

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Wertigkeit des magnetischem Marker Imaging MMI zur
Charakterisierung von migratorischen Motor-Komplexen des
oberen Gastrointestinaltraktes bei Diabetes mellitus und
diabetischer autonomer Neuropathie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)
für das Fachgebiet der Medizintechnik

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Tobias Edwin Böckeler

geboren am 29.06.1984 in Ulm

Betreuer/Betreuerin: Prof. Dr. med. Patrick Michl

Gutachterin/Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Patrick Michl
2. PD. Dr. med. Andreas Berger (Vivantes Klinikum im Friedrichshain, 10249 Berlin)
3. PD. Dr. med. Benjamin Walter (Universitätsklinikum Ulm, 89070 Ulm)

04.06.2019

31.01.2020

Referat

Die vorliegende Studie untersucht die Möglichkeit zur Diagnose einer diabetischen Gastroparese bei autonomer Neuropathie, welche bei Patienten mit längerfristigen Diabetes mellitus auftritt. Ein Zeichen der Gastroparese ist eine verzögerte Magenentleerungszeit. Mit Hilfe des Magnetischen Marker Imaging soll durch Analyse der Frequenz der Magenperistaltik eine Diagnose ermöglicht werden. Dies erfolgt über das hochauflösende, dreidimensionale 3D-Magma-Detektor-System. Auch die Intensität der peristaltischen Wellen soll für die Diagnose zur Hilfe gezogen werden können. Zusätzlich sollen Zusammenhänge mit anderen Parametern der autonomen Neuropathie über EKG und Fragebögen untersucht werden. Zuletzt wird der Einfluss des Lebensalters betrachtet und hierbei eine Vorgängerstudie für den Vergleich herangezogen.

In der prospektiven, zweiarmigen und monozentrischen Studie werden zwei Gruppen mit jeweils 25 Probanden verglichen. Alle Probanden sind über 50 Jahre alt. Die erste Gruppe besteht aus Probanden mit Diabetes mellitus und den Symptomen einer Gastroparese. Die zweite Gruppe besteht aus Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Symptome einer Gastroparese.

Verglichen werden beide Gruppen als matched-pairs hinsichtlich Geschlecht und Alter mit einem Altersunterschied von maximal fünf Jahren.

Nach der Auswertung der Studie ist ersichtlich, dass mit Hilfe des Magnetischen Marker Imaging keine eindeutige Diagnose möglich ist. Die Frequenzwerte der Magenperistaltik sind ähnlich und auch die anderen Parameter der Neuropathie zeigen keine nennenswerten Schwankungen zwischen den beiden Probandengruppen. Verglichen mit der Vorgängerstudie kann auch das Lebensalter als Einflussfaktor ausgeschlossen werden.

Böckeler, Tobias Edwin: Wertigkeit des magnetischem Marker Imaging MMI zur Charakterisierung von migratorischen Motor-Komplexen des oberen Gastrointestinaltraktes bei Diabetes mellitus und diabetischer autonomer Neuropathie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 65 Seiten, 2019

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 C13-Octanoat-Atemtest.....	3
1.2 Szintigraphie.....	4
1.3 Sonographische Bestimmung	5
1.4 3D MAGMA-System	5
2. Frage- und Zielstellung.....	7
2.1 Fragestellung.....	7
2.2 Zielstellung	7
3. Material und Methode.....	8
3.1 Material.....	8
3.2 Technischer Methodenteil.....	8
3.2.1 Magnetisches Monitoringverfahren	8
3.2.2 AMR –Sensoren.....	9
3.2.3 Sensorplatine	11
3.2.4 Das Messverfahren	12
3.2.5 3D-MAGMA Messgerät.....	12
3.2.6 Kapsel.....	13
3.2.7 Herstellung der Kapsel.....	15
3.2.8 Das Ortungsprogramm Mfield	17
3.2.9 Messablauf.....	17
3.2.10 Das Analyseprogramm MAGMA.....	19
3.3 Klinischer Methodenteil.....	21
3.3.1 Synopsis	21
3.3.1.1 Zielpopulation	21
3.3.1.2 Studiendesign und Studienziele.....	21
3.3.1.3 Probandenzahl	21
3.3.1.4 Zeitplan	22
3.3.1.5 Behandlungsplan.....	22
3.3.1.6 Ablauf der Studie	22
3.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie:.....	23
3.3.3 Nutzen–Risiko–Abschätzung.....	24

3.3.4	Votum der Ethikkommission und Behördenmeldung	25
3.3.5	Studienbeschreibung:	25
3.3.6	Probandeninformation und Einwilligungserklärung.....	26
3.3.7	Studiendurchführung.....	26
3.4.	Statistik	28
3.4.1	Fallzahlplanung	28
3.4.2	Definition von Auswertungskollektiven.....	28
3.4.3	Datenanalyse	29
4.	Ergebnisse	30
4.1	Zusammenfassung der Probandendaten aller Diabetiker	30
4.2	Zusammenfassung der Probandendaten aller Nichtdiabetiker.....	34
4.3	Gegenüberstellung des Mittelwertes mit Standardabweichung der Diabetiker und Nichtdiabetiker	38
4.4	Deskription.....	39
4.4.1	Deskription der Frequenz der Magenperistaltik (cpm)	39
4.4.2	Deskription der Magenentleerzeit in Minuten	41
4.4.3	Deskription der Geschwindigkeit im Magen (cm/s)	42
4.5	Spearman'schen Korrelationskoeffizient	43
4.5.1	Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und der E/I-Quotient	43
4.5.2	Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und des Hba1c Wertes	45
4.5.3	Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und der Intensität der Beschwerden.....	46
4.6	Gegenüberstellung der Diabetiker Typ 1 und Typ 2	47
4.7	Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen	49
5.	Diskussion	56
6.	Zusammenfassung	61
7.	Literaturverzeichnis	62
8.	Thesen.....	64
I.	Selbstständigkeitserklärung.....	VII
II.	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VII
III.	Lebenslauf	VIII
IV.	Danksagung.....	IX

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AR	Adverse Reaction (Nebenwirkung)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body mass Index
CPM	Counts per Minute
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D. m.	Diabetes mellitus
DSMB	Data Safety Monitoring Board (Datensicherheitskomitee)
EGG	Elektrogastrographie
EKG	Elektrokardiogramm
FPFV	First patient first visit
GCP	Good Clinical Practice
HRV	Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability)
HTM	Halbzeit der Magenentleerung
ICH	International Conference on Harmonization
ISF	Investigator Site File (Prüfarztordner)
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LPLV	Last patient last visit
MAGMA	magnetische Monitoringverfahren
MMC	migrating myoelectric complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMI	Magnetisches Marker Imaging (Magnetische Marker Bildgebung)
MPG	Medizinproduktegesetz
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
Mbq	Megabecquerel
NA	not applicable (nicht verfügbar)
ND	not done (nicht durchgeführt)
n.v.	Nicht vorhanden
p. o.	per os
ROC	Receiver-Operating-Characteristics –Analyse
R-R_{max}	Riva-Rocci maximal Wert

R-R_{min}	Riva-Rocci minimal Wert
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegend unerwünschtes Ereignis)
SAR	Serious Adverse Reaction (Schwerwiegende Nebenwirkung)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard Deviation
SDV	Source Data Verification (Originaldatenabgleich)
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Verdachtsfall einer Unerwarteten Schwerwiegenden Nebenwirkung)
TMF	Trial Master File (Zentraler Prüfordner)
UAR	Unexpected Adverse Reaction (Unerwartete Nebenwirkung)
V. a.	Verdacht auf

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Detektionsarm des 3D-Magma-Geräts der Firma Matesy [19]</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 2 Winkel zwischen Strom und Feldrichtung in Grad [13].....</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 3: Anordnung der Sensoren [13].....</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 4 Feldverteilung eines Dipolmagneten [13].....</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 5 Links: Kapsel nach dem Verschweißen, rechts: aufgeschnittene Kapsel [23] ...</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 6 Darstellung der Lokalisationsgenauigkeit des Markers, Fehler unter 5 mm innerhalb des rot gekennzeichneten Bereiches [21]</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 7 Aufzeichnung der Kapselpassage im Verdauungstrakt eines Probanden mit der 3D-Ansicht des Analyseprogramms, bei dem der Verlauf der Kapsel im Magen grün markiert wurde [19].</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 8 Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen. Die Magenfrequenz von 3 pro Minute ist deutlich zu sehen.</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 9 Streudiagramm der Magenfrequenz und der E/I-Quotient, für Diabetiker.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 10 (Streudiagramm) der Magenfrequenz und der E/I-Quotient, für Nichtdiabetiker</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 11 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und des Hba1c Wertes der 20 gemessenen Diabetiker an.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 12 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und der Intensität der Beschwerden der gemessenen 25 Diabetiker an.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 13 Gegenüberstellung der Diabetiker Typ 1 und Typ 2 der gemessenen 20 Diabetiker</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 14 Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 15: Frequenzanalyse von Proband 19</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 16: Frequenzanalyse von Proband 39</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 17 Frequenzanalyse von Proband 26</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 18 Frequenzanalyse von Proband 21</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 19: Frequenzanalyse von Proband 40</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 20: Frequenzanalyse von Proband 10</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 21 Frequenzanalyse von Proband 12</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 22 Frequenzanalyse von Proband 45</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 23 Gegenüberstellung der „Magenfrequenz in Paradigmenwechsel in der Magenphysiologie“ mit Ergebnissen der vorliegenden Studie [19].....</i>	<i>58</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Auflistung des Materials</i>	8
<i>Tabelle 2 Angaben magnetischer Marker [22]</i>	13
<i>Tabelle 3 Altersbezogene Normwerte für Herzfrequenzvariabilität [26, 27]</i>	27
<i>Tabelle 4 Zusammenfassung der Probandendaten aller Diabetiker</i>	30
<i>Tabelle 5 Statistische Werte von allen gemessenen Diabetikern (n=20)</i>	31
<i>Tabelle 6 beinhaltet die Probandennummer, der E/I Quotient (R-Rmax)/ (R-Rmin), die Körpergröße in cm, die Systole, die Diastole in mmHg als auch der BMI</i>	32
<i>Tabelle 7 beinhaltet die Probandennummer, das Körpergewicht in kg, die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, den Glukosewert in mmol/l als auch den Hba1c Wert in mmol/mol.</i>	33
<i>Tabelle 8 Zusammenfassung der Probandendaten aller Nichtdiabetiker</i>	34
<i>Tabelle 9 Statistische Werte von allen gemessenen Nichtdiabetikern (n=24)</i>	35
<i>Tabelle 10 beinhalten die Probandennummer, der E/I Quotient (R-Rmax)/ (R-Rmin), die Körpergröße in cm, die Systole, die Diastole in mmHg als auch der BMI in kg/m²</i>	36
<i>Tabelle 11 beinhalten die Probandennummer, das Körpergewicht in kg, die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, als auch den Glukosewert in mmol/l.</i>	37
<i>Tabelle 12 Gegenüberstellung des Mittelwertes mit Standardabweichung des Alters, vder Magenentleerzeit, der Magenfrequenz, die Geschwindigkeit im Magen, des Körpergewichtes, der Körpergröße, des BMIs, der Systole, der Diastole, der Herzfrequenz und des Glukosewertes der Diabetiker und Nichtdiabetiker.</i>	38
<i>Tabelle 13 Deskription der Frequenz der Magenperistaltik (cpm)</i>	39
<i>Tabelle 14 Gegenüberstellung der der Frequenz der Magenperistaltik in Gruppe 1 (Diabetiker) und Gruppe 2 (Nichtdiabetiker)</i>	40
<i>Tabelle 15 Deskription der Magenentleerzeit in Minuten</i>	41
<i>Tabelle 16 Deskription der Geschwindigkeit im Magen (cm/s)</i>	42
<i>Tabelle 17 Aufteilung der Diabetiker in Typ 1 und Typ 2</i>	47
<i>Tabelle 18 Gegenüberstellung der männlichen Nichtdiabetiker mit den männlichen Diabetikern in Matched-Pairs im max. Altersunterschied von 5 Jahren</i>	49
<i>Tabelle 19 Gegenüberstellung der weiblichen Nichtdiabetiker mit den weiblichen Diabetikern in Matched-Pairs im max. Altersunterschied von 5 Jahren</i>	50
<i>Tabelle 20 Übersicht genereller Informationen über die Probanden in der Studie von Schöne [19]</i>	57

1. Einleitung

Diabetes mellitus (im Volksmund Zuckerkrankheit) ist eine weit verbreitete Erkrankung mit ständig steigender Inzidenz in den westlichen Industrienationen, was zu einer Zunahme diabetischer Folgeschäden führt [1]. Der Name Diabetes mellitus kommt aus dem Lateinischen und heißt honigsüßer (mellitus) Durchfluss (diabetes) [1]. Laut Weltgesundheitsorganisation unterscheidet man zwischen 2 Hauptformen, Diabetes Typ 1 und Typ 2 [1] sowie diverse Unterformen. Dabei leiden nur ca. 5% der Diabetiker an einem Typ-1-Diabetes, während ungefähr 80-90% an einem Typ-2-Diabetes erkrankt sind [2].

Beim Typ 1 handelt es sich um eine autoimmune Erkrankung mit Zerstörung der Insulinproduzierenden Beta-Zellen der Pankreas, die tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen auf. Das Krankheitsbild manifestiert sich schnell und führt oft zu schweren Stoffwechselstörungen und Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts bis hin zur Bewusstlosigkeit (ketoazidotisches Koma) [2]. Weitere Symptome sind vermehrtes Durstgefühl, Flüssigkeits- und Gewichtsverlust, Schwäche, Schwindel, Müdigkeit und Leistungsminderung [3].

Beim Typ 2 handelt es sich um eine Insulinresistenz bzw. einen Insulinsekretionsdefekt, von dem häufig älteren Patienten, vorwiegend ab dem 40. Lebensjahr, betroffen sind. Beim Typ-2-Diabetes ist das Krankheitsbild langsam und vorerst unbemerkt [2]. Dabei treten häufig eher unspezifische Symptome als beim Typ-1-Diabetes wie wiederkehrende Harnwegsinfekte, Pilzinfektionen, allgemeine Schwäche und Leistungsminderung auf [3].

Eine der wesentlichen Spätkomplikation eines häufig langjährigen Diabetes mellitus ist neben kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. der koronaren Herzkrankheit oder chronischer Niereninsuffizienz die sogenannte autonome diabetische Neuropathie, die sich klinisch in ca. 30-50% der Fälle durch eine Magenentleerungsstörung, eine sogenannte Gastroparese, manifestiert [4].

Definitionsgemäß spricht man bereits von einer leichtgradigen Gastroparese, wenn sich vier Stunden postprandial, also nach Nahrungsaufnahme, noch mehr als 15% der festen Nahrung im Magen befindet [5]. Die Gastroparese imponiert klinisch häufig als postprandialer Oberbauchschmerz und Völlegefühl und ist vergesellschaftet mit Übelkeit, Meteorismus und Erbrechen. Diese Beschwerden müssen jedoch nicht zwangsläufig vorhanden sein. In bestimmten Fällen kann sich die diabetische Gastroparese auch lediglich durch eine schwierige Blutzuckereinstellung mit der Gefahr der Hypo- und Hyperglykämie bemerkbar machen, da durch die Transitstörung des Speisebreis ein schwer vorhersagbarer Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Blutzucker vorliegt. Durch nicht zeitgerechte/deutlich verzögerte oder nicht mehr Nahrungsbestandteil-spezifische Entleerung der Nahrung aus

dem Magen in den Dünndarm, kommt es zu Komplikationen und Problemen bei der Diabeteseinstellung und der nutritiven Balance insgesamt. Bei anderen Betroffenen findet sich auch eine normale Magenentleerungszeit bei oben genannter Beschwerdesymptomatik. Dieses kann unter anderem mit gastraler Arrhythmie in Verbindung stehen, welche sich durch fehlgesteuerte Magenperistaltik auszeichnet, was z.B. dazu führen kann, dass der Speisebrei entgegen der physiologischen Richtung hin zum Mageneingang transportiert wird [6, 7, 12]. Eine verlangsamte Magenentleerungszeit aufgrund eines Diabetes mellitus wurde bereits 1925 von Boas beschrieben [8]. 30 Jahre später betitelte P. Kassander das Krankheitsbild der verringerten Magenbewegung als „gastroparesis diabetorum“. Dabei bezog er sich auch auf Marble, der als erster einen neurogenen Ursprung des Verdauungsproblems in Betracht zog [9].

Quigley entdeckte 1951, dass eine von somatischen oder viszeralen Quellen ausgehende Reizung einen Pylorospasmus hervorrufen kann, was bedeutet, dass sich der Schließmuskel des Magenausgangs (Pylorus) verkrampft und so der Transport des Speisebreis verhindert wird [10].

Eine Verbindung zwischen gastrointestinaler und urogenitaler Funktionsstörung, Magenschließmuskel-Abnormalitäten und Störungen des somatischen Nervensystems stellte Rundels et al. mit seiner wissenschaftlichen Arbeit „*Diabetic Neuropathy*“ her [11].

Die Behandlung und Untersuchung des Magen-Darmtrakts in der Medizin stellen auch heutzutage noch ein großes Problem dar. Eine genaue Diagnose für Erkrankungen im Verdauungssystem ist deshalb schwierig, da einige Gebiete für Untersuchungen nur eingeschränkt oder schwer zugänglich sind. Daher ist es nicht verwunderlich, dass dynamische Prozesse im Verdauungssystem noch relativ wenig bekannt sind [13]. Untersuchungsmethoden wie flexible Endoskopie, C13-Oktanoat-Atemtests, Ultraschall, Szintigraphie, MRT und Elektrogastrographie liefern hinsichtlich dynamischer Prozesse im Magen-Darm-Trakt nicht ausreichend befriedigende Messergebnisse und sind teilweise sehr zeit- und kostenintensiv und nur mit erheblichem Aufwand für den Patienten möglich [14].

Eine potenziell sichere Methode, mit hoher Datenerfassung, bietet die Messung des migratorischen Motorkomplexes (MMC). Diese Komplexe sind hormonal und neural ausgelöste Aktionspotentiale, die sich während Nüchternphasen in regelmäßigen Zyklen, ungefähr alle 75-90 Minuten, gerichtet im Magen-Darm-Trakt ausbreiten.

Die Motorkomplexe helfen beim Auslösen der peristaltischen Wellen, die den Transport von festen Bestandteilen des Speisebreis vom Magen bis in den Dickdarm fördern. Der MMC entsteht während den Nüchternphasen im Magen. Ebenso werden durch den MMC mit der

Nahrung aufgenommene Bakterien intraluminal weitertransportiert, was der Ansiedelung von Bakterien im oberen Gastrointestinaltrakt entgegenwirkt. Motilin, ein Peptidhormon, bewirkt eine teilweise Regulation des MMC und wird als Antwort auf eine Vagus-vermittelte Stimulation in den Magen abgegeben, wo es die interdigestive Motilität (im Nüchternzustand) in Magen und Darm auslöst und triggert [15].

Um quantifizierbare Aussagen über insbesondere Magenfrequenz und Dauer bzw. Intensität der Motilität machen zu können, waren bislang umfangreiche, zum Teil invasive Messverfahren unter Verwendung von Drucksonden oder schwierig auswertbaren perkutanen Elektrogastrographien notwendig [13].

Nachfolgend sind einige Messverfahren zur Magenentleerung mit spezifischen Anwendungsmöglichkeiten, aber auch ihren Limitationen aufgeführt.

