

Aus der Medizinischen Klinik des St. Josef-Hospitals Bochum
- Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum -
Direktor: Professor Dr. med. W. E. Schmidt

**Elektrogastrographie und ^{13}C -Acetat Atemtest zur nicht-invasiven
Magenentleermessung einer physiologischen, flüssig-festen Testmahlzeit –
Validierung anhand der Korrelation mit der Magenentleerungsszintigraphie bei
Diabetikern sowie Prüfung der Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Young-Hee Lee
aus Daegu-City
2000

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr

Referent: Priv. Doz. Dr. med. B. Pfaffenbach

Koreferent:

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2001

**Meinen Eltern, die mir
mein Medizinstudium ermöglichten**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
1.1. Problemstellung	7
1.2. Zielsetzung der Studie	9
1.3. Physiologie der Magenentleerung	10
1.4. Diabetische Neuropathie und Gastroparese	17
1.5. Messung der Magenentleerung	21
1.6. Prinzip der Elektrogastrographie (EGG)	23
1.7. Prinzip des ¹³ C-Acetat-Atemtests	27
2. Patienten und Methoden	29
2.1. Patienten	29
2.2. Kontrollgruppe	30
2.3. Dyspepsie-Score	31
2.4. Test zum Nachweis der autonomen Neuropathie	33
2.5. Testmahlzeit	36
2.6. Messung der Magenmotilität	37
2.6.1. Funktionsszintigraphie	38
2.6.2. Elektrogastrographie (EGG)	39
2.6.3. ¹³ C-Acetat-Atemtest	42
2.7. Reproduzierbarkeit	43
2.8. Statistische Auswertung	43
2.9. Genehmigungen	43

	Seite
3. Ergebnisse	44
3.1. Klinische Daten	44
3.2. Magenfunktionsszintigraphie	50
3.3. Elektrogastrographie (EGG)	57
3.4. Korrelation zwischen Szintigraphie und Elektrogastrographie	60
3.5. ^{13}C -Acetat-Atemtest	61
3.6. Korrelation zwischen Szintigraphie und ^{13}C -Acetat-Atemtest	69
4. Diskussion	70
4.1. Stellenwert der Magenentleerungsstörung bei Diabetikern	70
4.2. Szintigraphie	72
4.3. Elektrogastrographie (EGG)	74
4.4. ^{13}C -Acetat-Atemtest	80
5. Zusammenfassung	83
6. Literaturverzeichnis	86
7. Danksagung	112
8. Lebenslauf	113

Liste der Abkürzungen

- cpm cycles per minute; in der Elektrogastrographie die mit Hilfe der Fourier-Analyse kalkulierten elektrischen Zyklen pro Minute
- DF dominant frequency; die dominante elektrische Frequenz des Magens;
Einheit: cpm
- DFIC dominant frequency instability coefficient; der Instabilitätskoeffizient für die dominante elektrische Frequenz des Magens; Einheit: %
- ECA electrical control activity; der elektrische Grundrhythmus
- EGG Elektrogastrographie
- ERA electrical response activity; die mit Muskelkontraktionen assoziierte elektrische Aktivität
- PR power ratio; der Quotient aus der power der postprandialen DF zu der power der präprandialen DF
- ret 60 die nach 60 Min. im Magen retinierte Aktivität des Radionuklids (%)
- SD Standardabweichung
- VK Variationskoeffizient
- ANP Autonome Neuropathie

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Veränderungen der Magenmotilität können durch vielfältige Ursachen ausgelöst werden, wodurch die regelrechte Durchmischung, Fortbewegung und Entleerung fester und flüssiger Nahrung gestört sein kann. Die gastrointestinale Motilität wird durch viele Faktoren beeinflusst, ihre Steuerung erfolgt myogen, humoral und neural. Verzögerte Magenentleerungen werden mit verschiedenen intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen assoziiert, wie anatomische Deformitäten nach Magen-Operationen, Elektrolytstörungen, Endokrinopathien, insbesondere Diabetes mellitus, neurologische Dysfunktionen und Myopathien (Smout et al.1986).

Störungen der gastrointestinalen Motilität sind mit zahlreichen gastrointestinalen Symptomen wie Nausea, Aufstoßen, Völlegefühl, epigastrische Schmerzen, Obstipation und Diarrhoe verknüpft. Allerdings muß jedoch beachtet werden, daß die Symptome gastraler Motilitätsstörungen vielgestaltig und unspezifisch sind und daß selbst ausgeprägte Funktionsstörungen symptomlos bleiben können (Malagelada et al. 1984).

Allgemein kommt gastrointestinalen Motilitätsstörungen eine große medizinische und sozioökonomische Bedeutung zu (Rösch et al.1993, Wegener et al.1988). So lassen sich 2-3 % aller hausärztlichen Konsultationen auf dyspeptische Beschwerden zurückführen (Dolars et al.1994). Mechanische Ursachen müssen zunächst ausgeschlossen werden, bevor eine Motilitätsdiagnostik in Erwägung gezogen wird. Wegen der Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung von Motilitätsstörungen, wie etwa der diabetischen Gastroparese, ist eine suffiziente Motilitätsdiagnostik von großer Bedeutung.

Heute stehen verschiedene Methoden zur Messung der Magenentleerung mit unterschiedlicher klinischer Wertigkeit zur Verfügung. Als Referenzmethode hat sich die Funktionsszintigraphie mit radioaktiv markierten Testmahlzeiten etabliert (Griffith et al.1996, Wegener et al. 1988, Horowitz et al.1994). Dieses Verfahren hat den Nachteil einer - wenn auch geringen - Strahlenexposition für den Patienten und erfordert aufwendige Strahlenschutzvorkehrungen. Die komplexe Untersuchungstechnik ist an die Verfügbarkeit einer Gammakamera über mehrere Stunden gebunden (Horowitz et

al. 1994). Diese Faktoren schränken die routinemäßige klinische Anwendung dieser nuklearmedizinischen Technik ein (Vogelberg et al. 1986, Braden et al. 1995). Daher wird seit Jahren nach praktikableren Alternativmethoden gesucht, die eine nicht-radioaktive, nicht-invasive Beurteilung der Magenentleerungsstörungen ermöglichen.

1.2. Zielsetzung der Studie

Ziel dieser prospektiven Studie war die Validierung des ^{13}C -Acetat Atemtests und der Elektrogastrographie in Korrelation mit der Magenentleerungsszintigraphie zur nicht-invasiven, strahlungsfreien Beurteilung der Magenentleerung einer physiologischen, flüssig-festen Testmahlzeit bei Diabetikern mit dyspeptischen Symptomen.

Es sollte geprüft werden, ob der ^{13}C -Acetat-Atemtest geeignet ist, die Magenentleerungszeit bei Diabetikern mit dyspeptischen Symptomen zu bestimmen. Nach Standardisierung der Untersuchungsbedingungen mit Einsatz einer standardisierten flüssig-festen Testmahlzeit sollten Normwerte für den ^{13}C -Acetat Atemtest bei 20 gesunden Probanden evaluiert werden. Durch Wiederholungsmessungen im Abstand von vier Wochen sollte die intraindividuelle Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden geprüft werden. Berücksichtigt werden sollten der Einfluß des Alters und des Geschlechts auf die Meßergebnisse.

Mit Hilfe der Elektrogastrographie ist es möglich, die elektrische Aktivität des Magens über Hautelektroden nicht-invasiv zu messen. Eine Assoziation zwischen Störungen der elektrischen und mechanischen Aktivität wurde für verschiedene gastrointestinale und extraintestinale Krankheiten beschrieben (Koch & Stern 1994).

In dieser Studie sollte geprüft werden, ob Störungen der antralen myoelektrischen Aktivität mit verzögerten Magenentleerungen einhergehen. Dazu sollten die EGG-Parameter mit der Nuklidretention nach 60 Minuten (ret. 60-Wert %) korreliert werden.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob Unterschiede der antralen myoelektrischen Aktivität zwischen Diabetikern und gesunden Probanden bestehen. Dazu wurden die EGG-Daten der Patienten mit Ergebnissen der alters- und geschlechtsgleichen Probanden verglichen. Diese Normwerte stammen aus einer früheren Arbeit unserer Studiengruppe. Bei den Diabetikern wurden die gastrointestinalen Symptome standardisiert erfragt und mit den Diabetes assoziierten Parametern wie z.B. autonome Neuropathie, Zeitdauer der Erkrankung, aktueller Blutzuckerspiegel, HbA_{1c}-Wert und Insulindosis systematisch erfaßt. Diese Daten sollten mit den Ergebnissen des ^{13}C -Acetat-Atemtests, der Elektrogastrographie und der Magenentleerungsszintigraphie korreliert werden.

1.3. Physiologie der Magenentleerung

Der Magen nimmt nach Passage des Oropharynx und des Ösophagus die Nahrung auf, durchmischt sie mit Verdauungssäften und leitet mit dem gerichteten Transport den Verdauungsvorgang ein, mit dem Ziel der kontrollierten Entleerung (Wienbeck et al 1983).

Nach Verzehr einer gemischten, flüssig-festen Mahlzeit liegt die Nahrung in verschiedenen Phasen vor und diese werden unabhängig voneinander entleert (Smout et al. 1986). Die Entleerung der verschiedenen Nahrungskomponenten unterliegt einem bestimmtem Muster, zusätzlich konnte eine zirkardiane Abhängigkeit der Magenentleerung beschrieben werden (Datz 1991, Goo et al.1987).

Bei der Beurteilung der Magenentleerung wird der Magen elektrophysiologisch und funktionell in zwei Bereiche unterteilt. Der proximale Magen (Fundus und proximaler Korpus) ist hauptsächlich für die Aufnahme und Speicherung der Nahrung und die Flüssigkeitsentleerung verantwortlich, während der distale Abschnitt (mittlerer und distaler Korpus, Antrum und Pylorus) die Durchmischung, Zerkleinerung und Entleerung fester Speisen übernimmt (Minami & McCallum 1984, Lübke & Wienbeck 1985, Wegener et al.1990, Cooke 1975, Urbain et al.1988).

Andere Studien belegen jedoch, daß dem proximalen Magen bei der Entleerung von festen Speisen und dem distalen Magen bei der Entleerung von Flüssigkeiten eine Bedeutung zukommt (Collins et al.1991). Somit scheint eine strenge Aufgabenteilung zwischen den zwei funktionellen Magenabschnitten nicht vorzuliegen.

Sicher ist, daß für eine effiziente Zermahlung und eine koordinierte Entleerung sowohl fester als auch flüssiger Speisen ein Zusammenspiel aller Abschnitte des Magens notwendig ist. Magenentleerungsstörungen können bereits aus der Dysfunktion eines der beiden Abschnitte resultieren (Wingate et al.1994). Die koordinierte Magenentleerungsfunktion ist ein komplexer Vorgang und unterliegt einer koordinierten Interaktion vielfacher Faktoren wie propulsive Peristaltik, ZNS-Einfluß und anatomische Beschaffenheit des Magens (Elashoff et al.1982).

Die Steuerung gastraler Entleerungsfunktion erfolgt:

- myogen
- neurogen
- hormonell

- Myogene Steuerung der Magenentleerung

Durch den Schluckakt kommt es zu einer kurzen Phase der Tonusminderung in der proximalen Magenwand, es tritt die sog. rezeptive Relaxation ein. Bei zunehmender Wanddehnung durch Nahrungsaufnahme geht die Erschlaffung in eine länger andauernde Phase über, es folgt die sog. adaptive Relaxation (Cannon et al.1911, Kelly 1980). Sie erlaubt die Aufnahme eines Volumens von ca. zwei Litern, ohne daß der intragastrale Druck um mehr als 10 mmHg ansteigt, was die „Reservoirfunktion“ des proximalen Magens gewährleistet (Smout 1986, Weisbrodt et al.1984). Die Komponenten der Magenmotilität bestehen sowohl in nicht fortgeleitete „segmentierende“ als auch in propulsiven und retropulsiven Bewegungen. Ein koordinierter Ablauf dieser Bewegungsmuster mit Änderungen des Wandtonus ermöglicht eine effiziente Magenentleerung (Lübke & Wienbeck 1985). Diese wird durch die elektrische Aktivität des proximalen und distalen Abschnittes reguliert.

Im proximalem Abschnitt liegt das Ruhemembranpotential der Muskelzellen mit -50mV überwiegend oberhalb des Schwellenpotential für die Muskelkontraktionen, wodurch ein konstanter Muskeltonus erzeugt wird (tonische Kontraktionen). Im distalen Abschnitt hingegen liegt das Ruhemembranpotential mit -70 bis -50mV unterhalb des Schwellenpotentials (Müller-Lissner 1986, El-Sharkaway et al. 1978). Dies hat zur Folge, daß im distalen Abschnitt nur dann Kontraktionen auftreten können, wenn das Ruhemembranpotential über das Schwellenpotential angehoben wird (phasische Kontraktionen).

Rhythmische Membranpotentialschwankungen der glatten Muskelzellen kontrollieren Ort und Frequenz der gastrointestinalen Kontraktionen, sie reichen jedoch zur Auslösung einer phasischen Muskelkontraktion nicht aus. Diese permanenten, periodischen Membranpotentialschwankungen werden electrical control activity (ECA, syn:slow

waves) genannt (Sarna 1975). An der großen Kurvatur, im Bereich des oberen bis mittlerem Korpusdrittel befinden sich spezialisierte „Schrittmacher“- Zellen (Cajal-Zellen), welche die höchste Depolarisationsfrequenz aufweisen (Weber et al.1970). Demzufolge wird diesem Abschnitt des Magens eine Schrittmacher-funktion zugeordnet (Hinder & Kelly 1977, Smout 1986, Dolars et al.1994).

Die physiologische ECA im Magen hat eine Frequenz von etwa 3 Zyklen pro Minute. Die Geschwindigkeit der ECA steigt vom Magenkorpus (0,3cm / Sek.) nach aboral bis zum Magenantrum (1cm / Sek.), so daß im Magen gleichzeitig 2 bis 3 ECA-Fronten vorkommen können (Hinder & Kelly 1977).

Die Magenentleerung von Flüssigkeiten wird hauptsächlich vom Druckgradienten zwischen Magen und Duodenum gesteuert. Da der intragastrale Druck durch den Kontraktionszustand des proximalen Magens bestimmt wird, unterliegt die Regulation der Flüssigkeitsentleerung dem proximalen Magenabschnitt (Willbur & Kelly 1973, Dolars et al.1994, Minami & McCallum 1984). Kleinere Flüssigkeitsmengen (bis 500 ml) werden nach einem exponentiellen Muster entleert (Smith et al. 1984). Mit steigender Osmolarität und zunehmendem Kaloriengehalt nimmt die Verweildauer im Magen zu, dementsprechend weicht das Entleerungsmuster von einer einfachen Exponentialgleichung ab (Müller-Lissner 1986, Barnert & Wienbeck 1996). Neben der Flüssigkeitsentleerung koordiniert der proximale Magen den Transport fester Nahrung in den distalen Magen (Collins et al. 1991).

Der distale Abschnitt ist insbesondere an der Durchmischung, Zerkleinerung und Entleerung fester Komponenten beteiligt (Minami & McCallum 1984). Für feste Speisen besteht am Magenausgang ein großer Widerstand, erst nach Zerkleinerung durch phasische Antrum- und Pyloruskontraktionen kann die gastroduodenale Passage erfolgen (Feldman & Schiller 1983). Am raschesten verlassen Flüssigkeiten das Magenlumen, feste Anteile der Nahrung werden hauptsächlich durch Kontraktionen im Antrum bis auf eine Partikelgröße von 1 mm verkleinert und können ungehindert das Magenlumen verlassen (Müller-Lissner 1986, Smout et al.1986, Hinder et al.1977, Minami et al.1984).Größere unverdaute Nahrungsbestandteile (größer als 1 bis 2 mm) die den Pylorus nicht ungehindert passieren können, werden durch Antrum- und Pyloruskontraktionen in den Magen zurückgepreßt und durch propulsive und retropulsive

Kontraktionen weiter zermahlen bis sie eine schleimige Konsistenz erreicht haben und bei geöffnetem Pylorus weiter aboral transportiert werden können (Meyer et al.1976, Minami & McCallum 1984, Sarna 1985, Datz 1991). Diese zeitliche Entleerungsverzögerung fester Komponenten entspricht szintigraphisch einer sog. „Lag-Phase“ (Collins et al.1986). Unverdauliche Feststoffe erreichen spätestens mit Hilfe des MMC das Duodenum (Feldman & Schiller 1983).

Das Entleerungsmuster des Magens für feste Nahrungsbestandteile ist nahezu linear (Heading et al. 1976, Horowitz et al. 1984)

Obwohl die ECA gelegentlich kleine Kontraktionen der glatten Muskelzellen auslösen kann (Chang 1996), erfolgen wesentliche Kontraktionen durch stärkere Membranpotentialschwankungen. Dieser zweite Typ der elektrischen Aktivität, der mit Muskelkontraktionen vergesellschaftet ist, wird electrical response activity (ERA) oder spike potential genannt (Sarna 1975). Erst durch Zusammentreffen von slow waves mit einer Salve von raschen Membranpotentialschwankungen (spike burst), werden ringförmige peristaltische Kontraktionen im terminalen Antrum und Pylorus („terminale antrale Kontraktion“) ausgelöst, welche die festen Nahrungsbestandteile aboral transportieren (Müller-Lissner 1986, Feldman et al.1983, Wegener & Börsch 1988, Smout 1986).

Die interdigestive Motilität (Nüchternmotilität) wird durch ein zyklisches Muster von motorischer Ruhe und elektromechanischer Aktivität gekennzeichnet. Dieser als „migrierender myoelektrischer Komplex“ oder auch "migrating motor complex" (MMC) bezeichneter Zyklus beginnt im proximalem Magen und wandert aboral (Minami et al.1984, Sarna 1985). Er tritt in einem Abstand von 100-120 Minuten auf und besteht aus drei Phasen (Sarna 1985).

Phase I kennzeichnet die Zeit motorischer Ruhe und sie dauert 30-70 Minuten.

Danach folgt die Phase mäßiger motorischer Aktivität (Phase II), in der unregelmäßige phasische Kontraktionen stattfinden, sie nimmt etwa 30 bis 45 Minuten ein.

Die sich anschließende Phase III (Aktivitätsfront) dauert ca. 5-10 Minuten und ist durch intensive, rhythmische Kontraktionstätigkeit gekennzeichnet, welche im Magen 3 Kontraktionen pro Minute beträgt (Kumar et al.1986). Sie wandert im Magen von

proximal nach distal (Code et al.1975). Bevor die Kontraktionen den Pylorus erreichen, kommt es zu fast lumenverschließenden Kontraktionen im Pylorus- und Antrumbereich, dadurch wird der Transport von unzureichend zerkleinertem Mageninhalt verhindert. Der koordinierte Ablauf zwischen antraler motorischer Funktion und der Pylorusfunktion ist von entscheidender Bedeutung für eine regelrechte Magenentleerung. Nach Erreichen des unteren Dünndarms beginnt ein neuer Komplex (Lübke & Wienbeck 1985). Eine sich gelegentlich anschließende kurze Phase irregulärer elektrischer und mechanischer Aktivität wird mitunter auch als Phase IV bezeichnet (Layer et al.1987).

Elektrogastrographisch ist eine exakte Zuordnung der einzelnen Phasen beim Menschen bislang nicht gelungen (Geldof et al.1986a). Möglicherweise ist diese Schwierigkeit durch die große Variation in der intra- und interindividuellen Zeitdauer des MMC-Zyklus begründet. Die Steuerung des MMC ist bisher nicht vollständig geklärt, es spielen sowohl humorale (v.a. Motilin) als auch nervale Einflüsse eine Rolle (Wienbeck et al.1986, Wegener et al.1990).

Diese periodische Nüchternmotilität wird durch Nahrungsaufnahme unterbrochen. Es beginnen unregelmäßige, aber persistierende phasische Kontraktionen, welche die digestive (postprandiale) Motilität kennzeichnen. Der physikalische Zustand und der Kaloriengehalt beeinflussen die postprandiale Motilität, Wasser und niedrigkalorige Flüssigkeiten reichen nicht aus, um Kontraktionen auszulösen (Malagelada et al.1993).

- Neurogene Steuerung der Magenentleerung

Sowohl der Einfluß des enteralen Nervensystems (Plexus myentericus, Plexus submucosus) als auch der höher geschalteten Zentren [autonomes Nervensystem (NS) und zentrales Nervensystem (ZNS)] ist für die Steuerung der Magenmotilität ausschlaggebend. Der Magen wird innerviert von extrinsischen sympathischen und parasympathischen Anteilen des autonomen Nervensystems.

Das sympathische Nervensystem vermittelt über paravertebrale Ganglien, vor allem über den Truncus coeliacus, die Information des ZNS.

Die parasympathische Innervation wird vom Nervus Vagus und seinen Ästen vermittelt, dieser ist für den gastralen Grundtonus zuständig und hat einen Haupteinfluß auf die Koordination der gastrointestinalen Motilität (Minami & McCallum 1984, Müller-Lissner 1986). Parasympathisch wird auch die transpylorische Flußrate gesteigert, indem der Fundustonius erhöht wird und simultan eine Abnahme des Pyloruswiderstandes erfolgt. Insgesamt scheint das vagale System von entscheidender Bedeutung für eine geordnete Magenentleerung zu sein (Thompson 1994).

Diese autonomen Nervenfasern stehen in Verbindung mit dem enterischen Nervensystem, d.h. mit Ganglienzellen in der Submukosa (Plexus submucosus, Meissnerscher Plexus) und mit Ganglien des Plexus myentericus (Plexus Auerbach) der Muscularis propria. Letzter vermittelt seine Informationen hauptsächlich über Neurotransmitter. Die Magenmotilität unterliegt einem intestinalen Feedback-Mechanismus, in dem das autonome und enterale NS modifizierend eingreifen (Fone et al. 1990). Daneben hat das enterische NS unabhängig von der autonomen Steuerung Einfluß auf die motorischen (Muskulatur) und sekretorischen (Drüsen) Funktionen des Magens. Die einzelnen Steuerungsmechanismen des autonomen NS und die Aufgabenteilung mit den höheren Zentren bedarf weiterer Erforschung.

Über zahlreiche Rezeptoren im gesamten Dünndarm wird Einfluß auf die Magenentleerung genommen (Welch et al. 1988). Eine Stimulation des Dünndarms sowohl durch chemische als auch durch mechanische Reize verzögert die Magenentleerung (Read 1994). Die Interaktion des Nahrungsbreis mit den Rezeptoren bewirkt die Freisetzung hemmender Transmitter, wobei Cholezystokinin eine wichtige Stellung inne hat (Enck et al 1994).

Dabei werden überwiegend über Rezeptoren des Duodenums und Jejunums, modifizierende Effekte bewirkt. Zu den beeinflussenden Faktoren zählen unter anderem, Glukosegehalt, Kaloriengehalt, pH-Wert, Osmolarität und Gehalt an Fettsäuren (Lin et al. 1989, Hunt et al. 1985, Hunt & Knox 1968, Chang 1996).

- Hormonelle Steuerung der Magenentleerung

Eine Reihe von Hormonen und Neurotransmitter wie beispielsweise Motilin, Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin, Glukagon, Kalzitonin und Prostaglandine, gastral-inhibitorische und vasoaktiv-inhibitorische Polypeptide tragen zur Steuerung der Magenentleerungsfunktion bei (Katz et al. 1961). Diese Substanzen können mittels der Vielzahl von Rezeptoren an den glatten Muskelzellen die myogene Erregbarkeit modifizieren und somit die Kontraktionsvorgänge der Magenmuskelzellen sowohl während aktiver Verdauungsvorgänge als auch in der interdigestiven Phase beeinflussen. Die physiologische Funktion der einzelnen Substanzen ist bisher nicht eindeutig geklärt (Enck et al. 1994).

Hemmenden Einfluß auf die Magenentleerung wird unter anderem dem Gastrin, Sekretin, Somatostatin und 5-HT-3-Rezeptor-Antagonisten nachgesagt (Vantrappen et al. 1979, Valenzuela et al. 1981). Den weiblichen Hormonen, Östrogen und Progesteron werden inhibitorische Effekte auf die Magenentleerung zugesprochen (Hutson 1989, Gill 1987, Wald 1981). Zu den Wirkstoffen mit stimulierendem Effekt auf glatte Muskelzellen des Gastrointestinaltraktes werden zum Beispiel Acetylcholin, Substanz P, Epinephrin und Norepinephrin gezählt (Lundberg et al 1979). Motilin scheint bei der Steuerung der interdigestiven Motilität besonders wichtig zu sein (Peeters & Depoortere 1994). Weitere Einflüsse auf das MMC werden über Somatostatin, Enteroglukagon, Cholezystokinin, Prostaglandine und Endorphine vermittelt (Hasler et al. 1995, Layer & Goebell 1997).

1.4. Diabetische Neuropathie und Gastroparese

Die diabetische Neuropathie macht sich sowohl in Form von Mikro- und Makroangiopathie als auch im sensomotorischem und autonomem Nervensystem als Sekundärkomplikation des Diabetes mellitus bemerkbar. Nach langjährigem Bestehen der Diabeteserkrankung ist neben der diabetischen Diarrhoe, die diabetische Gastroparese die bekannteste und wichtigste klinische Manifestation der autonomen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt (Dooley et al.1988, Villary-Monod et al.1999, Ewing & Clarke 1986, Haslbeck 1990, Vogelberg 1988a, Kassander 1958, Keshavarzian et al. 1987, Scheen 1998, Feldman et al. 1983).

Bei 30 bis 50% aller Diabetiker besteht eine asymptotische gastrointestinale Motilitätsstörung unterschiedlichen Schweregrades (Wegener et al.1990, Horowitz et al.1994, Mantides et al.1997, Clouse et al.1989). Diese Störung stellt sich als Fehlkoordination der antroduodenalen Motilität und als Dysfunktion des Pylorus dar (Horowitz et al.1986). Eine postprandiale, antrale Hypomotilität mit verminderter Kontraktionsfrequenz und Amplitude der Peristaltik kennzeichnen das Frühstadium (Zeusem & Caspary 1992, Vogelberg et al.1988, Camilleri et al.1984). Auch sind Dysrhythmien im Bereich des proximalen Magens mit verzögerter Relaxation des Fundus verantwortlich für eine verzögerte Magenentleerung, vor allem von Flüssigkeiten und führen zu einem Völlegefühl (Samson et al.1998). Auch eine Fehlverteilung der aufgenommenen Nahrung wird als mögliche Ursache einer verzögerten Magenentleerung bei Diabetikern angesehen (Urbain et al.1993, Troncon et al. 1998).

Im fortgeschrittenem Stadium kann darüber hinaus die Phase III der interdigestiven Motilität, beeinträchtigt werden (Dooley et al.1998, Edmunds et al.1998).

Die Entleerungsstörung betrifft initial feste Nahrungsbestandteile, erst später werden Flüssigkeiten verzögert entleert (Keshavarzian et al. 1987, Wegener et al.1990, Zeusem et al.1992, Wegener et al.1994, Loo et al.1984, Smout 1986, Wright et al.1985, Weytjens et al.1998). Eine Störung der Entleerung flüssiger Phasen bei gastroparetischen Diabetikern wird nur selten beschrieben (Snape et al.1982, Minami & McCallum 1984). Allerdings ist bei den meisten Patienten mit gestörter Magenentleerung sowohl die flüssige als auch die feste Phase betroffen (Braden et al.1995, Pelot et al.

1972, Vogelberg et al.1986). Keshavarzian stellt die These auf, daß die Messung der festen Phase zur klinischen Diagnosesicherung ausreichen würde (Keshavarzian et al.1987). Andere vermuten lediglich eine höhere Sensitivität bei der Detektion gestörter Magenentleerungen bei Untersuchung der festen Phase (Braden et al.1995).

Neben einer verzögerten kann auch eine überstürzte Magenentleerung im Spätstadium auftreten, wobei eine überstürzte Entleerung von Flüssigkeiten keine Rückschlüsse auf das Entleerungsmuster der festen Phase zuläßt (Weytjens et al. 1998).

Feldman und Mitarbeiter beschreiben eine hohe Prävalenz (76%) gastrointestinaler Symptome bei Diabetikern. Es ist allerdings nicht möglich, gastrointestinale Beschwerden mit dem Vorhandensein einer Gastroparese kausal zu verknüpfen (Feldman et al. 1983). Genausowenig läßt sich bei Fehlen gastrointestinaler Symptome eine diabetische Gastroparese ausschließen (Buysschaert et al.1987, Horowitz et al.1994, Wegener et al. 1990).

Die Symptome der autonomen Neuropathie sind oftmals unspezifisch und können fehlgedeutet werden (Zitomer et al.1968, Zeusem et al.1992, Smout 1986, Katz et al.1966) (Tab. 1).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Gastrointetinale Symptome→ Dyspeptische Symptome, Übelkeit, Erbrechen→ Diarrhoe, Obstipation→ eingeschränkte oder fehlende Hypoglykämiewahrnehmung• Nicht erklärbare Stoffwechsellabilität |
|--|

Tab. 1: Verdachtsmomente für eine gastrointestinale autonome Neuropathie
(Haslbeck 1990)

Bereits 1945 beschrieb Rundless Störungen der Magenentleerung als Sekundärkomplikation des Diabetes mellitus, Kassander prägte den Begriff der Gastroparesis diabetorum, (Kassander et al.1958, Rundless 1945).

