

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser

Dynamische Darstellung der Colonmotilität
mittels funktioneller cine-MRT

Eine Pilotstudie zur Quantifizierung und Beurteilung der Darmmotilität unter Einwirkung eines Propulsivums

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Maier
aus
Traunstein
Jahr
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. A. Lienemann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. J. Schirra
Priv. Doz. Dr. A. Eigler

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2006

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
1.1. Gastrointestinale Störungen und ihre Epidemiologische Bedeutung.....	4
1.2. Anatomische Aspekte des Colons	5
1.3. Physiologie des Colons	7
1.3.1. Kontraktionsformen und myoelektrische Aktivität.....	7
1.3.1.1. Rhythmic - Phasic Contractions.....	7
1.3.1.2. Ultrapropulsive Contractions.....	8
1.3.1.3. Tonic Contractions.....	8
1.3.2. Motilität und Peristaltik	11
1.3.3. Neuronale und hormonelle Regulation der Gastrointestinalen Motilität.....	13
1.3.3.1. Burst - Type Neurone	14
1.3.3.2. Mechanosensitive Neurone	15
1.3.3.3. Single - Spike Neurone.....	15
1.3.3.4. Synaptische Übertragung	16
1.3.3.5. Presynaptic Facilitation.....	16
1.3.3.6. Presynaptic Inhibition.....	17
1.4. Diagnostische Verfahren zur Untersuchung des Colons.....	17
1.4.1. Untersuchung der Colontransitzeit.....	17
1.4.2. Colonkontrasteinlauf	19
1.4.3. Szintigraphie	20
1.4.4. Barostat.....	21
1.4.5. Manometrie	23
1.4.6. Magnetresonanztomographie.....	24
1.5. Charakterisierung des verwendeten Propulsivums	25
1.5.1. Wirkmechanismus und antibiotisches Spektrum.....	25
1.5.2. Prokinetische Effekte	26

1.5.3. Pharmakokinetische Eigenschaften und Interaktionen.....	28
1.6. Nyquist-Theorem	29
2. FRAGESTELLUNG	32
3. METHODIK.....	33
3.1. Grundannahmen..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
3.1.1. Problematik des optimalen Zeitfensters für die Untersuchung ..	33
3.1.2. Standardisierung der Untersuchung.....	33
3.1.3. Sequenzauswahl.....	34
3.1.4. Zielsegment im Gastrointestinaltrakt	34
3.1.5. Atemtriggerung.....	34
3.2. Vorversuche.....	35
3.2.1. Phantom-Studie zur semiautomatischen Bildauswertung	35
3.2.2. Evaluation mittels „künstlicher Lunge“	38
3.3. Probandenstudie	40
3.3.1. Studienkollektiv	40
3.3.2. Lagerung der Probanden	40
3.3.3. Verabreichung des Propulsivums.....	41
3.3.4. Struktur und Ablauf der Untersuchung	42
3.3.5. Erhebung der Messdaten.....	45
3.3.6. Auswertung der Messdaten.....	48
4. ERGEBNISSE	50
4.1. Vorversuche.....	50
4.1.1. Phantom-Studie zur semiautomatischen Bildauswertung	50
4.1.2. Evaluation mittels „künstlicher Lunge“.....	50
4.2. Probandenstudie	53
4.2.1. Signifikante Lumenänderungen.....	53
4.2.2. Exemplarische Darstellung.....	58
4.2.3. Berechnung der Mittelwerte	59
5. DISKUSSION	64

5.1. Allgemeine Aspekte der Magnetresonanztomographie	64
5.2. Vorversuche.....	65
5.2.1. Phantom-Studie zur semiautomatischen Bildauswertung	65
5.2.2. Evaluation mittels „künstlicher Lunge“	66
5.3. Betrachtung der angewendeten Methodik	67
5.3.1. Problematik des geeigneten Zeitfensters	67
5.3.2. Auswahl der Darmsegmente	67
5.3.3. Anwendung des Propulsivums	68
5.3.4. Messparameter	69
5.3.5. Sequenzauswahl.....	70
5.3.6. Interpretation der Messergebnisse.....	71
5.4. Schlussfolgerung	71
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	73
7. ANHANG	74
7.1. Bibliographie.....	74
7.2. Abbildungsverzeichnis	79
7.3. Tabellenverzeichnis	80
7.4. Abkürzungsverzeichnis	81
7.5. Danksagung	82
7.6. Lebenslauf.....	83

1. EINLEITUNG

1.1. GASTROINTESTINALE STÖRUNGEN UND IHRE EPIDEMIOLOGISCHE BEDEUTUNG

Das menschliche Colon besitzt mehrere Primäraufgaben:

- Absorption von Wasser, Kohlehydraten und Elektrolyten
- Rückführung von Gallensäuren in den körpereigenen Kreislauf
- Absorption von kurzkettigen Fettsäuren und anderen bakteriellen Metaboliten, die von lokalen Mikroorganismen produziert werden
- Propulsion und Durchmischung des Coloninhalts nach aboral
- Verbleiben der Fäces im Colon bis zur Defäkation
- Rasche Entleerung eines variablen Colonanteils bei der Defäkation.

Diese komplexen Funktionen werden durch verschiedene myoelektrische und kontraktile Aktivitäten ermöglicht, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Funktionelle Störungen des Gastrointestinaltraktes treten vor allem in Form von

- *Diarrhö* (mehr als 3 Stuhlentleerungen pro Tag, Wassergehalt des Stuhls über 75% oder vermehrte Stuhlmenge von mehr als 250 Gramm pro Tag),
- *Obstipation* (weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche),
- *Meteorismus* (pathologisch vermehrtes Gasvolumen im Gastrointestinaltrakt) und
- *irritable bowel syndrom* (IBS; Symptomkomplex, der ätiologisch durch konstitutionelle und psychische Belastungsfaktoren gekennzeichnet ist bei fehlender biochemischer oder physiologischer Pathologie)

auf und sind in der Bevölkerung weit verbreitet. So beträgt der Anteil der ärztlichen Konsultationen in gastroenterologischen Praxen, der auf diese Problematik zurückzuführen ist in den USA 40% und in Großbritannien 33% ([4],

[16]). Je nach Land und betrachtetem Patientenkollektiv leiden bis zu 3% der Bevölkerung unter Stuhlinkontinenz und Obstipation ([34], [41]).

Die Prävalenz dieser Erkrankungen schwankt zwischen 25% und 40% ([4]). Durch diese Zahlen wird die ökonomische Bedeutung funktioneller Störungen des Gastrointestinaltraktes und der Bedarf nach geeigneten Untersuchungsmethoden deutlich.

Die Diagnostik gestaltet sich grundsätzlich schwierig, da der dynamische Prozess der Colonmotilität in Form einer statischen Messung abgebildet werden soll. Daher wird die Diagnose meist als Ausschlussdiagnose gestellt. Die *funktionelle cine-MRT* ist in der Lage dynamische Vorgänge auch als solche abzubilden und die Zusammenhänge zwischen Morphologie, Funktion und Pathologie in einer engen anatomischen und zeitlichen Relation darzustellen.

Im Bereich des Beckenbodens und der Magenentleerung wurde diese Untersuchungsmethode bereits erfolgreich zur Diagnose funktioneller und dynamischer Störungen eingesetzt ([7], [23], [25], [26]). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen das diagnostische Potential der *funktionellen cine-MRT* und lassen vermuten, dass damit in Bezug auf die Darmmotilität ebenfalls neue Erkenntnisse möglich werden.

1.2. ANATOMISCHE ASPEKTE DES COLONS

Der Dickdarm des Menschen beginnt oberhalb der Einmündung des Ileums und geht am Ende in das Rektum über (Abbildung 1.1). Er setzt sich aus 5 Segmenten zusammen:

- *Caecum* mit *Appendix vermiformis* (intraperitoneal)
- *Colon ascendens* (sekundär retroperitoneal)
- *Colon transversum* (intraperitoneal, mit Mesocolon transversum)
- *Colon descendens* (sekundär retroperitoneal)
- *Colon sigmoideum* (intraperitoneal, mit Mesosigmoideum).

Histologisch kennzeichnend für das Colon ist eine Schleimhaut mit tiefen, schlauchförmigen Krypten (0,4 - 0,5 mm) und mit zahlreichen Becherzellen ([17]).

Makroskopisch ist der Dickdarm ebenfalls durch typische Merkmale vom Dünndarm abzugrenzen (Abbildung 1.2):

Die *Appendices epiploicae* sind kleine, fettgefüllte Ausstülpungen der Serosa des Dickdarmes und zeigen in Form und Größe starke interindividuelle Schwankungen. Diese Aussackungen dienen der Fettspeicherung und erleichtern die Bewegungen des Dickdarms.

Bei den *Taenien* handelt es sich um Längsmuskelstreifen, die parallel zur Längsrichtung des Darmes verlaufen. Durch Kontraktion der *Taenien* wird eine Verkürzung des Darmes bewirkt. Dabei werden verschiedene Formen der *Taenien* unterschieden:

- *Taeniae liberae*: an der freien Oberfläche
- *Taeniae omentales*: der Anheftung des Omentum majus entsprechend
- *Taeniae mesocolicae*: dem Ansatz des Mesocolons entsprechend.

Unter *Haustrum* versteht man mit der Peristaltik wandernde regelmäßige Ausbuchtungen des Colons zwischen den *Taenien*.

Die *Plicae semilunares coli* sind mit der Peristaltik wechselnde, halbmondförmige Kontraktionsfalten zwischen den einzelnen *Haustrum* des Colons.

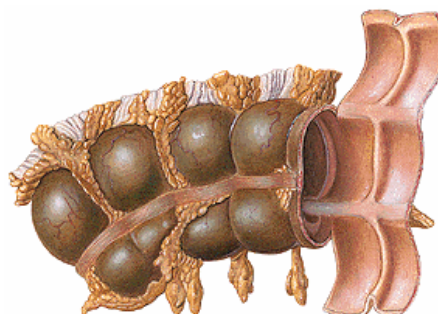
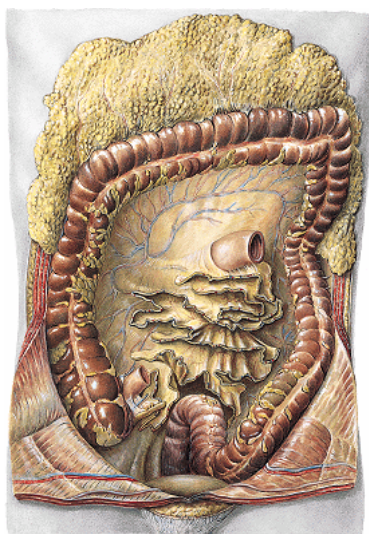


Abbildung 1.1: Colonrahmen von ventral ([49]) Abbildung 1.2: Merkmale des Colons ([49])

1.3. PHYSIOLOGIE DES COLONS

1.3.1. Kontraktionsformen und myoelektrische Aktivität

Die motorischen Funktionen des Gastrointestinaltraktes sind im Wesentlichen:

- die Durchmischung und Aufschlüsselung der Nahrung, so dass eine effiziente Absorption der einzelnen Nahrungskomponenten möglich wird
- die Reinigung des oberen Gastrointestinaltraktes in den interdigestiven Phasen von Nahrungsrückständen, Sekreten und bakterieller Besiedelung
- die Schnelle Bewegung des Darminhalts über lange Strecken ohne Rücksicht auf Verdauung oder Absorption. Dies wird erforderlich z.B. bei Erbrechen oder Defäkation, bei Schluckvorgängen und bei enteralen Massenbewegungen.

Um diese komplexen Aufgaben erfüllen zu können, gibt es im menschlichen Darm verschiedene Formen der Kontraktionen:

1.3.1.1. Rhythmic - Phasic Contractions

Durch diese Kontraktionsform wird der Darminhalt vor allem in interdigestiven und postprandialen Phasen durchmischt und nach kaudal bewegt. Sie ist essentiell für die Propulsion des Darminhalts. Die Effizienz hängt von der räumlichen und zeitlichen Charakteristik ab. Diese Bewegungen werden reguliert von enterischen Neuronen und den langsamen Kontraktionswellen der glatten Darmmuskelzellen (Abbildung 1.3; [44]).

1.3.1.2. Ultrapropulsive Contractions

Hierbei werden zwei Formen unterschieden:

- *giant migrating contractions (GMCs)*: verantwortlich für kaudale Massenbewegungen. Diese werden ermöglicht durch absteigende Hemmung und Relaxation des Tonus. Unter bestimmten Bedingungen verursachen sie auch das Auftreten von Bauchkrämpfen (Abbildung 1.4; [44]).
- *retrograde giant contractions (RGCs)*: verantwortlich für oralwärts gerichtete Massenbewegungen. Sie bewirken die schnelle Regurgitation des luminalen Inhalts der oberen Hälfte des Dünndarms in den Magen. Dadurch wird schwallartiges Erbrechen als somatomotorische Antwort vorbereitet (Abbildung 1.5; [44]).

1.3.1.3. Tonic Contractions

Die genaue Rolle dieser Kontraktionen ist bisher nicht bekannt, allerdings wird vermutet, dass sie die Effizienz von *phasic contractions* und *ultrapropulsive contractions* durch Verringerung des Durchmessers des Darmlumens steigern. Die Dauer dieser Kontraktionen reicht von einigen Minuten bis Stunden (Abbildung 1.6; [44]).

Ein weiterer die Motilität beeinflussender Faktor ist der *basale elektrische Grundrhythmus* (BER). Er entsteht vermutlich in den so genannten *interstitiellen Zellen von Cajal (ICC)*, die sich zwischen der Längs- und Quermuskulatur des Darms befinden. Es zeigen sich dabei unterschwellige Depolarisationen, die für den jeweiligen Darmabschnitt typisch sind ([8]).

Die Anzahl der Kontraktionen und die Intensität der Durchmischung des Darminhalts differieren stark in den einzelnen Darmabschnitten. Ebenso ist das Auftreten der unterschiedlichen Kontraktionsformen und deren zeitliche und räumliche Organisation stark abhängig vom jeweils betrachteten Darmabschnitt.

Manometrische Langzeitstudien haben gezeigt, dass die motorische Aktivität des Colons von 3 Faktoren beeinflusst wird:

- Während des *Schlafes* (nachts oder tagsüber) ist die motorische Aktivität des Darmes stark herabgesetzt oder fehlt gänzlich ([34])
- Bei *morgentlichem Erwachen* steigt die Anzahl der Kontraktionen im Darm an ([34])
- Nach *Nahrungsaufnahme* nimmt die motorische Aktivität des Darmes ebenfalls zu ([34])

Außerdem verfügt das Organsystem des Darms am Anfang und am Ende über spezielle Eigenschaften, deren Zweck die Minimierung von Reflux des Darminhalts ist. Andererseits soll unter entsprechenden Bedingungen ein regulierter Fluss von Darminhalt nach kaudal ermöglicht werden ([44]).

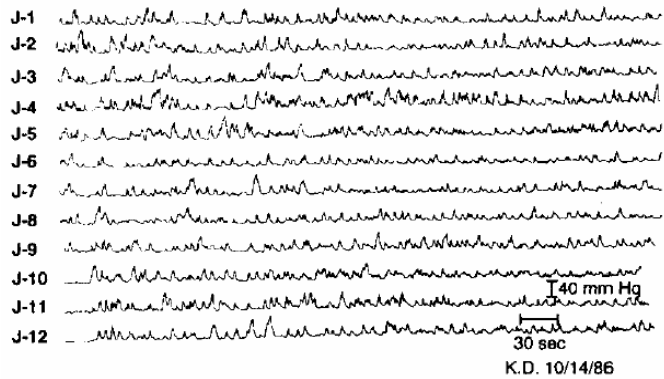


Abbildung 1.3: Mittels Manometrie im Jejunum aufgenommene *rhythmic phasic contractions* ([44])

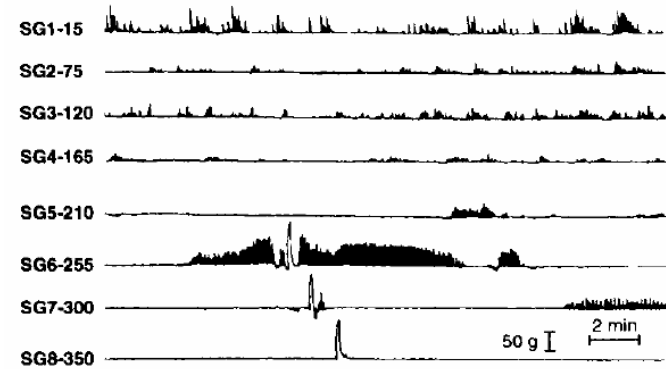


Abbildung 1.4: *Giant migrating contraction*, die ihren Ursprung 255 cm vom Pylorus entfernt hat und sich in 2 Minuten zum Ileum fortsetzt. SG1 bis SG8 stehen für die Drucküberträger, die darauf folgenden Zahlen für die Distanz zum Pylorus ([44])

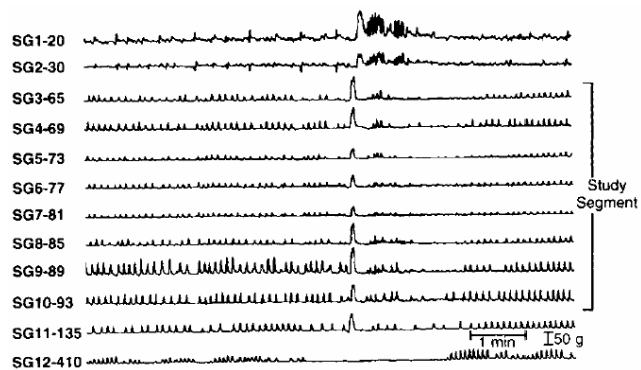


Abbildung 1.5: Eine *retrograde giant contraction*, die 135 cm vom Pylorus entfernt beginnt und sich ins proximale Duodenum fortsetzt. SG1 bis SG12 stehen für die Drucküberträger, die darauf folgenden Zahlen für die Distanz zum Pylorus ([44])

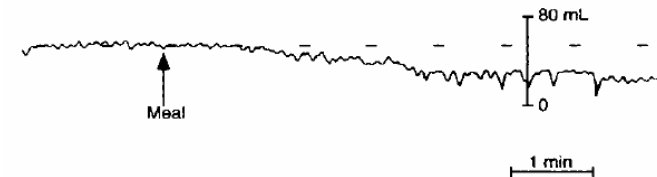


Abbildung 1.6: Durch Barostat aufgezeichneter Tonusanstieg im Ileum nach Nahrungsaufnahme. Durch den erhöhten Druck im Darm lumen nimmt das Volumen des Messgeräts ab ([44])

1.3.2. Motilität und Peristaltik

Die Motilität des Gastrointestinaltraktes ist ein integrativer Prozess unter Einfluss von myoelektrischer Aktivität, Kontraktilität und Tonus, sowie Compliance und Transit. Diese verschiedenen Entitäten der Motilität können sowohl über lokale, als auch über zirkulierende neurohumorale Substanzen generiert und moduliert werden.

