

¹³C–Atemtests in der medizinischen Forschung und klinischen Diagnostik

Klaus Wetzels und Heinz Fischer
Fischer **AN**alysen Instrumente GmbH (**FAN**), Leipzig

© Fischer ANalysen Instrumente GmbH
Brahestraße 25 – 27 • D-04347 Leipzig
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 341 24450 0 • Fax: +49 341 24450 22
Email: fan@fan-gmbh.de

Adressen der Autoren:

Prof. Dr. Dr. Klaus Wetzel
Schaddeler Dreieck 12
D-04668 GROSSBOTHEN

Dr. Heinz Fischer
Brahestr. 25 – 27
D-04347 LEIPZIG

HINWEIS

Bei der Erarbeitung von Text, Tabellen und Abbildungen wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Fehler können trotzdem nicht ausgeschlossen werden. Die Fischer ANalysen Instrumente GmbH kann für fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische noch irgendeine andere Haftung übernehmen. Für Verbesserungsvorschläge und Hinweise auf Fehler sind die Autoren dankbar.

Die gewerbliche Nutzung der in dieser Schrift gezeigten Modelle und Projekte ist nicht zulässig. Ohne die schriftliche Zustimmung der Fischer ANalysen Instrumente GmbH darf dieses Buch weder vollständig noch teilweise fotokopiert, vervielfältigt oder in eine andere Sprache übersetzt werden.

1. Auflage
Drucklegung: Juli 2001

© Copyright Fischer ANalysen Instrumente GmbH

Vorwort

Die Tracertechnik mit stabilen Isotopen hat in der medizinischen Forschung und Diagnostik eine weite Verbreitung gefunden. Angesichts der Schlüsselrolle des Kohlenstoffs in der belebten Natur verwundert es nicht, dass die Markierung gerade dieses chemischen Elements dabei im Vordergrund steht. In den Fällen, wo der zu untersuchende biochemische Vorgang zur Bildung von Kohlendioxid führt, gestaltet sich die Probenahme für die Isotopenanalyse besonders einfach: Der Proband hat lediglich seine Atemluft in einen Beutel oder in ein Röhrchen zu blasen.

Die Zahl der Publikationen über solche ^{13}C -Atemtests, gegenwärtig schon über 100 pro Jahr, ist im raschen Wachsen begriffen. Im Dezember 1999 haben wir den im letzten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts auf diesem Gebiet erzielten Fortschritt in einer Monographie zusammengefaßt (K. Wetzel und H. Fischer: Neuere Ergebnisse der Entwicklung und Anwendung von ^{13}C -Atemtests. Fischer ANalysen Instrumente GmbH, Leipzig, 1999).

Kürzlich haben wir eine zweite, englischsprachige Monographie vorgelegt, in der die etwa 50 bisher bekannten ^{13}C -Atemtests hinsichtlich ihrer medizinischen und klinischen Bedeutung, des Metabolismus ihres Substrats und der Art und Weise ihrer Ausführung beschrieben werden (K. Wetzel and H. Fischer: ^{13}C -Breath Tests in Medical Research and Clinical Diagnosis. Fischer ANalysen Instrumente GmbH, Leipzig, 2nd Edition, (2001)). Mit der vorliegenden Broschüre legen wir die deutschsprachige Fassung dieser Monographie vor. Allerdings haben wir uns nicht aufs bloße Übersetzen beschränkt, sondern aus aktuellem Anlaß oder inzwischen gewonnener Einsicht auch einige Änderungen bzw. Ergänzungen angebracht. Letzteres betrifft in erster Linie die Einleitung, in der wir einige Fachtermini erläutern, die wir in der englischsprachigen Fassung mit einem Verweis auf unsere 1999 erschienene Schrift abgetan haben.

Wir hoffen, dass die vorliegende Monographie dazu beiträgt, der Entwicklung und Anwendung von ^{13}C -Atemtests in Forschung und Praxis weiteren Auftrieb zu geben.

Herrn Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Hartig danken wir für anregende Diskussionen und viele helfende Hinweise.

Die Autoren

Inhalt

1. EINLEITUNG	5
1.1. Das Wesen der ¹³ C-Atemtests	5
1.2. Terminologie der Traceruntersuchungen mit stabilisotop markierten Verbindungen	5
2. ¹³C-ATEMTESTS ZUR UNTERSUCHUNG VON VORGÄNGEN UND ZUR DIAGNOSE VON ERKRANKUNGEN IM BEREICH DES MAGENS UND DES ZWÖLFFINGERDARMS	9
[¹³ C]AZETAT-ATEMTEST	9
[¹³ C]BIKARBONAT-([¹³ C]HYDROGENKARBONAT-)ATEMTEST	10
[¹³ C]GLYZIN-ATEMTEST	11
[1- ¹³ C]OKTANSÄURE-([1- ¹³ C]OKTANOAT-)ATEMTEST	12
[¹³ C]HARNSTOFF-ATEMTEST	14
3. ¹³C-ATEMTESTS ZUR UNTERSUCHUNG DER EXOKRINEN FUNKTIONEN UND ZUR DIAGNOSE VON ERKRANKUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE	16
[¹³ C]BUTTERSÄURE-ATEMTEST	16
[¹³ C]CHOLESTERYLOKTANSÄURE-ATEMTEST	17
[1- ¹³ C]ÖLSÄURE-ATEMTEST	18
[1- ¹³ C]PALMITINSÄURE-ATEMTEST	19
[1- ¹³ C]STEARINSÄURE-ATEMTEST	20
GEMISCHTE [¹³ C]TRIGLYZERID-ATEMTESTS	
a) 1,3-Distearyl-2-[1- ¹³ C]oktanoylglycerin-(gemischter [¹³ C]Triglyzerid-)Atemtest	21
b) [U- ¹³ C]Hiolein-Atemtest.....	22
c) [U- ¹³ C]Triglyzerid-Atemtests mit natürlichen Pflanzenölen	23
[1- ¹³ C]TRILINOLEIN-ATEMTEST	24
[1- ¹³ C]TRIOKTANOIN-ATEMTEST	25
[1- ¹³ C]TRIOLEIN-ATEMTEST	27
[1- ¹³ C]TRIPALMITIN-ATEMTEST	29
4. ¹³C-ATEMTESTS ZUR UNTERSUCHUNG DES LEBERSTOFFWECHSELS UND ZUR DIAGNOSE VON LEBERERKRANKUNGEN	30
[¹³ C]AMINOPYRIN-ATEMTEST	30
[¹³ C]COFFEIN-ATEMTEST	31
[U- ¹³ C]ERYTHRITOL-ATEMTEST	33
[¹³ C]ETHANOL-ATEMTEST.....	34
[¹³ C]GALAKTOSE-ATEMTEST	35
L-[U- ¹³ C]GLUKOSE-ATEMTEST.....	37
¹³ C-ATEMTESTS MIT GLUKOSE-POLYMEREN	39
[¹³ C]GLYKOCHOLSÄURE-ATEMTEST	41
[1- ¹³ C]α-KETOISOKAPRONSÄURE-([1- ¹³ C]α-KETOISOKAPROAT-)ATEMTEST	42
L-[U- ¹³ C]LACTITOL-ATEMTEST	43
L-[1- ¹³ C]LEUCIN-ATEMTEST	44
[¹³ C]MALTOSE-ATEMTEST	45
[¹³ C]METHOXOACETANILID-([¹³ C]METHACETIN-)ATEMTEST.....	46
[ETHYL-1- ¹³ C]PHENACETIN-ATEMTEST	47
[¹³ C]PHENYLALANIN-ATEMTEST.....	48
¹³ C-ATEMTESTS MIT PROTEIN-REICHEN NATÜRLICHEN SUBSTANZEN.....	49
5. ¹³C-ATEMTESTS ZUR UNTERSUCHUNG VON VORGÄNGEN UND ZUR DIAGNOSE VON ERKRANKUNGEN IM BEREICH DES LEERDARMS, DES KRUMMDARMS, DES BLINDDARMS UND DES DICKDARMS	50
[¹³ C]FRUKTOSE-ATEMTEST	50
[¹³ C]LAKTOSE-ATEMTEST	51
LAKTOSE-(ODER CELLOBIOSE-)[¹³ C]UREID-ATEMTEST.....	53
[U- ¹³ C]SACCHAROSE-([¹³ C]SUCROSE-)ATEMTEST	55
[¹³ C]XYLOSE-ATEMTEST	56
6. DIE ZUKUNFT DER ¹³C-ATEMTESTS	57

1. Einleitung

1.1. DAS WESEN DER ¹³C-ATEMTESTS

Zunächst auf klinische Untersuchungen an Kindern und Schwangeren fokussiert, bei denen die Risiken der Anwendung radioaktiver Isotope besonders groß sind, haben ¹³C-Atemtests heute die früher üblichen ¹⁴C-Atemtests fast völlig verdrängt.

Fast alle ¹³C-Atemtests haben gemeinsam, dass dem Probanden morgens auf nüchternen Magen eine bestimmte Menge eines ¹³C-markierten Substrats (in der Regel oral) verabreicht wird. (Wenn ein auf natürlichem Wege markiertes Substrat appliziert wird, sollte der Proband durch eine 3 bis 5 Tage währende Diät auf eine konstante, möglichst weit von der ¹³C-Häufigkeit des Substrats entfernte ¹³C-Häufigkeit eingestellt werden. Wenn z. B. das Substrat aus C₄-Pflanzen mit ihrem Hatch-Slack-Zyklus der Photosynthese (Mais, Rohrzucker u. a.) hergestellt ist, sollte die Diät aus Nahrungsmitteln bestehen, die aus C₃-Pflanzen mit ihrem Calvin-Zyklus (Rübenzucker, Kartoffel, Weizen u. a.) und ihrem im Vergleich mit C₄-Pflanzen niedrigerem ¹³C-Gehalt hergestellt sind.

Das Substrat enthält eine oder mehrere mit ¹³C markierte funktionelle Gruppen, die im Organismus des Probanden durch enzymatische Reaktionen (Oxidation, Decarboxylierung oder Hydrolyse) abgespalten und direkt oder über Zwischenstufen in Form von CO₂ mit der Atemluft ausgeschieden werden. Gemessen wird der ¹³C-Gehalt im CO₂ der ausgeatmeten Luft vor der Verabreichung des Substrats (zur Zeit t = 0) und zu bestimmten Zeiten t nach diesem Ereignis.

Wenn die zu untersuchende biochemische Reaktion der für die Ausscheidung des CO₂ mit der Atemluft geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, dann spiegelt der zeitliche Verlauf der ¹³C-Häufigkeit im CO₂ der ausgeatmeten Luft die aktuelle Stoffwechsellage des Probanden in Bezug auf diese biochemische Reaktion wider.

Die Messung der ¹³C-Gehalte im Kohlendioxid der Atemluft erfolgt in der Regel entweder massenspektrometrisch oder infrarotspektrometrisch. Im Falle der Massenspektrometrie wird eine Kombination mit der Gaschromatographie bevorzugt, um das Kohlendioxid von den anderen Bestandteilen der Atemluft zu isolieren. Die infrarotspektrometrische Messung der ¹³C-Gehalte der Atemluft wird gewöhnlich in Form der nichtdispersiven Infrarotspektrometrie ausgeführt, die sich durch Einfachheit, großen Bedienungskomfort und hohe Genauigkeit auszeichnet. Bei dieser Variante der Infrarotspektrometrie wird auf die Zerlegung der Strahlung in ihre spektralen Bestandteile mittels eines Prismas, eines Gitters oder eines Interferometers verzichtet. Die Selektivität für ¹³CO₂ bzw. ¹²CO₂ wird vielmehr mit Hilfe von Detektoren erreicht, die mit den isotonenreinen Gase gefüllt sind. Bezüglich weiterer Details der Probenahme, der Aufbewahrung, des Transports und der Messung der Atemgasproben verweisen wir auf K. Wetzel und H. Fischer (1999): Neuere Ergebnisse der Entwicklung und Anwendung von ¹³C-Atemtests. Fischer ANALYSEN Instrumente GmbH, Leipzig.

Im einfachsten Falle genügt es, den ¹³C-Gehalt in der Atemluft zur Zeit t = 0 und zu einer einzigen Zeit t danach, etwa nach 20 oder 30 Minuten, zu messen und aus dem Anstieg des ¹³C-Gehalts während der Zeit t auf das Vorliegen oder die Abwesenheit eines pathologischen Zustands zu schließen. Als Beispiel hierfür sei der Nachweis der Helicobacter pylori-Infektion mit Hilfe des ¹³C-Harnstoff-Atemtests genannt, bislang das wichtigste Anwendungsfeld von ¹³C-Atemtests.

Bei vielen anderen Tests aber werden die ¹³C-Gehalte einige bis viele Stunden lang in Zeitabständen von 10 bis 30 Minuten gemessen. Dann lassen sich auch quantitative Aussagen über solche Stoffwechsel-Parameter treffen wie die Geschwindigkeitskonstanten der Verdauung bzw. Resorption und der Spaltung des Substrats, die Geschwindigkeitskoeffizienten bzw. Halbwertszeiten der Magenentleerung oder die Dauer der lag-Phase.

In einigen hundert Publikationen und Fachvorträgen über die Anwendung von ¹³C-Atemtests in der klinischen Forschung und Diagnostik ist der Nachweis geführt worden, dass solche Tests tiefere Einsichten in Stoffwechselprozesse gewähren und diagnostische Aussagen von hoher Sensitivität und Spezifität über Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der Leber, der Bauchspeicheldrüse und anderer Organe liefern können.

1.2. TERMINOLOGIE DER TRACERUNTERSUCHUNGEN MIT STABILISOTOP MARKIERTEN VERBINDUNGEN

Das Verständnis und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse klinischer und anderer Untersuchungen mit stabilisotop markierten Verbindungen wird dadurch erschwert, dass es kein einheitliches, allgemein akzeptiertes Maß des Gehalts einer Substanz an einem stabilen Isotop wie ¹³C gibt. Vielmehr sind mindestens fünf solche Maße nebeneinander in Gebrauch. Im folgenden soll der Begriff ¹³C-Gehalt (engl.: ¹³C-content) als Oberbegriff für die einzelnen Bezeichnungen für den Anteil des ¹³C an dem Element Kohlenstoff verwendet werden. Die (relative) Isotopenhäufigkeit (engl.: relative abundance) ist definiert als der Quotient aus der Menge des betrachteten Isotops (in mol), in unserem Falle des

¹³C, und der Gesamtmenge des Elements (in mol), also der Summe aller in der Natur vorkommenden Isotope dieses Elements, in unserem Falle ¹²C und ¹³C. (Das in der Natur ebenfalls vorkommende, radioaktive Isotop ¹⁴C fällt mengenmäßig nicht ins Gewicht.) Das Hundertfache dieses Wertes ist die Isotopenhäufigkeit a in Atom%. Die Anreicherung eines - meist eines bzw. des in der Natur seltenen - Isotops wie des ¹³C gegenüber seiner natürlichen relativen Häufigkeit wird meist als Excess- oder Überschuß-Häufigkeit (engl.: excess abundance) in Atom% Überschuß (engl.: atom% excess) angegeben, also als Differenz relative Häufigkeit minus natürliche Häufigkeit a₀ dieses Isotops.

Bei nur geringen Abweichungen der relativen Häufigkeit eines Isotops von seiner natürlichen Häufigkeit, wie sie im Tracerexperiment bei starker Isotopenverdünnung und bei Untersuchungen über die Variationen der Isotopenzusammensetzung der Elemente in ihren natürlichen Vorkommen die Regel sind, wird anstelle der Isotopenhäufigkeit in Atom% bzw. Atom% Überschuß meist der δ-Wert des Isotops angegeben, der als relative Abweichung der Häufigkeit eines, meist eines in der Natur seltenen, Isotops von der Häufigkeit dieses Isotops in einem (meist international vereinbarten) Standard in Promille definiert ist:

$$\delta = [(a_{\text{Probe}} - a_{\text{Standard}}) / a_{\text{Standard}}] \times 1000 \text{ o/oo}$$

Im Falle des Kohlenstoffs gilt der PDB-Standard, das Kalziumkarbonat des Fossils Belemnitella der Pee Dee Formation in South Carolina, mit a₀ = 1,11123 Atom% entsprechend δ¹³C = +/- 0,00000. Daraus ergibt sich für die Umrechnung von δ-Werten δ¹³C in relative Häufigkeiten a in Atom% die Beziehung:

$$a = a_0 (1 + \delta^{13}\text{C}/1000) = 1,11123 (1 + \delta^{13}\text{C}/1000)$$

In Tab. 1 sind die δ¹³C-Werte einiger natürlicher Substanzen und Produkte zusammengestellt.

Substanz	δ¹³C-Wert [‰]
<u>Kalkstein:</u>	+4,9 — -4,9
<u>PDB Standard:</u>	±0,00000
<u>Atmosphärisches Kohlendioxid:</u>	-6,1 — -9,1
<u>Pflanzen:</u>	
C ₃ -Pflanzen	-20,4 — -25,9
C ₄ -Pflanzen	-9,2 — -14,6
<u>Menschliche Atemluft:</u>	
Amerikaner	-16,4 — -21,0
Japaner	-19,9 — -22,5
Europäer	-19,8 — -24,3
<u>Kohlenhydrate:</u>	
Rübenzucker	-22,3
Rohrzucker	-12,9
Maisstärke	-11,8
Kartoffelstärke	-26,4
<u>Eiweiße:</u>	
Kasein	-24,5
Soja	-23,4
<u>Lipide:</u>	
Maisöl	-14,8
Sojaöl	-23,4
<u>Erdöl und Erdgas:</u>	-21 — -69

Tab. 1. δ¹³C-Werte einiger natürlicher Substanzen und Produkte.
(Alle δ¹³C-Werte beziehen sich auf den PDB-Standard.)

Ähnlich wie man Isotopenhäufigkeiten oft als Excess-Häufigkeiten angibt, werden δ-Werte häufig in Form ihrer Abweichung (DOB ≡ delta over baseline) von dem vor der Applikation des markierten Substrats gemessenen δ-Werts δ_{Baseline} wiedergegeben:

$$\text{DOB} = \delta - \delta_{\text{Baseline}}$$

Besonders, wenn das chemische Element, wie im Falle des Kohlenstoffs, aus zwei stabilen Isotopen zusammengesetzt ist, wird die Anreicherung zuweilen auch als Isotopenverhältnis angegeben.

Darunter versteht man den Quotienten aus den (in mol gemessenen) Mengen dieser beiden Isotope, wobei das seltenere Isotop sowohl im Zähler als auch im Nenner dieses Quotienten stehen kann.

In den Jahren 1978 und 1979 hat die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Regeln für die Nomenklatur isotopisch markierter Verbindungen vorgeschlagen, um eine einheitliche und eindeutige Kennzeichnung chemischer Verbindungen mit modifizierter Isotopenzusammensetzung durchzusetzen.

Um diese Regeln einigermaßen exakt beschreiben zu können, bedarf es der Einführung des Begriffs 'Nuklid': Nuklide sind Atomarten, deren Atomkerne durch eine bestimmte Protonenzahl und eine bestimmte Neutronenzahl charakterisiert sind. Wenn zwei oder mehr Nuklide übereinstimmende Protonenzahlen haben, d. h. zu einem und demselben chemischen Element gehören, werden sie meist Isotope genannt, besonders wenn die Zugehörigkeit zu einem und demselben Element betont werden soll. (Unglücklicherweise wird der Ausdruck 'Isotop' oft auch als Synonym für 'Nuklid' benutzt.)

Nach den von der IUPAC vorgeschlagenen Regeln sind isotopisch markierte Verbindungen Mischungen aus einer isotopisch unmodifizierten Verbindung und einer oder mehreren analogen, isotopisch substituierten Verbindungen. Wenn die Stellung des markierenden Nuklids bzw. die Positionen und die Zahlen der markierenden Nuklide im Molekül wohl definiert sind, wird die entsprechende chemische Verbindung spezifisch markiert genannt. Die Strukturformeln spezifisch markierter Verbindungen werden in der üblichen Weise niedergeschrieben, nur werden die jeweiligen Isotopensymbole in eckige Klammern gesetzt. Beispielsweise bezeichnet $[^{13}\text{C}]\text{O}(\text{NH}_2)_2$ einen Harnstoff mit an ^{13}C angereichertem Kohlenstoff.

Im Falle isotonenreiner chemischer Verbindungen, also isotopisch substituierter Verbindungen, werden die eckigen Klammern weggelassen. So bezeichnet die Strukturformel $^{13}\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ einen Harnstoff mit reinem ^{13}C . Da solche Verbindungen lediglich hypothetisch sind, wird die Schreibweise mit eckigen Klammern oft auch für spezifisch markierte Verbindungen benutzt.

Der Name einer spezifisch markierten Verbindung ist zu bilden durch Einfügen des Nuklidsymbols bzw. der Nuklidsymbole, dem / denen Buchstaben bzw. Zahlen zur Kennzeichnung der Stellung des Nuklids / der Nuklide im Molekül voranzustellen sind, und zwar entweder vor dem Namen oder vor der Bezeichnung des Teils der Verbindung, die modifiziert ist. So steht $[^{13}\text{C}]\text{Harnstoff}$ für $[^{13}\text{C}]\text{O}(\text{NH}_2)_2$ oder $\beta\text{-D-Galactosyl-(1,4)-}\alpha\text{-D-}[^{13}\text{C}]\text{Glukose}$ für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{-O-}^{13}\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$.

Multipel mit einem einzigen Isotop markierte Verbindungen werden in einer im folgenden Beispiel demonstrierten Weise bezeichnet: $\text{H}_2[^{15}\text{N}]\text{-CO-}[^{15}\text{N}]\text{H}_2$ oder $[^{15}\text{N}]\text{H}_2)_2\text{CO}$ oder $\text{CH}_4\text{O}[^{15}\text{N}_2]$ steht für einen in beiden NH_2 -Gruppen mit ^{15}N markierten Harnstoff ($[^{15}\text{N}_2]\text{Harnstoff}$), während gemischt markierte Verbindungen so geschrieben werden, wie es das folgende Beispiel zeigt: $[^{15}\text{N}]\text{H}_2)_2\text{ }^{13}\text{CO}$ oder $^{13}\text{CH}_4\text{O}[^{15}\text{N}_2]$ für einen mit ^{13}C und mit ^{15}N in beiden NH_2 -Gruppen markierten Harnstoff ($[^{13}\text{C},^{15}\text{N}_2]\text{Harnstoff}$).

