

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz

„Prospektive Untersuchung zur Häufigkeit der postoperativen Hypoglykämie nach Magenbypass und Sleeve-Gastrektomie, ein Vergleich des modifizierten oralen Glucosetoleranztestes mit dem ¹³C-Octanoat-Magenentleerungstest“

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Robin Rindel
aus
Köln

Würzburg, Dezember 2018

Referent: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Seyfried
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2020

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
1.1 Adipositas	3
1.1.1 Definition	3
1.1.2 Epidemiologie.....	4
1.1.3 Pathophysiologie.....	4
1.1.4 Therapie	4
1.2 Standardverfahren der bariatrischen Chirurgie in Deutschland.....	6
1.2.1 Vertikale Sleeve-Gastrektomie („Schlauchmagen“).....	6
1.2.2 Roux-en-Y-Magenbypass.....	7
1.3 Magenbypass spezifische Nebenwirkungen	8
1.3.1 Dumping-Syndrom und schwere postprandiale hyperinsulinäme Hypoglykämie.....	9
1.4 Zielsetzung der Studie	27
2 Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign und Untersuchungskollektive.....	29
2.1.1 Festlegung der Studiengruppen	30
2.1.2 Einschlusskriterien	31
2.1.3 Ausschlusskriterien	31
2.2 Studienablauf.....	32
2.2.1 Ablauf	32
2.3 Methoden.....	35
2.3.1 Labor	35
2.3.2 Sigstad-Score.....	36
2.3.3 Modifizierter oraler Glucosetoleranztest	39
2.3.4 Standard-OGTT über 3 Stunden	41
2.3.5 Trail-Making-Test B.....	41
2.3.6 ¹³ C-Octanoat-Atemgastest zur Ermittlung der Magenentleerung	42
2.3.7 Statistische Analyse	44
2.4 Material	46
2.4.1 Geräte	46

2.4.2	Chemikalien und verwendete Nahrungsmittel	47
3	Ergebnisse	49
3.1	Validierung des modifizierten OGTTs	49
3.2	Primärer Endpunkt	56
3.3	Sekundäre Endpunkte	60
3.3.1	Häufigkeit eines Dumping-Syndroms (in Abhängigkeit von der gewählten Definition):	60
3.3.2	Unterschiede im Verlauf des Seruminsulins und des Blutzuckers im modifizierten OGTT zwischen den beiden operierten Patienten-Gruppen und Probanden.....	67
3.3.3	Häufigkeit des Auftretens von Kriterien eines Dumping- Syndroms im modifizierten OGTT bei anamnestisch beschwerdefreien Patienten (Sigstad-Score < 4) vs. bei anamnestisch symptomatischen Patienten (Sigstad-Score > 7 bzw. 4-7).....	74
3.3.4	Eignet sich der ¹³ C-Octanoat-Atemgastest zur Detektion eines Dumping-Syndroms?.....	77
3.3.5	Unterschied der kognitiven Funktion im Trail-Making-Test B im modifizierten OGTT	85
4	Diskussion.....	92
4.1	Validierung des modifizierten OGTTs	93
4.2	Primärer Endpunkt	96
4.3	Sekundäre Endpunkte	100
4.3.1	Häufigkeit eines Dumping-Syndroms (in Abhängigkeit von der gewählten Definition)	100
4.3.2	Unterschiede im Verlauf des Seruminsulins und des Blutzuckers im modifizierten OGTT zwischen den beiden operierten Patienten-Gruppen und Probanden.....	105
4.3.3	Häufigkeit des Auftretens von Kriterien eines Dumping- Syndroms im modifizierten OGTT bei anamnestisch beschwerdefreien Patienten (Sigstad-Score < 4) vs. bei	

	anamnestisch symptomatischen Patienten (Sigstad-Score > 7 bzw. 4-7).....	107
4.3.4	Eignet sich der ¹³ C-Octanoat-Atemgastest zur Detektion eines Dumping-Syndroms?	109
4.3.5	Unterschied der kognitiven Funktion im Trail-Making-Test B im modifizierten OGTT	112
4.4	Limitationen und Stärken der Studie	114
5	Zusammenfassung	117
6	Anhang.....	117
6.1	Beschwerdebogen des modifizierten OGTTs.....	119
6.2	Beschwerdebogen des ¹³ C-Octanoat-Atemgastest.....	120
6.3	Trail-Making-Test B.....	121
7	Literaturverzeichnis	123

Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung

BMI = Body-Mass-Index

bpm = beats per minute / Schläge pro Minute

BPD = biliopankreatische Diversion ohne Duodenalswitch

BPD-DS = biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch

BZ = Blutzucker in mg/dl

CRF = Case-Report-Form (Prüfbogen)

Delta (max-min) = Δ (max-min) = Maximum-Minimum

DS = Dumping-Syndrom

GIP = Glucoseabhängiges insulinotropes Peptid

GLP-1 = Glucagon-like-Peptide 1

i.v. = intravenös

IQR = interquartile range / Interquartilsabstand = Streuungsmaß, das sich aus der Differenz vom 3. Quartil – 1. Quartil zusammensetzt

LAGB = laparoscopic adjustable gastric banding, Magenband

Median = Zentralwert, bei Sortierung der Daten nach ihrer Größe, liegt der Median genau in der Mitte = 2. Quartil = mittleres Quartil

MGB = Omega-Loop-Magenbypass, Mini Gastric Bypass

Min. = Minute / Minuten

MMTT = mixed-meal-tolerance-test

mod. OGTT = modifizierter oraler Glucosetoleranztest

NIPHS = Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome

OGTT = oraler Glucosetoleranztest

OP = Operation

1. Q = erstes Quartil, oder auch unteres Quartil genannt, 25 % der Daten liegen unter und 75 % der Daten über dem ersten Quartil

3. Q = drittes Quartil, oder auch oberes Quartil genannt, 75 % der Daten liegen unter und 25 % der Daten über dem dritten Quartil

RYGB = Roux-en-Y gastric bypass, Magenbypass

siehe Abb. = siehe Abbildung

siehe Tab. = siehe Tabelle

sign. = signifikant

SG = Sleeve-Gastrektomie, Schlauchmagen

Stand.-OGTT = Standard-oraler Glucosetoleranztest

$t_{1/2}$ = halbe Entleerungszeit, die Zeit im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest nach der 50 % der Testmahlzeit den Magen verlassen hat

Tab. = Tabelle

tlag = Lag-Phase, die Zeit im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest bei der die maximale Entleerungsgeschwindigkeit erreicht wurde

TMTB = Trail-Making-Test-B

TOR = transoral-outlet-reduction

VIP = Vasoaktives intestinales Peptid

Z.n. = Zustand nach

ZNS = zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Adipositas

1.1.1 Definition

Die Adipositas bezeichnet eine Stoffwechselerkrankung mit krankhafter Akkumulierung von Körperfett, verbunden mit deutlichem Übergewicht, die zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann [1].

Es wird zwischen Übergewicht und Adipositas unterschieden. Letztere wird nochmals in drei Schweregrade unterteilt. Unterscheidungskriterium ist in beiden Fällen der sogenannte Body-Mass-Index (BMI). Er errechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat ($\frac{kg}{m^2}$). Ab einem BMI von ≥ 30 wird von Adipositas gesprochen und ab einem BMI von ≥ 40 von einer Adipositas Grad III, auch morbide Adipositas genannt (siehe Tabelle 1) [1].

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Körpergewicht
starkes Untergewicht	$\leq 16,00$	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	16,00–16,99	
leichtes Untergewicht	17,00–18,49	
Normalgewicht	18,50–24,99	Normalgewicht
Präadipositas	25,00–29,99	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,00–34,99	Adipositas
Adipositas Grad II	35,00–39,99	
Adipositas Grad III	$\geq 40,00$	

Tabelle 1: Der Body-Mass-Index [2]

1.1.2 Epidemiologie

Laut Erhebungen der WHO sind weltweit mehr als 1,4 Milliarden Menschen übergewichtig (BMI 25-30 kg/m²) und über 500 Millionen Menschen erfüllen die Definition einer Adipositas mit einem BMI von ≥ 30 kg/m², wobei sich die Zahl der adipösen Erwachsenen von 1980 bis 2008 fast verdoppelt hat. Adipositas ist mittlerweile nicht mehr nur ein Problem der Industrienationen, sondern betrifft in zunehmendem Maße auch Schwellen- und Entwicklungsländer, in denen häufig Adipositas und Unterernährung koexistieren [1].

Weltweit wird die Adipositas für Millionen von Todesfällen verantwortlich gemacht, besonders durch Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen, muskuloskelettale Erkrankungen und bestimmte Krebserkrankungen [1].

1.1.3 Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt, aber grundsätzlich besteht ein Missverhältnis an Kalorienzufuhr und Kalorienverbrauch. Faktoren die hierbei eine Rolle spielen sind falsches Essverhalten, sitzender Lebensstil, Umwelteinflüsse, genetische Ursachen und ein gestörter energetischer Grundumsatz [3].

1.1.4 Therapie

Traditionelle Therapieansätze zur Gewichtsreduktion umfassen die Änderung der Essgewohnheiten, die Steigerung des Bewegungsumfanges und die verhaltenstherapeutische Mitbetreuung. Viele Daten und langjährige Untersuchungen zeigen allerdings eine nur sehr eingeschränkte Wirksamkeit dieser sogenannten konservativen Therapieansätze, mit einem wiederkehrenden Gewichtsan-

stieg nach zwischenzeitlicher Gewichtsreduktion. Auch medikamentöse Therapien, welche zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden, zeigen im Langzeitverlauf eher enttäuschende Ergebnisse [4-6].

Die derzeit einzige Therapie der morbiden Adipositas ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), die bei einer relevanten Zahl von Patienten wirkt, ist die bariatrische Operation, die im Weiteren genauer vorgestellt wird [6, 7]. Dies gilt sowohl im Hinblick auf den kurz- und mittelfristigen Gewichtsverlust, als auch im Hinblick auf die langfristige Effektivität zur partiellen bis vollständigen Remission Adipositas-assoziiierter Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II [6-9].

In den letzten 20 Jahren wurden vor allem 5 Verfahren der bariatrischen Chirurgie, das Magenband (LAGB), der Magenbypass (RYGB), der Schlauchmagen (SG), der Omega-Loop-Magenbypass (MGB) und die biliopankreatische Diversion mit (BPD-DS) oder ohne Duodenalswitch (BPD) eingesetzt [10, 11]. Es wird nun auf die im Rahmen dieser Studie untersuchten Operationsverfahren des Magenbypasses und des Schlauchmagens detaillierter eingegangen, da diese in den letzten Jahren die mit Abstand häufigste OP Form darstellten [10].

1.2 Standardverfahren der bariatrischen Chirurgie in Deutschland

1.2.1 Vertikale Sleeve-Gastrektomie („Schlauchmagen“)

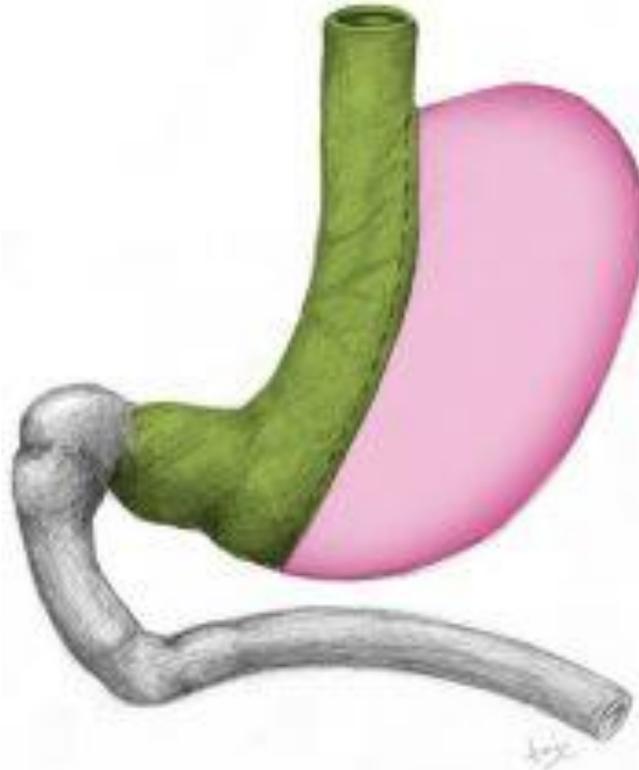


Abbildung 1: Schematische Darstellung der vertikalen Sleeve-Gastrektomie [12]

Die SG wurde lange nur als Teileingriff im Zusammenhang mit einer BPD-DS durchgeführt, gewinnt aber als alleiniges Verfahren ohne biliopankreatische Diversion deutschlandweit zunehmend an Bedeutung. Bei der SG erfolgt eine Magenresektion der großen Kurvatur via Klammernahtgerät. Dabei beginnt die Resektion ca. 6 cm oral des Pylorus und verläuft als vertikale Resektion der großen Kurvatur gen His-Winkel. Dabei wird zunächst das gastrokolische Band magennah abgetrennt unter Belassen des Omentum majus am Colon transversum und an den ca. 6 cm der großen Kurvatur direkt oral des Pylorus, die nicht reseziert werden (siehe Abbildung 1). Danach erfolgt die Resektion, derer sich im Regelfall eine Dichtigkeitsprüfung anschließt. Diese kann mit Methylenblau gefärbter isotonischer Natriumchloridlösung erfolgen oder durch Gasinsufflation

unter einem Wasserspiegel. Zum Standard gehört mittlerweile auch eine Kalibrierung des Magenschlauchs via Magensonde, wobei derzeit noch keine einheitliche Größe der Magensonde angewandt wird. Generell hat man die Erfahrung gemacht, dass kleinere Magensonden zur Kalibrierung meist mit höheren Gewichtsverlusten einhergehen. Die vertikale SG wurde durch das reduzierte Magenvolumen klassischerweise als rein restriktives OP-Verfahren gesehen, mittlerweile zeigt sich aber auch hier, dass die Ursache für den ausgeprägten Gewichtsverlust auch hormonell vermittelt zu sein scheinen. Diesbezüglich sind beispielsweise auch postoperativ verminderte Ghrelin-Spiegel in der Diskussion [10, 13, 14].

1.2.2 Roux-en-Y-Magenbypass

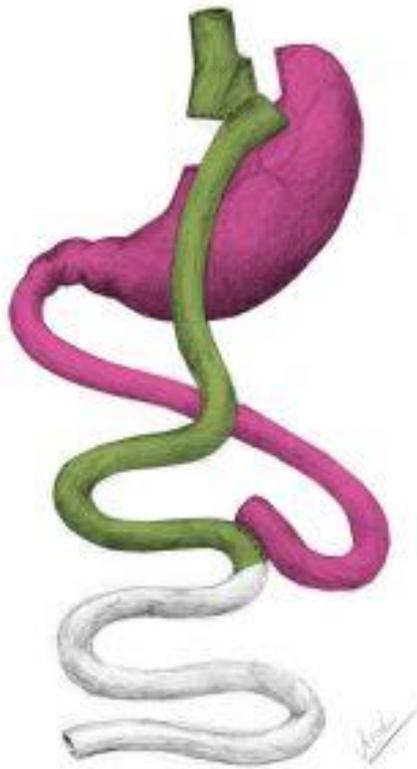


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Roux-en-Y-Magenbypasses [12]

Der RYGB besteht aus zwei Komponenten. Zum einen wird mittels Klammernahtgerät kleinkurvaturseitig ein Miniaturmagen, der sog. Magenpouch, angelegt, der mit oralem Ende am Ösophagus verbleibt und meistens ein Volumen von ca. 30 ml umfasst. Der deutlich größere, ausgeschaltete Magenteil wird, im Gegensatz zum Schlauchmagen, in situ belassen. Der zweite Teil des RYGB umfasst die Rekonstruktion der Nahrungspassage nach Y-Roux. Dabei wird kurz nach dem Treitz-Band das Jejunum durchtrennt und der aborale Schenkel, bis zur Insertion der Fußpunktanastomose auch alimentärer Schenkel genannt, mittels Klammernahtgerät als Gastrojejunostomie mit dem Magenpouch anastomosiert. Danach erfolgt auch via Stapler die Fußpunktanastomose als Jejunojejunostomie, wobei für den alimentären Schenkel eine Länge von 150 cm empfohlen wird, während die Länge des biliodigestiven Schenkels im Mittel bei ca. 50 cm liegt (siehe Abb. 2). Die Länge des alimentären Schenkels gewährleistet einen ausreichenden Gewichtsverlust bei geringen malabsorptiven Komplikationen. Für den alimentären Schenkel wird die antekolisch-antegastrische Positionierung empfohlen, wegen geringerer Komplikationsraten. Der RYGB entfaltet seine Wirkung also über eine restriktive und malabsorptive Komponente, wobei auch hier endokrine und zentralnervöse Effekte relevant erscheinen [10].

1.3 Magenbypass spezifische Nebenwirkungen

Ca. 95 % aller Patienten mit einer morbidem Adipositas, die im Adipositaszentrum Würzburg operativ behandelt werden, erhalten einen RYGB oder eine SG. Die langfristige Wirksamkeit des Magenbandes ist hinsichtlich des Gewichtsverlustes dem RYGB und dem SG unterlegen, so dass dieses Verfahren in Würzburg nur noch selten angewandt wird [7].

Postoperativ leiden zahlreiche Patienten nach RYGB unter einem Dumping-Syndrom (DS) bzw. unter einer postprandialen Hypoglykämie, wobei sichere Zahlen zur Häufigkeit nicht existieren.

SG Patienten berichteten im klinischen Alltag wiederholt über Beschwerden, die denen des DS ähnelten. Da bislang hierzu kaum Daten existieren, sollte diese Patientengruppe zusätzlich im Rahmen dieser Studie untersucht werden [13, 15].

1.3.1 Dumping-Syndrom und schwere postprandiale hyperinsulinämie Hypoglykämie

1.3.1.1 Definition und Klinik

Man unterscheidet nach dem Zeitpunkt des postprandialen Auftretens ein frühes und ein spätes Dumping. Das Frühdumping tritt meist innerhalb der ersten 15-30 Minuten auf und ist gekennzeichnet durch gastrointestinale und vasomotorische Beschwerden (siehe Tab. 2). Das Spätdumping tritt ungefähr 1-3 Stunden postprandial auf und ist durch Hypoglykämien, verbunden mit vegetativer Begleitsymptomatik wie Palpitationen, Heißhunger, Tremor und Schwitzen bis hin zu Somnolenz und Synkopen, gekennzeichnet (siehe Tab. 2) [16, 17]. In den oralen Glucosetoleranztests (OGTTs), die als klassische Provokationstests für das Auslösen von DS Symptomen gelten, sind gemeinhin ein Herzfrequenzanstieg > 10 Schläge pro Minute (bpm) und ein Hämatokritanstieg > 3 % während der ersten 30 Minuten des OGTTs als Frühdumping-Kriterien akzeptiert [16-18]. Bezüglich der Definition eines Spätdumpings bzw. einer postoperativen Hypoglykämie existieren verschiedene Grenzwerte. Von manchen Autoren werden bereits Blutzuckerwerte < 60 mg/dl als Hypoglykämie gewertet. Von anderen wiederum Werte < 50 mg/dl, < 50 mg/dl mit entsprechender Symptomatik oder < 40 mg/dl mit oder ohne spezifische Symptomatik [13, 15, 16, 18-22].

Frühdumping:

Gastrointestinale Symptome:

- Abdominelle Schmerzen
- Diarrhoe
- Borborygmus
- Blähungen
- Übelkeit

Vasomotorische Symptome:

- Tachykardie
- Flush
- Palpitationen
- Hypotension
- Synkope
- Schwitzen

Spätdumping:

Hypoglykämie:

- Schwitzen
- Palpitationen
- Hunger
- Schwäche
- Verwirrung
- Tremor
- Synkope

Tabelle 2: Schematische Darstellung der typischen Früh- und Spätdumping Symptome [16]

Bei ausgeprägten Hypoglykämien, kann es zu neuroglykopenischer Symptomatik auf Grund einer Unterversorgung des zentralen Nervensystems (ZNS) kommen [23]. Tabelle 3 zeigt dabei eine Aufstellung typischer Symptome. Das Auftreten einer Neuroglykopenie wird von vielen Autoren als Unterscheidungsmerkmal der schweren postprandialen hyperinsulinämen Hypoglykämie zur weniger schweren Hypoglykämie bei DS herangezogen, bei der eine Neuroglykopenie nicht vorkommen soll. Die schwere postprandiale hyperinsulinäme Hypoglykämie wird von manchen Autoren somit als eigenständige Krankheitsentität betrachtet [24-28].

Neuroglykopenie

- Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelbilder)
- Sprachstörungen (Aphasie)
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Verwirrtheit
- Verhaltensänderungen (Konzentrationsstörungen, Aggressivität, Lethargie, Unfähigkeit zum Lösen von Routineaufgaben)
- Psychose
- Delir
- Parästhesien
- Hemiplegie
- Krampfanfälle
- Koma
- Tod

Tabelle 3: Typische Symptome der Neuroglykopenie [22]

1.3.1.2 Ätiopathogenese

Das DS ist durch den zu schnellen Übertritt von fester Nahrung aus dem Magen in den Dünndarm bedingt und schon lange von Patienten nach kompletter oder partieller Gastrektomie (v.a. Billroth II) oder Ösophagusresektion bekannt. Mit zunehmenden Fallzahlen der bariatrischen Chirurgie steigt auch die Häufigkeit der berichteten DS Fälle. Es ist weitgehend unbekannt, welche Faktoren bei Patienten nach RYGB Operation das Auftreten eines DS bzw. einer postoperativen Hypoglykämie begünstigen [16, 17].

Zur Pathogenese der postprandialen hyperinsulinämen Hypoglykämie nach RYGB existieren verschiedene Theorien, die eine genaue Definition schwierig machen. Im Folgenden werden die verschiedenen theoretischen Überlegungen getrennt voneinander erläutert, da keine einheitliche Lehrmeinung vorliegt [13, 15].

Eine postprandial auftretende reaktive hyperinsulinäme Hypoglykämie nach RYGB Operation ist seit langem als Spätdumping bei vorliegendem DS bekannt. Von der DS assoziierten postprandialen hyperinsulinämen Hypoglykämie wird von vielen Autoren die schwere postprandiale hyperinsulinäme Hypoglykämie als eigenständige Entität abgegrenzt, die sich durch zusätzlich auftretende Neuroglykopenie-Symptomatik, einer Therapierefraktärität gegenüber den normalen therapeutischen Maßnahmen des DS auszeichnet und als Ultima Ratio ggf. eine partielle Pankreatektomie erfordert [24-26]. Die verschiedenen Theorien zur zugrundeliegenden Pathogenese werden weiter unten dargestellt. Manche Publikationen zur schweren postprandialen hyperinsulinämen Hypoglykämie ziehen nur das diagnostische Kriterium der Neuroglykopenie-Symptomatik heran und ein Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen des DS wird nicht als Ausschlusskriterium gewertet [27]. Andere Autoren wiederum sehen die schwere postprandiale hyperinsulinäme Hypoglykämie möglicherweise als Maximalvariante des DS an [26, 27].

Zunächst nun zur aktuell vorherrschenden Lehrmeinung hinsichtlich der Pathogenese des DS.

Kernpunkt des DS ist der zu schnelle Übertritt der Nahrungsbestandteile vom Magen in den Dünndarm. Der Magen hat neben anderen Aufgaben eine Funktion als Speicherorgan mit Hilfe des Akkomodationsreflexes. Er ist für die kontinuierliche und fraktionierte Weitergabe der aufgenommenen Nahrung verantwortlich. Hier erfüllt der Pylorus als Pförtner eine zentrale Funktion [16].

Nach bariatrischer Operation ist das Speichervolumen des Magens deutlich reduziert, außerdem wird beim RYGB der Pylorus im ausgeschalteten Magenteil belassen, somit entfällt dessen regulierender Einfluss [10]. Es kommt somit zu einer beschleunigten Weiterleitung des Nahrungsbreies, der als hyperosmolares Gemisch zu einem Flüssigkeitsshift von intravaskulär nach intraluminal in den Dünndarm führt [16, 17]. Die resultierende intravaskuläre Hypovoliämie zeigt sich in Form der typischen vasomotorischen Symptome wie Tachykardie, Palpitationen, Schwitzen bis hin zur Synkope oder zum Schock.

Dadurch bedingt treten zusätzlich gastrointestinale Symptome wie abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Borborygmus, Blähungen und Übelkeit auf. Da diese Symptome früh, innerhalb der ersten 15-30 Minuten postprandial, auftreten, wird der Symptomkomplex als Frühdumping bezeichnet (siehe Abb. 3) [16, 17]. Weitere Faktoren die vermutlich an der Entstehung des Frühdumpings und teilweise auch an der Entstehung des Spätdumpings beteiligt sind, sind der Anstieg von multiplen gastrointestinalen Hormonen wie Neurotensin, VIP, GIP, GLP-1, Insulin und Glukagon. Diese haben vermutlich auch Einfluss auf die gastrointestinale Motilität und Sekretion, was im Falle von Neurotensin und VIP, über eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, zu Veränderungen der Hämodynamik und einer daraus resultierenden Hypotonie führen kann [16].

Das Spätdumping entsteht durch den rapiden Anfall von Kohlenhydraten im Dünndarm. Dadurch kommt es zu einer exzessiven Insulinausschüttung, die überkompensatorisch wiederum zu einer reaktiven Hypoglykämie führt (siehe Abb. 3) [16, 17]. Von entscheidender Bedeutung scheint dabei GLP-1 zu sein, welches postoperativ bei RYGB Patienten erhöht ist [28-30]. GLP-1 wird von den L-Zellen des distalen Ileums sezerniert. Es wirkt dabei, zusammen mit GIP, über den sogenannten Inkretineffekt antihyperglykämisch indem es die β -Zellen des Pankreas sensibilisiert für Glucose, um die glucoseabhängige Insulinsekretion zu stimulieren und die Glukagonsekretion zu inhibieren [31]. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein 2010 publizierter Fallbericht, in dem bei einer 35-jährigen Patientin nach RYGB wegen rezidivierenden schweren postprandialen Hypoglykämien, mit neuroglykopenischer Symptomatik, dieselbe flüssige Testmahlzeit einmal per os und einmal über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) in den eigentlich ausgeschalteten Restmagen appliziert wurde. Es zeigte sich bei o.g. Patientin bei oraler Gabe die typische Symptomatik der schweren Hypoglykämie, während bei Applikation über die PEG keinerlei Beschwerden oder Hypoglykämien auftraten. Auch waren GLP-1 und GIP nach Gabe über PEG vergleichbar zum Level einer BMI-gematchten Kontrollgruppe, während diese bei oraler Gabe massiv erhöht waren. Da bei RYGB Patienten mit reaktiver Hypoglykämie erhöhte GLP-1-Werte bekannt sind und diese sich

bei Gabe der Testmahlzeit über die PEG im o.g. Fallbeispiel normalisierten, wurde von den Autoren der beschleunigte Transport der Nahrung ins Ileum und der damit einhergehende Anstieg der Inkretinhormone als vorrangige Ursache für die schwere postprandiale hyperinsulinäme Hypoglykämie vorgeschlagen [29]. Auch wurde in einer Studie bei bekannten symptomatischen Hypoglykämie RYGB Patienten nach Ingestion einer Testmahlzeit ein vollständiges Ausbleiben der Hypoglykämie und ihrer Symptomatik durch vorherige Applikation von Exendin (9-39), eines GLP-1 Rezeptor Antagonisten, erreicht, was die Rolle von GLP-1 an der Entstehung der postoperativen Hypoglykämie bei RYGB Patienten noch deutlich betont. Es zeigte sich zudem eine größere Reduktion des postprandialen Insulinspiegels durch Exendin (9-39) in der symptomatischen RYGB Patientengruppe als in der asymptomatischen Gruppe [32]. Als weitere Faktoren werden eine mangelnde Betazellensuppression durch sinkende Blutzuckerwerte, eine eingeschränkte Insulinclearance sowie eine reduzierte gegenregulatorische Glukagon-Antwort auf Hypoglykämien bei RYGB Patienten diskutiert [28].

Auch bei SG Patienten kommt es postoperativ zu einem deutlichen Anstieg des GLP-1 im Vergleich zum präoperativen Zustand. Es ist allerdings noch unklar ob diese Werte bei Patienten mit DS Symptomatik im Vergleich zur Gruppe der asymptomatischen Patienten erhöht sind [15].

Manche Patienten mit schwerer postprandialer hyperinsulinämer Hypoglykämien sprechen nicht auf die therapeutischen Möglichkeiten des DS an. Bei dieser Subgruppe wurde in der Vergangenheit als Ultima Ratio teilweise eine partielle Pankreatektomie durchgeführt. Gelegentlich fand sich hier der histopathologische Befund einer Nesidioblastose [25]. Die Nesidioblastose ist eine Erkrankung, die in erster Linie als vererbte Form bei Neugeborenen mit Hypoglykämie-Symptomatik bekannt ist. Allerdings häufen sich bei steigenden Fallzahlen der bariatrischen Chirurgie in den letzten Jahren Berichte über Patienten nach RYGB Operation mit erworbener adulter Nesidioblastose. Histomorphologisches Korrelat der Nesidioblastose sind eine Zunahme der Gesamt- β -Zell-Masse, bei der fokalen Form eine fokale adenomatöse Inselzellhyperplasie und

bei der diffusen Form eine β -Zellhypertrophie. Nesidioblastose in dieser Patientengruppe wird teilweise zum Formenkreis des non-insulinoma-pancreatogenous-hypoglycemia-syndroms (NIPHS) gerechnet. Manche Autoren verstehen es, trotz vieler Ähnlichkeiten, aber auch als eigene Entität, weil, im Gegensatz zur NIPHS, bei der post-RYGB-Nesidioblastose stets die Magenbypass Operation zu Grunde liegt, sie deutlich häufiger ist als das NIPHS, bei ihr gelegentlich auch im nüchternen Zustand Hypoglykämien auftreten können sowie, im Gegensatz zur NIPHS, vorzugsweise Frauen betroffen sind [33]. Die Unterscheidung der Nesidioblastose bedingten schweren Hypoglykämie von einer Spätdumping bedingten Hypoglykämie ist, wenn man es als zwei verschiedene Krankheitsentitäten betrachtet, schwierig. Wie oben genannt werden als Unterscheidungskriterien häufig das Vorliegen von Neuroglykopenie-Symptomatik und ggf. das Nicht-Ansprechen auf DS spezifische Therapie angeführt. Der Pathomechanismus für die Entstehung der Nesidioblastose als Ursache für hyperinsulinäme Hypoglykämien nach RYGB Operation wird kontrovers diskutiert. Manche Autoren betrachten es möglicherweise als Maximalvariante des DS. Andere wiederum als präoperativ Adipositas-induzierte β -Zell-Hypertrophie, die sich nicht ausreichend an den postoperativen Gewichtsverlust adaptiert [26]. An dieser Theorie kritisiert wird die Tatsache, dass eine deutliche Latenzzeit besteht, zwischen der häufig erst nach Jahren auftretenden hyperinsulinämen Hypoglykämie und dem postoperativ deutlich früher eintretenden Gewichtsverlust. Außerdem treten bei Gewichtsverlusten durch andere operative Verfahren, wie beispielsweise dem Magenband, postoperativ nicht gehäuft Hypoglykämien auf. Auch hormonelle Veränderungen wie ein postoperativer Anstieg an GLP-1 (der in Nagetieren zu einer Zunahme der β -Zell Masse geführt hat), eine übermäßige Sekretion bestimmter Wachstumsfaktoren wie IGF-2, eine Überexpression ihrer Rezeptoren (Insulin-like growth factor-1 receptor alpha und Transforming growth factor-beta receptor-3) oder eine Veränderung des Ghrelin-Spiegels sind in der Diskussion [26]. Bezüglich der Zunahme der β -Zell Masse durch erhöhte postoperative GLP-1 Spiegel, wurde in einer anderen Studie wiederum belegt, dass Patienten mit hyperinsulinämer Hypoglykämie nach RYGB eine vergleichbare β -Zell Masse haben wie BMI gematchte Kontrol-

individuen [16]. Hier besteht zum jetzigen Zeitpunkt noch weiterer Klärungsbedarf. Es gilt herauszufinden ob die Nesidioblastose/Inselzellhyperplasie, der alternierende rapide Transport der Nahrung und der damit verbundene Inkretinanstieg als Teil des DS, eine Kombination aus Beidem, oder ggf. noch ein oder mehrere weitere Einflussfaktoren für die postprandiale schwere Hypoglykämie verantwortlich sind.

Bezüglich der SG Patienten wird im Rahmen der Operation der Pylorus als Teil des Schlauchmagens belassen. Bestimmte Szintigraphie-Studien bei SG Patienten zeigen aber auch hier eine deutlich beschleunigte Magenentleerung. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang unter anderem ursächlich, dass der Magenschrittmacher im Bereich des resezierten Areals liegt und darüber eine sukzessive fraktionierte Weiterleitung des Nahrungsbreies ggf. beeinflusst wird. Auch zeigen sich durch die Anlage des Schlauchmagens deutliche Veränderungen des intragastralen Drucks in Zusammenhang mit einem reduzierten intraluminalen gastral Volumen [15, 34].

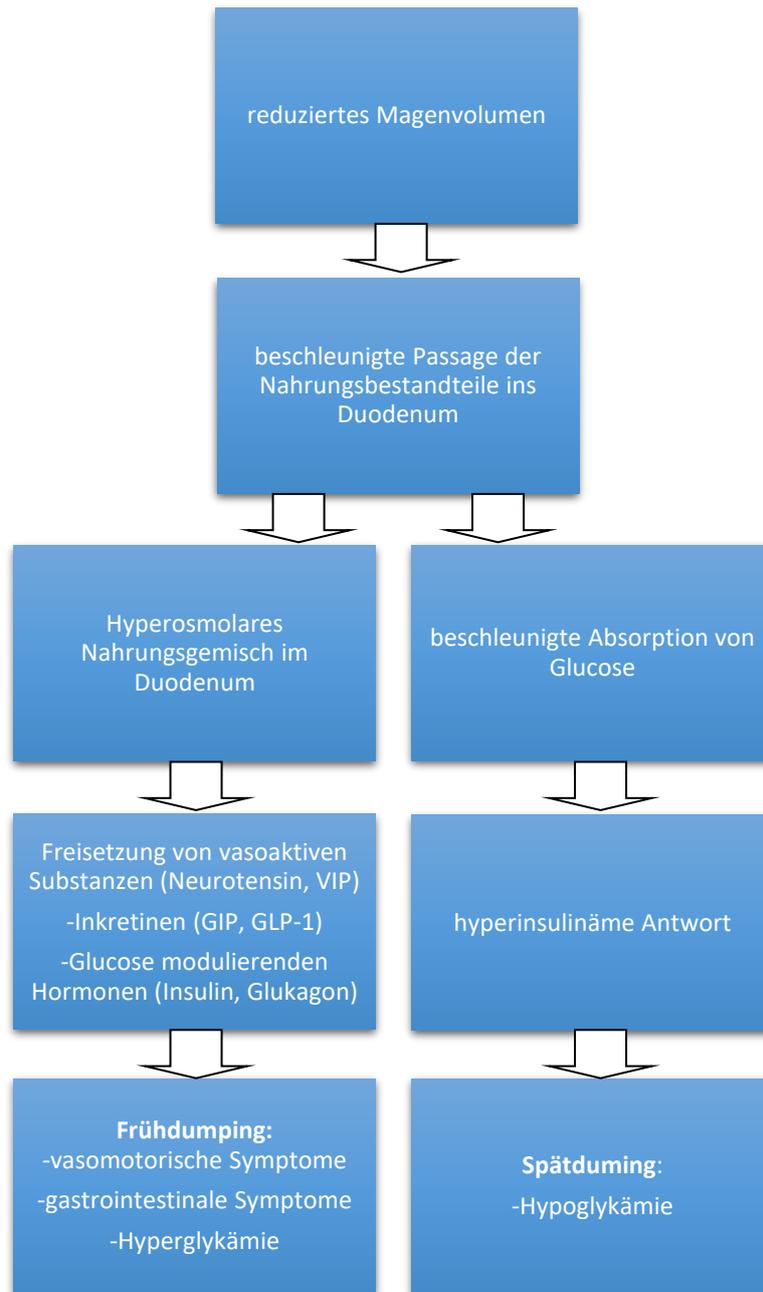


Abbildung 3: Pathophysiologie des Dumping-Syndroms nach bariatrischer Operation [16]

1.3.1.3 Diagnostik

Als diagnostische Standards zur Diagnose des Dumping-Syndroms bzw. der postoperativen Hypoglykämie werden die genaue Anamnese des Patienten, die Erhebung des Sigstad-Scores, ein Provokationstest mittels oralem Glucosetoleranztest oder mixed-meal-tolerance-test (MMTT) sowie die Durchführung eines Magenentleerungstests eingesetzt [16, 17].

Eine genaue Anamnese des Patienten ist vor allem bezüglich des zeitlichen Auftretens der Beschwerdesymptomatik wichtig. Hier muss zwischen einer postprandial auftretenden DS Symptomatik bzw. Hypoglykämie Symptomatik und einer Nahrungsaufnahme unabhängigen Symptomatik unterschieden werden. Zur Abgrenzung sollte also zunächst unterschieden werden, ob die auftretende Symptomatik in zeitlichem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht (ca. 1-3 Stunden postprandial) und v.a. bei einer vorwiegend aus kurzketigen Kohlenhydraten bestehenden Mahlzeit auftritt oder ob sich diese unabhängig davon ergibt [28]. Die nicht postprandial auftretende Hypoglykämie wird wiederum nochmals unterschieden in die Nüchternhypoglykämie, deren Ursachen beispielsweise Insulinom, Nebennierenrindeninsuffizienz, schwere Lebererkrankungen, Urämie usw. sein können und in die exogene Hypoglykämie. Die Ursache Letzterer kann beispielsweise eine Medikamenten induzierte Hypoglykämie (Insulin, Sulfonylharnstoffe usw.) oder auch eine Alkoholintoxikation sein [23]. Auch die postprandiale Hypoglykämie kann verschiedene Ursachen haben u.a. hereditäre Fruktoseintoleranz, diabetische Gastroparese, das Anfangsstadium eines Diabetes mellitus, aber eben auch aufgrund einer beschleunigten Magenentleerung infolge einer Magenoperation im Rahmen eines DS bzw. einer postoperativen Hypoglykämie. Auch die genaue Nahrungsmittel-Anamnese ist wichtig, da die betreffende Symptomatik beim DS in der Regel bei dem Verzehr sehr kohlenhydratreicher Nahrungsmittel auftritt [16, 23, 28, 31].

Zur standardisierten Erhebung der Beschwerdesymptomatik und zur Differenzierung zu unspezifisch auftretenden Beschwerden nach operativen Eingriffen

im Magen-Darm-Trakt wird seit geraumer Zeit der Sigstad-Score verwendet [16, 35].

Wegweisend sind zudem die Bestimmung des Blutzuckers bzw. zur Diagnose eines Frühdumpings, die Bestimmung von Blutdruck, Puls und Hämatokrit nach der Nahrungsaufnahme. Hierzu eignet sich zur standardisierten Durchführung als Provokationstest vor allem der orale Glucosetoleranztest (OGTT) [16, 17]. Es existieren allerdings bezüglich der zu verwendenden Glucosemenge, ihrer Konzentration, der Dauer des Tests sowie zur genauen Durchführung des Tests verschiedene Meinungen [16, 19, 31, 36].

Die letzten Jahre wurden zudem von diversen Forschungsgruppen sogenannte mixed-meal-tolerance-tests (MMTT) als Alternativen zu den OGTTs durchgeführt. Diese Tests reichten in ihrer Bandbreite von Belastungen mit Orangensaft, Marmeladentoastbrot und Muffins bis zu Provokation mittels standardisierter hochkalorischer Trinknahrungen [17, 21]. Es wird hier vor allem als Argument angeführt, dass dies besser die Ernährungsgewohnheiten der Patienten abbilden soll als der OGTT. Hier ist aufgrund der teils sehr variablen Versuchsanordnungen der mixed-meals eine Vergleichbarkeit in der Regel noch schwieriger als es bereits bei den OGTTs der Fall ist [21, 28].

Bei Magenentleerungsstörungen kann zudem ein Magenentleerungstest aufschlussreiche Ergebnisse liefern. Standard ist hier die Durchführung einer Magenentleerungsszintigraphie oder einer Magen-Darm-Passage. Alternativ dazu lässt sich zur Bestimmung der Magenentleerung auch ein Atemgastest mit Octanoat durchführen, das mit dem stabilen Isotop ^{13}C markiert ist [16, 17].

