

Validierung des  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtests  
zur Messung der Magenentleerungsrate bei der  
Katze im direkten Vergleich zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium  
Radioszintigraphie

---

**BIRTE GÖTTE**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin

Betreuer: Prof. Dr. R. Neiger

**Validierung des  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtests zur  
Messung der Magenentleerungsrate bei der Katze im  
direkten Vergleich zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium Radioszintigraphie**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Birte Götte**

Tierärztin aus Wesel

Gießen 2013

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. med. vet. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. med. vet. R. Neiger

Gutachter 2: Prof. Dr. med. vet K. Fey

Gutachter 3: Prof. Dr. R. Gerstberger

Tag der Disputation: 26.06.2014

## Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass die Dissertation von mir selbstständig angefertigt wurde und alle von mir genutzten Hilfsmittel angegeben wurden.

Ich erkläre, dass die wörtlichen oder dem Sinne nach anderen Veröffentlichungen entnommenen Stellen von mir kenntlich gemacht wurden.

Krefeld den 29.11.2013

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich mich bisher keiner weiteren Doktorprüfung unterzogen - habe. Ich habe die Dissertation in der gegenwärtigen oder einer anderen Fassung an keiner anderen Fakultät eingereicht

Krefeld den 29.11.2013

## Abkürzungen

a	Jahre
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
APT	Applied Potential Tomography
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BER	Basaler elektrischer Rhythmus
BIPS	Bariumsulfat imprägnierte Polyethylenträger
BMI	Body Mass Index
C	Counts im Szintigramm
°C	Grad Celsius
<sup>12</sup> C	Natürlich vorkommendes Kohlenstoffisotop
<sup>13</sup> C	Nicht radioaktives Kohlenstoffisotop mit 13 Elektronen
<sup>14</sup> C	Radioaktives Kohlenstoffisotop mit 14 Elektronen
<sup>13</sup> C-NAAT	<sup>13</sup> C-Natriumacetat Atemtest
<sup>13</sup> C-OSAT	<sup>13</sup> C-Oktansäure Atemtest
CCK	Cholezystokinin
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
DPTA	Diethyltriamin-Pentacetsäure
DOB	Delta over baseline
ECA	Elektrische Kontraktionsaktivität
EIM	Elektrische Impedanzmessung
ENS	Enterisches neuronales System
ERA	Elektrische Antwortsignale
GC	Gaschromatographie
GIP	Gastrisches inhibitorisches Polypeptid
GEC	Magenentleerungszeitkoeffizient
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GRP	Gastrine releasing peptide
G <sub>t1/2</sub>	Magenentleerungshalbwertszeit
h	Stunde
H <sub>2</sub> O	Chemische Formel für Wasser
IAEA	Internationale Atomic Energy Agency
<sup>111</sup> In	Radioaktives <sup>111</sup> Indium
IE	Impedanz Epigastrographie
IRMS	Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie
JLU	Justus-Liebig-Universität Gießen
K <sup>+</sup>	Kalium
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
LAG	LAG-Phase der Magenentleerung
MBq	Megabequerell
mg	Milligramm
min	Minuten
mk	männlich kastriert
mm	Millimeter
ml	Milliliter

MMC	Migrating Motor Complex
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	Migrating Spike Complex
n	Anzahl
Na <sup>+</sup>	Natrium
NANC	Nicht-adrenerge-nicht-cholinerge
NDIRS	Nicht dispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PDB	Programmdatenbankdatei
PEG	Perkutane endoskopische Gastrotomie
PMP	Elektrische Pacemakerpotentiale
ppm	Parts per million
r	Korrelation nach Pearson
ROI	Region des Interesses
rs	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SD	Standardabweichung
t	Zeit
<sup>99m</sup> Tc	Radioaktives <sup>99m</sup> Technetium
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
ZNS	Zentrales Nervensystem

		<b>Inhalt:</b>	
<b>I. Einleitung</b>			8
1. Rückblick			10
2. Physiologie der Magenentleerung bei der Katze			10
2.1. Regulation der Magenentleerung			10
2.2. Die Magenpumpe			13
2.3. Magenmotilität			14
2.4. Techniken zur Bestimmung der Magenentleerungsrate			16
2.5. Neuronale Regulation der Magenentleerung			18
2.6. Einflüsse auf die Magenentleerungszeiten			19
2.7. Beeinflussung der Magenentleerung durch Erkrankungen			21
3. Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Magenentleerung			22
3.1. Allgemeines			22
3.2. Bildgebende Verfahren			24
3.2.1. Röntgen			24
3.2.2. Ultraschall			25
3.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)			25
3.2.4. Radioszintigraphie			26
3.2.5. Elektrische Impedanzmessungen			28
3.2.6. Magen-Tracer			28
3.2.7. Plasma-Tracer			29
3.2.8. Atemtests			30
4. Ziel der Studie			33
<b>II. Material und Methoden</b>			34
1. Katzen (Probanden)			34
2. Zusammensetzung der Testmahlzeit			34
3. Studiendesign			35
4. <sup>13</sup> C-Natriumacetat Atemtest			36
4.1. Testprobenentnahme			36
4.2. Messung der Atemproben mittels Isotopenverhältnis Massenspektrometrie (IMRS)			37
4.3. Formeln der Atemtest- Analyse			38
5. <sup>99m</sup> Tc-Kolloid Radioszintigraphie			38
5.1. Auswertung der Radioszintigraphie- Sequenzen			39

5.2. Radioaktives Zerfallsgesetz	42
6. Statistische Auswertung	42
6.1. Anwendung der Statistik	43
<b>III. Resultate</b>	45
1. Katzen (Probanden)	45
2. <sup>13</sup> C-Natriumacetat Atemtest	46
2.1. Testablauf beim <sup>13</sup> C-Natriumacetat-Atemtest ( <sup>13</sup> C-NAAT)	46
2.2. Graphische Darstellung der Magenentleerung beim <sup>13</sup> C-NAAT	46
2.3. Gastrische Entleerungsparameter beim <sup>13</sup> C-NAAT	48
2.4. Vergleich der beiden Atemtestreihen	50
3. <sup>99m</sup> Tc-Kolloid Radioszintigraphie	50
3.1. Testablauf bei der <sup>99m</sup> Tc-Kolloid Radioszintigraphie	50
3.2. Graphische Darstellung der Magenentleerung bei der <sup>99m</sup> Tc-Kolloid Radioszintigraphie	51
3.3. Gastrische Entleerungsparameter bei der <sup>99m</sup> Tc-Kolloid Radioszintigraphie	53
3.4. Vergleich der beiden Szintigraphiedurchläufe	55
4. Gegenüberstellung von Atemtest und Szintigraphie	56
4.1. Vergleich der graphischen Modelle	56
4.2. Vergleich Atemtest–Szintigraphie (Korrelationsanalyse)	58
<b>IV. Diskussion</b>	59
1. Allgemeine Bemerkungen	59
2. Rahmenbedingungen der Testdurchführung	60
3. Atemtest	61
4. Radioszintigraphie	64
5. Vergleichbarkeit von <sup>13</sup> C-NAAT und <sup>99m</sup> Tc-Kolloid Szintigraphie	66
5.1. Vergleich der Ergebnisse von Atemtest und Szintigraphie	66
5.2. Vergleich mit anderen Messmethoden	68
5.3. Magenentleerungsstandardprotokolle	69
<b>V. Schlussfolgerungen</b>	71
<b>VI. Zusammenfassung</b>	72
<b>VII. Danksagungen</b>	74
<b>VIII. Institute</b>	76
<b>IX. Literatur</b>	77-91

# Validierung des $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtests zur Messung der Magenentleerungsrate bei der Katze im direkten Vergleich zur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium Radioszintigraphie

## **I. Einleitung**

Der Weitertransport des Mageninhaltes in den Darm sowie Störungen dieses Vorgangs wurden bei Mensch und Tier bereits seit vielen Jahren medizinisch untersucht. Diese Untersuchungen zeigten, dass zum einen die Magenentleerung direkt durch Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, jedoch auch indirekt d.h. sekundär durch andere zugrunde liegende Erkrankungen gestört sein kann. Somit kann die Magenentleerung auch als indirekter Indikator für andere Erkrankungen genutzt werden. Erkrankungen des Magen-Darmtraktes, welche direkt zu Magenentleerungsstörungen führen können, sind meist entzündlicher, immunbedingter oder neoplastischer Natur. Vorzugsweise bei Katzen können fremdkörperbedingte Obstruktionen vorliegen. Sekundäre Ursachen von Magenentleerungsstörungen sind meist metabolischer Natur. Zu einer Störung des Metabolismus kommt es unter anderem durch chirurgische Eingriffe. Bei der Katze sind viele Erkrankungen bekannt, die den Metabolismus beeinflussen. Diabetes mellitus, Elektrolytverschiebungen, Wirkungen von Medikamenten und Toxinen sowie akuter Stress sind Bedingungen, bei welchen die Magenentleerung sowohl verzögert als auch beschleunigt sein kann. Daher könnte die Bestimmung der Magenentleerungsrate ein wichtiges zusätzliches Diagnostikum darstellen. Die Magenentleerung darzustellen erwies sich jedoch bei Mensch und Tier als nicht leicht. Zunächst konzentrierte man sich darauf, diesen im Inneren des Körpers stattfindenden Prozess mittels bildgebender Verfahren sichtbar zu machen. Eine sehr große Bedeutung kam hierbei der Röntgendiagnostik zu. Durch sie war es erstmalig möglich, in den Körper hinein zu sehen und mittels Einzelbildern oder Durchleuchtung als bewegtes Bild die Magenentleerung zu beobachten. Genutzt wurden hierzu kontrastgebende Substanzen wie Bariumsulfat als Flüssigmedium oder mit Bariumsulfat imprägnierte Polyethylenträger (BIPS). Die Ultraschalldiagnostik wurde später ebenfalls eingesetzt, um die Entleerung des Magens zu untersuchen. Mittlerweile gilt die Technetium Radioszintigraphie in der

Humanmedizin als Goldstandard zur Untersuchung der Magenentleerung. Im Vergleich zur Röntgendiagnostik, bei der es mittels Durchleuchtung ebenfalls möglich ist, ein bewegtes Bild der Magenentleerung darzustellen, ist die Szintigraphie deutlich weniger belastend für den Organismus und nicht invasiv. Weiterhin kann mittels Szintigraphie auch eine Aussage über das Volumen der Magenentleerung getätigt werden, was sich sonographisch als deutlich schwieriger heraus gestellt hat. Neue Ansätze beschäftigen sich mit Atemtests zur Bestimmung der Magenentleerungsrate. Als verwendete Markersubstanzen sind hier  $^{13}\text{C}$ -Oktansäure  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat,  $^{13}\text{C}$ -Glycin und andere Substrate bei verschiedenen Tierarten zu nennen. Keine dieser Untersuchungsmethoden ist bisher bei Katzen mit der Radioszintigraphie verglichen worden.

Das Ziel der Studie war es, den nicht-invasiven  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest zu evaluieren ( $^{13}\text{C}$ -NAAT) und mit der Radioszintigraphie zu vergleichen, um die Magenentleerungsrate bei der Katze zu bestimmen. In der Humanmedizin existieren Standardprotokolle für die Magenentleerung, welche mittels Szintigraphie erstellt wurden. Für die Atemtestdiagnostik existieren solche Protokolle nicht, wären aber wünschenswert. Es soll mittels der gewonnenen Daten versucht werden ein solches Protokoll zu erstellen.

# 1. Rückblick

Schon früh in der Geschichte machten sich die Menschen Gedanken über die Verdauung. Dass dem Magen bei der Verdauung eine bedeutende Rolle zukommt und der Magenausgang dabei eine gravierende Rolle spielt, war den Menschen offensichtlich schon im 5. Jahrhundert v. Chr. bekannt, da für den Magenausgang die Bezeichnung „Pylorus“ verwendet wurde, welches übersetzt „Wächter des Tores“ bedeutet.<sup>1,2</sup>

Die Magenentleerungsrate wurde 1898 durch den Physiologen W.B. Cannon in Harvard erstmals nicht-invasiv untersucht. Er benutzte Röntgenstrahlen, um die Passage von röntgendichten Partikeln durch den Magen und Darmtrakt bei einer Katze zu verfolgen.<sup>3</sup> In den folgenden 6 Jahren benutzte er diese Methode, um Fundus- und Antrumkontraktionen zu studieren. Besonders beschäftigte er sich mit dem Einfluss von Emotionen und der Futterzusammensetzung auf die Magenentleerungsrate, welchen er mithilfe dieser Passagestudien beweisen konnte.<sup>4</sup> In den Folgejahren waren Hund und Katze häufig verwendete Spezies bei Magenentleerungsstudien. In physiologischen Studien war der Hund das am meisten genutzte Tiermodell, um humane Magen- und Darmentleerungsvorgänge nachzuvollziehen. Die nervale Regulation des Magen-Darmtraktes wurde bei der Katze studiert,<sup>5</sup> jedoch sind nur wenige Studien zur Bestimmung der Magenentleerungszeiten bei der Katze beschrieben.

## 2. Physiologie der Magenentleerung bei der Katze

### 2.1. Regulation der Magenentleerung

Die Magenentleerung ist definiert als der Vorgang, bei dem Futterpartikel in den proximalen Anteil des Dünndarms transportiert werden. Dies erfolgt auf eine Art und Weise, welche die optimale Ausnutzung der Futterbestandteile ermöglicht.<sup>2</sup> Die Magenentleerungsrate ist reguliert durch tonische Kontraktionen des proximalen Magens (Fundus), Kontraktionen des distalen Magens (Antrum) und inhibitorische Einflüsse des Pylorus und der duodenalen Kontraktionen.<sup>1</sup> Die Entleerung fester Nahrungsbestandteile aus dem Magen ist von größerem Interesse für die Veterinärmedizin als die flüssiger Bestandteile, da nicht alle Störungen der

Magenentleerung durch die Betrachtung flüssiger Bestandteile dargestellt werden können.<sup>6</sup>

Der Magen der Katze ist unterteilt in Fundus, Korpus und Antrum pyloricum (Abb 1).

Die Passagephasen von Futter im Magen der Katze können unterteilt werden in die Magenverweilphase im Korpus und Antrum und die Magenpumpe. Bei der Magenpumpe handelt es sich um eine Kontraktionswelle, ausgelöst durch phasische Peristaltikwellen der glatten Muskulatur. Die Magenpumpe besteht aus den distalen Anteilen des Korpus und dem Antrum. Die Magenpumpe besteht aus zwei motorisch unterschiedlich funktionierenden Entleerungsmechanismen, daher wird die Motorik des Magens unterteilt in die tonische und die gastrische Pumpe.<sup>7</sup> Der Fluss von Chymus aus dem Speicher in die Antrumpumpe erfolgt durch tonische Kontraktionen und peristaltische Wellen im Speicherbereich.

Im proximalen Magen ist das Ruhemembranpotential der glatten Muskulatur über dem Schwellenpotential, was zu einer permanenten tonischen Kontraktion führt. Im distalen Abschnitt des Magens ist das Ruhepotential niedriger und daher treten Kontraktionen nur auf, wenn das Membranpotential ansteigt und das Schwellenpotential überschritten wird. Dadurch kommt es zu Salven von Aktionspotentialen mit nachfolgenden Muskelkontraktionen.<sup>7</sup>

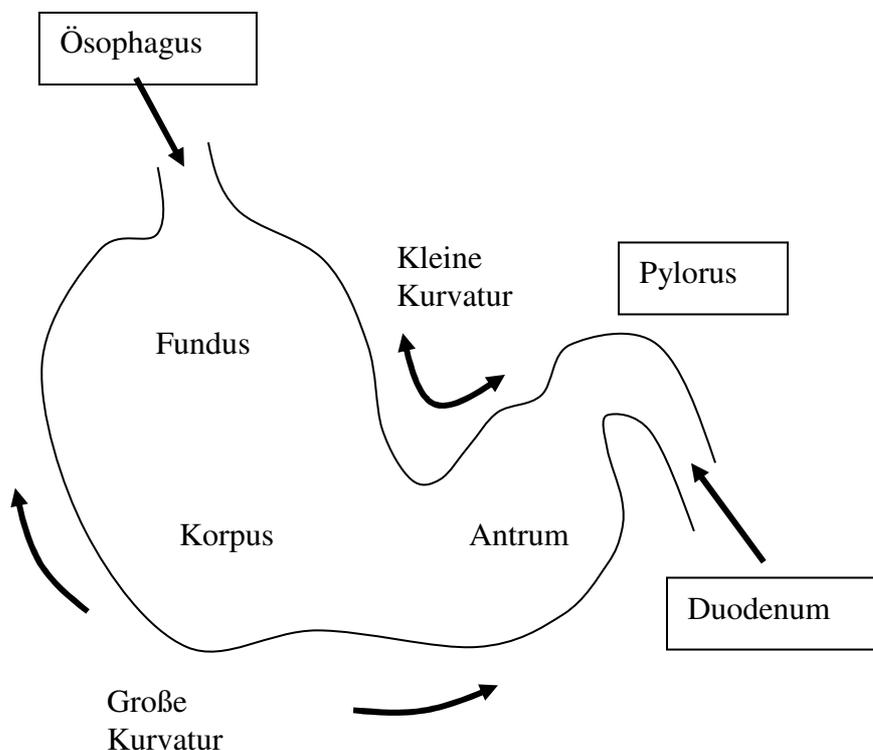


Abbildung 1: Anatomischer Aufbau des feline Magens<sup>2</sup>

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass der innere Druck des Magens nur minimal nach einem Füllungsprozess ansteigt.<sup>4</sup> Somit ist klar, dass nicht nur eine passive Dehnung des Magens nach der Futteraufnahme stattfindet, sondern auch eine reflektorische Dilatation oder Relaxation. Bekannt sind drei Formen der gastrischen Relaxation: die *rezeptive*, die *adaptive* und die *Feedback-Relaxation*.<sup>2</sup>

Die *rezeptive Relaxation* tritt während der Kau- und Schluckphase auf. Die Stimulation der Mechanorezeptoren in Mund und Pharynxbereich führt zu einer Triggerung vagaler Reflexe. Als Folge kommt es zu einer Relaxation des Magens in Erwartung der ankommenden Nahrung (Abb.2).

Während des nachfolgenden Füllungsprozesses des Magens werden Dehnungsrezeptoren in der Magenwand stimuliert. Dieser Vorgang löst gastro-gastrische Reflexe aus.<sup>8</sup> Dies bedeutet, dass es zu einer Relaxation der Magenwand kommt, welche der Magen selber auslöst.

Es folgt eine *adaptive Relaxation* oder *Akkommodation* der glatten Muskulatur (Abb.2). Dieser Mechanismus löst eine Verzögerungsphase aus und verhindert somit eine verfrühte Entleerung des Mageninhaltes in den Dünndarm. Somit wird gewährleistet, dass der Mageninhalt ordentlich durchmischt und zerkleinert wird. Dann beginnt eine langsame Depolarisation der glatten Muskulatur, welche in einer Kontraktionswelle endet. Ein Druckgradient zwischen Magen und Duodenum führt zu einer Entleerung der flüssigen und viskösen gastrischen Inhaltsstoffe.<sup>1</sup>

Zum Schluss stellt ein *Feedback-Mechanismus* des oberen Dünndarms sicher, dass nur optimal zerkleinerte Bestandteile bestimmter Zusammensetzung in den proximalen Dünndarm transportiert werden. Einige Stoffe werden zurückbehalten.<sup>2</sup>

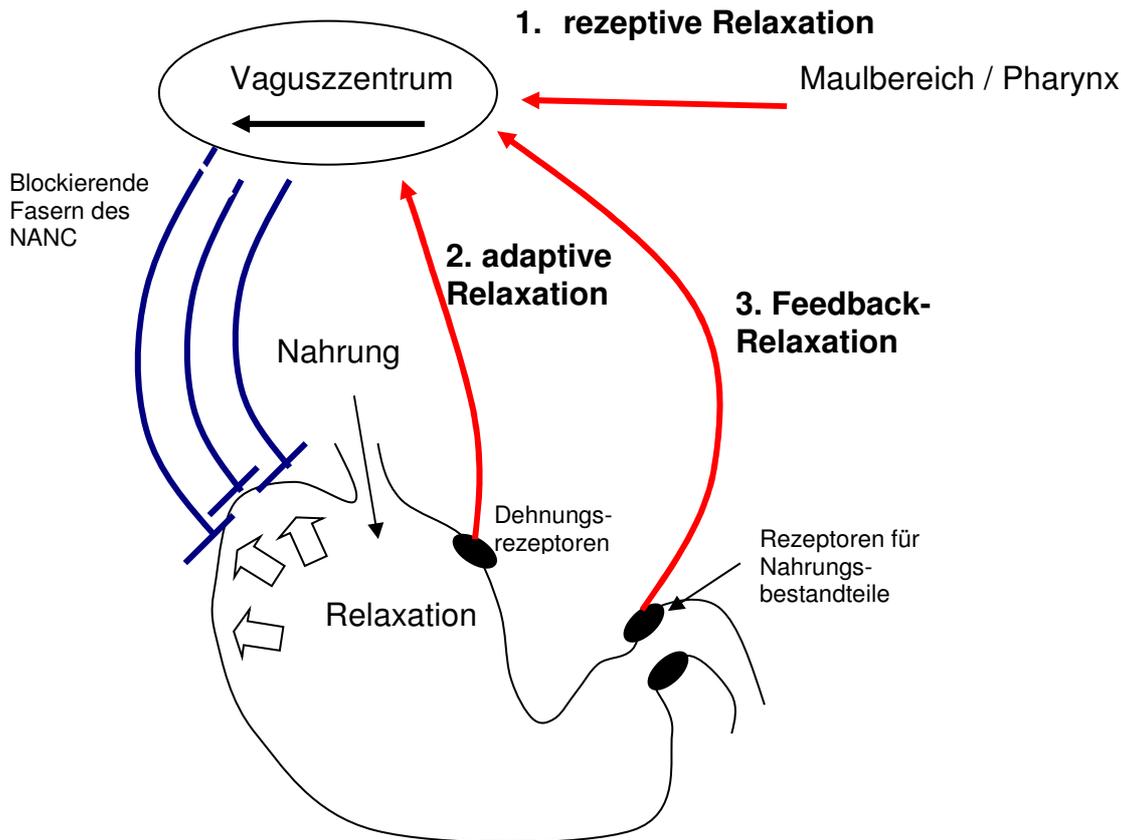


Abbildung.2:  
Regulation der Relaxationsmechanismen des Magens grob stilisiert. NANC = nicht-adrenerge-nicht cholinerge Fasern, NO = Stickstoffmonoxid, VIP = Vasoaktives intestinales Peptid (modifiziert)<sup>2</sup>

## 2.2. Die Magenpumpe

Die Wand des Antrums besteht aus einigen Schichten von glatter Muskulatur in zirkulären und longitudinalen Anordnungen. Die Muskelzellen in dieser Region sind in der Lage, zyklische basale Depolarisationen zu erzeugen. Diese werden basaler elektrischer Rhythmus (BER) genannt und sind ein Synonym für die elektrischen Pacemaker Potentiale (PMP) und elektrische kontraktile Aktivität (ECA) oder auch Slow waves. Die Pacesignale stammen aus der Region zwischen proximalem und distalem Anteil des Magens. Seine Potentiale werden durch nicht-neuronale Zellen produziert, welche zwischen den zirkulären und longitudinalen Muskelschichten angesiedelt sind. Die Frequenz dieser PMPs variiert zwischen den verschiedenen Tierarten. Ausgehend vom Pacemakercenter breiten sich die Potentialänderungen Richtung Pylorus aus, lösen aber keine Kontraktion aus. Sie stellen eine Art Ruheaktivität dar.<sup>2</sup> Eine Aktivität oder Kontraktion wird erst ausgelöst durch einige

tiefere Depolarisationen, welche eine Acetylcholinfreisetzung bewirken, mit Aktionspotentialen und Spikeaktivität einhergehen und elektrische Antwort-Potentiale (ERA) genannt werden. Erst diese Aktivität bestimmt die Verteilungsgeschwindigkeit der peristaltischen Wellen. Die peristaltischen Wellen erzeugen im Bereich des Magenkörpers nur eine geringe Einschnürtiefe, was einen Druckanstieg im Lumen bewirkt. Während ihrer Abwärtsbewegung steigt die Amplitude der Kontraktionen und somit der Druck im Lumen an.<sup>8</sup> Als Resultat werden nur die oberflächlichen halbfesten, angesäuerten und partiell verdauten Anteile des Futterbolus in den Dünndarm weitertransportiert, während die mehr alkalische, zentrale Portion im Magen zur weiteren Verdauung verbleibt.

### **2.3 Magenmotilität**

Es gibt drei Phasen der Magenmotilität, welche zur Magenentleerung führen. Nach der Phase der „*Propulsion*“ folgen die Phase der „*Entleerung und Durchmischung*“ und abschließend die Phase der „*Retropulsion und Trituration*“.<sup>1</sup> Diese Phasen treten in Zyklen auf und werden abgelöst von Pacemaker-Potentialen. Während der proximale Anteil des Antrums kontrahiert, ist der distale Anteil relaxiert, was zu einem Weitertransport des Mageninhaltes führt (Phase der *Propulsion*). Wenn die peristaltische Welle die Mitte des Antrums erreicht hat, öffnet sich der Pylorus teilweise, die duodenale Peristaltik ist blockiert, so dass die Nahrung in den Dünndarm gelangen kann. In dieser Phase der Entleerung und Durchmischung hat die Peristaltikwelle immer noch einen gewissen Abstand zum Pylorus, so dass der Nahrungsbrei nicht mit Gewalt in den Pylorus gepresst wird, sondern eher sanft hindurch fließt. Da Flüssigkeiten schneller fließen als visköse und feste Bestandteile, passieren zunächst kleine Partikel, welche in der Flüssigkeit gelöst sind, den Pylorus, während festere Materialien zunächst im Magen verbleiben.<sup>2</sup>

Eine wichtige Aufgabe des Magens stellt der Zerkleinerungsprozess größerer Nahrungsbestandteile dar. Bedeutsam ist hierbei, dass der Magen als „Mühle“ arbeiten kann. Diese mechanische Zerstörung nennt man auch Trituration. Der Effekt wird durch die Phase der Retropulsion erzeugt indem sich das distale Antrum kontrahiert und die jetartige Zurückbewegung des Chymus im Antrumbereich erzielt wird.

Wenn die Kontraktionswelle das distale Antrum erreicht, schließen sich der Pylorus und das proximale Antrum, so dass der transpylorische Strom stoppt. Partikel über 2

mm Durchmesser werden in den Magenfundus zurückgespült. Dieser Vorgang führt zu einer stetigen Zerkleinerung und Durchmischung der Partikel.<sup>1</sup>

Am Ende fester Mahlzeiten wird oft eine langsame, lineare Motilitätsphase angeschlossen (LAG-Phase). Diese scheint repräsentativ für den Vorgang der Trituration zu sein.<sup>1</sup>

Auffällig ist, dass der Migrating Motor Complex (MMC), welcher in Nüchternphasen bei anderen Spezies auftaucht, um den Magen von größeren unverdaulichen Nahrungsbestandteilen zu reinigen, bei der Katze einen deutlich irreguläreren Verlauf zeigt. Die Entleerung der Nahrungspartikel erfolgt durch mehr oder weniger reguläre Spike-Aktivität, welche die Propulsion der Ingesta nach distal zu verursachen scheint.<sup>9</sup> Anstatt mittels des MMC entleeren sich größere unverdauliche Bestandteile bei der Katze durch Riesenkontraktionen. Die motorischen Phasen des Katzenmagens sind assoziiert mit langen, fusionierenden Spikes MSC (Migrating Spike Complex), unterbrochen von kurzen Perioden irregulärer Spike Aktivität.<sup>9</sup>

Die Entleerung von flüssigen Ingesta tritt unmittelbar nach Aufnahme der Flüssigkeit ein. Nach einem sehr schnellen Beginn sinkt die Entleerungsrate und nimmt einen exponentiellen Verlauf bei der Katze.<sup>10</sup>

Die Entleerung fester Ingesta beginnt nach einer zerkleinernden Verzögerungsphase (LAG-Phase) und zeigt einen mehr linearen Verlauf<sup>11</sup> (Abb.3).