Durch die *tight junctions* zwischen den Mikrovilli der Enterozyten des Colons ist die Absorptionsrate gering und daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer langen Verweildauer der Fäces. Ebenso muss aus sozialen Gründen der Darminhalt zur Defäkation gespeichert werden.

Die geringe Propulsionsrate im Colon wird im Wesentlichen durch *discoordinated contractions* erreicht ([30]).

Die *Motor-Komplexe* können überall im Colon entstehen und bewegen sich nicht notwendigerweise über die gesamte Länge. Ein kleiner Prozentsatz davon bewegt sich auch oralwärts. Diese *Motor-Komplexe* werden auch von der Nahrungsaufnahme nicht unterbrochen (Abbildung 1.7); sie persistieren dabei und die Frequenz ist erhöht.

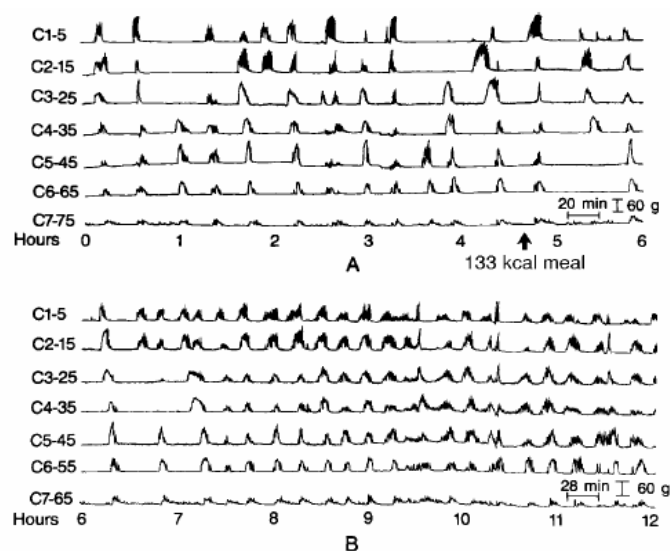


Abbildung 1.7: Motorische Aktivität vor (A) und nach (B) Gabe einer 133 kcal Mahlzeit ([44])

Einige der colonischen Kontraktionen bewegen sich nur über geringe Distanzen von einigen Zentimetern oder verändern ihre Lage überhaupt nicht.

Im Gegensatz dazu steht die Organisation der *Motor-Komplexe* im Dünndarm: sie haben ihren Ursprung meist im proximalen Duodenum und bewegen sich über das Jejunum zum terminalen Ileum. Sie wandern nicht oralwärts und sie persistieren nicht während der Mahlzeiten.

Die Dysorganisation der komplexen Motorik des Colons steht im Einklang mit der Dysorganisation des gesamten Organs. Dadurch erklären sich die langen Transitzeiten von 36 bis 48 Stunden.

Essentiell für die physiologische Aktivität des Colons sind gelegentliche Massenbewegungen, die von *GMCs* ausgelöst werden. Beim Gesunden treten sie im Colon ascendens oder transversum auf und gehen der Defäkation voraus (Abbildung 1.8). Das Fehlen von Massenbewegungen wird angezeigt durch die geringere Frequenz oder das Fehlen von *GMCs* und ist assoziiert mit dem Auftreten von Obstipation ([2], [44]).

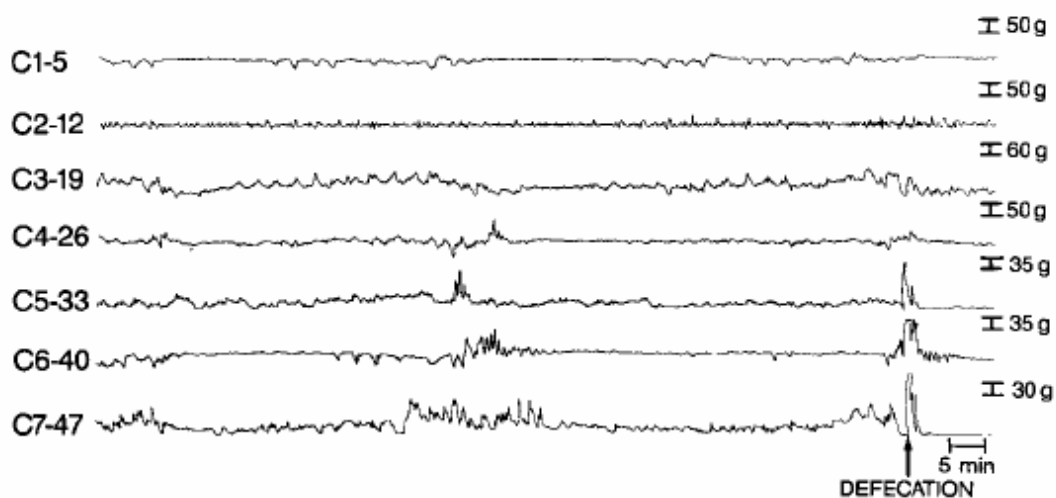


Abbildung 1.8: Motorische Aktivität des Colons in Abhängigkeit der Defäkation. Eine *GMC*, die ihren Ursprung am Katheter C5 hat bewegt sich ins Rektum und verursacht dort die Defäkation. C1 bis C7 steht für eine fortlaufende Nummerierung der Katheter, die nachfolgende Zahl für den Abstand zur Iliozökalklappe ([44])

1.3.3. Neuronale und hormonelle Regulation der Gastrointestinalen Motilität

Aufgrund der aktuellen Studienlage wird das *enterische Nervensystem (ENS)* heute als unabhängiges integratives System interpretiert, das als eigenständiges „*brain-in-the-gut*“ die neuronalen Regelkreise zur Überwachung der lokalen Aufgaben, der Sekretionsleistung der Epithelien und der Blutversorgung des Darmes kontrolliert. Das ENS besteht aus einem myenterischen Anteil (*Plexus myentericus* oder *Auerbach-Plexus*), der für die Steuerung der Motorik verantwortlich ist, und einem submukösen Teil (*Plexus submucosus* oder *Meissner-Plexus*), der die Sekretionsleistung der Epithelien regelt.

Das ENS unterliegt trotz eigenständiger Funktionen auch der sympathischen und der parasympathischen Einwirkung. Der Sympathikus wirkt über Hemmung von noradrenergen Nervenendigungen, der Parasympathikus moduliert die Motorik und Sekretion über cholinerge und muscarinerge Neurotransmission.

Das ENS unterliegt aber auch Einflüssen aus dem *zentralen Nervensystem (ZNS)*:

Integrative neuronale Verschaltungen im ENS sind verantwortlich für Speicherung, Ablauf und Kontrolle von evolutionären Programmen, die den Darm betreffen, wie z. B. die Regulierung der Aktivitäten von Dün- und Dickdarm in postprandialen und interdigestiven Zeiträumen, die Kontrolle von *migrating motor - complexes* im Dünndarm oder die oralwärts gerichtete Propulsion während des Erbrechens. Aus Sicht der Evolution ist es auch weitaus sinnvoller die ca. 2×10^8 benötigten Neurone zur Erfüllung dieser Aufgaben in der Nähe der Effektororgane zu platzieren und nicht im ZNS. So kann auf lange Wege zur Signaltransmission verzichtet werden.

Im ENS wird dasselbe System aus Neurotransmittern vorgefunden, das sich auch im ZNS entwickelt hat und das in Abhängigkeit der ausgeschütteten Transmittersubstanzen zu inhibitorischen oder exzitatorischen Effekten führt. Ebenso haben sich ähnliche Typen von Neuronen entwickelt, die über chemische Synapsen verbunden sind.

Diese Neurone lassen sich anhand des elektrophysiologischen Verhaltens in drei Hauptgruppen klassifizieren ([47]), die im Folgenden erläutert werden sol-

len. Die Einteilung erfolgt dabei auf Basis der abgeleiteten Muster von Aktionspotentialen.

1.3.3.1. Burst - Type Neurone

Sie sind gekennzeichnet durch einen hohen Frequenzausschlag (*spikes*) mit entladungsarmen Phasen zwischen den einzelnen *bursts* (Abbildung 1.9).

Die andauernden systematischen Entladungen der *burst-type-units* können *in vitro* über mehrere Stunden andauern. Dieser Typ von Nervenzelle ist resistent gegen Hypoxie, was als eine evolutionäre Anpassung an die im Darm physiologisch auftretenden Perioden von Sauerstoffmangel interpretiert werden kann.

Die Abstände zwischen den Ausschlägen sind temperaturabhängig: oberhalb einer Temperatur von 37°C verkürzt sich das Intervall zwischen den einzelnen *bursts* und unterhalb dieser Temperatur verlängert es sich. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass es sich bei diesen Neuronen um Thermosensoren für die Körperkerntemperatur handelt, die die neuronale und vegetative Regulation der Körpertemperatur beeinflussen.

Innerhalb der *burst-type-units* lassen sich auf Basis der Regelmäßigkeit der Intervalle zwischen den einzelnen Entladungen *steady bursters* und *erratic bursters* unterscheiden ([47]):

- die Entladung der *steady bursters* erfolgt mit einer relativ niedrigen statistischen Varianz der Zeiträume zwischen den einzelnen *bursts*.
- die Entladungen der *erratic bursters* sind gekennzeichnet durch unregelmäßige Intervalle zwischen den einzelnen Ausschlägen, die periodisch in eine kontinuierliche Entladung übergehen.

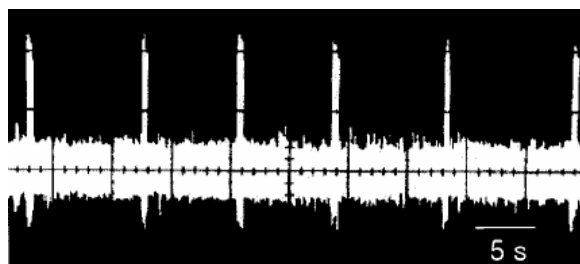


Abbildung 1.9: Entladung eines *steady burst-type* Neurons im Dünndarm ([47])

1.3.3.2. Mechanosensitive Neurone

Diese Nervenfasern verlaufen im afferenten Spinalneuron und werden von zirkulären Muskelkontraktionen aktiviert, was zu einer Entladung in Form von *spikes* führt. Mit Hilfe von elektrophysiologischen Messungen im Plexus myentericus können innerhalb dieser Funktionseinheit drei *units* von Neuronen unterschieden werden, die mit einer erhöhten Frequenz von *spikes* auf mechanische Reize reagieren (Abbildung 1.10, [47]):

- die erste *unit* zeigt Charakteristika eines langsam adaptierenden Mechanorezeptors, d. h. die Entladung dauert an ohne Zeichen für Adaption während eines Stimulus mit konstanter Intensität. Die Frequenz der *spikes* korreliert direkt mit der Intensität der Stimulation.
- bei der zweiten *unit* handelt es sich um Neurone, die sich verhalten wie ein schnell adaptierender Mechanorezeptor. Die Entladungen sind am Beginn abhängig von der Intensität des Stimulus, und werden auch bei persistierendem Stimulus sofort wieder beendet.
- die dritte *unit* wird durch mechanische Stimulation aktiviert und reagiert mit langen Serien von *spikes*, die bis zu 40 Sekunden andauern können. Die Entladungsfrequenz dieser *unit* ist unabhängig von der Intensität des Stimulus und die Entladung dauert über das Ende des mechanischen Stimulus hinaus an.

1.3.3.3. Single - Spike Neurone

Sie zeichnen sich durch kontinuierliche Entladungen von Aktionspotentialen mit niedriger Frequenz ohne bestimmtes Muster aus. Charakteristisch für diese Neurone ist die Aktivierbarkeit durch Acetylcholin oder andere nikotische Agonisten. Noradrenalin bindet an α -Adrenorezeptoren und vermindert die Entladungsrate durch präsynaptische Verminderung der Ausschüttung von Acetylcholin ([47]).

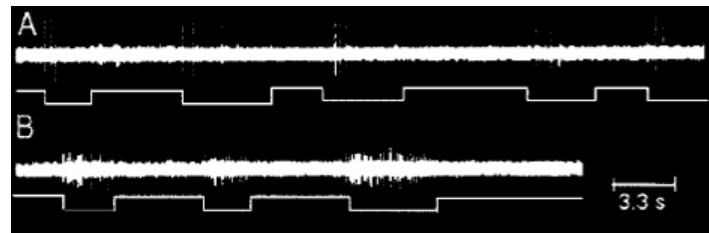


Abbildung 1.10: Mechanosensitive Neurone ([47]):

A: Schnell adaptierender Rezeptor, dessen Entladungen nur am Beginn des mechanischen Stimulus erfolgen (erkennbar an Amplitudenänderungen in der Basis-Linie)

B: Langsam adaptierender Rezeptor, der sich bei jeder Stimulation mit relativ konstanter Frequenz entlädt

1.3.3.4. Synaptische Übertragung

Die chemisch vermittelte synaptische Übertragung im ENS folgt denselben grundlegenden Mechanismen, die auch an anderen Stellen des Nervensystems beobachtet werden können. Synaptische Transmittersubstanzen werden durch kalzium-getriggerte Exozytose aus Vesikeln freigesetzt. Die Ausschüttung von Ca^{2+} wird durch depolarisierende Aktionspotentiale ausgelöst, die spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle aktivieren. Nach der Freisetzung binden die enterischen Neurotransmitter an die für sie spezifischen postsynaptischen Rezeptoren und lösen *ionotrope* oder *metabotrope* Ereignisse aus. Darunter versteht man entweder die direkte Verbindung mit einem Ionenkanal (*ionotrope Wirkung*). Oder die indirekte Wirkung auf Ionenkanäle, die durch guanosinriphosphat-bindende Proteine oder die Induktion von *second-messenger Substanzen (metabotrope Wirkung)* wie z. B. *cAMP*, vermittelt wird.

Ebenso sind die Grundformen der synaptischen Erregung im ENS identisch mit Mustern im ZNS: *inhibitorische* und *exzitatorische postsynaptische Potentiale (IPSPs und EPSPs)*, die von *presynaptic facilitation* und *presynaptic inhibition* moduliert werden.

1.3.3.5. Presynaptic Facilitation

Bei der *presynaptic facilitation* handelt es sich um eine Verstärkung der synaptischen Übertragung durch chemische Mediatoren, die Neurotransmitter aus enterischen Axonen freisetzen.

1.3.3.6. Presynaptic Inhibition

Dabei wird die Freisetzung von Neurotransmittern aus Axonen durch neurokrine Übertragung unterdrückt. Ein Neurotransmitter wird aus einem Axon freigesetzt, bindet an das Axon eines anderen Neurons und verhindert so die Freisetzung von Transmittersubstanzen aus dem zweiten Neuron. Auf gleichem Wege können *parakrin* oder *endokrin* freigesetzte Mediatoren eine synaptische Übertragung verhindern ([47]).

1.4. DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR UNTERSUCHUNG DES COLONS

Im Gegensatz zum oberen Gastrointestinaltrakt beträgt die Verweildauer des Coloninhalts mehrere Stunden bis Tage. Daher sind längere Beobachtungszeiträume nötig, um die gewünschten Kontraktionsformen aufzeichnen zu können. Die bisherigen diagnostischen Möglichkeiten beinhalten jedoch eine hohe Invasivität und stützen sich auf Momentaufnahmen des Darmes und berücksichtigen somit nicht die dynamische Komponente der Motilität.

Im Folgenden sollen die bekannten Untersuchungsmethoden zur Diagnostik des unteren Gastrointestinaltraktes dargestellt werden.

1.4.1. Untersuchung der Colontransitzeit

Als Indikation zur Bestimmung der Colontransitzeit mit Hilfe von röntgendichten Markern gilt die chronische Obstipation. Aufgrund des Untersuchungsergebnisses kann der Schweregrad der Obstipation quantifiziert werden und eine Unterscheidung zwischen einer generellen und einer segmentalen Transportverzögerung getroffen werden.

Die physiologische Passagezeit des Colons beträgt - abhängig vom Ballaststoffgehalt der Nahrung - zwischen 30 und 36 Stunden; ab 72 Stunden gilt die Passagezeit als pathologisch verlängert.

Zur Bestimmung der Passagezeit nimmt der Patient über 6 Tage jeweils zur gleichen Uhrzeit Gelatine kapseln mit je 20 röntgendichten Markern ein. Am 7. Tag wird um dieselbe Uhrzeit eine Abdomenleeraufnahme angefertigt und die

Verteilung der Marker im Colon rechnerisch bestimmt (Abbildung 1.11, Abbildung 1.12).

Diese Technik ist einfach, kostengünstig und zeigt eine gute Reproduzierbarkeit. Ebenso weist diese Methode eine geringe Komplikationsquote auf und ist ohne größeren technischen Aufwand durchzuführen.

Allerdings erstreckt sich die Untersuchung über einen langen Zeitraum, während dem bei dem Patienten keine medizinischen Maßnahmen möglich sind, die die Darmfunktion beeinflussen könnten. Auch ist aufgrund der Belastung der Patienten mit ionisierender Strahlung diese Untersuchung nicht für alle Patientengruppen anwendbar (z. B. bei Frauen während der Schwangerschaft) und auch die Anzahl der Folgeuntersuchungen ist aus diesem Grunde ebenfalls begrenzt.

Als problematisch stellt sich außerdem die exakte Ermittlung der Position der Marker im Abdomen dar. Aufgrund von Überlagerungen, die in konventionellen Röntgenaufnahmen nicht zu vermeiden sind, ist die Lokalisation meist nicht eindeutig zu klären und somit die rechnerische Ermittlung der Colontransitzeit mit einem erheblichen Fehler behaftet.

Zudem ist diese Untersuchung vom Ballaststoffgehalt der Ernährung des Patienten während des Untersuchungszeitraumes abhängig, sowie von anderen Faktoren, die die Verdauung beeinflussen (z.B. veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus des Patienten während der Untersuchung, [10]).



Abbildung 1.11: Marker zur Bestimmung der Colontransitzeit ([10])



Abbildung 1.12: Bestimmung der Colontransitzeit ([10])

1.4.2. Colonkontrasteinlauf

Dabei handelt es sich um eine Darstellung des Dickdarms mittels positiver und negativer Kontrastmittel (positiv: jodhaltiges Kontrastmittel, Bariumsulfat; negativ: CO₂, Luft). In der klinischen Routine wird diese Untersuchung größtenteils als Doppelkontrastverfahren unter Gabe von Spasmolytika angewendet.

Zunächst erfolgt die retrograde Vollfüllung des Dickdarmes mit Hilfe eines Darmrohres oder einer Sonde. Dabei wird meist eine Bariumsulfatsuspension als Kontrastmittel verwendet. Diese wird nach Darstellung des Darmwandrelichs unter Durchleuchtung wieder abgelassen (Abbildung 1.13).

Hierbei stellt sich, wie auch bei anderen statischen Untersuchungsmethoden ebenfalls das Problem, dass mit einem statischen Bild der dynamische Prozess der Colonmotilität abgebildet werden soll. Ebenso kann als Komplikation eine Darmperforation entstehen ([10]).

Kontraindiziert ist die Untersuchung bei Patienten die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden (M. Crohn, Colitis ulcerosa) oder bei Patienten mit Verdacht auf Darmperforation.



