

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Ca-koncentrationer, og det foreslås nu, at ændringerne af ion-koncentrationerne medieres af $\alpha 2$ -isoformen af Na,K-ATPase og forekommer i et afgrænset område mellem hjertecellens membran og det sarkoplasmiske reticulum. I kontrast hertil kan langtidseffekten af ouabain ved stimulation af vækst involvere direkte interaktion af Na,K-ATPase med mange cellulære signaloverførsler og aktivering af transkriptionsfaktorer, som kontrollerer vækstrelateret genekspression. I en session over hypertension blev der præsenteret evidens for en fundamental rolle af mutationer i cytoskeletproteinet adducin for den genetiske mekanisme, som påvirker retentionen af Na og vand i nyrene og for det endogene ouabain i de adaptive mekanismer, som korrigerer blodvolumen på bekostning af en forøget perifer modstand og en stigning af blodtrykket. Endelig blev der præsenteret nye principper for udvikling af farmaka til behandling af hypertension på basis af antagonistter til det endogene ouabain. Nye strategier er også udviklet for hæmning af gastrisk H,K-ATPase ved behandling af ulcus og andre syrerelaterede sygdomme i mavesækken, hvor man omgår de kliniske begrænsninger ved brugen af de allerede kendte protonpumpehæmmere.

Et væsentligt organisatorisk aspekt af konferencen var, at et stort antal yngre forskere blev inviteret til at præsentere deres arbejde i foredragsform eller ved præsentation af poster. Be-

villing fra det »5th Framework Programme of the European Commission for High Level Scientific Conferences« gjorde det muligt at uddele legater til dækning af rejse og deltagelse for mere end tredive yngre forskere fra Europa. Mange yngre forskere fra USA, Argentina, og Japan modtog også støtte til at præsentere væsentlige nye bidrag inden for forskningsområdet.

Foredrag ved konferencen og udvidede poster-abstracts er blevet publiceret i vol. 986 af »The Annals of The New York Academy of Sciences. Na,K-ATPase and Related Cation Pumps: Structure, Function and Regulatory Mechanisms«, som er udkommet i maj 2003 [4] (Figur 1).

Korrespondance: Peter Leth Jørgensen, Biomembran Center, August Krogh Institutet, Københavns Universitet, Universitetsparken 13, DK-2100 København Ø. E-mail: pljorgensen@aki.ku.dk

Antaget: 28. januar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Jørgensen PL. Nobelprisen 1997 i kemi til professor Jens Chr. Skou, Aarhus Universitet. Statusartikel. Ugeskr Læger 1997;149:7639-44.
2. Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H et al. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. Nature 2000;405:647-55.
3. Toyoshima C, Nomura H. Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium. Nature 2002;418: 605-11.
4. <http://www.annalsnyas.org/content/vol986/issue1/juli.2003>.

Kapselendoskopi – en ny billeddiagnostisk metode i gastroenterologien

Overlæge Jakob Holm, overlæge Lisbet Ambrosius Christensen, overlæge Peter Vilmann, overlæge Jens Frederik Dahlerup, reservelæge Lars Søren Due Olsen & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og
Århus Amtssygehus, Århus Kommunehospital,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling V

Resumé

Baggrund: Tyndtarmen har hidtil været vanskelig at erkende visuelt med konventionelle metoder såsom endoskopi og røntgenundersøgelse. En ny metode er udviklet, hvor man visuelt kan erkende tyndtarmen med en kapsel, som indeholder kamera, lyskilde, batterier og en radiosender. Formålet med denne opgørelse er at beskrive vores erfaringer med metoden.

Materiale og metoder: De første 50 konsekutivt valgte undersøgelser indgik i opgørelsen. Patienterne blev inkluderet på to afde-

linger. Indikationerne for undersøgelsen var okkult blødning, uafklaret inflammatorisk tarmsygdom, smerter og mistanke om polyp- per/tumorer i tyndtarmen.