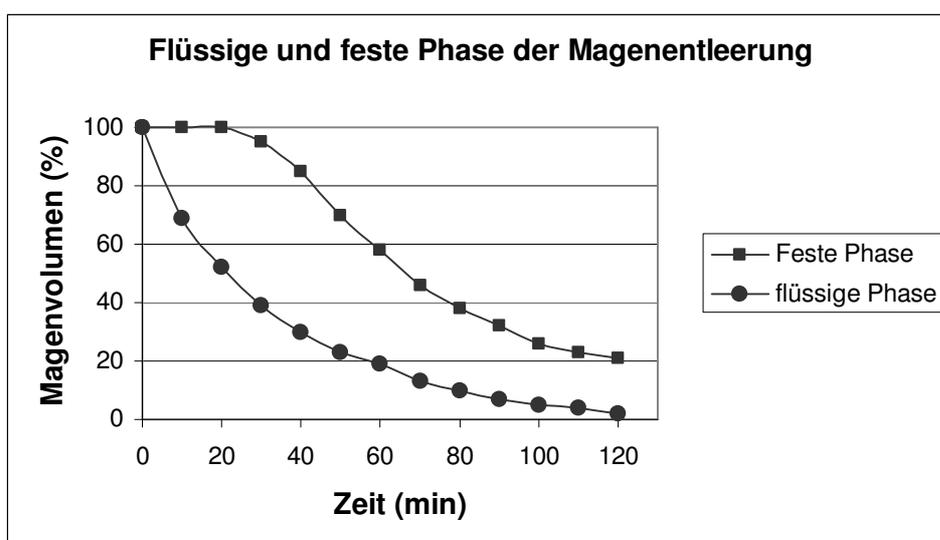


Abbildung. 3: Schematische Reduktion des Mageninhaltes (feste und flüssige Phase) aufgetragen gegen die Zeit.<sup>2,7</sup>

## 2.4. Techniken zur Bestimmung der Magenentleerungsrate

Referenzwerte für die Magenentleerungszeit fester Bestandteile bei Hund und Katze, festgelegt mit nicht-invasiven Techniken, sind in Tabelle 1 abgebildet. Obwohl viele dieser Studien sich auf Untersuchungen gesunder Tiere beziehen, wurden die Ergebnisse unter experimentellen Bedingungen erstellt. So ist es möglich, dass die erstellten Referenzwerte nicht repräsentativ sein könnten für die Magenentleerungszeit eines normalen Tieres, welches in der Tierklinik vorgestellt wird. Die Ergebnisse differieren stark. Es gibt nur wenige Studien, die verminderte Magenentleerungszeiten bei Hund und Katze aufzeigen, welche mit einem pathologischen Prozess in Verbindung stehen. Die spärlichen Informationen über die Magenentleerungszeiten erkrankter Tiere, kombiniert mit der breiten Variabilität der erstellten Referenzbereiche der Magenentleerungszeiten, macht die Definition einer verzögerten Magenentleerungszeit schwierig. Zusätzlich sind die Studien oft nicht vergleichbar aufgrund unterschiedlicher Testmahlzeiten und Untersuchungsmethoden der Magenentleerung.

Tabelle 1: Verschiedene Magenentleerungsansätze					
Anzahl Katzen	Probanden, Besonderheiten	Untersuchungsmethode	Untersuchungsparameter	Ergebnisse	Autoren
<b>Atemtest</b>					
6	Junge Katzen Alte Katzen	<sup>13</sup> C-Oktansäure-Atemtest/ Chromoxid	Magenentleerungszeit (GET) als T <sub>1/2</sub>	Peak <sup>13</sup> C Exkretion = 56,7 ± 9,8 min (mean ± SD)	Peachey et al. <sup>12</sup> (2000)
<b>Röntgen</b>					
10	Gesunde Katzen gefüttert mit rohfaserreicher Diät	Röntgenuntersuchung mit 1,5 und 5,0 mm BIPS	Magenentleerungszeit (GET) T <sub>1/2</sub> (Hälfte entleert)	kleine BIPS – 5,36 h (median) große BIPS – 6,31h (median)	Chandler et al. <sup>13</sup> (1999)
10	Gesunde Katzen, nüchtern, gefüttert und sediert	Röntgenuntersuchung mit 1,5 und 5,0 mm BIPS	Magenentleerungszeit (GET), 50% / 75% / 90% Entleerung)	Nüchtern (mean SD) 1,5 mm: 0,36/ 0,58/ 0,74 h 5 mm: 0,41/ 0,68/ 1,02 h Gefüttert: 1,5 mm: 6,43/ 8,12/ 9,06 h 5mm: 7,49/ 8,49/ 9,22 h	Chandler et al. <sup>14</sup> (1997)

12	Gesunde Katzen gefüttert mit Dosenfutter, wach/ sediert	Röntgenuntersuchung mit 1,5 und 5,0 mm BIPS	1. Magenentleerungszeitpunkt (wenn erste BIPS den Pylorus passiert) 2. Magenentleerungszeit (GET), T <sub>1/2</sub> , (Hälfte entleert)	1. 2,5h / 6h (median)  2. kleine BIPS – 7,7 h (median) 2,5-10,9 h (Spanne) große BIPS – 8,1 h (median) 5-19,6 h (Spanne)	Sparkes et al. <sup>15</sup> (1997)
8	Gesunde Katzen gefüttert mit Katzenfutter	Röntgen mit flüssigem Barium	Magenentleerungszeit komplett	11,6 ± 0,9 h (mean ± SD)	Steyn et al. <sup>16</sup> (1994)
<b>Szintigraphie</b>					
20	Gesunde Katzen gefüttert mit Nass- und Trockenfutter	Szintigraphie mit <sup>99m</sup> Tc-Disofentin	Magenentleerungszeit (GET), T <sub>1/2</sub>	Dosenfutter 2,69 ± 0,25 h (mean ± SD) Trockenfutter 3,86 ± 0,24 h (mean ± SD)	Goggin et al. <sup>17</sup> (1998)
6	Gesunde Katzen gefüttert mit Kaninchenleber, oder Sahne	Szintigraphie mit <sup>99m</sup> Technetium	Magenentleerungszeit (GET) als T <sub>1/2</sub>	Feste Phase: 163 ± 11 min (mean ± SE) Flüssige Phase: 62 ± 3 min (mean ± SE)	Gould et al. <sup>18</sup> (1990)
10	Gesunde Katzen mit fester Nahrung gefüttert	Szintigraphie mit <sup>99m</sup> Sulfur colloid	Magenentleerungszeit (GET) als T <sub>1/2</sub>	2,47 ± 0,71 h (mean ± SD)	Steyn et al. <sup>10</sup> Twedt (1997)
12	Gesunde Katzen, gefüttert mit verschiedenen Mengen Rührei	Szintigraphie mit <sup>99m</sup> Technetium (fest) <sup>99m</sup> Tc-Pentetate (flüssig)	Magenentleerungszeit (GET) als T <sub>1/2</sub>	T <sub>1/2</sub> fest: 210-769 min (median 330 min) T <sub>1/2</sub> flüssig: 60-96 min (median 67 min) bei 18 ml 101-170 min (median 117min) bei 36 ml	Costello et al. <sup>19</sup> (1999)

Tabelle 1: Magenentleerungszeiten bei Katzen erstellt mit verschiedenen Methoden, röntgendichten Substanzen und Testmahlzeiten.  
BIPS<sup>®</sup> = barium impregnated polyethylene spheres

## 2.5. Neuronale Regulation der Magenentleerung

Es gibt vier neuronale Systeme, welche die Magenentleerung beeinflussen.

1. Das *enterische neuronale System* (ENS), dominiert die BER und reguliert die Motilität, Sekretion und Absorption.<sup>20</sup> Die neuronalen Impulse werden im Plexus myentericus produziert. In diesem Plexus sind die non-adrenergic-non-cholinergic (NANC), afferenten vagalen Fasern lokalisiert.<sup>21</sup> Efferente vagale Fasern produzieren den gastralen Tonus. Diese Funktionen des Nervus vagus werden in der Medulla oblongata koordiniert. Die Fasern des Plexus myentericus nutzen nicht nur Acetylcholin, sondern Stickstoffmonoxid (NO) als Neurotransmitter. NO relaxiert die glatte Muskulatur über die Aktivierung der Guanylatcyclase. Ein anderer Transmitter ist Serotonin, welches Kontraktionen des proximalen Magens und gleichzeitig eine Relaxation des Antrums verursacht.<sup>21</sup> Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) werden über die vagalen Neurone des ENS reguliert. Durch Stimulation von purinergen Rezeptoren führen sie zu einer Relaxation der glatten Muskulatur.<sup>21</sup>

### *Das autonome Nervensystem*

reguliert zusätzlich die gastrointestinale Motilität. Parasympatische Effekte stimulieren Motilität und Sekretion durch cholinerge muscarinerge Neurotransmitter.<sup>21</sup> Sympathische Fasern arbeiten in die entgegengesetzte Richtung, Norepinephrin und Epinephrin als postganglionäre Agonisten der  $\alpha$ 2-Rezeptoren blockieren Motilität und Sekretion des Magens.

Postsynaptische  $\alpha$ 1-Rezeptoren führen zu Kontraktionen des gastrointestinalen Sphinkter, während  $\beta$ -Rezeptoren die glatten Muskelzellen der Magen-Darmwände relaxieren.<sup>21</sup>

### Das Zentralnervensystem (ZNS)

ist das höchste Zentrum zur Regulation der gastrointestinalen Motilität. Durch Stimulation verschiedener Areale des Gehirns können verschiedene Effekte am Magen-Darmtrakt ausgelöst werden. Die Koordination von ZNS und ENS ist durch das autonome Nervensystem reguliert, welches zusätzlich viszero-sensible Afferenzen zum ZNS leitet und daher Teil der viszeralen Reflexbögen ist.<sup>21</sup>

## 2.6. Einflüsse auf die Magenentleerungszeiten

Die Magenentleerung ist gekoppelt an exokrine und endokrine Funktionen des Magens und ist stark beeinflussbar durch physiologische, pharmakologische, diätetische und pathologische Konditionen, wie zum Beispiel Zusammenstellung der Mahlzeit<sup>17,22-27</sup> inklusive Oberflächenstruktur<sup>4,5,7,28</sup> oder Futterkonsistenz (diätetische Konsistenz).<sup>29-33</sup>

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Flüssigkeiten wie Wasser oder isotonische Salzlösungen sich exponentiell aus dem Magen entleeren.<sup>7,34</sup> Feste Bestandteile und Flüssigkeiten mit einem hohen Kaloriengehalt werden nach einer LAG-Phase mehr linear aus dem Magen entleert. Feste Bestandteile werden allgemein länger retiniert als flüssige<sup>8,35</sup> (bzw. viskositätsabhängig),<sup>36</sup> und die LAG-Phase ist länger (Abb.3).<sup>7,23,34</sup>

Fett verbleibt länger im Magen als Protein und Kohlenhydrate.<sup>23,37</sup> Selbst die Fettqualität variiert die Magenentleerungsrate.<sup>38</sup> Partikel mit höherer Dichte werden schneller aus dem Magen entleert als Partikel mit geringerer Dichte.<sup>29,30,32</sup> Unverdauliche Partikel werden je größer sie sind um so länger retiniert.<sup>15,39</sup> Ein hoher Rohfasergehalt<sup>40,43</sup> oder eine hohe Osmolalität des Futters<sup>37</sup> verlängert die Magenentleerung. Die Temperatur des Futters hat ebenfalls einen Einfluss. Sehr kalte (4° C) und sehr warme (50° C) Flüssigkeiten werden langsamer entleert als Flüssigkeiten die eine Temperatur um 37° C aufweisen.<sup>44</sup> Auch die Menge des Mageninhaltes spielt eine große Rolle. Je größer die aufgenommene Menge, desto größer ist die entleerte Portion pro Zeitabschnitt.<sup>45,46</sup> Stress kann die gastrische Motilität beim Hund,<sup>47</sup> aber auch beim Menschen<sup>48</sup> blockieren. Auch der Einfluss des Alters bei Katzen und Menschen wurde untersucht.<sup>21,49,50</sup> Beim Menschen gibt es viele Faktoren, die die Magenentleerung beeinflussen, zum Beispiel Körpergröße / (body mass index / BMI)<sup>50,51</sup> Nikotin,<sup>49,52</sup> Geschlecht,<sup>49,50</sup> der weibliche Menstruationszyklus,<sup>53</sup> Fettleibigkeit<sup>54,55</sup> oder Blut-Glukosespiegel.<sup>56</sup> Hyperglykämie senkt die Magenentleerungsrate, eine Tatsache, die wichtig ist für Diabetiker.<sup>56-60</sup> Die Magenentleerungszeit ist bei menschlichen Patienten, die auf der linken Seite liegen langsamer, als bei denen, die auf der rechten Seite liegen.<sup>61</sup> Untersuchungen des Einflusses von Aufregung und Sport auf die Magenentleerung zeigten irreguläre Ergebnisse.<sup>62,63</sup> Selbst der Einfluss gewisser Geräuschk спекtren auf die Magenentleerung wurde untersucht.<sup>64</sup>

Auch beim Hund gab es Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Größe (Rasse) und dem Alter des Tieres und den Magenentleerungszeiten beschäftigt haben und keine Korrelation bestätigen konnten.<sup>65-67</sup>

Es gibt sehr enge Beziehungen zwischen der Magen- und Darmmotilität. Dies wird antro-duodenale Koordination genannt. Der Pylorus arbeitet als "elektrischer Isolator", d.h. elektrische Aktivität und Kontraktionen des Magens enden hier.<sup>7</sup>

Die Magenentleerung kann somit durch den Dünndarm gehemmt werden. Dieses Feedback-Blockierungssystem wird aktiviert durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Säure, erhöhte oder erniedrigte Osmolalität des Essens und die Beschaffenheit der Nahrung. Es wird durch enterogastrische Reflexe, die Freisetzung intestinaler Hormone oder vagale Fasern übermittelt. Bei der Stimulation afferenter Vagusfasern konnten Gluko-, Osmo-, Säure-, Aminosäuren-, und Fettsäurenrezeptoren nachgewiesen werden. Die potentesten Hemmungsmechanismen bei der Entleerung des Magens und des Darms werden durch verschiedene Mengen aufgenommener Inhaltsstoffe hervorgerufen, wie zum Beispiel Proteine und Fette.<sup>7,21</sup>

Die Regulation von Feedback-Mechanismen des Darmtraktes auf den Magen erfolgt über Neurotransmitter. Neben den klassischen Neurotransmittern gibt es verschiedene gastrointestinale Peptide, die in den distalen Abschnitten des Darms produziert und freigesetzt werden. Diese regulieren Feedback-Mechanismen unter physiologischen Konditionen. Hierzu zählen Peptid Y, Enteroglukagon, Galanin, gastrisches inhibitorisches Polypeptid (GIP), Gastrin releasing Peptid (GRP),<sup>68</sup> Gastrin, Ghrelin, Glukagon-like-Peptid-1 (GLP-1),<sup>21</sup> vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Peptid Histidin-Methionin, Cholezystokinin (CCK), Substanz P, Neurotensine und Somatostatin.<sup>69</sup> Die größte Rolle spielt CCK, welches durch die I-Zellen des intestinalen Epithels (Duodenum und Jejunum) nach Säurestimulation oder Stimulation durch Fette und Aminosäuren freigesetzt wird. CCK erreicht den Magen über die Blutbahn und verursacht dort als Hormon eine Relaxation. Gleichzeitig stimuliert CCK als Neurokrin die intestinale Mukosa über CCK-Rezeptoren an afferenten Vagusfasern der Darmschleimhaut. Dadurch löst CCK auch hemmende neurogastrische Reflexe aus.<sup>8,18</sup> Der Darm kann somit über CCK-produzierende Epithelzellen verschiedene Inhaltsstoffe detektieren, bevor diese den Darm erreichen und resorbiert worden sind.

## 2.7. Beeinflussung der Magenentleerung durch Erkrankungen

Eine verzögerte Magenentleerung beim Menschen ist mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II assoziiert.<sup>70</sup> Hyperglykämien führen zu nicht enzymatischen Glykolysierungen und morphologischen Veränderungen, wie zum Beispiel segmentale Degenerationen der Myelinscheiden, axonale Degeneration und Vakuolenbildung im Zytoplasma der Neuronen. Diese Veränderungen konnten sowohl bei Gesunden, als auch bei an Diabetes erkrankten Patienten, von denen einige eine Enteropathie aufwiesen, nachgewiesen werden.<sup>71</sup> Sie zählen daher zu den nicht-spezifischen Neuropathien des ENS. Diese Resultate entsprechen nicht denen früherer Studien, in denen eine höhere Anzahl Lymphozyten in den Ganglionen und Veränderungen in den Nervenfasern des Plexus myentericus und den extrinsischen Nervenfasern nachgewiesen werden konnten.<sup>72</sup> In einer anderen Studie, an der drei Patienten mit Langzeitdiabetes teilnahmen, beschrieb der Autor eine Degeneration des Myelins und eine erhöhte Anzahl von Nuklei in den Schwannschen Zellen.<sup>72</sup> Es ist unklar, in wie weit Mikro- oder Makroangiopathien und Läsionen zu einer Veränderung der gastrointestinalen Transitzeit bei Menschen mit Diabetes führt.<sup>73</sup>

Mittels Atemtests konnte keine Korrelation zwischen klinisch manifesten intestinalen Symptomen bei Diabetikern und einer Gastroparese gefunden werden.<sup>58</sup> Verminderte Magenentleerungszeiten werden auch bei pädiatrischen Patienten als eine Folge gastro-ösophagealen Refluxes gesehen.<sup>74</sup> Ein Atemtest zur Kontrolle der Magenentleerung wurde auch bei kritisch kranken Humanpatienten durchgeführt<sup>75,76</sup> und auch bei Neonaten und Frühgeburten angewendet.<sup>77-80</sup> Mit dieser Technik konnte indirekt ein Rückschluss auf die intestinale Resorption von Nährstoffen bei diesen Patienten gezogen werden ohne invasiv tätig zu werden.

Auch bei Hunden mit einem künstlich induzierten Diabetes mellitus konnte gezeigt werden, dass diese eine verzögerte Magenentleerungszeit aufwiesen.<sup>81</sup> Die Rolle der Magenentleerungszeit bei der Entstehung einer Magendrehung des Hundes befand sich auch im Fokus detaillierter Untersuchungen. Die bisherigen Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass eine verzögerte Magenentleerungszeit eine primäre Rolle beim Pathomechanismus dieser Erkrankung spielt.<sup>82</sup>

Eine verminderte Magenentleerungszeit wurde ebenfalls beobachtet bei Hunden mit chronischer hypertropher Pylorus-Gastropathie,<sup>83</sup> Endotoxämien,<sup>84</sup> Dysautonomie,<sup>85</sup> Neoplasien,<sup>86</sup> und strahlungsinduziertem Erbrechen.<sup>87</sup> Eine veränderte Propulsion

kann durch Infektionen, Magenulkus und Gastroparesen nach chirurgischen Eingriffen auftreten.<sup>88</sup>

Bei der Katze wurden verminderte Magenentleerungszeiten beschrieben in Zusammenhang mit einem Pylorusasmus,<sup>89</sup> einer hypertrophen Gastropathie,<sup>90</sup> einem Infarkt der Gefäße des Dünndarms,<sup>91</sup> bei einer diffusen mesenterischen Lipodystrophie (massiven Fettnekrosen),<sup>92</sup> und bei der felines Dysautonomie.<sup>93</sup> Andere Ursachen können Elektrolytimbalancen, metabolische Erkrankungen, Medikamente, akuter Stress oder akute Entzündungen des Bauches (Peritonitis) sein.<sup>1</sup>

Eine Beschleunigung der Magenentleerungszeit konnte bei Katzen mit perkutaner endoskopischer Gastrotomie (PEG) festgestellt werden.<sup>94</sup>

### **3. Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Magenentleerung**

#### **3.1. Allgemeines**

Es wurden bislang sehr unterschiedliche Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung eingesetzt, wobei die Untersuchungsverfahren bei Tieren in den letzten Jahren eine deutliche Weiterentwicklung erfahren haben.<sup>1,22</sup> (Abb. 4) Die Gastroskopie muss zu den unten genannten Methoden ergänzend erwähnt werden, sie kann jedoch nur angewandt werden, um die innere Schleimhautoberfläche des Magens beurteilen zu können und mechanische Obstruktionen auszuschließen.<sup>95</sup>

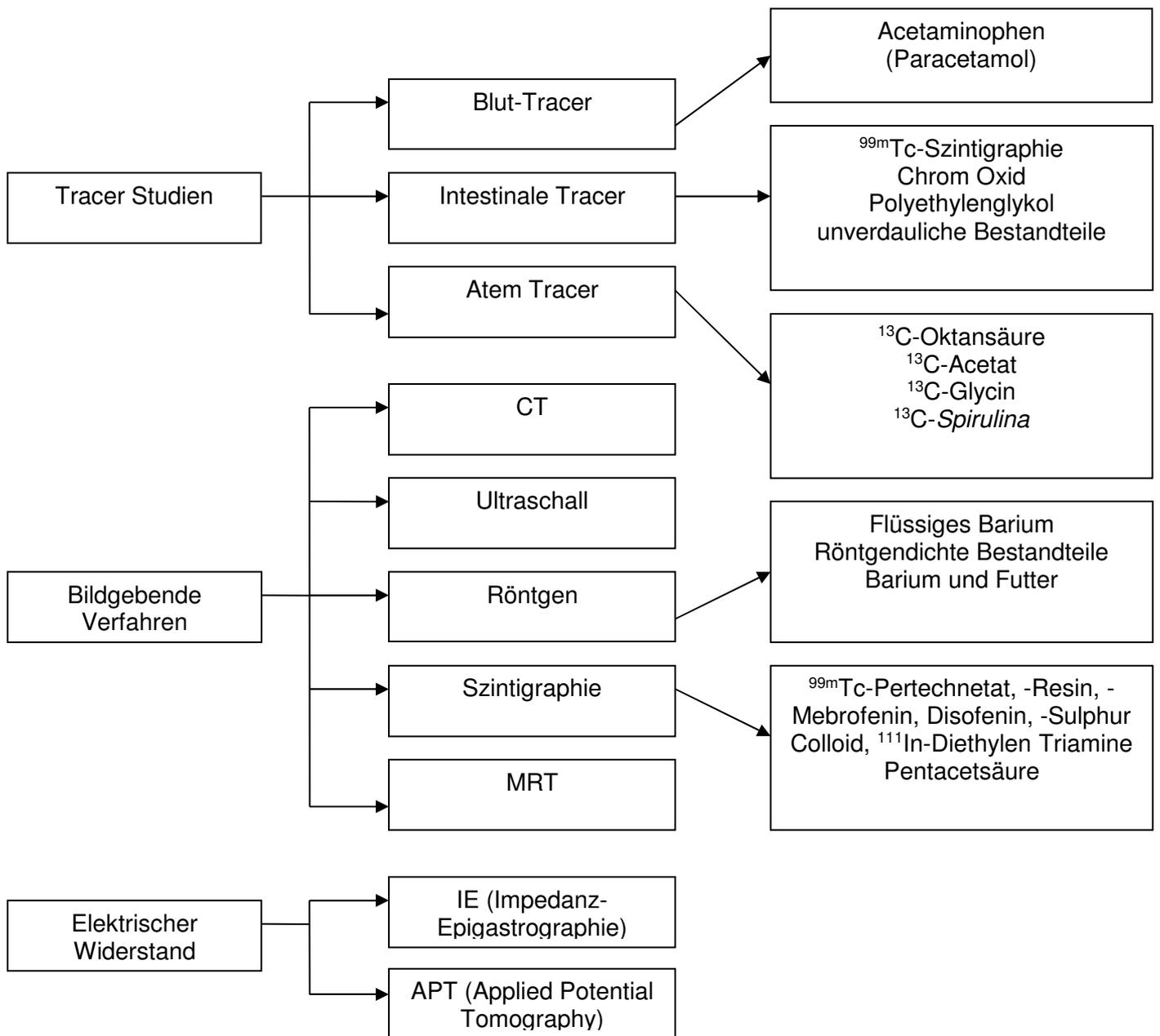


Abbildung 4: Liste der Methoden zur Untersuchung der Magenentleerung<sup>2</sup>

## **3.2. Bildgebende Verfahren**

Bildgebende Verfahren werden häufig genutzt, um bei Katzen die Magenentleerung zu verfolgen. Zur Ruhigstellung der Tiere während der Untersuchungen werden häufig Sedation,<sup>96,10</sup> Anästhesie<sup>14,15</sup> und manuelle Fixation<sup>14</sup> angewandt. All diese Interventionen können potentiell die gastrische Motilität beeinflussen.<sup>14,15,39</sup>

Bei einer veterinärmedizinischen Routineuntersuchung sind diese Methoden schwierig anzuwenden, da die Untersuchungsgänge über einen längeren Zeitraum wiederholt werden müssen mit allen Nachteilen lang andauernder manueller Fixation, Sedation und Anästhesie.

### **3.2.1. Röntgen**

Die Radiographie und Fluoroskopie können eingesetzt werden, um die gastrointestinale Passage zu beobachten. Viele verschiedene röntgendichte Testmahlzeiten wurden eingesetzt zur radiologischen Untersuchung der Magenmotilität. Die verwendeten Kontrastmedien waren Bariumsulfat gemischt mit Futter,<sup>3,4,16</sup> um die Entleerung halbfester Medien zu verfolgen, oder BIPS® (bariumimprägnierte Polythylenträger)<sup>13,14,15,39</sup> gemischt mit Futter um die Entleerung fester Medien zu beobachten. Multiple laterolaterale und dorsoventrale Röntgenbilder des Magens und des Darms wurden über einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden angefertigt. Die orale-aborale Bewegung der röntgendichten Mahlzeiten durch den Magen-Darmtrakt kann qualitativ verfolgt werden oder durch Zählen der röntgendichten Partikel, welche in den Magen eingebracht worden sind (quantitativ). Es ist umstritten, inwieweit sich die durch die Passage dieser unverdaulichen Bestandteile gewonnenen Daten auf normales Futter übertragen lassen. Zudem ist die freiwillige Aufnahme dieser röntgendichten Mahlzeiten durch die Tiere oft nicht gegeben, was den Einsatz von Appetitförderern, Fütterung über Sonden oder Zwangsfütterung nach sich zieht.<sup>13,16</sup> Röntgenuntersuchungen sind sinnvoll, um gravierende Veränderungen der Magenentleerung, gastrische Obstruktionen, Neoplasien, Fremdkörper und Mukosadefekte zu detektieren. Diese Verfahren sind nicht geeignet, um Feinheiten der Magenentleerung zu beobachten.

### **3.2.2. Ultraschall**

Im Gegensatz zu den röntgenologischen Momentaufnahmen stellt der Ultraschall eine Untersuchungsmethode dar, die den Prozess der Magenentleerung sichtbar machen kann. In der Humanmedizin ist eine enge Beziehung zwischen gastrischen Entleerungsraten flüssiger und fester Medien durch Szintigraphie und Ultraschall nachgewiesen worden.<sup>97</sup> Die Magenentleerungsrate bei Ultraschalluntersuchungen wurde bestimmt durch die ständigen Wechsel des Volumens im Antrum. Was berücksichtigt werden muss ist, dass es bei den antralen Kontraktionen auch zu einem Rückfluss von Ingesta kommt, welche eventuell nicht präzise genug quantifiziert werden können. Ultraschalluntersuchungen sind bei Katzen möglich, aber die Interpretation der Ergebnisse erfordert einen geschulten und erfahrenen Untersucher. In der Literatur findet man nur exemplarisch dokumentierte Einzelfälle.<sup>91</sup> Die meisten Untersuchungen der Magenentleerung mittels Sonographie beziehen sich auf den Hundemagen. Die Beurteilung der Ergebnisse ist weder objektivier- noch reproduzierbar. Andere Studien haben wiederum gezeigt, dass die Ergebnisvariationen zwischen den verschiedenen Untersuchern nicht groß sind.<sup>98</sup> Die Ultraschalltechnik ist nicht in der Lage, flüssige und feste Medien eindeutig zu unterscheiden. Außerdem kann die Präsenz von Gas im Magen die Untersuchung erschweren.<sup>99</sup>

Die Hauptvorteile der Ultraschalluntersuchung des Magens in der Veterinärmedizin sind die Beobachtung der gastrischen Motilität in Echtzeit und der minimale Aufwand für das Tier. Ein weiterer Vorteil ist, dass es sich um eine nicht-invasive Methode handelt. Die letzten Studien bei verschiedenen Spezies haben gezeigt, dass Ultraschalluntersuchungen sinnvoll sein könnten, um die Entleerung flüssiger Medien aus dem Magen zu verfolgen,<sup>99,100</sup> beim Hund auch die Entleerung fester Medien.<sup>101</sup> Weitere Vergleichsstudien mit dem Goldstandard, der Radioszintigraphie, bei der Katze stehen noch aus.