1.3.1.4 Therapie

Die Therapie des DS bzw. der postoperativen Hypoglykämie umfasst konservative und invasive Maßnahmen. Zunächst sollten diätetische Maßnahmen angewendet werden, da diese bereits bei einem Großteil der Patienten zu einer Besserung der Symptomatik führen. Diese beinhalten die Verteilung der Nahrung

auf sechs kleine Mahlzeiten pro Tag und das Meiden von schnellresorbierbaren Kohlenhydraten. Stattdessen sollten v.a. eiweißreiche Mahlzeiten vorgezogen werden, das Essen sollte gut gekaut und langsam gegessen werden sowie die Aufnahme von Flüssigkeit zu den Mahlzeiten weitestgehend vermieden werden [16, 17, 28]. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass eine ergänzende Einnahme von ungekochter Maisstärke Hypoglykämien vorbeugen kann [28]. Auch das Hinlegen für 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme kann die Symptomatik der Frühdumping bedingten Hypovolämie verbessern [16].

Die nächste Stufe des Therapieschemas ist die medikamentöse Therapie. Acarbose, ein α -Glucosidase-Hemmer, hemmt die Hydrolyse von Mehrfachzuckern zu Glucose und anderen Monosacchariden, dadurch kommt es zu einem verringerten postprandialen Blutzuckeranstieg, einer verminderten Freisetzung gastrointestinaler Hormone und einer Reduktion der Hypoglykämien. Es wird also vordergründig bei Spätdumpingbeschwerden bzw. bei postoperativer Hypoglykämie eingesetzt [16, 17, 28, 37]. Limitierende Nebenwirkungen sind Flatulenz, Diarrhoen und abdominelle Schmerzen durch die bakterielle Fermentation der nicht resorbierten Zucker. Bei ausbleibendem Therapieerfolg oder starken Nebenwirkungen, können Somatostatin-Analoga eingesetzt werden. Das meist eingesetzte und untersuchte Analogon ist Octreotid. Weitere Somatostatin-Analoga sind Pasireotide und Lanreotide [17]. Hierbei wird zwischen kurz- und langwirksamen Analoga unterschieden. Diese bewirken eine Reduktion der Magenentleerungsgeschwindigkeit, sowie der Freisetzung gastrointestinaler Hormone, u.a. der Insulinsekretion, sowie der postprandialen Vasodilatation. Somatostatin-Analoga wirken somit effektiv sowohl gegen die Früh- als auch gegen die Spätdumping-Symptomatik bzw. postoperative Hypoglykämie. Vorteil der kurzwirksamen Analoga ist eine etwas effektivere Reduktion der Hypoglykämien im Vergleich zu den langwirksameren Analoga. Anwendungslimitierend sind allerdings die 3-4 Injektionen pro Tag. Bei den langwirksameren Analoga hingegen reichen einmalige i.m. Injektionen monatlich. Nebenwirkungen bei beiden sind neben dem Injektionsschmerz die Bildung von Gallensteinen bei langfristiger Anwendung, Diarrhoe und Steatorrhoe [16, 17, 28, 38]. Bei Spät-

dumping Symptomatik bzw. postoperativer Hypoglykämie kann zudem Diazoxid angewendet werden, welches über eine Hyperpolarisation der β -Zellen zu einer Reduktion der Insulinsekretion führt [16, 17, 28, 38].

Bei therapierefraktärem DS bzw. postoperativer Hypoglykämie existiert nach Ausschöpfen der konservativen Therapiemaßnahmen als Ultima Ratio noch die Möglichkeit der chirurgischen Intervention. Über die anzuwendenden Maßnahmen herrscht in der betreffenden Literatur Uneinigkeit und diese variieren je nach DS zugrundeliegender Art der vorhergehenden Operation, deshalb seien an dieser Stelle nur einige exemplarisch genannt. Bei RYGB und schweren postprandialen hyperinsulinämen Hypoglykämien wird von manchen Autoren als Hauptgrund der Verlust der Restriktion im Magenpouch verantwortlich gemacht, weshalb via Implantation eines Silastic-Rings ein Restriktionsverlust rückgängig gemacht werden soll [39]. Eine neuere Therapieoption, welche beispielsweise bei RYGB Patienten mit therapierefraktärem DS oder erneuter Gewichtszunahme und nachgewiesener dilatierter gastrojejunalen Anastomose Verwendung findet, ist die transoral-outlet-reduction (TORE) [40-42]. Diese lieferte in o.g. Patientenkollektiven in jüngsten Studien vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer erneuten Gewichtsabnahme oder Stabilisierung und der signifikanten Reduktion an Dumping-Symptomen, dem vollständigen Fehlen an Hypoglykämien sowie der Normalisierung der gemessenen Magenentleerungszeiten [41]. Bei dieser Technik wird via speziellem Apollo OverStitch™ Device mittels Argon-Plasma-Koagulation und endoskopischer Nahtanlage die Anastomose gerafft. Auch eine erneute Wiederherstellung des ursprünglichen Magenpouch- oder Sleeve-Volumens bei im Verlauf erworbenem Restriktionsverlust ist prinzipiell hierüber möglich [40-42]. Dies scheint vor allem für Patienten mit therapieresistentem DS sowie einer im Langzeit-Verlauf erneut auftretenden Gewichtszunahme eine wenig invasive Alternative darzustellen. Andere Autoren sehen die beschleunigte Magenpassage und ein damit verbundenen Inkretinexzess als Ursache und schlagen die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) in den eigentlich ausgeschalteten Restmagen vor [29]. Besonders die kontinuierliche Ernährung über eine Jejunalsonde, die

Reversion des RYGB und als letzte Möglichkeit eine partielle Pankreatektomie sind häufig genannte weitere chirurgische Maßnahmen [16, 31, 39]. Ersichtlich wird aus der Vielzahl an vorgeschlagenen chirurgischen Therapieoptionen, dass derzeit aufgrund von variablem Outcome noch kein uneingeschränkt empfehlenswertes Verfahren existiert und die Maßnahmen weiterer Evaluation bedürfen. Perspektivisch zeigte sich zudem in einer Studie von Salehi et al. bei bekannten symptomatischen Hypoglykämie RYGB Patienten nach einer Testmahlzeit ein vollständiges Ausbleiben der Hypoglykämie und ihrer Symptomatik durch vorherige Applikation von Exendin (9-39), eines GLP-1 Rezeptor Antagonisten. Ob sich der Einsatz von Exendin (9-39) im klinischen Alltag bewähren wird, gilt es noch herauszufinden [32].

1.3.1.5 Epidemiologie des Dumping-Syndroms

Postoperativ leiden zahlreiche Patienten nach RYGB unter einem Dumping-Syndrom bzw. an einer postoperativen Hypoglykämie, wobei sichere Zahlen zur Häufigkeit nicht existieren. Eine genaue Unterscheidung des Frühdumpings vom Spätdumping bzw. der postoperativen Hypoglykämie ist im Hinblick auf die meist sehr unterschiedlichen Studiendesigns schwierig, da entweder explizit nur die Prävalenz des Spätdumpings bzw. der postoperativen Hypoglykämie oder die Prävalenz eines Dumping-Syndroms im Allgemeinen (Früh- und Spätdumping zusammen z.B. via Sigstad-Score) untersucht wurden oder aber ein individueller Fragebogen zur Detektion eines Früh- oder Spätdumpings verwendet wurde, welcher eine Vergleichbarkeit mit den z.B. im Rahmen dieser Studie via modifiziertem OGTT erhobenen Daten schwierig macht [43, 44].

Ein DS allgemein wird je nach Studie bei den RYGB Patienten zwischen 20 und 75 % angegeben [45]. In einer Studie von Mallory et al. wurden 137 RYGB Patienten mittels Sigstad-Score 18-24 Monate postoperativ untersucht und bei 75,9 % Beschwerden verdächtig für ein vorliegendes DS festgestellt, wobei hier nicht klar hervorgeht ob in diesen 75,9 % nur Patienten mit einem Sigstad-Score > 7 eingeschlossen wurden, oder auch Patienten aus der diagnostischen

Grauzone (Sigstad-Score 4-7) [46]. In einer anderen Studie von Banerjee et al. wurde die Prävalenz eines Sigstad-Scores > 7 bei 50 untersuchten RYGB Patienten mit 42 % angegeben [47]. Im Vergleich scheint ein Frühdumping bei den RYGB Patienten tendenziell häufiger vorzukommen als ein Spätdumping [44]. Heraief et al. gaben z.B. die Prävalenz bei 70 anamnestisch untersuchten RYGB Patienten für ein Frühdumping mit 25,7% und ein Spätdumping mit 14,3 % an [44]. Auch in der Gruppe der Patienten nach Malignom-bedingter vollständiger oder partieller Gastrektomie ergibt sich eine deutlich häufigere Frühdumping Prävalenz im Vergleich zum Spätdumping (67,6 % vs. 38,4 %) [48].

In Bezug auf das Spätdumping bzw. die postoperative Hypoglykämie zeigen sich je nach Studiendesign sehr unterschiedliche Ergebnisse. In einer landesweiten Studie in Schweden wurden die Patientendaten von über 5000 bariatrischen Patienten von 1986 bis 2006 auf hospitalisierungspflichtige Hypoglykämien ausgewertet. Dabei zeigten sich eine deutliche Zunahme des Hypoglykämie Risikos nach RYGB OP bei gleichem präoperativen Hypoglykämierisiko wie in der Normalbevölkerung. Hospitalisierungspflichtige Hypoglykämien und assoziierte Diagnosen sind mit weniger als 1 % Prävalenz allerdings relativ selten. Hierbei zu kritisieren ist eine wahrscheinliche Unterschätzung der wahren Prävalenz aufgrund einer häufigen Behandlung der auftretenden Hypoglykämien im ambulanten oder häuslichen Setting [49]. Als Screening-Verfahren wird, wie oben bereits erwähnt, häufig ein OGTT eingesetzt. Die erhobenen Zahlen zwischen den Studien schwanken stark, abhängig vom postoperativen Zeitpunkt der Erhebung und der eingesetzten absoluten Menge an Glucose sowie der Blutzucker-Grenzwerte ab derer per Definitionem von einer Hypoglykämie gesprochen wird. In einer Studie von Roslin et al. wurde bei 36 Patienten mindestens 6 Monate postoperativ nach RYGB ein 100 g Glucose OGTT über 4 Stunden durchgeführt, mit dem Ergebnis das bei 72 % der Patienten eine reaktive Hypoglykämie auftraten, in diesem Fall definiert als Blutzucker < 60mg/dl oder ein Blutzuckerabfall > 100 mg/dl innerhalb von 1 Stunde [36]. In anderen Studien wird von Zahlen wie 33 % der Patienten mit Blutzuckerwerten < 50mg/dl nach OGTT und über 30 % an asymptomatischen hyperinsulinämen Hypogly-

kämien nach Applikation einer flüssigen Testmahlzeit gesprochen, bei beiden Studien jeweils ohne Auftreten neuroglykopenischer Symptomatik [19, 24]. Kritisiert wird beim Testverfahren des OGTTs hier laut manchen Autoren das Vorliegen von falsch positiven Blutzuckerwerten < 50 mg/dl in ca. 10 % der Fälle [19, 24]. Weshalb beispielsweise von van der Kleij et al. im OGTT eine absolute Glucosemenge von 50 g als ausreichend angesehen wird, um etwaigen artifiziellen reaktiven Hypoglykämien vorzubeugen [18]. Eine veröffentlichte Studie mit kontinuierlicher Gewebsglucosemessung bei 25 RYGB Patienten ergab interessanterweise bei einem Blutzuckergrenzwert < 70 mg/dl bei 96 % der Patienten überwiegend reaktive Hypoglykämiewerte. Die durchschnittliche Tageszeit, welche in der Hypoglykämie verbracht wurde, lag, wie die durchschnittliche Tageszeit in der Hyperglykämie (> 180 mg/dl), bei immerhin 10 %. Die von den Patienten geführten Protokolle zur Detektion einer symptomatischen Hypoglykämie gestalteten sich wenig hilfreich und fielen individuell sehr unterschiedlich aus. Die von den Patienten wahrgenommenen Hypoglykämien wurden zudem ausnahmslos erst nach dem Sensoralarm des Messgerätes notiert. Dass alle Patienten präoperativ Diabetiker waren, die teilweise postoperativ auch noch behandelt wurden, gilt es hier zu berücksichtigen. Außerdem ist die Grenze von Blutzuckerwerten < 70 mg/dl vergleichsweise großzügig bemessen [50]. In einem Kongressbeitrag/Abstract von Brix et al. von 2013 wurden Daten zu 306 Patienten vor und 2 Jahre nach bariatrischer Operation publiziert, die mittels Standard-OGTT (75g) untersucht. Als Grenzwert wurde hier ein Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl gewählt. Dabei traten präoperativ bei ca. 0,9 % der Gruppe Hypoglykämien auf, genauso vielen Patienten wie in einer Kontrollgruppe von Patienten mit morbidem Adipositas, die nicht operiert wurden. Danach wurden Hypoglykämien bei 32,6 % der RYGB Patienten und bei 19,6 % der SG Patienten provoziert. Bei Patienten mit Magenband waren es hingegen nur 2,3 %. Insgesamt ergaben sich somit Hypoglykämien bei 22,5 % der bariatrisch operierten Patienten, mit deutlichen Schwankungen innerhalb der verschiedenen chirurgischen Verfahren, wobei es sich hier nur um Daten eines Kongressbeitrages handelt und keiner publizierten Studie [51].

Zusammenfassend lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns keine eindeutigen Zahlen zur Prävalenz eines DS bzw. einer postoperativen Hypoglykämie nach RYGB nennen. Auch zur Prävalenz eines Frühdumpings bei RYGB Patienten existieren aktuell insgesamt wenig valide Daten. Die bislang erhobenen Daten wurden zudem mittels individualisierter Fragebögen erhoben. Hier lag die Prävalenz für ein Frühdumping bei ca. 26 %. Im Vergleich zeigt sich zudem ein häufigeres Auftreten von Früh- als von Spätdumping Beschwerden in der RYGB Gruppe [44]. Daten zur Prävalenz eines Frühdumpings im OGTT konnten im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden werden. Ein DS Allgemein wurde mittels Sigstad-Score zwischen 42 und 76% angegeben [46, 47]. In Bezug auf das Spätdumping bzw. die postoperative Hypoglykämie unterschätzen die im Rahmen der Marsk et al. Studie veröffentlichten Daten mit ca. 1 % sicherlich die eigentliche Häufigkeit, da nur hospitalisierungspflichtige Hypoglykämien dort eingeflossen sind [49]. Die angegebenen 72 % der Studie von Roslin et al. liegen aufgrund der absoluten Glucosemenge von 100 g und der damit möglicherweise verbundenen falsch positiven Hypoglykämien vermutlich darüber [36, 52]. Die kontinuierliche Gewebsglucosemessung in der Studie von Wagenknecht et al. bestätigt aber eine im Alltag offensichtlich häufig unbemerkte Hypoglykämie neigung dieses Patientenkollektivs, welche immerhin über einen Zeitraum von rund 10 % des Tagesverlaufes Blutzuckerwerte < 70 mg/dl dokumentiert [50]. In den Studien von Kim et al. und Brix et al. werden Werte um 30 % im OGTT bei RYGB Patienten angegeben. Da diese gerade bei der letzten Studie mit einer großen Zahl von Patienten gearbeitet haben, scheinen diese Zahlen von den bisher genannten am ehesten repräsentativ zu sein [19, 51]. Problematisch sind beim Vergleich der Studiendaten aber vor allem die stark variierenden Zeitpunkte der Durchführung der Testverfahren sowie die variierenden eingesetzten Glucosemengen und Hypoglykämie-Kriterien.

Die SG gehört nicht zu den Operationsverfahren bei denen ein DS bzw. eine postoperative Hypoglykämie neigung typische Nebenwirkungen darstellen. Allerdings wurden aktuell Studien veröffentlicht, die diese Betrachtungsweise in

Frage stellen. Auch unsere klinische Erfahrung spricht für eine notwendige genauere Untersuchung dieses OP-Verfahrens auf o.g. Entitäten. In einer Studie von Tzovaras et al. wurden beispielsweise 31 SG ohne vorliegenden Diabetes via OGTT prä- und 6 Wochen postoperativ untersucht, sowie Sigstad-Score und der Arts questionnaire erhoben. Bei 29 % ergaben sich Werte, die für ein definitives Vorliegen eines DS sprechen und bei 16% Werte die zumindest DS verdächtig waren. Bei allen Patienten in diesem Fall, mit einer Ausnahme, handelte es sich nur um Frühdumping Symptomatik. In einer Studie von Papamargaritis et al. wurden 12 SG Patienten jeweils prä- und 6 und 12 Monate postoperativ mittels gleichen diagnostischen Verfahren untersucht. Sigstad-Scores waren im Vergleich zu präoperativen Werten signifikant erhöht nach 6 und 12 Monaten. DS verdächtige Symptome ergaben sich hier bei 40 % nach 6 Monaten und 33 % nach 12 Monaten, hier v.a. Frühdumping Symptomatik. Spätdumping spezifische Symptomatik war signifikant erhöht nach 12 Monaten. Es traten hier Hypoglykämien bei 33 % der Patienten nach 12 Monaten auf. Es ergab sich somit ein tendenzieller Shift der Symptomatik von einer häufiger frühzeitig postoperativ auftretenden Frühdumping-Symptomatik zu einer eher später postoperativ auftretenden Spätdumping-Symptomatik. Zusammenfassend bedarf es hier zur abschließenden Beurteilung noch größerer Patientenzahlen, allerdings sprechen die o.g. Studien und auch unsere klinischen Erfahrungswerte für ein Vorkommen des DS bei SG Patienten. Auch die oben genannte Studie von Brix et al. mit Hypoglykämien im OGTT bei 19,6 % der SG Patienten scheinen dies zu bestätigen.

1.4 Zielsetzung der Studie

Die Arbeit umfasst zwei Teile mit unterschiedlichen, aber auf einander aufbauenden Fragestellungen:

a) Validierung des modifizierten OGTTs

Da der modifizierte OGTT bislang zwar bereits in der Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Würzburg bei Patienten nach bariatrischer OP Verwendung findet, aber im Gegensatz zum Standard-OGTT bislang noch nicht validiert worden ist, war das erste Ziel diesen modifizierten OGTTs anhand eines gesunden Probandenkollektivs zu validieren. Die Leitfrage war hierbei: Sind die Hämatokrit-, Puls-, Blutzucker- und Insulinwerte in einem Kollektiv von gesunden Probanden im modifizierten OGTT vergleichbar mit denen des Standard-OGTTs?

b) Prospektive Studie bei Patienten nach bariatrischer Operation

Für die eigentliche Studie waren dann folgende primären und sekundären Endpunkte prädefiniert worden:

Primärer Endpunkt:

Häufigkeit einer Hypoglykämie nach Sleeve-Gastrektomie und Magenbypass ca. ein Jahr postoperativ. Eine Hypoglykämie im modifizierten oralen Glucosetoleranztest wird wie folgt definiert: Blutzucker < 40 mg/dl mit oder ohne Beschwerden oder < 50 mg/dl mit typischen Beschwerden (siehe Tab. 2 und 3) 1 bis 3 h nach Einnahme der Glucoselösung

Sekundäre Endpunkte:

1. Häufigkeit eines Dumping-Syndroms in Abhängigkeit von der gewählten Definition:

a) Anstieg des Hämatokrits um > 3 % oder Herzfrequenzanstieg um mehr als 10 Schläge in den ersten 30 Minuten des modifizierten OGTTs (Frühdumping-Kriterien)

b) das generelle Auftreten typischer Beschwerden postprandial, definiert durch einen Sigstad-Score > 7

c) das Auftreten typischer Beschwerden in einem der beiden durchgeführten Tests (siehe Tab. 2 und 3)

2. Unterschiede im Verlauf des Seruminsulins und des Blutzuckers im modifizierten OGTT zwischen den beiden operierten Patienten-Gruppen (Magenbypass, Sleeve-Gastrektomie) und Probanden [Zeitpunkt und Höhe des Insulinpeaks und Blutzuckertiefs, Delta-Blutzucker (max-min) und Delta-Insulin (max-min)]

3. Häufigkeit des Auftretens von Kriterien eines Dumping-Syndroms (Frühdumping und Hypoglykämie, Definitionen s.o.) im OGTT bei anamnestisch beschwerdefreien Patienten (Sigstad-Score < 4) und bei anamnestisch symptomatischen Patienten (Sigstad-Score > 7 bzw. 4-7)

4. Eignet sich der ^{13}C -Octanoat-Atemgastest grundsätzlich zur Detektion eines Dumping-Syndroms?

5. Unterschied des Trail-Making-Test B am Tag 1 im Vergleich zum Zeitpunkt 150 Minuten im modifizierten OGTT

a) Zeigt sich bei Patienten mit vorliegender Hypoglykämie im modifizierten OGTT eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (Trail-Making-Test B) zum Zeitpunkt 150 Minuten im Vergleich zum Ruhezustand?

b) Zeigt sich bei Patienten mit Sigstad-Score > 7 eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (Trail-Making-Test B) zum Zeitpunkt 150 Minuten im modifizierten OGTT ggf. auch ohne Auftreten einer Hypoglykämie im Vergleich zum Ruhezustand?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Untersuchungskollektive

Die Durchführung dieser prospektiven Studie erfolgte ausschließlich an der Universitätsklinik Würzburg. Nach positivem Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Würzburg in der Sitzung vom 21.06.2011 (Zeichen 123/11), wurde die Studie vom 01.07.2011 bis 09.09.2014 durchgeführt. Es wurden insgesamt 30 RYGB Patienten, 12 SG und 10 Probanden untersucht. Bei 3 der 30 RYGB, sowie einem Patienten der 12 SG Patienten wurden nur Versuchstag 1 und 2 durchgeführt, die Termine von Versuchstag 3 wurden nicht mehr wahrgenommen. Eine Durchführung zu einem späteren Zeitpunkt war seitens der Patienten nicht erwünscht. Selbiges Problem zeigte sich bei 8 weiteren Patienten die nach dem 1. Versuchstag zu den Folgeterminen nicht erschienen sind und demnach nicht in den statistischen Auswertungen berücksichtigt werden und deshalb formell zu den o.g. 42 Patienten hinzugezählt werden müssten. Alle Patienten der Studie wurden aus dem Adipositaszentrum Würzburg rekrutiert. Die Akquise erfolgte via Anschreiben und telefonischer Kontaktierung zur Terminvereinbarung. Es sollten Patienten nach Magenbypass und Sleeve-Gastrektomie 6 - 24 Monate postoperativ untersucht werden, wobei die Patienten in zeitlicher Reihenfolge der zurückliegenden Operation ein Jahr vor Studienstart eingeschlossen wurden (Studienstart am 01.07.2011; die Patienten, welche seit dem 01.07.2010 operiert wurden, werden in der zeitlichen Reihenfolge des Zurückliegens der Operation eingeschlossen).

Die 10 Probanden der gesunden Kontrollgruppe waren befreundete Kommilitoninnen und Kommilitonen, die sich freundlicherweise zur Verfügung gestellt haben. Auch hierfür lag ein positives Votum der Ethikkommission vor.

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit SG und RYGB auf vorliegendes Dumping-Syndrom untersucht, mit speziellem Augenmerk auf das Spätdumping bzw. die postoperative Hypoglykämie. Zur Routinediagnostik gehört dabei neben der Anamnese und der Erhebung des Sigstad-Scores sowie einem OGTT

oder MMTT bei Magenentleerungsstörungen auch die Durchführung einer Magenentleerungsszintigraphie oder einer Magen-Darm-Passage. Beide letztgenannten Verfahren haben den Nachteil, dass die Patienten hierfür radioaktiver Strahlung ausgesetzt sind, weshalb sie beispielsweise bei Schwangeren nicht zur Anwendung kommen. Auch ist das Patientengut der bariatrischen Chirurgie häufig jünger, so dass eine radioaktive Belastung möglichst vermieden werden sollte. Zudem sind die Verfahren recht aufwendig und teuer, weshalb sich zur Bestimmung der Magenentleerung, als Alternative dazu, die letzten Jahre der Atemgastest mit ^{13}C -markiertem Octanoat etabliert hat, der in dieser Studie eingesetzt wurde.

Da bei dem häufig verwendeten Standard-OGTT eine relativ große Flüssigkeitsmenge von 300 ml zu sich genommen werden muss, ist dies bei Patienten nach bariatrischer Operation, mit deutlich reduziertem Magenvolumen, (Pouch oder Restmagenvolumen der Patienten liegt in der Regel bei 30-120 ml) häufig problematisch. Deshalb wurde in dieser Studie ein modifizierter oraler Glucosetoleranztest (mod. OGTT) eingesetzt. Diese speziell von der Apotheke des Universitätsklinikums hergestellte Lösung enthielt bei gleicher absoluter Glucosemenge ein deutlich reduziertes Volumen (100 ml statt 300 ml wie im Standard-OGTT). Zusätzlich wurde zum Zeitpunkt 150 Minuten nach Einnahme der Glucoselösung, zur Detektion einer Spätdumping bedingten Neuroglykopenie, noch ein zusätzlicher kognitiver Test, der sog. Trail-Making-Test-B (TMTB) durchgeführt. Um die Ergebnisse des mod. OGTT im Vergleich zum Standard-OGTT besser einordnen zu können, wurde zusätzlich an 10 gesunden Probanden ein Standard- und ein mod. OGTT im Vergleich durchgeführt.

2.1.1 Festlegung der Studiengruppen

Gruppe 1: Gesunde Probanden ohne Erkrankungen oder Voroperationen des Gastrointestinaltraktes oder vorliegender Stoffwechselerkrankung

Gruppe 2: Patienten nach RYGB Operation

Gruppe 3: Patienten nach SG Operation

2.1.2 Einschlusskriterien

Für die Gruppe der bariatrischen Patienten galten die Einschlusskriterien:

- Patienten müssen SG oder RYGB operiert sein
- Bariatrische Operation muss mindestens 6 Monate und darf maximal 24 Monate zurückliegen
- Patienten sollen in der zeitlichen Reihenfolge der zurückliegenden Operation eingeschlossen werden
- Schriftliche Einverständniserklärung muss vorliegen

Für die Gruppe der Probanden galten die Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung muss vorliegen

2.1.3 Ausschlusskriterien

Für die Gruppe der Patienten galten die Einschlusskriterien:

- Vorliegen eines mit Insulin und / oder oralen Antidiabetika behandelten manifesten Diabetes mellitus
- Bariatrische Operation liegt weniger als 6 Monate oder länger als 24 Monate zurück

Für die Gruppe der Probanden galten die Ausschlusskriterien:

- Voroperation im Gastrointestinaltrakt
- Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die Veränderungen der Magenentleerung oder der frühen Magen-Darm-Passage erwarten lassen
- Vorliegen einer Stoffwechselerkrankung wie Diabetes mellitus

2.2 Studienablauf

Alle Patienten der Studie wurden aus dem Adipositaszentrum Würzburg akquiriert. Nach positivem Votum der Ethikkommission (Zeichen 123/11) wurden mit dem Studienbeginn die Patienten, deren OP Termin ca. 1 Jahr zurücklag, sukzessive angeschrieben, telefonisch Termine vereinbart und nach schriftlicher Aufklärung an **Versuchstag 1** untersucht. Die Patienten wurden möglichst in der zeitlichen Reihenfolge der zurückliegenden Operationen eingeladen, dementsprechend beginnend mit der am längsten zurückliegenden Operation.

2.2.1 Ablauf

Bei den 10 gesunden Probanden wurde nach schriftlicher Aufklärung an **Versuchstag 1** der 3 stündige modifizierte OGTT mit 82 g Glucosemonohydrat in 100 ml Wasser, mit Messung von Puls, Blutdruck, Hämatokrit, Blutzucker und Insulinspiegel alle 30 Minuten, durchgeführt. An **Versuchstag 2** erfolgte dann der Standard-OGTT mit 75 g Glucose in 300 ml Wasser über 3 Stunden nach gleichem Versuchsprotokoll. Siehe hierzu auch Abbildung 4.

Insgesamt erfolgte bei den Patienten die vollständige Studienteilnahme an drei Versuchstagen. **Versuchstag 1** bestand zunächst aus schriftlicher Aufklärung über Hintergrund, Nutzen und genauen Ablauf der Studie. Es folgten eine körperliche Untersuchung, die Messung von Größe, Gewicht und Errechnung von

BMI sowie die Erfragung bestimmter anamnestischer Daten wie die Art der Operation, Gewicht/BMI präoperativ, das Vorliegen Adipositas-assoziiierter Begleiterkrankungen, eine Medikamentenanamnese etc. mittels standardisierter Fragebögen und die Erhebung des Sigstad-Scores. Außerdem erfolgte eine Blutentnahme, zur Detektion etwaig auftretender Mangelzustände, wie sie nach bariatrischer OP Standard ist.

Am **Versuchstag 2** erfolgte nun der mod. OGTT, die Angabe von etwaigen Beschwerden anhand der orientierenden Vorlage des Sigstad-Scores und zum Zeitpunkt 150 Minuten die Durchführung des TMTB.

Am **Versuchstag 3** wurde der ^{13}C -Octanoat-Atemgastest zur Ermittlung der Magenentleerung durchgeführt sowie währenddessen die Erhebung von Beschwerden anhand der orientierenden Vorlage des Sigstad-Scores zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Eine genaue Übersicht liefert Abbildung 5.

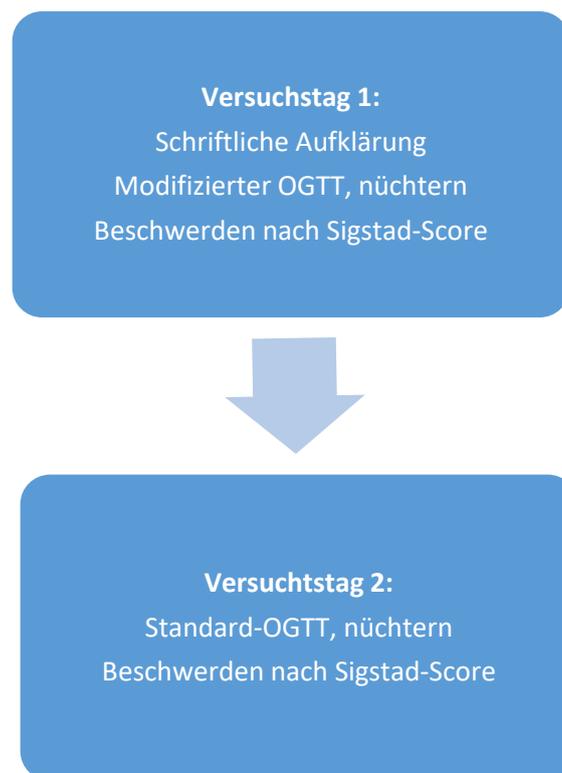


Abbildung 4: Ablauf der Studie für Probanden

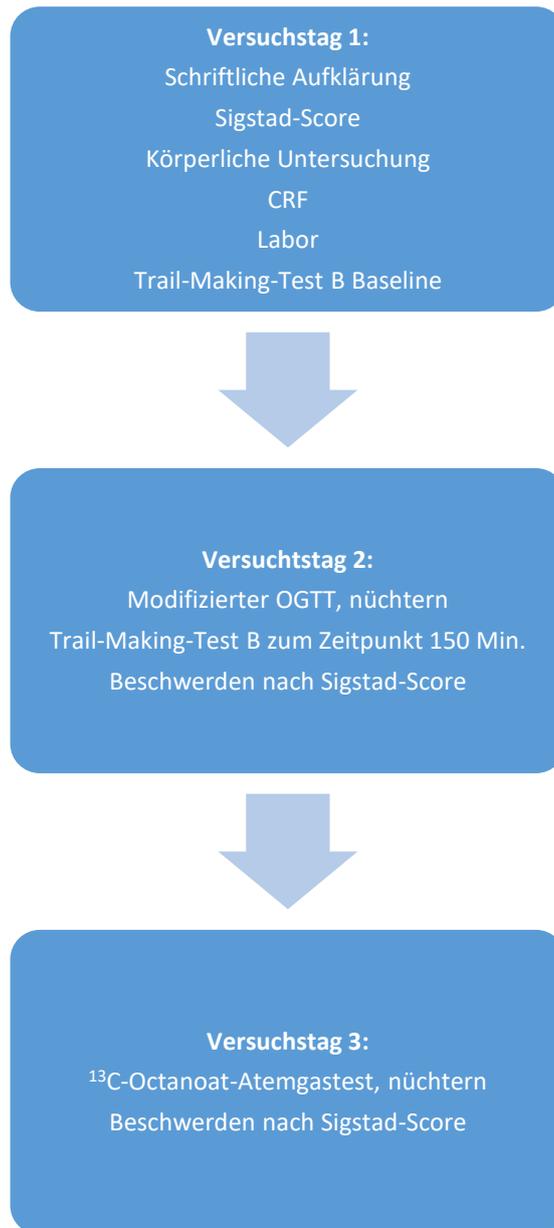


Abbildung 5: Ablauf der Studie für Patienten

2.3 Methoden

2.3.1 Labor

Es folgt eine Auflistung der bei bariatrischen Patienten postoperativ standardmäßig kontrollierten Laborparameter, sowie der ihnen zugrunde liegenden Testprinzipien. Die Blutentnahme erfolgte im Rahmen der Studie am Versuchstag 1. Ein kleines Blutbild, zur Bestimmung von Hämatokrit, sowie Blutzucker wurden zudem während der OGTTs zu den jeweiligen Messzeitpunkten bestimmt. Die im Zentrallabor des Würzburger Universitätsklinikum bestimmten Parameter sind:

- **Calcium** Photometrie
- **Phosphat** Photometrie
- **Harnstoff** Kinetischer Test
- **Creatinin** Enzymatischer Farbtest
- **AST** Enzymatischer Test
- **ALT** Enzymatischer Test
- **γ-GT** Enzymatischer Farbtest
- **AP** Enzymatischer Farbtest
- **Glucose** Photometrie
- **Harnsäure** Enzymatischer Farbtest
- **Triglyceride** Enzymatischer Farbtest
- **Cholesterin** Enzymatischer Farbtest
- **HDL-Cholesterin** Enzymatischer Farbtest
- **LDL-Cholesterin** Enzymatischer Farbtest
- **Gesamt-Bilirubin** Kolorimetrische Diazo-Methode
- **Eisen** Farbtest
- **Gesamt-Eiweiss** Farbtest
- **Albumin** Farbtest
- **Ferritin** Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest
- **Folsäure** Kompetitionsprinzip(Sandwichtest).
- **Vitamin B12** Kompetitionsprinzip (Sandwichtest).
- **HbA_{1c}** HPLC (High Performance Liquid Chromatography)
- **Diff. Blutbild**
 - Erythrozyten, Thrombozyten: Widerstandszellzählung
 - Leukozyten: Messung im optischen Detektorblock
 - Hämoglobin: Photometrie (mod. Cyanhämoglobin-

Methode)
- HK, MCH, MCV, MCHC: Berechnung anhand der o.g.
Werte aus BB

Ergänzend zu den oben genannten Parametern des Zentrallabors sind die im Endokrinologischen Labor des Würzburger Universitätsklinikums bestimmten Parameter folgende:

- **TSH** Festphasen-, Zwei-Phasen-Chemilumineszenz-, Immunometrischer-Assay
- **fT3** Kompetitiver Immunoassay
- **fT4** Kompetitiver Immunoassay
- **PTH intakt** Festphasen-, Sequenzieller-Zweischritt-Chemilumineszenz-Immunometrischer-Assay
- **25OH-Vitamin D** Radioimmunoassay
- **Insulin** Immunoassay

2.3.2 Sigstad-Score

Seit 1970 wird der Sigstad-Score als diagnostisches Mittel zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden DS genutzt. Er beinhaltet verschiedene DS typische Symptome und zusätzlich verschiedene Symptome, wie sie häufig nach Operationen im Gastrointestinaltrakt auftreten, welche jedoch nicht spezifisch für das DS sind. Jedem Symptom ist je nach Spezifität für ein DS ein Punktwert zugeordnet (siehe Tabelle 4). Die einzelnen Punktwerte werden schließlich addiert zu einem Gesamtscore. Punktzahlen > 7 sind verdächtig für ein vorliegendes DS, während Punktzahlen < 4 eher gegen ein DS sprechen. Scores zwischen 4 und 7 befinden sich in einer diagnostischen Grauzone, die über den Sigstad-Score keine zuverlässige Beurteilung zulassen [35].

Der Sigstad-Score wurde durch die Patienten am Versuchstag 1 ausgefüllt, mit der Instruktion, die betreffenden Symptome anzukreuzen, falls sie die Beschwerden aus dem Zeitraum der ersten 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme her kennen sollten.

Des Weiteren diene der Sigstad-Score orientierend am Versuchstag 2 während des mod. OGTT als Vorlage für eine etwaig auftretende Beschwerdesymptomatik im Verlauf des Versuches, genau wie während des ¹³C-Octanoat-Atemgastests am dritten Versuchstag. Im mod. OGTT wurde bereits ein Auftreten einzelner typischer Hypoglykämie Symptome in Zusammenhang mit dem Spätdumping Kriterium eines BZ-Spiegels < 50 mg/dl als vorliegendes Spätdumping gewertet.

Sigstad-Score		
<u>Symptome:</u>	<u>Ja/ Nein</u>	<u>Punkt- zahl</u>
Schock +5		
Ohnmacht, Bewusstlosigkeit +4		
Bedürfnis zu liegen oder sich hinzusetzen +4		
Atemnot +3		
Schwäche, Erschöpfung +3		
Schläfrigkeit, Benommenheit, Apathie, Einschlafen +3		
Herzklopfen +3		
Unruhe +2		
Schwindel +2		
Kopfschmerzen +1		
Wärmegefühl, Schwitzen, Blässe, feuchte Haut +1		
Übelkeit +1		
Völlegefühl, Blähungen +1		
Magenknurren +1		
Aufstoßen -1		
Erbrechen -4		
Sigstad-Score Gesamtpunktzahl:		

Tabelle 4: Der Sigstad-Score

2.3.3 Modifizierter oraler Glucosetoleranztest

Da Patienten nach RYGB oder SG Operation über ein deutlich reduziertes Magenvolumen verfügen, ist es den Patienten häufig nicht möglich, die 300 ml Volumen des Standard-OGTTs vollständig einzunehmen.

Der in der Universitätsklinik Würzburg eingesetzte modifizierte orale Glucosetoleranztest beinhaltet die gleiche Glucosemenge wie ein Standard-OGTT, nämlich 75 g, allerdings in Form von 82 g Glucosemonohydrat, was aufgrund besserer Wasserlöslichkeit eine Lösung in 100 ml Wasser ermöglicht. Dieses Volumen kann von den meisten Patienten problemlos vertragen werden. Die Konzentration ist bei gleicher Glucosemenge und reduziertem Volumen dementsprechend im Vergleich erhöht.

Die Durchführung des mod. OGTTs erfolgt am zweiten Versuchstag durch das Fachpersonal der Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Die Patienten erscheinen morgens zwischen 8 und 10 Uhr und müssen seit 12 Stunden nüchtern sein. Medikamente dürfen morgens mit einem kleinen Schluck stillem Wasser eingenommen werden. Die Patienten nehmen in einem der Monitor-überwachten Sessel Platz und nach wenigen Minuten Pause werden vor Einnahme der Glucoselösung Blutdruck und Puls gemessen. Nach Legen eines i.v. Zugangs werden hierüber bei jeder Messung Blutproben zur Bestimmung von Blutzucker, Insulinspiegel, sowie eines kleinen Blutbildes abgenommen, um Veränderungen des Hämatokrits beurteilen zu können. Zusätzlich wird stets zur orientierenden Blutzuckerspiegel-Messung noch der Blutzuckerspiegel via Blutzucker-Stix nach Lanzettenstich der Fingerbeere vor Ort bestimmt um ggf. auf etwaige vitalgefährdende Blutzuckerentgleisungen rechtzeitig und angemessen reagieren zu können. Ungefähr 5 Minuten vor Einnahme der Glucoselösung erfolgt die erste Messung der jeweiligen Ausgangswerte. Nach Trinken der Lösung werden zunächst nach 15 Minuten erneut Blutdruck und Puls bestimmt und ab der 30. Minute in halbstündigem Abstand, über einen Zeitraum von 180 Minuten alle oben genannten Messungen vorgenommen. Bei Auftreten von Beschwerden werden diese zum betreffenden Zeitpunkt notiert,

zur Orientierung dient eine Übersicht mit typischen, DS spezifischen, Beschwerden, sowie zusätzlich unspezifischen, gastrointestinalen Symptomen nach Vorlage des Sigstad-Scores (Beschwerdebogen siehe Anhang 6.1). Einen Überblick liefert die Tabelle 5.

