

Aus der Medizinischen Klinik des
„Florence Nightingale“ Krankenhauses
der Kaiserswerther Diakonie
Leiter: Prof. Dr. med. F.J. Erckenbrecht

**Die Wirkung von Benzocain auf die
Perzeption intraluminaler Dehnungsreize
im menschlichen Rektum**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Andrea Braun

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Referent: Prof. Dr. med. F.J. Erckenbrecht

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. T. Heintges

Meiner Mutter und meinem Vater gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

1. Grundlagen	1
1.1. Einleitung.....	1
1.2. Physiologie des Rektums: Defäkation.....	2
1.3. Rektoanale Sensibilität des Gesunden.....	3
1.4. Das Reizdarmsyndrom ("irritable bowel syndrome")....	6
a) Definition.....	6
b) Epidemiologie.....	6
c) Klinik.....	6
d) Pathophysiologie.....	7
1.5. Intrarektale Ballondehnung.....	11
1.6. Das Lokalanästhetikum Benzocain.....	13
2. Fragestellung	16
3. Probanden und Methodik	17
3.1. Studiendesign.....	17
3.2. Probanden.....	18
3.3. Medikation.....	19
3.4. Vorbereitung.....	19
3.5. Intrarektale Druck- und Volumenmessung mittels Barostat.....	20
3.6. Definition der rektalen Perzeptionsschwellen.....	22
3.7. Subjektive Einschätzung der Reizstärke.....	22
3.8. Versuchsablauf.....	22
3.9. Datenauswertung.....	26

4. Ergebnisse	27
4.1. Wahrnehmungsschwelle.....	27
4.2. Defäkationsschwelle.....	32
4.3. Schmerzschwelle.....	37
4.4. Visuelle Analogskalen (Rating).....	43
4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	46
5. Diskussion	47
6. Zusammenfassung	60
7. Literatur	61
8. Anhang (mit gesondertem Inhaltsverzeichnis)	77

Lebenslauf

Danksagung

1. Grundlagen

1.1. Einleitung

Die Defäkation und Aufrechterhaltung der Kontinenz sind die wichtigsten Aufgaben von Rektum und Anus (5,18,19,127,138). Sie werden durch die Kombination eines suffizienten Verschlußapparates, einer normalen anorektalen Perzeption, eines intakten rektoanalen Inhibitionsreflexes sowie einer adäquaten rektalen Kapazität und Compliance, um eine Reservoirfunktion zu übernehmen, ermöglicht (5,31,81,132,136,153). Sobald nur ein Faktor dieses komplexen Systems gestört ist, kann eine Dysfunktion der Defäkation resultieren (48,54,153,155). Bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ist eine abnorme intestinale Perzeption nachgewiesen. Die Symptome des Reizdarmsyndroms, definiert nach den internationalen Rom-Kriterien, umfassen erstens eine abdominelle Schmerzsymptomatik, deren Intensität sich nach dem Stuhlgang bessert, und zweitens eine Veränderung der Defäkation in mindestens zwei der folgenden Parameter: Stuhlfrequenz, -konsistenz, mühsame Passage oder Gefühl der inkompletten Entleerung, perianaler Schleimabgang, Blähungen oder abdominelles Völlegefühl. Die Symptomatik muß nach den Rom-Kriterien über mindestens drei Monate bestehen. Die Behandlungsmöglichkeiten des Reizdarmsyndroms beschränken sich zur Zeit leider nur auf eine symptomatische Therapie. Die abnorme Perzeption im Sinne einer viszeralen Hyperalgesie ist möglicherweise durch veränderte Rezeptoren des Darmes bedingt. Eine rektale Applikation von Lokalanästhetika mit möglicher Normalisierung der Perzeption könnte einen therapeutischen Angriffspunkt darstellen. Die Wirksamkeit eines rektal applizierten Lokalanästhetikums auf die rektale Perzeption wird in dieser Studie zunächst an gesunden Probanden untersucht.

1.2. Physiologie des Rektums: Defäkation

Die Füllung des Rektums mit Darminhalt führt durch Reizung von Dehnungsrezeptoren zur Auslösung des rektoanalen Inhibitionsreflexes (12,31,48,78,125,126,127,136,150,153,155,174). Dieser Reflex wurde erstmals von Gowers im Jahre 1877 beschrieben. Hierbei erschlafft der innere Analsphinkter, wobei der äußere Analsphinkter als Inkontinenzschutz reflektorisch stärker kontrahiert. Je intensiver die rektale Dehnung ist, desto stärker ist die Relaxation des inneren Analsphinkters und desto geringer wird die rektale Compliance (54,136,172). Der Rektuminhalt kann so in Kontakt mit der sensiblen Zone des Analkanals gelangen, wodurch die Unterscheidung zwischen gasförmigem, flüssigen oder festem Zustand des Inhaltes ermöglicht wird (31,47,48,125,132). Stuhldrang wird ausgelöst. Eine Defäkation setzt allerdings erst unter willkürlicher Unterstützung ein. Dabei erschlaffen der M. sphinkter ani ext. sowie der M. levator ani, die Bauchpresse wird aktiviert und im Sinne einer peristaltischen Welle, die über Sigmoid und Rektum hinwegläuft, erfolgt die Ausstoßung des Stuhls (18,54,125,136,138,174). Die Lokalisation der zuständigen Dehnungsrezeptoren ist allerdings noch unklar. Sie werden pararektal im M. puborektalis vermutet (31,38,78,126,127,136,150,174). Der rektoanale Inhibitionsreflex wird durch den Plexus myentericus vermittelt (12,125). Desweiteren ist ein Rektosigmoid-Rektalreflex beschrieben, bei dem durch Dehnung des Rektosigmoids eine Kontraktion des Rektums ausgelöst wird (140). Diese Tonussteigerung führt zu einer intraluminalen Druckerhöhung, Stuhldrang entsteht mit nachfolgender Stuhlentleerung (136).

1.3. Rektoanale Sensibilität des Gesunden

Die rektoanale Sensibilität beinhaltet die Wahrnehmung von Stuhl oder Winden im Rektum sowie deren Unterscheidung in gasförmig, flüssig oder fest (31,174). Es kann weiterhin zwischen der bloßen Wahrnehmung von Darminhalt, dem Drang zur Defäkation und der Empfindung von Schmerzen unterschieden werden (135). Die rektoanale Sensibilität ist Voraussetzung für eine suffiziente Kontinenzhaltung und eine willkürlich erfolgende Defäkation. Der Mechanismus dieser differenzierten rektoanal Perzeption verbleibt bisher noch unklar. Dies gilt ebenfalls für die genaue Lokalisation, Art und Arbeitsweise der vermuteten Rezeptoren (5,31,92,132,154,158,174). Den Haupttrigger für die rektoanal Perzeptionsqualitäten stellt allerdings der Parameter „Druck“ dar, der im Vergleich zu den Parametern „Volumen“ oder „Gewicht“ mit der rektoanal Sensibilität korreliert (23). Es muß sich folglich vornehmlich um Dehnungsrezeptoren handeln, die für die Perzeption verantwortlich sind (23).

Der Analkanal ist sehr stark innerviert mit reichlich freien Nervenendigungen und organisierten Nervenfasern. Man findet hier z.B. die Golgi-Mazzoni Körperchen und die Vater-Pacini Körperchen als Druck- und Dehnungsrezeptoren, die Meissner Tastkörperchen für die Berührungsempfindung und die Krause Endkolben als Kälterezeptoren. Der Analkanal ist sensibel für Berührung, Temperatur und Schmerz (19,31,47,51,127,132,136,174). Diese Innervierung endet abrupt mit Beginn der Rektumschleimhaut (127,132). Hier finden sich zwar ebenfalls viele freie Nervenendigungen, aber organisierte Nervenendigungen sind nicht beschrieben worden. Das Rektum selbst soll keinen Schmerz und keine Temperaturänderungen empfinden (47,132,174). Im Gegensatz hierzu beschreibt Mayer et al. das Vorhandensein von Aδ-

Fasern in der Mukosa des Rektums (105). Dehnungsreize mittels Ballonkatheter können jedoch trotz der schlechten nervalen Versorgung des Rektums erkannt werden (47,54,132,136). Als bedeutend für die Perzeption wird allerdings der M. puborektalis und das präsakrale Gewebe angesehen. Dies bestätigen Untersuchungen bei Patienten, die eine anteriore Rektumresektion mit End-zu-End Anastomose erhalten haben, denn auch bei ihnen ist es möglich, einen Dehnungs- bzw. Defäkationsreiz durch intraluminal Ballondehnung auszulösen (127,136,172,174). Auch der Inhibitionsreflex bleibt noch erhalten solange „sphinkter-schonend“ operiert wird (132). Dehnungsrezeptoren sind bereits im M. puborektalis und in weiteren Beckenbodenmuskeln nachgewiesen worden (127). Folglich können auch isolierte Dehnungsreize des M. puborektalis mit Hilfe kleiner Ballons Stuhldrang auslösen (136). Obwohl noch nicht anatomisch identifiziert, werden in neuerer Zeit auch Mechanorezeptoren innerhalb der Rektumwand vermutet (135,158). Die Rezeptoren der Mukosa sollen bei lokalen Scher- und Stoßkräften aktiviert werden, nicht aber unter rektaler Dehnung. Im Gegensatz dazu sollen intramurale Mechanorezeptoren des Rektums für die Empfindungen „Druck“ oder Defäkationsdrang, ausgelöst durch intrarektale Dehnung, Kompression und auch Kontraktion, zuständig sein (76,135,158). Die intramuralen Mechanorezeptoren werden weiter in zwei Kategorien unterteilt. Zu der ersten Kategorie zählen die Rezeptoren, die bei niedrigen Druckschwellen ab (ca. 5 mmHg) aktiviert werden, wobei deren Aktivität proportional zum intrarektalen Druck ansteigt (105,135,158). Die Rezeptoren, die erst bei höheren intrarektalen Drücken (ab ca. 30 mmHg) sensibilisiert werden, ordnet man den Nozizeptoren, der zweiten Kategorie, zu. In Tierversuchen an der Ratte konnte gezeigt werden, daß das Verhältnis zwischen der ersten und zweiten Rezeptorengruppe ca. 3:1 beträgt (135). In einer weiteren

Studie von Sun et al. (154) wird zwischen langsam und schnell adaptierenden Wahrnehmungsrezeptoren im Rektum unterschieden. Langsam adaptierende Wahrnehmungsrezeptoren im Rektum werden vermutet, weil unter einer langsamen Luftinsufflation, während einer Ballondehnung, niedrigere Wahrnehmungsschwellen nachgewiesen wurden als unter einer schnellen Balloninsufflation. Zusätzlich scheinen schnell adaptierende Mechanorezeptoren zu existieren, da bei einer schnellen und intermittierenden Ballondehnung, im Vergleich zu einer langsamen und kontinuierlichen Dehnung, niedrigere Perzeptionsschwellen gefunden werden (76,92,105,109,154). Mechanorezeptoren der Mukosa sollen vorzugsweise bei einer langsamen Druckrampe stimuliert werden. Rezeptoren, die in der Serosa oder im Mesenterium liegen, werden eher durch eine schnelle Druckrampe stimuliert (20,109). C-Fasern sollen langsam adaptierende Mechanorezeptoren, die tonische Stimuli verschlüsseln, darstellen, A δ -Fasern sollen die schnell adaptierenden Rezeptoren für phasische Stimuli sein (26,76,105). Für die intrarektale Wahrnehmung von Stuhl und die Empfindung von Stuhldrang sollen Dehnungsrezeptoren innerhalb der Rektumwand verantwortlich sein, die ihre Erregung über parasymphatische sakrale C-Fasern weiterleiten (20,76,92). Mechanorezeptoren, die in der Serosa sowie im Mesenterium des Darmes gelegen und für die Schmerzempfindung zuständig sind, sollen ihre Erregung über afferente Nn. splanchnici in das Thorakolumbalmark leiten (17,20,92,166). Dies beweisen Studien bei Patienten mit tieferen Querschnittslähmungen, bei denen unter schneller, phasischer rektaler Ballondehnung, also der Reizung von Rezeptoren der Serosa oder des Mesenteriums, noch Empfindungen ausgelöst werden können, allerdings nicht unter einer langsamen, kontinuierlichen Distension (20,69,92). Zug oder Verzerrung sollen den Reiz für diese Rezeptoren darstellen (92).

1.4. Das Reizdarmsyndrom = RDS

(engl.: „irritable bowel syndrome“ = IBS)

a) Definition

Das Reizdarmsyndrom gehört nosologisch zu den funktionellen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit besonders auf den Dünn- und Dickdarm bezogenem Beschwerdebild, wobei ein Nachweis biochemischer oder struktureller Normabweichungen, unter Verwendung der routinemäßig verfügbaren Untersuchungsverfahren, fehlt (6,13,37,45,46,65,73,85,88,95,103,107,128,129,151,159,173).

b) Epidemiologie

Die Symptome eines Reizdarmsyndroms sind häufig. Die weltweit publizierten Prävalenzdaten reichen von 3,5 % bis 25 %, in Deutschland liegen sie zwischen 15 % und 25 %. In den westlichen Industrieländern liegt die Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern. Der Häufigkeitsgipfel dieses Krankheitsbildes findet sich im dritten und vierten Lebensjahrzehnt. Nur etwa 20 % der Betroffenen suchen einen Arzt auf. (6,10,30,32,37,46,73,76,85,88,93,95,103,117b,151,156,157,159,161,163,165)

c) Klinik

Nach dem Konsensusbericht der Deutschen Gesellschaft für Verdauungskrankheiten gehören folgende Symptome zu dem typischen Beschwerdebild des IBS:

- I. Abdominale Schmerzen, oft in Beziehung zur Defäkation oder auch postprandial, meist Erleichterung durch Defäkation
- II. Veränderung der Defäkation in mindestens zwei der folgenden Aspekte: Frequenz, Konsistenz, mühsame Passage, gesteigerter Stuhldrang, Gefühl der inkompletten Darmentleerung, Schleimabgang
- III. Gefühl der abdominalen Distension und/oder Blähungen

Die abdominellen Schmerzen treten intermittierend auf, sind schlecht lokalisierbar, krampfartig und von wechselndem Ausmaß. Obstipation im Rahmen eines IBS sind weniger durch eine niedrige Stuhlfrequenz geprägt, als mehr durch harte Stühle, mühsame Defäkation und das Gefühl der inkompletten Entleerung. Häufig besteht auch ein Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhöen. Auch Schleimbeimengungen sind nicht selten. Charakteristisch für die Diarrhö bei IBS-Patienten sind mehrere wäßrige oder breiige Stühle pro Tag, die vor allem morgens entleert werden. Zusätzlich klagen die Patienten gehäuft über dyspeptische Oberbauchbeschwerden (Völlegefühl, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen) sowie extraintestinale Symptome (Müdigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen, affektive Störungen, Miktionsbeschwerden, Menstruationsstörungen, Dyspareunie, funktionelle Herzbeschwerden). Nachts treten in der Regel keine Symptome auf. Man unterscheidet je nach vorherrschenden Symptomen den Schmerztyp vom Gas-Blähtyp, Obstipationstyp und Diarrhötyp. (6,17,29,30,37,46,55,65,73,85,88,89,93,103,104,117,117b,121,122,151,156,157,163)

d) Pathophysiologie

Die Ursachen und die präzise Pathogenese des Krankheitsbildes sind bis heute nicht geklärt. Es liegen wahrscheinlich verschiedene Pathomechanismen zugrunde, die für bestimmte Symptomkomplexe verantwortlich sind.

Die **viszerale Hyperalgesie** gilt als der bislang einzige gesicherte und durch unabhängige Studien übereinstimmend belegte Pathomechanismus des „irritable bowel syndrome“. Sie wurde erstmals von Ritchie 1973 beschrieben. Hierunter versteht man eine veränderte viszerale Perzeption im Sinne einer verringerten Schmerzschwelle, einer erhöhten Intensität der Empfindungen und einer abweichenden viszerosomatischen Übertragung der Reize (Empfindung von Schmerzen

im unteren Abdomen, meist im Bereich der thorakolumbalen Dermatome), die sich bei der überwiegenden Mehrheit der IBS-Patienten unter intraluminaler Ballondehnung des Rektosigmoids im Vergleich zu einer Kontrollgruppe findet (1,13,17,20,21,22,25,26,28,29,30,32,37,38,42,45,46,50,66,69,73,74,75,76,85,86,88,89,90,91,92,95,97,99,101,103,104,105,106,108,109,110,114,117,117b,118,121,128,134,137,139,143,145,147,151,159,160,162,163,166,169,171,173,176).

Die Wahrnehmungs- und Stuhldrangsschwelle können ebenfalls erniedrigt sein (45,46,74,88,91,92,118,145,162,166). Auch die rektale Compliance ist bei den Patienten vermindert (136,145,172). Einige Studien stellen eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der veränderten Perzeptionsschwellen und der Schwere der Klinik fest (74,109,169). Der Mechanismus für eine solche viszerale Überempfindlichkeit ist unklar. Die Ursache kann peripherer, darmspezifischer Natur sein oder durch zentrale, psychische oder physiologische Ereignisse vermittelt sein (45,46,73,169). Es wird vermutet, daß multiple Faktoren, z.B. genetisch, entzündlich, mechanisch oder psychologisch bedingt, eine Modulation der Rezeptoren, der afferenten Nervenbahnen und auch des ZNS bewirken mit der Ausbildung einer Hypersensibilisierung für Schmerzreize (25,92,45,46,105,163). Die Tatsache, daß die Perzeptionsschwellen bei IBS-Patienten unter rektaler Ballondehnung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erniedrigt sind, jedoch weder unter einer transmukösen Elektrostimulation viszeraler afferenter Nervenfasern noch unter transcutaner somatischer Elektrostimulation, spricht für einen spezifischen Defekt der viszeralen Mechanorezeptoren und nicht für eine generalisierte Hyperalgesie der IBS-Patienten (13,34,76,95,101,103,105,143,145,162,169). In einer anderen Studie werden allerdings mit Hilfe der oben genannten transmukösen Elektrostimulation des Rektums erniedrigte Perzeptions-

schwellen bei IBS-Patienten nachgewiesen und somit auch ein möglicher Defekt der afferenten Nervenbahnen mit berücksichtigt (134). Die viszerale Hypersensitivität wird in einigen Studien nur mit Hilfe einer schnellen, phasischen Ballondehnung, aber nicht mit einer langsamen, kontinuierlichen Ballondehnung, dargestellt (17,22,69,74,76,91,92,105,109,145). Die Rezeptoren in Serosa und Mesenterium des Rektums scheinen eine Rolle bei der viszeralen Hyperalgesie zu spielen, denn sie werden bei der schnellen, phasischen Ballondehnung aktiviert und leiten ihre Erregung über die Nn. splanchnici in das Thorakolumbalmark weiter. Dafür spricht auch die Tatsache, daß IBS-Patienten im Vergleich zu Gesunden, während der intrarektalen Ballondehnung, über Schmerzen im Bereich der thorakolumbalen Dermatome klagen (76,92). Dehnungsrezeptoren der Rektumwand, die während einer langsamen, kontinuierlichen Ballondehnung erregt werden und sakrale Afferenzen aktivieren, sind demnach wahrscheinlich nicht an der viszeralen Hyperalgesie beteiligt (91,92,109,145). Aber auch innerhalb des zentralen Nervensystems ist eine veränderte Verarbeitung viszeraler Schmerzreize nachgewiesen (45,103,139,169). So zeigt ein durch Ballondehnung ausgelöster viszeraler Schmerzreiz in der PET (Positronenemissionstomographie) eine Aktivierung unterschiedlicher Hirnregionen bei IBS-Patienten und deren Kontrollgruppen. Bei Gesunden erfolgt eine Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli, bei IBS-Patienten wird der präfrontale Cortex erregt (145,169). Der psychologische Einfluß auf die Perzeptionsschwellen bei IBS-Patienten wird kontrovers diskutiert (32,105,109,169,171). Die Schmerzschwelle korreliert nicht mit einer ängstlichen oder depressiven Stimmungslage, jedoch beeinflußt Streß die Perzeptionsschwellen schon (40,60,169). „Scheinuntersuchungen“ sind von IBS-Patienten als schmerzhaft eingestuft worden,

welches einen Hinweis für einen psychologischen Einfluß auf die Perzeptionsschwellen darstellt (74,101,114,169).

Im Fall veränderter Rezeptoren des Darmes könnte eine rektosigmoidale Applikation von Lokalanästhetika mit möglicher Erhöhung der Perzeptionsschwellen und somit Verringerung der viszeralen Hyperalgesie einen therapeutischen Ansatz darstellen. Die Wirkung des Lokalanästhetikums Benzocain soll nun in dieser Arbeit an einer gesunden Kontrollgruppe untersucht werden.

Für alle anderen pathophysiologischen Konzepte gibt es zumindest widersprüchliche oder nicht bestätigende Ergebnisse (73,76,103,165). Patienten mit einem IBS weisen nach psychodiagnostischen Kriterien oft abnorme Persönlichkeitsmerkmale auf. Diese sind jedoch, ebenso wie die für IBS-Patienten berichteten psychopathologischen Auffälligkeiten, wie Depressionen und Angststörungen, alle unspezifisch und finden sich in vergleichbarem Umfang auch bei anderen somatischen und funktionellen Störungen. Eine **psychische Prädisposition** zur Entwicklung eines IBS ist allerdings möglich. **Streß** kann wahrscheinlich die Symptome des IBS auslösen oder verstärken, eine Verursachung durch Streß ist allerdings unwahrscheinlich. Eine **frühere bakterielle Darminfektion** ist bei einem Teil der betroffenen Patienten wahrscheinlich. **Ernährungsfaktoren** (Nahrungsmittel/ Ernährungsweise/ Eßverhalten) können die Symptome des IBS beeinflussen, die zugrunde liegenden Mechanismen, wie z.B. Allergie oder Intoleranz, sind derzeit unklar. Eine Koinzidenz eines IBS und einer Laktoseintoleranz mit einer durch diese entstandenen generellen Darmüberempfindlichkeit ist ebenfalls möglich. **Motilitätsstörungen** sowie **Störungen des autonomen und zentralen Nervensystems** werden ebenfalls als potentielle Ursachen in Betracht gezogen. Die Datenlage ist unzureichend, um den Einfluß der genetischen

Disposition, eines gestörten Immunsystems und der Umwelt auf die Entstehung eines IBS diskutieren zu wollen. (1,6,9,11,13,17,26,28,29,30,37,41,42,45,46,55,62,73,74,77,83,85,88,91,95,99,103,104,105,128,129,138,145,151,159,160,165,167,173)

Dysregulationen verschiedener Neurotransmitter des autonomen Nervensystems werden in der Neurogastroenterologie als mögliche Ursache des IBS diskutiert. Substanzen mit unterschiedlichen selektiven Wirkungen auf die Serotonin-(5-HT)-Rezeptoren, die vor allem in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut vorkommen und wahrscheinlich an der Modulation der gastrointestinalen Motilitäts- und Sensitivitätsfunktion beteiligt sind, haben sich in verschiedenen Studien als wirksam erwiesen. Der partielle 5-HT₄-Agonist Tegaserod mit seiner motilitätssteigernden Wirkung (Indikation: Obstipation-/Schmerztyp) stellt einen neuen Therapieansatz dar. Er besitzt zusätzlich analgetische Effekte. (11,26,29,45,73,80,99,101,117,120,137,145,176)

Bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes ist zu beachten, daß in kontrollierten Studien Placebos bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten einen guten Behandlungserfolg zeigen und oft nicht klinisch relevant schlechter als das Verum abschneiden (30,41,45,74,85,103,151,159).

