



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**

Institutionen för kliniska vetenskaper

# **Biotillgänglighet av atropin vid topikal ögonbehandling hos häst och metoder för objektiv mätning av tarmmotilitet**

*Carolina Johansson*

*Uppsala  
2016*

*Examensarbete  
30 hp inom veterinärprogrammet  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2016:6*



# Biotillgänglighet av atropin vid topikal ögonbehandling hos häst och metoder för objektiv mätning av tarmmotilitet

## Bioavailability of topical atropine in treatment of the eye and objective methods for measuring gut motility in the horse

*Carolina Johansson*

**Handledare:** Lena Ström, institutionen för kliniska vetenskaper

**Biträdande handledare:** Pia Haubro Andersen, institutionen för kliniska vetenskaper

**Examinator:** Marie Rhodin, institutionen för kliniska vetenskaper

*Examensarbete i veterinärmedicin*

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** Avancerad nivå, A2E

**Kurskod:** EX0736

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Delnummer i serie:** Examensarbete 2016:6

**ISSN:** 1652-8697

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** atropin, biotillgänglighet, häst, farmakokinetik, tarmmotilitet, kolik, uveit, topikal administrering

**Key words:** atropine, bioavailability, horse, pharmacokinetics, gut motility, colic, uveitis, topical administration

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper



## SAMMANFATTNING

Atropin är ett vanligt förekommande läkemedel vid behandling av uveit hos häst för att inducera mydriasis och relaxera ciliarmuskulatur och irissfinkter, i syfte att ge smärtlindring samt minska risken för kroniska komplikationer. Tidigare studier har visat att intravenös samt topikal administrering av atropin kan ge upphov till minskad tarmmotilitet och risk för att utveckla kolik (Ström *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2001; Adams *et al.*, 1984; Ducharme & Fubini, 1983). Farmakokinetiken för atropin är dock i dagsläget okänd hos häst och det krävs fler studier inom detta ämne för att kunna skapa underlag för säkra behandlingsrekommendationer och minskad risk för oönskade biverkningar. Syftet med denna studie var att undersöka biotillgängligheten för atropin vid topikal administrering samt att studera uppnådd plasmakoncentration och terminal halveringstid. Studien utfördes på sex friska, vuxna varmblod i en randomiserad cross-over studie. Samtliga hästar exponerades för giva av atropin intravenöst, topikalt manuellt samt topikalt via infusionspump. Vid intravenös samt manuell topikal giva gavs 1 mg atropin som bolusdos. Vid användning av infusionspump gavs hästarna 0,14 mg atropin per timme vilket motsvarar 3,36 mg atropin under ett dygn. Under respektive försöksomgång togs blodprover enligt provtagningsprotokoll och hästarna undersöktes regelbundet för tecken på biverkningar av behandlingen med atropin. Analys av proverna gjordes med hjälp av Ultra-Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS) på Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA). Detektionsgräns för atropin i plasma var 0,05 ng/ml. Resultaten av studien visade att det är generellt hög biotillgänglighet (median 75 %) vid användning av atropin på häst men med stor individuell variation (34-168 %). Detta kan delvis förklaras av faktorer i samband med administrering som exempelvis blinkningar och reflektorisk tårproduktion. Ett värde på biotillgängligheten över 100 % beror troligen på svårigheter med korrekt skattning vid extrapolering i samband med beräkning av AUC. Maximal plasmakoncentration av atropin efter intravenös injektion var 0,83 ng/ml (range 0,68-1,33 ng/ml), efter topikal, manuell administrering 0,38 ng/ml (range 0,30-2,12 ng/ml) samt efter administrering via infusionspump 0,13 ng/mL (range 0,12-2,10). Hos häst är den terminala halveringstiden för atropin kort i jämförelse med människa (Kaila *et al.*, 1999). En viss skillnad i halveringstid kan ses mellan topikal (median 59 minuter, range 36-95) samt intravenös administrering (median 46 minuter, range 25-61). En trolig orsak till en något längre halveringstid för topikal administrering kan förklaras med en absorptionsbegränsad kinetik vid topikal administrering, det vill säga att absorptionen av atropin är det hastighetsbegränsande steget för elimination. Användning av infusionspump ger jämna och mycket låga plasmakoncentrationer. Resultaten av studien indikerar att ett dosintervall av atropin på 3-8 timmar (median 5 timmar) inte utgör någon risk för ackumulering av atropin i plasma och därmed mindre risk för systemiska biverkningar såsom påverkan på tarmmotilitet. Ytterligare kliniska studier är dock nödvändiga för att studera vilka plasmakoncentrationer som ger en negativ påverkan på tarmen. I sådana studier finns behov av tillförlitliga och objektiva metoder för att mäta tarmmotilitet. I litteraturstudien redogörs för ett urval av de vanligaste och därför mest utvärderade metoderna för att objektiskt mäta tarmmotilitet. Slutsatsen är att EIG och ultraljud har visat lovande resultat för användning i framtida studier samt klinisk verksamhet för att objektiskt mäta tarmmotilitet.

## SUMMARY

Atropine is a common drug used for treatment of uveitis in the horse. Atropine induces mydriasis and cycloplegia, and thus provides analgesia and reduces the risk for chronic complications such as synechia between tissues in the eye. Previous studies show that administration of atropine intravenously or topically may cause reduced intestinal motility and can sometimes induce colic (Ström *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2001; Adams *et al.*, 1984; Ducharme & Fubini, 1983). The pharmacokinetic properties of atropine in horses are unknown and further studies are needed to be able to create safe treatment recommendations with the aim to reduce the risk for unwanted side effects. The purpose of this study was to investigate bioavailability for atropine when administered topically in the eye, and to study plasma concentrations and the terminal half-life of atropine. The study included six healthy, adult Standardbred Trotters in a randomised cross-over design. All horses were exposed to atropine administered intravenously, topically by manual administration in the conjunctival sac and topically through an infusion pump. When administered intravenously and topically, a bolus dose of 1.0 mg atropine was given. Through the infusion pump, a continuous rate infusion of 0.14 mg atropine per hour was administered, which gave a total of 3.36 mg of atropine during the 24 hours of the clinical trial. A series of blood samples were drawn regularly during the clinical experiments. During the trials, the horses were monitored for signs of side effects. The samples were analysed with Ultra-Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS) at National Veterinary Institute (SVA). Detection limits for atropine in plasma was 0.05 ng/ml. The results show that the bioavailability was high for topical administered atropine in horses (median 75 %), but a considerable interindividual variation (range 34-168 %) was observed. This variation can partly be explained by factors related to the topical administration, such as varying blinking frequency and reflex tear production. A calculated bioavailability over 100 % can be explained by difficulties to correctly extrapolate and calculate the AUC. The maximum plasma concentrations of atropine after intravenous injection was 0.83 ng/mL (range 0.68-1.33 ng/mL), after topical, manual administration 0.38 ng/mL (range 0.30-2.12 ng/mL) and after administration through an infusion pump 0.13 ng/mL (range 0.12-2.10). The terminal half-life of atropine when administered topically (median 59 minutes, range 36-95) differed slightly from when atropine was given intravenously (median 46 minutes, range 25-61). This can be explained by absorption limited kinetics, which means that the absorption is the rate limiting step of elimination when delivered topically. The use of infusion pumps gave low and steady plasma concentrations. Our results indicate that 1 mg atropine in a dosage regime of 3-8 hours (median 5 hours) does not cause accumulation of atropine in plasma, and the risk for unwanted effects on intestinal motility will probably be low when delivered at this interval. However, further studies are necessary to study the effect on intestinal motility at different plasma concentration levels. In such studies there will be a need for reliable and objective methods for measuring intestinal motility. In the literature study a selection of the most common and therefore the most evaluated methods for measuring intestinal motility are described. The conclusion of the literature study is that EIG and ultrasound has shown promising results for future studies and clinical use for objective measuring of intestinal motility.

## INNEHÅLL

|   |    |
|---|----|
| Inledning.....  | 1  |
| Metoder för mätning av tarmmotilitet .....                      | 2  |
| Auskultation .....  | 2  |
| Scintigrafi .....   | 3  |
| Ultraljud .....   | 4  |
| Wireless motility capsule (WMC).....                            | 6  |
| Elektrointestinografi och elektrogastrografi.....               | 8  |
| Strain gauge transducers.....                                   | 10 |
| Telemetrisk elektromyografi .....                               | 11 |
| Experimentell studie.....                                       | 13 |
| Material och metod.....   | 14 |
| Studiedesign .....  | 14 |
| Hästarna.....   | 14 |
| Klinisk undersökning .....                                      | 15 |
| Medicinering .....  | 15 |
| Provhantering .....   | 15 |
| Provtagningsprotokoll .....                                     | 16 |
| Analys av blodprover .....                                      | 16 |
| Analys av koncentration-tids förloppet av atropin i plasma..... | 16 |
| Resultat.....   | 16 |
| Diskussion .....  | 21 |
| Konklusion .....  | 25 |
| Referenser.....   | 26 |

## INLEDNING

Hästar är känsliga för att utveckla uveit (regnbågshinneinflammation), framför allt sekundärt till trauma mot ögat, och som en viktig del av behandlingen används vanligen atropin i form av ögondroppar som administreras i konjunktivalsäcken. Vid uveit induceras en mios samt kramp av ciliarmuskulaturen vilket är mycket smärtsamt. Atropin har en viktig smärtlindrande effekt genom att relaxera irissfinkter- och ciliarmuskulaturen och inducera mydriasis (Gilger, 2011).

Atropin är en muskarinreceptor-antagonist. Muskarinreceptorer finns bland annat i ögat, glatt muskulatur, hjärta, blodkärl och exokrina körtlar. Vid bindning av atropin till en muskarinreceptor induceras en parasympatolytisk effekt vilket bland annat innebär att den glatta muskulaturen i tarmen minskar i motilitet och kontraktilitet (Rang *et al.*, 2012). Det finns ett flertal studier som visat att intravenös administrering av atropin kan leda till nedsatt tarmmotilitet hos häst (Adams *et al.*, 1984; Ducharme & Fubini, 1983). Williams *et al.* (2001) visade att administrering av atropin topikalt i hög dosering (1 mg atropin topikalt varje timme i 24 timmar) kan utlösa kolik men inga studier har gjorts på vilka plasmakoncentrationer som erhålls vid topikal giva samt vid vilka plasmakoncentrationer risken för kolik ökar. Även Ström *et al.* (2014) har visade att topikal ögonbehandling med atropin kan orsaka minskad tarmmotilitet men biotillgängligheten av atropin vid ögonmedicinering på häst är i dagsläget ett utforskat område.

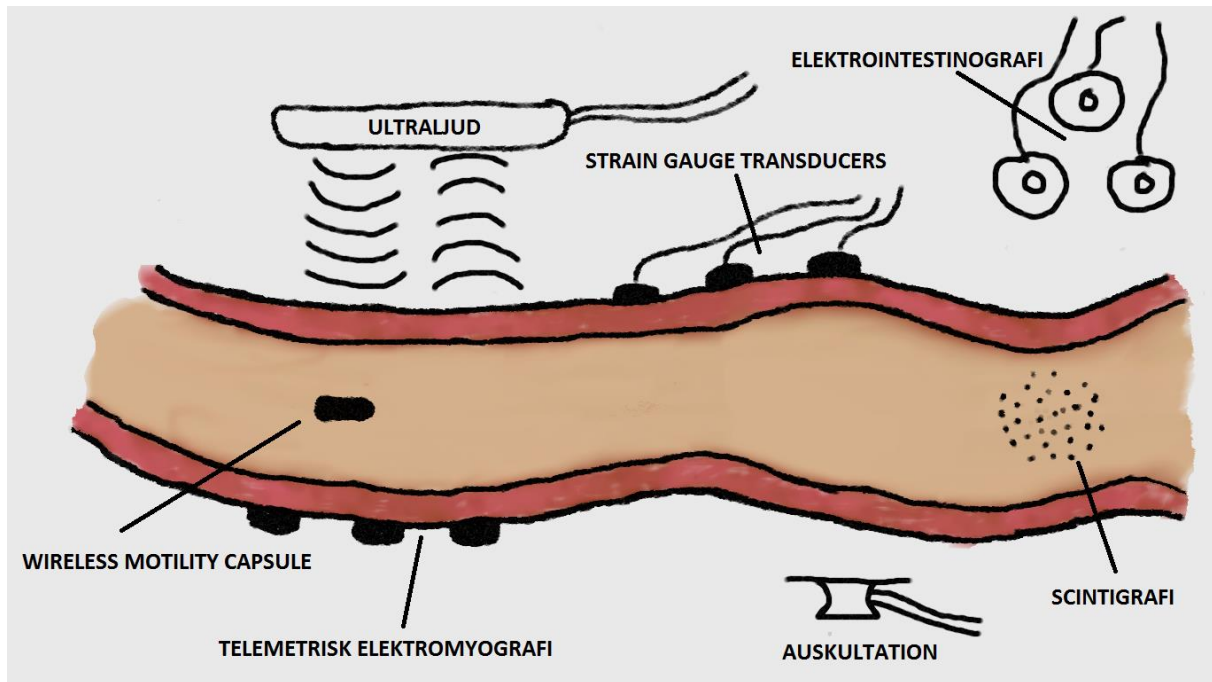
Som nämnts är farmakokinetiken för atropin hos häst i dagsläget oklar och det finns därför ett behov av att öka kunskapen kring detta, med särskilt fokus på topikal ögonbehandling då detta sätt att administrera atropin är vanligt förekommande i klinisk verksamhet. Därför var syftet i den experimentella studien i detta examensarbete att studera biotillgänglighet för atropin vid topikal administrering och terminal halveringstid. För att göra detta har en studie genomförts där plasmakoncentrationer analyserats vid olika tidpunkter efter att läkemedlet administrerats intravenöst eller topikalt. Hypotesen för den experimentella studien var att biotillgängligheten för atropin är lägre vid topikal administrering jämfört med intravenös giva.