1.1 C13-Octanoat-Atemtest

Eine klinisch häufig angewendete Methode ist der C13-Octanoat-Atemtest. ^{13}C ist ein nicht radioaktives, stabiles, natürlich vorkommendes Isotop des Kohlenstoffs, welches für den Test in die mittelkettige Fettsäure Octanoat eingebaut ist [14]. $^{13}\text{CO}_2$ entsteht durch den Abbau von ^{13}C -Octanoat in der Duodenalwand und wird als Gas über die Lungen abgeatmet. Mittels eines Infrarotspektrometers kann das so entstandene $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft gemessen werden [16].

Beim C13-Octanoat-Atemtest werden 91mg C13-Octansäure mit dem noch rohen Eigelb der standardisierten Testmahlzeit (1 gegartes Ei, Scheibe Weizentoast) vermischt und das Ei anschließend gegart. Die C13-Octansäure wird nach der Magenpassage im Duodenum aufgenommen und hepatisch metabolisiert. C13 gelangt über die Blutbahn in die Lungen und dadurch in die Ausatemluft. Aus der Menge des abgeatmeten C13-Kohlenstoffs, welche mittels isotopenselektiver Infrarotspektroskopie bestimmt wird, kann auf die Menge an resorbiertem Octanoat, die mit der bereits aus dem Magen weitertransportierten Nahrung korreliert, geschlossen werden, woraus die Magenpassagezeit abgeleitet werden kann [14]. Dafür wird vor der Einnahme der Testmahlzeit ein Basalwert bestimmt, anschließend wird im Abstand von jeweils 15 Minuten eine Atemprobe von dem Probanden abgegeben. Nach 120 Minuten werden die Probenabstände auf 30 Minuten erweitert. Die Messung endet nach 240 Minuten. Mittels der Auswertungssoftware kann die HTM (Halbzeit der Magenentleerung) berechnet werden. Mittels dieses Wertes lässt sich die Magenentleerungszeit als normal

(HTM < 135 min), verzögert (HTM 135-180 min) oder stark verzögert (HTC > 180 min) klassifizieren, entsprechend einer Einteilung in „keine“, „leichte“ oder „schwere“ Gastroparese [14].

Diese Methode liefert nur Rückschlüsse auf die Passagezeit und gibt nur sehr indirekt Auskunft über die Motilität und die Peristaltik bei diabetischer Gastroparese. Der C13-Octanoat Atemtest ist im Rahmen der notwendigen hepatischen Metabolisierung der C13-Octansäure fehleranfällig insbesondere bei Leberinsuffizienz oder exokriner Pankreasinsuffizienz.

Zudem steht der C13-Octanoat-Atemtest in Deutschland auf Grund fehlender Zulassung des C13-Octanoats zur diagnostischen Anwendung am Menschen für die klinische Routinediagnostik legal nicht zur Verfügung. Klinische Studien, welche zur Zulassung führen sollen, sind aktuell in der Auswertung [14, 17].

1.2 Szintigraphie

Die Messung der Magenpassagezeit erfolgt auch über die szintigraphische Messung der Magenfüllung [14].

Die Patienten werden auf einer Liege in Rückenlage gebracht, wobei sie sich so wenig wie möglich bewegen sollen, um mögliche Fehlmessungen zu vermeiden. Anschließend nehmen sie eine radioaktive Testmahlzeit, Eiweiß vom Hühnerei mit 110 Mbq ^{99m} Technetium-Zinnkolloid, zu sich [18]. Die Aktivität der Magenmotilität wird dabei kontinuierlich mit einer Gamma-Kamera kontrolliert. Die gemessenen Impulse der Gammastrahlung werden bei Beginn der Messung auf 100% festgelegt und über einen Zeitraum von 120 Minuten gemessen. Nach dieser Zeit kann der restliche Anteil der Radioaktivität im Magen bestimmt werden. Über den angeschlossenen Computer kann mittels mathematischer Formeln der Parameter Magenentleerungshalbwertszeit bestimmt werden und die Magenentleerung durch eine Kurve dargestellt werden [18].

Diese Messung ist mit einer radioaktiven Strahlenbelastung für den Patienten verbunden und findet daher in der klinischen Diagnostik kaum noch Anwendung [14].

1.3 Sonographische Bestimmung

Bei der Real-time-Sonographie findet die Untersuchung mit 45° aufgerichtetem Oberkörper statt. Der Patient muss hierzu eine flüssige Testmahlzeit, wie zum Beispiel 500 ml Milch in 5-minütigen Intervallen zu sich nehmen. Dabei wird die Veränderung der Antrumfläche zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Antrumfläche wird hierbei als Volumenmaß des gesamten Magens definiert und gibt Rückschlüsse auf die Magenentleerungszeit. Jedoch verteilt sich die flüssige Testmahlzeit nicht immer gleichmäßig auf der Antrumfläche [14]. Bei Patienten mit Adipositas ist diese, auf Schallwellen beruhende Methode nur bedingt nutzbar, da das Fettgewebe eine Abschwächung des Signals verursacht [14, 18]. Des Weiteren kommt es zu schlechten Schallbedingungen bei Patienten mit einem Hakenmagen und „Upside-down-Stomach“ [14]. Auch die übermäßige Luft im Magen stellt einige Probleme dar [18], so dass sich insgesamt die Methode als sehr fehleranfällig darstellt.

1.4 3D MAGMA-System

Das magnetische Monitoringverfahren (MAGMA) wurde von der Firma Matesy aus Jena entwickelt. Das Verfahren ist für Patient und Personal weitgehend unbedenklich und kann sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich eingesetzt werden. Es wurde entwickelt, um die Bewegungen und den Weg einer magnetischen Messkapsel kontinuierlich und dreidimensional im Verdauungstrakt des Menschen abbilden zu können. Der magnetische Marker (die Kapsel) wird vom Patienten geschluckt und durch Schwerkraft und Peristaltik passiv durch das Verdauungssystem transportiert. Die kontinuierliche Lokalisation der Magnetkapsel wird vom Monitoringsystem erfasst [13].

Dieses System bietet die Möglichkeit, durch Auswertung der erfassten Daten eine exaktere Diagnose in der Gastroenterologie zu stellen als die bisherigen Methoden. Hierfür wird die Bewegung des Markers mit einer speziellen Software der Firma INNOVENT, an einem handelsüblichen PC analysiert und die ermittelten Daten mit physikalischen und biologischen Eigenschaften berechnet. Diese Parameter, bestehend aus Geschwindigkeit, Beschleunigung, zurückgelegtem Weg und Frequenzschemata der Kapselbewegung sind für die detailgetreue Diagnose der dynamischen Prozesse im Verdauungstrakt essentiell [13].

Das MMI ist unabhängig von diesen Faktoren für Patienten gut verträglich und durch die orale Einnahme der Kapsel mit keinen Unannehmlichkeiten oder Schmerzen verbunden. Daher stellt es möglicherweise eine gut verträgliche Alternative zu bisherigen diagnostischen Methoden dar [13].

2. Frage- und Zielstellung

2.1 Fragestellung

Die PAREMAG-Studie ist eine prospektive, zweiarmige und monozentrische Pilotstudie nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) und bewertet das Magnetische Marker Imaging bei diabetischer Polyneuropathie und Gastroparese infolge eines Diabetes mellitus. Es wurden zwei Gruppen (Diabetiker mit Symptomen einer diabetischen Gastroparese und Nicht-diabetiker ohne Symptome) mit jeweils 25 Probanden untersucht. Die Gruppen wurden als Matched-Pairs hinsichtlich Ihres Geschlechts und Alter (Altersunterschied max. 5 Jahre) definiert.

2.2 Zielstellung

Ziel der Studie ist es, die Eignung des Magnetischen Marker Imaging (MMI) zur diagnostischen Untersuchung einer Gastroparese bei Diabetes mellitus zu evaluieren und soweit möglich, das Ausmaß der Erkrankung quantitativ darzustellen. Für diese Bewertung werden die klinische Symptomatik, Magenentleerungszeit und ein Composite aus Frequenz, Amplitude, Geschwindigkeit der migratorischen Motorkomplexe herangezogen.

Dieses System soll es ermöglichen, eine möglichst exakte Aussage über die Eigenschaft der Magenperistaltik zu machen und so eine eventuell zugrundeliegende Gastroparese durch ein unkompliziertes Verfahren möglichst frühzeitig zu identifizieren. Außerdem werden die Korrelation zu anderen Parametern der autonomen Neuropathie (Herzfrequenzvariabilität, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index etc.) über EKG und Fragebögen untersucht. Zusätzlich soll der Einfluss des Lebensalters auf die mit MMI messbaren Parameter der Magenmotilität untersucht werden.

3. Material und Methode

3.1 Material

Tabelle 1 Auflistung des Materials

Bezeichnung	Lieferant/Firma
Krankenbett	Stieglmeyer Pflegemöbel GmbH & Co. KG
3D-MAGMA System	Matesy GmbH Jena
Magnetischer Marker	Matesy GmbH Jena
MAGMA-Software	Matesy GmbH Jena
M-Field Software	Matesy GmbH Jena
Handelsüblicher PC	IBM-Notebook
50 ml Wasser	Vittel
Blutzuckermessgerät One-Touch	LifeScan  Ortho-Clinical Diagnostics GmbH
EKG-Monitor	Philips AG

3.2 Technischer Methodenteil

3.2.1 Magnetisches Monitoringverfahren

Durch das Magnetische Marker Imaging kann ein magnetischer Marker kontinuierlich im kompletten Verdauungstrakt lokalisiert werden.

Das MAGMA-System besteht aus dem magnetischen Marker, Software zur Lokalisierung der Kapsel und zur Datenauswertung und einem Detektionsgerät. Der komplette Aufbau wurde nach den Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes gebaut und ist international einsatzfähig. Das Gerät wurde 2011 beim BfArM in Bonn als Medizinprodukt der Klasse 1 zugelassen. Über die Feldverteilung und die Simulation der aktuellen Markerlage kann die Ausrichtung und Positionierung des Markers bestimmt werden. Um die graphische Darstellung am Bildschirm zu ermöglichen, wird die gemessene Magnetfeldverteilung mit einbezogen [19].

Das Gerät wird mit einer Versorgungsspannung von 230 V / 50 Hz betrieben und hat eine Leistungsaufnahme von 20 Watt. Es besitzt 3 Module, wobei jedes aus 9

Magnetfeldsensoren (AMR-Sensoren) besteht. Das Gehäuse besteht aus Aluminium, da es nicht magnetisch ist und somit keine Eigenstörung verursacht.



Abbildung 1 Detektionsarm des 3D-Magma-Geräts der Firma Matesy [19]

Die magnetische Kapsel mit einer Länge von 12mm und einem Durchmesser von 6mm wurde gewählt, um die Ingestion zu vereinfachen. Das Gewicht der Kapsel beträgt 1g. Wird die aktuelle Position der Kapsel über den Bildschirm dargestellt, muss eine Abweichung von ± 5 mm zur Wirklichkeit mit einbezogen werden. Um die Position auswerten zu können, wird ein handelsüblicher PC benötigt [19].

3.2.2 AMR – Sensoren

Im Jahr 1857 beschrieb Thomsen die physikalische Grundlage des *Anisotrope* (von der Raumrichtung abhängig) *Magneto-Resistive Effects*. Dabei ist der elektrische Widerstand vom Winkel zwischen Magnetisierungsrichtung und Stromfluss abhängig [20].

Durch den Winkel zwischen dem durch Magnetisierung anliegenden Feld und dem durchflossenen Strom ändert sich der elektrische Widerstand R . Der Widerstand ist am größten, wenn der Winkel 0° bzw. 180° beträgt, somit liegen Feldrichtung und Stromrichtung parallel. Sind allerdings Feldrichtung und Stromrichtung senkrecht zueinander, beträgt der Winkel 90° und der elektrische Widerstand ist am geringsten. Es soll eine ausreichende Anzahl der Sensoren vorhanden sein, um die Ortung sicherzustellen. Mittels dieser Sensoren wird der Magnetische Marker geortet [13, 21].

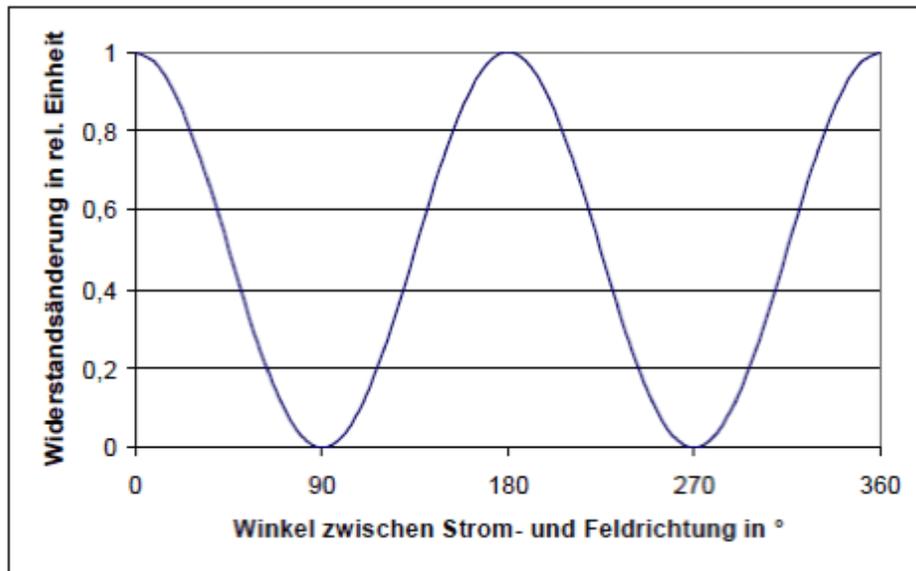


Abbildung 2 Winkel zwischen Strom und Feldrichtung in Grad [13]

Die AMR-Sensoren wurden gewählt, da sie einen guten Kompromiss zwischen Empfindlichkeit, Handhabung und Kosten darstellen [21].

Die AMR-Sensoren besitzen zwei Eigenschaften, die ihr Einsatzgebiet begrenzen. Das liegt daran, dass die Änderung des elektrischen Widerstands von der Temperatur abhängig ist. Dies spielt beim Einsatz im Menschen unter 37 Grad Celsius Körpertemperatur eine Rolle. Des Weiteren können kleine Felder mit einem magnetischen Fluss unter 10^{-10} T nicht detektiert werden und keine Widerstandsänderung auswirken [21]. Bei adipösen Patienten oder Patienten mit Aszites gibt es eine Abschwächung des magnetischen Feldes, da der Abstand wegen Wassereinlagerungen und Fettgewebe zu groß ist. Des Weiteren musste darauf geachtet werden, dass die Testpersonen alle Metallgegenstände wie z.B. Armbanduhr, Ohrringe, Piercings, BHs, Handys vom Körper entfernen, da es zu Fehlerquellen und ebenfalls zur Abschwächung des magnetischen Feldes führte.

3.2.3 Sensorplatine

Die AMR-Sensoren detektieren das Feld nur parallel zur eigenen Achse. Bei senkrechtstehenden Feldern ist die Widerstandsänderung zu gering. Um den Marker zu lokalisieren, ist es erforderlich jede Achse in X Y Z Richtung zu bestimmen [13].

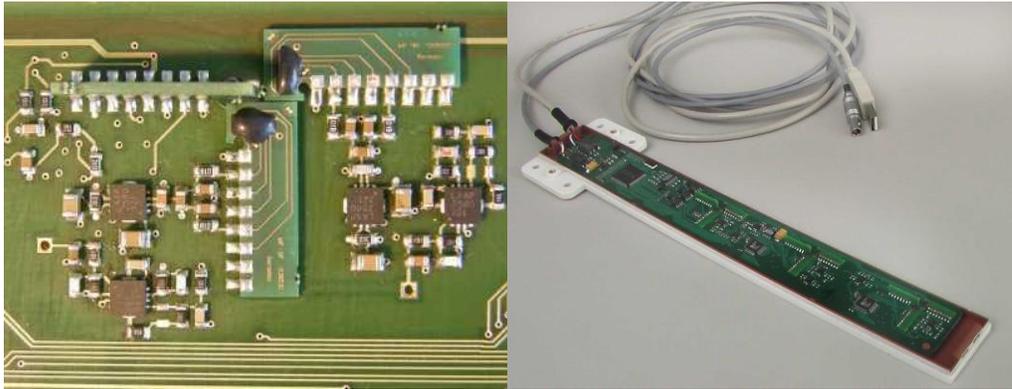


Abbildung 3: Anordnung der Sensoren [13]

Es reicht nicht aus eine Sensorgruppe aus 3 Sensoren (X, Y, Z-Achse) für die Lokalisierung anzubringen. Die Lage der Kapsel wäre, im Vergleich zur realen Position im Bauchraum zu ungenau. Darum wurden drei Sensorgruppen mit je drei AMR-Sensoren angebracht. Der Effekt wird im nächsten Kapitel genauer beschrieben. Die Platine ist in der Lage den Marker zu orten, allerdings nimmt die Genauigkeit bei zunehmender Entfernung ab. Aus diesem Grund wurden zur Lokalisierung drei Platinen mit je neun AMR-Sensoren, also insgesamt 27 Sensoren angebracht [13].

3.2.4 Das Messverfahren

Um den magnetischen Marker zu orten, müssen die detektierten Feldwerte der Sensoren ausgewertet werden. Mit den Maxwell'schen Gleichungen lässt sich das Feld eines quasistatisch magnetischen Dipols herleiten. Somit kann an jeder beliebigen Position die magnetische Feldstärke des Markers berechnet werden [13].

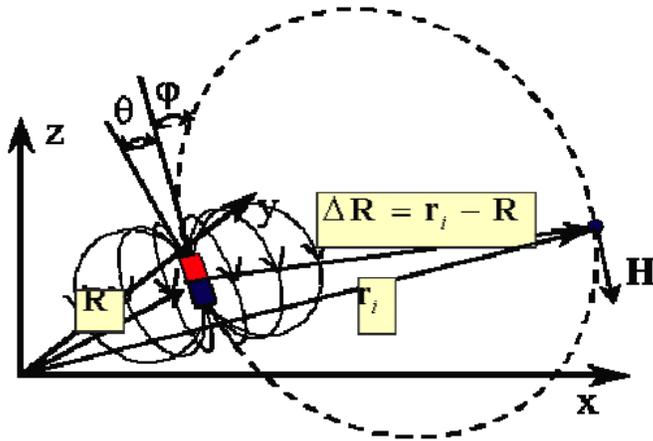


Abbildung 4 Feldverteilung eines Dipolmagneten [13]

Für die Lage des Markers im Raum ergeben sich fünf Freiheitsgrade: die Koordinaten X, Y und Z der Position sowie die Winkel φ und die Orientierung θ des Markers. Das magnetische Moment μ ist der sechste Freiheitsgrad. Das Problem beschränkt sich auf die oben genannten fünf Freiheitsgrade, da das magnetische Moment des Markers bereits bekannt ist [13, 21].

Aus diesem Grund wurden mehrere AMR-Sensoren im Raum angeordnet, die in Verbindung mit einer Optimierungsmethode arbeiten. Bei dieser Methode wird die gemessene Magnetfeldverteilung mit einer simulierten Magnetfeldverteilung verglichen. Die Differenz ist ein wichtiges Hilfsmittel für die hervorgehende Qualitätsfunktion [13].