1.5. Intrarektale Ballondehnung

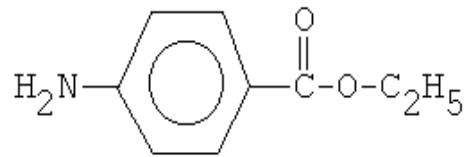
Die Untersuchung der viszeralen Sensibilität des Rektums oder allgemein der anorektalen Funktion ist von steigendem Interesse. Es existieren unterschiedliche Verfahren, die anorektale Funktion zu untersuchen. Eine Methode ist die intrarektale Ballondehnung, mit der zunächst die Auslösung

und Ermittlung der drei Perzeptionsqualitäten (Wahrnehmung, Stuhldrang und Schmerz) möglich ist (78,127,146,154,155,158). In einigen Studien wird statt der Schmerzschwelle ein maximal tolerables Volumen bzw. Druck bestimmt und somit von der bloßen Empfindung Schmerz unterschieden (172). Weiterhin können die rektale Compliance, der rektoanale Inhibitionsreflex sowie rektale Volumen- und Druckverhältnisse bestimmt werden. Neue Erkenntnisse über anorektale Funktionsstörungen, deren Diagnostik und auch deren Therapie werden so gewonnen (5,18,48,57,71,78,123,124,125,133,146,154,166).

Die intrarektale Ballondehnung kann einerseits mit Hilfe der anorektalen Manometrie erfolgen, andererseits durch einen Barostat, wie in dieser Studie. Der Barostat, von Azpiroz und Malagelada 1985 entwickelt, besteht aus einer computergesteuerten Pumpe, die druck- oder volumenkontrolliert, anhand programmierter Profile, einen Ballonkatheter mit Luft füllt (siehe auch Kapitel 3.5.). Im Vergleich zur konventionellen Manometrie bietet der Barostat genauere und zuverlässigere Möglichkeiten, die Physiologie bzw. Pathophysiologie des Gastrointestinaltraktes zu studieren und wird deshalb auch in der Zukunft nützlich sein, die Diagnose von bestimmten gastrointestinalen Erkrankungen zu objektivieren und den Wirkungsgrad der Therapie beurteilen zu können (16,22,76,79,86,166).

Insgesamt stellt die intrarektale Ballondehnung zwar eine invasive diagnostische Maßnahme dar, zudem in einer Tabuzone des menschlichen Körpers und aus diesem Grunde für den Patienten oft unangenehm, sie ist aber generell risikoarm und nicht schmerzhaft (71).

1.6. Das Lokalanästhetikum Benzocain



Benzocain ist ein Lokalanästhetikum vom Estertyp, welches durch die reversible, örtlich begrenzte Blockade der Natrium- und in höheren Dosen auch der Kaliumkanäle einer Nervenzelle die Entstehung und Fortleitung von Aktionspotentialen verhindert und somit die Empfindungen in der Reihenfolge Schmerz, Temperatur, Berührung und Druck ausschalten kann (4,7,8,27,44,87,113,119).

Es wurde erstmals im Jahre 1890 von E. Ritsert unter dem Namen „Anaesthesin“ eingeführt (4,7). Aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit wird es ausschließlich als Oberflächenanästhetikum 5-20 % in Form von Lutschtabletten, Zäpfchen, Salben und Pudern verwendet (4,7,10,82,113). Häufige Anwendungsgebiete sind Analerkrankungen (z.B. Hämorrhoiden, Fissuren), Sonnenbrand, Brandwunden, Pruritus, Allergien, Urticaria, Neurodermitis, Ekzeme, Mykosen, Herpes zoster, Zahnschmerzen und schmerzhaftes Schleimhautentzündungen der Mund- und Rachenhöhle (3,7,8,10,61,68,94,96,131,142).

Die Wirksamkeit Benzocains auf intraepitheliale Rezeptoren und terminale Nervenendigungen der Haut und Schleimhaut ist ausreichend belegt, die schmerzlindernde Wirkung entfaltet sich jedoch nicht auf subepitheliale Strukturen, Muskeln, Knochen oder Gelenke (3,4,15,131). Auch die Applikation von Benzocain auf Nervenstämmen ist ineffektiv (4).

Der Wirkungseintritt des topisch applizierbaren Benzocains richtet sich nach der Art der Oberfläche (Haut/Schleimhaut), nach deren Durchblutungsstärke, nach der verabreichten Dosis und der Art der Formulierung (4,7,10,

44,87). Offensichtlich werden über die Schleimhäute höhere Quoten absorbiert als über die normale Haut. Auch die Wirkungsdauer Benzocains ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Hierzu gehören ebenfalls die Dosis (je höher die Konzentration, desto länger die Wirkdauer) und der Applikationsort und -art. (87). Es gibt nur wenige Berichte über Wirkungsbeginn und -dauer von Benzocain in der Literatur. Nach Applikation auf die Mukosa soll ein schneller Wirkungsbeginn innerhalb einer Minute eintreten (3,4,96). Die Wirkung soll ca. 5-15 Minuten auf der Zunge bzw. der oralen Mukosa anhalten (3,4,96), auf der Cornea ist eine Wirkungsdauer von 10-30 Minuten beschrieben worden (152). Genaue Beschreibungen zu Wirkungszeiten nach rektaler Applikation gibt es in der Literatur leider nicht. Nach Angaben des Arzneimittelherstellers Dr. E. Ritsert soll die Wirkung der in dieser Studie verwendeten Benzocainsuppositorien für einige Stunden anhalten, aufgrund der Depotwirkung der Zäpfchen. Plasma-Peak-Konzentrationen nach rektaler Applikation bei Ratten traten nach 2 bis 4 Stunden auf (10). Auf der Haut soll die Wirkung nach 5-15 Minuten einsetzen und ca. 4-6 Stunden anhalten (3,4). Allgemeiner gesagt, wirkt die Oberflächenanästhesie, solange das Benzocain Kontakt mit der Oberfläche besitzt (3,4). Benzocain ist im Vergleich zu Lidocain weniger potent (es wird eine höhere Dosis benötigt), aber gleich effektiv (gleiche qualitative Wirkung), d.h. Benzocain 20% und Lidocain 4% haben den gleichen Wirkungsgrad (4,131). Die Metabolisierung erfolgt im Plasma durch Hydrolyse zu Aminobenzoessäure und Ethanol mit Hilfe der Pseudocholinesterase (4,7,15,27,44,82,84,87,94). Weitere Stoffwechselprodukte sind Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol, die im Verdacht stehen, eine Methämoglobinämie zu provozieren (44,61,82,94). Die Abbauprodukte werden über die Niere ausgeschieden (4,67).

Benzocain gilt als das sicherste und weltweit am häufigsten verwendete topisch applizierbare Anästhetikum, aufgrund der kaum vorkommenden Nebenwirkungen (4,67,96). Beschrieben sind Kontaktallergien, reversible Haut- und Schleimhautreizungen und in seltensten Fällen (1:500000) eine reversible Methämoglobinämie (2,3,8,15,43,44,35,53,61,94,116,141,142). Systemisch-toxische Wirkungen auf Herz und ZNS kommen wegen der schlechten Wasserlöslichkeit, der relativ langsamen Absorptionsrate sowie der schnellen Metabolisierung und der daraus resultierenden niedrigen Plasmaspiegel nicht vor (3,4,7,8,15,87,96). Maximaldosierungen sind in der Literatur nicht beschrieben worden. Selbst bei Verabreichung akuttoxischer Gaben von Benzocain bis zu zwei Gramm pro Kilogramm Körpergewicht an Ratten traten keine Todesfälle auf. Der Hersteller Dr. E. Ritsert empfiehlt bei Hämorrhoidalleiden die in dieser Studie verwendeten Benzocainsuppositorien zu je 100 Milligramm ein- bis dreimal täglich zu verabreichen, jedoch eine Maximaldosierung wird nicht angegeben.

Benzocain ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen selbiges, Paragruppenallergie, Pseudocholinesterasemangel, Schwangerschaft im 1. Trimenon, Stillzeit und bei Säuglingen bis zum 4. Monat, die wegen eines relativen Mangels an Methämoglobinreduktase anfälliger für eine Methämoglobinämie sind (61,94).

2. Fragestellung

Patienten mit einem Reizdarmsyndrom haben, vielfach in Studien belegt, eine viszerale Hyperalgesie mit erniedrigten Perzeptionsschwellen und erhöhter Intensität der Empfindungen unter einer intrarektalen Ballondehnung. Diese Hyperalgesie wird für die teilweise schwere Symptomatik mitverantwortlich gemacht. Unter anderem wird eine pathologische Veränderung von Rezeptoren im Rektum und auch pararektal als Ursache in Erwägung gezogen. Eine intrarektale Applikation von Lokalanästhetika, welche möglicherweise die hypersensitiven Rezeptoren des Darmes blockieren und die pathologische viszerale Perzeption der Patienten somit normalisieren könnten, würde einen neuen therapeutischen Ansatz darstellen. Ob ein Lokalanästhetikum, in diesem Fall das Oberflächenanästhetikum Benzocain, die viszerale Perzeption unter intrarektaler Ballondehnung überhaupt zu beeinflussen vermag soll in dieser Arbeit an einer gesunden Kontrollgruppe getestet werden. Die Fragestellungen dieser Studie lauten wie folgt:

1. Kann Benzocain die Perzeptionsschwellen für Wahrnehmung, Stuhldrang und Schmerz bei gesunden Probanden während intrarektaler Ballondehnung signifikant erhöhen?
2. Hat Benzocain einen signifikanten Einfluß auf die subjektive Empfindung der Reizstärke der intrarektalen Ballondehnung, die mittels visuellen Analogskalen während den Untersuchungen von den gesunden Probanden dokumentiert wird?

3. Probanden und Methodik

3.1. Studiendesign

In einer doppelblinden, Plazebo-kontollierten, Cross-Over Studie wurde der Einfluß des Oberflächenanästhetikums Benzocain auf die rektale Perzeption intraluminaler Dehnungsreize mittels Barostattechnik untersucht. Die Untersuchungen mit Verum (Benzocain, B) und Placebo (P) erfolgten an zwei Untersuchungstagen mit jeweils drei Meßwiederholungen. Die Reihenfolge der Messungen wurde randomisiert (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Randomisierungsplan der Studie zum Einfluß von Benzocain auf die Perzeption von Dehnungsreizen im menschlichen Rektosigmoid

<u>Proband</u>	<u>1.Untersuchungstag</u>	<u>2.Untersuchungstag</u>
1	B	P
2	B	P
3	B	P
4	P	B
5	P	B
6	B	P
7	P	B
8	B	P
9	P	B
10	B	P
11	P	B
12	B	P
13	P	B
14	P	B
15	B	P
16	P	B

3.2. Probanden

Es wurden sechzehn gesunde Freiwillige, acht Frauen und acht Männer, in dieser Studie untersucht, wobei das Durchschnittsalter bei den Frauen 23 ± 4 Jahre und bei den Männern 24 ± 3 Jahre betrug. Die Probanden wurden vor Beginn der Studie einer genauen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung unterzogen (siehe Anhang 1).

Ausschlußkriterien für die Teilnahme waren:

1. akute oder chronische Krankheiten
2. gastrointestinale Erkrankungen
3. Darm- und Anorektaloperationen (außer Appendektomie)
4. Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen vor Versuchsbeginn (außer Kontrazeptiva)
5. Drogen- oder Alkoholkonsum
6. Körpergewicht unter 55 oder über 90 kg
7. Gravidität
8. bekannte Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika

Im Falle mangelnder Compliance z.B. bei Nichteinhaltung der festgelegten Nüchternheit wurde der Proband ebenfalls von der Untersuchung ausgeschlossen. Vor der endgültigen Aufnahme in die Studie wurden die Probanden an einem gesonderten Termin über Wesen, Bedeutung, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt (siehe Anhang 2).

3.3. Medikation

Als Verum wurden Benzocainhaltige Suppositorien (Anaesthesin ® N-Zäpfchen, Dr. E. Ritsert) verwandt. Zur Untersuchung wurde Benzocain in einer Dosierung von 200 mg intrarektal appliziert.

Tabelle 2: Zusammensetzung eines Anaesthesin ® N-Zäpfchens

1. Benzocain 100 mg
2. Polysorbat 80
3. Hartfett

Als Plazebo wurden zwei Suppositorien verabreicht, die nur aus Polysorbat 80 und Hartfett zusammengesetzt waren.

3.4. Vorbereitung

Die Probanden wurden in einem Mindestabstand von sieben Tagen zu den zwei Untersuchungsterminen einbestellt. Die Messungen begannen immer zwischen 17.00 und 19.00 Uhr, um einen Einfluß tageszeitlicher Schwankungen der Perzeption rektaler Dehnungsreize auszuschließen. Außerdem wurden die Probanden dazu aufgefordert, mindestens fünf Stunden vor Untersuchungsbeginn nüchtern zu bleiben, um den Einfluß einer Mahlzeit auszuschließen. Dieses wurde mit Hilfe eines Blutzuckertestes vor Beginn der Messungen überprüft. Vor jedem Untersuchungstermin sollten die Probanden ihren Darm soweit wie möglich entleert haben, wobei eine weitere Vorbereitung mit Hilfe eines Einlaufs oder Klistiers allerdings nicht stattfand.

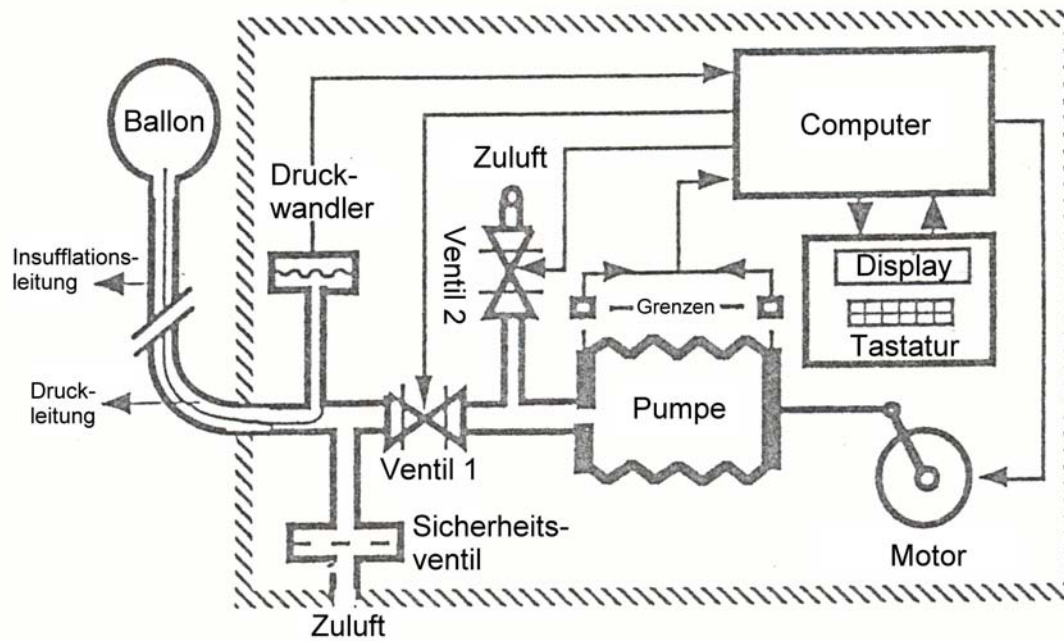
3.5. Intrarektale Druck- und Volumenmessung mittels Barostattechnik

Es wurde eine intrarektale Ballondehnung mit Hilfe eines Barostat vorgenommen. Hierzu wird ein spezieller Ballonkatheter an eine computer-kontrollierte sogenannte Barostatpumpe (DAISY™, Standard Instruments, Karlsruhe) angeschlossen. Die Füllung des Ballons mit Luft erfolgt druck- oder volumengesteuert anhand vorgegebener Profile, die über einen Feedbackmechanismus fortwährend überprüft werden. Der Barostat ermöglicht eine kontinuierliche Registrierung der Druck- und Volumenverhältnisse des intrarektalen Polyethylenballons. Gleichzeitig können die viszerale Perzeptionsschwellen mitbestimmt werden. Die o.g. Druck- und Volumenprofile lassen sich individuell programmieren. Bei einem vorgegebenen Druckprofil, wie in dieser Studie, besteht das Prinzip des Barostat darin, den Druck im luftgefüllten Ballonkatheter profilangepaßt aufrechtzuerhalten. Kontrahiert das zu untersuchende Hohlorgan, so wird durch den Barostat Luft aus dem Ballon aspiriert, um den vorgegebenen Druck beizubehalten, umgekehrt wird bei einer Relaxation des Hohlorgans Luft injiziert (16,20,22,63,76,79,86,166,170).

Die Abb. 1. zeigt noch einmal schematisch den Aufbau des Barostat. Er besteht aus einer motorbetriebenen Luftpumpe, die mit dem Ballonkatheter verbunden ist. Zwischengeschaltet sind zwei Ventile, die die Ein- bzw. Ausleitung von Luft aus dem geschlossenen System ermöglichen. Zusätzlich gibt es noch ein Sicherheitsventil, worüber die Luft, im Falle einer erreichten Druck- oder Volumenschwelle bzw. bei Erreichen der Schmerzschwelle des Probanden, aus dem System entweichen kann. Ein Druckwandler mißt die in der Pumpe herrschenden aktuellen Drücke und leitet diese Informationen weiter zum Computer. Dieser steuert nun mit

Hilfe eines Feedbackmechanismus automatisch den Motor der Pumpe nach dem zuvor festgelegten Dehnungsprofil (16,63).

Abb. 1: Barostat



3.6. Definition der rektalen Perzeptionsschwellen

Die Probanden sollten während der Untersuchungen ihre Perzeptionsschwellen benennen, welche ihnen vor Beginn der Versuche erklärt worden sind.

Der Ballondruck bzw. das Ballonvolumen, bei dem die Probanden einen gerade wahrnehmbaren Reiz verspüren („daß sich etwas im Enddarm befindet“), wurde als die Wahrnehmungsschwelle definiert.

Als Stuhldrangsschwelle sollte der Punkt angegeben werden, bei dem die Probanden üblicherweise zu Hause die Toilette aufsuchen würden.

Die Schmerzschwelle wurde als der Ballondruck bzw. als das Ballonvolumen bezeichnet, bei dem die Probanden erstmals einen Schmerz empfanden.

3.7. Subjektive Einschätzung der Reizstärke

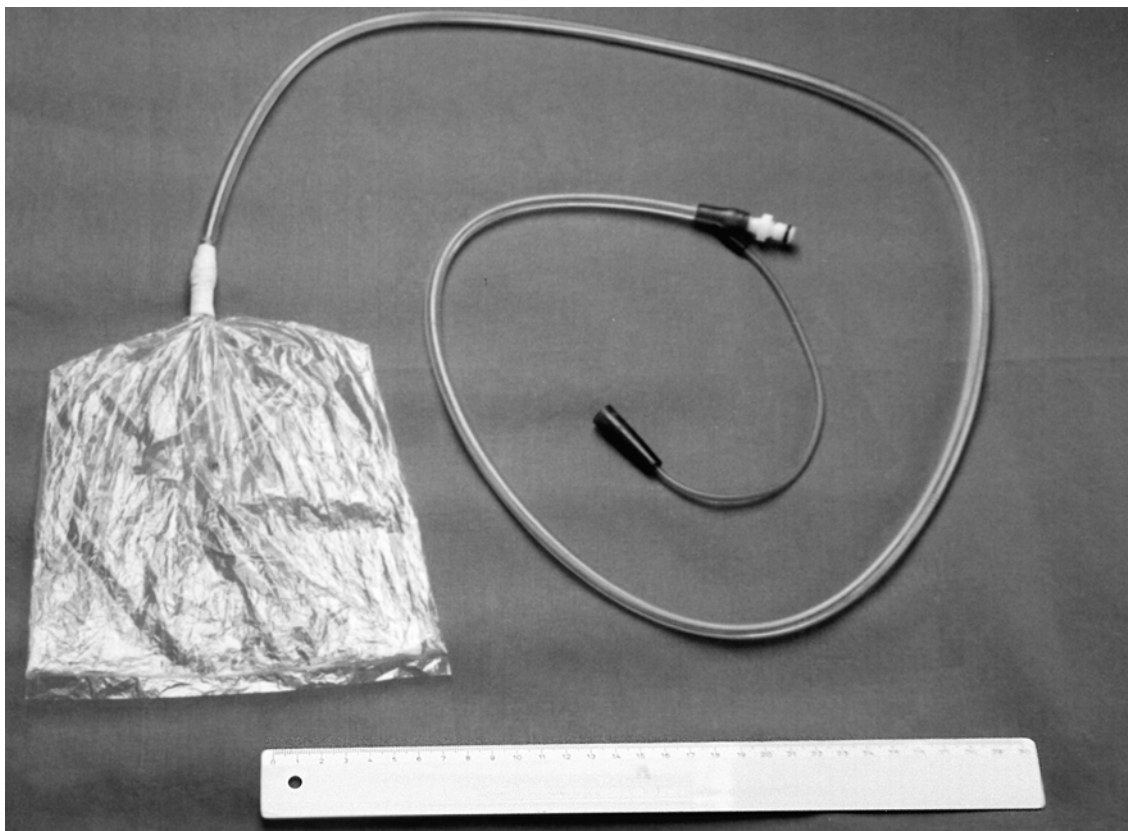
Mit Hilfe von visuellen Analogskalen sollte die subjektive Einschätzung der Reizstärke der Intraballon - Druckerhöhung bestimmt werden. Hierzu sollte mit einem senkrechten Strich auf einer 100 mm langen Linie markiert werden, wie stark der Dehnungsreiz gerade wahrgenommen wurde. Die Beurteilung war von „nicht wahrgenommen“ (= 0 mm) bis „maximale Reizstärke“ (= 100 mm) möglich (siehe Anhang 3).