Då studier visat att en möjlig biverkning vid atropinbehandling på häst är utvecklandet av kolik är det av stor betydelse att objektivt monitorera effekten på tarmmotilitet under behandlingen (Ström *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2001). Auskultation är med stor sannolikhet den vanligaste typen av undersökningsmetod i dagsläget för att bedöma tarmmotilitet och tarmaktivitet hos häst. Många studier har utförts på flertalet olika djurslag samt människa i utvecklingen av nya och mer objektiva metoder, framförallt i forskningssyfte men även för kliniskt arbete. För att belysa och kartlägga dessa metoder har en litteraturstudie genomförts inom ramen för detta examensarbete. Syftet med litteraturstudien var att granska ett antal tillgängliga metoder för att objektivt mäta tarmmotilitet på människa och djur samt att diskutera hur dessa kan appliceras på häst i framtida studier.



## METODER FÖR MÄTNING AV TARM MOTILITET

Det finns många olika typer av metoder beskrivna för att objektivt mäta tarmmotilitet samt tarmpassage och i det här arbetet har jag valt att begränsa antalet till de vanligast förekommande och därmed mest utvärderade metoderna på både djur och människa. Figur 1 visar en översikt över de metoder som redovisas. Sökningar efter referenslitteratur gjordes i databaserna Pubmed, Web of knowledge samt Primo under perioden maj till december 2015. Vidare fördjupning i ämnet har gjorts genom artiklarnas referenslistor. Sökord och fraser som användes var bland annat *atropine*, *bioavailability*, "*gastrointestinal motility*", *animal\**, *horse\**, *equine\**, *gut motility*, *ultrasound*, *motility*



Figur 1. Översikt av olika metoder för mätning av tarmmotilitet. (Carolina Johansson, 2015)

### Auskultation

Auskultation är idag den troligen mest använda diagnostiska metoden för att gradera tarmmotilitet inom veterinärmedicin. På häst har denna metod studerats för att bedöma reproducerbarhet med tanke på att veterinärens egen kunskap och erfarenhet kan påverka bedömningen i hög grad (Ehrhardt & Lowe, 1990). I studien fick tolv erfarna veterinärer bedöma 20 inspelningar av tarmljud i två olika sessioner. Likheter mellan de två sessionerna beräknades statistiskt med hjälp av kappavärden, vilket är ett värde mellan 0 till 1 för graden av överensstämmelse mellan två olika observationer utan slumpmässig inverkan. Resultaten visade på god överensstämmelse och höga kappavärden (0,57) individuellt – det vill säga att samma veterinär bedömde inspelningarna lika i båda sessionerna. Det var något sämre överensstämmelse och lägre kappavärden (0,37) mellan veterinärerna i gruppen, vilket innebär att olika veterinärer bedömde samma ljud annorlunda. Författarna diskuterade orsaker till denna skillnad och drog slutsatsen att detta kan bero på att individuella veterinärer har olika definitioner för gradering av tarmljud, samt att överensstämmelsen mellan veterinärer skulle kunna förbättras om det fanns gemensamma definitioner för gradering. Under försöken kunde veterinärerna använda sig av fyra olika graderingar; frånvaro av tarmljud, minskade tarmljud, normala tarmljud och ökade tarmljud. Den typen av gradering med bäst överensstämmelse

mellan veterinärerna var frånvaro av tarmljud. Den typen av gradering där skillnaden i bedömning var som störst var ökade tarmljud. Slutsatsen som drogs var dock att auskultation, trots skillnad i bedömning mellan veterinärer, ändå kan lämpa sig väl för att utvärdera tarmmotilitet.

Naylor *et al.* (2006) genomförde en studie med syfte att studera effekten av fasta respektive födointag på auskulterbare tarmljud. Tarmljud från sex hästar spelades in med stetoskop och två oberoende personer fick lyssna på inspelningarna som gjordes vid normal diet samt efter 24 respektive 48 timmars fasta, utan vetskap om när inspelningen var gjord. Resultaten av studien var att tarmljuden minskade signifikant vid fasta och att tarmljuden alltid var något lägre i övre, vänstra kvadranten. Signifikant skillnad i gradering av tarmljud kunde också urskiljas mellan olika personer som lyssnade och i vissa fall även inom en och samma person. Inspe­lningarna graderades även med hjälp av datorer och inspelningsprogram och författarna kunde se signifikant skillnad mellan subjektiva och objektiva bedömningar i mängden tarmljud. Författarna drog slutsatsen att korrelationen mellan individers subjektiva bedömning av tarmljud var begränsad och att datoriserad objektiv bedömning hade en högre sensitivitet.

### **Scintigrafi**

Scintigrafi är en mycket väl studerad metod för visualisering och mätning av passagetid i olika delar av magtarmkanalen. Passagetid är ett indirekt mått på tarmmotilitet i och med att ökad motilitet kommer att orsaka snabbare passage. Vid undersökning ombeds patienten att dricka eller äta något som i förväg är preparerat med en radioaktiv markör eller isotop. Olika typer av föda kan påverka passagen och det finns därför ingen universal markör som passar för alla typer av undersökningar. Den typ av gammakamera som används i dagsläget möjliggör dock användandet av två olika markörer samtidigt för att på så vis kunna följa fast och flytande föda under ett och samma undersökningstillfälle. Detta är fördelaktigt eftersom det ger en bättre helhetsbild av eventuell problematik samt att det minskar mängden radioaktiv strålning som patienten utsätts för. I och med att tekniken ger en visualisering av markörernas passage genom magtarmkanalen kan passagetider för olika segment av tarmen beräknas. Vanligen görs undersökningen med patienten stående eller sittandes framför gammakameran. Beroende på vad som ska undersökas kan tiden framför kameran variera och behöva upprepas ett antal gånger under en begränsad tidsperiod. (Madsen, 2014)

Antalet studier med scintigrafi genomförda på djur är begränsat. På hund har det bland annat utförts en studie med syfte att dels utvärdera scintigrafi samt testa effekten av olika prokinetiska substanser på motilitet i tunn- och tjocktarm (Iwanaga *et al.*, 1998). Totalt elva hundar ingick i studien och två olika radioaktiva isotoper användes för att kunna skilja passagetiden, och därmed studera indirekt motilitet, i två separata tarmsegment. I den första försöksomgången var syftet att bedöma reproducerbarhet och validitet av scintigrafi på hund genom att jämföra resultaten av två likadana undersökningar där hundarna fick en bestämd mängd foder märkt med radioaktiv isotop vid två separata tillfällen. I den andra försöksomgången gavs hundarna totalt tre olika prokinetiska substanser samt placebo, och därefter studerades effekten av dessa på passage genom magsäck, tunntarm och tjocktarm. Slutsatsen i studien var att scintigrafi hade god reproducerbarhet samt lämpade sig väl för denna typ av diagnostik på hund. Studiedesignen fungerade även för att kunna detektera skillnader i passage och motilitet orsakat av prokinetiska substanser.

I en jämförande studie på människa kunde Benini *et al.* (1999) dra slutsatsen att scintigrafi ger en mer heltäckande bild av patientens tarmmotilitet jämfört med ultraljud. Författarna

poängterar också att scintigrafi kan användas vid olika typer av föda samt vid olika typer av patologiska tillstånd. Även om ultraljud erbjuder ett billigare och ur strålningssynpunkt säkrare alternativ krävs det stor erfarenhet och kunskap för att kunna utföra undersökningen, särskilt för att utvärdera passage av fast föda. Scintigrafi av patienten efter intag av måltid gav en mer direkt bild av passagen eftersom måltiden visualiserades med hjälp av radioaktiva markörer. För att göra samma sak med ultraljud krävdes det att mätningar i antrum pylorus gjordes kontinuerligt för att bedöma när denna återgick till sin ursprungliga storlek efter att ingestan passerat. I studien deltog totalt 20 patienter, varav 15 patienter hade någon form av fördröjd magsäcktömning. Genom att utföra scintigrafi i direkt anslutning till ultraljud kunde jämförelser av resultaten göras. Slutsatsen var att ultraljud kunde anses användbart för att mäta den sammanlagda tömningstiden, men att mätningar så som halveringstid för tarmpassage var svårt att utföra, eftersom inget direkt samband kunde ses mellan andelen ingesta som passerat och storleken på antrum pylorus. Vid scintigrafi kunde dessa mätningar göras utan behov av ytterligare undersökningar.

### **Ultraljud**

Ultraljud är en diagnostisk metod som använts för att utvärdera och öka kunskapen kring tarmmotilitet på häst. Dels har studier gjorts genom transkutant ultraljud men även transrektalt för lättare åtkomst av specifika tarmsegment. Mitchell *et al.* (2005) drog slutsatsen att ultraljud med doppler är ett användbart diagnostiskt redskap för att kvantifiera och karaktärisera tarmmotilitet hos häst. Doppler möjliggör att skilja mellan peristaltiska propagerande och icke propagerande kontraktioner. Metoden är icke invasiv, görs transkutant och ger möjlighet att visualisera organ som inte nås rektalt. Studien utfördes på tio friska hästar för att studera tarmmotilitet med hjälp av ultraljud doppler och B-mode. Detta har tidigare även utvärderats på människa (Gimondo & Mirk, 1997; Gimondo *et al.*, 1995). Försöket av Mitchell *et al.* (2005) utfördes i tre olika omgångar där hästarna i första omgången undersöktes efter normal utfodring samt under sedering med xylazin. I den andra omgången var hästarna fastande och hade haft en nässvalgsond placerade i magsäcken under minst 30 minuter innan undersökningen. I den tredje och sista omgången undersöktes fastande hästar under sedering med xylazin. Upplägget möjliggjorde bättre förståelse för hur olika undersökningsmetoder vid kolik påverkar tarmmotilitet och möjligheten att nå organ av intresse för undersökningen. På grund av att ultraljudet gjordes transkutant erhöles en del störningar i bilden, till exempel på grund av att hästen rörde på sig. Författarna kunde även visa att fasta påverkade positionen på magsäcken samt bildkvalitén på tunntarmen till det bättre. Stora colon och cecum kunde alltid visualiseras oavsett födostatus eller sedering.

Ultraljud har använts för att visa att tarmmotiliteten minskar på hästar som står uppstallade jämfört med hästar på bete (Williams *et al.*, 2011). I studien användes transkutant ultraljud för att utvärdera tarmmotilitet i cecum, 2:a colonläget samt flexura sternalis, hos 16 hästar som antingen gick på lösdrift eller stod uppstallade med daglig motion. Dessa tarmsegment valdes ut för att de relativt lätt kunde identifieras samt att de inte är ovanliga lokaliseringer för sjukdom. Författarna skiljde inte på olika typer av kontraktioner utan definierade en kontraktion som rörelse i tarmvägg och ingesta i lumen och räknade därefter antalet under en specifik period. Resultaten av studien visade att oavsett hur hästarna hölls var det generellt högre tarmmotilitet på eftermiddagen än förmiddagen. Författarna kunde även se signifikant skillnad i att 2:a colonläget hade lägre tarmmotilitet än i cecum eller flexura sternalis, oavsett uppställning eller lösdrift. En nackdel med transkutant ultraljud som nämns i studien är det faktum att många delar av hästens bukorgan är mycket svåråtkomliga samt att de kan ändra sin

position och därmed tillgänglighet för ultraljudet. Fördelen är som nämnts tidigare i andra studier är att metoden kan användas i det kliniska arbetet och är ickeinvasiv.

Transrektalt ultraljud kan möjliggöra åtkomst till segment av magtarmkanalen på häst som kan vara svår att nå transkutant. I ett försök att undersöka effekten av romifidin intravenöst på tarmmotilitet använde sig Freeman & England (2001) av rektalt ultraljud för bedömning av motilitet och vidareutveckling av denna diagnostiska teknik. Cecum, jejunum och andra colonläget observerades med avseende på kontraktioner i samband med injektion av romifidin intravenöst. Optimala visualiseringsvinklar provades ut för dessa tarmsegment, vilka kan användas vidare i diagnostik för att bedöma tarmmotilitet. Ultraljudssessionen spelades in och analyserades i två steg av oberoende radiologer. Kontraktionerna bedömdes med avseende på rörelse av ingesta samt tarmvägg. Ultraljudet möjliggjorde mätningar av lumen och därmed karaktärisering av typen av kontraktion; reducerad eller normal. Författarnas slutsatser var att transrektalt ultraljud erbjuder en mer exakt studie av specifika tarmsegment, med mindre bakgrundsstörningar än vad ett transkutant ultraljud ger. Jämfört med den vanligaste formen av diagnostik gällande tarmmotilitet på häst med hjälp av auskultation är transrektalt ultraljud mer exakt och minimalt invasivt. Auskultation ger ingen möjlighet att exakt säga vilket tarmsegment som kontraherar och har på så vis en låg sensitivitet och specificitet enligt författarna.