Abbildung 1.13: Doppelkontrasteinlauf ([51])

1.4.3. Szintigraphie

Die Szintigraphie des Colons wurde aus dem Bedarf nach einer einfachen, nichtinvasiven Untersuchungstechnik heraus entwickelt, die sowohl Informationen über die Transitzeit in einzelnen Darmabschnitten, als auch im gesamten Darm liefert.

Bei dieser Untersuchung wird dem nüchternen Patienten morgens oral eine Kapsel mit einem radioaktiven Isotop verabreicht. Diese Kapsel enthält ^{111}In DTPA (Indium 111 Diethyltriaminepentaacid; $t_{1/2} = 67$ Stunden) in liquider Form. Durch die im Vergleich zu dem ebenfalls verwendeten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Technetium 99 m; $t_{1/2} = 6$ Stunden) längere Halbwertszeit kann die Untersuchung auf einen längeren Zeitraum ausgedehnt werden, wodurch die Aussagekraft erhöht wird. Der Weg dieser Kapsel durch den Gastrointestinaltrakt wird an spezifischen Positionen mittels einer Gamma-Kamera verfolgt (Abbildung 1.14).

Nach Gabe der Kapsel erhalten die Patienten ein Frühstück, 4 Stunden darauf eine weitere Mahlzeit und weitere 4 Stunden später die letzte Testmahlzeit. Die Aufnahmen mit der Gamma-Kamera erfolgen jeweils 4 und 24 Stunden nach Verabreichung des Isotops.

Bei dieser Technik passiert das Radiopharmakon zunächst Ösophagus, Magen und Dünndarm bevor das Colon erreicht wird. Um die direkte Messung der Colon-Funktion zu vereinfachen, wird für die Kapsel eine pH-sensitive Umhüllung verwendet, die das Isotop spezifisch im Milieu des iliozökalen Übergangs als Bolus freisetzt (pH im Ileum: 7,4; Abbildung 1.15).

Diese etablierte Methode wird wegen ihrer geringen Invasivität vom Patienten gut toleriert. Auch ist sie unabhängig vom Untersucher und somit gut reproduzierbar ([28]).

Der Nachteil liegt in dem hohen technischen Aufwand und der obligaten Verwendung von Radiopharmaka. Aufgrund der Strahlenwirkung ist die Szintigraphie nicht auf alle Patientengruppen anwendbar und die Anzahl von Nachfolgeuntersuchungen ist limitiert.



Abbildung 1.14: Gammakamera ([50])

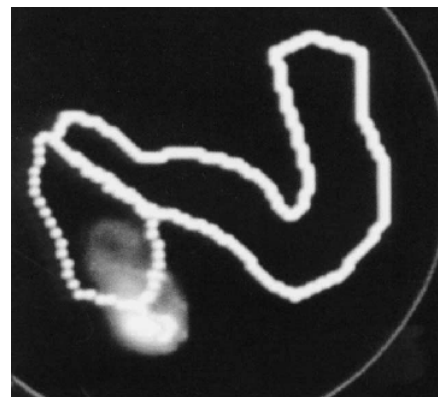


Abbildung 1.15: Freisetzung des Isotops (unterbrochene Linie: Caecum und Colon ascendens, durchgezogene Linie: Colon transversum) ([28])

1.4.4. Barostat

Mit Hilfe des Barostat können Änderungen im Tonus von Hohlorganen gemessen werden. Dazu wird im Colon eine aufblasbare Sonde platziert, die mit einer Pumpe verbunden ist (Abbildung 1.16). Diese Pumpe dient dazu, den Druck in der Sonde bei Relaxation oder Kontraktion des Darms konstant zu halten.

Um dies zu erreichen, wird bei Relaxation des Colons das Volumen der Sonde durch Insufflation von Luft erhöht und bei Kontraktion entsprechend verringert. Auf diese Weise gibt das Volumen der Sonde die Tonusänderungen des Colons wieder.

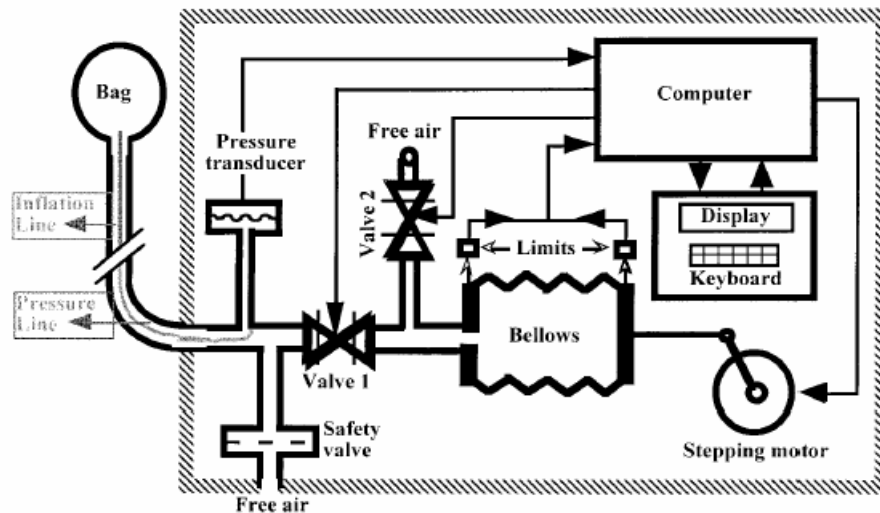


Abbildung 1.16: Schematische Darstellung des Barostat [9]

Somit können Tonus und Compliance des Colons beurteilt werden und Aussagen über die Sensitivität des Colons in Abhängigkeit der luminalen Distension getroffen werden. Dadurch wurden neue Einblicke in die Pathophysiologie funktioneller Darmerkrankungen möglich. Ebenso ergaben sich daraus weitere Erkenntnisse in Bezug auf viszerale Afferenzen und deren Rolle bei gastrointestinalen Störungen.

Allerdings ist die Spezifität dieser Untersuchungsmethode im Moment nicht ausreichend um zwischen Patienten mit funktionellen und morphologischen Störungen zu unterscheiden, d. h. es sind weitere Studien nötig um eine Standardisierung des Untersuchungsablaufs zu erreichen und einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien zu ermöglichen. Durch die Vielzahl der verwendeten Versuchsprotokolle und durch Unterschiede bei dem verwendeten Material (z.B. Länge und Volumen der verwendeten Sonde) ist derzeit ein Datenvergleich und somit eine Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer Darmmotilität nicht möglich ([9], [19], [34]).

Nach Scott et al. wird eine Sondenlänge von mindestens 10 cm und ein Volumen ab 500 ml empfohlen. Darin liegt ein entscheidender Nachteil des Barostat gegenüber der MRT, da die maximale Auflösung der Sonde in Abhängigkeit des verwendeten Typs somit 10 cm beträgt, und Ereignisse, die eine Druckänderung in dem System hervorrufen, nicht genauer dargestellt werden können ([34]).

Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist die hohe Invasivität der Methode und die daraus resultierende Belastung für den Patienten.

1.4.5. Manometrie

Die Manometrie ist ein etabliertes Verfahren zur detaillierten Darstellung der Dickdarmmotilität. Nur die Pancolon-Manometrie ist in der Lage Informationen über den gesamten Dickdarm zu liefern.

Dazu wird endoskopisch eine Sonde im Colon platziert (Abbildung 1.17). Die Sonde enthält ein pneumo-hydraulisches System mit wassergefüllten Kathetern. Diese werden durch eine Infusionspumpe mit niedriger Flußrate kontinuierlich mit Wasser gespült. Weiterhin sind sie mit einem externen Drucksensor verbunden, der die Druckänderungen mit mindestens 4 Hz aufzeichnet. So können intraluminale Tonusänderungen gemessen und ausgewertet werden ([15]).

Um die vielfältigen Kontraktionsformen des Dickdarmes zu erfassen, sind Beobachtungszeiträume von mindestens 24 Stunden notwendig. Während dieser Zeit werden dem Patienten 2 Testmahlzeiten mit je 1.000 kcal verabreicht und eine mit 450 kcal. So kann auch die Reaktion des Darmes auf die Zuführung von Nahrung erfasst werden ([17]).

Aufgrund der hohen Invasivität und der langen Dauer ist diese Untersuchung für den Patienten sehr unangenehm. Ebenso können weder der Ruhetonus, noch die phasischen Kontraktionen erfasst werden.

Zudem wird vor Beginn der Darm gereinigt. Da das Colon meist gefüllt ist, sind die Auswirkungen dieses Vorgehens auf die Motilität bisher nicht bekannt. Außerdem ist ebenfalls nicht gesichert ob der Darm mit einer motorischen Antwort auf das Einführen des Messkatheters reagiert und somit die erhobenen Messwerte die Verhältnisse im Colon nicht korrekt widerspiegeln [1].

Da zudem kein standardisiertes Messprotokoll und keine einheitliche Ausstattung für die Manometrie verfügbar sind, können in unterschiedlichen Studien erhobene Werte auch nicht miteinander verglichen werden.

Des Weiteren können mit Hilfe dieser Untersuchungsmethodik nur Kontraktionen erfasst werden, die zu einer vollständigen Okklusion des Darmlumens und somit des Messkatheters führen. So können aufgrund dieser systemimmanen-

ten Einschränkung alle Kontraktionen des Darmes, die nur zu einer unvollständigen Okklusion führen, nicht aufgezeichnet werden. Hier bietet die Magnetresonanztomographie mit einer deutlich höheren Auflösung entscheidende Vorteile ([5], [34]).



Abbildung 1.17: Endoskopisch platzierte Sonde im Dickdarm zur Manometrie ([1])

1.4.6. Magnetresonanztomographie

Die bisherigen Ansätze im Bereich der Quantifizierung und Visualisierung der Darmmotilität sind nicht in der Lage die dynamischen Komponente der Motilität abzubilden, es konnten lediglich statische Untersuchungen durchgeführt werden ([12]). In der vorliegenden Studie sollen die gelungenen dynamischen Darstellungen der Magenentleerung und des Beckenbodens erstmals auch auf das Arbeitsgebiet der Dickdarmmotilität übertragen werden und als neue Methode wissenschaftlich etabliert werden ([6, 20, 23, 24]).

1.5. CHARAKTERISIERUNG DES VERWENDETEN PROPULSIVUMS

In der vorliegenden Studie wurde Erythromycin (200 mg Erythromycinlactobionat Trockensubstanz, Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland) als Propulsivum verwendet. Dabei handelt es sich um die Leitsubstanz der Gruppe der Makrolid-Antibiotika, die in verschiedenen Ester- und Salzformen zur Verfügung steht. Das klinisch verwendete Erythromycin-Isomer A wurde erstmals 1952 aus Stoffwechselprodukten von *Streptomyces erythreus* isoliert (Abbildung 1.18).

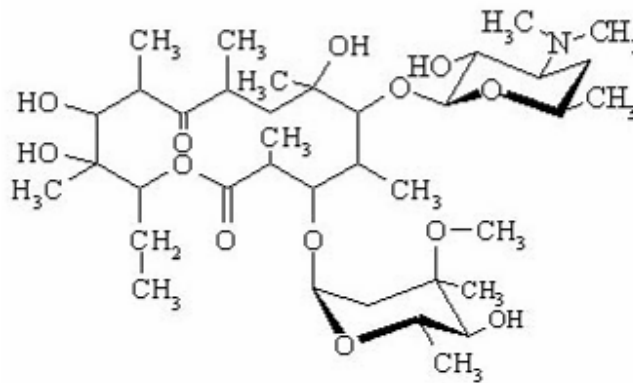


Abbildung 1.18: Strukturformel von Erythromycin ([52])

1.5.1. Wirkmechanismus und antibiotisches Spektrum

Der Wirkmechanismus des Erythromycins beruht, wie bei allen Makrolid-Antibiotika, auf Interaktion mit den 50-S-Untereinheiten der bakteriellen 70-S-Ribosomen. Somit wird der Proteinsyntheseprozess während der Elongationsphase der Polypeptidkette am Ribosom behindert. Durch ihre Bindung blockieren die Makrolide die Translokation der *Peptidyl-t-RNA* von der Akzeptorstelle zur Donorstelle. Die Fixierung der *Peptidyl-t-RNA* an der Akzeptorstelle führt zur Arretierung der Proteinsynthese auf Polypeptid-Zwischenstufen. Daher resultiert in der Regel Bakteriostase.

Die Resistenzbildung erfolgt über *plasmidvermittelte RNA-Methylasen*, die durch Methylierung der Bindungsstellen die Affinität der Makrolide vermindern.

Das Wirkspektrum der Makrolide umfasst vor allem 4 Bereiche:

- Grampositive Bakterien

-
- Gramnegative Bakterien der Gattungen *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Legionella*, *Brucella* und Anaerobier
 - Zellwandlose Organismen (*Mykoplasmen*, *Chlamydien*, *Rickettsien*)
 - Schraubenförmige Organismen (*Treponemen*, *Borrelien*, *Campylobacter*).

1.5.2. Prokinetische Effekte

Die hier erwünschten prokinetischen Effekte des Erythromycins entstehen durch seine Wirkung als Motilin-Agonist an Motilin-Rezeptoren, die gastrointestinale Muskelzellen und enterische Neuronen besetzen. Im Falle der gastrointestinalen Muskelzellen wird die gastroduodenale Motilität durch direkten Agonismus mit den Motilin-Rezeptoren gesteigert. In den enterischen Neuronen wird durch Erythromycin die Freisetzung von Acetylcholin und anderen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern zur Anregung der Motilität verstärkt ([27, 31]).

Durch die Interaktion von Erythromycin mit den Motilin-Rezeptoren werden *strong phasic contractions* initiiert, die sich vom Magen bis ins Duodenum fortsetzen. An einem Kollektiv von gesunden Normalprobanden konnten diese Effekte durch Beobachtung der Motilität mit Hilfe von Kathetern in Magen, Duodenum und proximalem Jejunum dargestellt werden (Abbildung 1.19, Abbildung 1.20, [45]).

Abbildung 1.19 zeigt die Wirkung von Erythromycin auf gesunde Probanden nach einer intravenösen Gabe von 40 mg dieser Substanz. Es werden *strong phasic contractions* induziert, die im Magen beginnen und sich bis ins proximale Jejunum fortsetzen. In Abbildung 1.20 werden Kontraktionen nach Gabe von 200 mg Erythromycin dargestellt. Sie durchwandern den Magen, gelangen aber nicht bis ins Duodenum ([13]).

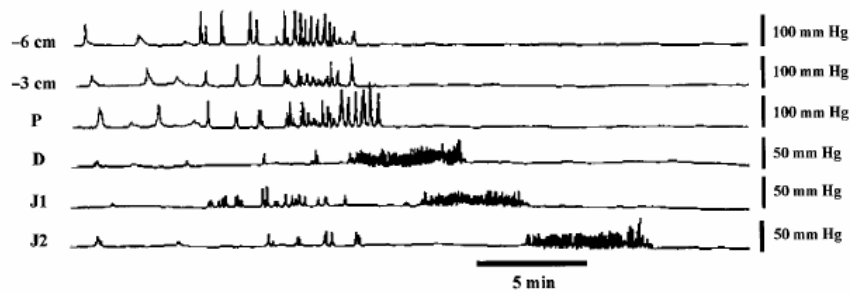


Abbildung 1.19: Effekte von Erythromycin (Gabe von 40 mg; [13])

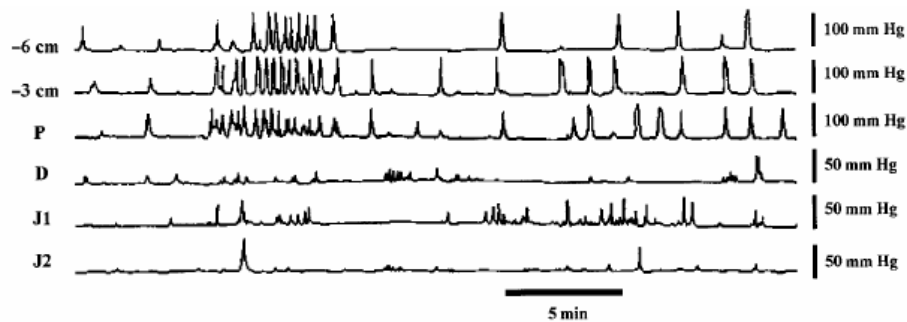


Abbildung 1.20: Effekte von Erythromycin (Gabe von 200 mg; [13])

Für Abbildung 1.19 und Abbildung 1.20 gilt: die Gabe erfolgte am Beginn der Kurven, die Buchstaben am linken Rand geben die Position der Katheter an: D: Duodenum; J1 und J2: Jejunum; P mit Angaben in cm: Magen mit Abstand der jeweiligen Sonde zum Pylorus

Motilin ist ein gastrointestinales Peptidhormon, das aus 22 Aminosäuren besteht und im Duodenum gebildet wird. Es aktiviert die Motorik im Magenkorpus und -antrum, Duodenum und in der Gallenblase. Die Wirkung des Erythromycins beruht, wie oben erwähnt, auf agonistischer Verstärkung dieser Mechanismen ([17], [32]).

Durch die hier genannten Wirkungen steigert Erythromycin den Transit in Magen, Dünndarm und Colon. Therapeutisch wird diese Substanz zur Stimulation der Magenentleerung bei Diabetikern mit Gastroparese eingesetzt ([18], [43]).

Bei der Anwendung muss beachtet werden, dass es bei niedrigen pH-Werten unter Umständen zu einer Wirkungsabschwächung kommen kann. Ebenso ist die mögliche Anreicherung in Phagozyten zu berücksichtigen, die zu unterschiedlich hohen Konzentrationen am Ort einer Infektion führen kann ([42]).

1.5.3. Pharmakokinetische Eigenschaften und Interaktionen

Erythromycin ist als einziges Makrolid-Antibiotikum in Deutschland zur intravenösen Therapie zugelassen.

Durch Bindung an *Cytochrom-P450* (z.B. *CYP 3A4*) kann Erythromycin den Abbau anderer, in der Leber metabolisierten Medikamente beeinflussen (z.B. Theophyllin oder Carbamazepin).

Die Makrolide sind im Allgemeinen sehr gut verträglich. Als mögliche unerwünschte Wirkungen können auftreten:

- *Gastrointestinale Störungen*
- *Allergische Reaktionen*
- *Teratogenität*, wobei Erythromycin während der Schwangerschaft als unbedenklich gilt
- *Thrombosen* und unter Umständen *Thrombophlebitiden*.

Die maximale Plasmakonzentration von Erythromycin wird erst nach 1-3 Stunden erreicht und die Bioverfügbarkeit beträgt in Abhängigkeit der Resorptionsquote und der Nahrungsaufnahme des Probanden ca. 25% ([42]). Um diese Schwierigkeiten zu umgehen wurde in der vorliegenden Studie die intravenöse Darreichungsform gewählt. Erythromycin zeichnet sich trotz der verwendeten Salzform durch eine relative Säureinstabilität aus. Durch die parenterale Gabe kann ebenfalls die Passage durch den Magen und somit eine drohende Denaturierung des Wirkstoffs vermieden werden.