3.8. Versuchsablauf

Die Probanden blieben während der gesamten Untersuchungszeit liegen. Das Legen des Barostatballons sowie die folgenden drei Messungen wurden in Linksseitenlage durchgeführt. Zu Beginn der Untersuchung wurden den Probanden 200 mg Benzocain bzw. das Plazebo in Form von

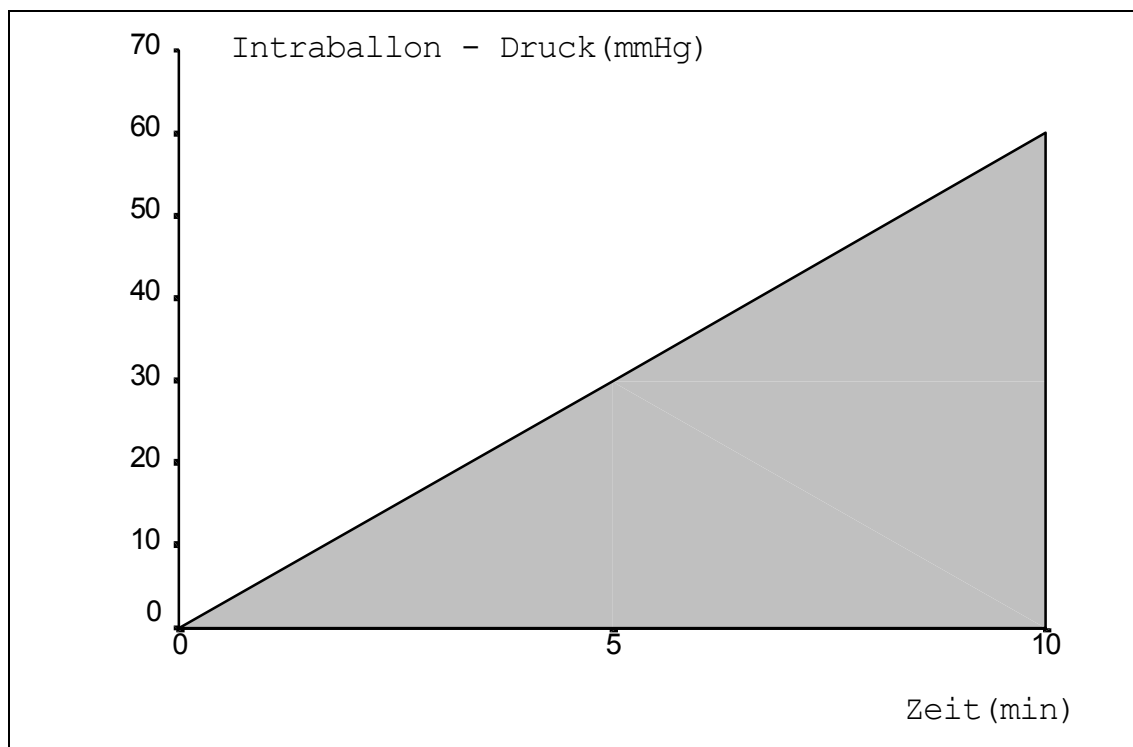
zwei Suppositorien intrarektal verabreicht (Minute 0). Nach dreißig Minuten Einwirkungszeit wurde der Barostatballon intrarektal plaziert. Dieser bestand aus einer 1 m langen und 7 mm (Außendurchmesser) dicken Sonde, an deren Ende ein aufblasbarer Plastikballon befestigt war (siehe Abb. 2). Der Barostatballon mit einer Kapazität von max. 1200 ml sowie die Sonde bestanden aus nicht dehnbarem Material. Das distale Ende des Barostatballons lag bei 10 cm ab ano (Minute 30).

Abb. 2: Barostatballon



Nach einer Adaptionszeit von einer weiteren halben Stunde begann in der 60. Minute die erste rektale Dehnung (U1). Hierbei wurde der Barostatballon schrittweise durch einen computer-kontrollierten Barostat anhand eines Standardprotokolls mit Luft gefüllt. Es erfolgte eine computer-kontrollierte, kontinuierliche Intraballon - Druckerhöhung von 0,1 mmHg / Sekunde bis zu einem Druckmaximum von 60 mmHg nach zehn Minuten bzw. bis zum Erreichen der Schmerzschwelle (siehe Abb. 3).

Abb. 3: Profil der computer-kontrollierten, kontinuierlichen Intraballon - Druckerhöhung

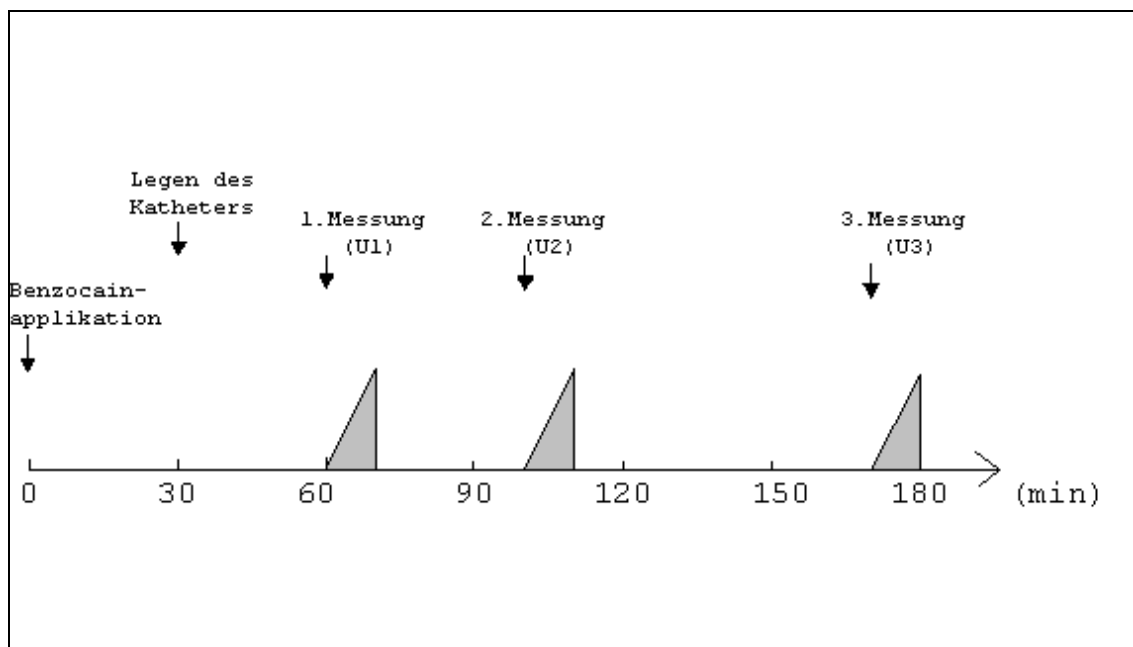


Während der rektalen Dehnung wurden neben der Registrierung des Druck- und Volumenprofils die Perzeptionsschwellen der Probanden ermittelt. Hierbei mußten die Probanden zuerst ihre Wahrnehmungsschwelle, dann ihre Schwelle zur Auslösung eines Stuhldranges und zuletzt die Schmerzschwelle angeben. Zusätzlich schätzten sie alle dreißig Sekunden ihre

subjektive Wahrnehmung der Druckdehnung auf den oben genannten visuellen Analogskalen ein. Bei Erreichen der Schmerzschwelle oder einer Druckdehnung von 60 mmHg wurde der Ballon sofort entbläht.

Nach einer Ruhepause von dreißig Minuten wurde die zweite Untersuchung (U2) nach gleichem obigem Schema wiederholt (Minute 100). Hiernach erfolgte eine weitere Ruhepause von sechzig Minuten. In der 170. Minute wurde dann die dritte Untersuchung (U3) nach oben genannter Prozedur durchgeführt, so daß nach drei Stunden der erste Untersuchungstag beendet war (siehe Abb. 4).

Abb. 4: Schema des Versuchsablaufes der Studie zum Einfluß von lokal appliziertem Benzocain auf die Perzeption intraluminaler Dehnungsreize



Während der Ruhepausen verblieb der Barostatballon im Rektum. Die Probanden durften während des Untersuchungszeitraumes weder aufstehen noch etwas essen oder trinken.

Am zweiten Untersuchungstag wurde den sechzehn Probanden gemäß dem oben genannten Randomisierungsplan das andere Präparat, entweder Benzocain oder das Plazebo, verabreicht. Der Versuchsablauf änderte sich hierbei nicht. Die Gesamtuntersuchungszeit betrug somit ebenfalls drei Stunden (siehe Abb. 4).

Die Zielgrößen der Untersuchung waren :

1. Druck und Volumen im Barostatballon bei Erreichen der Wahrnehmungsschwelle
2. Druck und Volumen im Barostatballon bei Erreichen der Stuhldrangsschwelle
3. Druck und Volumen im Barostatballon zur Auslösung der Schmerzschwelle
4. Anzahl der Millimeter auf den visuellen Analogskalen

3.9. Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mittels des nicht parametrischen Wilcoxon-Rangsummentests für verbundene Stichproben. Geschlechtsunterschiede wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben berechnet. Als Signifikanzniveau wurde jeweils 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

Da bei $n = 16$ von einer Normalverteilung der Daten nicht ausgegangen werden konnte, wurde bei allen Werten der Median (Minimum / Maximum) statt des Mittelwertes und der Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Wahrnehmungsschwelle

Für die Wahrnehmungsschwelle des Barostatballons in den Untersuchungen U1 bis U3 ergaben sich unter Beobachtung sowohl des Ballondruckes (mmHg) als auch des Ballonvolumens (ml) folgende Meßergebnisse:

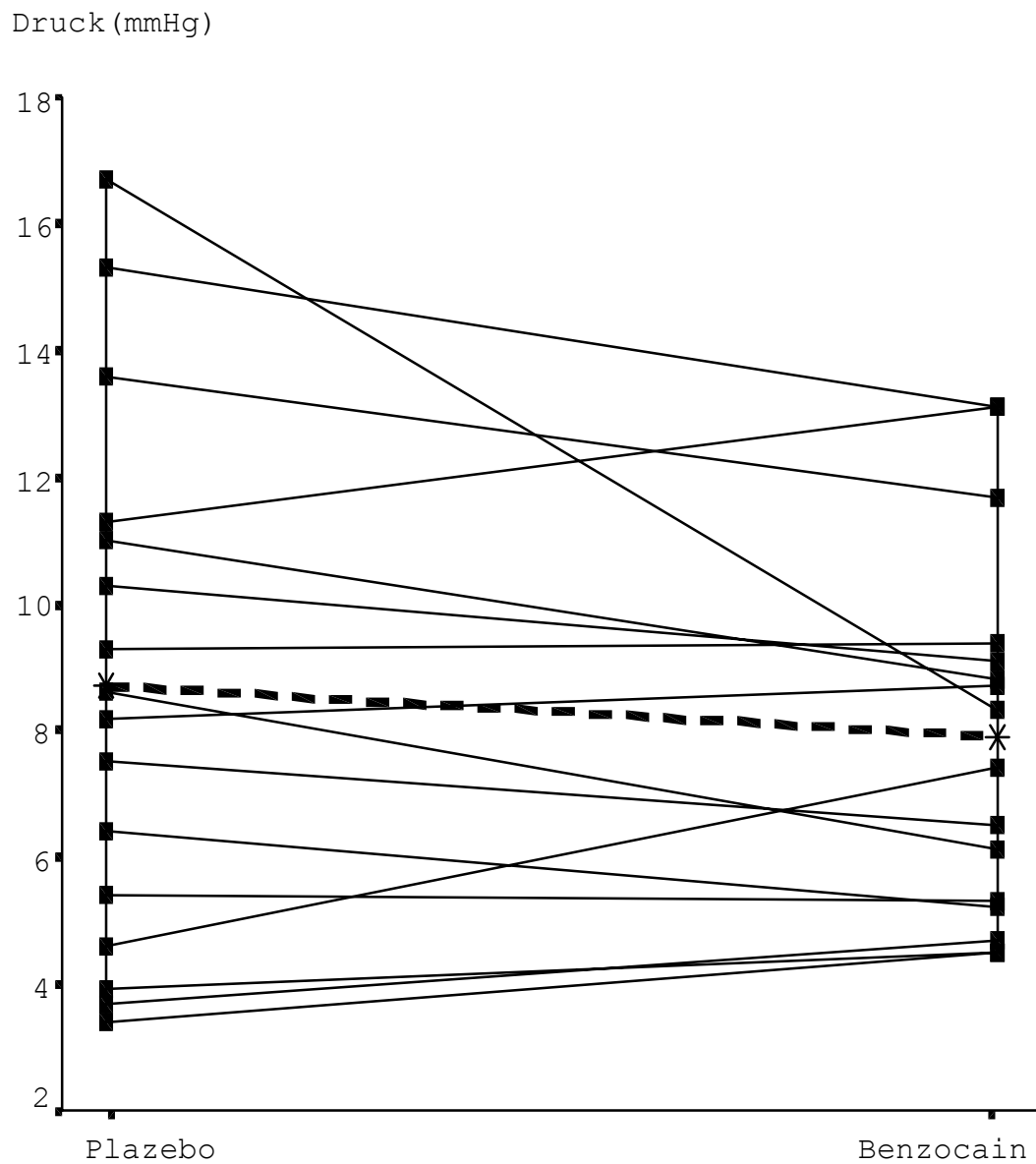
Tabelle 3: Ballondruck (mmHg) zum Zeitpunkt der **Wahrnehmungsschwelle** bei sechzehn Probanden (P1 bis P16) unter Plazebo und intrarektaler Lokalanästhesie mit Benzocain

<u>Plazebo</u>				<u>Benzocain</u>			
U1	U2	U3		U1	U2	U3	
7,0	7,5	9,1	P1	6,3	7,0	6,5	
5,1	8,2	8,3	P2	10,6	8,7	6,6	
3,1	4,0	3,7	P3	4,0	5,4	4,7	
16,7	19,3	11,4	P4	7,8	8,3	8,7	
9,8	4,3	6,4	P5	5,2	4,8	5,7	
4,6	2,5	4,6	P6	7,4	6,7	9,0	
7,9	3,4	2,4	P7	4,5	4,6	3,1	
11,4	10,8	11,0	P8	9,5	8,7	8,8	
10,3	10,8	7,6	P9	10,3	9,1	7,3	
2,9	3,9	8,9	P10	4,5	3,8	6,4	
13,0	8,6	4,7	P11	6,1	4,3	6,6	
9,3	9,3	6,5	P12	9,4	9,4	6,2	
15,3	11,3	8,4	P13	13,8	10,9	13,1	
18,1	13,6	11,3	p14	13,5	11,7	11,5	
5,4	5,9	4,7	P15	7,4	5,3	3,7	
11,4	15,3	15,8	P16	8,8	13,1	14,8	
9,6	8,4	8,0	Median	7,6	7,7	6,6	
2,9	2,5	2,4	Minimum	4,0	3,8	3,1	
18,1	19,3	15,8	Maximum	13,8	13,1	14,8	

Tabelle 4: Ballonvolumen (ml) zum Zeitpunkt der **Wahrnehmungsschwelle** bei sechzehn Probanden (P1 bis P16) unter Plazebo und intrarektaler Lokalanästhesie mit Benzocain

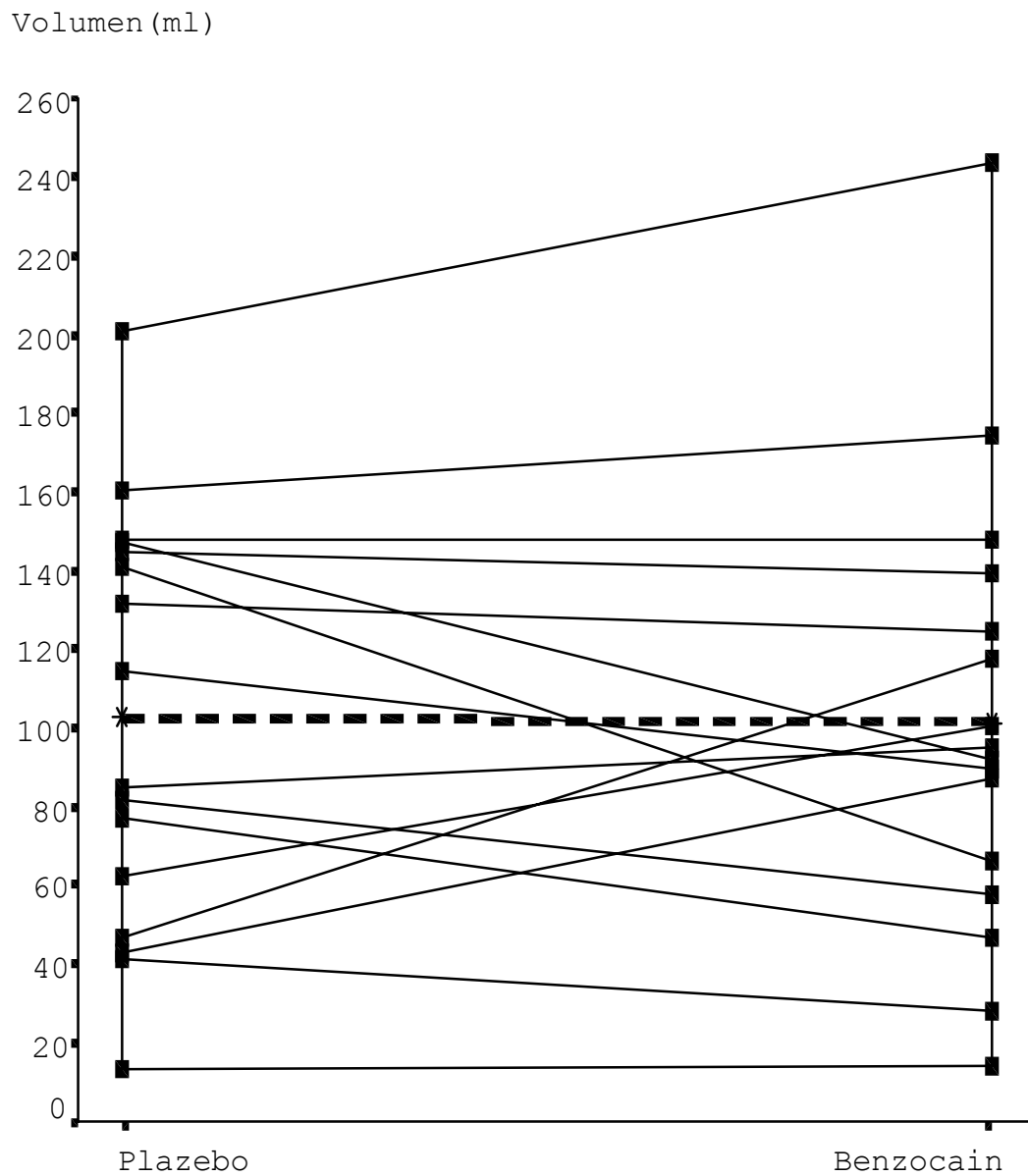
<u>Plazebo</u>				<u>Benzocain</u>			
U1	U2	U3		U1	U2	U3	
38,4	84,7	185,2	P1	50,1	95,1	96,8	
59,7	172,9	160,1	P2	174,3	200,8	131,7	
37,2	25,8	46,7	P3	56,3	117,6	124,0	
147,6	191,7	133,6	P4	75,4	147,9	154,5	
49,2	76,9	110,0	P5	42,5	46,4	54,0	
43,3	29,8	80,6	P6	63,7	87,2	156,4	
21,9	13,5	10,4	P7	14,3	15,6	11,4	
111,8	153,7	140,9	P8	70,3	47,5	65,8	
73,9	147,3	167,9	P9	92,1	135,6	82,0	
26,8	41,5	118,9	P10	28,3	23,4	73,4	
150,0	187,6	131,7	P11	78,9	124,2	162,0	
62,4	157,4	114,5	P12	87,5	103,1	89,6	
154,0	144,7	92,3	P13	13,9	119,4	151,0	
223,7	201,1	141,9	P14	243,5	232,7	279,2	
62,2	104,2	41,8	P15	100,4	103,4	91,2	
93,1	82,0	67,5	P16	57,8	59,2	55,6	
62,3	124,5	116,7	Median	72,9	103,3	94,0	
21,9	13,5	10,4	Minimum	14,3	15,6	11,4	
223,7	201,1	185,2	Maximum	243,5	232,7	279,2	

Abb. 5: Intraindividuelle Veränderung der **Wahrnehmungsschwelle** durch intrarektale Benzocainapplikation bezogen auf den Ballondruck (mmHg; Median [U1-U3]) bei den sechzehn Probanden



Die gestrichelte Linie stellt die Mittelwerte dar.

Abb. 6: Intraindividuelle Veränderung der **Wahrnehmungsschwelle** durch intrarektale Benzocainapplikation bezogen auf das Ballonvolumen (ml; Median [U1-U3]) bei den sechzehn Probanden



Die gestrichelte Linie stellt die Mittelwerte dar.

Die Gruppenunterschiede, Plazebo vs. Benzocain zum Zeitpunkt der Wahrnehmungsschwelle, wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests auf statistische Signifikanz geprüft. Das vorgegebene Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde weder bezüglich des Ballondruckes noch des Ballonvolumens erreicht (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: **p-Werte** der Wahrnehmungsschwelle errechnet durch den Wilcoxon-Rangsummentest

	Ballondruck Plazebo vs. Benzocain	Ballonvolumen Plazebo vs. Benzocain
U1	0,211	0,796
U2	0,187	0,379
U3	0,453	0,959

Geschlechtsunterschiede bezogen auf die Wahrnehmungsschwelle wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf statistische Signifikanz geprüft, wobei das vorgegebene Signifikanzniveau $p < 0,05$ nicht erreicht wurde.