### **3.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Vorteile der MRT-Untersuchungen sind die nicht-invasive Vorgehensweise<sup>1</sup> sowie die Möglichkeit der Herstellung eines dreidimensionalen Bildes des Magens. Es ist ebenfalls möglich, in Echtzeit sowohl die Darmmotilität, als auch die Entleerung von Ingesta darzustellen. Initial wurden MRT-Untersuchungen benutzt, um Störungen bei

der Entleerung flüssiger Medien aus dem Magen darzustellen. In der Humanmedizin ist ein Marker fester Nahrungspartikel beschrieben.<sup>1</sup>

Es gibt einige Studien, die sich in der Humanmedizin mit der Magenentleerung gesunder Menschen beschäftigen.<sup>102,103</sup> Ein großer Nachteil dieser Untersuchungsmethode in der Veterinärmedizin ist, dass eine Narkose des Tieres notwendig ist. Außerdem sind viel Aufwand und Personal notwendig, was die Untersuchung zusammen mit der Anschaffung des teureren MRT-Gerätes kostenintensiv macht. Durch diese Fakten wird eine Untersuchung der Magenentleerung mittels MRT in der normalen Praxis schlecht standardisierbar.

### **3.2.4. Radioszintigraphie**

Die Untersuchung der gastrointestinalen Motilität durch die Radioszintigraphie nach Nahrungsaufnahme einer mit einem radioaktiven Marker versehenen Testmahlzeit wurde das erste Mal 1966 beschrieben.<sup>104</sup> Die Radioszintigraphie ist zur Zeit festgelegt als „Goldstandard“, mit welchem alle anderen Methoden verglichen werden müssen.<sup>1</sup> Es existieren bereits Standardprotokolle und Referenzbereiche in der Humanmedizin für Magenentleerungszeiten. In der Tiermedizin gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Referenzbereiche und Standardprotokolle.<sup>2</sup> Die Szintigraphie wurde jedoch zur Untersuchung der Magenentleerung bei einer Vielzahl von Tieren eingesetzt. Hier zu nennen sind Hunde, Katzen, Pferde, Ratten, Affen und Schweine.<sup>1</sup> Das eingesetzte Radioisotop ist häufig <sup>99m</sup>Tc (Technetium-99m), gebunden an verschiedenste Trägersubstanzen. Hierzu zählen unter anderem Schwefel, Zinn, Albuminkolloid, Disofenin oder Mebrofenin. Auch <sup>111</sup>In (Indium-111) wird als Radioisotop verwendet. Dieses kann an Diethyltriamin, Triamine oder Pentacetsäure (DPTA) gebunden sein. Radionuklide haben unterschiedliche Halbwertszeiten, welche von 6 Stunden bis zu 2 Tagen variieren. Das Prinzip der Untersuchung beruht darauf, die durch die Radioisotope abgegebene Strahlung zu messen. Je nach Isotop werden Gammastrahlen verschiedener Energiestufen emittiert.

Dieses Verfahren ermöglicht die Einzeluntersuchung der Magen-Darmpassage fester oder flüssiger Substrate. Es ist jedoch auch möglich, gleichzeitig die Passage fester und flüssiger Ingesta in einer Mahlzeit zu untersuchen. Dies erfordert den Einsatz verschiedener Radioisotope, die unterschiedliche Gammastrahlenenergie-stufen abgeben. Die Voraussetzung ist, dass das verwendete Radiopharmazeutikum eine

festen, unauflösbaren Bindung mit der Testmahlzeit eingeht und nicht absorbiert werden kann. Bei der Katze wurden im Allgemeinen  $^{99m}\text{Tc}$ -Disofenin<sup>17,39,94,105</sup> und  $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenin<sup>106</sup> in in vivo und in vitro Studien mit wechselnder Effizienz verwendet.<sup>1</sup> Für die Katze existieren multiple Studien der Magenentleerung mittels Szintigraphie.<sup>10,17-19,39,94,96,105,106</sup> Die Marker für feste Nahrungsbestandteile sind meist in Leber oder Ei eingebacken worden, welches dann mit Dosenfutter oder Fleisch vermengt wurde. In den meisten Studien wurden die Tiere 12-24 Stunden vor Aufnahme der markierten Testmahlzeit gefastet, um zu gewährleisten, dass der Magen der Tiere zu Beginn der Studie leer war. Aufnahmen von rechts und links lateral wurden genauso aufgezeichnet wie Aufnahmen des Magens von ventral.<sup>94</sup> Die Messungen erfolgten in verschiedenen Zeitintervallen (meist alle 15,<sup>17</sup> 20<sup>94</sup> oder 30<sup>39</sup> Minuten) mittels einer Gammakamera. Die radioaktiven Counts in der Region des Magens wurden aufgezeichnet, in der Regel in Zeitintervallen von 6-9 Stunden. Die Daten wurden mittels eines integrierten nuklearmedizinischen Computersystems erfasst.<sup>1</sup> Die Magenregion kann als „Region of Interest“ (ROI) manuell<sup>17</sup> oder mittels Computer<sup>10</sup> festgelegt werden.<sup>1</sup>

Es sind Korrekturrechnungen notwendig, um den radioaktiven Zerfall des Isotops während der Testreihe mit einzurechnen. Bewegungen des Tieres näher an den Kollimator heran oder weiter von diesem weg führen ebenfalls zu einer Varianz der gemessenen Counts. Dies macht es manchmal schwierig, die LAG-Phase zu erkennen.<sup>107</sup> Auch Überlappungen des Magens mit Darmabschnitten kann zu einer Verfälschung im Sinne von zu hoch gemessener Aktivität im Magenbereich führen.<sup>96</sup> Um möglichst präzise Daten zu erhalten, werden die Counts in der ROI gegen die Gesamtcounts gerechnet, fakturiert aufgetragen und mittels einer Zerfallskorrektur gegengerechnet.<sup>2</sup> Mathematische Kurvenmodelle werden verwendet, um die Ergebnisse modellartig aufzutragen und um Koeffizienten zur Bestimmung der Magenentleerungsrate zu erstellen.<sup>2</sup> Protokolle für die Katze wurden erstellt.<sup>19</sup> Alternativ kann die Prozentzahl der verbleibenden Isotope im Magen nach den Fixzeiten, wie zum Beispiel von 2 und 4 Stunden, bestimmt werden und anhand dessen die Magenentleerungsrate errechnet werden.<sup>95</sup> Diese Kalkulation reduziert die Anzahl der Scans und hat gezeigt, dass sie eine hohe Verlässlichkeit hat.<sup>95</sup> Eine große Problematik bei der Anwendung dieser Methode stellt die Notwendigkeit dar mit radioaktiven Stoffen umgehen zu müssen. Auch der kosten- und

arbeitsintensive Aufwand, der nötig ist, um sich mit einer Radioszintigraphie auszustatten, macht die Methode für die normale Praxis uninteressant.

### **3.2.5. Elektrische Impedanzmessungen**

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Magenentleerungsrate nutzt das Prinzip des elektrischen Widerstandes aus. Während der Kontraktionswellen des Magens ändert sich die elektrische Impedanz, welche gemessen werden kann. Somit kann indirekt die Magenentleerungsrate bestimmt werden. Impedanz-Epigastrographie (IE) und "Applied Potential Tomography" (APT) wurden experimentell genutzt. Hierbei wird um die Magenregion die Fluktuation von Spannungsverläufen nach Aufnahme einer Testmahlzeit gemessen.<sup>1</sup> Je mehr Mageninhalt (Volumen), desto höher ist der gemessene elektrische Widerstand. Der nun folgende exponentielle Abfall des Widerstandes stellt eine indirekte Messmethode der Magenentleerung dar. APT benutzt ein Multielektrodengerät, um das Abdomen einzuschließen, während die Impedanz-Epigastrographie mit nur zwei Paar Standardelektroden aus der Echokardiographie auskommt.<sup>2</sup> Bei beiden Techniken ist von Nachteil, dass sie eine sehr hohe Anfälligkeit für Störungsartefakte durch schon minimale Körperbewegungen aufweisen.<sup>2</sup> Der Gebrauch der Methode der Impedanz-Epigastrographie ist in der Tiermedizin bei der Katze beschrieben.<sup>9</sup>

### **3.2.6. Magen Tracer**

Für Tracerstudien müssen meist invasive Methoden eingesetzt werden. Bei den Probanden muss ein Zugang gelegt werden, der eine Entnahme von Magen- oder Darminhalt möglich macht. Dann werden in definierten Zeitabständen Proben aus einem oder mehreren Magen-Darmabschnitten genommen. Zuvor wird eine Testmahlzeit verabreicht, die eine definierte Konzentration einer stabilen, nicht resorbierbaren Markersubstanz enthält. Oro- oder nasogastrische Sonden ermöglichen Entnahmen von Ingesta. Aber auch Fisteln oder Katheter, welche durch die Magen- oder Darmwand gelegt worden sind, stellen potentielle Entnahmemöglichkeiten dar. Veränderungen in den Konzentrationen der Marker werden herangezogen, um die Magenentleerungsrate zu kalkulieren. Diese Methode ist weit verbreitet, um die gastrointestinale Transitzeit bei Katzen unter experimentellen Bedingungen zu ermitteln.<sup>1,10,68,108</sup> Tracer fester Phasen sind unverdauliche Bestandteile,<sup>1</sup> radioaktiv markiertes Futter, gefriergetrocknetes Futter

und Chromoxid.<sup>12</sup> Marker flüssiger Phasen sind Polyethylenglykol und Phenolrot.<sup>1,109</sup> Diese Tracer-Studien liefern gute reproduzierbare Ergebnisse. Das Problem dieser Methodik stellt die Notwendigkeit der Entnahmegерäte dar, welche nicht nur durch den Stress der Tiere zu veränderten Magenentleerungszeiten, sondern auch durch die Manipulation des Magen-Darmtraktes selber zu Verfälschungen der Transitzeit führen kann. Daher ist diese Methode Laborstudien vorbehalten.<sup>2</sup>

### **3.2.7. Plasma Tracer**

Bei Plasmatracer-Studien nutzt man die Eigenschaften von Stoffen aus, dass sie über den Magen-Darmtrakt in die Blutbahn resorbiert werden. Diese Tracer müssen stabil sein, und sie dürfen die Magenentleerungsrate nicht beeinflussen. Nachteil dieses Verfahrens ist die Notwendigkeit, einen Venenzugang für serielle Blutabnahmen zu legen. Ein häufig verwendeter Plasmatracer ist Paracetamol (Acetaminophen). Paracetamol wird schlecht im Magen, aber schnell im Duodenum absorbiert und beeinflusst die Magenentleerungsrate nicht.<sup>1</sup> Der Paracetamol Absorptionstest ist beschrieben worden, um sowohl die Magenentleerungsrate fester, als auch die flüssiger Nahrungsbestandteile zu bestimmen.<sup>1</sup> Nach der oralen Aufnahme einer definierten Paracetamollösung wird die Paracetamolkonzentration im Blut in definierten Abständen gemessen. Anhand der Testwerte wird indirekt die Magenentleerung berechnet.<sup>1</sup> Dieser Test wurde mit der Szintigraphie beim Menschen verglichen, jedoch ist das Testverfahren bis jetzt noch nicht bei Katzen beschrieben. Die Paracetamolkonzentration wird im Serum mittels Chromatographie ermittelt. Ein Nachteil des Tests ist, dass die Methode noch nicht validiert worden ist für die Magenentleerung fester Phasen. Die geringgradige Absorption des Paracetamols im Magen könnte ebenfalls zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.<sup>1</sup> Ein weiterer Nachteil ist, dass das Paracetamol Verstoffwechslungsvorgängen unterliegt. Das heißt, dass sowohl Erkrankungen des Darms als auch der Leber, welche Passagestellen für den Wirkstoff darstellen, die Ergebnisse des Tests verfälschen können.<sup>2</sup>

### 3.2.8. Atemtests

Ein Atemtest wurde erstmals bei der Katze 1998 beschrieben.<sup>110</sup> Das Prinzip des Atemtests besteht darin, Isotope zu verwenden, die Stoffwechselprozesse im Körper mit durchlaufen, anschließend abgeatmet werden und in der Ausatemluft gemessen werden können. Vor 25 Jahren wurden Atemtests mit radioaktiven Markersubstanzen wie zum Beispiel dem Carbon-Isotop  $^{14}\text{C}$  durchgeführt, um die exokrine Pankreas- und Leberfunktion zu bestimmen und die intestinale Reabsorption zu verfolgen. Das Problem dieses Markers waren die Nebenwirkungen der hohen Radioaktivität. Eine Weiterentwicklung verlässlicherer Tests mit stabilen Isotopen wurde daher vorangetrieben. Es kam zum Einsatz von stabilen nicht-radioaktiven Isotopen, wie zum Beispiel  $^{13}\text{C}$ .<sup>111</sup>

Die Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie / Isotope ratio mass spectrometry (IRMS) wird eingesetzt, um den Unterschied zwischen der Molekularmasse des natürlich vorkommenden  $^{12}\text{C}$  gegen die Molekularmasse des Tracerelements  $^{13}\text{C}$  aufzutragen. Neuere Techniken wie Nicht-dispersive-isotopenselektive Infrarot-Spektroskopie (NDIRS) wurden entwickelt, welche schneller arbeiten, deutlich günstiger in der Anschaffung sind und ähnlich genaue Ergebnisse liefern.<sup>1</sup>

Die Etablierung des Atemtests in der Humanmedizin erfolgte durch die Untersuchung von Patienten auf *Helicobacter pylori* -Infektionen.<sup>112</sup> Auch in der Tiermedizin erfolgten entsprechende Studien.<sup>113</sup> Bei Menschen wurden Atemtests eingesetzt, um die Leberfunktion zu bestimmen,<sup>114</sup> die exokrine Pankreasfunktion,<sup>115</sup> die oro-caecale Transitzeit zu bestimmen,<sup>116</sup> die verschiedenen intestinalen Enzymaktivitäten darzulegen<sup>117</sup> und auch Magenentleerungsraten zu bestimmen.

Der  $^{13}\text{C}$ -Oktansäure-Atemtest ( $^{13}\text{C}$ -OSAT) wurde das erste Mal 1993 beim Menschen beschrieben, um die Magenentleerung fester Phasen zu verfolgen.<sup>52</sup> Er wurde beim Menschen mit der Szintigraphie<sup>118</sup> und auch mit der Sonographie<sup>31</sup> verglichen. Beim Hund erfolgte ebenfalls ein Vergleich mit einer Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der Magenentleerung.<sup>101</sup> Der Test ist auch bei der Katze beschrieben.<sup>12</sup>  $^{13}\text{C}$ -markierte Substrate, mit welchen Studien zur Magenentleerung durchgeführt worden sind, sind unter anderem Harnstoff, Natriumacetat, Oktansäure, N-Benzoyl-L-tyrosyl-1- $^{13}\text{C}$ -L-Alanin und Aminopyrine.

Das Prinzip dieses Tests beruht darauf, dass Oktansäure eine mittellangkettige Fettsäure ist, welche im Magen-Darmtrakt verdaut wird. Es kommt zu einem Eintritt des markierten Kohlenstoffs in den Bikarbonatpool des Körpers. Über die Leber wird es in die Lunge weitertransportiert, und das Isotop taucht anschließend in der Ausatemluft wieder auf. Die Aufnahme in den Bikarbonatpool verursacht einen kurzzeitigen Abfall bei der Isotopenmessung. Studien an Hunden<sup>22</sup> haben verlässliche Korrekturfaktoren zur Kompensation dieses Phänomens erbracht. Doppelmarkierungen von Testmahlzeiten, wie in der Szintigraphie beschrieben, sind nur möglich, wenn gleichzeitig ein <sup>13</sup>C-Substrat und zusätzlich ein radioaktives <sup>14</sup>C-Isotope verwendet werden.<sup>52</sup> Dies ist jedoch in Deutschland nicht zulässig. Innovationen beim Gebrauch von <sup>13</sup>C-Atemtests beinhalten die Verwendung neuerer Substrate wie *<sup>13</sup>C-spirulina*,<sup>1</sup> einer Alge, die kultiviert werden kann.

Der Vorteil von Atemtests ist, dass sie schnell und einfach durchzuführen sind und keine besondere Ausbildung erfordern.<sup>1</sup> Atemproben können von den Probanden mittels Atemmasken,<sup>12,119,120</sup> mit nasalen Sonden<sup>22</sup> oder durch Verbringung des Tieres in eine Atemluftsammlungskammer<sup>121</sup> gewonnen werden.

<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ist ein in der Natur sehr selten vorkommendes Isotop. Futtermittelsorten, welche Zuckerrohr oder Mais beinhalten, die natürlicherweise <sup>13</sup>C enthalten können, sollten bei der Fütterung vermieden werden. Trotzdem sollten Basalwerte von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> als Ausgangswert in der Ausatemluft bestimmt werden. Studien beim Hund in Tierkliniken in England haben aber gezeigt, dass trotz der Verfütterung <sup>13</sup>C-reicher Futtermittel die <sup>13</sup>C-Auscheidung vernachlässigbar gering bleibt.

Acht Isotope des Kohlenstoffs sind bekannt, aber nur <sup>12</sup>C and <sup>13</sup>C sind stabil. <sup>13</sup>C ist ein Isotop mit 6 Protonen und 7 Neutronen und hat ein natürliches Vorkommen von 1,1% am gesamten Kohlenstoffvorkommen, so dass alle <sup>13</sup>C-Atemtests gegen den Hintergrund des natürlich vorkommenden Isotops aufgetragen werden können.<sup>118</sup> Die Erstellung eines Atemtests zur Beurteilung der Magenentleerung mittels eines stabilen Isotops setzt die Aufnahme eines <sup>13</sup>C-markierten Substrates voraus, welches schnell absorbiert und zu <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> metabolisiert wird, und nach der Magenentleerung einen stabilen, detektierbaren Anstieg in seriellen Proben in der Ausatemluft verzeichnen lässt.<sup>2</sup> Es wird postuliert, dass wenn die Magenentleerungsrate der

limitierende Schritt der Absorption und Exkretion des  $^{13}\text{C}$ -markierten Substrates darstellt, das Auftauchen des Isotops in der Ausatemluft eine Reflexion der Rate und Geschwindigkeit der Magenentleerung darstellt.<sup>52</sup> Alle anderen metabolischen Prozesse sind vernachlässigbar schnell und konstant.<sup>119</sup>

Messungen der Magenentleerung fester Phasen mittels  $^{13}\text{C}$ -OSAT wurden bei Pferden,<sup>119,122</sup> Ponys,<sup>120</sup> Hunden,<sup>22</sup> Katzen<sup>12</sup> und Mäusen<sup>121</sup> durchgeführt. Dieser Atemtest wurde mit der Szintigraphie verglichen bei Pferden<sup>119</sup> und mit dem Ultraschall bei Hunden.<sup>101</sup> Inter- und intrasubjektive Variabilitäten beim Hund waren gering<sup>22</sup> und vergleichbar mit vorherigen Studien durchgeführt mit der Szintigraphie.<sup>1</sup> Der Test zeigte sich sensitiv bei der Magenentleerung auch bei Variationen der Nahrungszusammensetzung bei Hunden und Pferden.<sup>2,22</sup>

Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der einfachen und nicht invasiven Durchführbarkeit. Die Testmahlzeiten sind normalen Mahlzeiten angeglichen, und weder Untersuchungsprozess noch Marker stellen ein Gesundheitsrisiko dar. Ein weiterer Vorteil ist die Stabilität des in der Ausatemluft gewonnen  $^{13}\text{CO}_2$ , was auch eine Untersuchung der Proben Tage bis Wochen nach Durchführung des Tests ermöglicht.<sup>2,118</sup>

#### $^{13}\text{C}$ -NAAT ( $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest)

Wegen seines unangenehmen Geschmacks wird Oktansäure schlecht von den Patienten akzeptiert und sollte als Fettsäure immer frisch zubereitet werden. Oktansäure wird als Fettsäure im Magendarmtrakt anders resorbiert als Natriumacetat und unterliegt den Resorptionskriterien von Fettsäuren. Die Absorptionsrate von Fettsäuren im Duodenum stellt eventuell somit einen zeitlimitierenden Faktor dar. Der  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest ( $^{13}\text{C}$ -NAAT) scheint diese Probleme zu umgehen.<sup>123</sup> Es konnte gezeigt werden, dass dieser Test akkurat die Magenentleerung von flüssigen Phasen bei Mensch und Hund und von halbfesten Phasen beim Menschen reflektiert.<sup>2,124</sup> Natriumacetat wird von der Magenwand nicht aufgenommen,<sup>118</sup> aber im Dünndarm über  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und pH-unabhängige Mechanismen resorbiert,<sup>124</sup> wonach es zu  $^{13}\text{CO}_2$  metabolisiert wird, welches über den Bikarbonat-pool in die Ausatemluft gelangt.

Der  $^{13}\text{C}$ -NAAT wurde benutzt, um bei Hunden die Magenentleerung flüssiger Phasen mit der Szintigraphie zu vergleichen.<sup>124</sup>

## 4. Ziel der Studie

Diese Studie soll den nicht-invasiven  $^{13}\text{C}$ -NAAT für die Magenentleerung halbfester Phasen bei Katzen validieren und mit der gastrischen Radioszintigraphie vergleichen. Ziel dieser Studie war es, den  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest als einfach anwendbare, kostengünstige, nicht-invasive Methode zur Bestimmung der Magenentleerung bei der Katze zu etablieren. Diese Methode könnte als einfaches diagnostisches Verfahren dem Haustierarzt in der Routinepraxis helfen, sowohl primäre Erkrankungen des Verdauungsapparates zu detektieren, als auch Erkrankungen zu erkennen, welche sekundär zu einer Verzögerung der Magenentleerung führen. Hier zu nennen sind beispielsweise Magen-Darmentzündungen, Neuropathien oder zum Beispiel ein Diabetes mellitus. Der Atemtest könnte hier die bestehenden Untersuchungsmethoden zur Diagnose insbesondere metabolischer Erkrankungen des Körpers ergänzen.

Der Goldstandard zur Ermittlung der Magenentleerungsrate, die Szintigraphie ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Szintigraphie), wurde dazu mit dem  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest verglichen. In der Humanmedizin ist eine Vielzahl verschiedener Methoden zur Bestimmung der Magenentleerungsrate etabliert. Aktuell existieren keine Untersuchungsmethoden um die Magenentleerung der Katze in der Routinepraxis bestimmen zu können. Eine simple Bestimmungsmethode der Magenentleerungsrate und eventuell eine Festlegung entsprechender Referenzbereiche wäre wünschenswert.

Im Jahre 2008 veröffentlichte die amerikanische Gesellschaft für Neurogastroenterologie und die Gesellschaft für Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit vielen Universitäten Amerikas ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll für die Bestimmung der Magenentleerung mittels Szintigraphie in der Humanmedizin. Hier werden Untersuchungszeitraum, Testmahlzeit (in der Regel Rührei) und Markersubstanz vorgegeben. Dieses Standardprotokoll ist in Tabelle 2 angegeben.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Unteres Normallevel für die gastrische Retention</b>	<b>Oberes Normallevel für die gastrische Retention</b>
0.5 h	70%	
1 h	30%	90%
2 h		60%
3 h		30%
4 h		10%

Tabelle 2: Untersuchungsprotokoll für die Bestimmung der Magenentleerung mittels Szintigraphie in der Humanmedizin

Für die Atemtestdiagnostik existieren solche Protokolle noch nicht, wären aber wünschenswert für Mensch und Tier.

## **II. Material und Methoden**

### **1. Katzen (Probanden)**

Alle in die Studien aufgenommenen 12 Katzen wurden klinisch untersucht, und zusätzlich wurde ein komplettes Blutbild vor der ersten Messung erstellt. Die Katzen wurden eine Woche vor Durchführung der Messungen mit Fenbendazol über 3 Tage entwurmt (50 mg/kg). Bei den Tieren handelte es sich um kastrierte Kater der Rasse Europäisch Kurzhaar. Es erfolgte zeitgleich die Messung des Atemtests und der Szintigraphie. An jedem Tier wurden zwei Testreihen an insgesamt zwei direkt aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

### **2. Zusammensetzung der Testmahlzeit**

Als Testmahlzeit wurde ein kommerzielles Katzenfutter (a/d Hills®) verabreicht. Der Kalorienbedarf der Katze wurde mittels der folgenden Formel errechnet:<sup>125</sup>

Grunderhaltungsbedarf: Berechnung für junge - mittelalte Katzen:

**Ruhebedarf/ Tag:**

in kJ:  $1,2 \text{ (Faktor für Ruhebedarf)} \times 293 \times ((\text{kg})^{0,75})$

Die berechnete Futtermenge wurde halbiert, da von einer zweimaligen Fütterung des Tieres am Tag ausgegangen wurde.

Vor der Fütterung wurde die Testmahlzeit mit 250 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  (Institut für Nuklear Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Prof. Dr. R. Bauer) und 50 mg  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) über 5 Minuten mit einem handelsüblichen Haushaltsmixer durchmischt. Technetium wurde am Tag der Messung an eine kolloidale Albumin-Lösung (Solco-Nanokoll®; Sorin-Biomedica, München, Deutschland) gebunden. Um die Homogenität der Verteilung von Technetium mit dem Futterbrei zu überprüfen, erfolgte eine Szintigraphie des Futternapfes.



Abbildung 5: Katze bei Aufnahme der Testmahlzeit

### 3. Studiendesign

Nach 12 Stunden Fastenzeit, um einen leeren Magen zu garantieren, wurde die mit  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat vermischte Testmahlzeit morgens zwischen 8 und 9 Uhr verabreicht. Wasser stand den Tieren zur freien Verfügung. Die Tiere waren einzeln in einem ruhigen Raum, in einer Flugbox untergebracht. In diese Box waren sie schon am Vortag verbracht worden, damit die Tiere sich an die neue Umgebung gewöhnen konnten. Wasser und ein Katzenklo sowie eine weiche Unterlage standen die ganze Zeit zur Verfügung. Während der gesamten Testphase über zwei Tage hielt sich das Tier in diesem Raum auf. Dieses Vorgehen reduzierte das Stressniveau der Tiere am Untersuchungstag. Die Tiere wurden nur für die Fütterung und für die Durchführung der Messungen aus der großen Box entnommen.

Die ersten zwei Atemproben wurde vor (-2 Minuten) und unmittelbar nach (0 Minuten) der Futteraufnahme der gesamten Testmahlzeit genommen (Basisproben). Anschließend wurden Atemproben zunächst über 4 Stunden alle 30 Minuten, dann über weitere 2 Stunden stündlich und zum Schluss noch 2 Mal alle 2 Stunden genommen. Insgesamt erfolgte pro Katze somit eine Messung über 10 Stunden. Die Szintigraphie erfolgte jeweils direkt nach der Entnahme der Atemprobe.

Für die Szintigraphie wurde die Katze auf die Liegefläche über dem parallelen Loch-Kollimator einer großflächigen Gammakamera (Philips Gamma Diagnost Tomo®; Philips Medical Systems GmbH, Hamburg) in Sternallage verbracht. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Bauch des Tieres möglichst nah dem Kollimator anliegt.

## **4. <sup>13</sup>C-Natriumacetat Atemtest**

### **4.1. Testprobenentnahme**

Die Atemproben wurden mittels einer Atemmaske genommen. Die Maske bestand aus Plexiglas und hatte ein weiches Gummiende, welches auf die Nase des Tieres aufgesetzt werden konnte. Die Nase wurde durch das Gummiende luftdicht umschlossen. An die Maske wurde ein selbst konstruiertes Rückschlagventil in einem transparenten, schmalen, röhrenförmigen Plastikstück eingebaut. Über eine kleine Öffnung in diesem Plastikstück waren die Tiere in der Lage Raumluft einzusatmen. Auf das Ende wurde ein Schraubaufsatz angesetzt. An diesen Schraubaufsatz konnten die Probenröhrchen (Labco Exetainer Breath Test Vials, UK) zur Gewinnung der Atemprobe angeschlossen werden. Die Ausatemluft gelangte über das Rückschlagventil in die Probenröhrchen.