Die klinischen Symptome der gestörten Magenentleerung können zunächst diskret sein und sind nur durch gezieltes Befragen zu eruieren. Diffuse Oberbauchbeschwerden, Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Brechreiz, Übelkeit, Obstipation, Aufstoßen und epigastrisches Druckgefühl werden benannt (Vogelberg et al.1988, Smout 1986, Feldman et al.1983, Wright et al.1985). Aufgrund der unspezifischen Symptomatik müssen andere Ursachen, wie mechanische Obstruktion, Refluxkrankheit, Cholezystitis, Pankreatitis, mesenteriale Ischämien und Medikamenten induzierte gastrointestinale Störungen als Differentialdiagnosen berücksichtigt werden (Koch 1999).

Der Symptomvielfalt macht die Diagnose der diabetischen Gastroparese im Initialstadium schwierig. Erst bei stark verzögerter Magenentleerung (Gastroparese) ist mit episodischem Erbrechen, selten sogar mit Brechattacken und Gewichtsabnahme bis Anorexie zu rechnen (Zeuzem & Caspary 1992, Burgstaller et al.1992, Clarke et al. 1979, Marshak et al.1964).

Als Folge der gestörten Motilität treten bereits in der Frühphase präprandiale Überzuckerungs- und postprandiale Unterzuckerungszustände und wiederkehrende Unterzuckerungsepisoden auf (Feldman et al.1983, Pfeiffer 1986, Campbell et al.1977, Wooten et al.1961, Horowitz et al.1986, Katz et al.1966). Diese labile Stoffwechsellage kann als schwer einzustellender Diabetes fehlgedeutet werden, wobei die zugrundeliegende Gastroparese übersehen wird (Vogelberg 1988 a, Kassander 1958). Trotz der anfänglich harmlosen Klinik ist die diabetische Gastroparese eine schwer verlaufende Spätkomplikation des Diabetes mellitus, so wird in der Studie von Zitomer und Mitarbeiter eine Mortalitätsrate von 34% angegeben (Zitomer et al 1968).

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel kann mit einer verzögerten Magenentleerung einhergehen, als Hauptursache der diabetischen Gastroparese ist aber die viszerale autonome Neuropathie anzusehen (Aylett 1962, Horowitz et al.1994, Fraser et al.1990, Horowitz et al.1989, Mac Gregor et al.1976, Vogelberg et al.1985, Keshavarzian et al. 1987, Yang et al.1984, Saltzmann et al.1983). Das parasymphatische System (vagale Neuropathie) ist dabei hauptsächlich betroffen (Kassander 1958, Katz et al.1961, Wooten et al.1961). Als mögliche Ursache der diabetischen autonomen Neuropathie

wird eine Axonschädigung, eine segmentale Demyelinisierung und eine Verminderung an myelinisierten Fasern angesehen (Dolman 1963, Low et al.1975, Guy et al.1984). Einige Autoren beschreiben sogar eine Autovagotomie (Schmidt et al.1984).

Einige histologische Studien zum Nachweis morphologischer Veränderungen an diabetischen Mägen haben unterschiedliche Befunde herausgestellt (Clarke et al. 1979, Duchon et al. 1980). Zum einen konnte eine Degeneration und Fibrose der glatten Muskelzellen mit Einschluß eosinophiler Körperchen im Sinne einer Gastromyopathie gesichert werden (Ejskjaer et al.1999). Zum anderen fanden sich eine Mikroangiopathie und Atrophie der Magenmukosa (Angevall et al.1961). Vermutet werden auch Nerven- und Gefäßalterationen innerhalb der Magenwand, die zu einer verzögerten Magenentleerung führen (Dotevall 1961).

Die pathophysiologischen Grundlagen der diabetischen Gastroparese sind somit bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht hinreichend geklärt (Wegener et al.1990, Clarke et al.1979, Yoshida et al. 1988).

Die Prävalenz der gastrointestinalen autonomen Neuropathie liegt zwischen 20 und 40% (Ewing & Clarke 1987, Zeuzem & Caspary 1992, Loo et al.1984), wobei das Vorliegen einer autonomen Neuropathie mit einer hohen Mortalität einhergeht (Zitomer et al.1968), da wichtige Organ- und Funktionssysteme wie das kardiovaskuläre, urogenitale und gastrointestinale System ebenfalls befallen sein können (Haslbeck et al.1990). Die Komplikationen sind vielfältig, z.B. chronische Harnwegsinfekte durch eine Harnblasendysfunktion, unbemerkte Unterzuckerungen bis hin zu akuten Myokardischämien (Lundberg et al.1997). Daher ist es besonders wichtig, autonome Neuropathien frühzeitig zu diagnostizieren, um die entsprechenden Maßnahmen bzw. Therapien einzuleiten (Valensi et al.1998).

1.5. Messung der Magenentleerung

Zu Beginn der Diagnostik von Motilitätsstörungen steht der Ausschluß einer mechanischen Obstruktion oder anderer organischer Ursachen, wie Ulzera und Entzündungen (Layer & Camilleri 1992). Eine Vielzahl der Untersuchungsverfahren stehen zur Beurteilung der Magenmotilität zur Verfügung. Grundsätzlich lassen sich invasive und nicht invasive Untersuchungsmethoden unterscheiden.

Intubationsmethoden haben sich wegen ihres invasiven Charakters im klinischen Alltag nicht durchgesetzt (Vantrappen 1994). Methoden, wie die antroduodenale Manometrie, werden wegen ihres großen technischen Aufwandes, der hohen Belastung für den Patienten und der Beschränkung auf flüssige Testmahlzeiten heute kaum noch angewandt (Malagelada 1976, Goldstein und Boyle 1973, Mandelstam et al. 1969).

Einen wesentlich breiteren Einsatz und Akzeptanz in der gastroenterologischen Motilitätsdiagnostik erfahren die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden.

Die Funktionsszintigraphie mit radioaktiv markierten Testmahlzeiten hat sich als Referenzmethode zur Magenentleerungsmessung etabliert (Wegener et al. 1988). Als strahlungsfreie und risikoarme Untersuchung stellen Ultraschallmethoden, wie die sagittale Antrumplanimetrie, eine gute Alternative zur Magenfunktionsszintigraphie dar. Bei Verwendung von Flüssigkeiten zeigte sie eine gute Korrelation zur Funktionsszintigraphie (Bolondi et al. 1985, Wedmann et al. 1990). Neuere Untersuchungen mit simultaner Szintigraphie und Ultraschall konnten zeigen, daß durch sonographische Messungen die komplette Entleerung einer festen Testmahlzeit beurteilt werden kann, allerdings eignet sich die Methode nicht zur Bestimmung der Entleerungshalbwertszeit (Benini et al. 1999).

Eine wesentliche Bereicherung der gastralen Motilitätsdiagnostik stellen Atemtests mit stabilen, nicht radioaktiven Isotopen dar. Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wird zur indirekten Beurteilung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit eingesetzt (Ghoos et al. 1993) und der ^{13}C -Acetat-Atemtest zur indirekten Messung der Magenentleerung von Flüssigkeiten und flüssigen Phasen einer gemischten flüssig-festen Testmahlzeit (Braden et al. 1995, Pfaffenbach et al. 1996). Trotz einer signifikanten

Korrelation mit der Magenentleerungsszintigraphie bleibt vor routinemäßigem Einsatz die Weiterentwicklung abzuwarten.

Andere indirekte Funktionstests verwenden Stoffe, welche im Magen nur gering und im Dünndarm vollständig resorbiert werden. Dabei ist die Magenentleerung der bestimmende Faktor für die Wiederfindungsrate im Serum, zum Beispiel nach Applikation von Paracetamol (Heading et al. 1973). Aufgrund der Notwendigkeit der Probenentnahmen in kurzen Zeitabständen und der großen Belastung für den Patienten, werden sie außerhalb wissenschaftlicher Untersuchungen kaum eingesetzt (Medhus et al. 1999).

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts sind radiologische Verfahren zur Untersuchung der Magenmotilität benutzt worden (Cannon 1902, Kästle 1910). Die inhomogene Verteilung des Bariums, die Unempfindlichkeit der Methode und die hohe Strahlenbelastung verhinderten den routinemäßigen Einsatz des radiologischen Verfahrens zur Motilitätsdiagnostik (Wegener 1988a, Meerhoff 1973, Layer & Kölbel 1991).

Andere Methoden, wie die Impedanz-Epigastrographie bleibt noch experimentellen Studien vorbehalten (Sutton & Thompson 1985, Vantrappen 1994). NMR-Untersuchungen des Magens mit der Kernspintomographie ermöglichen eine Beurteilung der Gesamtmagenmotilität mit großer Spezifität, somit ist die Kernspintomographie als Screeninguntersuchung zur Diagnose einer Gastroparese einsetzbar (Schwizer et al. 1994, Lehmann et al. 1996). Diese Methode ist allerdings noch nicht standardisiert und befindet sich in der klinischen Evaluation (Vantrappen 1994). Neuere Studien mittels simultaner Szintigraphie und MRI-Untersuchungen konnten eine gute Korrelation in der Entleerung einer flüssig-festen Testmahlzeit zwischen den beiden Methoden belegen, was in Zukunft den Einsatz von Kernspintomographie in der Magenentleerungsdiagnostik von gemischten Mahlzeiten interessant werden lässt (Feinle et al. 1999, Kunz et al. 1999). Auch der Einsatz von Metalldetektoren zur Transitzeitmessung bedarf noch der klinischen Erprobung (Ewe et al. 1989).

1.6. Prinzip der Elektrogastrographie (EGG)

Die Messung der myoelektrischen Aktivität des Magens über Hautelektroden wird als Elektrogastrographie bezeichnet. Das Elektrogastrogram liefert uns Informationen über Frequenz, Amplitude (power) und Wellenform der elektrischen Signale des Magens. Seit der ersten Messung Anfang der 20-er Jahre wird die Beziehung zwischen Elektrogastrographie und verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen untersucht, seither ist das Interesse an der EGG stetig gewachsen (Alvarez 1922). Zunächst kamen vorrangig invasive Untersuchungsmethoden mit implantierten Mukosa- oder Serosaelektroden zur Registrierung der elektrischen Aktivität des Magens, vor allem bei Hunden zum Einsatz (Brown et al.1975, Smout et al.1980). Bis in die Mitte der 60-er Jahre bestand die Annahme, daß die EGG-Signale auf rhythmische Kontraktionen der Magenmuskulatur basieren (Martin et al.1967). Die Untersuchungen von Nelsen und Kohatzu konnten zeigen, daß die EGG die electrical control activity (ECA) darstellt und daß eine eins-zu-eins-Korrelation zwischen Magenkontraktionen und EGG nicht besteht (Nelsen & Kohatzu 1968). Die schwierige Darstellbarkeit, Quantifizierung und Standardisierbarkeit der elektrischen Aktivität des Magens verzögerte den breiten Einsatz der elektrogastrographischen Meßtechnik (Abell et al 1985). Erst die Einführung der computergestützten Frequenzanalyse (Fourier Analyse) in den 70-er Jahren und deren Weiterentwicklung, ermöglichte eine bessere Registrierung und Beurteilung der elektrischen Signale des Magens mittels Hautelektroden (Brown et al 1975, Smout et al 1980, van der Schee et al 1982, Chen et al. 1994).

Simultane Messungen mit implantierten Mukosaelektroden und Hautelektroden haben gezeigt, daß das EGG-Signal zuverlässig den elektrischen Grundrhythmus, d.h. die electrical control activity (ECA, syn: slow waves) mit einer normalen Frequenz um 3 Zyklen pro Minute erfasst (Smout 1980, Sarna 1985, Cooke 1975, Chen & McCallum 1994). Ob hingegen die mit Muskelkontraktionen assoziierte electrical response activity (ERA, syn.: spikes) elektrogastrographisch gemessen werden kann, ist bislang nicht hinreichend geklärt. Diese läßt sich nicht sicher identifizieren, da sie durch die verwendeten Filtersysteme unterdrückt wird (Familoni 1994).

Bei dem elektrischen Grundrhythmus handelt es sich um spontane rhythmische Depolarisationen, welche jedoch nicht ausreichen, um mechanischen Muskelkontraktionen

auszulösen. Ein Frequenzanstieg von mehr als 4 Zyklen pro Minute wird als Tachygastrie, eine Frequenz unter 2 Zyklen pro Minute als Bradygastrie bezeichnet (Pfaffenbach et al.1995a). Andere Autoren beschreiben andere Frequenzbereiche für den elektrischen Grundrhythmus, Bradygastrie und Tachygastrie, so daß allgemeingültige Definitionen bisher nicht existieren (Abell et al.1988).

Die Wellenform der elektrischen signale kann helfen, Artefakte zu erkennen, hat ansonsten aber bei der computergestützten Signalanalyse keine Bedeutung mehr.

Die Aufzeichnungen können mit monopolen oder bipolaren Hautelektroden durchgeführt werden, wobei letztere eine artefaktfreiere Signalaufzeichnung ermöglichen (Hamilton et al.1988). Bezüglich der Positionierung der Elektroden wurden verschiedene Ableitungsorte untersucht. Die beste Signalaufzeichnung zeigte sich bei Lage der Elektroden im Bereich des Epigastriums und zwar entlang der Achse des Antrums (Mirizzi 1983). Wegen der interindividuellen anatomischen Variationsbreite des Antrums empfiehlt sich die sonographische Lokalisation des Antrums (Pfaffenbach et al.1994b, Geldof et al.1984). Eine willkürliche Positionierung der Elektroden würde vermehrt zu Artefakten führen, welche die Beurteilung der myoelektrischen Aktivität des Magens erschweren. Die von uns gewählte Position zweier bipolarer, aktiver Elektroden ist in Abb. 1 gezeigt.

Die elektrischen Signale werden im relevanten Frequenzbereich amplifiziert. Zur weiteren Minimierung von Artefakten durch elektrische Signale des Herzens, der Lunge, des Duodenums, des Colons oder durch Elektrodenreibegeräusche werden Frequenzfilter verwendet. Filterfrequenzen von 0,01Hz und 0,5 Hz haben sich als geeignet erwiesen. Die Auswertung kann mittels direkter visueller Inspektion der Aufzeichnung oder durch Einsatz eines Computers erfolgen. Die computergestützte Auswertung bietet Vorteile hinsichtlich der umfangreichen Datenmenge, der Minimierung der Artefakte und der Objektivierung der Ergebnisse. Die moderne Frequenzanalyse erfolgte anhand, einer auf der schnellen Fourier-Analyse basierenden computergestützten Signaldarstellung, der „running spectrum analysis“ (van der Schee et al.1982, Cooley et al.1965, Smout et al.1980, Stevens et al.1985). Dabei handelt es sich um einen mathematischen Algorithmus, bei dem jedes periodische Signal die Summe n-facher Schwingungen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude darstellt. Mit dieser ma-

thematischen Methode lassen sich bestimmte relevante Frequenzen aus der Aufzeichnung extrahieren (Cooley & Tukey 1965).

Bei der von uns eingesetzten Software (ElectroGastroGram Version 6.02D1P7, Synectics Medical, Stockholm, Schweden) werden schnelle Fourier Analysen der aufgezeichneten Rohdaten in einem Intervall von 256 Sekunden („windows“) durchgeführt, wobei die Zeitintervalle um jeweils eine Minute versetzt werden (running spectrum).

Eine besondere Art der Darstellung der Frequenzen ist die „frequency spectrum analysis“. Die Signale werden in unterschiedliche Frequenzabschnitte unterteilt und die relative Verteilung einer Frequenz (power) dargestellt. Neben dieser Art der Darstellung, gibt es die Möglichkeit die relativ kurzen, sich überlappenden Frequenzspektren über die Meßzeit aufzutragen. Dadurch kann die Analyse eines bestimmten Zeitintervalls bezüglich der Frequenzänderungen erreicht werden. Dieses Vorgehen bezeichnet man als „running spectrum analysis“ (Pfister et al.1988, Stern et al.1987, van der Schee et al.1987).

Für die graphische Präsentation der Signalanalyse stehen verschiedene Formen zur Verfügung. Nach Auftragung von Zeit, elektrischer Frequenz und der power der Frequenzen ergibt sich eine pseudo-dreidimensionale Darstellung. Diese Präsentation ist besonders zur Darstellung der Amplitudenänderung geeignet (Abb. 2).

Über die Dauer der elektrogastrographischen Aufzeichnung haben Levanon und Mitarbeiter durch unterschiedlich lange Meßperioden heraus gefunden, daß eine Meßdauer von 30-60 Minuten die geringste Fehlerquote aufwies und somit geeignet ist um brauchbare Informationen über die gastrale elektrische Aktivität zu liefern (Levanon et al.1998). Neuerdings können auch Langzeit-Elektrogastrographien über 24 Stunden durchgeführt werden, wobei Daten in einer portablen Speichereinheit registriert werden. Neben prä- und postprandialer gastraler elektrischer Aktivität können mittels manueller Schalter Ereignisse wie Lageänderungen oder Schmerzereignisse markiert und später gezielt analysiert werden.

Das zuletzt zunehmende Interesse an der Elektrogastrographie resultiert aus der sich abzeichnenden Möglichkeit des klinischen Einsatzes in der Diagnostik gastraler Motilitätsstörungen und aus der Nicht-Invasivität dieser Methode.

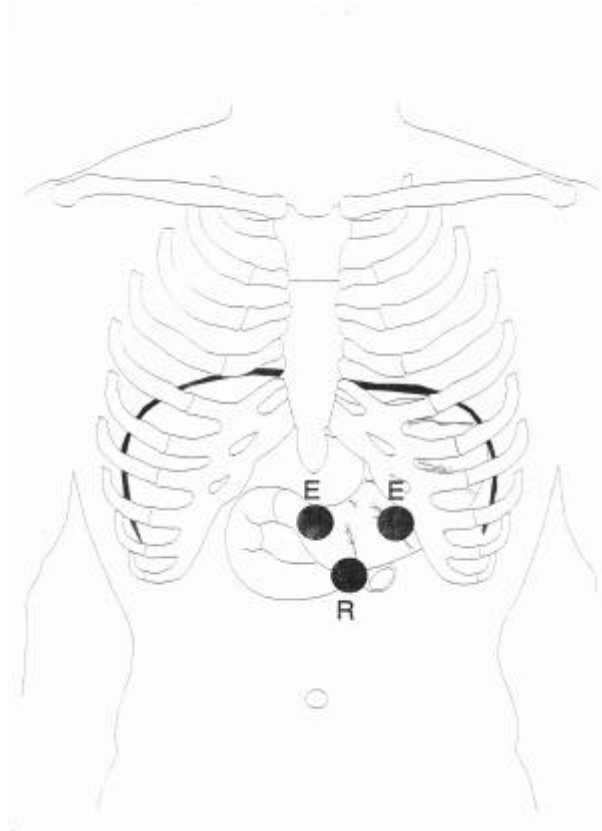


Abb. 1: Schematische Darstellung Applikation der Elektrogastrographie-Hautelektroden über dem Magenantrum.

E = Meßelektroden, R = Referenzelektrode

1.7. Prinzip des ^{13}C -Acetat–Atemtests

Der ^{13}C -Acetat Atemtest dient zur nicht-invasiven und strahlungsfreien Beurteilung der Magenentleerung von Flüssigkeiten und der flüssigen Phase in flüssig-festen Testmahlzeiten (Meyer-Wyss et al. 1991, Braden et al. 1993, Mossi et al. 1994, Braden et al. 1995).

Zunächst war der Einsatz von radioaktiven ^{14}C Substraten üblich. Wegen der Strahlenbelastung des Patienten und Untersucher werden diese Stoffe heute kaum noch verwendet. Obwohl stabile Isotope seit den 50-er Jahren bekannt sind und in der biologischen Forschung zur Klärung vieler Stoffwechselfvorgänge beigetragen haben, ließ ihr uneingeschränkter Einzug in den klinischen Alltag noch auf sich warten, was nicht zuletzt mit den erheblichen Kosten für die Substrate zusammenhängt (Braden et al. 1991). Lacroix und Mitarbeiter waren eine der ersten, die nach Verabreichung von ^{13}C -markierter Glukose, die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft untersuchten, seither sind Tests mit ^{13}C -markierten Substanzen in der gastroenterologischen Diagnostik etabliert (Lacroix et al. 1973, Schoeller et al. 1977, Schoeller & Klein 1979, Hiele et al. 1990, Maes et al. 1993a).

^{13}C ist ein stabiles, nicht-radioaktives, natürlich vorkommendes Isotop, es stellt 1,108% des gesamten in der Natur vorkommenden Kohlenstoffs und Kohlendioxids dar, eine tägliche Nahrungsaufnahme von 100g Protein, 100g Fett und 300g Kohlehydraten enthält 2,73g ^{13}C (Halliday & Rennie 1982, Braden et al. 1991, Lembke 1997). Der menschliche Körper enthält 1,98g ^{13}C /kg Körpergewicht und produziert ca. 4,5 bis 6 mg $^{13}\text{CO}_2$ /kg/h (Klein & Schöller 1976, Braden et al. 1991). Somit stellt die zu Beginn des ^{13}C -Acetat-Atemtests gemessene $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration („Null-Wert“) lediglich einen Annäherungswert dar (Schoeller et al. 1977). Stabile Isotope sind ökologisch unbedenklich und können ohne besondere Schutzvorrichtung, sogar in der Schwangerschaft, bei Neugeborenen und Kindern eingesetzt werden (Maes et al. 1993a, Braden et al. 1991, Ghos et al. 1993, Maes et al. 1994). Aufgrund ihrer Unschädlichkeit bestehen beim Einsatz stabiler Isotope auch an gesunden Probanden keine Bedenken. Wiederholungsuntersuchungen sind demnach ebenfalls gefahrlos möglich.

Durch das natürliche Vorkommen des Stoffes ist die Erhebung eines Ausgangswertes, die Verwendung einer standardisierten Mahlzeit sowie die Einhaltung absoluter Nahrungskarenz während der Untersuchung erforderlich (Braden et al. 1991). Das mit der Testmahlzeit aufgenommene ^{13}C stellt nur eine Anreicherung des bereits im Körper vorhandenen Isotops dar. Nach der Entleerung aus dem Magen wird es im Gastrointestinaltrakt (hauptsächlich im Duodenum) vollständig resorbiert, in der Leber zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert und rasch über die Lungen exhaliert (Klein & Klein 1985). Die Freisetzung der mit ^{13}C -Acetat markierten Substanz nach Verlassen des Magens stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Parameter für die Anreicherung von $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft dar (Pfaffenbach et al.1996, Ghooos et al.1993, Braden et al.1991, Johnson et al.1990, Bach et al.1982, Braden et al.1995). Daher kann der zeitliche $^{13}\text{CO}_2$ Anstieg in der Ausatemluft als indirekter Parameter der Magenentleerung herangezogen werden (Braden et al.1993, Pfaffenbach et al. 1995c).

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

In der prospektiven Studie wurden konsekutiv 27 stationäre Patienten der medizinischen Universitätsklinik St. Josef Hospital Bochum mit einem Diabetes mellitus Typ 2, 13 Frauen, 14 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren und einer Altersspanne von 45 bis 83 Jahren mit dyspeptischen Beschwerden und schwankenden Blutzuckerwerten untersucht. Bei Ihnen bestand der klinische Verdacht einer diabetischen Gastroparese. Patienten mit folgenden Erkrankungen / Eigenschaften wurden von der Untersuchung ausgeschlossen:

- vorbestehende gastrointestinale Erkrankungen, außer asymptomatischer Cholezystolithiasis
- stattgehabte gastrointestinale Operationen, außer komplikationsloser Appendektomie / Cholezystektomie
- andere gastrointestinale Erkrankungen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- Ulkuskrankheit oder Pankreaserkrankung (gemäß Anamnese, Labor, Sonographie, Endoskopie)
- extraintestinale Erkrankungen mit bekannter Beeinflussung der gastralen Motilität wie Schilddrüsenerkrankungen, Kollagenosen oder neurologische Erkrankungen.
- schwere lokale oder systemische Erkrankungen (z.B. Tumore, Infektionen).
- psychische Erkrankungen,
- Nikotin-, Alkohol-, Tabletten- und Drogenabusus
- Schwangerschaft
- Patienten mit Herzschrittmachern oder absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern, die für die Bestimmung der autonomen kardialen Neuropathie ungeeignet sind.
- Unfähigkeit, während der Untersuchung aufrecht zu sitzen

Sämtliche Medikamente bis auf Insulin und orale Antidiabetika wurden 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt.

2.2. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe für den ^{13}C -Acetat-Atemtest dienten 20 freiwillige gesunde Probanden (10 Frauen, 10 Männer, mittleres Alter 44 (23-78) Jahre) ohne Dyspepsie. Bei ihnen erfolgte zur Bestimmung der intraindividuellen Reproduzierbarkeit eine Wiederholung des Atemtests in einem Abstand von 4 Wochen.

Ausschlusskriterien für das Kontrollkollektiv:

- schwere lokale oder systemische Erkrankungen (z.B. Tumore, Kollagenosen, Infektionen) Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen)
- vorbestehende gastrointestinale Organerkrankungen außer asymptomatischer Cholezystolithiasis
- stattgehabte abdominelle Operationen außer komplikationsloser Appendektomie / Cholezystektomie
- Ulkuskrankheit oder Pankreaserkrankung (gemäß Anamnese, Labor, Sonographie, Endoskopie); andere gastrointestinale Erkrankungen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankung)
- anamnestische Kriterien einer chronischen Obstipation oder einer chronischen Diarrhoe-Neigung
- persistierende oder intermittierende dyspeptische Beschwerden
- bekannte klinisch-chemische Auffälligkeiten (z.B. Blutbild, Elektrolyte, Enzyme, BSG, BZ-Wert)
- Regelmedikation mit Medikamenten mit bekannter oder möglicher Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität (z.B. Metoclopramid, Cisaprid, Domperidon, Abführmittel, Antidiarrhoika, β -Blocker, Nitrate, Calciumantagonisten, Psychopharmaka, Narkotika, Analgetika, Thyroxin)
- Nikotin-, Alkohol-, oder Tablettenabusus
- psychische Erkrankungen
- Schwangerschaft

Bei den Probanden wurde ausschließlich mittels des ^{13}C -Acetat-Atemtests die Magenentleerungshalbwertszeit bestimmt. Eine Strahlenbelastung durch eine szintigraphische Untersuchung lag also nicht vor.

2.3. Dyspepsie-Score

Das Vorliegen dyspeptischer Beschwerden bei den Diabetikern war Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie. Die dyspeptischen Symptome wurden bei sämtlichen Patienten mit einem standardisierten Bogen erhoben.

Die Symptome retrosternaler Schmerz, epigastrischer Schmerz, abdomineller Schmerz, Aufstoßen, Völlegefühl und Übelkeit mit Erbrechen wurden bezüglich ihrer Intensität graduiert. Es ergibt sich folgende Graduierung, 0=nicht vorhanden, 1=leichtgradig, 2=mittelgradig, 3=schwergradig. Das Produkt aus Schweregrad und Frequenz der Symptomatik (1=1 bis 3 mal im Monat, 2=einmal in der Woche, 3=2 bis 3 mal in der Woche, 4=täglich) ergab den Dyspepsie-Score. Ein maximaler Symptom-Score von 72 Punkten war möglich. Ein Minimum von 3 Punkten wurde als Eingangskriterium gefordert (Abb.2).

Die Differenzierung der Schweregrade von 0 bis 3 der jeweils genannten Symptome entnahmen wir aus einem von Keshavarzian (1987) und Horowitz (1989) beschriebenen Schema.

0	= nicht vorhanden
1	= gering (Symptom ist vorhanden, kann vom Patienten aber weitestgehend ignoriert werden)
2	= mäßig (Symptom kann zwar nicht ignoriert werden, beeinflusst das tägliche Leben aber nicht wesentlich)
3	= schwer (Symptom beeinflusst das tägliche Leben entscheidend)

Tab. 2: Quantifizierung der dyspeptischen Beschwerden (nach Keshavarzian 1987, Horowitz 1989)

Dyspepsie-Score

Name des Patienten:

	Retrostern. Schmerz	Epigastr. Schmerz	Abdom. Schmerz	Auf- stoßen	Völle- gefühl	Nausea u. Vomi- tus	Obsti- pation	Diarrhoe
Keine (0)								
Leicht (x1)								
Mittel (x2)								
Schwer (x3)								
1-3x/ Monat (x1)								
1x/Woche (x2)								
2-3x / Woche (x3)								
Täglich (x4)								
Produkt								

Dyspepsie-Score: _____ Punkte

Abb. 2: Dyspepsie-Score: Graduierung von 6 dyspeptischen Symptomen sowie Obstipation und Diarrhoe unter Berücksichtigung von Symptomintensität x Symptomfrequenz.

2.4. Test zum Nachweis der autonomen Neuropathie

Das Vorliegen einer autonomen Neuropathie (ANP) wurde anhand etablierter Testmethoden geprüft (Ewing et al.1980, Ewing & Clark 1982). Dabei wurden 4 standardisierte kardiovaskuläre Reflextests mit Berücksichtigung folgender Parameter unter EKG-Ableitung durchgeführt.

- 1.) Herzfrequenzvariabilität in Ruhe
- 2.) Herzfrequenzvariation bei tiefer In- und Expiration (respiratorische Sinusarrhythmie)
- 3.) Herzfrequenzvariation bei Orthostase
- 4.) Blutdruckverhalten bei Orthostase

Die Tests 1-3 beurteilen das parasympathische und Test 4 das sympathische System. Das Ergebnis der Neuropathie-Diagnostik diene als Grundlage zur Unterteilung der Patienten in Diabetiker mit bzw. ohne autonome Neuropathie, darum werden Hintergrund und Durchführung näher erläutert.

