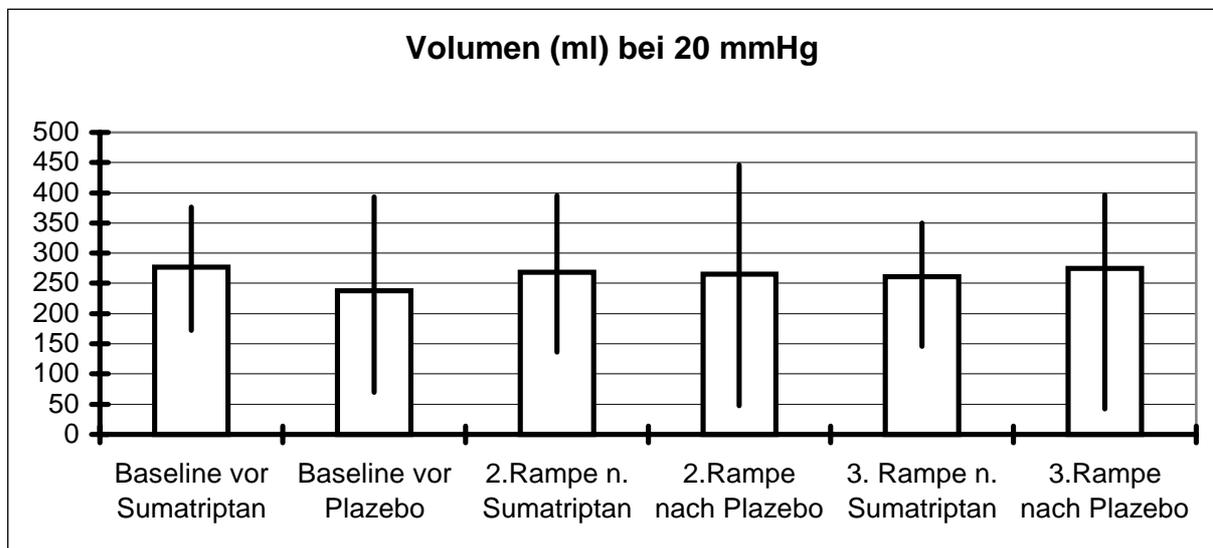
	Rating (cm) bei 30 mmHg		
1. Phase (Baseline)	5,7 (0,5/8,7)	4,7 (1,9/8,8)	
	Sumatriptan	Plazebo	
2. Phase	5,0 (0,6/8,1)	n.s.	4,9 (2,4/9,1)
3. Phase	5,5 (0,5/10,0)	n.s.	7,1 (2,1/9,1)

Das Plateau mit dem Druck von 40 mmHg wurde während der Untersuchung nur bei vier Probanden erreicht, weswegen hier keine Auswertung erfolgte.

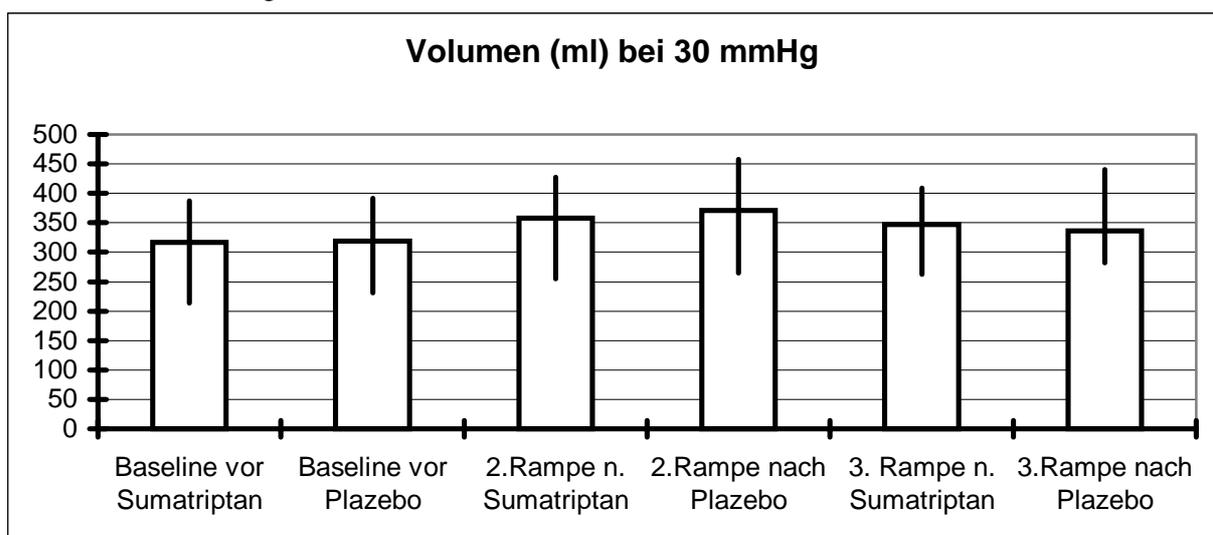
Grafik 1.4.a. Auswertung der Tabelle 1.4.a.



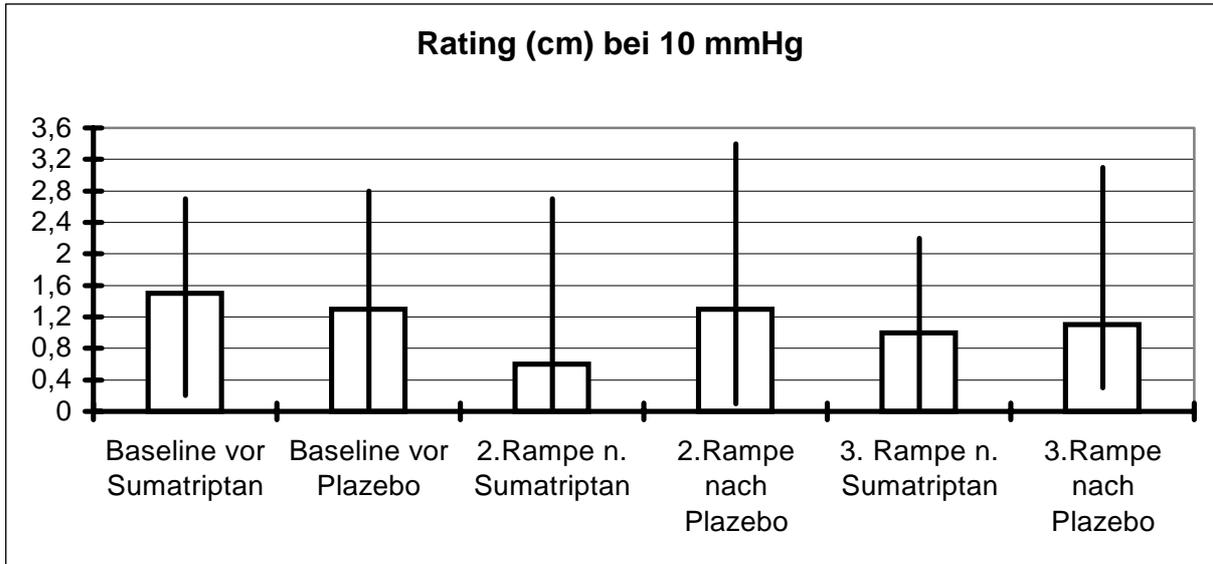
Grafik 1.4.b. Auswertung der Tabelle 1.4.b.



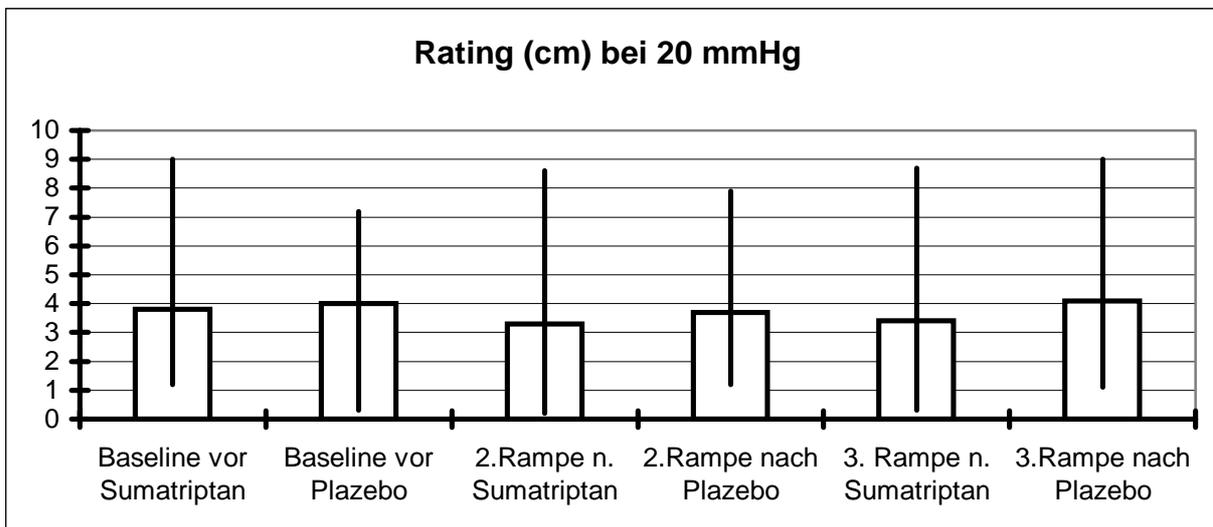
Grafik 1.4.c. Auswertung der Tabelle 1.4.c.