Die Maske wurde auf die Nase des Tieres aufgesetzt, und die Tiere atmeten normal ca. 30 Sekunden in das Probenröhrchen. Eine ausreichende Füllung mit Atemluft und Verdrängung der Raumluft konnte gut an einem Beschlagen der Innenseiten mit Atemkondensat festgestellt werden. Anschließend wurde das Probenröhrchen abgeschraubt und sofort mit dem zugehörigen Schraubverschluss verschlossen. Dann wurden die Proben wenige Tage bei Raumtemperatur gelagert und zur weiteren Messung mittels IMRS in das Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen verbracht.



Abbildung 6: Entnahme der Atemprobe

#### **4.2. Messung der Atemproben mittels Isotopenverhältnis Massenspektrometrie (IMRS)**

In der kontinuierlichen IRMS wird  $^{13}\text{CO}_2$ -Gas aus der Atemprobe nach gaschromatographischer Auftrennung (GC) und ggf. Trocknung kontinuierlich in das IRMS geleitet und gemessen (Isoprime Microgas, GV Instruments, Wythenshawe, UK). Für die Messung wird die Exetainer-Membran mit einer Hohlneedle durchstoßen und das Röhrchen mit Reinst-Helium unter Druck gesetzt, um Kontaminationen der Probe durch Umgebungsluft auch bei perforierter Membran auszuschließen. Dies ermöglicht die mehrfache Messung desselben Probencontainers. Es werden nur wenige Milliliter der Atemluftprobe für eine Messung benötigt. Im IRMS wird das variable Verhältnis  $^{45}\text{CO}_2$  zu  $^{44}\text{CO}_2$  aus dem Atemgas mittels eines definierten Referenzgases, welches über ein Gegendruck-Ventilsystem zu jeder Messung zugegeben wird, in Verhältnis zu einem von der IAEA vorgegebenen Standard gesetzt (sog. Delta-Wert). Hierbei erfolgt im Rahmen der Auswertung (Software: IonVantage 1.1 von GV Instruments, Wytenshave UK und Excel 2007SP1 von Microsoft, Unterschleissheim) die Korrektur um die natürlicherweise auftretenden  $^{17}\text{O}$ - und  $^{18}\text{O}$ -Isotope, u.a. mittels Craig-Dekonvolution. Der Baseline-Delta-Messwert wird als Null-Messwert angesetzt und zu allen folgenden Messwerten nur noch die Differenz (Delta-over-Baseline, DOB) angegeben.

### 4.3. Formeln der Atemtest- Analyse

#### $\delta$ (Delta) Wert

Dieser Promille-Wert ist definiert als der Isotopen-Quotient  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  in der Atemprobe ( $R_{\text{Sample}}$ ), bezogen auf den Referenz-Isotopen-Quotienten in einem Standard-Gas ( $\text{CO}_2$ -frei:  $R_{\text{STD}} = 0.0112372$ ).

(PDB oder entsprechend kalibriertes Reinst- $\text{CO}_2$ )

$R = (^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)$ , dabei ist  $R_{\text{Sample}}$  das Verhältnis im Probengas,  $R_{\text{Reference}}$  ( $R_{\text{R}}$ ) das Verhältnis im Referenzgas bzw im PDB von 0,0112372.

$$\Delta = (R_{\text{Sample}}/R_{\text{STD}} - 1) \times 1000 \text{ ‰}$$

$$\text{DOB} = \Delta\delta = \delta_{\text{Basis}} - \delta_{\text{Probe}}$$

Aufgelöst nach  $R_{\text{Sample}}$  ( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ) in der Probe lautet die Gleichung somit:

$$R_{\text{Sample}} = [ (\delta / 1000) \times 0,0112372 ] + 0,0112372$$

## 5. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Kolloid Radioszintigraphie

Die Szintigramme sind in einer Matrixgröße von 512 x 512 x 8 Pixel erstellt worden. Die Pixelgröße war 2,27 mm. Bei Vormessungen wurde die Testmahlzeit zunächst mit nur 150 mBec  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  versetzt, und die Sequenzdauer war auf 10 Sekunden festgelegt worden. In diesem Zeitrahmen musste gewährleistet werden, dass sich das Tier nicht bewegte. Konnte eine Bewegung der Katze nicht verhindert werden, wurde unmittelbar eine neue Belichtungssequenz gestartet. Schnell stellte sich jedoch heraus, dass die Geduld der Tiere oft nicht ausreichte, ungeduldet 10 Sekunden still auf dem Kollimator zu verweilen. Es erfolgte eine Festlegung der gemessenen Counts von mindestens 50.000. Korrigiert wurde dies durch eine Anpassungsrechnung durch das Massenerfallsgesetz. Die Menge des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  musste auf 250 mBq erhöht werden, um über den Zeitraum der Magenentleerung ausreichend viele Counts in der Szintigraphie liefern zu können. Um die Magen-Darmpassage über 10 Stunden verfolgen zu können, musste die Dauer der Aufnahme sequenz gegen Ende der Messungen verlängert werden. Berücksichtigt werden muss auch hier die zeitliche Beschränkung des Versuchs durch den Zerfall des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nach dem Massenerfallsgesetz. Eine längere Magenentleerungsstudie wäre mit diesem Substrat kaum möglich. Zwischen den Aufnahmen wurde das Tier wieder zurück in seine Aufenthaltsbox verbracht.



Abbildung 7 Katze auf dem Kollimator der Szintigraphie

### 5.1. Auswertung der Radioszintigraphie- Sequenzen

Die Szintigraphiebilder wurden als Dicom<sup>®</sup> Datensatz mit der integrierten Software der Gamma-Kamera (Pegasys<sup>®</sup> Inc.; Tokyo; Japan) gespeichert. Eine Auswertung der Bilder erfolgte mit dem Programm ImageJ<sup>®</sup> (<http://rsb.info.nih.gov/ij>). Zunächst wurden Helligkeit und Kontrast für jedes Bild in einer Standard-Prozedur angepasst. Anschließend erfolgte eine Vergrößerung der Bilder, um eine optimale Ansicht des Magens zu erhalten. Bei einer guten Abgrenzbarkeit des Magens wurde dieser manuell umfahren und so eine „Region of interest“ (ROI) eingezeichnet. Es folgte eine Auszählung der radioaktiven Counts in dieser umschriebenen Region. (Abbildung 8)

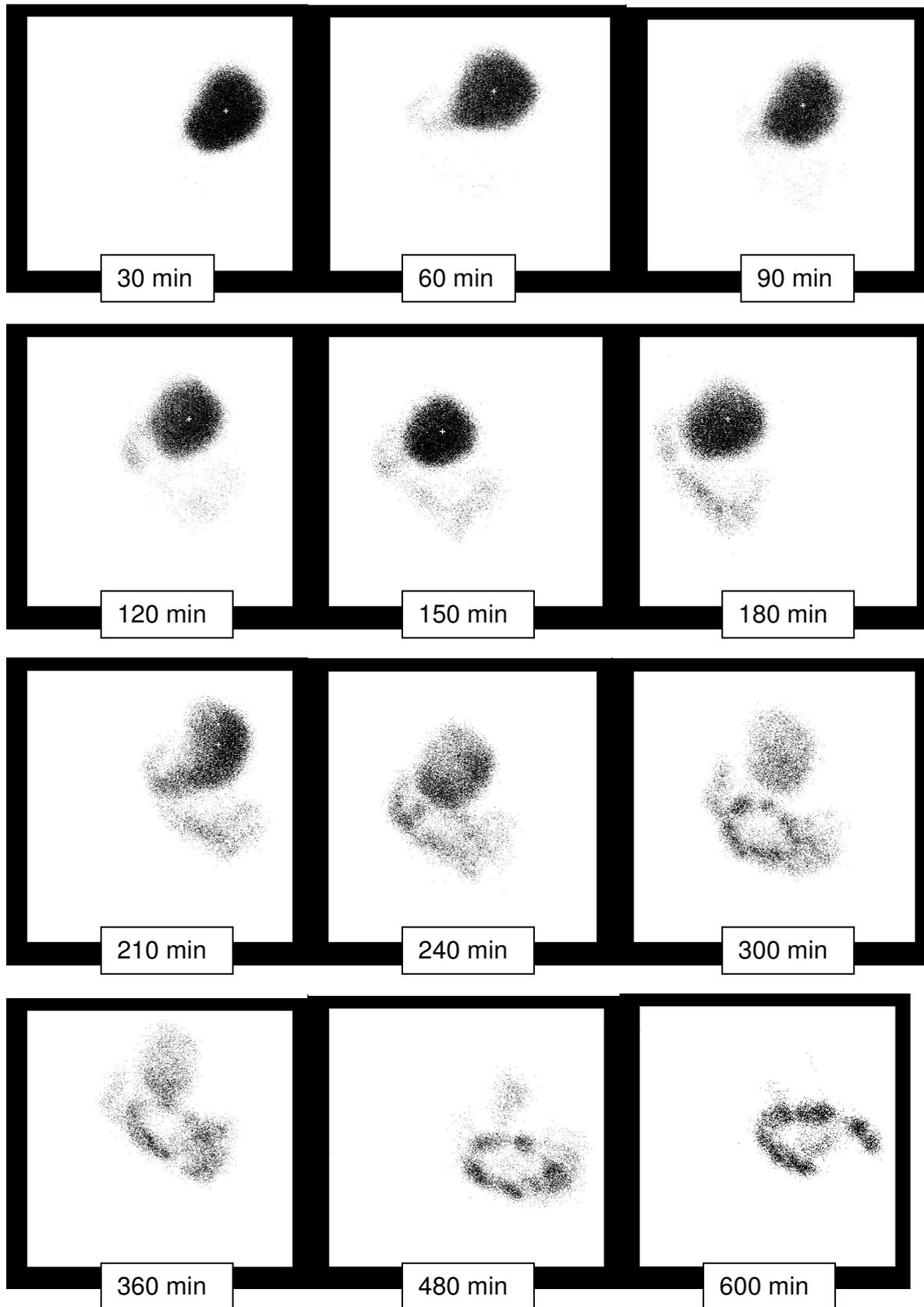


Abbildung 8: Beispiel mit Negativkontrast zur Darstellung der Magenentleerung der Katze mittels Szintigraphie:

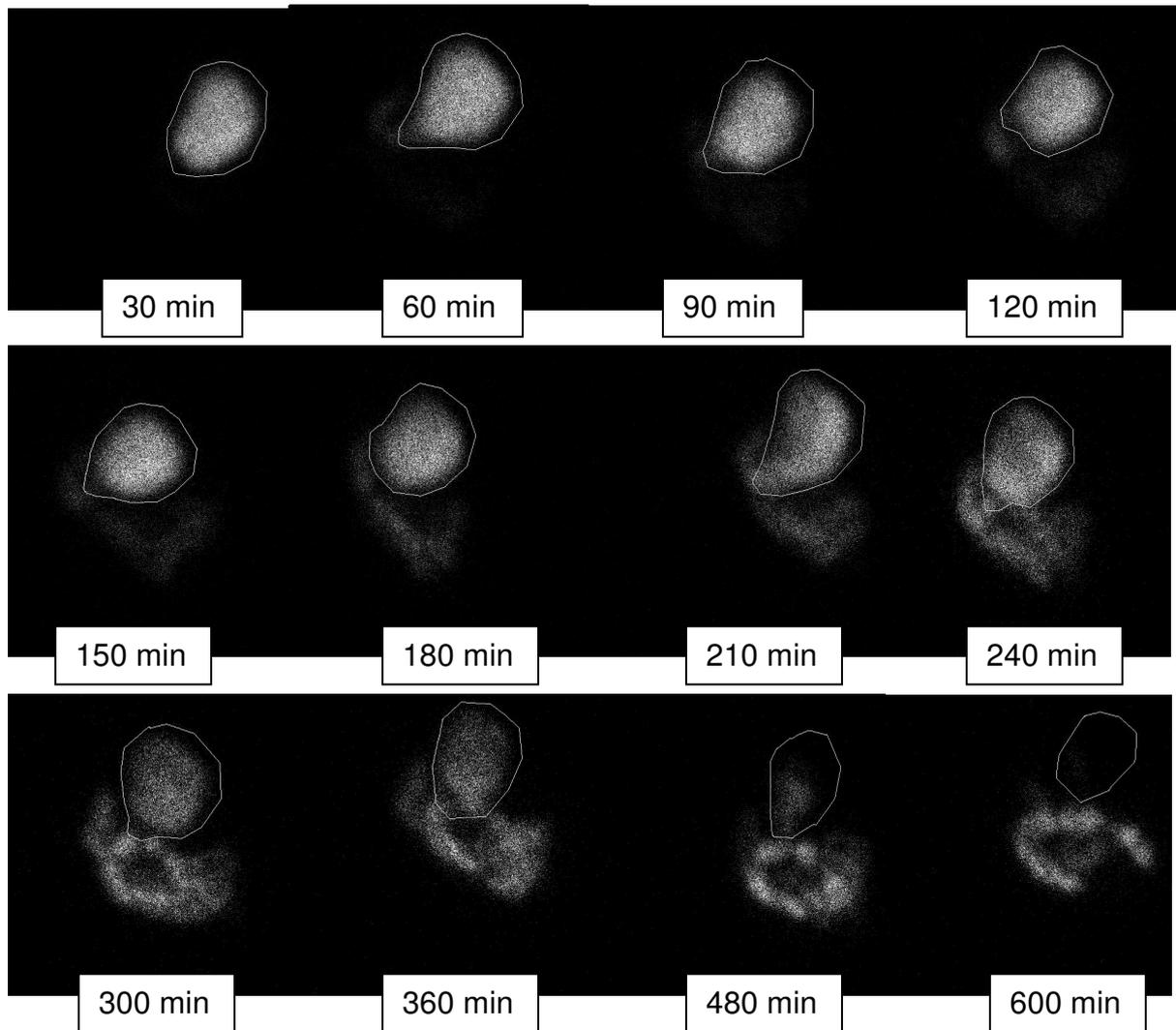


Abbildung 9: Beispiel mit Positivkontrast zur Darstellung der Magenentleerung der Katze mittels Szintigraphie mit eingezeichnetem ROI

## 5.2. Radioaktives Zerfallsgesetz

Als nächstes wurde der radioaktive Zerfall von  $^{99m}\text{Tc}$  über die Zeit mit Hilfe des Gesetzes des radioaktiven Zerfalls errechnet. Die Zerfallswahrscheinlichkeit kann mit der Halbwertszeit ausgedrückt werden.

$$A = A_0 * e^{-\lambda * \frac{t}{T}}$$

Gesetz des radioaktiven Zerfalls:

A: Radioaktivität

$A_0$ : Radioaktivität zum Zeitpunkt 0

T: physikalische Halbwertszeit von  $^{99m}\text{Tc}$  (= 6 Stunden)

t: vergangene Zeit

e: Euler'sche Zahl

$\lambda$ :  $-\ln(2)$

## 6. Statistische Auswertung

Die Datenverwaltung und Datenauswertung erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs der Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogramm Pakets BMDP/Dynamic, Release 8.1 durchgeführt.<sup>126</sup>

Weiterhin kam die Software Microsoft Office Excel (2003) zur Anwendung.

Zur Beschreibung der Daten wurden bei quantitativen, annähernd normalverteilten Merkmalen arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Zur statistischen Beschreibung der Wiederholbarkeit der Messungen wurde bei den angenähert normalverteilten Merkmalen eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Programm BMDP1D durchgeführt.

Die Untersuchung der Zusammenhänge erfolgte bei den quantitativen Merkmalen mit Hilfe von Korrelationsanalysen mit dem Programm BMDP6D unter Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) bzw. mit dem Programm BMDP3D zur Angabe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ).

Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  zugrunde gelegt, d.h. Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wird - wenn möglich - der exakte p-Wert angegeben.

## 6.1. Anwendung der Statistik

### Vergleich Atemtest-Atemtest (Messreihe 1 und Messreihe 2)

### Vergleich Szintigraphie-Szintigraphie (Messreihe 1 und Messreihe 2)

Um die Wiederholbarkeit der Messdurchgänge abschätzen zu können, wurde sowohl bei der Szintigraphie als auch beim Atemtest eine einfaktorielle **Varianzanalyse** mit zufälligem Effekt durchgeführt. Es wurden die Standardabweichungen zwischen den Wiederholungen innerhalb derselben Katze berechnet.

Außerdem wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die beiden Testreihen des Atemtests und für die beiden Testreihen der Szintigraphie berechnet.

Als AUC Modelle wurden beide Atemtestreihen interpretiert und ausgewertet, aber die Szintigraphie unterlief noch einer Spezifikation:

$$C(t) = \begin{cases} C_0 & \text{für } t \text{ in der LAG-Phase (Anfangsphase)} \\ a - b \cdot t & \text{für } t \text{ im Zeitraum mit näherungsweise linearer Entleerung} \\ 0 & \text{nach der kompletten Magenentleerung} \end{cases}$$

Mit :

$C(t)$  = Anzahl korrigierter Counts zum Zeitpunkt  $t$

$C_0$  = Anzahl korrigierter Counts zu Beginn (Magen gefüllt)

$a$  = y-Achsenabschnitt des linearen Verlaufs

$b$  = Steigungskoeffizient des linearen Verlaufs

Daraus lässt sich die Formel zur Schätzung des Zeitpunktes  $t_p$  ableiten, zu dem der Magen um den Anteil  $p$  entleert ist:

$$t_p = \frac{-[\min(C_0; a) \cdot (1 - p) - a]}{b}$$

Diese Spezifikation war notwendig, da ein Teil der Counts im Magen mehrfach gemessen wurde. Die Formel musste angepasst werden.

### **Vergleich Atemtest –Szintigraphie (Korrelationsanalyse)**

Die in der Szintigraphie und im Atemtest ermittelten Magenentleerungszeiten wurden nach Messdurchgängen getrennt mit der Rangkorrelation nach **Spearman** auf die Stärke ihres Zusammenhangs untersucht.

Das heißt es wurde mit jeweils 12 Tieren gerechnet, welche nacheinander 2mal gemessen wurden (n=12).

Als nächstes erfolgte die Berechnung der Korrelation (Spearman) von Atemtest und Szintigraphie unter der Annahme, dass die wiederholte Messung bei jedem Tier zu einem weiteren Tier gehören würde. Das heißt, es wurde so gerechnet als würde es sich um 24 Tiere handeln die je 1mal gemessen wurden (n=24).

### III. Resultate

#### 1. Katzen (Probanden)

Bei den teilnehmenden Katzen handelte es sich insgesamt um 12 Tiere, welche der Klinik für Kleintiere der JLU Gießen gehörten. Die Tiere waren zwischen 3 und 6 Jahren alt, und es handelte sich um kastrierte Kater der Rasse Europäisch Kurzhaar. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 4,6 kg und 5,9 kg (Tabelle 3).

<b>Nr.</b>	<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Rasse (Name)</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Geschlecht</b>
1	5,2	EKH (Brownie)	4	mk
2	4,5	EKH (Blacky)	4	mk
3	5,0	EKH (Cappuccino)	2	mk
4	5,5	EKH (Clarence)	4	mk
5	5,2	EKH (Mogli)	3	mk
6	5,5	EKH (Müsli)	2	mk
7	5,0	EKH (Muffin)	3	mk
8	5,2	EKH (Panther)	3	mk
9	5,5	EKH (Spike)	3	mk
10	5,9	EKH (Tony)	3	mk
11	5,9	EKH (Whitey)	2	mk
12	5,9	EKH (Willy)	2	mk

Tabelle 3 : Abkürzungen:  
mk = männlich kastriert, EKH = Europäisch-Kurzhaar Katzen

## 2. $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest

### 2.1. Testablauf beim $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat-Atemtest ( $^{13}\text{C}$ -NAAT)

Der Atemtest konnte erfolgreich bei allen 12 Katzen parallel zur Szintigraphie durchgeführt werden. Insgesamt erfolgten pro Tier 2 Messungen an 2 aufeinander folgenden Tagen. Die Testmahlzeit wurde von allen Tieren akzeptiert. Es musste kein Tier zwangsgefüttert werden.

Es konnte bei allen Tieren, wie im folgenden Diagramm (Abb. 10) dargestellt, ein deutlicher Anstieg  $^{13}\text{CO}_2$  in der Ausatemluft verzeichnet werden. Anstieg und Abfall der  $\Delta^{13}\text{C}$ -Werte können in einer Kurve als Modell dargestellt werden. Hierbei wird jedes  $^{13}\text{CO}_2$ -Molekül einmalig in der Ausatemluft gemessen. Das heißt, das  $^{13}\text{C}$ -Atom gelangt in den Magen-Darmtrakt, wird absorbiert und taucht in der Ausatemluft als  $^{13}\text{CO}_2$  ohne nennenswerte Latenzzeit wieder auf. Daher ist es möglich, die verschiedenen Zeitpunkte zu ermitteln an denen 25, 50 und 75% des Mageninhaltes aus dem Magen entleert sind, mittels der Methode AUC (Area Under the Curve). Die Werte wurden gewählt um fixe Werte für ein Magenentleerungsprotokoll zu erhalten.

### 2.2. Graphische Darstellung der Magenentleerung beim $^{13}\text{C}$ -NAAT

Kurvenverlauf der Messwerte (schematisch dargestellt) zur Bestimmung der Magenentleerung gegen die Zeit mittels Atemtest ermittelt bereits für Pferd und Hund durch den  $^{13}\text{C}$ -Octansäure- Atemtest.<sup>22,119</sup>

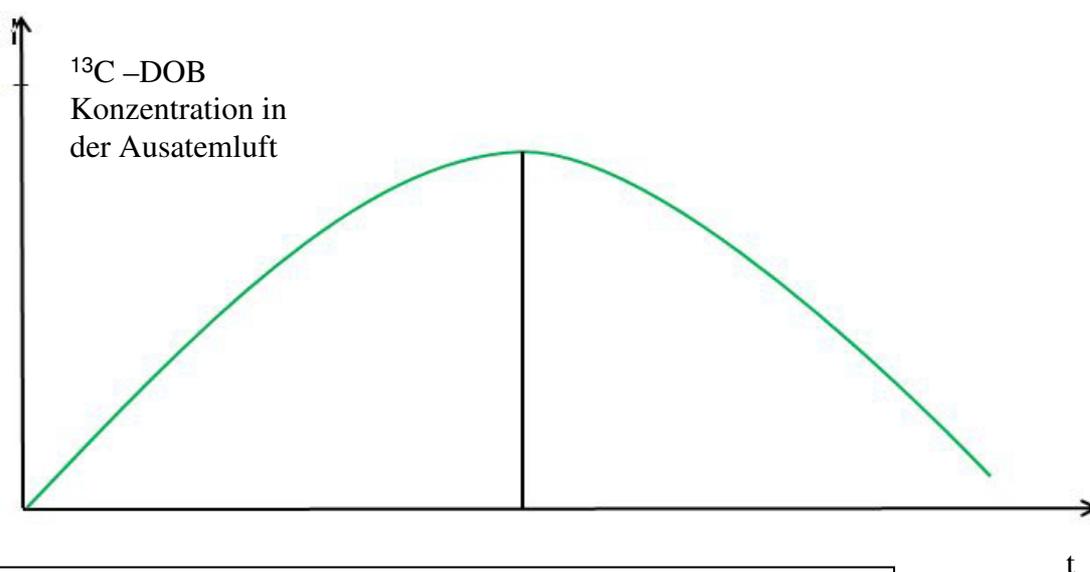


Abbildung 10: schematischer Kurvenverlauf beim Atemtest

Es konnten bei allen Tieren wie in den Diagrammen (Abb. 11 und Abb. 12) dargestellt, folgende Kurven beobachtet werden.

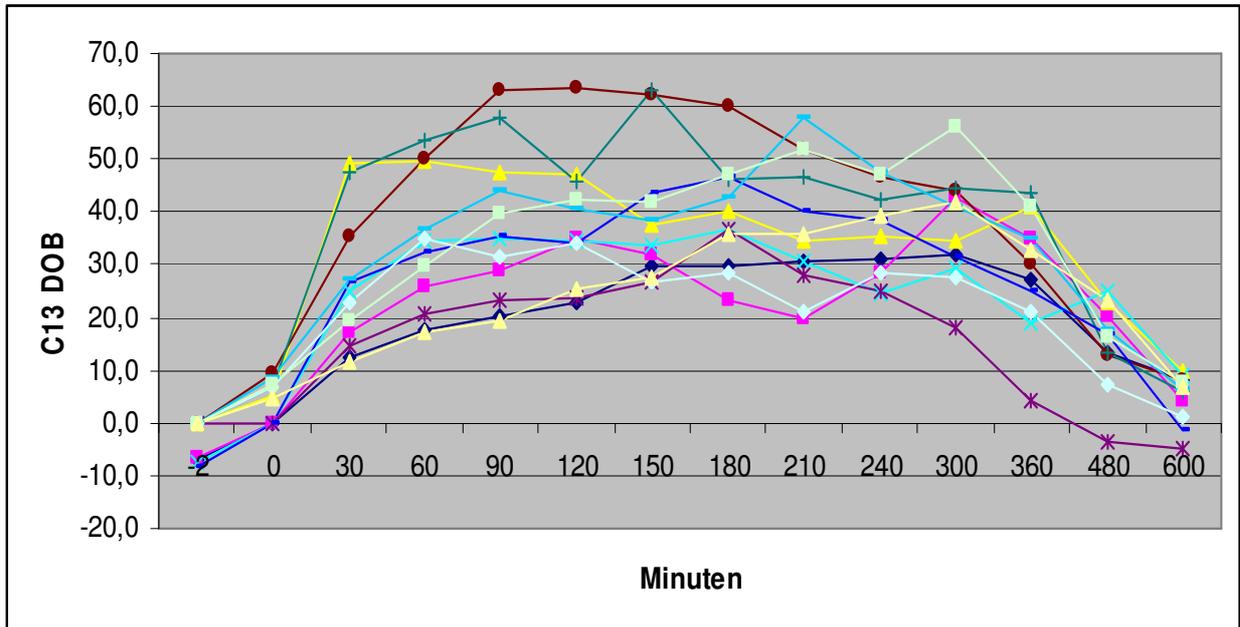


Abbildung 11:  $^{13}\text{C}$ -Natrium Atemtest aller 12 Katzen in der ersten Messung

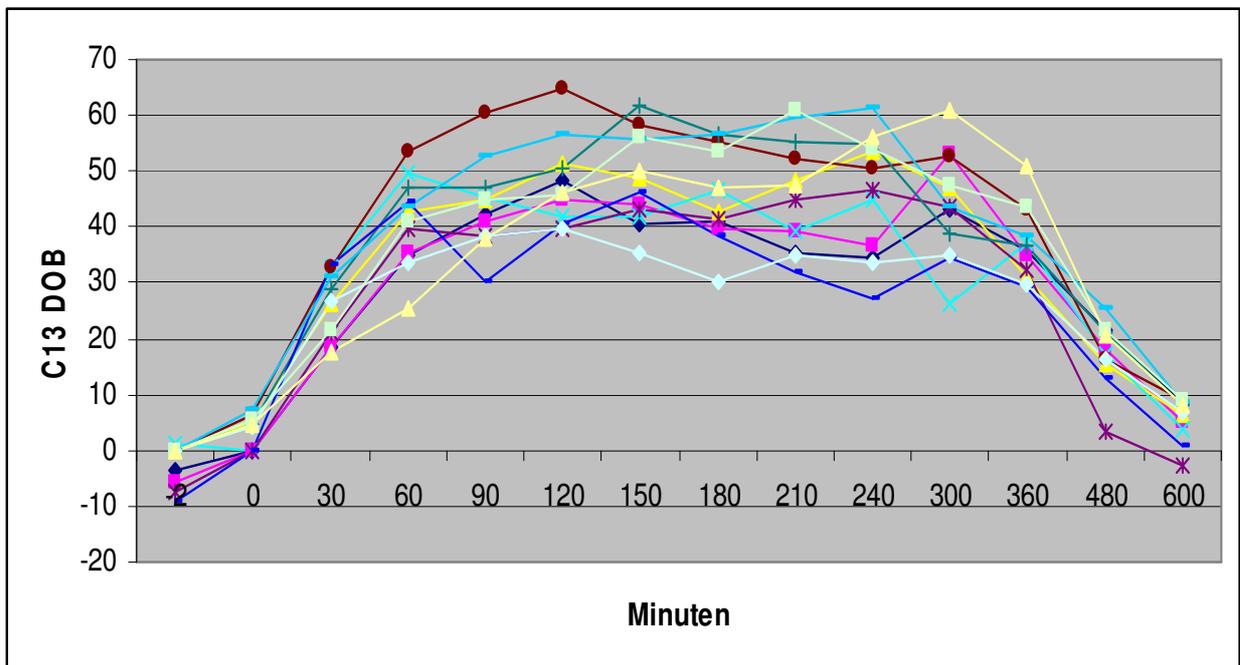


Abbildung 12:  $^{13}\text{C}$ -Natrium Atemtest aller 12 Katzen in der zweiten Messung

Was bei allen Katzen deutlich wurde ist, dass die Basalwerte erst nach über 500 Minuten wieder erreicht werden konnten. Die Peak-Konzentrationen wurden nach 30 bis 300 min erreicht.