Zeit in Minuten	Blutzucker	BZ-Stix	Hämatokrit	Insulin	Puls	Blutdruck	Beschwerden
-5							
0	Orale Einnahme des OGTT Saftes						
15							
30							
60							
90							
120							
150							
180							

Tabelle 5: Der Ablauf des modifizierten OGTTs

Da ca. 120-150 Minuten nach der Glucosebelastung das Risiko für eine postprandiale Hypoglykämie am größten ist, wird zum Zeitpunkt 150 Minuten, zur Detektion einer Neuroglykopenie, noch zusätzlich der Trail-Making-Test-B durchgeführt (siehe Anhang 6.3). Der Test wurde bereits am Versuchstag 1 zur Erhebung des Ausgangswertes ausgefüllt und wird dementsprechend während des mod. OGTT zum zweiten Mal von den Patienten durchgeführt. Eine statistisch signifikante Verlängerung der Testzeit wurde in Kombination mit vorliegender Hypoglykämie als Hinweis auf eine Neuroglykopenie gewertet.

Der mod. OGTT ist ein Provokationstest, der sich vor allem zur Diagnostik einer Spätdumping-bedingten Hypoglykämie eignet, aber auch Hinweise auf das Vorliegen eines Frühdumpings via Bestimmung von Hämatokrit, Herzfrequenz und Blutdruck liefert. Es existieren, je nach Studie, verschiedene Definitionen eines

Spätdumpings bzw. einer postoperativen Hypoglykämie. Als Spätdumping bzw. postoperative Hypoglykämie wurden im modifizierten OGTT dieser Studie Blutzuckerwerte von < 40 mg/dl, oder Blutzuckerwerte < 50 mg/dl inklusive Hypoglykämie spezifischer Symptome (Schwitzen, Tremor, Palpitationen, Heißhunger, Schwäche, Verwirrung und neuroglykopenische Symptome) gewertet [18-20, 22, 53]. Eine ausführliche Erläuterung zur Auswahl der o.g. Hypoglykämie-Kriterien folgt im Ergebnisteil. Als Frühdumping positive Testergebnisse wurden ein Hämatokritanstieg > 3 % oder ein Herzfrequenzanstieg > 10 bpm innerhalb der ersten 30 Minuten gewertet [16, 17].

2.3.4 Standard-OGTT über 3 Stunden

Um eine bessere Einordnung der Ergebnisse der bariatrischen Patienten im mod. OGTT zu ermöglichen, wurde zusätzlich durch die 10 teilnehmenden Probanden ein Vergleich des mod. OGTT mit dem Standard-OGTT (bestehend aus 75 g Glucose gelöst in 300 ml Flüssigkeit) durchgeführt. Der Standard-OGTT wurde entsprechend nach gleichem Versuchsaufbau durchgeführt wie der mod. OGTT (siehe Tab. 5). Etwaig auftretende Beschwerden seitens der Probanden sollten jeweils zum Zeitpunkt des Auftretens notiert werden. Zur Orientierung diente auch hier der Sigstad-Score.

2.3.5 Trail-Making-Test B

Der Trail-Making-Test B (TMTB) wird bereits seit 1944 verwendet. Früher als Intelligenztest eingesetzt, findet er heutzutage noch im Halstead-Reitan Battery Verwendung, einer Kombination neuropsychologischer Tests zur Messung und Lokalisation von Hirnschäden und vor allem im klinischen Setting als Test zur Messung kognitiver Beeinträchtigungen unterschiedlichster Genese [54]. Der TMTB beinhaltet das unmittelbare Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und Buchstaben und dient außerdem der Erfassung von Aufmerksam-

keit und visuomotorischer Geschwindigkeit. Der TMTB setzt ein gewisses Maß an kognitiver Umstellfähigkeit voraus, da abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihung mit einer durchgehenden Linie verbunden werden sollen (1 – A – 2 – B etc.). Zunächst wird durch den Patienten ein Testblatt ausgeführt um zu überprüfen, dass der Patient das Prinzip des Tests verstanden hat (1 – A bis 4 – D). Danach wird der eigentliche Test durchgeführt, der die Verbindung von 25 Punkten von 1 bis L beinhaltet und währenddessen wird die dafür benötigte Zeit via Stoppuhr gemessen. Macht der Patient einen Fehler, wird er darauf hingewiesen und die Hand des Patienten wird durch den Versuchsleiter auf die letzte korrekt verbundene Position zurückgesetzt. Währenddessen läuft die Zeit weiter. Bei kognitiven Beeinträchtigungen, wie es beispielsweise bei einer ausgeprägten Hypoglykämie der Fall sein kann, wird in der Regel eine längere Zeitspanne zur Durchführung des Tests benötigt als im euglykämischen Zustand [55-57]. Deshalb wurde der TMTB einmal am Versuchstag 1 unter alltäglichen Bedingungen durchgeführt und erneut zum Zeitpunkt 150 Minuten des mod. OGTT, da das Auftreten einer Hypoglykämie am häufigsten 120-150 Minuten postprandial erwartet wird (verwendeter Testbogen siehe Anhang 6.3). Die Normwerte der Dauer zur Durchführung des Tests sind von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig wie z.B. Alter und Bildung, deshalb werden jeweils nur die absoluten Messwerte des ersten und dritten Versuchstages der Patienten miteinander verglichen. Der Trail-Making-Test B wurde bereits in mehreren Studien bei Diabetes Typ I Patienten und Probanden ohne Diabetes eingesetzt. Dort zeigten sich die Testzeiten unter einer induzierten Hypoglykämie signifikant verlängert [54-57].

2.3.6 ¹³C-Octanoat-Atemgastest zur Ermittlung der Magenentleerung

Alternativ zur Szintigraphie hat sich in den letzten Jahren der Atemgastest mit dem stabilen Isotop ¹³C markierten Octanoats (Octansäure) zur Bestimmung der Magenentleerung etabliert. Die Methode wurde 1993 von Ghoo et al. ent-

wickelt und ist geeignet zur Bestimmung der Magenentleerung bei fester Nahrung [58]. Hier wird eine geringe Dosis ^{13}C -Octanoat (100mg) verwendet, um die Bewegung fester Nahrung aus dem Magen zu messen. Beim Eintritt in das Duodenum wird die Probe sehr schnell absorbiert und in die Leber transportiert, wo das ^{13}C -Octanoat zu $^{13}\text{CO}_2$ aufoxydiert wird. $^{13}\text{CO}_2$ wird dann im Atemgas mittels Infrarotspektrometrie gemessen. Speziell Patienten mit Diabetes mellitus und Gastrektasie werden mit Hilfe dieses Tests untersucht. Der ^{13}C -Octanoat-Atemtest findet auch in der Pädiatrie Anwendung, speziell zur Untersuchung von Patienten, die mit Valproinsäure therapiert werden, und für die Untersuchung Frühgeborener [59]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse des ^{13}C -Atemgastest gut mit den szintigraphisch ermittelten Werten korrelieren [60]. In einer prospektiven Studie wurde die Magenentleerungsmessung mit ^{13}C -Octanoat mit der Magenentleerungsszintigraphie bei Diabetikern verglichen. Sowohl die $t_{1/2}$ -Werte als auch die tlag-Werte aus Atemtest und Szintigraphie zeigten eine hochsignifikante positive Korrelation. Die Validitätsprüfung ergab für den Atemtest eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,73 [61].

Die Verzögerung durch Resorption und Metabolismus ist konstant und sehr schnell. Die Passage des Markers durch den Magen ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Somit kann die $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung als indirekter Messparameter zur Bestimmung der Magenentleerung herangezogen werden [58]. Mit Hilfe spezieller Rechenverfahren kann die durch Resorption und hepatischen Metabolismus erzeugte zeitliche Verzögerung korrigiert werden [62]. Der Atemgastest mit ^{13}C -Octanoat geht mit keinerlei radioaktiver Belastung einher und kann auch bei Kindern und Schwangeren angewendet werden. Möglicherweise wird der ^{13}C -Octanoat-Atemgastest durch fortgeschrittene Lungenerkrankungen, extensive körperliche Bewegung und Malabsorption im oberen Gastrointestinaltrakt beeinflusst [63]. Die Bestimmung der Magenentleerung mittels ^{13}C -Octanoat-Atemtest wird bereits seit Jahren in der Routinediagnostik des gastroenterologischen Funktionslabors der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Würzburg angewendet.

Messvorschrift nach Ghoo et al. [58]:

Die Messung soll mindestens 8 Stunden postprandial erfolgen. Vor Einnahme der Testmahlzeit wird vom Patienten ein Sammelbeutel aufgeblasen und luftdicht verschlossen. Hier wird das natürlich vorkommende Verhältnis $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ bestimmt. Für die Testmahlzeit wird 100 μl Octanoat mit einem Ei verrührt und mit Hilfe einer Mikrowelle ein Rührei hergestellt. Zu diesem Rührei erhält der Patient 2 Scheiben Knäckebrot und 150 ml Wasser (Gesamtenergie: 144 kcal., 25 % Protein, 43 % Fett, 35 % Kohlenhydrate). Da Patienten nach bariatrischer Operation bei einem kleinen Restvolumen des Magens nur kleine Portionen zu sich nehmen können, wurde die Standardmahlzeit etwas modifiziert (statt 2 Scheiben Weißbrot erhielten die Patienten 2 Scheiben Knäckebrot). Nach Einnahme der Mahlzeit wird in Abständen von 15 Minuten jeweils ein Beutel aufgeblasen. Nach 2 Stunden erfolgt die Messung alle 30 Minuten. Die Gesamtmesszeit beträgt 4 Stunden. Das Auftreten von DS spezifischen und allgemeinen gastrointestinalen Symptomen während der Messung wird mittels eines standardisierten Fragebogens, orientiert am Sigstad-Score, erfasst, nicht aufgeführte Symptome können durch die Patienten selbstständig ergänzt werden (Beschwerdebogen siehe Anhang 6.2). Nach dem Test wird die Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft gemessen und die halbe Entleerungszeit ($t_{1/2}$), die Lag-Phase (t_{lag}) und der Gastric emptying coefficient (GEC) ermittelt. Als Lag-Phase wird die Zeit bezeichnet, bei der die maximale Entleerungsgeschwindigkeit erreicht wurde. Die halbe Entleerungszeit ist die Zeit, nach der 50 % der Testmahlzeit den Magen verlassen hat. Der GEC beschreibt die Startgeschwindigkeit der Magenentleerung. Als unterer Normbereich gilt für $t_{1/2}$: 75 Minuten und für t_{lag} : 50 Minuten. Für Patienten nach bariatrischer Operation gibt es noch keine Referenzwerte.

2.3.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten und ihre Visualisierung erfolgte mit Excel (Microsoft, Office 2016) und SPSS (IBM, Statistical Package for Social Sciences Version 23).

Mittels Microsoft Excel erfolgte die Erstellung sämtlicher Diagramme des Ergebnisteils (mit Ausnahme der Tabellen der Basischarakteristika der Patienten und Probanden).

Mittels SPSS wurden die Tabellen der Basischarakteristika der Probanden und Patienten erstellt und die weiteren Berechnungen durchgeführt von Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, 1. und 3. Quartil der entsprechenden Messwerte sowie die Berechnungen von Cohen's Kappa, der Intra-Class-Correlation, der Chi-Quadrat-Tests bzw. der exakten Tests nach Fisher, der Mann-Whitney-U-Tests und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Für die Fragestellung der Validierung des mod. OGTTs in der Probandengruppe wurde die Interrater Reliabilität für das Kriterium des Herzfrequenzanstieges > 10 bpm mittel Cohen's Kappa berechnet. Die Beurteilung des Cohen's Kappa erfolgte nach Landis und Koch (1977). Für die Interrater Reliabilität hinsichtlich der Werte von Blutzuckertief, Δ Blutzucker (max-min), Insulinpeak und Δ Insulin (max-min) der Probanden wurde der ICC (Intra-Class-Correlation, two way mixed, single measure, absolute agreement) verwendet. Die Beurteilung erfolgte nach Cicchetti (1994). Der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher fand Verwendung zum Vergleich der Patientenkollektive hinsichtlich der Häufigkeit einer Hypoglykämie und eines Frühdumpings im mod. OGTT, dem Vergleich der Kollektive hinsichtlich der Häufigkeit eines DS nach Definition des Sigstad-Scores, dem Auftreten typischer Beschwerden in mod. OGTT oder ^{13}C -Octanoat-Atemgastest sowie der Häufigkeit der DS Kriterien im mod. OGTT bei anamnestisch beschwerdefreien oder symptomatischen Patienten (im Sigstad-Score). Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich der Patientenkollektive hinsichtlich der Werte von Insulinpeak und Blutzuckertief, Δ Blutzucker (max-min) und Δ Insulin (max-min) im mod. OGTT, der Sigstad-Score Einzelwerte sowie der Werte von $t_{1/2}$ und t_{lag} im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest angewandt. Außerdem wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Vergleich der Unterschiede des TMTB an Versuchstag 1/Baseline-Untersuchung zum Zeitpunkt 150 Minuten im mod. OGTT verwendet. Das Signifikanzniveau für die statistischen Testverfahren des Chi-Quadrat-, des Mann-Whitney-U- und des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

wurde mit $\alpha = 5\%$ festgesetzt, so dass p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet wurden.

2.4 Material

2.4.1 Geräte

Es folgt eine Auflistung der während der verschiedenen Tests eingesetzten Geräte.

2.4.1.1 Standardlabor nach bariatrischer Operation

Roche COBAS C8000: Calcium, Phosphat, Harnstoff, Creatinin, AST, ALT, GGT, AP, Glucose, Harnsäure, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, Gesamt-Bilirubin, Eisen, Gesamt-Eiweiß, Albumin, Ferritin, Folsäure, Vitamin B12

Bio-Rad Variant 2: HbA_{1c}

Sysmex XE 2100: Differentialblutbild

Siemens Immulite 2000: fT3, fT4, TSH, PTH intakt

IDS 25-Hydroxy Vitamin D RIA Kit: 25 OH-Vitamin D

2.4.1.2 Modifizierter OGTT und Standard-OGTT

- Philips Intelli Vue MP 30 Monitorüberwachung: Blutdruck, Puls
- Siemens Immulite 2000: Insulin
- Sysmex XE 2100: Blutbild
- Roche COBAS C8000: Glucose

2.4.1.3 ¹³C-Octanoat-Atemgastest

- Wagner IRIS (Infra Red Isotope Analyser): ¹³C-Octanoat
- EnviteC Wismar GmbH Mundstück für IRIS Atembeutel
- Delta Analytics OHG Einkammerbeutel 1200 ml
- Philips Space Cube 40 Mikrowelle: Rühreizubereitung
- Eppendorf 100 µL Pipette

2.4.2 Chemikalien und verwendete Nahrungsmittel

Es folgt eine Auflistung der während der verschiedenen Tests eingesetzten Chemikalien und Nahrungsmittel.

2.4.2.1 Modifizierter OGTT und Standard-OGTT

- Roche Accu-Chek Dextrose O.G.T. (300 ml Saft enthält Mono-/Oligosaccharid Gemisch einer Gesamtmenge von 75 g Glucose, zusätzlich Johannisbeermuttersaft, Kaliumsorbat und gereinigtes Wasser)
- Modifizierter OGTT (82,5g Glucose Monohydrat Ph. Eur. Traubenzucker, wird vor Einnahme mit 100 ml Leitungswasser in Lösung gebracht)

2.4.2.2 ¹³C-Octanoat-Atemgastest

- Campro Scientific Octanoic Acid - 1 - ¹³C (99 atom % ¹³C)
- Hühnereier
- Leitungswasser

-
- WASA Mjoelk Broed Knäckebröt

3 Ergebnisse

3.1 Validierung des modifizierten OGTTs

Sind die Hämatokrit-, Puls-, Blutzucker- und Insulin-Werte des gesunden Probandenkollektivs im modifizierten OGTT vergleichbar mit denen des Standard-OGTTs?

Es sollten im Rahmen dieser Auswertung die Puls- und Hämatokritwerte der gesunden Probanden sowie ihre Blutzucker- und Insulinwerte zwischen den beiden Testverfahren miteinander verglichen werden, da der mod. OGTT zwar schon relativ lange in der hiesigen Stoffwechselambulanz im klinischen Alltag Verwendung findet, allerdings bislang im Vergleich zum Standard-OGTT noch nicht validiert worden ist. Tabelle 6 zeigt eine kurze Übersicht über die Basischarakteristika der gesunden Probanden anhand derer die Validierung vorgenommen werden sollte.

Basischarakteristika Probanden

Geschlecht	Alter in Jahren	BMI in kg/m ²
männlich N = 6		
Mittelwert	26,1	22,6
Median	25,5	22,8
Minimum	25,0	20,8
Maximum	30,0	23,8
weiblich N = 4		
Mittelwert	25,0	18,6
Median	25,0	18,7
Minimum	24,0	17,1
Maximum	26,0	19,7
Insgesamt N = 10		
Mittelwert	25,7	21,0
Median	25,0	21,3
Minimum	24,0	17,1
Maximum	30,0	23,8

Tabelle 6: Basischarakteristika der Probanden

Gemeinhin akzeptierte Frühdumping Kriterien sind ein Hämatokritanstieg $> 3 \%$ und ein Herzfrequenzanstieg > 10 bpm innerhalb der ersten 30 Minuten des OGTT [16, 18]. Es zeigte sich in den beiden OGTT-Verfahren bei keinem der Probanden ein Hämatokritanstieg $> 3 \%$ (siehe Abb. 6). Allerdings ergab sich im modifizierten OGTT bei immerhin 5 der Probanden und im Standard-OGTT bei 1 Probanden ein Herzfrequenzanstieg > 10 bpm (siehe Abb. 7). Für die Interrater Reliabilität hinsichtlich des Herzfrequenzanstiegs > 10 bpm wurde Cohen's Kappa berechnet und hier ergab sich, wie anhand der o.g. Ergebnisse zu erwarten, eine schlechte Übereinstimmung (Kappa = -0,200). Da bei 50 % der Probanden im modifizierten OGTT ein Anstieg der Herzfrequenz in den ersten 30 Minuten zu verzeichnen war, entschieden wir uns bei den folgenden Auswertungen eine Unterteilung der Patienten in eine Frühdumping positive und Frühdumping negative Gruppe nur noch Anhand des Hämatokritanstiegs $> 3 \%$ vorzunehmen.

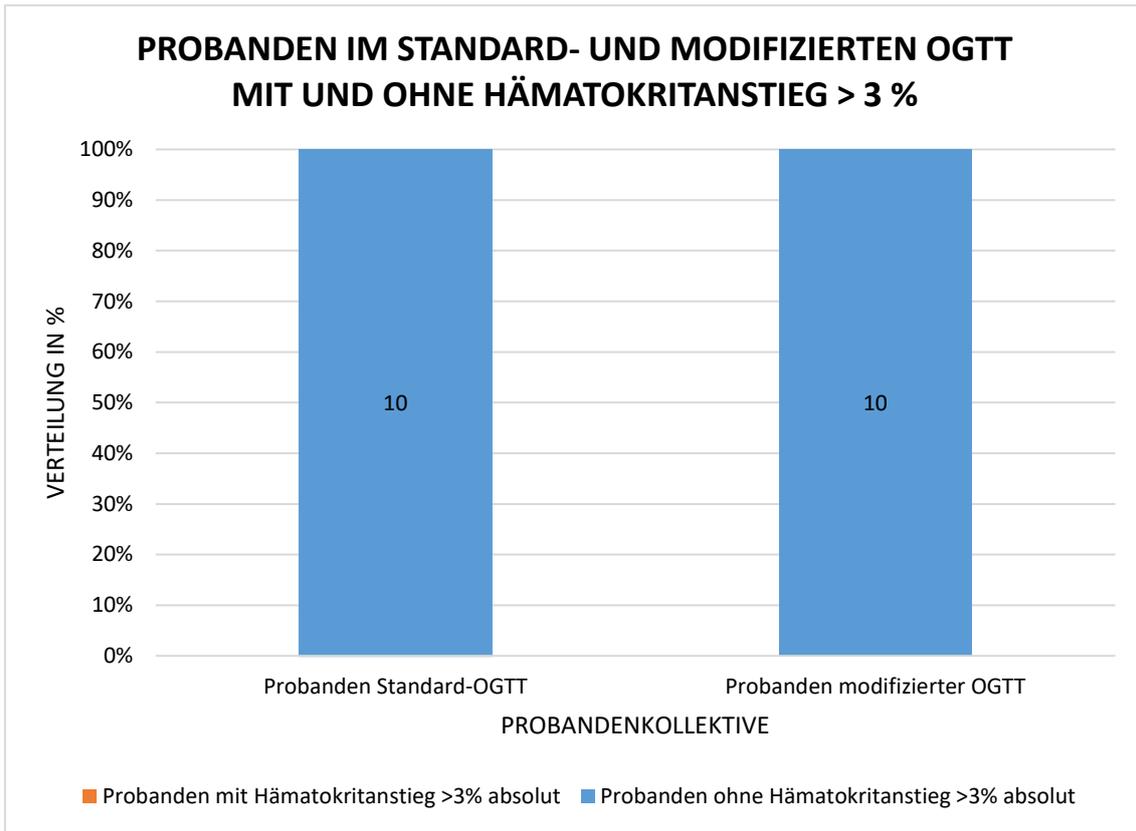


Abbildung 6: Probanden mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % innerhalb der ersten 30 Minuten des mod. OGTTs und des Standard-OGTTs im Vergleich

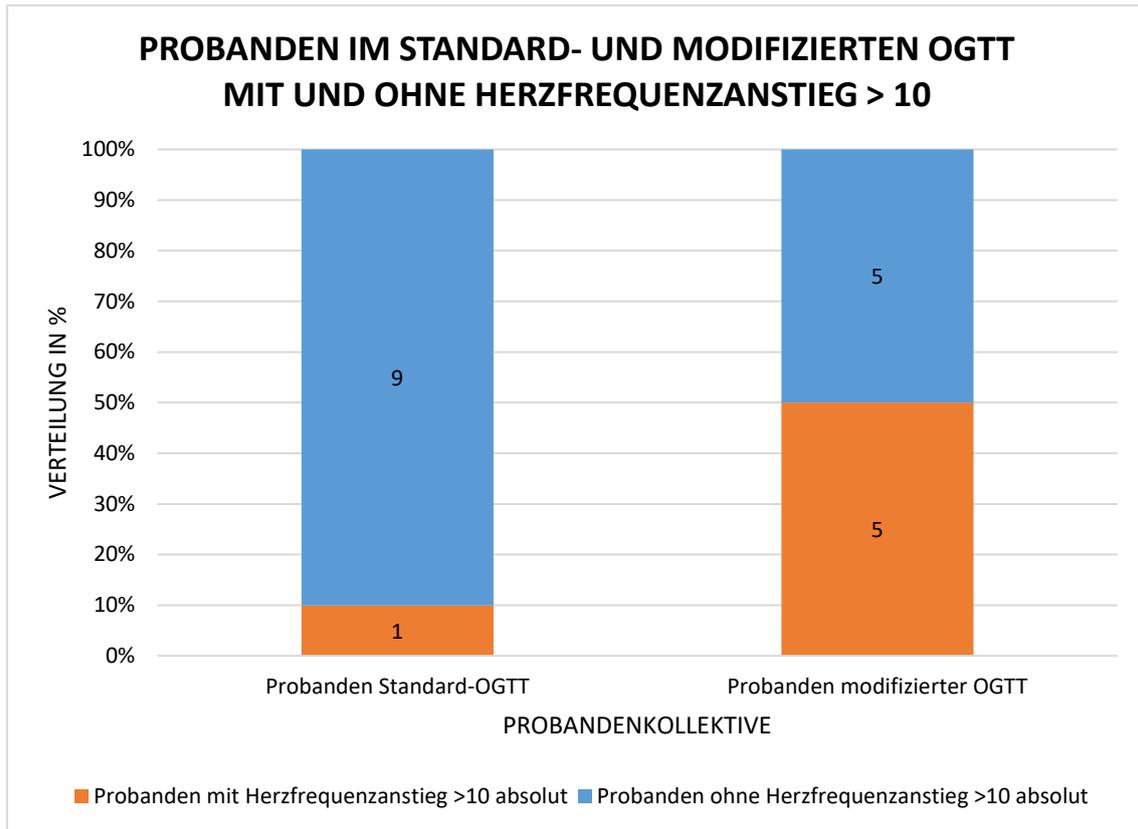


Abbildung 7: Probanden mit und ohne Herzfrequenzanstieg > 10 bpm innerhalb der ersten 30 Minuten des mod. OGTTs und des Standard-OGTTs im Vergleich, Cohen's Kappa = -0,200

Hinsichtlich des Spätdumpings bzw. der postoperativen Hypoglykämie existieren verschiedene Grenzwerte, ab wann von einer Hypoglykämie gesprochen wird, abhängig unter anderem von der im OGTT verwendeten Glucosemenge [16, 19, 31, 36]. Laut unserer Definition wird von einer Hypoglykämie bei Blutzuckerwerten von < 50 mg/dl mit typischer Symptomatik oder < 40 mg/dl mit oder ohne entsprechende Symptomatik gesprochen [22]. Für die Interrater Reliabilität hinsichtlich der Werte von Blutzuckertief, Δ Blutzucker (max-min), Insulinpeak und Δ Insulin (max-min) der Probanden wurde der ICC (Intra-Class Correlation, two way mixed, single measure, absolute agreement) verwendet. In Bezug auf die Blutzucker-Tiefstwerte ergab sich beim Vergleich der Werte der Probanden zwischen dem Standard- und modifizierten OGTT eine ausreichende Übereinstimmung (ICC = 0,425), in Bezug auf Δ Blutzucker (max-min) eine gute Übereinstimmung (ICC = 0,629). Median und Interquartilsabstand (1.

Quartil – 3. Quartil), werden im weiteren Verlauf der Arbeit jeweils entsprechend angegeben. Keiner der Probanden wurde im Standard- oder modifizierten OGTT als Spätdumping positiv eingestuft. Beim Vergleich der Werte fiel auf, dass die Probanden im Standard-OGTT vom Blutzucker tendenziell etwas tiefer gehen als im modifizierten OGTT [Median Blutzuckertief mod. OGTT 65 mg/dl (59,5 - 72) vs. Median Blutzuckertief Standard-OGTT 53,5 mg/dl (49,5 - 63)] (siehe Abb. 8), dieser Unterschied nivellierte sich beim Δ Blutzucker (max-min) allerdings wieder [Median Δ Blutzucker (max-min) mod. OGTT 83 mg/dl (47,5 - 103,75) vs. Median Standard-OGTT 78,5 mg/dl (56,75 - 89)] (siehe Abb 9).

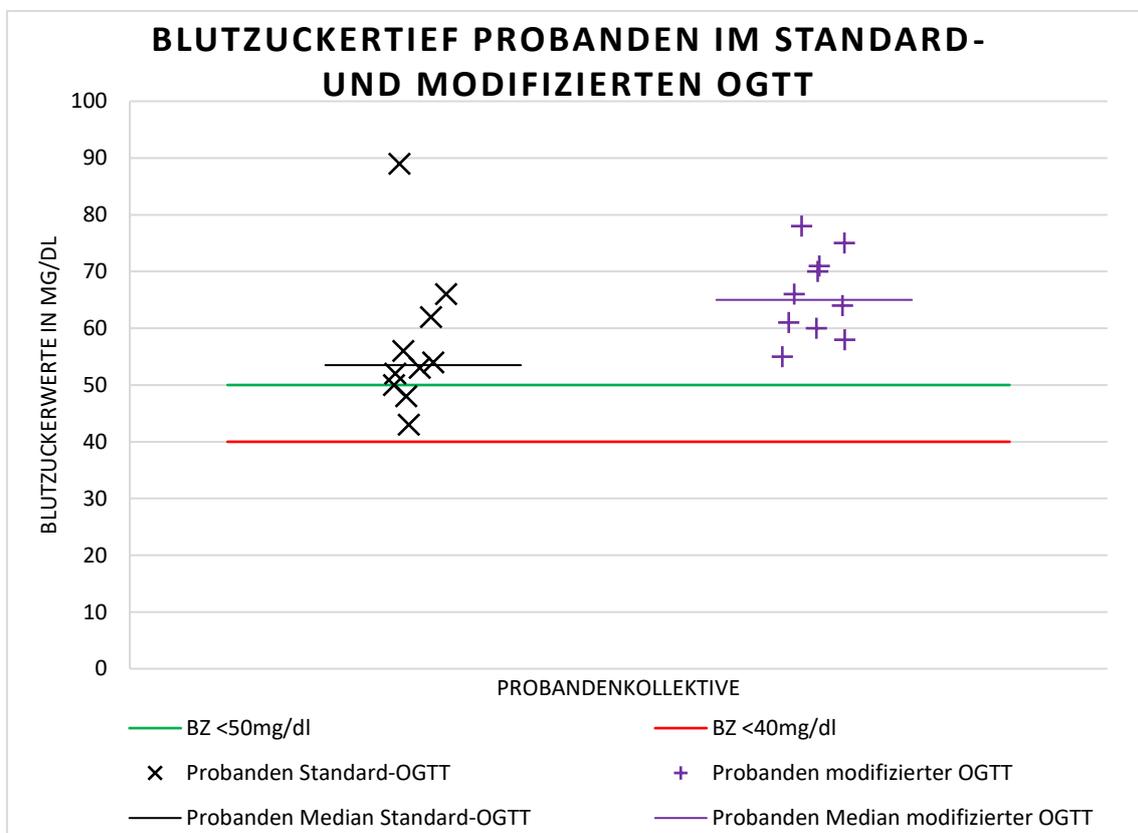


Abbildung 8: Blutzucker-Tiefstwerte der Probanden im Standard-OGTT und im mod. OGTT im Vergleich, ICC = 0,425

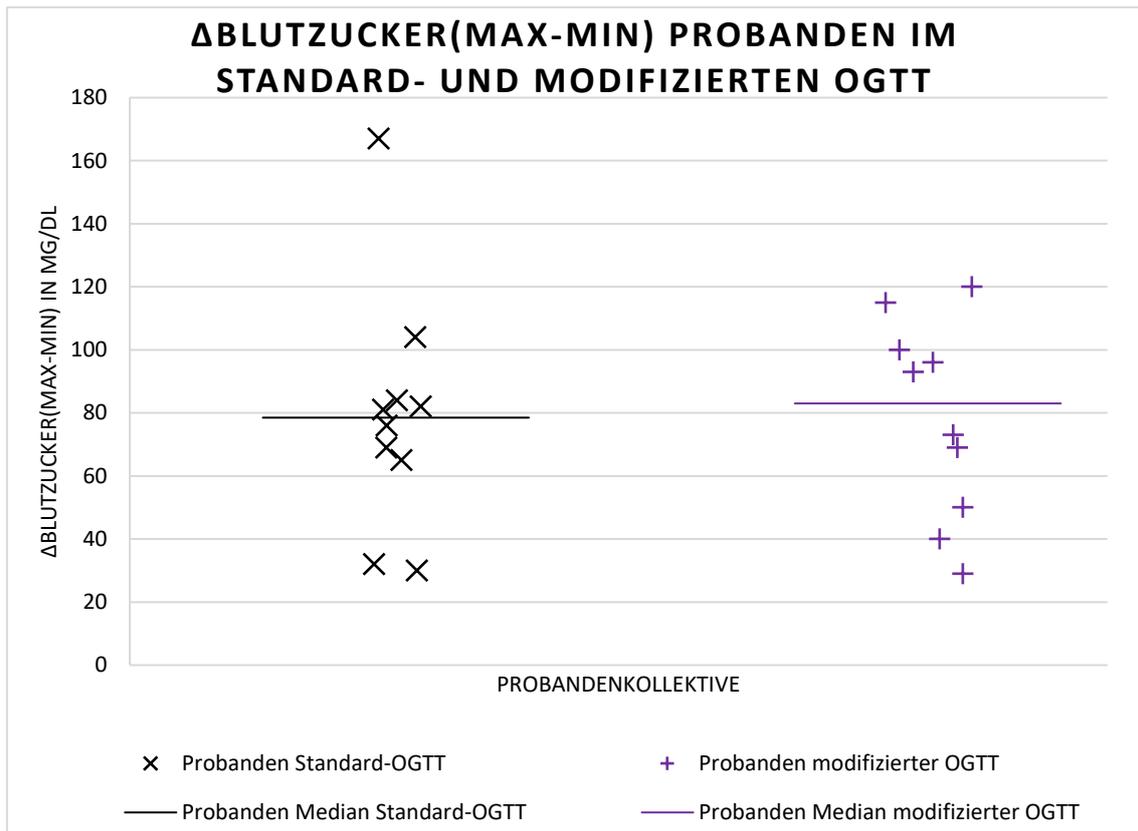


Abbildung 9: Δ Blutzucker (max-min) der Probanden im Standard-OGTT und im mod. OGTT im Vergleich, ICC = 0,629

Außerdem wollten wir beide Testverfahren hinsichtlich der maximalen Insulinausschüttung (Insulinpeak) und hinsichtlich des Δ Insulin (max-min) (maximales Seruminsulin - minimales Seruminsulin) untersuchen. Der mediane Insulinpeak lag im mod. OGTT etwas tiefer als im Standard-OGTT [Median Insulinpeak mod. OGTT 32,5 μ U/ml (19,875 - 40,925) vs. Median Standard-OGTT 40,2 μ U/ml (30,325 - 54,35)] (siehe Abb. 10). Gleiches galt für das Δ Insulin (max-min) [Median Δ Insulin (max-min) mod. OGTT 30,5 μ U/ml (16,9 - 37,75) vs. Median Standard-OGTT 36,55 μ U/ml (27,025 - 50,4)] (siehe Abb. 11). Beim Insulinpeak (ICC = 0,257) ergab sich, genau wie beim Δ Insulin (max-min) (ICC = 0,208) lediglich eine schwache Übereinstimmung.

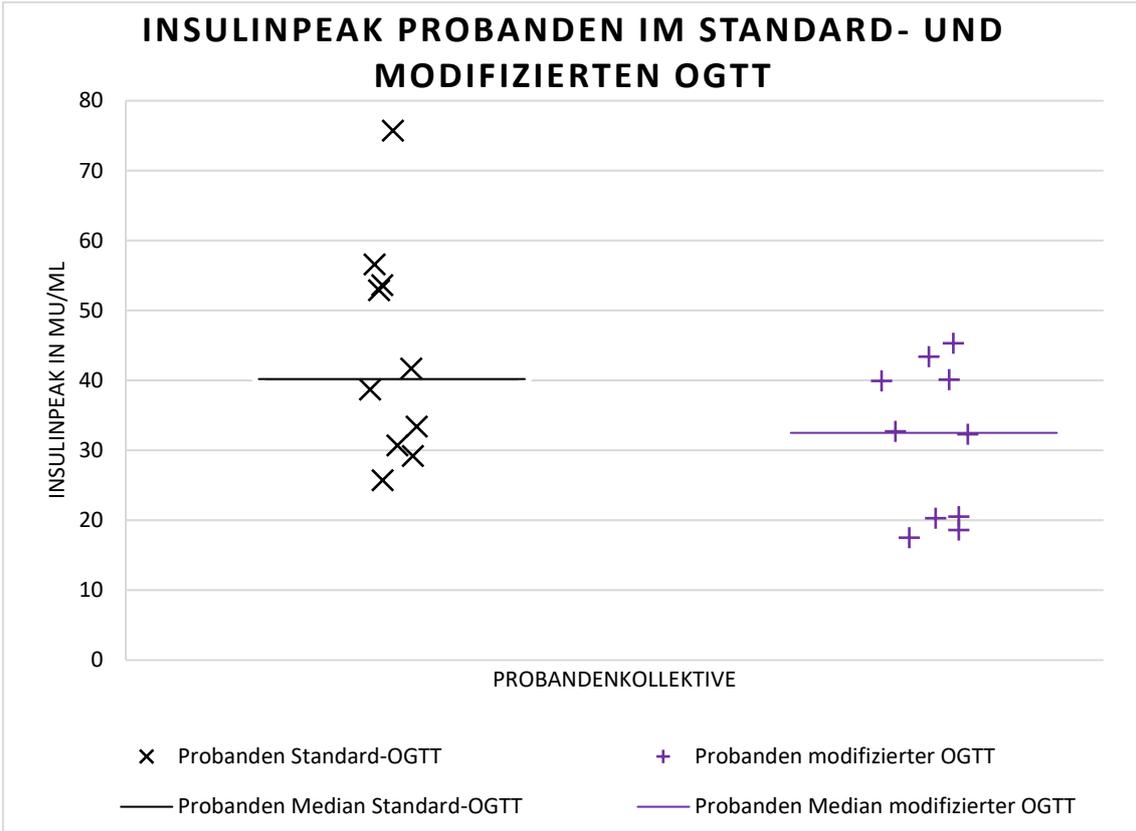


Abbildung 10: Insulinpeak der Probanden im Standard-OGTT und im mod. OGTT im Vergleich, ICC = 0,257

Basischarakteristika RYGB Patienten

Geschlecht	Alter in Jahren	BMI präoperativ in kg/m ²	BMI postoperativ in kg/m ²	Zeit postoperativ in Tagen
männlich N = 9				
Mittelwert	47,8	56,4	36,3	408,4
Median	48,0	54,9	36,5	369,0
Minimum	19,0	48,3	26,8	270,0
Maximum	57,0	72,7	46,4	684,0
weiblich N = 21				
Mittelwert	41,9	50,6	34,9	392,6
Median	42,0	50,5	34,9	392,0
Minimum	25,0	41,2	28,4	300,0
Maximum	66,0	60,6	47,3	490,0
Insgesamt N = 30				
Mittelwert	43,6	52,4	35,3	397,4
Median	43,0	51,8	35,3	387,5
Minimum	19,0	41,2	26,8	270,0
Maximum	66,0	72,7	47,3	684,0

Tabelle 7: Basischarakteristika der RYGB Patienten

Basischarakteristika SG Patienten

Geschlecht		Alter in Jahren	BMI präoperativ in kg/m ²	BMI postoperativ in kg/m ²	Zeit postoperativ in Tagen
männlich	N = 4				
	Mittelwert	51,8	56,7	40,6	412,5
	Median	49,0	55,4	39,3	414,0
	Minimum	42,0	47,4	34,6	354,0
	Maximum	67,0	68,5	49,2	468,0
weiblich	N = 8				
	Mittelwert	49,3	53,4	36,0	393,5
	Median	47,5	53,7	34,3	405,0
	Minimum	32,0	48,9	28,6	312,0
	Maximum	64,0	60,6	46,4	424,0
Insgesamt	N = 12				
	Mittelwert	50,1	54,5	37,5	399,8
	Median	47,5	54,3	36,4	407,5
	Minimum	32,0	47,4	28,6	312,0
	Maximum	67,0	68,5	49,2	468,0

Tabelle 8: Basischarakteristika der SG Patienten

Bezüglich des primären Endpunktes der Häufigkeit der postoperativen Hypoglykämie zeigte sich bei keinem der 12 untersuchten SG Patienten laut unserer Definition ein vorliegendes Spätdumping bzw. eine postoperative Hypoglykämie.

Von den 30 Magenbypass Patienten präsentierten in unserer Studie 5 Patienten (16,7 %) eine Hypoglykämie (siehe Abb. 12). Auch wenn der intuitive Unterschied zwischen den zwei operierten Gruppen deutlich erscheint, ergab sich im exakten Test nach Fisher keine statistische Signifikanz ($p = 0,298$).