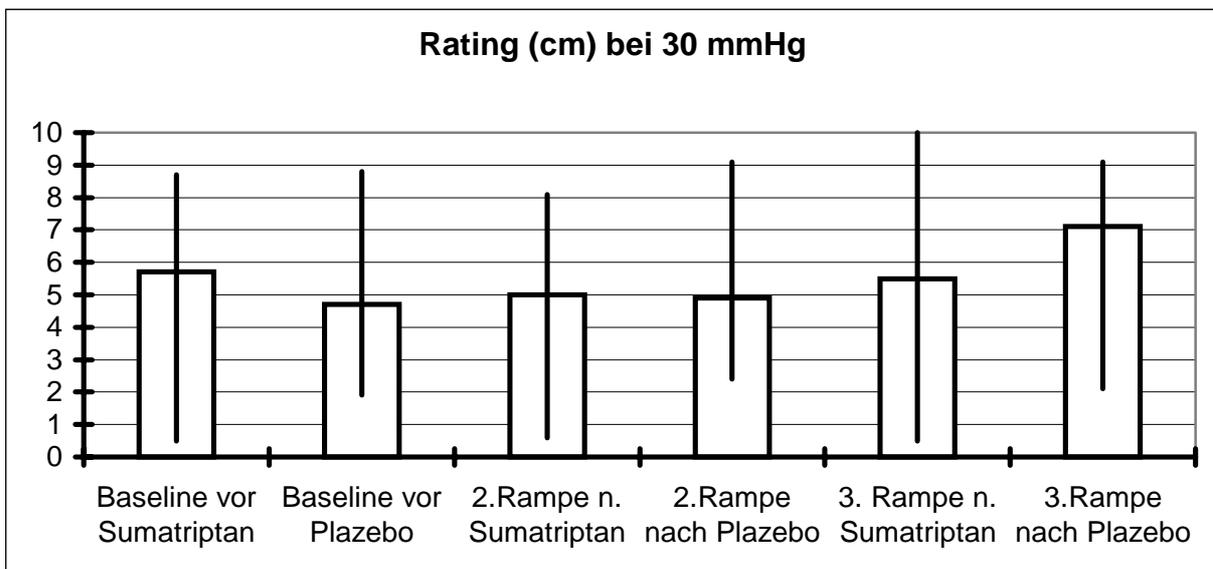
Grafik 1.4.d. Auswertung der Tabelle 1.4.d.



Grafik 1.4.e. Auswertung der Tabelle 1.4.e.

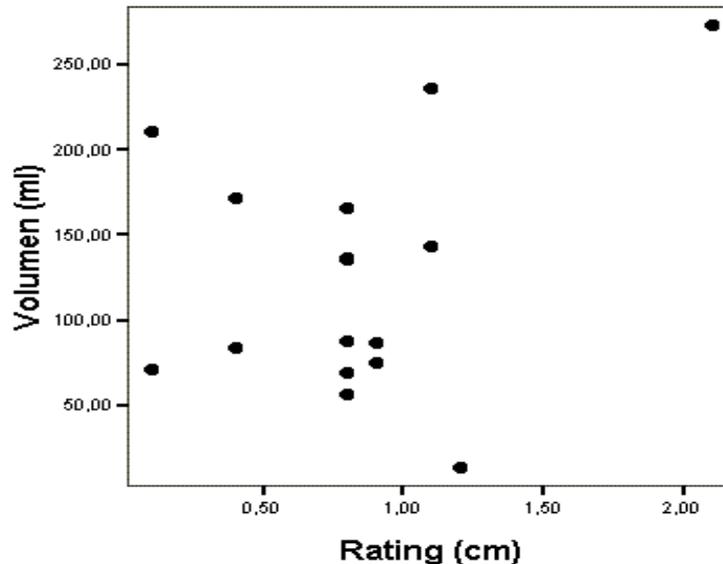


Grafik 1.4.f. Auswertung der Tabelle 1.4.f.

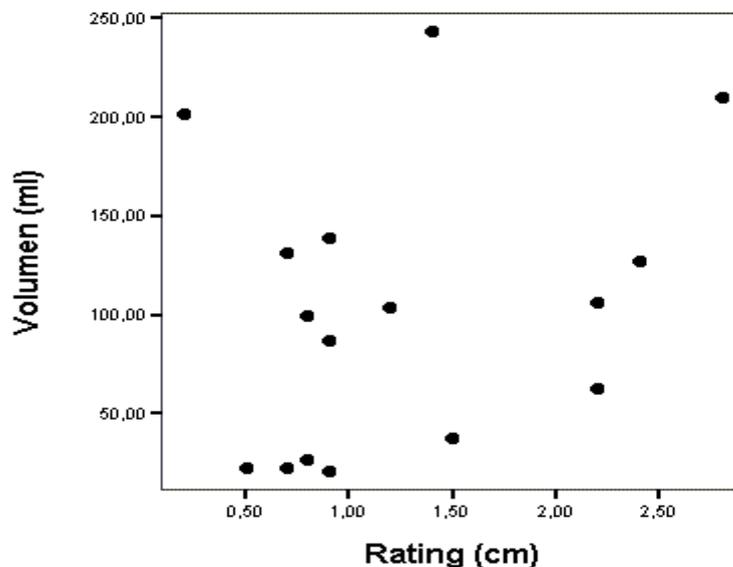


4.2. REGRESSIONSANALYSE

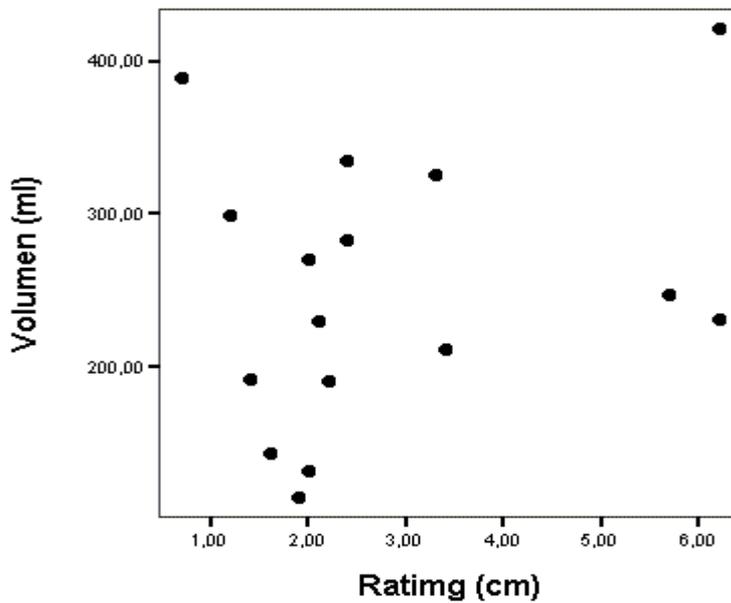
Die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen den intrarektal erreichten Ballonvolumina und den visuellen Ratings der Wahrnehmungsintensität besteht, wurde mit Hilfe einer Regressionsanalyse überprüft. Grafik 4.2.1. zeigt das Streudiagramm für die **untere Perzeptionsschwelle nach der Applikation von Sumatriptan**. Es zeigt sich, dass zwischen beiden Variablen (intrarektales Volumen / visuelles Rating der Wahrnehmungsintensität) kein Zusammenhang besteht.



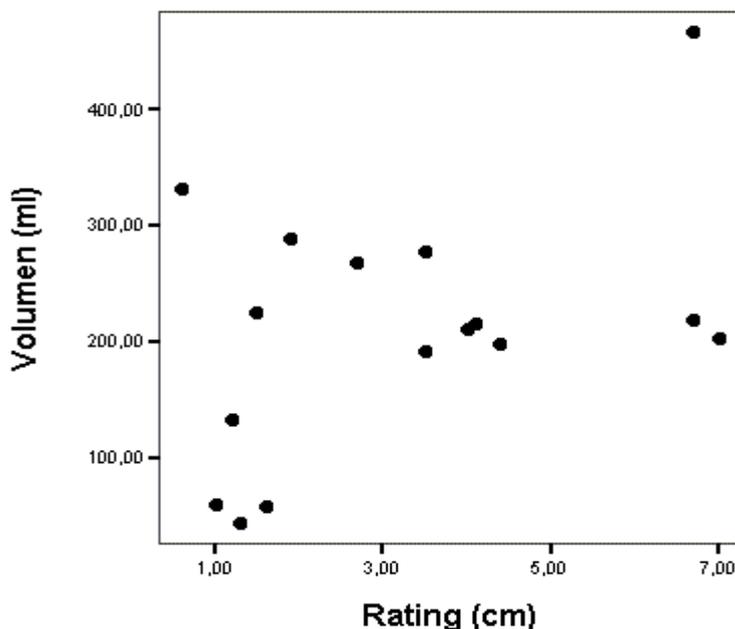
Grafik 4.2.2. Streudiagramm für die **untere Perzeptionsschwelle** zur Überprüfung der Korrelation zwischen den rektalen Ballonvolumina und den visuellen Ratings **nach der Applikation von Plazebo**. Es zeigt sich, dass zwischen beiden Variablen (intrarektales Volumen / visuelles Rating der Wahrnehmungsintensität) kein Zusammenhang besteht.