4.2. Defäkationsschwelle

Für die Defäkationsschwelle des Barostatballons in den Untersuchungen U1 bis U3 ergaben sich unter Beobachtung sowohl des Ballondruckes (mmHg) als auch des Ballonvolumens (ml) folgende Meßergebnisse:

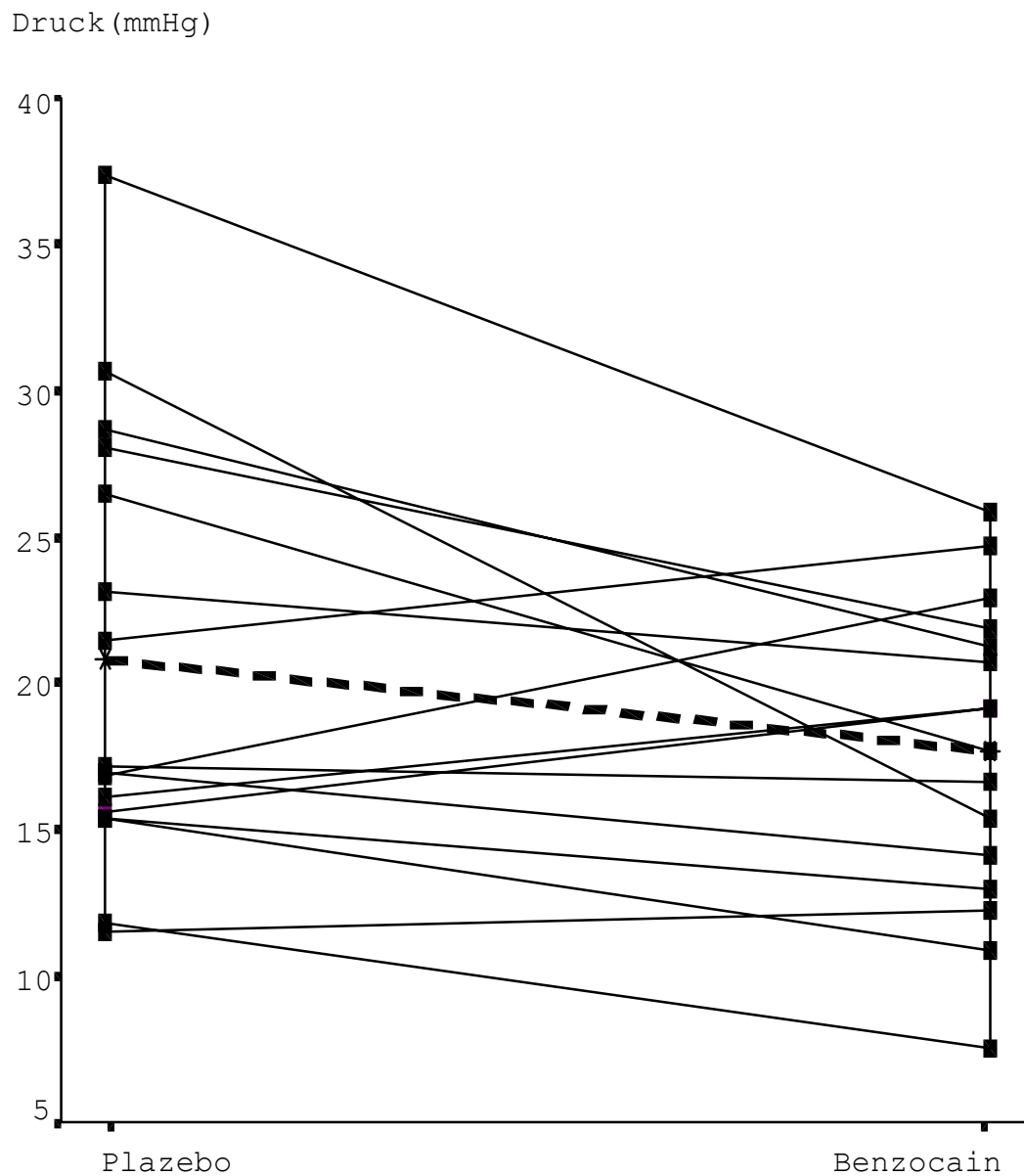
Tabelle 6: Ballondruck (mmHg) zum Zeitpunkt der **Defäkationsschwelle** bei sechzehn Probanden (P1 bis P16) unter Plazebo und intrarektaler Lokalanästhesie mit Benzocain

<u>Plazebo</u>				<u>Benzocain</u>			
U1	U2	U3		U1	U2	U3	
22,8	23,1	28,2	P1	20,7	20,7	21,5	
13,2	16,1	19,1	P2	23,8	19,1	17,2	
28,7	24,7	34,9	P3	12,7	21,2	26,7	
26,5	26,4	26,7	P4	17,3	17,7	22,1	
13,4	9,2	11,8	P5	7,5	7,3	7,7	
14,5	10,7	11,5	P6	12,2	11,7	18,5	
15,7	15,4	13,2	P7	8,1	12,4	10,9	
19,7	17,2	15,8	P8	17,9	16,6	14,9	
19,8	16,8	14,4	P9	31,4	22,9	16,8	
5,4	15,4	16,8	P10	10,9	13,0	13,9	
40,7	30,7	21,4	P11	21,1	14,8	15,4	
22,0	15,2	15,6	P12	39,2	19,1	17,1	
21,5	24,9	14,2	P13	26,6	24,7	20,4	
41,0	37,4	33,8	p14	25,9	28,7	24,7	
17,0	16,9	15,3	P15	19,3	14,1	12,5	
38,1	28,1	25,2	P16	21,9	20,5	22,1	
20,7	17,1	16,3	Median	20,0	18,4	17,2	
5,4	9,2	11,5	Minimum	7,5	7,3	7,7	
41,0	37,4	34,9	Maximum	39,2	28,7	26,7	

Tabelle 7: Ballonvolumen (ml) zum Zeitpunkt der **Defäkationsschwelle** bei sechzehn Probanden (P1 bis P16) unter Plazebo und intrarektale Lokalanästhesie mit Benzocain

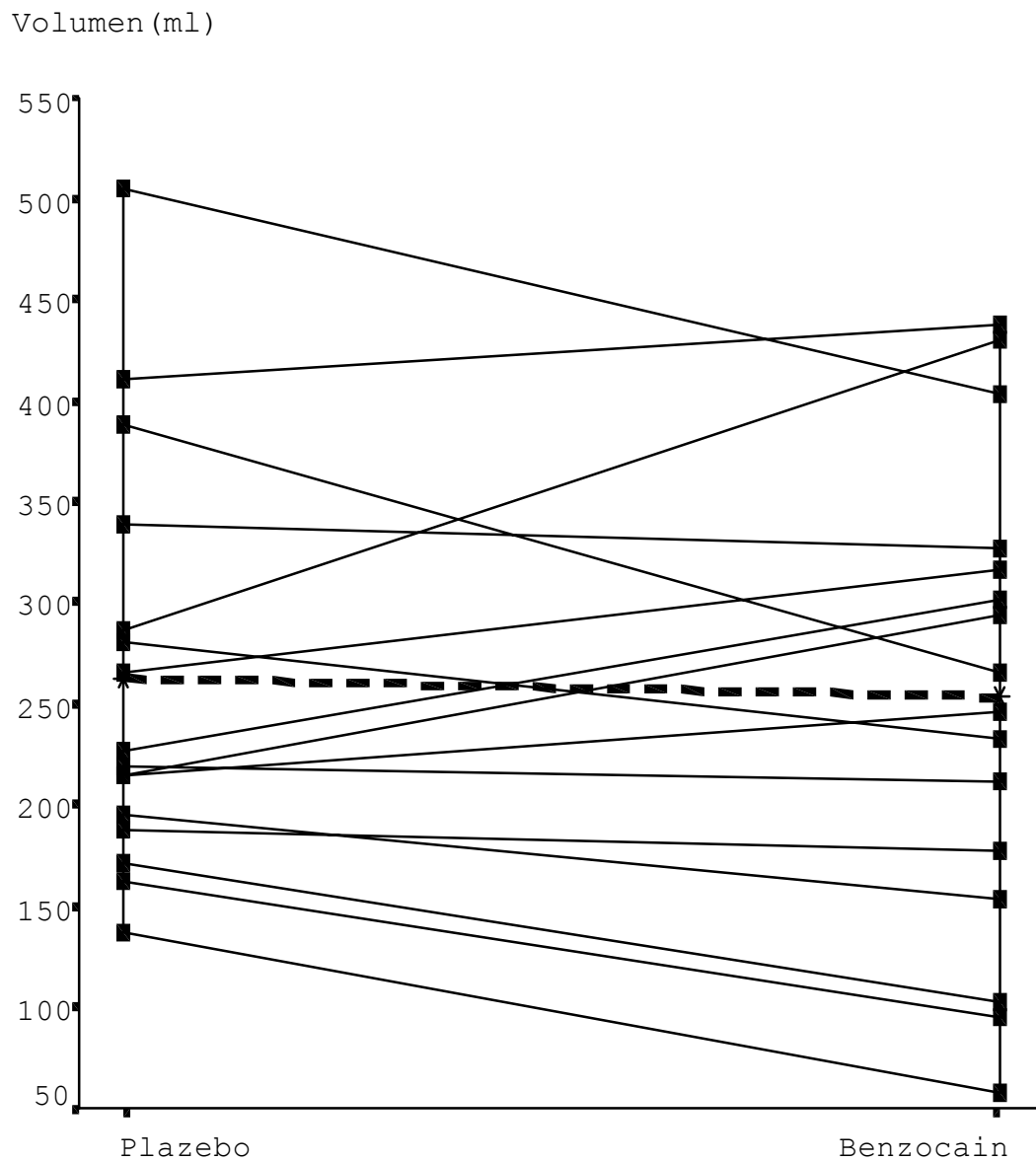
<u>Plazebo</u>				<u>Benzocain</u>			
U1	U2	U3		U1	U2	U3	
234,2	339,3	395,3	P1	236,2	327,2	348,3	
206,8	286,8	368,2	P2	363,8	437,9	430,1	
504,7	408,9	554,1	P3	231,8	403,8	471,6	
204,3	225,9	273,7	P4	231,0	301,3	329,0	
122,3	162,3	200,9	P5	76,2	95,6	124,3	
174,1	187,9	219,7	P6	104,7	177,3	284,5	
136,5	142,4	80,4	P7	57,2	109,8	27,5	
200,3	225,9	219,3	P8	205,5	221,4	211,1	
176,1	214,6	264,6	P9	253,1	246,8	223,9	
46,0	170,9	191,3	P10	79,8	103,1	160,4	
405,5	388,4	341,8	P11	287,3	318,2	265,7	
241,4	266,1	309,9	P12	402,3	294,9	316,5	
214,4	264,0	188,8	P13	277,2	300,3	293,9	
373,4	410,2	427,2	P14	399,7	437,9	450,9	
210,4	282,8	279,9	P15	216,6	232,2	259,5	
246,7	195,5	193,3	P16	172,4	136,3	153,5	
208,6	245,0	269,2	Median	231,4	270,9	275,1	
46,0	142,4	80,4	Minimum	57,2	95,6	27,5	
504,7	410,2	554,1	Maximum	402,3	437,9	471,6	

Abb. 7: Intraindividuelle Veränderung der **Defäkations-
schwelle** durch intrarektale Benzocainapplikation
bezogen auf den Ballondruck (mmHg; Median [U1-U3])
bei den sechzehn Probanden



Die gestrichelte Linie stellt die Mittelwerte dar.

Abb. 8: Intraindividuelle Veränderung der **Defäkations-**
schwelle durch intrarektale Benzocainapplikation
bezogen auf das Ballonvolumen (ml; Median [U1-U3])
bei den sechzehn Probanden



Die gestrichelte Linie stellt die Mittelwerte dar.

Durch den Wilcoxon-Rangsummentest wurden die Gruppenunterschiede, Plazebo vs. Benzocain zum Zeitpunkt der Defäkationsschwelle, auf statistische Signifikanz geprüft. Auch hier wurde das vorgegebene Signifikanzniveau von $p < 0,05$ weder bezüglich des Ballondruckes noch des Ballonvolumens erreicht (siehe Tab. 8).

Tabelle 8: **p-Werte** der Defäkationsschwelle errechnet durch den Wilcoxon-Rangsummentest

	Ballondruck Plazebo vs. Benzocain	Ballonvolumen Plazebo vs. Benzocain
U1	0,365	0,959
U2	0,083	0,605
U3	0,070	0,469

Geschlechtsunterschiede bezogen auf die Defäkationsschwelle wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests auf statistische Signifikanz geprüft, wobei das vorgegebene Signifikanzniveau $p < 0,05$ ebenfalls nicht erreicht wurde.

4.3. Schmerzschwelle

Für die Schmerzschwelle des Barostatballons in den Untersuchungen U1 bis U3 ergaben sich unter Beobachtung sowohl des Ballondruckes (mmHg) als auch des Ballonvolumens (ml) folgende Meßergebnisse:

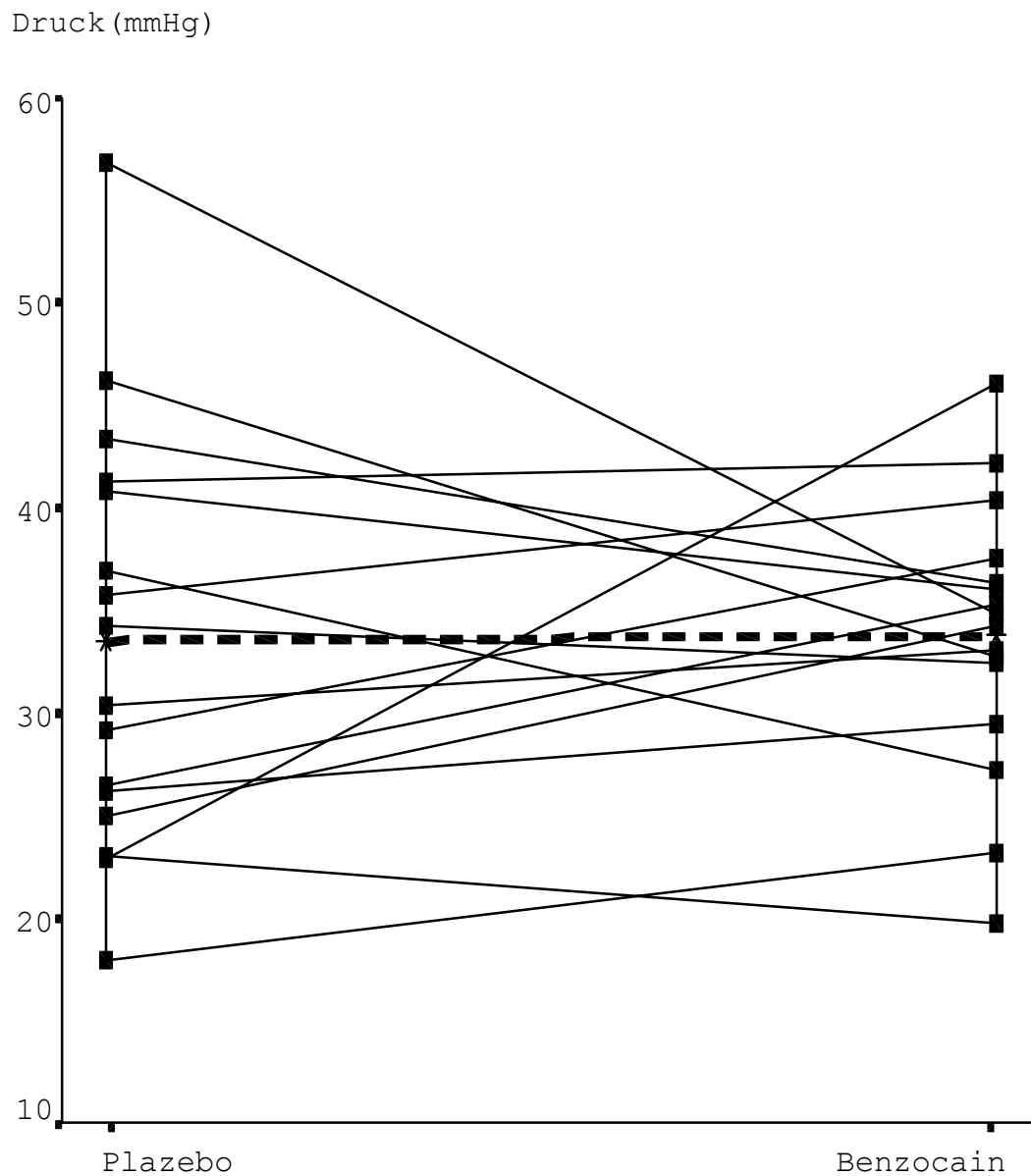
Tabelle 9: Ballondruck (mmHg) zum Zeitpunkt der **Schmerzschwelle** bei sechzehn Probanden (P1 bis P16) unter Plazebo und intrarektaler Lokalanästhesie mit Benzocain

<u>Plazebo</u>				<u>Benzocain</u>			
U1	U2	U3		U1	U2	U3	
36,6	40,8	41,8	P1	38,6	33,8	36,0	
22,3	22,9	31,4	P2	53,8	46,1	43,0	
41,3	34,6	45,7	P3	39,6	42,2	42,7	
45,6	43,4	38,8	P4	36,4	34,1	39,8	
34,2	31,0	34,3	P5	32,5	33,7	31,7	
17,9	19,2	17,6	P6	25,5	19,8	23,1	
24,9	23,0	21,6	P7	15,7	19,8	23,0	
33,8	24,6	30,3	P8	33,4	33,0	25,0	
30,9	26,4	29,1	P9	41,4	37,5	34,1	
39,6	24,6	24,9	P10	35,6	34,2	29,6	
41,4	37,0	32,0	P11	27,3	24,4	27,2	
52,4	35,8	32,5	P12	45,3	40,4	36,9	
26,5	31,9	26,1	P13	35,3	36,5	34,9	
56,9	59,7	46,8	p14	31,2	41,4	34,8	
31,2	28,2	26,2	P15	28,6	32,7	29,5	
48,8	35,1	46,2	P16	31,2	35,2	32,8	
35,4	31,5	31,7	Median	34,4	34,2	33,5	
17,9	19,2	17,6	Minimum	15,7	19,8	23,0	
56,9	59,7	46,8	Maximum	53,8	46,1	43,0	

Tabelle 10: Ballonvolumen (ml) zum Zeitpunkt der **Schmerzschwelle** bei sechzehn Probanden (P1 bis P16) unter Plazebo und intrarektale Lokalanästhesie mit Benzocain

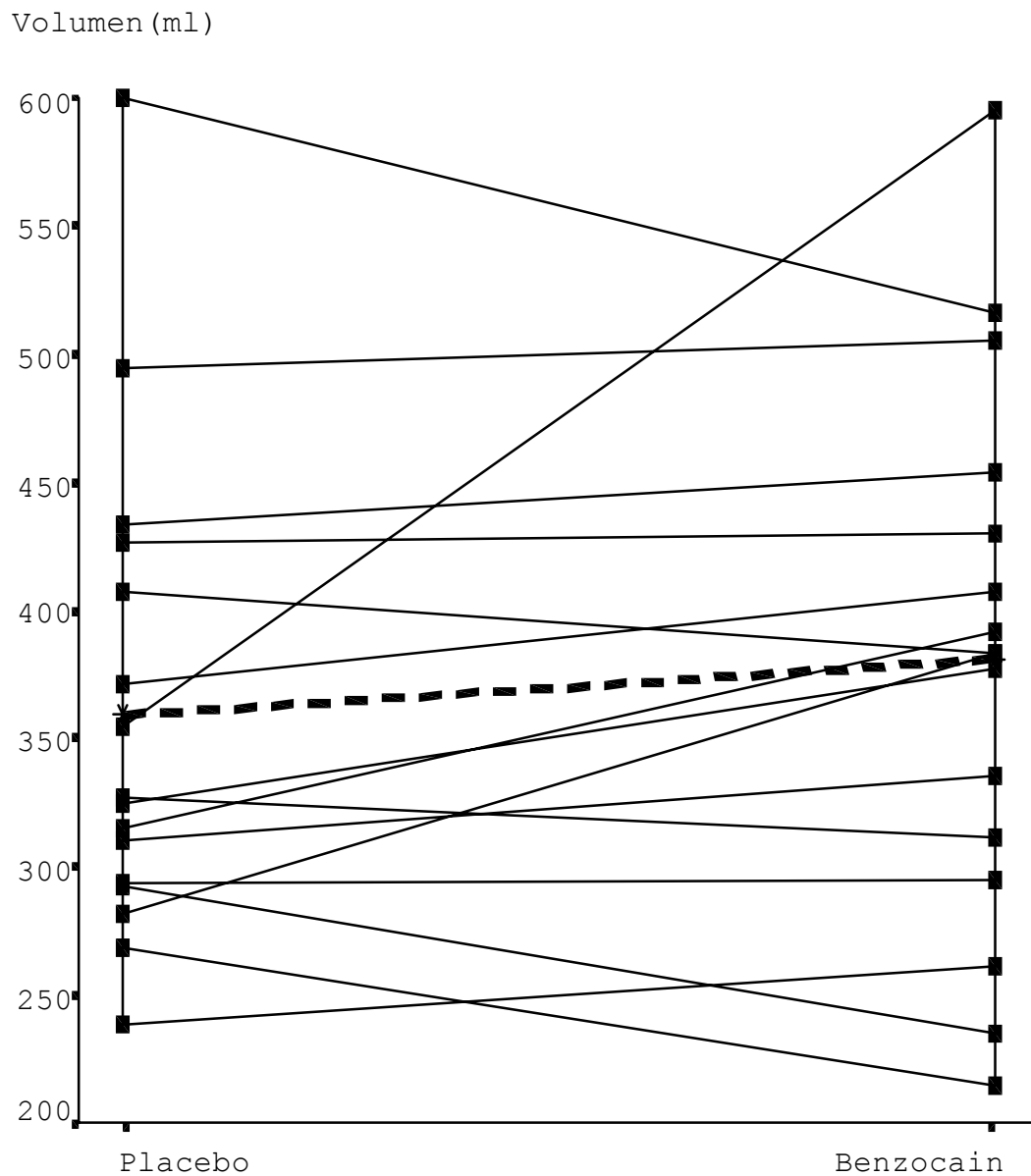
<u>Plazebo</u>				<u>Benzocain</u>			
U1	U2	U3		U1	U2	U3	
382,5	426,7	448,2	P1	434,5	429,6	425,7	
318,2	354,7	467,6	P2	599,9	594,5	595,8	
570,5	599,7	599,9	P3	516,5	515,3	547,4	
315,5	302,9	334,6	P4	359,2	391,1	431,8	
324,0	315,0	362,4	P5	314,7	376,9	398,0	
253,2	293,7	309,7	P6	294,8	261,2	320,9	
259,5	312,1	267,9	P7	201,9	214,3	241,1	
310,3	287,0	347,2	P8	316,0	341,8	335,3	
276,5	327,0	363,8	P9	310,8	307,9	314,2	
238,1	211,1	240,8	P10	249,9	265,1	261,0	
407,3	427,6	402,9	P11	383,4	393,0	348,3	
490,3	433,5	425,0	P12	432,5	458,8	454,2	
256,3	298,1	281,9	P13	337,5	383,7	387,9	
450,7	597,2	494,9	P14	429,1	504,9	513,3	
366,5	371,7	375,9	P15	310,3	408,8	407,0	
292,2	244,8	300,7	P16	227,3	242,6	235,2	
316,9	321,0	363,1	Median	326,8	387,4	393,0	
238,1	211,1	240,8	Minimum	201,9	214,3	235,2	
570,5	599,7	599,9	Maximum	599,9	594,5	595,8	

Abb. 9: Intraindividuelle Veränderung der **Schmerzschwelle** durch intrarektale Benzocainapplikation bezogen auf den Ballondruck (mmHg; Median [U1-U3]) bei den sechzehn Probanden



Die gestrichelte Linie stellt die Mittelwerte dar.

Abb. 10: Intraindividuelle Veränderung der **Schmerzschwelle** durch intrarektale Benzocainapplikation bezogen auf das Ballonvolumen (ml; Median [U1-U3]) bei den sechzehn Probanden



Die gestrichelte Linie stellt die Mittelwerte dar.

Die Gruppenunterschiede, Plazebo vs. Benzocain zum Zeitpunkt der Schmerzschwelle, wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests auf statistische Signifikanz geprüft. Das vorgegebene Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zur signifikanten Anhebung der Schmerzschwellen durch Benzocain wurde weder bezüglich des Ballondruckes noch des Ballonvolumens erreicht (siehe Tab.10).