Användandet av ultraljud har även utvecklats på hund, framförallt för att lättare kunna bedöma magtarmpassage. Bolondi *et al.* (1985) har sedan tidigare utvecklat en metod för att mäta magsäckstömning på människa med hjälp av ultraljud. Metoden baseras kortfattat på mätningar av antrum pylorus där mätningar av både volym och area görs för att gradera passage genom magsäcken. Choi *et al.* (2002) utvärderade i ett försök med totalt 14 vuxna hundar om denna metod även kunde appliceras inom veterinärmedicin. Hundarna delades upp i två grupper och fick i två separata försöksomgångar antingen koksaltlösning eller soppa inför ultraljudsundersökning. Resultaten av studien visade att båda typer av mätningar i form av area och volym korrelerade väl med varandra och bedömdes båda som lämpliga för att mäta magsäckstömning på hund. Choi *et al.* (2002) drog slutsatsen att denna mätmetod bör anses vara reproducerbar och pålitlig även inom veterinärmedicin.

Ultraljud har även använts på människa, framförallt för att studera passage- och tömningstider i olika delar av magtarmkanalen som ett indirekt mått på motilitet. Flertalet studier nämner behovet av en ny, utvärderad metod inom detta område (Haruma *et al.*, 2008; Holt *et al.*, 1980). Holt *et al.* (1980) beskrev behovet av att utveckla en ny metod för att undersöka motilitet i magtarmkanalen eftersom dåvarande metoder alla innebar antingen invasivitet eller radioaktivitet. Studien genomfördes på tio vuxna män som alla fick dricka ett glas med juice. Under försöket fokuserade författarna på att hitta en bra position där så mycket brus och störningar som möjligt kunde undvikas. Tre av patienterna undersöktes flera gånger för att fastställa reproducerbarhet av undersökningen. En nackdel som lyftes fram var att kraftig övervikt kunde påverka undersökningen samt att en tom magsäck försvårade korrekt undersökning. Vidare drog Holt *et al.* (1980) slutsatsen att ultraljud lämpade sig väl som diagnostiskt verktyg för att studera motilitet eftersom det är en säker och reproducerbar metod. Haruma *et al.* (2008) drog slutsatsen att ultraljud med färgdoppler kan användas för att studera tarmmotilitet och magtarmpassage på människa. Författarna beskriver återigen behovet av icke invasiv och säker diagnostik som anledning till vidare studier inom området. I studien gjordes upprepade undersökningar av patienter efter intag av flytande samt fast föda. Resultaten av studien visade att metoden framförallt lämpade sig för undersökning efter intag av flytande föda och att det krävs ytterligare studier för att kunna bedöma magtarmpassage efter intag av fast

föda, eftersom detta kunde påverka visualiseringen. Även fetma eller mycket gas i magsäcken kunde försvåra undersökningen.

På människa har flertalet studier gjorts där scintigrafi jämförts med ultraljud. Darwiche *et al.* (2003) drog slutsatsen att ultraljud lämpade sig väl som diagnostisk metod vid undersökning av magsäckstömning. De båda diagnostiska metoderna utfördes samtidigt efter att de elva patienter som ingick i försöket fått äta ett mål mat. Resultaten av de båda metoderna korrelerade signifikant med varandra och författarna drog slutsatsen att ultraljud erbjuder ett billigare och säkrare alternativ än scintigrafi. God korrelation mellan scintigrafi och ultraljud fanns även i en studie där både metoderna utfördes simultant (Hveem *et al.*, 1996). I försöket testades om mätningar av antrum pylorus med hjälp av ultraljud överrenstämde med magsäckstömningen av vätska, observerad simultant med hjälp av scintigrafi. I studien ingick sju vuxna personer som undersöktes i två separata försöksomgångar efter att de fått något att dricka, innehållande radioaktiv isotop för att kunna detekteras med scintigrafi. Värdena för de båda metoderna korrelerade i hög grad med varandra och författarna drog slutsatsen att ultraljud även lämpade sig för utvärdering av passage av vätska genom magsäcken.

### **Wireless motility capsule (WMC)**

Metoder för att på ett icke invasivt sätt mäta tarmmotilitet på människa har vidareutvecklats eftersom invasiva metoder inte anses vara etiskt försvarbart enligt Thompson *et al.* (1980). Invasiva metoder beskrivs senare i litteraturstudien. Användandet av kapslar som sväljs och monitorerar olika parametrar längs hela magtarmkanalen är ett relativt nytt sätt att samla information på (se schematisk illustration i figur 1). I många fall ger detta betydligt mer information jämfört med övriga tillgängliga metoder. Det finns flera typer av kapslar på marknaden för mätning av olika parametrar eller för att med hjälp av en inbyggd kamera, möjliggöra trådlös visualisering av magtarmkanalen (Delvaux & Gay, 2008). Kapseln kan exempelvis mäta tryck, pH och temperatur med god precision och skicka denna information trådlöst via telemetri till en mottagare. Med hjälp av pH är det möjligt att veta var i magtarmkanalen kapseln befinner sig och därmed räkna ut passagetider. Metoden möjliggör längre tids studier och inhämtande av information i patientens hemmiljö (Farmer *et al.*, 2013). Thompson *et al.* (1980) modifierade användandet av kapslarna för att kunna studera motilitet i proximala delen av jejunum, genom att med hjälp av ett snöre hindra kapseln från att passera vidare i magtarmkanalen. Författarna beskriver problemet i att användandet av sändare som opereras in i specifika delar av tarmen inte anses etiskt försvarbart på människa. Genom att använda sig av kapslar med snöre ges möjlighet att studera tarmmotilitet i ett specifikt tarmsegment under en längre period även på människa, utan behov av invasiva ingrepp och större obehag för patienten. Nackdelen som författarna nämner var att på grund av punktvis mätning, var det inte möjligt att fastställa om kontraktionerna var propagerande och i så fall i vilken riktning.

Som nämnts tidigare har WMC vidareutvecklats snabbt och i ett flertal studier på människa, bland annat för att öka kunskapen kring människans normalvariation i pH under en längre tid och i patientens hemmiljö (Evans *et al.*, 1988). Kapselns möjlighet att korrekt identifiera förändringar av motilitet i magsäcken har också studerats av Rozov-Ung *et al.* (2014) där erytromycin och morfin, substanser kända för att ha effekt på tarmmotilitet, injicerades intravenöst till 15 vuxna personer. Data samlades in från kapslarna under åtta timmar per försöksomgång. Resultatet av studien visade att kapslarna korrekt kunde identifiera de förväntade förändringar i tarmmotilitet som författarna inducerade med hjälp av respektive substans samt placebo. Cassilly *et al.* (2008) genomförde också en studie med syftet att studera

känsligheten hos WMC genom att jämföra kapslarna med simultant genomförd manometri hos 15 vuxna personer. Resultatet visade att kontraktioner uppmätta med WMC gav en liknande bild jämfört med simultant utförd manometri. Slutsatsen som drogs av båda studierna var att kapslarna bedömdes mycket användbara och att skillnader i motilitet kunde detekteras samt att passagetiden överensstämde med värden inhämtade i tidigare studier (Rozov-Ung *et al.*, 2014; Cassilly *et al.*, 2008). Cassilly *et al.* (2008) beskriver fördelen med WMC jämfört med andra metoder där det kan vara svårt att få personer att delta i forskningsprojekt på grund av risker och obehag förknippade med andra typer av diagnostik. Väl överensstämmande värden erhöles även vid jämförelse av passagetider beräknade med hjälp av WMC och scintigrafi (Maqbool *et al.*, 2009). Maqbool *et al.* (2009) menade även att WMC bör anses vara en lovande diagnostik för framtiden för att diagnostisera förändringar i tarmpassage och kontraktilitet i magtarmkanalen på människa samt att det innebär mindre risker än scintigrafi för patienten.

WMC har använts på nötkreatur, häst och hund, främst för att studera passagetid och för att vidareutveckla diagnostiken även inom veterinärmedicin. Bland annat användes WMC för att studera om det finns något samband mellan storlek på hund och tarmpassage (Boillat *et al.*, 2010b). I studien ingick 31 vuxna hundar av varierande vikt, dock alla över 19 kg. Varje hund fick efter en natts fasta en kapsel tillsammans med ett mål mat. Därefter fick hunden en väst med en mottagare på ryggen för att ta upp signaler om pH från kapseln och fick åka hem med sin ägare för mätningar i hemmamiljö. Resultaten av studien visade inget samband mellan passagetid och storlek på hund. Författarna kunde dock inte dra slutsatsen att magtarmpassage inte har något samband med kroppsvikt eftersom studien inte omfattade hundar med en kroppsvikt under 19 kg. Författarna diskuterar möjligheten till ett omvänt förhållande mellan kroppsvikt och passagetid men poängterar behovet av ytterligare studier. I ytterligare en studie utvärderades WMC som en metod för att studera tarmpassage hos friska hundar samt vid ranitidingiva (Lidbury *et al.*, 2012). Åtta hundar ingick i studien och fick i fyra försöksomgångar svälja en kapsel för mätning av temperatur, pH och tryck. Detta gav möjlighet att lokalisera var i magtarmkanalen kapseln befann sig och därmed räkna ut passagetider för olika tarmsegment, utöver den totala tarmpassagetiden. Författarna diskuterar användandet av WMC som en enkel metod som innebär få risker för patienten i fråga och att en stor fördel är möjligheten att kalkylera passagetid för enskilda segment av magtarmkanalen. De bedömer, i likhet med ovan beskrivna artikel, att hundar med kroppsvikt över 20 kg är lämpliga för denna typ av diagnostik men att det inte gjorts några studier på mindre hundar i dagsläget.

I en studie på hund med syftet att utreda reproducerbarheten av WMC jämfört med scintigrafi drogs slutsatsen att WMC är ett reproducerbart diagnostiskt verktyg som överensstämmer väl med scintigrafi (Boillat *et al.*, 2010a). Författarna ansåg att metoden därför borde kunna användas som ett icke invasivt och icke radioaktivt alternativt istället för scintigrafi på hund. I försöket ingick sex vuxna hundar som i samband med intag av kapseln även fick ett mål mat innehållande radioaktiv substans för att möjliggöra parallell observation av metoderna. Hundarna genomgick tre försöksomgångar vardera med samma upplägg för att säkerställa reproducerbarhet. Resultaten av de båda metoderna korrelerade väl och författarna uttryckte WMC som en fördelaktig metod som möjliggör monitorering av passagetid på patienter i sin hemmamiljö utan risker förknippade med strålning.

Stokes *et al.* (2012) undersökte användbarheten av WMC jämfört med scintigrafi på sju ponnyer. För att minska risken för felkällor orsakade av att WMC ursprungligen utvecklats för människa modifierades mottagaren för att klara att ta upp signaler från kapseln trots ponnyns voluminösa buk. Kapseln gavs till osederad ponny med hjälp av munstege för att minska risken

för att ponnyerna skulle tugga på kapseln men samtidigt få en så normal passage som möjligt till magsäcken, jämfört med att föra ner kapseln med hjälp av nässvalgsondning. Kapslarna tog upp information om tryck, temperatur och pH under fem dygn. En månad senare gavs fyra av ponnyerna radioaktiv vätska i fodret och magsäckens tömningstid mättes med hjälp av scintigrafi och manuell avläsning. Resultatet av studien var att det inte fanns någon signifikant korrelation mellan de två olika metoderna. Passagetiden uträknad av kapslarna var kraftigt förkortad hos fem av åtta ponnyer. Författarna diskuterade möjliga orsaker till detta, så som utfodring direkt efter administrering av kapseln vilket skulle kunna orsaka ökad motilitet i magsäcken. Denna teori stämmer dock inte med det faktum att tre av åtta ponnyer hade en mycket längre passagetid genom magsäcken, något som författarna inte kunde ge en rimlig förklaring till. Slutsatsen som drogs från dessa resultat var att det krävs fler studier för att avgöra om denna typ av diagnostik är användbar för att mäta tarmpassage på häst men att den troligen kan öka kunskapen kring fysiologin i magtarmkanalen.

Metoden har även använts på nötkreatur för att studera passagetid från olika delar av tarmen hos friska individer respektive individer med olika patologiska tillstånd i magtarmkanalen (Devaux *et al.*, 2015). Tre grupper av kor ingick i försöket; den första gruppen innefattade kor som blivit diagnostiserade med dilatation av cecum och i vissa fall även cecumomvridning, den andra gruppen innehöll endast friska kor och den tredje gruppen kor hade diagnostiserats med vänstersidig löpmagsförskjutning. Syftet var att jämföra passagetid från fem olika lokaliseringar i tarmen mellan de olika grupperna samt undersöka om det fanns något samband mellan fördröjd passagetid i en specifik del av tarmen och sjukdom. Kapslarna deponerades genom kirurgiskt ingrepp på stående ko in i fem olika tarmsegment– ileum, cecum, proximala colon samt på två ställen i colonspiralen. Resultaten av studien var att det fanns en signifikant skillnad i passagetid mellan samtliga kor i samtliga grupper och att det inte alltid var den mest kaudala kapseln som passerade ut först. Författarna ansåg att metoden var säker att använda men att den stora variationen i passagetid kunde påverka framtida studier inom detta användningsområde.