Resultater: Undersøgelsen kunne gennemføres med teknisk succes i 45 af de 50 undersøgelser (90%). I 23 af de 50 undersøgelser (46%) bidrog proceduren til den endelige diagnose. Af positive fund fandtes karmisdannelser i tyndtarmen hos fem patienter, gastrisk antral vaskulær ektasi hos tre patienter, submukøs tumor i ileum hos én patient og blod i tyndtarmen hos to patienter. Endvidere fandtes hos fem patienter typiske Crohn-forandringer, en patient havde tegn på tyndtarmslymfom, en patient havde dystopisk lejret caecum, en patient havde talrige Peutz-Jegher polyper, og tre patienter havde andre neoplasier i tyndtarmen. Endelig opstod der mistanke om cøliaki hos en patient. Af yderligere fund kan nævnes lymfoid hyperplasi, børneorm, xanthelasmata, xantom og divertikler.

Diskussion: Kapselendoskopi er en ny og lovende metode til visuel erkendelse af tyndtarmen. Indikationsområder bortset fra okkult

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

gastrointestinal blødning er ikke endeligt afklaret, men vores præliminære erfaringer tyder på diagnostisk værdi også ved andre lidelser i tyndtarmen.

Gastrointestinalkanalen kan erkendes visuelt med forskellige former for endoskopi, herunder gastroskopi, koloskopi og anorektoskopi. Tyndtarmen har imidlertid været vanskelig at erkende visuelt, og metoder som *push*-enteroskopi, sondeenteroskopi eller peroperativ enteroskopi er enten meget belastende for patienten eller teknisk vanskelige at gennemføre, og metoderne har derfor ikke vundet indpas i Danmark. Der er kommet et nyt alternativ til undersøgelse af tyndtarmen i form af en kapsel med indbygget kamera, lyskilde, batteri og radiosender [1, 2]. Patienten sluger denne kapsel, og der kan herved gennemføres endoskopi af tyndtarmen, blot uden brug af regelret endoskop.

Formålet med denne opgørelse har været at meddele vores initiale erfaringer med denne nye metode til visuel erkendelse af tyndtarmen.

Metode

Kapslen (M2A plus, Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel), der måler 11×26 mm, indeholder en linse, fire lysdioder, *complementary metal oxide silicon* (CMOS) chipkamera, en sender, en antenne og batterier (Figur 1). Batterierne har strøm til ca. otte timer, og i den tid sender kapslen to billeder pr. sekund til otte ringantenner, der er klistret fast på patientens mave. Billederne lagres i en lille harddisk, som patienten bærer i et bælte sammen med strømforsyningen. Patienten behøver ikke at opholde sig på hospitalet, men kan f.eks. gå på arbejde, hvis det ikke indebærer kraftig fysisk aktivitet. Selve kapslen kan ikke genbruges. Den kvitteres med afføringen efter brug. Harddisken indeholder ved undersøgelsens afslutning ca. 50.000 enkeltbilleder, der kan gennemses som en otte timer



Figur 1. M2A Plus kapsel.

lang videofilm på en almindelig computer ved anvendelse af specielt software. Hastigheden på analysedelen kan reguleres, så tidsforbruget til analyse af filmen kan reduceres til 2-3 timer. Kapslen bevæges gennem tarmkanalen ved hjælp af peristaltik og når som regel tyktarmen inden for de otte timers batterikapacitet. I løbet af den periode opgørelsen har fundet sted, er der yderligere tilkommet et lokaliseringsmodul, som ved hjælp af de påhæftede antenner på abdomen registrerer kapslens lokalisering under passagen gennem tarmen og aftegner kapslens forløb på skærmen.

Firmaet anbefaler, at man efter frokost dagen før undersøgelsen indtager flydende kost indtil kl. 22 og herefter faster. Næste morgen, to timer efter kapslen er indtaget, tillades det at indtage flydende kost, og efter fire timer et lettere måltid. Pga. dårlig udrensning på dette regimen supplerede den ene af de to afdelinger med regelret colonudrensning hos de sidste 15 patienter. Relative kontraindikationer er graviditet, brug af pacemaker og mistænkt striktur i tarmen.