- 1.) Herzfrequenzvariabilität in Ruhe

Die autonome Innervation des kardialen Schrittmacherzentrums wird hauptsächlich durch den Nervus Vagus beeinflusst, wodurch die Variation der Herzfrequenz möglich ist. Bei Patienten mit autonomer Neuropathie liegt die Ruhefrequenz um ca. 10 Schläge/Minute höher als bei Gesunden (Ewing et al.1976, Rundless 1945, Wheeler & Watkins 1973). Ausgezählt wurden 150 Herzaktionen und anschließend der Mittelwert errechnet. Eine Ruhefrequenz über 90/Min. wurde als pathologisch beurteilt.

2.) Herzfrequenzvariation bei tiefer In- und Expiration

Bei Gesunden variiert die Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Respiration (respiratorische Sinusarrhythmie). Das heißt, sie nimmt physiologisch bei Inspiration zu und während der Expiration ab. Dieses Phänomen ist bei Bradykardie, jüngeren Patienten und vegetativ labilen Personen besonders deutlich ausgeprägt.

Beim ruhenden, mit erhöhtem Oberkörper liegendem Patienten wurde ein fortlaufendes EKG (Extremitätenableitung nach Einthoven I-III) geschrieben. Sie wurden gebeten, 6 forcierte Atemzüge in einer Minute vorzunehmen, wobei die In- als auch die Expiration 5 Sekunden dauerte. Die Respirationsphasen wurden markiert. Anschließend wurde der Mittelwert der Differenzen zwischen maximaler und minimaler Herzfrequenz in den einzelnen Atemzyklen errechnet.

Bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie zeigt sich eine abnehmende, in manchen Fällen sogar vollständig fehlende Herzfrequenzvariation (Ewing & Clarke 1982).

Eine mittlere Differenz von unter 10 Schlägen/Min. wurde als pathologisch bewertet.

3.) Herzfrequenzvariation bei Lagewechsel (Liegen und Stehen)

Beim intakten parasympathischen System ist nach Lagewechsel ein prompter Anstieg der Herzfrequenz zu erwarten. Diese „kompensatorische Tachykardie“

hat ihr Maximum um den 15. Schlag und ihr Minimum um den 30. Schlag (relative Bradykardie) (Ewing & Clarke 1982). Bei Diabetikern ist die Herzfrequenzvariation nur schwach bzw. gar nicht vorhanden. Dieses Phänomen wurde als kardiale Denervation beschrieben (Ewing et al.1986). Nach einer Ruhephase von 10 Minuten im Liegen steht der Patient auf. Mittels eines fortlaufenden EKGs wird die Herzfrequenzvariabilität dokumentiert, es wird der 15. und der 30. Schlag markiert. Das Verhältnis des längsten R-R Intervalls um den 30.Schlag zum kürzesten R-R Intervall um den 15. Schlag nach dem raschen Aufstehen aus horizontaler Lage wird berechnet. Dieser Wert wird als 30/15-Quotient angegeben. Ein Wert < 1 wurde als pathologisch bewertet (Ewing et al.1976).

4.) Blutdruckverhalten bei Lagewechsel (Liegen und Stehen)

Dieser Untertest wird simultan zu Test 3 durchgeführt. Beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen findet eine hydrostatisch bedingte Blutumverteilung in den abhängigen Körperpartien statt, etwa 400-600 ml Blut werden in den Kapazitätsgefäße der Beine verlagert („Blut-Pooling“). Als unmittelbare Reaktion tritt eine Blutdrucksenkung ein, welche durch Vasokonstriktion der Kapazitäts- und Widerstandsgefäße reguliert wird. Diese Regulation wird durch Pressorezeptoren (Carotissinus und Aortenbogen) und Dehnungsrezeptoren in den intrathorakalen Gefäßabschnitten gewährleistet.

Die Blutdrucksenkung bleibt bei Patienten mit autonomer Neuropathie längere Zeit bestehen. Eine Gegenregulation ist aufgrund eines gestörten Baroreflexes nur bedingt möglich (Olshan 1983). Bei den diabetischen Patienten deutet eine persistierende orthostatische Hypotonie den Beginn einer autonomen Neuropathie an (Clarke et al.1979).

Während einer 10 minütigen Ruhephase wurde der Blutdruck zweimal nach der indirekten Methode von Riva-Rocci gemessen. Anschließend unmittelbar nach dem Aufstehen und sowie anschließend in 1-minütigen Abständen über weitere 5 Minuten während des freien Stehens. Die Differenz des systolischen Blutdrucks diente als Parameter. Ein systolischer RR-Abfall > 30 mmHg wurde als pathologisch bewertet und deutete auf eine Schädigung des sympathischen Nervensystems hin.

Eine autonome Neuropathie lag bei zwei pathologisch ausgefallenen Tests vor, bei Vorhandensein von drei pathologischen Ergebnissen handelte es sich um eine schwere Störung (Ewing & Clarke 1986) (Tab. 3).

Test	Funktion	Meßgröße	Normwert
Herzfrequenz in Ruhe	Parasympathisch	HF	< 90/min
Herzfrequenzvariation bei tiefer Respiration	Parasympathisch	HF (insp.) -HF (Exp.)	> 10/min
Orthostasereaktion Herzfrequenz	Parasympathisch (und sympathisch)	längstes R-R 30/ kürzestes R-R 15	> 1
Orthostasereaktion Blutdruck	sympathisch (und parasympathisch)	RR-Abfall	< 30mmHg

Tab. 3: Test zum Nachweis einer kardialen autonomen Neuropathie
(nach Ewing & Clarke 1986)

2.5. Testmahlzeit

Als Testmahlzeit wählten wir eine kombinierte flüssig - feste Mahlzeit als Frühstück, welche um 8 Uhr morgens eingenommen wurde. Zum einen sollte die Testmahlzeit möglichst physiologische Verhältnisse schaffen, zum anderen eine gute Akzeptanz durch die Patienten sichern.

Sie bestand aus 45g Weißbrot, 10g Butter, 110g Rührei, 100ml Kaffee markiert mit 75mg ^{13}C -Acetat, 10ml Milch und 200ml Orangensaft (ungezuckert, 100% Fruchtgehalt) mit insgesamt 370 kcal. Bei den Diabetikern wurde außerdem 0,5mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kolloid in den Kaffee eingebracht (Doppelmarkierung).

Da etwa 50 bis 60 % der in die flüssige Phase eingebrachten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kolloid und ein Teil des ^{13}C -Acetats von der festen Phase absorbiert werden, erlaubt die von uns verwendete Testmahlzeit eine Beurteilung der Magenentleerung sowohl der flüssigen als auch teilweise der festen Phase (Jian et al. 1982, Jobin et al. 1982, Wegener et al. 1990, Wegener et al. 1994). Die Patienten wurden angehalten, in aufrecht sitzender Position feste und flüssige Bestandteile des Frühstücks abwechselnd einzunehmen. Zur Erreichung einer Standardisierung standen 10 Minuten zum Verzehr der Testmahlzeit zur Verfügung.

2.6. Messung der Magenmotilität

Nach einer nächtlichen Nüchternphase begannen die Untersuchungen um 8 Uhr. Bei den 27 diabetischen Patienten wurde mit folgenden Verfahren die Magenentleerung untersucht:

- Funktionsszintigraphie
- Elektrogastrographie (EGG)
- ^{13}C -Acetat-Atemtest

Die Elektrogastrographie wurde bereits eine Stunde präprandial aufgezeichnet. Mit Beginn der Testmahlzeit wurden die drei Methoden simultan durchgeführt, postprandial erfolgte die Szintigraphie und die EGG für eine Stunde, der Atemtest wurde in sitzender Position über zwei Stunden fortgesetzt. Die Kontrollgruppe wurde nur mit dem ^{13}C -Acetat-Atemtest untersucht. Für die gesamte Dauer der Untersuchung galt Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz, sowie Einhaltung geringer körperlicher Aktivität (Sitzen bzw. Liegen).

2.6.1. Funktionsszintigraphie

Seit Ende der sechziger Jahre wird zur Messung der Magenentleerung die Funktionsszintigraphie mit radioaktiv markierten Testmahlzeiten eingesetzt (Griffith et al. 1966, Wegener et al. 1988c). Während die Messung früher überwiegend mit Szintillationsdetektoren erfolgte, kommen heute vorwiegend Gammakamerasysteme mit Computereinheit zum Einsatz. Die Methode ist heute als Referenzmethode, trotz des recht großen apparativen und finanziellen Aufwandes, etabliert. Vorteile der Szintigraphie bestehen in der fehlenden Invasivität, der Möglichkeit die Entleerung von flüssigen und festen Speisen zu messen, sowie der hohen Sensitivität (Collins et al. 1983). Die computergestützte Speicherung der Impulse erfolgte mit einem Zeitinkrement von einer Minute über insgesamt 60 Minuten. Als „region of interest“, (ROI) galt der gesamte Magen. Als Markersubstanzen für flüssige Testmahlzeiten wird heute überwiegend ^{99m}Tc Technetium- und ^{113m}In Indium-DTPA (Diethyl-triamin-pentaacetat) eingesetzt, für die Markierung der festen Phase wird ^{99m}Tc Technetium-Kolloid verwendet.

In der vorliegenden Studie wurden 27 Diabetiker unmittelbar nach Aufnahme der doppelt-markierten Testmahlzeit auf einer Liege mit 30° erhöhtem Oberkörper gelagert und die Aktivität mit einer anterior positionierten Gammakamera gemessen (Toshiba GCA 901A/SA, Toshiba Medical System, Neuss, Deutschland). Nach Beendigung der Datenakquisition wurde eine Korrektur für die „Tiefenattenuierung“ und den natürlichen Isotopenzerfall vorgenommen (Collins et al. 1983, Wegener et al. 1990, Christian et al. 1981). Die entsprechend korrigierten Aktivitätsdaten wurden gegen die Zeit aufgetragen. Die so erstellten Zeitaktivitätskurven wurden dann einer linearen Funktion angeglichen.

Als Parameter der Magenentleerungsgeschwindigkeit wurde die nach 60 Minuten im Magen retinierte Aktivität berechnet (ret.60-Werte %), wobei die maximale Aktivitätsrate in der initialen Phase der Magenentleerungsmessung als 100 % definiert wurde. Auf die Bestimmung der Magenentleerungshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) wurde verzichtet, da die Halbwertszeiten häufig außerhalb der Meßperiode lagen. Die Regressionsdaten hätten somit extrapoliert werden müssen, was zu Ungenauigkeiten bei der Auswertung geführt hätte.

2.6.2 Elektrogastrographie (EGG)

Nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz begannen die elektrogastrographischen Messungen um 8 Uhr morgens und wurden über 60 Minuten präprandial und 60 Minuten postprandial nach Aufnahme der standardisierten Testmahlzeit durchgeführt. Die Messungen erfolgten konsekutiv an 27 Typ 2-Diabetikern mit klinischen Zeichen einer Gastroparese. Dazu wurden Sie entspannt sitzend mit 30 bis 40° erhöhtem Oberkörper in einem Kippstuhl gelagert. Essen, trinken und rauchen war während der Messung nicht gestattet.

Nach Rasur, Entfettung und Aufrauung der Haut mit Sandpapier, wurden zwei bipolare Silber / Silber-Chlorid-Hautelektroden (Red Dot, 2271, 3M, Ontario, Kanada) ultraschallgesteuert über dem Magenantrum plaziert, was eine gute Signaldetektion gewährleistet (Mirrizi 1993, Pfaffenbach et al. 1995). Die EGG-Referenzelektrode wurde so angebracht, daß sich ein gleichseitiges Dreieck ergab (Abb.1). Die Präparation der Haut ist zur Reduktion des Hautwiderstandes unerlässlich (Smout et al.1994). Die Messungen erfolgten mit einem tragbaren Aufzeichnungsgerät („Digitrapper EGG“, 96-kb-Recorder), welches mittels eines Kabels mit den drei speziellen Elektroden verbunden war (Syntetics Medical AB, Stockholm, Schweden). Die Daten wurden mit einer Frequenz von 4 Hz aufgezeichnet und nach Übertragung auf einen AT-80486-Computer mit einer kommerziellen Software analysiert (ElectroGastroGram Version 6.30, Gastrosoft Inc., Syntetics Medical AB, Stockholm, Schweden).

Die Darstellung der Frequenzspektren über die Meßzeit basierte auf eine Form der „running spectrum analysis“, dadurch war eine pseudo-3D-Darstellung der elektrischen Frequenzen über die Meßzeit möglich. Dabei ist die x-Achse die Frequenzachse (Zyklen pro Minute), die y-Achse die Leistungsachse (dB) und die z-Achse die Zeitachse. Die Linien, die entlang der x-Achse verlaufen („FFT-Linien“) sind das Ergebnis einer schnellen Fourier-Analyse eines Zeitintervalls von 4 Minuten und 16 Sekunden („window“ 256 Sekunden) (Abb. 3).

Aus der Datenanalyse wurden folgende elektrogastrographische Parameter zur Beurteilung der prä- und postprandialen myoelektrischen Aktivität eruiert.

Die dominante elektrische Frequenz (DF, Zyklen pro Minute [cycles pro minute: cpm]) ist definiert als die elektrische Frequenz mit der höchsten Leistungsamplitude im Frequenzspektrum innerhalb der prä- und postprandialen Meßperioden. Der DF (%), gibt den prozentualen Anteil der DF im normalen Frequenzbereich während der prä- und postprandialen Meßperioden an, definiert als der Frequenzbereich zwischen 2-4 cpm.

Die Bradygastrie (%) gibt den prozentualen Anteil der DF im bradygastrischen Frequenzbereich an, definiert als der Frequenzbereich < 2 cpm.

Die Tachygastrie (%) gibt den prozentualen Anteil der DF während der prä- und postprandialen Meßperiode im tachygastrischen Frequenzbereich an, definiert als der Frequenzbereich von $> 4 - 10$ cpm. Frequenzen über 10 cpm wurden gefiltert, da angenommen wurde, daß diese elektrischen Frequenzen außerhalb des Magens entstehen.

Der Instabilitätskoeffizient für DF (DFIC %) ist ein Maß für die Streuung von DF innerhalb der Meßperioden. Er ist definiert als Variationskoeffizient von DF (Standardabweichung/Mittelwert von DF x 100 %).

Schließlich entspricht die power ratio (PR) dem Quotienten aus der power (Amplitude) der postprandialen DF zu der power der präprandialen DF.

Die elektrogastrographischen Ergebnisse wurden mit Nuklidretentionswerten nach 60 Minuten (ret.60-Werte) der simultanen Szintigraphie und des ^{13}C -Acetat-Atemtests verglichen. Die EGG-Normwerte wurden aus einer früheren Studie (an 40 gesunden Probanden) unserer Arbeitsgruppe entnommen (Pfaffenbach et al.1995a). Aus dieser Arbeit wurden randomisiert alters- und geschlechtsgleiche Kontrollpersonen den Diabetikern zugeordnet.

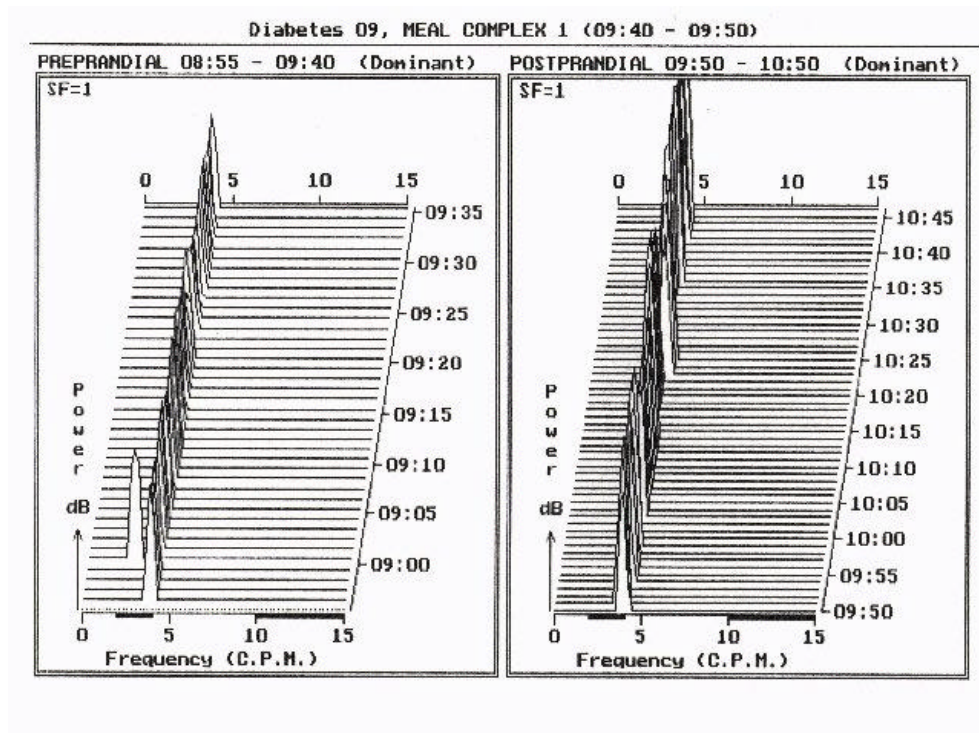


Abb. 3: Beispiel einer EGG-Aufzeichnung bei einem diabetischen Patienten

2.6.3. ^{13}C -Acetat-Atemtest

Die Untersuchung wurde simultan mit der Szintigraphie und der EGG durchgeführt. Atemproben wurden vor Einnahme der Testmahlzeit und in zehn minütigen Abständen über drei Stunden asserviert. Daten von 7 Diabetikern konnten aufgrund meßtechnischer Schwierigkeiten nicht in die qualitative Auswertung einbezogen werden. Ergebnisse von 20 Diabetikern wurden in der Auswertung berücksichtigt.

Der Teststoff 75mg ^{13}C -Acetat wurde im Kaffee aufgelöst, bei den Diabetikern wurde 0,5mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kolloid hinzugefügt (Doppelmarkierung). Die Atemproben wurden mit Hilfe eines Strohhalmes in dicht verschließbaren 10 ml Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Anschließend wurden die Atemproben zum „Institut für biomedizinische Analytik und NMR-Imaging GmbH“ (INFAI GmbH, Bochum Universitätsstraße 142, 44799 Bochum) verschickt. Mittels der Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) wurde die Anreicherung von $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft ermittelt.

Die verwendeten mathematischen Formeln basierten auf der von Ghooos und Mitarbeitern (1993) entwickelte nicht-lineare Regressionsanalyse, anhand der die Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) berechnet wurde (Ghooos et al. 1993). Die ^{13}C -Anreicherung in der Ausatemluft wurde als „Delta over Baseline“ (DOB) ermittelt und die Änderung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ - Massenverhältnisses als prozentuale Wiederfindungsrate der Tracerdosis angegeben. Als endogene CO_2 -Produktion wurden 300mmol CO_2/m^2 Körperoberfläche /Stunde zugrunde gelegt (Haycock et al. 1978).

2.7. Reproduzierbarkeit des ¹³C-Acetat-Atemtests

Zur Prüfung der intraindividuellen Reproduzierbarkeit wurde der ¹³C-Acetat-Atemtest im Abstand von 4 Wochen bei 20 Probanden (10F, 10M, mittleres Alter 44, (24-78) Jahre) wiederholt.

2.8. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden zunächst deskriptiv vorgenommen (Median, 5. und 95. Perzentile). Zur Darstellung der intra- und interindividuellen Reproduzierbarkeit der untersuchten Meßverfahren wurden Standardabweichungen (SD) und Variationskoeffizienten (VK%) errechnet. Mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon (Mann-Whitney-U Test) wurden die Ergebnisse auf signifikante Unterschiede geprüft. Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rangkorrelationstest auf Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant gewertet.

2.9. Genehmigungen

Patienten und Probanden wurden umfassend über die Durchführung, den Zweck und mögliche Komplikationen der Untersuchungen aufgeklärt. Die Einwilligung in die Untersuchung erfolgte bei allen gesunden Probanden mündlich. Das Einverständnis zur szintigraphischen Messung bei den Diabetikern wurde in allen Fällen schriftlich eingeholt. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum genehmigt.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Daten

In dieser Studie wurden 47 Personen (27 Diabetiker, 20 gesunde Probanden) untersucht. Die klinischen Daten der 27 untersuchten Diabetiker (13 Frauen, 14 Männer) sind in Tab. 4 dargestellt.

Anzahl (n)	27
Weiblich (n)	13
Männlich(n)	14
Alter (Jahre)*	67, 45/76
Gewicht (kg)*	75, 56/92
Body mass Index (kg/m ²)*	27, 20/32
Diabetesdauer (Jahre)*	8, 0,5/29
Insulinpflichtig (n)	17
Insulin morgens (IE)*	30, 16/44
Insulin abends (IE)*	16, 0/22
Sulfonylharnstoffpflichtig (n)	79
Aktueller BZ (mg/dl) minimal*	89, 40/132
Aktueller BZ (mg/dl) mittel*	159, 106/261
Aktueller BZ (mg/dl) maximal*	247, 143/360
HbA1c (%)*	8, 5,7/11,6
Glukosurie (n)	7
Retinopathie (n)	12
Autonome Neuropathie (n)	9
Blutdruck syst. (mmHg)*	130, 110/170
Blutdruck diast. (mmHg)*	70, 70/80
Koronare Herzkrankheit (n)	14
Hypertonie (n)	15
Hyperlipidämie (n)	8
pAVK (n)	3

Tab. 4: Klinische Daten der 27 untersuchten Diabetiker *

(Median, 5. / 95. Perzentile)

Insgesamt wurden 121 Untersuchungen (67 ¹³C-Acetat Atemtests, 27 Funktionsszintigraphien und 27 Elektrogastrographien) durchgeführt.

17 Patienten erhielten eine Insulintherapie mit einer mittleren Insulindosis von 24 IE/die (Spanne 8 bis 64 IE/die). 9 Patienten wurden mit Sulfonylharnstoffen behandelt (im Durchschnitt 6 mg Glibenclamid /die). Die durchschnittliche Zeitdauer der bekannten Diabeteserkrankung betrug 17 Jahre (Spanne von 0,5 bis 39 Jahre).

Der aktuelle Blutglukosespiegel, ermittelt aus dem durchschnittlichen Wert aus 5 Messungen am Untersuchungstag lag bei 153 mg/dl (Spanne von 109 bis 286 mg/dl). Die HbA_{1c}-Werte reichten von 6,2 bis 13,7% der durchschnittliche Wert lag bei 9,5. Der mittlere Dyspepsie-Score betrug 6 Punkte, die Spanne reichte von 3 bis 26 Punkten.

Im Hinblick auf die Sekundärkomplikationen bei Diabetikern wurden bei 12 der 27 Diabetiker (44%) Augenhintergrundveränderungen im Sinne der diabetischen Retinopathie durch eine augenfachärztliche Untersuchung festgestellt.

Bei sieben Patienten (26%) konnte bei der Bestimmung der Glucose im Urin eine Glukosurie ≥ 100 mg/dl nachgewiesen werden, was für eine mäßige Blutzuckereinstellung spricht. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) konnte aufgrund von EKG, Belastungs-EKG und Echokardiographie bei 12 Patienten (44%) eruiert werden, unter einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit (pAVK) litten 3 Diabetiker (11%). Der mittlere Body Mass Index betrug 27,5 kg/m² (20-32 kg/m²).

Bei der Ermittlung des Dyspepsie-Scores ergab sich folgende Verteilung der dyspeptischen Symptome (Tab. 5).

Patient	Epigastrische Schmerzen	Retrosternale Schmerzen	Abdominelle Schmerzen	Völlegefühl	Aufstoßen	Nausea / Erbrechen	Dyspepsie-Score
1	3	0	3	3	0	1	10
2	3	0	3	0	0	6	12
3	0	1	2	0	2	1	6
4	0	0	0	4	0	0	4
5	4	4	0	3	0	0	11
6	1	1	3	1	3	2	11
7	3	2	0	1	0	0	6
8	1	0	1	2	2	0	6
9	3	0	1	3	2	2	11
10	0	2	0	2	0	0	4
11	4	0	0	0	1	0	11
12	3	0	0	0	1	0	4
13	4	0	0	0	1	0	5
14	3	0	0	0	1	0	4
15	1	1	3	0	2	0	7
16	0	0	0	4	0	1	5
17	0	0	2	0	1	1	4
18	2	0	2	0	4	3	11
19	0	0	0	4	0	4	8
20	4	0	1	3	0	0	8
21	2	2	2	0	2	1	9
22	2	1	2	0	1	0	6
23	0	1	6	0	1	0	8
24	0	1	6	0	1	0	15
25	3	0	3	0	1	0	7
26	1	0	1	0	2	0	4
27	0	1	1	0	2	0	4

Tab. 5: Verteilung der dyspeptischen Beschwerden bei 27 Diabetikern

Epigastrische Schmerzen wurden von 18 Diabetikern (66%), retrosternale von 11 (40%) und abdominelle Beschwerden von 16 (59%) angegeben. Insgesamt 12 (44%) Patienten gaben Aufstoßen, 14 (63%) Völlegefühl und 10 (37%) Übelkeit und Erbrechen an (Tab. 5). Die ermittelten Dyspepsie-Scores korrelierten nicht signifikant mit dem Alter, Diabetesdauer, aktueller Blutzuckerspiegel und dem Body mass Index.

Bei der durchgeführten Neuropathie-Diagnostik betrug der Anteil der Patienten mit autonomer kardialer Neuropathie 41 % (11 von 27 Diabetikern). Neun dieser Diabetiker (33 %) hatten bei den entsprechenden Untersuchungen zwei pathologische Tests, bei zwei Patienten (7 %) fielen drei Tests pathologisch aus.

Bei den übrigen 16 Patienten konnte der Nachweis einer autonomen Neuropathie nicht erbracht werden. In fünfzehn Fällen (56 %) fiel nur ein Test pathologisch und bei einem (4 %) alle Tests unauffällig aus (Tab. 6).

Ergebnis	Anzahl Patienten (n)
kein path. Test (= kein ANP)	1
1 path. Test (= kein ANP)	15
-----	-----
2 path. Test (= ANP)	9
3 path. Test (= ANP)	2
4 path. Test (= ANP)	0
-----	-----
	Summe: 27

Tab. 6: ANP-Reflextests bei 27 Diabetikern.

Die Verteilung der einzelnen Untertests ist in Abb. 4 dargestellt. Die "Herzfrequenz in Ruhe" fiel bei 18% (5/27) der Untersuchten pathologisch aus, während die "Orthostasereaktion Herzfrequenz" bei 15% (4/27) und die "Orthostasereaktion Blutdruck" bei 4% (1/27) pathologisch war. Der Untertest "Herzfrequenz bei tiefer Respiration" war bei 88% der Patienten (24/27) pathologisch ausgefallen.

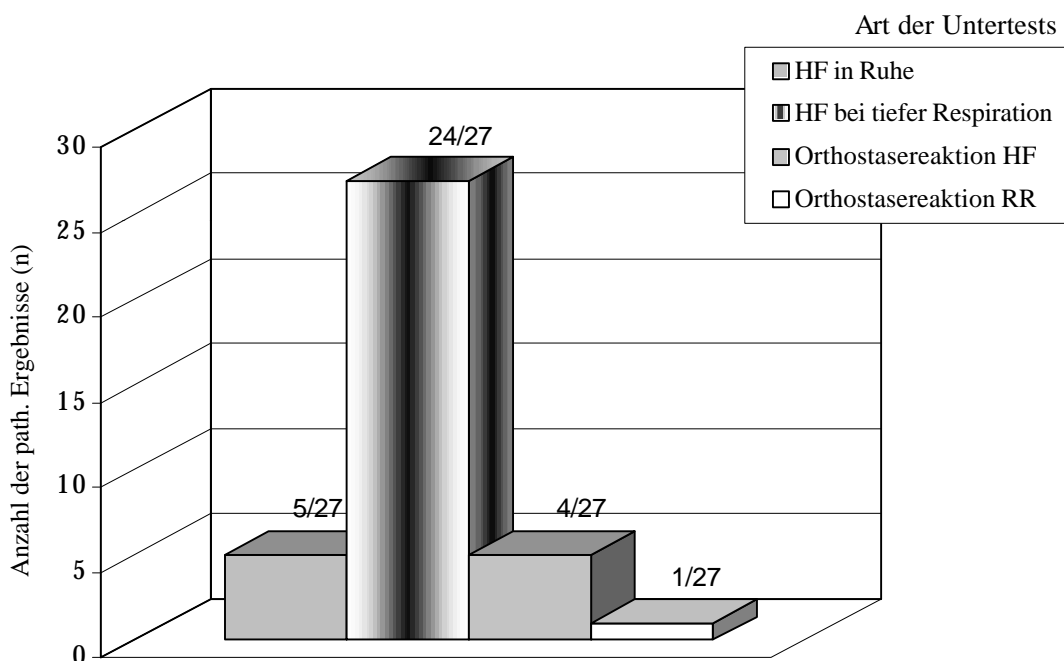


Abb. 4: Verteilung der pathologisch ausgefallenen Reflextests bei 27 Diabetikern

Anhand des Ergebnisses aus dem Neuropathie-Test wurden die Patienten in zwei Gruppen (mit bzw. ohne ANP) aufgeteilt, um einen Zusammenhang zwischen einer kardialen autonomen Neuropathie und der diabetischen Spätkomplikationen zu eruieren. Zwischen beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie und Glukosurie. Diabetische Retinopathie, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Hyperlipidämie traten bei Diabetiker mit ANP deutlich häufiger auf als bei Diabetiker ohne ANP, ein Signifikanzniveau wurde allerdings nicht erreicht ($p > 0,05$).