### **Elektrointestinografi och elektrogastrografi**

Elektrogastrografi (EGG) eller elektrointestinografi (EIG) är en icke invasiv metod där elektroder placerade kutant fångar upp myoelektrisk aktivitet från aktuellt tarmsegment (Yin & Chen, 2013). Ultraljud kan med fördel användas vid applikation av elektroderna för att lättare lokalisera det tarmsegment som är aktuellt för undersökningen. Elektrogastrografi motsvarar undersökning av magsäckens myoelektriska aktivitet medan elektrointestinografi motsvarar undersökning av tarmens myoelektriska aktivitet. I vissa studier på häst specificeras detta ytterligare, exempelvis elektroceografi av Sasaki *et al.* (1998) där aktiviteten i cecum undersöks. Den myoelektriska aktiviteten registreras via kablar och visualiseras via en graf likt elektrokardiografi (EKG).

EIG har blivit väl studerat på häst i flertalet olika studier, framförallt för att utvärdera metodens vidare betydelse och validitet i klinisk verksamhet. I en studie där syftet var att utvärdera värdet av EIG på sju hästar för att mäta tarmmotilitet i cecum, tunntarm och andra samt tredje colonläget drog författarna slutsatsen att detta är en bra, ickeinvasiv metod för ändmålet (Sasaki *et al.*, 2004). De fann att inspelningar kunde göras under en längre tid samt att det lämpade sig bäst på delar av tarmen som är relativt fixerade i sin position. EIG registrerade brus från exempelvis rörelser av hästen men dessa kunde skiljas från tarmrörelser under analysen av resultat. Under försöket fästes elektroder på huden över fyra separata områden där specifika delar av tarmen lokaliserats med hjälp av ultraljud. Tre elektroder fästes på varje position.

Författarna poängterade vikten av att kontrollera positionen med ultraljud innan inspelning, särskilt hos hästar med underliggande patologi där den normala anatomin kan vara förändrad.

Sasaki *et al.* (2008) jämförde olika typer av diagnostik för att mäta tarmmotilitet hos sex vuxna fullblod som genomgått jejunocecostomi. Författarna valde att jämföra auskultation, ultraljud och EIG för att utvärdera tarmmotilitet preoperativt och postoperativt samt bedöma hur snabbt hästarna återhämtade sig efter ingreppet. I försöket kunde tre olika faser under tarmens återhämtning urskiljas och det tog cirka en månad för tarmen att återgå till den grad av motilitet som fanns preoperativt. Diagnostiskt drogs slutsatsen att EIG var den metod som gav den mest detaljerade och objektiva bilden av motilitet samt att inspelningar kunde göras under en längre period med hästen lös i box. Auskultation och ultraljud bedömdes som något mer begränsade, även om samtliga metoder gav relativt och även oväntat lika resultat vad gäller de tre perioder som författarna kunde identifiera postoperativt.

I en jämförelse mellan elektroceografi med perkutana elektroder placerade över cecum och ”strain gauge transducers” (beskrivs senare i litteraturstudien) fastsydda i serosan på cecum fann Sasaki *et al.* (1998) att de båda systemen korrelerade väl. I studien ingick sex vuxna hästar som stod uppstallade på box under de två månader som försöket pågick. Kontraktiliteten i cecum påverkades med hjälp av xylazine intravenöst och båda metoderna kunde detektera denna skillnad. Slutsatsen var att ECG är ett bra alternativ för diagnostik av nedsatt tarmmotilitet i klinisk verksamhet, jämfört med inopererade elektroder vilka fungerar i forskningsstudier men knappast är ett alternativ kliniskt. Författarna diskuterar även utvecklingen av denna typ av teknik och konstaterar att det i dagsläget går att filtrera bort brus orsakat av rörelser i huden, andning samt elektriska impulser från hjärtat.

Koenig *et al.* (2008) visade att EIG inte lämpade sig att använda som enskilt diagnostiskt verktyg för att mäta tarmmotilitet på häst, i motsats till ovan nämnd studie av Sasaki *et al.* (1998). Syftet med studien var att jämföra ultraljud och EIG för att studera tarmmotilitet. Sex friska vuxna hästar undersöktes genom att sex elektroder fästes över cecum samt andra colonläget. Totalt tre försöksomgångar genomfördes med 24 timmar mellan varje omgång. Första omgången syftade till att fastställa en baslinje med hjälp av koksalt intravenöst, den andra omgången gavs erytromycin intravenöst för ökad tarmmotilitet och i den tredje omgången gavs detomidin intravenöst för sänkt tarmmotilitet. Via ultraljudsundersökning, utförd av oberoende person och över samma områden som elektroderna placerades, kunde signifikant skillnad i motilitet mellan cecum och colon detekteras samt en signifikant minskning i motilitet i cecum efter detomidin. Via EIG kunde ingen signifikant skillnad mellan grupperna detekteras och inte heller någon signifikant korrelation mellan ultraljud och EIG. Slutsatsen var att EIG kunde detektera skillnader i motilitet men att metoden främst lämpar sig att använda som komplement till övrig diagnostik.

Trots skilda resultat vid utvärdering av EIG har metoden använts som enda diagnostik i ett flertal farmakologiska studier (Okamura *et al.*, 2009a; Okamura *et al.*, 2009b; Sasaki *et al.*, 2005). Okamura *et al.* (2009a) använde EIG för att mäta den elektriska potentialen i cecum och tunntarm på hästar som genomgått jejunocecostomi. Tolv vuxna, friska fullblod genomgick operation och delades in i två grupper där hälften behandlades med mosapride (prokinetisk substans som stimulerar tarmmotilitet och passage) postoperativt och den andra hälften behandlades inte. Preoperativt gjordes mätningar med hjälp av EIG på tunntarm och cecum under totalt 24 timmar. Postoperativt gjordes mätningar direkt efter uppvak, under de tio påföljande dagarna och i 24 timmar under dagarna 17, 24 samt 31 efter operationen. Hästarna



som behandlades med mosapride hade signifikant högre aktivitet i tunntarm under samtliga inspelningar från dag 2 – 31 och de hästarna återvände snabbare till samma nivå av motilitet som innan operationen. Författarna ansåg att mosapride kan vara lämpligt att använda postoperativt i klinisk verksamhet men att fler studier krävs för att fastställa om samma resultat kan uppnås hos hästar som genomgått kirurgi på grund av kolik.

På hund drog Koenig *et al.* (2009) slutsatsen att EGG kan användas som ett alternativ till ultraljud för att utvärdera motilitet i magsäcken. Sex friska hundar ingick i studien där motilitet och passage genom magsäcken med hjälp av EGG transkutant samt ultraljud studerades. Hundarna undersöktes i tre olika omgångar för att säkerställa att EGG kunde detektera förändringar i motilitet. I den första omgången var hundarna fastande, i den andra omgången hade de fått ett mål mat 30 minuter innan undersökning och i den tredje och sista omgången injicerades atropin (0,04 mg/kg) intravenöst för att inducera ileus. Med ultraljud kunde signifikant skillnad i motilitet detekteras mellan fas två jämfört med fas ett samt fas tre. Någon signifikant skillnad mellan fas ett och tre, alltså mellan fasta och ileus, kunde inte detekteras. Korrelerande värden kunde även ses vid användning av EGG. Författarna poängterade i sin slutsats att ytterligare studier krävs med större antal hundar för att fastställa klinisk relevans och pålitlighet av EGG.

### **Strain gauge transducers**

En metod för mätning av tarmmotilitet är genom att använda så kallade ”strain gauge transducers”. Metoden innebär att tarmens rörelser mäts genom att elektroder sutureras fast i serosan på utvalda tarmsegment. Elektroderna är gjorda för att känna av töjning i tarmväggen och beroende på hur de placeras kan de beräkna longitudinell eller cirkulär rörelse. Detta möjliggör studier av, samt möjligheten att, skilja mellan propagerande respektive icke propagerande kontraktioner i tarmen samt styrkan av dessa. Elektroderna kopplas till kablar, vilka guidas ut subkutant, för avläsning och lagring av information. Metoden illustreras i figur 1.

Metoden har blivit utvärderad i ett antal olika studier på flertalet olika djurslag. På häst har metoden använts bland annat för att kunna studera effekt av olika läkemedelssubstanser på tarmmotilitet (Sasaki *et al.*, 2000). Skillnaden i motilitet vid administrering av medetomidin respektive xylazin studerades på sex fullblod som samtliga genomgick en operation där tre elektroder suturerades i cirkulär riktning i specifika delar av jejunum, cecum samt första colonläget. Kablar till elektroderna fördes ut subkutant vid manken. Med hjälp av denna teknik kunde slutsatsen dras att medetomidin gav en mer potent minskning i tarmkontraktilitet än xylazin och jejunum var generellt mindre känslig för alfa -2 agonister än cecum och colon. Merritt *et al.* (1995) studerade skillnader i tarmmotilitet mellan tillgång på föda och fasta genom att operera in åtta elektroder i serosan längs med flexura pelvina på fem vuxna hästar av olika kön och åldrar. Blykablar för avläsning fördes ut subkutant i enlighet med övriga studier. Författarna beskriver svårigheterna med att korrekt analysera och koppla den myoelektriska aktivitet som fanns under försöket till de fysiologiska processer som sker i flexura pelvina, troligen på grund av bristande kunskap och erfarenhet kring normalvariation av denna typ av aktivitet i tarmen på hästar. Begränsande var också det faktum att endast en liten del av grovtarmen studerades och några generella slutsatser kring den myoelektriska aktiviteten i tarmen på hästar kunde därför inte göras med ”strain gauge transducers” enligt författarna. Sasaki & Yoshihara (1999) studerade tarmmotilitet hos häst uppstallade på box under en längre period på två månader. Elektroderna applicerades över cecum, ileum, samt proximala och distala jejunum. Syftet med studien var att öka kunskapen kring tarmmotilitet hos häst samt att

studera effekten av motilin på tarmmotiliteten. Motilin är ett endogent hormon som produceras i tarmslemhinnan och reglerar tarmmotilitet. I försöket ingick sju vuxna hästar. Inspelning av kontraktioner påbörjades direkt efter att elektroderna opererats in i tarmsegmenten och hästarna vaknat ur narkosen. Cirka två veckor efter ingreppet gavs hästarna motilin intravenöst samt natriumklorid intravenöst som kontroll för att kunna studera effekten av substansen. Resultatet var att motilin ökade kontraktiliteten i proximala jejunum. Författarna ansåg att ”strain gauge transducers” är en metod som ger möjlighet att mäta och studera flertalet olika parametrar så som styrka, frekvens och duration av kontraktioner på ett tydligt och lätthanterligt sätt under en längre period.

I syfte att öka kunskapen kring normalvariation i tarmmotilitet har metoden använts både på gris och får (Bedrich & Ehrlein, 2001; Hipper & Ehrlein, 2001). Även i dessa försök suturerades elektroder fast i serosan längs utvalda tarmsegment under allmän anestesi. I båda studierna opererades även katetrar in i tarmsegmenten för att kunna injicera kontrastvätska och på så vis möjliggöra parallell undersökning med fluoroskopi. Författarna kunde därmed koppla olika typer av kontraktioner uppmätta med hjälp av ”strain gauge transducers” till förflyttning av ingesta och därigenom påvisa att kontraktionsmönstren skiljde sig åt mellan olika segment i tarmen och därmed också förflyttningen av ingesta.

Reinke *et al.* (1967) utförde studier på åtta vuxna hundar med hjälp av ”strain gauge transducers” i syfte att dels utveckla förståelsen för normalvariationen i tarmmotilitet hos hund men även att studera effekten av ett antal olika läkemedelssubstanser. Efter att hundarna genomgått kirurgi för att fästa elektroderna till magsäck, duodenum samt colon tränades de att ligga stilla på en madrass under de olika försöksomgångarna. Elektroderna placerades så att både longitudinell och cirkulär rörelse kunde detekteras. Under försöket kunde tre mönster av tarmmotilitet med olika intensitet detekteras i tunntarm och magsäck. I grovtarmen kunde inte denna typ av mönster ses. Författarna diskuterade betydelsen av dessa mönster och effekten av dem på ingestan. Slutsatsen drogs att metoden lämpade sig väl för den här typen av studie och att yttre störningar som till exempel andning eller rörelser inte påverkade resultaten.

På människa har denna metod inte blivit utvärderad eftersom den inte anses etiskt försvarbar (Thompson *et al.*, 1980) varpå andra, mindre invasiva metoder utvecklats för att göra liknande studier.

### **Telemetrisk elektromyografi**

Genom användning av telemetri, trådlös överföring av data, kan information samlas in utan att behöva koppla patienten till en mottagare via kablar. Detta system har använts för att vidareutveckla metoden beskriven ovan, där elektroder sutureras fast längs utvalda delar av tarmen och känner av tånjning i olika riktningar, associerade med kontraktioner i tarmen (se figur 1). I denna mer uppdaterade variant kan djuren röra sig fritt och istället för kablar bära en mottagare i en sele eller liknande för att ta upp signalerna.