For at indføre metoden, dvs. opnå tilstrækkelig rutine, valgte man fra starten ikke at have snævre inklusionskriterier. Således indgår der i dette materiale patienter med okkult blødning, patienter hos hvem man har mistanke om inflammatorisk tarmsygdom (IBD) og patienter med uafklarede abdominalmerter.

Resultater

I perioden fra maj 2002 til november 2002 blev der foretaget i alt 50 undersøgelser på 48 patienter. Medianalderen var 50 år (spændvidde 17-85), og 29 var kvinder. Indikationer og resultater fremgår af Tabel 1. Patienterne med gastrointestinal blødning havde alle forud for kapselundersøgelsen gennemgået talrige endoskopier, nogle patienter tillige scintigrafi og arteriografi, ligesom patienterne under udredning for inflammatorisk tarmsygdom havde gennemgået et standardudredningsprogram, uden at diagnosen var fastslået. De fleste patienter havde endvidere fået foretaget røntgenundersøgelse af tyndtarmen.

Den tekniske succesrate ved kapselendoskopien var 90% (konfidensinterval (CI): 78-97%), jf. Tabel 1. I 23 af de 50 undersøgelser, 46% (CI: 32-61%), bidrog kapselendoskopien til den endelige diagnose, hvor anden billeddiagnostik var in-

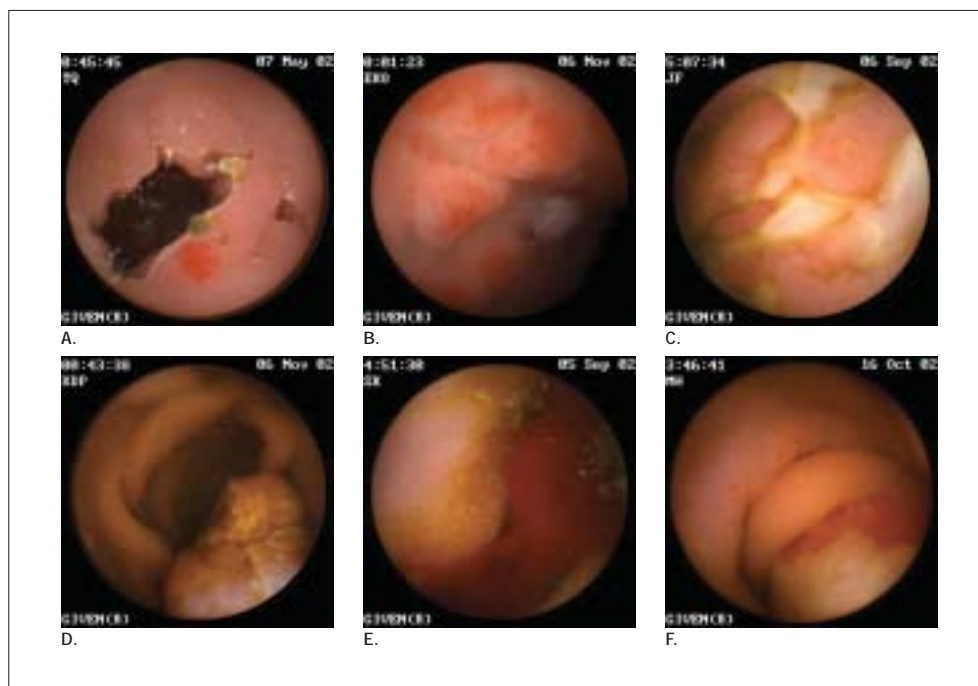
Tabel 1. Indikationer og resultater.