Im Folgenden (Abb. 13) sind aus der 1. Messreihe die Katzen 5 und 6 aufgeführt um die zum Teil unterschiedlichen Atemkurven darzustellen. Sie zeigen verschiedene Zeiten bis zum Erreichen des Peaks (90 Minuten (Katze 6) und 180 Minuten (Katze 5)). Zusätzlich differieren sie zeitlich darin, wann jeweils die Magenentleerung beendet ist. Der Zeitpunkt, an dem der Basalwert erreicht wird, liegt bei 400 Minuten (Katze 5) und bei über 600 Minuten (Katze 6).

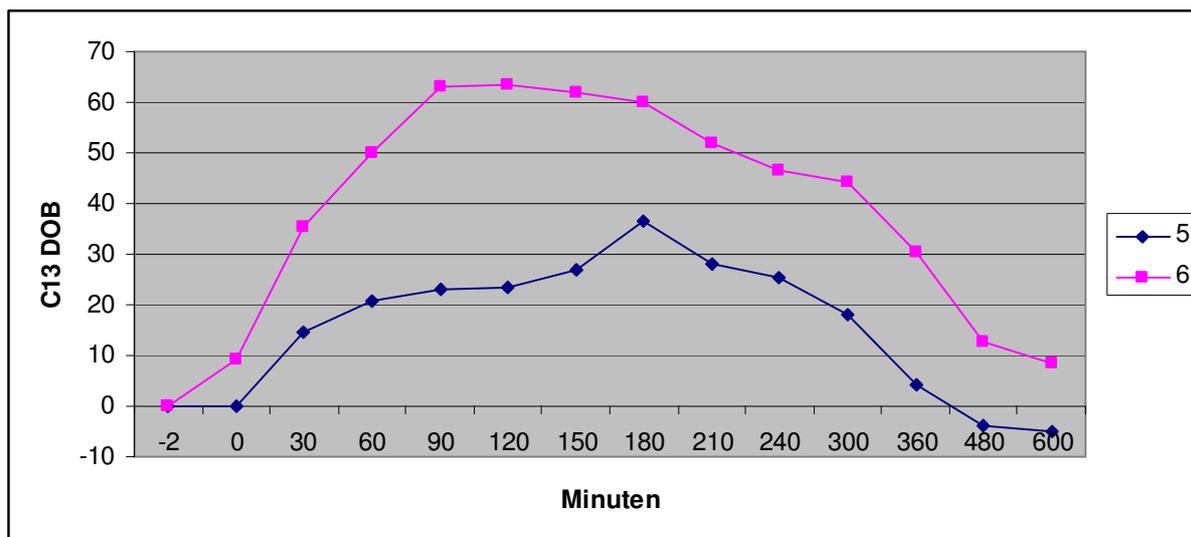


Abbildung 13: Katze 5 und 6 im Vergleich

### 2.3. Gastrische Entleerungsparameter beim <sup>13</sup>C-NAAT

In Tabelle 4 sind die durchschnittlichen Entleerungszeiten über die beiden Messdurchgänge der Atemtests aufgelistet.

	Durchschnittliche Entleerungszeit (min)	Standardabweichung (min)
25% Entleerung	136,5	19,9
50% Entleerung	238,8	27,7
75% Entleerung	350,7	38,1

Tabelle 4: Durchschnittliche Zeitpunkte an denen für beide Messungen bei allen Katzen (n =24) 25%, 50% und 75% des Mageninhaltes entleert sind.

Darstellung der durchschnittlichen Zeitpunkte zu welchen bei allen Katzen 25%, 50% und 75% des Mageninhaltes entleert sind:

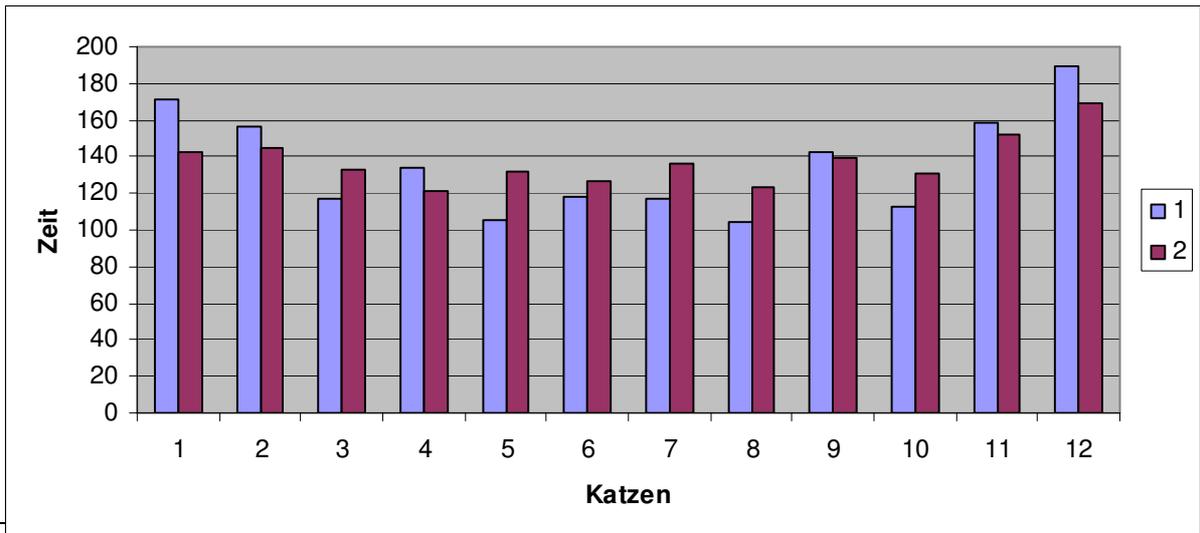


Abbildung 14: Zeitpunkt der 25% Magenentleerung aller Katzen im Vergleich 1. Zur 2. Messung

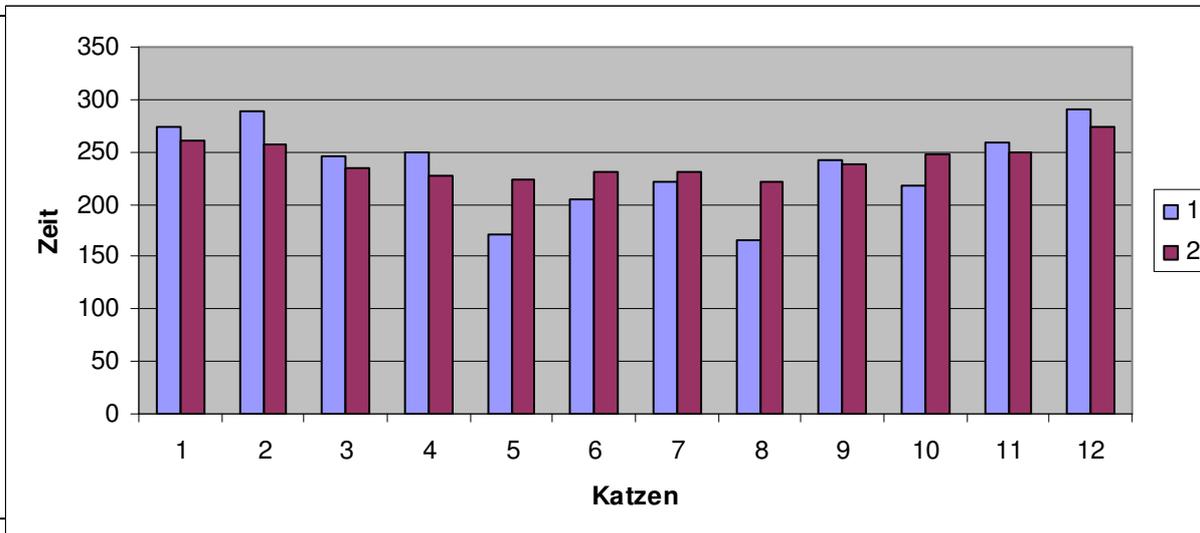


Abbildung 15: Zeitpunkt der 50 % Magenentleerung aller Katzen im Vergleich 1. Zur 2. Messung

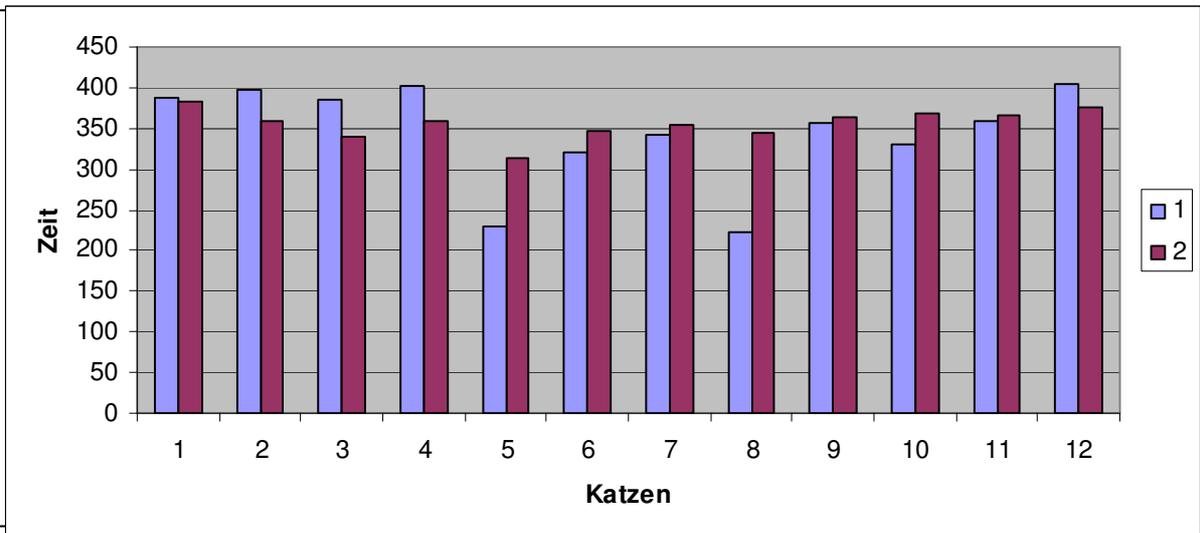


Abbildung 16: Zeitpunkt der 75% Magenentleerung aller Katzen im Vergleich 1. Zur 2. Messung

## 2.4. Vergleich der beiden Atemtestreihen

Um die Vergleichbarkeit der Durchgänge abschätzen zu können, wurde eine **Varianzanalyse** durchgeführt. Es fand eine Berechnung der mittleren Standardabweichung zwischen den Wiederholungen bei denselben Katzen statt.

**Für 25%** der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 152,40 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 12,3 Minuten bzw. bei 8,39%.

**Für 50%** der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 399,79 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 20,0 Minuten bzw. bei 7,36%.

**Für 75%** der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 1278,9 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 35,8 Minuten bzw. bei 8,38%.

In beiden Testreihen sind die Zahlen relativ identisch und reproduzierbar.

Daher wurde deren Korrelation näher betrachtet.

### Korrelation der beiden Atemtestreihen:

	r-Wert	p-Wert
Atemtest 25% Serie 1 versus Serie 2	0,847	<0,001
Atemtest 50% Serie 1 versus Serie 2	0,830	<0,001
Atemtest 75% Serie 1 versus Serie 2	0,677	0,016

Tabelle 5: Korrelation (Pearson) der Messwerte beider Atemtestreihen

Beide Testreihen sind signifikant über alle drei Zeitpunkte miteinander korreliert.

## 3. <sup>99m</sup>Techneium Kolloid Radioszintigraphie

### 3.1. Testablauf bei der <sup>99m</sup>Techneium Kolloid Radioszintigraphie

Die Szintigraphie zur Darstellung der Magenentleerung konnte erfolgreich bei allen 12 Katzen durchgeführt werden. Es erfolgten auch hier 2 Durchläufe parallel zu den Atemtests an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Wiederholbarkeit bei der Szintigraphie war gut, aber nicht so optimal wie beim Atemtest.

### 3.2. Graphische Darstellung der Magenentleerung bei der <sup>99m</sup>Technetium Kolloid Radioszintigraphie

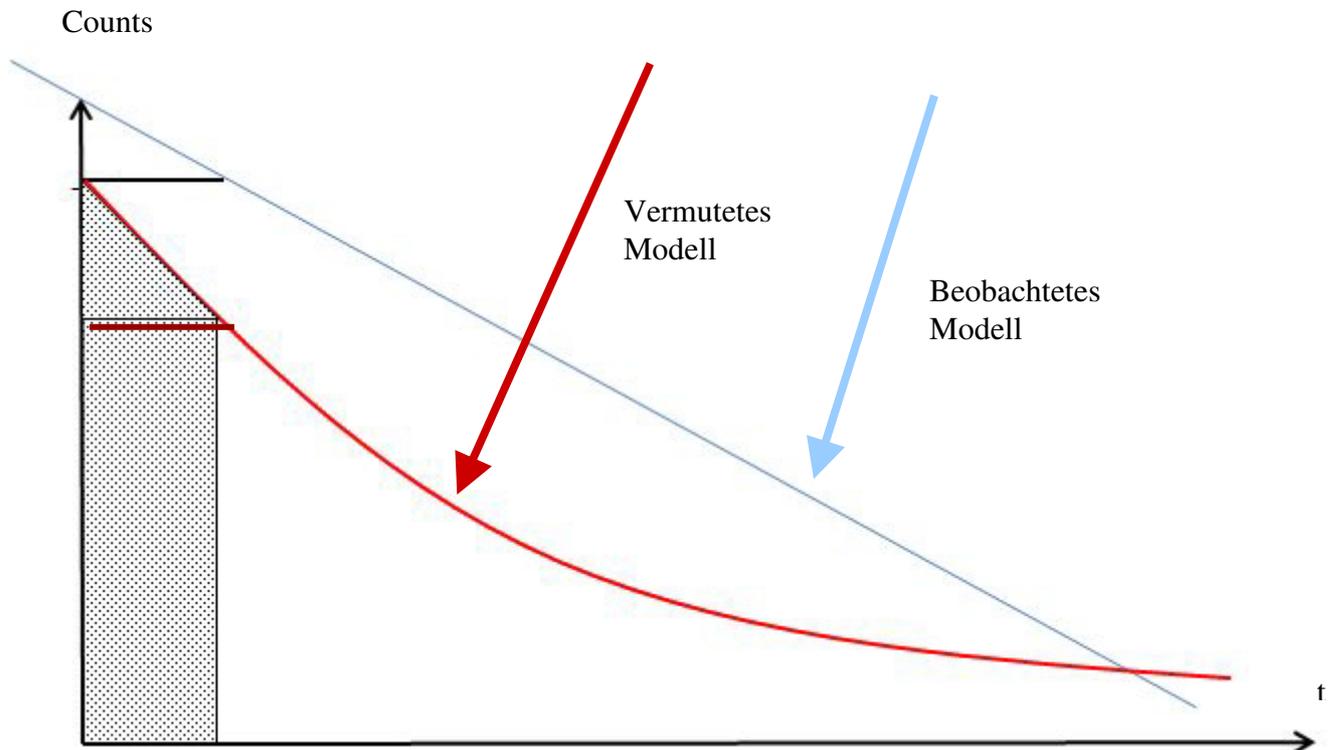


Abbildung 17: Schematische Darstellung des Kurvenverlaufs der Messwerte zur Bestimmung der Magenentleerung gegen die Zeit mittels Atemtest (vermutetes Modell).

Das in Abbildung 17 rot dargestellte vermutete Modell für die Magenentleerung fester Phasen<sup>2,7</sup> konnte nicht beobachtet werden. Das in dieser Studie statistisch berechnete Modell zeigte meist einen eher linearen Abfall der Counts (blauer Graph). Das vermutete Modell (Abb. 17) zeigte sich somit nicht identisch mit dem sich eigentlich darstellenden Graphen (Abb.18 und Abb. 19).

Der lineare Abfall konnte bei allen Tieren in beiden Messungen dargestellt werden (Abb.18 und Abb. 19).

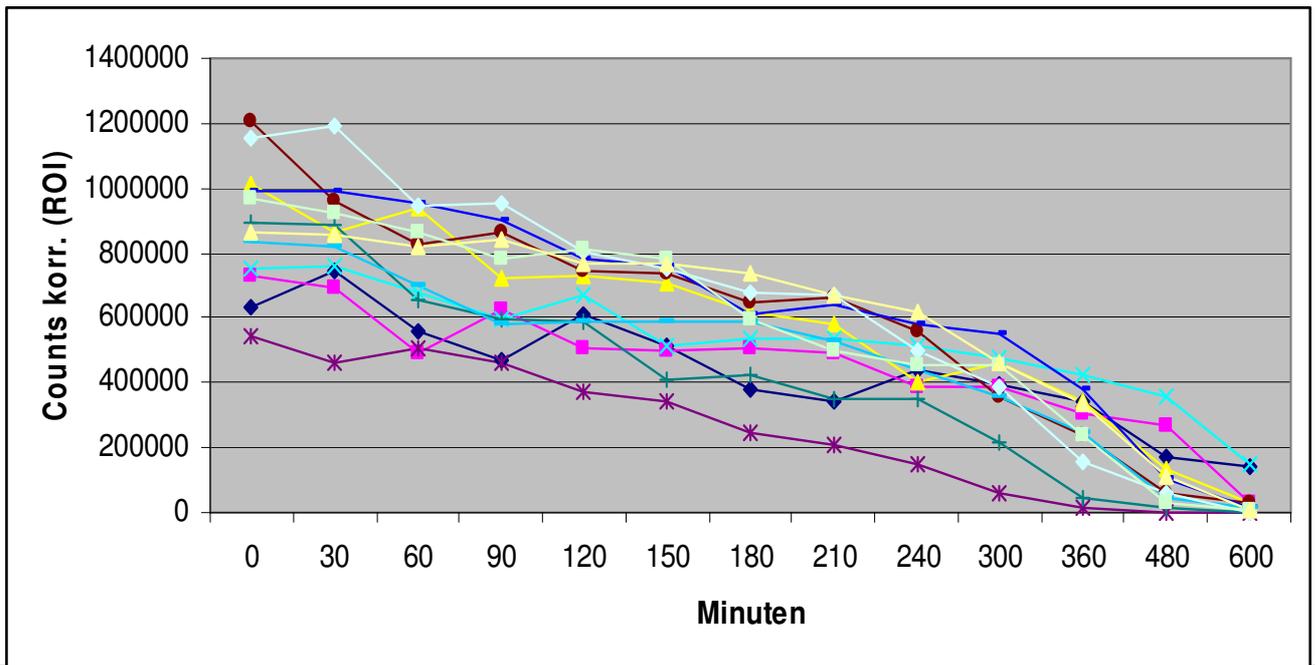


Abbildung 18:  $^{99}\text{Tc}$  Szintigraphie aller 12 Katzen in der ersten Messung

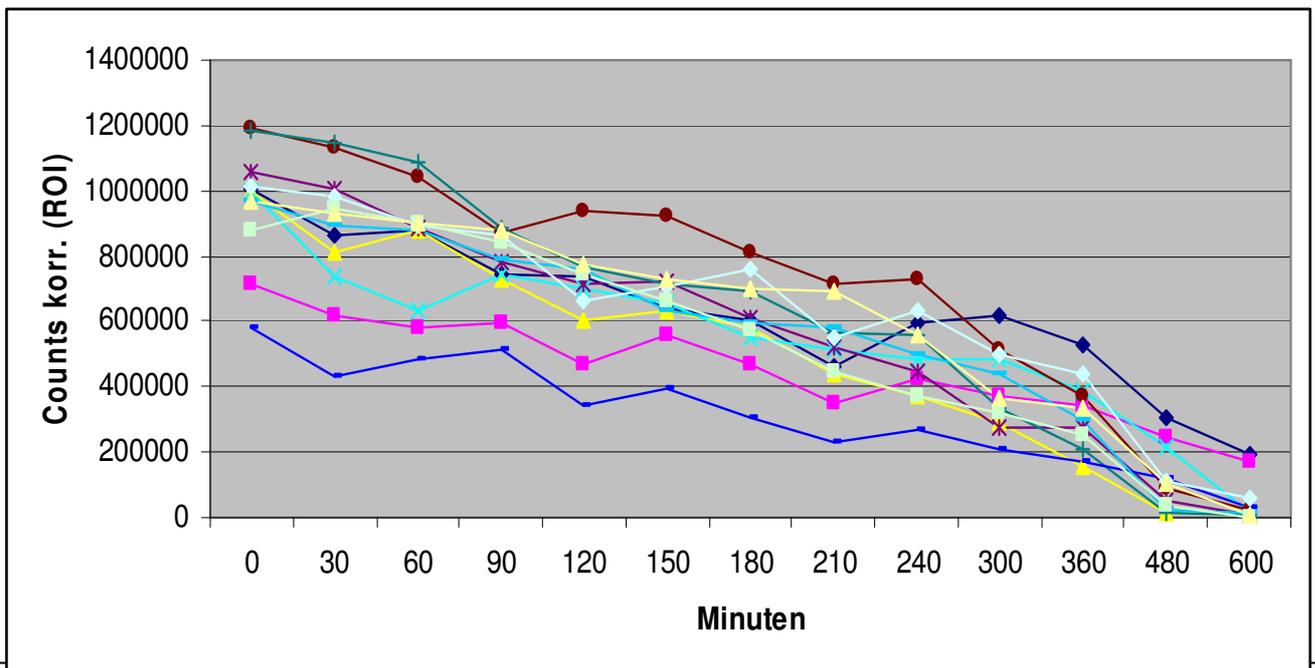


Abbildung 19:  $^{99}\text{Tc}$  Szintigraphie aller 12 Katzen in der zweiten Messung

Aufgeführt sind zwei Beispiele aus der ersten Messreihe für Katze 5 und 6, um den zum Teil unterschiedlichen Kurvenverlauf der Tiere vergleichen zu können. Katze 5 zeigt eher eine lineare Magenentleerungskurve, während Katze 6 erst einen eher exponentiellen Verlauf der Magenentleerungskurve aufweist. Nach 60 Minuten kann eine Lag-Phase verzeichnet werden, nach welcher es zu einem weiteren linearen Abfall der gemessenen Counts im Magen kommt. Bei 7 der 24 Messungen kann eine Lag-Phase angesprochen werden. Die anderen Messungen zeigen entweder einen linearen oder irregulären Verlauf.

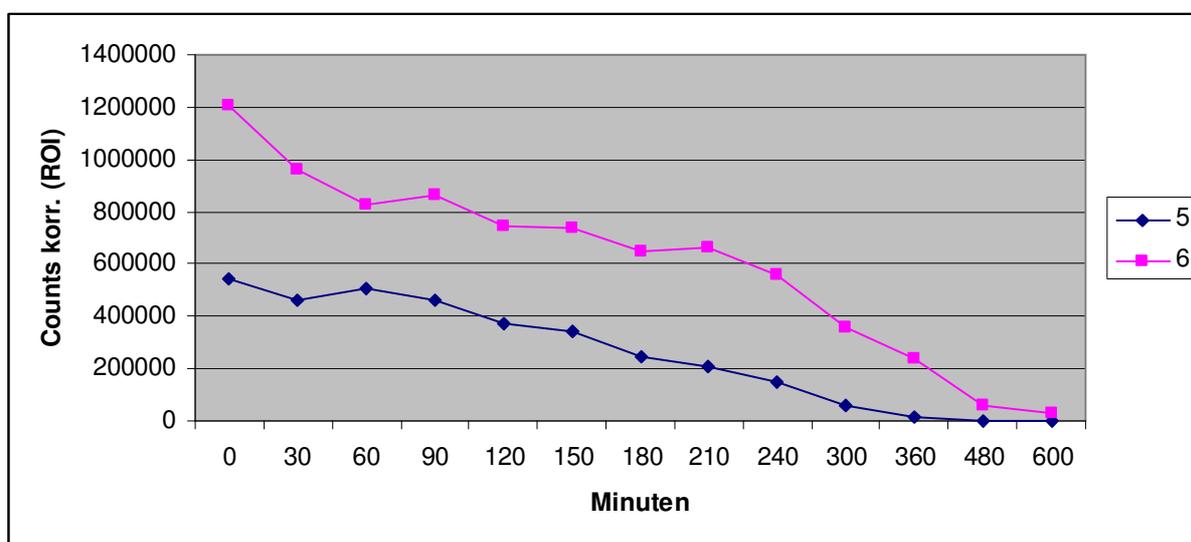


Abbildung 20: Katzen 5 und 6 im Vergleich

### 3.3. Gastrische Entleerungsparameter bei der <sup>99m</sup>Technetium Kolloid Radioszintigraphie

In Tabelle 6 sind die durchschnittlichen Entleerungszeiten über die beiden Messdurchgänge der Szintigraphie ((Messung 1 + Messung 2) / 2) aufgelistet.