Minigrisars normalvariation i tarmmotilitet har studerats med hjälp av telemetriska system (McRorie *et al.*, 1998). Tre minigrisar med permanent cecumfistel ingick i försöket. Under allmän narkos planterades en telemetrisk prob in i proximala colon över ett sammanhängande område på 40 cm. Proben sände därefter information till en mottagare i en väst på grisarnas rygg. Detta möjliggjorde studie av tarmrörelser under en längre period på sex dagar under olika tider på dygnet och gav på så vis en utförlig bild av grisens normala tarmperistaltik. Trots att studiens resultat begränsas till ett visst segment av tarmen kunde författarna ändå urskilja olika typer av peristaltik. Majoriteten av peristaltiken var ickepropagerande och den relativt lilla

andelen propagerande peristaltik rörde sig i kaudal riktning. Även Gacsalyi *et al.* (2000) utvärderade det telemetriska systemet på gris och jämförde de resultaten med tidigare studier gjorda med ”strain gauge transducers”. I tidigare försök med ”strain gauge transducers” utgjordes en begränsning i hur lång tid material kunde samlas in eftersom djuret måste begränsas i sitt utrymme för att sladdarna skulle kunna appliceras till den inopererade elektroden. I detta fall med telemetriska elektroder kunde grisarna röra sig fritt och signaler tas emot dygnet runt, utan närvaro av personal. Slutsatsen av studien var att denna typ av teknik med telemetri var mycket användbar vid analysering av tarmmotilitet hos grisar och kan vara användbar i framtiden i liknande försök. Författarna diskuterade även fördelen med metoden eftersom den möjliggör studier av enskilda individer i en grupp av djur.

Effekten av olika tillsatser i hundars diet har studerats med telemetriska sändare i flertalet studier. I studien av Burger *et al.* (2006) med åtta hundar registrerade sändarna tryck i magsäcken och sände information till en extern mottagare vilket tillät hundarna att röra sig fritt och mätningar att ske under en längre tid. I försöket gjordes inspelningar under fasta, efter måltid samt vid tillsats av cellulosa och guar (baljväxt liknande sojaböna) för att detektera skillnader i motilitet. Efter åtta veckor opererades sändarna ut igen. Hundarna i studien visade inga tecken på obehag under eller efter studien enligt författarna. Resultatet av studien var att elektroderna kunde detektera skillnader i samtliga försöksomgångar och författarna ansåg att telemetrisk elektromyografi lämpar sig väl för längre tids studier. Shearin *et al.* (1976) mätte aktiviteten i en del av tunntarmen under fasta, utfodring samt vid injektion av pentagastrin (substans som har liknande effekter som gastrin och stimulerar tarmmotilitet) hos tre hundar. Sändare suturerades fast i serosan längs jejunum och denna aktuella del extraherades subkutant för att underlätta hantering av sändare och minska risken för ofördelaktiga reaktioner på implantaten. Resultaten av studien visade en signifikant ökning av tarmmotiliteten efter måltid samt injektion av pentagastrin jämfört med mätningar under fasta. Författarna beskriver fördelen med denna typ av metod eftersom hundarna kunde röra sig fritt och analys kunde ske under en längre tid. Nackdelen var dock att hundarna måste vistas i samma rum som mottagaren och att de inte fick vara för häftiga i sina rörelser så att bukväggen ansträngdes för mycket – alltså inga snabba spurter eller hopp.

## EXPERIMENTELL STUDIE

I studier gjorda av Ström *et al.* (2014), där fyra hästar ingick i en cross-over design, drogs slutsatsen att topikal administrering av atropin (1 mg) var tredje timme gav en signifikant minskad tarmmotilitet jämfört med placebo. Vid topikal giva av atropin (1 mg) var sjätte timma sågs dock inte signifikant minskad tarmmotilitet. Tarmmotiliteten övervakades med hjälp av auskultation och ingen av hästarna utvecklade kolik under försöken. I dagsläget finns inga studier publicerade som anger vilka plasmakoncentrationer som erhålls vid topikal administrering av atropin till ögon på häst, vilket är relevant för att kunna relatera olika dosering och behandlingsfrekvens till eventuell risk för utveckling av kolik. Syftet i denna experimentella studie var därför att studera biotillgängligheten vid olika typer av topikal administrering av atropin jämfört med intravenös giva. Hypotesen för studien var att biotillgängligheten för atropin är lägre vid topikal administrering än vid intravenös giva.

Atropin är som tidigare nämnts en naturligt förekommande, ickeselektiv muskarinreceptor antagonist. Muskarinreceptorer är en typ av receptorer som acetylcholin (ACh) normalt utövar sin verkan på. Dessa receptorer finns i fem olika subtyper (M1-M5) vilka finns i olika delar av kroppen, exempelvis i CNS, hjärta, glatt muskulatur, exokrina körtlar, ögon, blodkärl, urinvägar samt luftvägar. Vid bindning av ACh till en muskarinreceptor fås parasympatiska effekter i kroppen, så som lägre hjärtfrekvens, sänkt blodtryck, stimulering av tarmmotorik och digestion, stimulering av svettkörtlar och salivering samt kontraktion av pupiller. Vid bindning av atropin till en muskarinreceptor fås i motsats till ovan en parasympatolytisk effekt. Atropinet kan således bland annat orsaka en mild ökning av hjärtfrekvensen, minskning av tarmmotilitet, relaxering av glatt muskulatur i bronker och urinvägar samt en relaxation av ciliarkroppen vilket leder till dilatation av pupillerna (Rang *et al.*, 2012).

Farmakokinetik beskriver hur ett läkemedel tas om hand av kroppen. I begreppet innefattas absorption, distribution och elimination av läkemedlet vilket i sin tur styr vilken koncentration av läkemedlet som kommer att återfinnas i blodet efter administrering. Den maximala plasmakoncentrationen som fås efter en given dos benämns  $C_{max}$ . Tiden det tar från administrering till att  $C_{max}$  är uppnått benämns  $T_{max}$ . Halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) är den tid det tar för plasmakoncentrationen att halveras. Halveringstiden påverkar därmed hur länge ett läkemedel stannar i kroppen efter att medicineringen avslutats. Ett mått på den totala exponeringen av ett läkemedel är ytan under kurvan (Area Under the Curve AUC). Detta värde beräknas som ytan under kurvan i ett diagram med koncentrationen i plasma på y-axeln och tid på x-axeln. Begreppet biotillgänglighet (F) beskriver hur väl ett läkemedel kan tas upp av kroppen vid extravaskulär administrering och vilka plasmakoncentrationer som då erhålls efter given dos. Biotillgängligheten kan bland annat påverkas av läkemedlets komposition som exempelvis molekylstorlek, affinitet till transportproteiner och fettlöslighet. Det kan även påverkas av hur länge läkemedlet är i kontakt med vävnaden och i vilken utsträckning som det kan påverkas av konkurrerande reaktioner i vävnaden som exempelvis pH samt första passagemetabolism vid administrering. Vid okulär behandling styrs farmakokinetiken av flera olika faktorer, dels hur hydrofil eller lipofil substansen är eller hur lång kontakttid läkemedlet har i ögat beroende på beredning. En del systemiskt upptag sker från ögat men graden av denna absorption varierar mellan olika läkemedel. (Rang *et al.*, 2012)

## Material och metod

### *Studiedesign*

För att studera farmakokinetiken för atropin vid lokal samt intravenös administrering genomfördes en randomiserad cross-over studie som inkluderade totalt sex vuxna varmblod. Hästarna allokerades in i två behandlingsgrupper genom randomisering inför de första två försöksomgångarna. I den sista och tredje försöksomgången utvärderades samtliga hästar vid topikal giva via infusionspump med subpalpebralkateter.

Samtliga hästar exponerades för intravenös giva, manuell topikal giva samt administrering via infusionspump under totalt tre försöksomgångar med tre till fyra veckors viloperiod emellan (tabell 1).

Tabell 1. *Behandlingsprotokoll för samtliga försöksomgångar*

| Hästar | Försöksomgång |             |               |
|--------|---------------|-------------|---------------|
|        | 1             | 2           | 3             |
| Häst C | Intravenöst   | Topikalt    | Infusionspump |
| Häst D | Intravenöst   | Topikalt    | Infusionspump |
| Häst E | Topikalt      | Intravenöst | Infusionspump |
| Häst F | Intravenöst   | Topikalt    | Infusionspump |
| Häst G | Topikalt      | Intravenöst | Infusionspump |
| Häst H | Topikalt      | Intravenöst | Infusionspump |

### *Hästarna*

Totalt sex vuxna varmblod, fyra ston och två valacker ingick i studien, se tabell 2. Samtliga hästar ägdes av fakulteten för kliniska vetenskaper på Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU). De stod uppstallade på SLU i Uppsala till vardags samt under försöken. Under respektive försöksomgång hölls hästarna inomhus på box med fri tillgång på vatten ur vattenkopp och utfodrades med grovfoder enligt deras individuella foderstater baserad på vikt. Mellan försöksomgångarna återgick hästarna till normala rutiner för daglig utevistelse och utfodring.

Tabell 2. Uppgifter om hästarna i försöket

| Hästar | Kön    | Ålder (år) | Vikt (kg) |
|--------|--------|------------|-----------|
| Häst C | Valack | 7 år       | 530 kg    |
| Häst D | Sto    | 16 år      | 553 kg    |
| Häst E | Sto    | 15 år      | 578 kg    |
| Häst F | Sto    | 8 år       | 642 kg    |
| Häst G | Valack | 15 år      | 502 kg    |
| Häst H | Sto    | 15 år      | 582 kg    |

Försöket var godkänt av Uppsala djurförsöksetiska nämnd, diarienummer C139/14.

### ***Klinisk undersökning***

En klinisk undersökning av samtliga hästar genomfördes vid start av respektive försöksomgång. I samband med undersökningen togs även blodprover för nollprov. Hästarna undersöktes med avseende på:

- Slemhinnornas färg, fuktighet och CRT
- Pupillreflex direkt och indirekt samt hotrespons
- Hjärtfrekvens
- Andningsfrekvens
- Tarmljud
- Förekomst av eventuella koliksymtom

Hästarna undersöktes vid tre tillfällen under försöket med cirka tre timmars mellanrum, enligt undersökningsgången ovan för att monitorera eventuella reaktioner på atropinbehandlingen. Inga hästar visade tecken på kolik eller ögonsjukdom under försöken.

### ***Medicinering***

Intravenös giva: 1 mg atropin (2 ml, Atropin, injektionslösning 0,5 mg/ml, Mylan AB, Stockholm) gavs i jugularvenen på motsatt sida som permanentkanyl för blodprovstagning.

Topikal manuell giva: 1 mg atropin (0,1 ml, Isopto-atropin, ögondroppar 1 %, Alcon Nordic, Köpenhamn) ögondroppar administrerades i ögat på motsatt sida som permanentkanyl för blodprovstagning.

Topikal giva via infusionspump: under försöket användes Infu-disk (tre-dagarssystem, 0,14ml/h, MILA). I pumpen tillsattes en lösning bestående av 1 ml atropin (Isopto-atropin, ögondroppar 1 %, Alcon Nordic), 4 ml kloramfenikol (Kloramfenikol, ögondroppar, 5 mg/ml, CCS Healthcare AB, Borlänge) samt 5 ml natriumklorid. Detta motsvarar en dos på 0,14mg atropin/timme och 3,36 mg atropin under ett dygn. Kloramfenikol tillsattes beredningen för att förhindra bakteriell konjunktivit och bedömdes inte interferera med upptag av atropin och provanalys.

### ***Provhantering***

Blodprov i heparinrör togs via permanentkanyl (14 Ga, 13 cm Milacath, Mila International Inc, Erlanger, USA) som anlades i jugularvenen efter ytanestesi av huden (EMLA, kräm 25 mg/g

lidokain + 25mg/g prilokain, AstraZeneca, Södertälje), några timmar innan försöket på osederade hästar. Permanentkanylen anlades på motsatt sida av hästens hals jämfört med giva av atropin. Anläggandet av subpalpebralkateter genomfördes kvällen innan tredje försöksomgången. På morgonen kontrollerades katetrarna, infusionspumparna preparerades, fästes till katetern och startades på noterat klockslag.

Proverna kylades på is omedelbart efter provtagning och centrifugerades snart därefter. Plasma frystes in omedelbart efter separering i väntan på analys vid Statens veterinärmedicinska anstalt avseende koncentration av atropin i plasma. Provtagningen gjordes under perioden januari till maj 2015.

### ***Provtagningsprotokoll***

Vid topikal, manuell samt intravenös administrering togs blodprover enligt följande protokoll:

- Nollprov innan administrering av atropin i samband med allmän klinisk undersökning.
- Före respektive provtagning aspirerades 10 ml blod ur permanentkanylen innan prov togs för analys.
- Provtagning antal minuter efter administrering av atropin enligt följande: 5, 10, 15, 20, 40, 60, 120, 180, 240, 300, 360 samt 420 minuter
- Efter varje provtagning spolades permanentkatetern med 5-10 ml natriumklorid.

Vid topikal administrering via ögonkateter med infusionspump togs blodprover enligt följande protokoll:

- Nollprov innan start av infusionspump i samband med allmän klinisk undersökning.
- Före respektive provtagning aspirerades 10 ml blod ur permanentkanylen innan prov togs för analys.
- Provtagning antal minuter efter start av infusionspump enligt följande: 30, 60, 180, 300, 420, 540, 660, 780 minuter samt 24 timmar.
- Efter varje provtagning spolades permanentkatetern med 5-10 ml natriumklorid.

### ***Analys av blodprover***

Analys av proverna utfördes med hjälp av Ultra-Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS) på Sveriges veterinärmedicinska anstalt (SVA) under december 2015. Detektionsgräns för atropin i plasma var 0,05 ng/ml.