Tabelle 11: **p-Werte** der Schmerzschwelle errechnet durch den Wilcoxon-Rangsummentest

	Ballondruck Plazebo vs. Benzocain	Ballonvolumen Plazebo vs. Benzocain
U1	0,326	0,877
U2	0,408	0,501
U3	1,000	0,642

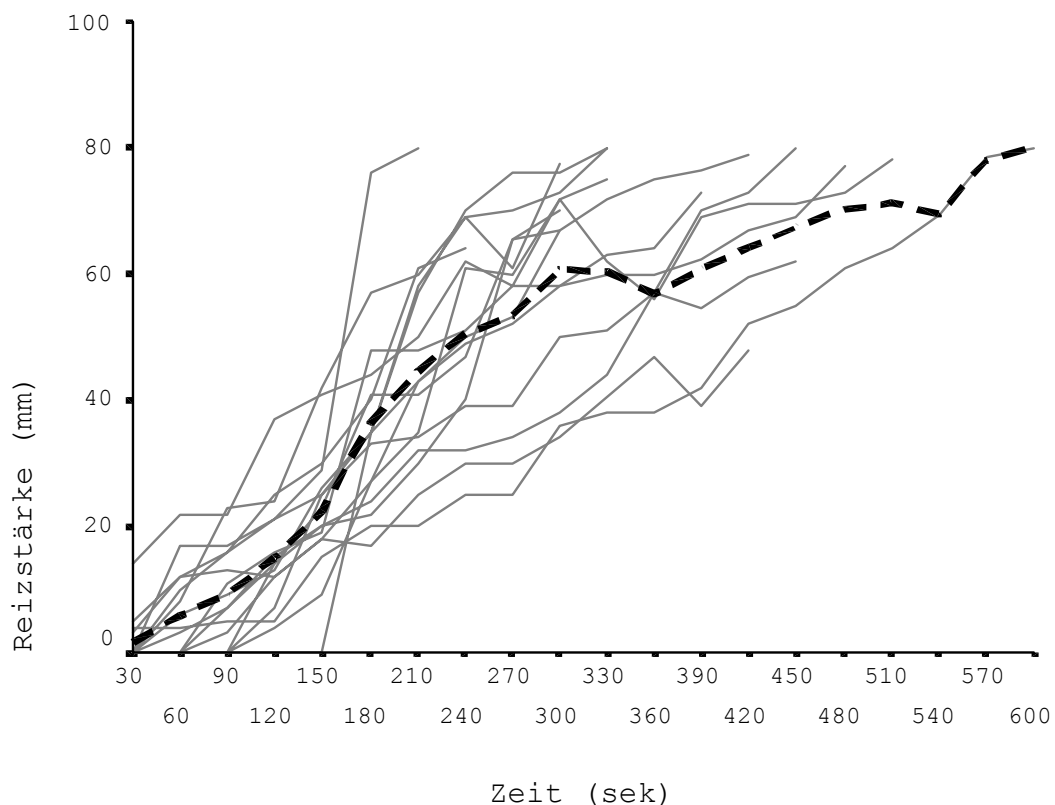
Geschlechtsunterschiede bezogen auf die Schmerzschwelle wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf statistische Signifikanz geprüft, wobei das vorgegebene Signifikanzniveau $p < 0,05$ auch hier nicht erreicht wurde.

4.4. Visuelle Analogskalen

Die sechzehn Probanden sollten zusätzlich zu der Angabe ihrer Perzeptionsschwellen jeweils für U1, U2 und U3 ihre subjektive Wahrnehmung auf visuellen Analogskalen eintragen. Die ermittelten Gesamtergebnisse sind im Anhang 4 nachzulesen.

In der Abbildung 11 ist die subjektiv wahrgenommene Reizstärke (Median [U1-U3]) der intrarektalen Ballondehnung der 16 Probanden unter Einfluß des **Plazebos** dargestellt.

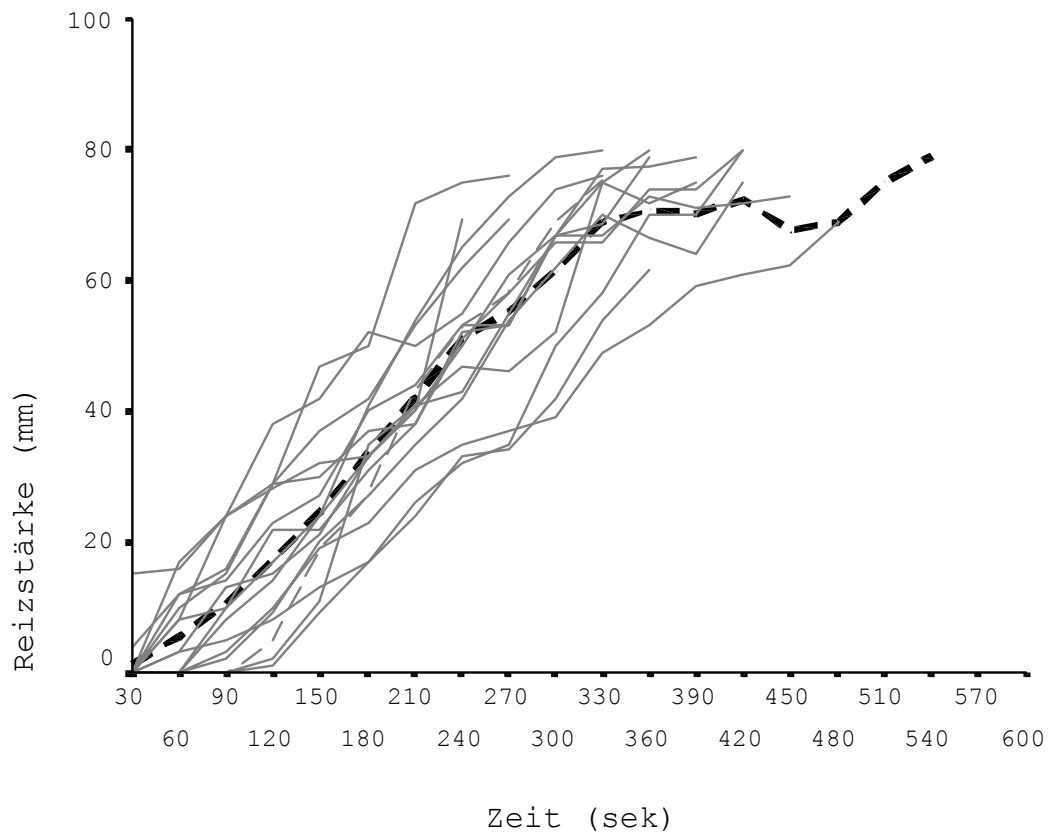
Abb. 11:



Die schwarze, hervorgehobene Linie stellt die Mittelwertskurve der 16 Probanden dar.

Die Abbildung 12 zeigt dagegen die subjektiv eingeschätzte Reizstärke (Median [U1-U3]) der intrarektalen Ballondehnung der 16 Probanden unter Einfluß von **Benzocain**.

Abb. 12:

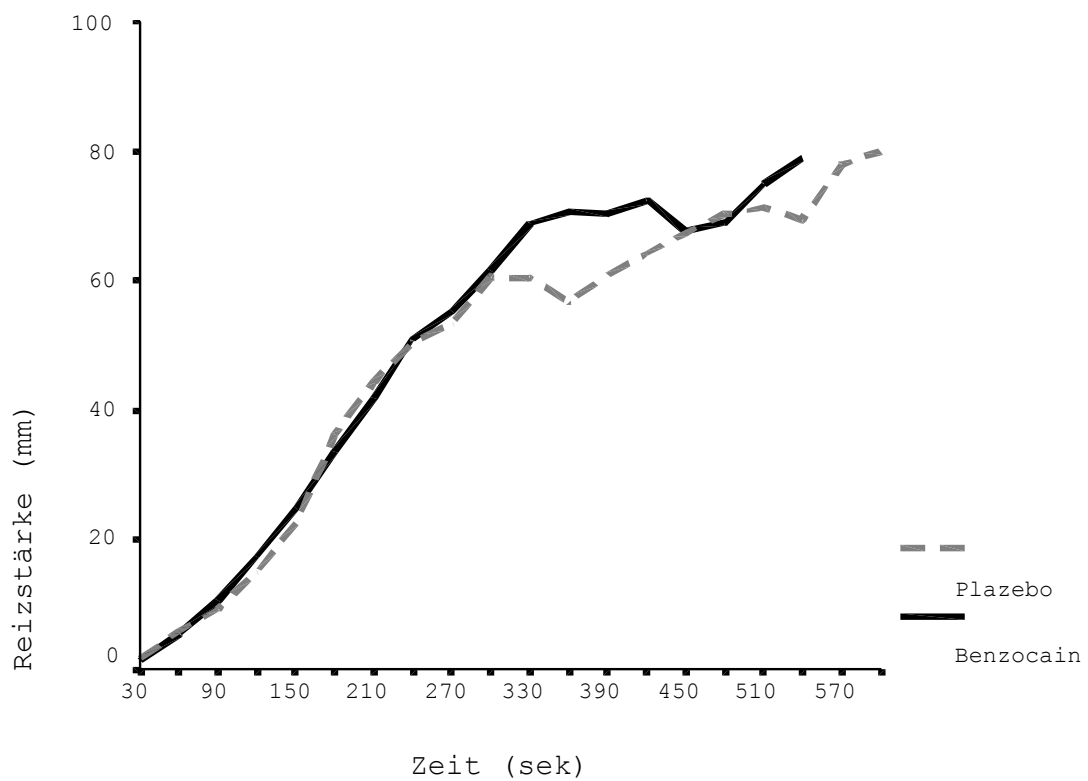


Die schwarze, hervorgehobene Linie stellt die Mittelwertskurve der 16 Probanden dar.

Der Wilcoxon-Rangsummentest prüfte die Gruppenunterschiede, Plazebo vs. Benzocain bezogen auf die visuellen Analogskalen, auf statistische Signifikanz. Das Signifikanzniveau $p < 0,05$ zur signifikanten Senkung der Reizstärke durch Benzocain wurde nicht erreicht.

Abschließend wird in Abbildung 13 die Wirkung von Benzocain zu Plazebo bezüglich der subjektiv empfundenen Reizstärke unter intrarektaler Dehnung noch einmal in graphischer Form verglichen.

Abb. 13: Mittelwertskurven von Benzocain versus Plazebo



4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Benzocain hat unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen keinen Einfluß auf die Wahrnehmung intraluminaler Dehnungsreize. Weder die Defäkationsschwelle noch die Schmerzschwelle werden durch Benzocain beeinflusst. Die subjektive Bewertung der Reizstärke unter intrarektaler Ballondehnung ist unter Plazebo und Benzocain nicht unterschiedlich. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden.

5. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß eine Oberflächenanästhesie des Rektums durch Benzocain keine signifikante Anhebung der Perzeptionsschwellen für Wahrnehmung, Stuhldrang und Schmerz bewirkt. Auch die Beurteilung der subjektiven Reizstärke während intra-rektaler Ballondehnung bleiben durch eine Benzocain-applikation unbeeinflußt.

Die Medianwerte der drei Perzeptionsqualitäten Wahrnehmung, Stuhldrang und Schmerz unter der Plazebo-Bedingung werden für die Untersuchungen U1 in der 60. Minute, U2 in der 100. Minute und U3 in der 170. Minute noch einmal kurz tabellarisch aufgeführt (siehe Tab. 12)

Tab. 12:

	Wahrnehmung		Stuhldrang		Schmerz	
	(ml)	(mmHg)	(ml)	(mmHg)	(ml)	(mmHg)
U1	62,3	9,6	208,6	20,7	316,9	35,4
U2	124,5	8,4	245,0	17,1	321,0	31,5
U3	116,7	8,0	269,2	16,3	363,1	31,7

Die ermittelten Werte liegen in der Größenordnung anderer Barostatstudien, in denen gesunde Probanden untersucht worden sind (siehe Tab. 13). Vergleicht man diese mit Werten, die manometrisch erhoben worden sind, so liegen die durch einen Barostat gewonnenen Werte meist im oberen Normbereich, so daß die Perzeptionsschwellen insgesamt höher erscheinen (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Studienüberblick der Perzeptionsschwellen unter Ballondehnung des menschlichen Rektums bei gesunden Probanden (Untersuchungen mit Hilfe der Manometrie oder eines **Barostat***, Angabe der Mittelwerte)

Literatur	Wahrnehmung (ml) (mmHg)		Stuhldrang (ml) (mmHg)		Schmerz (ml) (mmHg)	
Duthie 1971 (146)				50	300	150
Loening- Baucke 1985 (98)	17 ± 9				150 ± 60	
Whitehead 1987 (172)	10		170		280-540 (mtv)	43 (mtp)
Cherry 1988 (31)	7,5		200		400 (mtv)	
Akervall 1989 (5)	68	9	138	21		
Loening- Baucke 1989 (97)	19 ± 9				173 ± 71	
Bielefeldt 1990 (19)	28,7 ± 15,0		83,9 ± 14,7		195,6 ± 21,2	
Sun 1990 (154)	Rampe: a) 15 ± 4 b) 24 ± 4 c) 43 ± 10 Interm: 12±1	Rampe: a) 5 ± 0,75 b) 10 ± 0,75 c) 14 ± 1,5 Interm: 10±0,75	Rampe: a) 120 ± 14 b) 158 ± 8 c) 167 ± 7 Interm: 75±7,5	Rampe: a) 10 ± 0,75 b) 16 ± 2,25 c) 21 ± 3 Interm: 22±2,25	Rampe: a) 163 ± 17 b) 210 ± 24 c) 230 ± 21 Interm: 110±10	Rampe: a) 13 ± 1,5 b) 25 ± 3 c) 28 ± 5 Interm: 28±3,75
Williams 1994 (174)	30		90		150	
Rasmussen 1994 (127)	11-68				220-510 (mtv)	13-67 (mtp)
*Lembo 1994 (92)				Rampe: 16,1 ± 1 Interm: 24,2 ± 2		Rampe: 30 ± 1 Interm: 37 ± 2

*Musial/ Crowell 1995 (111)	147 $\pm$ 22	8,8 $\pm$ 1,3	375 $\pm$ 25	18,3 $\pm$ 1,7	498 $\pm$ 34	25,7 $\pm$ 2,7
*Hammer 1995 (64)	Rampe: 116 $\pm$ 32 Interm: 49 $\pm$ 24 Stufen: 84 $\pm$ 33	Rampe: 10 $\pm$ 2 Interm: 6 $\pm$ 2 Stufen: 6 $\pm$ 1	Rampe: 230 $\pm$ 26 Interm: 173 $\pm$ 41 Stufen: 188 $\pm$ 28	Rampe: 21 $\pm$ 3 Interm: 19 $\pm$ 5 Stufen: 14 $\pm$ 2	Rampe: 314 $\pm$ 33 Interm: 244 $\pm$ 34 Stufen: 273 $\pm$ 32	Rampe: 38 $\pm$ 4 Interm: 26 $\pm$ 4 Stufen: 21 $\pm$ 4
Rasmussen 1996 (126)	20-180	6	40-400	31	130-500 (mtv)	34 (mtp)
Sagar 1996 (136)	10-70				200-500 (mtv)	
Slater 1997 (145)	229 $\pm$ 24	21 $\pm$ 1,8	286 $\pm$ 21	25,5 $\pm$ 2,1	509 $\pm$ 19 (mtv)	48,75 $\pm$ 2,25 (mtp)
*Lagier 1999 (86)		alt: 21,1 $\pm$ 3,2 jung: 13,3 $\pm$ 4,6		alt: 30,4 $\pm$ 5,4 jung: 20,7 $\pm$ 1		alt: 40,5 $\pm$ 5 jung: 31,3 $\pm$ 1,7
Rao 1999 (123)	17-23	8,5- 12,5	90-122	18,4- 24,4	218-266 (mtv)	39-51 (mtp)
*Thewissen 2000 (158)		8,8 $\pm$ 4				35,6 $\pm$ 15,2
*Sloots 2000 (146)	Polyet. w:128 m:139 Latex. w:102 m:110	Polyet. w:15 m:12 Latex. w:17 m:20	Polyet. w:231 m:275 Latex. w:159 m:182	Polyet. w:25 m:20 Latex. w:17 m:21	Polyet. w:322 m:364 Latex. w:239 m:280 (mtv)	Polyet. w:41 m:36 Latex. w:24 m:32 (mtp)

Abkürzungen zur Tabelle 13 :

mtv = maximal toleriertes Volumen,

mtp = maximal tolerierter Druck

* = Barostatuntersuchung

Polyet.= Verwendung eines Polyethylenballons

Latex.= Verwendung eines Latexballons

Fortsetzung: Abkürzungen zur Tabelle 13:

- a) = Balloninsufflationsrate 10ml/min.
- b) = Balloninsufflationsrate 50ml/min.
- c) = Balloninsufflationsrate 100ml/min.
- Rampe = kontinuierliches Ballondehnungsprofil
- interm = intermittierendes, phasisches Dehnungsprofil
- Stufen = stufenweise Ballondehnung
- alt = gesunde Probanden zwischen 70-94 Jahren
- jung = gesunde Probanden zwischen 23-28 Jahren
- w = weiblich
- m = männlich

Bei der Studienübersicht fällt auf, daß für alle Perzeptionsqualitäten starke Schwankungen bezüglich der Normalwerte bestehen. Auch die Literatur belegt die Tatsache, daß eine Erstellung von Normwerten bzw. vergleichbaren Werten für die anorektale Manometrie und für Barostatmessungen schwierig ist. Es existieren keine Normwertgrenzen, die einen Gesunden von einem kranken Patienten verlässlich unterscheiden können (5,52,57,123,125,170). Die Ursache der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Meßergebnisse liegt neben einer großen interindividuellen Variationsbreite an der Existenz verschiedenster Meßtechniken. Es gibt bisher keine standardisierten Untersuchungsabläufe sowie Untersuchungsmaterialien (24,31,52,54,78,100,123,125,126,127,130,132,136,154,170,174).

Zunächst können intrarektale Ballondehnungen entweder mit Hilfe der **Manometrie** oder computergesteuert durch einen **Barostat** ausgeführt werden, wobei die Barostatmessungen bezüglich ihrer Reliabilität gegenüber anderen Meßverfahren allerdings überlegen sein sollen (64,146,166,170).

Es werden unterschiedliche **Ballons** verwendet, die sich in Größe, Form und Material (Latex, Polyethylen) unterscheiden (115). Die Verwendung von Polyethylenballons wird allerdings empfohlen, da sich diese durch eine unbegrenzte Compliance bis circa 90% des erreichten Maximalvolumens auszeichnen ohne einen Anstieg des „Intraballondruckes“ zu

verursachen. Im Gegensatz dazu zeigen Latexballons schon bei geringen Volumina starke Druckerhöhungen innerhalb des Ballons und interferieren somit mit der tatsächlichen Compliance des zu untersuchenden Hohlorgans (59,64,170, siehe Tabelle 13, Studie von Sloots et al. 2000). Deshalb sollte bei der Anwendung von Polyethylenballons darauf geachtet werden, daß das Maximalvolumen des Ballons das Volumen des zu untersuchenden Hohlorgans übersteigt, um Meßfehler zu vermeiden (170). In dieser Studie wurde mit Polyethylenballons mit einem Maximalvolumen von 1200 ml gearbeitet. Die **Füllung der Ballons** erfolgt entweder mit Luft oder Wasser, wobei allerdings laut Sun et al. 1990 hier kein relevanter Unterschied zwischen den Meßergebnissen bestehen soll (154). Ebenso können unterschiedliche **Katheter** die Meßergebnisse beeinflussen. Vorteilhaft sei eine Separierung der Druckmessungs- von der Luftinsufflationsleitung. Die Druckmessung sollte direkt am Ballon erfolgen. Der Durchmesser der Insufflationsleitung sollte groß genug sein, um die Resistance zu minimieren. Allgemein gilt, die Katheter unbedingt trocken zu halten und vor Kondenswasser zu schützen, um auch hier Meßfehler zu umgehen (170).

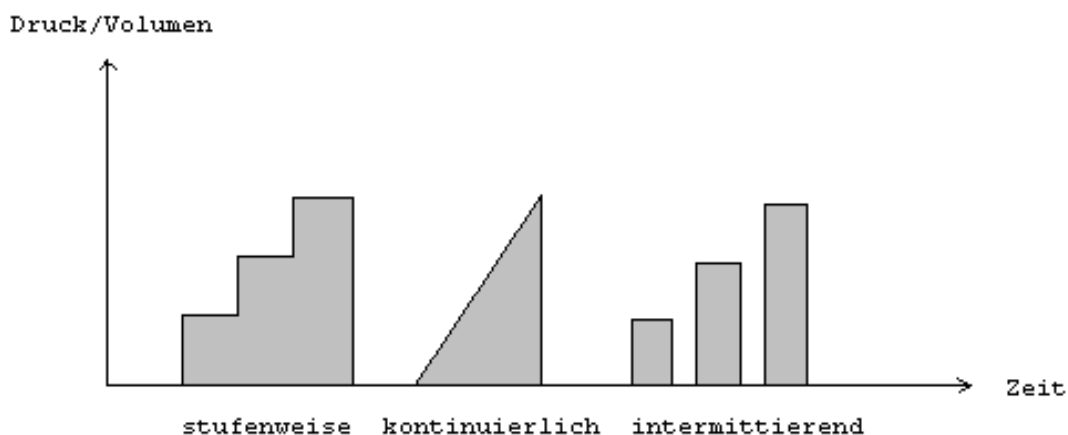
Die intrarektale Ballondehnung kann entweder **druck- oder volumenkontrolliert** durchgeführt werden. Die druckkontrollierte Messung, wie in dieser Arbeit durchgeführt, wird allerdings bevorzugt, da diese weniger anfällig gegen Meßfehler ist (111,170). Dies ist in der Tatsache begründet, daß das Rektum die Fähigkeit besitzt, bei einem konstantem intrarektalem Druck seine Compliance zu erhöhen und sich somit das intrarektale Volumen bei einer erreichten Perzeptionsschwelle verändern kann (111). Unterschiede bezogen auf Ballonform, Compliance der glatten Muskulatur und deren Kontraktilitätsaktivität können daher mit Hilfe der druckkontrollierten Ballondehnung kompensiert

werden, so daß die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien verbessert werden kann (170).

Zusätzlich gibt es variierende **Insufflationsraten**. So ist z.B. nachgewiesen, daß bei Gesunden die Perzeptions-schwellen höher sind bei einer schnellen Luftinsufflation des intrarektalen Ballons als bei einer langsamen (20,92,105,109,145,154,170). Das heißt also, daß bei einer niedrigen Insufflationsrate geringere Volumina bzw. Drücke benötigt werden, um eine rektale Sinnesempfindung auszulösen (20,92,105,109,125,145,154). Dies ist auch in Tabelle 13 in der Studie von Sun et al. 1990 nachzuvollziehen. Eine standardisierte Insufflationsrate existiert nicht (170).

Das **Dehnungsprofil** kann zudem noch stufenweise, kontinuierlich (=kumulativ/Rampe) oder intermittierend (=phasisch) erfolgen (siehe Abb. 14).