3.2.5 3D-MAGMA Messgerät

Um die Position des Markers feststellen zu können, wird das Ortungsprogramm MField verwendet. Dieses berechnet die exakte Lage der Kapsel und führt eine Echtzeit-Visualisierung durch. Das Ortungsprogramm ist für Betriebssysteme ab Windows 2000 durch einen DIN EN 60601 genormten PC konzipiert. Mit einer Messfrequenz von 100 Hz wird das magnetische Feld ermittelt, das durch Lage und Größe des Markers bestimmt wird. Des Weiteren erkennt das Ortungsprogramm externe Störungen und fehlerhafte Sensoren [19].

Über eine USB-Schnittstelle werden die Daten an den PC gesendet und dort zwischengespeichert. Anschließend wird die Position mit einer Abtastrate von 1 Hz festgelegt und der Aufenthalt der Kapsel als zweidimensionale oder dreidimensionale Ansicht auf dem Bildschirm dargestellt [19].

Auf dem Monitor ist eine blaurote Kapsel zu sehen, Lage und Position werden visualisiert. Um die Sicherheit der Lokalisation zu gewährleisten, werden Geschwindigkeit, Qualitätsfunktion, die Koordinaten X, Y, Z des Markers sowie die Winkel φ und θ der Ausrichtung in einem zeitabhängigen Diagramm aufgeführt [19].

Das Gehäuse besteht aus Aluminiumprofilen und ist mit Edelstahl- bzw. Messingelementen verbunden. Die Metalle sind unmagnetisch; so kann eine Fremdeinwirkung auf die Messung ausgeschlossen werden.

3.2.6 Kapsel

Die Umhüllung des Magneten/Kapsel besteht im Inneren aus einem Neodym-Eisen-Bor-Magnet und ist mit einem biokompatiblen Kunststoff überzogen, um eine Zersetzung im Verdauungstrakt zu verhindern. Als Kunststoff wurde Chirulen verwendet, da es sich um eine körperverschmelzbare Verbindung handelt, die schon seit langem in der Medizintechnik etabliert ist. Die Kapseln sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und werden keimarm geliefert [19].

Eine magnetische Kapsel hat ein Volumen von ca. 0.5 cm^3 . Die Gesamtdichte des Markers beträgt maximal 2 g/cm^3 (NdFeB: 7.5 g/cm^3 , Hülle: ca. 1 g/cm^3) [21].

Die Kapselmaße liegen im Bereich von:

Tabelle 2 Angaben magnetischer Marker [22]

Länge:	12 - 18 mm
Durchmesser:	5 - 6 mm.
Gewicht der Kapsel	ca. 1 g
Magnetisches Moment der Kapsel:	0.05 – 0.15 Am ²

Die Polymerhülle wird reibverschweißt, Fremdstoffe sind daher ausgeschlossen [23].

Bei der Untersuchung ist darauf zu achten, dass nur eine Kapsel angewendet wird. Es muss sichergestellt werden, dass sich bei Wiederholungsmessungen jeweils immer nur eine Kapsel zur selben Zeit im Magen-Darm-Trakt befindet [19].

Die magnetische Kapsel durchwandert wie ein Kirschkernel auf natürlichem Weg den Gastrointestinaltrakt und wird auch per vias naturales ausgeschieden.

In den bisher durchgeführten Studien mit dem magnetischen Marker konnte der Kapselabgang bei gesunden Probanden zu 100% nachgewiesen werden [19]. Trotz Einhalten der Einschlusskriterien besteht natürlich die Möglichkeit einer verzögerten Kapselpassage/Kapselretention z.B. auf Grund nicht vorbekannter pathologischer Bedingungen im Passageweg.

Da die bisherigen Sicherheitsdaten zur magnetischen Kapsel auf Grund der kleinen Probanden-/ Patientenzahlen limitiert sind, wurde eine Analyse der bekannten publizierten Daten zur Kapselendoskopie durchgeführt. Diese stellt ein vom Prinzip – Ingestion einer diagnostischen Kapsel mit Passage durch den Verdauungstrakt – ähnliches Konzept dar. Die Kapsel ist aber größer (26x11mm)[24] als die für das MMI (6x12mm) verwendete Kapsel. Dieser Studienüberblick zeigt, dass ab Zulassung dieses Verfahrens im Jahr 2001 über 300.000 (Stand 2007) Kapselendoskopie-Anwendungen bei Magen-Darm-Erkrankungen durchgeführt wurden. Bei der Kapselendoskopie sind keine Todesfälle bekannt, Kapselretentionen sind vergleichsweise selten und die retinierten Kapseln können in der Regel endoskopisch geborgen werden [25].

3.2.7 Herstellung der Kapsel

Die Kapsel wird in 3 Arbeitsgängen hergestellt, in allen Schritten wird eine kontaminationsfreie Oberfläche garantiert [23].

Herstellungsverfahren der 3D-Magma-Kapseln:

1. Anlieferung der Kapselhülsen.
2. Bestücken, Verschweißen und Nachbearbeitung der Kapseln.
3. Reinigung, Keimreduzierung und Endkontrolle der Kapseln.

Die Kapselhälften werden im ersten Arbeitsschritt zusammengefügt und der magnetische Marker luftdicht eingeschlossen. Hierzu wird das Reibschweißverfahren einer Drehbank verwendet. Bei diesem Verfahren liegt der große Vorteil darin, dass keine zusätzlichen Stoffe benötigt werden [23].

Die Kapselhälfte ohne Magnet wird auf die rotierende Kapselhälfte mit Magnet mit einer Drehzahl $> 500 \text{ min}^{-1}$ gedrückt. Der Polyethylen wird durch die Reibungswärme erhitzt, so dass bei beiden Kapselhälften ein schmaler Streifen aufgeschmolzen wird. Sobald der Schmelzstreifen sichtbar wird, wird die Drehzahl auf Null reduziert und eine luftdichte und belastbare Verbindung wird sichergestellt, da das PE sofort erstarrt [23].

Die Funktionsweise der Verbindungstechnik wurde sichergestellt, indem die chemischen und mechanischen Eigenschaften an den Kapseln getestet wurden. Zum Schluss wird der entstandene Wulst mit einem eigens dafür eingesetzten Werkzeug entfernt. Abbildung 5 zeigt links die verschweißte und rechts die aufgetrennte Kapsel. Die Schweißnaht ist auf dem linken Bild mit einer Wölbung zu erkennen. Auf der rechten Abbildung ist die eingeschweißte, luftdichte Kapsel zu sehen. Die Dicke der Chirulen-Hülle weist überall eine Mindestdicke von 0,5mm auf [23].

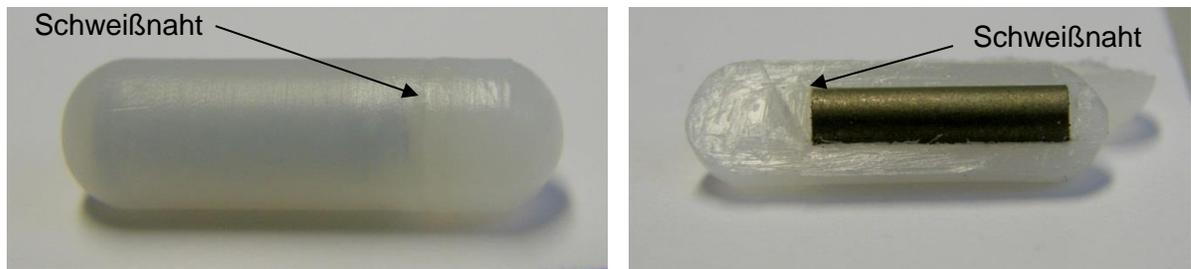


Abbildung 5 Links: Kapsel nach dem Verschweißen, rechts: aufgeschnittene Kapsel [23]

Der Reinigungsprozess im Ultraschallbad mit Ethanol beträgt 5 Minuten und folgt nach der Herstellung der Kapseln [23].

Die Keimarmut wird folgendermaßen nachgewiesen: Mit einem HV-50L (Dampfsterilisation) wird Keimarmut sichergestellt. Die Norm zur Sterilisation von Medizinprodukten, Validierung und Routineüberwachung wird angewendet. Die Keimreduzierungstemperatur beträgt hierbei 121°C bei einer Anwendungszeit von 20 Minuten. Durch einen mikrobiologischen Test werden mindestens 2 Kapseln pro Charge für die Keimarmut getestet [23].

3.2.8 Das Ortungsprogramm Mfield

Die Aufgabe des Ortungsprogramms ist die Berechnung der Position des Markers, die zeitliche Koordination der Messung und das Erkennen fehlerhafter Sensoren. Damit der Anwender die Lage des Markers nachvollziehen kann, wird eine Echtzeitvisualisierung durchgeführt. Sobald der Messvorgang gestartet ist, ermittelt das Programm die aktuelle Position des Markers. Anschließend werden in einem Eingangspuffer die Daten abgespeichert. Die Suchroutine und die Berechnung werden gestartet, sobald sich ein Datensatz im Eingangspuffer befindet. Diese Prozedur wiederholt sich beim nächsten Datensatz, wenn alle Randbedingungen eingehalten werden [19, 21].

3.2.9 Messablauf

Vorbereitung:

Um ein thermisches Gleichgewicht zu gewährleisten, benötigt das 3D-MAGMA-Gerät eine Aufwärmphase von mindestens 15 Minuten. Anschließend erfolgt ein Offset und Abgleich der Sensoren und das Gerät wird mit der Umgebung kalibriert und ist einsatzbereit [21].

Messzyklus:

Ein Timer fordert mit einem voreingestellten Intervall von 0,5 Sekunden einen Datensatz von der Sensorelektronik an und wird anschließend im Eingangspuffer abgespeichert [21]. Die Suchroutine startet die Positionsberechnung des Markers, sobald im Speicher ein Datensatz bereitliegt. In einem Diagramm wird die Grafik der Marker Position mit Messzeit und Qualitätsfunktion gespeichert und dargestellt. Die richtige Lokalisierung kann mit Hilfe der berechneten Qualitätsfunktion und der Sensoren beurteilt werden. Der Zyklus beginnt von vorn, indem vom Puffer ein neuer Datensatz entnommen wird [21].

Datenverarbeitung:

Die aufgenommenen Daten müssen auf Grund der langen Untersuchungszeit von 4 Stunden mit Hilfe von Fourier – Analysen, Orts – und Geschwindigkeitsverläufen, Wegmessungen und Untersuchung des Dynamikverhaltens aufbereitet und ausgewertet werden. Die Genauigkeit der Position hat eine Abweichung von ± 5 mm und die Marker-Orientierung liegt bei $\pm 2^\circ$ [19, 21]. Der Messfehler bei der typischen Messebene bei dem der Marker 20 cm unterhalb der Sensoren liegt, ist in Abbildung 6 zu sehen [19, 21].

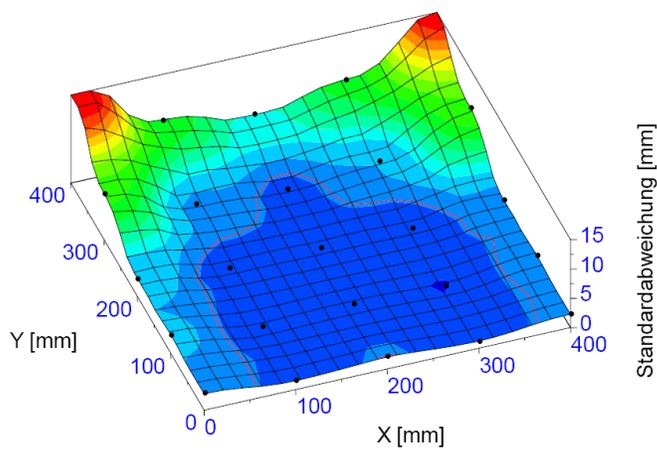


Abbildung 6 Darstellung der Lokalisationsgenauigkeit des Markers, Fehler unter 5 mm innerhalb des rot gekennzeichneten Bereiches [21]

3.2.10 Das Analyseprogramm MAGMA

Dem Anwender stehen 2 verschiedene Ansichten zu Verfügung, eine dreidimensionale Ansicht oder eine Drei-Seiten-Projektion [19]. Bei der 3D-Ansicht kann man den Verlauf des Verdauungstraktes eines Probanden verfolgen. Dies ist in Abbildung 7 zu sehen.

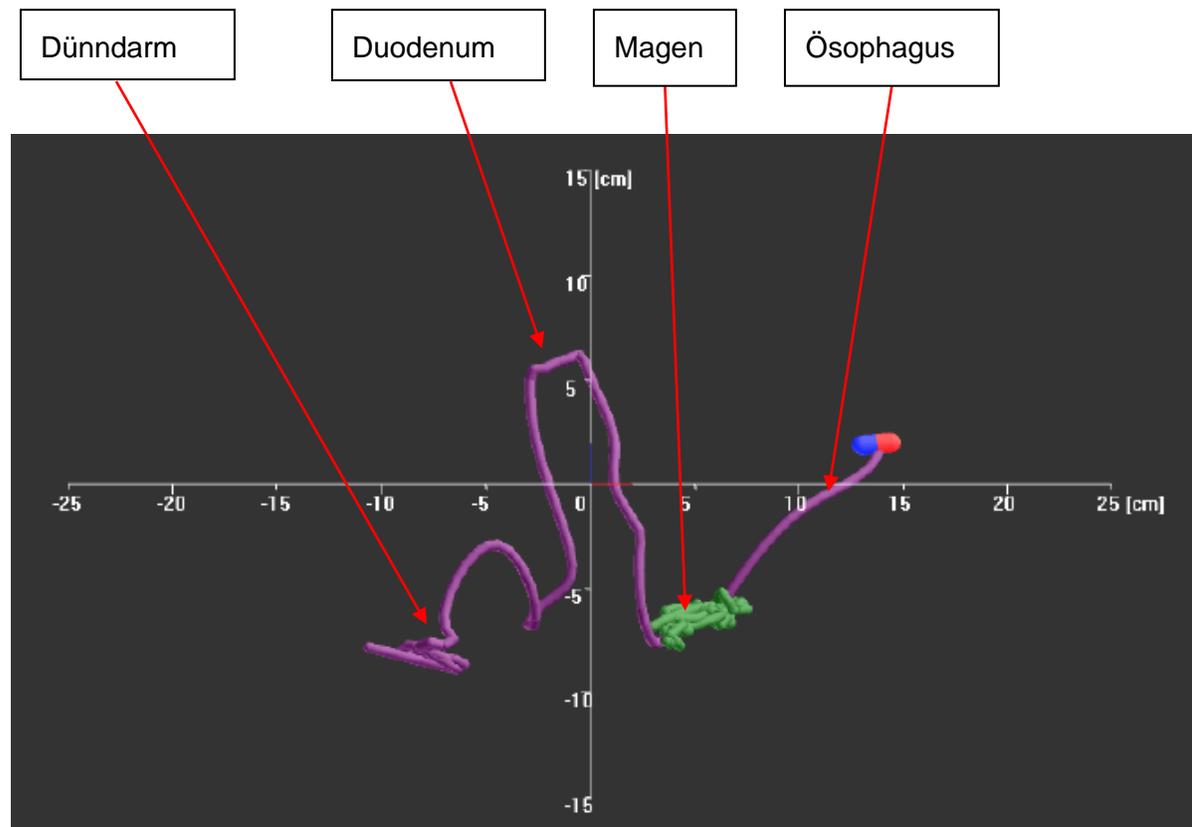


Abbildung 7 Aufzeichnung der Kapselpassage im Verdauungstrakt eines Probanden mit der 3D-Ansicht des Analyseprogramms, bei dem der Verlauf der Kapsel im Magen grün markiert wurde [19].

Der Marker ist am Bildschirm als blau -rote Kapsel dargestellt. Er zeigt den Aufenthaltsort und die Ausrichtung der Kapsel an. Des Weiteren ermöglicht die Software eine Weg-/Zeit-Messung, einen parametrisierbaren Glättungsalgorithmus, die Möglichkeit alle Analysemöglichkeiten zu speichern und, wenn gewünscht, die Daten in andere Programme zu exportieren. Wie in Abbildung 8 zu sehen ist, ist auch eine Frequenzanalyse der kompletten Messung möglich.

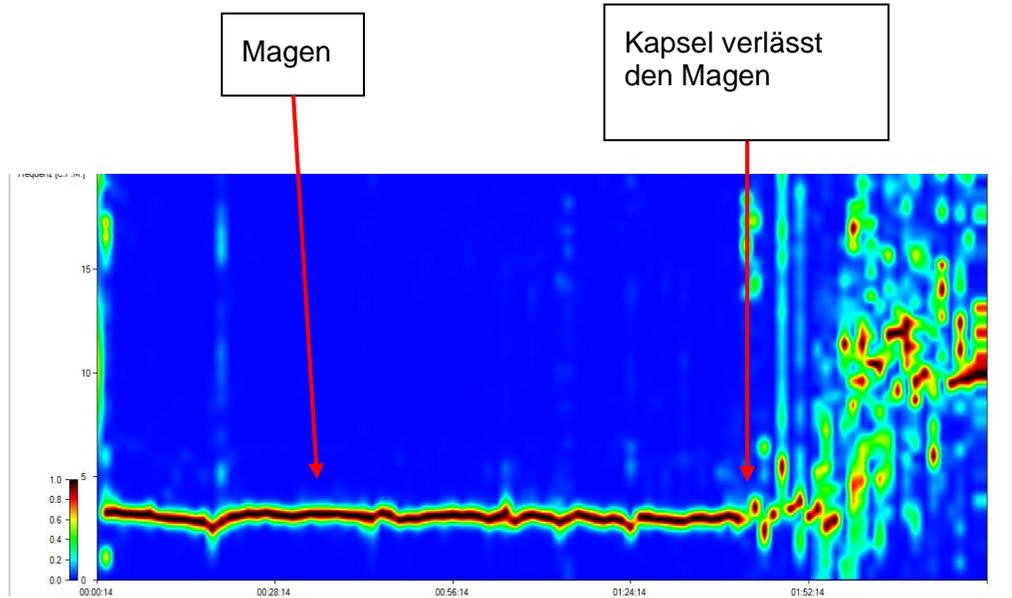


Abbildung 8 Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen. Die Magenfrequenz von 3 pro Minute ist deutlich zu sehen.

Abbildung 8 zeigt den optimalen Verlauf einer Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen. Die Y-Achse gibt die Magenfrequenz und die X-Achse den zeitlichen Verlauf [hh:mm:ss] an.

Zu Beginn der Messung verläuft die gemessene Magenfrequenz nahezu kontinuierlich bei drei cpm. Die Farbunterschiede zeigen an, wie exakt der gemessene Wert mit dem berechneten Wert der Magenfrequenz übereinstimmt. Nach einer Zeit von ungefähr 01:40:00 Stunden verlässt der magnetische Marker den Magen. Das wird dadurch ersichtlich, dass die gemessene Magenfrequenz von drei cpm übergeht in ein undefiniertes Schwanken. Die Frequenz ist nicht mehr eindeutig messbar, was in einer Art Rauschen resultiert. Dieses Rauschen definiert sich durch Farbverläufe zwischen rot und grün, wobei schwarz kaum mehr sichtbar ist.

3.3 Klinischer Methodenteil

3.3.1 Synopsis

3.3.1.1 Zielpopulation

Als Probanden wurden Patienten mit v. a. Polyneuropathie und Gastroparese infolge eines Diabetes mellitus sowie Kontrollpersonen ohne Diabetes mellitus als Matched-Pairs ausgesucht.

3.3.1.2 Studiendesign und Studienziele

Die prospektive, zweiarmige und monozentrische Pilotstudie bewertet das Magnetische Marker Imaging bei diabetischer Polyneuropathie und Gastroparese infolge eines Diabetes mellitus.