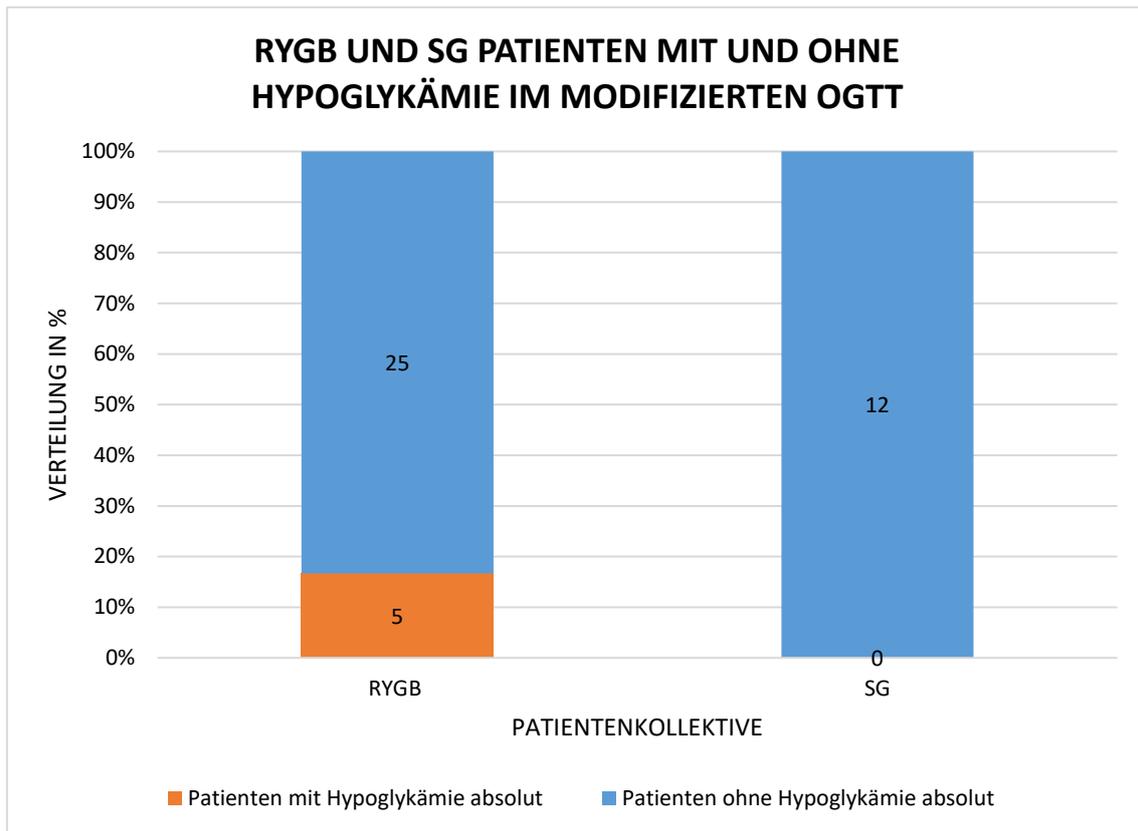


Abbildung 12: Die Häufigkeit einer Hypoglykämie im mod. OGTT in den RYGB und SG Gruppen im Vergleich, $p = 0,298$

Beim Vergleich der Blutzucker-Tiefstwerte der beiden Patientengruppen sah man, dass der Blutzucker der RYGB Patienten tendenziell tiefer abfällt als der Blutzucker der SG Patienten [Median RYGB Patienten 61 mg/dl (47,25 - 78,75) vs. Median SG Patienten 73,54 mg/dl (62,25 - 84)] (siehe Abb. 13). Vergleicht man die Blutzucker-Tiefstwerte der beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-U Test ergab sich hier allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,153$).

In der Gruppe der RYGB Patienten wiesen zwei Patienten deutlich höhere Blutzucker-Tiefstwerte auf als die restlichen Patienten. Einer der beiden Ausreißer, mit einem Blutzucker-Tiefstwert von 268 mg/dl, wurde zur besseren Übersicht der Daten in der Abbildung 13 weggelassen (als Blutzucker-Tiefstwert wurden nur Blutzuckerwerte nach OGTT Beginn gewertet, dementsprechend keine Nüchternwerte vor Einnahme der Glucoselösung). Interessanterweise hatten

diese Patienten allerdings zum Zeitpunkt der Untersuchung auch ohne antidiabetische Therapie einen normwertigen HbA1c.

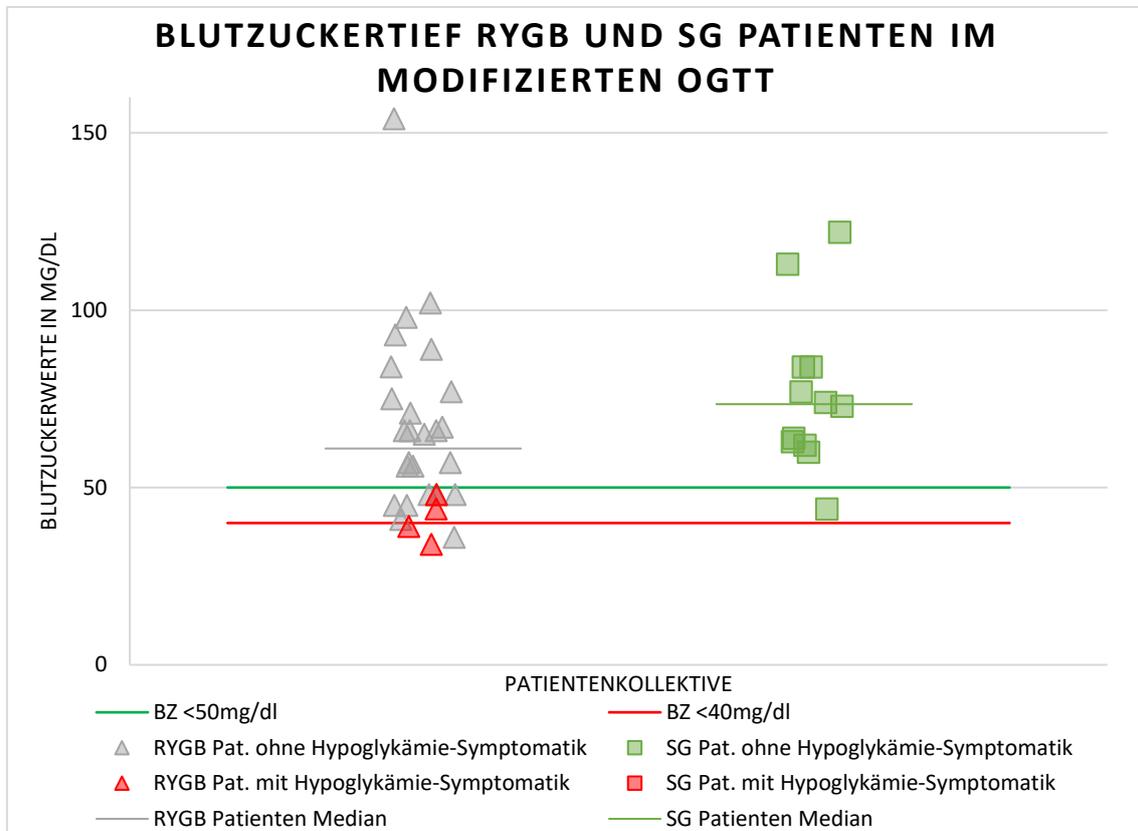


Abbildung 13: Blutzucker-Tiefstwerte der RYGB und SG Patienten mit und ohne Hypoglykämie-Symptomatik im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,153$, RYGB Patient mit 268 mg/dl Blutzucker-Tiefstwert fehlt zur besseren Übersicht der Daten

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Häufigkeit eines Dumping-Syndroms (in Abhängigkeit von der gewählten Definition):

a) Anstieg des Hämatokrits um > 3 % oder Herzfrequenzanstieg um mehr als 10 Schläge/Minute in den ersten 30 Minuten des mod. OGTTs (Frühdumping-Kriterien)

Als Frühdumping-Kriterien sind vor allem ein Anstieg des Hämatokrits um größer 3 % oder ein Herzfrequenzanstieg um mehr als 10 Schläge/Minute (bpm) in

den ersten 30 Minuten des OGTTs etabliert [16, 18]. Es sollte also im Rahmen dieser Studie zusätzlich festgestellt werden, wieviele Patienten laut o.g. Definitionen ein vorliegendes Frühdumping aufweisen.

Es zeigte sich bei 66,7 % der RYGB Patienten und bei 58,3 % der SG Patienten ein Frühdumping (siehe Abb. 14). Wie bereits im Ergebnisteil der Validierung des mod. OGTTs erwähnt, ergab sich allerdings auch bei 50 % der Probanden im mod. OGTT eine positive Testung auf Frühdumping über das Einschlusskriterium des Herzfrequenzanstiegs > 10 bpm und bei 10 % der Probanden in der Gruppe des Standard-OGTTs, bei keinem falsch positiven Probanden bei alleinigem Einschluss über einen Anstieg des Hämatokrits > 3 %.

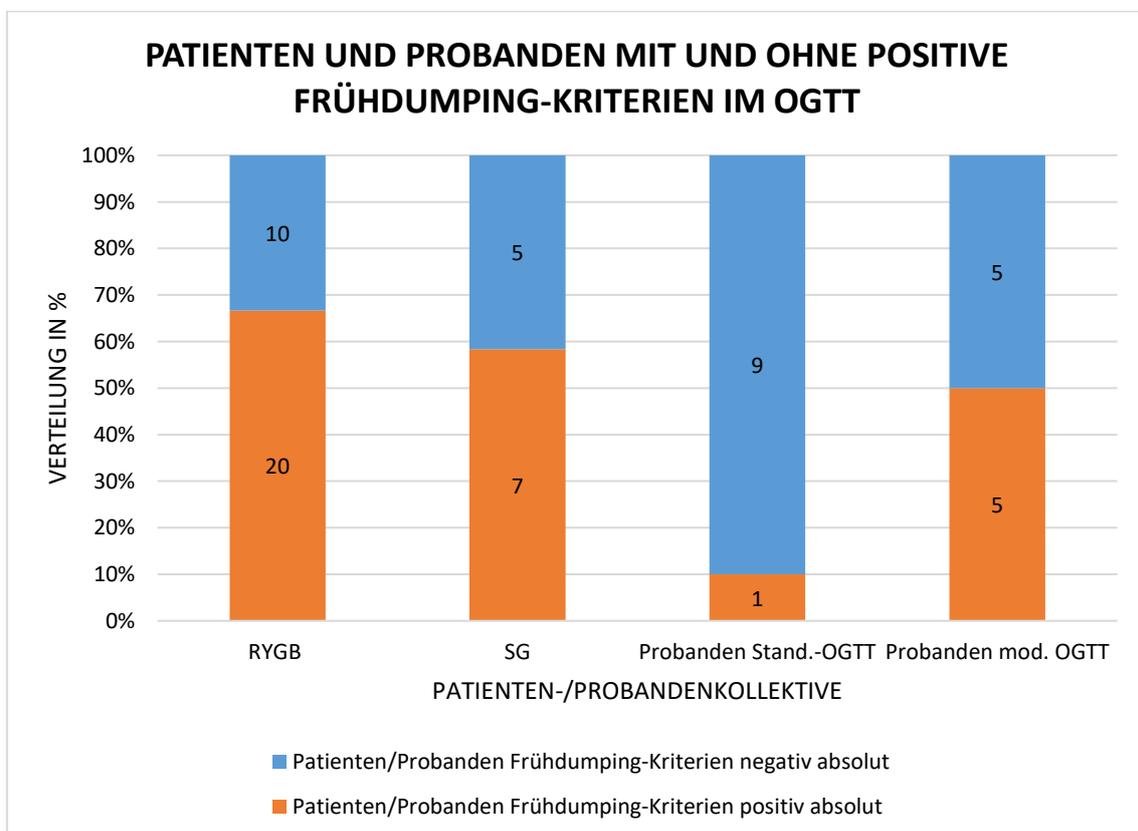


Abbildung 14: Patienten und Probanden mit und ohne positive Frühdumping-Kriterien (Hämatokritanstieg > 3 % und/oder Herzfrequenzanstieg > 10 bpm in den ersten 30 Minuten des mod. OGTTs) im Standard- bzw. mod. OGTT, $p = 0,259$ RYGB vs. SG

Wird als alleiniges Einschlusskriterium für ein positives Frühdumping nur der Anstieg des Hämatokrits > 3 % verwendet, reduziert sich dementsprechend der

Anteil der Frühdumping positiven RYGB Patienten von 66,7 % auf 40,0 % und in der Gruppe der SG Patienten von 58,3 % auf 50,0 % (siehe Abb. 15).

Das Kriterium des Herzfrequenzanstiegs zeigte sich wenig spezifisch (siehe Kapitel 3.1). Wir verwendeten deshalb zur Steigerung der Spezifität der Frühdumping-Kriterien bei folgenden Auswertungen als alleiniges Einschlusskriterium für ein vorliegendes Frühdumping den Anstieg des Hämatokrits > 3 %.

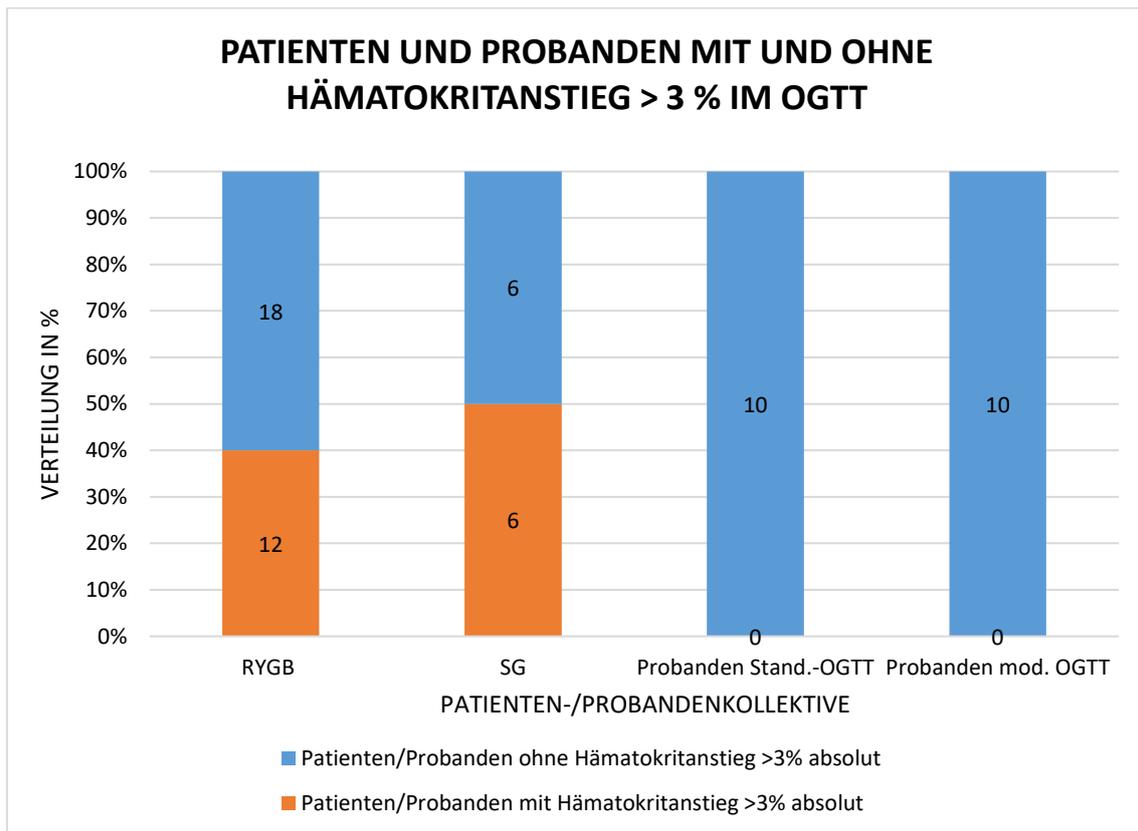


Abbildung 15: Patienten und Probanden mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % in den ersten 30 Minuten des Standard- bzw. mod. OGTTs, $p = 0,350$ RYGB vs. SG, $p = 0,019$ RYGB vs. Probanden, $p = 0,015$ SG vs. Probanden

Zum Vergleich der unterschiedlichen Gruppen führten wir den Chi-Quadrat-Test durch bzw. bei innerhalb der Vergleiche vorhandenen Kategorien mit einer Gesamtanzahl < 5 den exakten Test nach Fisher. Es zeigten sich beim Vergleich der RYGB mit der SG Patientengruppe weder bei beiden o.g. Frühdumping-Kriterien ($p = 0,259$) noch bezüglich des alleinigen Hämatokritanstieges > 3 % ($p = 0,350$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Statistisch signifikant waren allerdings die Unterschiede in Bezug auf den alleinigen Anstieg des Hämatokrits $> 3\%$ zwischen den gesamten bariatrischen Patienten und den Probanden im mod. OGTT ($p = 0,01$), bzw. zwischen den RYGB Patienten und Probanden ($p = 0,019$) und SG Patienten und Probanden ($p = 0,015$) im mod. OGTT.

b) Auftreten typischer Beschwerden postprandial, definiert durch einen Sigstad-Score > 7

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Dumping-Syndroms wird seit geraumer Zeit der Sigstad-Score verwendet. Ein Sigstad-Score > 7 gilt als verdächtig für ein vorliegendes Dumping-Syndrom [16]. Wir werteten deshalb als weiteres eher klinisches Kriterium eines vorliegenden Dumping-Syndroms das generelle Auftreten typischer Beschwerden postprandial, definiert durch einen Sigstad-Score > 7 . Die entsprechenden Daten wurden am ersten Versuchstag und somit unabhängig vom mod. OGTT erhoben.

Es zeigte sich bei 56,7 % der RYGB Patienten und bei 41,7 % der SG Patienten ein Sigstad-Score > 7 (siehe Abb. 16). Es ergaben sich somit bei knapp der Hälfte der bariatrischen Patienten Beschwerden, die für ein vorliegendes Dumping-Syndrom sprechen, mit einem etwas höheren Anteil in der RYGB Patientengruppe.

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Unterschiede im Vorliegen eines Sigstad-Scores > 7 mittels des Chi-Quadrat-Tests, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,773$). Auch ein Vergleich der einzelnen Sigstad-Scores der RYGB und SG Patienten mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,670$), obwohl der Median der Sigstad Scores in der Gruppe der RYGB Patienten mit 8,5 (1 - 14,25) im Vergleich deutlich höher lag als der Median der SG Gruppe mit 4,5 (0 - 14,75) (siehe Abb. 17).

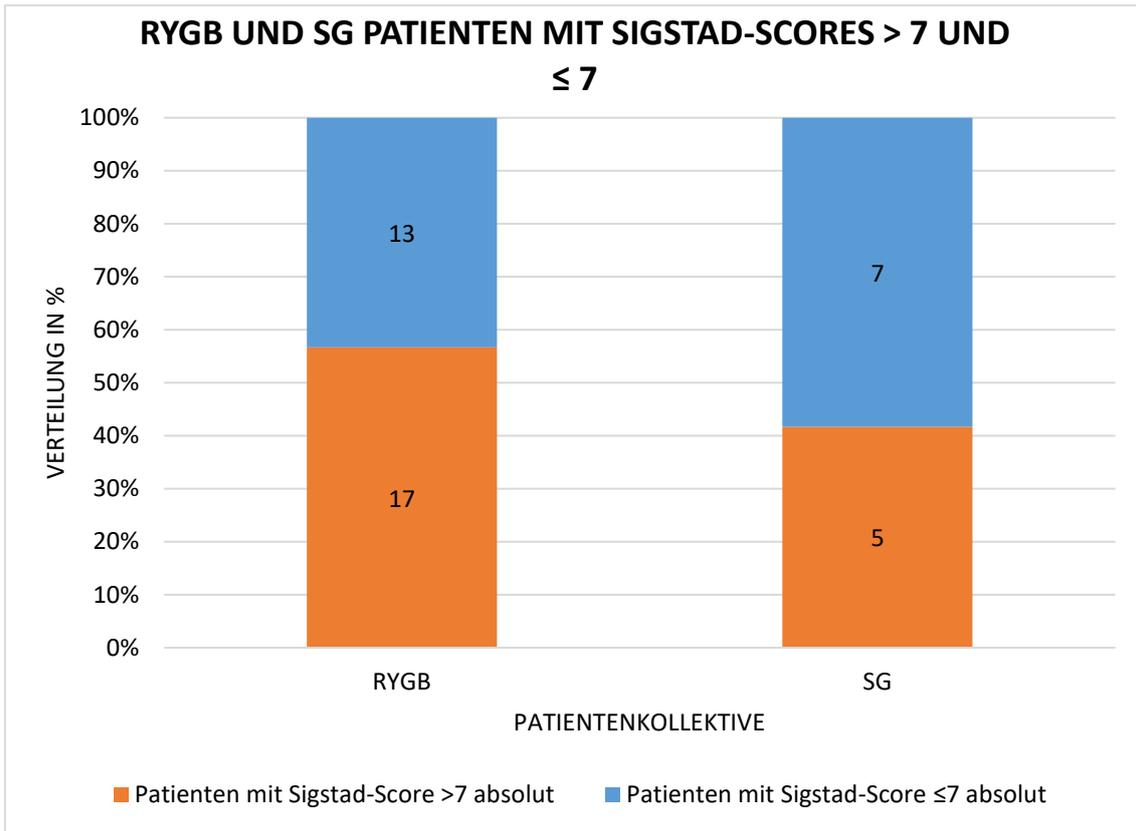


Abbildung 16: Anteil der Patienten mit einem Sigstad-Score > 7 und ≤ 7 der RYGB und SG Patienten im Vergleich, $p = 0,773$

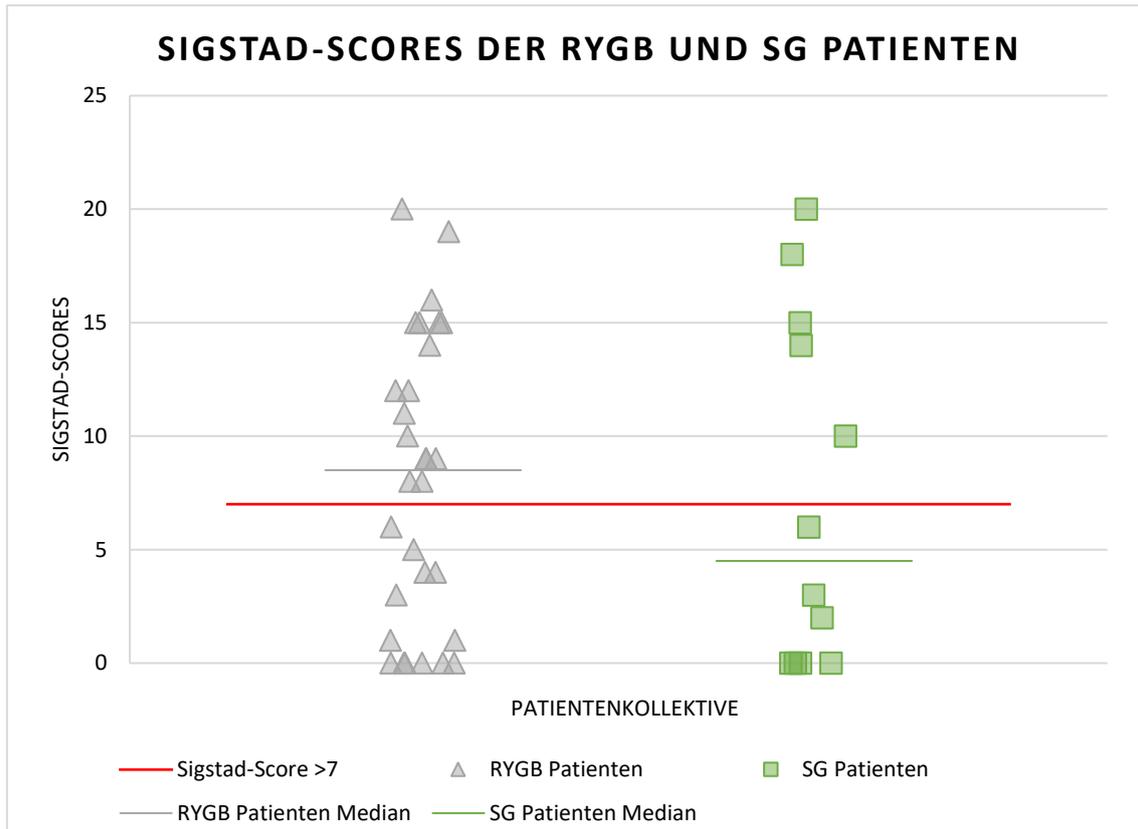


Abbildung 17: Sigstad-Scores der RYGB und SG Patienten im Vergleich, $p = 0,670$

c) Auftreten typischer Beschwerden in einem der beiden durchgeführten Tests (mod. OGTT und ^{13}C -Octanoat-Atemgastest)

Als weiteren Hinweis für das Vorliegen eines Dumping-Syndroms werteten wir das Auftreten typischer Beschwerden (siehe Tab. 2 und 3) in einem der beiden Tests (mod. OGTT und ^{13}C -Octanoat-Atemgastest). Hier gilt vor allem der mod. OGTT aufgrund seiner hohen Kohlenhydratmenge als ein klassischer Provokationstest für das Auftreten von Dumping-Symptomen [21].

Wenn man das alleinige Vorliegen eines einzelnen, teils wenig spezifischen Symptoms, wie z.B. Übelkeit, bereits als „Auftreten typischer Beschwerden“ wertet, lassen sich im mod. OGTT bei 80,0 % der RYGB Patienten und bei 33,3 % der SG Patienten typische Beschwerden nachweisen (siehe Abb. 18). Im exakten Test nach Fisher war der Unterschied zwischen den zwei Patientenkollektiven hier statistisch signifikant ($p = 0,009$).

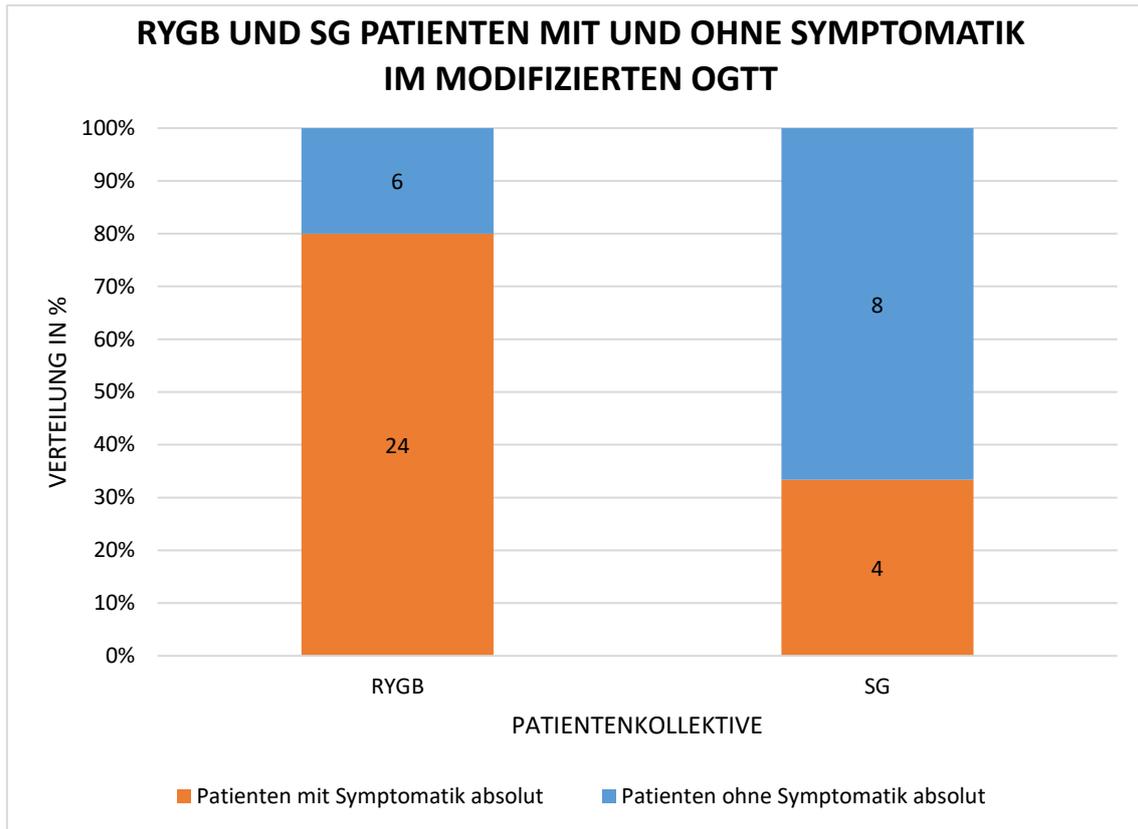


Abbildung 18: Anteil der RYGB und SG Patienten mit mindestens einem DS typischen Symptom im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,009$

Beim ^{13}C -Octanoat-Atemgastest zeigte sich hingegen eine gegensätzliche Verteilung. Bei 90,9 % der SG Patienten ergab sich hier eine typische Symptomatik, allerdings nur bei 55,6 % der RYGB Patienten (siehe Abb. 19). Im exakten Test nach Fisher war diesmal der Unterschied zwischen den Gruppen allerdings gerade nicht signifikant ($p = 0,06$). Insgesamt war das Auftreten typischer Beschwerden nach o.g. Einschlusskriterien in den zwei durchgeführten Tests relativ häufig.

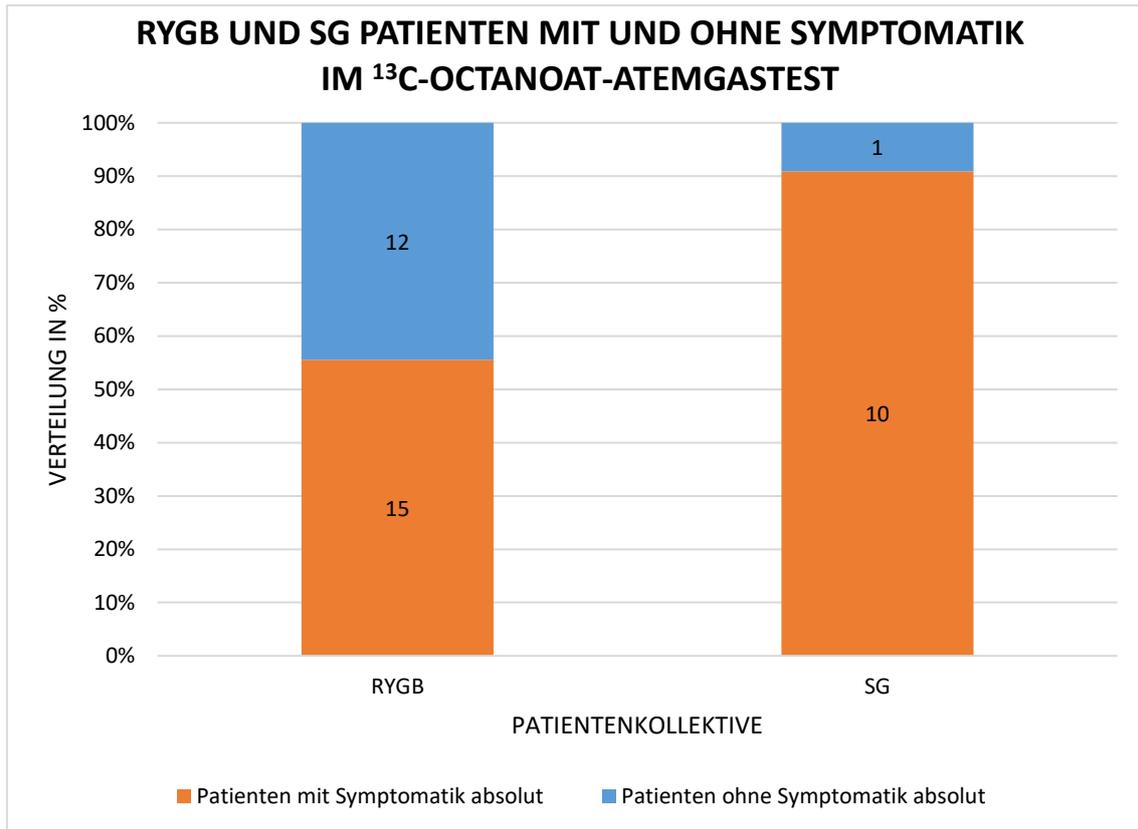


Abbildung 19: Anteil der RYGB und SG Patienten mit mindestens einem DS typischen Symptom im ¹³C-Octanoat-Atemgastest im Vergleich, $p = 0,06$

3.3.2 Unterschiede im Verlauf des Seruminsulins und des Blutzuckers im modifizierten OGTT zwischen den beiden operierten Patienten-Gruppen und Probanden

Wir haben zum einen die Unterschiede zwischen den beiden operierten Gruppen im mod. OGTT untersucht und zum anderen den Vergleich zur gesunden Probandengruppe. Auf statistisch signifikante Unterschiede wurde jeweils mittels Mann-Whitney-U-Test getestet.

Hinsichtlich des Blutzuckertiefs fiel auf, dass die RYGB Gruppe die tendenziell tieferen Blutzuckerwerte aufwies [Median RYGB 61 mg/dl (47,25 - 78,75) vs. Median SG 73,5 mg/dl (62,25 - 84), $p = 0,153$]. Der Median der Probandengruppe bewegte sich zwischen der RYGB und SG Gruppe [Median Probanden 65 mg/dl (59,5 - 72), $p = 0,469$ für Probanden vs. RYGB, $p = 0,203$ für Proban-

den vs. SG] (siehe Abb. 20 und 21). Ein grundsätzlicher Unterschied bestand darin, dass ausschließlich in der RYGB Gruppe laut o.g. Definition Hypoglykämien auftraten. Allerdings waren die Unterschiede zwischen der RYGB, SG und Probanden Gruppe im Mann-Whitney-U-Test nicht statistisch signifikant.

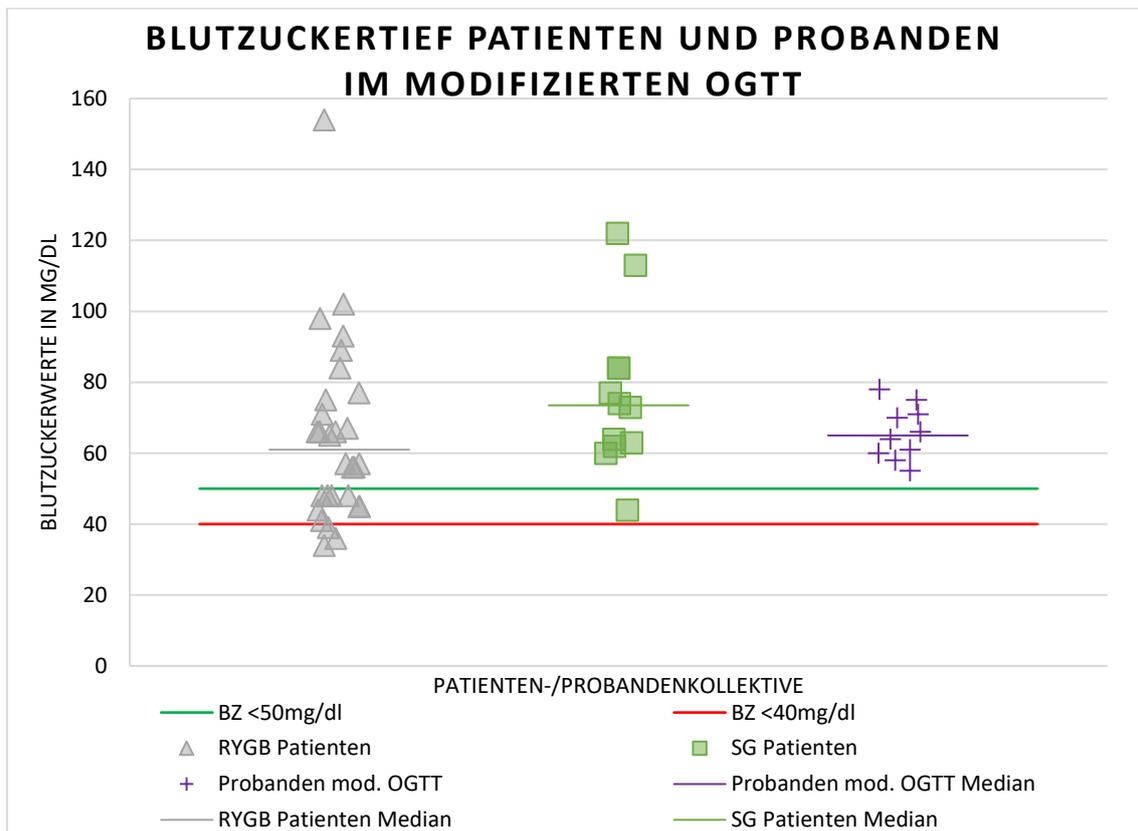


Abbildung 20: Blutzucker-Tiefstwerte der Probanden, RYGB und SG Patienten im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,153$ RYGB vs. SG, $p = 0,469$ RYGB vs. Probanden, $p = 0,203$ SG vs. Probanden, RYGB Patient mit 268 mg/dl Blutzucker-Tiefstwert fehlt zur besseren Übersicht der Daten

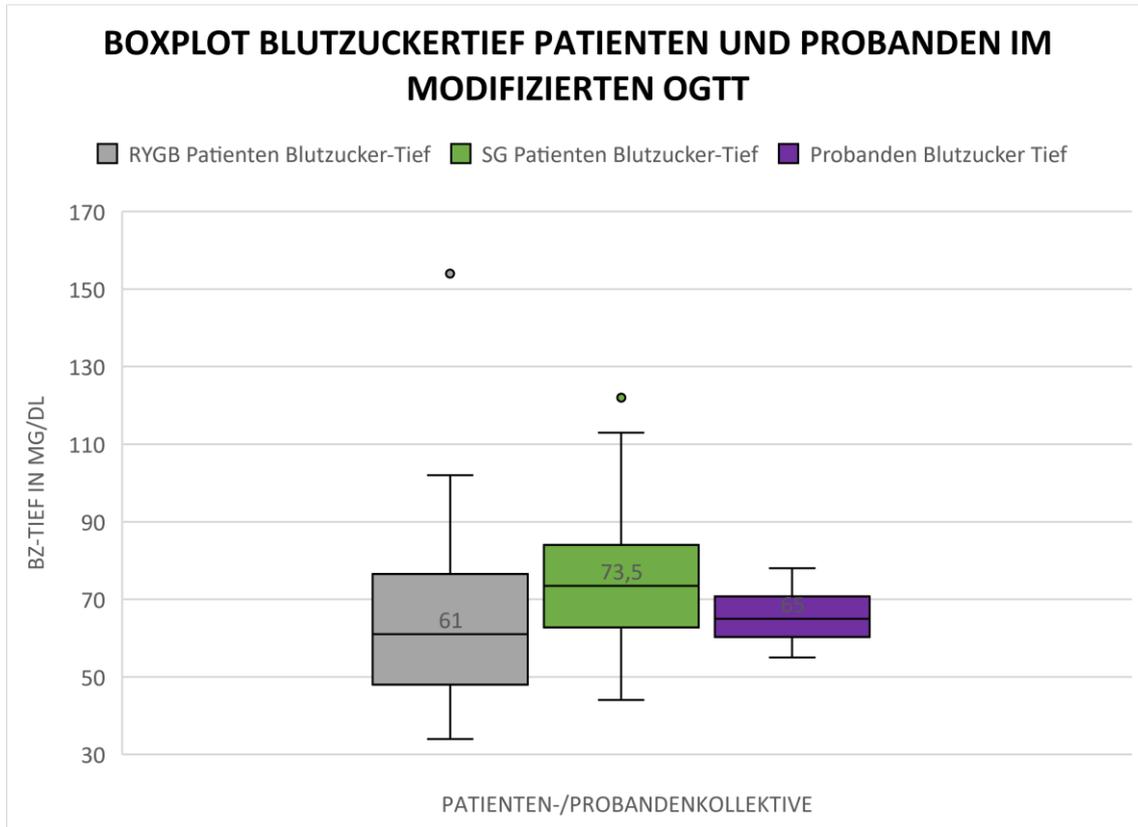


Abbildung 21: Boxplot der Blutzucker-Tiefstwerte der Probanden, RYGB und SG Patienten im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,153$ RYGB vs. SG, $p = 0,469$ RYGB vs. Probanden, $p = 0,203$ SG vs. Probanden

Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens des Blutzuckertiefs zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zum Zeitpunkt 150 Minuten mit je nach Patienten-/Probandenkollektiv teils ähnlichen Ausschlägen bei 120 und 180 Minuten (siehe Abb. 22). Der Messzeitpunkt des Trail-Making-Test B zum Zeitpunkt 150 Minuten scheint sich somit mit den meisten Blutzuckertiefs zu decken.