Abb. 14: Dehnungsprofile



Auch hier ist belegt, daß unterschiedlich konzipierte Dehnungsprofile ebenfalls die Vergleichbarkeit Messungen einschränken (154,170). So führt z.B. eine kontinuierliche Ballondehnung im Gegensatz zu einer stufenweisen Dehnung und auch intermittierenden Dehnung zu höheren Perzeptions-

schwellen (22,64,91,105,109,145,154,166, siehe Tabelle 13: Studien von Sun et al. 1990 und Hammer et al. 1995). Allerdings werden in der Studie von Lembo et al. 1994 gegensätzliche Werte publiziert (92).

Eine unterschiedliche **Vorbereitung der Probanden**, z.B. durch verschiedene Nüchternheitsgebote, in der postprandialen Phase sind die Perzeptionsschwellen für Stuhldrang und Schmerz beispielsweise erniedrigt (36,112), oder eventuelle Verwendung von Klistieren zur Enddarmreinigung, kann zu abweichenden Meßwerten führen (166,170). Teilweise werden die Probanden beim Einsetzen der Ballonsonde sediert oder lokal anästhesiert. Die **Adaptionszeiten** nach Einsatz der Sonde können variieren.

Die **Lagerung der Probanden** sollte ebenso standardisiert sein, weil das unterschiedliche Gewicht der umgebenden Organe den Tonus des zu studierenden Hohlorgans und somit dessen Druckmessung beeinflussen kann (166,170). In einer anderen Studie soll die Lagerung der Probanden wiederum keinen signifikanten Einfluß auf die Meßergebnisse von anorektalen Funktionsuntersuchungen haben (175). Meist wird eine Linksseitenlage eingenommen.

Über den Einfluß des **Geschlechts** der Probanden auf die rektalen Perzeptionsschwellen gibt es konträre Meinungen, die wahrscheinlich auch durch unterschiedliche Meßverfahren bedingt sind (86,147,149). In dieser Arbeit wurde kein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Probanden bezüglich der Perzeptionsschwellen und der visuellen Analogskalen festgestellt, welches auch mit anderen Studien übereinstimmt (5,123,147). In einer Studie von Sloots et al. (146) wird festgestellt, daß Männer größere intrarektale Volumina bei gleichen Druckverhältnissen als Frauen besitzen, also eine größere Compliance haben. Jedoch die visuellen Analogskalen während intrarektaler Dehnung weisen keine Geschlechtsunterschiede auf. Männer und Frauen sollen also die gleiche rektale Sensibilität besitzen, trotz

größerer intrarektaler Volumina bei den Männern. Sloots et al. schließen aus dieser Diskrepanz, daß der intrarektale Druck der wesentliche Parameter für die Sensitivität ist (146). In einer weiteren Studie sollen Männer eine höhere Wahrnehmungsschwelle als Frauen haben(98).

Auch über den Einfluß des **Alters** der Probanden auf die rektale Perzeption gibt es widersprüchliche Meinungen (86, 147,149). So behaupten einige Studien, daß die anorektale Sensitivität mit dem Alter sinkt (52,166). In einer anderen Studie soll das Alter gesunder Probanden keinen Einfluß auf die rektoanale Funktion, rektale Sensitivität und Compliance unter rektaler Ballondehnung besitzen (98). Eine weitere Studie stellt fest, daß die anorektalen Perzeptionsschwellen im Alter zwar erhöht sind, aber die Compliance und der Tonus des Anorektums bei älteren Probanden sich nicht von jungen Probanden unterscheiden (86).

Nichtzuletzt kann auch die **Definition der Perzeptionsqualitäten** variieren, um diese in verschiedenen Studien zu vergleichen (132). Die in dieser Studie ermittelten Werte für die Wahrnehmungsschwelle rangieren im Vergleich zu anderen Barostatmessungen eher in niedrigen Bereichen, das heißt die Probanden hatten eher eine hohe Sensibilität für Dehnungsreize im Rektum. Als Wahrnehmungsschwelle wurde der Ballondruck bzw. das -volumen definiert, bei dem ein gerade wahrnehmbarer Reiz im Rektum zu spüren sei. Die in dieser Arbeit gefundenen Werte für die Stuhldrangsschwelle rangieren im Mittelfeld der übrigen Barostatuntersuchungen. Diese wurde als der Punkt benannt, bei dem die Probanden üblicherweise die Toilette aufsuchen würden. Die Werte für die Schmerzschwelle lagen ebenfalls in den mittleren Bereichen. Die Schmerzschwelle wurde als der Ballondruck bzw. das -volumen bezeichnet, bei dem erstmals ein Schmerz auftrat. Im Gegensatz dazu wurde in einigen Studien der maximal tolerierte Druck oder das maximal tolerierte

Volumen bestimmt, welches somit per definitionem höhere Werte ergeben muß. Hiermit soll laut Meinung einiger Studien die beste Reproduzierbarkeit zu erzielen sein (126,127,132). Die Probanden sollten neben den Perzeptionsschwellen ebenfalls ihre subjektive Empfindung auf speziellen Skalen dokumentieren, weil gemessene Druck- und Volumenwerte nicht mit der empfundenen Intensität der Druckdehnung korrelieren und somit der psychologische Einfluß auf die Perzeption während der Untersuchung beurteilt werden kann. Es gibt auch hier wieder **diverse Arten von Skalen**, so z.B. die visuellen Analogskalen, Zahlen- und Wortskalen (166,170).

Die aufgeführten Punkte verdeutlichen nochmals die schlechte Vergleichbarkeit der Meßwerte verschiedener Studien weltweit und stellen die Notwendigkeit einer Standardisierung der Meßtechnik und Materialien in den Vordergrund (22,59,125,154,166,170). So zeigt ein Vergleich mit der Studie von Hammer et al. in Tabelle 13, in der genau wie in dieser Studie eine druckkontrollierte Barostatuntersuchung mit einem langsamen, kontinuierlichen Dehnungsprofil durchgeführt wurde, daß die ermittelten Werte annähernd zu denen in dieser Studie erhobenen Werte passen.

Aber auch die **intra- und interindividuelle Variabilität** sind ein wichtiges Kapitel. Es gibt Studien, die besagen, daß sogar signifikante Variationen zwischen den Meßergebnissen existieren, die an einem und demselben Probanden an zwei verschiedenen Tagen vorgenommen wurden. Allerdings stellt die Mehrzahl an Studien fest, daß Messungen bei Gesunden wie auch bei Patienten mit IBS reproduzierbar sind (22,26,57,64,78,92,154,166,170). Hierbei soll die Schmerzschwelle während rektaler Ballondehnungen den am besten reproduzierbaren und somit den

stabilsten Parameter darstellen (148,149). Eine relativ hohe intraindividuelle Tag-zu-Tag-Variabilität soll bei der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle entstehen (58).

Das Oberflächenanästhetikum **Benzocain** konnte weder eine Anhebung der Perzeptionsschwellen hervorrufen noch hatte es einen Einfluß auf die visuellen Analogskalen, obwohl die analgetische Wirksamkeit Benzocains in vielfachen Studien hinlänglich belegt ist.

Der Arzneimittelhersteller Dr. E. Ritsert empfiehlt eine Dosierung von ein- bis dreimal täglich ein Suppositorium Benzocain mit 100 mg zur Behandlung eines Hämorrhoidalleidens. In dieser Studie wurden den Probanden vor der Untersuchung zwei Suppositorien, also insgesamt 200 mg Benzocain, verabreicht. Es sollte somit von einer ausreichenden Dosierung ausgegangen werden.

Nach Angaben der Literatur soll die Wirkung bei Applikation auf die Mukosa binnen Minuten einsetzen (3,4,96). Die Wirkdauer des Benzocains soll laut Hersteller für einige Stunden aufgrund der Depotwirkung der Suppositorien anhalten. In dieser Studie fanden die intrarektalen Ballondehnungen in der 60., 100. und 170. Minute nach intrarektaler Verabreichung des Medikamentes statt. Es ist daher davon auszugehen, daß die Messungen innerhalb des Zeitfensters der potentiellen Wirksamkeit durchgeführt wurden.

Die Suppositorien wurden den Probanden in Linksseitenlage, die während der gesamten Untersuchungszeit beibehalten wurde, appliziert. Möglicherweise konnte sich das Medikament nicht gleichmäßig im Rektum verteilen, so daß die Reizübertragung nicht vollständig ausgeschaltet werden konnte.

Es ist bekannt, daß die Analgesie Benzocains nur auf Haut und Schleimhaut begrenzt ist, subepitheliale Strukturen

werden nicht durch die Applikation von Benzocain beeinflusst (3,4,15,131). Die für die verschiedenen Perzeptionsqualitäten verantwortlichen Rezeptoren sind möglicherweise nicht im Epithel lokalisiert, sondern in subepithelialen Bereichen der Darmwand oder auch pararektal und daher für Benzocain nicht erreichbar (31,78,126,127,136,150,174). Für eine pararektale Lokalisation der Rezeptoren spricht auch die Tatsache, daß die Perzeption einer intrarektalen Ballondehnung auch bei Patienten nach einer Rektumresektion möglich ist (127,136,172,174). Die genaue Art, Arbeitsweise und Lokalisation der zuständigen Rezeptoren ist bisher allerdings noch nicht geklärt. Aber auch innerhalb der Rektumwand soll es Mechanorezeptoren geben (135,158). So werden bei unterschiedlichen intrarektalen Dehnungsprofilen verschieden hohe Perzeptionsschwellen erreicht, welches sogar für mehrere Arten von Mechanorezeptoren spricht (20,76,92,102,105,109,154,166). Mit Hilfe einer langsamen und kontinuierlichen Ballondehnung werden höhere Perzeptionsschwellen erreicht als mit einer schnellen und intermittierenden Ballondehnung. Mit dem zuerst genannten Dehnungsprofil sollen vornehmlich die Rezeptoren der Mukosa gereizt werden, die für die Wahrnehmung von Stuhl im Rektum und die Empfindung von Stuhldrang verantwortlich sein sollen und ihre Erregung über parasympathische C-Fasern in das Sakralmark leiten (20,76,92,105,109). Bei einer schnellen und intermittierenden Ballondehnung des Rektums sollen eher die Rezeptoren der Serosa und des Mesenteriums gereizt werden. Sie sollen für die Schmerzempfindung zuständig sein und diese über A δ -Fasern der Nn. splanchnici in das Thorakolumbalmark weiterleiten (17,20,92,109,166). In dieser Studie wurde eine druckkontrollierte, langsame, kontinuierliche intrarektale Ballondehnung durchgeführt. Druckkontrolliert deshalb, weil man neben der geringeren Anfälligkeit für Meßfehler den „Druck“ als den Hauptparameter für die Sensitivität ansieht (23,146). Ein

langsames und kontinuierliches Dehnungsprofil müßte nach Meinung obiger Studien vornehmlich die Rezeptoren der Mukosa reizen, welches somit der Angriffsfläche des Benzocains entsprechen würde (20,74,76,92,154,166). Benzocain erhöhte die Perzeptionsschwellen jedoch weder für die Wahrnehmung noch für den Stuhldrang. Die Unbeeinflussbarkeit der Schmerzschwelle durch Benzocain hätte mit diesem Schema erklärt werden können. Gegenständlicherweise vermag intrarektal appliziertes Lidocain in einer Studie von Lembo et al. die Perzeptionsschwellen bei 40 bis 70 % der gesunden Probanden unter einem langsamen und kontinuierlichem Dehnungsprofil anzuheben (92). Bei einer schnellen, intermittierenden Ballondehnung übt Lidocain keinen Effekt auf die Perzeptionsschwellen aus (20,76,92,102,105). Da Benzocain nachgewiesen ebenso effektiv jedoch weniger potent als Lidocain ist, ist eventuell die in dieser Studie gewählte Dosis von Benzocain letztlich doch zu niedrig. Auch in einer anderen Studie war Benzocain in der Lage, die Schmerzrezeptoren in einem Bereich des Gastrointestinaltraktes, hier Ösophagus, bei gesunden Probanden zu inhibieren und somit die Schmerzschwellen unter Ballondilatation anzuheben (15).

Eine weitere Möglichkeit wäre, daß die Reizaufnahme an mehreren Orten, wie z.B. in Mukosa, Darmwand und im pararektalen Gewebe, gleichzeitig stattfindet, aber durch Benzocain nur die Rezeptoren und Nervenendigungen der Mukosa geblockt worden sind und somit die Reizaufnahme durch die anders lokalisierten Rezeptoren oder Nervenendigungen übernommen worden ist.

Zusammenfassend vermag das Oberflächenanästhetikum Benzocain weder die Perzeptionsschwellen von gesunden Probanden, während intrarektaler Ballondehnung, anzuheben noch deren visuelle Analogskalen zu beeinflussen. Die bei der Mehrheit der IBS-Patienten nachgewiesene viszerale Hyperalgesie mit

ihren deutlich erniedrigten Perzeptionsschwellen und der erhöhten Intensität der Empfindungen unter intrarektaler Ballondehnung kann somit durch Benzocain nicht beeinflusst werden.

Interessanterweise wirken sich verschiedene Dehnungsprofile auch bei IBS-Patienten unterschiedlich auf die Perzeption aus. Deren vielfach nachgewiesene viszerale Hyperalgesie läßt sich in der Studie von Lembo et al. nur während einer schnellen und intermittierenden intrarektalen Ballondehnung, wobei nach Meinung der Literatur hierbei nur die Rezeptoren der Serosa und des Mesenteriums betroffen wären, nicht aber während einer langsamen und kontinuierlichen Dehnung, also der Reizung der Rezeptoren der Mukosa, darstellen (20,22,74,92,105,109,154,166). Lidocain erhöht in dieser Studie allerdings die Perzeptionsschwellen nur unter dem zuletzt genannten Dehnungsprofil und dies auch nur bei 40 -70 % der Gesunden und 25 % der IBS-Patienten. Unter dem schnellen und intermittierenden Dehnungsprofil, worunter sich die viszerale Hyperalgesie am deutlichsten zeigen soll, übt auch Lidocain keinen Effekt auf die Perzeption aus (92), so daß der Einsatz von Lokalanästhetika zu Therapie eines Reizdarmsyndroms insgesamt ebenfalls fraglich ist.

Zukünftige Studien sollten weitere Medikamente erproben, welche die viszerale Hyperalgesie, die für die Symptomatik des Reizdarmsyndroms wahrscheinlich verantwortlich ist, möglicherweise beeinflussen und normalisieren können, um so endlich eine kausale Therapie zu entwickeln.

6. Zusammenfassung

Eine viszerale Hyperalgesie gilt als der wichtigste Pathomechanismus des Reizdarmsyndroms. Die Ursache für die gesteigerte viszerale Perzeption ist bisher nicht bekannt. Falls dafür pathologisch veränderte submuköse Dehnungsrezeptoren des Darmes verantwortlich wären, könnte der topische Einsatz von Lokalanästhetika sich positiv auf die Symptomatik der Erkrankung auswirken. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt des Oberflächenanästhetikums Benzocain auf die rektale Perzeption unter intrarektaler Ballondehnung zunächst an gesunden Probanden zu testen. Es wurden jeweils acht weibliche und acht männliche Probanden mit Hilfe eines doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Cross-Over-Versuchsdesigns untersucht. Während langsamen intrarektalen Druckdehnungen (0,1 mmHg/Sek.) mittels eines computer-kontrollierten Barostats wurde neben den rektalen Wahrnehmungs-, Stuhldrangs- und Schmerzschwellen die subjektive Wahrnehmung der Dehnungsintensität auf visuellen Analogskalen registriert. Benzocain konnte zu keinem Zeitpunkt die Perzeptions-schwellen für Wahrnehmung, Stuhldrang und Schmerz anheben. Auch die visuellen Analogskalen blieben durch Benzocain unbeeinflusst. Topisch angewendetes Benzocain eignet sich somit nicht für die Therapie von Patienten mit einem Reizdarmsyndrom.

7. Literatur

1. Abrahamsson-H: Gastrointestinal motility in patients with the irritable bowel syndrome. Scand-J-Gastroenterol-Suppl. 1987; 130: 21-6
2. Adachi-T; Fukumoto-M; Uetsuki-N; Yasui-O; Hayashi-M: Suspected severe methemoglobinemia caused by topical application of an ointment containing benzocaine around the enterostomy [letter]. Anesth-Analg. 1999 May; 88(5): 1190-1
3. Adriani-J; Beuttler-WA; Brihmadeseam-L; Naraghi-M: Topical anesthetics: use and misuse. South-Med-J. 1985 Oct; 78(10):1224-29
4. Adriani-J; Taylor-MK: Benzocaine`s properties and uses as a topical anesthetic. Anesthesiology Review 1990, Vol.XVII, No.1: 27-33
5. Akervall-S; Fasth-S; Nordgren-S; Oresland-T; Hulten-L: Rectal reservoir and sensory function studied by graded isobaric distension in normal man. Gut. 1989 Apr; 30(4): 496-502
6. Almy-TP; Rothstein-RI: Irritable bowel syndrome: classification and pathogenesis. Annu-Rev-Med. 1987; 38: 257-65
7. Altmann-RS ; Smith-Coggins-R; Ampel-LL: Local Anesthetics. Ann-Emerg-Med. 1985 Dec; 14(12): 1209-17
8. Ammon-HTP: Lokalanästhetika. Nervensystem 1995: 160-168
9. Awad-RA; Martin-J; Cal-y-Major-M; Noguera-JL; Ramos-R; Amezcua-C; Camacho-S; Santiago-R; Ramirez-JL; Castro-J: Transrectal ultrasonography: relationship with anorectal manometry, electromyography and sensitivity tests in irritable bowel syndrome. Int-J-Colorectal-Dis. 1998; 13(2): 82-7
10. Ayres-JW; Lorskulsint-D; Lock-A: Absorption of benzocaine from ointments following rectal administration in rats. J-Pharm-Sci.1975; 7(11):1958-1960

11. Bailey-LD Jr; Stewart-WR Jr; McCallum-RW: New directions in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol-Clin-North-Am.* 1991 Jun; 20(2): 335-49
12. Bannister-JJ; Read-NW; Donnelly-TC; Sun-WM: External and internal anal sphincter responses to rectal distension in normal subjects and in patients with idiopathic faecal incontinence. *Br-J-Surg.* 1989 Jun; 76(6): 617-21
13. Barbara-L; Baldi-F; Longanesi-A: Pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Ital-J-Gastroenterol.* 1991 Nov; 23(8 Suppl 1): 36-8
14. Beck-E; Hurwitz-B: Irritable bowel syndrome. *Occas-Pap-R-Coll-Gen-Pract.* 1992 Dec; (58): 32-5
15. Becker-K; Becker-C; Frieling-T; Haussinger-D: Topical benzocaine anaesthesia lacks analgesic effects in painful non-acid oesophagitis. *Aliment-Pharmacol-Ther.* 1997 Oct; 11(5): 953-7
16. Bell-AM; Pemberton-JH; Hanson-RB; Zinsmeister-AR: Variations in muscle tone of the human rectum: recordings with an electromechanical barostat. *Am-J-Physiol.* 1991 Jan; 260(1 Pt 1): G17-25
17. Bernstein-CN; Niazi-N; Robert-M; Mertz-H; Kodner-A; Munakata-J; Naliboff-B; Mayer-EA: Rectal afferent function in patients with inflammatory and functional intestinal disorders. *Pain.* 1996 Aug; 66(2-3): 151-61
18. Berberich-G; Hopfner-W; Barnert-J; Wienbeck-M: Disorders of anorectal function. *Z-Gesamte-Inn-Med.* 1991 Jul; 46(9): 321-6
19. Bielefeldt-K; Enck-P; Erckenbrecht-JF: Sensory and motor function in the maintenance of anal continence. *Dis-Colon-Rectum.* 1990 Aug; 33(8): 674-8
20. Bouhassira-D; Sabate-JM; Coffin-B; Le-Bars-D; Willer-JC; Jian-R: Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans. *Am-J-Physiol.* 1998 Sep; 275(3 Pt 1): G410-7
21. Bradette-M; Delvaux-M; Staumont-G; Fioramonti-J; Bueno-L; Frexinos-J: Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. *Dig-Dis-Sci.* 1994 Jun; 39(6): 1171-8

22. Bradette-M; Delvaux-M; Staumont-G; Fioramonti-J; Bueno-L; Frexinos-J: Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat. Definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. *Dig-Dis-Sci.* 1994 Mar; 39(3): 449-57
23. Broens-PM; Penninckx-FM; Lestar-B; Kerremans-RP: The trigger for rectal filling sensation. *Int-J-Colo-rectal-Dis.* 1994 Apr; 9(1): 1-4
24. Bruch-HP: Volume manometry for determination of rectal compliance. *Dtsch-Med-Wochenschr.* 1998 Aug 14; 123(33): 989
25. Bueno-L; Fioramonti-J: Effects of inflammatory mediators on gut sensitivity. *Can-J-Gastroenterol.* 1999 Mar; 13 Suppl A: 42A-46A
26. Bueno-L; Fioramonti-J; Delvaux-M; Frexinos-J: Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastro-enterology.* 1997 May; 112(5): 1714-43
27. Büch-HP; Rummel-W: "Lokalanästhetika-Lokalanästhesie" in *Allgemeine u. spezielle Pharmakologie u. Toxikologie Wiss. Verlag* 1992; 6. Auflage : 225-31
28. Camilleri-M; Lee-JS; Viramontes-B; Bharucha-AE; Tangalos-EG: Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J-Am-Geriatr-Soc.* 2000 Sep; 48(9): 1142-50
29. Camilleri-M; Prather-CM: The irritable bowel syndrome: mechanisms and a practical approach to management [see comments]. *Ann-Intern-Med.* 1992 Jun 15; 116(12 Pt 1): 1001-8
30. Carlson-E: Irritable bowel syndrome. *Nurse-Pract.* 1998 Jan; 23(1): 82-91; quiz 92-3
31. Cherry-DA; Rothenberger-DA: Pelvic floor physiology. *Surg-Clin-North-Am.* 1988 Dec; 68(6): 1217-30
32. Chun-A; Desautels-S; Slivka-A; Mitrani-C; Starz-T; DiLorenzo-C; Wald-A: Visceral algesia in irritable bowel syndrome, fibromyalgia, and sphincter of oddi dysfunction, type III. *Dig-Dis-Sci.* 1999 Mar; 44(3): 631-6