	Durchschnittliche Entleerungszeit (min)	Standardabweichung (min)
25% Entleerung	143,2	31,8
50% Entleerung	275,8	58,6
75% Entleerung	408,4	88,0

Tabelle 6: Durchschnittliche Zeitpunkte zu denen 25%, 50% und 75% des Mageninhaltes entleert sind für beide Messungen bei allen Katzen (n=24)

Darstellung der durchschnittlichen Zeitpunkte zu denen bei allen Katzen 25%, 50% und 75% des Mageninhaltes entleert sind:

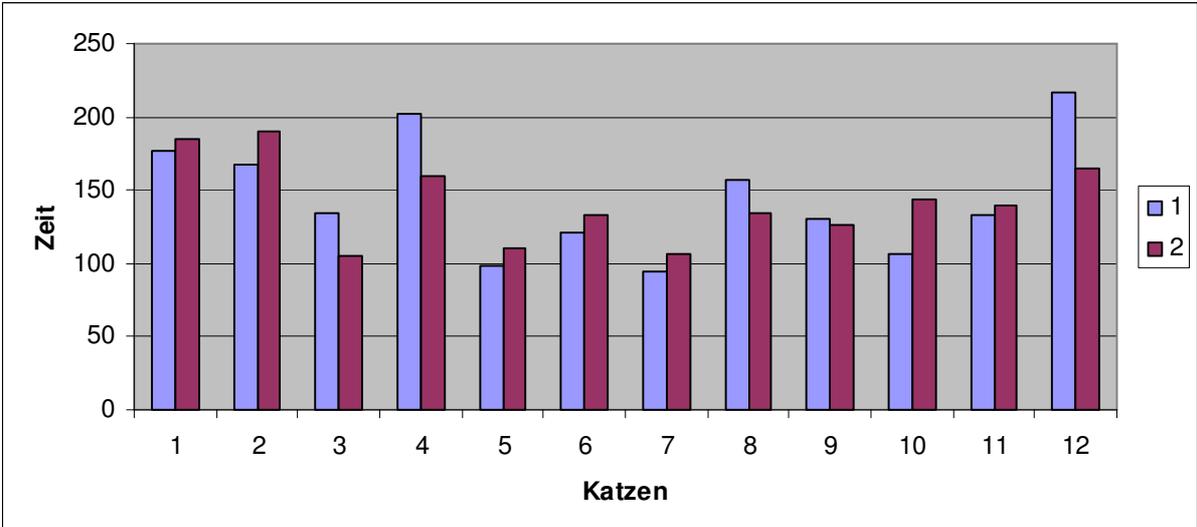


Abbildung 21: 25% Magenentleerung aller Katzen im Vergleich 1. zur 2. Messung

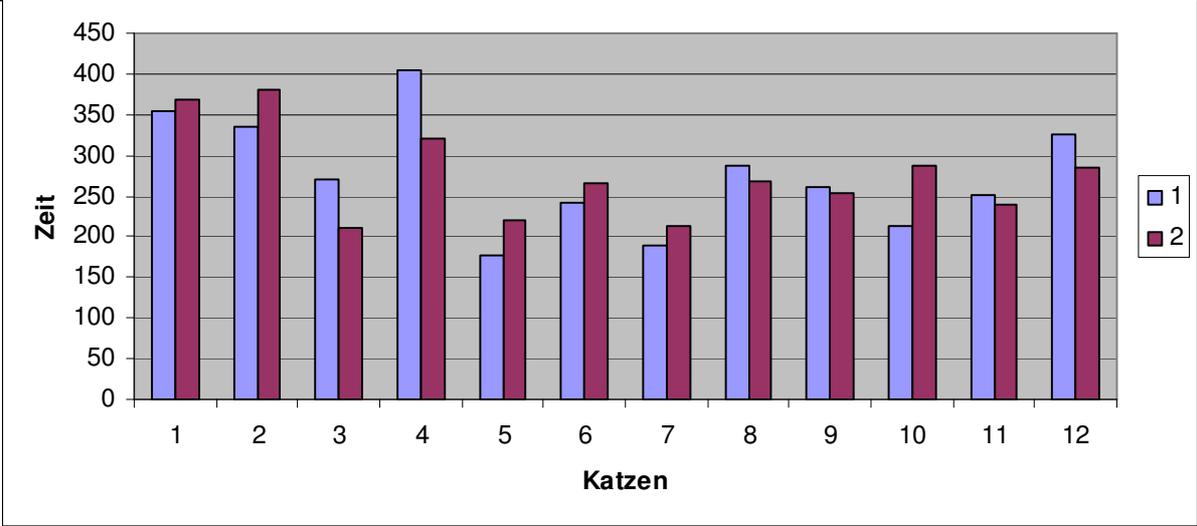


Abbildung 22: 50% Magenentleerung aller Katzen im Vergleich 1. zur 2. Messung

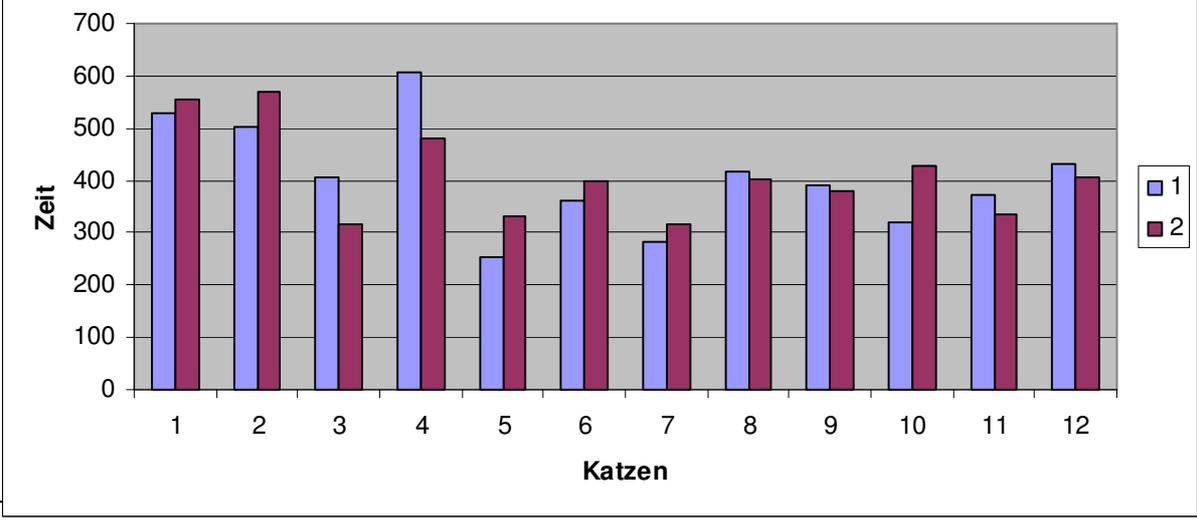


Abbildung 23: 75% Magenentleerung aller Katzen im Vergleich 1. zur 2. Messung

### 3.4. Vergleich der beiden Szintigraphiedurchläufe

Um die Vergleichbarkeit der Durchgänge abschätzen zu können, wurde eine **Varianzanalyse** durchgeführt. Es fand eine Berechnung der mittleren Standardabweichung zwischen den Wiederholungen innerhalb denselben Katzen statt.

**Für 25%** der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 345,57 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 18,6 Minuten bzw. bei 10,50%.

**Für 50%** der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 973,08 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 31,2 Minuten bzw. bei 9,78%.

**Für 75%** der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 2145,6 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 46,3 Minuten bzw. bei 9,70%.

### Korrelation der beiden Szintigraphietestreihen

Tabelle 7: Korrelation (Pearson) der Messwerte beider Szintigraphietestreihen

	r-Wert	p-Wert
Szintigraphie 25% Serie 1 versus Serie 2	0,728	0,007
Szintigraphie 50% Serie 1 versus Serie 2	0,746	0,005
Szintigraphie 75% Serie 1 versus Serie 2	0,749	0,005

Beide Testreihen sind signifikant über alle drei Zeitpunkte miteinander korreliert.

## 4. Gegenüberstellung von Atemtest und Szintigraphie

### 4.1. Vergleich der graphischen Modelle

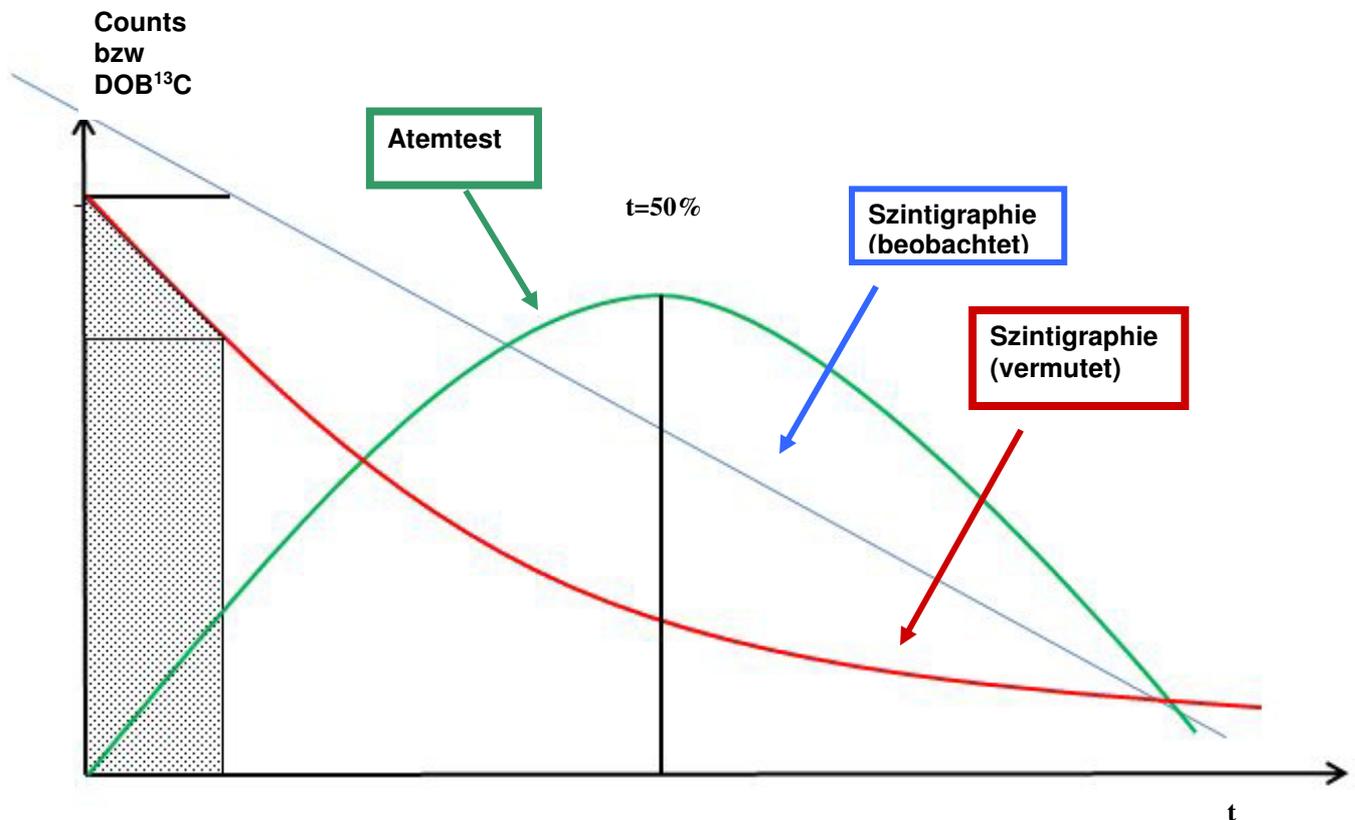


Abbildung 24: Vergleich der Modelle von Atemtest und Szintigraphie

Bei dem Vergleich beider graphischen Auftrugungen wurde deutlich, dass man zwar den Atemtest mit der Methode der AUC (Area under the curve) auswerten kann, die Szintigraphie jedoch nicht. Dies ist darin zu begründen, dass jeder Count bei der Szintigraphie in der ROI (Region of interest) bei jeder Messung mehrmals gemessen wird, beim Atemtest jedoch jedes Molekül nur einmal in der Ausatemluft auftaucht. Dies bedeutet, dass durch das mehrmalige Messen der gleichen Counts bei der Szintigraphie ein lineares Modell entsteht (siehe Abbildung 24 und 25).

Hierbei wird folgendes mathematisches Modell zur Beschreibung des Verlaufs der Countmessungen bei der Szintigraphie verwendet:

$$C(t) = \begin{cases} C_0 & \text{für } t \text{ in der LAG-Phase (Anfangsphase)} \\ a - b \cdot t & \text{für } t \text{ im Zeitraum mit näherungsweise linearer Entleerung} \\ 0 & \text{nach der kompletten Magenentleerung} \end{cases}$$

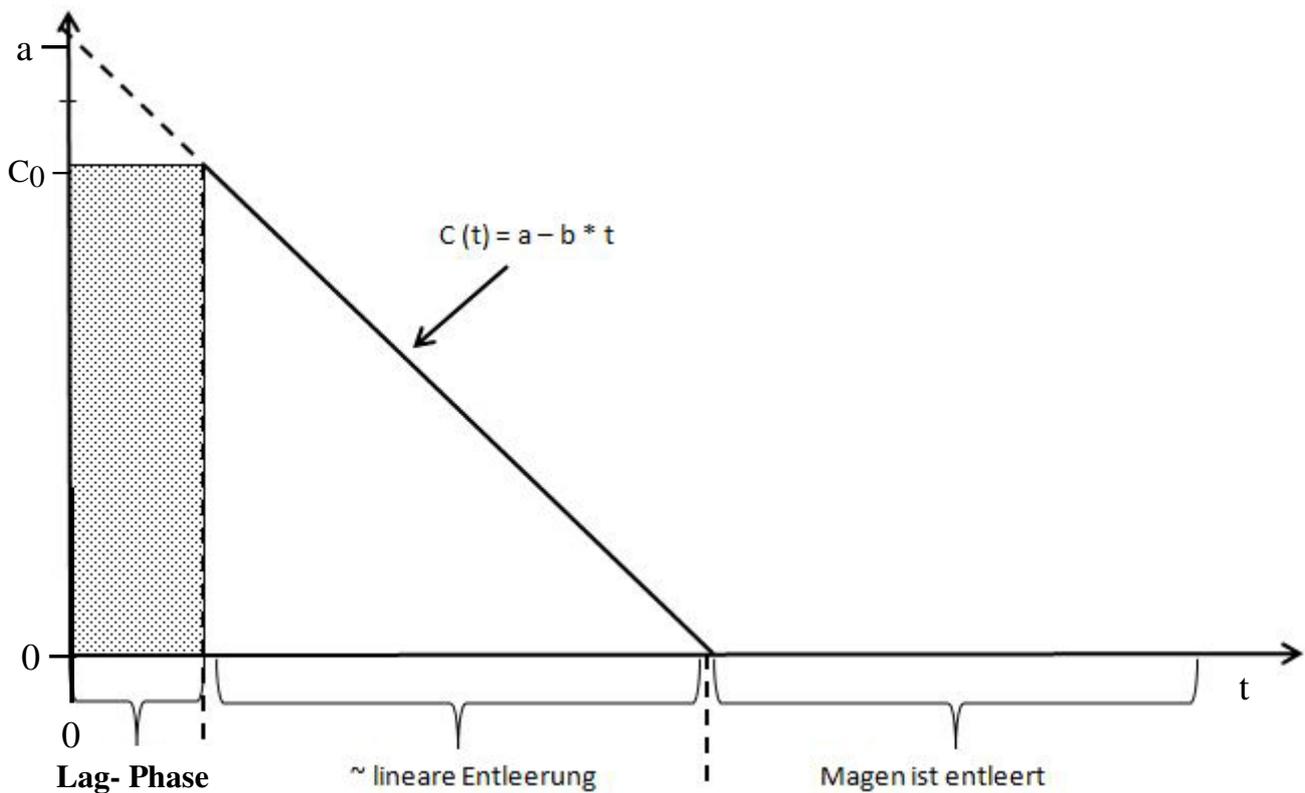


Abbildung 25: Darstellung Szintigraphietestmodell

Mit :

$C(t)$  = Anzahl korrigierter Counts zum Zeitpunkt  $t$

$C_0$  = Anzahl korrigierter Counts zu Beginn (Magen gefüllt)

$a$  = y-Achsenabschnitt des linearen Verlaufs

$b$  = Steigungskoeffizient des linearen Verlaufs

Daraus lässt sich die Formel zur Schätzung des Zeitpunktes  $t_p$  ableiten, zu dem der Magen um den Anteil  $p$  entleert ist:

$$t_p = \frac{-[\min(C_0; a) \cdot (1 - p) - a]}{b}$$

Für  $p=0,25$ ,  $p=0,50$  und  $p=0,75$  liefert dies die Entleerungszeiten:

$$t_{0,25} = -(\min(C_0; a) \cdot 0,75 - a) / b \quad (25\% \text{ Entleerung})$$

$$t_{0,50} = -(\min(C_0; a) \cdot 0,50 - a) / b \quad (50\% \text{ Entleerung})$$

$$t_{0,75} = -(\min(C_0; a) \cdot 0,25 - a) / b \quad (75\% \text{ Entleerung})$$

#### 4.2. Vergleich Atemtest – Szintigraphie (Korrelationsanalyse)

In der Tabelle 8 werden die in der Szintigraphie und dem Atemtests ermittelten Magenentleerungszeiten im jeweils gleichen Messdurchgang auf die Stärke ihres Zusammenhangs untersucht.

Während die beiden Testverfahren in der ersten Messung zu allen Zeitpunkten miteinander korrelieren, ist das am zweiten Tag in der zweiten Messung nur für die 75% Magenentleerung signifikant.

	$r_s$ -Wert	p-Wert
25% Entleerung erste Messung	0,580	0,048
50% Entleerung erste Messung	0,636	0,026
75% Entleerung erste Messung	0,720	0,0082
25% Entleerung zweite Messung	0,308	0,331
50% Entleerung zweite Messung	0,392	0,208
75% Entleerung zweite Messung	0,580	0,048

Tabelle 8: Korrelation (Spearman) von Atemtest und Szintigraphie von jeweils derselben Messung

In der Tabelle 9 werden die Messungen von Atemtest und Szintigraphie so miteinander verglichen, als ob es sich um 24 Katzen handelte (Pseudoreplikation).

	r-Wert	p-Wert
25% Entleerung	0,530	0,0077
50% Entleerung	0,603	0,0018
75% Entleerung	0,703	0,0001

Tabelle 9: Korrelation (Spearman) von Atemtest und Szintigraphie unter der Annahme, dass die wiederholte Messung bei jedem Tier zwei Tieren gehören würde (n=24).

## **IV. Diskussion**

### **1. Allgemeine Bemerkungen**

In der vorliegenden Studie wurde eine bisher ungetestete Methode zur Bestimmung der Magenentleerungszeit bei der Katze angewendet und mit der Goldstandardmethode - der szintigraphischen Untersuchung der Magenentleerung - verglichen.

Bisher haben nur sehr wenige Untersuchungen überhaupt die Magenentleerung bei der Katze evaluiert.<sup>1</sup> Dies könnte zum einen daran liegen, dass Katzen sich im Vergleich zu Hunden nicht unbedingt als experimentelle Modelle für die Untersuchung der Magenentleerung eignen. Nicht nur zeigt die Magenentleerung der Katze einen völlig anderen Verlauf als beim Hund oder Menschen,<sup>9</sup> für experimentelle Studien werden Hunde auch häufig aufgrund der leichteren Handhabung bevorzugt. Betrachtet man die Katze als veterinärmedizinischen Patienten, so ist das Fehlen von Untersuchungen der Magenentleerung wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Erkrankungen, die sich klinisch in einer deutlichen Störung der Magenentleerung zeigen, eher seltener auftreten. Allerdings könnte die Prävalenz solcher Erkrankungen oder Symptome aufgrund des Fehlens praktikabler und nicht-invasiver Messmethoden deutlich unterschätzt werden. Invasive Methoden, wie ein Legen von Sonden in Magen- oder Darmteilen sind für den klinischen Routineeinsatz nicht geeignet. Selbst die Szintigraphie ist nicht praktikabel, da die Durchführung mühsam ist und die Handhabung radioaktiver Substanzen erfordert.<sup>1</sup> Die Radioaktivität der Substrate erfordert damit das Vorhandensein spezialisierter Räumlichkeiten, Personal und Abfalldéponierung. Die szintigraphischen Messungen müssten über einen Zeitraum erfolgen, der sich mit dem klinischen Alltag nicht vereinbaren lässt oder die Hospitalisierung des Patienten notwendig machen würde. Dazu kommt, dass der am besten etablierte weniger invasive Test, der einen Plasmatracer (Paracetamol) verwendet, aufgrund der bekannten Toxizität dieser Substanz bei der Katze nicht durchgeführt werden sollte. Deshalb wäre die Validierung und Etablierung eines nicht-invasiven Tests, der nur die relativ einfache Entnahme von Atemproben erfordert, ideal, um das Verständnis der Physiologie und Pathologie der Magenentleerung bei der Katze voranzutreiben.

Ein solcher Test wäre auch anderen weniger invasiven Verfahren, die z.B. serielle Blutentnahmen erfordern, vorzuziehen.

Ziel dieser Studie war es, den  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest als einfach anwendbare, kostengünstige Methode zur Bestimmung der Magenentleerung bei der Katze zu etablieren.

## **2. Rahmenbedingungen der Testdurchführung**

Da Untersuchungen bei Katzen gezeigt haben, dass sowohl der Rohfasergehalt, die Form,<sup>106</sup> als auch die Konsistenz bzw. der Flüssigkeitsgehalt des Futters Einfluss auf die Magenentleerung nehmen,<sup>12,13</sup> wurde in dieser Studie eine homogene, halb feste Testmahlzeit gewählt, die repräsentativ für die meisten kommerziell zu erwerbenden Fertigfuttersorten ist. Eine halb feste Mahlzeit vereint die Eigenschaften fester und flüssiger Phasen und liefert reproduzierbare Ergebnisse.<sup>124</sup>

Die halb feste Testmahlzeit zeigte zusätzlich den Vorteil, dass sich das flüssige  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  und das in Pulverform zugegebene  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat gut und homogen mit diesem vermengen ließen. Diese Vorteile der guten Verteilung der Substrate in halb festen Testmahlzeiten wurde bereits beschrieben.<sup>104</sup> Die Tiere nahmen in unserer Studie alle die Testmahlzeit gern und ohne Zwangsfütterung auf. Eine physiologische Futteraufnahme und die Reduktion von Stress ist in diesem Zusammenhang wichtig, da Studien gezeigt, haben, dass Zwangsfütterung, Füttern mittels Sonden sowie Stresssituationen die Magenentleerungszeiten bei der Katze beeinflussen können.<sup>39</sup> Auf eine in Sedation gelegte Magen- oder Ösophagussonde kann verzichtet werden, obwohl bei der Katze gezeigt werden konnte, dass diese Sonden (PEG-tubes) die Magenentleerung nicht beeinflussen.<sup>94</sup> Auf eine Sedation oder Narkose zur Durchführung der Untersuchungen konnte ebenfalls bewusst verzichtet werden. Die Beeinflussung der Magenentleerung der Katze durch Sedativa ist beschrieben. Sedativa können die Magenentleerungszeiten verlängern.<sup>11</sup>

In Bezug auf das Alter der Tiere auf die Magenentleerung lieferten die Studien jedoch unterschiedliche Ergebnisse. In unserer Studie lag ein sehr einheitliches Alter vor; da die Tiere alle jung waren bestand keine Möglichkeit des Vergleichs von Altersunterschieden beim Magenentleerungsprozess. Die Ergebnisse in unserer Studie für junge Tiere zeigten sich statistisch signifikant miteinander korreliert. In

einer früheren Studie wurde gezeigt, dass das Alter bei der Katze keinen Einfluss auf die Magenentleerung nimmt.<sup>12</sup> Bei dieser Studie wurde jedoch der Oktansäure-Atemtest eingesetzt. Dies erschwert den Vergleich der gewonnenen Daten mit unserer Studie, da die in der Vergleichsstudie eingesetzte Oktansäure als Fettsäure die Magenentleerung verlängern könnte. Eine solche Veränderung der Magenentleerungszeit beim Hund ist beschrieben,<sup>38</sup> nicht jedoch bislang bei der Katze.

Nur bei zwei Katzen stellte die Entnahme der Atemproben eine Herausforderung dar, da die Tiere dazu neigten, flach zu atmen oder zu schnurren. Dies konnte durch eine Verlängerung der Entnahmezeiten und die Regulierung der Atemluftmenge im Probenröhrchen mit Hilfe des eingebauten Rückschlagventils kompensiert werden.

In einer von uns durchgeführten Vorstudie hat sich gezeigt, dass die Magenentleerung der Katze bis zu 10 Stunden dauern kann. Daher wurde der Zeitrahmen der Testdurchführung entsprechend lang festgelegt. Die Intervalle zwischen den Messungen wurden dem zu erwartenden Entleerungsprofil angepasst. Zunächst wurden halbstündige, dann stündliche und gegen Ende des Tests 2-stündige Abstände gewählt. Andere Studien wählten meist eine kürzere Testdauer (4-6 Stunden) und kontinuierliche Zeitabstände für die Messungen von 20-30 min.<sup>17,39,94</sup> Der zeitliche und technische Aufwand ist somit vergleichbar. Da sich bei den Vormessungen außerdem herausstellte, dass eine Nüchternphase von 8 Stunden nicht ausreichte, um einen vollständig leeren Magen zum Versuchsbeginn zu garantieren, wurde die Nüchternzeit vor Testdurchführung auf 12 Stunden erhöht.

### **3. Atemtest**

Der Atemtest wurde als zu testende Methode der Magenentleerung gewählt, da es sich um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode handelt, die bereits bei mehreren anderen Haustierspezies als zuverlässige Methode für die Messung der Magenentleerung eingesetzt worden ist<sup>1</sup> (Pferde<sup>119,122</sup>, Ponys,<sup>120</sup> Hunde,<sup>22</sup> Katzen<sup>12</sup> und Mäuse<sup>121</sup>). Besonders der <sup>13</sup>C-Oktansäure-Atemtest wurde in vorherigen Studien beim Menschen mit der Szintigraphie verglichen.<sup>57</sup> Eine Studie zur Bestimmung der Magenentleerungszeiten bei der Katze mittels des <sup>13</sup>C-Oktansäure-Atemtests, welche die gute Praktikabilität des Testes bei der Katze bestätigt, ist beschrieben.<sup>12</sup>

Bislang wurde keine Studie durchgeführt, welche den  $^{13}\text{C}$ -Oktansäure-Atemtest mit der Szintigraphie bei der Katze vergleicht.

Als Substrat für den Atemtest wurde in unserer Studie  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat verwendet. Beim Hund wurde eine Studie durchgeführt, welche den  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest mit der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Radioszintigraphie vergleicht und die gute Akzeptanz des Substrates feststellte.<sup>2</sup> Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass die Magenentleerung mit  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat verlässlich bestimmt werden kann.<sup>74,118,124</sup>

Auch wenn heutzutage in der Humanmedizin häufiger  $^{13}\text{C}$ -Oktansäure als Natriumacetat eingesetzt wird, hat sich  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat doch in anderen Studien an Haustieren und in der Humanmedizin als einfach zu verwendendes, verlässliches und günstig zu erwerbendes Substrat erwiesen.<sup>123,124</sup> Außerdem könnte die Oktansäure selbst – aufgrund ihrer Eigenschaft als Fettsäure – die Magenentleerung beeinflussen.<sup>123</sup> Eine Verlängerung der Magenentleerung durch Fette wurde beim Hund beschrieben.<sup>38</sup>

Nicht zuletzt könnte es aufgrund des strengen Geschmacks der Säure bei Tieren – ähnlich wie bei Kindern<sup>123</sup> – zu Akzeptanzproblemen bei der Testmahlzeit kommen. Diese Problematik sollte in unserer Studie vermieden werden.

Die Durchführung des Atemtests gestaltete sich bei den hier getesteten Katzen problemlos; es konnten keine Akzeptanzprobleme festgestellt werden. Die Entnahme der Atemproben war grundsätzlich problemlos, da keine Zwangsmassnahmen notwendig waren, was auch das subjektiv beurteilte Stressniveau der Tiere gering hielt. Die Tiere tolerierten die Atemmaske, und es war möglich, in sehr kurzer Zeit (maximal 1 Minute) gut auswertbare Atemproben zu gewinnen. Eine Toleranz der Atemmasken kann jedoch unter Praxisbedingungen nicht immer vorausgesetzt werden. In unserer Studie handelte es sich um klinikeigene Tiere, welche medizinisches Handling gewohnt waren. Dies wird bei Privatkatzen nicht immer der Fall sein und eine Testdurchführung eventuell erschweren, da das Tier einige Sekunden die Maske auf der Nase tolerieren sollte.

Anfängliche Versuche, den  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  Gehalt von Atemproben mittels nicht-dispersiver Infrarotspektroskopie (NDIRS) zu messen, waren nicht erfolgreich. Auch wenn NDIRS-Geräte häufig in der Humanmedizin verwendet werden und kostengünstig sind, waren die für die Messung nötigen Atembeutel nicht für den Einsatz bei Katzen geeignet. Auch nach 5 Minuten Beatmen war es den Katzen nicht möglich, die Atembeutel mit ausreichend Ausatemluft zu befüllen. Daher wurde auf die

Bestimmung des abgeatmeten  $^{13}\text{C}$ -Gehaltes mittels Isotopenverhältnis Massenspektrometrie (IMRS) zurückgegriffen. Dies ermöglichte die Benutzung kleinerer Probenröhrchen, deren geringeres Befüllungsvolumen mittels weniger Atemzüge von den Katzen mit Atemluft gefüllt werden konnte. Die genommenen Atemproben können zur Bestimmung des  $^{13}\text{C}$ -Gehaltes an Groß-Laboratorien gesandt werden.

Der  $^{13}\text{CO}_2$  Gehalt der Ausatemluft folgte einem typischen Verlauf (Abbildungen 11 und 12): mit einem schnellen Anstieg bis zum Höchstwert (Peak) und dann einem langsamen Abfall. Peak-Zeiten des  $^{13}\text{CO}_2$  ergaben sich bei 30-360 Minuten, was aufgrund des Fehlens entsprechender Atemtestdaten bei der Katze nicht mit anderen Studien verglichen werden kann. Beim Hund sind ähnliche starke Streuungen der Peakzeiten beobachtet worden.<sup>2</sup> Peak-Werte in unserer Studie variierten stark und lagen zwischen 30 und 60  $^{13}\text{C}$  ppm.