### ***Analys av koncentration-tids förloppet av atropin i plasma***

Från observerade data fastställdes maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) samt tid till  $C_{max}$  uppnått ( $T_{max}$ ). Genom non-compartmentanalys bestämdes ytan under kurvan (AUC) samt den terminala lutningskoefficienten ( $\lambda$ ). Biotillgängligheten (F) efter topikal behandling beräknades genom att dividera  $AUC_{TOPIKAL}$  med  $AUC_{IV}$ . Den terminala halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) beräknades genom att dividera den naturliga logaritmen för två med  $\lambda$  vid både intravenös samt topikal giva. Värden för plasmakoncentration anges i texten som median (range). Plasmakoncentrationen (ng/ml) plottades mot tid (min) i en graf med logaritmerad skala på y-axeln. Data analyserades med hjälp av datorprogrammet Winnonlin, version 4.0.1 (Certara, St. Louis, Missouri, USA).

## **RESULTAT**

Biotillgängligheten varierade mellan 34 % till 168 % med en median på 75 % (tabell 3). Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) vid intravenös respektive manuell topikal giva uppmättes

till 1,327 ng/ml respektive 2,212 ng/ml.  $T_{max}$  vid intravenös giva varierade mellan 5 till 12 minuter (prov efter fem minuter saknas från häst G).  $T_{max}$  vid manuell topikal giva varierade mellan 6 till 15 minuter. Medianen för maximal plasmakoncentration vid kontinuerlig administrering via infusionspump var 0,126 ng/ml, (range 0,124–2,212) De individuella plasmakoncentrationskurvorna för respektive häst redovisas i figur 2 och 3. Den terminala halveringstiden vid intravenös giva beräknades till en median på 45,5 minuter (range 25-61 min). Halveringstiden vid intravenös administrering varierade mellan 25,6 till 68,5 minuter med en median på 45,5 minuter. Halveringstiden vid topikal administrering var längre och varierade mellan 36 till 95 minuter med en median på 59 minuter. Efter 179-300 minuter kunde atropin inte detekteras hos någon av hästarna vid intravenös eller topikal manuell giva. Medianen för AUC vid intravenös administrering varierade mellan 25,6 till 68,5 ng/ml\*min med en median på 38,7 ng/ml\*min. AUC vid topikal administrering var något lägre än vid intravenös administrering med en median på 28,4 ng/ml\*h (range 20,3-56,7). Inget atropin detekterades i prover tagna före administrering av atropin vid någon försöksomgång. Samtliga hästar hade maximalt dilaterad pupill inom en timma efter topikal administrering av atropin. Vid intravenös administrering sågs ingen påverkan på pupillstorlek.

Tabell 3. Observerade samt farmakokinetiska data från samtliga försöksomgångar och hästar i studien

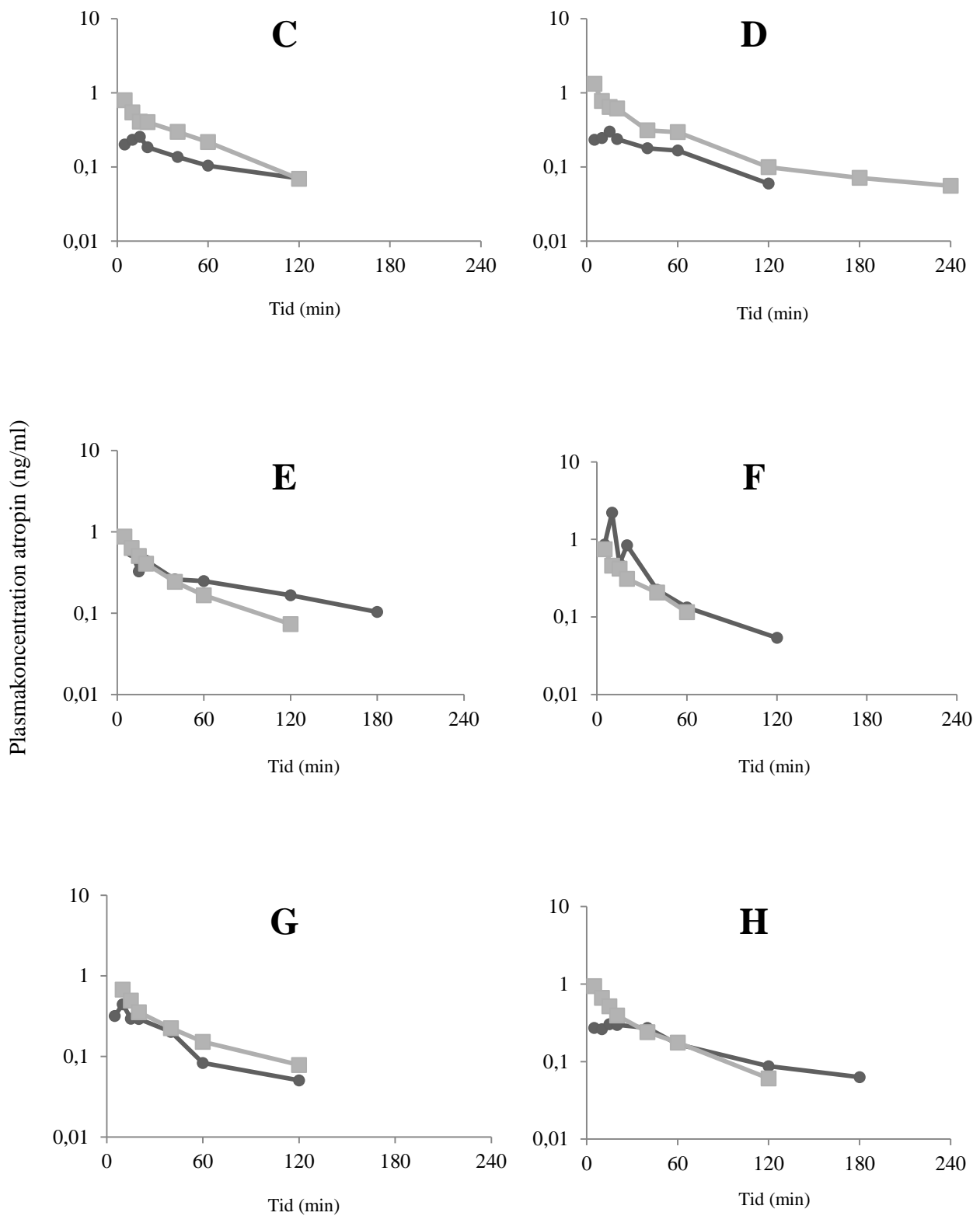
| <b>Hästar</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>IV<br/>(ng/ml)</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>topikal<br/>(ng/ml)</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>infusion<br/>(ng/ml)</b> | <b>T<sub>max</sub><br/>IV<br/>(min)</b> | <b>T<sub>max</sub><br/>topikal<br/>(min)</b> | <b>T<sub>1/2</sub><br/>IV<br/>(min)</b> | <b>T<sub>1/2</sub><br/>topikal<br/>(min)</b> | <b>AUC<br/>IV<br/>(ng/ml*min)</b> | <b>AUC<br/>topikal<br/>(ng/ml*min)</b> | <b>F<br/>(%)</b> |
|---------------|---|--|---|---|--|---|--|-----------------------------------|--|------------------|
| Häst C        | 0,793                                     | 0,255  | 0,098   | 6                                       | 15   | 37                                      | 85   | 38,2                              | 23,1                                   | 60               |
| Häst D        | 1,327                                     | 0,300  | 2,104***  | 5                                       | 15   | 61                                      | 49   | 68,5                              | 23,3                                   | 34               |
| Häst E        | 0,872                                     | 0,891  | 0,125   | 7                                       | 6  | 49                                      | 95   | 39,1                              | 56,7                                   | 145              |
| Häst F        | 0,743                                     | 2,212**  | 0,124   | 6                                       | 11   | 25                                      | 40   | 25,6                              | 43,1                                   | 168              |
| Häst G        | 0,678*                                    | 0,445  | 0,154   | 12                                      | 10   | 55                                      | 36   | 45,0                              | 20,3                                   | 45               |
| Häst H        | 0,943                                     | 0,304  | 0,127   | 6                                       | 15   | 42                                      | 69   | 37,3                              | 33,5                                   | 90               |
| Median        | 0,833                                     | 0,375  | 0,126   | 6                                       | 13   | 46                                      | 59   | 38,7                              | 28,4                                   | 75               |
| Range         | 0,678–<br>1,327                           | 0,300–<br>2,212                                | 0,124–<br>2,104                                 | 5-12                                    | 6-15   | 25-61                                   | 36-95  | 25,6-68,5                         | 20,3-56,7                              | 34-168           |



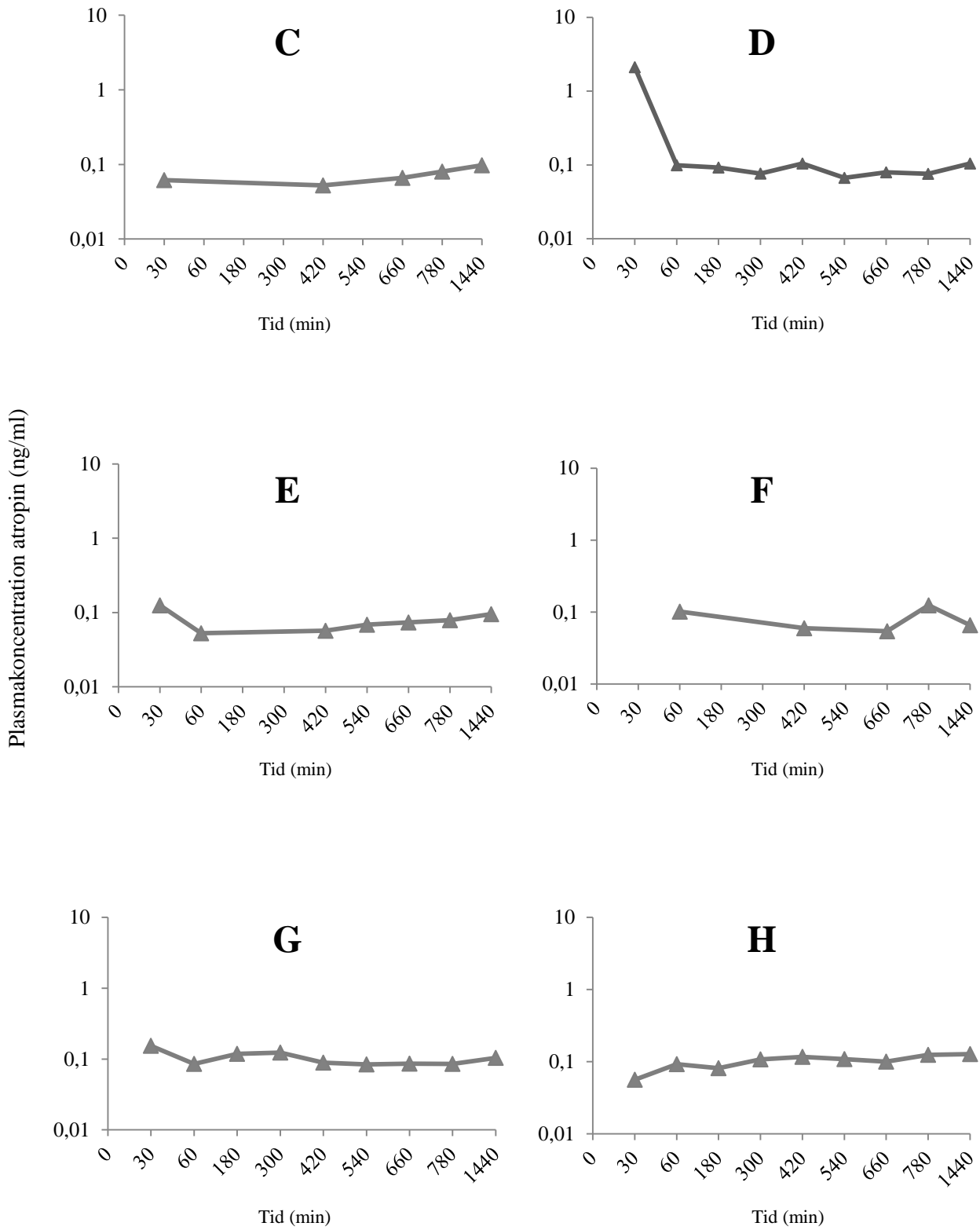
\*Detta var det högsta värdet som uppmättes på denna häst men prov saknas från 5 min. Därför finns anledning att tro det finns ett högre värde. Första provtagningstillfället kasserades på grund av felaktig provtagning där blodprovet togs i samma kanyl som atropinet injicerades initialt.

\*\* Detta värde avviker något från övriga prover tagna vid samma tidpunkt. Orsaker till det skulle kunna vara att en större mängd läkemedel dränerats via tårkanalen och absorberats systemiskt, att hästen fått en större dos än övriga hästar eller att provet kontaminerats.

\*\*\*Detta värde avviker något från övriga prover tagna vid samma tidpunkt. Troligen beror detta på att en större mängd läkemedel deponerades i ögat vid start av infusionspumpen.



Figur 2. Plasmakoncentrationer av atropin efter intravenös (grå fyrkanter) samt manuell topikal (svarta punkter) administrering i ögat för samtliga hästar. Graferna redovisas som logaritmerad plasmakonzentration (ng/ml) som en funktion av tid (min).



Figur 3. Plasmakonzentration av atropin under och efter topikal administrering i ögat via infusionspump (grå trekant). Graferna redovisas som logaritmerad plasmakonzentration (ng/ml) som en funktion av tid (min).