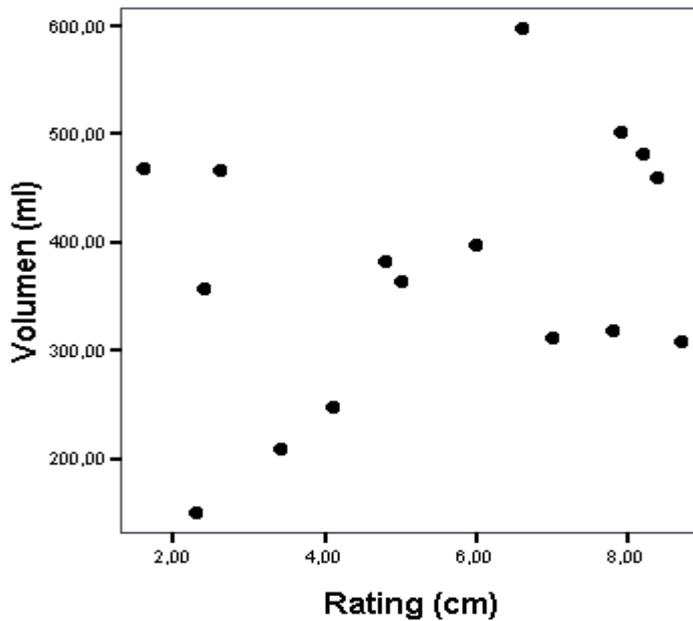
Grafik 4.2.2. Streudiagramm für die **mittlere Perzeptionsschwelle** zur Überprüfung der Korrelation zwischen den rektalen Ballonvolumina und den visuellen Ratings **nach der Applikation von Sumatriptan**. Es zeigt sich, dass zwischen beiden Variablen (intrarektales Volumen / visuelles Rating der Wahrnehmungsintensität) kein Zusammenhang besteht.



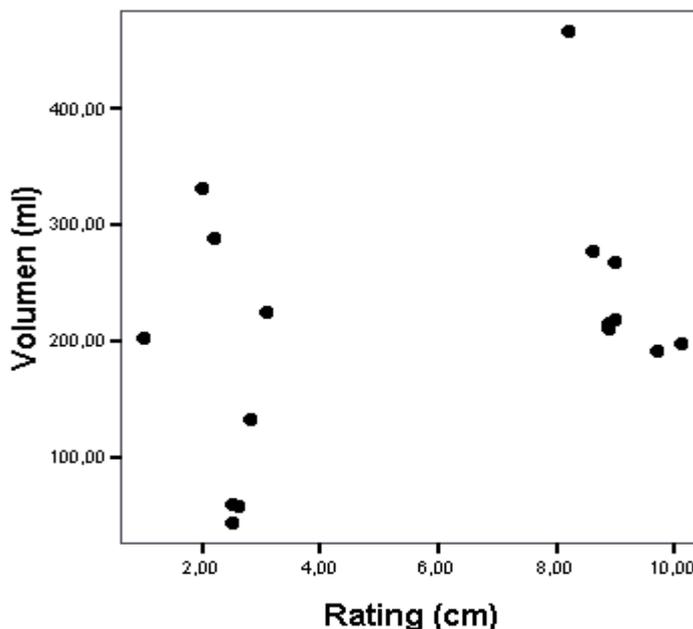
Grafik 4.2.2. Streudiagramm für die **mittlere Perzeptionsschwelle** zur Überprüfung der Korrelation zwischen den rektalen Ballonvolumina und den visuellen Ratings **nach der Applikation von Plazebo**. Es zeigt sich, dass zwischen beiden Variablen (intrarektales Volumen / visuelles Rating der Wahrnehmungsintensität) kein Zusammenhang besteht.



Grafik 4.2.2. Streudiagramm für die **obere Perzeptionsschwelle** zur Überprüfung der Korrelation zwischen den rektalen Ballonvolumina und den visuellen Ratings **nach der Applikation von Sumatriptan**. Es zeigt sich, dass zwischen beiden Variablen (intrarektales Volumen / visuelles Rating der Wahrnehmungsintensität) kein Zusammenhang besteht.



Grafik 4.2.2. Streudiagramm für die **obere Perzeptionsschwelle** zur Überprüfung der Korrelation zwischen den rektalen Ballonvolumina und den visuellen Ratings **nach der Applikation von Plazebo**. Es zeigt sich, dass zwischen beiden Variablen (intrarektales Volumen / visuelles Rating der Wahrnehmungsintensität) kein Zusammenhang besteht.



4.3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Wichtigster Befund der vorliegenden Untersuchungsreihe ist die Zunahme der intrarektalen Volumina durch s.c. Injektion von Sumatriptan im Vergleich zu Plazebo, die bis zum Erreichen der ersten Wahrnehmung, bis zu einem Defäkationsdrang bzw. bis zur Schmerzschwelle benötigt wurden. Dieses Ergebnis wird unterstützt durch den Befund erniedrigter visueller Ratings nach Sumatriptanapplikation im Vergleich zu Plazebo. Dabei bestand intraindividuell kein Zusammenhang zwischen intrarektalen Volumina und Rating der Wahrnehmung.

Ein Vergleich der intrarektalen Drucke und der Zeiten bis zum Erreichen der einzelnen Perzeptionsschwellen zeigte zum Zeitpunkt des Defäkationsdranges während der zweiten „rampenförmigen“ Distension des Rektums bzw. zum Zeitpunkt des Erreichens der Schmerzschwelle während der zweiten und dritten „rampenförmigen“ Distension des Rektums signifikante Steigerungen, nach s.c. Injektion von Sumatriptan, im Vergleich zu Plazebo.

In der Phase der „plateauförmigen Druckanstiege“ ergaben sich ebenfalls bei einem Druck von 10 mmHg, statistisch signifikant erniedrigte Ratings nach Sumatriptanapplikation, im Vergleich zu Plazebo.

5. DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Sumatriptan die Perzeption intrarektaler Dehnungsreize vermindert. Die Ballonvolumina, die die unterschiedlichen Qualitäten einer Perzeption auslösen, waren nach Sumatriptanapplikation gegenüber den Basis- und Plazebowerten erhöht. Konkret konnten unter Sumatriptan größere Volumina im Barostatballon erzeugt werden, bevor die o.g. Perzeptionsschwellen erreicht wurden. Die visuellen Ratings als Ausdruck des subjektiven Empfindens der Rektumdehnung wurden ebenfalls von Sumatriptan beeinflusst. Sie lagen nach der Applikation von Sumatriptan signifikant niedriger als nach der subkutanen Injektion von Plazebo. Dies ist gleichbedeutend mit einer Verminderung der Wahrnehmung im Enddarm. Ein intraindividueller Zusammenhang zwischen intrarektalen Ballonvolumina und subjektiver Wahrnehmung konnte in einer Regressionsanalyse allerdings nicht nachgewiesen werden.

Die Mechanismen, durch die Sumatriptan zu einer erniedrigten Perzeption von Dehnungsreizen im Rektum führt, sind bisher unbekannt.

Es erscheint möglich, dass 5-HT_{1P} Rezeptoren, die im oberen Gastrointestinaltrakt nach Stimulation durch Sumatriptan eine Relaxation der glatten Muskulatur auslösen, auch im Rektum vorhanden sind. Diese Rezeptoren rufen sowohl im Tierexperiment beim Meerschweinchen (Tack et al. 2001) als auch beim Menschen (Tack et al. 2000) eine Relaxation der glatten Muskulatur im oberen Gastrointestinaltrakt nach Stimulation durch Sumatriptan hervor. Die große Übereinstimmung der Ergebnisse dieser Untersuchungen in Bezug auf die Relaxation der Darmwand im oberen Gastrointestinaltrakt mit der jetzt hier im unteren Gastrointestinaltrakt vorliegenden Untersuchung lässt diese Hypothese möglich erscheinen.