Außerdem wurden Wartezeiten bis zur enteralen Resorption nach oraler Einnahme umgangen und die Untersuchung im Sinne der klinischen Anwendung gestrafft. Des Weiteren wäre die Resorptionsquote nach oraler Gabe zusätzlich abhängig von der Nahrungsaufnahme und den Ernährungsgewohnheiten des jeweiligen Probanden.

In der klinischen Routine beträgt die Normdosis für Erwachsene 4 x 0,5 mg die jeweils als 1-Stunden-Infusion verabreicht wird. Dabei werden maximale Plasmakonzentrationen von 20-30 mg/l erreicht, wobei auch eine Penetration in Phagozyten erfolgen kann und somit auch intrazellulär eine antibakterielle Wirkung erzielt wird. Der Abbau erfolgt größtenteils in der Leber und die teilweise noch bioaktiven Metabolite werden biliär eliminiert ([42]).

1.6. NYQUIST-THEOREM

Das *Nyquist-Theorem* ist ein grundlegendes Axiom der Nachrichtentechnik. Es besagt, dass ein Signal mit der Frequenz f_{max} mit mindestens der doppelten Frequenz f_A abgetastet werden muss, um eine korrekte Rekonstruktion zu gewährleisten. Falls die Abtastfrequenz genau der doppelten Frequenz der zu messenden Schwingung beträgt, entspricht die Abtastfrequenz der so genannten *Nyquist-Frequenz* f_N , d.h. $f_A = f_N$. Ansonsten gilt:

$$f_A \geq 2 \times f_{max}$$

Wird das Nyquist-Theorem nicht eingehalten, so lassen die erhobenen Messwerte erheblichen Spielraum für Fehlmessungen zu.

In Abbildung 1.21 ist eine zu messende Schwingung blau dargestellt. Die nicht nach dem Nyquist-Theorem gewählte Abtastrate, die Messergebnisse zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 , t_3 etc. liefert, ist rot eingetragen. Abbildung 1.22 zeigt die grafische Darstellung der Fehlmessungen, die aus der zu gering gewählten Abtastfrequenz resultieren.

In Abbildung 1.23 und Abbildung 1.24 wird die Messung exemplarisch mit einer richtig gewählten Abtastfrequenz f_A dargestellt, die gleich oder größer der *Nyquist-Frequenz* ist. Abbildung 1.24 zeigt das korrekte Messergebnis, das unter Einhaltung des *Nyquist-Theorems* ermittelt wurde. Vergleicht man Abbildung 1.22 und Abbildung 1.24 so wird das Potential für Fehlmessungen aufgrund falsch gewählter Abtastfrequenzen deutlich.

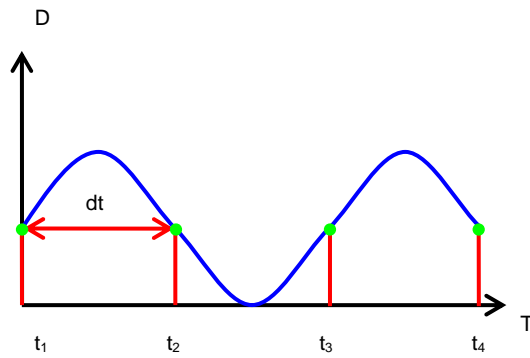


Abbildung 1.21: Messung mit zu geringer Abtastrate

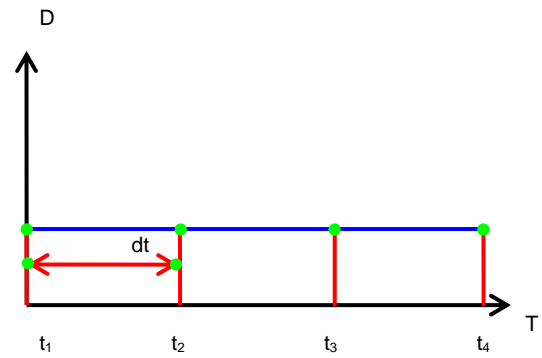


Abbildung 1.22: Fehlmessung aufgrund der falsch gewählten Abtastrate

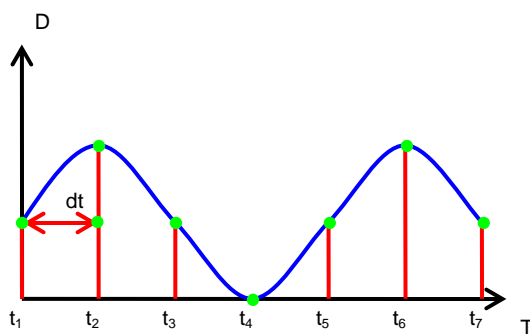


Abbildung 1.23: Abtastrate entsprechend dem Nyquist-Theorem

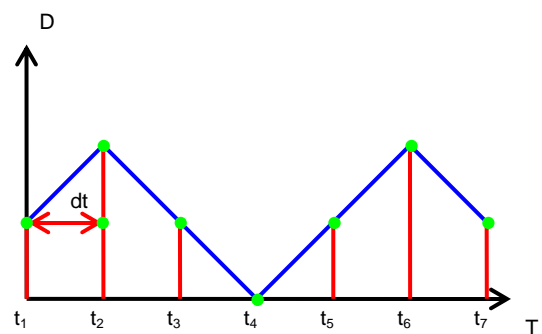


Abbildung 1.24: Resultierende Messung gemäß Nyquist-Theorem

Die in diesem Kapitel erwähnten Sachverhalte können aufgrund der begrenzten Darstellungsmöglichkeiten in dieser Arbeit nicht entsprechend den mathematischen und physikalischen Details abgebildet werden. Daher wird eine vereinfachende Darstellungsform in Kauf genommen.

Die hier durchgeführten theoretischen Betrachtungen sind im Zusammenhang mit den in den folgenden Kapiteln beschriebenen Vorversuchen zu sehen. Dabei werden die technischen Grenzen für die Bildacquisition durch den verwendeten MR-Tomographen gesetzt. Dieses Gerät ist in der Lage in einem Abstand von 0,998 Sekunden ein Bild aufzuzeichnen. Das entspricht einer Abtastfrequenz von etwa 1 Hz. Gemäß dem Nyquist-Theorem können somit Schwingungen mit einer Frequenz von maximal der Hälfte der Abtastfrequenz korrekt abgebildet werden, in diesem Versuch also 0,5 Hz. Entsprechend dieser Grundannahme wurden die Testfrequenzen für die folgenden Experimente gewählt. Im Folgenden sollen die erhobenen Messwerte außerdem einer *Fourier-Transformation* unterzogen werden. Dabei handelt es sich um ein fundamenta-

les Verfahren in der Signalverarbeitung. Es besteht aus einer Signaltransformation mit deren Hilfe sich Signale, die durch Messzeitpunkt und Abtastwert definiert sind, in eine andere Frequenzdarstellung überführen lassen. Dadurch werden Frequenzanteil, Amplitude und Phase der gemessenen Schwingung sichtbar.

2. FRAGESTELLUNG

Aus den bisher stark limitierten diagnostischen Möglichkeiten im Bereich des Gastrointestinaltraktes ergibt sich der Bedarf nach der Entwicklung eines Untersuchungsverfahrens, das eine geringe Invasivität mit sich bringt, ohne radiologische Strahlung arbeitet und somit für alle Patientengruppen anwendbar ist. Ebenso sollte die Untersuchung im klinischen Alltag gut verfügbar sein, d. h. mit einem geringen technischen, zeitlichen und personellen Aufwand.

Das diagnostische Potential der *funktionellen cine-MRT* wurde bereits mehrfach im Bereich des Beckenbodens und der Magenentleerung demonstriert ([7], [23], [24], [26]).

In der vorliegenden prospektiven Studie sollen die folgenden zwei Fragestellungen behandelt werden:

- Ist die *funktionelle cine-MRT* in der Lage die Darmmotilität abzubilden?
- Diesbezüglich soll eine Methodik entwickelt und wissenschaftlich etabliert werden.

Zur Klärung der genannten Sachverhalte wird in dieser Studie ein Kollektiv aus gesunden Normalprobanden betrachtet.

3. METHODIK

3.1. GRUNDANNAHMEN

3.1.1. Problematik des optimalen Zeitfensters für die Untersuchung

Da die Tätigkeit und somit die Motilität des Darmes stark von einer zirkadianen Rhythmik und anderen Faktoren geprägt ist, stellt sich die Frage nach dem geeigneten Zeitfenster. Ebenso treten die eingangs erwähnten gastrointestinalen Phänomene nicht in einer derart häufigen Frequenz auf, als dass sie in einer 45 bis 60 minütigen Untersuchung sicher zu beobachten sind. Um eine einfache Anwendung der Untersuchungsmethodik im klinischen Alltag zu ermöglichen und um die Belastung für die Patienten möglichst gering zu halten, kann eine Ausdehnung der Bildakquisition auf Langzeitperioden nicht in Betracht gezogen werden.

Um trotz dieser Problematik aussagekräftige Messdaten zu erhalten wurde ein Propulsivum verabreicht, das die Darmtätigkeit anregt und somit die Beobachtung der Darmmotilität in einem klinisch akzeptablen Zeitrahmen ermöglicht.

3.1.2. Standardisierung der Untersuchung

Die Untersuchungen wurden standardisiert morgens um 6 Uhr am nüchternen Probanden durchgeführt (mindestens 8-stündige Nahrungskarenz). Im Rahmen des Untersuchungsablaufs wurde weder Kontrastmittel verwendet noch eine Prämedikation verabreicht.

Auf jegliche den Darm auf die Untersuchung vorbereitenden Maßnahmen wurde verzichtet.

3.1.3. Sequenzauswahl

In der vorliegenden Studie wurden zur Darstellung des Darmes T₂-gewichtete *HASTE-Sequenzen* benutzt. Diese wurden aus der von Siemens-Medizintechnik, Erlangen, angebotenen Palette an Sequenzen für das verwendete Gerät ausgewählt. Tabelle 3.1 zeigt die Parameter des verwendeten Sequenztyps.

Sequenztyp	HASTE
Siemens-interner Sequenzname	tse_64b650ykc
TR-Zeit [ms]	4,4
TE-Zeit [ms]	64
TI oder TD-Zeit [ms]	700
Flipwinkel [°]	150
Phasenkodierrichtung	p>a
Wichtung / Bildkontrast	T2

Tabelle 3.1: Parameter des verwendeten Sequenztyps im MRT

3.1.4. Zielsegment im Gastrointestinaltrakt

Wie bereits erwähnt gliedert sich der Darm in verschiedene Teile. In der vorliegenden Studie sollen drei Anteile des Dickdarms (Colon ascendens, Colon transversum und Colon descendens) jeweils separat betrachtet werden. Diesen Aspekten wurde bei der Auswahl einer geeigneten Schichtführung während der Messung Rechnung getragen.

Auf die Darstellung des Colon sigmoideums und des Rektums wird verzichtet.

3.1.5. Atemtriggerung

Bei der vorliegenden Arbeit wird die Abtastung des Abdomens mittels der MRT mit einer variablen Abtastfrequenz durchgeführt. Diese variable Frequenz wird mit Hilfe eines Atemtriggers während der jeweiligen Untersuchung festgelegt. Dabei wird in einer vorgeschalteten Sequenz (Navigator) die Position des

Zwerchfells während der normalen Ruheatmung ermittelt. Die Bildakquisition erfolgt dann jeweils zu einem festgelegten Zeitpunkt (z.B. in Expiration) bei jeder atembedingten Passage dieser bestmöglichen Aufnahme-Position. Die Messzeitpunkte werden also letztendlich durch den Atemrhythmus des Probanden festgelegt. Dadurch entstehen unterschiedlich lange Untersuchungszeiten. Mit Hilfe dieser freien Atmung mittels Navigator auf Zwerchfell werden die Atmungsartefakte, die durch Bewegungen des Abdomens während der Untersuchung entstehen, möglichst gering gehalten. Während der Untersuchung wurden die Probanden instruiert, in normaler Atemmittellage zu atmen.

3.2. VORVERSUCHE

3.2.1. Phantom-Studie zur semiautomatischen Bildauswertung

Um den sehr zeitaufwendigen manuellen Messprozess zu beschleunigen, wurde eine Phantom-Studie durchgeführt, deren Ziel es war, eine Bildverarbeitungs-Software zur semiautomatischen Auswertung der akquirierten Bilder zu entwickeln und zu testen. Mit Hilfe dieses Software-Tools wird eine erhebliche zeitliche Raffung des Untersuchungsprotokolls angestrebt.

In dieser Studie wurde eine handelsübliche grobe Leberwurst als Ersatz für das menschliche Colon verwendet. Die Haustren wurden durch Einschnürungen der Wurst simuliert (Abbildung 3.1). Von drei Regionen dieses Phantoms wurden jeweils 20 Bilder mittels T2-gewichteter *HASTE-Sequenzen* unter Verwendung eines Siemens Magnetoms VISION® (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland; Magnet: 1,5 Tesla, Field-of-View: 400 mm, Matrix 256 x 207, Schichtdicke: 6mm, Schichtanzahl: 1) generiert.

In jedem der so erzeugten Bilder wurde an fünf verschiedenen Positionen der Durchmesser des Phantoms auf drei verschiedene Arten bestimmt:

- Mittels des *Distance-Tools* der Standard-MRT-Software (Numaris 4; Version Syngo MR 2002 B). Dabei wurden zwei Endpunkte durch den Benutzer definiert und die Software ermittelte rechnerisch die Distanz zwischen den beiden Punkten. Die Position der Endpunkte wurde so ge-

wählt, dass sie dem maximalen Durchmesser des Colons im jeweiligen Bild entsprachen (Abbildung 3.3).

- Manuell mit Hilfe einer Schublehre (Abbildung 3.2).
- Semiautomatisch unter Verwendung der zu testenden Software. Dazu wurde im ersten Schritt des Messprozesses für jedes Bild durch den Benutzer eine *region of interest (ROI)* vorgegeben, die den Darm enthält. Innerhalb dieses Fensters wurde das Bild durch die zu testende Software unter Verwendung eines *Schwellenwert-Segmentierungsverfahrens nach Otsu* in Colon und Bildhintergrund zerlegt. Auf Basis der segmentierten Region und dem Bildzentrum wurde durch den Algorithmus die Hauptachse der *ROI* ermittelt, die den Durchmesser des Colons darstellt.

Bei der hier verwendeten Software handelt es sich um ein von Dipl.-Ing. C. Wielage im Rahmen seiner Promotion entwickeltes Programm (Titel der Arbeit: *Innovative Methoden der biomedizinischen Bilddatenanalyse: Funktionelle Segmentierung von MRT-Daten durch strukturerhaltende Dimensionsreduktion*).

Um die Inter-Observer-Validität zu gewährleisten, wurden die Messungen jeweils dreimal von unabhängigen Beobachtern ausgeführt.



Abbildung 3.1: Phantom im MRT



Abbildung 3.2: Manuelle Vermessung des Phantoms mit Schublehre

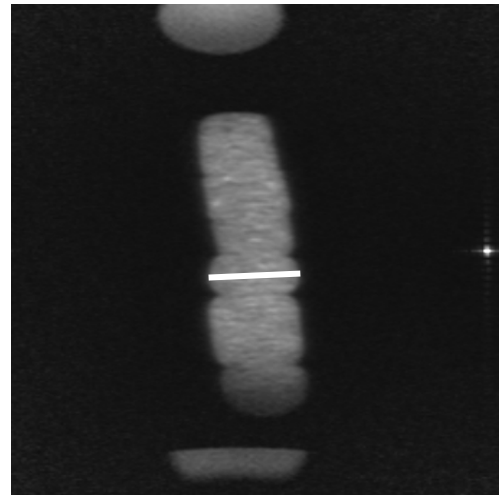


Abbildung 3.3: Vermessung des Phantoms mit Hilfe der Standard-MRT-Software

3.2.2. Evaluation mittels „künstlicher Lunge“

Primär muss gezeigt werden, dass die MRT in der Lage ist, die gegebenen Frequenzen richtig abzubilden. Dazu wurde eine so genannte „künstliche Lunge“ verwendet, die in der Anästhesiologie für gewöhnlich zur Kalibrierung von Beatmungseinheiten benötigt wird (Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5).

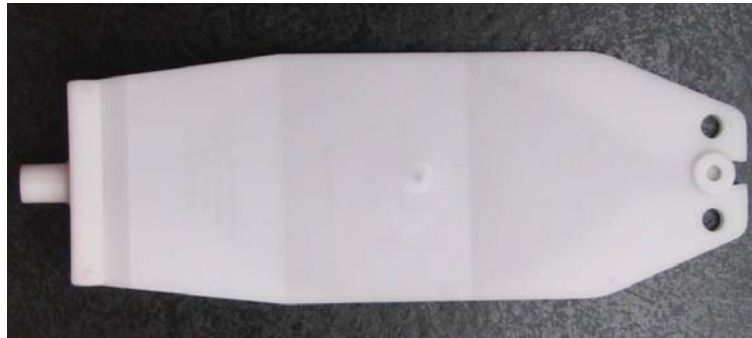


Abbildung 3.4: Aufsicht auf künstliche Lunge



Abbildung 3.5: Seitenansicht der künstlichen Lunge

Diese künstliche Lunge besteht aus einem elastischen Beutel (ähnlich einem Ambu-Beutel) und einer Hartplastik-Manschette. Der Beutel verfügt über ein Anschlussstück (in der Abbildung auf der linken Seite zu sehen), mit dem die Verbindung zum Beatmungsgerät hergestellt wird. Im Falle der Luftinsufflation durch die Beatmungseinheit simuliert die Manschette die Retraktionskräfte der Lunge und des umgebenden Gewebes, die die Ausdehnung des Beutels begrenzen. Ein Messzyklus beinhaltet das Aufblasen des Beutels durch die Beatmungspumpe und das anschließende Entweichen der Luft, induziert durch die Retraktionskräfte der Manschette. Die Frequenz dieser Zyklen kann an der Steuereinheit der Beatmungsmaschine individuell eingestellt werden.

Diese experimentelle Anordnung wurde in ein Wasserbassin gesetzt und mittels eines MR-Tomographen (Siemens Magnetom VISION[®], Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland; Magnet: 1,5 Tesla; Länge 160 cm, Durchmesser: 60 cm, Field-of-View: 400 mm, Gradient-Stärke: 25mT/m) abgebildet (Abbildung 3.6, Abbildung 3.7).