Als primärer Endpunkt zählt die Frequenz der Magenperistaltik, unter sekundäre Endpunkte zählen:

- Intensität der peristaltischen Wellen
- Korrelation zu anderen Parametern der autonomen Neuropathie
- Einfluss des Lebensalters auf die mit MMI messbaren Parameter der Magenmotilität (Vergleich mit Daten einer Vorgängerstudie.)

3.3.1.3 Probandenzahl

2 Gruppen mit jeweils 25 Probanden (insgesamt 50 Probanden):

Gruppe 1: Probanden älter als 55 Jahre mit langjährigem Diabetes mellitus sowie den klinischen Symptomen der Polyneuropathie und Gastroparese (postprandiale Übelkeit, Völlegefühl, Erbrechen)

Gruppe 2: Probanden ab 55 Jahre ohne Diabetes mellitus und ohne Hinweis auf eine bestehende Polyneuropathie als Matched-Pairs mit Gruppe 1 hinsichtlich Geschlechtes und Alter (Altersunterschied max. 5 Jahre)

3.3.1.4 Zeitplan Studienbezogen

Gesamtdauer der Studie: 18 Monate

Rekrutierungszeit: 18 Monate

Geplanter Beginn (FPFV): 5/2011

Geplantes Studienende (LPLV): 05/2013

Probandenbezogen:

Behandlungsdauer:

- 1.Tag: 4 Stunden (Magnetisches Marker Imaging mit dem 3D-Magma Gerät)
- 4. Tag: 10 Minuten (Kontrolltermin, Feststellung mittels des 3D-Magma Gerätes, ob die Kapsel ausgeschieden wurde)

3.3.1.5 Behandlungsplan

Prüfmedikation: magnetischer Marker

Dosis: 1 Kapsel

Applikationsform: oral

Frequenz/Dauer der Therapie: einmalige Gabe bei Beginn der Echtzeitmessung mit der Magnetischen Imaging (MMI)-Methode

3.3.1.6 Ablauf der Studie

Visite 1:

Einschluss in die Studie, Ausfüllen des Probandenfragebogens und Erhebung der Basisdaten inkl. des letzten bekannten Hba1c-Wertes (nicht-enzymatisch glykiertes Hämoglobin, nur bei Gruppe 1). Festlegung der Medikamenteneinnahme und ggf. der Insulindosis der Probanden am Tag der Messung bei Nüchternheit

Visite 2:

Einmalige Blutzuckermessung vor Testbeginn mit einem handelsüblichen Blutzuckermessgerät nach dem üblichen klinischen Standard. Tests auf autonome Neuropathie (Herzfrequenzvariabilität) mittels EKG-Ableitung.

3.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie:

Einschlusskriterien:

Allgemeine Einschlusskriterien der Gruppen 1 und 2:

- Alter > 50 Jahre
- Unterschriebene Einwilligungserklärung

Zusätzliche, gruppenbezogene Einschlusskriterien:

Gruppe 1:

- Diabetes mellitus,
- Hba1c Wert (nicht älter als 2 Monate vor Studieneinschluss und max. 1 Monat nach Studienende)

- Symptome der Gastroparese und der autonomen Neuropathie (postprandiales Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerz), Evaluation mittels Fragebogen und Testung der Herzfrequenzvariabilität

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Vorliegen von Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Bestandteile des magnetischen Markers
- Implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator
- Bekannte Stenosen oder Voroperationen im Gastrointestinaltrakt (außer Appendektomie oder Cholezystektomie)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (z.B. glutensensitive Enteropathie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen)
- Dauermedikation mit Medikamenten, welche die Darmmotilität beeinflussen (Opiate, Opioide, Erythromycin, Metoclopramid, Laxantien) < 72 h vor Beginn der Messung
- Blutglukosekonzentration < 10 mmol/l vor Beginn der Messung
- Probanden bei denen die Einwilligungsfähigkeit nicht gegeben ist
- Teilnahme des Probanden an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss

Personen mit einem Abhängigkeitsverhältnis zur Studienleitung oder zur Herstellerfirma wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

In Gruppe 1 waren hauptsächlich Patienten vertreten, die in der Diabetes-Ambulanz der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Halle von Oberärztin Frau Dr. A. Spens betreut wurden oder sich stationär behandeln ließen.

Bei Gruppe 2 handelte es sich um stationäre oder freiwillige Probanden, die sich wegen anderer Erkrankungen als denen des Magen-Darm-Traktes einem stationären Aufenthalt unterzogen, sowie um gesunde Angehörige der Gruppe 1-Patienten.

3.3.3 Nutzen–Risiko–Abschätzung

Die Kapsel besteht aus bioinertem Kunststoff, der auch in der Herstellung von endoprothetischem Material (Gelenkendoprothesen etc.) Verwendung findet, so dass mit Unverträglichkeitsreaktionen nicht zu rechnen ist. Die potentiellen Risiken des Magnetischen Marker Imaging bestehen hauptsächlich in der Möglichkeit einer fehlenden Passage der magnetischen Marker-Kapsel. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass sich die Kapsel an beispielsweise nicht bekannten Stenosen im Gastrointestinaltrakt festsetzt und endoskopisch geborgen werden muss. Die Kapsel ist mit 6 x 12 mm in ihren Ausmaßen vergleichbar einer handelsüblichen Medikamentenkapsel und deutlich kleiner als beispielsweise Kapseln zur Video-Kapsel-Endoskopie (26x11mm)[24], so dass dieses Ereignis unwahrscheinlich ist. Eine genaue Lokalisation der Kapsel ist allerdings mittels des Magnetischen Marker Imaging und gegebenenfalls mittels radiologischer Verfahren jederzeit möglich. Bei vorbekannten Stenosen oder nach größeren Operationen im Magen-Darm-Trakt ist eine Teilnahme an der Studie daher von vorne herein ausgeschlossen. Aus dem oben Dargestellten ergibt sich, dass die Gefahr einer Perforation des Darmes durch die Kapsel ebenfalls als minimal einzuschätzen ist. Allerdings sollten sich die Probanden bis zum sicheren Austritt der Kapsel keinen starken magnetischen Feldern aussetzen (z.B. magnetresonanztomographischen Untersuchungen, in der Probandeninformation vermerkt).

Der erwartete Nutzen für den Probanden besteht in der Möglichkeit schmerzfrei, ohne radioaktive Strahlenbelastung und mit geringem Komplikationsrisiko eine möglicherweise vorliegende Polyneuropathie bzw. Gastroparese im oberen Gastrointestinaltrakt quantitativ zu erfassen. Dadurch, dass nicht nur die Magenpassagezeit erfasst wird, wie bei den bisherigen diagnostischen Methoden, sondern auch Störungen wie Arrhythmien oder bradygastrische Phasen erkannt werden, die ebenso Symptome einer Gastroparese auslösen, wurde erstmals eine umfassende Diagnostik dieses Symptomenkomplexes möglich.

Fazit:^{SEP}Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in Zukunft neben einer besseren Diagnostik dieser Erkrankung auch individuell ermittelte medikamentöse Therapien wie Metoclopramid, Serotonin(5-HT₄)-Rezeptoragonisten und Motilin-Rezeptor-Agonisten evaluieren, um die für den Patienten die am besten geeignete Therapie auszuwählen. Dies ist aktuell mit den verfügbaren Testverfahren nicht machbar. Auf diese Weise sollen unnötige und mit Nebenwirkungen behaftete Therapien vermieden und Patienten früher mit erfolgversprechenderen und personalisierten Therapien behandelt werden. Auch wenn die gewonnenen Erkenntnisse einer Pilotstudie für den individuellen Probanden nur geringe therapeutische Konsequenzen haben werden, so überwiegt doch der zu erwartende Erkenntnisgewinn die überschaubaren Risiken und rechtfertigt damit die Durchführung dieser klinischen Prüfung.

3.3.4 Votum der Ethikkommission und Behördenmeldung

Das Ethikvotum (Bearbeitungsnummer: 2011-53) wurde am 30.11.2011 bei der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemäß §§ 20 - 24 MPG im Auftrag des Sponsors (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) eingeholt. Dies erfolgte nach § 3 (1) MPKPV mit dem internetbasierten Erfassungssystem des DIMDI (DIMDI-Vorlagen-Nummer: 00017130) durch Herrn Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein und Herrn Dr. Thomas Ettrich (Beauftragte des Sponsors).

3.3.5 Studienbeschreibung:

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Gruppen von Probanden mittels MMI untersucht, um somit die Magenentleerungszeit und die Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts zu messen und Unterschiede hinsichtlich der Amplitude beziehungsweise der Frequenz der peristaltischen Wellen im oberen Gastrointestinaltrakt zwischen den Gruppen zu detektieren. Dies erfolgte mit Hilfe des hochauflösenden dreidimensionalen 3D-Magma Detektor-Systems. Die erste Gruppe bestand aus Probanden mit langjährigem Diabetes mellitus, die älter als 50 Jahre sind und klinische Symptome einer Gastroparese/autonomen Neuropathie (postprandiale Übelkeit, Völlegefühl, Erbrechen) aufweisen. Eine weitere Gruppe bestand aus Probanden ab 50 Jahren ohne Beschwerden, die als „Matched-Pairs“ mit der ersten Gruppe (Geschlecht, Alter (Altersunterschied max. 5 Jahre)) korrelieren.

3.3.6 Probandeninformation und Einwilligungserklärung

Vor Beginn der Prüfung hatte jeder Proband dem Prüfer schriftlich seine Einwilligung erklärt, nachdem er zuvor in mündlicher und schriftlicher Form vollständig in für ihn verständlicher Weise über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt wurde. Der Inhalt dieser Aufklärungsinformation wurde auf der Einwilligungserklärung dokumentiert. Der Proband wird in Kenntnis gesetzt, falls während der Studie wesentliche neue Erkenntnisse über die Prüfmedikation auftreten.

Die Einwilligungserklärung des Probanden der Teilnahme an der klinischen Prüfung erfolgt mit Datum und Unterschrift des Probanden sowie des Arztes. Dem Probanden wird ein Exemplar der unterschriebenen Probandeninformation/Einwilligungserklärung ausgehändigt. Das zweite Exemplar legt der Arzt im Prüfordner ab.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bis zum Vorliegen einer rechtsgültigen Einwilligungserklärung des Probanden keinerlei Untersuchungen im Zusammenhang mit der Studie durchgeführt werden dürfen.

3.3.7 Studiendurchführung

Zur Echtzeitmessung und Visualisierung der Magen-/Darmmotilität mittels Magnetischem Marker Imaging (MMI) durch das 3D-Magma-System, legen sich die Studienteilnehmer auf ein normales Krankenhausbett. Es folgt eine Entspannungsphase über 15 Minuten in der die Probanden entspannende Musik über Kopfhörer eingespielt bekommen. Anschließend erfolgt die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) mittels EKG-Ableitung: Bei Testung der HRV unter tiefer Respiration atmet der liegende Proband über 1-2 min mit einer Frequenz von 6 Zügen / Minute. Die Dauer der Inspiration und Expiration beträgt jeweils 5 Sekunden. Es wird der Atemzyklus mit dem längsten R-R-Intervall während der Expiration ($R-R_{max}$) und dem kürzesten R-R-Intervall während der Inspiration ($R-R_{min}$) ermittelt und der Quotient $(R-R_{max})/(R-R_{min})$ als sog. E/I-Quotient berechnet. Bei einer metronomischen Atmung mit sechs Atemzügen pro Minute soll dieser altersabhängige Quotient größer 1,2 sein. Der grenzwertige Bereich liegt zwischen 1,1 und 1,2, pathologische Werte liegen bei $<1,1$ vor.

Tabelle 3 Altersbezogene Normwerte für Herzfrequenzvariabilität [26, 27]

Alter	E/I-Quotient	Alter	E/I-Quotient
<15 Jahre	1.24	46–50 Jahre	1.11
16–20 Jahre	1.23	51–55 Jahre	1.09
21–25 Jahre	1.20	56–60 Jahre	1.08
26–30 Jahre	1.18	61–65 Jahre	1.07
31–35 Jahre	1.16	66–70 Jahre	1.06
36–40 Jahre	1.14	71–75 Jahre	1.06
41–45 Jahre	1.12		

Anschließend wurde der magnetische Marker oral mit 50 ml Wasser eingenommen. Das 3D-Magma-System misst mittels über der Bauchdecke der Probanden lokalisierter Sensoren passiv das vom magnetischen Marker erzeugte Magnetfeld und kann so in Echtzeit kontinuierlich die dreidimensionale Lage des Markers im Raum darstellen und aufzeichnen. Die Zeit von der oralen Aufnahme des magnetischen Markers bis zum Verlassen des Magens geht in die Analyse ein. Parallel dazu können durch Veränderungen im Magnetfeld des magnetischen Markers, die durch Pendelbewegungen des Markers hervorgerufen werden, die Frequenz, die Intensität und die Dauer der gastrointestinalen Peristaltik angegeben werden. Maximal 4 Stunden nach Einnahme des magnetischen Markers endet die Messung. Kurze Unterbrechungen zum Beispiel Toilettengänge sind während der Messperiode möglich. Die Auswertung der MMI-Messung erfolgt durch Mitarbeiter des Studienteams.

Follow-Up pro Proband:

Nach 96 Stunden kann mittels des 3D-Magma Gerätes festgestellt werden, ob die Kapsel ausgeschieden wurde. Sollte die Kapsel zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausgeschieden worden sein, wird dem Probanden abführende Maßnahmen (z.B. Laktulose) empfohlen und nach weiteren 96 h eine erneute Kontrolle veranlasst.

Dauer der Intervention pro Proband:

Die Dauer der Intervention beträgt am 1. Tag maximal 4 Stunden. Der Follow-up-Termin geht bis zu 10 Minuten.

3.4. Statistik

3.4.1 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf dem primär interessierenden Vergleich der Gruppen 1 und 2 bzgl. des primären Endpunkts. Bei einer Gruppe von Gesunden wurde mit einer Frequenz der Magenperistaltik von 2,85 cpm (SD 0,15) gerechnet [28]. Um einen relevanten klinischen Effekt von einer Standardabweichung mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% zum Niveau 5% mit einem zweiseitigen t-Test zu finden, benötigt man 23 Probanden pro Gruppe. Unter Berücksichtigung eines moderaten Drop-Outs werden 25 Probanden pro Gruppe eingeschlossen.

3.4.2 Definition von Auswertungskollektiven

Die auszuwertende Intention-to-Treat-Population stellt alle Probanden dar, für welche die Ergebnisse des Testes vorliegen. Diese wird in die Analyse für den primären Endpunkt eingeschlossen.

Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, Grund- und Begleiterkrankungen, sowie die aktuelle Medikation wird aufgenommen. Die Anzahl der Probanden mit fehlenden Angaben oder Untersuchungsergebnissen (alle Variablen) wird dokumentiert.

3.4.3 Datenanalyse

Patientenmerkmale werden mit den Standardmethoden der deskriptiven Statistik beschrieben. Bezüglich des primären Endpunktes wird der Unterschied zwischen den Gruppen 1 (Diabetiker) und 2 (Kontrollgruppe) mit einer Mittelwertsdifferenz (mit 95%-Konfidenzintervall) aus einem linearen Regressionsmodell gemessen. In diesem Modell werden zusätzlich zum interessierenden Gruppeneffekt noch die Merkmale Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI, Blutglukosekonzentration und Zeichen der autonomen Polyneuropathie im EKG im Sinne der Confounderadjustierung aufgenommen. Die Analyse des sekundären Endpunkts „Intensität der peristaltischen Wellen“ erfolgt analog. Die Analyse der Zusammenhänge zu anderen Parametern der autonomen Neuropathie erfolgt deskriptiv anhand von Streudiagrammen und einfachen Korrelationsanalysen. Der Einfluss des Lebensalters auf die mit MMI messbaren Parameter der Magenmotilität erfolgt anhand des Vergleichs mit Daten aus einer vorangegangenen Pilotstudie. Es sind keine Interimsanalysen geplant. Die Ergebnisse von allen eingeschlossenen Probanden werden bzgl. der Sicherheit ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Zusammenfassung der Probandendaten aller Diabetiker

Tabelle 4 Zusammenfassung der Probandendaten aller Diabetiker

Prob.- Nr.	Geschlecht	Alter	Magen- entleerzeit (hh:mm:ss)	Frequenz im Magen (cpm)	Geschwindigkeit im Magen (cm/s)
001	W	64	0:30:00	2.637	0.052
002	M	67	0:19:13	2.871	0.062
003	M	70	0:30:36	2.930	0.081
004*	M	65	2:00:00	16.816*	0.032
005	W	81	0:15:44	3.164	0.046
007*	W	73	2:45:32	12.656*	0.051
008	M	59	1:27:18	2.695	0.073
010	M	55	0:10:21	2.871	0.075
011	W	65	0:10:02	2.930	0.040
014	M	59	2:07:00	2.637	0.071
016	M	67	0:56:51	2.930	0.058
017*	M	57	0:25:33	6.211*	0.083
018	W	65	2:20:13	2.988	0.064
020	M	62	1:49:00	3.047	0.082
021	W	59	0:14:26	3.050	0.080
022	M	58	0:17:50	2.754	0.083
023*	M	64	0:59:44	23.965*	0.069
025	W	53	2:26:25	3.223	0.063
028	W	65	0:50:00	3.047	0.089
030	M	51	0:27:45	2.754	0.071
036	W	61	0:34:09	3.223	0.080
039	W	51	0:14:40	2.930	0.065
041*	M	75	1:38:17	15.645*	0.071
045	M	74	1:01:41	2.988	0.071
050	W	53	1:49:32	2.930	0.126

In Tabelle 4 sind die Probandendaten von 25 Diabetikern dargestellt. Die hier aufgelisteten Daten beinhalten die Probandennummer, das Geschlecht, das Alter, die Magenentleerzeit, die Frequenz im Magen sowie die Kapselgeschwindigkeit im Magen. Die Altersspanne, der

11 weiblichen und 14 männlichen Probanden mit Diabetes mellitus, liegt zwischen 51 und 81 Jahren. Von 50 gemessenen Probanden sind 25 Diabetiker und 25 nicht Diabetiker, daher sind die Probandennummern in dieser Tabelle nicht fortlaufend. Der Buchstabe W steht für eine weibliche Probandin, während M für einen männlichen Probanden steht. Die Magenentleerzeit, die Frequenz im Magen sowie die Kapselgeschwindigkeit im Magen wurden mittels des 3D-MAGMA Systems ermittelt. Die markierten Zellen mit einem * in der Spalte „Frequenz im Magen“ und „Prob.-Nr.“ verweisen auf Patienten, bei denen technisch bedingt eine stark erhöhte Magenfrequenz gemessen wurde. Diese Werte wurden bei den folgenden Berechnungen nicht betrachtet.