Alternativ könnte eine Beeinflussung des die Perzeption aufnehmenden enterischen Nervensystems oder der afferenten Leitung zum ZNS diskutiert werden. Dies erscheint allerdings unwahrscheinlich, da bei allen Messungen mit definierten intrarektalen Drucken und damit gleichförmiger Stimulation aller intrarektaler Druckrezeptoren keine Unterschiede bezüglich der Perzeptionsschwellen oder der subjektiven Wahrnehmung des Dehnungsreizes gefunden werden konnten. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Ergebnisse auch durch einen primären Eingriff in das zentrale Nervensystem entstehen könnten. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, dass Sumatriptan die Blut- Hirn- Schranke nur äußerst minimal überwinden kann (Dechant et al. 1992).

Zur Methodik dieser Untersuchung ist folgendes zu sagen:

In früheren Studien wurden Mittelwerte für Perzeptionsschwellen bei gesunden Probanden im Rektum durch Ballondehnung bestimmt und in ml angegeben. Diese variieren nicht nur untereinander erheblich, sondern auch im Vergleich mit den in dieser Studie erhobenen Werten. So misst Frenckner (Frenckner et al 1976) eine erste Wahrnehmung intrarektaler Dehnungsreize bei 36 ml, Stuhldrang bei 212 ml und Schmerz bei 363 ml. Cozzolino (Cozzolino et al 1991) misst die Wahrnehmung bei 39 ml, Stuhldrang bei 52 ml und Schmerz bei 322 ml. In der vorliegenden Untersuchung wurden Basiswerte von 61 ml für Wahrnehmung, 169 ml für Stuhldrang und 307 ml für Schmerz gemessen. Gründe für diese erheblichen Varianzen in den Mittelwerten sind unterschiedliche Messapparaturen und Messtechniken. So ist es beispielsweise von Bedeutung, wie hoch der Messballon im Rektum des Probanden lag und ob er kontinuierlich von einer Pumpe oder bolusartig von Hand aufgefüllt wurde. Das Material, aus welchem der Ballon bestand, ist ebenfalls von Bedeutung. So erzeugt der in dieser Untersuchung verwendete „non-compliance Ballon“, der sich, im Gegensatz zu einem Ballon aus Latex, durch seine geringe Wandstärke und Flexibilität den anatomischen Strukturen im Darmlumen besser anpassen konnte, höhere Ballonvolumina zum Zeitpunkt der ersten Wahrnehmung (Frenckner et al 1976), (Farthing et al 1978).

Eine Minderung der Aussagekraft dieser Untersuchung könnte in der Definition der oberen Perzeptionsschwelle liegen. Diese war bei dem Volumen erreicht, bei dem erstmals Schmerz auftrat. An diesem Punkt wurde die Messung unverzüglich beendet. Andere Untersuchungen definieren die obere Perzeptionsschwelle als „maximal tolerierbares Volumen“, so dass höhere Werte gemessen werden und Vergleiche nur eingeschränkt möglich sind.

Der Versuchsaufbau lässt die Frage zu, ob der Beginn der zweiten „Rampe“, fünf Minuten nach der subkutanen Injektion von Sumatriptan, noch vor dessen maximaler Wirksamkeit lag, was die Aussagekraft dieser Untersuchungsphase mindern könnte.

Ein weiterer Punkt ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Sumatriptan wurde zwar von allen Probanden gut vertragen; doch traten nach fünf Applikationen von Sumatriptan unspezifische körperliche Reaktionen auf. Diese wurden beschrieben als „plötzliches Hitzegefühl mit Gesichtsrötung und Zunahme des Herzschlages“ (Flush) sowie „Kribbeln“ in den Händen und Füßen. Nach Placeboapplikation kam es in zwei Fällen zum Auftreten von unspezifischen Nebenwirkungen, die aber nicht konkret beschrieben wurden.

Methodische Konsequenzen aus dieser Untersuchung sollten in einem geänderten Untersuchungsablauf liegen. Es wäre ratsam, eine längere Ruhezeit zwischen der Applikation von Verum / Plazebo und dem Untersuchungsbeginn der „zweiten Rampe“ einzuplanen. Zusätzlich könnten während längerer tonischen Einzelplateaus Veränderungen der Perzeptionsschwellen in Abhängigkeit von der Zeit untersucht werden.

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Untersuchung bei gesunden Probanden scheint die Evaluation der Wirksamkeit von Sumatriptan bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (IBS) angezeigt. Dabei sollten insbesondere Patienten mit dem Leitsymptom Diarrhö Berücksichtigung finden. Für diese Patientengruppe wurde als pathophysiologischer Mechanismus der Erkrankung eine Hypersensibilität der distalen Darmabschnitte wahrscheinlich gemacht. Diese führt selbst bei geringen Stuhlvolumina zu Druckgefühlen, Stuhldrang und Schmerzen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die Applikation des 5-HT₁ Rezeptoragonisten Sumatriptan bei gesunden Personen eine Relaxation der Rektumwand hervorruft. Nach subkutaner Injektion von Sumatriptan wurden von den Probanden intrarektal größere Volumina toleriert bevor es zu einer ersten Wahrnehmung der Ballonfüllung, zu Stuhldrang oder zu Schmerzen kam.

Basierend auf Tierexperimenten und Untersuchungen zu den Auswirkungen von Sumatriptan auf den oberen Gastrointestinaltrakt erscheint diese Wirkung durch Sumatriptan mit enterischen 5-HT_{1P} Rezeptoren vermindert zu werden.

Die beschriebene Wirkung von Sumatriptan auf das Rektum gesunder Probanden könnte zur Entwicklung eines weiteren therapeutischen Ansatzes für die Behandlung von Patienten mit Reizdarmsyndrom (IBS) führen.

7. LITERATUR

- Agreus L**, Svärdsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671-80
- Bennett P**, Wilkinson A. A comparison of psychological and medical treatment of the irritable bowel syndrome. *Br J Clin Psychol* 1985; 24: 215-6
- Blanchard MB**, Greene B, Scharf MD, Schwarz-McMorris SP. Relaxation training as a treatment of irritable bowel syndrome. *Biofeedback and Self-Regulation* 1993; 18: 125-32
- Cozzolino D.**, Salvatore T., Giugliano D., Paolisso G., Landolfi V., Die Genio A., Torella R., Sensorimotor evaluation of anorectal complex in diabetes mellitus. *Diab. Metab.* 1991; 17: 520-24
- Dechant KL**, Clissold SP., Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Drugs* 1992;43: 776-98
- Drossman DA**, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: A review and a graduated multicomponent treatment approach. *A. Coll Phys* 1992; 116:1009-16
- Drossman DA.**, Whitehead WE, Camilleri M for the American Gastrointestinal Association Patient Care Committee. Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120-37
- Farthing MJG**, Lennard-Jones JE, Sensibility of the rectum to distension and the anorectal sensation: a problem of range. *Hepato-Gastroenterol.* 1991; 38: 444-449
- Farthing MJG**, Lennard-Jones JE, Sensibility of the rectum to distension and the anorectal distension reflex in ulcerative colitis. *Gut* 1978; 19:64-69
- Ferrari MD.**, Haan J., Blokland JAK., et al. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura an effect of Sumatriptan. *Arch Neurol* 1995; 52: 135-9
- Fowler PA.**, Laezy LF., Thomas M., et al. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of Sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 291-4
- Francis CY**, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: Time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39-40
- Goadsby PJ**. Edwinsson L., The trigeminovascular System and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33:48-56
- Goligher JC**, Hughes ESR: Sensibility of the rectum and colon. *Lancet* 1951; 1:543-547
- Gut**, Journal of the British Society of Gastroenterology, Editor: M.J.Farthing, 11/2000
- Heaton KW**. Role of dietary fibre in irritable bowel syndrome. *Irritable bowel syndrome* N. W. Read (ed.). London, Grune & Stratton, 1985; pp203-22
- Heaton KW**, O'Donnell LJD, Braddon FEM et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: Consulters and nonconsulters. *Gastroenterology* 1992; 102: 1962-7
- Holtmann G**, Goebell H, Talley NJ. Dyspepsia in consulters and non-consulters: Prevalence, health-care, seeking behaviour and risk factors. *Gastroenterol Hepatol* 1994 6 917-24