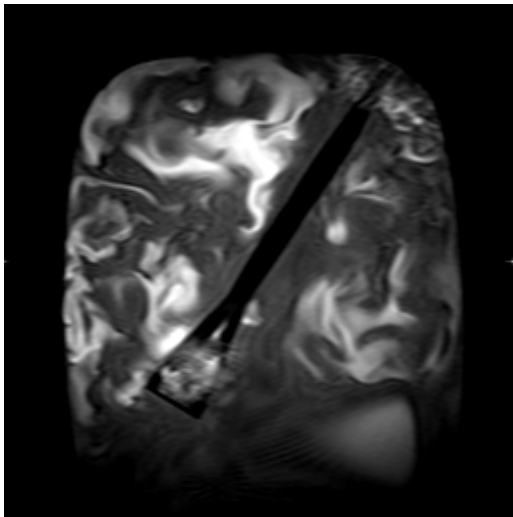


Abbildung 3.6: Versuchsanordnung im MRT ohne Insufflation

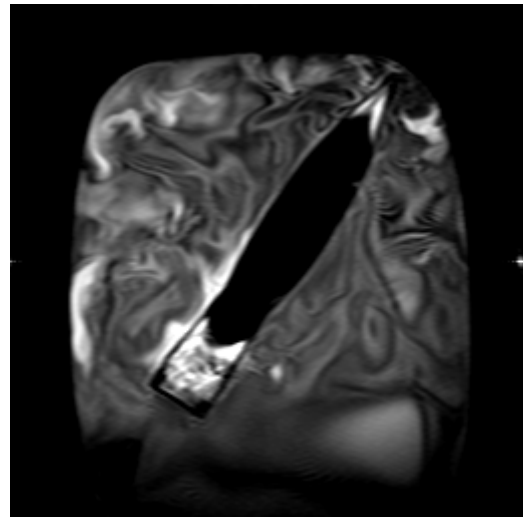


Abbildung 3.7: Versuchsanordnung im MRT mit Insufflation

Bei der Durchführung des Versuchs wurden drei Messungen mit unterschiedlichen Zyklus-Frequenzen durchgeführt:

- 10,6 pro min, entspricht 0,176 Hz
- 19,6 pro min, entspricht 0,327 Hz
- 8,5-25,1 pro min, entspricht einer variablen Frequenzspanne von 0,142 - 0,418 Hz. Während dieses Teils des Versuchs wurde die Steuereinheit am Beatmungsgerät manuell bedient.

Für diese Messungen wurde jeweils eine Bildebene generiert, mit einer Akquisitionszeit von 0,998 Sekunden. Diese Frequenzen wurden aufgrund der Überlegungen zum Nyquist-Theorem ausgewählt.

3.3. PROBANDENSTUDIE

3.3.1. Studienkollektiv

Das in dieser Studie betrachtete Probandenkollektiv besteht aus 15 gesunden Normalprobanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren (8 weibliche und 7 männliche Probanden, mittleres Alter: $26,1 \pm 2,2$ Jahre).

Bei den Probanden konnten anamnestisch keine Hinweise auf gastrointestinale Störungen wie Flatulenzen, Diarrhö, Obstipation oder auf andere Erkrankungen festgestellt werden. Ebenso wurde von den Probanden jegliche Medikamenteneinnahme verneint. Bei keinem Probanden waren Hinweise auf allergische Reaktionen oder Schwangerschaft bekannt. Ebenso hatte kein Studienteilnehmer einen Herzschrittmacher oder jegliche Art von implantierter Prothese.

Mit jedem Probanden wurde ein Aufklärungsgespräch geführt, in dem der Ablauf der Untersuchung und mögliche Komplikationen erläutert wurden. Im Rahmen dieses Gesprächs wurde zudem von allen Freiwilligen eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben, die auch einen Fragebogen beinhaltet. Dieser Fragebogen ist angelehnt an die Rom-II-Kriterien von 1998 nach Drossman et al. und dient zur Erhebung der Anamnese und dem Ausschluss von Risikofaktoren ([11]).

Für diese Studie wurde die Zustimmung der Ethik-Kommission eingeholt (Prüf-Nr. 303/03).

3.3.2. Lagerung der Probanden

Die Lagerung der Probanden erfolgte einheitlich mit dem Kopf voraus (*head-first supine position*, Abbildung 3.8). Als Oberflächenspulen wurden aufgrund des besseren Signal-zu-Rausch Verhältnisses zwei zirkulär polarisierte *body-array 8-Kanal-Spulen* verwendet.



Abbildung 3.8: Lagerung eines Probanden vor der Untersuchung in *head-first supine position* mit body-array-Spulen in einem Siemens Magnetom Sonata

3.3.3. Verabreichung des Propulsivums

In der vorliegenden Studie wurde Erythromycinlactobionat (Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland) als Propulsivum verwendet. Im Verlauf der Untersuchung wurde den Probanden über einen intravenösen Injektionskatheter 200 mg Erythromycin Trockensubstanz, gelöst in 20 ml Wasser für Injektionszwecke, verabreicht.

Um die Position des Probanden während der Untersuchung so weit wie möglich konstant zu halten, wurde in die Ellenbeuge (Vena intermedia cubiti) eine Venenverweilkanüle eingeführt und daran ein Infusionssystem angeschlossen (Länge: 140cm). So konnte das Propulsivum von außerhalb des MRT injiziert werden, ohne die Position des Tisches oder des Probanden zu verändern. Vor und nach der Injektion des Propulsivums wurde der Zugang mit Kochsalzlösung gespült (0,9%).

3.3.4. Struktur und Ablauf der Untersuchung

Die Akquisition der Bilder erfolgte mittels eines Siemens Magnetoms SONATA® (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland; Magnet: 1,5 Tesla; Länge 160 cm, Durchmesser: 60 cm, Field-of-View: 400 mm, Gradient-Stärke: 40mT/m, Slew-Rate: 200 T/m/s, Abbildung 3.8f).

Jeweils vorweg wurde eine Übersichtssequenz (*localizer*) in drei Ebenen angefertigt. Anhand dieser Sequenz wurde die optimale Position der folgenden Sequenzen festgelegt. So konnte der jeweils gewünschte Darmabschnitt sicher erfasst werden.

Der Untersuchungsablauf ist zweigeteilt: er besteht aus einem statischen und einem dynamischen Abschnitt.

- Der statische Teil der Untersuchung wird zuerst durchgeführt und beinhaltet T2-gewichtete HASTE-Sequenzen in koronarer und sagittaler Schichtführung (TR 1000ms, TE 56ms, Matrix 256x207, FOV 400 mm). Die Schichtdicke beträgt 5 mm und es wurden jeweils 19 Schichten akquiriert. Mit Hilfe dieser Sequenzen kann die Leberkuppe sowie der gesamte Darm mit Colon ascendens, transversum und descendens dargestellt werden.
- Danach wird der dynamische Teil der Untersuchung durchgeführt, bestehend aus T2-gewichteten HASTE-Sequenzen (20-50% Distanz, FOV 400 mm, TR 1130 ms, TE 81 ms, Matrix 256x207, Flip angle 150 Grad). Diese Sequenzen haben eine Schichtdicke von 6 mm und die Anzahl schwankt zwischen 7 und 11 Schichten.

Das Studienprotokoll sieht pro Proband 2 Blöcke von je 20 Messungen vor. Jede Messung beinhaltet einen koronaren (Colonrahmen), zwei sagittale (Colon ascendens und Colon descendens) und einen axialen Schichtstapel (Colon transversum, Abbildung 3.9).

Nach der Nüchternsequenz wurde den Probanden das Propulsivum verabreicht. Die zweite MRT-Sequenz folgte nach 2 Minuten Einwirkzeit post injectionem. Somit wurde von jedem Probanden jeweils vor und nach der Gabe des Propulsivums eine MRT-Sequenz akquiriert.

Die Untersuchungsdauer variierte zwischen 45 und 60 Minuten, je nach Atemfrequenz des Probanden. Die Probanden wurden aufgefordert, in normaler Atemmittellage weiterzuatmen.

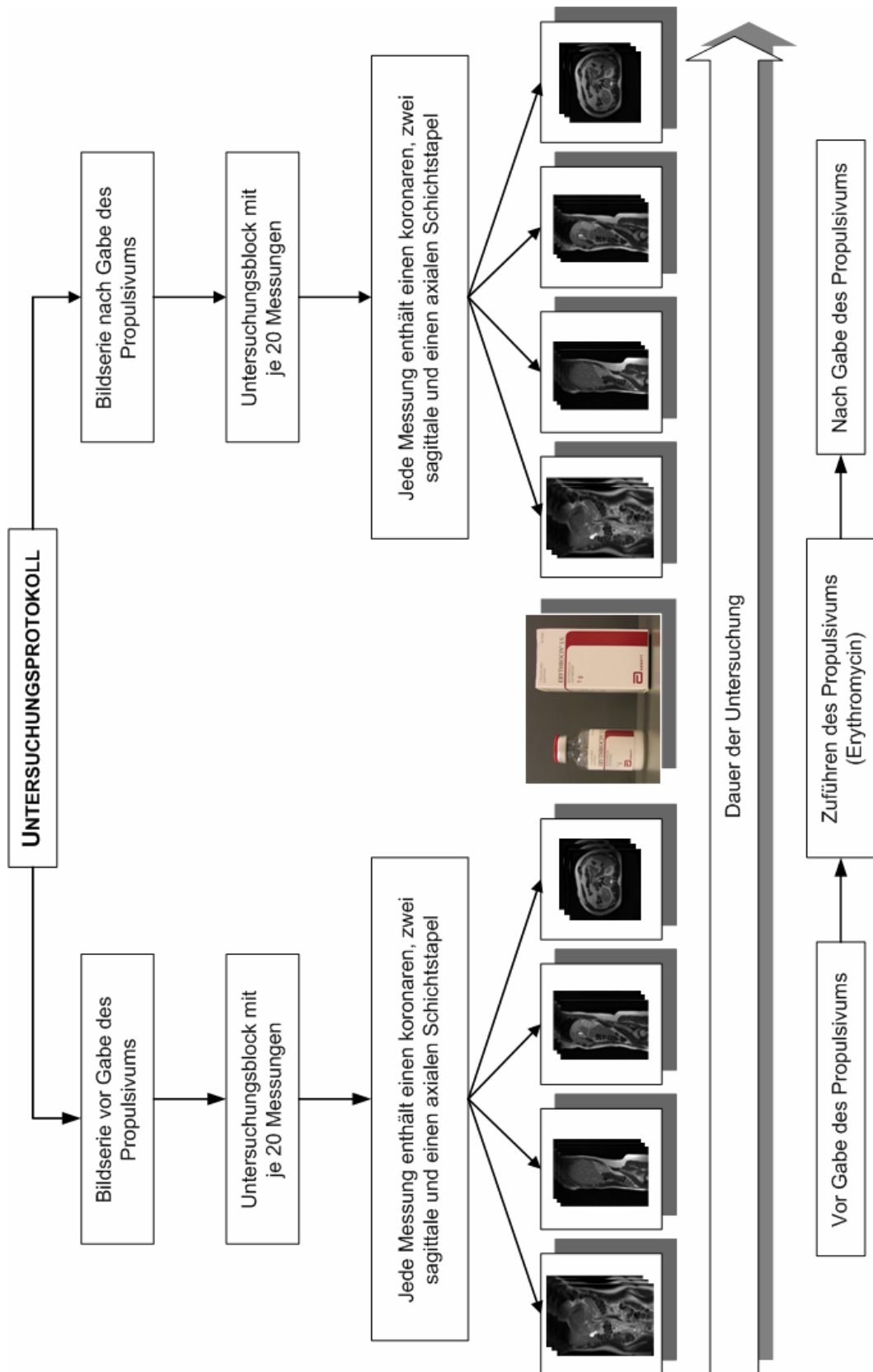


Abbildung 3.9: Ablauf des Messprotokolls

3.3.5. Erhebung der Messdaten

Die Auswertung der generierten Bilder erfolgte an einer System Workstation (Software: Numaris 4; Version Syngo MR 2002 B; Abbildung 3.10) mit einer Messgenauigkeit von 1 mm.

Im ersten Schritt wurden alle akquirierten Bilder der Nüchternsequenz des betrachteten Probanden nach dem Zeitpunkt der Aufnahme und der Schichtposition geordnet.

Danach wurde eine geeignete Schichtposition mit jeweils 20 Bildern pro Darmabschnitt ausgewählt (20 Bilder für Colon ascendens, 20 für Colon transversum, 20 für Colon descendens). Bei der Auswahl wurde auf eine möglichst optimale Darstellung der Darmabschnitte geachtet.

Im dritten Schritt erfolgte die manuelle Messung des maximalen Durchmessers von fünf direkt benachbarten Haustren pro Darmabschnitt mittels der *Distance-Funktion* der Standard-MRT-Software. Durch den Benutzer werden zwei Punkte festgelegt, deren Abstand innerhalb der Haustre maximal ist. Der Abstand zwischen diesen beiden Punkten wurde von der verwendeten Software rechnerisch ermittelt (Abbildung 3.11, Abbildung 3.12, Abbildung 3.13).

Bei der Auswahl der fünf aufeinander folgenden Haustren war es aufgrund von Artefakten in der Bildgebung und anatomischen Überlagerungen nicht möglich bei allen Probanden fünf Haustren an derselben Position auszuwählen. Ebenso konnte aufgrund dieser Problematik nicht jeweils ein ganzer Darmabschnitt vermessen werden.

Unter Verwendung der *Copy-Paste-Funktion* konnten die so erstellten Distanzmesser zunächst in einen Zwischenspeicher und anschließend in die folgenden Bilder kopiert werden. Die Distanzmesser wurden jeweils der veränderten Position der Haustren angepasst.

Die so erstellten Distanzwerte der Haustren wurden abgelesen, auf eine Dezimalstelle gerundet und in ein Microsoft Excel Work Sheet eingetragen.

Dieses Verfahren wurde für jeden Darmabschnitt, für jeden Probanden und für beide Sequenzen (vor und nach Gabe des Propulsivums) durchgeführt (5 Haustren in je 3 Darmabschnitten auf 20 Bildern jeweils vor und nach Gabe des Propulsivums ergibt 600 Messwerte pro Proband, für das gesamte Kollektiv also insgesamt 9000 Messwerte).



Abbildung 3.10: System Workstation zur Bildauswertung



Abbildung 3.11: Colon ascendens mit Distanzmesser



Abbildung 3.12: Colon transversum mit Distanzmesser

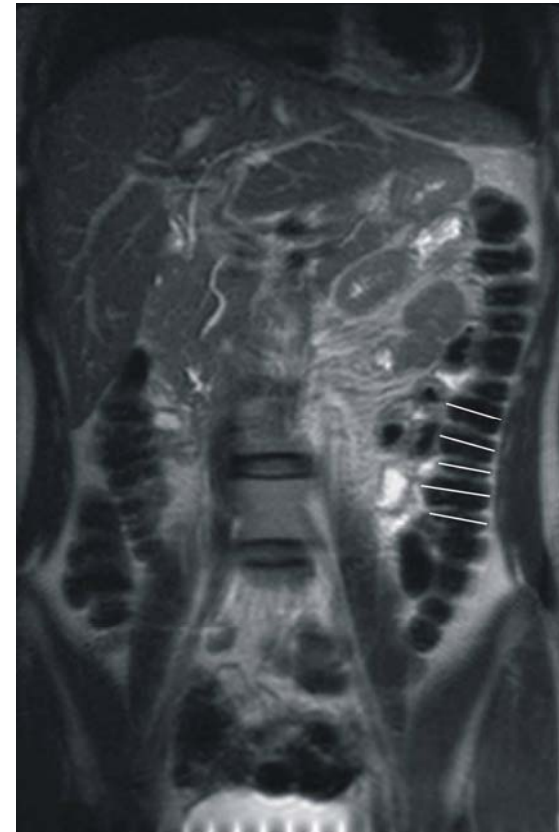


Abbildung 3.13: Colon descendens mit Distanzmesser

3.3.6. Auswertung der Messdaten

Als Parameter für die Aktivitätsänderung des Colons vor und nach Gabe des Propulsivums wurde in dieser Studie die Differenz des Lumens betrachtet. Um diese Lumendifferenz vor und nach Gabe des Propulsivums auf Signifikanz zu testen wurde der Student t-Test für abhängige Parameter mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet. Dieser Test wird hier verwendet, da die Gleichheit bzw. die Unterschiedlichkeit der zu vergleichenden MRT-Sequenzen an einem Parameter gemessen wird, wobei es sich um stetige Messparameter handelt, die voneinander abhängig sind.

Dabei lautet die Nullhypothese, dass der Unterschied im Darmlumen nur auf zufälligen Ereignissen basiert. Die Alternativhypothese sagt in diesem Fall aus, dass die Differenzen der Distanzmesser durch die pharmakologischen Effekte des Propulsivums bedingt sind, die durch die MRT abgebildet werden. Das hier verwendete Signifikanzniveau bedeutet, dass der ermittelte Differenzwert zwischen der ersten und der zweiten MRT-Sequenz mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 5% durch Zufall bedingt ist.

Um festzustellen an welchen Stellen des Darms eine signifikante Lumenänderung stattgefunden hat, wurden die Längen der Distanzmesser vor Gabe des Propulsivums mit den jeweiligen Längen der Distanzmesser an derselben Position nach Gabe des Propulsivums verglichen. Dabei wurden die jeweiligen manuell ermittelten Längen der Distanzmesser mit dem Student t-Test gegenübergestellt. Die Anzahl der dabei gefundenen signifikanten Lumenänderungen wird in Abhängigkeit von der Lokalisation im Ergebnisteil vorgestellt.

Zur weiteren Auswertung der erhobenen Daten wurden die Mittelwerte der Längenänderungen der Distanzmesser ermittelt. Das entspricht bei einem Probanden an einer Messstelle der Mittelwert der ermittelten Darmlumina über alle Bilder, separat dargestellt vor und nach Gabe des Propulsivums.

Die Messwerte jeweils eines Probanden an den definierten Messstellen wurden addiert, durch die Anzahl der akquirierten Bilder dividiert und auf eine Dezimalstelle gerundet.

Das entspricht folgender Formel:

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i$$

Dazu wurden folgende Abkürzungen verwendet:

N = Anzahl an Messwerten

M = Mittelwert der Messstelle

D_i = Messwerte der Messstelle i

Die Auflistung der ermittelten Werte und ihre grafische Aufarbeitung erfolgt im folgenden Kapitel.

4. ERGEBNISSE

Die in dieser Studie betrachteten Bilder waren in allen Fällen zur Auswertung geeignet. Das verabreichte Propulsivum wurde von allen Probanden ohne das Auftreten von Nebenwirkungen gut toleriert. Alle Untersuchungen wurden vollständig durchgeführt, es erfolgte kein Abbruch auf Wunsch eines Probanden oder ein nachträgliches Ausscheiden eines Probanden aus der Studie.

4.1. VORVERSUCHE

4.1.1. Phantom-Studie zur semiautomatischen Bildauswertung

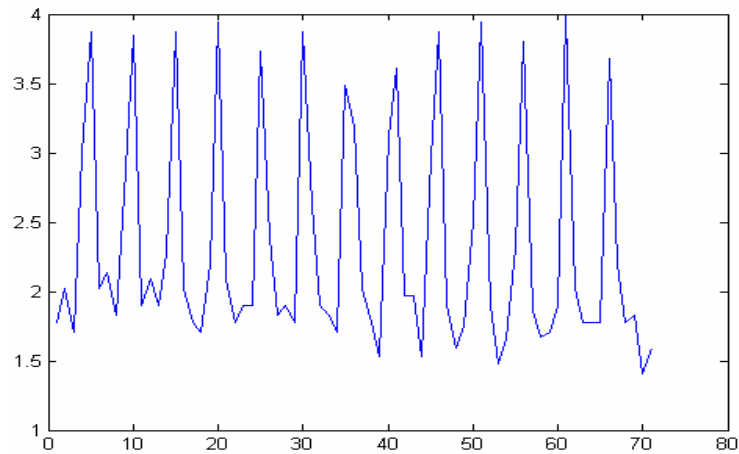
Als Ergebnis dieser Studie lässt sich zusammenfassen, dass die Abweichung zwischen der manuellen Messung und derjenigen mit der MRT-Software 4,28% beträgt. Verglichen mit der manuellen Auswertung zeigt die semiautomatische Messung eine Abweichung von 5,45%, verglichen mit der Darstellung unter Verwendung der MRT-Software 7,45%.