Die gesamte Entleerung des  $^{13}\text{C}$  war bei einigen Tieren nach einem Zeitrahmen von 400 Minuten und bei anderen nach über 600 Minuten beendet. Eine längere Dauer der gesamten Magenentleerung von 12 Stunden (6-27h) bei der Katze ist beschrieben, wurde jedoch mit BIPS ermittelt.<sup>15</sup> Eine Vergleichbarkeit ist daher fraglich. Eine LAG-Phase, wie sie beim Hund mit Hilfe des Atemtests gesehen wurde,<sup>2</sup> kann in dieser Studie nicht immer eindeutig angesprochen werden.

Ein Vergleich der Zeiten mit bislang veröffentlichten Daten ist schwierig, aufgrund des Fehlens entsprechender Vergleichsstudien. Magenentleerungszeiten wurden, wie im Material und Methodenteil beschrieben, in Prozent ermittelt und 3 Fixpunkte bestimmt: 25%, 50% und 75% der Entleerung. Diese Zeitpunkte sollen bei der Erstellung eines Magenentleerungsprotokolls für die Katze helfen.

Es liegen nur wenige deskriptive Daten über die Magenentleerung der Katze vor. Zunächst konnte festgestellt werden, dass die Wiederholbarkeit / Korrelation bei beiden Durchgängen (die Varianz von Tag zu Tag) akzeptabel ist. Die Korrelation nach Pearson (r-Wert/p-Wert) lagen bei 0,847 und <0,001 für 25%, bei 0,830 und <0,001 für 50% und bei 0,677 und 0,016 für 75%, was sich mit den Literaturangaben deckt.<sup>12,17,39,106</sup>

Nur eine weitere Studie hat den Atemtest bei Katzen zur Bestimmung der Magenentleerungszeiten angewendet.<sup>12</sup> Diese bestimmte bei der Katze die Magenentleerungshalbzeit  $T_{1/2}$ . Im Vergleich zu dieser Studie, bei der die ermittelte Halbleerungszeit des Magens bei 58 Minuten lag, ist die in unserer Studie

ermittelte 50% Entleerungszeit mit 239 Minuten deutlich länger. Diese Differenzen könnten in der leicht unterschiedlichen Testmethode (Natriumacetat versus Oktansäure) begründet sein. Oktansäure könnte als Fettsäure, wie beim Hund beschrieben die Magenentleerungszeit verlängern<sup>38</sup>. Mit 58 Minuten erscheint sie aber eher beschleunigt im Vergleich zu den gewonnenen Daten in dieser Studie. Eventuell könnte auch die unterschiedliche Zusammensetzung der Testmahlzeit ein Grund sein. Auch die Haltung der getesteten Katzen könnte ein Grund sein. Hier wurden nur klinikseigene Tiere eingesetzt, die das Handling gewohnt waren. Bei Peachey et al. handelte es sich um Mitarbeitertiere.<sup>12</sup>

## 4. Radioszintigraphie

Die Szintigraphie wurde als zu testende Methode der Magenentleerung gewählt, da es sich um den Goldstandard zur Bestimmung der Magenentleerung bei Mensch und Tier handelt. Die Szintigraphie wurde bereits mehrfach zur Bestimmung der Magenentleerung der Katze eingesetzt.<sup>10,,11,16-19,39,105,106</sup>

Als Substrat wurde in dieser Studie das <sup>99m</sup>Techneium gebunden an kolloidales Albumin verwendet. Dieses wurde bereits zuvor erfolgreich bei Hunden zur Bestimmung der Magenentleerung eingesetzt.<sup>2</sup> Unsere Studie zeigt, dass <sup>99m</sup>Techneium gebunden an kolloidales Albumin ebenfalls sehr gut bei der Katze verwendet werden kann. Diese gute Verwendbarkeit bei der Katze entspricht Ergebnissen aus anderen Studien.<sup>105</sup>

In unserer Studie wurden die szintigraphischen Aufnahmen von den Katzen gut toleriert. Auf Zwangsmaßnahmen konnte während der Szintigraphieaufnahmen vollständig verzichtet werden. Zu späteren Messzeitpunkten kam es gelegentlich zu Überlagerungen des Colons mit dem Magen, allerdings konnte die Region of interest (ROI) trotzdem in allen Fällen definiert werden. Dieses Problem wurde auch in anderen Studien beschrieben.<sup>11,96</sup> Anhand der durchgeführten Voruntersuchungen ist eine untersucherabhängige Varianz der Messungen unwahrscheinlich. In der Vergangenheit ist bei der Katze sowohl versucht worden, die Magenregion manuell zu umfahren,<sup>17</sup> als auch die ROI durch den Computer festlegen zu lassen.<sup>10</sup> Beide Methoden lieferten gute Ergebnisse.

Die Testmahlzeit wurde, wie bereits im Teil „Atemtest“ diskutiert, gut akzeptiert und Zwangsfütterung und die damit einhergehende Stresssituation, welche zu einer Ergebnisverfälschung führen könnte, entfielen somit ebenfalls vollständig.<sup>39</sup>

Auf Narkosen und Sedationen,<sup>11</sup> welche zu einer Beeinträchtigung der Magenentleerung führen können, oder auf das Legen einer Magen- oder Ösophagussonde konnte gänzlich verzichtet werden.

Nur eine Katze zeigte Probleme bei der Platzierung auf dem Kollimator, da sie lieber auf der Seite liegen wollte, um gestreichelt zu werden.

Der Verlauf der gemessenen Counts folgte einem typischen Verlauf (Abbildungen 19 und 20): mit einem horizontalen linearen Beginn und dann einem stetigen linearen Abfall. Dieser Verlauf konnte in bisher veröffentlichten Studien sowohl bestätigt,<sup>105</sup> als auch in anderen Studien widerlegt werden. In den widerlegenden Studien zeigte sich die Magenentleerung eher nicht als lineares Modell bei der Katze.<sup>17</sup> Der Verlauf der Magenentleerung zeigte sich in diesen Studien eher irregulär.<sup>11,17</sup>

Da in den anderen Studien jedoch verschiedene Futterkonsistenzen verwendet worden sind, ist ein Vergleich der Daten schwierig und weitere Studien scheinen erforderlich um ein optimales Auswertungsmodell für die Magenentleerung mittels Szintigraphie für die Katze entwickeln zu können.

Das Ende des Magenentleerungsvorgangs zeigte sich bei der Szintigraphie variabel, die Zeiten deckten sich jedoch mit den gemessenen Zeiten beim Atemtest. Es war zum Teil nach 480 Minuten nicht mehr möglich, Counts in der ROI zu messen, bei vielen Tieren jedoch war es auch nach über 600 Minuten möglich, Aktivität im Magen zu messen, was die Vermutung nahelegt, dass der Magen auch nach dieser Zeit noch nicht vollständig entleert ist. Diese Zeiten decken sich mit den Literaturangaben.<sup>15</sup> Bei 7 der 24 Messungen kann eine LAG-Phase angesprochen werden. Bei der Katze konnten bereits LAG-Phasen szintigraphisch dargestellt werden.<sup>11</sup> Auch beim Hund wurde dies beobachtet.<sup>2</sup>

Ein Vergleich der Zahlen mit bislang veröffentlichten Daten ist schwierig. Magenentleerungszeiten wurden, wie im Material und Methodenteil beschrieben, in Prozent ermittelt und 3 Fixpunkte bestimmt: 25%, 50% und 75% der Entleerung. Mehrere Studien haben die Szintigraphie bei Katzen zur Bestimmung der Magenentleerung angewendet und bestimmten meist die Magenentleerungshalbzeit  $T_{1/2}$ .

Zunächst konnte hier festgestellt werden, dass die Wiederholbarkeit / Korrelation bei beiden Durchgängen (die Varianz von Tag zu Tag) akzeptabel ist. Die Korrelation nach Pearson (r-Wert und p-Wert) lagen bei 0,728 und 0,007 für 25% Magenentleerungszeit, bei 0,746 und 0,005 für 50% Magenentleerungszeit und bei 0,749 und 0,005 für 75% Magenentleerungszeit, was sich mit der in der Literatur beschriebenen Korrelation zur Szintigraphie bei der Katze deckt.<sup>17,39,106</sup>

Die hier ermittelte 50% Magenentleerungszeit liegt mit 275 Minuten im Durchschnittsbereich im Vergleich zu den anderen szintigraphisch ermittelten  $T_{1/2}$ . Weitere szintigraphisch ermittelte Werte für  $T_{1/2}$  sind 148 Minuten,<sup>11</sup> 161 Minuten,<sup>17</sup> 163 Minuten<sup>18</sup> und 330 Minuten.<sup>19</sup>

Die leichten Differenzen könnten sowohl in der leicht unterschiedlichen Testmethode oder in physiologischen Unterschieden der getesteten Katzen begründet sein. Die Testmahlzeiten differierten in den bisherigen Studien ebenfalls stark.

Weitere Modelle zur Bestimmung der Magenentleerungsrate bei der Katze mittels Szintigraphie sind beschrieben, hauptsächlich das Modell zur Bestimmung von  $T_{1/2}$ ,<sup>19</sup>, aber auch die Bestimmung von Zeitpunkten, zu denen 90%, 50% ( $T_{1/2}$ ) und 20% Restaktivität im Magen vorhanden waren.<sup>17</sup> Welches Modell die verlässlichsten Ergebnisse liefert, sollte weiteren Studien vorbehalten sein.

Die Wiederholbarkeit bei der Szintigraphie war gut, aber nicht so optimal wie beim Atemtest. Auch in anderen Studien bestätigte sich die gute Wiederholbarkeit der Szintigraphie.<sup>1,10,11,17-19,94,96,105,106</sup> Dies bestätigt unsere Ergebnisse für die Szintigraphie, wirft jedoch die Frage auf, ob der <sup>13</sup>C-Natriumacetat Atemtest nicht sogar die bessere Untersuchungsmethode darstellt.

## **5. Vergleichbarkeit von <sup>13</sup>C-NAAT und <sup>99m</sup>Technetium Szintigraphie**

### **5.1. Vergleich der Ergebnisse von Atemtest und Szintigraphie**

In der Humanmedizin wurden bereits Atemtest und Szintigraphie zur Untersuchung der Magenentleerung parallel angewandt.<sup>52,74,124</sup> In diesen Untersuchungen konnte der Atemtest als verlässliches Diagnostikum im Vergleich zur Szintigraphie etabliert werden. Es wurden bereits zuvor sowohl <sup>13</sup>C-Natriumacetat als auch <sup>13</sup>C-Oktansäure eingesetzt.<sup>55</sup> Beide Substanzen zeigten, dass sie ähnliche Ergebnisse zur Untersuchung der Magenentleerung lieferten (gute Wiederholbarkeit).<sup>55</sup>

In der Tiermedizin wurden beide Testverfahren ( $^{99m}\text{Tc}$  Szintigraphie und  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bei Hunden angewandt.<sup>2</sup> Es zeigte sich, dass die Ergebnisse weniger gut miteinander korrelierten.<sup>2</sup> Bislang wurden beide Methoden nicht bei Tieren am gleichen Tag angewendet. In der Humanmedizin wurden  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest und  $^{99m}\text{Tc}$  Szintigraphie jedoch erfolgreich gleichzeitig eingesetzt.<sup>74</sup>

Zwischen den Testmethoden zeigte sich bei der Katze in unserer Studie eine gute Korrelation. Jedoch war diese nicht so hoch wie innerhalb derselben Messmethode. Beide Testverfahren korrelierten in der ersten Messung zu allen Zeitpunkten signifikant miteinander (Spearman), in der zweiten Messung jedoch nur bei der 75%igen Magenentleerung. Nach den Ergebnissen dieser Studie scheint der Atemtest das besser geeignete diagnostische Mittel im Gegensatz zu der parallel gemessenen Szintigraphie zu sein.

Die unterschiedlich guten Ergebnisse (Korrelationskoeffizienten) könnten durch die geringe Probandenzahl in dieser Studie bedingt sein. Auch die plötzliche Umstellung auf die Testmahlzeit könnte die Magenentleerung verändern. Überlagerung mit dem Colon könnten auch zu den im Verhältnis schlechteren Werten der Szintigraphie führen.<sup>39</sup> Die manuell festgelegte ROI könnte ebenfalls eine Fehlerquelle darstellen, wobei bereits in der Vergangenheit bewiesen werden konnte, dass diese Methode bei der Katze gut funktioniert.<sup>11</sup> Der Atemtest ist demnach ein vielversprechender diagnostischer Test zur Bestimmung der Magenentleerung bei gesunden Katzen. Er zeigt bezüglich der zusammengefassten Werte eine geringere Standardabweichung, als bei den Szintigraphiemessungen errechnet werden konnte. Auch die Zahlen für die Korrelation nach Pearson der beiden Atemtestreihen zeigten deutlich bessere Ergebnisse (höhere r-Werte und damit verbunden kleinere p-Werte) als diejenigen der Szintigraphie.

Wird nur ein einziger Wert bei der Magenentleerung als  $T_{1/2}$ -Wert gemessen, so sind Rückschlüsse auf den gesamten Ablauf des Magenentleerungsprozesses schwierig. Die in dieser Studie zusätzlich bestimmten Zeitpunkte, zu denen 25% und 75% des Mageninhaltes entleert sind, liefern ein präziseres Bild des zeitlichen Ablaufs der Magenentleerung. Es ist somit möglich, durch zusätzliche Messzeitpunkte genauere physiologische Magenentleerungszeiten festzulegen und dementsprechend auch einen pathologischen Verlauf der Magen- Darmpassage erkennen zu können. Zur Bestimmung dieser Zeitpunkte liefert der Atemtest in dieser Studie ähnlich stabile

Werte wie die Szintigraphie. Die meisten Magenentleerungsstudien, welche die Szintigraphie oder den Atemtest angewendet haben, legten sich auf die Bestimmung von  $T_{1/2}$  fest. Die in unserer Studie bestimmten 25 und 75% Werte zeigen sich daher aktuell schwer mit der Literatur vergleichbar.

Es wurden nur diejenigen Studien näher betrachtet, deren Rahmenbedingungen möglichst nah an die in dieser Studie verwendeten heran reichten, um diese vergleichen zu können. Als gleiche Rahmenbedingungen galten der Einsatz einer halbfesten Testmahlzeit, Katzen mit ähnlichen Eigenschaften und ähnliche Testbedingungen. Die Tiere sollten jung sein, nüchtern gehalten worden sein, und die Untersuchung sollte ohne Sedation oder Narkose erfolgen (Tabelle 10).

<b>Untersuchungs- methode</b>	<b>Dauer von <math>T_{1/2}</math></b>	<b>Autor</b>
Atemtest	57 min (mean)	Peachey et al. (2000) <sup>12</sup>
Szintigraphie	161 min (mean)	Goggin et al. (1998) <sup>17</sup>
Szintigraphie	163 min (mean)	Gould et al. (1990) <sup>18</sup>
Szintigraphie	148 min (mean)	Steyn et al. (1997) <sup>11</sup>
Szintigraphie	330 min (median)	Costello et al. (1999) <sup>19</sup>
<b>Atemtest hier</b>	<b>238 min (mean)</b>	
<b>Szintigraphie hier</b>	<b>275 min (mean)</b>	

Tabelle 10: Studienvergleiche (Atemtest und Szintigraphie)

## 5.2. Vergleich mit anderen Messmethoden

Folgende Studien wurden unter ähnlichen Rahmenbedingungen mittels Röntgendiagnostik erstellt. Sie könnten zusätzlich die Grundlage für die Erstellung eines Testprotokolls darstellen (Tabelle 11).

<b>Untersuchungs- methode</b>	<b>Dauer von <math>T_{1/2}</math>; Grösse der BIPS</b>	<b>Autoren</b>
Röntgen mit BIPS	321 min 1,5 mm	Chandler et al. (1999) <sup>13</sup>
	378 min 5 mm	
Röntgen mit BIPS	462 min 1,5 mm	Sparkes et al. (1997) <sup>15</sup>
	486 min 5 mm	

Tabelle 11: Studienvergleiche (Röntgen)

Röntgenstudien haben den Nachteil, dass Röntgentracer nicht die gleichen Eigenschaften wie Futter haben. Zusätzlich erfordern sie häufig eine Zwangsfütterung. Daher eignet sich diese Methode oft gut um grobe Abweichungen

des Magenentleerungsprozesses festzustellen. Zur Bestimmung feinerer Abweichungen eignen sie sich jedoch nicht so gut, da eine Quantifizierung des gesamten Mageninhaltes welcher durch den Pylorus transportiert wird oft schwierig ist.<sup>1</sup> Es stellte sich auch heraus, dass die Magenentleerung von BIPS bei der Katze nicht mit der Entleerung von radioaktiv markiertem Futter, ermittelt mit der Szintigraphie, korrelieren.<sup>39</sup>

Normalerweise entleeren sich Futterbestandteile durch den Pylorus ab einer Zerkleinerungsgröße von wenigen Millimetern, die Größe der BIPS liegt deutlich darüber, die Voraussetzung einer physiologischen Magenentleerung, welche mit BIPS ermittelt wurde, ist daher fraglich.

Gesamthaft liegt die Magenentleerungshalbwertszeit  $T_{1/2}$  bei allen verwendeten Messmethoden bei den hier dargestellten Studien zwischen 60 Minuten (1 Stunde) und 480 Minuten (8 Stunden). Klar kommt zum Ausdruck, dass Werte einer Untersuchung nicht auf eine andere Untersuchung übertragen werden können.

Die in der von uns durchgeführten Studie gewonnenen Messwerte liegen im Vergleich mit den anderen Studienergebnissen im Mittelfeld. Viele der gewonnenen Messdaten wurden in Studien gewonnen, welche unter experimentellen Rahmenbedingungen stattfanden, daher ist ein Vergleich der gewonnenen Daten mit Messwerten welche im normalen Klinikalltag an normalen Patienten erstellt wurden schwierig.<sup>1</sup>

### **5.3. Magenentleerungsstandardprotokolle**

In der Humanmedizin existieren bereits Standardprotokolle und Referenzbereiche für Magenentleerungszeiten, ermittelt mittels Atemtests.

Von Interesse wäre es hier, für die Erstellung eines Standardtestes zunächst die Rahmenbedingungen der Tests anzugleichen. Auch Messzeitpunkte, Testdauer und Testauswertung sollten für einen Standardtest angeglichen werden.

Beim Menschen wurde in einer Studie mittels Szintigraphie die Magenentleerung untersucht. Zu diesem Zweck wurden zu den Fixzeiten 2 und 4 Stunden Momentaufnahmen des Magens erstellt.<sup>95</sup> Bei der Katze gibt es ähnliche Studienansätze. Diese Studien bestimmen Zeitpunkte zu denen szintigraphisch ermittelt 90%, 50% und 20 % der verbliebenen Testmahlzeit im Magen ermittelt werden konnten<sup>106,17</sup>

Die Daten sind vergleichbar, aber eindeutig vergleichen lässt sich hier nur  $T_{1/2}$ .

Richtet man sich nach den Werten, welche in unserer Studie für  $T_{1/2}$  berechnet werden konnten, so liegt der physiologische Wert ca. zwischen 200 und 300 Minuten. Somit könnten nach unseren Ergebnissen ungefähr folgende physiologische Magenentleerungszeiten für die die junge, unseidierte Katze deklariert werden, die eine halbfeste Testmahlzeit aufgenommen hat:

25% Magenentleerung: 110-160 min (ca. 2 Stunden)

50% Magenentleerung: 200-300 min (ca. 4 Stunden)

75% Magenentleerung: 320-420 min (ca. 6 Stunden)

Mit den gemessenen Werten kann postuliert werden, dass nicht länger als 7 Stunden gemessen werden müsste.

Die Messzeitpunkte 2, 4 und 6 Stunden decken sich mit humanmedizinisch erstellten Messzeitpunkten.<sup>95</sup> Die für Katzen erstellten Studien zur Bestimmung der 50%igen Magenentleerung liegen beim Atemtest mit einer Stunde deutlich niedriger (1 Stunde)<sup>12</sup> und bei den Szintigraphiestudien meist bei ca. 3 Stunden.<sup>11,17,18</sup> Nur eine Szintigraphiestudie zeigte eine Magenentleerungszeit von 5 Stunden auf.<sup>19</sup>

Dies erleichtert die Erstellung zukünftiger Standardprotokolle für die Magenentleerungszeit bei Katzen und reduziert die Anzahl durchgeführter Messungen. Die hier erstellten Daten könnten jedoch präziser sein, da sie am gleichen Tag durchgeführt wurden und durch 2 gleichzeitig durchgeführte Messverfahren bestätigt werden konnten.

Weitere Studien zur genaueren Bestimmung des Zeitrahmens für  $T_{1/2}$  sind notwendig.

## V. Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit demonstriert werden, dass der  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtest bei gesunden jungen Katzen eine gute Korrelation zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Szintigraphie zeigt. Obwohl sich beide Untersuchungsverfahren in Methodik, Durchführung und Analyse unterscheiden (der Atemtest ist ein indirektes Verfahren, welches auf der Metabolisierung eines Kohlenstoffisotops beruht, während die Szintigraphie eine direkte und in Echtzeit visualisierbare Methode der Magenentleerungsbestimmung ist), sind die extrapolierten Magenentleerungszeiten vergleichbar.

Interessant war die Beobachtung, dass die Intraassay Varianz (also die Tag-zu-Tag Varianz) bei dem Atemtest geringer ausfiel als bei der Szintigraphie. Auch wenn das Ziel der hier durchgeführten Untersuchungen nicht unbedingt war, die Robustheit der Szintigraphie als diagnostisches Mittel für die Bestimmung der Magenentleerung bei der Katze zu testen, könnten diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass die szintigraphische Untersuchung der Magenentleerung mehr Varianz zeigt als der Atemtest.

Der Atemtest ist demnach als nicht-invasives, einfach durchzuführendes diagnostisches Mittel zur Bestimmung der Magenentleerung bei der gesunden Katze geeignet. Dies ist die erste Untersuchung, die die Robustheit, Wiederholbarkeit und Vergleichbarkeit des Atemtests bei der Katze getestet hat. Die Ergebnisse zeigen, dass der Atemtest bei der Katze das Potential aufweist, als diagnostischer Test in Kliniken eingesetzt zu werden. Eine Optimierung der Atemprobenentnahmezeiten oder evtl. sogar die Entwicklung einer Zwei-Punkt oder Drei-Punkt Studie könnte die Anwendbarkeit in der veterinärmedizinischen Praxis weiter vereinfachen.

Die diagnostische Relevanz der Bestimmung der Magenentleerung bei der Katze im Allgemeinen, und die Reproduzierbarkeit der Atemtest Ergebnisse im Speziellen bei Vorliegen pathologischer Prozesse müssen in weiteren Studien untersucht werden, scheinen aber anhand der hier vorliegenden Daten vielversprechend.

## Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Magenentleerung einer halbfesten Testmahlzeit bei der Katze mittels des  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat Atemtests zu untersuchen und mit der Szintigraphie zu vergleichen. Zwölf gesunde, männlich kastrierte, ungedüngte Europäisch Kurzhaar Katzen im Alter von 2-4 Jahren gingen in die Studie ein. Für die simultane Bestimmung der Magenentleerungszeiten mittels Szintigraphie und Atemtest wurde eine halbfeste Testmahlzeit mit 50 mg  $^{13}\text{C}$ -Natriumacetat und 250 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albuminkolloid versetzt und den Katzen nach einer Nüchternzeit von 12 Stunden angeboten. Pro Katze wurden 2 Testdurchläufe an 2 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Nach der Entnahme einer ersten Atemprobe unmittelbar vor der Futteraufnahme wurden Atemproben und szintigraphische Aufnahmen über einen Zeitraum von 10 Stunden gewonnen. In den ersten 4 Stunden alle 30 Minuten, stündlich für weitere 2 Stunden und schließlich alle 2 Stunden. Die Auswertung der Szintigramme erfolgte nach der manuellen Definierung jeder Region of Interest (ROI) für jede Aufnahme mithilfe des Programmes Image J. Die zerfallskorrigierten radioaktiven Counts wurden gegen die Zeit aufgetragen. Die Messung des  $^{13}\text{C}$ -Gehalts der Atemproben erfolgte mittels Isotopenverhältnis Massenspektrometrie (IRMS). Für beide Untersuchungsmethoden wurden die Zeitpunkte ermittelt, zu denen 25%, 50% und 75% des Mageninhaltes entleert sind. Es wurden Varianzanalysen und Korrelationskoeffizienten bestimmt, zum Vergleich der Daten des Atemtests sowie der Szintigraphie, sowie zum Vergleich beider Methoden miteinander. Die ermittelten Magenentleerungszeiten betragen 136,5 Minuten (Atemtest) und 143,2 Minuten (Szintigraphie) für 25% Entleerung, 238,8 Minuten (Atemtest) und 275,8 Minuten (Szintigraphie) für 50% Entleerung und 350,7 Minuten (Atemtest) bzw. 408,4 Minuten (Szintigraphie) für 75% Entleerung. Die Varianzanalyse beider Testdurchgänge bei der gleichen Katze zeigte zwischen den Wiederholungen bei den Testverfahren gute Ergebnisse für den Atemtest und akzeptable Ergebnisse für die Szintigraphie. Für 25% der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen beim Atemtest bei 152,4 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 12,3 Minuten bzw. bei 8,39%. Für 50% der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 399,79 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 20,0 Minuten bzw. bei 7,36%. Für 75% der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 1278,9 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 35,8 Minuten bzw. bei 8,38%.

Die Korrelation nach Pearson lag für 25% Magenentleerung bei einem r-Wert von 0,847, für 50% Magenentleerung bei 0,83 und für 75% Magenentleerung bei 0,677. Der p-Wert (Signifikanz) lag bei 0,001 für 25% und 50% Magenentleerung und bei 0,016 für 75% Magenentleerung. Für 25% der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei der Szintigraphie bei 345,57 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 18,6 Minuten bzw. bei 10,50%. Für 50% der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 973,08 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 31,2 Minuten bzw. bei 9,78%. Für 75% der Magenentleerung lag die Varianz zwischen den Wiederholungen bei 2145,6 Minuten<sup>2</sup>. Die Standardabweichung lag bei 46,3 Minuten bzw. bei 9,70%. Die Korrelation nach Pearson lag für 25% Magenentleerung bei einem r-Wert von 0,728, für 50% Magenentleerung bei 0,746 und für 75% Magenentleerung bei 0,749. Der p-Wert (Signifikanz) lag bei 0,007 für 25% Magenentleerung und bei 0,005 für 50% und 75% Magenentleerung. Die beiden Messmethoden korrelierten gut miteinander, die Spearman Korrelationskoeffizienten ( $r_s$  Wert) lagen bei 0,53 mit einem p-Wert von 0,0077 für die 25% Magenentleerung, bei 0,603 mit einem p-Wert von 0,0018 für die 50% Magenentleerung und bei 0,703 mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  für die 75% Magenentleerung bei der Annahme, dass es sich um 24 Katzen handelte. Bei der Gegenüberstellung der einzelnen Messwerte für die beiden Testmethoden ergaben sich folgende r-Werte und p-Werte: In dem ersten Messdurchgang: für 25% Magenentleerung 0,58 / 0,048, für 50% Magenentleerung 0,636 / 0,026 und für 75% Magenentleerung 0,720 / 0,0082. In dem zweiten Messdurchgang für 25% Magenentleerung 0,308 / 0,331, für 50% Magenentleerung 0,392 / 0,208 und für 75% Magenentleerung 0,580 / 0,048. Der Atemtest ist aufgrund der Einfachheit der Testdurchführung, der guten Vermengungsmöglichkeit mit dem halbfesten Futter, der Stabilität des Substrats  $^{13}\text{C}_2$  in der Ausatemluft, und des guten Ergebnisses der statistischen Daten im Vergleich zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Radioszintigraphie ein vielversprechender diagnostischer Test zur Bestimmung der Magenentleerung bei Katzen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um festzustellen, ob der Test auch bei pathologischen Veränderungen der Magenentleerung reproduzierbar bleibt und eine ausreichende Sensitivität und Spezifität aufweist, um Erkrankungsprozesse, die mit Verzögerungen oder Beschleunigungen der Magenentleerung einhergehen, zu detektieren. Des Weiteren müsste der Test optimiert werden, um eine einfachere Anwendbarkeit in der tiermedizinischen Praxis zu ermöglichen.