Auch die anderen klinischen Daten der Patienten mit und ohne ANP unterschieden sich nicht signifikant (s. Tab. 7).

	Diabetiker ohne ANP (n=16)	Diabetiker mit ANP (n=11)	Wilcoxon-Test
Alter (Jahre) *	67,5 (50/77,5)	65 (55/75)	ns
Erkr.-dauer (Jahre) *	7,5 (0,5/29,5)	9 (3/25)	ns
Gewicht (kg) *	75,5 (61/94)	70 (57/82)	ns
Body mass Index (kg/m ²) *	27 (22/32)	26 (20/30)	ns
HbA1c (%) *	7,9 (5,9/12,6)	8,4 (5,7/10,5)	ns
Akt.BZ (mg/dl) minimal *	94 (51/131)	86 (74/116)	ns
Akt.BZ (mg/dl) mittel *	160 (114/273)	148 (106/261)	ns
Akt.BZ (mg/dl) maximal *	247 (148/352)	245 (143/360)	ns
Retinopathie (n)	6/16 (37,5%)	6/11 (54,5%)	ns
Koronare Herzkrankheit (n)	8/16 (38%)	6/11 (54,5%)	ns
Periphere AVK (n)	1/16 (6,2%)	2/11 (18,2%)	ns
Hyperlipidämie (n)	3/16 (18,8%)	5/11 (36,4%)	ns
Art. Hypertonie (n)	11/16 (68,8%)	4/11(36,4%)	ns
Glukosurie (n)	4/16 (25%)	3/11(28%)	ns

Tab. 7: Klinische Parameter und Sekundärkomplikationen
bei Diabetikern mit (n=16) und ohne ANP (n=11)

* Median (5. und 95.Perzentile)

3.2. Magenfunktionsszintigraphie

Der mediane szintigraphische ret. 60-Wert der 27 Diabetiker betrug 67%. Die 5. Perzentile lag bei 31 %, die 95. Perzentile bei 87,5 %. Im Vergleich mit einem zuvor untersuchten Normalkollektiv (unterer Grenzwert 30%, oberer Grenzwert 68 %) (Wegener et al. 1988b) wiesen 14 Patienten eine normale (ret. 60 -Wert \leq 68 %) und 13 Patienten eine verzögerte Magenentleerung auf (ret. 60-Wert $>$ 68 %).

Kein Patient zeigte eine signifikant beschleunigte Magenentleerung (Abb. 5).

Da insgesamt nur acht Patienten in der Szintigraphie eine Lag-Phase aufwiesen, wurde auf die Berechnung der Korrelation der Lag-Phasen in der Szintigraphie und im Atemtest verzichtet.

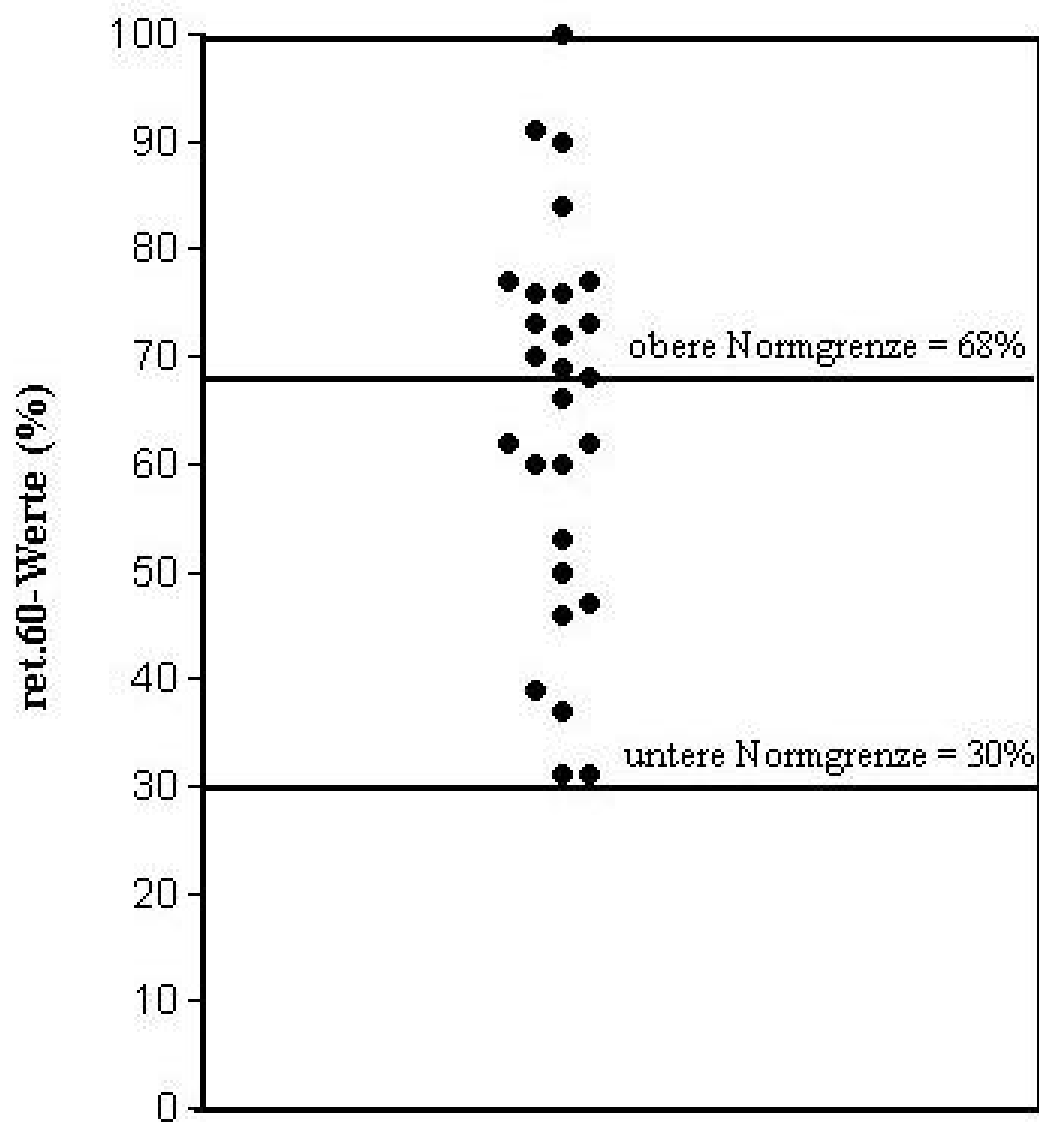


Abb. 5: Gastrale Retention der Radionuklide nach 60 Min. bei 27 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2; obere und untere Normgrenze sind angegeben.

Patient	Nuklidretention nach min 60 (%)	Magenentleerung
1	76	Verzögert
2	77	Verzögert
3	70	Verzögert
4	31	Normal
5	47	Normal
6	31	Normal
7	69	Verzögert
8	60	Normal
9	62	Normal
10	60	Normal
11	62	Normal
12	77	Verzögert
13	53	Normal
14	46	Normal
15	39	Normal
16	73	Verzögert
17	66	Normal
18	37	Normal
19	76	Verzögert
20	50	Normal
21	68	Normal
22	100	Verzögert
23	84	Verzögert
24	91	Verzögert
25	73	Verzögert
26	72	Verzögert
27	90	Verzögert
MW	67	
SD	17,7	
VK (%)	28	

Tab. 8: Gastrale Retentionswerte der Radionuklide bei 27 Diabetikern

Die szintigraphische Nuklidretention nach 60 Minuten (ret. 60-Werte) zeigte keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) zu den erhobenen klinischen Parametern, Alter, Zeitdauer der Erkrankung, Gewicht (kg), Body mass Index, aktuelle Blutzuckerwerte, Insulindosis sowie HbA_{1c}-Werte (Tab.9).

Klinische Parameter	ret. 60-Werte (%)
Alter (Jahre)	p= 0,09, ns
Erkr.-dauer (Jahre)	p= 0,32, ns
Gewicht (kg)	p= 0,24, ns
Body mass Index (kg/m ²)	p= 0,98, ns
akt. BZ (mg/dl) min.	p= 0,18, ns
akt. BZ (mg/dl) max.	p= 0,71, ns
HbA _{1c}	p= 0,63, ns
Insulin (IE/d)	p= 0,89, ns

Tab. 9: Korrelation zwischen der ret. 60-Werte (%) und den klinischen Parametern bei 27 Diabetikern.

Der durchschnittliche Dyspepsie-Score betrug 6 Punkte, mit einer Spanne von 3 bis 26 Punkte. Zwischen dem Dyspepsie-Score und den ret. 60-Werten der Magenentleerungsszintigraphie bestand eine geringe signifikante Korrelation ($R = 0,4$; $p < 0,05$) (Abb. 6).

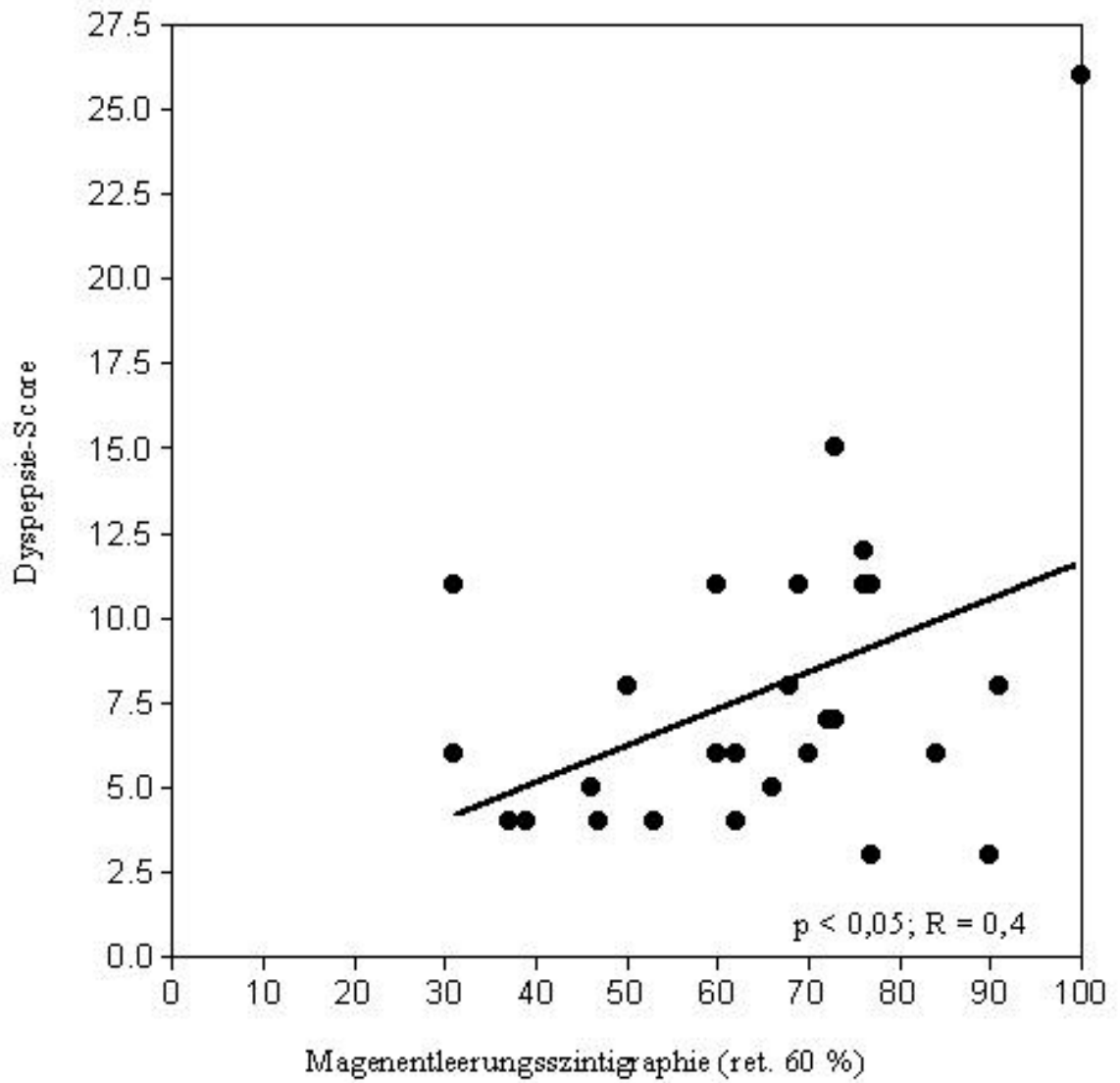


Abb. 6: Korrelation zwischen der Magenentleerungsszintigraphie und dem Dyspepsie-Score bei 27 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die Patienten mit ANP hatten einen signifikant höheren Dyspepsie-Score als die Patienten ohne ANP (7 Punkte, Spanne 3 bis 26 Punkte vs. 6 Punkte, Spanne 3 bis 11 Punkte; $p < 0,05$) (Abb. 7).

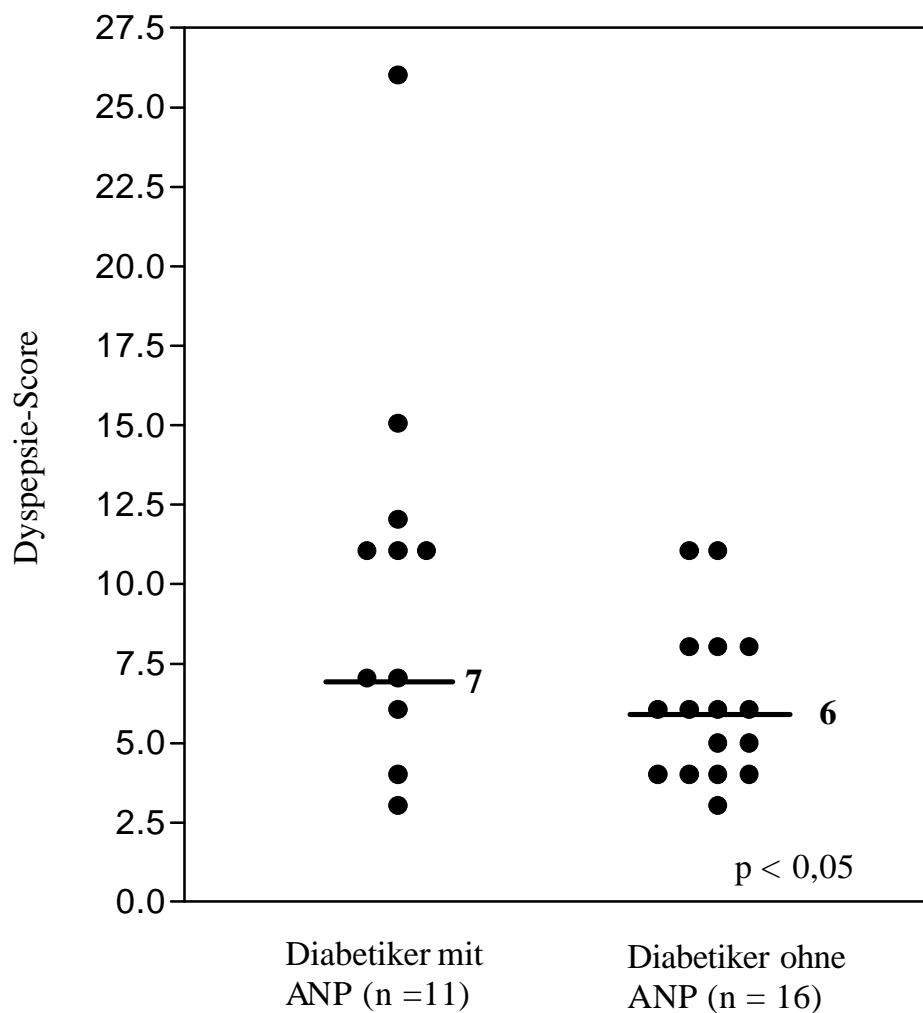


Abb. 7: Dyspepsie-Score bei 27 Diabetikern mit und ohne autonomer Neuropathie (ANP). Mediane sind angegeben.

Auch bezüglich der Magenentleerung unterschieden sich die Diabetiker mit und ohne ANP. Die Patienten mit ANP hatten im Vergleich mit den Diabetikern ohne ANP eine signifikant verzögerte Magenentleerung (ret. 60-Werte %: Median 73%, Spanne 31 % bis 100% vs. 61 %, Spanne 31% bis 91 %; $p < 0,05$) (Abb. 8). Darüber hinaus wiesen im Vergleich mit dem Normalkollektiv (Wegener et al. 1988b) 9 der 11 Diabetiker mit ANP, aber nur 16 der Diabetiker ohne ANP eine verzögerte Magenentleerung auf.

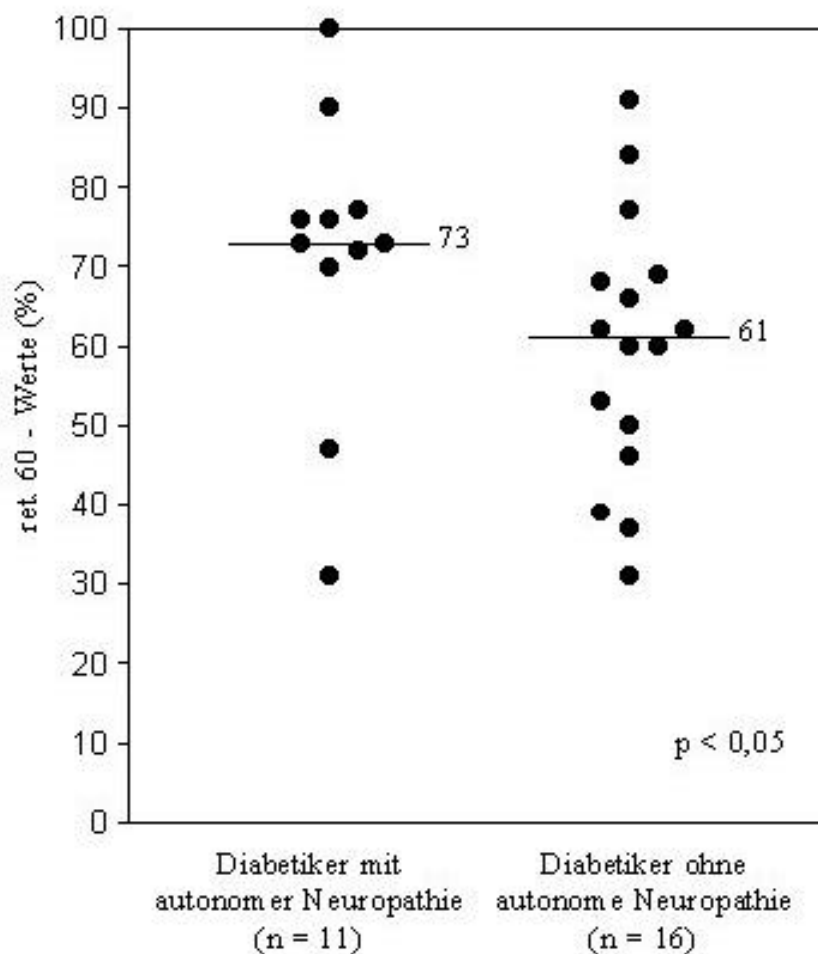


Abb. 8: Gastrale Retention der Radionuklide nach 60 Min. bei 27 Diabetikern. Vergleich zwischen Diabetikern mit und ohne autonomer Neuropathie. Mediane sind angegeben.

Somit hatte die autonome Neuropathie signifikanten Einfluß auf die Magenentleerung und die Dyspepsie der Patienten.

3.3. Elektrogastrographie (EGG)

Die 27 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 hatten eine präprandiale dominante elektrische Frequenz (DF) von 2,8 Zyklen pro Minute und eine postprandiale DF von 3,3 Zyklen pro Minute. Der Anteil der DF im normalen Frequenzbereich betrug 80 % in der präprandialen und 94,7 % in der postprandialen Phase. Bradygastrien (präprandial: 5,3 %, postprandial: 0 %) und Tachygastrien (Präprandial: 3,5 %, postprandial: 1,8 %) waren signifikant geringer ($p < 0,05$). Der Instabilitätskoeffizient für dominante Frequenzen (DFIC) betrug präprandial 23 % und postprandial 13 %. Die power war postprandial höher als präprandial, resultierend in eine power ratio von 2,7.

Zwischen den Diabetikern und den gesunden Probanden bestand bezüglich der evaluierten EGG-Parameter kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (Tab.10).

Zwischen den erhobenen klinischen Merkmalen, wie Alter, Body mass Index, Zeitdauer der Erkrankung, Geschlecht, HbA_{1c}-Werten, Insulindosis und evaluierten EGG-Parametern bestand keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$). Ebenso fehlte eine signifikante Korrelation zwischen dem Dyspepsie-Score und den EGG-Parametern.

	Gesunde Probanden (n=20)	Diabetiker (n=27)	Mann- Whitney U Test
Präprandial			
DF (cpm)	2,9 (2,1-3,3)	2,8 (1,9-3,8)	ns
DF normal (%)	90,0 (64,7-100)	80 (51,6-98,2)	ns
Bradygastrie (%)	5,6 (0-23,9)	5,3 (0-25,8)	ns
Tachygastrie (%)	3,5 (0-14,9)	3,5 (0-23,3)	ns
DFIC (%)	27,5 (8-53,5)	23 (5-38)	ns
Postprandial			
DF (cpm)	3,1 (2,2-3,5)	3,3 (1,6-3,8)	ns
DF normal (%)	88,9 (65,8-100)	94,7 (70,2-100)	ns
Bradygastrie (%)	4,5 (0-24,6)	0 (0-14)	ns
Tachygastrie (%)	5,4 (0-21,1)	1,8 (0-15,8)	ns
DFIC (%)	22,0 (6,5-47,5)	13 (2-34)	ns
Power ratio	3,2 (0,1-24,4)	2,7 (0,4-17,7)	ns

Tab. 10: Elektrogastrographische Ergebnisse bei 20 gesunden Probanden und 27 Typ 2-Diabetikern; $p > 0,05$.

Zwischen den 11 Diabetikern mit einer Störung bzw. schweren Störung und den 16 Diabetikern ohne Störung der autonomen Innervation bestand bezüglich mehrerer EGG-Parameter ein signifikanter Unterschied (Tab. 11).

EGG-Parameter	Diabetiker mit autonomer Neuropathie (n =11)	Diabetiker ohne autonome Neuropathie (n = 16)	Mann-Whitney U Test
Präprandial			
DF (cpm)	2,8 (2,1 - 3,3)	2,8 (2 - 3,9)	ns
DF normal (%)	80 (69,8 - 98,2)	82,8 (54,5 - 99,1)	ns
Bradygastrie (%)	5,3 (0 - 17,5)	90,6 (0 - 27)	ns
Tachygastrie (%)	1,8 (0 - 17,5)	3,6 (0 - 37)	ns
DFIC (%)	20 (13 - 33)	26 (7 - 46,5)	ns
Postprandial			
DF (cpm)	3,1 (1,6 - 3,3)	3,3 (2,3 - 3,9)	ns
DF normal (%)	86,1 (71,9 - 98,2)	97,7 (72,8 - 100)	p < 0,05
Bradygastrie (%)	0 (0 - 14)	0,9 (0 - 11,4)	ns
Tachygastrie (%)	7 (0 - 14)	0 (0 - 20,2)	p < 0,05
DFIC (%)	28 (6 - 34)	6,5 (2,5 - 30,5)	p < 0,05
PR	1,4 (0,7 - 6,4)	3,9 (0,5 - 23)	ns

Tab. 11: Elektrogastrographische Ergebnisse der 27 Typ 2-Diabetiker.

Vergleich zwischen 11 Patienten mit autonomer Neuropathie und 16 Patienten ohne autonome Neuropathie.

Die Patienten mit ANP zeigten im Vergleich mit den Diabetikern ohne ANP in der postprandialen Phase eine signifikante Reduktion an dominanter elektrischer Frequenz (DF) im normalen Frequenzbereich (86,1 % vs. 97,7 %), eine Steigerung an Tachygastrien (7 % vs. 0 %) und eine Steigerung des Instabilitätskoeffizienten für DF (DFIC) (28 % vs. 6,5 %) (p < 0,05). Zwischen den Diabetikern mit ANP und den gesunden Probanden bestand allerdings kein signifikanter Unterschied.

Somit hatte die ANP signifikanten Einfluß auf die myoelektrische Aktivität.

3.4. Korrelation zwischen Szintigraphie und Elektrogastrographie

Die 13 Patienten mit szintigraphisch verzögerter Magenentleerung und die 14 Patienten mit normaler Magenentleerung unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihrer EGG-Parameter (dominante Frequenz (DF), DF im normalen Frequenzbereich, Bradygastrie, Tachygastrie, Instabilitätskoeffizient für DF (DFIC), power ratio) (Tab. 12).

Darüber hinaus bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Elektrogastrographie und den ret. 60-Werten der Magenentleerungsszintigraphie ($p > 0,05$).

EGG-Parameter	Diabetiker mit verzögerter Magenentleerung (n=13)	Diabetiker mit normaler Magenentleerung (n=14)	Mann-Whitney U Test
Präprandial			
DF (cpm)	2,8 (2,1/3,8)	2,8 (2/3,8)	ns
DF normal (%)	86 (63,2/98,2)	78,1 (54,5/98,2)	ns
Bradygastrien (%)	3,5 (0/15,9)	9,8 (0/26,1)	ns
Tachygastrien (%)	1,8 (0/17,5)	5,5 (0/37)	ns
DFIC (%)	18 (5/35)	28 (10,5/40)	ns
Postprandial			
DF (cpm)	3,1 (1,9/3,8)	3,3 (2,2/3,8)	ns
DF normal (%)	89,5 (71,9/100)	95,9 (74,6/100)	ns
Bradygastrien (%)	0 (0/14)	2,4 (0/10)	ns
Tachygastrien (%)	1,8 (0/14)	0 (0/20,2)	ns
DFIC(%)	17 (2/36)	13 (3,5/29,5)	ns
Power ratio	2,5 (0,7/6,4)	3,4 (0,5/26,2)	ns

Tab. 12: Elektrogastrographische Ergebnisse bei 27 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Vergleich zwischen 13 Patienten mit verzögerter und 14 Patienten mit normaler Magenentleerung ($p > 0,05$).

3.5. ¹³C-Acetat-Atemtest

Die Magenentleerungshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) des ¹³C-Acetat-Atemtests der 20 Diabetiker lagen zwischen 13 und 189 min. (Median 55 min, 5./95. Perzentile 18/167 min.). Im Vergleich zu den 20 gesunden Probanden wiesen die Diabetiker tendenziell längere Magenentleerungszeiten auf, allerdings wurde ein Signifikanzniveau verfehlt ($p = 0,07$). Sieben der 20 Diabetiker hatten, gemessen an der oberen Normwertgrenze der gesunden Probanden (95. Perzentile der Probanden = 86 min.), eine verzögerte Magenentleerung (Abb. 9).

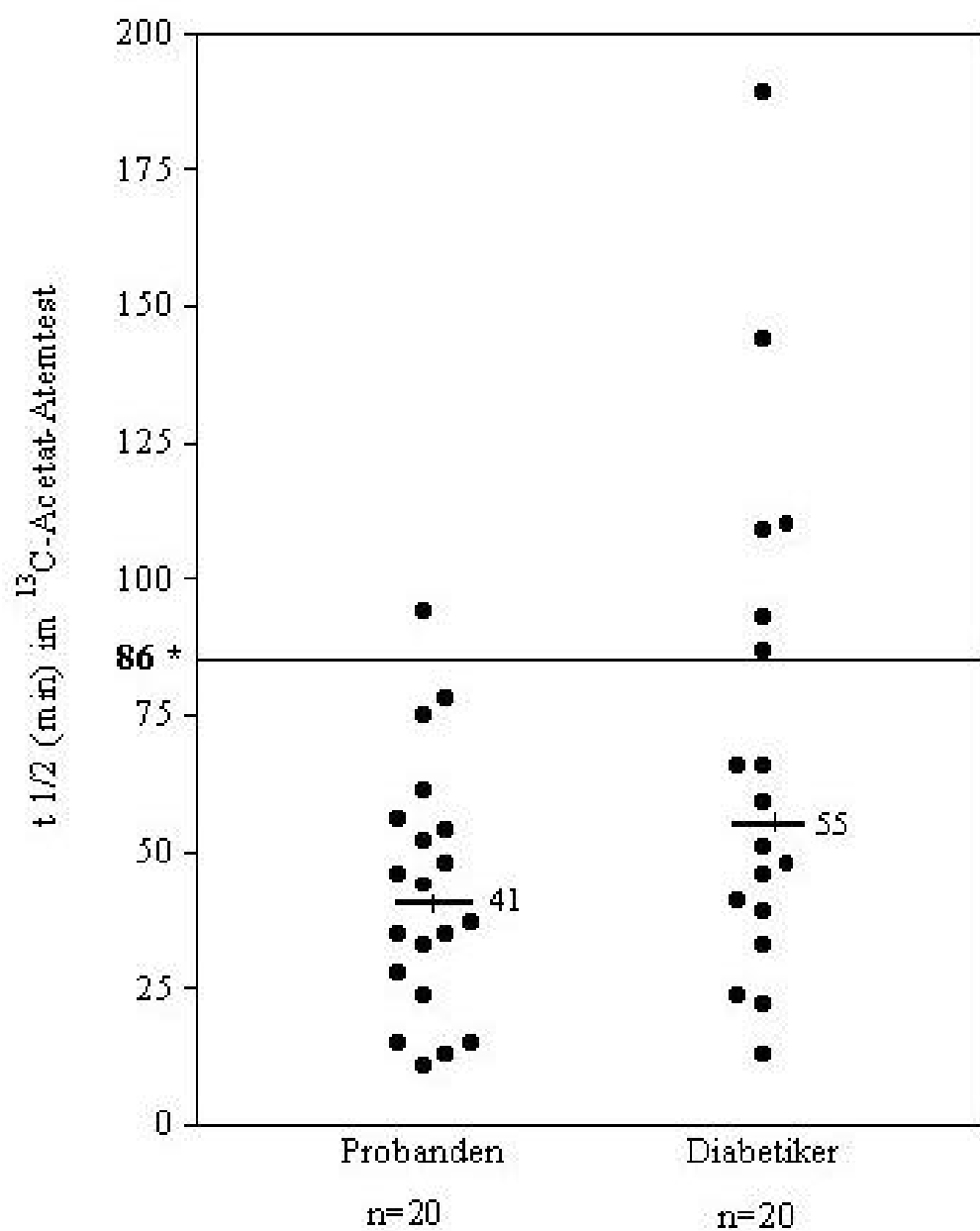


Abb. 9: Vergleich der Magenentleerungshalbwertszeiten des ¹³C-Acetat-Atemtests bei 20 gesunden Probanden und 20 Typ 2 - Diabetikern (p = 0,07).
Mediane sind angegeben. *95. Perzentile der Probanden .