## DISKUSSION

Detta är den första studie som undersökt biotillgängligheten vid topikal ögonmedicinering av atropin hos häst. Resultaten visar att biotillgängligheten varierar mellan 34 % till 168 % med en median på 75 %, vilket är en stor variation mellan individer. Den stora variationen bedöms kunna vara en följd av individuella skillnader i samband med administrering. Individer reagerar olika vid giva av ögondroppar. Faktorer så som antal blinkningar och reflektorisk tårproduktion i samband med administrering kan påverka mängden läkemedel som görs tillgängligt för systemiskt upptag (Regnier, 2007). Exakt dosering är svårt att fastställa då läkemedel kan spilla över samt att hästar som individer kan variera i hanterbarhet vid administrering av ögondroppar. Volymen läkemedel som givits (0,1 ml) är relativt stor och detta kan ytterligare bidra till den individuella variationen till följd av läkemedel som rinner över i ögat vid administrering. Studier på människa har visat samma typ av spridning i biotillgänglighet mellan individer (Kaila *et al.*, 1999). I denna studie diskuterar författarna att en orsak till variationen i biotillgänglighet på människa troligen är administreringen. Att säkerställa exakt mängd läkemedel som administrerats i ögat är svårt då det lätt rinner ut en viss mängd ur ögat igen eller dräneras via tårkanalerna.

Biotillgängligheten kan fysiologiskt inte vara högre än 100 % och det faktum att två av hästarna hade 145 % respektive 168 % i biotillgänglighet skulle kunna förklaras av feluppskattningar i samband med beräkning av AUC. Vid intravenös administrering tillbakaextrapoleras AUC från första observation till tiden 0 samtidigt som AUC från sista observation till oändligheten extrapoleras. Efter topikal administrering är det tiden mellan sista observation och oändligheten som behöver extrapoleras. Läkemedel med en hög distributionsvolym ger upphov till att den initiala plasmakoncentrationen omedelbart efter injektion av en intravenös bolus kan underskattas ifall en ansevärd del av den initiala distributionen sker innan den första observationen. Det kan resultera i en lägre tillbakaextrapolerad AUC vilket ger en skenbart mindre AUC och detta kan ha haft viss betydelse i våra beräkningar. En annan förklaring skulle kunna vara att någon av hästarna fått en högre dos än förväntat men detta kontrollerades innan administrering. För häst F ses en hög maximal plasmakoncentration vid manuell topikal administrering som avviker tydligt från övriga värden. Detta kan förklaras med att en högre koncentration läkemedel dränerades via tårkanalen och därmed gjordes tillgängligt för systemisk absorption hos just denna häst, till exempel genom att läkemedlet deponerades precis vid tårkanalsmynningen eller att blinkfrekvensen vid administreringstillfället påverkade mängd läkemedel som direkt dränerades via tårkanalen. Värdet kan också vara orsakat av att hästen fått en högre dos än avsiktligt, trots kontroll innan start av försöket. En annan möjlig felkälla är kontamination av provet vid hantering eller analys.

I klinisk verksamhet har infusionspumpar för kontinuerlig ögonmedicinering av bland annat atropin börjat användas på senare tid. Det var därför intressant att även studera farmakokinetiken vid denna typ av administrering. Resultaten visar på en maximal plasmakoncentration vid användning av infusionspump som varierar mellan 0,124 till 2,104 ng/ml. Det högsta värdet är taget från häst D vid 23 minuter och en trolig orsak till detta värde är att vid start av infusionspumpen kan ett hårdare tryck på startknappen medföra att en större mängd läkemedel förs fram i subpalpebralkatetern initialt och deponeras i hästens öga. Detta uppmärksammades i samband med försöket vid start av infusionspump hos häst D och verifieras med provresultaten. Det är därför mer relevant i beräkning av medelvärde att inkludera värden från 60 minuter för samtliga hästar, på grund av att denna oberäkneliga variabel vid start av infusionspumpen kan påverka det första värdet. Resultatet av denna

beräkning visar att plasmakoncentrationen vid 60 minuter varierar mellan 0,099 till <0,05 med en median på 0,089 ng/ml. Det faktum att spridningen i plasmakoncentration är mycket liten mellan individerna 60 minuter efter behandlingsstart tyder på en jämnare fördelning av atropinnivån över tid vid användning av infusionspump. Detta är ett resultat som stämmer väl överens med förväntat resultat då syftet med infusionspump är att få en jämn tillförsel av läkemedel över tid.

Jämfört med resultaten från Kaila *et al.* (1999) är den terminala halveringstiden för atropin vid intravenös giva kortare på häst än hos människa. Resultaten visar att  $T_{1/2}$  varierar mellan 25 till 61 minuter med en median på 45,5 minuter vid intravenös giva. Vid topikal giva varierar  $T_{1/2}$  mellan 36 till 95 minuter och en median på 59 minuter. Orsaken till att manuell topikal administrering ger upphov till längre halveringstid än intravenös administrering, bedöms bero på att vid topikal giva finns också en upptag- och distributionsfas som fördröjer eliminationen, så kallad absorptionsbegränsad kinetik. Baserat på beräkningar av halveringstid bör ett dosintervall av topikalt administrerat atropin på tre till åtta timmar, med en median på fem timmar inte bidra till ackumulering av atropin i plasma. Denna slutsats överensstämmer med tidigare studier där ett dosintervall på varje respektive var tredje timme gav upphov till systemisk påverkan med minskad tarmmotilitet (Ström *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2001). Doseringsintervall på sju till åtta timmar gav dock inte dessa systemiska effekter (Ström *et al.*, 2014).

Plasmakoncentrationerna skiljer sig åt mellan de olika administreringsmetoderna, där infusionspump ger lägst maximal plasmakoncentration. Det faktum att samtliga hästar hade maximalt dilaterad pupill under försöket visar att administrering genom infusionspump och subpalpebralkateter hade terapeutisk effekt i ögat. Då den uppnådda maximala plasmakoncentrationen är mycket låg är den systemiska påverkan sannolikt mycket liten. Detta är önskvärt ur ett kliniskt perspektiv, i den mening att administreringen av läkemedlet ger önskvärd effekt på målorganet utan oönskade systemiska effekter. Värt är dock att notera att exponeringen av läkemedel över tid ändå kan vara av klinisk betydelse samt att definitiva plasmakoncentrationer för systemisk effekt av atropin kvarstår att definiera. För att vidare definiera dos för systemisk effekt skulle en försöksdesign inriktad på olika doseringar med samma intervall vara fördelaktig. Studien skulle med fördel vara av typen cross-over där hästarna är sina egna kontroller för att minska påverkan av individuella skillnader. Genom att ge olika stora doser vid samma intervall och samtidigt övervaka systemiska biverkningar så som tarmmotilitet borde en dos där hästarna börjar uppvisa symtom på biverkningar kunna definieras. I ett sådant försök skulle troligen EIG lämpa sig som metod då det är en känslig och objektiv diagnostik med möjlighet att mäta tarmmotilitet kontinuerligt.

Det finns ett flertal aspekter att diskutera beträffande försöksdesignen i den experimentella studien. Studien inkluderar endast sex hästar men genomfördes som ett kontrollerat försök med cross-over design. Detta gör att resultatet kan anses vägledande även för en större population trots att antalet hästar som studerats är litet, dock finns ett behov av ytterligare studier för att kunna dra slutsatser om den totala populationen. Ytterligare en fördel med cross-over design är att detta minskar påverkan av variation mellan individer i data då varje häst används som sin egen kontroll. Samtliga individer valdes randomiserat in i studien och i de två första försöksomgångarna för att minska risken för selektionsbias. Under den sista försöksomgången gavs samtliga hästar topikal giva via infusionspump för att underlätta förberedelse och provtagning samt övervakning under försöket. Denna del av försöket genomfördes som en separat del för att undersöka  $C_{max}$  vid topikal giva via infusionspump och inte för att beräkna biotillgänglighet och halveringstid. Värt att notera är att studien utfördes inomhus på friska

hästar i sin hemmiljö. I den kliniska verksamheten används atropin som behandling av hästar med uveit. Vid inflammation ses en ökad kärlpermeabilitet vilket kan påverka absorptionen. Vid en uveit ses även blefarospasm samt ökat tårflöde vilket också kan påverka koncentrationen av läkemedel i tårvätskan och därmed också tillgänglig mängd läkemedel för systemisk absorption. En vidareutveckling av studien skulle vara att även studera sjuka hästar för att öka kunskapen kring atropinets farmakokinetik hos uveitpatienter och även kunna relatera till påverkan på tarmmotilitet och risk för utveckling av kolik hos patienter i klinisk verksamhet.

I framtida studier av atropinets effekter på tarmmotilitet vid topikal administrering krävs objektiva diagnostiska metoder med stor tillförlitlighet. Baserat på ovanstående litteraturstudie finns det många olika aspekter att ta hänsyn till innan det går att uttala sig om vilken metod som lämpar sig bäst för att mäta tarmmotilitet och för användning på häst. Kostnad är en viktig aspekt, likaså användbarheten i klinisk verksamhet samt klinisk forskning, vilket är ett måste för att en metod ska anses lämpad för vissa typer av studier. Metoder som telemetrisk elektromyografi samt ”strain gauge transducers” kan båda anses mindre lämpliga eftersom de är mycket invasiva och den typen av undersökning lämpar sig inte i det dagliga kliniska arbetet. Dessutom är det en fråga om djurskydd och huruvida det är etiskt försvarbart att utsätta försöksdjur för denna typ av ingrepp då det finns andra metoder som kan användas med liknande resultat. I klinisk verksamhet är ultraljud, auskultation, scintigrafi, WMC och EIG bättre lämpade. Här blir aspekter som tidsåtgång, kostnad, kompetens och tillgänglighet viktiga. Scintigrafi ger visserligen ett mycket bra helhetsperspektiv över patientens magtarmkanal men kräver ett stationärt utrymme, kompetent personal, är dyr i inköp och svår att utföra på större djur så som häst med avseende på storleken på hästens bukhåla och bukorgan. Även om scintigrafi används på människa, häst och hund i andra sammanhang såsom vid studier av rörelseapparaten, kvarstår frågan om användbarheten på häst för mätning av tarmmotilitet och fler studier krävs innan denna fråga kan besvaras. Dessutom kvarstår den stora nackdelen i att scintigrafi innebär att patienten och omgivande miljö och personal utsätts för radioaktiv strålning. Auskultation är i motsats till scintigrafi en mycket lättillgänglig diagnostik, kräver ingen vidareutbildning och kan utföras i fält på samtliga djurslag. Där kvarstår dock frågan om undersökningens precision och tolkning. Studier (Naylor *et al.*, 2006; Ehrhardt & Lowe, 1990) visar att tolkningarna av olika tarm ljud kan skilja sig avsevärt mellan olika veterinärer men även inom en och samma person. Hur objektiv blir då undersökningen? Ultraljud erbjuder en utveckling av auskultationens nackdelar. Det är fortfarande icke invasivt, kan göras i fält och på samtliga djurslag men innebär en mer objektiv undersökning. På häst begränsas användbarheten av att undersökning endast kan göras av specifika tarmsegment jämfört med människa och hund. Genom att både göra undersökningar transrektalt och transkutant ökar dock tillgången till olika segment av tarmen på häst. Ultraljud är förvisso betydligt dyrare i inköp än auskultation och kräver vidareutbildning men kan också användas i fler situationer än bara för att bedöma tarmmotilitet i den kliniska verksamheten. WMC och EIG är metoder under utveckling. De är både icke invasiva och möjliga att använda i den kliniska verksamheten, även om det krävs ytterligare studier för att helt säkert kunna avgöra användbarheten av båda dessa metoder. På häst och nötkreatur har resultaten vid användning av WMC varierat (Devaux *et al.*, 2015; Stokes *et al.*, 2012). Passagetiderna skiljer sig kraftigt mellan individer inom samma djurslag och kapslarna har inte alltid passerat i den ordning som de administrerats i dessa studier. En möjlig anledning till detta kan vara att magtarmkanalen är avsevärt större hos häst och nötkreatur jämfört med hund och människa och att kapslarna på så vis får lättare att passera varandra samt att ingestän bearbetas annorlunda i och med bearbetning av cellulosa. Till följd av detta krävs det fler studier för att kartlägga denna variation och fastställa om metoden lämpar

sig för diagnostik hos häst och nötkreatur. En del studier (Sasaki *et al.*, 2008; Sasaki *et al.*, 2004; Sasaki *et al.*, 1998) tyder på att EIG har potential att utvecklas som en diagnostisk metod i den kliniska verksamheten på häst. Andra författare (Koenig *et al.*, 2008) ansåg dock att metoden endast kan användas som komplement till övrig diagnostik och inte lämpar sig att använda enskilt på häst, eftersom EIG inte bedömdes som tillräckligt känslig för att korrekt identifiera kontraktioner i tarmväggen. Ytterligare studier krävs för att utvärdera metoden vidare.

Slutsatsen av denna litteraturstudie är att det finns många metoder som är under utveckling och en del av dem kommer med all säkerhet att användas mer i framtiden. I dagsläget finns framförallt tre välkända och välanvända diagnostiska metoder; auskultation, scintigrafi och ultraljud. Av dessa är auskultation den troligen mest använda metoden, framförallt i initialskedet i den kliniska verksamheten, och övriga två betraktas mer som vidare diagnostik. Baserat på litteraturstudien anser jag att ultraljud borde kunna användas mer i initialskedet och ute i fält på framförallt häst eftersom det ger en objektiv bild av tarmmotiliteten. I forskningssyfte krävs en reproducerbar metod som kan användas en längre period med minimal invasivitet. I det syftet lämpar sig framförallt EIG och även ultraljud. EIG har visat lovande resultat i tidigare studier och ultraljud är en välbeprövad och välanvänd metod. Beroende på vilka tarmsegment som ska undersökas och upplägget av studien kan metod väljas efter behov. EIG ger en objektiv och precis bild av den myoelektriska aktiviteten och kan utföras under en längre period utan behov av personal i samband med mätning medan ultraljud erbjuder större frihet i undersökning samt bedömning av vävnad. Båda metoderna har en framtid inom forskning på hästars tarmmotilitet och lämpar sig för framtida studier av systemisk effekt vid atropinbehandling på häst.