## VII. Danksagung

Ich bedanke mich hiermit von ganzem Herzen bei allen, die mich unterstützt haben diese Studie fertig zu stellen.

Mein besonderer Dank geht an meine Mutter und meine Familie und Freunde. Ich finde keine Worte, um meiner Dankbarkeit für Euch Ausdruck zu verleihen. Danke, dass Ihr immer an mich geglaubt habt und mich stets ermuntert und aufgebaut habt. Ohne Euch hätte ich das nicht geschafft.

Danke Jens Wisgirdatis, für Deine Liebe und Geduld mit meinen Launen während der Erstellung dieser Studie umzugehen. Ich weiß es war nicht immer leicht. Danke, Danke, Danke.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an Prof. Dr. Reto Neiger (Klinik für Kleintiere-Abteilung Innere Medizin- der Justus Liebig Universität Gießen), der mir stets mit Zuspruch und Rat zur Seite stand. Ich danke ihm nicht nur für die geduldige fachliche Beratung, sondern auch für die persönliche Unterstützung, die er mir immer wieder in dunklen Tagen zukommen ließ. Ohne Prof. Dr. Neiger und sein Fachwissen wäre die Fertigstellung dieser Studie nicht möglich gewesen. Ich bin stolz, dass Du mein Dr. Vater gewesen bist, da Du mir nicht nur als Chef sondern auch als Freund sehr geholfen hast.

Ein weiterer Dank geht an meine lieben Kollegen der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Besondere Unterstützung erhielt ich hier von Dr. Christine Griebisch und Dr. Silke Schmitz. Auch ohne Euch wäre eine Fertigstellung dieser Studie nicht möglich gewesen. Danke, dass Ihr an mich geglaubt habt.

Auch bei Frau Sparenberg und Herrn Dr. Failing Mitarbeiter des Instituts für Biomathematik und Statistik der Justus Liebig Universität Gießen möchte ich mich herzlich bedanken. Besonders Frau Sparenberg danke ich für die geduldige Erklärung aller biomathematischen Geheimnisse. Danke, dass Sie immer den Überblick über meine Daten hatten.

Ich bedanke mich auch herzlich bei Prof. Dr Clemens Kunz und seinem Mitarbeiter Dr. Christian Bortsch aus dem Institut der Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig

Universität Gießen, die mich in die Geheimnisse der IMRS eingeweiht, meine Proben gemessen und mich zu jeder Zeit beratend unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Dr. Max Puille, Mitarbeiter des Instituts für Nuklearmedizin der Justus Liebig-Universität Gießen. Er weihte mich geduldig in die Geheimnisse der Szintigraphie ein und zeigte sich immer wieder sehr hilfsbereit bei der Auswertung der Daten und bei der Erklärung des Programms „Image J“.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Bauer und sein Team für die Bereitstellung des Technetiums. Jeden Morgen am Tag der Messungen wurde mir das Nanokoll frisch vorbereitet. Danke dass das auch immer vor der Sprechstunde gut geklappt hat.

## **VIII. Institute**

Klinik für Kleintiere, Innere Medizin  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Prof. Dr. R. Neiger  
Frankfurter Str. 126  
35392 Gießen

Klinik für Nuklearmedizin  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Abteilungsdirektor  
Prof. Dr. Dr. Richard Bauer  
Friedrichstr. 25  
35392 Gießen

AG für Biomathematik und Datenverarbeitung  
Justus Liebig Universität Gießen  
AG- Leiter Dr. Klaus Failing  
Frankfurter Str. 95  
35392 Gießen

Institut für Ernährungswissenschaft  
Justus Liebig Universität Gießen  
AG- Leiter Prof. Dr. Clemens Kunz  
Wilhelmstr. 20  
35392 Gießen

## **IX. Literatur**

1. Wyse CA, McLellan J, Dickie AM, Sutton DG, Preston T, Yam PS. A review of methods for assessment of the rate of gastric emptying in the dog and cat: 1898-2002. *J Vet Intern Med.* 2003,17: 609-621.
2. Schmitz S, Failing K, Neiger R. Solid phase gastric emptying times in the dog, measured by <sup>13</sup>C -sodium-acetate-breath test and <sup>99m</sup>Techneium radioscintigraphy. *Tierärztl Prax Ausg K* 2010; 38(4):211-216.
3. Cannon WB. The movement of the stomach studied by means of the Roentgen rays. *Am J Physiol.* 1898, 1:359-382.
4. Cannon WB. The passage of different foodstuffs from the stomach and through small intestine. *Am J Physiol.* 1904, 12:387-418.
5. Abrahamsson H, Glise H. Sympathetic nervous control of gastric motility and interaction with vagal activity. *Scand J Gastroenterol.* 1984, 89 (Suppl.):83-87.
6. Hornof WJ, Koblik PD, Strombeck DR. Scintigraphic evaluation of solid-phase gastric emptying in the dog. *Vet Radiol.* 1989, 30:242-248.
7. v.Engelhardt W, Breves G (edt.). *Physiologie der Haustiere*, 2., neu bearb. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, Germany 2004, 313-419.
8. Minami H and McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterol.* 1984, 86:1592-1610.
9. Roche M, Bueno L, Vagne M, Blourde C. Patterns of electrical activity in the digestive tract of the conscious cat. *Br J Nutr* 1982, 48:129-135.
10. Willson CA, Bushnell D, Keshavarzian A. The effect of acute and chronic ethanol administration on gastric emptying in cats. *Dig Dis Sci.* 1990, 35:444-448.

11. Steyn PF, Twedt DT, Toombs W. The scintigraphic evaluation of solid phase gastric emptying in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 1995, 36:327-331.
12. Peachey SE, Dawson JM and Harper EJ. Gastrointestinal transit times in young and old cats. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2000, 126:85-90.
13. Chandler ML, Guilford WG, Lawoko CR, Whitem T. Gastric emptying and intestinal transit times of radiopaque markers in cats fed a high-fiber diet with and without low dose intravenous diazepam. *Vet Radiol Ultrasound*. 1999, 40:3-8.
14. Chandler ML, Guilford G, Lawoko CR. Radiopaque markers to evaluate gastric emptying and small intestinal transit time in healthy cats. *J Vet Intern Med*. 1997, 11:361-364.
15. Sparkes AH, Papasouliotis K, Barr FJ, Gruffydd- Jones TJ. Reference ranges for gastrointestinal transit of barium-impregnated polyethylene spheres in healthy cats. *J Small Anim Pract*. 1997, 38:340- 343.
16. Steyn PF, Twedt DC. Gastric emptying in the normal cat. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1994, 30:78-80.
17. Goggin JM, Hoskinson JJ, Butine MD, Foster LA, Myers NC. Scintigraphic assessment of gastric emptying of canned and dry diets in healthy cats. *Am J Vet Res*. 1998, 59:388-392.
18. Gould RJ, Fiorravanti C, Cook PG, Salomon HF. A model of gastric emptying in cats shows solid emptying promoted by MK-329: A CCK- antagonist. *J Nucl Med*. 1990, 31:1494-1499.

19. Costello M, Papasouliotis K, Barr FJ, Gruffydd-Jones TJ, Caney SM. Determination of solid- and liquid phase gastric emptying half times in cats by use of nuclear scintigraphy. *Am J Vet Res.* 1999, 60:1222-1226.
20. Ferri GL. Human gut neuroanatomy: methodology for a quantitative analysis of nerve elements and neurotransmitter diversity in the human "enteric nervous system". *Basic Appl Histochem.* 1988, 32:117-144.
21. Murer H, Berger EG (edt.). *Physiologie des Magendarmtraktes.* In: Deetjen P, Speckmann EJ. *Physiologie* 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Germany. 1994, 411-452.
22. Wyse CA, Preston T, Love S, Morrison DJ, Cooper JM and Yam PS. Use of the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test for assessment of solid-phase gastric emptying in dogs. *Am J Vet Res.* 2001, 62:1939-1944.
23. Calbet JA and MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. *J Physiol.* 1997, 498:553-559.
24. Stephens JR, Woolson RF, Cooke AR. Osmolyte and tryptophan receptors controlling gastric emptying in the dog. *Am J Physiol.* 1976, 231(3):848-853.
25. Cooke AR, Ward WO. Effects of tryptophan and its metabolites on gastric emptying of liquid meals in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1976, 152(4):656-658.
26. Cooke AR, Clark ED. Effects of first part of duodenum on gastric emptying in dogs: response to acid fat, glucose, and neural blockade. *Gastroenterology* 1976, 70(4):550-555.
27. Stephens JR, Woolson RF, Cooke AR. Effects of essential and nonessential amino acids on gastric emptying in the dog. *Gastroenterology* 1975 69(4):920-927.

28. Cargill R, Caldwell LJ, Engle K, Fix JA, Porter PA, Gardner CR. Controlled gastric emptying. 1. effects of physical properties on gastric residence times of non-disintegrating geometric shapes in beagle dogs. *Pharm Res.* 1988, 5(8): 533-536.
29. Xu X, Brining D, Rafiq A, Hayes J, Chen JD. Effects of enhanced viscosity on canine gastric and intestinal motility. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005, 20:387-394.
30. Ehrlein HJ, Pröve J. Effect of viscosity of test meals on gastric emptying in dogs. *Q J Exp Physiol.* 1982, 67:419-425.
31. Peracchi M, Gebbia C, Ogliari C, Fraquelli M, Viganò R, Baldassari A, Bianchi PA, Conte D. Influence of caloric intake on gastric emptying of solids assessed by (13C)-octanoic acid breath test *Scand J Gastroenterol.* 2000, 35(8):814-818.
32. Meyer JH, Dressmann J, Fink A, Amidon G. Effect of size and density on canine gastric emptying of nondigestible solids. *Gastroenterology.* 1985, 89(4):805-813.
33. Burrows CF, Bright RM, Spencer CP. Influence of dietary composition on gastric emptying and motility in dogs: potential involvement in acute gastric dilatation. *Am J Vet Res.* 1985 46(12):2609-2612.
34. Houghton LA, Read NW, Heddle R, Horowitz M, Collins PJ, Chatterton B, Dent J. Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. *Gastroenterology.* 1988, 94:1285-1291.
35. Hinder RA and Kelly KA. Canine gastric emptying of solids and liquids. *Am J Physiol.* 1977, 233:E335-E340.

36. Pröve J, Ehrlein HJ. Motor function of gastric antrum and pylorus for evacuation of low and high viscosity meals in dog. *Gut*. 1982, 23(2):150-156.
37. Heddle R, Collins PJ, Dent J, Horowitz M, Read NW, Chatterton B Houghton LA. Motor mechanisms associated with slowing of the gastric emptying of a solid meal by an intraduodenal lipid infusion. *J Gastroenterol Hepatol*. 1989, 4:437-447.
38. Ballesta MC, Martinez-Vctoia E, Manas M, Mataix F, Seiquer I, Huertas JH. Protein digestibility in dog. Effect of the quantity and quality of dietary fat (Virgin olive oil and sunflower oil). *Nahrung*. 1991, 35(2):161-167.
39. Goggin JM, Hoskinson JJ, Kirk CA, Jewell D, Butine MD. Comparison of gastric emptying in times in healthy cats simultaneously evaluated with radiopaque markers and nuclear scintigraphy. *Vet Radiol Ultrasound*. 1999, 40:89-95.
40. Benini L, Castellani G, Brighenti F, Heaton KW, Brentegani MT, Casiraghi MC, Sembenini C, Pellegrini N, Fioretta A, Minniti G. Gastric emptying of a solid meal is accelerated by the removal of dietary fibre naturally present in food. *Gut*. 1995, 36:825-830.
41. Bueno L, Praddaude F, Fioramonti J, Ruckebusch Y. Effects of dietary fiber on gastrointestinal motility and jejunal transit time in dogs. *Gastroenterology*. 1981, 80(4):701-707.
42. Schemann M, Ehrlein HJ. The utility of cellulose meals for studies on gastrointestinal motility in dogs. *Digestion*. 1982, 25(3):194-196.
43. Russell J, Bass P. Canine gastric emptying of fiber meals: influence of meal viscosity and antroduodenal motility. *Am J Physiol*. 1985, 249:662-667.

44. Sun WM, Penagini R, Hebbard G, Malbert C, Jones KL, Emery S, Dent J Horowitz M. Effect of drink temperature on antropyloroduodenal motility and gastric electrical activity in humans. *Gut*. 1995, 37:329-334.
45. Hunt JN MacDonald I. The influence of volume on gastric emptying. *J Physiol*. 1954, 126:459-474.
46. Leib MS, Wingfield WE, Twedt DC, Williams AR. Gastric emptying of liquids in the dog: effect of volume. *Am J Vet Res*. 1986, 31(4):418-421.
47. Gue M, Honde C, Pascaud X, Junien JL, Alvinerie M and Bueno L. CNS blockade of acoustic stress-induced gastric motor inhibition by kappa-opiate agonists in dogs. *Am J Physiol*. 1988, 254:G802-G807.
48. Mistiaen W, Blockx P, Van Hee R, Bortier H, Harrison F. The effect of stress on gastric emptying rate measured with a radionuclide tracer. *Hepatogastroenterology* . 2002, 49(47):1457-1460.
49. Madsen JL, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age Ageing*. 2004, 33:154-159.
50. Madsen JL. Effect of gender age and body mass index on gastrointestinal transit times. *Dig Dis Sci*. 1992, 37 (10):1548-1553.
51. Lavigne ME, Wiley ZD, Meyer JH, Martin P, MacGregor ID. Gastric emptying rates of solid food in relation to body size. *Gastroenterology* 1978;74 (6):1258-1260.
52. Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993, 104:1640-1647.

53. Wald A, Van Thiel DH, Hoehstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R, Scott L, Lester R. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology*. 1981, 80:1497-1500.
54. Maddox A, Horowitz, M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1989, 24 (5):593- 598.
55. Cardoso Junior A, Coelho LG, Savassi-Rocha PR, Vignolo MC, Abrantes MM, de Almeida AM, Dias EE, Vieira Junior G, de Castro MM, Lemos YV. Gastric emptying of solids and semisolids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the (C13)-octanoic acid and (C13)-acetic acid breath test. *Obes Surg*. 2007, 17(2):236-241.
56. Bjornsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol*. 1994, 29:1096-1104.
57. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Rheinhard M, Vosberg H, Brosicke H, Gries FA. (13C) octanoic acid breath test for noninvasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996, 39(7):823-830.
58. Zahn A, Langhans CD, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haass M, Enck P, Stremmel W, Rühl. Measurement of gastric emptying by 13C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Z Gastroenterol* 2003, 41(5):383-390.
59. Pfaffenbach B, Wegener M, Adamek RJ, Wissuwa H, Schaffstein J, Aygen S, Hennemann O. Non-invasive (13C)-octanoic acid breath test for measuring stomach emptying of a solid test meal: correlation with scintigraphy in diabetic patients and reproducibility in healthy probands. *Z Gastroenterol*. 1995, 33(3):141-145.

60. Lee CS, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton DD, Choi MG, Nair KS, Verlinden M. Toward office based measurement of gastric emptying in symptomatic diabetics using (13C)-octanoic acid breath test. *Am J Gastroenterol.* 2000, 95(1):2751-2761.
61. Boulby P, Gowland P, Adams V, Spiller RC. Use of echo planar imaging to demonstrate the effect of posture on the intragastric distribution and emptying of an oil/water meal. *Neurogastroenterol Motil.* 1997, 9:41-47.
62. Mudambo KS, Leese GP, Rennie MJ. Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the [13C]acetate breath test method. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997, 75:109-114.
63. Ganong WF. Regulation of gastrointestinal function. In: *Review of medical physiology.* 22. edition. Lange Medical Books, New York, 479-514.
64. Kasicka- Jonderko A, Jonderko K, Dolinski K, Dolinski M, Kaminska M, Szymaszal M, Dzielicki M, Blonska-Fajfrowska B. Extracirculatory effects of noise of various frequency spectra in humans effect of pink and blue noise on gastric myoelectrical activity and gastrointestinal passage of nutrients. *J Smooth Muscle Res.* 2007, 43(1):25-42.
65. Yam PS, McLellan J, Wyse C, Reid SW, Cooper J, Preston T. Effect of body size on gastric emptying using the 13C-octanoic acid breath test. *J Small Anim Pract.* 2004, 45:386-389.
66. Wyse CA, Preston T, Yam PS, Sutton DG, Christley RM, Hotchkiss JW, Mills CA, Glidle A, Cumming DR, Cooper JM, Love S. Current and future uses of breath analysis as a diagnostic tool. *Vet Rec.* 2004, 154:353-360.
67. Weber MP, Stambouli F, Martin LJ, Dumon HJ, Biourge VC, Ngyen PG. Influence of body size on gastrointestinal transit time of radiopaque markers in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2002, 63(5):677-682.

68. Chikh-Issa AR, Scarpignato C, Collinet M. Dual effect of bombesin and gastrin releasing peptide on gastric emptying in conscious cats. *Peptides*. 1989, 10:281-287.
69. Wienbeck M, Barnet J. Prinzipien der Pharmakotherapie. *Z Gastroenterol*. 1990, 28 (Suppl.1):22-26.
70. Lyrenas EB, Olsson EH, Arvidsson UC, Orn TJ, Spjuth JH.. Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes.. Relationship to postprandial blood glucose concentrations. *Diabetes Care*. 1997, 20:413-418.
71. Schmidt H, Riemann JF, Schmid A, Sailer D. Ultrastructure of diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Klin Wochenschr*. 1984, 62:399-405.
72. Smith B. Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974, 37:1151-1154.
73. Atkinson M, Hosking DJ. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol*. 1983, 12:633-650.
74. Gatti C, di Abriola FF, Dall'Oglio L, Villa M, Franchini F, Amarri S. Is the <sup>13</sup>C-acetate breath test a valid procedure to analyse gastric emptying in children? *J Pediatr Surg*. 2000, 35:62-65.
75. Chiolero RL, Revely JP, Berger MM, Cayeux MC, Schneiter P, Tappy L. Labeled acetate to assess intestinal absorption in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003, 31:853-857.
76. Ritz MA, Fraser R, Edwards N, Di Matteo A, Chapmann , Butler R, Cmielewski P, Tournadre JP, Davidson G, Dent J. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med*. 2001, 29(9):1744-1749.

77. Veeremann-Wauters G, Ghooos Y, van der Schoor S, Maes B, Hebbalkar N, Devlieger H, Eggermont E. The octanoic breath test: a noninvasive technique to assess gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996, 23(2):111-117.
78. Schoeller D, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope  $^{13}\text{C}$  in  $\text{CO}_2$  breath tests: methodology and fundamental considerations. *J LabClin Med.* 1977, 90(3):412-421.
79. Pozler O, Neumann D, Vorisek V, Bukac J, Bures J, Kokstein Z. Development of gastric emptying in premature infants. Use of the ( $^{13}\text{C}$ )- octanoic acid breath test. *Nutrition.* 2003, 19(7-8):593-596.
80. Van den Driessche M, Peeters K, Marien P, Ghooos Y, Devlieger H, Veereman-Wauters G. Gastric emptying in formula-fed and breast-fed infants measurement with the  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 29(1):46-51.
81. Takeda M, Mizutani Y, Yamano M, Tsukamoto K, Suzuki T. Gastric emptying in diabetic gastroparetic dogs: effects of SK-951, a novel prokinetic agent. *Pharmacology.* 2001, 62:23-28.
82. Hall JA, Willer RL, Seim HB, Lebel JL, Twedt DC. Gastric emptying of nondigestible radiopaque markers after circumcostal gastropexy in clinically normal dogs and dogs with gastric dilatation-volvulus. *Am J Vet Res.* 1992, 53:1961-1965.
83. Bellenger CR, Maddison JE, MacPherson GC, Ilkiw JE. Chronic hypertrophic pyloric gastropathy in 14 dogs. *Aust Vet J.* 1990, 67:317-320.
84. Cullen JJ, Titler S, Ephgrave KS, Hinkhouse MM. Gastric emptying of liquids and postprandial pancreatobiliary secretion are temporarily impaired during endotoxemia. *Dig Dis Sci.* 1999, 44:2172-2177.

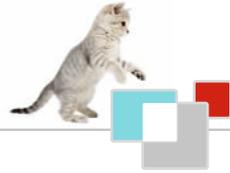
85. Wise, L.A, Lappin MR. A syndrome resembling feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1991, 198:2103-2106.
86. Sautter JH, Hanlon GF. Gastric neoplasms in the dog: a report of 20 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1975, 166:691-696.
87. Dubois A, Jacobus JP, Grissom MP, Eng RR, Conklin JJ. Altered gastric emptying and prevention of radiation-induced vomiting in dogs. *Gastroenterology.* 1984, 86:444-448.
88. Bueno L, Fioramonti J, Frexinos J, Ruckebusch Y. Colonic myoelectrical activity in diarrhea and constipation. *Hepatogastroenterol.* 1980, 27:381-389.
89. Pearson H, Gaskell CJ, Gibbs C, Waterman A. Pyloric and oesophageal dysfunction in the cat. *J Small Anim Pract.* 1974, 15:487- 501.
90. Dennis R, Herrtage ME, Jefferies AR. A case of hyperplastic gastropathy in a cat. *J Small Anim Pract.* 1987, 28:491-504.
91. Wallack, ST, Hornof WJ, Herrgesell EJ. Ultrasonographic diagnosis - Small bowel infarction in a cat. *Vet Radiol Ultrasound.* 2003, 44(1):81-85.
92. Aydin Y, Temizsoylu D, Toplu N, Vural SA. Diffuse mesenteric lipodystrophy (massive fat necrosis) in a cat. *Austr Vet J.* 2002, 80(6):346-348.
93. Canton DD, Sharp NJ, Aguirre GD. Dysautonomia in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1988, 192:1293-1296.
94. Smith SA, Ludlow CL, Hoskinson JJ, Butine MD, Goggin JM. Effect of percutaneous endoscopic gastrotomy on gastric emptying in clinically normal cats. *Am J Vet Research.* 1998, 59(11):1414-1416.

95. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 1998, 115:747-762.
96. Steyn PF, Twedt D, Toombs W. The effect of intravenous diazepam on solid phase gastric emptying in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 1997, 38:469-473.
97. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labo G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology*. 1985, 89:752-759.
98. Irvine EJ, Tougas G, Lappalainen R, Bathurst NC. Reliability and interobserver variability of ultrasonographic measurement of gastric emptying rate. *Dig Dis Sci*. 1993, 38:803-810.
99. Choi M, Seo M, Jung J, Lee K, Yoon J, Chang D, Park RD. Evaluation of canine gastric motility with ultrasonography. *J Vet Med Sci*. 2002, 64:17-21.
100. Chalmers AF, Kirton R, Wyse CA, Dickie A, Cumming D, Cooper JM, Preston T, Yam PS. Ultrasonographic assessment of the rate of solid-phase gastric emptying in dogs. *Vet Record*. 2005, 157:649-52.
101. McLellan J, Wyse CA, Dickie A, Preston T, Yam PS. Comparison of the carbon 13-labeled octanoic acid breath test and ultrasonography for assessment of gastric emptying of a semisolid meal in dogs. *Am J Vet Res*. 2004, 65:1557-1562.
102. Schwizer W, Fraser R, Borovicka J, Asal K, Crelier G, Kunz P, Boesiger P, Fried M. Measurement of gastric emptying and gastric motility by magnetic resonance imaging. *Dig Dis Sci*. 1994, 39:101s-103s.
103. Kwiatek MA, Steingoetter A, Pal A, Menne D, Bresseur JG, Hebbard GS, Boesiger P, Thumshirn M, Fried M, Schwizer W. Quantification of distal antral

- contractile motility in healthy human stomach with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2006, 24:1101-1109.
104. Griffith GH, Owen GM, Kirkman S, Shields R. Measurement of rate of gastric emptying using chromium-51. *Lancet*. 1966, 4:1244-1245.
  105. Hoskinson JJ, Goggin JM, Butine MD. Evaluation of solid- phase gastric emptying studies in cats. *J Nucl Med*. 1997, 38(3):495-499.
  106. Armbrust LJ, Hoskinson JJ, Lora- Michiels M, Milliken GA. Gastric emptying in cats using foods varying in fiber content and kibble shapes. *Vet Radiol Ultrasound*. 2003, 44(3):339-343.
  107. Christian PE, Datz FL, Sorenson JA, Taylor A. Technical factors in gastric emptying studies. *J Nucl Med*. 1983, 24:264-268.
  108. Hillemeier C, McCallum R, Oertel R, Gryboski J. Effect of bethanechol and metoclopramide on upper gastrointestinal motility in kitten. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986, 5(1):134-137.
  109. Stemper TJ, Cooke AR,. Effect of a fixed pyloric opening on gastric emptying in the cat and dog. *Am J Physiol*. 1976, 230(3):813-817.
  110. Neiger R, Dietrich C, Burnens A, Waldvogel A, Corthesy-Teulaz I, Halter F, Lauterburg B, Schassmann A. Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats. *J Clin Microbiol*. 1998 Mar; 36(3):634-637.
  111. Preston T, McMillan DC. Rapid sample throughput for biomedical stable isotope tracer studies. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1988, 16:229-235.
  112. Braden B, Duan LP, Caspary WF, Lembcke B. More convenient <sup>13</sup>C-urea breath test modifications still meet the criteria for valid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol*. 1994, 32:198-202.

113. Neiger R, Seiler G, Schmassmann A. Use of a urea breath test to evaluate short-term treatments for cats naturally infected with *Helicobacter heilmannii*. *Am J Vet Res.* 1999, 60:880-883.
114. Mion F, Queneau PE, Rousseau M, Brazier JL, Paliard P, Minaire Y. Aminopyrine breath test: development of a <sup>13</sup>C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterol.* 1995, 42(6):931-938.
115. Geypens B, Bennink R, Peeters M, Evenepoel P, Mortelmans L, Maes B, Ghoo Y, Rutgeerts P. Validation of the lactose-[<sup>13</sup>C]-ureide breath test for determination of oro-cecal transit time by scintigraphy. *J Nucl Med.* 1999, 40:1451-1455.
116. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C, Richter I, Güllow HU, Hobusch D. Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-[<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-ureide <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>- and the lactulose H<sub>2</sub>-breath test in humans. *Eur J Clin Nutr.* 1997, 51:11-19.
117. Hiele M, Ghoo Y, Rutgeerts P, Vantrappen G, Carchon H, Eggermont E. <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> breath test using naturally <sup>13</sup>C-enriched lactose for detection of lactase deficiency in patients with gastrointestinal symptoms. *J Lab Clin Med.* 1988, 112:193-200.
118. Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, Schwizer W, Fried M, Ajami A, Brignoli R. Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with [<sup>13</sup>C]acetate breath test. *Dig Dis Sci.* 1994, 39:107S-109S.
119. Sutton DG, Bahr A, Preston T, Christley RM, Love S, Roussel AJ. Validation of the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test for measurement of equine gastric emptying rate of solids using radioscintigraphy. *Equine Vet J.* 2003, 35:27-33.
120. Wyse C A, Murphy DM, Preston T, Sutton DG, Morrison DJ, Christley RM, Love S. The(<sup>13</sup>C)-octanoic acid breath test for detection of effects of meal

- composition on the rate of solid-phase gastric emptying in ponies. *Res Vet Sci.* 2001, 71:81-83.
121. Symonds EL, Butler RN, Omari TI. Assessment of gastric emptying in the mouse using the [13C]-octanoic acid breath test. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000. 27:671-675.
  122. Sutton DG, Bahr A, Preston T, Cohen ND, Love S, Roussel AJ. Quantitative detection of atropine-delayed gastric emptying in the horse by the 13C-octanoic acid breath test. *Equine Vet J.* 2002, 34:479-485.
  123. Meier-Augenstein W, Kemp HF, Dillon JF, Preston T. A test meal suitable for measuring gastric emptying of solids by means of a (1-<sup>13</sup>C)-sodium acetate breath test. *Proc Nutr Soc* 2001.60:9A.
  124. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hor G, Caspary WF. The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995, 108:1048-1055.
  125. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P. *Klinische Diätetik für Kleintiere* 4. Aufl., Mark Morris Institute, Topeka, Kansas. 2002, 471-475.
  126. Dixon WJ.(chief editor) 1993 BMDP statistical software manual, Volume 1 an 2 University of California Press, Berkeley, Los Angeles.
  127. Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS. Gastroduodenal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:869-892.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6341-2



9 1 7 8 3 8 3 5 1 9 6 3 4 1 2