33. Clifton-PA; Shaughnessy-AF; Andrews-S: Ineffectiveness of topical benzocaine spray during colposcopy. J-Fam-Pract. 1998 Mar; 46(3): 242-6
34. Cook-IJ; van-Eeden-A; Collins-SM: Patients with irritable bowel syndrome have greater pain tolerance than normal subjects. Gastroenterology. 1987 Oct; 93(4): 727-33
35. Cooper-HA: Methemoglobinemia caused by benzocaine topical spray. South-Med-J. 1997 Sep; 90(9): 946-8
36. Crowell-MD; Musial-F; French-AW: Eating lowers defecation threshold in pigs through cholinergic pathways. Physiol-Behav. 1993 May; 53(5): 1029-32
37. Dalton-CB; Drossman-DA: Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. Am-Fam-Physician. 1997 Feb 15; 55(3): 875-80, 883-5
38. Debas-HT; Mulvihill-SJ: Neuroendocrine design of the gut. Am-J-Surg. 1991 Feb; 161(2): 243-9
39. de-Boer-AG; Moolenaar-F; de-Leede-LG; Breimer-DD: Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. Clin-Pharmacokinet. 1982 Jul-Aug; 7(4): 285-311
40. Delvaux-MM: Stress and visceral perception. Can-J-Gastroenterol. 1999 Mar; 13 Suppl A: 32A-36A
41. Delvaux-M; Frexinos-J: A European approach to irritable bowel syndrome management. Can-J-Gastroenterol. 1999 Mar; 13 Suppl A: 85A-88A
42. Delvaux-M; Louvel-D; Lagier-E; Scherrer-B; Abitbol-JL; Frexinos-J: The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distention in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1999 Jan; 116(1): 38-45
43. Donnelly-GB; Randlett-D: Images in clinical medicine. Methemoglobinemia. N-Engl-J-Med. 2000 Aug 3; 343(5): 337
44. Dorn-M; Bräunig-B: Tox.-Pharmakol. Gutachten Subcutin-N-Lösung. Dr.E.Ritsert GmbH & Co. KG 13.3.1990
45. Drossman-DA: Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. Aliment-Pharmacol-Ther. 1999 May; 13 Suppl 2: 3-14

46. Drossman-DA: Irritable bowel syndrome. Gastroenterologist. 1994 Dec; 2(4): 315-26
47. Duthie-HL: Progress report. Anal continence. Gut. 1971 Oct; 12(10): 844-52
48. Eckardt-VF: Anorectal manometry-indications and value Z-Gastroenterol-Verh. 1990 Apr; 25: 120-2
49. Erckenbrecht-JF: Central nervous system modulation of gastrointestinal functions. Z-Gastroenterol. 1993 Nov; 31 Suppl 5: 6-9
50. Evans-PR; Kellow-JE: Physiological modulation of jejunal sensitivity in health and in irritable bowel syndrome. Am-J-Gastroenterol. 1998 Nov; 93(11): 2191-2196
51. Felt-Bersma-RJ; Poen-AC; Cuesta-MA; Meuwissen-SG: Anal sensitivity test: what does it measure and do we need it? Cause or derivative of anorectal complaints. Dis-Colon-Rectum. 1997 Jul; 40(7): 811-6
52. Felt-Bersma-RJ; Gort-G; Meuwissen-SG: Normal values in anal manometry and rectal sensation: a problem of range. Hepatogastroenterology. 1991 Oct; 38(5): 444-9
53. Ferraro-Borgida-MJ; Mulhern-SA; DeMeo-MO; Bayer-MJ: Methemoglobinemia from perineal application of an anesthetic cream. Ann-Emerg-Med. 1996 Jun; 27(6): 785-8
54. Fleshman-JW: Anorectal motor physiology and pathophysiology. Surg-Clin-North-Am. 1993 Dec; 73(6): 1245-65
55. Franken-FH: "Irritables Kolon, Obstipation, Diarrhöe" Handbuch der Inneren Medizin, Müller/Wieland, Springer Verlag 1992, 5. Aufl.: 149-84
56. Frexinos-J: Historical viewpoint on the irritable bowel syndrome. Gastroenterol-Clin-Biol. 1990;14(5(Pt 2)): 5C-8C
57. Freys-SM; Fuchs-KH; Fein-M; Heimbucher-J; Sailer-M; Thiede: Inter- and intraindividual reproducibility of anorectal manometry. Langenbecks-Arch-Surg. 1998 Oct; 383(5): 325-9
58. Goke-M; Donner-K; Ewe-K; Meyer-zum-Buschenfelde-KH: Intraindividual variability of anorectal manometry parameters. Z-Gastroenterol. 1992 Apr; 30(4): 243-6

59. Gregersen-H: Standardization of barostat procedures [letter; comment]. *Dig-Dis-Sci.* 1998 Jul; 43(7): 1416-20
60. Gue-M; Del-Rio-Lacheze-C; Eutamene-H; Theodorou-V; Fioramonti-J; Bueno-L: Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats: role of CRF and mast cells. *Neurogastroenterol-Motil.* 1997 Dec; 9(4): 271-9
61. Gupta-PM; Lala-DS; Arsura-EL: Benzocaine-induced methemoglobinemia. *South-Med-J.* 2000 Jan; 93(1): 83-6
62. Gwee-KA: Irritable bowel syndrome: psychology, biology, and warfare between false dichotomies [letter; comment]. *Lancet.* 1996 May 4; 347(9010): 1267
63. Hachet-T; Caussette-M: A multifunction and programmable computerized barostat. *Gastroenterol-Clin-Biol.* 1993; 17(5): 347-51
64. Hammer-HF; Phillips-SF; Camilleri-M; Hanson-RB: Rectal tone, distensibility, and perception: reproducibility and response to different distensions. *Am-J-Physiol.* 1998 Mar; 274(3 Pt 1): G584-90
65. Hammer-J; Talley-NJ: Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome. *Am-J-Med.* 1999 Nov 8; 107(5A): 5S-11S
66. Harinath-G; Rao-GN: "Rectal hypersensitivity in the irritable bowel syndrome" [letter; comment]. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1997; 12(5): 316
67. Harkins-JD; Mundy-GD; Stanley-S; Woods-WE; Rees-WA; Thompson-KN; Tobin-T: Determination of highest no effect dose (HNED) for local anaesthetic responses to procaine, cocaine, bupivacaine and benzocaine. *Equine-Vet-J.* 1996 Jan; 28(1): 30-7
68. Harper-DM: Tropical benzocaine: does it alleviate pain? Who knows? [letter; comment]. *Am-J-Obstet-Gynecol.* 1996 Mar; 174(3): 1077-8
69. Harraf-F; Schmulson-M; Saba-L; Niazi-N; Fass-R; Munakata-J; Diehl-D; Mertz-H; Naliboff-B; Mayer-EA: Subtypes of constipation predominant irritable bowel syndrome based on rectal perception. *Gut.* 1998 Sep; 43(3): 388-94

70. Hauser-W: Comment on consensus report: Irritable bowel syndrome--definition, verifying the diagnosis, pathophysiology and therapeutic options (letter). Z-Gastroenterol. 2000 Jan; 38(1): XXIV-XXV
71. Holschneider-AM; Pfrommer-W: What is the value of anorectal manometry today? Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd. 1992; 382-9
72. Holschneider-AM; Freeman-NV: Anatomy and function of the normal rectum and anus. Birth-Defects-Orig-Artic-Ser. 1988; 24(4): 125-54
73. Hotz-J; Enck-P; Goebell-H; Heymann-Monnikes-I; Holtmann-G; Layer-P: Consensus report: irritable bowel syndrome--definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Z-Gastroenterol. 1999 Aug; 37(8): 685-700
74. Houghton-LA: Sensory dysfunction and the irritable bowel syndrome. Baillieres-Best-Pract-Res-Clin-Gastroenterol. 1999 Oct; 13(3): 415-27
75. Houghton-LA; Wych-J; Whorwell-PJ: Acute diarrhoea induces rectal sensitivity in women but not men. Gut. 1995 Aug; 37(2): 270-3
76. Hu-WH; Talley-NJ: Visceral perception in functional gastrointestinal disorders: disease marker or epiphenomenon? [see comments]. Dig-Dis. 1996 Sep-Oct; 14(5): 276-88
77. Hunt-SC: Risk factors in irritable bowel syndrome [letter]. Am-J-Gastroenterol. 2000 Aug; 95(8): 2129-2130
78. Jorge-JM; Wexner-SD: Anorectal manometry: techniques and clinical applications. South-Med-J. 1993 Aug; 86(8): 924-31
79. Jouet-P; Coffin-B; Lemann-M; Gorbachev-C; Franchisseur-C; Jian-R; Rambaud-JC; Flourie-B: Tonic and phasic motor activity in the proximal and distal colon of healthy humans. Am-J-Physiol. 1998 Mar; 274(3 Pt 1): G459-64
80. Kamm-MA: Entry criteria for drug trials of irritable bowel syndrome. Am-J-Med. 1999 Nov 8; 107(5A): 51S-58S

81. Kamm-M: Rectal sensation, the rectoanal reflex, and faecal incontinence. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1988 Nov; 3(4): 232-3
82. Karzel-K: Clinical implications of the biotransformation of local anesthetics. *Pharmacy-int.* 1982 Jan; trends; 16-9
83. Kellow-JE; Eckersley-GM; Jones-M: Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig-Dis-Sci.* 1992 Feb; 37(2): 168-74
84. Kraeling-ME; Lipicky-RJ; Bronaugh-RL: Metabolism of benzocaine during percutaneous absorption in the hairless guinea pig: acetylbenzocaine formation and activity. *Skin-Pharmacol.* 1996; 9(3): 221-30
85. Kruis-W: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. *Fortschr-Med.* 1988 Mar 20; 106(8): 156-60
86. Lagier-E; Delvaux-M; Vellas-B; Fioramonti-J; Bueno-L; Albaredo-JL; Frexinos-J: Influence of age on rectal tone and sensitivity to distension in healthy subjects. *Neurogastroenterol-Motil.* 1999 Apr; 11(2): 101-7
87. Larsen-R: "Lokalanästhesie" in *Anästhesie*, Urban & Schwarzenberg 1999; 6. Aufl. : 158-86
88. Layer-P; von-der-Ohe-M: Irritable colon syndrome. *Schweiz-Rundsch-Med-Prax.* 1994 Oct 18; 83(42): 1179-1185
89. Lembo-T; Naliboff-B; Munakata-J; Fullerton-S; Saba-L; Tung-S; Schmulson-M; Mayer-EA: Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 May; 94(5): 1320-6
90. Lembo-T; Munakata-J; Naliboff-B; Fullerton-S; Mayer-EA: Sigmoid afferent mechanisms in patients with irritable bowel syndrome. *Dig-Dis-Sci.* 1997 Jun; 42(6): 1112-20
91. Lembo-T; Fullerton-S; Diehl-D; Raeen-H; Munakata-J; Naliboff-B; Mayer-EA: Symptom duration in patients with irritable bowel syndrome [published erratum appears in *Am J Gastroenterol* 1997 Aug; 92(8):1409]. *Am-J-Gastroenterol.* 1996 May; 91(5): 898-905

92. Lembo-T; Munakata-J; Mertz-H; Niazi-N; Kodner-A; Nikas-V; Mayer-EA: Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome [see comments] [published erratum appears in Gastroenterology 1997 Sep;113(3):1054]. Gastroenterology. 1994 Dec; 107(6): 1686-96
93. Licht-HM: Irritable bowel syndrome. Definitive diagnostic criteria help focus symptomatic treatment. Postgrad-Med. 2000 Mar; 107(3): 203-7; quiz 277
94. Liebelt-EL; Shannon-MW: Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications. Pediatr-Emerg-Care. 1993 Oct; 9(5): 292-7
95. Lind-CD: Motility disorders in the irritable bowel syndrome. Gastroenterol-Clin-North-Am. 1991 Jun; 20(2): 279-95
96. Lipscomb-GH; McCord-ML; Bain-KW; Ling-FW: The effect of topical 20% benzocaine on pain during loop electrosurgical excision of the cervix [see comments]. Am-J-Obstet-Gynecol. 1995 Sep; 173(3 Pt 1): 772-4
97. Loening-Baucke-V; Metcalf-AM; Shirazi-S: Anorectal manometry in active and quiescent ulcerative colitis. Am-J-Gastroenterol. 1989 Aug; 84(8): 892-7
98. Loening-Baucke-V; Anuras-S: Effects of age and sex on anorectal manometry. Am-J-Gastroenterol. 1985 Jan; 80(1): 50-3
99. Louvel-D; Delvaux-M; Felez-A; Fioramonti-J; Bueno-L; Lazorthes-Y; Frexinos-J: Oxytocin increases thresholds of colonic visceral perception in patients with irritable bowel syndrome [see comments]. Gut. 1996 Nov; 39(5): 741-7
100. Madoff-RD; Orrom-WJ; Rothenberger-DA; Goldberg-SM: Rectal compliance: a critical reappraisal. Int-J-Colorectal-Dis. 1990 Feb; 5(1): 37-40
101. Malagelada-JR: Review article: clinical pharmacology models of irritable bowel syndrome. Aliment-Pharmacol-Ther. 1999 May; 13 Suppl 2: 57-64
102. Malcolm-A; Phillips-SF; Camilleri-M; Hanson-RB: Pharmacological modulation of rectal tone alters perception of distention in humans. Am-J-Gastroenterol. 1997 Nov; 92(11): 2073-9

103. Maxwell-PR; Mendall-MA; Kumar-D: Irritable bowel syndrome [see comments]. *Lancet*. 1997 Dec 6; 350 (9092): 1691-5
104. Mayer-EA: Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am-J-Medicine*. 1999 Nov; 107(5A): 12s-19s
105. Mayer-EA; Gebhart-GF: Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia [see comments]. *Gastroenterology*. 1994 Jul; 107(1): 271-93
106. Mayer-EA; Raybould-HE: Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 1990 Dec; 99(6): 1688-704
107. Meadows-LM; Lackner-S; Belic-M: Irritable bowel syndrome. An exploration of the patient perspective. *Clin-Nurs-Res*. 1997 May; 6(2): 156-70
108. Mertz-H; Naliboff-B; Mayer-E: Physiology of refractory chronic constipation. *Am-J-Gastroenterol*. 1999 Mar; 94(3): 609-15
109. Mertz-H; Naliboff-B; Munakata-J; Niazi-N; Mayer-EA: Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1995 Jul; 109(1): 40-52
110. Munakata-J; Naliboff-B; Harraf-F; Kodner-A; Lembo-T; Chang-L; Silverman-DH; Mayer-EA: Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1997 Jan; 112(1): 55-63
111. Musial-F; Crowell-MD: Rectal adaptation to distention: implications for the determination of perception thresholds. *Physiol-Behav*. 1995 Dec; 58(6): 1145-8
112. Musial-F; Crowell-MD; Kalveram-KT; Enck-P: Nutrient ingestion increases rectal sensitivity in humans. *Physiol-Behav*. 1994 May; 55(5): 953-6
113. Mutschler-E: "Lokalanästhetika" in *Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch d. Pharmakologie u. Toxikologie; WVG* 1996; 6.Auflage : 198 ff.
114. Naliboff-BD; Munakata-J; Fullerton-S; Gracely-RH; Kodner-A; Harraf-F; Mayer-EA: Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome [see comments]. *Gut*. 1997 Oct; 41(4): 505-12

115. Nelson-JA; Daniels-AU; Dodds-WJ: Rectal balloons: complications, causes, and recommendations. Invest-Radiol. 1979 Jan-Feb; 14(1): 48-59
116. Nguyen-ST; Cabrales-RE; Bashour-CA; Rosenberger-TE Jr; Michener-JA; Yared-JP; Starr-NJ: Benzocaine-induced methemoglobinemia. Anesth-Analg. 2000 Feb; 90(2): 369-71
117. Pappas-TN; Mangel-AW; Lawson-C: Review article: evaluation of drugs in experimental gut distension models. Aliment-Pharmacol-Ther. 1999 May; 13 Suppl 2: 54-6
- 117b. Phillips-SF: Irritable bowel syndrome: making sense of it all. Baillieres-Best-Pract-Res-Clin-Gastroenterology 1999 Oct; 13(3): 489-503
118. Prior-A; Maxton-DG; Whorwell-PJ: Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. Gut. 1990 Apr; 31(4): 458-62
119. Quan-C; Mok-WM; Wang-GK: Use-dependent inhibition of Na⁺ currents by benzocaine homologs. Biophys-J. 1996 Jan; 70(1): 194-201
120. Quigley-EM: Enteric neuropathology: recent advances and implications for clinical practice. Gastroenterologist. 1997 Sep; 5(3): 233-41
121. Ragnarsson-G; Hallbo-ok-O; Bodemar-G: Abdominal symptoms are not related to anorectal function in the irritable bowel syndrome. Scand-J-Gastroenterol. 1999 Mar; 34(3): 250-8
122. Ragnarsson-G; Bodemar-G: Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. Eur-J-Gastroenterol-Hepatol. 1998 May; 10(5): 415-21
123. Rao-SS; Hatfield-R; Soffer-E; Rao-S; Beaty-J; Conklin-JL: Manometric tests of anorectal function in healthy adults. Am-J-Gastroenterol. 1999 Mar; 94(3): 773-83

124. Rao-SS; Patel-RS: How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? [see comments]. *Am-J-Gastroenterol.* 1997 Mar; 92(3): 469-75
125. Rao-SS: Manometric evaluation of constipation-Part I. *Gastroenterologist.* 1996 Sep; 4(3): 145-54
126. Rasmussen-OO; Christiansen-J: Physiology and pathophysiology of anal function. *Scand-J-Gastroenterol-Suppl.* 1996; 216: 169-74
127. Rasmussen-OO: Anorectal function. *Dis-Colon-Rectum.* 1994 Apr; 37(4): 386-403
128. Read-NW: Irritable bowel syndrome (IBS)--definition and pathophysiology. *Scand-J-Gastroenterol-Suppl.* 1987; 130: 7-13
129. Ritsema-GH; Thijn-CJ: Painful irritable bowel syndrome and sigmoid contractions. *Clin-Radiol.* 1991 Feb; 43(2): 113-6
130. Roelofs-JM; Clemens-C; Akkermans-LM: Barostat review [letter; comment]. *Dig-Dis-Sci.* 1997 Sep; 42(9): 1957-8
131. Roghani-S; Duperon-DF; Barcohana-N: Evaluating the efficacy of commonly used topical anesthetics. *Pediatr-Dent.* 1999 May-Jun; 21(3): 197-200
132. Rogers-J: Testing for and the role of anal and rectal sensation. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1992 Mar; 6(1): 179-91
133. Ronholt-C; Rasmussen-OO; Christiansen-J: Ambulatory manometric recording of anorectal activity. *Dis-Colon-Rectum.* 1999 Dec; 42(12): 1551-9
134. Rossel-P; Drewes-AM; Petersen-P; Nielsen-J; Arendt-Nielsen-L: Pain produced by electric stimulation of the rectum in patients with irritable bowel syndrome: further evidence of visceral hyperalgesia. *Scand-J-Gastroenterol.* 1999 Oct; 34(10): 1001-6
135. Ruhl-A; Thewissen-M; Ross-HG; Cleveland-S; Frieling-T; Enck-P: Discharge patterns of intramural mechanoreceptive afferents during selective distension of the cat's rectum. *Neurogastroenterol-Motil.* 1998 Jun; 10(3): 219-25

136. Sagar-PM; Pemberton-JH: Anorectal and pelvic floor function. Relevance of continence, incontinence, and constipation. *Gastroenterol-Clin-North-Am.* 1996 Mar; 25(1): 163-82
137. Scarpignato-C; Pelosini-I: Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility. *Can-J-Gastroenterol.* 1999 Mar; 13 Suppl A: 50A-65A
138. Schmidt-RF; Thews-G: "Sensorische Schwellen" (Allg. Sinnesphysiologie): S.207 ff., "Das Darmnervensystem" (Vegetatives NS): S.350 ff., "Defäkation" (Vegetatives NS): S.357 ff., "Kolon u. Rektum" (Funkt. d. Magen-Darm-Kanals): S.834 ff. in *Physiologie des Menschen*, Springer Verlag 1995; 27.Aufl.
139. Schmulson-M; Chang-L; Naliboff-B; Lee-OY; Mayer-EA: Correlation of symptom criteria with perception thresholds during rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome patients. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jan; 95(1): 152-6
140. Shafik-A: A study of the effect of distension of the rectosigmoid junction on the rectum and anal canal with evidence of a rectosigmoid-rectal reflex. *J-Surg-Res.* 1999 Mar; 82(1): 73-7
141. Shua-Haim-JR; Gross-JS: Methemoglobinemia toxicity from topical benzocaine spray [letter]. *J-Am-Geriater-Soc.* 1995 May; 43(5): 590
142. Sidhu-SK; Shaw-S; Wilkinson-JD: A 10-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am-J-Contact-Dermat.* 1999 Jun; 10(2): 57-61
143. Silverman-DH; Munakata-JA; Ennes-H; Mandelkern-MA; Hoh-CK; Mayer-EA: Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastro-enterology.* 1997 Jan; 112(1): 64-72
144. Siproudhis-L; Bellissant-E; Juguet-F; Allain-H; Bretagne-JF; Gosselin-M: Octreotide acts on anorectal physiology: a dynamic study in healthy subjects. *Clin-Pharmacol-Ther.* 1998 Oct; 64(4): 424-32
145. Slater-BJ; Plusa-SM; Smith-AN; Varma-JS: Rectal hypersensitivity in the irritable bowel syndrome [see comments]. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1997; 12(1): 29-32

146. Sloots-CE; Felt-Bersma-RJ; Cuesta-MA; Meuwissen-SG: Rectal visceral sensitivity in healthy volunteers: influences of gender, age and methods. *Neurogastroenterol-Motil.* 2000 Aug; 12(4): 361-8
147. Soffer-EE; Kongara-K; Achkar-JP; Gannon-J: Colonic motor function in humans is not affected by gender. *Dig-Dis-Sci.* 2000 Jul; 45(7): 1281-4
148. Soifer-L; Gadea-O; Olmos-J; Giantorno-G; Gigliani-M; Fosman-E; Bonorino-U; Lumi-C; Calzona-MC; Reta-R; et al.: Multicenter study for the evaluation of the reproducibility in the measurement of rectal sensorial threshold *Acta-Gastroenterol-Latinoam.* 1995; 25(1): 31-33
149. Sorensen-M; Rasmussen-OO; Tetzschner-T; Christiansen-J: Physiological variation in rectal compliance. *Br-J-Surg.* 1992 Oct; 79(10): 1106-8
150. Speakman-CT: Pharmacology of the internal anal sphincter and abnormalities in faecal incontinence. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1997 May; 9(5): 442-6
151. Strohmeyer-G; Bielefeldt-K: "Reizdarm-irritabler Darm" in *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, Hornborstel/ Kaufmann/Siegenthaler, G.Thieme Verlag 1992; 4. Aufl.: 15.186-190
152. Sun-R; Hamilton-RC; Gimbel-HV: Comparison of 4 topical anesthetic agents for effect and corneal toxicity in rabbits. *J-Cataract-Refract-Surg.* 1999 Sep; 25(9): 1232-6
153. Sun-WM; Donnelly-TC; Read-NW: Utility of a combined test of anorectal manometry, electromyography, and sensation in determining the mechanism of 'idiopathic' faecal incontinence. *Gut.* 1992 Jun; 33(6): 807-13
154. Sun-WM; Read-NW; Prior-A; Daly-JA; Cheah-SK; Grundy-D: Sensory and motor responses to rectal distention vary according to rate and pattern of balloon inflation. *Gastroenterology.* 1990 Oct; 99(4): 1008-15
155. Sun-WM; Read-NW; Miner-PB: Relation between rectal sensation and anal function in normal subjects and patients with faecal incontinence. *Gut.* 1990 Sep; 31(9): 1056-61