Bei Traceruntersuchungen mit Xenobiotika wird oft der (prozentuale) Anteil der ausgeschiedenen an der aufgenommenen Tracermenge (engl.: eliminated portion of tracer dose) angegeben. Nicht selten wird die Kinetik der Ausscheidung des Tracers auch als kumulative (prozentuale) Tracerausscheidung (engl.: cumulative tracer excretion) ausgedrückt, worunter die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Aufnahme des Substrats insgesamt ausgeschiedene Tracermenge (in Prozent der aufgenommenen Tracermenge) verstanden wird.

In der hier vorliegenden Schrift beschreiben wir die bisher bekannten ^{13}C -Atemtests hinsichtlich ihrer medizinischen und klinischen Bedeutung, des Metabolismus ihrer Substrate und der Art und Weise ihrer Ausführung.

Die ^{13}C -Atemtests sind in erster Linie nach den Organen geordnet, in denen sie zur Untersuchung des Stoffwechsels und zur Diagnose entsprechender Erkrankungen herangezogen werden:

- ^{13}C -Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Magens und des Zwölffingerdarms
- ^{13}C -Atemtests zur Untersuchung der exokrinen Funktionen und zur Diagnose von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse
- ^{13}C -Atemtests zur Untersuchung des Leberstoffwechsels und zur Diagnose von Lebererkrankungen
- ^{13}C -Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Leerdarms, des Krummdarms, des Blinddarms und des Dickdarms

Wenn der Test in mehr als einem der anatomischen Bereiche angewandt werden kann, wird er in dem zuerst genannten Bereich der obigen Liste behandelt. Ansonsten verweisen wir auf das Inhaltsverzeichnis.

Die Beschreibung der einzelnen Tests ist in fünf Abschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt charakterisiert die Indikation und die Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik, der zweite den Metabolismus des Substrats, der dritte die Art und Weise der Ausführung und der vierte die diagnostische Aussage des Tests, während im fünften Teil die wichtigsten Publikationen aufgeführt sind, in denen die Indikationen und die zur Ausführung der Tests erforderlichen Prozeduren beschrieben werden.

Am Ende des ersten Teils der Beschreibung der einzelnen Tests findet der Leser eine Einschätzung der Eignung des Tests für die klinische Diagnostik auf der Basis der Tab. 2. Wenn die Gesamtbewertung entsprechend der Tab. 2 mindestens 12 beträgt, wird die Eignung als 'ausgezeichnet' beschrieben, wenn sie mit 10 oder 11 Punkten gekennzeichnet ist, wird die Eignung des Tests für die klinische Diagnostik als 'gut' bezeichnet. Bei Tests mit einer Gesamtbewertung von sieben, acht oder neun Punkten wird von einer befriedigenden diagnostischen Eignung gesprochen. Liegt die Bewertung unter sieben Punkten, sollte die Eignung als 'umstritten' gelten.

Im Rahmen des dritten Abschnitts (Arbeitsvorschrift) der Beschreibung der einzelnen Tests (Kapitel 2, 3, 4 und 5) haben wir bei solchen Tests, denen besonders gute Chancen bei der Einführung in die klinische Routine zugesprochen werden können, Vorstellungen über hierfür geeignete Maßnahmen unterbreitet.

2. ¹³C-Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Magens und des Zwölffingerdarms

[¹³C]AZETAT-ATEMTEST

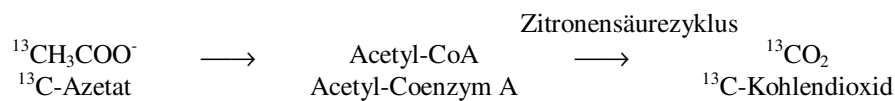
Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Azetat-Atemtest dient zur Untersuchung der Kinetik der Magenentleerung flüssiger Nahrungsbestandteile, speziell bei Diabetikern mit Gastroparese-Symptomen. Auch zur Erforschung des Einflusses physischer Anstrengungen und von Stickstoffmonoxid auf die Magenentleerung kann der [¹³C]Azetat-Atemtest herangezogen werden. Bei halbflüssigen Testmahlzeiten dient der Test zur Bestimmung der Aufenthaltszeit der flüssigen Komponenten der Nahrung im Magen. Der Test ist auch in der Pädiatrie anwendbar. Aldehyddehydrogenase-Insuffizienz beeinflusst die ¹³C-Ausscheidung mit der Atemluft nicht merklich.

Eignung: für die klinische Diagnostik: ausgezeichnet (für die Untersuchung der Magenentleerung von Flüssigkeiten)

Metabolismus des Substrats:

Der Zitronensäure-Zyklus baut [¹³C]Azetat über die Zwischenstufe des Acetyl-CoA ab zu Kohlendioxid und Wasser:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen werden 100 oder 75 mg Natrium[¹³C]azetat (90% ¹³C) zusammen mit einer halbflüssigen 370 kcal-Testmahlzeit, bestehend aus 100 ml Kaffee, in welchem der Tracer gelöst ist, 20 ml Milch, 100 ml Orangensaft, 45 g Mischbrot, 20 g Butter und zwei Rühreiern, verabreicht. Diese Testmahlzeit sollte innerhalb von 15 Minuten eingenommen werden. Atemgas-Proben werden zu Beginn des Tests und dann zwei Stunden lang im Abstand von jeweils zehn Minuten eingenommen.

Zur Messung der Magenentleerungszeit unter klinischen Routine-Bedingungen schlagen wir vor, von den Ergebnissen von Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ et al. (1996) und Biskup H, Heine E und Wutzke KD (1999) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Morgens auf nüchternen Magen werden 100 oder 75 mg Natrium[¹³C]azetat (90% ¹³C) zusammen mit einer halbflüssigen 370 kcal-Testmahlzeit, bestehend aus 100 ml Kaffee, in welchem der Tracer gelöst ist, 20 ml Milch, 100 ml Orangensaft, 45 g Mischbrot, 20 g Butter und zwei Rühreiern, verabreicht. Diese Testmahlzeit sollte innerhalb von 15 Minuten eingenommen werden. Versuchsweise könnten die Atemgas-Proben unmittelbar vor und dann 20, 40, 60, 80, 100, 120 und 180 Minuten nach der Aufnahme der Testmahlzeit genommen werden. Bei Gesunden könnten die DOB-Werte 60 bis 120 Minuten nach der Aufnahme des Tracers ihr Maximum erreichen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Bei der Magenentleerung von Flüssigkeiten zeigt der [¹³C]Azetat-Atemtest eine strikte Korrelation mit der ^{99m}Tc-Szintigraphie ($r = 0,80$; $p < 0,001$). Vier von fünf Patienten mit szintigraphisch festgestellter, verzögerter Magenentleerung zeigten auch bei dem Atemtest eine verlangsamte Magenentleerung.

Literatur:

- Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ et al. (1996): ¹³C-Azetat-Atemtest zur nicht-invasiven Beurteilung der Magenentleerung einer flüssig-festen Testmahlzeit bei Diabetikern. Dtsch Med Wschr 121, 713 – 718
- Lehmann WD, Heinrich HC, Leonhardt R et al. (1986): ¹³C-Ethanol and ¹³C-Acetate Breath Tests in Normal and Aldehyde Dehydrogenase Deficient Individuals. Alcohol 3, 227 – 231
- Braden B, Adams S, Duan LP et al. (1995): The [¹³C]Acetate Breath Test Accurately Reflects Gastric Emptying of Liquids in Both Liquid and Semisolid Test Meals. Gastroenterol 108, 1048 – 1055
- Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C et al. (1994): Gastric Emptying of Liquid Meals Measured Noninvasively in Humans with [¹³C]Acetate Breath Test. Dig Dis Sci 39, 107 S – 109 S
- Biskup H, Heine E und Wutzke KD (1999): Magenentleerung und intestinale Transitzeit von hoch- und niederkalorischen Sondennahrungen. Akt Ernähr-Med 24, 238 – 241
- Gatti C, di Abriola FF, Dall'Oglio L et al. (2000): Is the [¹³C]Acetate Breath Test a Valid Procedure to Evaluate Gastric Emptying in Children? J Paediatr Surg 35, 62 – 65
- Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Schweiz Rundsch Med Praxis 36, 25 – 26
- Konturek JW, Fischer H, Gromotka PM et al. (1999): Endogenous Nitric Oxide in the Regulation of Gastric Secretory and Motor Activity in Humans. Aliment Pharmacol Ther 13, 1683-1691
- van Nieuwenhoven MA, Brauns F und Brummer RJ (2000): The Effect of Physical Exercise on Parameters of Gastrointestinal Function. Neurogastroenterol Motil 11, 431-439

Wetzel, Fischer: ¹³C-Atemtests in der medizinischen Forschung und klinischen Diagnostik

¹³C-Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Magens und des Zwölffingerdarms

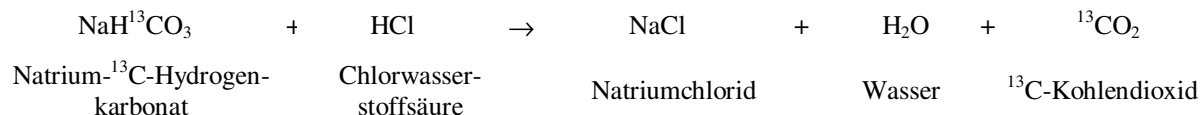
[¹³C]BIKARBONAT-([¹³C]HYDROGENKARBONAT-)ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest dient der Messung der Geschwindigkeit der Magenentleerung, insbesondere bei flüssiger und halbflüssiger Nahrung. Darüber hinaus kann der Test benutzt werden, um den Einfluß infundierter Aminosäuren bzw. Lipide auf den Metabolismus der Glukose zu untersuchen und um Stoffwechselforgänge unter den Bedingungen einer ausschließlich parenteralen Ernährung zu studieren.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen werden 250 mg NaH¹³CO₃ als Bestandteil der festen oder flüssigen Mahlzeit verabreicht, deren Aufenthaltsdauer im Magen ermittelt werden soll. Unmittelbar nach der Einnahme einer festen Mahlzeit werden 300 ml destilliertes Wasser getrunken. In einer Zeitspanne von 120 Minuten werden alle zehn Minuten Atemgas-Proben genommen. Über die Prozedur beim Studium von Stoffwechselforgängen unter den Bedingungen einer ausschließlich parenteralen Ernährung geben Bresson JL, Mariotti A, Narcy P et al. (1990) Auskunft.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der Test unterscheidet klar zwischen flüssiger und fester Nahrung bei der Magenentleerung. In Kombination mit der Verabreichung von Glukose und Aminosäuren bzw. Lipiden kann der Test auch zur Untersuchung des Einflusses infundierter Aminosäuren bzw. Lipide auf den Glukose-Stoffwechsel benutzt werden. Bei euglykämischem Hyperinsulinismus ist die Ausscheidung von ¹³C aus infundiertem NaH¹³CO₃ mit der Atemluft erhöht.

Literatur:

- Klein PD, Graham DY, Opekun AR et al. (1987): The ¹³C-Bicarbonate-Meal Breath Test: A New Noninvasive Measurement of Gastric Emptying of Liquid and Solid Meals. *Gastroenterol* 92, No. 5 Part 2, 1470
- Irving CS, Wong WW, Shulman RJ et al. (1983): [¹³C]Bicarbonate Kinetics in Humans: Intra- vs. Interindividual Variations. *Am J Physiol* 245, R 190 – 202
- Bjorkmann DJ, Moore JG, Klein PD et al. (1995): ¹³C-Bicarbonate Breath Test as a Measure of Gastric Emptying. *Am J Gastroenterol* 86, 821 - 823
- Sauer PJJ, Lafeber H und Sulkers EJ (1988): Measurement of Energy Metabolism by Stable Isotopes and Indirect Calorimetry. In: *Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop*. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 62 - 69
- Haesler E, Schneiter Ph., Temler E et al. (1994): Effects of Infused Amino Acids and Lipids on Glucose Metabolism in Healthy Lean Humans. *Int Journ Obes Relat Metab Disorders* 18, 307 – 312
- Bresson JL, Mariotti A, Narcy P et al. (1990): Recovery of [¹³C]Bicarbonate as Respiratory CO₂ in Parenterally Fed Infants. *European J Clin Nutr* 44, 3 – 9
- Reaich D, Graham KA, Cooper BG et al. (1994): Recovery of ¹³C in Breath from Infused NaH¹³CO₃ Increases during Euglycaemic Hyperinsulinaemia. *Clinical Science* 87, 415 – 419

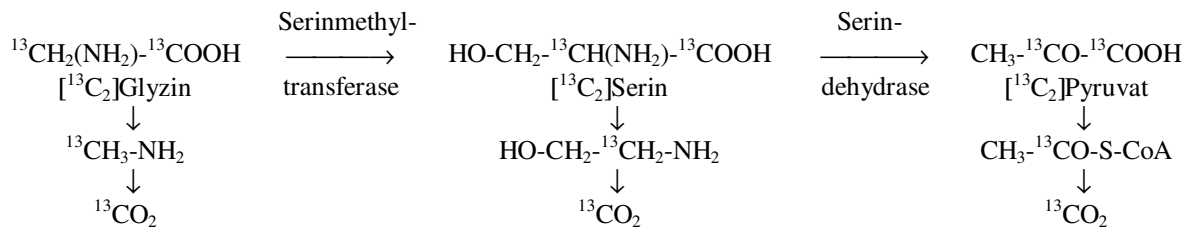
[¹³C]GLYZIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der ¹³C-Glyzin-Atemtest wird zur Untersuchung des Aminosäure- und Eiweißstoffwechsels sowie der Magenentleerung benutzt. Besondere Bedeutung hat der Test erlangt bei der Diskriminierung zwischen verschiedenen angeborenen Störungen des Aminosäure-Stoffwechsels. Speziell in Kombination mit dem ¹⁴C-Oktansäure-Atemtest wird der ¹³C-Glyzin-Atemtest benutzt für die Untersuchung des Einflusses von Octreotid, ein Octapeptid-Analoges des Somatostatins mit Langzeitwirkung, auf die Magenentleerung bei fester und flüssiger Nahrung.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Das Testmahl wird innerhalb von zehn Minuten morgens auf nüchternen Magen eingenommen. Es besteht aus 60 g Weißbrot und einem Ei, dessen Eigelb getrennt vom Eiklar gebraten ist. Dann trinken die Probanden 100 mg in 150 ml Wasser gelöstes [¹⁻¹³C]Glyzin (99% ¹³C). Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und dann vier Stunden lang alle 15 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der kombinierte ¹⁴C-Oktansäure-/¹³C-Glyzin-Atemtest zeigt, dass die subkutane Injektion einer einzigen physiologischen Octeotrid-Dosis bei jungen, gesunden Probanden eine deutliche Verzögerung der Magenentleerung fester wie flüssiger Nahrung bewirkt, zumal weil Resorption und metabolischer Abbau beider Substrate nach Verabreichung von Octeotrid unverändert bleiben.

Literatur:

- Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ et al. (1995): Influence of Octreotide on the Gastric Emptying of Solids and Liquids in Normal Healthy Subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 9, 11 – 18
- Gregg CT (1974): Some Applications of Stable Isotopes in Clinical Pharmacology. *Europ J Clin Pharmacol* 7, 315 – 319
- Sweetman I, Nyhon WI, Klein PD et al. (1973): Glycine 1,2-¹³C in the Investigation of Children with Inborn Errors of Metabolism. *Proc. 1st Int. Symp. on Stable Isotopes in Chem. Biol. and Medicine*, Springfield, Virginia
- Hoekstra JH, van der Aker JH, Kneeggens CM et al. (1996): Evaluation of ¹³CO₂ Breath Tests for the Detection of Fructose Malabsorption. *J Lab Clin Med* 127, 303 – 309

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [1-¹³C]Oktansäure-Atemtest kann wie der [1-¹³C]Palmitinsäure-Atemtest zur Beurteilung der Fettsäureoxidation, insbesondere der Oxidation von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, zur Bewertung der mitochondrialen Funktion in Streß-Situationen, z. B. bei durch Alkoholgenuß induziertem Streß, zur Messung der Magenentleerung, insbesondere bei fester Nahrung, und zur Untersuchung des Einflusses spezieller Pharmaka wie Cisaprid, Octreotid, Capsaicin oder N-Dimethyl-N-isopropyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal auf die Magenentleerung herangezogen werden. Speziell Patienten mit Diabetes mellitus und Gastrektasie werden mit Hilfe dieses Tests untersucht. Der [1-¹³C]Oktanoat-Atemtest findet auch in der Pädiatrie Anwendung, speziell zur Untersuchung von Patienten, die mit Valproinsäure therapiert werden, und für die Untersuchung Frühgeborener. (Valproinsäure [Dipropyllessigsäure] ist ein krampflösendes Mittel mit starken Nebenwirkungen.) Außerdem kann mit Hilfe des ¹³C-Oktansäure-Atemtests der Einfluß körperlicher Belastungen auf den Fettstoffwechsel untersucht werden.

Eignung für die klinische Diagnostik: gut

Metabolismus des Substrats:

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-^{13}\text{COOH} \rightarrow ^{13}\text{CO}_2 + \text{andere Produkte der Decarboxylierung und Oxidation von Fettsäuren}$
¹³C-Oktansäure

Arbeitsvorschrift:

Dem Probanden werden oral 3,5 mg / kg Körpermasse [1-¹³C]Oktanoat oder eine aus 100 mg [1-¹³C]Oktanoat in einem Rührei, 50 g Mischbrot, 20 g Butter und 200 ml Orangensaft (insgesamt 280 kcal) bestehende Testmahlzeit verabreicht. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Aufnahme des Testmahls und dann vier bzw. sechs Stunden lang alle zehn oder fünfzehn Minuten genommen. Andere Autoren nehmen während der ersten Stunde alle fünfzehn Minuten und dann im Laufe der folgenden zwei Stunden alle 30 Minuten eine Atemgas-Probe. Zur Untersuchung der Nebenwirkungen der Valproinsäure, eines Antiepileptikums, auf epileptische Kinder wird nach 14 bis 15-stündigem Fasten 1,0 mg / kg Körpermasse des Tracers (90 Atom% Überschuß) verabreicht. Während der ersten Stunde nach der Aufnahme des Substrats werden alle 15 Minuten und im Laufe der folgenden zwei Stunden in halbstündigen Abständen Atemgas-Proben genommen, wobei die Patienten während der ganzen Zeit ruhen.

In jüngster Zeit haben sich Choi M-G, Camillery M, Burton DD et al. (1998) wiederholt um die Vereinfachung und die Erhöhung der Reproduzierbarkeit des [1-¹³C]Oktanoat-Atemtests bemüht. Ihre Probanden erhielten ein mit 100 mg [1-¹³C]Oktanoat markiertes, aus zwei Eiklar und einem Eigelb bereitetes Omelette, welches auf einer Scheibe Vollweizenbrot serviert wird. Dazu wird ein Glas entrahmte Milch gereicht, so dass eine 240 kcal-Mahlzeit mit 35 % Protein, 25 % Fett, 40 % Kohlenhydraten und 2,5 g Faserstoffen resultiert. Wenn innerhalb von sechs Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit zwölf Atemgas-Proben genommen werden, wird so bei der Bestimmung der Magenentleerungszeit eine mit der ^{99m}Tc-Pertheneat-Szintigraphie vergleichbare Reproduzierbarkeit erreicht. Andere Versuche zur weiteren Vereinfachung des Tests mit dem Ziel seiner Einführung in die klinische Routine-Anwendung haben bislang zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt.

Diagnostischer Wert / Validität:

Geringe interindividuelle und mäßige intraindividuelle Reproduzierbarkeit. Beim Vergleich von IRMS und NDIRS ergab sich eine gute Korrelation der Ergebnisse sowohl in Bezug auf die Magenentleerungszeit ($r^2 = 0,918$) als auch bezüglich der Dauer der lag-Phase ($r^2 = 0,924$). Die mit dem [1-¹³C]Oktanoat-Atemtest erzielten Ergebnisse bei der Magenentleerung sind ebenso verlässlich wie diejenigen der Sonographie oder der radioaktiven Markierung bestimmter Bestandteile im Fäzes. Bei Gastroparese-Patienten dürfte die diagnostische Aussagekraft des Tests hinter derjenigen der Szintigraphie zurückbleiben.