Indikation	n	Tekniske problemer eller insuffi-cient passage	Dårlig udrensning	Positive fund	Intet abnormt
Blødning	27	3	1	11	12
IBD	15	0	1	7	7
Tumor	6	0	0	4	2
Smerter	2	0	0	1	1
I alt	50	3	2	23	22

IBD = inflammatorisk tarmsygdom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Figur 2. A. Arteriovenøs malformation. B. Gastrisk antral vaskulær ektasi (GAVE). C. Crohn-læsioner. D. Peutz-Jeghers polyp. E. Blødning fra gastrointestinal stromal tumor (GIST). F. Karcinoid tumor.



konklusiv. Hos patienter med okkult blødning og med positive fund ved kapselendoskopi fandtes karmisdannelser i tyndtarmen (**Figur 2A**) hos fem patienter, gastrisk antral vaskulær ektasi (GAVE eller »water melon stomach«) (**Figur 2B**) hos tre patienter, submukøs tumor i ileum hos en patient og blod i tyndtarmen hos to patienter. Blandt patienter, hvor der var mistanke om IBD og med positive fund ved kapselendoskopi, fandt man fem med typiske Crohn-forandringer i tyndtarmen (**Figur 2C**), herunder også ventrikelforandringer; hos en patient rejstes mistanke om tyndtarmslymfom, og en patient havde dystopisk lejret caecum (obs. intermitterende caecum volvulus). Blandt patienter, hos hvem man havde mistanke om tumor i tyndtarmen og med positive fund, fandt man en patient med talrige Peutz-Jeghers polypper (**Figur 2D**), og hos tre patienter fandt man tumorforandringer i tyndtarmen henholdsvis en gastrointestinal stromal tumor (**Figur 2E**), en karcinoid tumor (**Figur 2F**) og en uafklaret tumor. Blandt patienter med smerter og positivt fund ved kapselendoskopi opstod der mistanke om cøliaki hos en patient, hvilket dog ikke kunne verificeres ved biopsi. Af yderligere fund kan nævnes lymfoid hyperplasi, børneorm, xanthelasma, xantom og divertikler.

To patienter udgik pga. dårlig udrensning. Hos tre patienter var der abnorme fund trods dårlig udrensning. Yderligere seks patienter var suboptimalt udrensede primært i den distale del af tyndtarmen, men man skønnede dog, at oversigten var sufficient. Tre undersøgelser måtte kasseres pga. tekniske problemer eller insufficient passage. Hos en patient forblev kapslen i ventriklen i seks timer og 44 minutter, og i to tilfælde manglede en stor del af optagelserne. Ingen af patienterne an-

gav ubehag under kapselendoskopien. Hos i alt tre patienter nåede kapslen ikke gennem hele tyndtarmen i løbet af de otte timers batteritid.

Hos de teknisk gennemførte undersøgelser var passage-tiden fra cardia til duodenum (ventrikelpassage) mediant 16 minutter (spændvidde fra 25 sekunder til seks timer og 44 minutter). Hos patienterne, hvor kapslen nåede caecum (42 undersøgelser), var passagetiden fra duodenum til caecum mediant fire timer (spændvidde fra to timer og 11 minutter til syv timer og 20 minutter).

Diskussion

Vores initiale erfaringer med 50 kapselendoskopier viste en gennemfærlighed på 100% med en acceptabel teknisk succesrate på 90%. Endvidere bidrog undersøgelsen ofte (46%) til den endelige diagnose hos patienter, hvor diagnosen ikke kunne stilles ved vanlig diagnostisk udredning.

Ved kapselendoskopi er det muligt at måle transittiderne fra cardia til duodenum (ventrikeltømning), fra duodenum til caecum (tyndtarmstransittid), og fra caecum til kvittering af kapslen (colontransittid). Perspektiverne i dette er interessante, men den nøjagtige placering af denne modalitet i fremtiden er indtil videre uafklaret.

Ved kapselendoskopi er der endvidere et lokatormodul, hvorved man løbende under undersøgelsen kan følge kapslens placering i et frontalt snit gennem abdomen. Hos en af vore patienter, hvor indikationen for kapselendoskopi var intermitterende smerter, var dette modul medvirkende til at stille den mulige diagnose, idet undersøgelsen viste, at patientens caecum lå i venstre fossa iliaca. Man mistænkte derfor in-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

termitterende caecum volvulus som årsag til smerterne, og patienten fortsatte herefter til videre udredning og behandling for dette.