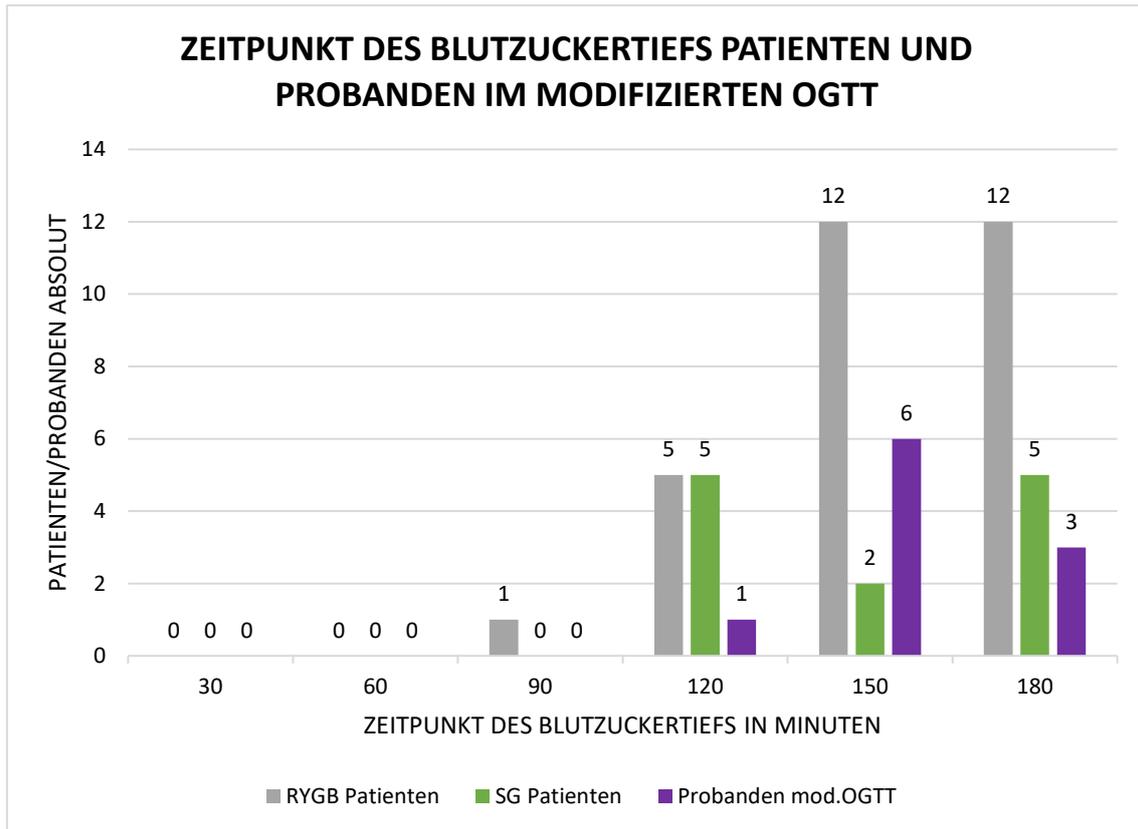


Abbildung 22: Zeitpunkt des Auftretens des Blutzuckertiefs im mod. OGTT der Probanden, RYGB und SG Patienten im Vergleich

Zudem bestimmten wir das Δ Blutzucker (max-min), da sich vor allem bei RYGB Patienten ein zunächst schneller Anstieg des Blutzuckers mit einer konsekutiven überschießenden Insulinantwort und einem daraus resultierenden rapiden Abfall des Blutzuckers gezeigt hat. Als Δ Blutzucker (max-min) definierten wir, die Differenz zwischen dem maximal und minimal gemessenen Blutzucker während des gesamten mod. OGTT (Anmerkung: wie oben angemerkt mit Ausnahme des Nüchternblutzuckers vor Testbeginn). Die Δ Blutzucker (max-min) Werte in der RYGB Gruppe zeigten sich mit Abstand am höchsten [Median RYGB 141 mg/dl (105,25 - 162,25) vs. Median SG 100 mg/dl (74,25 - 123) vs. Median Probanden 83 mg/dl (47,5 - 103,75)] (siehe Abb. 23). Ein Ausreißer präsentierte dabei sogar ein Delta von 346 mg/dl während des mod. OGTT. Vergleicht man die verschiedenen Gruppen hinsichtlich ihrer Unterschiede mittels Mann-Whitney-U Test auf statistische Signifikanz, zeigte sich zwischen der RYGB und der SG Gruppe ($p = 0,037$) sowie zwischen der RYGB und Proban-

den Gruppe ($p = < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied. Zwischen der SG und der Probandengruppe hingegen war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,140$).

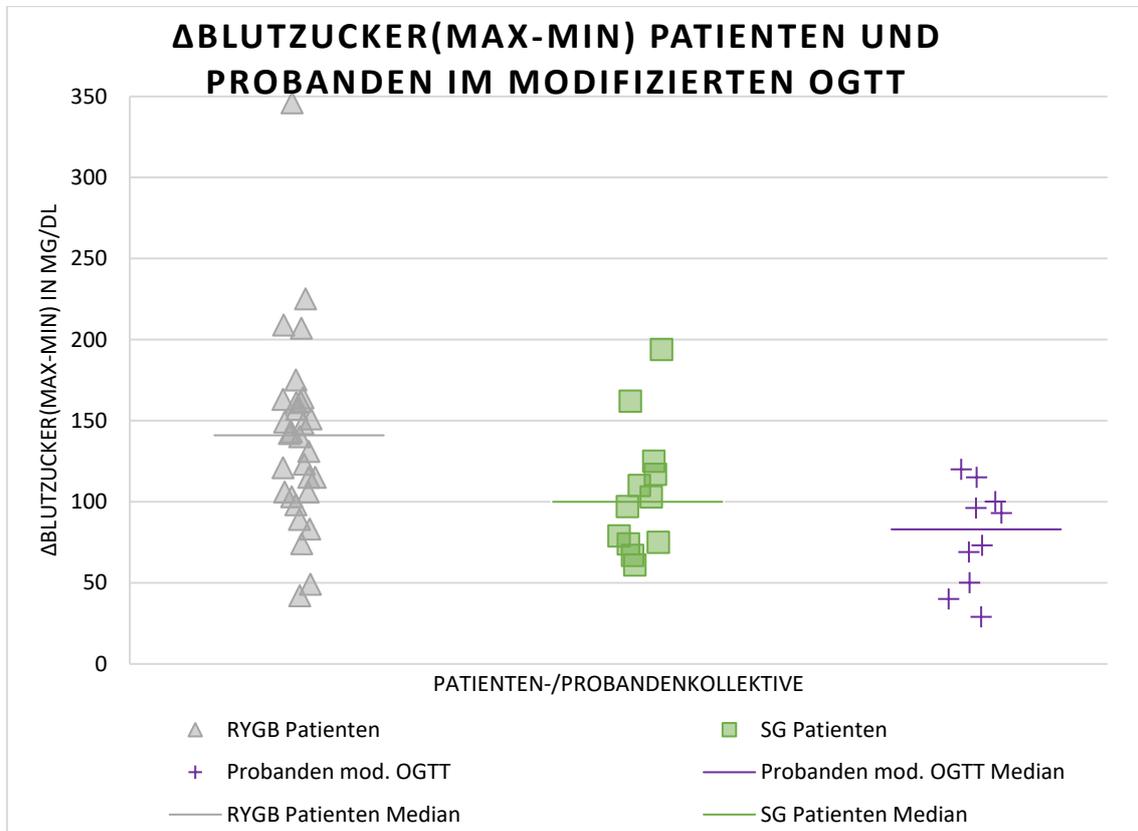


Abbildung 23: Δ Blutzucker (max-min) der Probanden, RYGB und SG Patienten im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,037$ RYGB vs. SG, $p = < 0,001$ RYGB vs. Probanden, $p = 0,140$ SG vs. Probanden

Passend zu den hohen Δ Blutzucker (max-min) Werten der RYGB Gruppe zeigte sich auch eine entsprechend hohe maximale Insulinantwort im mod. OGTT (Insulinpeak). Hier ergaben sich deutlich höhere Insulinspiegel im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen [Median RYGB 118 μ U/ml (81,5 – 181,5) vs. Median SG 49,15 μ U/ml (39,075 - 69,85) vs. Median Probanden 32,5 μ U/ml (19,875 - 40,925)] (siehe Abb. 24). Im Vergleich der Gruppen bezüglich des Insulinpeaks im mod. OGTT mittels Mann-Whitney-U-Test zeigten sich zwischen der RYGB und SG Gruppe ($p = < 0,001$) sowie zwischen der RYGB und Probandengruppe ($p = < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede. Auch zwischen der SG und der Probandengruppe waren diese Unterschiede noch statis-

tisch signifikant ($p = 0,004$). Es zeigt sich also insgesamt eine deutliche ausgeprägtere Insulinantwort in beiden bariatrischen Gruppen, bei jedoch einer im Vergleich deutlich höheren Insulinausschüttung in der RYGB Gruppe.

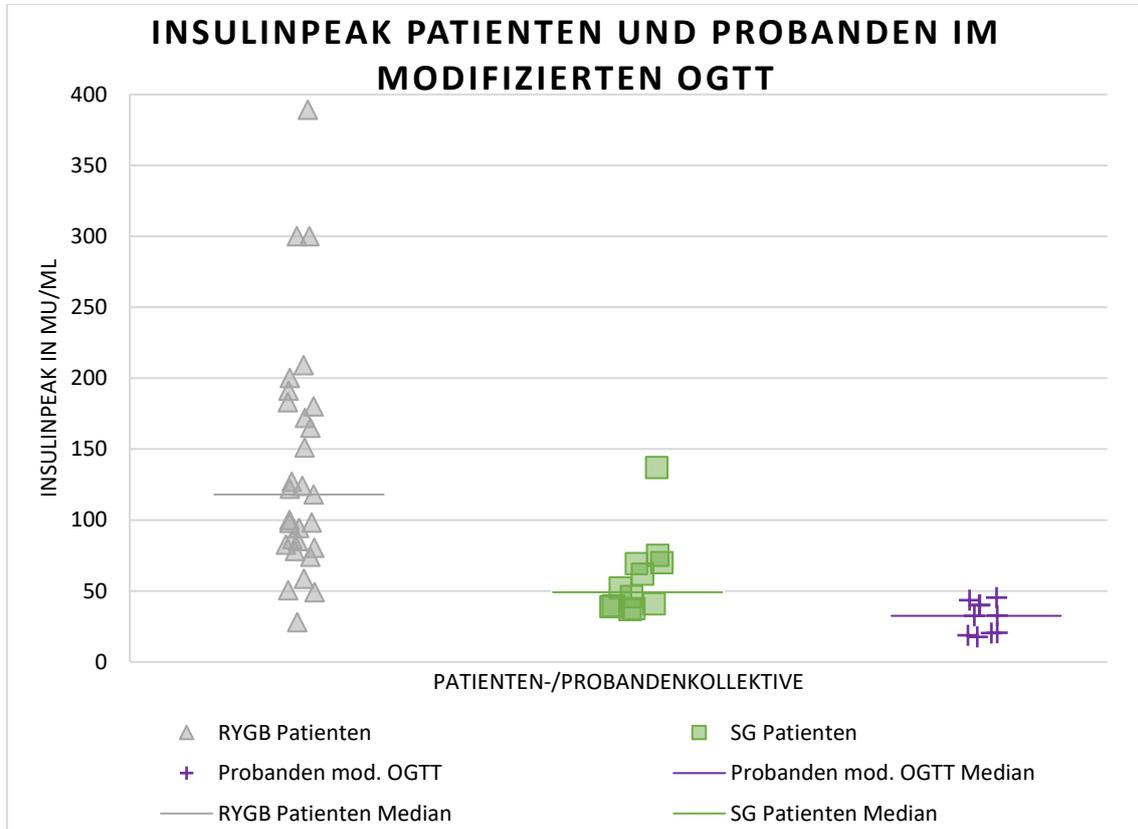


Abbildung 24: Insulinpeak der Probanden, RYGB und SG Patienten im mod. OGTT im Vergleich, $p = < 0,001$ RYGB vs. SG, $p = < 0,001$ RYGB vs. Probanden, $p = 0,004$ SG vs. Probanden

Der Zeitpunkt der maximalen Insulinantwort lag v.a. in den Gruppen der bariatrischen Patienten ungefähr bei 60 Minuten (siehe Abb. 25).

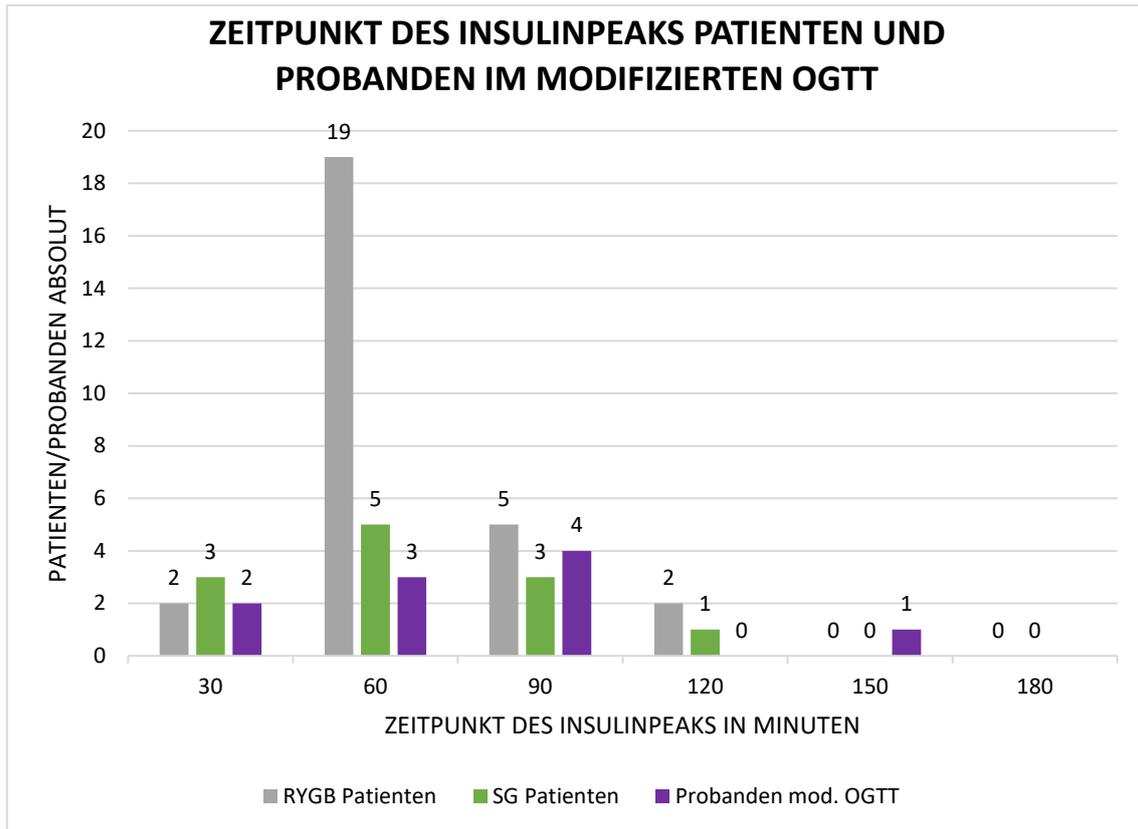


Abbildung 25: Zeitpunkt des Auftretens des Insulinpeaks im mod. OGTT der Probanden, RYGB und SG Patienten im Vergleich

Bezüglich des Δ Insulin (max-min) im modifizierten OGTT, welches sich analog zum Δ Blutzucker (max-min) aus der Differenz des maximal und minimal gemessenen Insulinspiegels zusammensetzt, zeigte sich erwartungsgemäß ein ähnliches Bild wie bei den Insulinpeak-Werten. Auch hier ergaben sich massiv erhöhte Δ Insulin (max-min) Werte in der RYGB Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen [Median RYGB 106,05 μ U/ml (77,55 - 173) vs. Median SG 45,95 μ U/ml (37 - 63,05) vs. Median Probanden 30,5 μ U/ml (16,9 - 37,75)] (siehe Abb. 26). Im Vergleich der Gruppen bezüglich des Δ Insulin (max-min) im mod. OGTT mittels Mann-Whitney-U-Test zeigten sich zwischen der RYGB und SG Gruppe ($p = < 0,001$) sowie zwischen der RYGB und Probandengruppe ($p = < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede. Auch zwischen der SG und der Probandengruppe waren diese Unterschiede noch statistisch signifikant ($p = 0,002$).

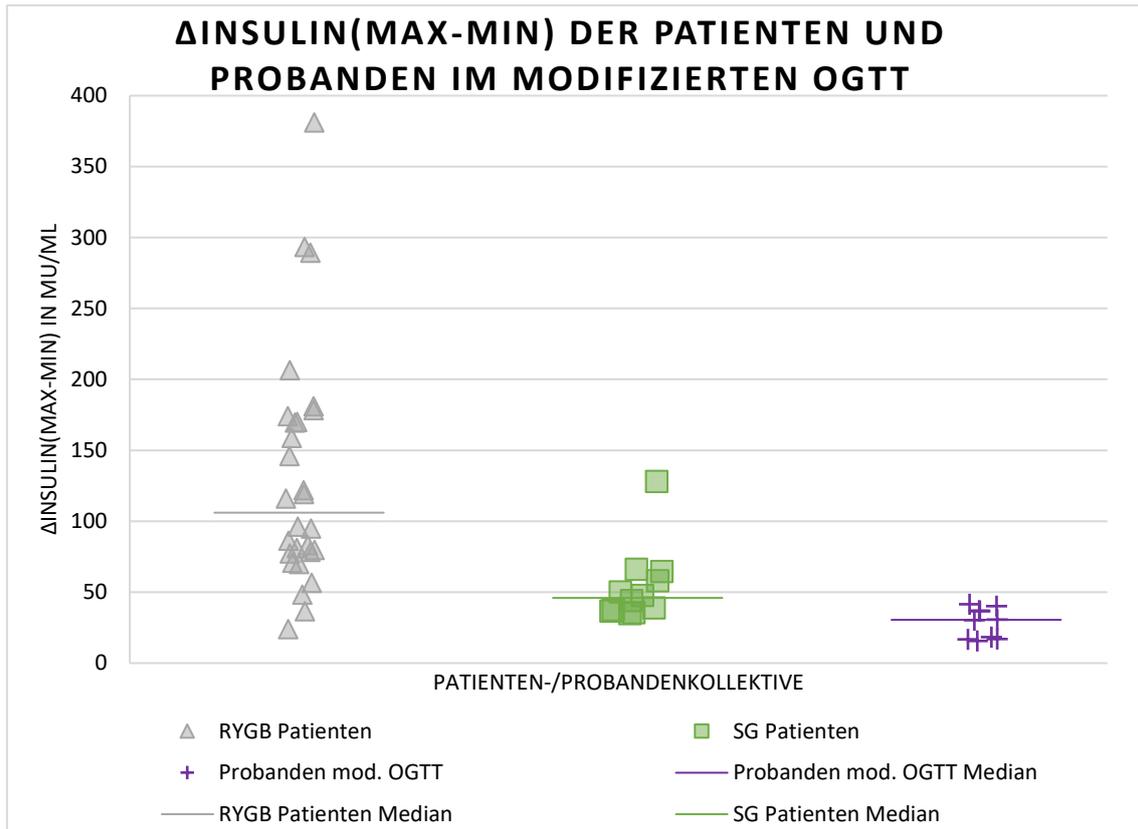


Abbildung 26: Δ Insulin (max-min) der Probanden, RYGB und SG Patienten im mod. OGTT im Vergleich, $p = < 0,001$ RYGB vs. SG, $p = < 0,001$ RYGB vs. Probanden, $p = 0,002$ SG vs. Probanden

3.3.3 Häufigkeit des Auftretens von Kriterien eines Dumping-Syndroms im modifizierten OGTT bei anamnestisch beschwerdefreien Patienten (Sigstad-Score < 4) vs. bei anamnestisch symptomatischen Patienten (Sigstad-Score > 7 bzw. 4-7)

Im Rahmen dieser Fragestellung sollte vor allem evaluiert werden, inwiefern eine Übereinstimmung zwischen pathologischen Sigstad-Scores außerhalb des Studiensettings und dem Vorliegen von positiven Früh- und Spätdumping-Kriterien im mod. OGTT besteht. Oder anders formuliert, ob Patienten, die im mod. OGTT Früh- oder Spätdumping-Kriterien erfüllen, auch generell postprandial über typische Beschwerden klagen. Sigstad-Scores < 4 sprechen gegen

und Scores > 7 für ein vorliegendes Dumping-Syndrom. Der Bereich 4-7 hingegen gilt als eine diagnostische Grauzone.

Wird die Unterscheidung anhand eines Grenzwertes von Sigstad-Score < 4 bzw. ≥ 4 getroffen, zeigte sich in der Gruppe der RYGB Patienten mit Hypoglykämie ein Anteil von 80 % mit einem Sigstad-Score ≥ 4 . In der Gruppe der RYGB Patienten ohne Hypoglykämie lag dieser etwas darunter bei 68 % (siehe Abb. 27). Zur Testung der statistischen Signifikanz zwischen den jeweiligen Gruppen wurde stets der exakte Test nach Fisher verwendet. Beim Vergleich der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie ergab sich hieraus keine statistische Signifikanz ($p = 1,000$).

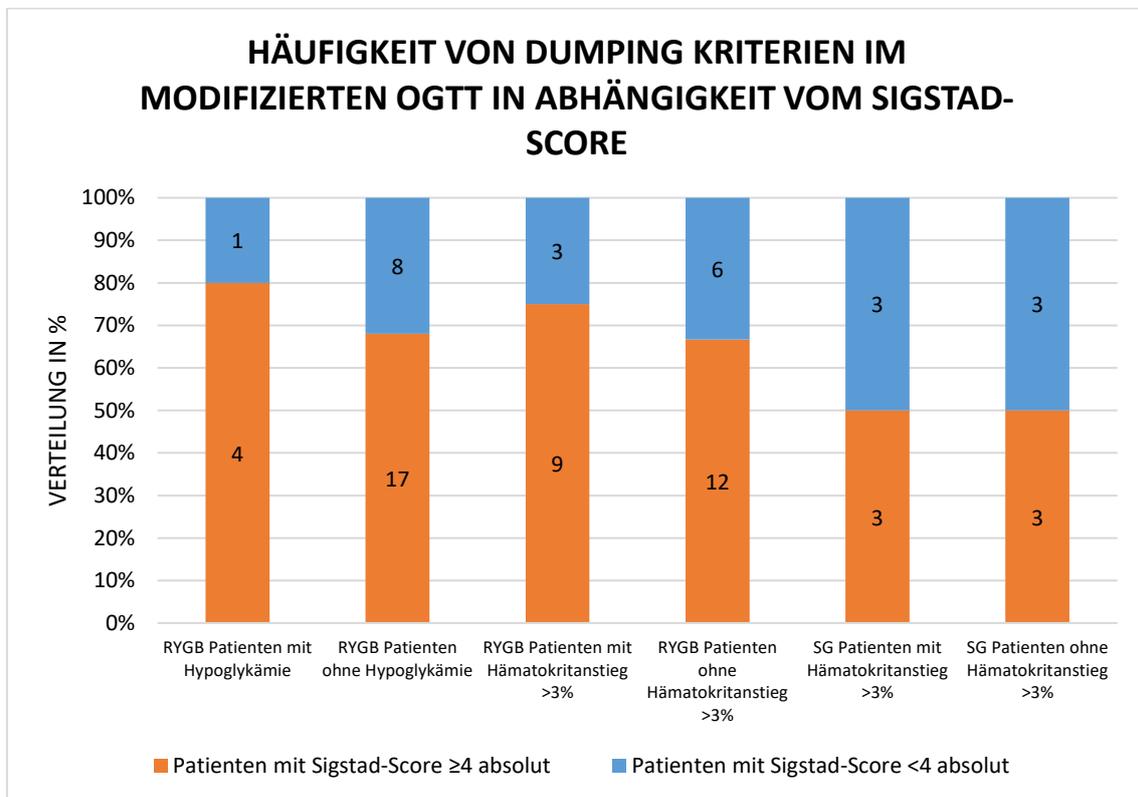


Abbildung 27: Häufigkeit von Dumping-Kriterien (Hämatokritanstieg > 3 %, Hypoglykämie) bei RYGB und SG Patienten im modifizierten OGTT in Abhängigkeit vom Sigstad-Score (Sigstad-Score ≥ 4 und < 4), $p = 1,000$ RYGB mit vs. ohne Hypoglykämie, $p = 0,704$ RYGB mit vs. ohne Hämatokritanstieg > 3 %, $p = 1,000$ SG mit vs. ohne Hämatokritanstieg > 3 %

Wird als Grenzwert ein Sigstad-Score > 7 bzw. ≤ 7 verwendet, reduziert sich dementsprechend der Anteil der RYGB Hypoglykämie Patienten mit einem

Sigstad-Score > 7 von vormals 80 % auf 60 % und in der Gruppe der RYGB Patienten ohne Hypoglykämie von 68 % auf 56 % (siehe Abb. 28). Auch bei der Einteilung Sigstad-Score > 7 bzw. ≤ 7 ergab sich zwischen den beiden RYGB-Gruppen hinsichtlich ihrer Unterschiede keine statistische Signifikanz ($p = 1,000$). Betrachtet man die RYGB-Gruppen mit und ohne Frühdumping (Hämatokritanstieg $> 3\%$) haben bei den Patienten mit Hämatokritanstieg $> 3\%$ 75 % einen Sigstad-Score ≥ 4 im Vergleich zu 66,7% in der Gruppe der RYGB-Patienten ohne Hämatokritanstieg (siehe Abb. 27). Wählt man den als pathologisch definierten Sigstad-Score von 7 als Unterscheidungskriterium, haben noch 58,3% der Patienten mit Hämatokritanstieg bzw. 55,6% der Patienten ohne Hämatokritanstieg einen pathologischen Sigstad-Score (siehe Abb. 28). Weder im Rahmen der Unterscheidung anhand eines Sigstad-Scores ≥ 4 ($p = 0,704$), noch bei Unterscheidung mittels Sigstad-Score > 7 ($p = 1,000$) zeigte sich zwischen den beiden RYGB Gruppen mit und ohne Hämatokritanstieg $> 3\%$ ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der SG Patienten mit Hämatokritanstieg $> 3\%$ ergab sich prozentual gesehen sogar ein gleich häufiges Vorliegen von Sigstad-Scores ≥ 4 wie in der Gruppe ohne Hämatokritanstieg $> 3\%$. Würde anhand eines Sigstad-Scores > 7 unterschieden zeigte sich sogar ein niedrigerer Anteil von Patienten mit einem Sigstad-Score > 7 in der Gruppe der Patienten mit Hämatokritanstieg $> 3\%$ (33,3 %) als in der Gruppe ohne Hämatokritanstieg $> 3\%$ (50 %). Wobei zu erwähnen bleibt, dass die Gruppe der SG Patienten mit $n = 12$ relativ klein ist und hier einzelne Patienten schon zu prozentual großen Schwankungen führen. Bei den SG Patienten war der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Hämatokritanstieg $> 3\%$ auch nicht statistisch signifikant (jeweils $p = 1,000$).

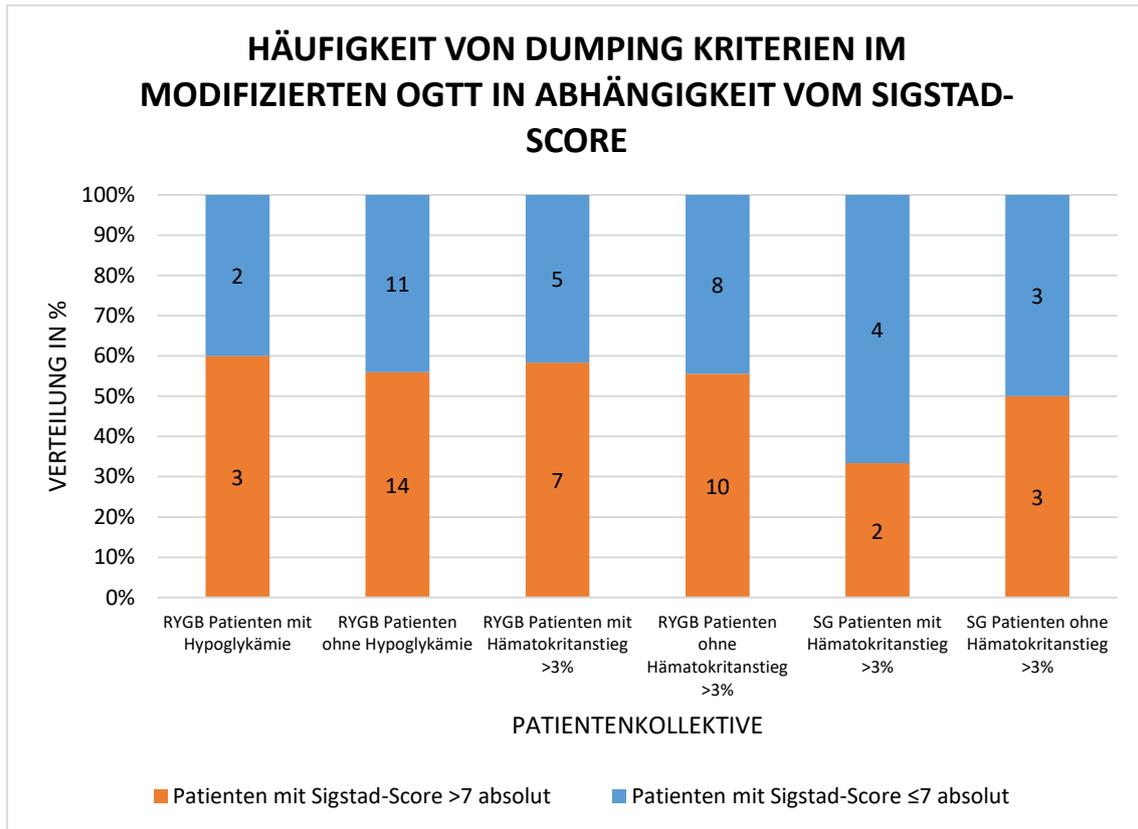


Abbildung 28: Häufigkeit von Dumping-Kriterien (Hämatokritanstieg > 3 %, Hypoglykämie) bei RYGB und SG Patienten im modifizierten OGTT in Abhängigkeit vom Sigstad-Score (Sigstad-Score > 7 und ≤ 7), $p = 1,000$ RYGB mit vs. ohne Hypoglykämie, $p = 1,000$ RYGB mit vs. ohne Hämatokritanstieg > 3 %, $p = 1,000$ SG mit vs. ohne Hämatokritanstieg > 3 %

3.3.4 Eignet sich der ^{13}C -Octanoat-Atemgastest zur Detektion eines Dumping-Syndroms?

Da das Dumping-Syndrom mit einer beschleunigten Magenpassage einhergeht, haben wir neben dem mod. OGTT zusätzlich den ^{13}C -Octanoat-Atemgastest zur Überprüfung der Magenpassage durchgeführt. Es sollte überprüft werden ob sich anhand der Ergebnisse im Atemgastest ggf. ein vorliegendes Dumping-Syndrom vorhersagen lässt bzw. sich die Ergebnisse des mod. OGTT durch den ^{13}C -Octanoat-Atemgastest reproduzieren lassen.

Es wurde zum einen die $t_{1/2}$ Zeit bestimmt, also die Zeit nach der die erste Hälfte des mit der Testmahlzeit zugeführten Substrates den Magen verlassen

hat, hier gilt eine Zeit < 75 Minuten als beschleunigt. Zum anderen wurde die tlag Zeit bestimmt, also der Zeitpunkt der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit, hier gilt eine Zeit < 50 Minuten als beschleunigt.

Beim Vergleich der RYGB mit der SG Patientengruppe zeigte sich zunächst, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer t1/2 Zeit nur geringfügig unterscheiden [Median RYGB 95 Min. (71 - 108) vs. Median SG 102 Min. (84 - 109)] (siehe Abb. 29). Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,546). Außerdem fiel auf, dass in beiden Patientengruppen ein Großteil der Patienten eine normwertige t1/2 Zeit aufweist, mit nur einem geringen Anteil beschleunigter t1/2 Testzeiten (RYGB 29,63 % vs. SG 9,09 %).

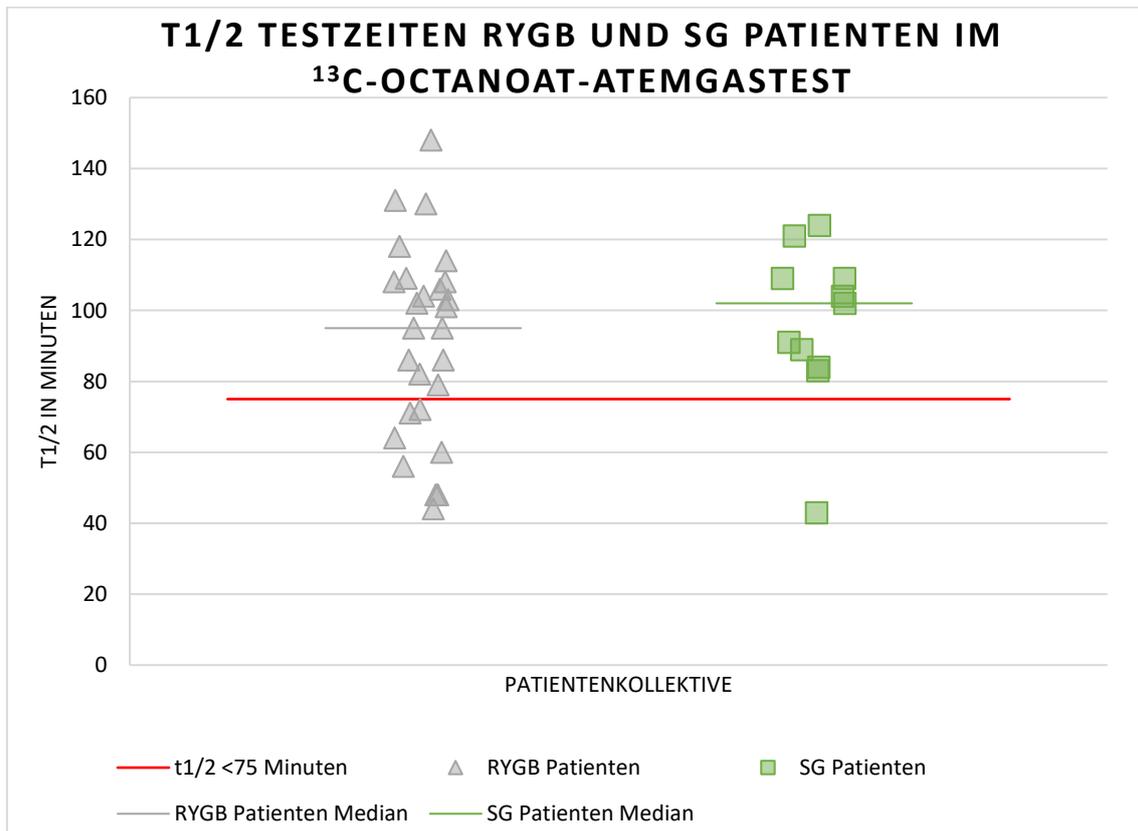


Abbildung 29: t1/2 Testzeiten der RYGB und SG Patienten im ¹³C-Octanoat-Atemgastest im Vergleich, p = 0,546

Vergleicht man die tlag Zeiten der RYGB und SG Patienten, sprich die Zeitpunkte der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit, gelten hier tlag Zeiten < 50

Minuten als beschleunigt. Es zeigte sich hier in der RYGB Gruppe eine deutliche Beschleunigung im Vergleich zur SG Gruppe [Median RYGB Patienten 38 Min. (25 - 53) vs. Median SG Patienten 53 Min. (48 - 62)] (siehe Abb. 30). Im Mann-Whitney-U-Test war dieser Unterschied auch statistisch signifikant ($p = 0,021$). Die RYGB Patienten wiesen also einen im Vergleich zur SG Gruppe, aber auch in Bezug auf den Referenzbereich, deutlich verfrühten Zeitpunkt der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit auf.

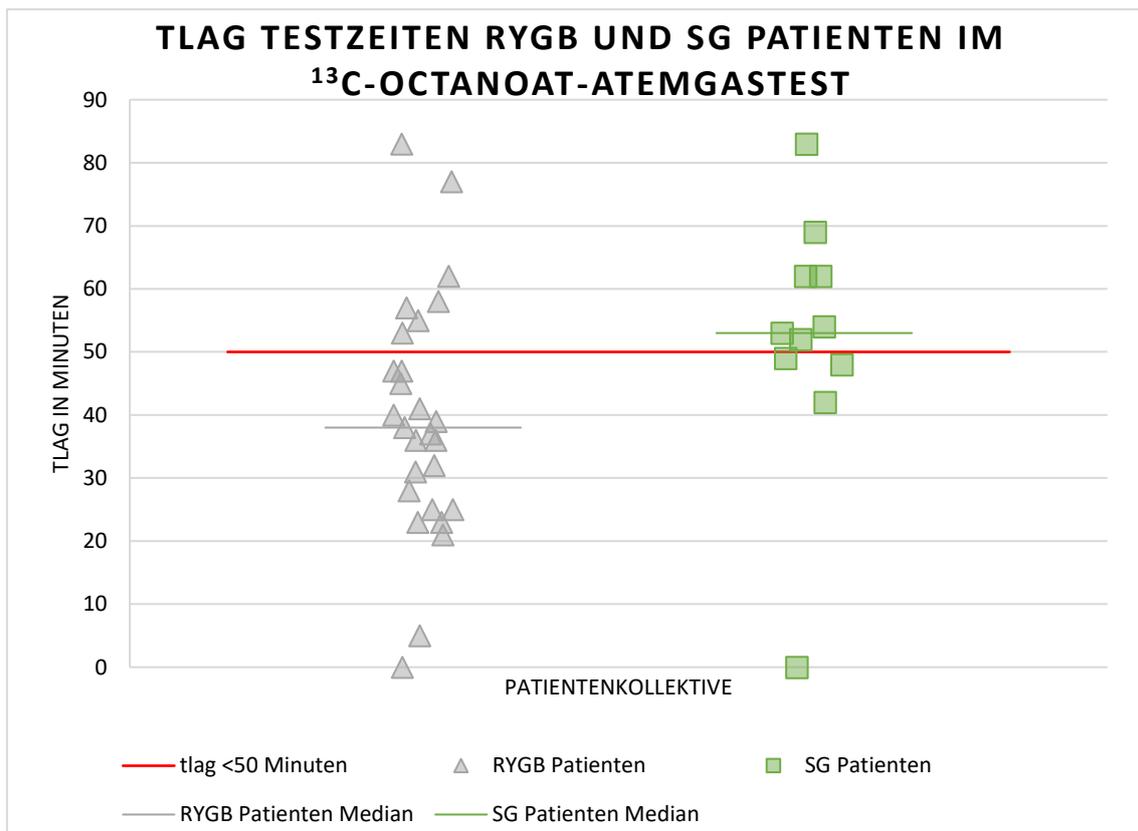


Abbildung 30: tlag Testzeiten der RYGB und SG Patienten im ¹³C-Octanoat-Atemgastest im Vergleich, $p = 0,021$

Beim Vergleich der t_{1/2} Testzeiten der RYGB Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % im mod. OGTT zeigte sich erstaunlicherweise in der Gruppe mit Hämatokritanstieg > 3 % eine deutlich langsamere t_{1/2} Zeit, als in der Gruppe ohne Hämatokritanstieg [Median RYGB mit Hämatokritanstieg > 3 % 103 Min. (95 - 130) vs. Median RYGB ohne Hämatokritanstieg > 3 % 84 Min. (62,75 - 105,5)] (siehe Abb. 31). Im Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test war der Unterschied hier sogar statistisch signifikant ($p = 0,034$). Anders ausge-

drückt zeigten also Patienten mit einem positiven Frühdumping im mod. OGTT eine weitestgehend normale $t_{1/2}$ Testzeit, also Zeit nach der die erste Hälfte der Testmahlzeit den Magen verlassen hat, während die Patienten, die Frühdumping negativ waren, eine im Vergleich signifikant beschleunigte $t_{1/2}$ Zeit aufwiesen. Zu betonen ist allerdings, dass beide Gruppen mit ihrem Median noch im Referenzbereich liegen.