Auf eine statistische Auswertung der Versuchsergebnisse wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße verzichtet.

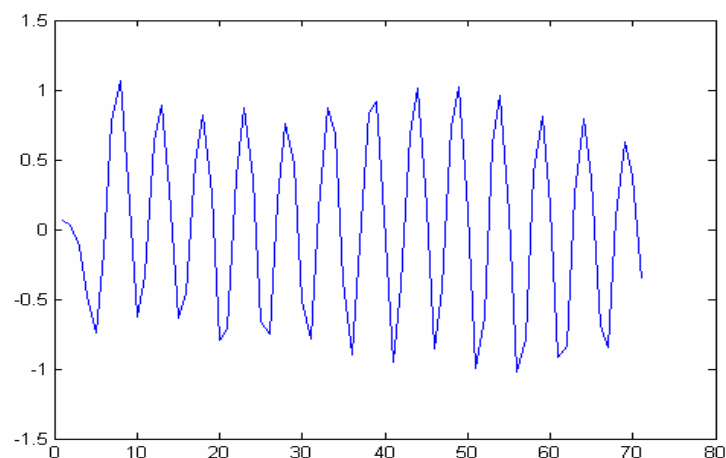
4.1.2. Evaluation mittels „künstlicher Lunge“

Bei der Bildauswertung wurde auf jedem Bild der maximale Durchmesser des Plastikbeutels mittels der *Distance-Funktion* der MRT-Standard-Software ermittelt. Diese Messwerte wurden gegen den Messzeitpunkt aufgetragen (Abbildung 4.1, für die folgenden Darstellungen wurde der erste Messzyklus mit einer Frequenz von 0,176 Hz ausgewählt).

Abbildung 4.2 zeigt die Versuchsergebnisse nach Tiefpassfilterung und Mittelwertbefreiung, daher ergeben sich auch negative Messwerte.



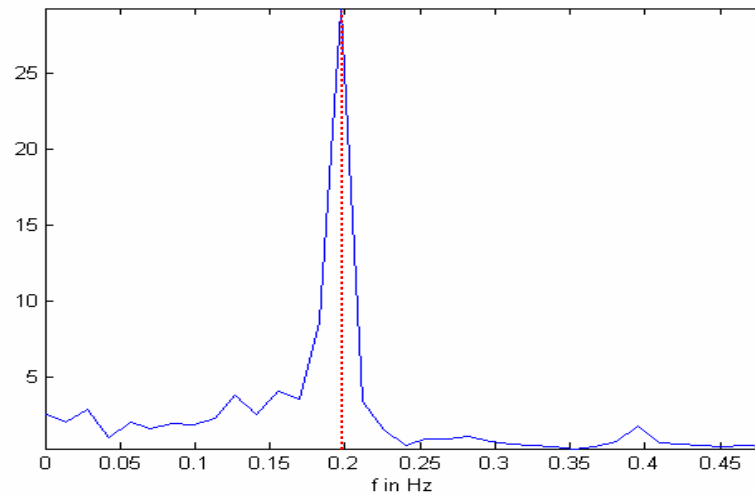
**Abbildung 4.1: Darstellung der Versuchsergebnisse
(Abszisse: Zeit [sec], Ordinate: Durchmesser [cm])**



**Abbildung 4.2: Versuchsergebnisse nach Tiefpassfilterung und Mittelwertbefreiung
(Abszisse: Zeit [sec], Ordinate: Durchmesser [cm])**

Abbildung 4.3 zeigt die bei diesem Experiment erhobenen Messwerte nach durchgeführter *Fourier-Transformation*. Durch Fällung des Lotes durch das Maximum des Graphen auf die Abszisse wird deutlich, dass die Hauptschwingung des hier vermessenen Systems bei 0,2 Hz liegt. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der an der Beatmungseinheit eingestellten Frequenz von

0,176 Hz, so zeigt sich ein Fehler von 0,024 Hz. Das entspricht einer Fehlerquote von 13%.



**Abbildung 4.3: Darstellung nach Fourier-Transformation
(Abszisse: Power [p], Ordinate: Frequenz [Hz])**

4.2. PROBANDENSTUDIE

4.2.1. Signifikante Lumenänderungen

Die hier betrachteten Berechnungen wurden für die Daten jeder Test-Person separat durchgeführt.

Tabelle 4.1 zeigt die jeweils festgestellten signifikanten Änderungen in Abhängigkeit der Lokalisation. Mit „Messstelle“ (1, 2, 3, 4, 5) sind die betrachteten Haustren im jeweiligen Darmabschnitt bezeichnet. Dabei fällt auf, dass die Summe der signifikanten Lumenänderung im Colon ascendens am größten ist und zu den nachgeschalteten Darmabschnitten hin abnimmt.

Messstelle	Colon ascendens	Colon transversum	Colon descendens
1	11	6	12
2	7	6	6
3	10	11	8
4	11	13	8
5	12	11	9
Summe	51	47	43

Tabelle 4.1: Anzahl der signifikanten Änderungen über alle Probanden

Die grafische Darstellung dieses Sachverhalts erfolgt in Abbildung 4.4. Dazu wurden die Angaben aus Tabelle 4.1 aufgearbeitet. Auch dabei zeigt sich die maximale Anzahl der signifikanten Längenänderungen im Colon ascendens.

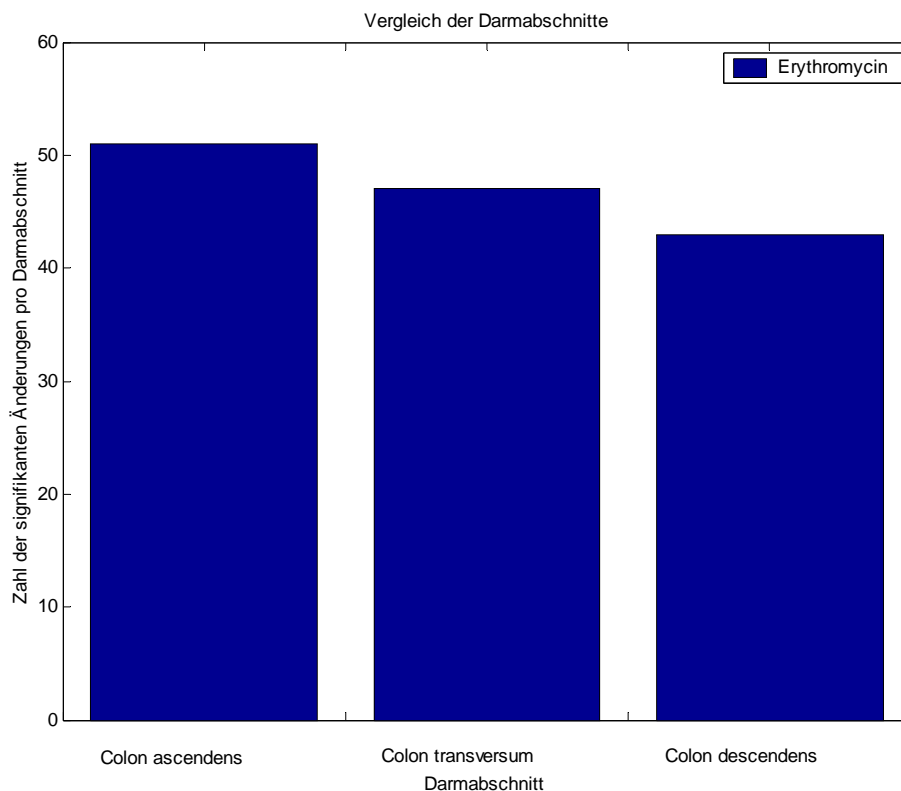


Abbildung 4.4: Grafische Darstellung der signifikanten Änderungen

In Abbildung 4.5 sind die erhobenen Daten als Summe über alle Probanden in Abhängigkeit der Messstelle dargestellt. Das bedeutet, dass abgelesen werden kann, an welcher Messstelle wie viele signifikanten Änderungen aufgetreten sind. Dabei sind die signifikanten Längenänderungen pro Distanzmesser über alle Probanden addiert worden. Die Messstellen 1-5 beziehen sich auf das Colon ascendens, beginnend mit Messstelle 1 in der ersten Haustre, Messstelle 2 in der zweiten Haustre usw. Dementsprechend nehmen die Messstellen 6-10 Bezug auf das Colon transversum und 11-15 auf das Colon descendens. So beträgt z. B. die Gesamtsumme aller signifikanten Änderungen über alle Probanden an der zweiten Haustre im Colon ascendens sieben. Betrachtet man Abbildung 4.5 so werden die großen Unterschiede innerhalb eines Darmabschnittes und über den gesamten Darm deutlich.

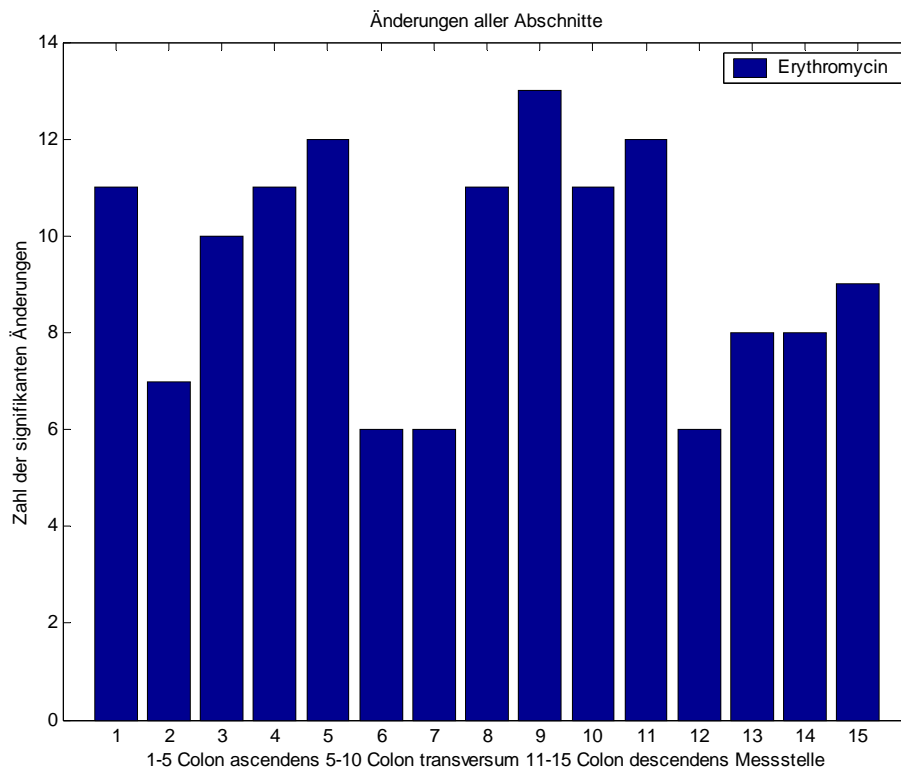


Abbildung 4.5: Summe der signifikanten Änderungen über alle Probanden in Abhängigkeit der Messstelle

Abschließend erfolgt in Tabelle 4.2 und Abbildung 4.6 die Aufschlüsselung der Summe der signifikanten Lumenänderungen in Abhängigkeit der Anzahl der Probanden, bei denen diese Effekte beobachtet werden konnten. Dabei zeigt Tabelle 4.2 die Datenbasis für die darauf folgende Grafik.

Signifikante Lumenänderungen	Probandenanzahl
5	1
6	0
7	0
8	2
9	1
10	3
11	3
12	3
13	1
14	1
15	0

Tabelle 4.2: Signifikante Lumenänderungen in Abhängigkeit der Probandenanzahl

Das bedeutet, bei einem Probanden zeigten fünf von fünfzehn Distanzmessern eine signifikante Längenänderung (Zeile 1), bei zwei Probanden acht Distanzmesser (Zeile 4), bei 3 Probanden zwölf Distanzmesser (Zeile 8) etc.

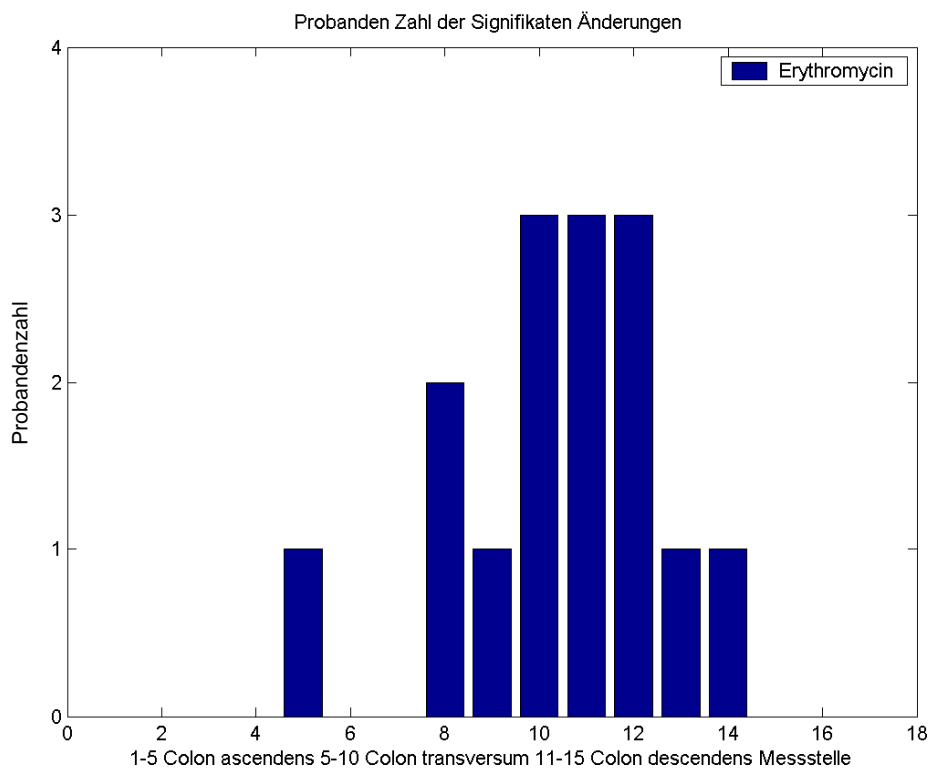


Abbildung 4.6: Signifikante Änderungen in Abhängigkeit der Probandenanzahl

An dieser Grafik wird deutlich, dass bei jedem Probanden fünf oder mehr signifikante Lumenänderung zu beobachten waren.

Als weitere Aussage ist abzuleiten, dass 73,3% der Probanden (11 von 15) eine signifikante Längenänderung der Distanzmesser an zehn oder mehr Messstellen zeigten.

4.2.2. Exemplarische Darstellung

Hier soll eine exemplarische Darstellung der erhobenen Messwerte eines ausgewählten Probanden im Vergleich vor und nach Gabe des Propulsivums erfolgen. Dazu wurde die erste Haustre des Colon ascendens im zeitlichen Verlauf über die 20 akquirierten Bilder betrachtet und die Entwicklung grafisch aufgetragen (Abbildung 4.7). Auf der Abszisse ist die Zeit zu sehen und auf der Ordinate der manuell ermittelte Durchmesser der ausgewählten Haustre. Dabei ist der Haustrendurchmesser vor Gabe des Propulsivums blau dargestellt, der nach Gabe des Propulsivums rot. Durch den unterschiedlichen Verlauf des Graphen wird die Lumenänderung der Haustre und somit deren Kontraktion sichtbar.

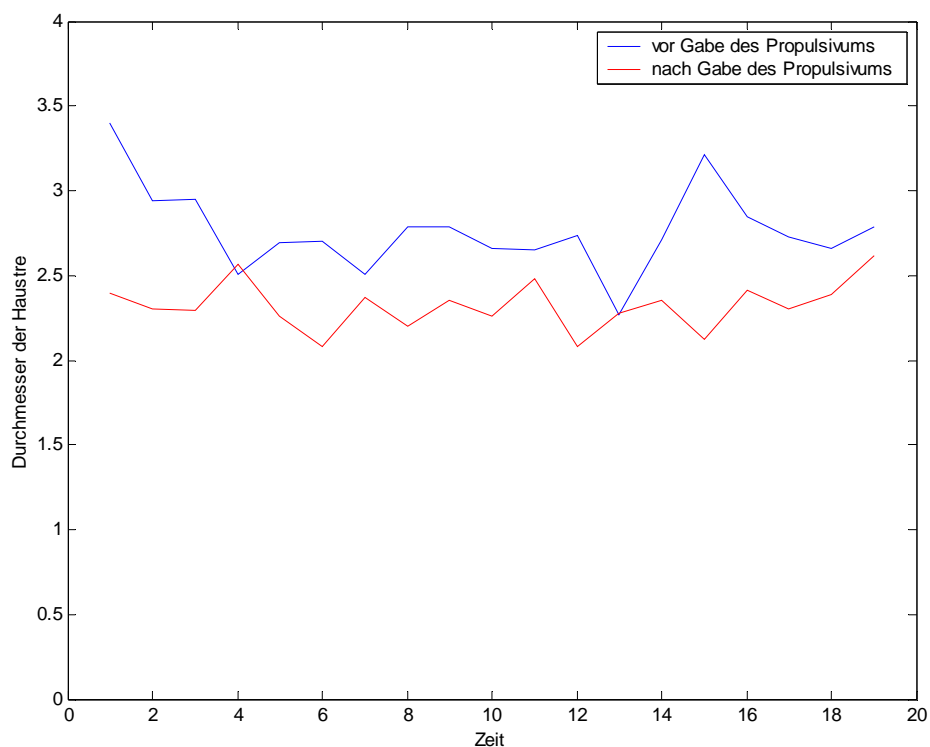


Abbildung 4.7: Lumenänderung an einer definierten Messposition

4.2.3. Berechnung der Mittelwerte

In Tabelle 4.3 werden die Mittelwerte der gemessenen Haustrendurchmesser in cm dargestellt. Das entspricht bei einem Probanden an einer Messstelle der Mittelwert der ermittelten Darmlumina über alle Bilder, separat dargestellt vor und nach Gabe des Propulsivums. So beträgt beispielsweise bei Proband 1 an der ersten Messstelle im Colon ascendens der mittlere Durchmesser 2,3 cm vor Gabe des Erythromycins und 2,8 cm nach Gabe.