## KONKLUSION

Biotillgängligheten varierar mycket mellan olika individer från 34 % till 168 %. Samma variation har även konstaterats på människa och antas bero på individuella skillnader i samband med administrering av läkemedel. Den terminala halveringstiden för intravenös samt topikal administrering är kortare för häst än hos människa med en median på 45,5 minuter respektive 59 minuter. Halveringstiden efter topikal administrering är längre än efter intravenös administrering. Detta bedöms bero på att upptaget i ögat är det hastighetsbegränsande steget för eliminationen. Denna studie indikerar att ackumulering av atropin vid topikal administrering undviks vid ett dosintervall på tre till åtta timmar. Användning av infusionspump vid ögonmedicinering ger möjlighet till en jämn dosering av läkemedel över tid, dock kan avvikelser uppstå i samband med start av infusionspumpen. Framtida studier behövs för att studera atropinets farmakokinetik vid uveit då denna studie enbart inkluderade en normal population. Framtida studier är också nödvändiga för att fastställa en terapeutisk koncentration där systemisk effekt undviks.



## REFERENSER

- Adams, S.B., Lamar, C.H. & Masty, J. (1984). Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies - effects of 6 drugs. *American Journal of Veterinary Research* 45(4), 795-799.
- Bedrich, M. & Ehrlein, H. (2001). Motor function of the large intestine and flow of digesta in sheep. *Small Ruminant Research* 42(2), 141-155.
- Benini, L., Sembenini, C., Heading, R.C., Giorgetti, P.G., Montemezzi, S., Zamboni, M., Di Benedetto, P., Brighenti, F. & Vantini, I. (1999). Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *American Journal of Gastroenterology* 94(10), 2861-2865.
- Boillat, C.S., Gaschen, F.P., Gaschen, L., Stout, R.W. & Hosgood, G.L. (2010a). Variability associated with repeated measurements of gastrointestinal tract motility in dogs obtained by use of a wireless motility capsule system and scintigraphy. *American Journal of Veterinary Research* 71(8), 903-908.
- Boillat, C.S., Gaschen, F.P. & Hosgood, G.L. (2010b). Assessment of the relationship between body weight and gastrointestinal transit times measured by use of a wireless motility capsule system in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71(8), 898-902.
- Bolondi, L., Bortolotti, M., Santi, V., Calletti, T., Gaiani, S. & Labo, G. (1985). Measurement of gastric-emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 89(4), 752-759.
- Burger, D.M., Wiestner, T., Montavon, P.M., Kundig, H., Hubler, M., Binder, H. & Arnold, S. (2006). Long-term measurement of gastric motility using passive telemetry and effect of guar and cellulose as food additives in dogs. In: *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. pp. 85-96. Germany; 53). ISBN 0931-184X (Print)0931-184X (Linking).
- Cassilly, D., Kantor, S., Knight, L.C., Maurer, A.H., Fisher, R.S., Semler, J. & Parkman, H.P. (2008). Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. *Neurogastroenterology and Motility* 20(4), 311-319.
- Choi, M., Seo, M., Jung, J., Lee, K., Yoon, J., Chang, D. & Park, R.D. (2002). Evaluation of canine gastric motility with ultrasonography. *Journal of Veterinary Medical Science* 64(1), 17-21.
- Darwiche, G., Bjorgell, O., Thorsson, O. & Almer, L.O. (2003). Correlation between simultaneous scintigraphic and ultrasonographic measurement of gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Ultrasound in Medicine* 22(5), 459-466.
- Delvaux, M. & Gay, G. (2008). Capsule endoscopy: Technique and indications. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 22(5), 813-837.
- Devaux, D., Lempen, M., Schelling, E., Koch, V.M. & Meylan, M. (2015). Assessment of the excretion time of electronic capsules placed in the intestinal lumen of cows with cecal dilatation-dislocation, healthy control cows, and cows with left displacement of the abomasum. *American Journal of Veterinary Research* 76(1), 60-69.
- Ducharme, N.G. & Fubini, S.L. (1983). Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. *J Am Vet Med Assoc* 182(3), 229-31.
- Ehrhardt, E.E. & Lowe, J.E. (1990). Observer variation in equine abdominal auscultation. *Equine Veterinary Journal* 22(3), 182-185.
- Evans, D.F., Pye, G., Bramley, R., Clark, A.G., Dyson, T.J. & Hardcastle, J.D. (1988). Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human-subjects. *Gut* 29(8), 1035-1041.
- Farmer, A.D., Scott, S.M. & Hobson, A.R. (2013). Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule. *United European Gastroenterology Journal* 1(6), 413-421.

- Freeman, S.L. & England, G.C.W. (2001). Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. *Equine Veterinary Journal* 33(6), 570-576.
- Gacsalyi, U., Zabielski, R. & Pierzynowski, S.G. (2000). Telemetry facilitates long-term recording of gastrointestinal myoelectrical activity in pigs. In: *Exp Physiol*. pp. 239-41. England; 85). ISBN 0958-0670 (Print)0958-0670 (Linking).
- Gilger, B.C. (2011) *Equine Ophthalmology*. 2. ed. Missouri: Elsevier.
- Gimondo, P., Labella, A., Mirk, P. & Torsoli, A. (1995). Duplex-doppler evaluation of intestinal peristalsis in patients with bowel obstruction. *Abdominal Imaging* 20(1), 33-36.
- Gimondo, P. & Mirk, P. (1997). A new method for evaluating small intestinal motility using duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 168(1), 187-92.
- Haruma, K., Kusunoki, H., Manabe, N., Kamada, T., Sato, M., Ishii, M., Shiotani, A. & Hata, J. (2008). Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography. *Digestion* 77, 48-51.
- Hipper, K. & Ehrlein, H.J. (2001). Motility of the large intestine and flow of digesta in pigs. *Research in Veterinary Science* 71(2), 93-100.
- Holt, S., McDicken, W.N., Anderson, T., Stewart, I.C. & Heading, R.C. (1980). Dynamic imaging of the stomach by real-time ultrasound - a method for the study of gastric-motility. *Gut* 21(7), 597-601.
- Hveem, K., Jones, K.L., Chatterton, B.E. & Horowitz, M. (1996). Scintigraphic measurement of gastric emptying and ultrasonographic assessment of antral area: Relation to appetite. *Gut* 38(6), 816-821.
- Iwanaga, Y., Wen, J., Thollander, M.S., Kost, L.J., Thomforde, G.M., Allen, R.G. & Phillips, S.F. (1998). Scintigraphic measurement of regional gastrointestinal transit in the dog. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 275(5), G904-G910.
- Kaila, T., Korte, J.M. & Saari, K.M. (1999). Systemic bioavailability of ocularly applied 1% atropine eyedrops. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 77(2), 193-196.
- Koenig, J.B., Martin, C.E.W., Dobson, H. & Mintchev, M.P. (2009). Use of multichannel electrogastrography for noninvasive assessment of gastric myoelectrical activity in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 70(1), 11-15.
- Koenig, J.B., Martin, C.E.W., Nykamp, S.G. & Mintchev, M.P. (2008). Use of multichannel electrointestinography for noninvasive assessment of myoelectrical activity in the cecum and large colon of horses. *American Journal of Veterinary Research* 69(6), 709-715.
- Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S., Ivanek, R. & Steiner, J.M. (2012). Assessment of the variation associated with repeated measurement of gastrointestinal transit times and assessment of the effect of oral ranitidine on gastrointestinal transit times using a wireless motility capsule system in dogs. *Veterinary medicine international* 2012, 938417.
- Madsen, J.L. (2014). Scintigraphic assessment of gastrointestinal motility: a brief review of techniques and data interpretation. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 34(4), 243-253.
- Maqbool, S., Parkman, H.P. & Friedenber, F.K. (2009). Wireless Capsule Motility: Comparison of the SmartPill(A (R)) GI Monitoring System with Scintigraphy for Measuring Whole Gut Transit. *Digestive Diseases and Sciences* 54(10), 2167-2174.
- McRorie, J., Greenwood-Van Meerveld, B. & Rudolph, C. (1998). Characterization of propagating contractions in proximal colon of ambulatory mini pigs. *Digestive Diseases and Sciences* 43(5), 957-963.
- Merritt, A.M., Panzer, R.B., Lester, G.D. & Burrow, J.A. (1995). Equine pelvic flexure myoelectric activity during fed and fasted states. *Am J Physiol* 269(2 Pt 1), G262-8.

- Mitchell, C.F., Malone, E.D., Sage, A.M. & Niksich, K. (2005). Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler ultrasonography. *Canadian Veterinary Journal- Revue Veterinaire Canadienne* 46(2), 134-140.
- Naylor, J.M., Poirier, K.L., Hamilton, D.L. & Dowling, P.M. (2006). The effects of feeding and fasting on gastrointestinal sounds in adult horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(6), 1408-1413.
- Okamura, K., Sasaki, N., Kikuchi, T., Murata, A., Lee, I., Yamada, H. & Inokuma, H. (2009a). Effects of mosapride on motility of the small intestine and caecum in normal horses after jejunocaecostomy. *Journal of Veterinary Science* 10(2), 157-160.
- Okamura, K., Sasaki, N., Yamada, M., Yamada, H. & Inokuma, H. (2009b). Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Research in Veterinary Science* 86(2), 302-308.
- Rang, H.D., Dale, M.M., Ritter, J.M. (2012). *Rang and dale's pharmacology*. 7. ed. Edinburgh: Elsevier.
- Regnier, A. (2007). Clinical Pharmacology and Therapeutics. I: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. *Veterinary Ophthalmology* .4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 271-287.
- Reinke, D.A., Rosenbaum, A.H. & Bennett, D.R. (1967). Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with extraluminal force transducers. *Am J Dig Dis* 12(2), 113-41.
- Rozov-Ung, I., Mreyoud, A., Moore, J., Wilding, G.E., Khawam, E., Lackner, J.M., Semler, J.R. & Sitrin, M.D. (2014). Detection of drug effects on gastric emptying and contractility using a wireless motility capsule. *Bmc Gastroenterology* 14, 6.
- Sasaki, N., Lee, I., Ayukawa, Y. & Yamada, H. (2004). Clinical applications of electrointestinography in the horse. *Journal of Equine Science* 15(4), 85-92.
- Sasaki, N., Mizuno, Y. & Yoshihara, T. (1998). The application of electroceography for evaluation of cecum motility in horses. *Journal of Veterinary Medical Science* 60(11), 1221-1226.
- Sasaki, N., Murata, A., Lee, I. & Yamada, H. (2008). Evaluation of equine cecal motility and electrointestinography by auscultation, ultrasonography after jejunocaecostomy. *Research in Veterinary Science* 84(2), 305-310.
- Sasaki, N., Okamura, K. & Yamada, H. (2005). Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. *American Journal of Veterinary Research* 66(8), 1321-1323.
- Sasaki, N. & Yoshihara, T. (1999). The effect of motilin on the regulation mechanism of intestinal motility in conscious horses. *Journal of Veterinary Medical Science* 61(2), 167-170.
- Sasaki, N., Yoshihara, T. & Hara, S. (2000). Difference in the motile reactivity of jejunum, cecum, and right ventral colon to xylazine and medetomidine in conscious horses. *Journal of Equine Science* 11(3), 63-68, 5.
- Shearin, N.L., Pfeiffer, C.J. & Kilam, S. (1976). Novel telemetric system for extraluminal measurement of gastrointestinal motility.
- Stokes, A.M., Lavie, N.L., Keowen, M.L., Gaschen, L., Gaschen, F.P., Barthel, D. & Andrews, F.M. (2012). Evaluation of a wireless ambulatory capsule (SmartPill (R)) to measure gastrointestinal tract pH, luminal pressure and temperature, and transit time in ponies. *Equine Veterinary Journal* 44(4), 482-486.
- Ström L., Dalin, F., Domberg M., Haubro Andersen P., Ekestén B., (2013). Topical ophthalmic atropine in horses – an experimental study. *I Conference Proceedings: BEVA congress, Birmingham, England, 11-13 September, 2014*

Thompson, D.G., Wingate, D.L., Archer, L., Benson, M.J., Green, W.J. & Hardy, R.J. (1980). Normal patterns of human upper small bowel motor activity recorded by prolonged radiotelemetry. *Gut* 21(6), 500-6.

Williams, M.M., Spiess, B.M., Pascoe, P.J. & O'Grady, M. (2001). Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse. *Vet Ophthalmol* 3(2-3), 193-199.

Williams, S., Tucker, C.A., Green, M.J. & Freeman, S.L. (2011). Investigation of the effect of pasture and stable management on large intestinal motility in the horse, measured using transcutaneous ultrasonography. *Equine Veterinary Journal* 43, 93-97.

Yin, J.Y. & Chen, J.D.Z. (2013). Electrogastrography: Methodology, Validation and Applications. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 19(1), 5-17.