- Hotz J**, Pletn K. Empfehlungen zur Therapie des Colon irritabile. Verdauungskrankheiten 1997; 15: 196-9
- Jones R.**, Lydeard S., Irretable bowl syndrom in the general population BMJ 1992; 304: 87-90
- Kay L**, Jorgensen T, Jensen KII. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: Prevalence, incidence, natural history and risk factors. J Intern Med 1994; 236: 23-30
- Klein KB**. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: A critique. Gastroenterol 1988;95: 232-41
- Konsensusbericht** Reizdarmsyndrom, Hotz J., Enck P., Goebell H., Heymann-Mönnikes I., Holtmann G., Layer P., für die Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (1999)
- Li L.**, Li Z., Hou H., Wang H., Wang LY.: Sensory nerve endings in puborectal and anal region- normal findings in the newborn and changes in anorectal anomalies. J Ped Surg 1990; 25: 658-646
- Lynn RB**, Friedman ES. Irritable bowel syndrome. Managing the patient with abdominal pain and altered bowel habits. Med Clin North Am 1995; 79: 373-90
- Lynn RB**, Friedman ES. Current Concepts: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 1993; 329: 1940-5
- Nanda R**, James R, Smith H, Dudley CR, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. Gut 1989;30:1099-104
- Narducci F.**, Bassotti G., Gaburri M., Mortelli A: Twenty four hours recording of colonic motor activity in healthy man. Gut 1987; 28: 17 – 25
- Nyren O**, Lindberg G, Lindström E, Marke LA, Seensalu R. Economic costs of functional dyspepsia. Pharmacoeconomics 1992; 1: 312-24
- Panconesi A.**, Franchi G., Anselmi B., et al. Amplifying effect of Sumatriptan on noradrenaline venoconstriction in migraine patients Cephalgia 1993; 13: 383-88
- Ritchie J.**, Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable syndrome. Gut 1973; 14: 125-123
- Sandler RS.**, Drossmann DA., Nathan HP., et al. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction Gastroenterology 1984; 87:314-18
- Schlemper R**, van der Werf SDJ, Vandenbroucke JP, Biemond I, Lamers CBHW. Peptic ulcer, non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome in the Netherlands and Japan. Scand J Gastroenterol Suppl 1993; 200: 33-41
- Scott AK.**, Sumatriptan: Clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1994; 27: 337-44
- Tack J.**, Coulie B Voss R., Janssens J., Influence of Sumatriptan- induced fundic relaxation on the perception of gastric distension in man. Gastroenterologie Vol 110, Nr. 4, A767; 1996
- Tack J**; Coulie B; Wilmer A; Peeters T; Janssens J.: Actions of the 5-hydroxytryptamine 1 receptor agonist sumatriptan on interdigestive gastrointestinal motility in man. Gut 1998 Jan;42(1):36-41

- Tack J.**, Janssens W., Janssens J., Vantrappen G., Further characterization of the 5-HT Receptors on myenteric neurons using the anti-migraine drug Sumatriptan. *Gastroenterologie* 102;No.4, Pt.2, A523; 1992
- Tack J.**, Coulie B., Wilmer A., Andrioli A., Janssens J., Influence of Sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *GUT* 2000, 46(4):468-73
- Tack J.**, Vanden Berghe P., Coulie B., et al. Sumatriptan is an agonist at 5-HT₁ Receptors on myenteric neurons in the guinea-pig gastric antrum. *GUT* 2001 47: iv15-19
- Talley NJ**, Zinsmeister AR, van Dyke G, Melton LJIII. Epidemiology of colonic Symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101:927-34
- Taub E**, Cuevas JL, Cook EW, Crowell M, Whitehead WE. Irritable bowel syndrome defined by factor analysis: Gender and race comparisons. *Dig Dis Sei* 1995; 40: 2647-55
- Weber FH**, McCallum RW. Clinical approaches to irritable bowel syndrome. *Lancet* 1992; 340: 1447-52
- Zuckerman MJ**, Guerra LG, Drossman DA, Foland JA, Gregory GG. Comparison of bowel patterns in hispanic and non-hispanic whites. *Dig Dis Sei* 1995; 40:1763-9

8. ANHANG

8.1.. RANDOMISIERUNGSPROTOKOLL

RANDOMISIERUNGSPROTOKOLL		
PROBAND	1. UNTERSUCHUNGSTAG	2. UNTERSUCHUNGSTAG
1	Plazebo	Verum
2	Plazebo	Verum
3	Plazebo	Verum
4	Verum	Plazebo
5	Plazebo	Verum
6	Verum	Plazebo
7	Verum	Plazebo
8	Verum	Plazebo
9	Plazebo	Verum
10	Verum	Plazebo
11	Plazebo	Verum
12	Plazebo	Verum
13	Verum	Plazebo
14	Verum	Plazebo
15	Verum	Plazebo
16	Plazebo	Verum

Tab.8c Von jedem Probanden ist eine Basismessung in Druck, Volumen und Zeit während des rampenförmigen Druckanstiegs, vor der Applikation von Sumatriptan oder Placebo zur Ermittlung der unteren Perzeptionsschwelle durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

UNTERE PERZEPTIONSSCHWELLE VOR PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
	VOR PLAZEBO				VOR SUMATRIPTAN			
PROB.	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	12,8	130,0	97,5	1,8	11,8	120,0	220,7	2,5
2	19,9	200,0	120,4	1,7	10,9	110,0	38,3	0,3
3	14,0	140,0	81,5	4,8	11,0	110,0	79,1	0,7
4	11,3	110,0	115,2	3,0	4,0	40,0	40,0	0,6
5	3,0	30,0	12,3	0,2	8,9	90,0	34,5	0,2
6	8,9	100,0	37,1	0,1	8,7	90,0	99,9	0,5
7	13,9	140,0	50,4	0,2	14,4	140,0	60,0	0,7
8	8,9	90,0	35,2	0,5	13,9	140,0	42,1	1,5
9	11,9	120,0	43,2	0,2	9,8	100,0	79,1	1,0
10	5,1	50,0	78,4	0,3	8,7	90,0	97,8	0,4
11	7,9	80,0	26,3	1,3	6,9	70,0	24,2	1,0
12	7,0	70,0	17,8	0,8	6,8	70,0	60,9	0,9
13	9,8	100,0	50,7	1,2	16,8	170,0	71,2	1,1
14	3,0	30,0	9,7	1,6	3,9	40,0	12,3	1,7
15	11,9	120,0	62,6	0,7	9,8	100,0	39,8	1,3
16	10,9	110,0	30,2	0,9	12,9	130,0	62,6	0,7
MEDIAN (m)	9,8 3,0/19,9	100,0 30,0/200,0	50,7 9,7/120,4	1,2 0,1/4,8	9,8 3,9/16,8	100,0 40,0/170,0	62,6 12,3/220,7	0,9 0,2/2,5

Tab.8d Von jedem Probanden ist eine Basismessung in Druck, Volumen und Zeit vor der Applikation von Sumatriptan oder Placebo zur Ermittlung der Defäkationsschwelle durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

MITTLERE PERZEPTIONSSCHWELLE VOR PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
	VOR PLAZEBO				VOR SUMATRIPTAN			
PROB.	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	43,9	440,0	327,0	6,7	30,3	300,0	356,0	7,6
2	23,8	240,0	172,4	2,6	19,7	200,0	130,6	0,5
3	19,6	200,0	192,8	6,5	23,6	240,0	249,5	5,5
4	18,9	190,0	203,1	5,3	18,9	200,0	168,7	6,7
5	18,6	190,0	183,4	6,6	19,8	200,0	120,9	3,7
6	19,8	200,0	174,8	3,8	16,8	170,0	243,3	2,8
7	21,8	220,0	124,5	1,9	25,8	260,0	178,8	2,7
8	19,7	200,0	171,7	4,4	19,9	200,0	65,3	2,0
9	20,9	210,0	112,0	2,9	18,8	190,0	205,5	2,4
10	17,7	180,0	273,8	1,2	20,8	210,0	217,5	1,6
11	21,8	220,0	151,7	4,6	17,9	180,0	132,8	3,4
12	18,8	190,0	123,0	1,2	12,7	130,0	147,6	1,3
13	22,2	230,0	262,7	4,1	21,5	220,0	122,5	2,6
14	16,9	170,0	53,7	3,2	16,9	170,0	82,8	2,3
15	13,9	140,0	100,4	0,7	13,8	140,0	97,8	1,3
16	20,9	210,0	108,5	3,0	19,9	200,0	143,6	3,0
MEDIAN (m)	20,9 13,9/43,9	210,0 140,0/440,0	171,7 53,7/327,0	3,8 0,7/6,7	19,8 12,7/30,3	200,0 130,0/300,0	168,7 65,3/356,0	3,0 1,3/7,6

Tab.8e Von jedem Probanden ist zwei Basismessungen in Druck, Volumen und Zeit vor der Applikation von Sumatriptan oder Placebo zur Ermittlung der oberen Perzeptionsschwelle durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

OBERE PERZEPTIONSSCHWELLE VOR PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
PROB.	VOR PLAZEBO				VOR SUMATRIPTAN			
	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	49,9	500,0	370,0	8,3	36,8	370,0	391,6	9,1
2	41,1	410,0	303,7	4,7	38,9	390,0	342,7	1,0
3	26,7	270,0	283,6	8,5	35,2	350,0	369,0	9,2
4	25,8	260,0	248,9	7,6	27,2	270,0	213,3	9,1
5	30,7	310,0	384,4	8,5	31,8	320,0	334,8	6,8
6	27,6	280,0	300,8	7,1	34,9	350,0	431,8	8,6
7	33,7	340,0	244,3	2,6	28,8	290,0	200,3	2,7
8	43,8	440,0	407,8	9,6	32,7	330,0	211,9	6,0
9	35,8	360,0	274,2	8,3	33,8	340,0	482,2	7,4
10	32,8	330,0	441,7	2,8	36,9	370,0	380,5	3,4
11	34,9	350,0	259,0	7,8	32,8	330,0	289,0	10,5
12	39,7	400,0	548,7	4,8	26,2	260,0	347,1	3,1
13	49,7	500,0	497,8	9,2	43,8	440,0	405,3	6,8
14	22,9	230,0	76,70	4,5	19,8	200,0	119,1	2,6
15	15,8	160,0	131,9	2,7	16,8	170,0	192,5	4,1
16	24,7	250,0	145,9	4,1	24,9	250,0	192,8	4,2
MEDIAN (m)	33,70 15,8/49,9	340,0 160,0/500,0	303,7 76,7/548,7	7,1 2,7/9,2	31,8 16,8/43,8	320,0 170,0/440,0	289,0 119,1/482,2	6,0 1,0/10,5

Tab.8f. Bei jedem Probanden sind im Anschluss an die Phase des rampenförmigen Druckanstieg vor Applikation von Placebo / Sumatriptan tonische Einzelreize untersucht worden. Diese waren abhängig von der zuvor erreichten oberen Perzeptionsschwelle und konstant in Druck und Zeit. Ermittelt wurden das Volumen sowie die visuellen Ratings und als Medianwert (m) berechnet.