In der folgenden Tabelle 5 sind alle statistisch relevanten Werte von Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 5 Statistische Werte von allen gemessenen Diabetikern (n=20)

	Alter	Magenentleerzeit (hh:mm:ss)	Frequenz im Magen (cpm)	Geschwindigkeit im Magen (cm/s)
Mittelwert	62.9	01:03:16	2.930	0.070
Minimum	51	00:10:02	2.637	0.032
Maximum	81	02:45:32	3.223	0.126
Std.- Abweichung	7,8	00:49:40	0.173	0.019
Median	64	00:50:00	2.930	0.071

Die vorliegende Tabelle zeigt die Auswertung der 20 Diabetiker. Beim Alter beträgt der Maximalwert 81 und der Minimalwert 51 Jahre. Der Mittelwert liegt bei 62.9 Jahren, die Std.-Abweichung bei 7.8 und der Median bei 64. Bei der Magenentleerzeit beträgt der Maximalwert 2:45:32 Stunden und der Minimalwert bei 10:02 Minuten. Der Mittelwert liegt bei 01:03:16 Minuten, die Std.-Abweichung bei 00:49:40 und der Median bei 00:50:00. Bei der Frequenz im Magen beträgt der Maximalwert 3.223 cpm und der Minimalwert 2.637 cpm. Der Mittelwert liegt bei 2.930 cpm, die Std.-Abweichung bei 0.173 und der Median bei 2.930. Bei der Geschwindigkeit im Magen beträgt der Maximalwert 0.126 cm/s und der Minimalwert 0.032 cm/s. Der Mittelwert liegt bei 0.07 cm/s, die Std.-Abweichung bei 0.019 und der Median bei 0.071.

In Tabelle 6 sind die weiteren Probandendaten von 25 Diabetikern dargestellt. Die hier aufgelisteten Daten beinhalten die Probandennummer, der E/I Quotient $(R-R_{\max})/ (R-R_{\min})$, die Körpergröße in cm, die Systole, die Diastole in mmHg als auch der BMI in kg/m^2 . Die markierten Zellen mit einem * in der Spalte „Prob.-Nr.“ verweisen auf Patienten, bei denen technisch bedingt eine stark erhöhte Magenfrequenz gemessen wurde. Diese Werte wurden bei den folgenden Berechnungen nicht betrachtet.

Tabelle 6 beinhaltet die Probandennummer, der E/I Quotient $(R-R_{\max})/ (R-R_{\min})$, die Körpergröße in cm, die Systole, die Diastole in mmHg als auch der BMI

Prob.-Nr.	E/I Quotient $(R-R_{\max})/ (R-R_{\min})$	Körpergröße (cm)	Systole (mmHg)	Diastole (mmHg)	BMI (kg/m^2)
001	1.16	158	154	67	28.84
002	1.04	172	145	78	35.90
003	1.14	164	135	64	28.00
004*	1.18	183	127	78	27.77
005	1.88	162	124	71	31.63
007*	1.05	170	135	50	26.30
008	1.23	165	114	74	27.55
010	1.17	184	132	91	25.99
011	1.09	168	138	93	27.99
014	1.38	178	146	78	41.03
016	1.11	181	161	90	25.03
017*	1.05	172	122	86	28.06
018	1.14	159	129	94	42.72
020	1.05	180	174	87	32.19
021	1.09	168	158	62	34.01
022	1.18	173	148	76	35.95
023*	1.12	178	158	83	32.19
025	1.11	172	128	84	33.80
028	1.05	164	144	82	24.54
030	1.07	180	139	87	28.40
036	1.05	152	137	80	31.60
039	1.31	172	120	78	24.68
041*	1.05	169	123	47	44.30
045	1.06	174	131	85	27.08
050	1.05	167	122	64	32.09

In Tabelle 7 sind die restlichen Probandendaten von 25 Diabetikern dargestellt. Die hier aufgelisteten Daten beinhalten die Probandennummer, das Körpergewicht in kg, die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, den Glukosewert in mmol/l als auch den Hba1c Wert in mmol/mol.

Tabelle 7 beinhaltet die Probandennummer, das Körpergewicht in kg, die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, den Glukosewert in mmol/l als auch den Hba1c Wert in mmol/mol.

Prob.-Nr.	Körpergewicht (kg)	Herzfrequenz (Schl./min)	Glukose (mmol/l)	Hba1c (mmol/mol)
001	72	88	8.1	50.4
002	106.2	60	6.4	27.6
003	75.3	69	9.5	67.8
004*	93	62	7.5	54.1
005	83	70	7.4	48.0
007*	76	86	9.9	50.82
008	75	71	5.6	61.75
010	88	75	2.2	42.09
011	79	70	9.8	76.5
014	130	100	9.7	49.73
016	82	85	8.4	48.9
017*	83	83	7.1	51.0
018	108	67	9.9	59.2
020	104.3	86	9.9	69.7
021	96	65	9.9	n/a
022	107.6	92	7.8	n/a
023*	102	89	8.1	60.3
025	100	78	6.7	51.9
028	66	73	6.7	47.54
030	92	60	7.3	45.36
036	73	97	9.5	58.9
039	73	73	7.9	54.1
041*	58	69	6.7	44.3
045	82	75	7.2	n.a.
050	89.5	76	9.6	50.82

4.2 Zusammenfassung der Probandendaten aller Nichtdiabetiker

Tabelle 8 Zusammenfassung der Probandendaten aller Nichtdiabetiker

Prob.-Nr.	Geschlecht	Alter	Magenentleerzeit (hh:mm:ss)	Frequenz im Magen (cpm)	Geschwindigkeit im Magen (cm/s)
006	M	58	1:50:22	3.105	0.054
009	M	56	2:00:22	2.871	0.054
012	M	77	0:30:59	2.578	0.098
013	W	70	0:21:25	2.812	0.064
015	M	66	2:23:20	3.340	0.059
019	W	50	0:22:36	2.930	0.081
024	M	77	2:09:46	2.754	0.106
026	W	52	0:24:41	2.871	0.092
027	W	51	1:39:21	3.223	0.056
029	W	51	1:00:35	3.047	0.057
031	M	63	0:12:40	2.930	0.067
032	M	64	0:36:36	3.110	0.051
033	M	73	2:01:08	3.050	0.053
034	M	67	2:05:10	2.988	0.106
035	M	70	2:19:47	2.871	0.036
037	M	52	1:09:09	2.810	0.146
038	W	73	2:17:07	2.930	0.046
040	M	53	0:31:10	2.988	0.077
042	W	69	0:32:02	3.110	0.093
043	W	76	3:03:25	3.047	0.080
044	M	63	0:48:17	2.871	0.105
046	M	60	0:02:13	3.633	0.071
047*	W	61	2:30:46	17.637*	0.047
048	W	60	0:38:44	2.812	0.098
049	W	56	0:07:15	2.930	0.069

In Tabelle 8 sind die Probandendaten von 25 Nichtdiabetikern dargestellt. Die hier aufgelisteten Daten beinhalten die Probandennummer, das Geschlecht, das Alter, die Magenentleerzeit, die Frequenz im Magen sowie die Kapselgeschwindigkeit im Magen. Von 50 gemessenen Probanden sind 25 Diabetiker und 25 nicht Diabetiker, daher sind die Probandennummern in dieser Tabelle nicht fortlaufend. Der Buchstabe W steht für eine weibliche Probandin, während M für einen männlichen Probanden steht. Die Magenentleerzeit, die Frequenz im Magen sowie die Geschwindigkeit im Magen wurden mittels des 3D-MAGMA Systems ermittelt. Die markierte Zelle mit * in der Spalte „Prob.-Nr.“ und „Frequenz im Magen“ verweist auf einen Patienten, bei dem technisch bedingt eine stark

erhöhte Magenfrequenz gemessen wurde. Dieser Proband wurde in den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt.

In der folgenden Tabelle 9 sind alle statistisch relevanten Werte von Tabelle 8 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 9 Statistische Werte von allen gemessenen Nichtdiabetikern (n=24)

	Alter	Magenentleerzeit (hh:mm:ss)	Frequenz im Magen (cpm)	Geschwindigkeit im Magen (cm/s)
Mittelwert	62.7	01:15:57	2.984	0.075
Minimum	50	00:02:13	2.578	0.036
Maximum	77	03:03:25	3.633	0.146
Std.-Abweichung	8,8	00:55:12	0.212	0.026
Median	63	01:00:35	2.930	0.069

Die vorliegende Tabelle 9 zeigt die Auswertung der 24 Nichtdiabetiker. Beim Alter beträgt der Maximalwert 77 und der Minimalwert 50 Jahre. Der Mittelwert liegt bei 62.7 Jahren, die Std.-Abweichung bei 8.8 und der Median bei 63. Bei der Magenentleerzeit beträgt der Maximalwert 3:03:25 Stunden und der Minimalwert bei 2:13 Minuten. Der Mittelwert liegt bei 01:15:57 Stunden, die Std.-Abweichung bei 00:55:12 und der Median bei 01:00:35. Bei der Frequenz im Magen beträgt der Maximalwert 3.633 cpm und der Minimalwert 2.578 cpm. Der Mittelwert liegt bei 2.984 cpm, die Std.-Abweichung bei 0.212 und der Median bei 2.930 . Bei der Geschwindigkeit im Magen beträgt der Maximalwert 0.146 cm/s und der Minimalwert 0.036 cm/s. Der Mittelwert liegt bei 0.075 cm/s, die Std.-Abweichung bei 0.026 und der Median bei 0.069.

In Tabelle 10 sind die Probandendaten von 25 Nichtdiabetikern dargestellt. Die hier aufgelisteten Daten beinhalten die Probandennummer, der E/I Quotient $(R-R_{\max}) / (R-R_{\min})$, die Körpergröße in cm, die Systole, die Diastole in mmHg und der BMI in kg/m^2 .

Tabelle 10 beinhalten die Probandennummer, der E/I Quotient (R-R_{max})/ (R-R_{min}), die Körpergröße in cm, die Systole, die Diastole in mmHg als auch der BMI in kg/m²

Prob.-Nr.	E/I Quotient (R-R_{max})/ (R-R_{min})	Körpergröße (cm)	Systole (mmHg)	Diastole (mmHg)	BMI (kg/m²)
006	1.13	158	131	70	23.63
009	1.04	186	124	65	26.33
012	1.46	180	153	83	23.46
013	1.12	168	148	82	28.70
015	1.10	177	127	91	26.49
019	1.20	160	130	77	38.28
024	1.12	165	151	93	25.71
026	1.11	163	171	88	47.42
027	1.05	180	106	78	29.32
029	1.05	170	125	86	20.76
031	1.05	180	113	80	25.31
032	1.05	178	128	68	23.67
033	1.56	173	103	57	31.64
034	1.05	173	135	74	24.93
035	1.09	175	128	46	23.67
037	1.05	170	128	86	23.88
038	1.05	168	125	51	25.86
040	1.12	185	110	77	27.47
042	n.v.	161	117	54	26.23
043	n.v.	165	123	66	30.12
044	n.v.	172	146	63	32.11
046	n.v.	182	141	92	27.77
047*	n.v.	156	134	71	26.71
048	n.v.	168	120	69	26.22
049	1.16	160	132	81	28.52

In Tabelle 11 sind die Probandendaten von 25 Nichtdiabetikern dargestellt. Die hier aufgelisteten Daten beinhalten die Probandennummer, das Körpergewicht in kg, die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, als auch den Glukosewert in mmol/l.

Tabelle 11 beinhalten die Probandennummer, das Körpergewicht in kg, die Herzfrequenz in Schläge pro Minute, als auch den Glukosewert in mmol/l.

Prob.-Nr.	Körpergewicht (kg)	Herzfrequenz (Schl./min)	Glukose (mmol/l)
006	59	87	8.9
009	91.1	65	5.7
012	76	70	5.3
013	81	82	6.2
015	83	149	5.9
019	98	70	5.6
024	70	82	6.0
026	126	74	6.0
027	95	78	5.2
029	60	75	4.9
031	82	66	6.0
032	75	85	7.2
033	94.7	130	8.7
034	74.6	84	5.6
035	72.5	60	6.6
037	69	74	5.1
038	73	73	6.5
040	94	77	5.7
042	68	80	6.0
043	82	72	9.3
044	95	70	5.8
046	92	72	6.0
047*	65	69	4.6
048	74	66	6.3
049	73	73	5.7

4.3 Gegenüberstellung des Mittelwertes mit Standardabweichung der Diabetiker und Nichtdiabetiker

Tabelle 12 Gegenüberstellung des Mittelwertes mit Standardabweichung des Alters, der Magenentleerzeit, der Magenfrequenz, der Geschwindigkeit im Magen, des Körpergewichtes, der Körpergröße, des BMIs, der Systole, der Diastole, der Herzfrequenz und des Glukosewertes der Diabetiker und Nichtdiabetiker.

Variable	Diabetiker (n=20)	Nichtdiabetiker (n=24)	p-Wert (t-Test)
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	
Alter	61.95 (7.77)	62.8 (8.99)	0.744
Magenentleerzeit (hh:mm:ss)	00:55:38 (00:46:51)	01:12:50 (00:54:05)	0.270
Magenfrequenz (cpm)	2.93 (0.173)	2.98 (0.211)	0.902
Geschw. im Magen (cm/s)	0.072 (0.018)	0.076 (0.025)	0.809
Körpergewicht (kg)	89.1 (16.3)	81.6 (14.7)	0.879
Körpergröße (cm)	169.65 (8.53)	171.5 (8.24)	0.459
BMI (kg/m²)	30.95 (5.16)	27.81 (5.53)	0.911
Systole (mmHg)	138.95 (15.12)	129.8 (15.88)	0.058
Diastole (mmHg)	79.25 (9.15)	74.04 (13.3)	0.155
Herzfrequenz (1/min)	76.5 (11.41)	79.75 (19.8)	0.519
Glukose (mmol/l)	7.98 (1.93)	6.26 (1.16)	0.049

Die vorliegende Tabelle 12 zeigt die Gegenüberstellung der Diabetiker (Gruppe 1) und Nichtdiabetiker (Gruppe 2). Das Alter der Diabetiker liegt bei 61.95 Jahre und bei den Nichtdiabetiker bei 62.8 Jahre. Der p-Wert liegt bei 0.744. Bei der Magenentleerzeit der

Diabetiker beträgt der Wert 00:55:38 Stunden und bei den Nichtdiabetikern 01:12:50 Stunden. Der p-Wert liegt bei 0.270. Die Magenfrequenz beträgt bei den Diabetikern 2.930 cpm und bei den Nichtdiabetikern 2.98 cpm. Der p-Wert liegt bei 0.902. Die Kapselgeschwindigkeit im Magen beträgt bei den Diabetikern 0.072 cm/s und bei den Nichtdiabetikern 0.076 cm/s. Der p-Wert liegt bei 0.809. Das Körpergewicht (kg) beträgt bei den Diabetikern 89.1 kg und bei den Nichtdiabetikern 81.60 kg. Der p-Wert liegt bei 0.879. Die Körpergröße beträgt bei den Diabetikern 169.65 cm und bei den Nichtdiabetikern 171.5 cm. Der p-Wert liegt bei 0.459. Der BMI liegt in Gruppe 1 bei 30.05 kg/m² und in Gruppe 2 bei 27.81 kg/m². Der p-Wert liegt bei 0.911. Die Systole beträgt bei den Diabetikern 138.95 mmHg und bei den Nichtdiabetikern 129.80 mmHg. Der p-Wert liegt bei 0.058. Die Diastole beträgt bei den Diabetiker 79.25 mmHg und bei den Nichtdiabetikern 74.04 mmHg. Der p-Wert liegt bei 0.155. Die Herzfrequenz liegt bei den Diabetikern bei 76.5 Schläge pro Minute und bei den Nichtdiabetikern bei 79.75 Schläge pro Minute. Der p-Wert liegt bei 0.519. Der Glukose Wert beträgt bei den Diabetikern 7.98 mmol/l und bei den Nichtdiabetikern 6.26 mmol/l. Der p-Wert liegt bei 0.049.

4.4 Deskription

4.4.1 Deskription der Frequenz der Magenperistaltik (cpm)

Die vorliegende Tabelle zeigt die Analyse der Variablen für die Magenperistaltik in cpm an. Dazu werden die statistisch relevanten Werte der Gruppe 1 (Diabetiker) und Gruppe 2 (nicht Diabetiker) miteinander verglichen. Der Median ist der mittlere Wert einer Zahlenverteilung. N gibt die Personenanzahl der Gruppe an. Mean ist der arithmetische Mittelwert. Quartile sind die Viertelwerte der unteren und oberen Grenze. Außerdem werden hier das Minimum und das Maximum dargestellt.

Tabelle 13 Deskription der Frequenz der Magenperistaltik (cpm)

	N	Mean	SD	Median	Min.	Lower Quartile	Upper Quartile	Max.
Gruppe 1	20	2.930	0.1733	2.930	2.637	2.842	3.047	3.223
Gruppe 2	24	2.984	0.2119	2.930	2.578	2.871	3.064	3.633

In Tabelle 13 werden die Werte der gemessenen Probanden aufgelistet und gibt die Frequenz der Magenperistaltik der Gruppe 1 und Gruppe 2 wieder. Der Großteil der Probanden hat eine Magenperistaltik zwischen 2.5 cpm und 3.6 cpm. Die geringste Magenfrequenz (Min.) lag in Gruppe 1 bei 2.637 cpm und in Gruppe 2 bei 2.578 cpm. Der maximale Wert lag in Gruppe 1 bei 3.223 cpm und in Gruppe 2 bei 3.633 cpm . Bei Gruppe 1 lag der arithmetische Mittelwert (Mean) bei 2.930 und in Gruppe 2 bei 2.984. Die Standardabweichung betrug in Gruppe 1 0.1733 und in Gruppe 2 0.2119. Die Verteilung des Mittelwertes (Median) lag bei beiden Gruppen bei 2.930. In Gruppe 1 lag das Lower Quartile bei 2.842 und in Gruppe 2 bei 2.871. Das Upper Quartile in Gruppe 1 bei 3.047 und in Gruppe 2 bei 3.064.

Tabelle 14 Gegenüberstellung der der Frequenz der Magenperistaltik in Gruppe 1 (Diabetiker) und Gruppe 2 (Nichtdiabetiker)

Freuenz der Magenperistaltik (cpm)	Anzahl in Gruppe 1 (n=20)	% in Gruppe 1	Anzahl in Gruppe 2 (n=24)	% in Gruppe 2
2.5-2.999	14	70	15	62.5
3-3.499	6	30	8	33.3
3.5-3.999	0	0	1	4.2

Die vorliegende Tabelle zeigt die Gegenüberstellung der Gruppe 1 (Diabetiker) und Gruppe 2 (Nichtdiabetiker) der Frequenz der Magenperistaltik. Hierbei wurde die Frequenz in drei Bereiche untergliedert und jeweils die Anzahl der Probanden und die Prozentzahl angegeben. Im Bereich von 2.5 bis 2.999 cpm waren es in der Gruppe 1 14 Probanden, was 70 % entspricht. In Gruppe 2 waren es 15 Probanden, was 62.5 % entspricht. Im zweiten Bereich 3.0 bis 3.499 cpm waren es bei Gruppe 1 sechs Probanden, was 30 % entspricht und in Gruppe 2 acht Probanden, was 33.3 % entspricht.

Im dritten Bereichen 3.5 bis 3.999 hatten wir in Gruppe 1 keine Probanden und in Gruppe 2 einen Probanden, was 4.2 % entspricht

4.4.2 Deskription der Magenentleerzeit in Minuten

Die vorliegende Tabelle zeigt die Analyse der Variablen für die Magenentleerzeit in Minuten an. Dazu werden die statistisch relevanten Werte der Gruppe 1 (Diabetiker) und Gruppe 2 (nicht Diabetiker) miteinander verglichen. Der Median ist der Mittelwert einer Zahlenverteilung. N gibt die Personenanzahl der Gruppe an. Mean ist der arithmetische Mittelwert. Quartile sind die Viertelwerte der unteren und oberen Grenze. Außerdem werden hier das Minimum und das Maximum dargestellt.