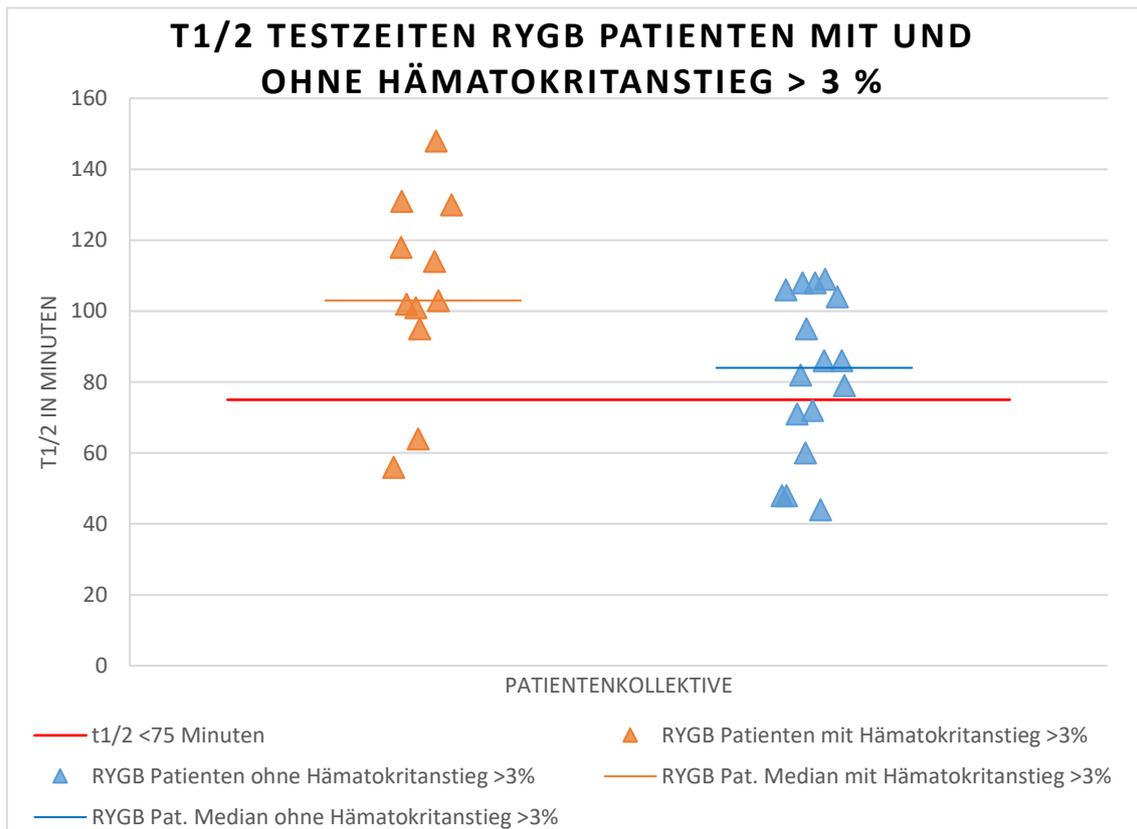


Abbildung 31: $t_{1/2}$ Testzeiten im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest der RYGB Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % in den ersten 30 Minuten des mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,034$

Im Vergleich der tlag Testzeiten der RYGB Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % im mod. OGTT fällt auf, dass die RYGB Patienten generell einen verfrühten Zeitpunkt der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit aufwiesen, bei allerdings einer früheren tlag Zeit der Patientengruppe ohne Hämatokritanstieg > 3 % im mod. OGTT, sprich ohne vorliegendes Frühdumping im mod. OGTT [Median RYGB mit Hämatokritanstieg > 3 % 41 Min. (36 - 57) vs. Median RYGB ohne Hämatokritanstieg > 3 % 31,5 Min. (23 - 51,5)] (siehe Abb. 32). Die Unter-

schiede waren hier zwar augenscheinlich, allerdings im Mann-Whitney-U-Test gerade nicht statistisch signifikant ($p = 0,071$). Die tlag Testzeiten zeigten sich hier vergleichbar mit den t1/2-Werten, wo sich auch stärker beschleunigte Testzeiten in der Fröhdumping negativen Gruppe nachweisen ließen.

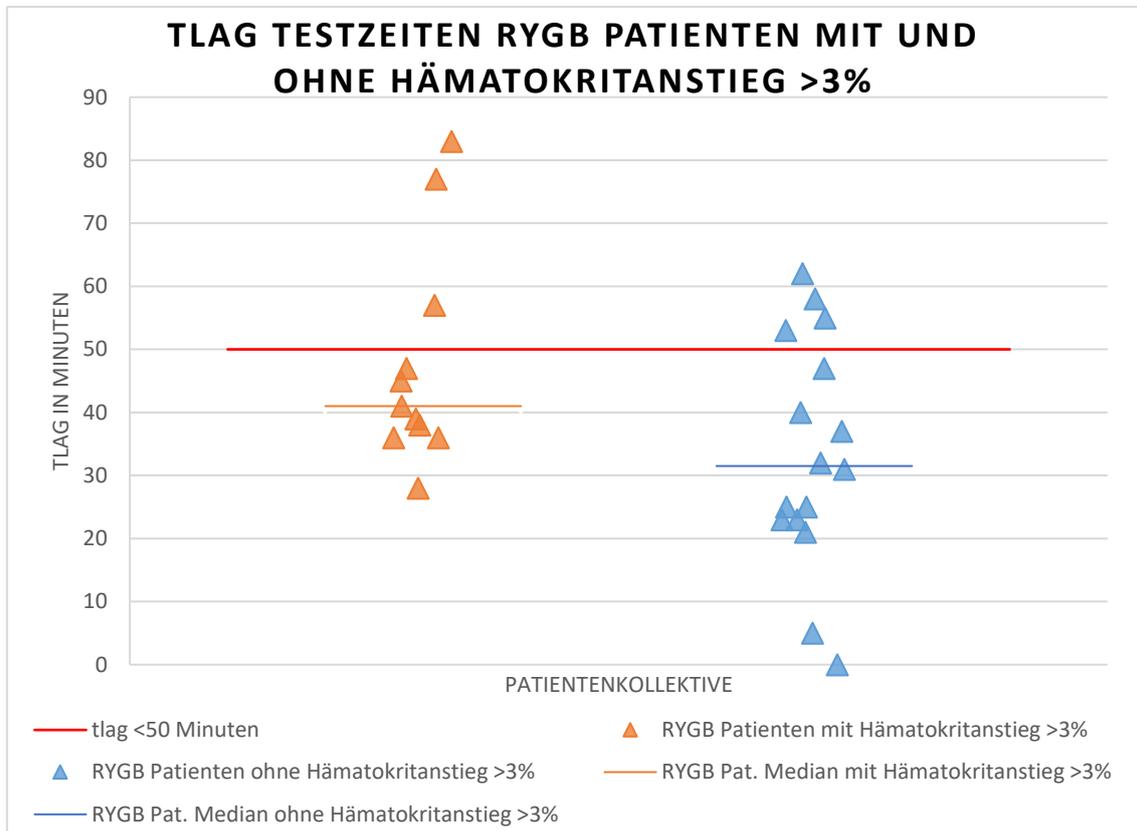


Abbildung 32: tlag Testzeiten im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest der RYGB Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % in den ersten 30 Minuten des mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,071$

In Bezug auf die t1/2 Testzeiten der SG Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 %, zeigte sich hier eine etwas andere Verteilung. In der SG Gruppe mit Hämatokritanstieg > 3 % im mod. OGTT ergab sich eine schnellere t1/2 Zeit als in der Gruppe ohne Hämatokritanstieg [Median SG Patienten mit Hämatokritanstieg > 3 % 86,5 Min. (73 - 112,75) vs. Median SG Patienten ohne Hämatokritanstieg > 3 % 104 Min. (96,5 - 115)] (siehe Abb. 33). Es ergab sich hier also in der Fröhdumping positiven Gruppe der SG Patienten eine schnellere t1/2 Zeit als in der Patientengruppe ohne Fröhdumping, wobei der Unterschied im Mann-

Whitney-U-Test in der sehr kleinen Gruppe nicht statistisch signifikant war ($p = 0,247$).

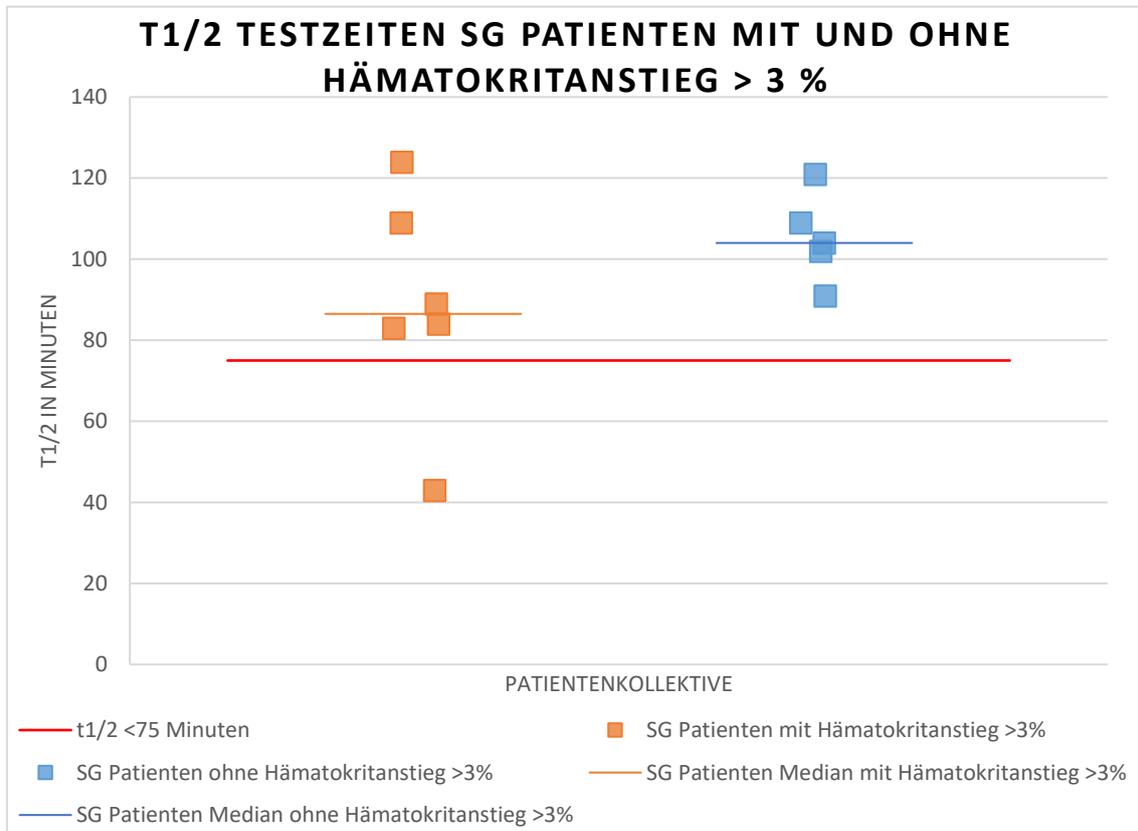


Abbildung 33: $t_{1/2}$ Testzeiten im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest der SG Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % in den ersten 30 Minuten des mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,247$

Betrachtet man die tlag Testzeiten der SG mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % im mod. OGTT zeigte sich hier eine leicht frühere tlag Zeit in der Gruppe mit Hämatokritanstieg [Median SG Patienten mit Hämatokritanstieg > 3 % 48,5 Min. (31,5 - 67,25) vs. Median SG ohne Hämatokritanstieg > 3 % 54 Min. (52,5 - 65,5)] (siehe Abb. 34). Ähnlich wie in Bezug auf die $t_{1/2}$ -Werte war auch hier ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,247$).

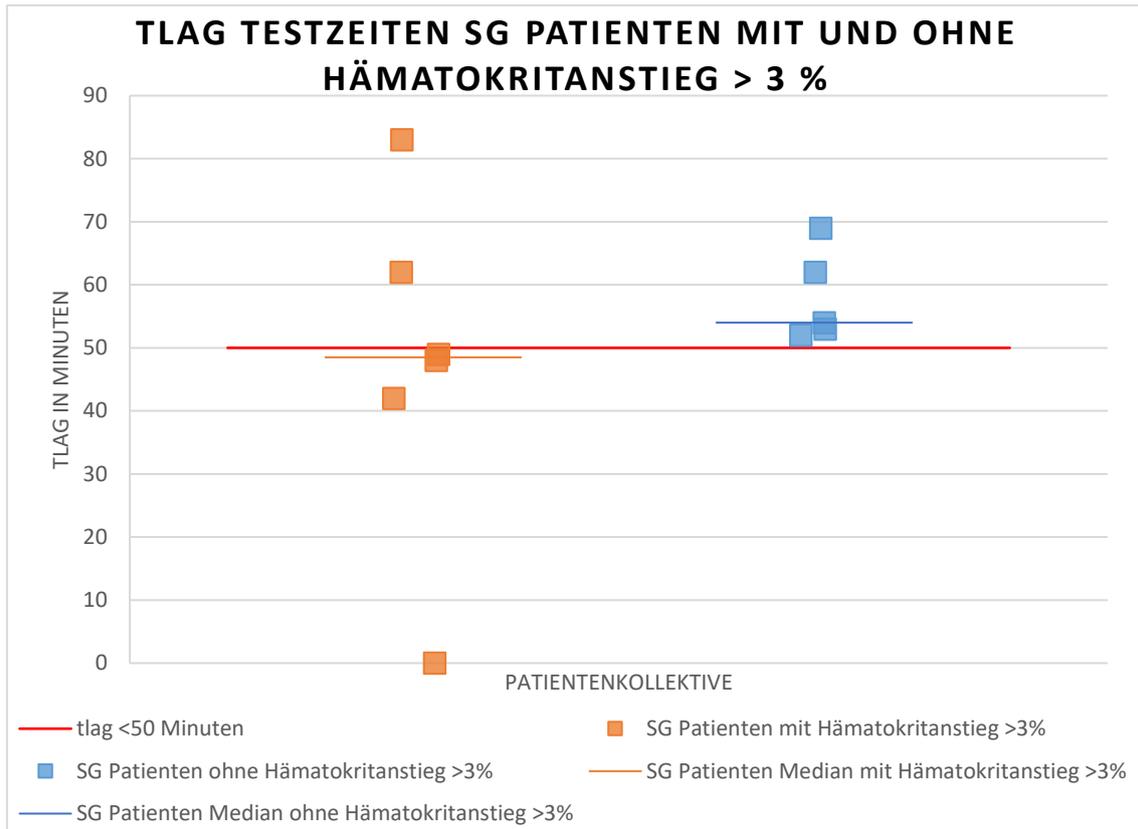


Abbildung 34: tlag Testzeiten im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest der SG Patienten mit und ohne Hämatokritanstieg > 3 % im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,247$

Vergleicht man die t1/2 Testzeiten der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie im mod. OGTT zeigte sich, dass sich diese nur geringfügig unterschieden [Median RYGB Patienten mit Hypoglykämie 102,5 Min. (58,5 - 107,5) vs. Median RYGB Patienten ohne Hypoglykämie 95 Min. (71 - 108)] (siehe Abb. 35). Im Mann-Whitney-U-Test fand sich dementsprechend kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1,000$).

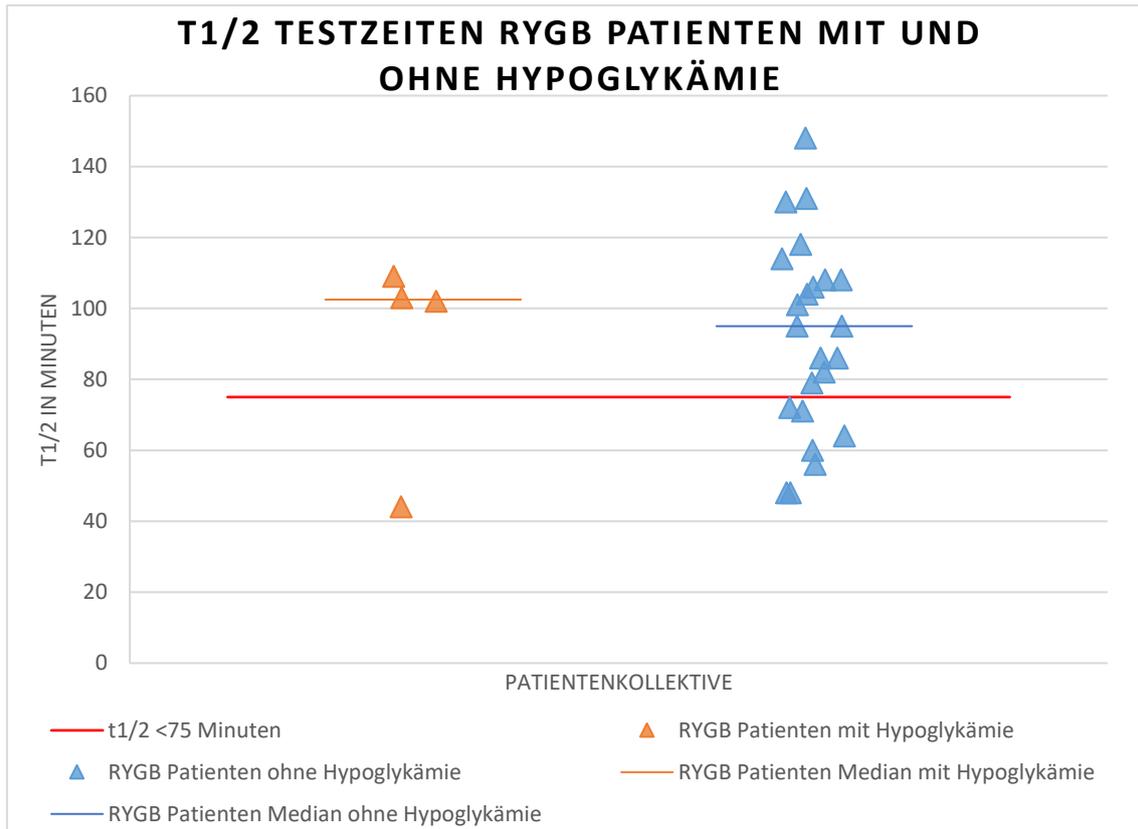


Abbildung 35: $t_{1/2}$ Testzeiten im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie im mod. OGTT im Vergleich, $p = 1,000$

Betrachtet man die tlag Testzeiten der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie im mod. OGTT im Vergleich, zeigt sich, wie bereits bei den $t_{1/2}$ Testzeiten, nur ein minimaler Unterschied in den beiden Gruppen [Median RYGB Patienten mit Hypoglykämie 41,5 Min. (33 - 53) vs. Median RYGB Patienten ohne Hypoglykämie 38 Min. (25 - 53)] (siehe Abb. 36). Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,669$). Die Gruppe der Patienten mit Hypoglykämie ist mit $n = 4$ allerdings erneut sehr klein.

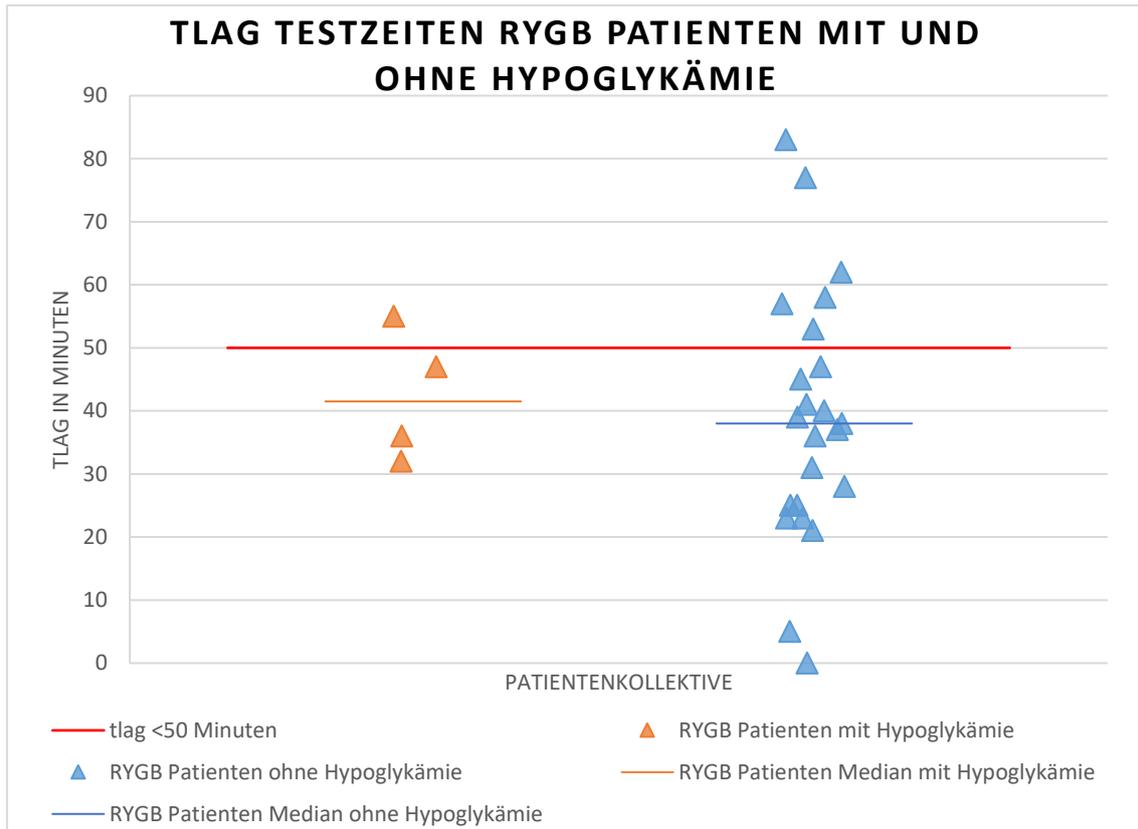


Abbildung 36: tlag Testzeiten im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie im mod. OGTT im Vergleich, $p = 0,669$

3.3.5 Unterschied der kognitiven Funktion im Trail-Making-Test B im modifizierten OGTT

a) Zeigt sich bei Patienten mit vorliegender Hypoglykämie im modifizierten OGTT eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (Trail-Making-Test B) zum Zeitpunkt 150 Minuten im Vergleich zum Ruhezustand?

Im Rahmen einer schwerwiegenden Hypoglykämie können teilweise neuroglykopenische Symptome auftreten (siehe Tab. 3). Im Rahmen einer Neuroglykopenie treten somit auch Konzentrationsstörungen auf. Es wurde deshalb zur Objektivierung einer kognitiven Beeinträchtigung im Rahmen einer etwaigen Neuroglykopenie zum Zeitpunkt 150 Minuten während des mod. OGTT der Trail-Making-Test B (TMTB) durchgeführt. Um einen Vergleichswert für die

Testzeit zum Zeitpunkt 150 Minuten zu haben, wurde zuvor im Rahmen des ersten Versuchstages der Test als Baseline Untersuchung durchgeführt.

Vergleicht man die Testzeiten der RYGB Hypoglykämie Patienten von Versuchstag 1 (TMTB 1) mit denen von Versuchstag 2 (TMTB 2) zum Zeitpunkt 150 Minuten während des mod. OGTT zeigte sich lediglich bei 1 Patienten eine verlängerte Testzeit am Versuchstag 2 (siehe Abbildung 38). Die anderen 3 Hypoglykämie Patienten haben für die Lösung des TMTB am Versuchstag 2 unter Hypoglykämie Bedingungen entsprechend weniger Zeit benötigt, als am ersten Versuchstag [Median TMTB 1 56 Sekunden (44,25 - 86,5) vs. Median TMTB 2 45 Sekunden (41,25 - 53,25)]. Beim Vergleich der Werte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Werten ($p = 0,068$). Zum Zeitpunkt 150 Minuten während des mod. OGTTs ließ sich somit keine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit mittels TMTB feststellen ließ. In der Abbildung 37 dargestellt noch die TMTB 1 und 2 Testzeiten der RYGB und SG Patienten sowie der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie im Boxplot.

BOXPLOT TMTB 1 + 2 TESTZEITEN RYGB UND SG PATIENTEN MIT UND OHNE HYPOGLYKÄMIE

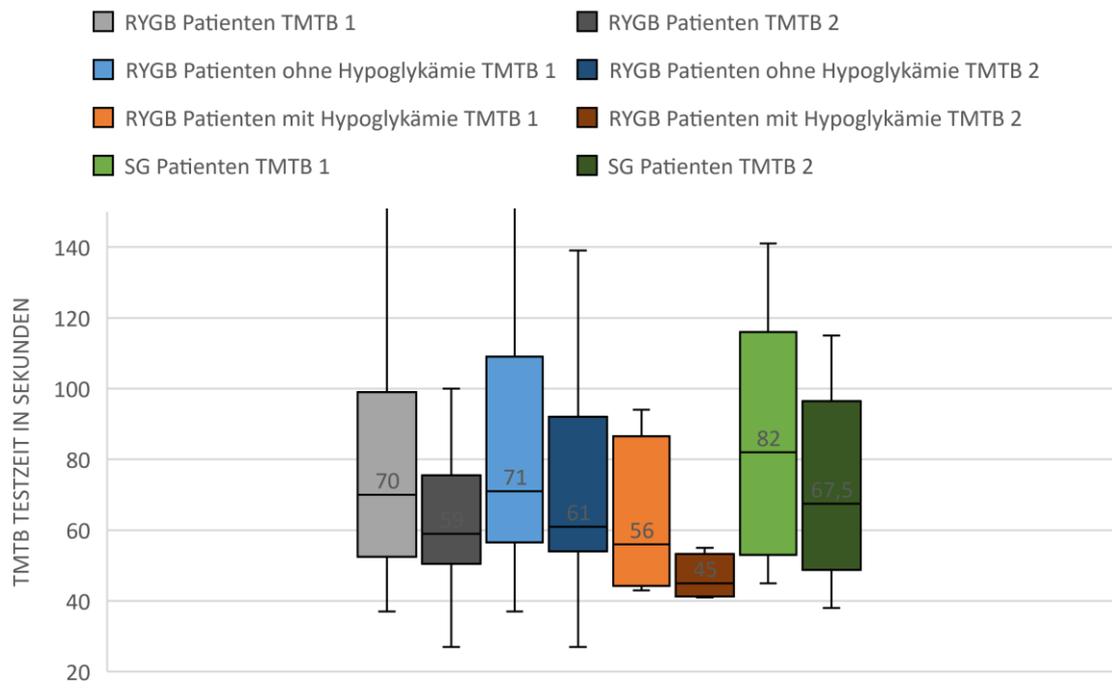


Abbildung 37: Boxplot der Trail-Making-Test B Testzeiten der RYGB und SG Patienten mit und ohne Hypoglykämie während des mod. OGTT an Versuchstag 1 (TMTB 1) und 2 (TMTB 2) im Vergleich

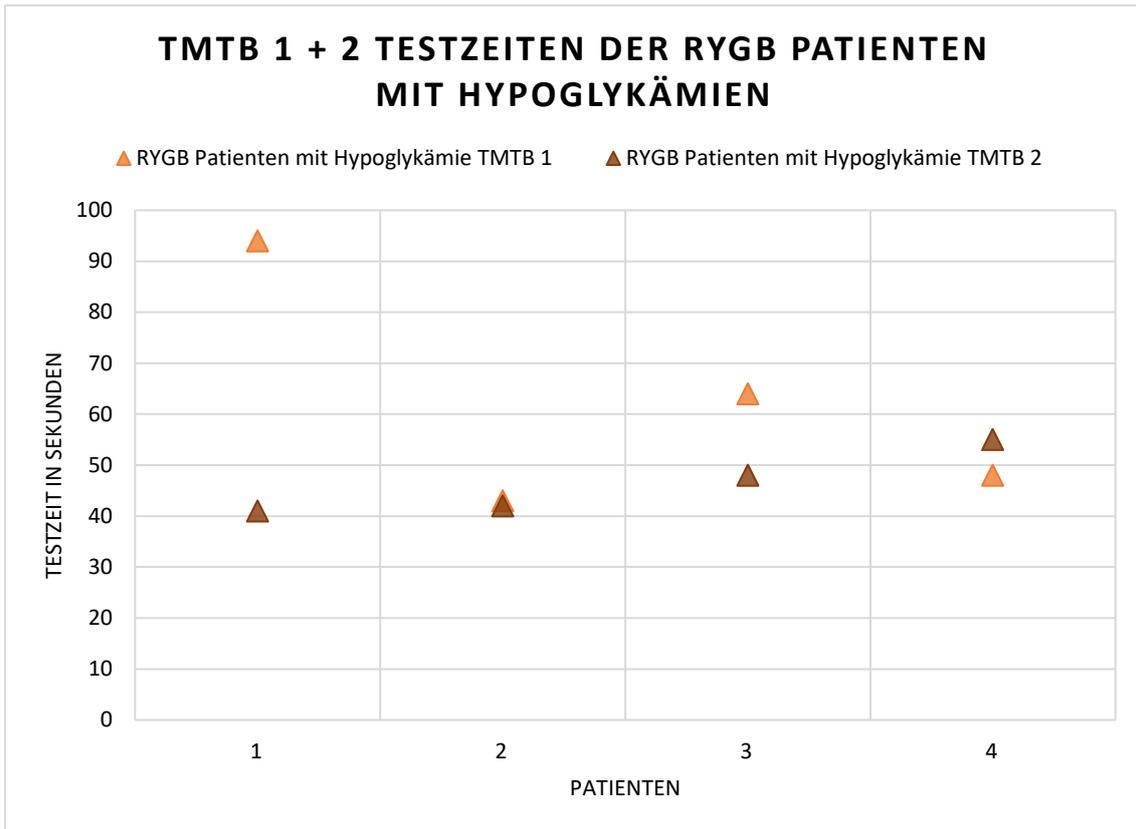


Abbildung 38: Trail-Making-Test B Testzeiten der RYGB Patienten mit Hypoglykämie, übereinander stehen jeweils die Testzeiten von einem Patienten an Versuchstag 1 (TMTB 1) und an Versuchstag 2 (TMTB 2), $p = 0,068$

b) Zeigt sich bei Patienten mit Sigstad-Score > 7 eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (Trail-Making-Test B) zum Zeitpunkt 150 Minuten im modifizierten OGTT?

Vergleicht man die Testzeiten der RYGB und SG Patienten mit einem Sigstad-Score > 7 an Versuchstag 1 (TMTB 1) mit denen von Versuchstag 2 (TMTB 2) zeigte sich bei 2 der RYGB Patienten und 1 der SG Patienten eine verlängerte TMTB 2 Testzeit im Vergleich zur TMTB 1 Testzeit (siehe Abbildung 40 und 41). Vergleicht man die Mediane der RYGB [Median TMTB 1 66 Sekunden (52 - 104) vs. Median TMTB 2 55 Sekunden (42 - 70)] und SG Patienten [Median TMTB 1 113 Sekunden (79,5 - 118) vs. Median TMTB 2 97 Sekunden (71 - 106)] von TMTB 1 und 2 miteinander, zeigte sich tendenziell eine deutlich schnellere TMTB 2 Testzeit im Vergleich (siehe Abb. 39). Mittels Wilcoxon-

Vorzeichen-Rang-Test präsentierte sich dieser Unterschied allerdings weder in der RYGB ($p = 0,286$), noch in der SG Gruppe ($p = 0,078$) statistisch signifikant.

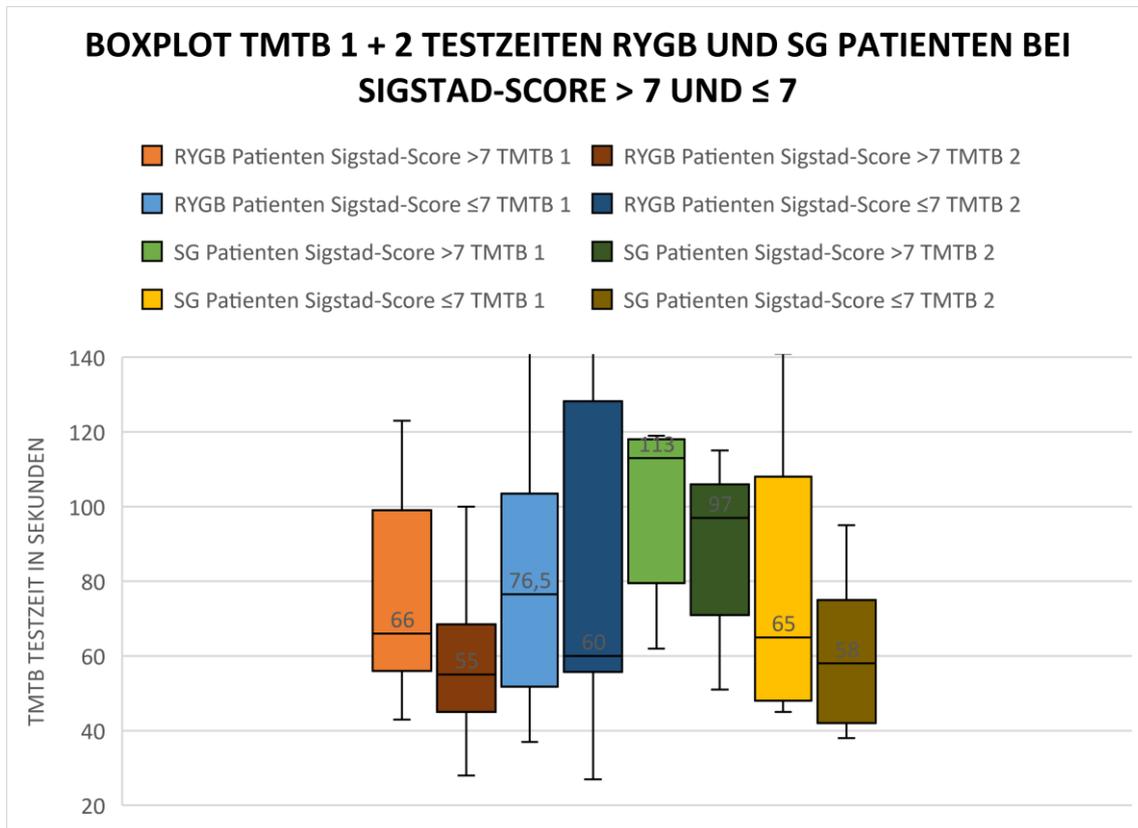


Abbildung 39: Boxplot der Trail-Making-Test B Testzeiten der RYGB und SG Patienten mit und ohne Sigstad-Score > 7 an Versuchstag 1 (TMTB 1) und 2 (TMTB 2) im Vergleich, $p = 0,286$ RYGB Patienten Sigstad-Score > 7 TMTB 1 vs. 2, $p = 0,078$ SG Patienten Sigstad-Score > 7 TMTB 1 vs. 2

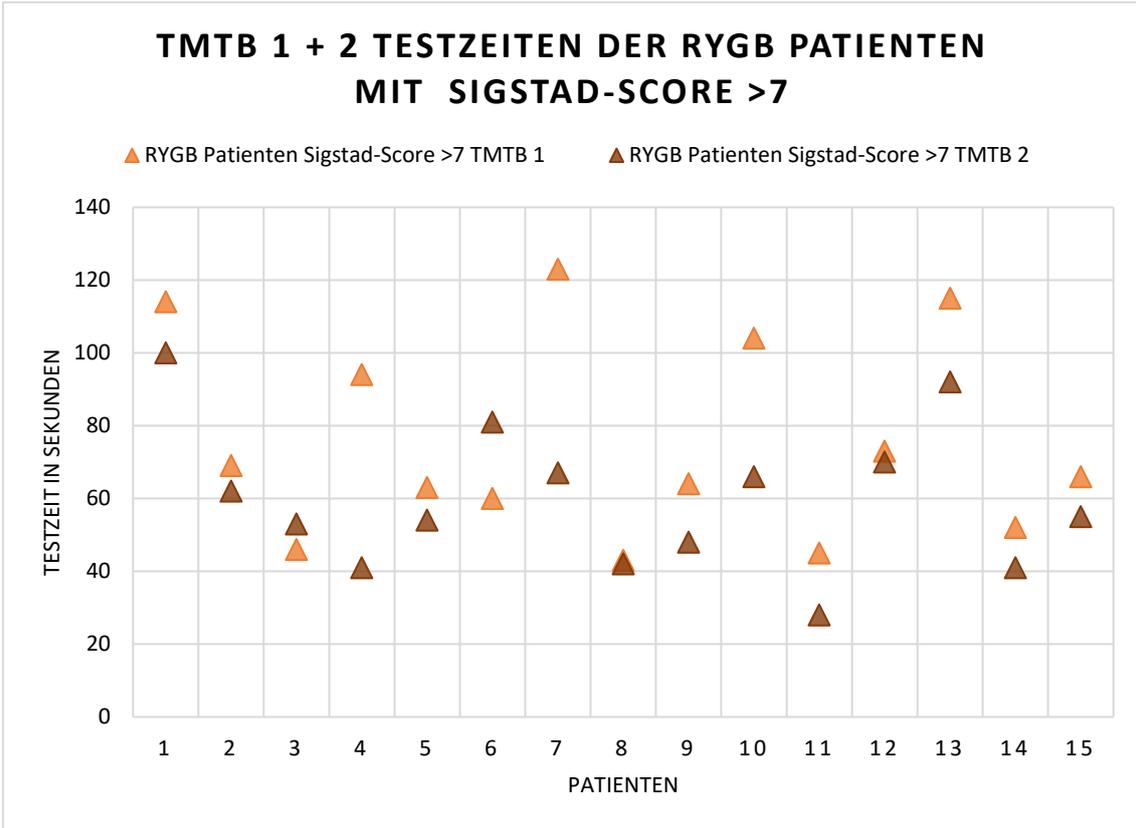


Abbildung 40: Trail-Making-Test B Testzeiten der RYGB Patienten mit Sigstad-Score > 7, übereinander stehen jeweils die Testzeiten von einem Patienten an Versuchstag 1 (TMTB 1) und an Versuchstag 2 (TMTB 2)

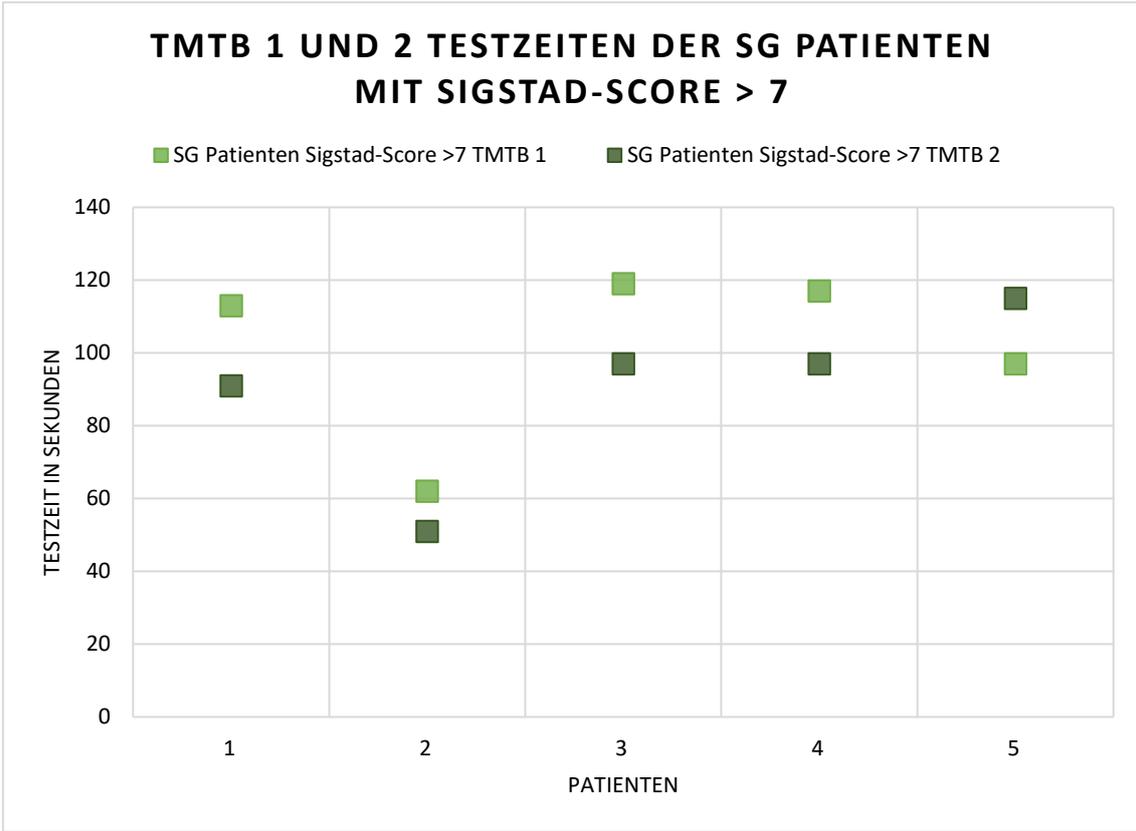


Abbildung 41: Trail-Making-Test B Testzeiten der SG Patienten mit einem Sigstad-Score > 7, übereinander stehen jeweils die Testzeiten von einem Patienten an Versuchstag 1 (TMTB 1) und an Versuchstag 2 (TMTB 2)

4 Diskussion

Vor Beginn der Diskussion folgt zunächst eine Zusammenfassung des Ergebnisteils.