TONISCHE EINZELREIZE VOR PLAZEBO / SUMA. APPLIKATION DAUER JEWEILS 60 SEKUNDEN												
PROBAND	1. PLATEAU (10 mm Hg)				2. PLATEAU (30 mm Hg)				3. PLATEAU (20 mm Hg)			
	V. PLAZEBO		VOR SUMA:		V. PLAZEBO		VOR SUMA:		V. PLAZEBO		VOR SUMA:	
	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	205,8	2,8	254,1	0,3	392,0	5,8	370,9	5,1	343,5	3,7	340,5	1,9
2	95,1	0,7	107,6	0,2	272,0	3,3	278,7	0,5	237,6	2,1	254,3	0,3
3	178,8	0,2	209,4	2,2	X	X	348,8	5,7	279,4	9,0	320,2	3,5
4	155,4	4,0	123,0	2,6	X	X	X	X	225,4	8,7	171,9	5,7
5	162,3	4,0	169,0	2,7	361,2	8,8	318,9	7,8	393,5	6,8	276,5	5,8
6	83,8	0,7	123,3	0,4	340,5	3,1	387,6	9,3	297,8	1,5	339,8	4,0
7	128,2	0,3	112,8	2,4	253,2	2,8	X	X	215,1	1,9	187,1	4,3
8	152,2	3,1	86,7	1,4	307,2	5,5	213,4	3,9	257,1	5,3	190,6	2,4
9	123,3	1,3	144,9	1,7	231,1	4,7	324,5	5,1	204,8	3,0	375,9	3,4
10	220,8	0,5	234,3	2,2	319,1	1,9	316,7	4,4	265,3	1,2	285,1	3,5
11	53,1	0,0	132,1	1,3	259,3	6,3	270,1	8,7	220,2	3,7	228,0	5,0
12	104,7	1,1	212,6	1,0	323,3	2,4	X	X	277,0	1,8	339,1	2,0
13	196,9	1,2	105,8	2,5	391,8	5,2	360,7	6,9	332,7	3,8	285,0	4,7
14	38,4	2,1	70,8	1,5	X	X	X	X	69,8	4,1	X	X
15	84,0	0,1	90,6	1,1	X	X	X	X	X	X	X	X
16	26,6	0,0	101,2	1,2	X	X	X	X	65,9	2,0	173,4	7,2
MEDIAN (m)	123,3 38,4/ 205,8	1,3 0,0/ 2,8	144,9 70,8/ 254,1	1,5 0,2/ 2,7	319,1 231,1/ 392,0	4,7 1,9/ 8,8	316,7 213,4/ 387,6	5,7 0,5/ 8,7	237,6 9,8/ 393,5	3,8 1,2/ 9,0	276,5 171,9/ 375,9	4,0 0,3/ 7,2

Tab.8g. Von jedem Probanden ist eine Messung in Druck, Volumen und Zeit nach der Applikation von Placebo/ Sumatriptan zur Ermittlung der unteren Perzeptionsschwelle durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

UNTERE PERZEPTIONSSCHWELLE BEGIN 5 MIN NACH PLAZEBO / SUMA. APPLIKATION								
	NACH PLAZEBO APPLIKATION				NACH SUMATRIPTAN APPLIKATION			
PROB.	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	18,1	180,0	209,8	2,8	11,3	120,0	235,5	1,1
2	22,8	230,0	243,5	1,4	12,8	130,0	165,3	0,8
3	8,9	90,0	106,0	2,2	17,8	180,0	273,0	2,1
4	5,9	60,0	62,7	2,2	7,0	70,0	70,7	0,1
5	2,8	30,0	26,8	0,8	5,8	60,0	86,9	0,9
6	10,7	110,0	138,7	0,9	14,6	150,0	171,2	0,4
7	10,8	110,0	131,4	0,7	13,8	140,0	135,6	0,8
8	7,1	70,0	20,4	0,9	9,9	100,0	74,7	0,9
9	10,9	110,0	86,9	0,9	5,7	60,0	69,1	0,8
10	10,7	110,0	201,1	0,2	8,9	90,0	209,8	0,1
11	13,8	140,0	126,9	2,4	10,0	100,0	87,1	0,8
12	8,1	80,0	22,2	0,7	14,8	150,0	56,1	0,8
13	9,7	100,0	99,5	0,8	13,7	140,0	136,0	0,8
14	10,0	100,0	37,2	1,5	4,0	40,0	12,9	1,2
15	10,0	100,0	103,1	1,2	10,8	110,0	143,3	1,1
16	9,0	90,0	22,4	0,5	9,8	100,0	83,3	0,4
MEDIAN (m)	10,7 2,8/22,8	110,0 30,0/180,0	103,1 20,4/243,5	1,2 0,2/2,8	10,8 4,0/17,8	110,0 40,0/180	135,6 12,9/273,0	0,8 0,1/2,1

Tab.8h. Von jedem Probanden ist eine Messung in Druck, Volumen und Zeit nach der Applikation von Placebo/Sumatriptan zur Ermittlung der Defäkationsschwelle durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

MITTLERE PERZEPTIONSSCHWELLE BEGIN 5 MIN NACH PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
	NACH PLAZEBO APPLIKATION				NACH SUMATRIPTAN APPLIKATION			
PROB.	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	41,8	420,0	466,7	6,7	32,8	330,0	421,7	6,2
2	28,8	290,0	287,3	1,9	25,0	250,0	298,4	1,2
3	18,0	180,0	217,8	6,7	23,1	230,0	325,3	3,3
4	16,1	160,0	202,6	7,0	21,2	210,0	247,3	5,7
5	11,6	120,0	191,1	3,5	16,9	170,0	231,0	6,2
6	17,9	180,0	277,4	3,5	25,5	250,0	334,1	2,4
7	19,9	200,0	224,6	1,5	25,9	260,0	269,4	2,0
8	18,9	190,0	215,3	4,1	15,6	160,0	130,9	2,0
9	21,6	220,0	197,1	4,4	17,8	180,0	229,6	2,1
10	17,8	180,0	330,2	0,6	19,8	200,0	389,4	0,7
11	20,9	210,0	209,7	4,0	29,7	300,0	282,1	2,4
12	11,8	120,0	59,4	1,0	21,5	220,0	191,3	1,4
13	20,5	210,0	267,1	2,7	19,8	200,0	211,2	3,4
14	15,0	150,0	57,0	1,6	17,1	170,0	113,7	1,9
15	15,8	160,0	132,6	1,2	14,7	150,0	190,6	2,2
16	18,9	190,0	42,6	1,3	16,1	160,0	142,5	1,6
MEDIAN (m)	19,9 11,6/41,8	200,0 120,0/420,0	209,7 57,0/466,7	3,5 0,6/7,0	21,5 14,7/32,8	220,0 150,0/330,0	247,3 113,7/421,7	2,4 0,7/6,2

Tab.8i. Von jedem Probanden ist eine Messung in Druck, Volumen und Zeit nach der Applikation von Plazebo/Sumatriptan zur Ermittlung der oberen Perzeptionsschwelle (Schmerzschwelle) durchgeführt und als Medianwert (**m**) berechnet worden.