Literatur:

- Choi M-G, Camillery M, Burton DD et al. (1998): Reproducibility and Simplification of ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test for Gastric Emptying of Solids. *Am J Gastroenterol* 93, 92 – 98
- Choi M-G, Camillery M, Burton DD et al. (1998): Dose-Related Effects of N-dimethyl-N-isopropyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal on Gastric Emptying of Solids in Healthy Human Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 285, 37 – 40
- Choi M-G, Camillery M, Burton DD et al. (1998): ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test for Gastric Emptying of Solids: Accuracy, Reproducibility and Comparison with Scintigraphy. *Gastroenterol* 112, 1155-1162
- Pfaffenbach B, Wegener M, Adamek RJ et al. (1995): Nicht-invasiver ^{13}C -Octansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit – Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden. *Z Gastroenterol* 33, 141 – 145
- Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ et al. (1993): Measurement of Gastric Emptying of Solids by Means of Carbon-Labelled Octanoic Acid Breath Test. *Gastroenterol* 104, 1640 – 1647
- Maes BD, Ghoos YF, Geypens BJ et al. (1995): Influence of Octreotide on the Gastric Emptying of Solids and Liquids in Normal Healthy Subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 9, 11 – 18
- Suehiro M, Ueda M, Morikawa J et al. (1982): Application of ^{13}C -Fatty Acids Breath Tests in Myocardial Metabolic Studies. In: Schmidt H.-L., Förstel H und Heinzinger K (eds.): *Proceedings of the 4th International Symposium on Stable Isotopes (1981)*. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 367 – 372
- Sauer PJJ, Lafeber H und Sulkers EJ (1988): Measurement of Energy Metabolism by Stable Isotopes and Indirect Calorimetry. In: *Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop*. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 62 - 69
- Maes BD; Ghoos YF, Rutgeerts PJ et al. (1994): ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test to Measure Gastric Emptying Rate of Solids. *Dig Dis Sci* 39, 104 S – 106 S
- Debreceni A, Abdel-Salam OM, Figler M et al. (1999): Capsaicin Increases Gastric Emptying Rate of Healthy Human Subjects Measured by ^{13}C -Labelled Octanoic Acid Breath Test. *J Physiol-Paris* 93, 455 – 460
- Rodriguez-Stanley S, Collings KS, Robinson M et al. (2000): The Effects of Capsaicin on Reflux, Gastric Emptying and Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 14, 129 – 134
- Armuzzi A, Zocco MA, Miele L et al. (2000): Multistep Assessment of Liver Mitochondrial Function by ^{13}C -Ketoisocaproate and ^{13}C -Octanoate Breath Tests. *Gut* 47 (Suppl III) A 167
- Leodolter A und Malfertheimer P (2000): Determination of Gastric Emptying Using the ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test (^{13}C -OABT): Is the Accuracy of Isotope-Selective Non-Dispersive Infrared Spectrometry (NDIRS) Sufficient? (Abstract). *Biomed-SIGN (Stable Isotopes in Gastroenterology and Nutrition)-Meeting, University of Rostock, September 29-30, 1*
- Arimoto K, Sakuragawa N, Suehiro M et al. (1988): Abnormal ^{13}C -Fatty Acid Breath Test in Patients Treated with Valproic Acid. *J Child Neur* 3, 250 – 257
- Wienrich G, Enck P, Pollmann H et al. (1999): Reproducibility of ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test in Patients. 22. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Stabile Isotope. V., Goettingen (Abstract), 5
- Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 36, 25 – 26
- Ken Hamura, Shinya Aoki, Jiro Hata et al. (2000): The Evaluation of Solid Gastric Emptying with ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test – Comparison with Ultrasonography. *GUT (Suppl III)*. A 207
- Cremonini F, Zocco M, Armuzzi A et al. (2000): ^{13}C -Urea Breath Test and Resistance to Therapy in Helicobacter Pylori Infection. *Gut*, 47 (Suppl III): A 120
- Delbende B, Perri F, Couturier O et al. (2000): ^{13}C -Octanoic Acid Breath Test for Gastric Emptying Measurement. *Eur Gastroenterol Hepatol* 12, 85-91

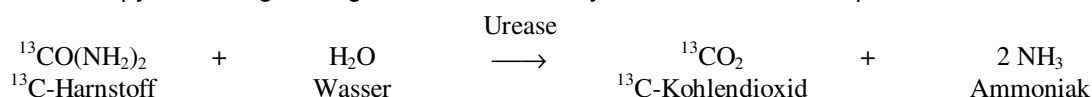
Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Harnstoff-Atemtest ist indiziert, wenn Symptome gastrointestinaler Störungen und gastro-duodenaler Erkrankungen, wie Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Magen-Adenokarzi-nome oder Magen-Lymphome auf eine Helicobacter pylori-Infektion hinweisen. Der Test wird als der Goldstandard für die Diagnose der Helicobacter pylori-Infektion angesehen. Es gibt widersprüchliche Auffassungen darüber, ob diese Infektion auch nicht durch Geschwüre ausgelöste Oberbauch-beschwerden, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, perniziöse Anämie oder Migräne auslösen kann. Der Test ist auch geeignet für das Helicobacter pylori-Screening symptomfreier Personen und mögli-cherweise auch für eine (halb-)quantitative Diagnose der Infektion.

Eignung für die klinische Diagnostik: ausgezeichnet

Metabolismus des Substrats:

Helicobacter pylori erzeugt endogen Urease, ein Enzym, das Harnstoff entsprechend der Gleichung:



in Kohlendioxid und Ammoniak zerlegt. Ein rascher ¹³C-Anstieg in der ausgeatmeten Luft weist auf eine Helicobacter pylori-Infektion hin.

Arbeitsvorschrift:

Unmittelbar nach einer Atemgas-Probenahme trinkt der Proband morgens auf nüchternen Magen etwa 250 ml Orangensaft, in dem 75 mg ¹³C-Harnstoff (99% ¹³C) gelöst sind. 20 oder 30 Minuten danach wird eine zweite Atemgas-Probe genommen. Die Differenz zwischen den δ-Werten der beiden Proben, der sogenannte delta over baseline-(DOB-)Wert, ist das diagnostische Kriterium, wobei der cut-off-Wert 3 bis 5 ‰ ist. Bei Kindern mit ihrer höheren endogenen Kohlendioxid-Ausscheidung ist von einem cut-off-Wert von 3,5‰ auszugehen.

Weder die Anwendung wäßriger ¹³C-Harnstoff-Lösungen, die Erhöhung der Tracer-Dosis auf 100 mg ¹³C-Harnstoff, die Anwendung von in Gelatine gekapseltem Substrat oder das Ausspülen der Mund-höhle nach der Einnahme des Tracers, um eine Hydrolyse des Harnstoffs vor Eintritt in den Magen zu verhindern, die Verkürzung oder Verlängerung der Zeitspanne zwischen erster und zweiter Probe-nahme noch die Substitution der Orangensafts durch eine 0,1 N-Zitronensäure-Lösung führen zu einer merklichen Beeinflussung der diagnostischen Ergebnisse. Auch die Verabreichung des Tracers zu-sammen mit speziellen kommerziellen Testmahlzeiten anstelle von Orangensaft oder Zitronensäure-Lösung zur Verzögerung der Magenentleerung nehmen kaum Einfluß auf die Reproduzierbarkeit des Tests. Die Lagerung des Patienten (auf dem Rücken liegend, sitzend oder rollend) beeinflusst an-scheinend eher die 5- und 10-Minuten-δ¹³C-Werte als die 30-Minuten-Werte.

Für die Diagnose der Helicobacter pylori-Infektion unter klinischen Routine-Bedingungen schlagen wir vor, von den Ergebnissen von Oksanen A, Bergström M, Sjöstedt et al. (1997) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Erwachsene erhalten morgens auf nüchternen Magen 100 mg in Leitungswasser gelösten [¹³C]-Harnstoff (99 Atom% ¹³C), gefolgt von weiteren 20 ml Leitungswasser. Die Probanden werden dazu angehalten, während des Tests in sitzender Position zu verharren und körperliche An-strengungen zu vermeiden. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und 30 Minuten nach der Auf-nahme des Substrats genommen. Als cut-off-Wert für die Unterscheidung nicht infizierter von Helico-bacter pylori-infizierten Probanden kann dann ein Wert von DOB = 3,5 ‰ angenommen werden. Sensitivität und Spezifität betragen unter diesen Bedingungen 92 bzw. 95 %.

Diagnostischer Wert / Validität:

Sowohl Sensitivität als auch Spezifität liegen im Bereich von 96 bis 98 oder 99%, bei älteren Patienten noch höher. Der Einfluß anthropometrischer Faktoren wie Alter, Geschlecht, Körpermasse und –größe auf die endogene CO₂-Produktion kann durch eine Normalisierung der Meßergebnisse eliminiert werden. Messung des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses unmittelbar vor und 20 Minuten nach der Aufnahme des Substrats führt offenbar zu den sichersten diagnostischen Ergebnissen. Speziell bei zirrhotischen Patienten ist der ¹³C-Harnstoff-Atemtest der serologischen Diagnose der Helicobacter pylori-Infektion überlegen (Sensitivität: 87%, Spezifität:86%).. Beim Einsatz zur Kontrolle einer Eradikation des Erre-gers sollte der Test nicht früher als fünf Wochen nach Abschluß der Therapie durchgeführt werden. Im Gegensatz zur ebenfalls nichtinvasiven Serologie ist der [¹³C]-Harnstoff-Atemtest spezifisch für akute Helicobacter pylori-Infektionen, während die Serologie sowohl auf akute als auch auf überwun-dene Helicobacter pylori-Infektionen anspricht.

Literatur:

- Braden B, Caspary WF und Lembcke B (1999): Nondispersive Infrared Spectrometry for $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Measurements: A Clinically Feasible Analyser for Stable Isotope Breath Tests in Gastroenterology. *Z Gastroenterol* 37, 477 – 481
- Mendall MA, Goggin PM, Molineau N et al. (1994): Relation of Helicobacter Pylori Infection and Coronary Heart Disease. *Br Heart J* 71, 437 – 439
- Bielanski W und Konturek SJ (1996): New Approach to ^{13}C -Urea Breath Test: Capsule-based Modification with Low Dose of ^{13}C -Urea in the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *J Physiol Pharmacol* 47, 545 – 553
- Braden B, Duan LP, Caspary WF et al. (1994): More Convenient ^{13}C -Urea Breath Test Modifications still Meet the Criteria for Valid Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *Z Gastroenterol* 32, 198 – 202
- Cadranel S, Corvaglia L, Botems P et al. (1998): Detection of Helicobacter Pylori Infection in Children with a Standardised and Simplified ^{13}C -Urea Breath Test. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 27, 275 – 280
- Dehesa Violante M (1993): Metodos de diagnostico en infeccion por Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex* 58, 87 – 95
- Rinaldi V, Sanchez-Mete L, Festuccia F et al. (2000): Diagnostic Methods for Helicobacter Pylori Detection in Cirrhotic Patients. *GUT* 47 (Suppl III) A 118
- Eggers RH, Kulp A, Lüdtke FE et al. (1990): Characterisation of the ^{13}C -Urea Breath Test for Diagnosis of Campylobacter Pylori Infections. In: Chapman TE et al. eds. *Stable Isotopes in Paediatric Nutritional and Metabolic Research*. Intercept Ltd., Andover, Hampshire, UK
- Eggers RH, Kulp A, Tegeler R et al. (1990): A Methodological Analysis of the ^{13}C -Urea Breath Test for Detection of Campylobacter Pylori Infections. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2, 437 – 444
- Ellenrieder V, Glasbrenner B, Stoffels C et al. (1997): Qualitative and Semi-Quantitative Value of a Modified ^{13}C -Urea Breath Test for Identification of Helicobacter Pylori Infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9, 1085 – 1089
- Forman D (1995): The Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in Gastric Cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 9 (Suppl. 2) 71 – 76
- Gasbarrini A, De-Luca A, Fiore G et al. (1998): Beneficial Effects of Helicobacter Pylori Eradication on Migraine. *Hepatogastroenterol* 45, 765 – 770
- Graham KS und Graham DY (1998): Contemporary Diagnosis and Management of Helicobacter Pylori-Associated Gastrointestinal Diseases. *Handbooks in Health Care Co.*, Newtown, Pennsylvania, USA
- Kajiwara M, Katsumi J, Takatori K et al. (1997): Validity of the ^{13}C -Urea Breath Test for the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *Chem Pharm Bull Tokyo* 45, 741 – 743
- Kato M, Asaka M, Kudo T et al. (1998): Ten Minute ^{13}C -Urea Breath Test for the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *J Gastroenterol* 33 (Suppl. 10), 40 – 43
- Klein PD, Malaty HM, Martin RF et al. (1996): Noninvasive Detection of Helicobacter Pylori Infection in Clinical Practice. *Am J Gastroenterol* 91, 690 – 694
- Leodolter A (1997): ^{13}C -Harnstoff-Atemtest zur Diagnose der Helicobacter-pylori Infektion – Validierung und Optimierung des Testverfahrens. Dissertation bei der Otto von Guericke Universität Magdeburg, 27 – 30
- Logan RPH, Polsen RJ, Misiewicz JJ et al. (1991): Simplified Single Sample ^{13}C -Urea Breath Test for Helicobacter Pylori: Comparison with Histology, Culture and ELISA Serology. *Gut* 32, 1461 – 1464
- Malaty HM, El-Zimaty HM, Genta HM et al. (1996): Twenty Minute Fasting Version of the US ^{13}C -Breath Test for the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *Helicobacter* 1, 165 – 167
- Casellas F, Lopez J, Borruel N et al. (1999): The Impact of Delaying Gastric Emptying by either Meal Substrate or Drug on the ^{13}C Urea Breath Test. *Am J Gastroenterol* 94, 369 – 373
- Bielanski W und Konturek SJ (1996): New Approach to ^{13}C -Urea Breath Test: Capsule-based Modification with Low Dose of ^{13}C -Urea in the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. *J Physiol Pharmacol* 47, 545 – 553
- Cadranel S, Corvaglia L, Botems P et al. (1998): Detection of Helicobacter Pylori Infection in Children with a Standardised and Simplified ^{13}C -Urea Breath Test. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 27, 275 – 280
- Bonney RC (1997): The Developing Market for Helicobacter Pylori Testing. In: *Clinical Reports*, PJB Publications Ltd., Richmond, Surrey, UK
- Morgando A, Sanseverino P, Perotti C et al. (1995): Helicobacter Pylori Seropositivity in Myocardial Infection. *Lancet* 345, 1380
- Cutler AF, Hacstad S, Ma CK et al. (1995): Accuracy of Invasive and Noninvasive Tests to Diagnose Helicobacter Pylori Infection. *Gastroenterol* 109, 136 – 141
- Reinauer S, Goerz G, Rusizka T et al. (1994): Helicobacter Pylori in Patients with Systemic Sclerosis: Detection with the ^{13}C -Urea Breath Test and Eradication. *Acta Derm Venerol (Stockholm)* 74, 361 – 363
- Tanahashi T, Kodama T, Yamaoka Y et al. (1998): Analysis of the ^{13}C -Urea Breath Test for Detection of Helicobacter Pylori Infection Based on the Kinetics of $\Delta\text{-}^{13}\text{CO}_2$ Using Laser Spectroscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 13, 732 – 737
- Klein PD, Malaty HM, Czinn SJ et al. (1999): Normalising Results of ^{13}C -Urea Breath Testing for CO_2 Production Rates in Children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 29, 297 – 301
- Rinaldi V, Sanchez-Mete L, Festuccia F et al. (2000): Diagnostic Methods for Helicobacter Pylori Detection in Cirrhotic Patients. *Gut* 47 (Suppl. III) A 118
- Tsironi E, Paticos K, Michael M et al. (2000): Is the Intake of Second Sample of ^{13}C -Urea Breath Test in 20 Minutes Suitable to Monitor the H. pylori Infection Status? *Gut* 47 (Suppl. III) A 117
- Arai M und Hirota K (2000): Loss of Sensitivity and Stability of ^{13}C -Urea Breath Test Shortly after Eradication Therapy; Comparison with PCR Assay Using Gastric Juice. *Gut* 47 (Suppl. III) A 120
- Oksanen A, Bergström M, Sjöstedt et al. (1997): Accurate Detection of Helicobacter Pylori Infection with a Simplified ^{13}C -Urea Breath Test. *Scand J Clin Lab Invest* 57, 689-694
- Cremonini F, Zocco M, Armuzzi A et al. (2000): ^{13}C -Urea Breath Test and Resistance to Therapy in Helicobacter Pylori Infection. *Gut*, 47 (Suppl III): A 120
- Mana F, Franken PR, Ham AR et al. (2000): ^{13}C -Urea Breath Test with Nondispersive Isotope-Selective Infrared Spectrometry: Reproducibility and Importance of the Fasting Status. *Helicobacter* 5, 104-108
- Pilotto A, Franceschi M, Leandro G et al. (2000): Noninvasive Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection in Older Subjects: Comparison of the ^{13}C -Urea Breath Test with Serology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55, M163-167

3. ¹³C-Atemtests zur Untersuchung der exokrinen Funktionen und zur Diagnose von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

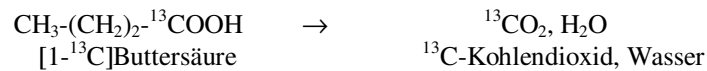
[¹³C]BUTTERSÄURE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Buttersäure-Atemtest könnte nützlich sein für die Untersuchungen von Störungen des Fettsäure-Stoffwechsels.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Zu Beginn wird eine orale Dosis von 0,009 – 0,018 mmol ¹³C-Buttersäure (Natriumsalz, 90 % ¹³C/kg Körpermasse) verabreicht. Atemgas-Proben werden mindestens dreimal vor der Einnahme des Substrats (60, 30 und 10 Minuten vorher) und danach fünf bis sechs Stunden lang alle 10 bis 15 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der diagnostische Wert des Tests ist umstritten.

Literatur:

Jacobs C, Kneer J, Martin D et al. (1997): In Vivo Stable Isotope Studies in Three Patients Affected with Fatty Acid Oxidation Disorders: Limited Diagnostic Use of 1-¹³C Fatty Acid Breath Test Using Bolus Techniques. Eur J Paediatr 156, Suppl. 1, 78 – 82

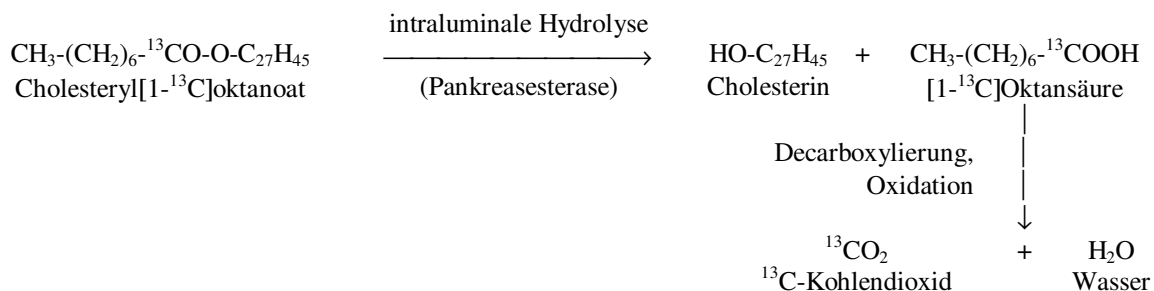
[¹³C]CHOLESTERYLOKTANSÄURE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Cholesteryloktanoat-Atemtest wird zur Diagnose von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse wie Fett-Malabsorption, exokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse, chronische Pankreatitis und biliäre Pankreas-Diversion herangezogen.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Nach 12-stündigem nächtlichen Fasten werden 500 mg Cholesteryl[1-¹³C]oktanoat und 800 mg unmarkiertes Cholesteryloktanoat in Form einer Emulsion in einer isotonischen Mahlzeit verabreicht, die in folgender Weise bereitet wird: Das markierte und das unmarkierte Substrat werden zusammen in 20 ml auf 90°C erhitztes Olivenöl eingetragen. Zur Emulgierung des Substrats werden 5 ml Glycerin und 5 g Lezitin in 100 ml Wasser gelöst, dem 200 ml normale salinische Lösung und 60 ml Gemüsebrühe beigemischt werden. Das Öl wird der wässrigen Phase in kleinen Portionen beigefügt und durch 10-minütiges Rühren mit einem hohtourigen Mixer emulgiert. Vor dem Mischen werden dem Mahl zur Festsetzung der Magenentleerung 5 g D-Xylose hinzugefügt. Unmittelbar vor der Einnahme des Mahls und dann sechs Stunden lang alle 15 Minuten werden Atemgas-Proben genommen. Die Probanden werden aufgefordert, während des Tests in sitzender Stellung zu verharren und weder zu essen noch zu rauchen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Bei der Diagnose der exokrinen Pankreas-Insuffizienz erreicht der kumulative 3-Stunden-¹³CO₂-Ausscheidungstest eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 75%, was etwa den Ergebnissen des Chymotrypsin- und des Fluoresceindilaureat-Tests entspricht.

Literatur:

- Ventrucci M, Cipolla A, Ubalducci GM et al. (1998): ¹³C-Labelled Cholesteryl Octanoate Breath Test for Assessing Pancreatic Exocrine Insufficiency. GUT 42, 81 – 87
- Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Schweiz Rundsch Med Praxis 36, 25 – 26

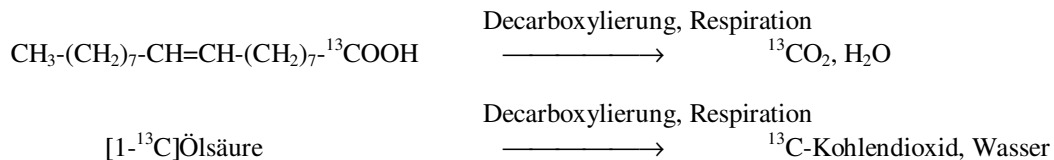
[1-¹³C]ÖLSÄURE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Ölsäure-Atemtest kann zur Untersuchung des gastrointestinalen Fettsäure-Stoffwechsels herangezogen werden. In Kombination mit dem [¹³C]Palmitinsäure- und dem [¹³C]Stearinsäure-Atemtest wird der Test für die Erforschung des Einflusses von Kettenlänge und Zahl der Doppelbindungen der Fettsäuren auf ihr Stoffwechsel-Verhalten benutzt.

Eignung für die klinische Diagnose: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Der Proband erhält morgens auf nüchternen Magen eine Dosis von 10 mg / kg Körpermasse (99 Atom% Überschuss) [¹³C]Ölsäure in folgender Zubereitung: Der Tracer wird in einer Mischung aus Doppelrahm und Olivenöl auf 85⁰C erwärmt und dann emulgiert mit einer auf einer Temperatur oberhalb von 85⁰C gehaltenen Mischung aus Kasein und in Wasser gelöster Glukose und Sucrose. Die Emulsion wird schmackhaft gemacht mit Kakaomilch, der erlaubte Emulgatoren zur Verbesserung von Geschmack und Stabilität beigefügt sind. Diese Zubereitung wird zusammen mit 120 g Weißbrot, 20 g Erdbeermarmelade und 10 g Flora-Margarine eingenommen. So resultiert ein Testmahl mit 3007 kJ, 30,0 g Lipiden (43 % gesättigte, 38 % einfach ungesättigte und 19 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren), 97,4 g Kohlenhydraten und 19,9 g Protein. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Einnahme der Testmahlzeit, dann zehn Stunden lang stündlich und schließlich 15 und 24 Stunden nach der Einnahme des Tracers genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

In Kombination mit dem ¹³C-Palmitinsäure- und dem ¹³C-Stearinsäure-Atemtest könnte der ¹³C-Ölsäure-Atemtest von Wert sein für die Untersuchung der Einflusses von Kettenlänge und Zahl der Doppelbindungen auf den gastrointestinalen Stoffwechsel der Fettsäuren.