Die Validierung des mod. OGTT ergab im Vergleich zum Standard-OGTT eine ausreichende bis gute Interrater-Reliabilität in Bezug auf die Blutzuckerwerte. Das Frühdumping-Kriterium des Hämatokritanstiegs $> 3\%$ zeigte eine deutlich bessere Spezifität als das Kriterium des Herzfrequenzanstiegs > 10 bpm, weshalb dies fortan als alleiniges Diagnosekriterium für ein Frühdumping verwendet wurde. Es wiesen 16,7% der RYGB Patienten ein Spätdumping bzw. eine Hypoglykämie im mod. OGTT auf und keiner der SG Patienten oder der gesunden Probanden. Bei 40% der RYGB und 50% der SG Patienten ließ sich ein positiver Frühdumping-Nachweis (anhand des Hämatokritanstiegs $> 3\%$) im mod. OGTT erbringen. Es klagten zudem 56,7% der RYGB Patienten und 41,7% der SG Patienten im Alltag über Dumping-Syndrom (DS) typische postprandiale Beschwerden, repräsentiert durch einen Sigstad-Score > 7 , mit durchschnittlich höheren Sigstad-Score-Werten in der RYGB Gruppe. Patienten mit hohen Sigstad-Scores, fielen allerdings statistisch nicht signifikant häufiger im mod. OGTT durch ein vorliegendes Früh- oder Spätdumping auf. Typische DS Symptome ließen sich während des mod. OGTT und ^{13}C -Octanoat-Atemgastests in beiden Patientengruppen häufig nachweisen. Beim Vergleich der Blutzucker- und Insulinwerte zeigten die RYGB Patienten die niedrigsten Blutzuckerwerte (nicht signifikant) mit signifikant höheren Δ Blutzucker (max-min), Insulinpeak und Δ Insulin (max-min) Werten im Vergleich zur SG- und Probandengruppe. Der Zeitpunkt der Durchführung des Trail-Making-Test B (TMTB) scheint bei einem durchschnittlichen Blutzuckertief zwischen 120 und 180 Minuten treffend gewählt worden zu sein. Im TMTB zum Zeitpunkt 150 Minuten des mod. OGTTs ließ sich keine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (als Zeichen einer Neuroglykopenie) in der Spätdumping bzw. Hypoglykämie Gruppe der RYGB Patienten im Vergleich zum Ruhezustand nachweisen. Auch bei SG und RYGB Patienten mit einem Sigstad-Score > 7 zeigte sich zu dem Zeitpunkt keine signi-

fikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit im TMTB. Im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest ergaben sich vergleichbare $t_{1/2}$ ($t_{1/2}$ = halbe Entleerungszeit) und t_{lag} (t_{lag} = Zeitpunkt bei der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit) Zeiten bei RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie. In der RYGB Gruppe mit Frühdumping zeigten sich überraschenderweise signifikant langsamere $t_{1/2}$ Testzeiten und nicht signifikant, aber tendenziell längere t_{lag} Testzeiten im Vergleich zur Frühdumping negativen Gruppe. Bei den SG Patienten ergaben sich eher gegensätzliche Ergebnisse mit beschleunigten $t_{1/2}$ - und t_{lag} -Werten in der Frühdumping positiven Gruppe (beides nicht statistisch signifikant).

Im Weiteren sollen nun die unterschiedlichen Aspekte der Studie separat diskutiert werden.

4.1 Validierung des modifizierten OGTTs

Bei der Validierung des modifizierten OGTTs galt die Leitfrage: **Sind die Hämatokrit-, Puls-, Blutzucker- und Insulin-Werte des gesunden Probandenkollektivs im modifizierten OGTT vergleichbar mit denen des Standard-OGTTs?**

Der im Rahmen dieser Studie eingesetzte modifizierte OGTT wird schon länger in der Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Würzburg bei bariatrischen Patienten mit V.a. DS verwendet. Sein Vorteil ist sein deutlich reduziertes Volumen von 100 ml, statt 300 ml wie beim Standard-OGTT, bei gleicher absoluter Glucosemenge von 75 g. Da z.B. bei RYGB Patienten der Magenpouch in der Regel ein Volumen von ca. 30 ml umfasst, ist hier die Verwendung des Standard-OGTTs aufgrund seines großen Volumens häufig problematisch. Als klassische Frühdumping-Kriterien im OGTT gelten ein Hämatokritanstieg $> 3\%$ und ein Herzfrequenzanstieg > 10 bpm während der ersten 30 Minuten des OGTTs [16-18]. Die Grenzwerte ab wann von einem Spät Dumping bzw. einer postoperativen Hypoglykämie gesprochen wird, variieren je nach Forschungsgruppe teilweise deutlich. Von manchen Autoren werden bereits Blutzuckerwer-

te < 60 mg/dl als Hypoglykämie bewertet mit einer entsprechend deutlich höheren Prävalenz des Spätdumpings in den Untersuchungskollektiven [13, 15, 36, 52, 64]. Andere Autoren wählen als Kriterium einer Hypoglykämie einen Blutzucker < 50 mg/dl, einen Blutzucker < 50 mg/dl mit Hypoglykämie-typischer Symptomatik oder einen Blutzucker < 40 mg/dl mit und ohne Symptomatik [18-20, 22, 53]. Wir entschieden uns nach Berger et al. für einen Blutzuckergrenzwert < 50 mg/dl mit Hypoglykämie typischer Klinik oder einen Blutzucker < 40 mg/dl mit und ohne typische Klinik als Spätdumping- bzw. Hypoglykämie-Kriterien um einer Überschätzung der Hypoglykämien vorzubeugen [22]. Entsprechend o.g. Kriterien wurden im Rahmen der Validierung die Hämatokrit-, Puls-, Blutzucker- und Insulinwerte der Probanden in den beiden OGTTs miteinander verglichen.

Beim Vergleich der Ergebnisse des Standard-OGTTs mit denen des modifizierten OGTTs zeigte sich bei keinem der Probanden, weder im mod. OGTT noch im Standard-OGTT, ein Hämatokritanstieg > 3 % während der ersten 30 Minuten des Tests. Beide OGTTs lieferten hier somit vergleichbare Ergebnisse. Bei den Pulswerten waren die Resultate anders. Hier präsentierten 5 der Probanden im mod. OGTT und 1 der Probanden im Standard-OGTT einen Herzfrequenzanstieg von > 10 bpm während der ersten 30 Minuten des Tests. Es ergab sich eine entsprechend schlechte Übereinstimmung bzw. Interrater-Reliabilität nach Cohen's Kappa. Die Probanden begannen stets am ersten Versuchstag mit dem modifizierten OGTT, ob hier ggf. im Rahmen der erstmaligen Teilnahme an der Studie eine psychovegetative Komponente als Bias für einen Herzfrequenzanstieg in Frage käme, lässt sich nicht sicher ausschließen. Eine Aufteilung in zwei Gruppen, von denen eine Gruppe den mod. OGTT am ersten Versuchstag durchführt und die andere Gruppe den Standard-OGTT, wäre retrospektiv ggf. sinnvoll gewesen. Der Hämatokritanstieg > 3 % ist diesbezüglich deutlich weniger anfällig. Wir entschieden uns deshalb als alleiniges Kriterium für ein Frühdumping im mod. OGTT den Hämatokritanstieg > 3 % zuzulassen, da bei 50 % der Probanden über einen Herzfrequenzanstieg > 10 bpm bereits ein falsch positiver Nachweis für ein Frühdumping erfolgt wäre.

Bei den Blutzucker-Tiefstwerten der Probanden zeigte sich eine ausreichende Übereinstimmung und beim Δ Blutzucker (max-min) eine gute Übereinstimmung mittels ICC. Keiner der Probanden präsentierte nach unserer Definition im Standard- oder modifizierten OGTT eine Hypoglykämie. Es gilt darauf hinzuweisen, dass bei einer großzügigeren Hypoglykämie-Definition von z.B. Blutzuckergrenzwerten < 60 mg/dl, wie sie teilweise Verwendung findet, eine Hypoglykämie bei 70 % der Probanden im Standard-OGTT und 20 % der Probanden im mod. OGTT nachgewiesen worden wäre. Unsere Einteilung nach Berger et al. scheint somit im Probandenkollektiv eine bessere Abgrenzung von Spätdumping Patientin zu Non-Dumpers zu ermöglichen.

Entsprechend der Blutzuckerwerte zeigte sich bei den Probanden im Standard-OGTT ein durchschnittlich höherer Insulinpeak und ein höheres Δ Insulin (max-min) bei nur schwachen Übereinstimmungen in diesen Bereichen. Der Standard-OGTT generiert vermutlich über sein größeres Volumen eine etwas höhere Insulinantwort mit konsekutiv etwas niedrigeren Blutzucker-Tiefstwerten im Vergleich zum mod. OGTT.

Auch wenn also der mod. OGTT in dieser relativ kleinen Kontrollgruppe bezüglich der Hämatokrit-, Puls-, Blutzucker- und Insulin-Werte im Vergleich zum Standard-OGTT, je nach betrachteter Kategorie, teilweise mehr und teilweise weniger kongruente Ergebnisse liefert, scheint er in Bezug auf die Testung auf Frühdumping mittels Hämatokritanstieg > 3 % und in Bezug auf die Testung auf Spätdumping bzw. postoperative Hypoglykämie vergleichbare Ergebnisse zu zeigen.

Es gilt anzumerken, dass es hier nicht um die Reproduzierbarkeit eines bestens etablierten oralen Glucosetoleranztests zum Nachweis eines Diabetes mellitus ging, weshalb die geringfügigen Unterschiede zwischen beiden OGTTs zwar zur Kenntnis genommen werden müssen, aber nicht unbedingt als problematisch zu bewerten sind. Tests zum Nachweis eines DS sind im Hinblick auf die wissenschaftliche Literatur ohnehin sehr uneinheitlich und das geringe Volumen des mod. OGTT von nur 100 ml, im Vergleich zu 300 ml beim Standard-OGTT, ist im Hinblick auf das reduzierte Magenvolumen der bariatrischen Patienten

eine gute Alternative zu den bisherig verwendeten Verfahren. Kann ein Patient das Testvolumen nur teilweise zu sich nehmen, droht hierüber ein deutlicher Verlust der Aussagekraft des Testverfahrens.

Als Alternative zu den OGTTs werden von manchen Forschungsgruppen auch mixed-meal-tolerance-tests (MMTT) eingesetzt, die physiologischer die alltägliche Nahrungsaufnahme widerspiegeln sollen, allerdings bezüglich ihrer Versuchsanordnungen in ihrer Bandbreite von Belastungen mit Orangensaft, Marmeladentoastbrot und Muffins, bis hin zu Provokationen mittels standardisierten hochkalorischen Trinknahrungen reichen [17, 21]. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Versuchsanordnungen der mixed-meals macht dies eine Vergleichbarkeit noch deutlich schwieriger als im Falle der OGTTs [21].

4.2 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt war die Häufigkeit einer Hypoglykämie nach Sleeve-Gastrektomie und Magenbypass ca. ein Jahr postoperativ festgelegt worden. Eine Hypoglykämie im modifizierten oralen Glucosetoleranztest wird wie folgt definiert: Blutzucker < 40 mg/dl mit oder ohne Beschwerden oder < 50 mg/dl mit typischen Beschwerden (siehe Tab. 2 und 3) 1 bis 3 h nach Einnahme der Glucoselösung

Es zeigte sich bei 5 der 30 RYGB Patienten, somit bei 16,7 %, eine Hypoglykämie im mod. OGTT. In der SG Gruppe wies keiner der Patienten eine Hypoglykämie auf. Trotz des auffälligen Unterschiedes, war dieser Unterschied aufgrund der kleinen Gruppe der SG Patienten nicht statistisch signifikant ($p = 0,298$). Entsprechend o.g. Ergebnisse präsentierten die RYGB Patienten in Bezug auf die Blutzucker-Tiefstwerte tiefere Werte als die SG Patienten, allerdings war auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,153$). Analog zu den niedrigeren Blutzucker-Tiefstwerten in der RYGB Gruppe, zeigte sich in dieser Gruppe auch eine signifikant höhere Insulinantwort im Vergleich zu den SG Patienten.

Die in der Literatur beschriebene Häufigkeit einer Hypoglykämie variiert je nach verwendeter Glucosemenge, die in den verschiedenen OGTTs zwischen 50 und 100 g liegt. Die Detektion einer Hypoglykämie ist auch abhängig von der Dauer des OGTTs, da, wie weiter unten in den sekundären Endpunkten noch ausführlicher beschrieben, ein Teil der Hypoglykämien erst relativ spät auftritt (im mod. OGTT meist zum Zeitpunkt 120-180 Minuten) und ein Teil der OGTTs in den publizierten Studien nur über insgesamt 2 Stunden durchgeführt wurde [13, 15, 18-20, 36, 52, 64, 65]. Außerdem ist weiterhin von Relevanz zu welchem Zeitpunkt postoperativ die Untersuchung durchgeführt wird, da die Häufigkeit der Symptomatik je nach Untersuchungszeitpunkt postoperativ variiert [13, 15]. Im Rahmen unserer Studie sollten die Patienten ca. 1 Jahr postoperativ untersucht werden, weshalb die Operation der Studienpatienten mindestens 6 und maximal 24 Monate zurückliegen durfte.

In einem Teil der OGTT Studien wurden Hypoglykämien bei bis zu 68-72% der RYGB Patienten beschrieben, allerdings handelte es sich hierbei um OGTTs, die eine absolute Glucosemenge von 100 g verwendet haben und in welchen bereits ein Blutzucker < 60 mg/dl als Hypoglykämie gewertet wurde [36, 52, 64]. Problematisch ist hier, dass umso größer die verwendete Glucosemenge ist, umso eher Hypoglykämien auch bei gesunden Probanden oder bariatrischen Patienten provoziert werden, die unter alltäglichen Bedingungen keinerlei klinische Symptomatik bieten [18]. So ist zu bezweifeln, ob bei einer Hypoglykämie-Definition von Blutzuckerwerten < 60 mg/dl und einer Prävalenz unter den RYGB Patienten von 68-72% wirklich Spätdumping Patienten bzw. Patienten mit postoperativer Hypoglykämie mit entsprechender Symptomatik im häuslichen Setting ausreichend von gesunden, beschwerdefreien Patienten diskriminiert werden. Wir haben deshalb eine restriktivere Hypoglykämie-Definition gewählt mit einem Blutzucker < 40 mg/dl mit oder ohne Beschwerden oder einem Blutzucker < 50 mg/dl mit entsprechenden typischen Beschwerden nach Berger et al.(siehe Tabelle 2 und 3) [22]. Hierüber gelingt unserer Meinung nach eine bessere Unterscheidung derjenigen Patienten, die tatsächlich unter Provokation typische klinische Beschwerden ausbilden und eine potentiell gefährliche Hy-

poglykämieeignung aufweisen, von denjenigen Patienten ohne entsprechende Symptomatik. Wie bereits im Einleitungsteil erwähnt existieren Studien, die auf ein Vorkommen von Hypoglykämien bei Sleeve-Gastrektomie Patienten hindeuten, es wurden hier Zahlen von 33% nach 12 Monaten beschrieben [13, 15]. Dies konnte sich somit im Rahmen unserer Studie nicht bestätigen. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass auch in den oben zitierten Studien bereits ein Blutzucker < 60 mg/dl als Hypoglykämie gewertet wurde. Bei Anwendung dieses Kriteriums in unserer Studie, würde immerhin 1 Patient der 12 SG Patienten als Hypoglykämie positiv gewertet werden (8,3 %) und zudem insgesamt 15 der 30 RYGB Patienten (50 %). In der Probandengruppe wären hierüber allerdings im mod. OGTT auch 2 (20 %) und im Standard-OGTT sogar 7 (70 %) der Probanden positiv auf ein Spätdumping bzw. eine postoperative Hypoglykämie getestet worden. In einer weiteren Studie von Brix et al., mit einer vergleichsweise großen Zahl an untersuchten Patienten, wurden 306 Patienten vor und 2 Jahre nach bariatrischer Operation mittels Standard-OGTT (75 g) untersucht. Als Grenzwert wurde hier ein Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl gewählt. Postoperativ wurden Hypoglykämien bei 32,6 % der RYGB Patienten und bei 19,6 % der SG Patienten nachgewiesen [51]. Nach dieser Definition ergäbe sich in unseren Patientengruppen bei 36,6 % der RYGB und 8,3 % der SG Patienten ein Hypoglykämie-Nachweis. Vor allem in Bezug auf die RYGB Gruppe zeigen sich hier also vergleichbare Ergebnisse mittels unseres mod. OGTT je nach gewählter Definition [51]. Die SG Gruppe ist mit nur 12 Patienten relativ klein und entsprechend fehleranfälliger. Auch hier bleibt zu erwähnen, dass im mod. OGTT nach o.g. Definition (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) keiner unserer Probanden, allerdings im Standard-OGTT immerhin erneut 3 der Probanden (30 %) positiv auf ein Spätdumping bzw. eine postoperative Hypoglykämie getestet worden wären. Vergleicht man die Daten der Brix et al. Studie mit unseren Probandendaten im Standard-OGTT nach o.g. Hypoglykämie-Definition hätte sogar ein größerer Anteil gesunder Probanden in unserer Studie einen Hypoglykämie-Nachweis gehabt als SG Patienten in der Brix et al. Studie. Außerdem präsentierten in unserer Studie die gesunden Probanden im mod. OGTT im Vergleich sogar tendenziell niedrigere Blutzucker-Tiefstwerte als die SG Patienten. Dies

spricht eindeutig gegen eine generelle Hypoglykämieeigung der SG Patienten. In einer Studie von Kim et al. zeigten sich bei einem Standard-OGTT und einer Hypoglykämie-Definition von einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl Hypoglykämien bei ca. einem Drittel der RYGB Patienten, erneut vergleichbar mit unseren Ergebnissen im mod. OGTT bei dieser Definition [19].

Da über unsere Hypoglykämie-Definition keiner der Probanden positiv auf eine vorliegende Hypoglykämie getestet worden wäre, scheint dies eine bessere Diskriminierung der Patienten mit tatsächlicher Hypoglykämieeigung von gesunden Patienten/Probanden zu ermöglichen als es z.B. bei der Definition über einen Blutzucker < 60 mg/dl der Fall ist. Eine Steigerung der Spezifität über diese restriktivere Definition geht mit einer konsekutiven Reduktion der Sensitivität einher. So zeigen sich v.a. im Vergleich mit den Studien von Brix et al. und Kim et al. bei Anpassung der Hypoglykämie-Definition vergleichbare Werte in der RYGB Gruppe bei ungefähr einem Drittel der Patienten und einem deutlich kleineren Anteil an Hypoglykämie Patienten in der SG Gruppe [51]. Bei Anwendung unserer Definition reduziert sich dementsprechend wie oben beschrieben der Anteil der Hypoglykämien bei RYGB Patienten bei fehlendem Hypoglykämie-Nachweis in der SG Gruppe. Passend zu unseren Ergebnissen zeigte sich in einer Studie von 70 RYGB Patienten bei genauer Anamnese mittels zweier Fragebögen, u.a. des Sigstad-Scores, bei 14,3 % der RYGB Patienten eine positive Anamnese für ein Spät Dumping [44].

Zur Genese der hyperinsulinämen Hypoglykämie bei RYGB Patienten existieren diverse Theorien. Eine entscheidende Rolle scheint dabei allerdings über die veränderte Anatomie und das Ausschalten des Pylorus der beschleunigte Transit der Nahrung ins Ileum mit einer konsekutiv massiv gesteigerten Inkretinsekretion der L-Zellen zu spielen [29-31]. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang erneut der 2010 publizierte Case-Report, in dem bei einer 35-jährigen Patientin nach RYGB, wegen rezidivierender schwerer postprandialer Hypoglykämien mit neuroglykopenischer Symptomatik, dieselbe flüssige Testmahlzeit einmal per os und einmal über eine PEG in den eigentlich ausgeschalteten Restmagen appliziert wurde. Es zeigte sich bei der Patientin bei oraler

Gabe die typische Symptomatik der schweren Hypoglykämie, während bei Applikation über die PEG keinerlei Beschwerden oder Hypoglykämien auftraten. Auch waren GLP-1 und GIP nach PEG Gabe vergleichbar zum Level einer BMI-gematchten Kontrollgruppe, während diese bei oraler Gabe massiv erhöht waren [29]. Außerdem wurde in einer Studie u.a. bei bekannten symptomatischen Hypoglykämie Patienten nach RYGB OP nach Einnahme einer Testmahlzeit ein vollständiges Ausbleiben der Hypoglykämien und ihrer Symptomatik durch vorherige Applikation von Exendin (9-39), eines GLP-1 Rezeptor Antagonisten, erreicht [32]. Auch eine Nesidioblastose nach RYGB als Ursache der schweren hyperinsulinämen Hypoglykämie mit Neuroglykopenie-Symptomatik wird diskutiert [25, 33].

4.3 Sekundäre Endpunkte

4.3.1 Häufigkeit eines Dumping-Syndroms (in Abhängigkeit von der gewählten Definition)

a) Anstieg des Hämatokrits um > 3 % oder Herzfrequenzanstieg um mehr als 10 Schläge in den ersten 30 Minuten des mod. OGTTs (Frühdumping-Kriterien)

Als typische Frühdumping-Kriterien im OGTT gelten ein Hämatokritanstieg > 3 % oder ein Herzfrequenzanstieg > 10 in den ersten 30 Minuten des OGTTs [16, 18]. Es zeigte sich hierüber bei 66,7 % der RYGB Patienten und bei 58,3 % der SG Patienten ein vorliegendes Frühdumping im mod. OGTT. Wie bereits zuvor erwähnt, ergab sich allerdings auch bei 50 % der Probanden im mod. OGTT eine positive Testung auf ein Frühdumping über das Einschlusskriterium des Herzfrequenzanstiegs > 10 sowie bei 10 % der Probanden in der Gruppe des Standard-OGTTs. Wiederum präsentierte kein Proband einen Hämatokritanstieg > 3 %. Wir entschieden uns deshalb, als Einschlusskriterium für ein Frühdumping nur den Anstieg des Hämatokrits > 3 % zu werten. Dementsprechend reduziert sich auch der Anteil der Frühdumping-positiven RYGB Patienten von

66,7 % auf 40,0 % und in der Gruppe der SG Patienten von 58,3 % auf 50,0 %. Die Unterschiede zwischen der RYGB- und der SG-Patientengruppe zeigten sich weder bei beiden o.g. Frühdumping-Kriterien ($p = 0,259$) noch bezüglich des alleinigen Hämatokritanstiegs $> 3 \%$ ($p = 0,350$) statistisch signifikant, bei leider insbesondere relativ kleiner SG-Gruppe mit entsprechender Reduktion der Aussagekraft.

Bezüglich der Ergebnisse des SG Kollektivs wurden in der Studie von Pampargaritis et al. via Sigstad-Score und Arts questionnaire bei 40 % der Patienten nach 6 Monaten und 33 % der Patienten nach 12 Monaten DS verdächtige Symptome festgestellt vor allem hinsichtlich der Frühdumping-Scores [15]. Bei den RYGB Patientin hatten in der Studie von Heraief et al. 25,7% der RYGB Patienten postoperativ eine positive Anamnese für ein Frühdumping [44]. Vergleichbare Daten bariatrischer Patienten zur Prävalenz eines Frühdumpings im OGTT fanden sich im Rahmen der Literaturrecherche nicht, da die meisten Studien das Augenmerk auf das Spätdumping bzw. die postoperative Hypoglykämie legten.

Es lässt sich diskutieren warum die Prävalenz des Frühdumpings in einem Provokationstest wie dem mod. OGTT über den Zahlen der oben genannten Studien liegt. Eine mögliche Erklärung lautet, dass Patienten über den in gewissem Umfang gewünschten Effekt eines DS, vor allem beim Verzehr von großen Mengen Kohlenhydraten, im Alltag eine Aversion gegenüber solchen Nahrungsmitteln entwickeln. Abgesehen davon werden bariatrische Patienten generell beraten, den Verzehr großer Kohlenhydratmengen zu vermeiden. Bei Vermeidung dieser Nahrungsmittel wird dementsprechend insgesamt seltener über eine DS bzw. Frühdumping Symptomatik berichtet [66, 67]. Wird hier aber eine Provokation mittels OGTT vorgenommen offenbart sich hier eine Neigung zum Frühdumping bei fast der Hälfte der bariatrischen Patienten. Bei Befragungen von Patienten mit Frühdumping Symptomen zeigte sich auch seitens der Patienten häufig eine positive Bewertung der Beschwerden, da die Beschwerden zwar unangenehm seien, aber unterstützend wirkten bei der Ernährungsumstellung und sie von einer exzessiven Nahrungsaufnahme abhalten [67]. Ob das

Frühdumping also prinzipiell als Komplikation oder in gewissem Umfang auch als gewünschter Nebeneffekt zu bewerten ist, gilt es zu diskutieren [67].

Als Kernpunkt des DS bzw. des Frühdumpings gilt der zu schnelle Übertritt der Nahrung vom Magen in den Dünndarm. Es kommt zu einer beschleunigten Weiterleitung des Nahrungsbreies, der als hyperosmolares Gemisch zu einem Flüssigkeitsshift von intravaskulär nach intraluminal, in den Dünndarm führt [16, 17]. Die resultierende intravaskuläre Hypovoliämie zeigt sich mit typischen vasomotorischen und gastrointestinalen Symptomen (siehe Tab. 2 und 3). Ursächlich hierfür scheint nach bariatrischer Operation zum einen das reduzierte Volumen des Magens zu sein, der normalerweise mit Hilfe des Akkomodationsreflexes eine zentrale Funktion als Speicherorgan erfüllt, außerdem wird beim RYGB der Pylorus im ausgeschalteten Magenteil belassen, somit entfällt hier dessen regulierender Einfluss, der normalerweise für die kontinuierliche und fraktionierte Weitergabe der aufgenommenen Nahrung verantwortlich ist [10, 16]. Zwar wird bei SG Patienten der Pylorus als Teil des Schlauchmagens belassen, bestimmte Szintigraphie-Studien bei SG Patienten zeigen aber auch hier eine deutlich beschleunigte Magenentleerung [15]. Diskutiert wird hier u.a., dass der Magenschrittmacher im Bereich des resezierten Areals liegt und darüber die sukzessive fraktionierte Weiterleitung des Nahrungsbreies beeinflusst wird. Auch zeigen sich durch die Anlage des Schlauchmagens deutliche Veränderungen des intragastralen Drucks, was in Zusammenhang mit dem reduzierten intraluminalen gastralen Volumen Einfluss auf den Akkomodationsreflex nehmen könnte [15].

b) Auftreten typischer Beschwerden postprandial, definiert durch einen Sigstad-Score > 7

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Dumping-Syndroms hat sich seit langer Zeit der Sigstad-Score etabliert. Ein Sigstad-Score > 7 ist verdächtig für ein vorliegendes Dumping-Syndrom, während Werte von 4-7 als diagnostische Grauzone gelten [16, 35]. Zur Operationalisierung der alltäglich

auftretenden postprandialen Beschwerden wurde bei den Patienten der Sigstad-Score erhoben. Es wurden im Rahmen unserer Studie entsprechend Sigstad-Scores >7 als ein im Alltag vorliegendes Dumping-Syndrom gewertet. Es zeigte sich bei 56,7 % der RYGB Patienten und bei 41,7 % der SG Patienten ein Sigstad-Score > 7 . Es ergaben sich somit bei fast jedem zweiten bariatrischen Patienten Beschwerden, die für ein vorliegendes Dumping-Syndrom sprechen, mit einem tendenziell höheren Anteil in der RYGB Patientengruppe. Generell wiesen die RYGB höhere Sigstad-Scores auf, als die SG Gruppe [Median RYGB Patienten 8,5 (1 - 14,25) vs. Median SG Patienten 4,5 (0 - 14,75)]. Auch hier zeigten sich die Unterschiede zwischen den Gruppen, wie bei den Sigstad-Scores > 7 auch, allerdings nicht statistisch signifikant.

Es sollte hier jedoch erwähnt werden, dass der Sigstad-Score in der DS Diagnostik zwar seit langer Zeit erfolgreich eingesetzt wird, allerdings formell auch nur für die Diagnostik des Frühdumpings, gegen einen Abfall des Plasmavolumens, validiert worden ist [35]. Er ist also eigentlich für die Diagnostik des Spätdumpings bzw. der postoperativen Hypoglykämie nicht zugelassen [21, 35]. Dies spiegelt sich auch wieder bei genauerer Betrachtung der einzelnen Symptome, die im Sigstad-Score enthalten sind und im Vergleich v.a. typische gastrointestinale und vasomotorische Frühdumping-Symptome repräsentieren [35]. Weitere standardisierte, validierte Fragebögen zur Diagnostik des Dumping Syndroms bei bariatrischen Patienten existieren allerdings nicht [21]. Ein Fragebogen, welcher zwar auch nicht validiert ist, allerdings von verschiedenen Forschungsgruppen bereits zur Unterscheidung eines Früh- und Spätdumpings sowie zur Quantifizierung des Schweregrads der jeweiligen Ausprägungen eingesetzt wird, ist der Arts questionnaire [13, 15, 17, 21, 38]. Dieser stellt ggf. eine gute Ergänzung des Sigstad-Scores zur Unterscheidung zwischen Früh- und Spätdumping Symptomen bzw. Symptomen der postoperativen Hypoglykämie dar, außerdem ermöglicht er mittels einer 4 Punkte Likert-Skala die Quantifizierung des Schweregrades der Symptomatik und ggf ihre Besserung unter vorgekommener Therapie [13, 15, 17, 38].

c) Auftreten typischer Beschwerden in einem der beiden durchgeführten Tests (mod. OGTT und ¹³C-Octanoat-Atemgastest)

Als weiteren Hinweis für das Vorliegen eines Dumping-Syndroms werteten wir das Auftreten typischer DS Beschwerden (siehe Tab. 2 und 3) in einem der beiden Tests (mod. OGTT und ¹³C-Octanoat-Atemgastest). Hier gilt vor allem der mod. OGTT aufgrund seiner großen Kohlenhydratmenge als ein klassischer Provokationstest für das Auftreten von Dumping-Symptomen [21]. Im mod. OGTT gaben 80,0 % der RYGB Patienten und 33,3 % der SG Patienten typische Beschwerden an. Dieser Unterschied zwischen den zwei Patientenkollektiven zeigte sich statistisch signifikant. Der ¹³C-Octanoat-Atemgastest zeigte hingegen eine gegensätzliche Verteilung. Hier gaben 90,9 % der SG Patienten und 55,6 % der RYGB Patienten typische Beschwerden an, bei hier jedoch nicht statistisch signifikantem Unterschied. Es gilt allerdings anzumerken, dass auch das alleinige Vorliegen eines der weniger spezifischen Symptome wie z.B. Übelkeit bereits als „Auftreten typischer Beschwerden“ gewertet wurde. Ein Einschluss in die Gruppe der Patienten mit „typischen Beschwerden“ erfolgte also bereits durch teils relativ unspezifische gastrointestinale Symptome, wie sie nach Operationen im Gastrointestinaltrakt häufig auftreten und die teilweise nur bedingt spezifisch sind für ein vorliegendes Dumping-Syndrom. Wodurch die etwas gegensätzliche Verteilung der Beschwerden in den beiden Testverfahren zu erklären ist, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Allerdings gestaltete es sich für die Patienten mit ihrem deutlich reduzierten postoperativen gastralen Volumen teilweise schwierig die Testmahlzeit im ¹³C-Octanoat-Atemgastest in Form des mit Octanoat versetzten Eies, den zwei Knäckebröten und den 150 ml Wasser komplett einzunehmen [58]. Da einzelne Symptome wie Übelkeit und Völlegefühl bereits hier als „Auftreten typischer Beschwerden“ gewertet wurden, muss jedoch retrospektiv kritisch hinterfragt werden ob hierüber eine sinnvolle Unterscheidung zwischen Dumping-Patienten und Non-Dumpers getroffen werden kann oder ob vor allem im Hinblick auf die Ergebnisse des ¹³C-Octanoat-Atemgastests z.B. die gastrointestinalen Symptome nur Ausdruck einer für bariatrische Patienten eigentlich zu großen Testmahlzeit darstellen.

4.3.2 Unterschiede im Verlauf des Seruminsulins und des Blutzuckers im modifizierten OGTT zwischen den beiden operierten Patienten-Gruppen und Probanden

Als weiterer sekundärer Endpunkt sollten die verschiedenen Gruppen in Bezug auf Zeitpunkt und Höhe des Insulinpeaks und Blutzuckertiefs sowie bezüglich des Delta-Blutzucker (max-min) und Delta-Insulin (max-min) miteinander verglichen werden. Hier zeigten sich zwischen den RYGB und SG Patienten und den gesunden Probanden deutliche Unterschiede.

Die RYGB Gruppe wies die mit Abstand tiefsten Blutzuckerwerte auf, während die SG Patientengruppe eine intermediäre Position zwischen den RYGB Patienten und den gesunden Probanden einnahm. Diese Unterschiede waren allerdings nicht statistisch signifikant. Dies spricht gegen eine generelle Hypoglykämieeigung der SG Patienten. Zwar präsentierten die SG Patienten eine im Vergleich zu den Probanden signifikant erhöhte maximale Insulinausschüttung (Insulinpeak), allerdings spiegelte sich dies nicht in insgesamt niedrigeren Blutzucker-Tiefstwerten wider. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre z.B., bei Betrachtung der durchschnittlichen BMIs der SG und Probanden, eine im Vergleich deutlich erhöhte Insulinresistenz der SG Patienten im Rahmen ihres weiterhin persistierenden Übergewichts [68]. Die RYGB Patienten präsentierten zudem entsprechend die höchsten Insulinpeak-Werte. Dieser Unterschied zeigte sich zu den SG Patienten und Probanden auch statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse lieferte z.B. die Studie von Kim et al. wo sich eine, auch in Relation zur Insulinresistenz, überproportionale Insulinantwort bei RYGB Patienten auf eine Glucosebelastung mittels OGTT zeigte [19]. Eine Erklärung hierfür ist, wie bereits weiter oben ausführlich erläutert, der durch die veränderten anatomischen Verhältnisse beschleunigte Transit der Nahrung ins Ileum mit einer entsprechend deutlich erhöhten Inkretinausschüttung der RYGB Patienten und konsekutiver hyperinsulinämer Hypoglykämie [29-32]. Passend hierzu wiesen die RYGB Patienten die mit Abstand höchsten Ausschläge hinsichtlich des Delta-Blutzucker (max-min) und Delta-Insulin (max-min) auf. Die Unterschiede zeigten sich im Vergleich zu den SG Patienten und gesunden Probanden auch

statistisch signifikant erhöht. Interessant sind in diesem Zusammenhang noch die Studienergebnisse von Roslin et al. wonach die RYGB Patienten mit der höchsten Maximum-zu-Minimum-Glucose-Ratio, im Rahmen unserer Studie repräsentiert durch das Delta-Blutzucker (max-min), das größte Risiko für eine erneute postoperative Gewichtszunahme aufwiesen [36, 52]. Außerdem verzeichnen die RYGB Patienten mit Hypoglykämien zuvor einen deutlich höheren Anstieg des Blutzuckers mit einer hierauf entsprechenden überproportionalen Insulinantwort [19]. Die ausgeprägten Blutzuckerschwankungen der RYGB Gruppe scheinen also nicht nur die entsprechenden hypoglykämiespezifischen Risiken zu bergen, sondern auch, durch einen starken Blutzuckeranstieg mit entsprechend raschem Abfall und damit einhergehenden Heißhunger-Attacken und veränderten Essgewohnheiten, ggf. einen erneuten Gewichtsanstieg zu begünstigen [36, 52].

Der Häufigkeitsgipfel der RYGB Patientengruppe lag bei 150 Minuten. Es ergaben sich allerdings teilweise vergleichbare Häufigkeiten zu den Messzeitpunkten 120 und 180 Minuten z.B. in der SG Patientengruppe. Diesbezüglich muss konstatiert werden, dass die OGTTs über 120 Minuten, wie sie in manchen Forschungsgruppen Verwendung finden, sicherlich als zu kurz angesehen werden müssen [13, 15, 65]. In manchen Studien wurde die Dauer der OGTTs deshalb bereits auf 4 bis 6 Stunden verlängert [18, 20, 36, 52, 64]. Retrospektiv wäre auch in unserer Studie eine Durchführung des OGTTs zumindest über 240 Minuten empfehlenswert gewesen, um nicht etwaige spät auftretende Hypoglykämien zu übersehen. Nach unseren Ergebnissen im dreistündigen mod. OGTT scheint sich der Zeitpunkt der Durchführung des Trail-Making-Test B nach 150 Minuten aber mit den meisten Blutzuckertiefs zu decken. Der Zeitpunkt des Insulinpeaks lag bei den meisten unserer Patienten bei 60 Minuten. Dies zeigte sich vergleichbar mit den Ergebnissen von Roslin et al., wo sich zu diesem Zeitpunkt ebenfalls die höchsten Insulinspiegel messen ließen [69].

4.3.3 Häufigkeit des Auftretens von Kriterien eines Dumping-Syndroms im modifizierten OGTT bei anamnestisch beschwerdefreien Patienten (Sigstad-Score < 4) vs. bei anamnestisch symptomatischen Patienten (Sigstad-Score > 7 bzw. 4-7)

Im Rahmen dieser Fragestellung sollte evaluiert werden, inwiefern bei den bariatrischen Patienten eine Übereinstimmung besteht, zwischen alltäglich postprandial auftretenden DS typischen Beschwerden, im Sinne eines pathologischen Sigstad-Scores und dem Vorliegen von positiven Früh- und Spätdumping-Kriterien im mod. OGTT.

Es zeigten sich bei den RYGB Patienten tendenziell mehr Patienten mit einem pathologischen Sigstad-Score in den Untergruppen mit per definitionem vorhandenen Früh- bzw. Spätdumping als in denen ohne vorhandenes Früh- bzw. Spätdumping. Diese Unterschiede sind im Rahmen unserer Studie allerdings nicht statistisch signifikant. Die RYGB Patienten, die generell postprandial DS-typische Symptome beschreiben, hier repräsentiert durch einen pathologischen Sigstad-Score, fielen also nicht signifikant häufiger durch ein Frühdumping oder ein Spätdumping im mod. OGTT auf. Bei den SG Patienten zeigten sich sogar vergleichbare Häufigkeiten derjenigen Patienten mit pathologischen Sigstad-Scores in den Untergruppen mit und ohne Frühdumping. Hinsichtlich der oben genannten Ergebnisse muss jedoch als Einschränkung erneut erwähnt werden, dass der Sigstad-Score zwar als Standard-Score hinsichtlich der Detektion eines Dumping-Syndroms gilt, allerdings formell nur für die Diagnostik des Frühdumpings gegen einen Abfall des Plasmavolumens validiert worden ist. Zur Diagnostik von Patienten mit ausschließlich vorhandenem Spätdumping bzw. postoperativer Hypoglykämie ist er somit nur eingeschränkt geeignet [21, 35]. Auch ist bezüglich derjenigen Patienten, die sich in der diagnostischen Grauzone von Sigstad-Score Werten zwischen 4 und 7 befinden, eine eindeutige Unterscheidung von Patienten mit typischen Dumping Beschwerden zu Non-Dumpers nicht möglich [16, 35]. Je nach gewähltem Grenzwert (Sigstad-Score ≥ 4 oder > 7) zur Unterscheidung der Patienten mit und ohne DS-typischen kli-

nischen Beschwerden im Alltag, variiert dementsprechend die Häufigkeit derjenigen Patienten die positiv auf ein Früh- bzw. Spätdumping im mod. OGTT getestet wurden und einen pathologischen Sigstad-Score haben. So sieht man, dass bei einer Unterscheidung anhand eines Sigstad-Scores ≥ 4 , die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen von Früh- bzw. Spätdumpfern im mod. OGTT mit pathologischem Sigstad-Score (≥ 4) zu Patienten ohne Früh- bzw. Spätdumping mit pathologischem Sigstad-Score deutlich größer sind. Bei einer Unterscheidung anhand eines Grenzwertes > 7 nivellieren sich diese Unterschiede annähernd. Vereinfacht ausgedrückt zeigen also Patienten mit DS typischer Klinik (Sigstad-Score > 7) vergleichbar häufig objektivierbare Dumpingkriterien im mod. OGTT wie dies Patienten mit einem Sigstad-Score ≤ 7 tun. Diese Unterschiede werden deutlich größer, wird eine Unterteilung anhand des Sigstad-Scores ≥ 4 vorgenommen. Es scheint also keine gute Korrelation zu bestehen zwischen pathologischen Sigstad-Scores im Alltag und positiver Testung auf Früh- bzw. Spätdumping im mod. OGTT bzw. zwischen unauffälligen Sigstad-Scores und unauffälligen Ergebnissen im mod. OGTT. Eine mögliche Ursache hierfür sind die oben genannten Einschränkungen in der Anwendung des Sigstad-Scores, der eigentlich nur für die Detektion eines Frühdumpings validiert wurde und die schwierige Beurteilung derjenigen Patienten die Sigstad-Scores zwischen 4 und 7 besitzen [21, 35]. Außerdem sind die OGTTs generell hinsichtlich ihrer Zusammensetzung aus einer großen Menge hochkonzentrierter Monosaccharide häufig wenig repräsentativ für die Essgewohnheiten der Patienten im häuslichen Umfeld [21]. Ein Patient kann also bislang im Alltag keine DS-typischen Symptome erfahren haben, weil er sich noch nie so einer großen Menge an Glucose exponiert hat, oder aber bewusst oder unbewusst kohlenhydratreiches Essen aufgrund von Dumping-Beschwerden meidet [21, 67]. Mixed-meal-tolerance-tests müssen diesbezüglich als Alternativen zu den OGTTs genannt werden, die realistischer die alltägliche Nahrungsaufnahme abbilden sollen, allerdings sind hier auch die teils stark divergierenden Zusammensetzungen der mixed-meals hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit problematisch [17, 21]. Aufgrund der oben genannten Ergebnisse erscheint ein generelles Screening der bariatrischen Patienten mittels Sigstad-Score und mod.