OBERE PERZEPTIONSSCHWELLE BEGIN 5 MIN NACH PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
PROB.	NACH PLAZEBO APPLIKATION				NACH SUMATRIPTAN APPLIKATION			
	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	50,8	510,0	514,9	8,2	44,8	450,0	491,9	8,2
2	35,9	360,0	346,5	2,2	39,9	400,0	467,7	1,6
3	20,4	250,0	269,5	9,0	31,8	320,0	381,2	4,8
4	24,8	250,0	262,9	10,0	25,1	250,0	311,7	7,0
5	37,7	380,0	576,1	9,7	24,9	250,0	308,3	8,7
6	40,9	410,0	467,9	8,6	42,9	430,0	501,0	7,9
7	32,9	330,0	297,3	3,1	36,4	360,0	363,7	5,0
8	44,8	450,0	366,8	8,9	41,9	420,0	338,6	7,8
9	38,8	390,0	367,0	10,1	38,8	390,0	598,2	6,6
10	34,1	340,0	520,0	2,0	29,8	300,0	486,3	2,6
11	38,5	380,0	345,6	8,9	46,9	470,0	396,5	6,0
12	21,9	220,0	263,9	2,5	28,7	290,0	357,4	2,4
13	48,8	490,0	468,2	9,0	49,2	500,0	459,1	8,4
14	21,9	220,0	76,1	2,6	22,9	230,0	149,0	2,3
15	16,0	160,0	143,7	2,8	18,7	190,0	227,4	4,1
16	27,9	280,0	169,8	2,5	26,0	260,0	208,5	3,4
MEDIAN (m)	34,1 16,0/50,8	340,0 160,0/510,0	345,6 69,8/576,1	8,2 1,0/10,1	36,4 18,7/49,2	360,0 190,0/500,0	381,2 149,0/598,2	5,0 1,6/8,7

Tab.8j. Bei jedem Probanden sind im Anschluss an die Phase des rampenförmigen Druckanstieges, 20 Minuten nach Applikation von Plazebo/Sumatriptan, tonische Einzelreize untersucht worden. Diese waren abhängig von der zuvor erreichten oberen Perzeptionsschwelle und konstant in Druck und Zeit. Ermittelt wurden das Volumen sowie die visuellen Ratings und als Medianwert (**m**) berechnet.

TONISCHE EINZELREIZE 20 MIN NACH PLAZEBO / SUMA. APPLIKATION DAUER JEWEILS 60 SEC												
PRO BAND	1. PLATEAU (10 mm Hg)				2. PLATEAU (30 mm Hg)				3. PLATEAU (20 mm Hg)			
	PLAZEBO		SUMA.		PLAZEBO		SUMA.		PLAZEBO		SUMA.	
	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)
1	289,20	1,70	222,20	0,20	416,4	3,6	407,00	2,40	375,9	3,00	370,7	0,20
2	65,10	0,30	95,60	0,20	310,5	2,4	300,20	0,60	268,4	1,30	268,3	0,50
3	137,80	0,40	121,00	0,30	X	X	375,60	5,40	289,4	7,90	333,4	3,60
4	172,40	3,40	112,70	2,70	X	X	X	X	243,8	6,80	163,5	8,60
5	246,70	2,40	170,20	1,70	457,9	8,1	X	X	446,0	5,00	278,6	8,50
6	98,70	0,30	174,00	0,10	400,7	4,9	437,20	8,10	323,3	2,00	360,6	3,40
7	68,40	0,20	116,60	0,40	293,4	4,2	255,30	3,40	254,8	2,40	218,3	0,60
8	151,30	0,70	69,30	1,00	322,3	3,7	263,70	3,60	265,2	2,40	206,7	2,70
9	90,40	1,30	138,30	2,00	265,1	6,2	358,40	5,70	232,7	3,50	395,5	3,30
10	159,50	0,30	206,20	0,30	371,3	2,2	X	X	295,5	1,20	292,2	3,00
11	100,30	1,60	131,90	0,00	332,9	9,1	363,80	7,30	256,5	6,20	289,2	5,10
12	93,60	0,70	66,80	0,30	X	X	X	X	288,7	2,80	235,2	1,20
13	215,80	0,40	119,60	0,00	370,0	5,1	366,00	5,00	322,4	3,70	303,0	3,10
14	41,60	2,00	91,00	1,50	X	X	X	X	79,40	5,40	136,5	2,20
15	99,80	0,20	59,00	0,60	X	X	X	X	X	X	X	X
16	24,80	0,10	78,10	0,00	X	X	X	X	47,20	1,40	177,8	3,40
MEDIAN (m)	136,3 24,8/ 289,2	1,3 0,1/ 3,4	119,6 59,0/ 246,2	0,6 0,0/ 2,7	371,3 265,1/ 457,9	4,9 2,4/ 9,1	358,4 255,3/ 427,2	5,0 0,6/ 8,1	265,2 47,2/ 446,0	3,7 1,2/ 7,9	268,3 136,5/ 395,5	3,3 0,2/ 8,6

Tab.8k. Von jedem Probanden ist eine Messung in Druck, Volumen und Zeit mit Beginn 45 Minuten nach der Applikation von Plazebo/Sumatriptan zur Ermittlung der unteren Perzeptionsschwelle (Wahrnehmungsschwelle) durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

UNTERE PERZEPTIONSSCHWELLE BEGIN 45 MIN NACH PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
	NACH PLAZEBO APPLIKATION				NACH SUMATRIPTAN APPLIKATION			
PROB.	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	14,7	150,0	207,4	3,1	14,9	150,0	287,0	2,1
2	12,9	130,0	85,5	0,4	9,8	100,0	137,2	0,7
3	10,2	100,0	115,2	3,6	12,8	130,0	223,9	1,7
4	6,80	70,0	102,0	2,5	4,9	50,0	64,10	1,2
5	1,80	20,0	16,2	1,5	2,9	30,0	33,8	0,9
6	13,7	140,0	159,9	0,9	8,5	90,0	110,0	0,1
7	12,0	120,0	152,5	0,5	12,9	130,0	114,0	0,7
8	7,7	80,0	56,7	1,5	7,8	80,0	66,3	1,0
9	9,9	100,0	79,3	0,8	7,8	80,0	86,5	0,4
10	3,8	40,0	76,2	0,2	6,0	60,0	102,7	0,3
11	8,9	90,0	89,4	1,2	13,8	140,0	211,7	1,1
12	5,9	70,0	18,9	0,7	10,0	100,0	26,3	0,6
13	10,7	110,0	131,1	0,7	12,8	130,0	114,2	0,9
14	13,0	130,0	54,3	2,0	6,9	70,0	22,2	1,5
15	7,9	80,0	43,3	1,1	12,0	120,0	84,0	1,7
16	6,9	70,0	17,0	0,5	13,30	130,0	42,8	0,6
MEDIAN (m)	8,9 1,8/14,7	90,0 20,0/150,0	89,4 16,2/207,4	1,2 0,6/3,6	9,8 2,9/14,9	100,0 60,0/150,0	102,7 26,3/287,0	1,0 0,1/2,1

Tab.8l. Von jedem Probanden ist eine Messung in Druck, Volumen und Zeit mit Beginn 45 Min nach der Applikation von Plazebo/Sumatriptan zur Ermittlung der mittleren Perzeptionsschwelle (Defäkationsschwelle) durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

MITLERE PERZEPTIONSSCHWELLE BEGIN 45 MIN NACH PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
	NACH PLAZEBO APPLIKATION				NACH SUMATRIPTAN APPLIKATION			
PROB.	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	36,00	360,00	450,70	7,30	35,90	360,00	415,80	6,10
2	19,80	200,00	203,00	1,30	25,70	260,00	287,90	1,30
3	17,60	180,00	275,20	6,60	18,70	190,00	301,50	2,10
4	16,90	170,00	210,00	6,80	14,40	140,00	185,80	6,90
5	14,70	150,00	288,30	5,20	15,80	160,00	239,90	2,30
6	18,80	190,00	268,40	2,00	26,90	270,00	411,20	1,00
7	24,70	250,00	268,10	2,40	27,80	280,00	246,80	1,60
8	16,80	170,00	205,20	3,80	17,90	180,00	194,90	3,00
9	22,10	220,00	233,70	2,20	20,70	210,00	248,70	1,00
10	18,80	190,00	356,90	1,20	16,80	170,00	247,80	1,50
11	23,90	240,00	311,00	5,20	21,80	220,00	305,90	2,20
12	14,70	150,00	91,10	1,80	22,50	230,00	236,50	1,80
13	19,70	200,00	262,50	3,80	22,10	220,00	265,10	4,70
14	15,90	160,00	66,10	2,00	20,10	200,00	128,50	1,80
15	11,80	120,00	99,90	2,30	15,90	160,00	127,20	1,70
16	14,80	150,00	32,50	1,70	22,90	230,00	181,70	2,80
MEDIAN (m)	18,8 11,8/36,0	190,0 120,0/360,0	233,7 32,5/450,7	3,8 1,2/7,3	21,8 14,4/35,9	220,0 140,0/360,0	248,7 127,2/415,8	2,8 1,0/6,9

Tab.8m. Von jedem Probanden ist eine Messung in Druck, Volumen und Zeit 45 Minuten nach der Applikation von Plazebo/Sumatriptan zur Ermittlung der oberen Perzeptionsschwelle (Schmerzschwelle) durchgeführt und als Medianwert (m) berechnet worden.