Die Ergebnisse des Atemtests ergaben eine schwache signifikante Korrelation mit dem Alter ($p = 0,047$). Die übrigen klinischen Parameter, Zeitdauer der Erkrankung, Body-mass-Index, aktueller minimaler und maximaler Blutglukosespiegel, HbA_{1c}-Werte und Dyspepsie-Score wiesen keine signifikante Korrelation zum ¹³C-Acetat-Atemtest auf (Tab. 13) (Abb. 10).

Klinische Parameter	t ^{1/2} im ¹³ C-Acetat-AT
Alter	R=0,5; p=0,047
Erkrankungsdauer	R=0,06; n.s.
Body mass Index (kg/m ²)	R=0,1; n.s.
akt. BZ (mg/dl) min.	R=0,2; n.s.
akt. BZ (mg/dl) max.	R=0,02; n.s.
HbA _{1c}	R=0,05; n.s.
Dyspepsie-Score	R=0,4 ; n.s.

Tab. 13: Korrelation zwischen der Magenentleerungszeiten im ¹³C-Acetat-Atemtest und den ermittelten klinischen Parametern bei 20 Diabetikern.

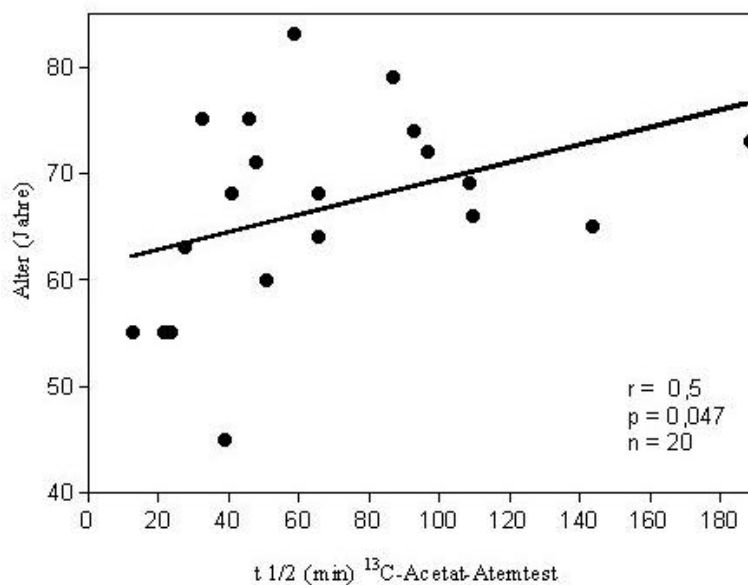


Abb. 10: Korrelation zwischen Alter und den Ergebnissen des ¹³C-Acetat-Atemtests.

Die $t_{1/2}$ des ^{13}C -Acetat-Atemtests lagen bei den 20 gesunden Probanden zwischen 11 und 94 Minuten (Median: 41 min.; 5. / 95. Perzentile 12 / 86 min).

Zwischen den 10 jüngeren Probanden (Median 25, [23 - 28] Jahre), und den zehn älteren Probanden (Median 64, [52 - 77] Jahre) bestand kein signifikanter Unterschied (43 vs 36 min) (Abb. 11). Auch das Geschlecht hatte keinen Einfluß auf das Ergebnis des Atemtests.

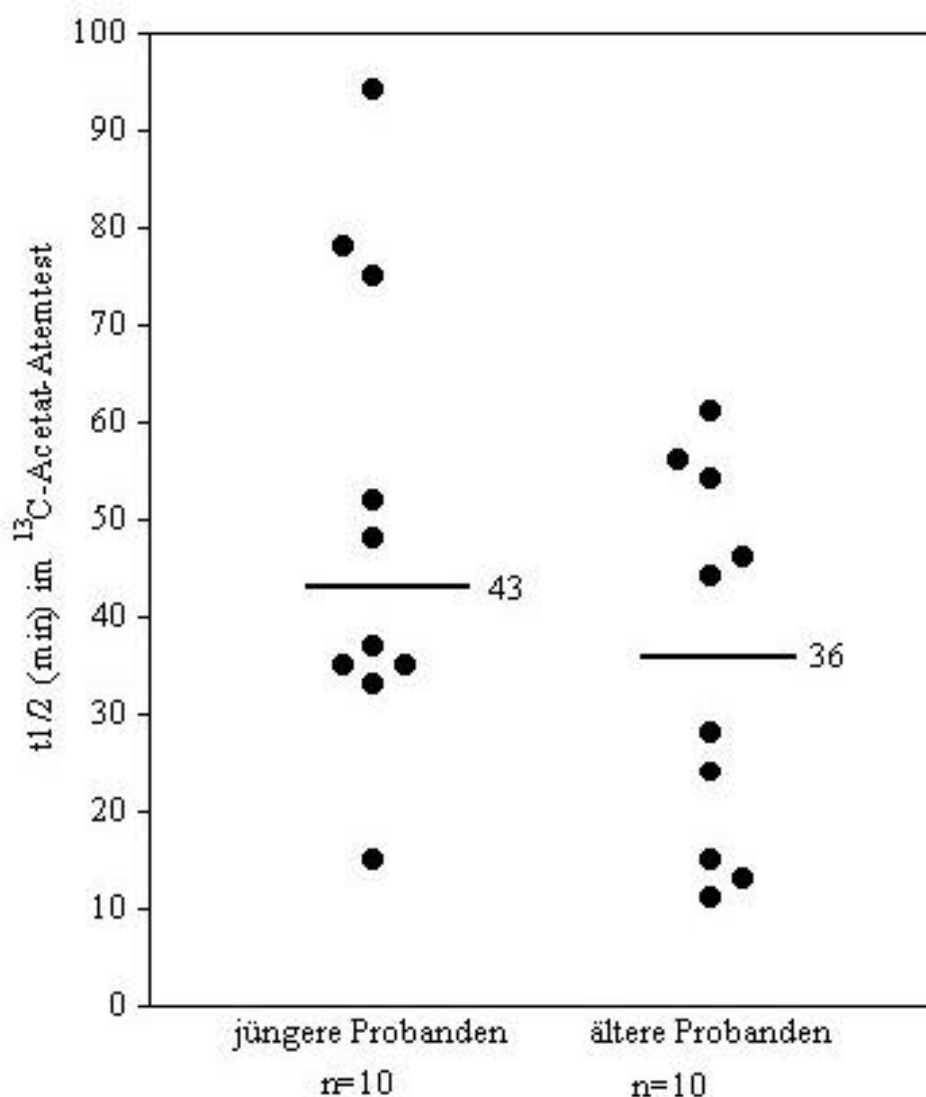


Abb. 11: Vergleich der Magenentleerungshalbwertszeiten des ^{13}C -Acetat-Atemtests bei zehn jungen und zehn älteren Probanden ($p > 0,05$). Mediane sind angegeben.

Der an zwei verschiedenen Meßtagen durchgeführte ^{13}C -Acetat-Atemtest bei den Probanden erbrachte eine mittlere intraindividuelle Standardabweichung von 16 und einen intraindividuellen Variationskoeffizienten von 37 %. Demgegenüber betrug die interindividuelle Standardabweichung 23,5 und der Variationskoeffizient 55,5 % (Tab. 15). Somit war die intraindividuelle Variation kleiner als die interindividuelle Variation.

Die interindividuelle Variation (VK = 65 %, SD = 45) war bei den 20 Diabetikern im Vergleich zu den 20 gesunden Probanden (VK = 37 %; SD = 16) deutlich größer (Tab. 14).

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	$t_{1/2}$ (min)
1	74	w	110
2	65	w	144
3	55	m	13
4	55	m	22
5	68	w	41
6	63	w	66
7	69	w	109
8	73	w	189
9	74	w	93
10	63	m	28
11	45	m	39
12	60	m	51
13	74	m	33
14	54	m	24
15	71	m	48
16	68	w	66
17	79	w	87
18	75	m	46
19	83	m	59
20	72	w	97
MW	67		66,3
SD	9,5		45
VK (%)			65

Tab. 14: Interindividuelle Meßwertstreuung der Magenentleerungshalbwertszeiten im ^{13}C -Acetat-Atemtest bei 20 Diabetikern.

Proband	1.Messung (t $\frac{1}{2}$ in min)	2.Messung (t $\frac{1}{2}$ in min.)	MW intraindividuell	SD Intraindividuell	VK (%) intraindividuell
1	78	53	66	18	27
2	95	69	82	18	22
3	52	115	84	44	53
4	37	67	52	21	41
5	35	27	31	6	18
6	15	35	25	14	57
7	33	35	35	7	2
8	35	53	44	13	29
9	48	32	40	11	28
10	75	32	54	30	57
11	15	23	19	6	30
12	28	74	51	32	64
13	11	18	15	5	34
14	54	24	39	21	54
15	61	24	43	26	61
16	46	17	32	20	65
17	56	35	46	15	33
18	24	24	29	7	24
19	13	23	18	7	39
20	44	40	42	3	7
Interindividuell					
MW	43	42	42,5	16	37
SD	23	24	23,5		
VK (%)	53	58	55,5		

Tab. 15: Intraindividuelle und interindividuelle Variation des ^{13}C -Acetat-
Atemtests bei 20 gesunden Probanden.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob das Vorliegen einer autonomen Neuropathie einen Einfluß auf die Magenentleerungshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) hat.

Die Magenentleerungshalbwertszeiten $t_{1/2}$ der Diabetiker mit einer autonomen Neuropathie (ANP) ($n = 7$) wiesen im Vergleich zu den $t_{1/2}$ der Diabetiker ohne ANP keinen signifikanten Unterschied auf ($p > 0,05$) (Abb. 12).

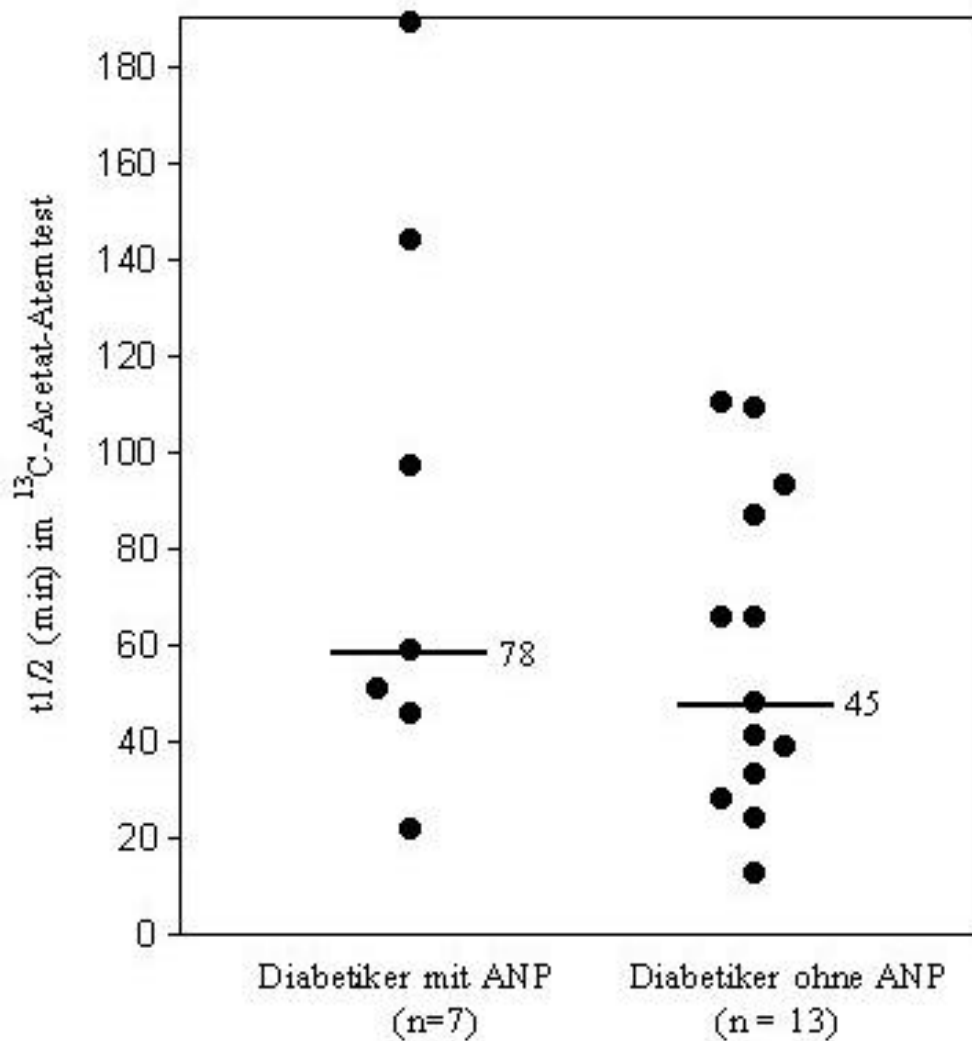


Abb. 12: Vergleich der Magenentleerungshalbwertszeiten im ¹³C-Acetat-Atemtest bei Diabetikern mit und ohne autonome Neuropathie (ANP)

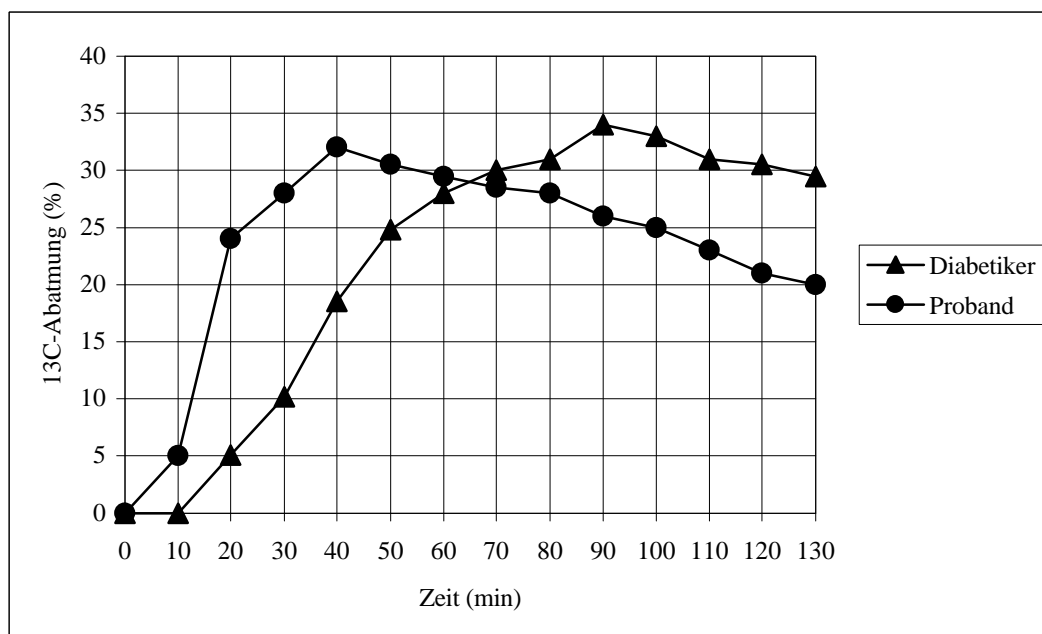


Abb. 13: Magenentleerungskurven im ^{13}C -Acetat-Atemtest bei einem Diabetiker ($t_{1/2} = 41$ min.) und einem Probanden ($t_{1/2} = 27$ min.)

Abbildung 13 demonstriert exemplarisch den im ^{13}C -Acetat-Atemtest ermittelten Verlauf der Magenentleerungskurven. Während die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurve bei dem ausgewählten Probanden ein Maximum nach 45 Minuten ($t_{1/2} = 27$ min) erreicht und dann wieder abfällt, stellt sich beim Diabetiker ein späterer und langsamer Anstieg der Kurve dar, was sich in der längeren Entleerungshalbwertszeit widerspiegelt ($t_{1/2} = 41$ min).

3.6. Korrelation zwischen Szintigraphie und ^{13}C -Acetat-Atemtest

Die Magenentleerungshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) aus dem ^{13}C -Acetat-Atemtest und die Nuklidretentionszeiten der Magenfunktionsszintigraphie zeigten eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) (Abb. 13). Fünf der 13 Patienten mit szintigraphisch verzögerter Magenentleerung hatten auch im Atemtest eine Entleerungsverzögerung.

Umgekehrt zeigten fünf der sieben Patienten mit verzögerter Magenentleerung im Atemtest eine verzögerte Entleerung des Radionuklids.

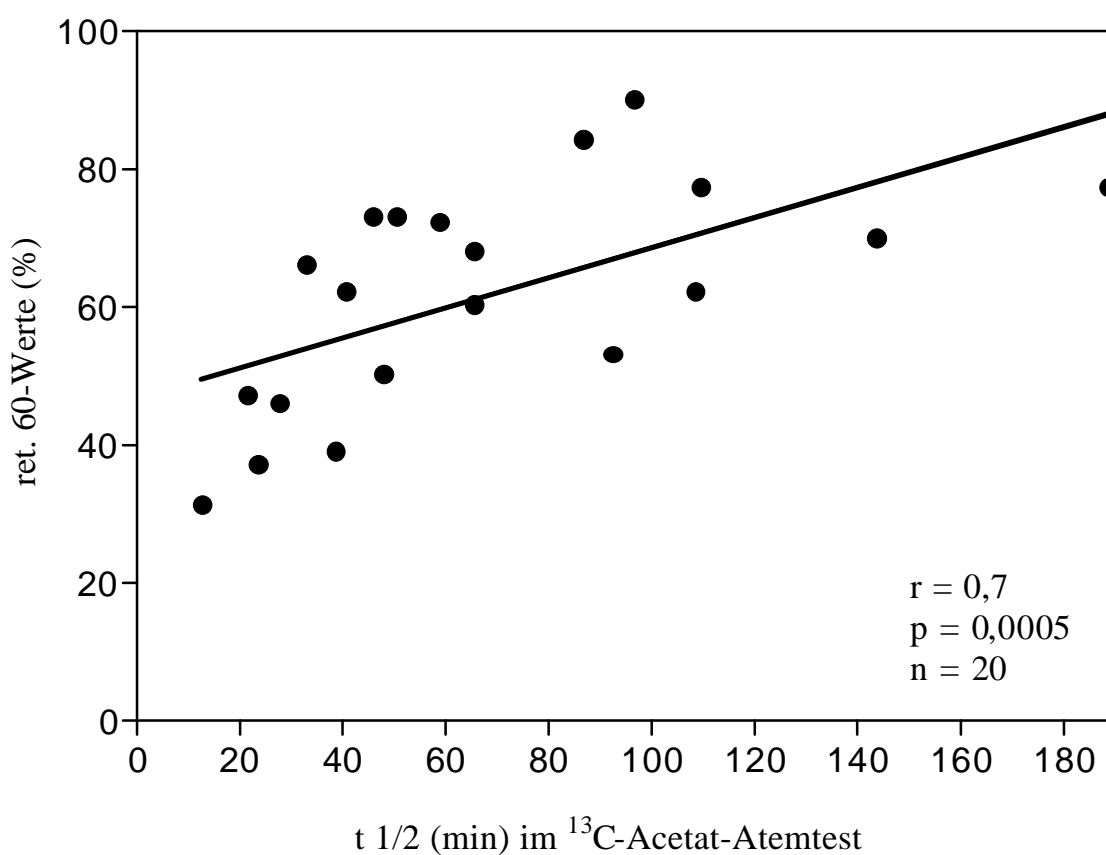


Abb. 14: Korrelation zwischen den Ergebnissen von ^{13}C -Acetat-Atemtests und Funktionsszintigraphie.

4. Diskussion

4.1. Stellenwert der Magenentleerungsstörung bei Diabetikern

Die Störung der gastrointestinalen Motilität ist eine häufige Spätkomplikation des Diabetes mellitus (Feldmann et al. 1984, Wegener et al. 1990, Horowitz et al. 1989). Die vielfach insbesondere bei Typ 2-Diabetikern zu beobachtenden dyspeptischen Beschwerden scheinen auf die gestörte Motilität im Bereich des Ösophagus und Magens zurückzuführen zu sein. Aber auch Störungen der gastrointestinalen Sekretion, Resorption und Perzeption können zu Symptomen führen (Erckenbrecht et al. 1996). Als Folge der gestörten Magenentleerung resultiert eine labile Stoffwechsellage mit stark schwankenden Blutzuckerspiegeln und einem schwer einstellbaren Diabetes (Feldman et al. 1983, Locke 1995, Wegener et al. 1990, Keshavarzian et al. 1987). Die Magenentleerungsstörung manifestiert sich zunächst in der festen Phase, letztlich kann jedoch sowohl die Entleerung fester als auch flüssiger Speisen gestört sein (Pelot et al. 1972, Vogelberg & Kübler 1985, Wright et al. 1983, Vogelberg & Rathmann 1986, Wegener et al. 1990, Braden et al. 1995).

Die Ursache der gestörten gastrointestinalen Motilität bei Diabetikern ist bisher nicht vollständig geklärt. In vielen Studien ist die Hyperglykämie als eine der wichtigen Ursachen dargestellt worden (Hasler et al. 1995, Kong et al. 1999a, Sokup et al. 1998, Koch et al. 1999). Am wichtigsten, neben der Hyperglykämie, scheint eine funktionelle Schädigung gastrointestinaler afferenter und efferenter Fasern des sympathischen und parasympathischen Nervensystems im Sinne einer autonomen Neuropathie zu sein (Erckenbrecht et al. 1996, Cucciara et al. 1998, Mearin et al. 1995, Zeusem & Caspary 1992, Abell et al. 1991). Diese geht mit einer postprandialen antralen Hypomotilität, einer verminderten transpylorischen Transportrate und einer antroduodenalen Fehlkoordination einher (Camilleri et al. 1984, Vogelberg et al. 1988, Erckenbrecht et al. 1996, Kawagishi et al. 1997).

Diese Aspekte waren Anlaß zu prüfen, ob Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch Störungen der gastralen myoelektrischen Aktivität aufweisen und ob diese mit Magenentleerungsstörungen korrelieren.

Verschiedene diagnostische Methoden können herangezogen werden, um Magenentleerungsstörungen zu untersuchen. Als Referenzmethode zur Beurteilung der Magenentleerung ist die Funktionsszintigraphie mit radioaktiv markierten Testmahlzeiten etabliert. Diese Methode hat jedoch den Nachteil einer Strahlenbelastung und setzt einen relativ großen apparativen und finanziellen Aufwand voraus.

Eine wesentliche Bereicherung der gastralen Motilitätsdiagnostik scheinen neu entwickelte Atemtests mit stabilen, nicht-radioaktiven Isotopen darzustellen. So erlaubt der ^{13}C -Acetat-Atemtest die indirekte Messung der Magenentleerung von Flüssigkeiten oder von flüssigen Phasen in gemischten fest-flüssigen Testmahlzeiten (Braden et al. 1993, Pfaffenbach et al. 1996). Dieser nicht-invasive und strahlungs-freie Atemtest ist praktikabel und wiederholbar. Der zeitliche CO_2 -Anstieg in der Ausatemluft gilt als indirekter Parameter zur Beurteilung der Magenentleerung.

Ein anderer Ansatz ist der Versuch mit Hilfe der Elektrogastrographie, also der kutanen Ableitung der elektrischen Aktivität des Magens, indirekte Hinweise auf eine Störung der gastralen Motilität zu erhalten.

Im Folgenden werden die oben angegebenen Methoden zunächst einzeln und im Vergleich zueinander diskutiert.

4.2. Szintigraphie

In der vorliegenden Studie zeigte die Magenentleerungsszintigraphie im Vergleich mit einem zuvor evaluierten Normalkollektiv (Wegener et al. 1988b) bei 13 Patienten eine verzögerte Magenentleerung (ret.60-Wert: > 68%). Die übrigen 14 Diabetiker wiesen eine ungestörte Magenentleerung auf. Somit hatten fast 50 % der dyspeptischen Typ 2-Diabetiker eine verzögerte Magenentleerung. Dieses Verhältnis steht im Einklang mit einer früheren Untersuchung (Feldman et al. 1984) und ist etwas höher als in einer Studie von Wegener et al. (1990), die nur bei 35 % der untersuchten Diabetiker eine verzögerte Magenentleerung fanden. Eine beschleunigte Magenentleerung fand sich bei keinem Patienten. Die Ursache der gestörten gastrointestinalen Motilität ist bisher nicht vollständig geklärt.

Als wahrscheinlicher Faktor der Motilitätsstörung wurde bei den hier untersuchten Diabetikern eine autonome Neuropathie gefunden, wobei in der Literatur die Bedeutung der autonomen Neuropathie (ANP) als Ursache der gestörten Magenentleerung bei Diabetikern kontrovers diskutiert wird. Nach überwiegender Meinung kann die Motorik der Magenentleerung durch die ANP beeinträchtigt werden (Zeuzem & Caspary 1992). Dafür spricht, daß die vagal vermittelte Säureproduktion vermindert ist und andere autonome Dysfunktionen bei Diabetikern mit verzögerter Magenentleerung gehäuft auftreten (Keshavarzian et al. 1987). Wegener et al. fanden zudem eine signifikante Korrelation zwischen Magenentleerung und ANP (Wegener et al. 1990).

In Übereinstimmung mit Wegener et al. (1990) hatten in der vorliegenden Untersuchung die Patienten mit ANP eine signifikant längere Magenentleerung als die Diabetiker ohne ANP (mediane ret. 60-Werte: 73% vs 61 %). Dabei hatten 9 der 11 Patienten mit ANP im Vergleich mit dem zugrunde gelegten Normalkollektiv eine verzögerte Magenentleerung, während nur 4 der 16 Diabetiker ohne ANP verzögert gastral entleerten. Somit scheint nach unseren Untersuchungsergebnissen eine signifikante Korrelation zwischen ANP und der Magenentleerung zu bestehen.

Andererseits wurden in älteren Studien kein signifikanter Einfluß einer ANP auf die Magenentleerung beschrieben (Scarpello et al. 1976, Jebbink et al. 1994a). Dieses Ergebnis wird auch durch eine weitere Studie gestützt, bei der in postmortem entnommenen Gewebeproben der Magenwand und des N. Vagus von Patienten mit diabetischer Gastroparese keine Veränderungen gefunden wurde (Yoshida et al. 1988). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise dadurch zu erklären, daß in der vorliegenden Studie, wie auch überwiegend in der Studie von Wegener et al. (1990) Typ 2-Diabetiker untersucht wurden, während in den anderen erwähnten Studien Typ 1-Diabetiker gemessen wurden.

In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigte der Dyspepsie-Score eine geringe signifikante Korrelation mit der Szintigraphie (Feldmann et al. 1984, Wegener et al. 1990). Auffällig war, daß die Patienten mit ANP einen signifikant höheren Dyspepsie-Score als die Patienten ohne ANP aufwiesen. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung der autonomen Neuropathie auch für die klinische Symptomatik der gestörten Magenentleerung.

In unserer Studie war eine – wenn auch schwache – Korrelation des Alters mit der szintigraphischen Nuklidretention nach 60 Minuten nachzuweisen (Abb. 4). Dieses Ergebnis zeigte Übereinstimmungen mit mehreren früheren Untersuchungen. Sowohl bei Verwendung einer festen als auch bei einer flüssig-festen Testmahlzeit ist eine signifikant verzögerte Magenentleerung bei älteren Patienten beschrieben worden (Wegener et al. 1988, Horowitz et al. 1984, Moore et al. 1983, Evans et al. 1981).

Weitere mit dem Diabetes mellitus assoziierte klinische Parameter, wie die aktuellen Blutglukosespiegel, HbA_{1c}-Werte, Zeitdauer der Erkrankung und der mittlere Insulindosis zeigten keine Korrelation mit den Ergebnissen der Magenentleerungszintigraphie.

Zusammenfassend wiesen 50% der dyspeptischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verzögerte Magenentleerung auf, welche signifikant von der autonomen Neuropathie beeinflusst wurde.

4.3. Elektrogastrographie (EGG)

Zur Beurteilung der Magenmotilität steht die epikutane Ableitung der myoelektrischen Aktivität des Magens, die Elektrogastrographie, als technisch einfache, nicht-invasive Methode zur Verfügung. Störungen der elektrischen Aktivität des Magens werden in Zusammenhang mit verschiedenen intestinalen und extra-intestinalen Erkrankungen beschrieben (Koch & Stern 1994).