OGTT wenig sinnvoll. Bei entsprechender DS verdächtiger Klinik von Patienten sind zur Operationalisierung der Beschwerden bereits Sigstad-Score Ergebnisse zwischen 4 und 7 in Verbindung mit ggf. pathologischen Ergebnissen des OGTTs als suspekt anzusehen. Der Arts questionnaire scheint hinsichtlich seiner Unterscheidung von Früh- und Spätdumping Symptomen und seiner Möglichkeit zur Quantifizierung der Intensität der Beschwerden und unter Therapie auch des Therapieerfolges mittels Likert-Scala ggf. eine sinnvolle Ergänzung zum Sigstad-Score zu sein [13, 15, 21, 38].

4.3.4 Eignet sich der ¹³C-Octanoat-Atemgastest zur Detektion eines Dumping-Syndroms?

Da in Szintigraphie-Studien bestätigt wurde, dass das Dumping-Syndrom mit einer beschleunigten Magenentleerung einhergeht, sollte neben dem mod. OGTT zusätzlich der ¹³C-Octanoat-Atemgastest zur Überprüfung der Magenpassage durchgeführt [15, 16, 34]. Es sollte evaluiert werden ob sich ggf. mittels der Ergebnisse des ¹³C-Octanoat-Atemgastests ein Dumping-Syndrom detektieren lässt bzw. inwiefern die Ergebnisse reproduzierbar sind zu denen des mod. OGTT.

Generell zeigten sich hinsichtlich der t_{1/2} Zeiten, also der Zeit nach der die Hälfte der Testmahlzeit den Magen verlassen hat, bei den RYGB und SG Patienten größtenteils Ergebnisse im Referenzbereich, bei zwar gehäufterem Vorkommen beschleunigter t_{1/2} Zeiten in der RYGB Gruppe, allerdings waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen einer Studie von Arts et al. wo an Patienten mit klinisch eindeutig vorliegendem Dumping-Syndrom vor und nach Therapie mit Octreotid ein ¹³C-Octanoat-Magententleerungstest durchgeführt wurde [38]. Hier zeigten sich vor der Therapie weitestgehend normwertige Testergebnisse ohne signifikante Veränderung der Ergebnisse unter Octreotid Therapie, trotz deutlicher klinischer Verbesserung der Patienten nach Therapiebeginn [38]. In der oben genannten Studie waren allerdings neben Patienten nach bariatrischer Operati-

on auch Patienten nach weiteren Magen-Operationen, Nissen fundoplicatio und partieller Ösophagektomie untersucht worden [38]. Bei den tlag Zeiten, also dem Zeitpunkt der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit fielen im Hinblick auf den Referenzbereich v.a. in der RYGB Gruppe deutlich verfrühte Ergebnisse der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit auf, mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden operierten Gruppen. Die maximale Entleerungsgeschwindigkeit wurde somit v.a. bei den RYGB Patienten deutlich früher erreicht. Ursächlich hierfür sind bei den RYGB Patienten möglicherweise das reduzierte gastrale Volumen, der beeinträchtigte Akkomodationsreflex und das Fehlen des Pylorus mit einer beschleunigten Passage der Nahrung in den Dünndarm und einer entsprechend verfrühten tlag Zeit [16]. Es zeigen sich sogar 2 Ausreißer die eine tlag Zeit von 0 Minuten aufweisen. Nach Rücksprache mit der Betreiberfirma des Gerätes und manueller Gegenrechnung der Messergebnisse scheinen die Werte allerdings valide zu sein. Das heißt also, dass sowohl bei einem RYGB, aber auch bei einem SG Patienten die maximale Magenentleerung unmittelbar beginnt, ohne Verzögerung. Dies bestätigt unsere Ergebnisse hinsichtlich eines vorliegenden Frühdumpings bei SG Patienten trotz des erhaltenen Pylorus. Die teilweise beschleunigte Magenentleerung der SG konnte zudem in externen Szintigraphiestudien belegt werden. Als ursächlich hierfür werden u.a. die Entfernung des Magenschrittmachers im resezierten Areal sowie Veränderungen des intragastralen Drucks diskutiert [15, 34]. Hinsichtlich der Fragestellung ob der ^{13}C -Octanoat-Atemgastest zur Detektion eines Dumping-Syndroms geeignet ist, muss zunächst unterschieden werden, ob von einem Früh- oder Spätdumping gesprochen wird. Hinsichtlich des Frühdumpings bzw. Hämatokritanstiegs $> 3 \%$ während der ersten 30 Minuten des mod. OGTTs, ließ sich unerwarteterweise bei den RYGB Patienten eine signifikant schnellere $t_{1/2}$ Zeit in der Gruppe der Frühdumping negativen Patienten feststellen. Die RYGB-Patienten mit einem Frühdumping im mod. OGTT hatten also im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest Ergebnisse, die eine signifikant langsamere Magenentleerung suggerieren als die Patienten ohne Frühdumping. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass der RYGB generell zu den gemischt restriktiven und malabsorptiven Verfahren gehört [10]. Im Rahmen der veränderten

enteralen Anatomie fällt also das Octanoat nicht wie physiologischerweise zunächst im Duodenum an und wird dort und in den nachgeschalteten Dünndarmabschnitten sukzessive resorbiert, sondern gelangt im Rahmen der gastrojejunalen Anastomose direkt ins Jejunum mit einer entsprechend im Vergleich reduzierten und veränderten Resorptionsstrecke [10]. Hieraus ergibt sich eine grundsätzlich unterschiedliche Resorptionskinetik im Vergleich zu den ursprünglichen anatomischen Verhältnissen [10]. Auch die tlag Testzeiten waren in der Frühdumping negativen Gruppe verfrühter als in der Frühdumping positiven Gruppe, wobei hier der Unterschied nicht signifikant war. Ob dies insgesamt möglicherweise Ausdruck dafür ist, dass bei tatsächlich vorhandenem Frühdumping, über die teils massiv beschleunigte Passage der Nahrung, ggf. ein Teil des Octanoats nicht resorbiert wird, sondern „durchrauscht“ und schließlich erst verzögert resorbiert, metabolisiert und über die Atemluft als $^{13}\text{CO}_2$ abgeatmet wird, gilt es zu diskutieren. Möglicherweise bedeutet bei RYGB Patienten somit eine längere (= normwertige) t1/2 und tlag Zeit im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest eine stärker beschleunigte tatsächliche Magenentleerung im Sinne eines Frühdumpings. Sowohl die t1/2, als auch die tlag Zeiten der RYGB Patienten mit und ohne Hypoglykämie zeigten sich vergleichbar, so dass hierüber keine Unterscheidung mittels ^{13}C -Octanoat-Atemgastest möglich erscheint.

Im Hinblick auf die SG Patienten zeigte sich im ^{13}C -Octanoat-Atemgastest zwar eine im Verhältnis schnellere t1/2 Zeit in der Frühdumping positiven Gruppe sowie eine leicht beschleunigte tlag Zeit, allerdings befanden sich die meisten Ergebnisse im Referenzbereich und die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Im Falle der SG Patienten bestehen im Hinblick auf die gegensätzlichen Ergebnisse der t1/2- und tlag-Werte der RYGB Patienten allerdings auch keine Änderungen der enteralen Anatomie verbunden mit einer ggf. malabsorptiven Komponente als Bias [10].

Eine Detektion der Dumping-Patienten auf dem Boden der Ergebnisse des ^{13}C -Octanoat-Atemgastests scheint auf dieser Datenbasis aktuell somit nicht möglich zu sein.

4.3.5 Unterschied der kognitiven Funktion im Trail-Making-Test B im modifizierten OGTT

4.3.5.1 a) Zeigt sich bei Patienten mit vorliegender Hypoglykämie im modifizierten OGTT eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (Trail-Making-Test B) zum Zeitpunkt 150 Minuten im Vergleich zum Ruhezustand?

Schwere Hypoglykämien können neuroglykopenische Symptome (siehe Tab. 3) auslösen. In diesem Zusammenhang kann es zur Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten und der visuellen Informationsverarbeitung kommen. Deshalb wurde, nach der Baseline-Untersuchung am Versuchstag 1 (TMTB 1), der TMTB zur Detektion etwaiger neuroglykopenischer Symptome zum Zeitpunkt 150 Minuten des mod. OGTT der TMTB (TMTB 2) erneut durchgeführt. In mehreren Studien konnten u.a. bei Diabetes Typ I Patienten und Nicht-Diabetikern unter kontrollierten Hypoglykämien (Blutzucker 45 mg/dl) signifikant verlängerte Testzeiten im TMTB festgestellt werden [55-57]. Die Ergebnisse im Rahmen unserer Studie konnten dies in der Form nicht widerspiegeln. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMTB 1 und 2 Werten in der Gruppe der Hypoglykämie Patienten. Lediglich 1 von 4 Patienten zeigte eine verlängerte TMTB 2 Testzeit im Vergleich zur TMTB 1 Testzeit. Allerdings ist die Stichprobe mit 4 Patienten sehr klein. Eine mögliche Erklärung für die verkürzten TMTB 2 Testzeiten sind der Lerneffekt bei einer erneuten Durchführung des Tests [54-57]. Der Versuchsaufbau wäre retrospektiv besser konzipiert gewesen, wenn man die Patienten randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt hätte, von denen eine Gruppe den TMTB erstmalig an Versuchstag 1 durchführt und das zweite Mal an Versuchstag 2 (während des mod. OGTT), während die andere Gruppe den Test das erste Mal an Versuchstag 2 und das nächste Mal an Versuchstag 3 durchgeführt hätte. Hierüber hätte sich der im Rahmen unserer Studie jetzt vermutlich beobachtete Lerneffekt egalisiert [54-57]. Da bei 3 der 4 Patienten die TMTB 2 Testzeiten im Verhältnis kürzer waren, lässt dies zumindest keine ausgeprägten Neuroglykopenien zum Zeitpunkt der Untersuchung vermuten, während dies bei der einen Person mit verlängerter TMTB 2 Testzeit,

trotz vorausgesetztem Lerneffekt, zumindest denkbar wäre. Interessant ist in diesem Zusammenhang noch eine Studie mit kontinuierlicher Gewebsglucosemessung bei RYGB Patienten, bei der die Patienten die subjektiven Hypoglykämie Symptome erst deutlich später bemerkten als diese im Rahmen der kontinuierlichen Messung dokumentiert wurden [50]. Möglicherweise treten also auch etwaige neuroglykopenischen Symptome noch später auf und werden durch die Messung bei 150 Minuten nicht gänzlich erfasst. Bezüglich der Fragestellung konnten sich somit keine Hinweise für eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit bei Hypoglykämie Patienten zum Zeitpunkt 150 Minuten des mod. OGTTs bestätigen, bei jedoch Einschränkungen in der Beurteilbarkeit aufgrund des Versuchsaufbaues und der Größe der untersuchten Stichprobe.

4.3.5.2 b) Zeigt sich bei Patienten mit Sigstad-Score > 7 eine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit (Trail-Making-Test B) zum Zeitpunkt 150 Minuten im modifizierten OGTT?

Im Rahmen dieser Fragestellung sollte evaluiert werden inwiefern bei ausgeprägten Dumping Beschwerden, ggf. auch ohne vorhandene Hypoglykämie, die kognitiven Fähigkeiten bzw. die visuelle Informationsverarbeitung durch das DS beeinträchtigt sein könnten. Es zeigten sich bei den RYGB und SG Patienten mit einem Sigstad-Score >7 tendenziell deutlich schnellere TMTB 2 Testzeiten im Vergleich zu den TMTB 1 Testzeiten. Lediglich bei 2 RYGB und 1 SG Patienten zeigten sich die TMTB 2 Testzeiten im Verhältnis verlängert. Auch hier muss erneut auf einen Lerneffekt der Patienten bei erneuter Durchführung des Tests hingewiesen werden [54-57]. Wie bereits in der vorhergehenden Fragestellung angemerkt, hätte dies durch einen veränderten Versuchsaufbau mit zwei randomisierten Gruppen und der erstmaligen Durchführung des Tests während des mod. OGTT in der einen Gruppe umgangen werden können [54-57]. Es lässt sich somit resümieren, dass die bariatrischen Patienten mit einem Sigstad-Score > 7 generell keine signifikant schlechtere Konzentrationsfähigkeit zum

Zeitpunkt 150 Minuten des mod. OGTT im TMTB aufwiesen. Es zeigte sich vielmehr eine deutlich schnellere Testzeit im zweiten Durchgang während des mod. OGTT.

4.4 Limitationen und Stärken der Studie

Unsere Studie zeigt mehrere Limitationen. Die Hauptlimitation der Studie ist die geringe Anzahl an Patienten v.a. in Hinblick auf die SG Gruppe. Die Aussagekraft nimmt bei noch weiterer Unterteilung auf verschiedene Subgruppen entsprechend noch weiter ab. Außerdem wurden bei 3 RYGB und 1 SG Patienten Versuchstag 3 (¹³C-Octanoat-Atemgastest) leider nicht mehr durchgeführt, weil dies seitens der Patienten abgelehnt wurde. Ähnliches zeigte sich bei 8 weiteren Patienten, welche nur an Versuchstag 1 partizipierten und deshalb in der Auswertung nicht mehr berücksichtigt wurden. Insgesamt war die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie und zur Wahrnehmung aller Termine gering. Diesbezüglich birgt dies das Risiko eines Selection-Bias, da möglicherweise die Patienten mit tatsächlichen Dumping-Beschwerden eine höhere intrinsische Motivation zur Teilnahme an der Studie besitzen. Deshalb ist es möglich, dass hierüber die Zahl der Patienten mit Früh- und oder Spätdumping bzw. postoperativer Hypoglykämie insgesamt überschätzt werden. Es zeigte sich außerdem, dass sich im mod. OGTT die Hypoglykämien teilweise relativ spät manifestierten, eine Verlängerung auf z.B. 4 Stunden Gesamtdauer wäre retrospektiv sicherlich sinnvoll gewesen. Es ist also prinzipiell denkbar, dass ein Teil der Hypoglykämien aufgrund einer zu kurzen Versuchsanordnung übersehen wurden. Eine der Stärken der Studie ist die Versuchsanordnung als prospektive Studie mit prädefinierten Kriterien als entsprechende Endpunkte. Außerdem wurde erstmalig der mod. OGTT, ein dem Patientenkollektiv angepasstes Testverfahren verwendet, was im Vorfeld anhand eines gesunden Probandenkollektivs validiert wurde. Es zeigten sich im Rahmen der Validierung ausreichende bis gute Übereinstimmungen bezüglich der Blutzuckerwerte, allerdings keine vollkommenen Übereinstimmungen. Bezüglich der Insulinwerte ergaben sich zu-

dem nur schwache Übereinstimmungen. Eine weitere Stärke dieser Studie ist das erstmalig durchgeführte Screening der RYGB und SG Patienten mittels ¹³C-Octanoat-Atemgastest und ein Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen des mod. OGTTs. Grundsätzlich besteht bei den OGTTs das Problem, dass diese aufgrund ihrer Zusammensetzung nur mäßig die tägliche Nahrungsaufnahme im häuslichen Setting widerspiegeln und deshalb ggf. bei Patienten Hypoglykämien provoziert werden, die unter normalen Umständen keinerlei Beschwerden entwickeln – eine Einschränkung, die sämtliche Studien teilen, die mit einer Glucosebelastung arbeiten. Es zeigte sich im Rahmen der Validierung des mod. OGTT bei den gesunden Probanden im mod. OGTT zudem in 50 % der Fälle ein Herzfrequenzanstieg in den ersten 30 Minuten, bzw. bei den ersten 2 Messungen nach Beginn der Untersuchung, beim Standard-OGTT nur in 10 % der Fälle. Da die Probanden stets mit dem mod. OGTT begannen, wäre es sinnvoll gewesen, zum Ausschluss einer ggf. vorliegenden psychovegetativen Komponente als Ursache im Rahmen der erstmaligen Teilnahme an dieser Studie, eine Aufteilung vorzunehmen und bei der Hälfte der Probanden mit dem mod. OGTT und bei der anderen Hälfte mit dem Standard-OGTT zu beginnen. Eine weitere Limitation ist, dass der zur Operationalisierung der Dumping-Beschwerden verwendete Sigstad-Score ein rein subjektiver Symptomscore ist, der zudem auch nur für Frühdumping-Beschwerden validiert worden ist. Bedauerlich ist außerdem, dass der Sigstad Score zwar bei der Befragung der Patienten nach Dumpingbeschwerden im häuslichen Setting eingesetzt wurde, im Rahmen des mod. OGTT und des Octanoat-Atemtests wurden jedoch nur ähnliche Beschwerdebögen ausgefüllt, die nicht die Berechnung des Scores nach Sigstad erlauben. Der TMTB wurde zudem stets erstmalig an Versuchstag 1 durchgeführt und das zweite Mal an Versuchstag 2 (während des mod. OGTT). Hier wäre ggf. im Rückblick eine Versuchsanordnung, in der die Patienten randomisiert auf 2 Gruppen verteilt werden, von der eine Gruppe den o.g. Versuchsaufbau durchläuft, während die andere Gruppe das erste Mal den Test an Versuchstag 2 durchführt und das zweite Mal an Versuchstag 3 (vor dem ¹³C-Octanoat-Atemgastest) sinnvoller gewesen um einen Lerneffekt möglichst zu umgehen. Erneut gilt darauf hinzuweisen, dass auch beim TMTB die Fall-

zahlen für weitere aussagekräftige Subgruppenanalysen deutlich zu klein waren.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Häufigkeit eines postoperativen Dumping-Syndroms (DS) bei Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) und Sleeve-Gastrektomie (SG) Patienten. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit der postoperativen Hypoglykämie (Spätdumping, definiert als Blutzucker < 50 mg/dl mit typischen Beschwerden oder < 40 mg/dl mit oder ohne typische Beschwerden) im modifizierten OGTT (mod. OGTT). Vorab wurde dieser mod. OGTT, der sich vom Standard-OGTT bei gleicher absoluter Glucosemenge nur im reduzierten Volumen (100 ml statt 300 ml) unterschied, validiert. Hierzu wurden beide Tests bei 10 gesunden Probanden durchgeführt.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Unterschiede folgender Parameter zwischen den beiden Operationsgruppen untersucht: Prävalenz eines Frühdumpings (definiert als Hämatokritanstieg $> 3\%$) im mod. OGTT, eines DS definiert als ein Sigstad-Score > 7 sowie Unterschiede des Seruminsulins und Blutzuckers. Außerdem wurde zur Detektion schwerwiegender Neuroglykopenien während des mod. OGTT der Trail-Making-Test B (TMTB) eingesetzt und die Magenentleerung der Patienten wurde mittels ^{13}C -Octanoat-Atemgastest untersucht. Die Studienteilnahme erfolgte an 3 Versuchstagen. Es wurden insgesamt 30 RYGB Patienten (27 vollständig, 3 Patienten nahmen nur an Versuchstag 1 und 2 teil) und 12 SG Patienten (11 vollständig, 1 Patient nahm nur an Versuchstag 1 und 2 teil) in die Studie eingeschlossen.

Der mod. OGTT zeigte im Vergleich mit dem Standard-OGTT ausreichende bis gute Übereinstimmungen der Blutzuckerwerte. In beiden OGTTs wurde keiner der Probanden als (falsch) positiv auf ein Früh- oder Spätdumping getestet.

Im mod. OGTT wurde bei 16,7% der RYGB und keinem der SG Patienten eine postoperative Hypoglykämie nachgewiesen. Die RYGB Patienten präsentierten hierzu passend die niedrigsten Blutzucker-Tiefstwerte, auch wenn die o.g. Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. Außerdem wiesen die RYGB Patienten während des Tests eine signifikant ausgeprägtere Insulinantwort auf [In-

sulinpeak und Δ Insulin (max-min)] mit signifikant größeren Blutzuckerschwan-
kungen [Δ Blutzucker (max-min)] im Vergleich zu den SG Patienten und Pro-
banden. Da die meisten Hypoglykämien zwischen der 120. und 180. Minute zu
verzeichnen waren, wäre retrospektiv zur Detektion von späten Hypoglykämien
ggf. eine Verlängerung des mod. OGTT auf 4 Stunden sinnvoll gewesen. Der
ergänzende TMTB erbrachte bei den RYGB-Patienten mit Hypoglykämie keine
indirekten Hinweise auf eine schwerwiegende Neuroglykopenie während des
mod. OGTT. Fast die Hälfte der RYGB (40 %) und SG Patienten (50 %) wiesen
ein Frühdumping im mod. OGTT auf. Auch ergaben sich bei annähernd jedem
zweiten RYGB (56,7 %) und SG (41,7 %) Patienten im Alltag postprandiale Be-
schwerden, die DS verdächtig sind, definiert durch einen Sigstad-Score > 7 . Im
 ^{13}C -Octanoat-Atemgastest konnten zwar graduelle Unterschiede zwischen den
SG Patienten mit und ohne Frühdumping verzeichnet werden, diese waren aber
statistisch nicht signifikant. In der RYGB Gruppe zeigten sich vergleichbare
Werte bei Patienten mit und ohne Hypoglykämie, während beim Frühdumping
signifikant beschleunigte $t_{1/2}$ Zeiten (halbe Entleerungszeit) in der Frühdumping
negativen RYGB Gruppe auffielen. Hier sind die modifizierte enterale Anatomie
der RYGB Patienten und eine ggf. malabsorptive Komponente im Sinne einer
veränderten Octanoatresorption als Ursachen zu diskutieren.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein Jahr postoperativ eine relevan-
te Anzahl von RYGB und SG Patienten ein Frühdumping im mod. OGTT auf-
wies und über Dumpingbeschwerden im Alltag berichtete. Während ein Früh-
dumping bei RYGB und SG Patienten gleichermaßen vorkam, wurden Hypogly-
kämien nur bei RYGB Patienten festgestellt. Der mod. OGTT scheint hierbei zur
Detektion von DS Patienten, aufgrund seines geringen Volumens, eine gute
Alternative zu den bisherigen diagnostischen Verfahren darzustellen. Der ^{13}C -
Octanoat-Atemgastest ermöglichte - auf Basis unserer Ergebnisse - keine ein-
deutige Abgrenzung der Dumping-Patienten von den Non-Dumpnern.

6 Anhang

6.1 Beschwerdebogen des modifizierten OGTTs

Patient, Geb. Datum

Besuch am:

Beschwerdebogen Dumping Syndrom

Bitte kreuzen Sie an, ob Sie unten genannte Beschwerden **nach dem Essen** haben.

Symptom	Ja	Nein
Bauchschmerzen		
Übelkeit		
Blähungen		
Durchfall		
Druckgefühl im Magen		
Herzrasen		
Flush (plötzliche Gesichtsröte und Hitze)		
Bewusstlosigkeit		
Niedriger Blutdruck		
Schwindel		
Herzklopfen		
Unterzucker (gemessen)		
Unruhe		
Zittern		
Hunger		
Schwäche		

6.2

Beschwerdebogen des ¹³C-Octanoat-Atemgastest

Beschwerden	0	15	30	45	60	75
Hungergefühl						
Völlegefühl						
Übelkeit						
Erbrechen						
Bauchschmerzen						
Druckgefühl im Ma- gen						
Schwindel						
Schwäche						

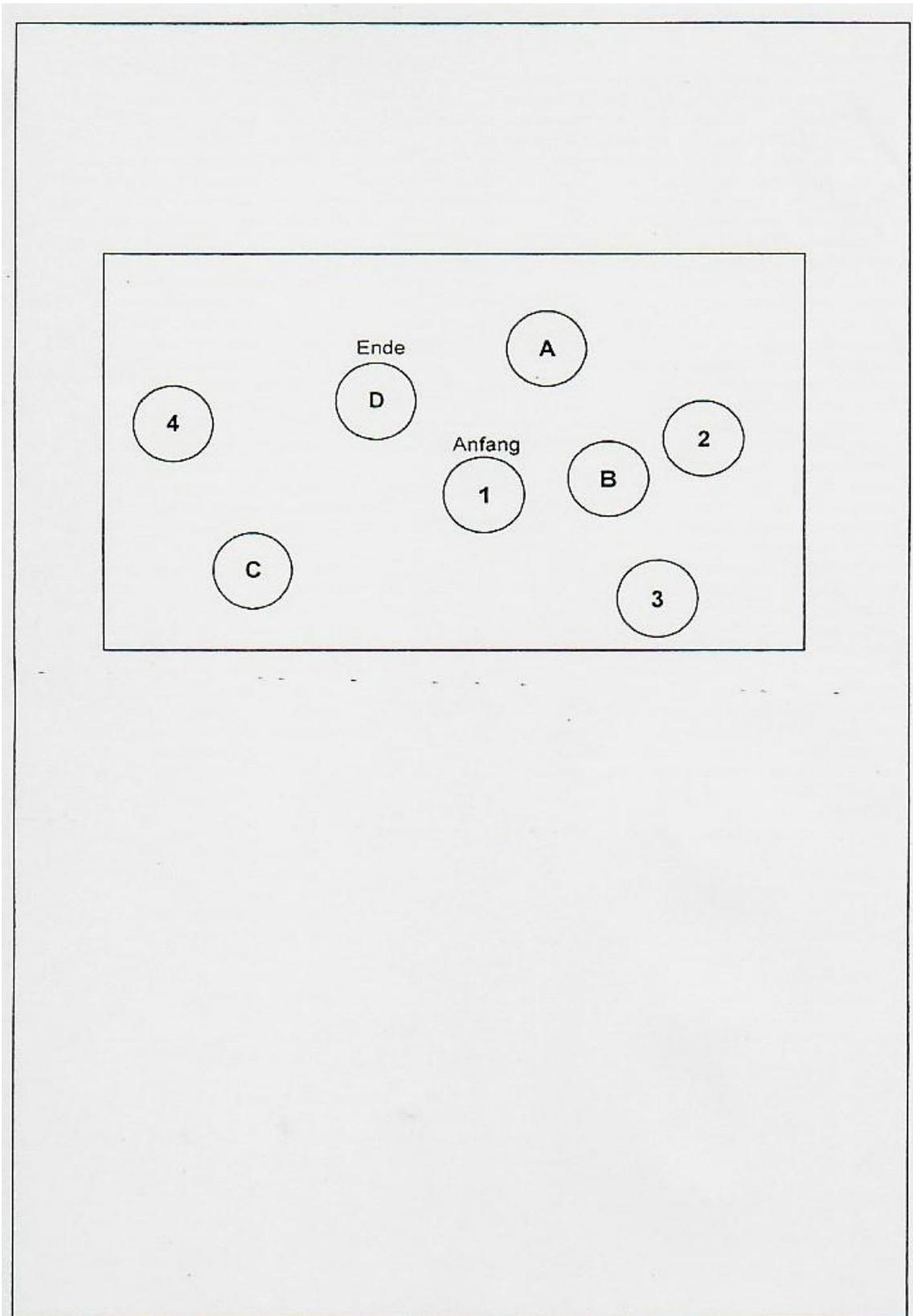
Beschwerden	90	105	120	150	180	210
Hungergefühl						
Völlegefühl						
Übelkeit						
Erbrechen						
Bauchschmerzen						
Druckgefühl im Ma- gen						
Schwindel						
Schwäche						

Beschwerden	240					
Hungergefühl						
Völlegefühl						
Übelkeit						
Erbrechen						
Bauchschmerzen						
Druckgefühl im Ma- gen						
Schwindel						
Schwäche						

1 = leicht 2 = mittel 3 = stark 4 = sehr stark

6.3

Trail-Making-Test B



ENDE

13

10

8

9

I

D

B

4

3

ANFANG

7

1

5

H

C

12

G

A

J

L

2

6

F

E

K

11

7 Literaturverzeichnis

1. (WHO), W.H.O., Fact sheet N°311: Obesity and overweight. May 2014.
2. WHO, BMI Classification.
3. James, W.P., The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev*, 2008. 9 Suppl 1: p. 6-13.
4. Dickerson, L.M. and P.J. Carek, Pharmacotherapy for the obese patient. *Prim Care*, 2009. 36(2): p. 407-15.
5. Padwal, R.S. and S.R. Majumdar, Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 2007. 369(9555): p. 71-7.
6. Ribaric, G., J.N. Buchwald, and T.W. McGlennon, Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*, 2014. 24(3): p. 437-55.
7. Buchwald, H., et al., Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004. 292(14): p. 1724-37.
8. Yu, J., et al., The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. *Obes Surg*, 2015. 25(1): p. 143-58.
9. Schauer, P.R., et al., Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*, 2017. 376(7): p. 641-651.
10. -, D.G.f.A.-u.V. and C.A.f.A.M.C.D.-. CAADIP), S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. 2018.
11. Parmar, C.D. and K.K. Mahawar, One Anastomosis (Mini) Gastric Bypass Is Now an Established Bariatric Procedure: a Systematic Review of 12,807 Patients. *Obes Surg*, 2018.
12. Marjanovic, G., <http://www.adipositas-behandlung.de>.

-
13. Tzovaras, G., et al., Symptoms suggestive of dumping syndrome after provocation in patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*, 2012. 22(1): p. 23-8.
 14. Langer, F.B., et al., Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg*, 2005. 15(7): p. 1024-9.
 15. Papamargaritis, D., et al., Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*, 2012. 22(10): p. 1600-6.
 16. Tack, J., et al., Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009. 6(10): p. 583-90.
 17. van Beek, A.P., et al., Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev*, 2017. 18(1): p. 68-85.
 18. van der Kleij, F.G., et al., Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol*, 1996. 31(12): p. 1162-6.
 19. Kim, S.H., et al., Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg*, 2009. 19(11): p. 1550-6.
 20. Halverson, J.D., et al., Altered glucose tolerance, insulin response, and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery*, 1982. 92(2): p. 235-40.
 21. Emous, M., F.L. Ubels, and A.P. van Beek, Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev*, 2015. 16(10): p. 843-56.
 22. M., B.M.T., Diagnostik der Hypoglykämie im Erwachsenenalter. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1983 Jul 8, 1983.

-
23. Brabant, G.S., C.; Mühlen, A., Hypoglykämien beim Erwachsenen: Nicht Diabetes-assoziierte Formen. *Deutsches Ärzteblatt*, 1998. 17.
24. Foster-Schubert, K.E., Hypoglycemia complicating bariatric surgery: incidence and mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011. 18(2): p. 129-33.
25. Vella, A. and F.J. Service, Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia--primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(12): p. 4563-5.
26. Ashrafian, H., et al., Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev*, 2011. 12(5): p. e257-72.
27. Kellogg, T.A., et al., Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*, 2008. 4(4): p. 492-9.
28. Salehi, M., et al., Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. 103(8): p. 2815-2826.
29. McLaughlin, T., et al., Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(4): p. 1851-5.
30. Toft-Nielsen, M., S. Madsbad, and J.J. Holst, Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia*, 1998. 41(10): p. 1180-6.
31. Ceppa, E.P., et al., Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*, 2012. 8(5): p. 641-7.

-
32. Salehi, M., A. Gastaldelli, and D.A. D'Alessio, Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*, 2014. 146(3): p. 669-680 e2.
33. F John Service, M., PhD, Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. 2014.
34. Braghetto, I., et al., Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg*, 2009. 19(11): p. 1515-21.
35. H., S., A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal. *Acta Med Scand*, 1970.
36. Roslin, M., et al., Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc*, 2011. 25(6): p. 1926-32.
37. Mordes, J.P. and L.C. Alonso, Evaluation, Medical Therapy, and Course of Adult Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Case Series. *Endocr Pract*, 2014: p. 1-34.
38. Arts, J., et al., Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(4): p. 432-7.
39. Z'Graggen, K., et al., Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 2008. 18(8): p. 981-8.
40. Zorron, R., et al., From Complex Evolving to Simple: Current Revisional and Endoscopic Procedures Following Bariatric Surgery. *Arq Bras Cir Dig*, 2016. 29Suppl 1(Suppl 1): p. 128-133.
41. Stier, C. and S. Chiappetta, Endoluminal Revision (OverStitch (TM) , Apollo Endosurgery) of the Dilated Gastroenterostomy in Patients with Late

Dumping Syndrome After Proximal Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*, 2016. 26(8): p. 1978-84.

42. Fernandez-Esparrach, G., D.B. Lautz, and C.C. Thompson, Peroral endoscopic anastomotic reduction improves intractable dumping syndrome in Roux-en-Y gastric bypass patients. *Surg Obes Relat Dis*, 2010. 6(1): p. 36-40.

43. Mala, T., et al., [Dumping syndrome following gastric surgery]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2015. 135(4): p. 310.

44. Heraief, R. and V. Giusti, [Prevalence of early and late dumping after gastric bypass]. *Rev Med Suisse*, 2014. 10(423): p. 696-8, 700.

45. Mala, T., et al., [Dumping syndrome following gastric surgery]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2015. 135(2): p. 137-41.

46. Mallory, G.N., A.M. Macgregor, and C.S. Rand, The Influence of Dumping on Weight Loss After Gastric Restrictive Surgery for Morbid Obesity. *Obes Surg*, 1996. 6(6): p. 474-478.

47. Banerjee, A., et al., The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*, 2013. 27(5): p. 1573-8.

48. Mine, S., et al., Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. *J Am Coll Surg*, 2010. 211(5): p. 628-36.

49. Marsk, R., et al., Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*, 2010. 53(11): p. 2307-11.

50. Wagenknecht, D., et al., Unterschätzte Hypo- und Hyperglykämie bei Patienten mit Verdacht auf Dumping-Syndrom nach Magen-Bypaß (RYGB). Erste Daten mit kontinuierlicher Gewebeglukosemessung (CGM). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2013. 8(S 01): p. FV45.

51. Brix, J.M., et al., Hypoglykämie bei Patienten nach bariatrischer Chirurgie. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2013. 8(S 01): p. FV50.

-
52. Roslin, M.S., et al., Abnormal glucose tolerance testing after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*, 2013. 9(1): p. 26-31.
53. Herold, G., *Innere Medizin* 2017. 2016: p. 743.
54. Tombaugh, T.N., Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 2004. 19(2): p. 203-14.
55. Ewing, F.M., et al., Effect of acute hypoglycemia on visual information processing in adults with type 1 diabetes mellitus. *Physiol Behav*, 1998. 64(5): p. 653-60.
56. McCrimmon, R.J., et al., Visual information processing during controlled hypoglycaemia in humans. *Brain*, 1996. 119 (Pt 4): p. 1277-87.
57. Sommerfield, A.J., et al., Short-term, delayed, and working memory are impaired during hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003. 26(2): p. 390-6.
58. Ghos, Y.F., et al., Measurement of Gastric-Emptying Rate of Solids by Means of a Carbon-Labeled Octanoic-Acid Breath Test. *Gastroenterology*, 1993. 104(6): p. 1640-1647.
59. Wetzell K, F.H., 13C-Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Magens und des Zwölffingerdarms. [1-13C]Oktansäure-([1-13C]Oktanoat-)Atemtest. 13C-Atemtests in der medizinischen Forschung und klinischer Diagnostik, 2001: p. 12-13.
60. Choi, M.G., et al., [13C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility, and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology*, 1997. 112(4): p. 1155-62.
61. Zahn, A., et al., Measurement of gastric emptying by C-13-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 2003. 41(5): p. 383-390.

-
62. Sanaka, M., et al., Comparison between gastric scintigraphy and the [13C]-acetate breath test with Wagner-Nelson analysis in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006. 33(12): p. 1239-43.
63. Szarka, L.A. and M. Camilleri, Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009. 296(3): p. G461-75.
64. Roslin, M.S., et al., Comparison between RYGB, DS, and VSG effect on glucose homeostasis. *Obes Surg*, 2012. 22(8): p. 1281-6.
65. Itariu, B.K., et al., Insulin-like growth factor 1 predicts post-load hypoglycemia following bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*, 2014. 9(4): p. e94613.
66. Burge, J.C., et al., Changes in patients' taste acuity after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *J Am Diet Assoc*, 1995. 95(6): p. 666-70.
67. Laurenus, A. and M. Engstrom, Early dumping syndrome is not a complication but a desirable feature of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Clin Obes*, 2016. 6(5): p. 332-40.
68. Caprio, S., R. Perry, and R. Kursawe, Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation. *Gastroenterology*, 2017.
69. Roslin, M.S., et al., Response to glucose tolerance testing and solid high carbohydrate challenge: comparison between Roux-en-Y gastric bypass, vertical sleeve gastrectomy, and duodenal switch. *Surg Endosc*, 2014. 28(1): p. 91-9.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinen Betreuerinnen [REDACTED] und [REDACTED] bedanken, die mich so tatkräftig bei der Umsetzung des Projektes Dissertation unterstützt haben.

Außerdem gilt mein besonderer Dank [REDACTED], der mit kompetentem Rat und Weitblick maßgeblich am „Feinschliff“ dieser Arbeit mitgewirkt hat.

Auch möchte ich meinem verstorbenen Doktorvater [REDACTED] danken, der an der Erstellung dieser Studie maßgeblich beteiligt war und der eine der beeindruckendsten Persönlichkeiten darstellte, der ich in meinem beruflichen Werdegang begegnet bin.

Zudem bin ich Frau [REDACTED] zu Dank verpflichtet, die zur Planung und Erstellung der Studie große Teile beigetragen hat.

Auch danke ich [REDACTED] für die freundliche Genehmigung zur Verwendung der Abbildungen der bariatrischen Verfahren.

Mein ausdrücklicher und verbindlichster Dank gilt außerdem den Pflegekräften und Mitarbeitern der Stoffwechselambulanz und gastroenterologischen Funktionsdiagnostik der Uniklinik Würzburg ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich außerdem bei meinen Eltern [REDACTED] für die tatkräftige Unterstützung, die unermüdliche Geduld und die aufbauenden Worte auf der langen Reise dieser Arbeit bedanken, ohne Euch hätte ich das nicht geschafft. Ernsthaft. Vielen, vielen Dank! Außerdem widme ich diese Arbeit meiner kleinen Tochter [REDACTED], die mein Leben um unzählige Ebenen bereichert hat.

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe. Übernommene Inhalte wurden von mir eindeutig gekennzeichnet.

Die Gelegenheit zum Promotionsverfahren wurde mir nicht kommerziell vermittelt. Insbesondere wurde keine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer bzw. Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht.

Ich erkläre weiterhin, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe.

Meine Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise schon einmal einer anderen Fakultät mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erzielen, vorgelegt.

Ich habe bis zum heutigen Tag keine akademischen Grade erworben, noch versucht solche zu erwerben.

Es wurde mir kein akademischer Grad entzogen, noch wurde gegen mich diesbezüglich ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder Disziplinarverfahren eingeleitet.

Köln, 11. Dezember 2018

Robin Rindel