Literatur:

Jones AE; Stolinski M, Smith RD et al. (1999): Effect of Fatty Acid Chain Length and Saturation on the Gastrointestinal Handling and Metabolic Disposal of Dietary Fatty Acids in Women. Brit Journ Nutr 81, 37 – 43

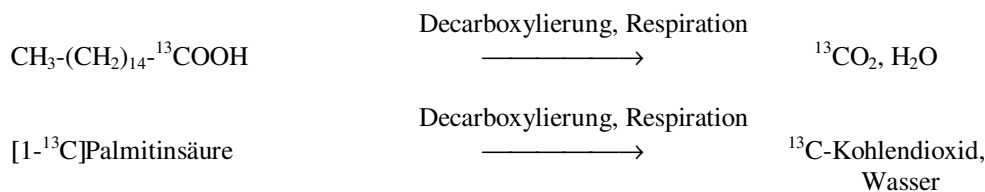
[1-¹³C]PALMITINSÄURE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Wie der [¹³C]Oktansäure-Atemtest wird der [¹³C]Palmitinsäure-Atemtest zur Untersuchung der Fettsäure-Oxidation benutzt, insbesondere in der Pädiatrie und zur Therapiekontrolle bei der Behandlung von Epileptikern mit Valproinsäure. (Valproinsäure [Dipropyllessigsäure] ist ein Antikonvulsivikum mit starken Nebenwirkungen.) In Kombination mit dem [¹³C]Trioktanoin- und dem [¹³C]Triolein-Atemtest dürfte der [¹³C]Palmitinsäure-Atemtest tiefere Einblicke in den Mechanismus von Störungen des Fettstoffwechsels (Pankreas-Insuffizienz, Schleimhauterkrankungen, Gallensäure-Mangel u.a.) ermöglichen. Darüber hinaus kann der Test benutzt werden zur Kontrolle der therapeutischen Wirksamkeit des Carnitins bei Patienten mit mildem multiplen Azetyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel. In Kombination mit dem [¹³C]Stearinsäure- und dem [¹³C]Ölsäure-Atemtest wird der [¹³C]Palmitinsäure-Atemtest herangezogen zur Untersuchung des Einflusses der Kettenlänge und der Zahl der Doppelbindungen der Fettsäuren auf ihr Verhalten im Stoffwechsel.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Nach nächtlichem Fasten werden 17 mg / kg Körpermasse [1-¹³C]Palmitinsäure (80 - 99 % ¹³C) eingenommen. (Kinder unter einem Jahr fasten nur vier Stunden.) Das Substrat wird entweder oral oder durch Kurzzeit-Infusion zusammen mit Lipomul eingenommen, dessen Fettsäure-Zusammensetzung vom Hersteller (The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich.) wie folgt angegeben wird: 8 % C₁₆ (Palmitin-), 1 % C_{16:1}, 2 % C₁₈ (Stearin-), 30 % C_{18:1} (Öl-), 56 % C_{18:2} (Linolsäure) und 2 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren; 20 g Fett / 30 ml.

Andere Autoren verabreichen 10,0 mg / kg Körpermasse (90 Atom% Überschuss) des Tracers nach 14 bis 15-stündigem Fasten, um Nebenwirkungen einer Behandlung epileptischer Kinder mit Valproinsäure zu studieren.

Atemgas-Proben werden 15 Minuten vor der Einnahme des Substrats und dann mindestens fünf oder sechs Stunden lang stündlich genommen. Während dieser Zeit sollen die Patienten ruhen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der [¹³C]Palmitinsäure-Atemtest könnte von einigem Wert sein bei der Untersuchung von primärem oder sekundärem Carnitin-Mangel.

Eine Kombination des [¹³C]Palmitinsäure-Atemtests mit dem [¹³C]Triolein- oder [¹³C]Trioktanoin-Atemtest dürfte tiefere Einsichten in den Mechanismus von Störungen des Fettstoffwechsels (Pankreas-Insuffizienz, Schleimhauterkrankungen, Gallensäure-Mangel u.a.) ermöglichen.

Literatur:

Watkins JB, Klein PD, Dale A et al. (1982): Diagnosis and Differentiation of Fat Malabsorption in Children Using ¹³C-Labelled Lipids: Trioktanoin, Triolein and Palmitic Acid Breath Test. Gastroenterol 82, 911 – 917

Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. Paediatrics 62, 393 – 401

Arimoto K, Sakuragawa N, Suehiro M et al. (1988): Abnormal ¹³C-Fatty Acid Breath Test in Patients Treated with Valproic Acid. J Child Neur 3, 250 – 257

Jacobs C, Kneer J, Martin D et al. (1997): In Vivo Stable Isotope Studies in Three Patients Affected with Fatty Acid Oxidation Disorders: Limited Diagnostic Use of 1-¹³C Fatty Acid Breath Test Using Bolus Techniques. Eur J Paediatr 156, Suppl. 1, 78 – 82

Jones AE, Stolinski M, Smith RD et al. (1999): Effect of Fatty Acid Chain Length and Saturation on the Gastrointestinal Handling and Metabolic Disposal of Dietary Fatty Acids in Women. Brit Journ Nutr 81, 37 – 43

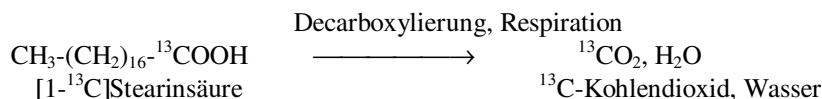
[1-¹³C]STEARINSÄURE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Stearinsäure-Atemtest kann benutzt werden für Untersuchungen über den gastrointestinalen Fettstoffwechsel. In Kombination mit dem [¹³C]Palmitinsäure- und dem [¹³C]Ölsäure-Atemtest wird der [¹³C]Stearinsäure-Atemtest herangezogen zur Untersuchung des Einflusses der Kettenlänge und der Zahl der Doppelbindungen der Fettsäuren auf ihr Verhalten im Stoffwechsel.

Eignung für die klinische Diagnose: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Der Proband erhält morgens auf nüchternen Magen eine Dosis von 10 mg / kg Körpermasse (99 Atom% Überschuss) [1-¹³C]Stearinsäure in folgender Zubereitung: Der Tracer wird in einer Mischung aus Doppelrahm und Olivenöl auf 85°C erwärmt und dann emulgiert mit einer auf einer Temperatur oberhalb von 85°C gehaltenen Mischung aus Kasein und in Wasser gelöster Glukose und Sucrose. Die Emulsion wird schmackhaft gemacht mit Kakaomilch, der genehmigte Emulgatoren zur Verbesserung von Geschmack und Stabilität beigefügt sind. Diese Zubereitung wird zusammen mit 120 g Weißbrot, 20 g Erdbeermarmelade und 10 g Flora-Margarine eingenommen. So resultiert ein Testmahl mit 3007 kJ, 30,0 g Lipiden (43 % gesättigte, 38 % einfach ungesättigte und 19 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren), 97,4 g Kohlenhydraten und 19,9 g Protein. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Einnahme der Testmahlzeit, dann zehn Stunden lang stündlich und schließlich 15 und 24 Stunden nach der Einnahme des Tracers genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Eine Kombination des [¹³C]Stearinsäure-Atemtests mit dem [¹³C]Palmitinsäure- und dem [¹³C]Ölsäure-Atemtest könnte geeignet sein, den Einfluß der Kettenlänge und der Zahl der Doppelbindungen auf den Stoffwechsel der Fettsäuren im Gastrointestinaltrakt zu studieren.

Literatur:

Jones AE; Stolinski M, Smith RD et al. (1999): Effect of Fatty Acid Chain Length and Saturation on the Gastrointestinal Handling and Metabolic Disposal of Dietary Fatty Acids in Women. Brit Journ Nutr 81, 37 – 43

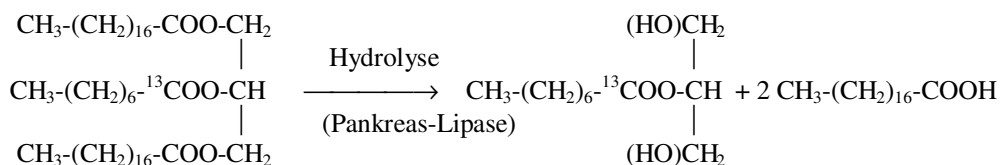
GEMISCHTE [¹³C]TRIGLYZERID-ATEMTESTS
a) 1,3-Distearyl-2-[1-¹³C]oktanoylglycerin-(gemischter [¹³C]Triglyzerid-)Atemtest

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

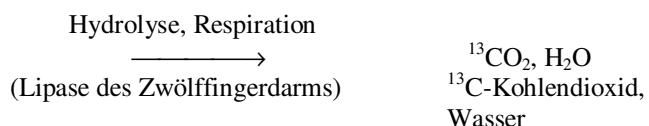
1,3-Distearyl-2-[1-¹³C]oktanoylglycerin, das in der Position 2 eine Fettsäure mittlerer Kettenlänge und in den Positionen 1 und 3 eine langkettige Fettsäure enthält, kann als Substrat eines ¹³C-Atemtests benutzt werden für die Untersuchung der Coeliakie, der Entwicklung der Fettverdauung in der Kindheit, der Verdauung von Fetten bei Mucoviscidose-Patienten und für die Diagnose der exokrinen Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse. Der Test wird für die Verfolgung von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und für die Kontrolle der Therapie mit Enzymen der Bauchspeicheldrüse benutzt. Es ist weder ein Test zur Diagnose von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse noch ein Test auf Steatorrhö, gestattet aber die Bestimmung der Lipase-Aktivität im Zwölffingerdarm.

Eignung für die klinische Diagnose: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



1,3-Distearyl-2-[1-¹³C]oktanoylglycerin 2-[1-¹³C]oktanoylglycerin Stearinsäure



Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die durch Pankreas-Lipase katalysierte Hydrolyse des 1,3-Distearyl-2-octanoylglycerins zu 2-Octanoylglycerin.

Arbeitsvorschrift:

Das Testmahl, das morgens auf nüchternen Magen eingenommen wird, besteht aus 0,25 g Butter pro kg Körpermasse, der 16 mg 1,3-Distearyl-2-[1-¹³C]oktanoylglycerin pro g Butter beigemischt sind, und 100 g Toast. Atemgas-Proben werden vor der Einnahme des Testmahls und dann sechs Stunden lang alle 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Die untere Grenzwert der kumulativen 6-Stunden-¹³CO₂-Ausscheidung zur Unterscheidung normaler von abnormaler exokriner Funktion der Bauchspeicheldrüse liegt bei 22%. Die intraduodenale lipolytische Aktivität der Bauchspeicheldrüse ist bei etwa 24 % der Patienten mit Zöliakie gestört. Die mit dem Test ermittelte Lipolyse ist bei Kindern mit Mukoviszidose nicht gestört.

Literatur:

Ghoos Y, Rutgeerts P, Hiele M et al. (1988): Use of Stable Isotopes in Gastroenterology: ¹³CO₂ Breath Tests. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerscherdt-Verlag, 52 – 61

Ghoos YF, Rutgeerts PJ, Vantrappen GR et al. (1981): A Mixed Triglyceride Breath Test for Intraluminal Fat Digestive Capacity. Digestion 22, 239 – 247

Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoos YF et al. (1989): Mixed Triglyceride Breath Test: A Noninvasive Test of Lipase Activity in the Duodenum. Gastroenterol 96, 1126 – 1134

Perri F und Andriulli A (1998): "Mixed" Triglyceride Breath Test: Methodological Problems and Clinical Applications. Rev Med Univ Navarra 42, 99 – 103

Manson WG, Coward WA, Harding M et al. (1999): Development of Fat Digestion in Infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80, F 183 – 187

Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Schweiz Rundsch Med Praxis 36, 25 – 26

Ferri F, Pastore M, Vesta V et al. (1998): Intraduodenal Lipase Activity in Celiac Disease Assessed by Means of [¹³C]Mixed Triglyceride Breath Test. J Paediatr Gastroenterol Nutr 27, 407 – 410

De-Boek K, Delbeke I, Eggermont E et al. (1998): Lipid Digestion in Cystic Fibrosis: Comparison of Conventional and High-Lipase Enzyme Therapy Using the Mixed-Triglyceride Breath Test. J Paediatr Gastroenterol Nutr 26, 408 - 411

Ling SC, Amarri S, Slater C et al. (2000): Liver Disease Does Not Affect Lipolysis as Measured with the ¹³C-Mixed Triacylglycerol Breath Test in Children with Cystic Fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 30,368 372

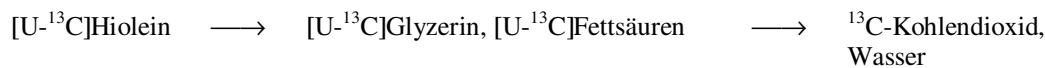
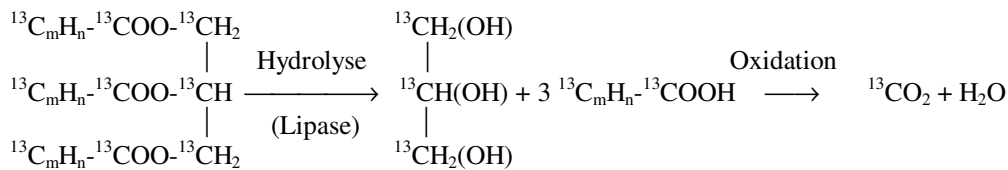
GEMISCHTE [¹³C]TRIGLYZERID-ATEMTESTS
b) [U-¹³C]Hiolein-Atemtest

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der Atemtest mit [U-¹³C]Hiolein als Substrat ist geeignet zur Testung der exokrinen Funktionen der Bauchspeicheldrüse, zur Therapiekontrolle bei der Enzymbehandlung von Mukoviszidose-Patienten und für die Diagnose der durch Pankreas-Erkrankungen ausgelösten Steatorrhö, speziell bei mit Insulin behandelten Diabetikern. (Hiolein ist ein biosynthetisches Produkt, gewonnen aus Mikroalgen, die in einem beleuchteten Bioreaktor mit ¹³CO₂ als alleiniger Kohlenstoff-Quelle gezüchtet werden. Es besteht hauptsächlich aus Triglyzeriden (> 93%) mit folgendem Fettsäure-Spektrum: C_{16:0} 15%, C_{16:1} 3%, C_{16:2} 3%, C_{18:0} 2%, C_{18:1} 60%, C_{18:2} 15%, C_{18:3} 2%, ähnlich demjenigen des Olivenöls.)

Eignung für die klinische Diagnose: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Die Probanden erhalten eine orale Dosis von 2 mg [U-¹³C]Hiolein (98 % ¹³C) pro kg Körpermasse zusammen mit einem Frühstück, das aus 1,5 g pro kg Körpermasse Reisplätzchen bestehen kann. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Einnahme des Frühstücks und dann mindestens acht Stunden lang in Abständen von 20 bis 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Für den Nachweis der Steatorrhö beträgt die Sensitivität 92 % bei einer Spezifität von 86 %. Bei Schwangeren mit Diabetes mellitus ist die ¹³CO₂-Ausscheidung nach Einnahme von [¹³C]Hiolein gegenüber Kontrollen sowohl ante partum als auch post partum signifikant vermindert.

Literatur:

Hsu HW, Butte NF, Wong WW et al. (1997): Oxidative Metabolism in Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. Am J Physiol 272, E 1099 – E 1107

Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Schweiz Rundsch Med Praxis 36, 25 – 26

Lembcke B, Braden B und Caspary WF (1996): Exocrine Pancreatic Insufficiency: Accuracy and Clinical Value of the Uniformly Labelled ¹³C-Hiolein Breath Test. Gut 39, 668-674

Braden B, Picard H, Caspary WF et al. (1997): Monitoring Pancreatin Supplementation in Cystic Fibrosis Patients with the [¹³C]Hiolein breath test: Evidence for Normalised Fat Assimilation with High Dose Pancreatic Therapy. Z Gastroenterol 35, 123 – 129

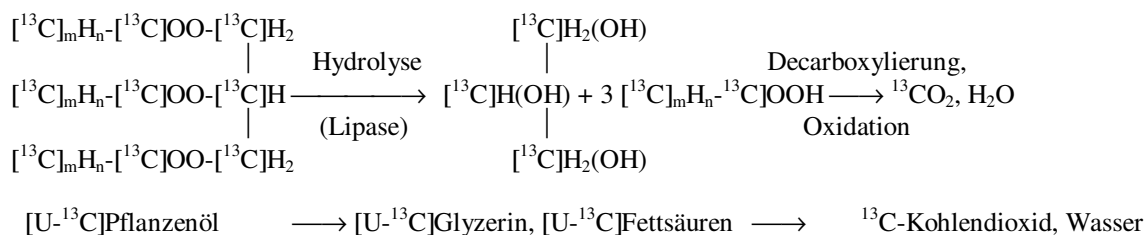
GEMISCHTE [¹³C]TRIGLYZERID-ATEMTESTS
c) [U-¹³C]Triglyzerid-Atemtests mit natürlichen Pflanzenölen

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

In einigen Fällen werden auf natürlichem Wege an ¹³C angereicherte oder verarmte Pflanzenöle wie Soja- oder Mais- bzw. Maiskeimöl, als Substrate von ¹³C-Atemtests benutzt. Wie im Falle von ¹³C-Atemtests mit anderen Triglyzeriden mit langkettigen Fettsäuren als Substraten können solche ¹³C-Atemtests eingesetzt werden zur Untersuchung der Fett-Malabsorption, speziell für die Diagnose von auf exokriner Pankreas-Insuffizienz beruhenden Störungen der Lipolyse, ebenso wie zur Optimierung der enteralen oder parenteralen Ernährung akut erkrankter Patienten nach schweren Verletzungen. In Kombination mit ¹⁵N-Glyzin können Lipid-Gemische aus U-[¹³C]Algen zur Erforschung der Wechselbeziehungen zwischen Eiweiß- und Fettstoffwechsel herangezogen werden, wobei ¹³C im CO₂ der Atemluft und ¹⁵N im Harnstoff des Urins gemessen wird.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Erwachsene nehmen morgens auf nüchternen Magen eine Dosis von 70 g Maiskeimöl (δ¹³C = - 14,3) zusammen mit einer geeigneten Diät ein. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor Einnahme des Tracers, während der ersten Stunde alle zehn Minuten und dann etwa sechs Stunden lang alle 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Pflanzenöle, die auf natürlichem Wege an ¹³C angereichert sind, als Substrate von ¹³C-Atemtests bilden eine brauchbare Alternative zu ¹³C-Atemtests mit Triglyzeriden, die auf künstlichem Wege an diesem stabilen Isotop angereichert sind.

Literatur:

Paust H, Park W, Knoblich G et al. (1988): Studies of Fatty Acid Metabolism by ¹³C-Triglyceride Infusion Technique in Children. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 127 – 140

Wolfram G und Metges C (1988): Fatty Acid Oxidation Following Enteral or Parenteral Application of ¹³C-Labelled Medium and Long Chain Triglycerides. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 89 - 92

Wolfram C (1986): Medium Chain Triglycerides (MCT) for Total Parenteral Nutrition. World J Surg 10, 33 – 37

Schoeller DA, Klein PD, MacLean WC et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. Am J Clin Nutr 33, 2375 – 2385

Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ¹³C. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88

Wutzke KD, Heine W, Köster D et al. (2000): HAY's Diet Increases Fat Oxidation (Abstract). Biomed-SIGN (Stable Isotopes in Gastroenterology and Nutrition)-Meeting, University of Rostock, September 29-30, 11

Schoeller DA, Klein PD, Watkins JN et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Isotopic Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. Am J Clin Nutr 33, 2375 – 2385

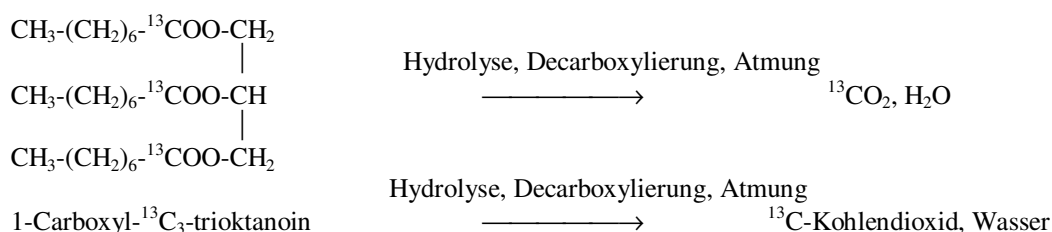
[1-¹³C]TRIOKTANOIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Trioktanoïn-Atemtest dient der Untersuchung der Fett-Resorption, insbesondere in Bezug auf Fettsäuren mittlerer Kettenlänge. (Für die Untersuchung des Stoffwechsels langkettiger Fettsäuren sollte dem [¹³C]Trioleïn-Atemtest der Vorzug gegeben werden.) Wichtige Anwendungsgebiete sind die Pädiatrie, speziell die Untersuchung des Fettstoffwechsels bei Frühgeborenen, die Diagnose der Mukoviszidose und der Steatorrhö, die Untersuchung des Fettstoffwechsels nach chirurgischen Eingriffen wie Pankreatoduodenektomie, das Duodenum-erhaltende Resektion des Kopfs der Bauchspeicheldrüse und Pankreatoduodenektomie mit Gastreckomie ebenso wie das Studium des Einflusses der exogenen Enzyme der Bauchspeicheldrüse auf die Fett-Resorption. Ein weiteres Anwendungsfeld des [¹³C]Trioktanoïn-Atemtests ist die Bewertung des Einflusses der Valproinsäure als Therapeutikum bei Epilepsie auf den Fettstoffwechsel. Die Kombination des [¹³C]Trioktanoïn-Atemtests mit dem [¹³C]Trioleïn- bzw. dem [¹³C]Palmitinsäure-Atemtest ermöglicht tiefere Einblicke in die Mechanismen von Störungen des Fettstoffwechsels (Pankreas-Insuffizienz, Schleimhauterkrankungen, Gallensalz-Mangel usw.).