Tabelle 15 Deskription der Magenentleerzeit in Minuten

	N	Mean	SD	Median	Min.	Lower Quartile	Upper Quartile	Max.
Gruppe 1	20	55.60	46.80	32.50	10.00	17.50	92.50	146.00
Gruppe 2	24	72.79	53.99	54.50	2.00	29.50	122.00	183.00

In Tabelle 15 werden die Werte der jeweils gemessenen Probanden aufgelistet und gibt die Magenentleerzeit in Minuten der Gruppe 1 und Gruppe 2 wieder. In Gruppe 1 lag die max. Magenentleerzeit bei 146 Minuten und in Gruppe 2 bei 183 Minuten. Die geringste Magenentleerzeit lag in Gruppe 2 bei 2 Minuten und die längste in Gruppe 1 bei 10 Minuten. Bei Gruppe 1 lag der arithmetische Mittelwert (Mean) bei 55.6 Minuten und in Gruppe 2 bei 72.79 Minuten. Die Verteilung des Mittelwertes (Median) lag bei Gruppe 1 bei 32.50 und in Gruppe 2 bei 54.50. Das Lower Quartile wies in Gruppe 1 einen Wert von 17.5 und das Upper Quartile 92.5 auf. Bei Gruppe 2 hingegen lag das Lower Quartile bei 29.50 und das Upper Quartile bei 122.

4.4.3 Deskription der Geschwindigkeit im Magen (cm/s)

Die vorliegende Tabelle zeigt die Analyse der Variablen für die Geschwindigkeit im Magen an. Dazu werden die statistisch relevanten Werte der Gruppe 1 (Diabetiker) und Gruppe 2 (Nichtdiabetiker) miteinander verglichen. Der Median ist der Mittelwert einer Zahlenverteilung. N gibt die Personenanzahl der Gruppe an. Mean ist der arithmetische Mittelwert. Quartile sind die Viertelwerte der unteren und oberen Grenze. Außerdem werden hier das Minimum und das Maximum dargestellt.

Tabelle 16 Deskription der Geschwindigkeit im Magen (cm/s)

	N	Mean	SD	Median	Min	Lower Quartile	Upper Quartile	Max
Gruppe 1	20	0.07	0.018	0.07	0.04	0.06	0.08	0.13
Gruppe 2	24	0.08	0.026	0.07	0.04	0.06	0.09	0.15

In Tabelle 16 werden die statistisch relevanten Werte der gemessenen Probanden aufgelistet und gibt die Geschwindigkeit im Magen der Gruppe 1 und Gruppe 2 wieder. Die Probanden in Gruppe 1 haben eine Geschwindigkeit im Magen zwischen 0.04 und 0.13 cm/s, wobei in Gruppe 2 die Probanden eine Geschwindigkeit im Magen von 0.04 cm/s bis 0.15 cm/s aufweisen. Bei Gruppe 1 und 2 lag der arithmetische Mittelwert (Mean) bei 0.07 und 0.08. Die Standardabweichung (SD) lag in Gruppe 1 bei 0.018 und in Gruppe 2 bei 0.026. Die Verteilung des Mittelwertes lag bei beiden Gruppen ebenfalls bei 0.07. Das Lower Quartile wies in Gruppe 1 einen Wert von 0.06 und das Upper Quartile 0.08 auf. Bei Gruppe 2 hingegen, lag das Lower Quartile bei 0.06 und das Upper Quartile bei 0.09.

4.5 Spearman'schen Korrelationskoeffizient

4.5.1 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und der E/I-Quotient

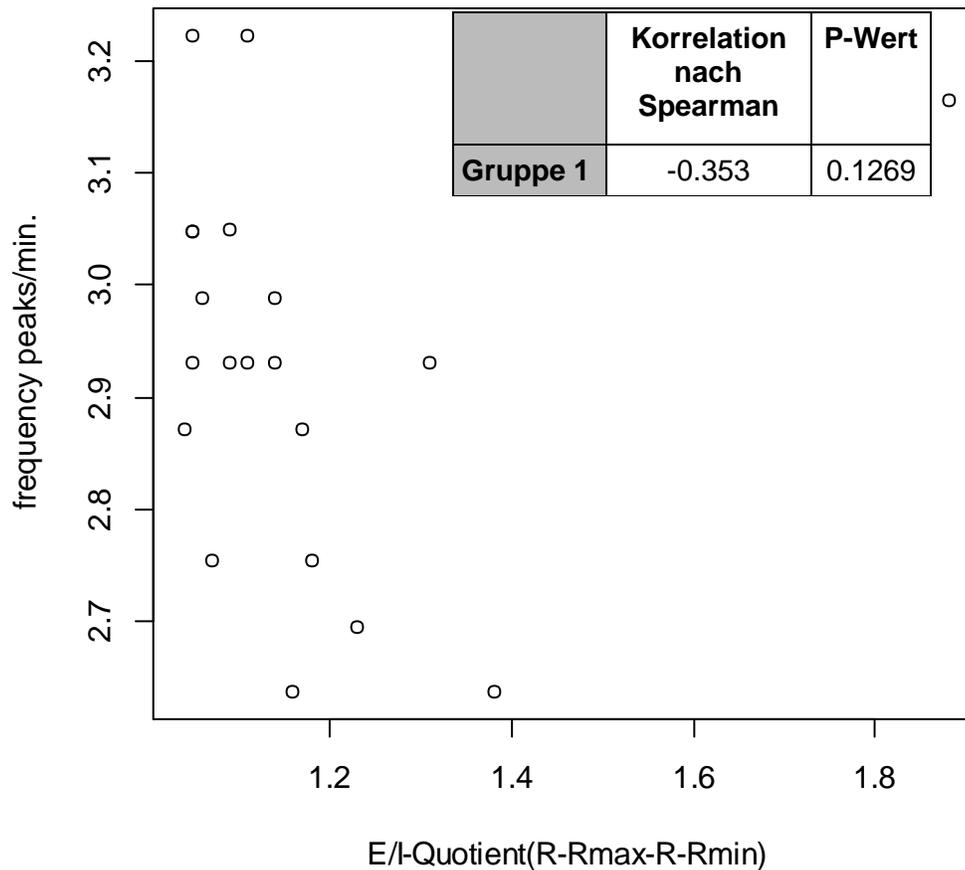


Abbildung 9 Streudiagramm der Magenfrequenz und der E/I-Quotient, für Diabetiker

Abbildung 9 zeigt das Streudiagramm der Magenfrequenz und der E/I-Quotient, für Diabetiker. Auf der X-Achse ist der E/I-Quotient ($R-R_{\max}-R-R_{\min}$) und auf der Y-Achse die Magenfrequenz in cpm zu sehen. Es ist eine Häufung der Punkte auf der X-Achse zwischen 0 bis 1.2 und auf der Y-Achse zwischen 2.9 und 3 cpm festzustellen.

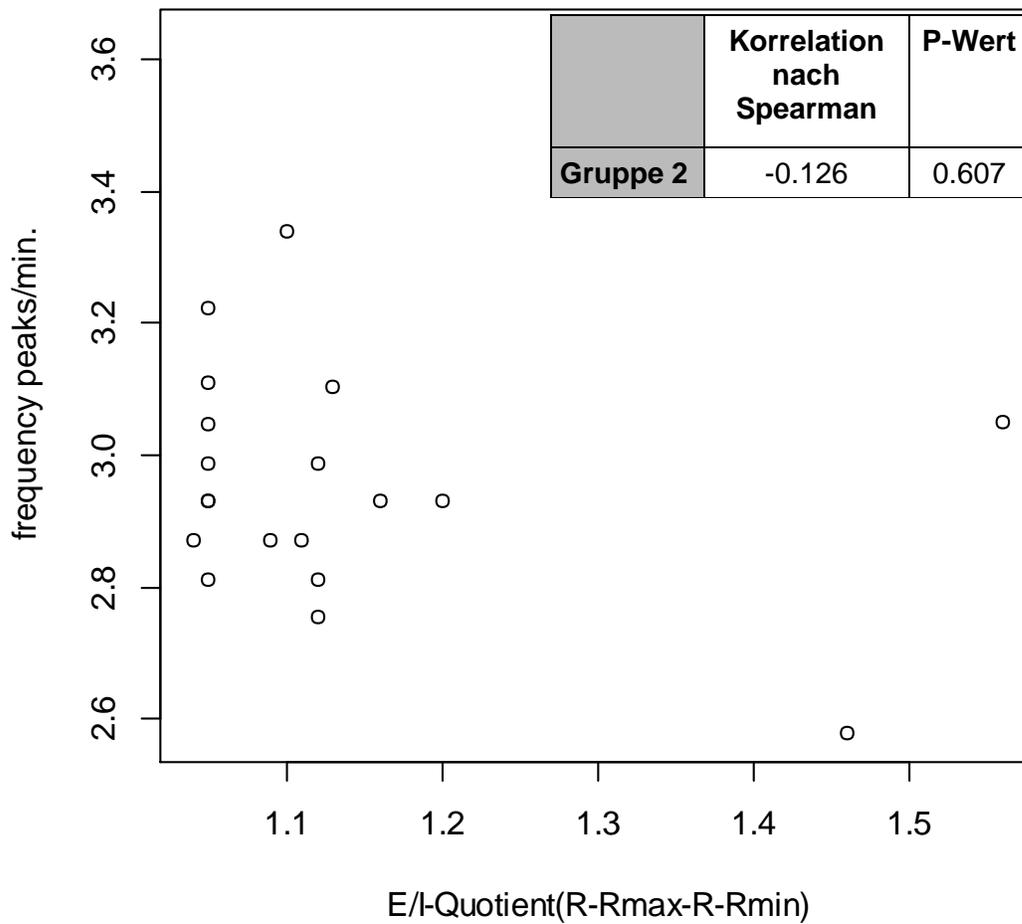


Abbildung 10 (Streudiagramm) der Magenfrequenz und der E/I-Quotient, für Nichtdiabetiker

Abbildung 10 zeigt das Streudiagramm der Magenfrequenz und der E/I-Quotient, für Nichtdiabetiker. Auf der X-Achse ist der E/I-Quotient ($R-R_{\max}-R-R_{\min}$) und auf der Y-Achse die Magenfrequenz in cpm zu sehen. Es ist eine Häufung der Punkte auf der X-Achse zwischen 1.0 bis 1.1 und auf der Y-Achse zwischen 2.8 und 3.2 cpm festzustellen.

4.5.2 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und des Hba1c Wertes

Die X-Achse zeigt den Hba1c Wert in mmol/mol an, wobei die Y-Achse die Frequenz der Magenperistaltik in cpm wieder gibt.

Es ist eine Häufung der Kreuze auf der X-Achse zwischen 40-60 mmol/mol und auf der Y-Achse bei ca. 3cpm festzustellen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0.254 und der p-Wert liegt bei 0.326

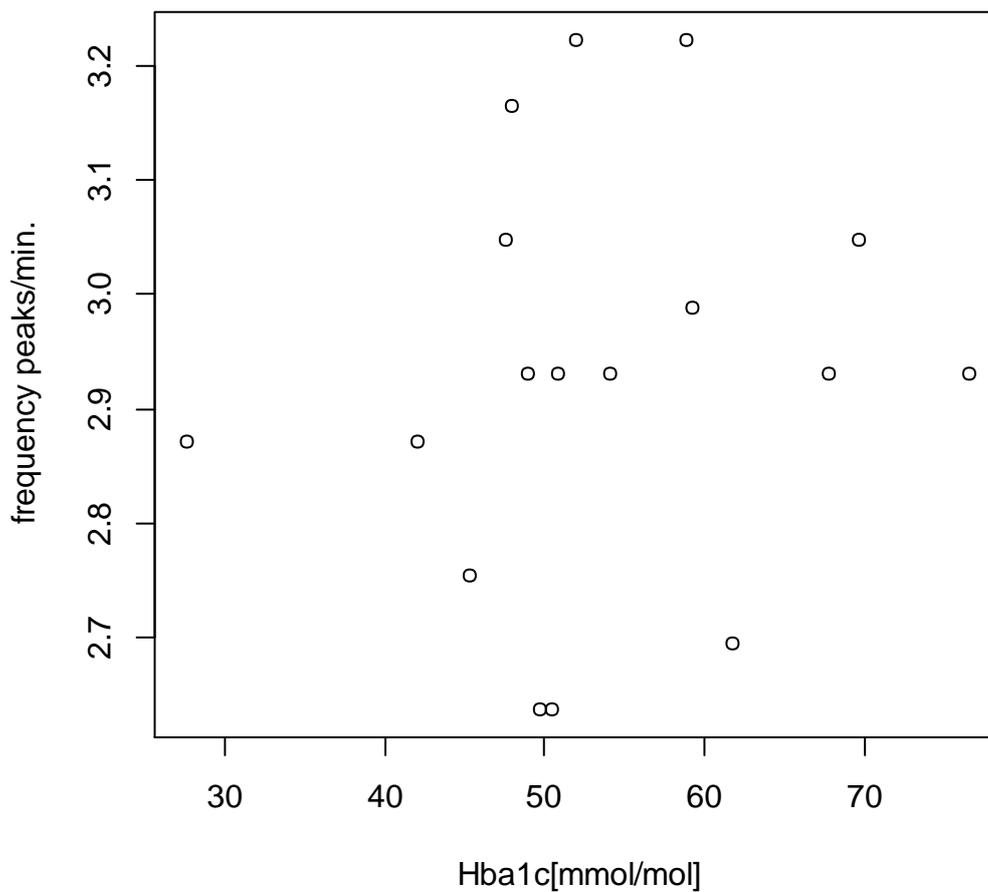


Abbildung 11 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und des Hba1c Wertes der 20 gemessenen Diabetiker an.

4.5.3 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und der Intensität der Beschwerden.

Die X-Achse zeigt die Intensität der Beschwerden an, wobei die Y-Achse die Frequenz der Magenperistaltik in cpm wieder gibt. Unter Beschwerden versteht man z.B. Übelkeit, Übereben nach dem Essen, Völlegefühl sowie Magenschmerzen beim Essen. Die detaillierten Angaben können aus dem Fragebogen entnommen werden.

Die Intensität gliedert sich folgendermaßen.

- 0: tägliche Beschwerden,
- 1: häufige Beschwerden (2-3 x/ Woche)
- 2: seltene Beschwerden (2-3x/ Monat)
- 3: keine Beschwerden

Die meisten Patienten wiesen tägliche Beschwerden auf, deshalb ist bei Null eine Häufung zu erkennen.

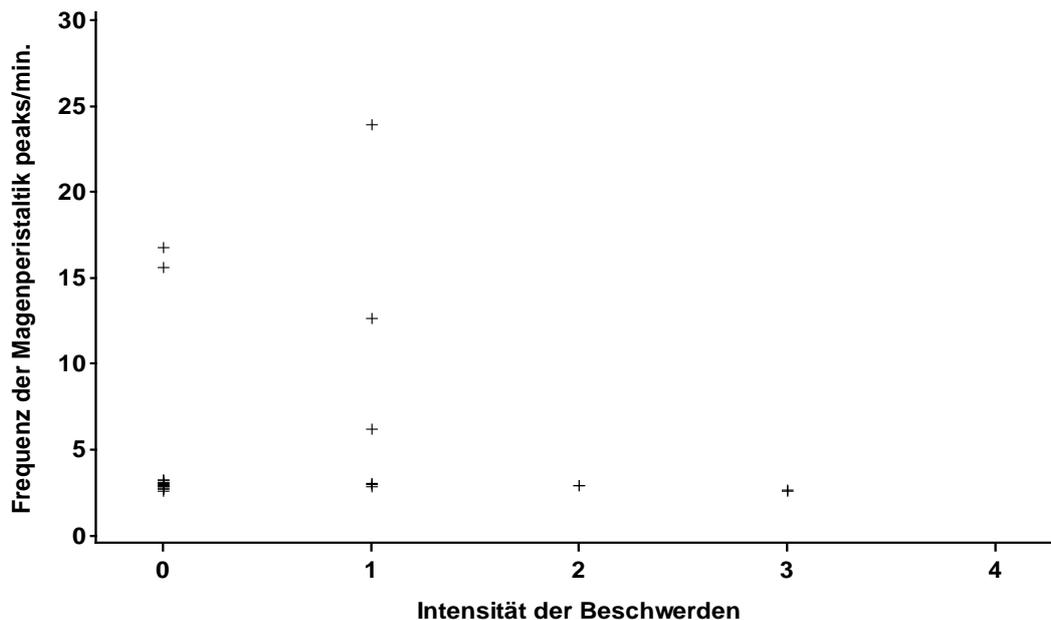


Abbildung 12 Spearman'schen Korrelationskoeffizient der Magenfrequenz und der Intensität der Beschwerden der gemessenen 25 Diabetiker an.

4.6 Gegenüberstellung der Diabetiker Typ 1 und Typ 2

Auf der X-Achse sind die Diabetiker vom Typ 1 und Typ 2 zu sehen. Wobei die Y-Achse die Frequenz der Magenperistaltik in cpm wieder gibt. Die meisten unserer Probanden weisen einen Typ 2-Diabetes auf, nur 4 unserer Probanden hatten einen Typ 1-Diabetes.

Tabelle 17 Aufteilung der Diabetiker in Typ 1 und Typ 2

Prob.-Nr.	Typ 1	Typ 2
001		X
002		X
003		X
004*		X
005		X
007*	X	
008		X
010		X
011		X
014	X	
016		X
017*		X
018		X
020		X
021		X
022	X	
023*		X
025		X
028		X
030		X
036		X
039		X
041*		X
045		X
050	X	

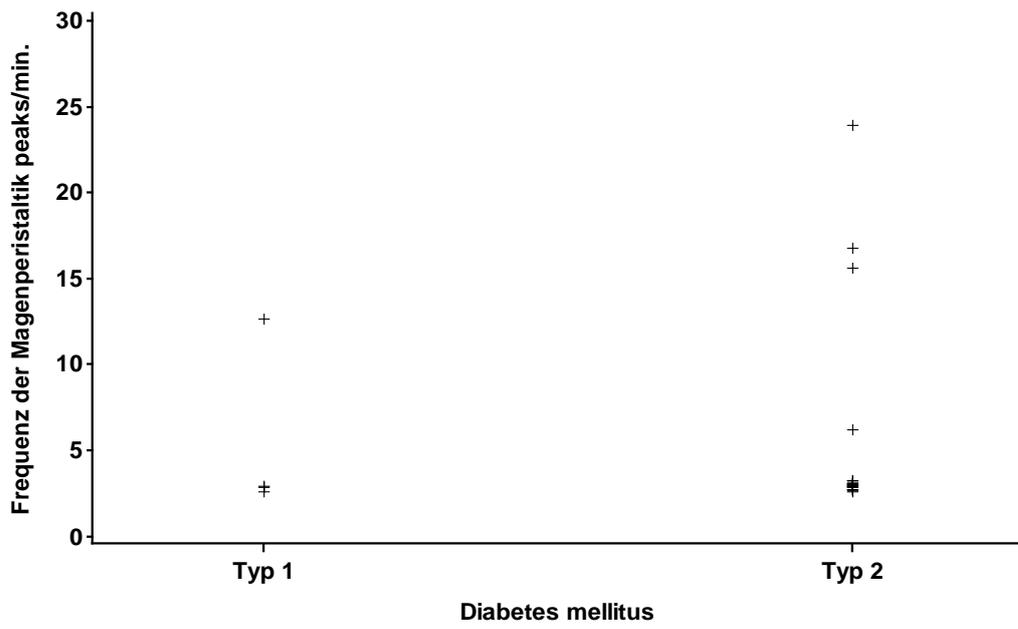


Abbildung 13 Gegenüberstellung der Diabetiker Typ 1 und Typ 2 der gemessenen 20 Diabetiker

4.7 Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen

Vergleich zwischen Diabetikern und gesunden Probanden. Die Probanden wurden sowohl im Geschlecht als auch im Alter (max. Altersunterschied von 5 Jahren) in Matched-Pairs gegenübergestellt. Die markierten Zellen mit einem * verweisen auf Patienten, bei denen technisch bedingt eine stark erhöhte Magenfrequenz gemessen wurde. Diese Werte wurden bei den Berechnungen nicht betrachtet.