156. Swarbrick-ET; Hegarty-JE; Bat-L; Williams-CB; Dawson-A: Site of pain from the irritable bowel. *Lancet*. 1980 Aug 30; 2(8192): 443-6
157. Talley-NJ: Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. *Baillieres-Best-Pract-Res-Clin-Gastroenterol*. 1999 Oct; 13(3): 371-84
158. Thewissen-M; Ruhl-A; Enck-P: On the adequate stimulus for rectal mechanoreception and perception: a study in cat and humans. *Neurogastroenterol-Motil*. 2000 Feb; 12(1): 43-52
159. Thompson-WG: Irritable bowel syndrome: pathogenesis and management [see comments]. *Lancet*. 1993 Jun 19; 341(8860): 1569-72
160. Tomas-Ridocci-M; Moreno-Osset-E; Minguez-M; Ballester-J; Mora-F; Benages-A: Colonic sensitive-motor alterations in the irritable bowel syndrome. *Ital-J-Gastroenterol*. 1991 Nov; 23(8 Suppl 1): 48-52
161. Toner-BB; Akman-D: Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am-J-Gastroenterol*. 2000 Jan; 95(1): 11-6
162. Trimble-KC; Farouk-R; Pryde-A; Douglas-S; Heading-RC: Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig-Dis-Sci*. 1995 Aug; 40(8): 1607-13
163. Turnbull-GK: Irritable bowel syndrome. *Can-J-Gastroenterol*. 1999 May; 13(4): 297-8
164. Valori-R: Lines written on reading another review article about the irritable bowel syndrome [see comments] *Lancet*. 1993 Jan 2; 341(8836): 36-7
165. van-der-Horst-H; van-Eijk-JT; Schellevis-FG: New insights into irritable bowel syndrome. A literature study. *Fam-Pract*. 1992 Dec; 9(4): 405-14
166. van-der-Schaar-PJ; Lamers-CB; Masclee-AA: The role of the barostat in human research and clinical practice. *Scand-J-Gastroenterol-Suppl*. 1999; 230: 52-63
167. Vassallo-MJ; Camilleri-M; Phillips-SF; Steadman-CJ; Talley-NJ; Hanson-RB; Haddad-AC: Colonic tone and motility in patients with irritable bowel syndrome [see comments]. *Mayo-Clin-Proc*. 1992 Aug; 67(8): 725-31

168. Whitehead-WE; Wald-A; Diamant-NE; Enck-P; Pemberton-JH; Rao-SS: Functional disorders of the anus and rectum. *Gut*. 1999 Sep; 45 Suppl 2: II55-9
169. Whitehead-WE; Palsson-OS: Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology*. 1998 Nov; 115(5): 1263-71
170. Whitehead-WE; Delvaux-M: Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK [see comments]. *Dig-Dis-Sci*. 1997 Feb; 42(2): 223-41
171. Whitehead-WE; Holtkotter-B; Enck-P; Hoelzl-R; Holmes-KD; Anthony-J; Shabsin-HS; Schuster-MM: Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1990 May; 98(5 Pt 1): 1187-92
172. Whitehead-WE; Schuster-MM: Anorectal physiology and pathophysiology. *Am-J-Gastroenterol*. 1987 Jun; 82(6): 487-97
173. Wienbeck-M; Erckenbrecht-J: Measurable parameters in the irritable bowel syndrome. *Leber-Magen-Darm*. 1982 Feb; 12(1): 1-7
174. Williams-JG; Kumar-D: Recent advances in anorectal physiology. *Surg-Annu*. 1994; 26: 27-47
175. Yoshioka-K; Keighley-MR: The position of the patient does not adversely influence the results of the most clinically important measurements of anorectal function. *Int-J-Colorectal-Dis*. 1995; 10(1): 47-8
176. Zighelboim-J; Talley-NJ; Phillips-SF; Harmsen-WS; Zinsmeister-AR: Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig-Dis-Sci*. 1995 Apr; 40(4): 819-27

8. Anhang

Inhaltsverzeichnis für den Anhang :

Anhang 1: Anamnesebogen	Seite 78
Anhang 2: Informationsschreiben und Einverständniserklärung	Seite 80
Anhang 3: Visuelle Analogskala	Seite 81
Anhang 4: Gesamtergebnisse der ermittelten subjektiven Einschätzungen der rektalen Druckdehnung auf den visuellen Analogskalen	Seite 82

Anhang 1:

Daisy 1: Anamnesebogen

Vp-Nr.:
Datum:

Name:
Geb. Datum:

Gewicht: _____ kg **Größe:** _____ cm

Stuhlgewohnheiten:

Konsistenz: (1) hart (2) geformt (3) weich (4) flüssig

Frequenz: _____ x / Tag _____ x / Woche _____ Schleim _____ Blut

Symptome:

Gefühl der unvollständigen Entleerung: _____ ja _____ nein

Stuhl unter Anstrengung: _____ ja _____ nein

Abdominelle Schmerzen:
Lokalisation:

Perianale Schmerzen: _____ ja _____ nein

Blähungen: : _____ ja _____ nein

Spontane Entleerungen: : _____ ja _____ nein

Digitale Ausräumung: : _____ ja _____ nein

Imperativer Stuhlgang: : _____ ja _____ nein

Unbemerktter Stuhlabgang : : _____ ja _____ nein

Unkontrollierter Abgang von Winden: _____ ja _____ nein

Stuhlschmierer i. d. Wäsche: _____ ja _____ nein

mangelnde Differenzierung zw. Gas / Stuhl: _____ ja _____ nein

Steißinkontinenz (Heben, Husten, Laufen): _____ ja _____ nein

Obstipation: _____ ja _____ nein

seit wann: wie häufig: Verlauf:
Laxantien?

Inkontinenz: _____ ja _____ nein

seit wann: wie häufig: Verlauf:

Urininkontinenz: _____ ja _____ nein

Urge: _____
Streß: seit: _____

Hämorrhoiden: _____ ja _____ nein

Grad: Therapie:

Prolaps: _____ ja _____ nein

Analfissur: _____ ja _____ nein

Voroperationen: Abdomen:

Wirbelsäule:

Hysterektomie:

Geburten: Anzahl:

Dammschnitt:
Dammriß:

Letzte Menstruation:

Sonstige Erkrankungen: _____ ja _____ nein

(Infektion, Herz/ Kreislauf, Lunge, Leber,
Magen/ Darm, Niere, Stoffwechsel, Nerven)

Allergien: _____ ja _____ nein

Medikamenteneinnahme: _____ ja _____ nein

Alkohol:

Nikotin:

Drogen:

Teilnahme an einer ähnlichen Studie: _____ ja _____ nein

Körperliche Untersuchung:

Digitaler Befund:

Anhang 2:

Diakoniewerk Kaiserswerth , Krankenanstalten „Florence Nightingale „

Medizinische Klinik , Abt. für innere Medizin und Gastroenterologie (Prof. Dr. Med. J. F. Erckenbrecht)

Merkblatt zum Aufklärungsgespräch mit dem Arzt über die Untersuchung der rektalen Wahrnehmung und Wandelastizität

Sehr geehrte Probandin , sehr geehrter Proband ,

die Untersuchung bedarf Ihrer schriftlichen Einwilligung. Damit Sie sich entscheiden können , unterrichten wir Sie in diesem Merkblatt und in einem Aufklärungsgespräch über die Art , Bedeutung und etwaige Komplikationen der geplanten Untersuchung.

Warum machen wir diese Untersuchung ?

Das Reizdarmsyndrom (Colon irritable) ist eine Darmerkrankung , bei der die Patienten über Verstopfungen evtl. im Wechsel mit Durchfällen sowie über krampfartige Bauchschmerzen und Druckgefühle im Unterbauch klagen. Man setzt dies in Zusammenhang mit einer veränderten Wandsensibilität des Enddarms. Nun soll getestet werden , ob das Oberflächenanästhetikum Benzocain (es betäubt Haut und Schleimhäute) eine Veränderung dieser Wandsensibilität bewirkt. Dies könnte ein neuer Therapieansatz für die am Reizdarmsyndrom leidenden Patienten darstellen. Dabei dient die Untersuchung bei gesunden Personen der Kontrolle von Untersuchungen bei entsprechenden Patienten.

Wie wird die Untersuchung durchgeführt ?

Eine halbe Stunde nach Gabe eines Zäpfchens wird eine etwa 0,5 cm dicke Sonde, an deren Ende ein aufblasbarer Ballon angebracht ist , etwa 10 cm in den Enddarm vorgeschoben. Nach einer weiteren halben Stunde wird mit Hilfe einer Pumpe kontinuierlich Luft in den Ballon gegeben. Dabei werden wir Sie bitten , die jeweiligen Empfindungen (gerade wahrzunehmen , Stuhldrang , Schmerz) anzugeben und in bestimmten Zeitintervallen die Reizstärke einzuschätzen. Bei Erreichen der Schmerzschwelle wird der Ballon sofort entbläht. Diese Prozedur dauert maximal 10 Minuten. Sie wird nach weiteren 30 und 70 Minuten wiederholt, so daß die Gesamtuntersuchungszeit drei Stunden dauert. Sie wird an einem zweiten Tag wiederholt. Die Untersuchung, die nur bei Erreichen der Schmerzschwelle kurzfristig schmerzhaft ist, trägt keinerlei bekannte Risiken mit sich.

Einverständniserklärung :

Mir wurde heute anhand der Hinweise im Merkblatt das Ziel der wissenschaftlichen Untersuchung erklärt . Ich konnte alle mich interessierenden Fragen stellen . Ich willige hiermit in die vorgeschlagene Untersuchung ein.

Düsseldorf, den

(Unterschrift des Probanden)

(Unterschrift des Arztes)

Anhang 3:

Bitte markieren Sie mit einem senkrechten Strich auf der Linie (____) wie stark der Reiz war :

Die Beurteilung ist von „nicht wahrgenommen“ bis hin zur „maximalen Reizstärke“ möglich.

30 Sekunden:

nicht wahrgenommen _____ maximale Reizstärke

60 Sekunden:

nicht wahrgenommen _____ maximale Reizstärke

90 Sekunden:

nicht wahrgenommen _____ maximale Reizstärke

Anhang 4: Gesamtergebnisse der subjektiven Wahrnehmung [mm] eingeschätzt alle 30 sek. (30 bis maximal 600 sek.) auf visuellen Analogskalen in U1-U3 unter Placebo (P) bzw. Benzocaingabe (B)

P	U1P30	U1M30	U1P60	U1M60	U1P90	U1M90	U1P120	U1M120
1	0	0	1	1	5	10	18	14
2	0	0	4	0	9	0	18	10
3	0	0	12	10	17	20	18	34
4	0	0	4	0	8	9	15	10
5	0	0	8	9	23	40	24	45
6	0	0	21	0	21	24	21	41
7	0	0	11	6	16	16	19	29
8	0	0	0	0	0	0	4	5
9	0	0	0	0	0	0	6	7
10	14	3	22	13	22	14	37	24
11	12	8	12	9	13	20	12	29
12	0	0	0	3	0	18	9	33
13	0	0	0	0	0	0	0	0
14	3	0	5	3	5	5	5	7
15	0	0	6	0	11	6	12	6
16	0	0	0	0	0	0	33	26

P	U1P150	U1M150	U1P180	U1M180	U1P210	U1M210	U1P240	U1M240
1	29	18	44	23	45	31	50	35
2	37	23	52	23	61	27	–	34
3	27	41	33	53	34	57	39	61
4	23	21	25	33	32	42	32	58
5	42	43	56	54	60	58	69	59
6	29	40	77	42	–	40	–	69
7	24	47	35	–	55	–	64	–
8	6	19	13	26	34	43	45	53
9	22	20	27	25	36	34	51	38
10	41	41	44	41	50	43	54	49
11	18	35	16	39	19	53	18	53
13	14	27	19	42	24	46	31	53
14	12	9	20	10	30	24	40	25
15	5	13	10	17	13	26	20	33
15	26	15	40	25	44	32	52	50
16	47	35	43	40	44	42	44	47

P	U1P270	U1M270	U1P300	U1M300	U1P330	U1M330	U1P360	U1M360
1	53	53	67	66	74	70	79	75
2	-	37	-	39	-	49	-	53
3	39	65	50	66	51	72	57	75
4	33	65	38	69	44	74	53	77
5	70	66	72	74	80	77	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	57	58	70	68	75	76	-	-
9	61	42	75	44	-	49	-	58
10	58	53	58	53	63	64	64	79
11	23	70	25	,	27	-	29	-
12	37	53	37	-	50	64	56	65
13	80	37	-	42	-	55	-	80
14	25	35	36	50	38	-	38	-
15	64	65	73	79	80	-	-	-
16	50	57	58	62	58	80	58	-

P	U1P390	U1M390	U1P420	U1M420	U1P450	U1M450	U1P480	U1M480
1	-	79	-	-	-	-	-	-
2	-	59	-	61	-	65	-	69
3	59	76	65	-	-	-	-	-
4	66	-	72	-	80	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	64	-	75	-	-	-	-
10	73	-	-	-	-	-	-	-
11	39	-	48	-	-	-	-	-
12	69	68	71	72	71	73	73	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	40	-	52	-	53	-	60	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-
16	62	-	67	-	69	-	74	-

P	U1P510	U1M510	U1P540	U1M540	U1P570	U1M570	U1P600	U1M600
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	75	-	79	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	78	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	63	-	71	-	80	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-

P	U2P30	U2M30	U2P60	U2M60	U2P90	U2M90	U2P120	U2M120
1	0	0	0	0	3	6	12	18
2	0	0	0	0	7	3	14	8
3	0	0	8	10	15	15	21	21
4	0	0	3	6	7	11	15	15
5	0	0	15	8	34	24	43	38
6	12	0	13	0	13	26	26	28
7	5	0	12	6	18	13	25	26
8	0	0	0	0	0	6	3	11
9	0	0	0	0	0	2	7	9
10	17	6	30	6	35	10	39	19
11	3	19	5	31	11	37	10	39
12	0	0	0	0	13	0	24	13
13	0	0	0	0	0	0	14	7
14	4	0	4	3	4	3	4	8
15	0	0	6	8	9	17	13	23
16	0	0	0	0	0	0	0	2

P	U2P150	U2M150	U2P180	U2M180	U2P210	U2M210	U2P240	U2M240
1	17	26	27	36	43	46	54	53
2	22	15	41	18	50	31	76	35
3	25	26	34	37	35	38	40	51
4	20	26	24	34	36	41	38	43
5	54	42	57	52	60	50	69	52
6	26	32	36	33	75	68	–	–
7	30	35	40	50	61	–	–	–
8	9	17	27	27	35	37	61	53
9	25	20	35	27	58	35	69	42
10	41	27	51	40	58	50	64	61
11	18	45	17	59	25	65	30	72
12	23	16	48	31	48	38	51	52
13	20	13	22	17	22	29	32	34
14	17	13	22	17	20	17	25	18
15	23	32	33	43	57	57	70	65
16	0	11	33	35	43	41	49	47

P	U2P270	U2M270	U2P300	U2M300	U2P330	U2M330	U2P360	U2M360
1	62	64	69	72	72	78	75	–
2	79	36	–	34	–	43	–	37
3	48	58	56	66	56	66	67	74
4	45	55	48	67	58	75	62	–
5	70	66	80	73	–	75	–	–
6	–	–	–	–	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–	–	–	–
8	–	59	–	70	–	75	–	–
9	80	54	–	62	–	70	–	75
10	–	64	–	67	–	73	–	–
11	30	–	34	–	54	–	65	–
12	58	53	72	67	74	67	–	73
13	51	34	70	38	–	43	–	43
14	25	28	33	37	33	46	36	60
15	76	73	79	78	–	80	–	–
16	54	46	68	52	68	64	80	80

P	U2P390	U2M390	U2P420	U2M420	U2P450	U2M450	U2P480	U2M480
1	77	-	-	-	-	-	-	-
2	-	44	-	55	-	62	-	-
3	-	74	-	78	-	-	-	-
4	70	-	75	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	74	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	42	70	45	80	55	-	62	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-

P	U2P510	U2M510	U2P540	U2M540	U2P570	U2M570	U2P600	U2M600
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	66	-	68	-	77	-	80	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-

P	U3P30	U3M30	U3P60	U3M60	U3P90	U3M90	U3P120	U3M120
1	0	0	0	0	0	8	9	13
2	0	0	0	0	4	10	8	18
3	0	0	10	13	16	13	25	29
4	0	0	2	6	5	13	6	16
5	0	0	0	5	4	22	21	34
6	0	0	17	3	17	3	20	4
7	8	5	14	13	14	18	25	40
8	0	0	0	0	0	0	7	3
9	0	0	0	0	13	9	25	19
10	4	4	4	12	14	19	27	23
11	2	15	13	16	17	24	22	26
12	0	0	0	0	11	10	16	22
13	0	0	0	0	6	0	14	1
14	4	4	4	3	8	7	10	12
15	1	3	7	9	9	10	20	17
16	0	0	0	0	0	0	0	2

P	U3P150	U3M150	U3P180	U3M180	U3P210	U3M210	U3P240	U3M240
1	18	24	23	33	33	40	39	50
2	23	19	32	30	41	36	47	35
3	25	30	32	37	32	34	36	35
4	13	19	15	24	20	37	23	40
5	38	40	57	47	60	50	61	55
6	30	4	76	8	–	15	–	70
7	31	53	50	68	65	72	–	75
8	32	22	35	36	50	55	62	75
9	38	30	52	38	65	55	75	61
10	29	25	37	31	47	44	62	53
11	25	37	31	42	42	48	54	62
12	19	22	59	29	65	29	69	47
13	27	9	32	19	39	22	44	33
14	15	16	20	16	31	26	38	32
15	28	24	35	41	57	54	73	66
16	0	2	35	17	43	27	49	45

P	U3P270	U3M270	U3P300	U3M300	U3P330	U3M330	U3P360	U3M360
1	48	61	57	67	65	77	71	80
2	52	37	67	42	–	51	–	53
3	36	40	39	45	44	46	48	58
4	34	36	37	42	44	59	57	67
5	73	66	73	74	80	–	–	–
6	–	–	–	–	–	–	–	–
7	–	76	–	–	–	–	–	–
8	63	–	74	–	–	–	–	–
9	77	69	80	75	–	79	–	–
10	–	58	–	75	–	–	–	–
11	63	69	68	–	–	–	–	–
12	70	59	76	70	–	70	–	74
13	–	37	–	50	–	54	–	–
14	38	36	41	56	42	70	48	80
15	80	74	–	80	–	–	–	–
16	52	39	55	41	60	80	60	–

P	U3P390	U3M390	U3P420	U3M420	U3P450	U3M450	U3P480	U3M480
1	76	–	79	–	–	–	–	–
2	–	69	–	70	–	–	–	–
3	50	62	54	71	62	–	–	–
4	78	75	–	–	–	–	–	–
5	–	–	–	–	–	–	–	–
6	–	–	–	–	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–	–	–	–
8	–	–	–	–	–	–	–	–
9	–	–	–	–	–	–	–	–
10	–	–	–	–	–	–	–	–
11	–	–	–	–	–	–	–	–
12	–	–	–	–	–	–	–	–
13	–	–	–	–	–	–	–	–
14	58	–	63	–	72	–	–	–
15	–	–	–	–	–	–	–	–
16	63	–	67	–	69	–	80	–

Die 510. Sekunde in der Untersuchung U3 wurde von keinem der Probanden erreicht.

Lebenslauf

Name: Andrea Braun
Geburtsdatum: 21.07.1974
Geburtsort: Düsseldorf
Konfession: evangelisch

Schulausbildung

1980 - 1984 Gerhard-Tersteegen-Grundschule,
Düsseldorf
1984 - Juni 1993 Max-Planck-Gymnasium, Düsseldorf,
abgeschlossen mit Abitur

Studium

Okt.1993 - Mai 2000 Studium der Humanmedizin,
Universität Düsseldorf
Sept. 1995 Ärztliche Vorprüfung
Sept. 1996 Erster Abschnitt der ärztlichen
Prüfung
April 1999 Zweiter Abschnitt der ärztlichen
Prüfung
Mai 2000 Dritter Abschnitt der ärztlichen
Prüfung

Berufliche Tätigkeit

Juni 2000
- November 2001 Ärztin im Praktikum,
Abteilung für Anästhesie u.
Intensivmedizin, Evangelisches
Krankenhaus, Düsseldorf
seit Dezember 2001 Assistenzärztin,
Abteilung für Anästhesie u.
Intensivmedizin, Evangelisches
Krankenhaus, Düsseldorf

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Erckenbrecht, der durch seine fortwährende und vor allem geduldige fachliche Beratung und Unterstützung die Vollendung dieser Doktorarbeit ermöglichte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Dr. med. Renate Schäfer für ihre praktischen sowie theoretischen Anregungen und Hilfestellungen besonders zu Beginn meiner Arbeit.

Auch die Probanden, ohne deren zuverlässige Teilnahme diese Studie nicht zustande gekommen wäre, sollen nicht unerwähnt bleiben.

Nichtzuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und bei meinem Freund Ingo, die mir durch ihr hartnäckiges, aber liebevolles Interesse, ihre Motivationskünste und ihre ständige Gesprächsbereitschaft halfen, meine Promotionsarbeit erfolgreich zu beenden.

Andrea Braun

Die Wirkung von Benzocain auf die Perzeption intraluminaler
Dehnungsreize im menschlichen Rektum

Abstract

Eine viszerale Hyperalgesie gilt als der wichtigste Pathomechanismus des Reizdarmsyndroms. Die Ursache für die gesteigerte viszerale Perzeption ist bisher nicht bekannt. Falls dafür pathologisch veränderte submuköse Dehnungsrezeptoren des Darmes verantwortlich wären, könnte der topische Einsatz von Lokalanästhetika sich positiv auf die Symptomatik der Erkrankung auswirken. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt des Oberflächenanästhetikums Benzocain auf die rektale Perzeption unter intrarektaler Ballondehnung zunächst an gesunden Probanden zu testen. Es wurden jeweils acht weibliche und acht männliche Probanden mit Hilfe eines doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Cross-Over-Versuchsdesigns untersucht. Während langsamen intrarektalen Druckdehnungen (0,1 mmHg/Sek.) mittels eines computer-kontrollierten Barostats wurde neben den rektalen Wahrnehmungs-, Stuhldrangs- und Schmerzschwellen die subjektive Wahrnehmung der Dehnungsintensität auf visuellen Analogskalen registriert. Benzocain konnte zu keinem Zeitpunkt die Perzeptionsschwellen für Wahrnehmung, Stuhldrang und Schmerz anheben. Auch die visuellen Analogskalen blieben durch Benzocain unbeeinflusst. Topisch angewendetes Benzocain eignet sich somit nicht für die Therapie von Patienten mit einem Reizdarmsyndrom.