Eignung für die klinische Diagnostik: gut

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen wird eine orale Dosis von 6,5 mg / kg Körpermasse

1-Carboxyl-¹³C₃-trioktanoïn (99 % ¹³C) in 5 g Butter verabreicht. Atemgas-Proben werden genommen 15 Minuten vor und in 60-Minuten-Intervallen bis zu fünf oder sechs Stunden nach der Aufnahme des Tracers. Während des Tests sollen die Probanden in ruhender Stellung verharren. Bei manchen Untersuchungen werden die Probanden während des Tests mit Lipomur versorgt, dessen Fettsäure-Zusammensetzung vom Hersteller (The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich.) wie folgt angegeben wird: 8 % C₁₆ (Palmitinsäure), 1 % C_{16:1}, 2 % C₁₈ (Stearinsäure), 30 % C_{18:1} (Ölsäure), 56 % C_{18:2} (Linolsäure) und 2 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren; 20 g Fett / 30 ml.

In einigen Fällen werden die Patienten in stationäre Behandlung genommen und nehmen vor dem Test drei Tage lang und während des Tests 3g Fett pro kg Körpermasse und Tag ein. Die gleichzeitige Aufnahme von Kohlenhydraten verlangsamt die Fett-Resorption. Abgesehen von einem paar Schluck Wasser sollte die Aufnahme weiterer Nahrung bzw. Flüssigkeiten während dieser Zeit verboten sein.

Neugeborene erhalten 7 – 10 mg / kg Körpermasse 1-Carboxyl-¹³C₃-trioktanoïn (99 % ¹³C), gemischt mit 0,5 ml Triglyzeriden mittlerer Kettenlänge. Die Mischung wird dem Magen unmittelbar vor der Nahrungsaufnahme mittels einer Magensonde zugeführt. Die Neugeborenen werden alle drei Stunden gestillt oder sie erhalten eine Flaschennahrung. Die Atemluft wird beprobt unmittelbar vor der Aufnahme des Tracers und dann sechs Stunden lang alle 60 Minuten mit Hilfe einer mit einem Einweg-Ventil ausgestatteten Gesichtsmaske.

Zur Charakterisierung des Fettsäure-Stoffwechsels von Kindern unter den Bedingungen der klinischen Routine schlagen wir vor, von den Ergebnisse von Paust H, Park W und Knoblach G (1988) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Die Versuchspersonen erhalten eine intravenöse Dosis von 10 mg ¹³C-Oktanoïn. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und 40 Minuten nach der Aufnahme des Tracers genommen. Bei gesunden Kindern liegt der DOB-Wert der Atemluft bei 43 %_o. Der cut-off-Wert zur Unterscheidung gesunder von Probanden mit Fettsäure-Malabsorption hängt von der jeweiligen Ursache dieses Phänomens ab und bedarf weiterer Untersuchungen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der relative Fehler, mit dem der Koeffizient der Fett-Resorption gemessen werden kann, beträgt ± 14 %. Die schärfste Diskriminierung zwischen normalen und pathologischen Werten wird auf der Basis der prozentualen Ausscheidung zwischen zwei und fünf Stunden nach der Aufnahme des Tracers erhalten.

Literatur:

- Watkins JB, Klein PD, Dale A et al. (1982): Diagnosis and Differentiation of Fat Malabsorption in Children Using ^{13}C -Labelled Lipids: Trioktanoin, Triolein and Palmitic Acid Breath Test. *Gastroenterol* 82, 911 – 917
- Paust H, Park W, Knoblich G et al. (1988): Studies of Fatty Acid Metabolism by ^{13}C -Triglyceride Infusion Technique in Children. In: *Klinische Ernährung* 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 127 – 140
- Watkins JB, Dale A, Schoeller DA et al. (1977): ^{13}C -Octanoin: A Nonradioactive Breath Test to Detect Fat Malabsorption. *J Lab Clin Med* 90, 422 - 430
- Watkins JB, Schoeller DA, Klein PD et al. (1975): ^{13}C -Trioktanoin: A Sensitive, Safe Test for Fat Malabsorption. Proceedings of the 2nd International Symposium on Stable Isotopes. Oak Brook, 274 - 281
- Gilger MA, Klein PD, Klish WJ et al. (1988): Scoring the ^{13}C -Trioktanoin Breath Test to Predict Coefficient of Fat Absorption. *Gastroenterol* 94, A 147
- Miyakawa S, Hayakawa M, Horiguchi A et al. (1996): Estimation of Fat Absorption with the ^{13}C -Trioktanoin Breath Test after Pancreato-Duodenectomy or Pancreatic Head Resection. *World J Surg* 20, 1024 – 1029
- Arimoto K, Sakuragawa N, Suehiro M et al. (1988): Abnormal ^{13}C -Fatty Acid Breath Test in Patients Treated with Valproic Acid. *J Child Neur* 3, 250 – 257
- Wolfram G und Metges C (1988): Fatty Acid Oxidation Following Enteral or Parenteral Application of ^{13}C -Labelled Medium and Long Chain Triglycerides. In: *Klinische Ernährung* 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 89 - 92
- Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. *Paediatrics* 62, 393 – 401
- Kato H, Nakao A, Kishimoto W et al. (1993): ^{13}C -Labelled Trioktanoin Breath Test for Exocrine Pancreatic Function Test in Patients after Pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 88, 64 – 69
- Miyakawa S, Niwamoto N, Horiguchi A et al. (2000): Fat Absorption after Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy Reconstructed with Billroth II Pancreaticojejunostomy or Billroth I Pancreaticogastrostomy. *Hepatogastroenterol* 47, 264 – 268
- Hoshi J, Nishida H, Yasui M et al. (1992): [^{13}C]Breath Test of Medium-Chain Triglycerides and Oligosaccharides in Neonates. *Acta Paediatr Jpn* 34, 674 – 677

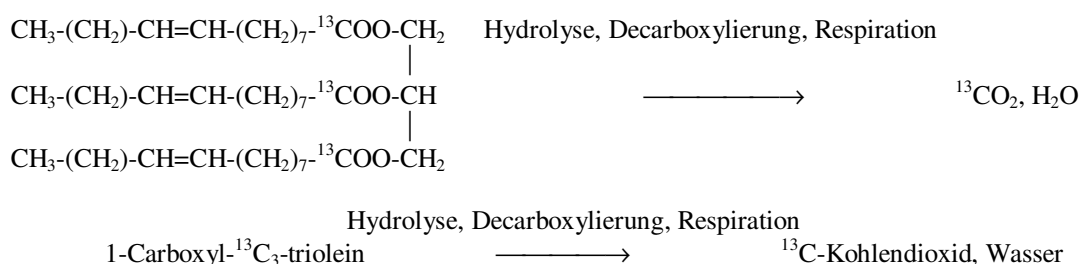
[1-¹³C]TRIOLEIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Triolein-Atemtest wird benutzt zur Untersuchung der Lipase-Aktivität der Bauchspeicheldrüse bei Mukoviszidose, der Crohn-Krankheit, der Fett-Malabsorption und der Ätiologie der Steatorrhö, speziell im Zusammenhang mit dem Stoffwechsel langkettiger Fettsäuren. (Für die Untersuchung des Stoffwechsels von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sollte dem [¹³C]Trioktanoin-Atemtest der Vorzug gegeben werden.) Besonders wichtige Anwendungsgebiete sind die Pädiatrie, das Studium des Fettstoffwechsels nach chirurgischen Eingriffen wie der Pankreatoduodenektomie mit oder ohne Gastrektomie oder der Resektion des Kopfes der Bauchspeicheldrüse und die Erforschung der Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel. Die Kombination des [¹³C]Triolein-Atemtests mit dem [¹³C]Trioktanoin- bzw. dem [¹³C]Palmitinsäure-Atemtest erlaubt tiefere Einblicke in die Mechanismen von Störungen des Fettstoffwechsels (Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse, Schleimhauterkrankungen, Gallensalz-Mangel usw.).

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

17 mg / kg Körpermasse 1-Carboxyl-¹³C₃-triolein (80 – 99 % ¹³C) werden verabreicht nach nächtlichem oder (bei unter 12 Monate alten Kindern) vierstündigem Fasten. Atemgas-Proben werden sechs Stunden lang in 30-Minuten-Intervallen genommen. Das Substrat wird entweder oral oder durch Kurzzeit-Infusion zusammen mit 0,7 g / kg Lipomul verabreicht, dessen Fettsäure-Zusammensetzung vom Hersteller (The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich.) wie folgt angegeben wird: 8 % C₁₆ (Palmitin-), 1 % C_{16:1}, 2 % C₁₈ (Stearin-), 30 % C_{18:1} (Öl-), 56 % C_{18:2} (Linolsäure) und 2 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren; 20 g Fett / 30 ml.

Die Patienten sollten in stationäre Behandlung genommen werden und drei Tage lang und während des Tests 3g Fett pro kg Körpermasse und Tag aufnehmen. Die gleichzeitige Aufnahme von Kohlenhydraten verlangsamt die Fett-Resorption. Abgesehen von einigen Schluck Wasser sollte deshalb während dieser Zeit keine Aufnahme weiterer Nahrung bzw. Flüssigkeiten erlaubt sein.

Als cut-off-Wert für die Unterscheidung zwischen Fett-Malabsorption und normalem Fettstoffwechsel wird eine maximale ¹³C-Ausscheidungsgeschwindigkeit von 2,7 % der verabreichten Dosis pro Stunde empfohlen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Bei 10 normalen und 17 Patienten mit nachgewiesener Steatorrhö betrug die Sensitivität 100 % und die Spezifität 89 %, wenn eine maximale ¹³C-Ausscheidungsgeschwindigkeit von 2,7 % der verabreichten Dosis pro Stunde als cut-off-Wert zugrundegelegt wird.

Literatur:

- Watkins JB, Klein PD, Dale A et al. (1982): Diagnosis and Differentiation of Fat Malabsorption in Children Using ¹³C-Labelled Lipids: Trioktanoin, Triolein and Palmitic Acid Breath Test. *Gastroenterol* 82, 911 – 917
- Paust H, Park W, Knoblich G et al. (1988): Studies of Fatty Acid Metabolism by ¹³C-Triglyceride Infusion Technique in Children. In: *Klinische Ernährung* 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 127 – 140
- Brösicke H (1987): Bestimmung der Fettsäureoxidation Frühgeborener mit dem ¹³CO₂-Atemtest während kontinuierlicher ¹³C-Triolein-Infusion. Inaugural-Dissertation, Berlin. In: Ahnefeld FW, Hartig W, Holm FW et al. (eds.) *Klinische Ernährung* 27. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. Zuckerschwerdt-Verlag, München et al.
- Paust H, Park W, Rating D et al. (1984): Measurement of Fatty Acid Oxidation in Premature Newborn Infants with the ¹³C-Triolein Breath Test. *Clin Nutr* 3, 89 – 92
- Paust H (1985): Die intravenöse Ernährung Früh- und Neugeborener mit Fettemulsionen. Untersuchungen zur Fettsäureoxidation mit dem ¹³C-Triolein-Atemtest. In: Ahnefeld FW, Hartig W, Holm FW et al. (eds.) *Klinische Ernährung* 17. Zuckerschwerdt-Verlag, München et al.
- Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. *Paediatrics* 62, 393 – 401

Wolfram G und Metges C (1988): Fatty Acid Oxidation Following Enteral or Parenteral Application of ^{13}C -Labelled Medium and Long Chain Triglycerides. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 89 - 92

Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Schweiz Rundsch Med Praxis 36, 25 – 26

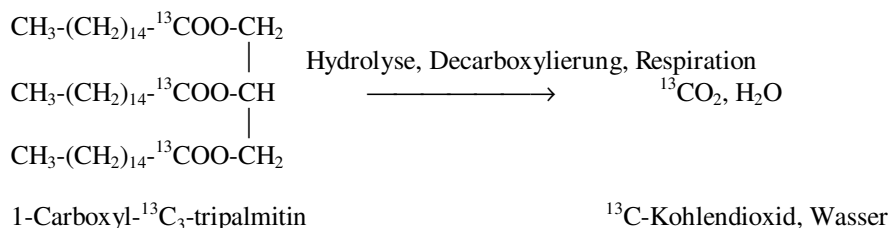
Wutzke KD, Radke M, Breuel K et al. (1999): Triglyceride Oxidation in Cystic Fibrosis: A Comparison between Different Labelled Tracer Substances. J Paediatr Gastroenterol Nutr 29, 148 – 154

[1-¹³C]TRIPALMITIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Tripalmitin-Atemtest wird benutzt zur Untersuchung der Fett-Malabsorption, der Lipase-Aktivität der Bauchspeicheldrüse bei Mukoviszidose, der Crohn-Krankheit und der Ätiologie der Steatorrhö, insbesondere in Bezug auf langkettige Fettsäuren. (Für die Untersuchung des Stoffwechsels von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sollte dem [¹³C]Trioktanoïn-Atemtest der Vorzug gegeben werden.) Besonders wichtige Anwendungsgebiete sind die Pädiatrie, die Erforschung des Fettstoffwechsels nach Operationen wie der Pankreatoduodenektomie mit oder ohne Gastrektomie und der Resektion des Kopfes der Bauchspeicheldrüse sowie die Untersuchung der Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel.

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Kinder nehmen acht Uhr morgens im Rahmen eines speziellen Mahls 4 mg [1,1,1-¹³C₃]Glyzeryltripalmitat pro kg Körpermasse ein. Atemgas-Proben werden acht Stunden lang alle 15 bis 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der [¹³C]Tripalmitin-Atemtest kann angewandt werden zur Bestimmung der Aktivität der Lipase-Aktivität der Bauchspeicheldrüse vor und während einer Enzymbehandlung.

Literatur:

Wutzke KD, Radke M, Breuel K et al. (1999): Triglyceride Oxidation in Cystic Fibrosis: A Comparison between Different Labelled Tracer Substances. J Pediatr Gastroenterol Nutr 29, 148 – 154
 Murphy JL, Laiho KM, Jones AE et al. (1998): Metabolic Handling of ¹³C-Labelled Tripalmitin in Healthy Controls and with Cystic Fibrosis. Arch Dis Child 79, 44 – 47

4. ¹³C-Atemtests zur Untersuchung des Leberstoffwechsels und zur Diagnose von Lebererkrankungen

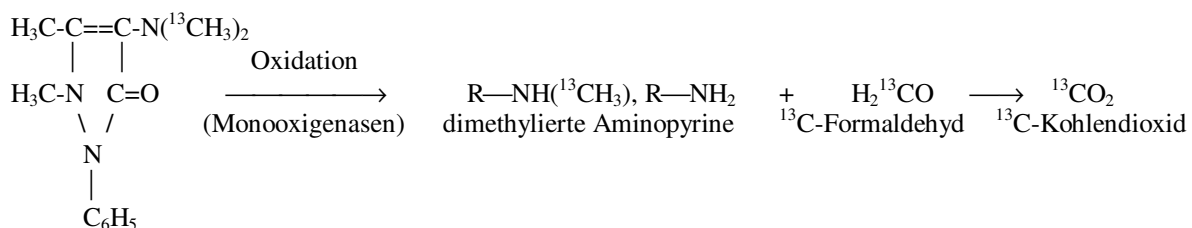
[¹³C]AMINOPYRIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der ¹³C-Aminopyrin-Atemtest wird benutzt zur Untersuchung der hepatischen mikrosomalen Bio-transformation und zur Diagnose und Therapiekontrolle bei Lebererkrankungen, bei denen die Aktivität der mikrosomalen Monooxygenasen vermindert ist. Der Test kann benutzt werden zur Testung einer Inaktivierung der P450-Enzyme in der Leber. Der ¹³C-Aminopyrin-Atemtest entdeckt auch durch in niedrigen Dosen verabreichte Verhütungsmittel ausgelöste Veränderungen des Leberstoffwechsels. Wenn die ¹³CO₂-Ausscheidung mit der Atemluft bei Patienten mit Zirrhose oder chronischer Hepatitis sich im Laufe der Zeit ändert, dann gestattet es der Test, die Entwicklung zum Leberkoma und zum Tode hin zu verfolgen. Darüber hinaus ist der Test nützlich bei der Wahl des optimalen Zeitpunkts der Leber-Transplantation und für die präventive Diagnose der Abweisungsreaktion nach Lebertransplantation.

Eignung für die klinische Diagnostik: ausgezeichnet

Metabolismus des Substrats:



[¹³C₂]Aminopyrin

Der erste Schritt auf dem vorherrschenden Stoffwechselfad vollzieht sich in den Leber-Mikrosomen. Beide Methylgruppen werden abgespalten, wobei die Abspaltung der ersten Methylgruppe der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen nehmen die Probanden 2 mg pro kg Körpermasse ¹³C₂-Aminopyrin (86 % ¹³C) ein, gelöst in einem Glas Wasser. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und zwei bis drei Stunden nach der Aufnahme des Tracers alle 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Die maximale ¹³CO₂-Ausscheidung nach einer Stunde beträgt bei Gesunden mindestens 8 δ-Einheiten, die kumulative 2-Stunden-¹³CO₂-Ausscheidung mindestens 9 % der Dosis Gesunder. Niedrigere Werte weisen auf Lebererkrankungen hin. Wenn man 180 mg Phenobarbital/Tag verabreicht, wird ein 40 bis 100 %iger Anstieg im ausgeatmeten ¹³CO₂ beobachtet.

Literatur:

- Schneider JF, Schoeller DA, Nemchausky B et al. (1975): Breath Analysis of ¹³CO₂ Following N-Demethylation of ¹³C-Dimethyl Aminopyrine. Gastroenterol 69, 865
- Gregg CT (1974): Some Applications of Stable Isotopes in Clinical Pharmacology. Europ J Clin Pharmacol 7, 315 – 319
- Ghoos Y, Rutgeerts P, Hiele M et al. (1988): Use of Stable Isotopes in Gastroenterology: ¹³CO₂ Breath Tests. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerscherdt-Verlag, 52 – 57
- Krumbiegel P (1991): Stable Isotope Pharmaceuticals for Clinical Research and Diagnosis. Fischer Verlag, Jena, pp. 60 – 61
- Bircher J, Kúpfer A, Gikalov I et al. (1975): Breath Analysis of Hepatic Microsomal Function in Man. Proceedings of the 2nd International Conference on Stable Isotopes, Oak Brook, 252- 258
- Opekun AR Jr, Klein PD, und Graham DY (1995): [¹³C]Aminopyrine Breath Test Detects Altered Liver Metabolism Caused by Low-Dose Oral Contraceptives. Dig Dis Sci 40, 2417 – 2422
- Mion F, Geloan A, Rousseau M et al. (1994): Mechanism of Carbon Tetrachloride Autoprotection: An In Vivo Study Based on ¹³C-Aminopyrine and ¹³C-Galactose Breath Tests. Life Sciences 54, 2093 – 2098
- Fasoli A, Giannini E, Botta F et al. (2000): ¹³CO₂ Excretion in Breath of Normal Subjects and Cirrhotic Patients after ¹³C-Aminopyrin Oral Load. Comparison with MEGX Test in Functional Differentiation between Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. Hepatogastroenterol 47, 234 – 238

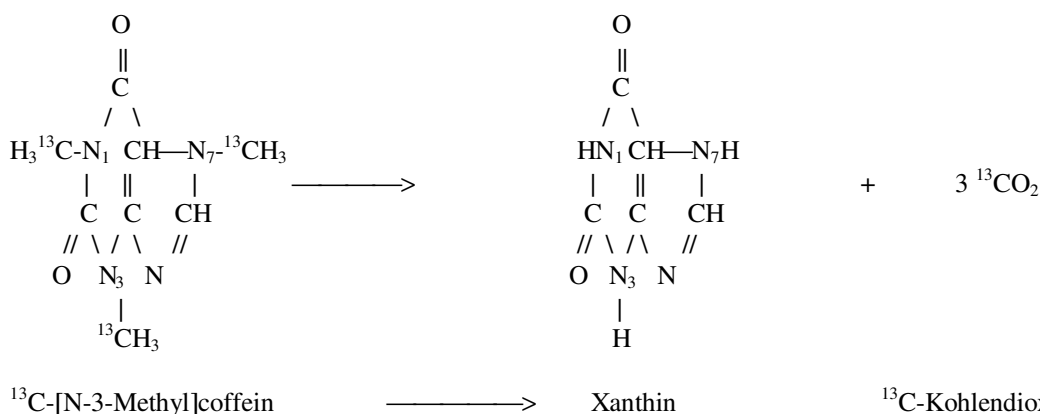
Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Die Geschwindigkeit der Demethylierung von ¹³C-[N-3-Methyl]coffein hängt in ausgeprägtem Maße von der Cytochrom-P-450-Aktivität in der Leber ab, wobei die letztere durch Störungen der mikrosomalen hepatischen Biotransformation ebenso beeinflusst wird wie durch die Verabreichung von Arzneimitteln wie Omeprazol. In einem gewissen Maße hängt die Demethylierung von ¹³C-[N-1-Methyl]coffein und von ¹³C-[N-7-Methyl]coffein auch von der hepatischen Biotransformation ab. Deshalb ist der ¹³C-Coffein-Atemtest bestens geeignet zur Untersuchung der hepatischen mikrosomalen Biotransformation. Ein neues Anwendungsgebiet des Tests tut sich auf bei der Untersuchung des Einflusses der mit der Muttermilch aufgenommenen Polychlordibenzodioxine (PCDD) und Polychlor-dibenzofurane (PCDF) in der Atmosphäre auf die hepatische Monooxygenase-Aktivität von Neugeborenen und Kindern. Der Test wird auch benutzt für das Studium der Ätiologie polybromierter Biphenyle.

Langsame ¹³CO₂-Ausscheidung weist auf geringe Cytochrom-P4501A2-Aktivität bzw. auf Störungen der mikrosomalen hepatischen Biotransformation hin.

Eignung für die klinische Diagnose: gut

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Es werden 3 mg / kg Körpermasse ¹³C-[N-3-Methyl]coffein, in einem Glas Wasser gelöst, oral verabreicht. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Einnahme des Tracers genommen.