Es sind inzwischen verschiedene Patientengruppen mit der EGG untersucht worden. Am häufigsten wurden Patienten mit funktioneller Dyspepsie untersucht (Cucciara et al. 1992, Geldof et al. 1986, Leahy et al. 1999, Pfaffenbach et al. 1998). Ein unterschiedlich großer Anteil der in diesen Studien untersuchten Patienten zeigte Störungen der elektrischen Frequenz, wie zum Beispiel Tachygastrien, oder ein Fehlen des normalen postprandialen Amplitudenanstieges.

Auch bei anderen Krankheiten wurden Störungen der gastralen elektrischen Aktivität gefunden, so zum Beispiel bei der Anorexia nervosa (Abell et al. 1987), beim Magenkarzinom (Giorgio et al. 1988), bei Magenerkrankungen (Kwong 1970), bei Hyperglykämie (Jebbink et al. 1994b), nach selektiver Vagotomie (Geldof et al. 1990), bei Schwangeren (Riezzo et al. 1992, Koch et al. 1989) und bei der diabetischen Gastroparese (Rothstein et al. 1993, Koch et al. 1998). Daher wurde in der vorliegenden Studie geprüft, ob die EGG eine sinnvolle Ergänzung zu den die Magenentleerung messenden Verfahren darstellt.

In dieser Arbeit bestand zwischen Diabetikern und gesunden Probanden bezüglich sämtlicher Parameter kein signifikanter Unterschied. Die EGG-Normwerte stammten aus einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe (Pfaffenbach et al. 1995).

Die dominante elektrische Frequenz lag erwartungsgemäß im definierten normalen Frequenzbereich zwischen 2 und 4 Zyklen pro Minute. Der elektrische Grundrhythmus des Magens betrug etwa 3 Zyklen pro Minute. Dieser Grundrhythmus wurde auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (Enck et al. 1997). Sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Diabetikern war während der gesamten Meßdauer die dominante Frequenz vorherrschend. Postprandial war in beiden Gruppen der Grundrhythmus schneller und stabiler, dementsprechend war der Instabilitätskoeffizient DFIC (%) kleiner.

In der vorliegenden Studie zeigten die Diabetiker mit verzögerter Magenentleerung nur tendenziell eine postprandiale Zunahme der dominanten Frequenz. Ein signifikanter Unterschied der dominanten Frequenz zwischen prä- und postprandialer Phase bestand nicht.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von verschiedenen Arbeitsgruppen, welche bei Patienten mit verlangsamter Magenentleerung nur eine geringe postprandiale Zunahme der elektrischen Frequenz beobachteten (Koch et al. 1989, Chen et al. 1996).

Die Amplitude (power) in der Elektrogastrographie beträgt normalerweise zwischen 50-100uV (Koch & Stern 1994), wobei die Amplitudenhöhe von zahlreichen extragastralen Faktoren beeinflusst wird, wie zum Beispiel vom Elektroden-Haut-Widerstand und der Gewebeschaffenheit der Haut. Durch unverzichtbare Filtersysteme wird die höherfrequente, mit Muskelkontraktionen assoziierte electrical response activity (ERA) unterdrückt. Zudem wirkt der menschliche Körper selbst wie ein Signalfilter (Familoni 1994). Ob die Amplitudenhöhe in der EGG die ERA des Magens somit reell widerspiegelt ist unklar (McCallum 1996).

In der vorliegenden Studie war die power sowohl bei den Diabetikern, als auch bei gesunden Probanden, in Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen, postprandial höher als präprandial (Smout et al. 1980, Parkman et al. 1996, Pfaffenbach et al. 1995a). Es lagen große Schwankungen der power ratio (Quotient aus der power der postprandialen DF zu der power der präprandialen DF) in beiden Gruppen vor. Der Vergleich zwischen den gesunden Probanden und den Diabetikern ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied. Somit scheint die power kein geeigneter EGG-Parameter zur Beurteilung der myoelektrischen Aktivität des Magens zu sein.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, hielten Shimada und Mitarbeiter die postprandiale Amplitudensteigerung (power ratio) für einen brauchbaren EGG-Parameter zur Beurteilung der Magenmotilität (Shimada et al. 1998). Diese Diskrepanz ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß in der Arbeit von Shimada, nur gesunde, männliche Probanden untersucht und eine rein flüssige Testmahlzeit verwendet wurde.

Während die postprandiale Amplitudenzunahme unstrittig ist, wird die Ursache dieses Befundes kontrovers diskutiert. Einige Untersucher konstatieren, daß die postprandiale Amplitudenerhöhung nicht mit gastralen Muskelkontraktionen zusammenhängt, sondern von der Annäherung der Magenwand an die Hautelektroden beeinflusst wird (Brown et al 1975, Pfaffenbach et al. 1995c). Mintchev et al. (1993) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie zeigten, daß die Amplitudenzunahme ohne Muskelkontraktionen und electrical response activity (ERA) einherging (Mintchev et al. 1993). In ihrer Untersuchung waren nur 30 % bis 40 % der Amplitudenzunahmen mit Muskelkontraktionen assoziiert .

Andere Untersucher kommen zu dem Ergebnis, daß der postprandiale Amplitudenzuwachs doch auf eine gesteigerte gastrale Kontraktilität zurückzuführen ist (Smout et al. 1980, Stern et al. 1989). Schließlich nehmen einige Autoren an, daß der Amplitudenzuwachs sowohl auf die postprandiale Distension des Magens als auch auf die gastralen Kontraktionen zurückzuführen ist (Chen & McCallum 1991).

Aufgrund der diskrepanten Beurteilungen stellt die elektrische Amplitude unserer Ansicht nach keinen verlässlichen elektrogastrographischen Parameter zur indirekten Beurteilung der Magenmotilität dar (Pfaffenbach et al. 1995). Ihr Stellenwert zur Beurteilung der myoelektrischen Aktivität ist somit noch nicht eindeutig geklärt ist.

Während fast 50 % der Diabetiker eine szintigraphisch verzögerte Magenentleerung aufwiesen, bestand zwischen den Patienten mit normaler (n = 14) und verzögerter Magenentleerung (n = 13) kein signifikanter elektrogastrographischer Unterschied. Die gestörte Magenentleerung bei Diabetikern geht somit nicht mit Störungen der elektrogastrographisch meßbaren myoelektrischen Aktivität einher.

Diese Tatsache und die Diskrepanzen zu den Ergebnissen anderer Studiengruppen lassen sich möglicherweise damit erklären, daß die hier untersuchten Typ 2-Diabetiker zufriedenstellend eingestellte Blutglukosewerte aufwiesen, mit einem durchschnittlichen Blutglukosespiegel von 153 mg/dl am Studientag. Hasler und Mitarbeiter konnten nämlich zeigen, daß akute Hyperglykämien : 230 mg /dl zu einer Störung der myoelektrischen Aktivität des Magens, vor allem zu Tachygastrien führte (Hasler et al. 1995). Barnett & Owyang beschreiben ebenfalls bei Blutzuckerwerten größer 230 mg/dl gastrale elektrische Arrhythmien. In Übereinstimmung zur vorliegenden Studie

finden sie bei Blutglukosewerten zwischen 140 und 170 mg/dl eine ungestörte elektrische Aktivität (Barnett & Owyang 1988). Andere Studien bestätigen diesen Befund, Untersuchungen an normoglykämischen Typ 1-Diabetikern mit autonomer Neuropathie zeigten keine gastralen Dysrhythmien, dahingegen konnten bei hyperglykämischen Typ 1-Diabetikern eine gestörte antrale Motilität registriert werden, welche mit einer verzögerten Magenentleerung assoziiert war (Jebbink et al. 1994a, Fraser et al. 1990). Somit scheinen Blutzuckerwerte über 230 mg/dl eine Störung der gastralen myoelektrischen Aktivität zu induzieren.

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Einfluß einer diabetischen autonomen Neuropathie (ANP) auf die myoelektrische Aktivität untersucht. Das Vorhandensein einer ANP beeinflusste die myoelektrische Aktivität des Magens signifikant. Bei den Diabetikern mit ANP fanden sich im Vergleich zu den Diabetikern ohne ANP signifikant eine Reduktion der dominanten elektrischen Frequenz im normalen Frequenzbereich (86,1 % vs. 97,7 %), mehr postprandiale Tachygastrien (7 % vs. 0 %) und ein größerer Instabilitätskoeffizient für die dominante elektrische Frequenz (DFIC) (28 % vs. 6,5 %).

Die pathophysiologische Bedeutung dieser Ergebnisse ist allerdings zu relativieren, da sich sämtliche EGG-Parameter der Diabetiker mit ANP wiederum nicht signifikant von denen der gesunden Probanden unterschieden. In der Normwert-evaluierung von Pfaffenbach et al. (1995) wurden sogar bei einigen gesunden Probanden Bra- und Tachygastrien bis über 30 % registriert. Somit stellen sie grundsätzlich keine pathologischen Dysrhythmien dar (Abell et al. 1988, Hamilton et al. 1988, Pfaffenbach et al. 1995). Dennoch scheint den Tachygastrien und Bradygastrien eine pathophysiologische Bedeutung bei Störungen der Magenentleerung zuzukommen. Studien belegen, daß diese Dysrhythmien mit einer Abnahme von Anzahl und Stärke der Antrumkontraktionen einhergehen (Camilleri & Malagelada 1984, Bortolotti et al. 1990).

Der Dyspepsie-Score korrelierte nicht mit den Ergebnissen der EGG. In der vorliegenden Arbeit bestand zwischen Typ 2-Diabetikern mit dyspeptischen Symptomen und gesunden Probanden bezüglich sämtlicher EGG-Parameter kein signifikanter Unterschied. Störungen der myoelektrischen Aktivität des Magens sind somit nach unseren Ergebnissen nicht als Ursache einer gestörten Magenentleerung bei Diabetikern anzunehmen (Pfaffenbach et al. 1998).

Die klinische Wertigkeit der EGG im Hinblick auf Diagnostik und Therapie von Motilitätsstörungen wird kontrovers diskutiert (Pfaffenbach et al. 1995b). Abell und Mitarbeiter beschreiben lediglich eine Assoziation veränderter EGG-Parameter bei gastrointestinalen Erkrankungen (Abell et al. 1988). Andere beschreiben, daß die EGG zur Diagnose von Magenentleerungsstörungen geeignet ist (Chen et al. 1995). Ebenso ist die therapeutische Konsequenz elektrogastrographischer Daten unklar. Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse sind weitere Studien und technische Verbesserungen im Bereich der Signalaufzeichnung und der Signalanalyse notwendig, um einen kausalen Zusammenhang zwischen pathologischen elektrogastrographischen Befunden und Motilitätsstörungen zu eruieren.

Möglicherweise führt ein von Wang und Mitarbeiter entwickeltes Programm weiter, um eine Unterscheidung zwischen störenden Einflüssen, z.B. Bewegungs-, Atemartefakte und myoelektrische Aktivität anderer Organe von echter gastral Motilität zu ermöglichen (Wang et al. 1999). Der jetzige Stand der Untersuchungen belegt lediglich eine Assoziation zwischen Elektrogastrographie und gastral Motilität bei Diabetikern.

Die meisten Patienten mit Motilitätsstörungen können mit prokinetischen Substanzen effektiv behandelt werden, bei einem geringen Teil der Patienten bleibt die konservative Therapie erfolglos. Die Detektion veränderter gastraler elektrischer Aktivität könnte bei therapieresistenten Gastroparesen zu neuen Therapieperspektiven führen (Pfaffenbach et al. 1998). Mehrere Veröffentlichungen beschäftigten sich mit der Modulation der Magenentleerung mittels eines gastralen Schrittmachers, im Rahmen einer internationalen Studie wird dessen Effektivität geprüft (Konturek et al. 1997, McCallum et al. 1998, GEMS Study Group 1997). Die bisherigen Resultate stimmen optimistisch, möglicherweise können dyspeptische Beschwerden dadurch reduziert werden, Langzeiteffekte bleiben jedoch noch abzuwarten. Unter Berücksichtigung der neuen

Therapieoptionen bei therapieresistenten Gastroparesen, kann die EGG nach technischen Verbesserungen die gastrointestinale Motilitätsdiagnostik bereichern.

Zusammenfassend scheint die EGG noch nicht geeignet, um Zusammenhänge zwischen myoelektrischer Aktivität und Magenentleerung bei Diabetikern darzustellen. Die evaluierten EGG-Ergebnisse bei den Diabetikern weichen von zuvor erhobenen Normwerten nicht signifikant ab. Darüber hinaus ergaben sich keine Korrelationen zwischen den elektrogastrographisch ermittelten Daten und den szintigraphischen Nuklidretentionszeiten. Daher kann die klinische Anwendung der Elektrogastrographie zur Detektion einer diabetischen Gastroparese zur Zeit nicht empfohlen werden.

4.4. ¹³C-Acetat-Atemtest

Eine vielversprechende Alternative zur Funktionsszintigraphie stellen Atemtests mit stabilen Isotopen zur nicht-invasiven, strahlungsfreien Beurteilung der Magenentleerung dar.

Mit dem ¹³C-Oktansäure-Atemtest gelingt die Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit (Ghoos et al. 1993a). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit der ¹³C-Acetat-Atemtest geeignet ist, die Magenentleerung einer flüssig-festen Testmahlzeit bei Diabetikern mit dyspeptischen Symptomen zu beurteilen.

Die in dieser Studie untersuchten Diabetiker wiesen im Atemtest obgleich längere, jedoch nicht signifikant unterschiedliche Magenentleerungshalbwertszeiten als die gesunden Probanden auf. Die Ergebnisse des Atemtests stehen somit nur tendenziell im Einklang mit zahlreichen szintigraphischen Studien, in denen eine signifikant verzögerte Magenentleerung bei Diabetikern nachgewiesen wurde (Wegener et al. 1990, Horowitz et al. 1989, Loo et al. 1984, Ziessman et al. 1992, Scarpello et al. 1976).

Die Magenentleerungshalbwertszeiten des Atemtests und die Nuklidretentionszeiten (ret. 60-Werte) der Szintigraphie bei 20 Diabetikern korrelierten signifikant miteinander ($p < 0,05$). Fünf der Patienten mit szintigraphisch verzögerter Magenentleerung wiesen auch im Atemtest eine verzögerte Magenentleerung auf. Umgekehrt zeigten ebenfalls fünf der sieben Patienten mit verzögerter Magenentleerung im Atemtest eine verzögerte Entleerung des Radionuklids. Diese Ergebnisse sprechen für die Eignung des ¹³C-Acetat-Atemtests zur Beurteilung der Magenentleerung bei Diabetikern. Der obere Normwert (95. Perzentile) der gesunden Probanden (Abb.9) für die Magenentleerungshalbwertszeit von 86 Minuten könnte in einer späteren klinischen Anwendung des ¹³C-Acetat-Atemtests zur Beurteilung einer verzögerten Magenentleerung der flüssigen Phase einer gemischten, flüssig-festen Testmahlzeit herangezogen werden.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie fanden Braden und Mitarbeiter bei Verwendung einer homogenen semi-soliden Testmahlzeit und insbesondere bei Flüssigkeiten eine bessere Korrelation zwischen dem ^{13}C -Acetat-Atemtest und der Magenentleerungsszintigraphie ($r = 0,95$ bzw. $r = 0,87$) (Braden et al. 1995). Die geringere Korrelation in der vorliegenden Studie ($r = 0,7$) dürfte auf die von uns verwendete inhomogenere flüssig-feste Testmahlzeit zurückzuführen sein. Zwar erlaubt diese Testmahlzeit auch die Mitbeurteilung der festen Phase, doch scheint das unterschiedliche Bindungsverhalten von radioaktivem Tracer und dem ^{13}C -Acetat an die feste Phase die Korrelation zu beeinträchtigen (Braden et al. 1995).

Der intraindividuelle Variationskoeffizient des ^{13}C -Acetat-Atemtests bei den gesunden Probanden von 37 % im Vergleich zu einem interindividuellen von 55,5 % spricht für eine nur mäßiggradige intraindividuelle Reproduzierbarkeit des Atemtests bei gesunden Probanden. Die interindividuelle Meßwertstreuung bei den Diabetikern war größer als bei den gesunden Probanden (VK = 65 % vs 55,5 %). Diese Schwankungen könnten auf die bei Diabetikern häufig zu beobachtende intestinale Fehlbesiedlung basieren, welche zu modifizierten Resorptions- und Stoffwechselfvorgängen des Acetats führt (Valdovinos 1993). Auch eine Störung der hepatischen Metabolisierung des Acetats sowie Veränderungen in der ^{13}C -Exkretion könnten zu der größeren interindividuellen Meßwertstreuung geführt haben.

Braden und Mitarbeiter fanden bei der Magenentleerungsdiagnostik einer flüssigen Phase mittels dem ^{13}C -Acetat Atemtest eine bessere intraindividuelle Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden (intraindividueller VK = $21,8 \% \pm 5,8$) (Braden et al. 1995). Dieses Ergebnis liefert Hinweise dafür, daß sich der ^{13}C -Acetat Atemtest zur Entleerungsdiagnostik einer reinen flüssigen Testmahlzeit besser eignet. Allerdings wurden in der Arbeit von Braden et al. nur fünf Probanden untersucht, so daß allgemein gültige Aussagen nicht möglich sind. Eine eingeschränkte intraindividuelle Reproduzierbarkeit wird auch für die Funktionsszintigraphie angegeben und stellt ein grundsätzliches Problem der Motilitätsdiagnostik dar (Brophy et al. 1986).

Die körperliche Bewegung des Patienten respektive der Probanden stellt einen störenden Faktor auf die Reproduzierbarkeit dar. In unserer dreistündigen Untersuchungsdauer war nur eine geringe Aktivität (langames Gehen auf ebener Strecke) erlaubt. Der Effekt einer solchen Bewegung auf die Magenentleerung ist kontrovers diskutiert worden. Abhängig von der Intensität der Aktivität wird ihr Einfluss unterschiedlich bewertet. Es werden sowohl beschleunigte (bei leichter Bewegung) als auch verlangsamte Entleerungsverhalten (bei starker körperlicher Arbeit) beschrieben (Campbell et al. 1977, Hellenbrandt et al. 1934, Mudambo et al. 1997). Andere Autoren wiederum sehen keinen Effekt auf die gastrointestinale Motilität bei geringerer Aktivität (Cammack et al. 1982). Der Einfluß der körperlichen Aktivität auf die gastrale Motilitätsdiagnostik ist darauf zurückzuführen, daß die bei Bewegung auftretende Zunahme des Kohlendioxids in der Skelettmuskelmasse zu einer Konzentrationsminderung des markierten $^{13}\text{CO}_2$ und damit zu einer Verschiebung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses führt. Dieser Verdünnungseffekt und die intraindividuell unterschiedliche CO_2 -Produktion schränken generell die Sensitivität und Spezifität der Atemtests mit ^{13}C -markierten Substraten ein. Somit wird die Notwendigkeit einer Minimierung körperlicher Aktivität während der Meßdauer plausibel.

Der Dyspepsie-Score zeigte zwar eine schwach signifikante Korrelation zum Atemtest und zur Szintigraphie, was Ergebnisse aus einer früheren Studiengruppe bestätigte (Wegener et al. 1990). Auch ließ sich innerhalb der Diabetiker-Gruppe eine zu erwartende unterschiedliche Magenentleerungszeit bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie (ANP) oder höhergradiger dyspeptischer Beschwerden mit Hilfe des Atemtests nicht nachweisen, ein Phänomen welches bereits zuvor von Loo und Mitarbeitern beschrieben wurde (Loo et al. 1984). Somit ist die Dyspepsie kein verlässlicher Parameter für das Vorliegen einer gestörten Magenentleerung.

Zusammenfassend wies, der ^{13}C -Acetat-Atemtest bei Verwendung einer physiologischen, flüssig-festen Testmahlzeit eine signifikante Korrelation zur Magenentleerungszintigraphie bei Diabetikern auf. Bei den gesunden Probanden ergab sich eine mäßiggradige intraindividuelle Reproduzierbarkeit. Somit kann der ^{13}C -Acetat-Atemtest als nicht-invasive, strahlungsfreie und praktikable Methode zur Klärung einer diabetischen Magenentleerungsstörung empfohlen werden.

5. Zusammenfassung

Patienten mit einem Diabetes mellitus können dyspeptische Beschwerden und schlecht eingestellte Blutzuckerwerte aufweisen. Grundlage dieser Störung kann eine diabetische Gastroparese sein. Seit ihrer Einführung 1966 gilt die Magen-szintigraphie als Referenzmethode zum Nachweis einer Gastroparese, wenngleich sie einen relativ großen apparativen und finanziellen Aufwand erfordert. Daher wird seit Jahren nach Alternativen gesucht, die gastrale Motilität mit nicht-invasiven, strahlungsfreien Methoden zu untersuchen.

Der ^{13}C -Acetat-Atemtest ermöglicht Aussagen über das Entleerungsverhalten einer flüssigen oder flüssig-festen Testmahlzeit, welche einer physiologischen Mahlzeit nahe kommt. Mittels der Elektrogastrographie (EGG) läßt sich der elektrische Grundrhythmus des Magens messen. Über Frequenzänderungen können gastrale Dysrhythmien erfasst werden.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die EGG und der ^{13}C -Acetat-Atemtest im Vergleich mit der Magenentleerungsszintigraphie geeignet sind, die Magenmotilität nach Aufnahme einer standardisierten flüssig-festen Testmahlzeit (370 kcal.) bei Diabetikern zu beurteilen. Es wurden dazu 27 Typ-2 Diabetiker (13F, 14M, 45 - 83J) mit klinischen Zeichen einer Gastroparese untersucht.

Nach einer nächtlichen Nüchternphase begann um 8 Uhr zunächst eine 60-minütige präprandiale EGG-Aufzeichnung. Anschließend erhielten die Diabetiker die mit 75 mg ^{13}C -Acetat und 0,5 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Kolloid doppelmarkierte Testmahlzeit, welche in 10 Minuten konsumiert werden mußte. Danach erfolgten Magenfunktionsszintigraphie, EGG und ^{13}C -Acetat-Atemtest simultan über 60 Minuten. Beim ^{13}C -Acetat-Atemtest wurden die Atemproben in 10-minütigen Abständen gewonnen und massenspektrometrisch auf ihren $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt als Abatmungsprodukt des metabolisierten ^{13}C -Acetats untersucht.

Im Rahmen der EGG wurden die folgenden Parameter bestimmt: dominante elektrische Frequenz (DF), prozentualer Anteil der DF im definierten normalen Frequenzbereich (2 - 4 cpm), Bradygastrie (< 2 cpm), Tachygastrie (4 - 10 cpm), Instabilitätskoeffizient für DF (DFIC) und postprandiale zu präprandialer power (power ratio).

Die Magenentleerung wurde szintigraphisch mit einer anterior positionierten Gammakamera gemessen. Als Parameter der Magenentleerung galt die nach einer Meßdauer von 60 Min. im Magen retinierte Aktivität des Radiopharmakons.

Die Parameter der EGG und die im Atemtest ermittelten Magenentleerungshalbwertszeiten wurden mit der simultan durchgeführten Szintigraphie korreliert (Spearman Rank Korrelation). Zusätzlich wurde die intraindividuelle Reproduzierbarkeit des Atemtests bei 20 gesunden Probanden (10 F, 10M; 23 - 78 J) durch eine Wiederholung im Abstand von vier Wochen geprüft.

Während fast 50 % der Diabetiker eine verzögerte Magenentleerung aufwiesen, bestand zwischen den Patienten mit normaler und verzögerter Magenentleerung kein signifikanter elektrogastrographischer Unterschied. Auch korrelierten die Ergebnisse der EGG nicht mit denen der Szintigraphie. Darüber hinaus zeigten die Elektrogastrogramme der Diabetiker im Vergleich zu den gesunden Probanden keinen signifikanten Unterschied (Pfaffenbach et al. 1995). Daraus läßt sich folgern, daß die Magenmotilitätsstörungen bei Diabetikern nicht mit Störungen der elektrogastrographisch meßbaren myoelektrischen Aktivität einhergeht.

Die verzögerte Magenentleerung bei den untersuchten Typ 2-Diabetikern ließ sich in der vorliegenden Studie auf eine autonome Neuropathie (ANP) zurückführen, da die Patienten mit ANP (41 %) eine signifikant längere Magenentleerung als diejenigen ohne ANP hatten (gastrale Retention der Radionuklide nach 60 Min. 73 % vs. 61 %, $p < 0,05$).

Die Nuklidretentionszeit aus der Szintigraphie und die Magenentleerungshalbwertszeit des ^{13}C -Acetat-Atemtests ergaben hingegen eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$). Fünf der 13 Patienten mit szintigraphisch verzögerter Magenentleerung wiesen auch im Atemtest eine Entleerungsverzögerung auf. Umgekehrt zeigten fünf der sieben Patienten mit verzögerter Magenentleerung im Atemtest eine verzögerte Entleerung des Radionuklids. Die interindividuelle Meßwertstreuung (VK: 55,5 %) der gesunden Probanden war größer als die intraindividuelle Meßwertstreuung (VK: 37 %), was für eine mäßige Reproduzierbarkeit dieser Methode spricht. Somit scheint der ^{13}C -Acetat-Atemtest geeignet zum Nachweis einer diabetischen Gastroparese zu sein.