Tabelle 18 Gegenüberstellung der männlichen Nichtdiabetiker mit den männlichen Diabetikern in Matched-Pairs im max. Altersunterschied von 5 Jahren.

	Nichtdiabetiker (männlich)		Matched- Pairs	Diabetiker (männlich)	
	Prob.-Nr.	Alter		Prob.-Nr.	Alter
1	37	52		30	51
2	40	53		10	55
3	09	56		17*	57
4	06	58		22	58
5	46	60		08	59
6	31	63		14	59
7	08	63		20	62
8	32	64		23*	64
9	15	66		04*	65
10	34	67		02	67
11	35	70		23	67
12	33	73		03	70
13	12	77		45	74
14	24	77		41*	75

Tabelle 19 Gegenüberstellung der weiblichen Nichtdiabetiker mit den weiblichen Diabetikern in Matched-Pairs im max. Altersunterschied von 5 Jahren

	Nichtdiabetiker (weiblich)		Matched- Pairs	Diabetiker (weiblich)	
	Prob.-Nr.	Alter		Prob.-Nr.	Alter
15	19	50		39	51
16	27	51		25	53
17	29	51		50	53
18	26	54		21	59
19	49	56		36	61
20	48	60		1	64
21	47*	61		11	65
22	42	69		18	65
23	13	70		28	65
24	38	73		7*	73
25	43	76		5	81

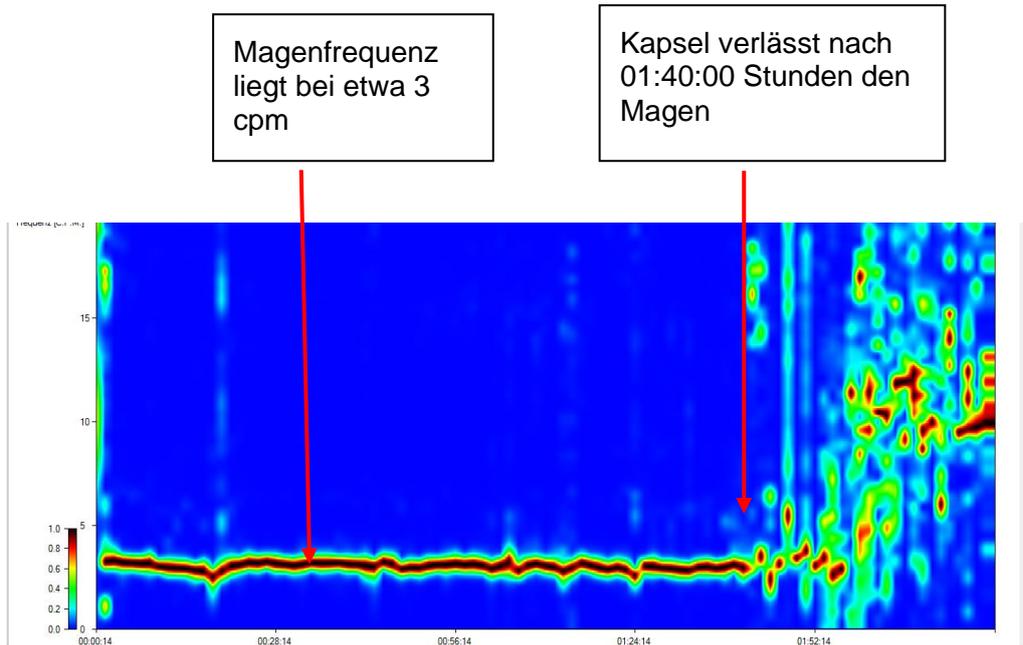


Abbildung 14 Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen.

Abbildung 14 zeigt den optimalen Verlauf einer Frequenzanalyse der Bewegung des magnetischen Markers im Magen. Die Y-Achse gibt die Magenfrequenz und die X-Achse den zeitlichen Verlauf [hh:mm:ss] an.

Zu Beginn der Messung verläuft die gemessene Magenfrequenz nahezu kontinuierlich bei 3 cpm. Die Farbunterschiede zeigen an, wie exakt der gemessene Wert mit dem berechneten Wert der Magenfrequenz übereinstimmt. Auf der linken Seite in Abbildung 14 ist der Farbverlauf zu sehen. Dabei entspricht schwarz, mit einem Wert von 1 einer nahezu 100 prozentigen Übereinstimmung zwischen berechneter und gemessener Frequenz. Dagegen ist blau, die als Hintergrundfarbe gewählt wurde, als Aufenthaltsort des magnetischen Markers auszuschließen. Nach einer Zeit von ungefähr 01:40:00 Stunden verlässt der magnetische Marker den Magen, das wird dadurch ersichtlich, dass die gemessene Magenfrequenz von 3 cpm übergeht in ein undefiniertes Schwanken. Die Frequenz ist nicht mehr eindeutig messbar, was in einer Art Rauschen resultiert. Dieses Rauschen definiert sich durch Farbverläufe zwischen rot und grün, wobei kaum schwarz mehr sichtbar ist.

Im Folgenden wird zwei Gegenüberstellung eines weiblichen Matched-Pairs im Altersunterschied von bis zu 5 Jahren visualisiert.

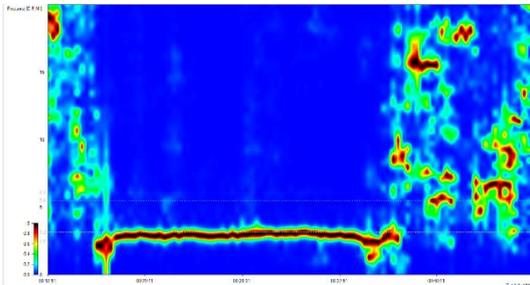


Abbildung 15: Frequenzanalyse von Proband 19

Abbildung 15:
Proband 19 gesund 50 Jahre W
Magenfrequenz: 2.930 cpm
Entleerung: 00:22:36h
Geschw. im Magen: 0,081 cm/s

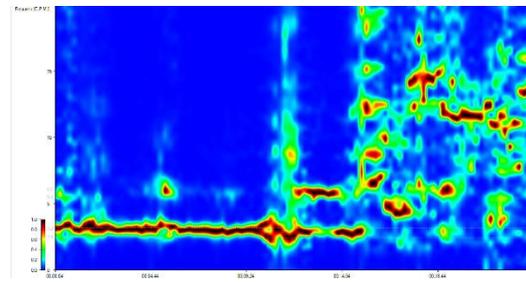


Abbildung 16: Frequenzanalyse von Proband 39

Abbildung 16:
Proband 39 Diabetiker 51 Jahre W
Magenfrequenz: 2.930 cpm
Entleerung: 00:14:40h
Geschw. im Magen: 0,065 cm/s

Abbildung 15 und 16 zeigen einen direkten Vergleich der Frequenzanalyse zwischen einer Diabetikerin und einer gesunden Probandin im oberen Gastrointestinaltrakt im Matched-Pairs im Altersunterschied von einem Jahr. Beide Personen sind weiblich und zwischen 50 und 51 Jahre alt. Beide Abbildungen zeigen einen nahezu perfekten Verlauf.

Zu Beginn der Messung verläuft die gemessene Magenfrequenz in beiden Abbildungen nahezu kontinuierlich bei 3 cpm.

Bei der Magenfrequenz ist in beiden Abbildungen kein signifikanter Unterschied festzustellen. Auch der Abgang der Kapsel in das Duodenum ist bei beiden Abbildungen gut zu erkennen. Bei Abbildung 15 ist zu Beginn der Messung noch die Speiseröhre zu sehen. Dies ist durch den undefinierten Verlauf zu erkennen.

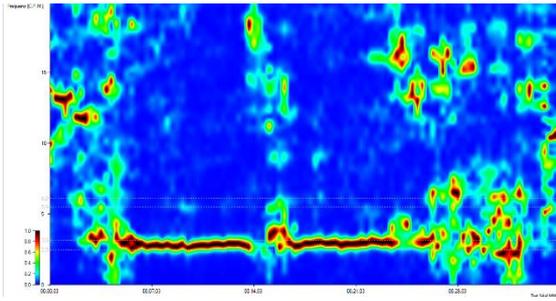


Abbildung 17 Frequenzanalyse von Proband 26

Proband 26 gesund 54 Jahre W

Magenfrequenz: 2.871 cpm.

Entleerung: 00:24:41 Stunden

Geschwindigkeit im Magen: 0.092 cm/s

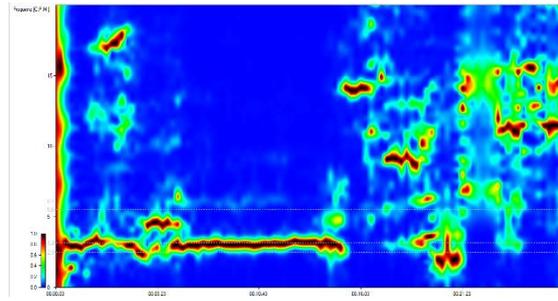


Abbildung 18 Frequenzanalyse von Proband 21

Proband 21 Diabetiker 59 Jahre W

Magenfrequenz: 3.050 cpm.

Entleerung: 00:14:26 Stunden

Geschwindigkeit im Magen: 0.080 cm/s

In Abbildung 17 und 18 werden die Frequenzanalysen des oberen Gastrointestinaltrakts zwischen einer Diabetikerin und einer gesunden Probandin verglichen. Der Altersunterschied der beiden Patienten beträgt fünf Jahre. Beide Personen sind weiblich zwischen 54 und 59 Jahre alt. Beide Abbildungen zeigen einen Verlauf, der dem in Abbildung 14 dargestellten Optimum fast gleichsteht. Zu Beginn der Messung verläuft die gemessene Magenfrequenz in beiden Abbildungen kontinuierlich bei etwa 3 cpm. Während in Abbildung 17 der magnetische Marker 00:24:00 Stunden im Magen verweilt, verlässt er in Abbildung 18 den Magen nach gerade mal 00:14:26 Stunden.

Im Folgenden werden zwei Gegenüberstellung eines männlichen Matched-Pairs im Altersunterschied von bis zu 5 Jahren visualisiert.

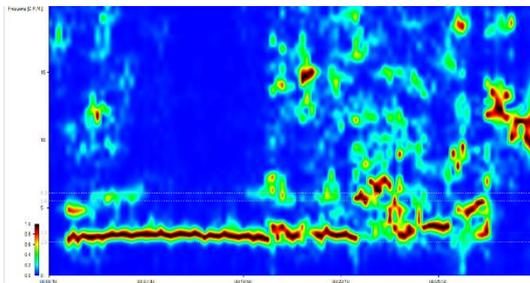


Abbildung 19: Frequenzanalyse von Proband 40

Abbildung 19

Proband 40 gesund 53 Jahre M

Magenfrequenz: 2.988 cpm.

Entleerung: 00:31:00 Stunden

Geschwindigkeit im Magen: 0.077 cm/s

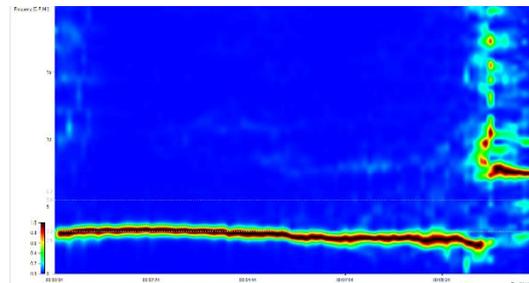


Abbildung 20: Frequenzanalyse von Proband 10

Abbildung 20

Proband 10 Diabetiker 55 Jahre M

Magenfrequenz: 2.871 cpm.

Entleerung: 00:10:00 Stunden

Geschwindigkeit im Magen: 0.075 cm/s

In Abbildung 19 und 20 werden die Frequenzanalysen, des oberen Gastrointestinaltrakts zwischen einem Diabetiker und einem gesunden Probanden verglichen. Der Altersunterschied der beiden Patienten beträgt zwei Jahre. Beide Personen sind männlich und über 50 Jahre alt. Beide Abbildungen zeigen einen Verlauf, der dem in Abbildung 14 dargestellten Optimum fast gleichsteht. Zu Beginn der Messung verläuft die gemessene Magenfrequenz in beiden Abbildungen kontinuierlich bei etwa 3 cpm. Während in Abbildung 19 der magnetische Marker 00:31:00 Stunden im Magen verweilt, verlässt er in Abbildung 20 den Magen nach gerade mal 00:10:00 Stunden.

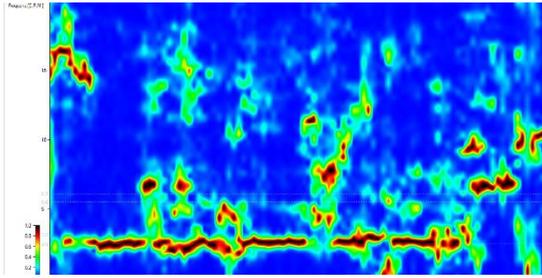


Abbildung 21 Frequenzanalyse von Proband 12

Abbildung 21:

Proband 12 gesund 77 Jahre M

Magenfrequenz: 2.578 cpm.

Entleerung: 00:30:00 Stunden

Geschwindigkeit im Magen: 0.098 cm/s

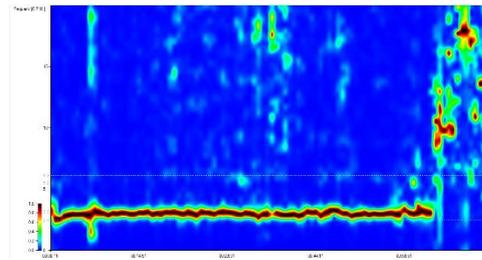


Abbildung 22 Frequenzanalyse von Proband 45

Abbildung 22:

Proband 45 Diabetiker 74 Jahre M

Magenfrequenz: 2.988 cpm.

Entleerung: 01:01:00 Stunden

Geschwindigkeit im Magen: 0.071 cm/s

In Abbildung 21 und 22 werden die Frequenzanalysen des oberen Gastrointestinaltrakts zwischen einem Diabetiker und einem gesunden Probanden verglichen. Der Altersunterschied der beiden Patienten beträgt drei Jahre. Beide Personen sind männlich und zwischen 74 und 77 Jahre alt.

Abbildung 21 zeigt einen kontinuierlichen Verlauf bei einer Magenfrequenz von etwa 2.578 cpm, mit kurzen Desorientierungen des Markers. Der Abgang der Kapsel ist nach 00:30:00 Stunden zu erkennen.

Abbildung 22 zeigt einen Verlauf, der dem in Abbildung 14 dargestellten Optimum fast gleichsteht. Es ist ein gleichbleibender Wert zu verzeichnen, der beibehalten wird, bis der magnetische Marker den Magen, bei 01:01:00 Stunden verlässt.

5. Diskussion

Ziel der Studie war es, die Eignung des Magnetischen Marker Imaging (MMI) zur diagnostischen Untersuchung bei klinischem Verdacht einer Gastroparese bei Diabetes mellitus zu evaluieren und soweit möglich, das Ausmaß der Erkrankung quantitativ darzustellen. Für diese Bewertung wurden die klinische Symptomatik, Magenentleerungszeit und ein Composite aus Frequenz, Amplitude, Geschwindigkeit der migratorischen Motorkomplexe herangezogen.

Entgegen den Erwartungen konnten bei der Gruppe der Diabetiker im Vgl. zum Nicht Diabetiker keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Auch wurde kein Trend zur niedrigen Magenfrequenz sichtbar, welcher bei den Diabetiker erwartet wurde. Ebenso konnten keine nennenswerten Korrelationen verzeichnet werden. Die Frequenz der Magenperistaltik als primärer Endpunkt dieser Studie zeigt keinerlei statistischen Abweichungen. Zu den sekundären Endpunkten zählt die Intensität der peristaltischen Wellen, auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Daher war es auch nicht möglich konkrete Zusammenhänge zu erkennen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Intensität keinen Einfluss auf die Frequenz hat.

Hinsichtlich der weiteren erhobenen klinischen Parameter der Probandengruppen, wie Hinweise einer Polyneuropatie (verminderte atemabhängige Herzfrequenzvariabilität), Körpergröße, Körpergewicht und BMI-Index konnten folgende Erkenntnisse gezogen werden: bei diesen Parametern konnten bei beiden Probandengruppen keine signifikante Werte verzeichnet werden. Auch hier lassen sich keine klinischen signifikanten Korrelationen mit dem Ergebnis dem magnetischen Monitoringverfahren ziehen. Für die Magenfrequenz sind diese Parameter daher von nicht relevanter Bedeutung. Bei der Diabetikergruppe waren etwas dickere Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von 30.95 kg/m² vertreten. In der Studie wurden ausschließlich Probanden untersucht, welche das Mindestalter von 50 Jahren überschritten haben. In einer Vorgängerstudie, in der ebenfalls die Frequenz der Magenperistaltik untersucht wurde, wurden die Probanden jedoch ohne eine stärkere Alterseingrenzung untersucht [19]. Anhand der Ergebnisse wird auf eine Irrelevanz des Alters geschlossen. Als Folge dessen eignet sich das Verfahren des Magnetischen Markers Imaging zu diagnostischen Untersuchungen bei v.a. diabetische Gastroparese nicht. Allerdings kann das Verfahren zu Muskelkontraktionsmessungen verwendet werden mit Verzicht auf ionisierter Strahlung. In der Studie von Jan. 2006 - Feb. 2007 von Ulrike Schöne wurde die Korrelation

des EGG-Verfahrens und des MMI-Verfahrens untersucht. Ziel war es die Bewegung des Markers im Magen teilweise unter Einfluss von Ess- und Trinkgewohnheiten nachzuvollziehen [19]. Mit Hilfe des EGG-Verfahrens lässt sich die myoelektrische Magenaktivität beschreiben. Dies erfolgt über Elektroden, welche im Gegensatz zu anderen üblichen Verfahren lediglich auf der Hautoberfläche angebracht werden und somit nicht in den Körper des Patienten eindringen. Die Elektroden registrieren die myoelektrischen Signale des Magens und leiten diese an eine Software weiter, welche die empfangenen Daten visualisiert, analysiert und speichert. [19].

Im Unterschied zu dieser vorliegenden Studie ist die Auswahl der Zielpopulation. So beschränkt sich Schöne ausschließlich auf gesunde Probanden zwischen 21 und 67 Jahren. Genauere Information bzgl. Geschlechts, durchschnittliches Alter, Größe, Gewicht und BMI lassen sich der Tabelle 20 entnehmen. Die Bedingungen der Teilnahme der Studie umfassen eine Altersgrenze von 18 bis 75 Jahren sowie ein gesunder Magen ohne vorherige Komplikationen [19]. In der vorliegenden Studie ist der Median des Alters und des BMIs der Nicht-Diabetiker deutlich höher als in der Studie von Schöne. Dieses Merkmal weist allerdings keinen nennenswerten Unterschied in der Peristaltik auf.