In Tabelle 4.3 wurden folgende Abkürzungen verwendet:

CA: Colon ascendens

CT: Colon transversum

CD: Colon descendens

MS: Messstelle

pre: vor Gabe des Propulsivums

post: nach Gabe des Propulsivums

	CA, 1. MS pre	CA, 1. MS post	CA, 2. MS pre	CA, 2. MS post	CA, 3. MS pre	CA, 3. MS post	CA, 4. MS pre	CA, 4. MS post
Proband 1	2,3	2,8	2,6	3,2	2,6	2,8	2,6	2,9
Proband 2	1,7	1,7	2,2	2,2	2,9	2,9	2,4	2,4
Proband 3	3,1	3,1	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7	2,7
Proband 4	4,7	4,3	4,1	4,1	4,1	4,2	5,5	5,5
Proband 5	2,7	1,8	2,5	2,6	4,4	3,0	3,3	2,7
Proband 6	2,3	2,3	2,3	2,3	2,5	2,6	2,2	2,6
Proband 7	3,7	3,4	4,3	4,4	3,9	4,6	3,8	3,9
Proband 8	4,8	5,0	4,4	4,6	3,7	3,9	3,1	3,3
Proband 9	3,6	3,5	3,5	3,4	3,7	3,4	3,1	3,4
Proband 10	4,8	5,2	5,1	5,3	4,7	4,6	4,9	5,2
Proband 11	3,5	3,5	3,5	4,2	4,2	4,1	4,6	4,4
Proband 12	4,2	3,9	3,5	3,8	3,3	3,6	3,0	3,2
Proband 13	3,2	2,9	2,7	3,1	4,0	3,5	1,9	1,9
Proband 14	3,0	3,6	3,8	3,8	3,9	4,1	4,2	4,8
Proband 15	4,1	4,8	4,5	4,5	4,1	4,3	4,1	4,1
Standardabweichung:								
	1,0	1,1	0,9	0,9	0,7	0,7	1,1	1,1

	CA, 5. MS pre	CA, 5. MS post	CT, 1. MS pre	CT, 1. MS post	CT, 2. MS pre	CT, 2. MS post	CT, 3. MS pre	CT 3. MS post
Proband 1	2,9	3,6	4,6	4,6	4,4	4,2	4,2	4,3
Proband 2	2,3	2,3	3,6	3,5	3,7	3,6	3,7	4,1
Proband 3	2,9	2,9	3,8	3,8	4,1	4,1	3,9	3,9
Proband 4	5,4	6,1	3,4	3,5	3,7	3,5	3,6	3,1
Proband 5	3,3	2,7	3,4	3,4	3,0	3,6	2,6	3,3
Proband 6	2,8	3,3	2,1	2,4	2,2	2,4	2,4	2,0
Proband 7	4,7	5,7	3,1	3,0	2,7	2,7	2,2	2,5
Proband 8	2,9	2,7	2,2	2,1	2,2	2,3	2,4	4,1
Proband 9	3,5	3,7	4,0	4,3	4,0	4,4	3,9	4,0
Proband 10	4,8	5,0	3,7	3,5	3,9	4,0	4,1	3,9
Proband 11	5,5	4,9	3,5	4,0	3,7	3,9	3,9	3,7
Proband 12	2,3	2,6	4,2	3,8	4,1	3,1	4,2	3,9
Proband 13	2,0	2,1	2,4	2,2	2,6	2,5	2,4	2,7
Proband 14	4,3	4,8	2,2	2,8	2,1	2,7	2,2	2,8
Proband 15	4,6	3,9	4,1	4,0	4,1	4,5	4,3	4,8
Standardabweichung:								
	1,2	1,3	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

	CT, 4. MS pre	CT, 4. MS post	CT, 5. MS pre	CT, 5. MS post	CD, 1. MS pre	CD, 1. MS post	CD, 2. MS pre	CD, 2. MS post
Proband 1	3,7	3,4	2,7	3,5	2,1	2,3	2,8	2,8
Proband 2	4,1	3,7	3,6	3,6	2,1	2,3	2,5	2,8
Proband 3	3,8	3,8	3,4	3,4	1,8	1,9	1,9	2,0
Proband 4	3,7	2,9	3,9	3,1	2,9	4,2	1,9	2,3
Proband 5	3,0	3,7	3,3	2,7	1,9	2,3	2,2	2,6
Proband 6	2,1	1,9	2,3	1,9	2,4	2,6	2,4	2,2
Proband 7	1,9	2,5	1,6	2,0	3,0	2,3	3,0	2,9
Proband 8	2,6	4,3	2,3	4,4	3,2	3,1	3,4	3,5
Proband 9	4,1	3,6	2,8	4,0	3,5	3,2	3,4	3,3
Proband 10	4,0	3,8	3,9	3,8	3,4	3,0	3,8	2,9
Proband 11	3,9	4,0	3,8	3,4	2,7	4,0	3,2	4,2
Proband 12	4,7	3,6	4,1	4,3	3,0	3,4	3,6	3,5
Proband 13	2,3	2,7	3,0	3,1	3,0	3,0	3,3	3,3
Proband 14	2,1	2,9	2,2	3,2	2,6	2,7	2,8	2,7
Proband 15	4,1	3,4	2,7	3,5	2,1	2,3	2,8	2,8
Standardabweichung:								
	0,9	0,6	0,7	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6

	CD, 3. MS pre	CD, 3. MS post	CD, 4. MS pre	CD, 4. MS post	CD, 5. MS pre	CD, 5. MS post
Proband 1	2,7	2,5	2,7	2,3	2,5	2,2
Proband 2	2,6	2,9	2,9	3,0	2,6	2,8
Proband 3	1,9	1,8	1,9	2,3	2,8	2,8
Proband 4	1,9	2,2	1,9	2,2	1,7	2,2
Proband 5	2,4	2,7	2,7	2,6	3,1	2,7
Proband 6	2,2	2,5	1,8	2,4	1,5	1,6
Proband 7	2,6	2,7	3,6	3,4	3,4	3,3
Proband 8	3,4	3,5	3,7	4,0	3,9	4,2
Proband 9	3,4	3,4	3,4	3,3	3,3	3,5
Proband 10	3,6	3,4	3,4	3,6	3,7	3,4
Proband 11	2,8	3,9	3,1	3,7	3,0	3,3
Proband 12	3,4	3,6	3,6	3,4	3,5	3,4
Proband 13	3,2	3,4	3,2	3,3	3,3	3,1
Proband 14	3,3	3,1	3,7	3,6	3,4	3,7
Proband 15	2,7	2,5	2,7	2,3	2,5	2,2
Standardabweichung:						
	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7

Tabelle 4.3: Mittelwerte der Durchmesser der Darmlumina in cm

5. DISKUSSION

5.1. ALLGEMEINE ASPEKTE DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Die funktionelle Abbildung dynamischer Vorgänge mittels der *cine-MRT* wurde bereits in mehreren Studien am Beckenboden und an der Magenentleerung erfolgreich durchgeführt ([20], [21], [22], [24], [25], [48]). Schwizer et al. zeigten bereits die Notwendigkeit der Entwicklung einer Technik zur dynamischen und funktionellen Darstellung zur Dickdarmmotilität. Dabei werden die grundlegenden Vorteile der MRT gegenüber anderen Techniken deutlich: sie ist nicht-invasiv, beinhaltet keine radioaktive Strahlung und verfügt über eine sehr gute Reliabilität. Ebenso können Struktur und Funktion des Darmes in einem engen physiologischen, anatomischen und zeitlichen Zusammenhang dargestellt werden. Wird die Untersuchung mit einem mechanischen oder pharmakologischen Reiz zur Anregung der Darmmotilität kombiniert, so ist zusätzlich sowohl eine hohe Sensitivität, als auch eine hohe Spezifität zu erwarten ([33]). Daher ist das MRT als direkte Alternative zur Szintigraphie zu betrachten ([4]).

Der Gastrointestinaltrakt kann sowohl im postprandialen als auch im interdigestiven Zustand dargestellt werden und die Unterscheidung zwischen Nahrung, Luft und Sekreten im Lumen ist möglich: die komplexen elektrophysiologischen Aspekte der Motilität können jedoch nach derzeitigem Stand der Technik nicht erfasst werden ([33]).

Aus dem vorher Gesagten ist abzuleiten, dass die MRT grundsätzlich in der Lage sein müsste die Darmmotilität abzubilden und messbar darzustellen. Aufgrund der fehlenden Referenzwerte ist eine eindeutige Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Motilitätsmustern jedoch nicht möglich.

Die einzelnen Dickdarmsegmente zeigen unterschiedliche Formen der Kontraktionen und der Motilität, die sich dynamisch verhalten und keinem festen

Rhythmus folgen. Auch überlagern sich die jeweiligen Bewegungsformen und werden wechselseitig von anderen Komponenten beeinflusst (z. B. gastroduodener oder peristaltischer Reflex). Die kontraktile Aktivitäten des Dickdarms sind im Colon ascendens mit 6 Kontraktionen pro Minute stärker ausgeprägt als im Colon descendens und im Sigmoid mit 2,5-3 Kontraktionen pro Minute ([14]).

In der vorliegenden Studie wurde erstmals eine neue MRT-Technik angewendet, die es erlaubt, Veränderungen der Colonmotilität segmentweise darzustellen. Durch die einfache Anwendbarkeit und den überschaubaren Zeitrahmen ist diese Methode für die klinische Routine gut geeignet. Allerdings muss die sehr zeitaufwendige manuelle Bildauswertung noch mit semiautomatischen Methoden ergänzt werden, um den Vorgang zeitlich zu straffen. Derartige Software-Tools befinden sich im Moment noch in der Entwicklung.

5.2. VORVERSUCHE

5.2.1. Phantom-Studie zur semiautomatischen Bildauswertung

Die bei den unterschiedlichen Auswertungsverfahren aufgetretene Fehlerquote ist bedingt durch die relativ geringe Auflösung der Pixel auf der Fläche des betrachteten Phantoms. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, wurde in der vorliegenden Studie auf eine semiautomatische Auswertung verzichtet und die Datenerhebung manuell durchgeführt.

Mit diesem Vorversuch konnte gezeigt werden, dass die Bildauswertung unter Verwendung softwaregestützter semiautomatischer Verfahren grundsätzlich erfolgreich ist. Um das diagnostische Potential dieser Methode zur Darstellung der Motilität des menschlichen Colons voll auszuschöpfen und als routinemäßige Anwendung zu etablieren, sind zur Entwicklung besserer semiquantitativer Auswertungsalgorithmen allerdings weitere klinische Studien nötig ([46]). Dabei soll vor allem der im Vordergrund stehende Fehlerfaktor gesenkt werden und die bisher noch nötigen manuellen Eingriffe ebenfalls

automatisiert werden. Aus Gründen der Messgenauigkeit erfolgte in der vorliegenden Studie die Datenerhebung ausschließlich manuell.

Allerdings lässt sich mit dem Einsatz der Bildverarbeitungs-Software eine erhebliche Verkürzung des Ablaufs und somit eine erleichterte Einbindung in die klinische Routine erreichen: für die manuelle Auswertung der Bilder wurden pro Proband ca. zwei Stunden benötigt. Mit Hilfe des semiautomatischen Algorithmus konnte die Auswertung auf ca. 15 Minuten reduziert werden, was einer Zeitersparnis von 87,5% entspricht.

5.2.2. Evaluation mittels „künstlicher Lunge“

Die oben ermittelte Fehlerquote von 13% ist bedingt durch die Wahl der Abtastfrequenz und könnte unter Berücksichtigung der in der Literatur angegebenen Schwingungsfrequenzen des Darmes durch eine Anhebung der Abtastrate über 1 Hz weiter gesenkt werden. Aufgrund technischer Grenzen des hier verwendeten Gerätes ist dies jedoch zur Zeit noch nicht realisierbar und soll Gegenstand weiterer Studien sein.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde auf eine statistische Auswertung der Versuchsergebnisse verzichtet.

Mit diesem Vorversuch konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der MRT schwingende Systeme unter Berücksichtigung des Nyquist-Theorems richtig abgebildet werden können.

5.3. BETRACHTUNG DER ANGEWENDETEN METHODIK

5.3.1. Problematik des geeigneten Zeitfensters

In der vorliegenden Studie wurde während der Untersuchung ein Propulsivum eingesetzt. Dadurch konnten die zu untersuchenden gastrointestinalen Phänomene auch bei einer relativ kurzen Untersuchungsdauer von 45 bis 60 Minuten beobachtet werden. Physiologischerweise treten die gesuchten Propulsionen nicht in einer so hohen Frequenz auf, dass sie sicher beobachtet werden können. Dieses Vorgehen hat sich bewährt und kann problemlos auch bei Folgestudien beibehalten werden.

Auf jegliche den Darm auf die Untersuchung vorbereitende Schritte wurde bewusst verzichtet, um eine mögliche Wechselwirkung der verabreichten Substanzen mit der Darmmotilität auszuschließen. Somit konnte eine Beeinflussung des Ergebnisses durch eventuelle Vorbehandlungen ausgeschlossen werden.

5.3.2. Auswahl der Darmsegmente

Die in dieser Studie dargestellten Colon-Segmente als Bezugsobjekt für die Darmmotilität haben sich aus mehrerlei Gründen bewährt:

Zum einen ist die Lage dieser Segmente aufgrund der teilweise retroperitonealen Aufhängung relativ ortskonstant, wodurch das Colon auf allen betrachteten Bildern zuverlässig abgebildet werden konnte. Dieser Tatsache wurde auch bei Auswahl der Schnittführung Rechnung getragen. Somit waren die akquirierten Bilder in allen Fällen zur Auswertung geeignet.

Zum anderen ist der Dickdarm durch seine Haustrierung gut vom Dünndarm abzugrenzen, was eine präzise Messung ermöglicht.

Durch die teilweise retroperitoneale Lage des Colons sind die ausgewählten Abschnitte relativ stabil eingebettet. Daher können die beobachteten Motili-

tätsänderungen auf Kontraktionen im Colon zurückgeführt werden und sind als unabhängig vom Füllungszustand und der Bewegung proximal gelegener Organe zu betrachten (z. B. Dünndarm).

Auf die Darstellung des Colon sigmoideums wurde verzichtet, da es in der Regel elongiert vorliegt und somit einer visuellen Beurteilung nur erschwert zugänglich ist.

Ebenso war das Rektum nicht Ziel dieser Untersuchung. Aufgrund der Hauptaufgabe der Defäkation und der im Vergleich zum Colon unterschiedlichen neuronalen Mechanismen ist die Motilität des Rektums gesondert von der des Dickdarms zu betrachten ([37-39]).

5.3.3. Anwendung des Propulsivums

Der prokinetische Effekt dieser Substanz auf den Gastrointestinaltrakt wurde von Boivin et al. dokumentiert ([3]). Um diesen Effekt zu erreichen wird eine Dosierung von 3,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen. Die hier verwendete Dosis von 200 mg als intravenöser Bolus liegt somit sicher im Bereich der erwünschten Wirkungen und reduziert das Risiko von unerwünschten Wirkungen so weit wie möglich ([3]).

Um die großen interindividuellen Unterschiede bei den einzelnen Probanden in Bezug auf die Darmmotilität zu umgehen wurde in dieser Studie ein Propulsivum verwendet, das die Veränderungen im Colon bei jedem Probanden individuell vor und nach Gabe des Propulsivums beobachtbar und der Auswertung zugänglich macht.

Des Weiteren kann aufgrund der geringen Frequenz des Auftretens gastrointestinaler Phänomene nicht gewährleistet werden, dass in der relativ kurzen Untersuchungszeit diese auch sicher beobachtet werden können. Aus diesem Grunde wurde die Gabe eines Propulsivums nötig, um die Darmmotilität in einem beschränkten Zeitfenster entsprechend anzuregen und somit sichtbar zu machen.

Die antibakteriellen Effekte des hier verwendeten Propulsivums und die Auswirkungen auf das Gleichgewicht der Darmflora können hier aufgrund der

einmaligen Gabe vernachlässigt werden. Da die zweite MRT-Sequenz nur zwei Minuten nach der Injektion begonnen wurde, können in der kurzen für die Untersuchung relevanten Zeitspanne keine oder nur sehr geringe antimikrobiellen Wirkungen auftreten.

Die hier verwendete Dosis von Erythromycin entspricht derjenigen, die zur Stimulation der Magenentleerung empfohlen wird ([3]). Diese Effekte sind bekannt und gut dokumentiert. Sharma et al. konnten zeigen dass Erythromycin einen prokinetischen Effekt auf das Colon ausübt ([40]). Bislang ist allerdings nicht geklärt, ob im Colon Motilin-Rezeptoren zu finden sind und wenn ja in welchem Segment und in welcher Anzahl diese auftreten. Somit konnte der Effekt dieser Substanz auf den Dickdarm nicht abschließend beleuchtet werden.

Die Messergebnisse dieser Studie lassen keine eindeutige Aussage zu dieser Thematik zu. Um diese Frage endgültig zu klären sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Probanden nötig.

5.3.4. Messparameter

Der hier verwendete Messparameter zur Darstellung der Darmmotilität ist die Lumenänderung der Haustren zwischen den Punkten des jeweils maximalen Durchmessers. Diese Änderung des Durchmessers kann dabei positiv oder negativ ausfallen. Abgebildet wird diese Lumendifferenz durch die Länge der manuell in die Haustren eingebrachten Distanzmesser, jeweils vor und nach Gabe des Propulsivums. Dieses Verfahren hat sich in der Anwendung während der Auswertung als gut geeignet gezeigt, da die entsprechenden Funktionen durch die Standard MRT-Software unterstützt wird. Die aktuelle Studienlage lässt allerdings keinen ausdrücklichen Rückschluss darüber zu, ob die Darmmotilität mit Hilfe der hier verwendeten Distanzmesser sicher abgebildet werden kann. Dazu sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Probanden nötig.

5.3.5. Sequenzauswahl

Die in dieser Studie verwendeten T_2 -gewichteten *HASTE-Sequenzen* wurden aufgrund der folgenden Überlegungen ausgewählt:

- Die Bildaufnahmezeit muss unter einer Sekunde pro Bild gehalten werden können, um eine entsprechende parallele Bildgebung zu ermöglichen ([36]).
- Es wird ein ausreichend großes *FOV* benötigt um das Colon sicher in dem gewählten Rahmen darstellen zu können.
- Die Sequenz muss ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis und Kontrast-Rausch-Verhältnis bieten. Ebenso sollen möglichst wenig Artefakte während der Bildakquisition auftreten.
- Mehrfachmessungen sollen möglich sein, d.h. die Längsmagnetisierung muss ausreichen.
- Die Bildakquisition muss mit einer adäquaten Auflösung für die anschließende Auswertung möglich sein.

Ebenso stellt sich die Frage nach der Verwendung von T_1 - oder T_2 -gewichteten Frequenzen. Aufgrund der besseren Unterscheidbarkeit von Darmwand und Inhalt in der T_2 -Gewichtung wurden diese Frequenzen verwendet und nicht eine T_1 -gewichtete *FLASH-Sequenz*.

Auch nach Erhebung der Messdaten haben sich die verwendeten Sequenzen aus folgenden Gründen bewährt:

- Die Triggerung der Bildakquisition in Abhängigkeit der Atmung hat die Bewegungsartefakte durch Bewegungen des Zwerchfells und des Darms minimiert. Somit konnte bei allen Probanden eine Bildauswertung erfolgen.
- Die aufgenommenen Bilder erlauben eine Identifikation von Gasvolumina im Darmlumen. Luftgefüllte Hohlräume erscheinen schwarz, wohingegen Fett und Flüssigkeiten ein helles Signal liefern. Dadurch ist auch eine zuverlässige Abgrenzung der Darmwand und somit ebenfalls auch der zu vermessenden Haustren möglich.