Zusammenfassend wiesen fast 50 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verzögerte Magenentleerung auf, welche von der autonomen Neuropathie signifikant beeinflusst wurde. Eine signifikante Störung der gastralen myoelektrischen Aktivität konnte mit der Elektrogastrographie nicht erfasst werden. Der klinischer Einsatz der EGG zur Beurteilung der Magenmotilität bei Diabetikern kann daher zur Zeit nicht empfohlen werden. Dagegen zeigte der ^{13}C -Acetat-Atemtest bei Verwendung einer physiologischen, flüssig-festen Testmahlzeit eine signifikante Korrelation zur Magenentleerungsszintigraphie. Der Test kann somit bei Verwendung einer flüssigen oder flüssig-festen Testmahlzeit als nicht-invasive, strahlungsfreie und praktikable Methode zur Klärung einer diabetischen Magenentleerungsstörung verwendet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abell, T. L. Malagelada, J.R.
Glucagon-evoked gastric dysrhythmias in humans shown by an improved electrogastrographic technique.
Gastroenterol. 88, 1932-1940 (1985)
2. Abell, T.L., Malagelada, J.R., Lucas, A.R., Brown, M.L., Camilleri, M., Go, V.L.W. ,et al
Gastric electromechanical and neurohumoral function in anorexia nervosa.
Gastroenterology 93, 958-965 (1987)
3. Abell, T.L., Malagelada, J.R.
Electrogastrography - Current assessment and future perspectives.
Dig. Dis. Sci. 33, 982-992 (1988)
4. Abell, T.L., Camilleri, M., Hench, V. S., Malagelada, J-R.
Gastric electromechanical function and gastric emptying in diabetic gastroparesis.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 3, 163-167 (1991)
5. Agrawal, S., Stollman, N.H., Rogers, A.I.
University of Miami Division of clinical pharmacology therapeutic rounds: update on diagnosis and treatment of gastroparesis.
Am. J. Ther. 2, 97-109 (1999)
6. Alvarez, W.C.
The electrogastrogram and what it shows
J. Am. Med. Assoc. 78,1116-1119 (1922)
7. Annese, V., Janssens, J., Vantrappen, G., Tack, J., Peeters, T.L., Willemse, P., van Cutsem, E.
Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination.
Gastroenterology 102, 823-826 (1992)
8. Arienti, V., Magri, F., Boriani, L., Maconi, G., Bassein, L., Baraldini, M., Marzio, L., Gasbarrini, G.
Effect of single dose of oral erythromycin on gastric and gallbladder emptying. Simultaneous assessment by ultrasound.
Dig. Dis. Sci. 39, 1309-1312 (1994)
9. Aylett, P.
Gastric emptying and secretion in patients with diabetes mellitus.
Gut 6, 262-265 (1965)
10. Bach, A.C., Babayan, V.K.
Medium-chain triglycerides: an update.
Am. J. Clin. Nutr. 36,950-962 (1982).
11. Barnert, J., Wienbeck, M.
Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt.
Dt. Ärztbl. 93, 176-185 (1996)

12. Barnett, J.L., Owjang, C.
Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility.
Gastroenterol. 94, 739-744 (1988)
13. Benini, L., Sembenini, C., Heading, R.C., Giorgetti, P.G., Montemezzi, S., Zamboni, M., Di Benedetto, P., Brighenti, F., Vantini, I.
Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy.
Am. J. Gastroenterol. 94, 2861-2865 (1999)
14. Bennink, R., Peeters, M., van den Maegdenbergh, V., Geypens, B., Rutgeerts, P., de Roo, M., Mortelmans, L.
Comparison of total and compartmental gastric emptying and antral motility between healthy men and women.
Eur. J. Nucl. Med. 25, 1293-1239 (1998)
15. Bolondi, L., Bortolotti, M., Santi, V., Caletti, T., Gaiani, S., Labo, G.
Measurement of gastric emptying by real-time ultrasonography.
Gastroenterology 89, 752-759 (1985)
16. Bortolotti, M., Sarti, P., Barbara, L., Brunelli, F.
Gastric myoelectrical activity in patients with chronic idiopathic gastroparesis.
J. Gastrointest. Mot. 2, 104 (1990)
17. Borovicka, J., Lehmann, R., Kunz, P., Fraser, R., Kreiss, C., Creiler, G., Boesiger, P., Spinass, G.A., Fried, M., Schwizer, W.
Evaluation of gastric emptying and motility in diabetics gastroparesis with magnetic resonance imaging: effects of cisapride.
Am. J. Gastroenterol. 94, 2866-2873 (1999)
18. Braden, B., Lembcke, B., Caspary, W.F.
Stabile Isotope in Diagnostik und Forschung. Neue Möglichkeiten der nicht-invasiven Gastroenterologie und Stoffwechselforschung.
Dtsch. Med. Wschr. 116, 1721-1727 (1991)
19. Braden, B., Adams, S., Orth, H., Maul, D., Lembcke, B., Hör, G., Caspary, W.F.
Noninvasive ¹³C-acetat breath test for measuring gastric emptying. Validation by simultaneous ^{99m}Tc-functional-szintigraphy and ¹³CO₂ breath test in double tracer technique.
Gastroenterol. 104, 481 (1993) (Abstract)
20. Braden, B., Haisch, M., Duan, L.P., Lembcke, B., Caspary, W.F., Hering, P.
Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price.
Analysis of ¹³CO₂/¹²CO₂-abundance in breath test samples with a new isotope selective nondispersive infrared spectrometer.
Z. Gastroenterol. 32, 675-678 (1994)

21. Braden, B., Adams, S., Duan, L.P., Orth, K.H., Maul, F.D., Lembcke, B., Hör, G., Caspary, W.F.
The (¹³C) acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals.
Gastroenterol. 108, 1048-1055 (1995)
22. Braden, B., Caspary, W.F., Lembcke, B.
Nondispersive infrared spectrometry for ¹³CO₂/¹²CO₂-measurements: a clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology.
Z. Gastroenterol. 37, 477-481 (1999)
23. Brown, B.H., Swallowood, R.H., Duthie, H.L., Stoddard, C.J.
Intestinal smooth muscle electrical potentials recorded from surface electrodes.
Med. Biol. Eng. 13, 97-103 (1975)
24. Burgstaller, M., Barthel, S., Kasper, H.
Diabetische Gastroparese und Cholezystopathie. Sonographische Diagnostik nach Multikomponentenmahlzeiten.
Dtsch. Med. Wochenschr. 117, 1868-1873 (1992)
25. Buyschaert, M., Moulart, M., Urbain, J.L., Pauwels, S., de Roy, L., Ketelslegers, J.M., Lambert, A.E.
Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy.
Diabetes care 10, 448-452 (1987)
26. Caballero-Plasencia, A.M., Valenzuela-Barranco, M., Martin-Ruiz, J.L., Herrerias-Gutierrez, J.M., Esteban-Carretero, J.M.
Are there changes in gastric emptying during the menstrual cycle?
Scand. J. Gastroenterol. 34, 772-776 (1999)
27. Camilleri, M., Malagelada, J. R.
Abnormal intestinal motility in diabetics with gastroparesis syndrome.
Eur. J.Clin. Invest. 14, 420-427 (1984)
28. Cammack, J., Read, N.W., Camm, P.A., Greenwood, B., Holgate, A.M.
Effect of prolonged exercise on the passage of a solid meal through the stomach and small intestine.
Gut 23, 957- 961 (1982)
29. Campbell, J.M., Heading, R.C., Tohill, P., Buist, T.A.S, Ewing, D.J., Clarke, B.F.
Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy.
Gut 18,462-467 (1977)
30. Cannon, W.B.
The receptive relaxation of the stomach
Am. J. Physiol. 29, 267-273 (1911)
31. Chang, E.B.
Gastrointestinal physiology. In: Chang, E.B., Sitrin, M.D., Black, D.D.(eds): Gastrointestinal, hepatobiliary, and nutritional physiology. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 3-118 (1996)

32. Chang, C.S., Lien, H.C., Yeh, H.Z., Poon, S.K., Tung, C.F., Chen, G.H.
Effect of cisaprid on gastric dysrhythmia and emptying of indigestible solids in type II diabetic patients.
Scand. J. Gastroenterol. 33, 600-604 (1998)
33. Chen, J.Z., McCallum, R.W.
Electrogastrographic parameters and their significance. In: Electrogastrography: Principals and applications. Chen, J.Z., McCallum, R.W. (eds), Raven Press, New York, 45-73 (1994a)
34. Chen, J., Schirmer, B.D., McCallum, R.W.
Serosal and cutaneous recordings of gastric myoelectrical activity in patients with gastroparesis.
Am. J. Physiol. 266, G90-G98 (1994b)
35. Chen, J.D.Z., Lin, Z.Y., Yi, X.B., McCallum, R.W.
Diagnostics of delayed gastric emptying using surface electrogastrography.
Gastroenterol. 108, A639 (1995)
36. Chen, J.D., Lin, Z., Pan, J., McCallum, R.W.
Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis.
Dig. Dis. Sci. 41, 1538-1545 (1996)
37. Christian, P.E., Datz, F.L., Sorenson, J.A., Taylor, A.
Technical factors in gastric emptying studies.
J. Nucl. Med. 24, 264-268 (1981)
38. Christian, P.E., Datz, F.L., Sorenson, J.A., Taylor, A.
Technical factors in gastric emptying studies.
J. Nucl. Med. 24, 264-268 (1983)
39. Clarke, B.F., Ewing, D.J., Campbell, I.W.
Diabetic Autonomic Neuropathy
Diabetologia 17, 195-212 (1979)
40. Clouse, R.E., Lustmann, P.J.
Gastrointestinal symptoms in diabetic patients with neuropathy.
Am. J. Gastroenterol. 84, 868-872 (1989)
41. Code, C.F., Martell, J.A.
The interdigestive myoelectric complex of the small intestine and small bowel of dogs.
J. Physiol. 246, 289- 309 (1975)
42. Collins, P.J., Horowitz, M., Cook, D.J., Harding, P.E., Shearman, D.J.C.
Gastric emptying in normal subjects. A reproducible technique using a single scintillation camera and computer system.
Gut. 24, 1117-1125 (1983)
43. Collins, P.J., Horowitz, M., Chatterton, B.E.
Attenuation correction and lag-period in gastric emptying studies.
(Letter) J. Nucl. Med. 27, 867-868, (1986)

44. Collins, P.J., Houghton, L.A., Read, N.W., Horowitz, M., Chatterton, B.E., Hedde, R., Dent, J.
Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying.
Gut 32, 615-619 (1991)
45. Cooke, A.R.
Control of gastric emptying and motility.
Gastroenterol. 68, 804-816 (1975)
46. Cooreman, M., Hengels, K.J., Strohmeyer, G.
¹³C-Harnstoff-Atemtest als nicht invasive Methode zum Nachweis von *Helicobacter Pylori*.
Dtsch. Med. Wochenschr. 115, 367-371 (1990).
47. Cooley, J.W., Tukey, J.W.
An algorithm for machine calculation of complex Fourier series.
Math. Comput. 19, 297-301 (1965)
48. Cucciara, S., Riezzo, G., Minella, R., Pezzola, F., Giorgio, L., Auricchio, S.
Electrogastrography in non-ulcer dyspepsia.
Arch. Dis. Child 67, 613-617 (1992)
49. Cucciara, S., Franzese, A., Salvia, G., Alfonsi, L., Iula, V., Montisci, A., Moreira, F.
Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM.
Diabetes care 21, 438-443 (1998)
50. Darwiche, G., Almer, L.O., Bjorgell, O., Cederholm, C., Nilsson, P.
Measurement of gastric emptying by standardized real-time ultrasonography in healthy subjects and diabetic patients.
J. Ultrasound. Med. 18, 673-682 (1999)
51. Datz, F.L.
Considerations for accurately measuring gastric emptying.
J. Nucl. Med. 32, 881-884 (1991)
52. Dolars, D., Schilling, D., Riemann, J.F.
Möglichkeiten der Sonographie bei der Beurteilung von Magenmotilitätsstörungen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 119, 575-580 (1994)
53. Dooley, C.P., el Newihi, H.M., Zeidler, A., Valenzuela, J.E.
Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea.
Scand. J. Gastroenterol 23, 217-223 (1998)
54. Dotevall, G.
Gastric emptying in diabetes mellitus.
Acta Med. Scand. 170, 423-429 (1961)
55. Duan, L.P., Braden, B., Caspary, W.F., Lembcke, B.
Influence of cisapride on gastric emptying of solids and liquids monitored by ¹³C breath test.
Dig. Dis. Sci. 40, 2200-2206 (1995)

56. Duchen, L.W, Anjorin, A., Watkins, P.J., Mackay, J.D.
Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus.
Ann. Intern. Med. 92, 301-303 (1980)
57. Edmunds, M.C., Chen, J.D., Soykan, I., Lin, Z., McCallum, R.W.
Effect of octreotid on gastric and small bowel motility in patients with gastroparesis.
Aliment. Pharmacol. Ther. 12, 167-174 (1998)
58. Ejskjaer, N.T., Bradley, J.L., Buxton-Thomas, M.S., Edmonds, M.E., Howard, E.R., Purewal, T., Thomas, P.K., Watkins, P.J.
Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis.
Diabet. Med. 16, 488-495 (1999)
59. Elashoff, J.D., Reedy, T.J., Meyer, J.H.
Analysis of gastric emptying data.
Gastroenterol. 83, 1306-1312 (1982)
60. El – Sharkaway, T.Y., Morgan, K.G., Szurszewski, J.H.
Intracellular electrical activity of canine and human gastric smooth muscle.
J. Physiol. 279, 291-307 (1978)
61. Enck, P., Bueno, L., Froehlich, F.
Mediation, muscle receptors, neurotransmitters, and drugs.
Dig. Dis. Sci. 39, 128S-129S (1994)
62. Enck, P., Frieling, T.
Pathophysiology of diabetic gastroparesis.
Diabetes 46, 77-81 (1997)
63. Erckenbrecht, J.F., Flesch, S., Frieling, T., Ziegler, D., Wienbeck, M., Caspary, W.
Die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes.
Dt. Ärztbl. 93, 1831-1835 (1996)
64. Evans, M., Triggs, E., Cheung, M., Broe, G., Creasy, H.
Gastric emptying rate in the elderly: Implications for drug therapy.
J. Am. Geriatr. Soc. 29, 201-205 (1981)
65. Ewe, K., Press, A.G., Dedeter, W.
Gastrointestinal transit of undigestible solid meals measured by metal detector EAS II.
Eur. J. Clin. Invest. 19, 291-297 (1989)
66. Ewing, D.J., Campbell, I.W., Clarke, B.F.
Mortality in diabetic autonomic neuropathy.
Lancet 1, 601-603 (1976)
67. Ewing, D.J., Campbell, I.W., Clarke, B.F.
Assesment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications.
Ann. Intern. Med. 92, 308-311 (1980)
68. Ewing, D.J., Clarke, B.F.
Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy.
Br. Med. J. 285, 916-918 (1982)

69. Ewing, D.J., Clarke, B.F.
Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects.
Diabetes Care 9, 648-665 (1986)
70. Ewing, D.J., Boland, O., Neilson, J.M., Cho, C.G., Clarke, B.F.
Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients.
Diabetologia 34, 182-185 (1991)
71. Familoni, B.O.
Validity of the cutaneous electrogastrogram. In: *Electrogastrography: principles and applications*.
Chen, J.Z., McCallum R.W. (eds), Raven Press, New York, 103-125 (1994)
72. Farup, C.E., Leidy, N.K., Murray, M., Williams, G.R., Helbers, L., Quigley, E.M.
Effect of domperidone on the health-related quality of life of patients with symptoms of diabetic gastroparesis.
Diabetes care 21, 1699-1706 (1998)
73. Feinle, C., Kunz, P., Boesiger, P., Fried, M., Schwizer, W.
Scintigraphic validation of magnetic imaging method to study gastric emptying of solid meal in humans
Gut, 44, 106-111 (1999)
74. Feldmann, M., Schiller, I.R.
Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus.
Ann. Intern. Med. 98, 378-384 (1983)
75. Folwaczny, C., Riepl, R., Tschop, M., Landgraf, R.
Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: part I (first of two parts).
Epidemiology, pathophysiology, clinical findings.
Z. Gastroenterol. 37, 803-813 (1999)
76. Fone, D.R., Horowitz, M., Meddow, A., Akkermans, L.M., Read, N.W., Dent, J.
Gastroduodenal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress.
Gastroenterol. 98, 1155-1161 (1990)
77. Fraser, R. J., Horowitz, M., Maddox, A.F., Harding, P.E., Chatterton, B.E., Dent, J.
Hyperglycaemia slows gastric emptying in type I (insulin dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 33, 675-680 (1990)
78. Fraser, R., Shearer, T., Fuller, J., Horowitz, M., Dent, J.
Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric and duodenal motility.
Gastroenterol. 103, 114-119 (1992)
79. Fridrich, R., Stalder, G.A., Locher, J., Heinis, P.
Zur Erweiterung der Magendiagnostik mit nuklearmedizinischen Verfahren.
Dtsch. Med. Wochenschr. 95, 2261-2265 (1970)

80. Geldof, H., van der Schee, E.J., M., Grashuis, J.L.
Electrogastrographic characteristics of interdigestive migrating complex in humans.
Am. J. Physiol. 250, 165-171 (1986a)
81. Geldorf, H., van der Schee, E.J., van Blankenstein, M., Grashuis J.L.
Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting.
Gut 27, 799-808 (1986b)
82. Geldof, H., van der schee, E.J., Smout, A.J.P.M., van der Merwe, J.P., van Blankenstein, M., Grashuis, J.L.
Myoelectrical activity of the stomach in gastric ulcer patients: a electrogastrographic study.
J. Gastrointest. Motil. 1, 122-130 (1989)
83. Geldof, H., van der Schee, E.J., van Blakenstein, M., Smout, A.J.P.M., Akkermans, L.M.A.
Effects of highly selective vagotomy on gastric myoelectrical activity-an electrogastrographical study.
Dig. Dis. Sci. 35, 969-975 (1990)
84. Geypens, B., Bennink, R., Peeters, M., Evenepoel, P., Mortelmans, L., Maes, B., Ghoo, Y., Rutgeerts, P.
Validation of the lactose-¹³C ureide breath test for determination of orocecal transit time by scintigraphy.
J. Nucl. Med. 40, 1451-1455 (1999)
85. Ghoo, Y.F., Maes, B.D., Geypens, B.Y., Mys, G., Hiele, M.I., Rutgeerts, P.J., Vantrappen, G.
Measurements of gastric emptying of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test.
Gastroenterol. 104, 1640-1647 (1993a)
86. Ghoo, Y., Maes, B., Hiele, M., Rutgeerts, P., Vantrappen, G.
The gastric emptying rate of solids in children depends on the caloric load of the meal, as demonstrated by the ¹³C-octanoic acid breath test.
Gastroenterol. 104, A511 (1993) (b)
87. Gill, R.C., Murphy, P.D., Hooper, H.R., Bowes, K.L., Kingma, Y.J.
Effect of the menstrual cycle on gastric emptying
Digestion 36, 168-174 (1987)
88. Giorgio, I., Lemaire, M.C., Pezzola, F., Abbatista, N., Thouvenot, J.
Spectral characteristics of electrogastrography in gastric cancer. Possibilities of screening.
Pathol. Biol. 36, 1211-1216 (1988)
89. Goldstein, H., Boyle, J.D.
The saline load test - a beside evaluation of gastric retention.
Gastroenterology 49, 375-380 (1965)

90. Goo, R.H., Moore, J.G., Greenberg, E., Alazraki, N.P.
Circadian variation in gastric emptying of meals in humans.
Gastroenterology 93, 515-518 (1987)
91. Goyal, R.K., Spiro, H.M.
Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus.
Med. Clin. North. Am. 55, 1031-1044 (1974)
92. Griffith, G.H., Owen, G.M., Kirkman, S., Shields, R.
Measurement of rate of gastric emptying using chromium 51.
Lancet 1, 1244-1245 (1966)
93. Grimes, D.S., Goddard, J.
Effect of cigarette smoking on gastric emptying.
Br. Med. J. 2, 460-461 (1978)
94. Guy, R.J.C., Dawson, J.L., Garrett, J.R., Laws, J.W., Thomas, P.K., Sharma, A.K., Watkins, P.J.
Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and changes in vagus nerve morphology.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 47, 686-691 (1984)
95. Haisch, M., Hering, P., Fuß, W., Fabinski, W.
A sensitive isotope selective non-dispersive infrared spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ and $^{12}\text{CO}_2$ concentration measurements in breath samples.
Isotopenpraxis Isotopes in Environ. Health studies 30, 247-251 (1994)
96. Halliday, D., Rennie, M.J.
The use of stable isotopes for diagnosis and clinical research.
Clin. Sci. 63, 485-496 (1982)
97. Hamilton, J.W., Bellhase, B.E., Cascio, D.S. J.G., Webster, P., Bass, J.
Human electrogastrograms: Comparison of techniques of recordings
Am. J. Gastroenterol. 83, 806-811 (1988)
98. Haslbeck, M.
Behandlung der diabetischen Gastroparese.
Z. Gastroenterol. (Suppl. 1) 28, 39-42 (1990)
99. Hasler, W.L., Soudah, H.C., Dulai, G., Owyang, C.,
Mediation of hyperglycemia-evoked gastric wave dysrhythmia by endogenous prostaglandins.
Gastroenterol. 108, 727-736, (1995)
100. Hausken, T., Berstad, A.
Wide gastric antrum in patients with non-ulcer-dyspepsia. Effect of cisapride.
Scand. J. Gastroenterol. 27, 427-432 (1991)
101. Haycock, G.B., Chir, B., Schwartz, G.J. Wisotsky, D.H.
Geometric method for measuring body surface area. A height-weight formula validated in infants, children, and adults.
J. Pediat 9, 62-66 (1978)

102. Heading, R.C., Nimmo, J., Prescott, L.F., Tohill, P.
The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying.
Br. J. Clin. Pharmacol. 47, 415-421 (1973)
103. Hellenbrandt, F.A., Tepper, R.H.
Studies on the influence of exercise on the digestive work of the stomach. Its effect on emptying time.
Am. J. Physiol. 107, 355-363 (1934)
104. Hermansson, G., Sivertsson, R.
Gender-related differences in gastric emptying rate of solid meals.
Dig. Dis. Sci. 41, 1994-1998 (1996)
105. Hiele M., Y. Ghoo, P., Rutgeerts, G.
Starch digestion in normal subjects and patients with pancreatic disease, using a $^{13}\text{CO}_2$ breath test.
Gastroenterology 96, 503-509 (1989)
106. Hinder, R.A., Kelly, K.A.
Canine gastric emptying of solids and liquids.
Am. J. Physiol. 233, E335-E340 (1977)
107. Hirano, T., Nijima, A.
Effects of 2-deoxy-d-glucose, glucose and insulin on efferent activity in gastric vagus nerve.
Experientia 36, 1197-1198 (1980)
108. Holt, S., Cervantes, J., Wilkinson, A.A., Wallace, J.H.K.
Measurement of gastric emptying rate in humans by real-time ultrasound.
Gastroenterol. 90, 918-923 (1986)
109. Holtmann, G., Goebell, H.
Ursachen der funktionellen Dyspepsie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 117, 1029-1034 (1992)
110. Hoogerwerf, W.A., Paricha, P.J., Kallou, A.N., Schuster, M.M.
Pain: the overlooked symptom in gastroparesis.
Am. J. Gastroenterol 94, 1029-1032 (1999)
111. Horowitz, M., Maddern, G.J., Chatterton, B.E., Collins, P.J., Harding, P.E., Shearman, J.C.
Changes in gastric emptying rates with age.
Clin. Sci. 67, 213-218 (1984a)
112. Horowitz, M., Maddern, G.J., Chatterton, B.E., Collins, P.J., Petrucco, O.M., Seamark, R., Shearman, D.J.C.
The normal menstrual cycle has no effect on gastric emptying.
Gastroenterology 86, 1117 (1984b) (Abstract)
113. Horowitz, M., Collins, P.J., Shearman, D.J.C.
Disorders of gastric emptying in humans and use of radionuclide techniques.
Arch. Intern. Med. 145, 1467-1472 (1985)

114. Horowitz, M., Harding, P.E., Maddox, A.
Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Gastroenterol. Hepatol. 1, 97-113 (1986)
115. Horowitz, M., Harding, P.E., Maddox, A.F., Wishart, J.M., Akkermans, L.M.A., Chatterton, B.E., Shearman, D.J.C.
Gastric and oesophageal emptying in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 32, 151-159 (1989)
116. Horowitz, M., Fraser, R.
Disordered gastric motor function in diabetes mellitus
Diabetologia 37, 543-551 (1994)
117. Hunt, J.N., Knox, M.T.
The relation between the chain length of fatty acids and the slowing of gastric emptying.
J. Physiol. 215, 209-225 (1975)
118. Hunt, J.N., Smith, J.L., Jiang, C.L.
Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates.
Gastroenterol. 83, 1326-1330 (1985)
119. Hutson, W.R., Roehrkasse, R.L., Wald, A.
Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility
Gastroenterol. 96, 11-17 (1989)
120. Irvine, E. J., Tougas, G., Lappalainen, R., Bathurst, N.C.
Reliability and intraobserver variability of ultrasonographic measurement of gastric emptying rate.
Dig. Dis. Sci. 38, 808-810 (1993)
121. Jebbink, H.J., Bruijs, P.P., Bravenboer, B., Akkermans, L.M., van Berghe-Henegouwen, G.P., Smout, A.J.
Gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus and autonomic neuropathy.
Dig Dis. Sci. 39, 2376-2383 (1994a)
122. Jebbink, H.J., Samson, M., Bruijs, P.P., Bravenboer, B., Akkermans, L.M., van Berghe-Henegouwen, G.P., Smout, A.J.
Hyperglycaemia induces abnormalities of gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus.
Gastroenterol. 107, 1390-1397 (1994)
123. Jian, R., Vigneron, N., Narjean, Y., Bernier, J.J.
Gastric emptying and intragastric distribution of lipids in man. A new scintigraphic method of study.
Dig. Dis. Sci. 27, 705-711 (1982)
124. Jobin, G., Jian, R.
Isotope studies in gastric emptying.
Dig. Dis. Sci. 27, 571-572 (1982)

125. Johnson, R.C., Young, S.K., Cotter, R., Lin, L., Rowe, W.B.
Medium-chain-triglyceride lipid emulsion: metabolism and tissue distribution.
Am. J. Clin. Nutr. 52, 502-508 (1990)
126. Jones, K.L., Kong, M.F., Berry, M.K., Rayner, C.K., Adamson, U., Horowitz, M.
The effect of erythromycin on gastric emptying is modified by physiological changes in blood glucose concentration.
Am. J. Gastroenterol. 94, 2074-2079 (1999)
127. Kästle, C., Rieder, H., Rosenthal, J.
The bioentgenography of the intestinal organs.
Arch. Roentg. Ray 15, 3-12 (1910)
128. Kassander, P.
Asymptomatic gastric retention in diabetes (gastroparesis diabeticorum).
Ann. Intern. Med. 48, 797-812, (1958)
129. Katz, L.A., Spiro, H.M.
Gastrointestinal manifestation of diabetes.
N. Eng. J. Med. 275, 1350-1361 (1966)
130. Kauer, W.K., Stein, H.J., Balint, A., Siewert, J.R.
Transcutaneous electrogastronomy: a non-invasive method to evaluate post-operative gastric disorders?
Hepatogastroenterology 46, 1244 -1248 (1999)
131. Kawagishi, T., Nishizawa, Y., Emoto, M., Maekawa, K., Okuno, Y., Taniwaki, H., Ihimura, E., Morii, H.
Gastric myoelectrical activity in patients with diabetes. Role of glucose control and autonomic nerve function.
Diabetes care 20, 848-854 (1997)
132. Kelly, K.A.
Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach .
Am. J. Physiol. 239, G71-GF76 (1980)
133. Keshavarzian, A., Iber, F.L., Vaeth, J.
Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus.
Am J. Gastroenterol. 82, 29-35 (1987)
134. Keshavarzian, A., Iber, F.L., Vaeth, J.
Gastric emptying in patients with insulin-requiring Diabetes mellitus
Amer. J. Gastroenterol. 82 , 29-35 (1987)
135. Kim, C.H., Azpiroz, F., Malagelada, J-R.
Characteristics of spontaneous and drug – induced gastric dysrhythmias in a chronic canine model.
Gastroenterol. 90, 421-427

136. Klein, P.D., Schoeller, D.A.
Sources of variability in the use of ^{13}C -labeled substrates as breath test in clinical research and diagnosis.
Z. Anal. Chem. 279, 134 (1976)
137. Klein, P.D., Klein, E.R.
Applications of stable isotopes to pediatric nutrition and gastroenterology: measurement of nutrient absorption and digestion using ^{13}C .
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 4, 9-19 (1985)
138. Knight, L.C., Parkman, H.P., Brown, K.L., Miller, M.A., Trate, D.M., Maurer, A.H., Fisher, R.S.
Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men.
Am. J. Gastroenterol. 92, 968-975 (1997)
139. Koch, K.L., Stern, R.M.
Electrogastrographic data acquisition and analysis. In: *Electrogastrography: principles and applications*. Chen, J.Z. & McCallum, R.W. (eds), Raven Press, New York, 31-44 (1994)
140. Koch, K.L.
Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology and treatment.
Dig. Dis. Sci. 44, 1061-1075 (1999)
141. Koletzko, S., Haisch, M., Seeboth, I., Braden, B., Hengels, K., Koletzko, B., Hering, P.
Isotope - selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of helicobacter pylori infection with ^{13}C -urea breath test.
Lancet 345, 961-961 (1995)
142. Kumar, D., Wingate, D., Ruckebusch, Y.
Circadian variation in the propagation velocity of the migrating motor complex.
Gastroenterol. 91, 926-930 (1986)
143. Kong, M.F., Horowitz, M.
Gastric emptying in diabetes mellitus: relationship to blood-glucose control.
Clin. Geriatr. Med. 2, 321-338 (1999)
144. Konturek, J.W., Dietl, K.H., Domschke, W.
Magenschrittmacher - Implantation.
Dt. Ärzteblatt 94, 1871-1873 (1997)
145. Kunz, P., Feinle, C., Schwizer, W., Fried, M., Boesiger, P.
Assessment of gastric motor function during the emptying of solid liquid meals in humans by MRI
J. Mag. Reson. Imaging 9, 75-80 (1999)
146. Layer, P., Goebell, H.
Interdigestive Motilität und Sekretion des Gastrointestinaltraktes.
Z. Gastroenterol. 25, 769-776 (1987)

147. Layer, P., Kölbel, C.B.
Diagnostik bei Motilitätsstörungen des Magens und des Dünndarms
Dtsch. Med. Wochenschr. 116, 261-263 (1991)
148. Lehmann, R., Borovicka, J., Kunz, P., Crelier, G., Boesiger, P., Fried, M., Schwizer, W., Spinas, G.A.
Evaluation of delayed gastric emptying in diabetic patients with autonomic neuropathy by a new magnetic resonance imaging technique and radio-opaque markers.
Diabetes care 19, 1075-1082 (1996)
149. Leitzmann, P., Heine, W., Wutzke, K.D., von Bismarck, P., Dorlochter L. Miera, O., Buhrlen, M., Cornelissen, B.W., Hocker, C.
Comparison of gastric emptying, blood glucose, and oro-cecal transit times after a conventional morning meal and Kollath breakfast
Z. Ernährungswiss. 1, 31-37 (1998)
150. Lembcke, B.
Breath tests in intestinal diseases and functional gastrointestinal diagnosis.
Schweiz Rundsch. Med. Prax. 86, 1060-1067 (1997)
151. Lembcke, B., Braden, B., Caspary, W.F.
Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled ¹³C-Hiolein breath test.
Gut. 5, 668-674 (1996)
152. Levanon, D., Zhang, M., Chen, J.D.
Efficiency and efficacy of the electrogastrogram.
Dig. Dis. Sci. 43, 1023-1030 (1998)
153. Lien, H.C., Chang, C.S., Chen, G.H., Kao, C.H., Tsai, S.C., Wang, S.C., Fu, J.J.
Gastric emptying rate assessment based on the proportion of intra - abdominal radioactivity in the stomach.
J. Nucl. Med. 40, 1106-1110 (1999)
154. Lin, H.C., Doty, J.E., Reedy, T.J., Meyer, J.H.
Inhibition of gastric emptying by glucose depends on the length of the intestine exposed to the nutrient.
Am. J. Physiol. 256, G204 - 411 (1989)
155. Lin, Z., Eaker, E.Y., Sarosiek, I., McCallum, R.W.
Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia.
Am. J. Gastroenterol. 94, 2384-2389 (1999)
156. Locke, G.R.
Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 7, 711-716 (1995)
157. Loo, F.D., Palmer, D.W., Soergel, K.H., Kalbfleisch, J.H., Wood, C.M.
Gastric emptying in patients with diabetes mellitus.
Gastroenterol. 86, 485-494 (1984)