Kapselendoskopi kan ikke anvendes til diagnostik i øsofagus pga. meget hurtig passage (oftest fås kun 5-7 billeder gennem øsofagus). Ligeledes kan metoden endnu ikke anvendes til diagnostik i colon, dels pga. batteriets begrænsede levetid og dels pga. det store lumen i tarmen. Det er muligt, at man ved aggressiv udrensning visuelt vil kunne erkende højre colonhalvdel, hvilket afspejles i igangværende bestræbelser på at tilføje indikationen »insufficient koloskopi eller colon-røntgen«.

I en lang række abstrakter [3] og nyere artikler [4, 5] har man specifikt fokuseret på indikationen okkult blødning. Disse har vist succesrater mht. at lokalisere blødningskilde på 28-83% [3-5]. Succesraterne har i alle opgørelser været signifikant højere end ved *push*-enteroskopi og tyndtarmspassage [6, 7]. I Danmark laves så vidt vi ved ikke regelret *push*-enteroskopi, mens tyndtarmspassage er rutine. Resultater fra kapselendoskopi ved de andre indikationer (IBD, tumorer, polyper og smerter) er endnu kun tilgængelige som abstrakter.

Det diskuteres, hvilke undersøgelser der bør foretages inden kapselendoskopi. I øjeblikket synes den generelle holdning at være, at der skal foretages sufficente endoskopiske undersøgelser og afhængigt af indikationen tillige radiologiske og evt. nuklearmedicinske undersøgelser. Vi fandt GAVE hos tre patienter – en diagnose, som kunne være stillet ved sufficent konventionel gastroskopi. Disse tre patienter var alle blevet gastroskoperet inden kapselendoskopien. Generelt må det derfor anbefales, at endoskopiske undersøgelser før kapselendoskopi udføres på højt niveau og gerne gentages flere gange, idet gastroskopi alt andet lige vil være mindre resursekrævende end kapselendoskopi.

I vores serie nåede kapslen hos enkelte patienter ikke gennem hele tyndtarmen på de otte timers batteritid. Der er i øjeblikket bestræbelser i gang for at øge batteritiden, men muligvis kan anvendelse af prokinetika ved undersøgelsen være en fordel. Fremtidige studier bør afklare dette. Endvidere så vi hos en del af patienterne insufficient udrensning med tydelig tarmsekret i lumen af tyndtarmen. Man bør derfor undersøge effekten af forskellige udrensningsregimener i et randomiseret kontrolleret design.

Vores erfaringer med denne nye metode er, at den kræver megen lægetid til dataanalyse og rapportering, skønsvist tre timer pr. undersøgelse. Der er dog for nylig udviklet nyt software til automatisk lokalisering af blod i tarmen. På denne måde håber man at kunne reducere analysetiden, dvs. den nødvendige lægetid. Tolkningen af filmen kan generelt være vanskelig, dels hvis forandringerne forekommer på ganske få billeder, og dels pga. tvivl om hvorvidt fund kan tillægges patologisk betydning. Det er derfor vores indtryk, at der er en vis indlæringskurve, om end dette ikke er rapporteret i litteraturen.

Kapselendoskopi er en ny og lovende metode til visuel erkendelse af tyndtarmen. Ud fra de hidtidige resultater antydes en meget høj succesrate og en diagnostisk sikkerhed, som formentlig er større end ved tilsvarende konventionelle undersøgelser. Yderligere studier vil afgrænse indikationsområderne. Kapselendoskopimetoden synes at være velegnet til at undersøge en regelret medicinsk teknologivurdering.

Korrespondance: *Jakob Holm*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: holm@dadlnet.dk

Antaget: 29. juli 2003

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: The John and Birthe Meyer Foundation takkes for økonomisk hjælp til indkøb af kapselendoskopiudstyr på Amtssygehuset i Gentofte.

Litteratur

- Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:725-9.
- Appleyard M, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med* 2001;344:232-3.
- Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ et al. Technology status evaluation report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:621-4.
- Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:349-53.
- Scapa E, Jacob H, Lewkowicz S et al. Initial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2776-9.
- Ell C, Remke S, May A et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002;34:685-9.
- Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999-1005.