Andere Autoren haben [N-1,3,7-¹³C-Methyl]coffein durch Methylierung von Xanthin, in 0,25 n NaOH gelöst, mit ¹³C-Methyljodid (90 Atom% ¹³C) bei Raumtemperatur synthetisiert. Der Tracer wird dann mit Dichlormethan extrahiert und chromatographisch von den Dimethylxanthinen getrennt. 4 mg / kg Körpermasse dieses Substrats werden morgens auf nüchternen Magen, in 50 ml heißem Wasser mit Instant-Kaffee gelöst, oral verabreicht. Die Probanden bleiben während der gesamten Dauer des Tests sitzen und nehmen keine körperlichen Anstrengungen auf sich. Schon fünf Minuten nach der Einnahme des Tracers macht sich ein signifikanter Anstieg des ¹³C in der Atemluft bemerkbar. Im Laufe einer Stunde wird ein ¹³C-Maximum erreicht. Nach fünf Stunden sinkt der ¹³C-Gehalt und nähert sich nach weiteren 20 Stunden dem anfänglichen Wert. Gesunde exhalierten innerhalb von 24 Stunden 21 bis 26 % des aufgenommenen ¹³C.

Zur Charakterisierung der mikrosomalen hepatischen Biotransformation unter klinischen Routine-Bedingungen schlagen wir vor, von den Ergebnissen von Arnaud MJ, Thelin-Doerner A, Ravussin E et al. (1980) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Die Patienten erhalten morgens auf nüchternen Magen eine orale Dosis von 4 mg / kg Körpermasse [N-1,3,7-¹³C-Methyl]coffein (90 Atom% ¹³C), gelöst in 10 ml heißem Instant-Kaffee, gefolgt von 100 ml Wasser. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und eine Stunde nach der Aufnahme des Substrats genommen. In diesem Falle kann als cut-off-Wert für die Unterscheidung Gesunder von solchen mit Störungen der mikrosomalen hepatischen Biotransformation ein DOB-Wert im Bereich von 8 ‰ angenommen werden.

Diagnostischer Wert / Validität:

Es existiert eine enge Korrelation zwischen der hepatischen Cytochrom P-450-Aktivität und der ¹³CO₂-Ausscheidung.

Literatur:

- Arnaud MJ, Thelin-Doerner A, Ravussin E et al. (1980): Study of the Demethylation of [1,3,7-Methyl-¹³C]Caffeine in Man Using Respiratory Exchange Measurements. *Biomed Mass Spectrom* 7, 521 – 527
- Rost KL und Roots I (1994): Accelerated Caffeine Metabolism after Omeprazole Treatment is Indicated by Urinary Metabolite Ratios: Coincidence with Plasma Clearance and Breath Test. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 55, 402 – 411
- Rost KL, Brösicke H, Brockmöller J et al. (1992): Increase of P4501A2 Activity by Omeprazole: Evidence by the ¹³C-[N-3-methyl]-Caffeine Breath Test in Poor and Extensive Metabolisers of S-Mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 52, 170 – 180
- Krüger N, Helge H, Neubert D et al. (1991): Bedeutung von PCCDs/PCCFs ("Dioxinen") in der Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilkd* 139, 434 – 441
- Lambert GH, Schoeller DA, Humphrey HEB et al. (1990): The Caffeine Breath Test and Caffeine Urinary Metabolite Ratios in the Michigan Cohorte Exposed to Polybrominated Biphenyls: A Preliminary Study. *Environmental Health Perspectives*. 89, 175 – 181
- Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 36, 25 – 26

[U-¹³C]ERYTHRITOL-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [U-¹³C]Erythritol-Atemtest wurde angewandt um herauszufinden, ob Erythritol im Zellstoffwechsel zu Kohlendioxid abgebaut und mit der Atemluft ausgeschieden wird. (Dieser, in Pilzen und Algen vorkommende C₄-Polyalkohol wird als Süßungsmittel niedrigen Energieinhalts benutzt.)

Metabolismus des Substrats:

Erythritol wird offenbar resorbiert, aber im menschlichen Organismus nicht weiter abgebaut.

Arbeitsvorschrift:

Es wurden 25 g L-[U-¹³C]Erythritol oral verabreicht. Atemgas-Proben wurden unmittelbar vor der Tracer-Einnahme und dann sechs Stunden lang alle 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

In der Atemluft erschien keinerlei ¹³C-Überschuß.

Literatur:

Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1993): Metabolism of Erythritol in Humans: Comparison with Glukose and Lactitol. Brit J Nutr 69, 169 – 176

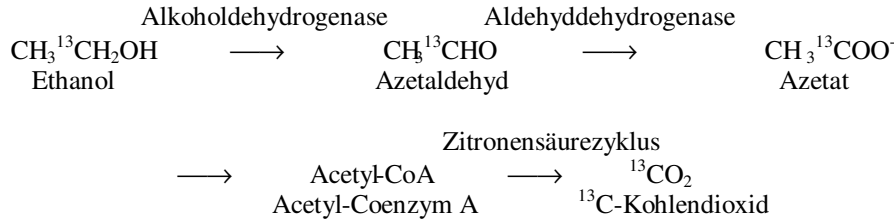
[¹³C]ETHANOL-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der ¹³C-Ethanol-Atemtest ist für den Nachweis eines Aldehyddehydrogenase-Mangels geeignet.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen werden 63 mg [¹³C]Ethanol (90% ¹³C), gemischt mit ungefähr 50 ml Wasser und gefolgt von weiteren 50 ml Wasser, oral verabreicht. Während des vierstündigen Tests verharren die Probanden in sitzender Position. Sie vermeiden physischen Anstrengungen, nehmen keine Nahrung zu sich und verzichten auf das Rauchen. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor sowie 30, 60, 120, 210 und 240 Minuten nach der Einnahme des Tracers gesammelt. Damit keine Luft aus Totvolumina in das Probengas gelangen kann, wird vor der Probenahme durch die Nase geatmet. Die Probenahme beginnt wenige Sekunden nach Beginn des Ausatmens.

Diagnostischer Wert / Validität:

Im Zeitintervall zwischen einer und drei Stunden beträgt das Signifikanzniveau $p = 0,05$, zum Zeitpunkt vier Stunden nach der Einnahme des Tracers $p = 0,08$.

Literatur:

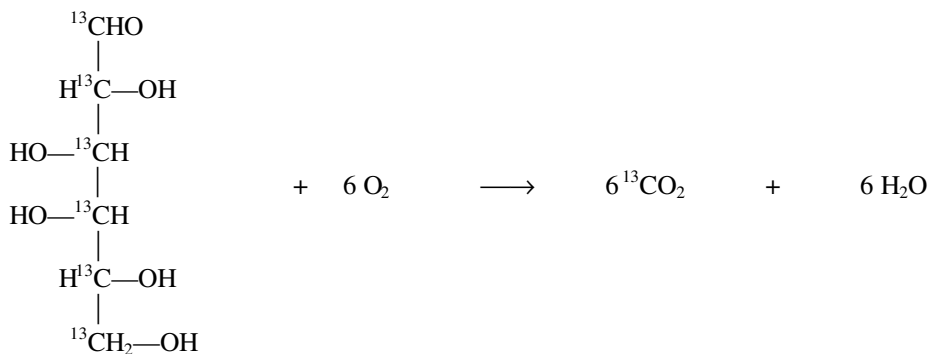
Lehmann WD, Heinrich HC, Leonhardt R et al. (1986): ¹³C-Ethanol and ¹³C-Acetate Breath Tests in Normal and Aldehyde Dehydrogenase Deficient Individuals. Alcohol 3, 227 – 231

[¹³C]GALAKTOSE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Galaktose-Atemtest kann benutzt werden zur Diagnose von Leber-Erkrankungen, speziell zur Diagnose von Leberfibrose bei chronischer Hepatitis C, zum Nachweis der Anwesenheit oder zur Ermittlung des Grades der Alkohol-induzierten Zirrhose und zur Untersuchung der Galaktose-Oxidation bei Patienten mit Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase-Mangel. Bei Ratten wird der Test benutzt zur Untersuchung des Einflusses von Ethanol und von Diabetes auf die Galaktose-Oxidation. Eignung für die klinische Diagnostik: ausgezeichnet

Metabolismus des Substrats:



¹³C-Galaktose Sauerstoff → ¹³C-Kohlendioxid Wasser

Arbeitsvorschrift:

Nach einer 3-tägigen Diät mit 150 g Kohlenhydraten pro Tag wird morgens auf nüchternen Magen oral eine wäßrige Lösung von 10 g uniform markierter ¹³C-Galaktose (1,0 Atom% ¹³C-Überschuss) pro m² Körperoberfläche verabreicht. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor und in Abständen von 30 Minuten nach der Aufnahme des Tracers drei bis vier Stunden lang genommen. Die größte Differenz in den ¹³C-Werten in der Atemluft normaler und zirrhotischer Probanden wird 90 Minuten nach der Einnahme des Substrats erreicht. Der höchste ¹³C-Gehalt in der Atemluft zirrhotischer Patienten wird erst nach 150 bis 180 Minuten erreicht, während die Atemluft normaler Probanden schon nach 90 bis 120 Minuten ihr ¹³C-Maximum erreicht.

Anstelle von 10 g uniform markierter ¹³C-Galaktose mit 1,0 Atom% ¹³C-Überschuss können 7 mg pro kg Körpermasse [1-¹³C]Galaktose auf nüchternen Magen – oral oder intravenös - verabreicht werden. Zur Ermittlung der endogenen in vivo-Galaktose-Synthese kann eine priming-Technik in Kombination mit kontinuierlicher Infusion angewandt werden: Erwachsene bekommen morgens auf nüchternen Magen intravenös eine priming-Dosis von 7 mg / kg Körpermasse D-[¹³C]Galaktose und dann eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,76 mg / kg Körpermasse dieses Tracers pro Stunde. Zusätzlich wird D-Glukose mit einer Geschwindigkeit von 2 mg / kg Körpermasse pro Minute infundiert. Atemgas- und intravenöse EDTA-Blutproben werden unmittelbar vor der Einnahme der priming-Dosis genommen und dann sechs Stunden lang alle 60 Minuten.

Zur Charakterisierung der Galaktose-Resorption und -Verwertung in der Leber von Alkoholikern und Diabetikern unter den Bedingungen der klinischen Routine schlagen wir vor, von den Untersuchungen von Shreeve WW (1987) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Morgens auf nüchternen Magen erhalten die Probanden eine orale Dosis von in 93 ml Orangensaft gelöster 10 g [U-¹³C]Galaktose (1,0 Atom% ¹³C-Überschuss) pro m² Körpermasse. Das Substrat kann mit Hilfe der marinen Rotalge *Gigantina corymbifera* photosynthetisch aus ¹³CO₂ hergestellt werden (Shreeve WW, Shoop JD, Ott DG et al. (1976)). Die so gewonnene, hoch angereicherte [¹³C]Galaktose (30-40 Atom% ¹³C) wird mit Galaktose natürlicher ¹³C-Häufigkeit auf 2,1 Atom% ¹³C verdünnt, was 1,0 Atom% ¹³C-Überschuss entspricht. Atemgas-Proben sollten unmittelbar vor und eine Stunde nach der Aufnahme des Substrats genommen werden. Bei Gesunden sollte der DOB-Wert unter solchen Bedingungen einen Wert von ungefähr 64 % erreichen. Für Patienten mit einer durch Alkohol-Missbrauch oder Diabetes mellitus geschädigten Leber dürften dagegen DOB-Werte von weniger als 56 % charakteristisch sein.

Diagnostischer Wert / Validität:

Wie der [¹⁴C]Galaktose-Atemtest ist auch der [¹³C]Galaktose-Atemtest in Bezug auf Sensitivität und Spezifität einigen anderen Leberzirrhose-Tests, wie dem Serumalbumin-, dem Alkaliphosphatase-, dem Gesamt-Bilirubin- und dem Transaminase-Test, überlegen. Es wird angenommen, dass der Test auch geeignet ist, die Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei angeborener Galaktosämie besser zu verstehen.

Literatur:

- Shreeve WW, Shoop JD, Ott DG et al. (1976): Test for Alcoholic Cirrhosis by Conversion of [¹⁴C] or [¹³C]Galactose to Expired CO₂. *Gastroenterol* 71, 98 – 101
- Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ¹³C. In: *Klinische Ernährung* 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88
- Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. *Paediatrics* 62, 393 – 401
- Mion F, Geloën A, Rousseau M et al. (1994): Mechanism of Carbon Tetrachloride Autoprotection: An in vivo Study Based on ¹³C-Aminopyrine and ¹³C-Galactose Breath Tests. *Life Sciences* 54, 2093 – 2098
- Botta F, Romagnoli P, Fasoli A et al. (2000): Relationships between Serum Leptin Levels (LPT), Monoethylglycinexylidide (MEGX) Test, ¹³C-Aminopyrin Breath Test (MBT) and ¹³C-Galactose Breath Test (GBT) in Liver Disease. *GUT* 47 (Suppl III) A 167
- Mion F, Geloën A und Minaire Y (1999): Effects of Ethanol and Diabetes on Galactose Oxidative Metabolism and Elimination in Rats. *Can J Physiol Pharmacol* 77, 182 – 187
- Berry GT, Nissim I, Mazur AT et al. (1995): In Vivo Oxidation of [¹³C]Galactose in Patients with Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Deficiency. *Biochim Mol Med* 56, 158 - 165
- Mion F, Rousseau M, Scoazec JY et al. (1999): ¹³C-Galactose Breath Test: Correlation with Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 29, 624 – 629
- Kamalanathan Loganathan, Hammen H-W, Brösicke H et al. (1999): Assessment of Endogenous Galactose Production in vivo. 22. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Stabile Isotope e. V. (Abstract), 6
- Shreeve WW (1987): Impaired Oxidation of Carbon Labelled Galactose by Alcoholic or Diabetic Liver In Vivo. *Nuklearmedizin* 26, 159 – 165

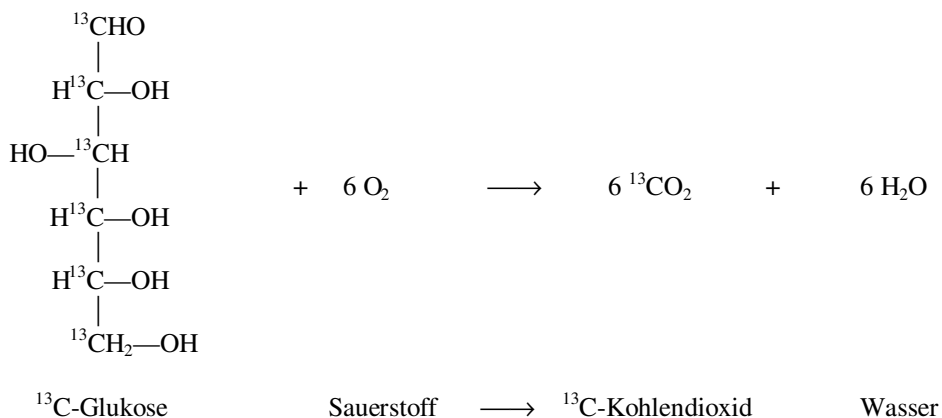
L-[U-¹³C]GLUKOSE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der L-[U-¹³C]Glukose-Atemtest kann benutzt werden zur Charakterisierung des Hexose-Stoffwechsels und der Glukose-Resorption und –Verwertung, insbesondere bei Kindern und Diabetes mellitus-Patienten, für die Diagnose der Glukose-Galaktose-Malabsorption ebenso wie der villösen Atrophie des Dünndarms und der chronischen Diarrhö bei Kindern. Darüber hinaus lässt sich mit dem Test der Einfluss körperlicher Anstrengungen auf den Hexose-Stoffwechsel studieren. In Kombination mit dem [²H]Glukose-Atemtest kann der Test herangezogen werden zur in vivo-Bestimmung der Laktase-Aktivität im Dünndarm und der Menge der dort resorbierten Laktose.

Eignung für die klinische Diagnostik: gut

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Säuglinge bzw. Kinder fasten mindestens fünf Stunden lang, bevor im Abstand von fünf Minuten zwei Atemgas-Proben genommen werden. Unmittelbar danach wird eine orale Dosis von 5 mg / kg Körpermasse L-[U-¹³C]Glukose (64 Atom% ¹³C) zusammen mit einer 5-%igen Lösung von D-Glukose in Wasser verabreicht, und zwar 25 ml/kg Körpermasse, aber nicht mehr als 150 ml. Atemgas-Proben werden zwei Stunden lang alle 10 Minuten genommen.

Wenn aus Mais hergestellte, auf natürliche Weise an ¹³C angereicherte Glukose

(δ¹³C = - 9,274 ‰) als Substrat benutzt wird, sollten Erwachsene 50 g, in 250 ml Wasser gelöst, und Kinder 2 g pro kg Körpermasse, in 50 ml Wasser gelöst, einnehmen. Atemgas-Proben sollen unter diesen Bedingungen sechs Stunden lang alle 30 Minuten genommen werden.

Zur Charakterisierung der Glukose-Resorption und –Verwertung bei Kindern unter klinischen Routine-Bedingungen schlagen wir vor, von den Ergebnissen von Lifschitz CA, Boutton TW, Carazza TF et al. (1988) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Säuglinge fasten fünf Stunden, Kinder acht Stunden, und erhalten dann eine orale Dosis von 5 mg / kg Körpermasse L-[U-¹³C]Glukose (64 Atom% ¹³C) zusammen mit einer 5-%igen Lösung von Dextrose in Wasser, und zwar 25 ml / kg Körpermasse, aber nicht mehr als 150 ml. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Aufnahme des Substrats und eine Stunde danach genommen. Als cut-off-Wert für die Unterscheidung zwischen Gesunden und Kindern mit Glukose-Galaktose-Malabsorption ein DOB-Wert von 45 ‰ angenommen werden. Wenn auf natürlichem Wege an ¹³C angereicherte Glukose als Tracer benutzt wird, sollten 2g / kg Körpermasse Glukose verabreicht werden (Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1988)). Erwachsene erhalten in diesem Falle 50 g Glukose und bei Verwendung von auf künstlichem Wege an ¹³C angereichertem Substrat 5 mg / kg Körpermasse L-[U-¹³C]Glukose (64 Atom% ¹³C).

Diagnostischer Wert / Validität:

L-[U-¹³C]Glukose-Atemtest-Kurven von Kindern mit Glukose-Galaktose-Malabsorption und von Kindern mit Diarrhö unterscheiden sich signifikant von Atemtest-Kurven gesunder Kinder und solcher, die stark unterernährt, aber nicht von Diarrhö befallen sind.

Eine gleichzeitige Resorption des Substrats im Dün- bzw. Dickdarm könnte den Wert des ¹³C-Atemtests bei Frühgeborenen einschränken.

Der L-[U-¹³C]Glukose-Atemtest eignet sich für das Studium der Verdaulichkeit von Kohlenhydraten wie Glukose. In Kombination mit ¹³C-Stärke als Substrat ermöglicht der Test die Messung der Geschwindigkeit der Stärke-Hydrolyse.

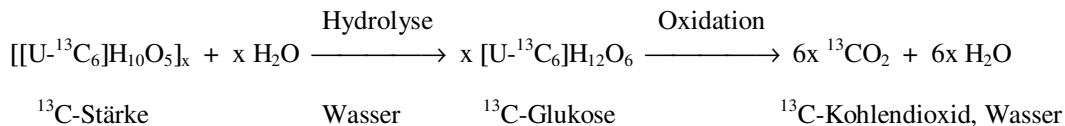
Literatur:

- Lifschitz CA, Boutton TW, Carazza TF et al. (1988): A Carbon-13 Breath Test to Characterise Glucose Absorption and Utilisation in Children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 7, 842 – 847
- Murray RD, Boutton TW, Klein PD et al. (1990): Comparative Absorption of [¹³C]Glucose and [¹³C]Lactose by Premature Infants. *Am J Clin Nutr* 51, 59 – 66
- Pirnay F, Lacroix M, Mosora F et al. (1977): Glucose Oxidation during Prolonged Exercise Evaluated with Naturally Labelled [¹³C]Glucose. *J Appl Physiol* 43, 258 - 261
- Lacroix M, Pallikarakis N und Mosora F (1982): Comparison of Naturally and Artificially Labelled Glucose Utilisation to Study Glucose Oxidation by means of ¹³C/¹²C Breath Test. In: Schmidt H.-L., Förstel H. and Heinzinger K.: *Stable Isotopes*. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 393 – 398
- Lacroix M, Mosora F und Pontus M (1973): Glucose Naturally Labelled with Carbon-13: Use for Metabolic Studies in Man. *Science* 181, 445 – 446
- Sauer PJJ, Lafeber H und Sulkers EJ (1988): Measurement of Energy Metabolism by Stable Isotopes and Indirect Calorimetry. In: *Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice*. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 62 - 69
- Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ¹³C. In: *Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice*. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88
- Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. *Paediatrics* 62, 393 – 401
- Schoeller DA, Klein PD, Watkins JN et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Isotopic Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. *Am J Clin Nutr* 33, 2375 – 2385
- Sphiris N und Pallikarakis N (1995): A Computer Program for Estimating the Influence of the Body Bicarbonate Pool During CO₂ Breath Tests. *Comput Methods Programs Biomed* 46, 225 – 232
- Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1993): Metabolism of Erythritol in Humans: Comparison with Glucose and Lactitol. *British J Nutr* 69, 169 – 176
- Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1988): Measurement of the Rate of Assimilation of Oligo- and Polysaccharides by ¹³CO₂ Breath Tests and Isotope Ratio Mass Spectrometry. *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry* 16, 133 – 135
- Vonk RJ, Stellard F, Priebe MG et al. (2000): In Vivo Determination of Small Intestinal Lactase Activity, Using the ¹³C/²H-Glucose Test (Abstract). *Biomed-SIGN (Stable Isotopes in Gastroenterology and Nutrition)-Meeting*, University of Rostock, September 29-30, 10
- Hsu HW, Butte NF, Wong WW et al. (1997): Oxidative Metabolism in Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Physiol* 272, E 1099 – E 1107
- Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1989): Starch Digestion in Normal Subjects and Patients with Pancreatic Disease, Using a ¹³CO₂ Breath Test. *Gastroenterol* 96, 503 – 509
- Ghoos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G et al. (1988): Measurement of ¹³C-Glucose Oxidation Rate Using Mass Spectrometric Determination of CO₂: Ar Ratio and Spirometry. *Biomed Environ Mass Spectrom* 15, 447-451

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

¹³C-Atemtests mit auf natürliche Weise an ¹³C angereicherten oder verarmten Polysacchariden wie Stärke, Glykogen und anderen Glukose-Polymeren als Substraten werden angewandt zur Untersuchung der Resorption und des Abbaus solcher Polymerer, speziell solcher in Säuglingsnahrung in der Phase der Entwöhnung von der Muttermilch. Der ¹³C-Stärke-Atemtest ist auch nützlich beim Studium des Kohlenhydrat-Stoffwechsels von Patienten mit zystischer Fibrose bzw. exokriner Pankreas-Insuffizienz. In Kombination mit ¹³C-Glukose als Substrat ermöglicht der Test die Messung der Geschwindigkeit der Stärke-Hydrolyse.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:**Arbeitsvorschrift:**

Die Probanden erhalten morgens auf nüchternen Magen eine Dosis von 50 oder 100 g trockener, auf natürlichem Wege an ¹³C angereicherter bzw. verarmter Stärke zusammen mit einem Standard-Frühstück. Wenn Mais-Stärke benutzt wird, liegt der $\delta^{13}C$ -Wert bei ungefähr - 10 ‰.