OBERE PERZEPTIONSSCHWELLE BEGIN 45 MIN NACH PLAZEBO / SUMATRIPTAN APPLIKATION								
PROB.	NACH PLAZEBO APPLIKATION				NACH SUMATRIPTAN APPLIKATION			
	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)	DRUCK (mmHg)	ZEIT (sec)	VOLUMEN (ml)	RATING (cm)
1	46,9	470,0	501,3	7,8	40,8	410,0	458,2	7,8
2	33,8	340,0	321,3	1,9	36,0	360,0	398,1	1,8
3	23,0	230,0	317,5	7,5	33,0	330,0	405,1	4,9
4	23,7	240,0	249,7	8,2	24,8	250,0	280,7	9,2
5	38,7	390,0	574,9	10,0	21,9	220,0	299,1	7,9
6	38,9	390,0	442,8	9,1	35,8	360,0	454,1	4,2
7	33,9	340,0	325,5	3,2	35,9	360,0	308,2	2,5
8	39,9	400,0	359,9	7,7	41,8	420,0	364,3	6,8
9	39,9	400,0	345,6	8,7	35,8	360,0	542,3	5,4
10	29,8	300,0	481,9	2,0	27,8	280,0	358,5	3,0
11	34,9	350,0	366,8	9,4	34,8	350,0	409,8	6,4
12	22,1	220,0	258,3	3,1	29,5	300,0	332,7	3,4
13	48,9	490,0	423,3	9,0	46,6	470,0	424,0	9,3
14	17,9	180,0	73,5	2,7	22,8	230,0	148,5	2,1
15	15,8	160,0	133,9	3,4	17,8	180,0	192,5	4,1
16	22,0	220,0	47,2	2,5	28,9	290,0	206,7	4,1
MEDIAN (m)	29,8 15,8/46,9	300,0 170,0/460,0	325,5 47,2/574,9	7,5 1,9/9,4	33,0 17,8/46,6	330,0 180,0/470,0	358,5 148,5/542,3	5,4 1,8/9,3

Tab.8n. Bei jedem Probanden sind im Anschluss an die Phase des rampenförmigen Druckanstieges, 20 Minuten nach Applikation von Plazebo/Sumatriptan, tonische Einzelreize untersucht worden. Diese waren abhängig von der zuvor erreichten oberen Perzeptionsschwelle und konstant in Druck und Zeit. Ermittelt wurden das Volumen sowie die visuellen Ratings und als Medianwert (m) berechnet.

TONISCHE EINZELREIZE BEGIN 60 MIN NACH PLAZEBO / SUMA. APP. DAUER JEWEILS 60 SEC												
PROB.	1. PLATEAU (10 mm Hg)				2. PLATEAU (30 mm Hg)				3. PLATEAU (20 mm Hg)			
	PLAZEBO		SUMA.		PLAZEBO		SUMA.		PLAZEBO		SUMA.	
	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)	VOLU MEN (ml)	RAT ING (cm)
1	292,6	1,7	256,3	2,2	440,2	3,2	361,6	4,1	396,0	2,5	326,3	2,5
2	126,3	0,4	80,7	0,1	322,8	5,0	294,3	0,5	275,0	2,5	255,6	0,4
3	185,1	0,4	180,5	0,4	X	X	387,4	5,6	325,8	9,0	347,6	3,4
4	199,5	3,1	128,0	1,9	X	X	X	X	251,6	8,3	188,1	8,4
5	249,4	2,1	200,6	1,9	420,5	8,8	X	X	379,5	6,9	296,4	8,7
6	76,9	0,4	139,1	0,2	382,5	8,0	408,5	10,0	310,6	2,1	349,9	4,1
7	115,7	0,3	74,9	0,1	300,0	2,1	262,7	2,5	248,5	1,1	226,2	0,3
8	37,9	1,1	128,0	1,4	289,2	7,1	367,2	4,3	238,4	3,0	260,8	2,7
9	79,3	1,7	127,4	1,0	282,3	7,8	300,7	5,5	249,9	4,1	239,5	2,7
10	205,8	0,7	197,9	0,7	X	X	X	X	314,5	1,2	293,1	2,5
11	155,9	2,3	208,9	0,5	335,7	9,1	408,6	8,0	280,5	6,2	340,5	5,8
12	27,6	1,9	126,0	0,4	X	X	X	X	227,6	3,5	X	X
13	169,7	0,9	62,5	0,0	383,7	5,4	347,2	7,2	321,3	4,1	239,2	5,8
14	46,2	1,5	55,8	1,5	X	X	X	X	X	X	145,8	2,3
15	90,3	0,2	53,3	0,5	X	X	X	X	X	X	X	X
16	22,9	0,4	90,7	1,2	X	X	X	X	42,0	1,5	191,1	4,7
MEDIAN (m)	123,3 22,9/ 292,6	1,1 0,3/ 3,1	128,0 53,3/ 256,3	1,0 0,0/ 2,2	335,7 282,3/ 440,2	7,1 2,1/ 9,1	347,2 262,7/ 408,5	5,5 0,5/ 10,0	275,0 42,0/ 396,0	4,1 1,1/ 9,0	260,8 145,8/ 349,9	3,4 0,3/ 8,7

8.4. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Erckenbrecht und Herrn Prof. Dr. Enck für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die hilfreiche Unterstützung während der gesamten Zeit der Doktorarbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. Schäfer sowie den Schwestern und Pflegern der Stationen 13 und 14 des Diakoniekrankenhauses Kaiserswerth für die freundliche Unterstützung während der Erhebung der Daten dieser Untersuchung.

8.4. LEBENSLAUF

Name: Andreas Koch
Geburtsdatum: 10. Juli 1970
Geburtsort: Düsseldorf
Familienstand: Verheiratet seit 1996
Konfession: Evangelisch
Wohnort: Hinter den Kämpen 12
40489 Düsseldorf

Schulbildung

1976 - 1980 Grundschole Wittlaer, Düsseldorf
1980 – 1991 Mercator Gymnasium, Duisburg

Zivildienst

1991 – 1993 Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

Beginn des Studiums an der Heinrich – Heine Universität
Düsseldorf im Wintersemester 1993 / 94

März 1997 Ärztliche Vorprüfung
August 1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2000 Beginn des praktischen Jahres im Evangelischen und
Johanniter-Klinikum Duisburg-Fahrn
März 2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juli 2001 Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik des Johanniter
Klinikums in Oberhausen

Abstract

Untersuchungen zum Einfluß von Sumatriptan auf die Perzeption intrarektaler Dehnungsreize

Vorgelegt von Andreas Koch

Die Wahrnehmung enterischer Dehnungsreize spielt im Rahmen einer gestörten Nozizeption aus dem Gastrointestinaltrakt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie funktioneller Darmerkrankungen. Das **Ziel** der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt des 5-HT₁-Rezeptor Agonisten Sumatriptan auf die Perzeption intrarektaler Dehnungsreize zu untersuchen. 5-HT₁-Rezeptoren werden neben dem ZNS auch in großer Zahl auch im enterischen Nervensystem des Darms nachgewiesen. Sie spielen eine Rolle bei der Vermittlung der postprandialen rezeptiven Relaxation des Magens, bei der Koordination des interdigestiven migrierenden Motorkomplexes des Dünndarms oder beim gastro - kolischen Reflex. **Methodik:** In einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten, cross-over Studie wurde die Wahrnehmung einer rektalen Dehnung nach Sumatriptan (6mg) und Plazebo s.c. bei 16 gesunden männlichen Probanden (25,3 Jahre) untersucht. Es wurden langsame, rampenförmige Druckerhöhungen (0,1 mmHg pro Sekunde) bis zu einem Maximum von 60 mmHg oder bis zum Erreichen der Schmerzschwelle, sowie schnelle, tonische Druckerhöhungen (Dauer 60 Sekunden), die unter der zuvor erreichten Schmerzschwelle lagen, durchgeführt (Barostat DAISY, Standart Instruments, Karlsruhe, Deutschland). Druck und Volumen an den Wahrnehmungsschwellen (Wahrnehmung, Stuhldrang, Schmerz) wurden bestimmt. Zusätzlich bewerteten die Probanden die Intensität der Dehnung auf einer visuellen analogen Skala (nicht wahrgenommen bis maximale Reizstärke) alle 30 Sekunden für die gesamte rampenförmigen Distension sowie für die tonischen Druckerhöhungen. **Ergebnisse:** Während der rampenförmigen, rektalen Dehnungen waren die Intensitätsratings durch die Probanden unter Sumatriptan im Vergleich zum Plazebo signifikant niedriger ($p < 0,05$) und die tolerierbaren intrarektalen Volumina signifikant höher ($p < 0,05$). Sumatriptan senkt somit die subjektive Bewertung rektaler Dehnungsreize bei gleichzeitig erhöhter Toleranz gegenüber einer Dehnung der Rektumwand. Diese Effekte auf die viszerale Sensibilität können durch unterschiedliche Wirkungen von Sumatriptan auf das zentrale Nervensystem und das enterische Nervensystem des Gastrointestinaltrakts erklärt werden.