Tabelle 20 Übersicht genereller Informationen über die Probanden in der Studie von Schöne [19]

	<i>n</i>	<i>Alter in Jahren</i> <i>M und SD</i>	<i>Größe in m</i> <i>M und SD</i>	<i>Gewicht in kg</i> <i>M und SD</i>	<i>Body Mass Index in kg/cm²</i> <i>M und SD</i>
Frauen	11	35,8+/- 11,6	1,70+/- 0,05	67,1+/- 9,41	23,2+/- 3,14
Männer	10	40,4+/- 13,6	1,79+/- 0,04	82,3+/-8,36	25,7+/- 2,17
Probanden insgesamt	21	38,0+/- 12,5	1,74+/- 0,06	74,3+/- 11,7	24,4+/- 2,93

Zum Vergleich von den 2 Verfahren (MMI und EGG) wurden Mehrfachmessungen durchgeführt, wobei in einem 4-wöchigen Zeitrahmen 4 Testpersonen jeweils 4-mal getestet wurden. Die gemessene Magenfrequenz ist niedriger als die Magenfrequenz, die in dieser Studie verzeichnet wurde. Der Unterschied ist jedoch nicht-signifikant und kann vernachlässigt werden. Eine grafische Gegenüberstellung wird in Abbildung 67 dargestellt [19].

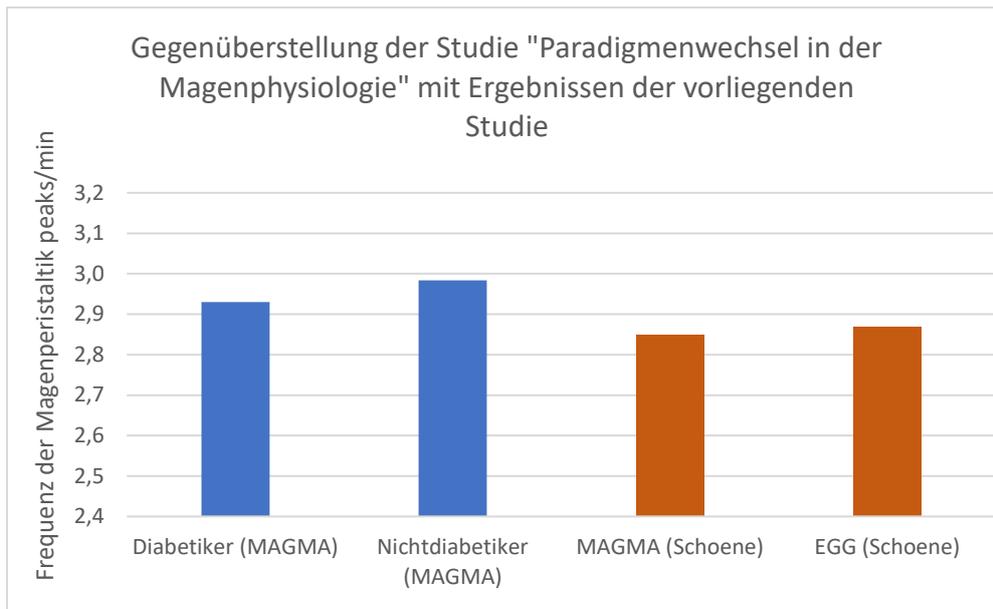


Abbildung 23 Gegenüberstellung der „Magenfrequenz in Paradigmenwechsel in der Magenphysiologie“ mit Ergebnissen der vorliegenden Studie [19]

Schöne erkennt dabei eine deutliche Korrelation zwischen den Messergebnissen des EGG-Verfahrens und des MMI-Verfahrens. Beide Verfahren eignen sich für die Ermittlung der Magenfrequenz. Für das Alter, die Magenentleerungszeit und den BMI lässt sich wie zu erwarten keine Zusammenhänge erschließen [19].

Weiterhin untersuchte Schöne den Einfluss Trink- und Essgewohnheiten bei der Messung. Dabei wurde erst 15 Minuten lang das EGG-Verfahren verwendet. Nach dem Einnehmen des Markers wird simultan das MMI-Verfahren und das EGG-Verfahren zum Messen benutzt. Anschließend erfolgt entweder der Trinkversuch mit einem Standardgetränk oder der Essversuch mit einem Standard Brötchen. Die Messung wird weitere 90 Minuten durchgeführt [19].

Nach dem Versuch wird ersichtlich, dass das Essen und Trinken wenig Einfluss auf die Magenfrequenz haben. Nur 4 von 7 Probanden notieren einen Frequenzabfall von lediglich 0.1 – 0.2 cpm. Laut diesem Ergebnis wäre es nicht zwingend notwendig gewesen, die Nüchternheit der Probanden als Bedingung vorzugeben, da die Abweichung der Magenfrequenz von zu vernachlässigender Signifikanz ist [19].

Im Allgemeinen ist zu sagen, dass die Messungen technisch gut durchführbar waren, da der Messraum von elektromagnetischen Geräten frei war. Dadurch kam es zu keinen unerwünschten Signalstörungen. Es befand sich auch keine Störquelle wie z.B. ein Aufzug in der Nähe des Messraumes, was laut Hersteller ebenfalls zu Komplikationen führen könnte und eine Fehlmessung hervorrufen könnte. Eine beliebige Verlegung des Studienortes ist daher

nicht ohne weiteres möglich, da diese Messbedingungen schwierig herzustellen sind. Eine weitere technisch bedingte Herausforderung sind die Toilettengänge während der Messung. Um die Messung nach dem Toilettengang fortzusetzen, musste der Patient so genau wie möglich die gleiche Position unter den Sensoren einnehmen, was technisch gesehen eine Herausforderung war. Alle unsere Testprobanden mussten während der Messung nicht auf die Toilette, was der Studie stark entgegenkam. Somit waren die technischen Rahmenbedingungen für das Durchführen der Studien ideal und führten zu Ergebnissen, welche nicht aufgrund von unerwünschten Umwelteinflüssen verfälscht wurden. Um die Sicherheit der Probanden zu garantieren wurden Kontrolltermine eingeführt. Hier sollte sichergestellt werden, dass der Marker auf natürlichem Wege ausgeschieden wurde. In der Studie wurden dahingehend keine Komplikationen nachgewiesen.

Es ist außerdem eine Überlegung wert, die gleiche Studie unter denselben Rahmenbedingungen erneut durchzuführen, allerdings mit einer strengeren Auswahl der Patienten. In der vorliegenden Studie wurden auch Patienten aufgenommen, welche geringe Symptome einer diabetischen Gastroparese aufweisen konnten. Eventuell können bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn Probanden mit stärker ausgeprägter klinischer Symptomatik rekrutiert würden.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Frage, ob ein kleiner magnetischer Marker als unphysiologische Magenfüllung bei ansonsten nüchternen Patienten einen ausreichenden Reiz für die Magenperistaltik darstellt und eine Magententleerung triggert, wie sie bei einer Mahlzeit normalerweise getriggert wird. Im Falle, dass dieser Trigger fehlen würde, könnte man auch keine Störungen im Ablauf der Magenperistaltik nach Nahrungsaufnahme detektieren. Hier stellt sich also die Frage, ob der magnetische Marker in der Lage ist, eine Testmahlzeit, wie sie z.B. im Octanoat-Atemtest verwendet wird, als Trigger der Magententleerung zu ersetzen, was in Anbetracht der Ergebnisse der Studie, als zweifelhaft angesehen werden kann.

Der C13-Octanoat für die Anwendung als Atemtest, als möglicher Vergleichstest, war zum Zeitpunkt der Studie und ist nach wie vor, in Deutschland nicht als Medizinprodukt zur Anwendung am Menschen zugelassen. Der C13-Octanoat Atemtest steht damit nicht für Studienzwecke zur Verfügung, auch wenn er in der klinischen Praxis in vielen Kliniken angewendet wird.

Des Weiteren könnte eine Studie mit größerer Fallzahl eventuell doch Subgruppen der Diabetiker identifizieren, die Auffälligkeiten in der Magenperistaltik aufweisen. Die Abbildungen 12 und 13 geben erste Hinweise, dass solche Subgruppen existieren könnten.

Zusammenfassend erweist sich das magnetische Monitoring in dem Setting der PAREMAG-Studie als ungeeignet für die Diagnose der diabetischen Gastroparese. Anhand der Werte der

Frequenz der Magenperistaltik ist es nicht möglich einen Zusammenhang zwischen der Frequenz und dem Krankheitsbild herzustellen. Da jährlich stetig mehr Menschen an der diabetischen Gastroparese erkranken, sollte die Forschung in diesem Feld weitergeführt werden. Viel mehr besteht die Notwendigkeit weiterführender klinischer Forschung in diesem Krankheitsbild.

6. Zusammenfassung

In der Studie wurde untersucht, inwiefern das Magnetische Marker Imaging (MMI) für die diagnostische Untersuchung bei diabetischen Gastroparese eignet. Dabei wurden Probanden im Alter von 51 bis 81 Jahren untersucht. Das Alter korreliert allerdings nicht mit relevanten Werten wie die Magenentleerzeit. Auch bei der Frequenz im Magen und bei der Geschwindigkeit im Magen wiesen alle Probanden ähnliche Werte auf.

Bei den Diabetikern wurde vermutet, dass eine niedrigere Magenfrequenz vorliegt. Dies kann in der Studie nicht vorgewiesen werden. Ebenso konnten keine Aussagen zur Magenperistaltik und der Intensität peristaltischer Wellen getroffen werden. Es kann also angenommen werden, dass die Intensität die Frequenz nicht beeinflusst. Die gesammelten klinischen Parameter der Probanden korrelierten ebenso wenig mit den relevanten Werten.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie gab es keine Alterseingrenzung bei einer Vorgängerstudie. Da wurden auch Probanden untersucht, welche das Mindestalter von 50 Jahren noch nicht überschritten haben [19]. Das Alter scheint irrelevant zu sein.

Das Verfahren eignet sich nicht, um eine diagnostische Untersuchung bei diabetischer Gastroparese durchzuführen. Das Verfahren zu Muskelkontraktionsmessungen mit Verzicht auf ionisierter Strahlung kann jedoch verwendet werden. Eine Korrelation des EGG-Verfahrens und des MMI-Verfahrens liegt nach der Studie von Schöne vor [19].

Die Studie konnte ohne Komplikationen durchgeführt werden. Dies ist möglich, weil im Messraum keine elektromagnetischen Geräte waren, die die Durchführung gestört hätten. Auch weitere Störquellen wie Aufzüge befanden sich nicht in der Nähe.

Trotzdem gab es bei der Studie Herausforderungen, wie die Toilettengänge während der Messung. Denn nach den Toilettengängen muss der Proband wieder die exakt gleiche Position unter den Sensoren einnehmen. Dies kam in der vorliegenden Studie nicht vor, sodass es hier keine Probleme gab.

Als Ausblick eignet sich, die Studie erneut durchzuführen, allerdings strenger bei der Auswahl der Patienten vorzugehen. Auch sollte man sich mit der Frage beschäftigen, ob der Marker eine Mahlzeit ersetzen kann und als Trigger für die Magenentleerung dienen kann.

Sinnvoll ist die weitere Durchführung der Studie auf jeden Fall, denn man kann mit einer größeren Fallzahl Subgruppen der Diabetiker identifizieren. Diese existieren gemäß den Abbildungen 12 und 13. Mit der jährlich stetigen steigenden Anzahl an Menschen, die an diabetischen Gastroparese erkranken, ist es auf jeden Fall empfehlenswert, die Forschung weiterzuführen.

7. Literaturverzeichnis

1. Woude, P.D.F.J.v.d., *Honigsuesser Durchfluss*. 1998, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg: http://www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa1_98/woude.htm.
2. Andrea Icks, W.R., Joachim Rosenbauer und Guido Giani, *Diabetes mellitus Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, ed. H. 24. 2005: Robertkochinstitut.
3. Susanne Andreae, P.A., Melanie Berg, *Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen*. 2008: Thieme Verlag Stuttgart
4. Horowitz M, W.J., Jones KL, Hebbard GS, *Gastric emptying in Diabetes: an Overview*. *Diabet Med* 1996. 13(9 Suppl 5): p. S16-22.
5. Parkman HP, H.W., Fisher RS, *American Gastroenterological Association technical Review on the Diagnosis and Treatment of Gastroparesis*. *Gastroenterology*, 2004. 127(5): p. 1592-1622.
6. KL, K., *Diabetic Gastropathy: gastric neuromuscular Dysfunction in Diabetes Mellitus: a Review of Symptoms, Pathophysiology, and Treatment*. *Dig Dis Sci* 1999. 44(6): p. 1061-1075.
7. Malagelada JR, R.W., Mazzotta LJ, Go VL, *Gastric Motor Abnormalities in diabetic and postvagotomy Gastroparesis: Effect of metoclopramide and bethanechol*. *Gastroenterology*, 1980. 78(2): p. 286-293.
8. Kenneth M. Shaw, Michael H. Cummings., *Diabetes Chronic Complications* 2005: Wiley.
9. Kassander, P., *ASYMPTOMATIC GASTRIC RETENTION IN DIABETICS GASTROPARESIS DIABETICORUM*, 1 April 1958. 48(4): p. 797-812.
10. Quigley JP, L.H., *The Effects of complete Vagotomy on the pyloric Sphincter and the gastric Evacuation Mechanism*. 1951.
11. Rundles RW. *Diabetic neuropathy*. *Bull N Y Acad Med*. 1950;26(9):598–616.
12. H, A., *Treatment Options for Patients with severe Gastroparesis*. 2007. 56(6): p. 877-883.
13. Buettner, R., *Diplomarbeit; Analyse, Entwicklung und Optimierung eines Prototypen für ein mobiles Monitoringsystem*. Fachhochschule Jena.
14. Stein J., T.W., *Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie, Med. Standards*. Vol. 2. Auflage. 2006: Springer Medizin Verlag Heidelberg
15. Bossuyt PM, R.J., Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Lijmer JG, *The STARD Statement for reporting Studies of diagnostic Accuracy:Explanation and Elaboration*. *Clin Chem* 2003. 49(1): p. 7-18.
16. Camilleri, M., *Clinical practice. Diabetic Gastroparesis*. *N Engl J Med*, 2007. 356(8): p. 820-829.
17. Infai, S., *Gastromotal 1-13C-Caprylic Acid Breath Test in the Diagnosis and Evaluation of therapeutic Outcome in Patients with dyspeptic Symptoms and delayed Emptying*. 2011.
18. Plumpe, D., *Validierung des 13COktansaeure Atemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit im Vergleich zur Radioszintigraphie mit 99m Technetium-Zinnkolloid* 2002, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Medizin.
19. Schoene, U., *PARADIGMENWECHSEL IN DER MAGENPHYSIOLOGIE Jede „slow wave“- Depolarisation zieht eine Muskelkontraktion nach sich*. 2009, Friedrich-Schiller-Universitaet Jena.
20. Uwe Loreit, J.A., *Magneto-resistive Sensoren*. 2005: Carl Hanser Verlag, Muenchen
21. Hendryk, R., *Entwicklung eines magnetischen 3-D-Monitoringsystems am Beispiel der nichtinvasiven Untersuchung des menschlichen Gastro-Intestinal- Traktes*. 2003, Friedrich-Schiller-Universitaet Jena.
22. Matesy GmbH, M., *Bedienungsanleitung 3D-MAGMA Magnetischer Marker Monitoring*. 01.04.2010: p. 38.

23. Matesy GmbH, M., *Biologische Sicherheitsprüfung der Kapsel*. 2011.
24. Schmiegel, P.D.W., *Kapselendoskopie*. 2009, Ruhr-Universität Bochum; Endoskopie, Medizinische Universitätsklinik: <http://www.kapselendoskopie.de/>.
25. Herrerias et al., *ATLAS of capsule endoscopy*. 2007: p. 32-38.
26. SA, S., *Reduced Sinus Arrhythmia in diabetic autonomic Neuropathy: diagnostic Value of an age-related normal Range*. Br Med J (Clin Res Ed), 1982. 285(6355): p. 1599-1601.
27. Tesfaye S, B.A., Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A et al, *Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments*. . Diabetes Care 2010. 33(10): p. 2285-2293.
28. Hocke M, S.U., Richert H, Gornert P, Keller J, Layer P, Stallmach A, *Every Slowwave Impulse is associated with Motor Activity of the human Stomach*. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology, 2009. 296(4): p. 709-716.

8. Thesen

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Thesen der Dissertation

Wertigkeit des magnetischem Marker Imaging MMI zur Charakterisierung von
migratorischen Motor-Komplexen des oberen Gastrointestinaltraktes bei Diabetes
mellitus und diabetischer autonomer Neuropathie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Doktor der Medizinischen Wissenschaft)
(Dr. rer. medic.)
für das Fachgebiet
Medizintechnik
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Tobias Edwin Böckeler
geboren am 29.06.1984 in Ulm

Thesen:

1. Das Magnetische Marker Imaging eignet sich zur diagnostischen Untersuchung einer Gastroparese bei Diabetes mellitus.
2. Es existiert eine Korrelation zu anderen Parametern der Neuropathie.
3. Das Lebensalter beeinflusst die mit MMI messbaren Parameter der Magenmotilität.

I. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen meiner Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken und Quellen, einschließlich Quellen aus dem Internet, entnommen sind, habe ich in jedem Fall unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Dasselbe gilt sinngemäß für Tabellen und Abbildungen.

II. Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keinen vorausgegangenen Promotionsversuch unternommen habe, und dass kein Promotionsversuch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung läuft.

III. Lebenslauf

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name	Tobias Edwin Böckeler
Geburtsdatum	29.06.1984
Geburtsort	Ulm
Familienstand	verheiratet mit Sheree Böckeler, 2 Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch

Ausbildung

1991 - 2001	Grund- und Hauptschule Schramberg-Sulgen
2001 - 2002	Werkrealschule Schramberg-Sulgen
2002 - 2006	Abendgymnasium an der Gewerbeschule Villingen-Schwenningen mit Abschluss der Fachhochschulreife
2006 - 2010	Studium der Medizintechnik, Fachrichtung Gerätetechnik, an der Hochschule Ulm mit Abschluss des Diploms

BERUFSAUSBILDUNG

2002 - 2006	Ausbildung als Kommunikationselektroniker bei der VEGA Grieshaber KG, Schiltach.
-------------	---

IV. Danksagung

Mein Dank geht an Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I in Ulm, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung an der Universität Halle (Saale) durchzuführen.

Bei Herr Prof. Dr. med. Patrick Michl (Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I Halle (Saale) bedanke ich mich für die Durchführung der Arbeit.

Für die hervorragende Betreuung danke ich besonders Herrn Dr. med. Thomas Ettrich, der eine sehr hohe Hilfsbereitschaft zeigte, mir bei Korrekturen geholfen und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Für das Korrekturlesen bedanke ich mich besonders bei meiner Kommilitonin Thuy Dung Cao.

Ein Weiterer Dank geht an die Fa. Matesy GmbH, die mir während der ganzen Studie das MAGMA Gerät inkl. Computer zu Verfügung gestellt hat.

Für die statistische Auswertungen bedanke ich mich bei Giulia Manzini.

Ein besonderer Dank geht auch an die Studienschwestern Evelyn Teuber und Doreen Grund, die mir bei der Studiendurchführung und des Studienprotokolls geholfen haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern Sylvia und Edwin bedanken, ohne deren Unterstützung wäre das Studium und diese Arbeit nicht machbar gewesen. Auch möchte ich mich bei meiner Frau Sheree bedanken, die mich in schwierige Zeiten unterstützt hat.