Atemgas-Proben werden vor Beginn des Tests, während der ersten Stunde nach Beginn alle zehn Minuten und dann sechs bis acht Stunden lang alle 30 Minuten genommen.

Bei Kindern beträgt die Tracer-Dosis 2 g / kg Körpermasse. Während des Tests bleiben die Kinder ruhig sitzen. Atemgas-Proben werden 10 bis 15 und 5 Minuten vor der Einnahme des Substrats und dann 4 Stunden lang alle 30 Minuten genommen.

Zur Bestimmung der Verwertung von Getreide-haltiger Nahrung bei Kindern wird eine aus einer Soja-Zubereitung bestehende Basis-Diät verabreicht, der als einziges Monosaccharid Rübenzucker in einer solchen Menge zugesetzt wird, dass eine Endkonzentration von 5 g pro 100 ml erreicht wird. Diese Substanzen haben eine niedrige natürliche ¹³C-Häufigkeit. Die Kohlenhydrate (Glukose, Glukose-Polymere, Maisflocken) der eigentlichen Test-Diät werden ausschließlich aus Mais hergestellt, einem Nahrungsmittel mit überdurchschnittlich hohem ¹³C-Gehalt. Die Mais-Zubereitung wird aus entkeimtem, gelbem Maismehl hergestellt, das mit Enzymen aus Malz behandelt, dann vorgekocht und schließlich einer Trommetrocknung unterworfen wird. Am Tage des Tests wird der Rübenzucker einer Mahlzeit durch das zu testende Kohlenhydrat in einer Dosis von 1g / kg ersetzt. 210 bis 240 Minuten später erhalten die Probanden die nächste Mahlzeit, die wieder aus der Basis-Diät besteht.

Diagnostischer Wert / Validität:

¹³C-Atemtests mit Stärke und anderen Glukose-Polymeren als Substraten, die auf natürliche Weise an ¹³C angereichert oder verarmt sind, sind ein gutes Mittel zum Studium der Resorption und des metabolischen Abbaus von Kohlenhydraten.

Bei Patienten mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse beträgt das Verhältnis von kumulativer prozentualer ¹³CO₂-Ausscheidung nach der Einnahme von Stärke zu dem entsprechenden Wert nach der Einnahme von Glukose $0,51 \pm 0,24$. Bei Gesunden hingegen beträgt dieses Verhältnis (bei Aufnahme gleicher Tracermengen) $0,89 \pm 0,24$. Der ¹³C-Stärke-Atemtest ist möglicherweise brauchbar für die Ermittlung der Verdaulichkeit verschiedener Stärke-Zubereitungen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Literatur:

Schmidt H-L und Metges C (1986): Variations of the Natural Isotope Abundance in Diet. Causes of Artefacts or the Basis of New Possibilities in Stable Tracer Work.

In: Dietze G et al. (eds.), Clinical Nutrition and Metabolic Research. Karger, Basel, 56 – 168

Duchesne J, Lacroix M, und Mosora (1981): Use of the ¹³C/¹²C Breath Test to Study Sugar Metabolism in Animals and Men. Proc. 4th Int. Conf. on Stable Isotopes, Jülich. Elsevier, Amsterdam, 399 – 407

Lacroix M, Pallikarakis N und Mosora F (1982): Comparison of Naturally and Artificially Labelled Glucose Utilisation to Study Glucose Oxidation by Means of ¹³C/¹²C Breath Test. In: Schmidt H.-L., Förstel H. and Heinzinger K.: Stable Isotopes. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1982, 393 – 398

Ebner JR, Acheson KJ, Doerner A et al. (1979): Comparison of Carbohydrate Utilisation in Man Using Indirect Calorimetry and Mass Spectrometry after an Oral Load of 100 g Naturally Labelled [¹³C]Glucose. British J Nutr 41, 419 – 429

Schoeller DA, Klein PD, Watkins JN et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Isotopic Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. Am J Clin Nutr 33, 2375 - 2385

- Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ^{13}C . In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88
- Tanis AA, van den Berg JW, Kronemann R et al. (1998): Human Liver Glycogen Metabolism Assessed with a ^{13}C -Enriched Diet and a ^{13}C -Breath Test. Eur J Clin Invest 28, 466 – 474
- Weaver LT, Dibba B, Sonko B et al. (1995): Measurement of Starch Digestion of Naturally ^{13}C -Enriched Weaning Foodstuffs, before and after Partial Digestion with Amylase-Rich Flour, Using a ^{13}C Breath Test. Brit J Nutr 74, 531 - 537
- Tanis AA, Rietveld T, Wattimena JL et al. (2000): Muscle Glycogen Does Not Interfere with a ^{13}C -Breath Test to Monitor Liver Glycogen Oxidation. Clin Physiol 20, 126 – 133
- Amarri S, Harding M, Coward WA et al. (1999): ^{13}C and H_2 Breath Tests to Study Extent and Site of Starch Digestion in Children with Cystic Fibrosis. J Paediatr and Gastroenterol Nutr 29, 327 – 331
- Looser C, Mollgaard A, Aygen S et al. (1997): ^{13}C -Starch Breath Test – Comparative Clinical Evaluation of an Indirect Pancreatic Function Test. Z Gastroenterol 35, 187 – 194
- Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1988): Measurement of the Rate of Assimilation of Oligo- and Polysaccharides by $^{13}\text{CO}_2$ Breath Tests and Isotope Ratio Mass Spectrometry. Biomed Environ Mass Spectrom 16, 133 – 135
- Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1989): Starch Digestion in Normal Subjects and Patients with Pancreatic Disease, Using a $^{13}\text{CO}_2$ Breath Test. Gastroenterol 96,503 – 509
- Ghoos Y, Rutgeerts P, Hiele M et al. (1988): Use of Stable Isotopes in Gastroenterol: $^{13}\text{CO}_2$ Breath Tests. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 52 – 57
- Hiele M (1991): Georges Brohee Price 1988 – 1989. Assimilation of Nutritional Carbohydrates: Influence of Hydrolysis. Acta Gastro-Enterologica Belgica LIV, 3 – 11
- Shulmann RJ, Wong WW, Irving CS et al. (1983): Utilisation of Dietary Cereal by Young Infants. J Pediatr 103, 23 – 28

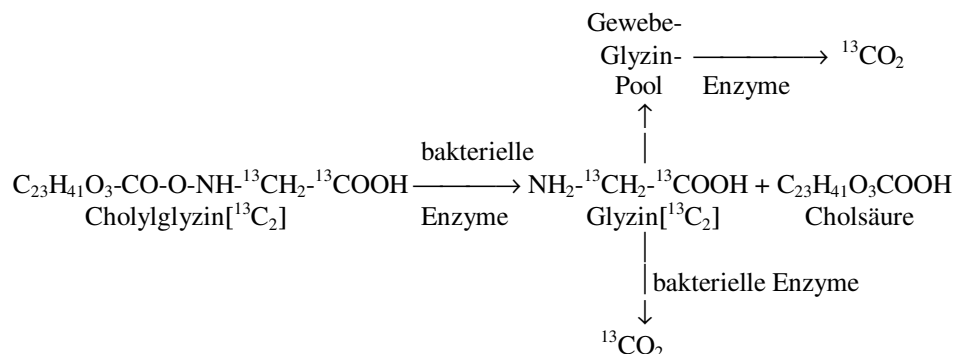
[¹³C]GLYKOCHOLSÄURE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der ¹³C-Glykocholsäure-Atemtest wird benutzt zur Untersuchung der enterohepatischen Zirkulation der Gallensäuren, der bakteriellen Überbesiedelung des Jejunum, des Gallensäure-Verlusts infolge einer Funktionsstörung des Ileum usw. Durch eine gleichzeitige Messung der ¹³C-Ausscheidung mit dem Stuhl lässt sich die diagnostische Aussage vertiefen.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen nehmen die Probanden 4 mg /kg Körpermasse in Wasser gelöstes [1,2-¹³C]Glychochol ein. Das Testmahl kann aus Toast und Butter bestehen. Atemgas-Proben werden genommen unmittelbar vor der Tracer-Aufnahme und dann sechs Stunden lang alle 30 Minuten.

Diagnostische Aussage / Validität:

Das Testergebnis gilt als positiv, wenn die kumulative 6-Stunden-¹³CO₂-Ausscheidung mehr als 3% der verabreichten Tracermenge ausmacht. Eine erniedrigte ¹³CO₂-Ausscheidung erlaubt jedoch keine Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit massiver Gallensäure-Ausscheidung mit dem Stuhl. Aus diesem Grunde sollte der Atemtest ergänzt werden durch die gleichzeitige Messung der ¹³C-Ausscheidung mit dem Stuhl.

Literatur:

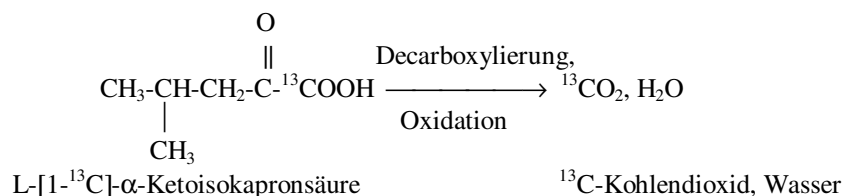
- Gregg CT (1974): Some Applications of Stable Isotopes in Clinical Pharmacology. *Europ J Clin Pharmacol* 7, 315 – 319
- Ghoos Y, Rutgeerts P, Hiele M et al. (1988): Use of Stable Isotopes in Gastroenterology: ¹³CO₂ Breath Tests. In: *Klinische Ernährung* 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 52 – 57
- Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. *Paediatrics* 62, 393 – 401
- Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 36, 25 – 26
- Solomons N, Schoeller DA, Wagonfeld J et al. (1975): Validation of ¹³C-Labelled versus ¹⁴C-Labelled Glychocholate (GC) in the Diagnosis of Bacterial Overgrowth by Respiratory CO₂ Isotopic Measurements. *Clinical Research* 23, 520 A

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]α-Ketoisokapronsäure-Atemtest ist ein Mittel zur Diagnose von Lebererkrankungen und zur Untersuchung der Funktion der Mitochondrien, speziell zur Ermittlung des Einflusses von Alkohol und von Xenobiotika wie Azetylsalicylsäure auf die Funktion der Mitochondrien.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen erhalten die Probanden eine orale Dosis von 1 mg pro kg Körpermasse 2-Keto-[1-¹³C]isokapronsäure (99 Atom% ¹³C) zusammen mit 20 mg L-Leucin pro kg Körpermasse zur Hemmung der Transaminierung des ¹³C-markierten Substrats zu Leucin. Die Probanden verharren – 30 Minuten vor Beginn des Tests beginnend – während des Tests in Ruhe. Die Atemluft wird unmittelbar vor Aufnahme des Tracers und danach zwei Stunden lang alle 30 Minuten beprobt. Die gleichzeitige Verabreichung des Leucins erhöht den Anteil des eingenommenen Tracers, der decarboxyliert wird, und erleichtert so die Unterscheidung zwischen Alkoholikern und Nicht-Alkoholikern.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der Wert des [¹³C]α-Ketoisokapronsäure-Atemtests als Mittel zur Erkennung eines exzessiven Alkoholverbrauchs bzw. als Mittel zur Unterscheidung zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Fettleber ist umstritten.

Literatur:

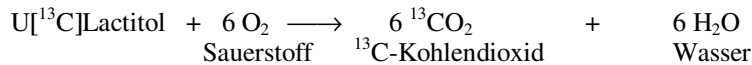
- Mion F, Rousseau M, Brazier J.-L. et al. (1995): Human Hepatic Macrovesicular Steatosis: A Noninvasive Study of Mitochondrial Ketoisocaproic Acid Decarboxylation. *Metabolism* 44, 699 – 700
- Witschi A, Mossi S, Meyer B et al. (1994): Mitochondrial Function Reflected by the Decarboxylation of -[¹³C]Ketoisocaproate is Impaired in Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 18, 951 – 955
- Lauterburg BH, Grattagliano I, Gmur R et al. (1995): Noninvasive Assessment of the Effect of Xenobiotics on Mitochondrial Function in Human Beings: Studies with Acetylsalicylic Acid and Alcohol with the Use of the ¹³C-Labelled Ketoisocaproate Breath Test. *J Lab Clin Med* 125, 378 – 383
- Armuzzi A, Zocco MA, Miele L et al. (2000): Multistep Assessment of Liver Mitochondrial Function by ¹³C-Ketoisocaproate and ¹³C-Octanoate Breath Tests. *Gut* 47 (Suppl III) A 167
- Bendtsen P, Hannestad U und Pahlsson P (1998): Evaluation of the ¹³C-Labelled Ketoisocaproate Breath Test to Assess Mitochondrial Dysfunction in Patients with high Alcohol Consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 22, 1792- 1795

L-[U-¹³C]LACTITOL-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnose:

Der L-[U-¹³C]Lactitol-Atemtest kann möglicherweise zur Charakterisierung der Resorption und Verwertung von Kohlenhydraten herangezogen werden. (Lactitol ist ein Disaccharid aus Galaktose und Sorbit, einem 6-wertigen Zuckeralkohol, der als Zwischenprodukt der Umwandlung von Fruktose in Glukose im Organismus fungiert.)

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Es werden 25 g L-[U-¹³C]Lactitol oral verabreicht. Atemgas-Proben werden unmittelbar vorher und dann 6 Stunden lang alle 30 Minuten genommen. Die ¹³CO₂-Ausscheidung mit der Atemluft nimmt während dieser Zeit kontinuierlich zu, während sie im Falle von

[U-¹³C]Glukose als Substrat etwa zwei Stunden nach der Aufnahme des Tracers ein Maximum durchläuft.

Diagnostischer Wert / Validität:

Ebenso wie der [U-¹³C]Glukose-Atemtest wurde der L-[U-¹³C]Lactitol-Atemtest herangezogen, um den Stoffwechsel von Lactitol mit dem des Erythritols im menschlichen Organismus zu vergleichen.

Literatur:

Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1993): Metabolism of Erythritol in Humans: Comparison with Glucose and Lactitol. Brit J Nutr 69, 169 – 176

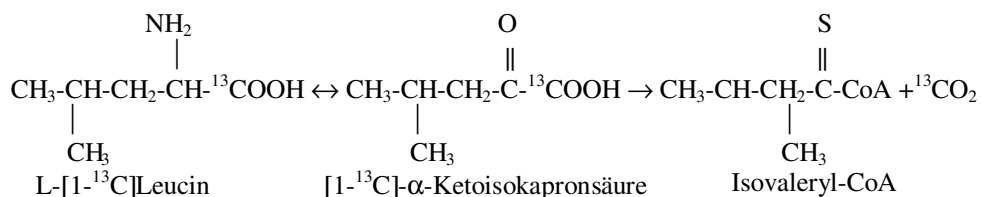
L-[1-¹³C]LEUCIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Da die Decarboxylierung von Leucin von der Kohlenhydrat- und Energieaufnahme abhängt, kann der L-[1-¹³C]Leucin-Atemtest zur Bewertung von Ernährungskonzeptionen und diätetischen Erzeugnissen herangezogen werden. Der Test ist auch verwendbar zur Untersuchung des Aminosäure- und Eiweißstoffwechsels, insbesondere in der Pädiatrie und bei postoperativen Patienten und bei solchen mit Phenylketonurie und Schwangerschafts-Diabetes. Ebenso wie Isoleucin und Valin ist Leucin eine Aminosäure mit verzweigter Kohlenstoff-Kette. Der L-[1-¹³C]Leucin-Atemtest kann deshalb auch für die Diagnose der Ahornsirupkrankheit benutzt werden.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Neugeborene erhalten eine intravenöse Dosis von 4 mg L-[1-¹³C]Leucin pro kg Körpermasse an zwei aufeinander folgenden Tagen. Bei Erwachsenen wird eine Bolus-Dosis von 1 mg pro kg Körpermasse oder eine mehrstündige Infusion von 0,64 mg / kg h empfohlen. Atemgas-Proben können während der ersten Stunde bei 0, 15, 30 und 60 Minuten und dann maximal zehn Stunden lang zu jeder vollen Stunde genommen werden.

Um an der Ahornsirupkrankheit leidende Erwachsene zu untersuchen, wird morgens auf nüchternen Magen eine orale Dosis von 38 µmol L-[1-¹³C]Leucin pro kg Körpermasse verabreicht. Atemgas-Proben können während der ersten Stunde in 6-Minuten-Abständen und während der folgenden fünf Stunden in 30-minütigen Intervallen genommen werden.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der L-[1-¹³C]Leucin-Atemtest hat sich als probates Mittel zur Untersuchung des Aminosäure- und Protein-Stoffwechsels und zur Bewertung von Ernährungskonzeptionen und diätetischen Nahrungsmitteln erwiesen. Der Wert des Tests für die Diagnose der Ahornsirupkrankheit ist umstritten.

Literatur:

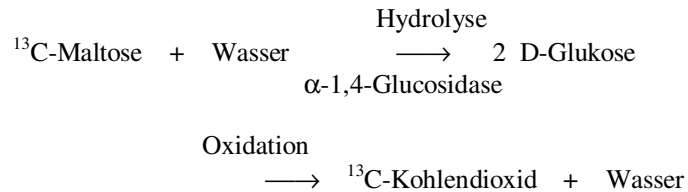
- Krumbiegel P (1991): Stable Isotope Pharmaceuticals for Clinical Research and Diagnosis. Fischer Verlag, Jena, p. 68
- Park W, Paust H, Knoblich G et al. (1988): Investigation of Amino Acid Metabolism in Paediatric Patients with ¹³C-Leucin. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 100 – 113
- Scigalla P, Park W, Günther H.-J. et al. (1988): Clinical Application of ¹³C-Leucin Infusion Technique. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 114 – 121
- Hsu HW, Butte NF, Wong WW et al. (1997): Oxidative Metabolism in Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. Am J Physiol 272, E 1099 – E 1107
- Schadewaldt P, Bodner A, Brösicke HG et al. (1998): Assessment of Whole Body L-Leucin Oxidation by Noninvasive L-[1-¹³C]Leucin Breath Test: A Reappraisal in Patients with Maple Syrup Urine Disease, Obligate Heterocytotes, and Healthy Subjects. Paediatric Research 43, 592 – 600
- Herrmann M-E, Brösicke HG, Keller M et al. (1994): Dependence of the Utilisation of a Phenylalanine-Free Amino Acid Mixture on Different Amounts of Single Dose Ingested. A Case Study. Eur J Paediatr 153, 501 – 503
- Bodner-Leidecker A, Hammen H-W, Wendel U et al. (1999): Whole Body Leucine Oxidation (WBLO) in Patients with Classical and Variant Form of Maple Syrup Urine Disease. 22. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Stabile Isotope e. V. (Abstract), 6

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Maltose-Atemtest kann benutzt werden für die Untersuchung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels, insbesondere für die Bewertung der Aktivität von α-1,4-Glucosidasen.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Eine Dosis von ungefähr 10 g auf natürliche Weise an ¹³C angereicherter Maltose wird morgens auf nüchternen Magen gereicht. Atemgas-Proben werden während der ersten Stunde nach der Aufnahme des Tracers alle zehn Minuten und dann sechs bis acht Stunden lang alle 30 Minuten genommen. Das Substrat kann durch enzymatischen Abbau von Maisstärke synthetisiert werden.

Für die Bestimmung der Aktivität von α-1,4-Glucosidasen bei Neugeborenen erhalten die Probanden unmittelbar vor der Nahrungsaufnahme 2 mg [¹³C₁₂]Maltose (98,5 Atom% ¹³C) pro kg Körpermasse mittels eines Magenkatheters. Atemgas-Proben werden in diesem Falle unmittelbar vor der Einführung des Tracers und dann 12 Stunden lang alle drei Stunden genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Es werden weder zwischen Maltose- und Glukose-Oxidation noch zwischen normal und zu früh Geborenen signifikante Unterschiede gefunden.

Literatur:

Hiele M (1991): Georges Brohee Price 1988 – 1989. Assimilation of Nutritional Carbohydrates: Influence of Hydrolysis. Acta Gastro-Enterologica Belgica LIV, 3 – 11
Hoshi J, Nishida H, Yasui M et al. (1992): [¹³C]Breath Test of Medium-chain Triglycerides and Oligosaccharides in Neonates. Acta Paediatr Jpn 34, 674 - 677

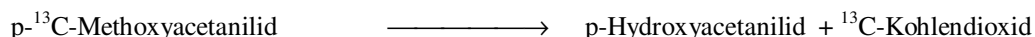
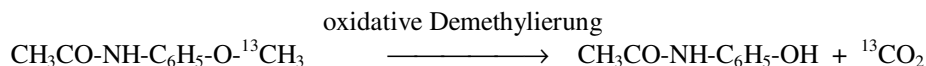
[¹³C]METHOXOACETANILID-([¹³C]METHACETIN-)ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der p-¹³C-Methoxyacetanilid-Atemtest ist geeignet für die Untersuchung der hepatischen mikrosomalen Biotransformation, für die quantitative Bestimmung der Cytochrom-P450-abhängigen Leberfunktion, für die Diagnose von Lebererkrankungen und für die Überwachung der Behandlung mit einer kalorienarmen Diät.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen nehmen die Probanden eine orale Dosis von 2 mg pro kg Körpermasse p-¹³C-Methoxyacetanilid (80 % ¹³C) auf, gelöst in 50 ml Wasser oder in 100 ml Tee. Die Atemluft wird beprobt unmittelbar vor der Aufnahme des Tracers und 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150 und 180 Minuten danach. Die Probanden werden dazu angehalten, sich während des Tests jeglicher körperlichen Aktivität zu enthalten. Kleinkinder nehmen 0,5 mg p-¹³C-Methoxyacetanilid pro kg Körpermasse auf. Das Atemgas wird beprobt unmittelbar vor Aufnahme des Tracers und dann während der ersten Stunde in 15-Minuten-Intervallen und im Laufe der folgenden 90 Minuten alle 45 Minuten.