158. Low, P.A., Walsch, J.C, Huang, C.Y
The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy, a clinical and pathological study.
Brain 98, 341-356 (1975)
159. Lübke, H.J., Wienbeck, M.
Gastrointestinale Motilität und enterale Resorption beeinflussen sich gegenseitig.
Kliniker 14, 25-36 (1985)
160. Lundberg, J.M., Hökelt, T., Kewenter, J.
Substance P, VIP and enkephalin-like immunoreactivity in the human vagus nerve.
Gastroenterol. 77, 468-471 (1979)
161. Lundberg, V., Stegmayr, B., Asplund, K., Eliasson, M., Huhtasaari, F.
Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives.
J. Intern. Med. 241, 485-492, (1997)
162. Mac Gregor, I.L., Gueller, R., Watts, H.D., Meyer, J.H.
The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying.
Gastroenterol. 77, 468-471 (1976)
163. Maes, B., Ghoo, Y., Hiele, M., Spitz, B., Rutgeerts, P., Van Assche, A., Vantrappen, G.
Gastric emptying rates of non-dyspeptic pregnant women, using the ¹³C-octanoic acid breath test.
Gastroenterology 401, A546 (1993)
164. Maes, B.D., Ghoo, Y.F., Rutgeerts, P., Hiele, M., Geypens, B., Vantrappen, G.
(*C) Octanoic acid breath test to measure gastric emptying rate of solids
Dis. Dis. Sci. 39, 104S-106S (1994)
165. Malagelada, J. R., Camilleri, M.
Unexplained vomiting: a diagnostic challenge.
Ann. intern. Med. 101, 211-218 (1984)
166. Malagelada, J.R., Camilleri, M., Stanghillini, V.
Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders.
Thieme-Stratton, New York (1986)
167. Malagelada, J-R., Azpiroz, F., Mearin, F.
Gastroduodenal motor function in health and disease. In: Sleisenger & Fordtran: Gastroduodenal disease. 5th. Edition, W.B. Saunders Company Co., Philadelphia, pp 486 (1993)
168. Malins, J.M., French, J.M.
Diabetic diarrhoea
Q. J. Med. 26, 467-480 (1957)
169. Mandelstam, P., Siegel, C.I., Lieber A., Siegel, M.
The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy - gastroenteropathy.
Gastroenterol. 56, 1-12 (1969)

170. Mantides, A., Stefanides, G., Kioulanis, J., Tzovaras, G., Epanomeritakis, E., Xynos, E.
Cutaneous electrogastrography for the assessment of gastric myoelectrical activity in type I
diabetes mellitus.
Am. J. Gastroenterol. 92, 1190-1193 (1997)
171. Martin, A., Thouvenot, J., Touron, P.
Variation periodiques des potentiels cutanes abdominaux en relation avec l'activite digestive.
C. R. Soc. Biol. 161, 2595-2600 (1967)
172. Marshak, R.H., Maklansky, D.
Diabetic gastropathy.
Am. J. Dig. 9, 366-370 (1964)
173. Mayaudon, H., Bauduceau, B., Dupuy, O., Ceccaldi, B., Farret, O., Molinie, C.
Diabetic autonomic neuropathy: contribution of the electrogastrogram.
Presse Med. 11, 577-579 (1999)
174. McCallum, R.W.
Evolving concepts in gastrointestinal motility: a review of past progress. In: Champion MC &
Orr WC (eds): *Evolving concepts in gastrointestinal motility*. Blackwell science, Inc., Cam-
bridge, 1-14 (1996)
175. McCallum, R.W., Chen, J.D., Lin, Z., Schirmer, B.D., Williams, R.D., Ross, R.A.
Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis.
Gastroenterol. 114, 456-461 (1998)
176. Mearin, F., Malagelada, J-R.
Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 7, 717-723 (1995)
177. Medhus, A.W., Sandstad, O., Bredesen, J., Husebye, E.
Delay of gastric emptying by the duodenal intubation: sensitive measurement
of gastric emptying by the paracetamol absorption test.
Aliment. Pharmacol. Ther. 13, 609-620 (1999)
178. Meeroff, J.C., Go, V.L.W., Phillips, S. F.
Gastric emptying of liquids in man.
Mayo Clin. Proc. 48, 728-732 (1973)
179. Meyer, J.H., MacGregor, I.L., Guellar, R., Martin, P., Cavalieri, R.
^{99m}Tc-tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach.
Am. J. Dig. Dis. 21, 296 - 304 (1976)
180. Meyer, J.H., van Deventer, G., Graham, L.S., Thomson, J., Thomasson, D.
Error and corrections with szintigraphic measurement of gastric emptying of solid foods.
J. Nucl. Med. 24, 197-203 (1983)
181. Meyer-Wyss, B., Mossi, S., Beglinger, C., Schwizer, W., Fried, M., Ajami, A.
Gastric emptying measured noninvasively in humans with a ¹³C-acetate breath test.
Gastroenterol. 100, A469 (1991)

182. Miller, L.J., Malagelada, J.R., Taylor, W.F., Go, V.L.W.
Intestinal control of human postprandial gastric function: The role of components of jejunoileal chyme in regulating gastric secretion and gastric emptying.
Gastroenterol. 80, 763-769 (1981)
183. Miller, G., Palmer, K.R., Smith, B., Ferrington, C., Merrick, M.V.
Smoking delays gastric emptying of solids.
Gut 30, 50-53 (1989)
184. Minami, H., McCallum, R.W.
The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans.
Gastroenterol. 86, 1592-1610 (1984)
185. Mintchev, M.P., Kingma, Y.J., Bowes, K.L.
Accuracy of cutaneous recordings of gastral electrical activity.
Gastroenterology 104, 1273-1280 (1993)
186. Mintschev, M.P., Sanmiguel, C.P., Bowes, K.L.
Electrogastrographic impact of multi - site functional gastric electrical stimulation.
J. Med. Eng. Technol. 23, 5-9 (1999)
187. Mirizzi, N.
Optimal direction of the electrogastrographic signal in man.
Med. Biol. Eng. Comput. 21, 385-389 (1983)
188. Moore, J.G., Tweedy, C., Christian, P.E., Datz, F.L.
Effect of age on gastric emptying of liquid-solid meals in man.
Dig. Dis. Sci. 28, 340-344 (1983)
189. Mossi, S., Meyer-Wyss, B., Berlinger C., Schwizer, W., Fried, M., Ajami, A., Brignoli, R.
Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with (13 C) Acetate breath test
Dig. Dis. Sci. 39, 107S-109S (1994)
190. Mudambo, K.S., Leese, G.P., Rennie, M.J.
Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the (13C)acetate breath test method.
Eur. J. Appl. Physiol. 75, 109-114 (1997)
191. Müller – Lissner, S.
Die normale Magenentleerung und ihre Störungen.
Leber, Magen, Darm 1, 11-19 (1986)
192. Nelsen, T.S., Kohatsu, S.
Clinical electrogastrography and its relationship to gastric surgery.
Am. J. Surg. 116, 215-222 (1968)
193. Nishimura, N., Hongo, M., Yamada, M., Kawakami, H., Toyota, T.
Gastric myoelectrical activities in elderly human subjects - surface electrogastrographic observations.
J. Smooth Muscle Res. 31, 43-49 (1995)

194. Nowak, A., Jonderko, K., Kaczor, R., Nowak, S., Skrzypek, D.
Cigarette smoking delays gastric emptying of a radio-labelled solid food in healthy smokers.
Scand. J. Gastroenterol. 22, 54-57 (1987)
195. Olshan, A.R., O'Conner, D.T., Cohen, I.M., Mitas, J. A., Stone, R.A.
Baroreflex dysfunction in patients with adult - onset diabetes and hypertension.
Am. J. Med. 74, 233-242 (1983)
196. Parkman, H.P., Harris, A.D., Miller, M.A., Ficher, R.S.
Influence of age, gender, and menstrual cycle on the normal electrogastrogram
Am. J. Gastroenterol. 91, 127-133 (1996)
197. Patterson, D., Abell, T. Rothstein, R., Koch, K., Barnett, J.
A double-blind multicenter comparison of domperidon and metoclopramid in the treatment of
diabetic patients with symptoms of gastroparesis.
Am. J. Gastroenterol. 94, 1230-1234 (1999)
198. Peeters, T.L., Depoortere, I.
Motilin receptor: a model for development of prokinetics.
Dig. Dis. Sci. 39, 76S-78S (1994)
199. Pelot, D., Dana, E.R., Berk, J.E.
Comparative assesment of gastric emptying by the „barium burger“ and „saline load test“.
Am. J. Gastroenterol. 62, 411-416 (1972)
200. Petrakis, J., Vassilakis, J.S., Karkavitsas, N., Tzouvaras, G., Epanomeritakis, E., Tsiaoussis, J.,
Xynos, E.
Enhancement of gastric emptying of solids by erythromycin in patients with Roux-en Y gastro-
jejunostomy.
Archives of surgery 133, 709-711 (1998)
201. Petrakis, I.E., Vrachassotakis, N., Sciacca, V., Vassilakis, S.I., Chalkiadakis, G.
Hyperglycaemia attenuates erythromycin - induced acceleration of solid - phase gastric empty-
ing in idiopathic and diabetic gastroparesis.
Scand. J. Gastroenterol. 34, 396-403 (1999)
202. Pfaffenbach, B., Wegener, M., Adamek, R.J., Ricken, D.
Elektrogastrographie in der Diagnostik gastraler Motilitätsstörungen.
Med. Klin. 90, 160-165 (1994a)
203. Pfaffenbach, B., Schaffstein, J., Wegener, M., Adamek, R., Wedmann, B., Uffmann, M., Wi-
ßuwa, H.
Sonographische Magenentleerungsmessung einer festen Testmahlzeit. Korrelation mit der
Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden.
Ultraschall Med. 15, 207-212 (1994b)
204. Pfaffenbach, B., Adamek, R.J., Kuhn, K., Wegener, M.
Elektrogastrography in healthy subjects evaluation of normal values, influence of age and
gender
Dig. Dis. Sci. 7, 1445-1450 (1995a)

205. Pfaffenbach, B., Wedmann, B., Adamek, R.J., Wegener, M.
The significance of electrogastrographically determined amplitudes - is there a correlation to sonographically measured antral mechanical contractions?
Z. Gastroenterol. 33, 103-107 (1995b)
206. Pfaffenbach B., Wegener, M., Adamek, R.J., Wissuwa, H., Schaffstein, J., Aygen, S., Henne-
mann, O.
Nicht-invasiver ¹³C-Oktansäureatemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Test-
mahlzeit - Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei ge-
sunden Probanden.
Gastroenterologie 33, 141-145 (1995c)
207. Pfaffenbach, B., Schaffstein, J., Adamek, R.J., Lee, Y.H., Wegener, M.
¹³C-Acetat-Atemtest zur nicht-invasiven Beurteilung der Magenentleerung einer flüssig-festen
Testmahlzeit bei Diabetikern.
Dtsch. Med. Wschr. 121, 713-718 (1996)
208. Pfaffenbach, B., Adamek, R., Lux, G.
The value of electrogastrography for the diagnosis of gastroenterologic function.
Dtsch. Med. Wschr. 10, 855-860 (1998a)
209. Pfaffenbach, B., Götze, O., Szymanski, C., Hagemann, D., Adamek, R.J.
¹³C-Methacetin-Atemtest zur quantitativen nicht-invasiven Leberfunktionsanalyse mittels eines
isotopenselektiven nicht-dispersiven Infrarotspektrometers bei Leberzirrhose.
Dt. Med. Wschr. 49, 1467-1471 (1998b)
210. Pfeiffer, M.A.
Diabetic Neuropathy can affect a physician's ability to treat the diabetic patient.
J. Kentucky Med. Assoc. 101, (1986)
211. Pfister, C.J., Hamilton, J.W., Nagel, N., Bass, P., Webster, J.G., Thompkins, W.J.
Use of spectral analysis in the detection of frequency differences in the electrogastrograms of
normal and diabetic subjects.
IEEE Trans. BME 35: 935-941 (1988)
212. Poitras, P., Picard, M., Dery, R., Giguere, A., Picard, D., Morais, J., Plourde, V., Boivin, M.
Evaluation of gastric emptying function in clinical practice.
Dig. Dis. Sci. 42, 2183-2189 (1997)
213. Rathmann, W., Ziegler, D., Gries, F.A.
Autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes.
Dtsch. Med. Wochenschr. 118,726 (1993)
214. Read, N.W.
Feedback regulation and sensation.
Dig. Dis. Sci. 39, 37S-40S (1994)

215. Riezzo, G., Pezzolla, F., Giorgio, I.
Effects of age and obesity on fasting gastric electrical activity in man.
A cutaneous electrogastrographic study.
Digestion 50, 176-181 (1991)
216. Riezzo, G., Pezzolla, F., Darconza, G., Giorgio, I.
Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: a cutaneous electro-
gastrographical study.
Am. J. Gastroenterol. 87, 702-707 (1992)
217. Rösch, W.
Diagnose und Therapie der funktionellen Dyspepsie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 118, 1729-1732 (1993)
218. Rundles, R.W.
Diabetic neuropathy.
Medicine 24, 110-160 (1945)
219. Saltzman, M.B., McCallum, R.W.
Diabetes and the stomach.
Yale J. Biol. Med. 56, 179 (1983)
220. Samson, M., Roelofs, J.M., Akkermans, L.M., van Berghe Henegouwen G.P., Smout, A.J.
Proximal gastric motor activity in response to a liquid meal in type I diabetes mellitus
with autonomic neuropathy.
Dig. Dis. Sci. 43, 491-496 (1998)
221. Sarna, S.K.
Cyclic motor activity; migrating motor complex.
Gastroenterol. 89, 894-913 (1985)
222. Scarpello, J.H.B., Barber, D.C., Hague, R.V., Cullen, D.R., Sladen, G.E.
Gastric emptying of solid meals in diabetics
Brit. Med. J. 2, 671-673 (1976)
223. Scheen, A.J.
Diabetic neuropathy: epidemiologic and predictive data.
Diabetes Metab. 24, 45-49 (1998)
224. Schmidt, H., Riemann, J.F., Schmid, A., Sailer, D.
Ultrastruktur der diabetischen Neuropathie des Gastrointestinaltraktes.
Klein. Wochenschr. 62, 399-405 (1984)
225. Scholler, D.A., Schneider, J.F., Solomons, N.W., Watkins, J.B., Klien, P.D.
Clinical diagnosis with the stable isotope ^{13}C in CO_2 breath tests: methodology and fundamen-
tal considerations.
J. Lab. Clin. Med. 90, 412-421 (1977)
226. Schommartz, B., Ziegler, D., Schadewaldt, P.
Significance of diagnostic parameters in (^{13}C) octanoic acid gastric emptying breath test.
Isotopes Environ. Health Stud. 34, 135-143 (1998)

227. Schwizer, W., Fraser, R., Borovicka, J., Crelier, G., Boesinger, P., Fried, M.
Measurement of gastric emptying and gastric motility by magnetic resonance Imaging (MRI).
Dig. Dis. Sci. 39 (Suppl.), 101S-103S (1994)
228. Scott, A.M., Kellow, J.E., Shuter, B., Nolan, J.M., Hoschl, R., Jones, M.P.
Effects of cigarette smoking on solid and liquid intragastric distribution and gastric emptying.
Gastronenterol. 104, 410-416 (1993)
229. Shimada, Y., Watanabe, M., Shibahara, N., Kita, T., Itoh, T., Terasawa, K.
Electrogastrographic power ratio in humans is not related to changes in antrum - skin distance
but to antral motility.
J. Gastroenterol. 33, 310-371 (1998)
230. Silvers, D., Kipnes, M., Brodstone, V., Patterson, D., Quigley, E.M.M., McCallum, R., Leidy,
N.K., Farup, C., Liu, Y., Joslyn, A.
Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability
and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial.
Clinical therapeutics 20, 438-453 (1998)
231. Smith, J.L., Jiang, C.L., Hunt, J.N.
Intrinsic emptying pattern of the human stomach.
Am. J. Physiol. 246, R959-962 (1984)
232. Smout A.J.P.M., van der Schee, E.J., Grahuis, J.L.
What is measured by electrogastrography ?
Dig. Dis. Sci. 3, 179-187 (1980)
233. Smout, A.J.P.M.
Bedeutung der gestörten Magenentleerung
Gastroenterologie 24, 45-54 (1986)
234. Smout, A.J.P.M., Jebbink, H.J.A., Samson, N.
Acquisition and analysis of electrogastrographic data. In: Electrogastrography: principals and
applications. Chen, J.Z., McCallum, R.W. (eds), Raven Press, New York, 3-30 (1994)
235. Snape, W.J., Battle, W.M., Schwartz, S.S., Braunstein, S.N., Goldstein, H.A., Alavi, A.
Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. A double - blind, controlled
trial.
Ann. Intern. Med. 96, 444-446 (1982)
236. Sokup, A., Swiatkowski, M.
Gastric motor dysfunction in diabetic patients: pathogenesis, clinical manifestations,
diagnosis and treatment.
Przegl Lek 55, 342-345 (1998)
237. Stern, R.M., Koch, K.L., Stewart, W.R., Lindblad, I.M.
Spectral analysis tachygastric recorded during motion sickness.
Gastroenterol. 92, 92-97 (1987)

238. Stern, R.M., Crawford, H.E., Stewart, W.R., Vasey, M.W., Koch, K.L.
Sham feeding: cephalic vagal influences on gastric myoelectrical activity.
Dig. Dis. Sci. 34, 521-527 (1989)
239. Stevens, J.K., Worrall, N.
External recording of gastric activity : the electrogastrogram.
Physiol. Psychol. 2, 175 -180 (1985)
240. Stoddard, C.J., Smallwood, J.H., Duthie, H.
Electrical arrhythmias in the human stomach.
Gut 22, 705-721 (1981)
241. Sturm, A., Holtmann, G., Goebel, H., Gerken, G.
Prokinetics in patients with gastroparesis: a systemic analysis.
Digestion 60, 422-427 (1999)
242. Sutton, J.A., Thompson, S.
Measurement of gastric emptying rates by radioactive isotope scanning and epigastric impedance.
Lancet 21, 898-900 (1985)
243. Takeda, T., Yoshida, J., Tanaka, M., Matsunaga, H., Yamaguchi, K., Chijiwa, K.
Delayed gastric emptying after Billroth I pylorus - preserving pancreatoduodenectomy: effect of postoperative time and cisaprid.
Ann. Surg. 229, 223-239 (1999)
244. Telander, R.L., Morgan, K.G., Kreulen, D.L., Schmalz, P.F., Kelly, K.A., Szurszewski, J.H.
Human gastric atony with tachygastria and gastric retention.
Gastroenterol. 75, 495-501 (1978)
245. The GEMS Study Group: Second report of a multicenter study on electrical stimulation for the treatment of gastroparesis.
Gastroenterology 122, A735 (1997)
246. Thompson, D.G.
Modulation of gastric perception and motility in man. Current concepts and correlation with symptoms.
Dig. Dis. Sci. 39, 48S-50S (1994)
247. Urbain, J.L., Siegel, J., Maurer, A., Malmud, A., Fisher, R.S.
Confirmation of a two compartment stomach in man.
Gastroenterol. 94, A472 (1988)
248. Urbain, J.L., Vekemans, M.C., Bouillon, R.
Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using a scintigraphic technique.
J. Nucl. Med. 34, 576-581 (1993)
249. Urita, Y., Naruki, Y., Nishino, M., Koyama, H., Nakatani, N., Otsuka, S.
¹³C-acetate breath test for the measurement of gastric emptying rates.
Kaka-Igaku 33, 1083-1090 (1996)

250. Valensi, P.
Diabetic autonomic neuropathy: what are the risks?
Diabetes Metab, 24, 66-72 (1998)
251. Valenzuela, J.E., Defilippi, C.
Inhibition of gastric emptying in humans by secretin, the octapeptid of cholecystokinin, and intraduodenal fat.
Gastroenterol. 81, 898-902 (1981)
252. van der Schee, E.J., Smout, A.J.P.M., Grahuis, J.L.
Application of running spectrum analysis to electrogastrographic signals recorded from dogs and man. In: Wienbeck, M.(ed): *Motility of the digestive tract*. Raven Press, New York, 241-250 (1982)
253. van der Schee, E. J., Rashuis, J. L.
Running spectrum analysis as an aid in the representation and interpretation of electrogastrographic signals.
Med. Biol. Eng. Comput. 25, 57-62 (1987)
254. Vantrappen G., Janssens, J., Helemans, J., Ghoois, Y.
The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine
J. Clin. Invest. 59, 1158-1166 (1977)
255. Vantrappen, G., Janssens, J., Peeters, T.L., Bloom, S.R., Cristofides, N.D., Hellemans, J.
Motilin in the interdigestive migrating motor complex in man.
Am. J. Dig. Dis 24, 497-500 (1979)
256. Vantrappen, G.
Methods to study gastric emptying.
Dig. Dis. Sci. 39 (Suppl.), 91S-94S (1994)
257. Verhagen, M.A., van Schelven L.J., Samson, M., Smout, A.J.
Pitfalls in the analysis of electrogastrographic recordings.
Gastroenterol. 117, 453-460 (1999)
258. Villary-Monod, M., Tielmans, D., Kevorkian, J.P., Bouhnik, Y., Flourie, B., Porokhiv, B., Ajzenberg, C., Warnet, A., Guillausseau, P.J.
Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth.
Diabetes Metab. 24, 530-536 (1999)
259. Vinik, A.I.
Diagnosis and management of diabetic neuropathy
Clin. Geriatri. Med 2, 293-320 (1999)
260. Vogelberg, K.H., Kübler, H.G.W.
Magenentleerung und Blutglucose bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus mit autonomer Neuropathie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 110, 1249-1253 (1985)

261. Vogelberg, K.H., Rathmann, W.
Sonographische Kriterien zur Untersuchung der Magenmotilität
bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 111, 1687-1691 (1986)
262. Vogelberg, K.H., Rathmann, W., Helbig, G.
Sonographic Examination of gastric motility in diabetics with autonomic neuropathy.
Diabetes Res. 5, 175-179 (1987)
263. Vogelberg, K.H.
Diabetische Gastroparese
Gastroenterol. (Suppl. 4) 26, 22-24 (1988a)
264. Vogelberg, K.H., Dalügge, A.
Sonographische Untersuchungen bei der medikamentösen Behandlung der diabetischen
Gastroparese.
Dtsch. Med. Wochenschr. 113, 967-971 (1988b)
265. Vogelberg, K.H.
Magenentleerungsstörung bei diabetischer Gastroparese
Dtsch. Med. Wschr. 113, 988-991 (1998) (b)
266. Volkers, A.C.W., van der Schee, E.J., Grashuis, J.L.
Electrogastrography in the dog: waveform analysis by a coherent averaging technique
Med. & Biol. Eng. & Comput. 21, 56-64 (1983)
267. Wald, A., van Thiel, D.H., Hoechstetter, L., Gavaler, J.S., Egler, K.M., Verm, R., Scott, L.,
Lester, R.
Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle.
Gastroenterol. 80, 1497-1500 (1981)
268. Wang, Z.S., Cheung, J.Y., Chen, J.D.
Blind separation of multichannel electrogastrograms using independent component
analysis based on a neural network.
Med. Biol. Eng. Comput. 37, 80-86 (1999)
269. Weber, J., Kohatsu, S.
Pacemaker localisation and myoelectrical conduction patterns in the canine stomach.
Gastroenterol. 59, 717-726 (1970)
270. Wedmann, B., Schaffstein, J., Wegener, M., Schmidt, G., Coenen, C., Ricken, D.
Sonographische Erfassung der Magenentleerung. Reliabilität und Validität der Antrumflä-
chenmethode für Flüssigkeiten.
Z. Gastroenterol. 28, 448-452 (1990)
271. Wegener, M., Börsch, G.
Nicht-ulzeröse Dyspepsie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 113, 1767-1773 (1988a)

272. Wegener, M., Börsch, G., Schaffstein, J., Lüth, I., Rickels, R., Ricken, D.
Effect of ageing on the gastrointestinal transit of a lactulose-supplemented mixed solid-liquid meal in humans.
Digestion 39, 40-46 (1988b)
273. Wegener, M., Schaffstein, J., Börsch, G.
Physiologie und Pathophysiologie der Magenentleerung. Grundlagen, Untersuchungsmethoden und Therapie.
Med. Klin. 10, 335-341 (1988c)
274. Wegener, M., Börsch, G., Schaffstein, J., Luerweg, C., Leverkus, F.
Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin - treated diabetes mellitus.
Dig. Dis. Sci. 8, 23-26 (1990)
275. Wegener, M., Schaffstein, J., Dilger, U., Coenen, C., Wedmann, B., Schmidt, G
Gastrointestinal transit of solid-liquid meal in chronic alcoholics.
Dig. Dis. Sci. 36, 917-923 (1991)
276. Wegener, M., Adamek, R.J., Wedmann, B., Jargas, M., Altmeyer, P.
Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis.
Dig. Dis. Sci. 39, 2209-2215 (1994)
277. Weiner, K., Graham, L.S., Reedy, T., Elashoff, J., Meyer, H.J.
Simultaneous gastric emptying of two solid foods.
Gastroenterol. 81, 257-266 (1981)
278. Weisbrodt, N.W.
Normal gastric function - Basic control mechanisms.
In: Akkermans, L.M.A., Johnson A.G., Read, N.W.: Gastric and gastroduodenal motility.
Praeger, 3-20 (1984) New York
279. Weytjens, C., Keymeulen, B., van Haleweyn, C., Somers, G., Bossuyt, A.
Rapid gastric emptying of a liquid meal in long - term Type 2 diabetes mellitus.
Diabet. Med. 12, 1022- 1027 (1998)
280. Wheeler T., Watkins, P.J.
Cardiac denervation in diabetes.
Br. Med. J. 4, 584-586 (1973)
281. Welch, I. McL., Cunningham, K.M., Read, N.W.
Regulation of gastric emptying by ileal nutrients in humans.
Gastroenterol. 94, 401-404 (1988)
282. Wienbeck, M., Erckenbrecht, J.F., Enck, P.
Neue Entwicklungen in der gastrointestinalen Motilität.
Internist 27, 714-722 (1986)
283. Wilbur, B.G., Kelly, K.A.
Effect of proximal gastric and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility and emptying.
Ann. Surg. 178, 295-303 (1973)

284. Wingate , D.L. Stacher,G.,Kreiss, C.
Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying.
Dig. Dis. Sci. 39 (Suppl),120-123 (1994)
285. Witzleb, E.
Funktionen des Gefäßsystems. In: R.F.Schmidt, G.Tews (Hrsg.), Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Heidelberg 1987, 556
286. Wooten, R.L., Meriwether, T.W.
Diabetic Gastric atony: a clinical study
Jama 176, 68-73 (1961)
287. Wright, R., Clemente, R., Wathen, R.,
Diabetic gastroparesis: An abnormality of gastric emptying of solids
The american journal of the medical sciences 6, (1985)
288. Wright, R.A., Clemente, R., Wathen, R.
Ruminations about diabetic gastroparesis.
Amer. J. med. Sci. 289, 240-242 (1983)
289. Yang, R., Arem, R., Chang, I.
Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus.
Arch. Intern. Med. 144, 1251 (1984)
290. Yoshida, M.M., Schuffler, M.D., Sumi, S.M.
There are no morphological abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus
in patients with diabetic gastroparesis.
Gastroenterol. 94, 907-914 (1988)
291. You, H.C., Lee, K.Y., Chey, W.Y., Menguy, R.
Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting
Gastroenterol. 79, 311-314 (1980)
292. Zeuzem, S., Caspary, W.F.
Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie des Gastrointestinaltraktes
Dtsch. Med. Wochenschr. 117, 1285-1289 (1992)
293. Ziessmann, H.A., Fahley, F.H., Collen, M.J.
Biphasic solid and liquid gastric emptying in normal controls and diabetics
using continuous acquisition in lao view.
Dig. Dis. Sci. 37, 744-750 (1992)
294. Zitomer, B.R., Gramm, H.F., Kozak, G.P.
Gastric neuropathy in diabetes mellitus: clinical and radiological observations
Metabolism 17, 199 -211 (1968)

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Wegener, Chefarzt der Medizinischen Klinik des Malteser Krankenhauses St. Anna Duisburg, ehemals leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik des St. Josef Hospitals Bochum-Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum (Direktor Prof. Dr. med. D. Ricken), möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.

Ich danke auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Pfaffenbach für seine umfassende und unermüdliche Hilfe während der Vorbereitung und Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Dr. med. J. Schaffstein gilt ein großer Dank für sein Engagement, mit dem er sich der Auswertung der Szintigramme widmete.

Mein besonderer Dank an dieser Stelle gilt Frau Christin Gräfe-Cramer, Carmen Monstadt und Christiane Altegör, die mir stets freundlich mit Rat und Tat bei der Durchführung der Untersuchungen zur Seite gestanden haben. Sie haben einen großen Teil zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Dank gilt auch Herrn Dr. S. Aygen, Infai GmbH Bochum, für die bereitwillige und kostenlose Durchführung der ^{13}C -Acetat-Atemtests.

Danke Gert für die große und unermüdliche Hilfe bei Text- und Diagrammgestaltung.

Für die zahlreichen, geduldigen Korrekturen danke ich ganz liebevoll meinem Freund Torsten.

8. Lebenslauf

Young-Hee Lee
Goethestraße 73
45130 Essen

Geburtstag: 17.03.1968
Geburtsort: Daegu-City, Süd-Korea
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung

1974 – 1976 Grundschule in Kangwon-Do, Süd-Korea
1976 – 1978 Grundschule in Asuncion, Paraguay
1979 - 1981 Hauptschule in Asuncion, Paraguay
1981 - 1984 Konrad-Adenauer Hauptschule, Kleve-Kellen
1984 - 1988 Konrad-Adenauer Gymnasium, Kleve-Kellen

Berufsausbildung

1988 - 1991 Ausbildung als staatlich examinierte Krankenschwester
in der Rheinischen Landesklinik Bedburg-Hau.
1990 - 1997 Studium der Humanmedizin, Ruhr-Universität Bochum
Okt. 1997 Ärztliche Prüfung und Approbation
Nov. 97 – Mai 99 Ärztin im Praktikum
(Ev. Krankenhaus Bethesda;
Kath. Philippusstift Essen-Borbeck)
ab 17.05.99 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Inneren Medizin
(Ev. Krankenhaus Dinslaken;
Malteser Krankenhaus St. Anna Duisburg)