- Bei den verwendeten Sequenzen ist die zu erwartende Artefaktbildung gering ([6, 29, 35]).

Um die Umsetzung der Studie zu vereinfachen und eine Übertragung auf andere Geräte zu erleichtern wurde die Verwendung kommerziell verfügbarer Sequenzen angestrebt.

5.3.6. Interpretation der Messergebnisse

Im physiologischen Colon nimmt der Durchmesser der Haustren vom proximalen zum distalen Colon ab. Dieses relative Verhältnis bleibt, wie im Ergebnisteil dargestellt, auch nach Anwendung des Propulsivums erhalten.

Der Hauptteil der Schrittmacherzellen des Plexus myentericus liegt im proximalen Colon. Da diese Zellen für die myoelektrische Generierung von propulsiven Kontraktionswellen verantwortlich sind und ihre Dichte nach distal hin abnimmt scheint durch diesen Aspekt auch der geringere Durchmesser des Colons descendens erklärbar. Ebenso ist die Aktivität des Colons nach Gabe des Propulsivums im aufsteigenden Teil am höchsten und nimmt dann über den transversalen zum absteigenden Teil hin ab (Tabelle 4.1). Auch diese Tatsache legt einen Zusammenhang mit der Lokalisation der Schrittmacherzellen des Plexus myentericus nahe.

Auf die statistische Auswertung der berechneten Mittelwerte der Darmlumina wurde verzichtet. Aufgrund der inter- und intraindividuellen Unterschiede in Bezug auf Darmlumen, gastrointestinaler Motilität und Haustrengrosse könnten daraus keine validen Aussagen abgeleitet werden.

5.4. SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die *funktionelle cine-MRT* als sehr leistungsstark bei der Abbildung funktioneller Vorgänge im menschlichen Organismus erwiesen hat. Sie verfügt über ein großes Potential zur dynamischen Visualisierung der Vorgänge im Gastrointestinaltrakt und kann

somit als funktionelle Messmethode der Zukunft gelten. Die hier vorgestellte Methodik eignet sich ebenfalls zur Darstellung der ausgewählten Sachverhalte und ist auch in Hinblick auf die klinische Routine gut für den alltäglichen Einsatz geeignet. Weiterführende Studien zur Vertiefung der geschilderten Untersuchungsmethodik sind bereits in Arbeit und werden die Problematik in Bezug auf semiautomatische Auswertungsverfahren, geeignete Stimulation der Darmmotilität und Optimierung der Visualisierung von funktionellen Vorgängen weiter behandeln.

Allerdings ist kein Referenz-Standard verfügbar, der eine individuelle Abgrenzung zwischen physiologischen und pathologischen Befunden erlaubt. Um diese Differenzierung zu ermöglichen ist die Durchführung weiterer Studien mit höheren Probandenzahlen vordringlich. Ebenso müssen in das Probandenkollektiv auch Patienten mit entsprechenden Pathologien einbezogen werden.

Die hier vorgestellte Methode scheint grundsätzlich in der Lage zu sein, die Motilität des Darmes darzustellen und ist aufgrund der geringen Invasivität und der einfachen Durchführung für die klinische Routine gut geeignet.

Die Übertragung dieser innovativen Untersuchungstechnik auf andere Organsysteme scheint möglich und fördert ein tieferes Verständnis über die funktionelle Dynamik der entsprechenden Organe. Von Interesse wäre in diesem Zusammenhang z.B. die nähere Betrachtung der Physiologie der Gallenfunktion.

Die hier aufgeführten Aspekte sollen als Ausgangspunkt für nachfolgende Forschungen dienen. In der vorgestellten Studie soll eine neue Methodik dargestellt und etabliert werden.

Weiterführende Studien zur Vertiefung der geschilderten Untersuchungsmethodik sind bereits in Arbeit und werden die Problematik in Bezug auf semiautomatische Auswertungsverfahren, geeignete Stimulation der Darmmotilität und Optimierung der Visualisierung von funktionellen Vorgängen weiter behandeln.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Gastrointestinale Störungen sind ein weit verbreitetes Problem in der Bevölkerung. Die diagnostischen Möglichkeiten zur Darstellung der Colonmotilität sind allerdings bisher unzureichend. Diese Studie zeigt eine neu entwickelte, nicht-invasive Methode zur Quantifizierung und Beurteilung der Dickdarmmotilität mittels *funktionaler cine-MRT*.

Ein Kollektiv von 15 gesunden Normalprobanden wurde vor und nach der intravenösen Verabreichung eines Propulsivums (Erythromycin) mit der *funktionalen cine-MRT* untersucht. Das Studienprotokoll sieht mehrere *HASTE-Sequenzen* vor, die dem individuellen Verlauf des Colons angepasst werden. Um die Darmmotilität zu beurteilen wurde die Veränderung des luminalen Durchmesser von verschiedenen Punkten im Colon ascendens, transversum und descendens vor und nach Gabe des Propulsivums ermittelt und als Parameter für die Aktivität des Colons interpretiert.

Die Untersuchung wurde von allen Patienten gut toleriert. Bei den meisten Testpersonen führte die Gabe des Propulsivums zu einer signifikanten Längenänderung von 2 bzw. 3 von 5 Distanzmessern, wobei der Effekt im Colon ascendens am stärksten ausgeprägt beobachtet werden konnte.

Die *funktionelle cine-MRT* ist somit zur Darstellung der Colonmotilität und zur Diagnose gastrointestinaler Störungen aufgrund der geringen Invasivität und der einfachen Durchführbarkeit gut geeignet. Um das volle diagnostische Potential auszuschöpfen, müssen weitere klinische Studien mit höheren Probandenzahlen durchgeführt werden. Im Rahmen dieser folgenden Studien sollte die physiologische Aktivität des Colons erfasst und damit die Beurteilung pathologischer Bewegungsmuster ermöglicht werden.

7. ANHANG

7.1. BIBLIOGRAPHIE

1. Bassotti, G., *Manometry*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 241 - 252.
2. Bassotti, G., et al., *Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation*. *Gut*, 1988. **29**(9): p. 1173-9.
3. Boivin, M.A., M.C. Carey, and H. Levy, *Erythromycin accelerates gastric emptying in a dose-response manner in healthy subjects*. *Pharmacotherapy*, 2003. **23**(1): p. 5-8.
4. Bonapace, E.S., et al., *Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms*. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(10): p. 2838-47.
5. Camilleri, M., *Perfused Tube Manometry*, in *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*, D. Wingate, Editor. 1993: Edinburgh. p. 183 - 199.
6. Chung, J.J., et al., *Colon diseases: MR evaluation using combined T2-weighted single-shot echo train spin-echo and gadolinium-enhanced spoiled gradient-echo sequences*. *J Magn Reson Imaging*, 2000. **12**(2): p. 297-305.
7. de Zwart, I.M., et al., *Gastric motility: comparison of assessment with real-time MR imaging or barostat measurement initial experience*. *Radiology*, 2002. **224**(2): p. 592-7.
8. Deetjen P, S.E., Hescheler J, *Physiologie*. 2004: München. p. 445.
9. Delvaux, M., *Barostat Measurements*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 253 - 264.
10. Devroede, G., *Radiopaque Markers and Transit*, in *Schustler Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 265 - 279.

-
11. Drossman, D.A., *The Rome criteria process: diagnosis and legitimization of irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(10): p. 2803-7.
 12. Froehlich, J.M., et al., *Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging*. J Magn Reson Imaging, 2005. **21**(4): p. 370-5.
 13. Galligan, J., *Motility and Pharmacologic Therapies*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 399 - 411.
 14. Hagger, R., et al., *Periodic colonic motor activity identified by 24-h pancolonial ambulatory manometry in humans*. Neurogastroenterol Motil, 2002. **14**(3): p. 271-8.
 15. Hansen, M.B., *Small intestinal manometry*. Physiol Res, 2002. **51**(6): p. 541-56.
 16. Herold, G., *Innere Medizin*. 2001: Köln. p. 303 - 378.
 17. Hildebrandt, H., in *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 1997: Berlin. p. 101, 295, 1042, 1262, 1549.
 18. Koch, K.L., *Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology, and treatment*. Dig Dis Sci, 1999. **44**(6): p. 1061-75.
 19. Kreis, M.E., et al., *Evaluation of the barostat for recordings of gastrointestinal motility*. Digestion, 2002. **66**(4): p. 213-21.
 20. Lartigue, S., et al., *[Measurement of gastric emptying, intestinal transit time and colonic filling by scintiscan in healthy subjects]*. Gastroenterol Clin Biol, 1991. **15**(5): p. 379-85.
 21. Lienemann, A., *[Radiologic diagnosis of chronic constipation and outlet obstruction]*. Zentralbl Chir, 1999. **124**(9): p. 768-74.
 22. Lienemann, A., et al., *Dynamic MR colpocystorectography assessing pelvic-floor descent*. Eur Radiol, 1997. **7**(8): p. 1309-17.
 23. Lienemann, A. and T. Fischer, *Functional imaging of the pelvic floor*. Eur J Radiol, 2003. **47**(2): p. 117-22.

-
24. Lienemann, A., et al., [*Functional MRI of the pelvic floor. The methods and reference values*]. *Radiologe*, 2000. **40**(5): p. 458-64.
 25. Lienemann, A., et al., *Detection and mapping of intraabdominal adhesions by using functional cine MR imaging: preliminary results*. *Radiology*, 2000. **217**(2): p. 421-5.
 26. Marciari, L., et al., *Antral motility measurements by magnetic resonance imaging*. *Neurogastroenterol Motil*, 2001. **13**(5): p. 511-8.
 27. Peeters, T.L., *Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents*. *Gastroenterology*, 1993. **105**(6): p. 1886-99.
 28. Prather, C., *Scintigraphy*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 283 - 289.
 29. Regan, F., et al., *Fast MR imaging and the detection of small-bowel obstruction*. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. **170**(6): p. 1465-9.
 30. Sarna, S.K., *Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (2)*. *Dig Dis Sci*, 1991. **36**(7): p. 998-1018.
 31. Sarna, S.K., A. Gonzalez, and R.P. Ryan, *Enteric locus of action of prokinetics: ABT-229, motilin, and erythromycin*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000. **278**(5): p. G744-52.
 32. Scarpignato, C. and I. Pelosini, *Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility*. *Can J Gastroenterol*, 1999. **13 Suppl A**: p. 50A-65A.
 33. Schwizer, W., M. Fox, and A. Steingotter, *Non-invasive investigation of gastrointestinal functions with magnetic resonance imaging: towards an "ideal" investigation of gastrointestinal function*. *Gut*, 2003. **52 Suppl 4**: p. iv34-9.
 34. Scott, S.M., *Manometric techniques for the evaluation of colonic motor activity: current status*. *Neurogastroenterol Motil*, 2003. **15**(5): p. 483-513.
 35. Semelka, R.C., et al., *Small bowel neoplastic disease: demonstration by MRI*. *J Magn Reson Imaging*, 1996. **6**(6): p. 855-60.
 36. Semelka, R.C., et al., *HASTE MR imaging: description of technique and preliminary results in the abdomen*. *J Magn Reson Imaging*, 1996. **6**(4): p. 698-9.

-
37. Shafik, A. and O. El-Sibai, *Role of the enteric nervous plexus in rectal motile activity: an experimental study*. J Invest Surg, 2001. **14**(5): p. 275-81.
 38. Shafik, A., et al., *Role of sympathetic innervation in the defecation mechanism: a novel concept of its function*. J Spinal Cord Med, 2003. **26**(2): p. 150-4.
 39. Shafik, A., et al., *Videodefecography: a study of the rectal motile pattern*. Surg Radiol Anat, 2003. **25**(2): p. 139-44.
 40. Sharma, S.S., N. Bhargava, and S.C. Mathur, *Effect of oral erythromycin on colonic transit in patients with idiopathic constipation. A pilot study*. Dig Dis Sci, 1995. **40**(11): p. 2446-9.
 41. Sonnenberg, A. and T.R. Koch, *Epidemiology of constipation in the United States*. Dis Colon Rectum, 1989. **32**(1): p. 1-8.
 42. Stahlmann, R. and H. Lode, *Antibiotika und Chemotherapeutika*, in *Pharmakologie und Toxikologie*, K. Starke, Editor. 1996: Heidelberg. p. 852 - 855.
 43. Sturm, A., et al., *Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis*. Digestion, 1999. **60**(5): p. 422-7.
 44. Sushil, K., *Myoelectrical and Contractile Activities of the Gastrointestinal Tract*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 1 -15.
 45. Tack, J., et al., *Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis*. Gastroenterology, 1992. **103**(1): p. 72-9.
 46. Wielage, C., *Image processing system for computer-aided semi-automatic analysis of colon diameters - A phantom study*. 2003.
 47. Wood, J., *Neural and Humoral Regulation of Gastrointestinal Motility*, in *Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2002: London. p. 20 - 42.
 48. Wright, J., et al., *Validation of antroduodenal motility measurements made by echo-planar magnetic resonance imaging*. Neurogastroenterol Motil, 1999. **11**(1): p. 19-25.

Elektronische Quellen:

49. <http://anat1.web.med.uni-muenchen.de>, 2004.
50. <http://drart.de>, 2004.
51. <http://radiologyinfo.org>, 2004.
52. <http://www.pharmazie.uni-wuerzburg.de/AKBaumann/anzneistoffanalytik/drugdata/Erythromycin.html>, 2004.

7.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1: Colonrahmen von ventral ([49])	6
Abbildung 1.2: Merkmale des Colons ([49])	6
Abbildung 1.3: <i>rhythmic phasic contractions</i> ([44])	10
Abbildung 1.4: <i>Giant migrating contraction</i> ([44])	10
Abbildung 1.5: <i>retrograde giant contraction</i> ([44])	10
Abbildung 1.6: Tonusanstieg im Ileum nach Nahrungsaufnahme ([44])	10
Abbildung 1.7: Motorische Aktivität nach Gabe einer Mahlzeit ([44])	11
Abbildung 1.8: Motorische Aktivität des Colons in ([44])	12
Abbildung 1.9: Entladung eines <i>steady burst-type</i> Neurons ([47])	14
Abbildung 1.10: Mechanosensitive Neurone ([47]):	16
Abbildung 1.11: Marker zur Bestimmung der Colontransitzeit ([10])	19
Abbildung 1.12: Bestimmung der Colontransitzeit ([10])	19
Abbildung 1.13: Doppelkontrasteinlauf ([51])	20
Abbildung 1.14: Gammakamera ([50])	21
Abbildung 1.15: Freisetzung des Isotops ([28])	21
Abbildung 1.16: Schematische Darstellung des Barostat [9]	22
Abbildung 1.17: Sonde im Dickdarm zur Manometrie ([1])	24
Abbildung 1.18: Strukturformel von Erythromycin ([52])	25
Abbildung 1.19: Effekte von Erythromycin (Gabe von 40 mg; [13])	27
Abbildung 1.20: Effekte von Erythromycin (Gabe von 200 mg; [13])	27
Abbildung 1.21: Messung mit zu geringer Abtastrate	30
Abbildung 1.22: Fehlmessung aufgrund der falsch gewählten Abtastrate	30
Abbildung 1.23: Abtastrate entsprechend dem Nyquist-Theorem	30
Abbildung 1.24: Resultierende Messung gemäß Nyquist-Theorem	30
Abbildung 3.1: Phantom im MRT	37
Abbildung 3.2: Manuelle Vermessung des Phantoms mit Schublehre	37
Abbildung 3.3: Vermessung des Phantoms	37
Abbildung 3.4: Aufsicht auf künstliche Lunge	38
Abbildung 3.5: Seitenansicht der künstlichen Lunge	38
Abbildung 3.6: Versuchsanordnung im MRT ohne Insufflation	39

Abbildung 3.7: Versuchsanordnung im MRT mit Insufflation.....	39
Abbildung 3.8: Lagerung eines Probanden	41
Abbildung 3.9: Ablauf des Messprotokolls	44
Abbildung 3.10: System Workstation zur Bildauswertung	46
Abbildung 3.11: Colon ascendens mit Distanzmesser	47
Abbildung 3.12: Colon transversum mit Distanzmesser	47
Abbildung 3.13: Colon descendens mit Distanzmesser	47
Abbildung 4.1: Darstellung der Versuchsergebnisse.....	51
Abbildung 4.2: Versuchsergebnisse nach Tiefpassfilterung.....	51
Abbildung 4.3: Darstellung nach Fourier-Transformation.....	52
Abbildung 4.4: Grafische Darstellung der signifikanten Änderungen	54
Abbildung 4.5: Summe der signifikanten Änderungen über alle Probanden	55
Abbildung 4.6: Signifikante Änderungen	57
Abbildung 4.7: Lumenänderung an einer definierten Messposition.....	58

7.3. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3.1: Parameter des verwendeten Sequenztyps im MRT	34
Tabelle 4.1: Anzahl der signifikanten Änderungen über alle Probanden.....	53
Tabelle 4.2: Signifikante Lumenänderungen	56
Tabelle 4.3: Mittelwerte der Durchmesser der Darmlumina in cm.....	63

7.4. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BER	basaler elektrischer Grundrhythmus
ENS	enterisches Nervensystem
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOV	Field-of-View
GIT	Gastrointestinaltrakt
GMC	giant migrating contraction
HASTE	Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo
ICC	interstitiellen Zellen von Cajal
MRT	Magnetresonanztomographie
RGC	retrograde giant contraction
TRUE-FISP	Fast Imaging with Steady Precession

7.5. DANKSAGUNG

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, Direktor des Instituts für klinische Radiologie, in dessen Institut diese Arbeit entstand.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. A. Lienemann für die Überlassung des Themas und die konstruktive Begleitung. Die Fertigstellung dieser Arbeit ist maßgeblich seiner engagierten Betreuung und seinem umfangreichen Interesse an diesem Thema zu verdanken.

Ebenfalls besonders hervorheben möchte ich die Unterstützung durch Dipl.-Ing. C. Wielage, dessen profunde naturwissenschaftlichen Kenntnisse erheblich zur Entstehung dieser Arbeit beitrugen.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie am Klinikum Großhadern für den Beistand und die Hilfestellungen bedanken.

7.6. LEBENS LAUF

Name: Wolfgang Maier

Geburtsdatum: 16.04.1978

Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1984 - 1988 Grundschule Siegsdorf

1988 - 1997 Annette-Kolb-Gymnasium Traunstein

Studium:

6/97 - 7/98 Zivildienst Alten- und Pflegeheim Siegsdorf

10/98 - 2/99 Studium der Betriebswirtschaft, Universität Augsburg

3/99 **Studium der Humanmedizin, LMU München**

4/01 Ärztliche Vorprüfung

4/02 1. Staatsexamen

4/04 2. Staatsexamen

7/04 - 10/04 PJ am Kantonsspital Luzern, Schweiz

11/04 - 2/05 PJ am Kreiskrankenhaus Traunstein, Deutschland

3/05 - 6/05 PJ am CHSR St - Pierre, Réunion, Frankreich

10/05 3. Staatsexamen