Diagnostischer Wert / Validität:

Die Ergebnisse von ¹³C- und ¹⁴C-Methacetin-Atemtest zeigen eine gute Übereinstimmung. Mit einem cut-off-Wert von 25 ‰ bei 20 Minuten betragen Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung zirrhotischer von nicht-zirrhotischen Personen 93,5 bzw. 95%. Die Korrelation mit dem Child-Pugh-Test beträgt r = 0,67.

Literatur:

- Krumbiegel P, Günther K, Faust H et al. (1985): Nuclear Medicine Liver Function Tests for Pregnant Women and Children. 1. Breath Tests with ¹⁴C-Methacetin and ¹³C-Methacetin. Eur J Nucl Med 10, 129 – 133
- Krumbiegel P (1991): Stable Isotope Pharmaceuticals for Clinical Research and Diagnosis. Fischer Verlag, Jena, p. 62
- Klatt S, Taut C, Mayer D et al. (1997): Evaluation of the ¹³C-Methacetin Breath Test for Quantitative Liver Function Testing. Z Gastroenterol 35, 609 – 615
- Ikura Y, Iwasaki A, Tsubaki T et al. (1995): Study of Liver Function in Individuals with Atopic Dermatitis Using the ¹³C-Methacetin Breath Test. Int Arch Allergy Immunol 107, 189 – 193
- Grieco A, Armuzzi A, Miele L et al. (2000): ¹³C-Methacetin Breath Test in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis after Hypocaloric Diet Therapy. GUT 47 (Suppl III) A163
- Iwasaki A, Yamashita Y, Tsubaki T et al. (1992): Study of Liver Function in Babies with Atopic Dermatitis by Using ¹³C-Methacetin Breath Test] (in Japanese). Arerugi 41, 645 – 653
- Pfaffenbach B, Götze O, Czymanski Ch et al. (1998): Der ¹³C-Methacetin-Atemtest zur quantitativen nicht-invasiven Leberfunktionsanalyse mittels eines isotopenselektiven nicht-invasiven Infrarotspektrometers bei Leberzirrhose. Dtsch Med Wochenschr 123, 1467-147
- Matsumoto K, Suehiro M, Iio M et al. (1988): ¹³C-Methacetin Breath Test for Evaluation of Liver Damage. Dig Dis Sci 32, 344-348
- Adamek RJ, Goetze O, Boedecker C et al. (1999): ¹³C-Methacetin Breath Test: Isotope –Selective Nondispersive Infrared Spectrometry in Comparison to Isotope Ratio Mass Spectrometry in Volunteers and Patients with Liver Cirrhosis. Z Gastroenterol 37, 1139-1143

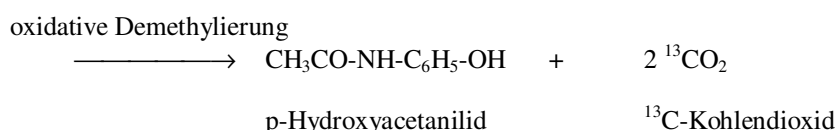
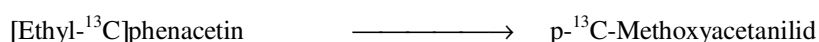
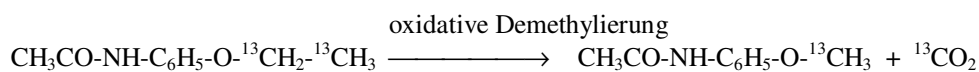
[ETHYL-1-¹³C]PHENACETIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [Ethyl-¹³C]phenacetin-Atemtest scheint nützlich zu sein für die Untersuchung der hepatischen mikrosomalen Biotransformation und für die Diagnose von Lebererkrankungen.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten.

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Die Probanden erhalten eine orale Dosis von 0,5, 1,5 und 4,5 mg pro kg Körpermasse in Wasser gelöstes [Ethyl-¹³C]phenacetin. Atemgas wird einige Stunden lang in bestimmten Zeitabständen beprobt.

Diagnostischer Wert / Validität:

Bei Patienten mit anomalem ¹³C-Aminopyrin-Atemtest zeigen die Ergebnisse des ¹³C-Phenacetin- und des ¹³C-Aminopyrin-Atemtests eine gute Korrelation ($r = 0,97$) und die Regressionsgerade geht durch den Ursprung des Koordinatensystems, während die Resultate der beiden Tests bei Gesunden nicht miteinander korrelieren ($r = 0,07$). Eine Steigerung der Tracer-Dosis führt nicht zu einer Sättigung der p-Dealkylierung.

Die schlechte Korrelation bei Kontroll-Personen, die Dosis-Abhängigkeit und die rasche ¹³CO₂-Ausscheidung legen den Schluss nahe, dass die p-Dealkylierung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist und dass die ¹³CO₂-Ausscheidung die Hydrogenkarbonat-Kinetik widerspiegelt. Eine höhere Dosis von ¹³C-Phenacetin könnte die Sensitivität des Tests zugunsten des Nachweises leichter Lebererkrankungen erhöhen.

Literatur:

Schoeller DA, Baker AL und Kotake AN (1982): Comparison of the (Ethyl-1-¹³C)Phenacetin Breath Test (PBT) and the (Dimethyl-¹³C)Aminopyrine Breath Test (ABT). Gastroenterol 82, 1172

Krumbiegel P (1991): Stable Isotope Pharmaceuticals for Clinical Research and Diagnosis. Fischer Verlag, Jena, pp. 61 - 62
Kajiwara N, Okazaki T, Iida K et al. (1996): Studies on ¹³C-Phenacetin Metabolism: II. A Combination of Breath Test and Urine Test of In-Vivo Metabolites in the Diagnosis of Liver Disease. Chem Pharm Bull Tokyo 44, 1258 – 1260

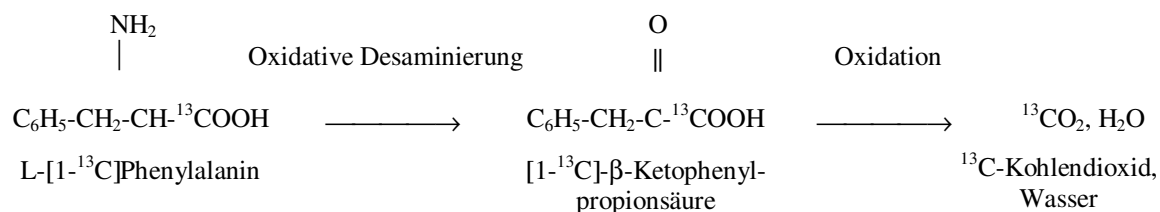
[¹³C]PHENYLALANIN-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Phenylalanin-Atemtest ist ein Mittel zur Bewertung der Leberfunktion, wobei das Isotopomere L-[1-¹³C]Phenylalanin die besten Ergebnisse liefert. Der Test erscheint auch geeignet zur Messung der funktionellen Kapazität der Leberzellen im Endstadium der Lebererkrankung ebenso wie der zytosolischen Enzymaktivität, die mit der Schwere der Lebererkrankung direkt korreliert werden kann.

Eignung für die klinische Diagnostik: gut

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Morgens auf nüchternen Magen erhalten Leber-Patienten im Endstadium, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, eine orale Dosis von 2 mg pro kg Körpermasse bzw. insgesamt 100 mg in einem Glas Wasser gelöstes L-[1-¹³C]Phenylalanin (99 Atom% ¹³C). Atemgas-Proben werden genommen unmittelbar vor der Einnahme des Tracers und dann zwei Stunden lang alle 30 Minuten oder eine Stunde lang alle zehn Minuten. Die Patienten sollten während des Tests in Ruhe verharren.

Für die Diagnose von Lebererkrankungen und für die Therapiekontrolle bei solchen Erkrankungen unter klinischer Routine-Bedingungen schlagen wir vor, von den Ergebnissen von Burke PA, Stack JA, Wagner D et al. (1997) auszugehen und wie folgt zu verfahren: Die Probanden, die während des Tests in Ruhe verharren sollen, erhalten morgens auf nüchternen Magen eine orale Dosis von 2 mg pro kg Körpermasse bzw. insgesamt 100 mg in Wasser gelöstes L-[1-¹³C]Phenylalanin (99 Atom% ¹³C). Atemgas-Proben werden genommen unmittelbar vor und dann 20 oder 30 Minuten nach der Einnahme des Tracers genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der L-[1-¹³C]Phenylalanin-Atemtest ist dem [¹³C]Phenacetin-Atemtest bei der Diagnose von Lebererkrankungen überlegen. Seine Ergebnisse korrelieren mit denen der besten klinischen Methoden der Leberdiagnostik.

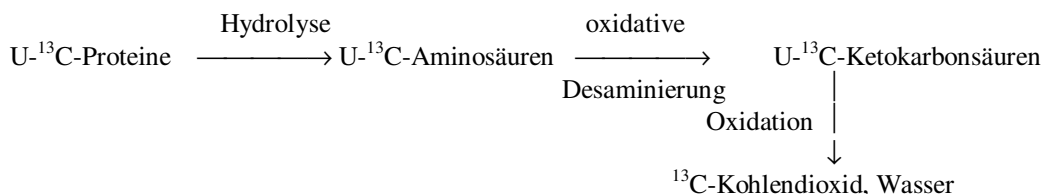
Literatur:

- Ishii T, Takatori K, Iida K et al. (1998): Optimum Conditions for the ¹³C-Phenylalanine Breath Test. Chem Pharm Bull Tokyo 46, 1330 - 1332
- Woolf GM, Wagner DA, Makowka L et al. (1995): Noninvasive Breath Tests for Hepatic Disease Severity (Abstract). Digestive Disease Week. San Diego CA, May 14 - 17
- Zello GA, Penchards PB und Ball RO (1990): Phenylalanin Flux Oxidation and Conversion to Tyrosin in Humans Studied with L-[1-¹³C]Phenylalanine. Am J Physiol 259, E 835 - E 843
- Burke PA, Stack JA, Wagner D et al. (1997): L-[1-¹³C]Phenylalanine Oxidation as a Measure of Hepatocyte Functional Capacity in End-Stage Liver Disease. Am J Surg 173, 270 - 274

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

¹³C-Atemtests mit Protein-reichen Substraten wie Kasein und anderen Milchprodukten, Algen-Biomasse, rohem Ei, Eiklar oder Eigelb, auf natürlichem oder künstlichem Wege angereichert oder verarmt an ¹³C, werden benutzt zur Untersuchung der Resorption und des metabolischen Abbaus von Proteinen. Der ¹³C-Eiweiß-Atemtest wird zur Messung der pankreatischen Trypsin-Aktivität im Dünndarm herangezogen.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:**Arbeitsvorschrift:**

Die Probanden erhalten morgens auf nüchternen Magen eine Trockensubstanz-Dosis von 220 g Gesamt-Ei ($\delta^{13}\text{C} = -15,7$) oder 287 g Eiklar ($\delta^{13}\text{C} = -18,5$) zusammen mit einer geeigneten Diät. Wenn an ¹³C hoch angereichertes Eiweiß verabreicht wird, kann die Tracerdosis auf 22 g Trockensubstanz verringert werden.

Mit [1-¹³C]L-Leucin markiertes Eiweißprotein kann produziert werden, indem man Legehennen mit einem von Leucin natürlicher Isotopenzusammensetzung freien Futter versorgt, dem 0,2 % [1-¹³C]L-Leucin (99 Atom% ¹³C) zugesetzt werden. Dabei werden 40 % der eingesetzten Tracermenge zurückgewonnen.

Kasein aus Milch von Kühen, die mit Mais als hauptsächlicher Eiweißquelle ($\delta^{13}\text{C} = -13,471$) wird bei Erwachsenen in einer Dosis von 50 g verabreicht. Atemgas-Proben werden zehn bis 15 Minuten vor der Aufnahme des Tracers und danach vier Stunden lang alle 30 Minuten genommen, wobei die Probanden sitzend und in Ruhe verharren.

Diagnostischer Wert / Validität:

¹³C-Atemtests mit Protein-reichen natürlichen Substraten als Substraten sind geeignet zur Untersuchung der Resorption und des metabolischen Abbaus von Proteinen.

Literatur:

- Schmidt H-L und Metges C (1986): Variations of the Natural Isotope Abundance in Diet. Causes of Artefacts or the Basis of New Possibilities in Stable Tracer Work. In: Dietze G et al. (eds.), Clinical Nutrition and Metabolic Research. Karger, Basel, 56 – 168
- Schoeller DA, Klein PD, Watkins JN et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Isotopic Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. Am J Clin Nutr 33, 2375 - 2385
- Ghoos Y, Hiele M, Rutgeerts P et al. (1988): Casein Digestion in Normal Subjects and Patients with Pancreatic Disease Studied with a ¹³CO₂ Breath Test. Gastroenterol 94, A 145
- Wolfram G und Metges C (1988): Fatty Acid Oxidation Following Enteral or Parenteral Application of ¹³C-Labelled Medium and Long Chain Triglycerides. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 89 - 92
- Berthold HK, Jahoor F, Klein PD et al. (1995): Estimates of the Effect of Feeding on Whole Body Protein Degradation in Women Vary with the Amino Acid Used as Tracer. J Nutr 125, 2516 – 2527
- Wetzel K und Fischer H (1998): Verfahren zur Herstellung ¹³C-markierter Verbindungen. DE 198 20 078.1
- Evenepoel P, Geypens P, Luypaerts A et al. (1998): Digestibility of Cooked and Raw Egg Protein as Assessed by Stable Isotope Techniques. J Nutr 128, 1716 – 1722
- Evenepoel P, Hiele M, Luypaerts A et al. (1997): Production of Egg Proteins, Enriched with L-Leucin-[¹³C-1] for the Study of Protein Assimilation in Humans Using the Breath Test Technique. J Nutr 127, 327-331
- Evenepoel P, Hiele M, Geypens P et al. (2000): ¹³C-Egg White Breath Test: A Non-Invasive Test of Pancreatic Trypsin Activity in the Small Intestine. GUT 46, 52-57

5. ¹³C-Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Leerdarms, des Krummdarms, des Blinddarms und des Dickdarms

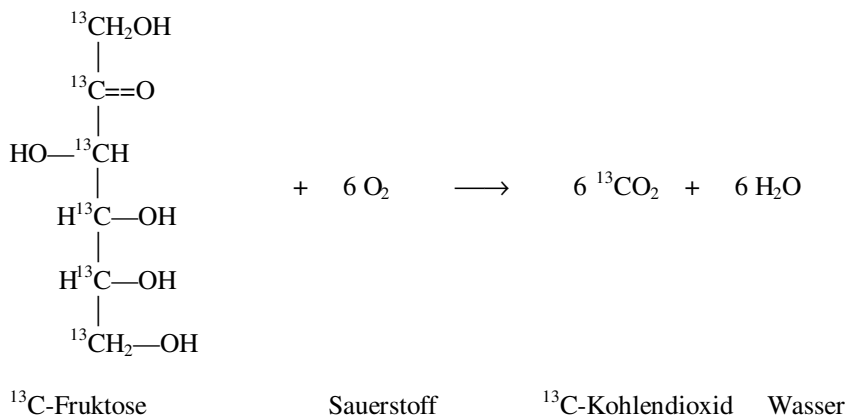
[¹³C]FRUKTOSE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Fruktose-Atemtest wird benutzt zur Erforschung der Resorption von Hexosen im Dünndarm, und zwar speziell der Fruktose-Malabsorption, von der angenommen wird, dass sie eine Ursache sich wiederholender Bauchschmerzen und chronischer unspezifischer Diarrhö im Kindesalter ist. Darüber hinaus wird mit Hilfe dieses Tests der Einfluss gleichzeitig aufgenommener Aminosäuren und Glukose untersucht.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Kinder im Alter von 12 bis 16 Jahren erhalten 25 g Fruktose, markiert mit 15 mg

[6-¹³C]D-Fruktose, u. U. zusammen mit äquimolaren Dosen von Glukose oder L-Alanin. Für Kinder im Alter von 3 bis 6 Jahren wird eine Dosis von 2 g Fruktose pro kg Körpermasse, aber nicht mehr als 37,5 g gewählt, entweder allein oder zusammen mit einer äquimolaren Dosis L-Alanin. Atemgas-Proben werden zwei Stunden lang alle 10 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei älteren Kindern führt die gleichzeitige Verabreichung von Alanin bei kleineren Kindern zu einer signifikanten Verlangsamung der ¹³CO₂-Ausscheidung mit der Atemluft.

Literatur:

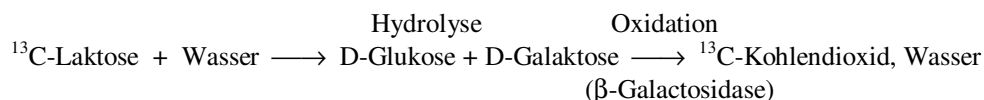
Hoekstra JH, van der Aker JH, Kneepgens CM et al. (1996): Evaluation of ¹³CO₂ Breath Tests for the Detection of Fructose Malabsorption. J Lab Clin Med 127, 303 – 309

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Laktose-Atemtest, entweder mit L-[1-¹³C]Laktose oder mit auf natürlichem Wege an ¹³C angereicherter Laktose, ist ein Mittel zur Untersuchung der Laktose-Assimilation, insbesondere zur Diagnose der Lactase-Defizienz bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen, und zur Messung der Lactase-Aktivität im Bürstensaum der Darmschleimhaut. Der Test erlaubt die Messung der Geschwindigkeit der Hydrolyse des Disaccharids, des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts seines Stoffwechsel-Pfads. Zur Diagnose von Hypolactasia sollte zumindest bei Kindern der [¹³C]Laktose-Atemtest mit dem traditionellen H₂-Atemtest kombiniert werden. Bei einander widersprechenden Ergebnissen der beiden Tests ist eine Biopsie des Jejunum indiziert.

Eignung für die klinische Diagnostik: gut

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Erwachsene nehmen morgens auf nüchternen Magen zusammen mit einem Standard-Frühstück 50 g auf natürliche Weise an ¹³C angereicherte Laktose ein. Das Substrat wird aus der Milch von Kühen gewonnen, die zwei Wochen lang mit Silomais gefüttert worden sind. Der δ¹³C-Wert beträgt dann -13,293 ± 0,002. Der Tracer wird in 250 ml Wasser gelöst. Bei Kindern wird eine Dosis von 2 g / kg Körpermasse in 50 ml Wasser gewählt. Atemgas-Proben werden zehn bis fünfzehn und fünf Minuten vor und dann vier Stunden lang alle halben Stunden genommen. Während dieser Zeit bleiben die Probanden ruhig sitzen.

Für die Charakterisierung der Laktose-Resorption und -Verwertung unter den Bedingungen der klinischen Routine schlagen wir vor, entweder auf dem oben beschriebenen Wege an ¹³C angereicherte Laktose in einer oralen Dosis von 50 g in 250 ml Wasser (bei Erwachsenen) bzw. von 2 g pro kg Körpermasse in 50 ml Wasser (bei Kindern) oder 475 mg [Glukose-1-¹³C]-Laktose pro m² Körperoberfläche (90 Atom% ¹³C) zu verabreichen. Atemgas-Proben könnten genommen werden unmittelbar vor der Einnahme des Substrats und 90 Minuten nach der Einnahme des Tracers. Bei Kleinkindern sollte der Einnahme des Substrats ein 5-stündiges, bei größeren Kindern und Erwachsenen ein 8-stündiges Fasten vorangehen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Mit einem cut-off-Wert von 14,5% für die kumulative 4-Stunden-¹³C-Ausscheidung erreicht der [¹³C]Laktose-Atemtest eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 96%, was die entsprechenden Werte des H₂-Atemtest eindeutig übertrifft. Die Korrelationskoeffizienten für die Regression der ¹³C- und der ¹⁴C-Ausscheidung bei sieben Erwachsenen reichen von 0,950 und 0,997 mit einem Mittelwert von 0,987. Bei Frühgeborenen könnte eine gleichzeitige Resorption des Substrats im Dünndarm und im Dickdarm den diagnostischen Wert des Tests mindern.

Literatur:

Hiele M, Ghoois Y, Rutgeerts P et al. (1988): ¹³CO₂ Breath Test Using Naturally ¹³C-Enriched Lactose for Detection of Lactase Deficiency in Patients with Gastrointestinal Symptoms. J Lab Clin Med 112, 193 – 200

Mc Lean jr. WC, Fink BB, Schoeller DA et al. (1983): Lactose Assimilation by Full Term Infants: Relation of [¹³C] and H₂-Breath Tests with Faecal ¹³C-Excretion. Paediatr Res 17, 629 - 633

Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ¹³C. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88

Ghoos Y, Rutgeerts P, Hiele M et al. (1988): Use of Stable Isotopes in Gastroenterology: ¹³CO₂ Breath Tests. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 52 – 57

Barr RG, Perman JA, Schoeller DA et al. (1978): Breath Test in Gastrointestinal Disorders: New Diagnostic Opportunities. Paediatrics 62, 393 – 401

Schoeller DA, Klein PD, Watkins JN et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Isotopic Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. Am J Clin Nutr 33, 2375 - 2385

Ghoos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G et al. (1981): A Mixed Triglyceride Breath Test for Intraluminal Fat Digestive Capacity. Digestion 22, 239 – 247

Vonk RJ, Lin Y, Koetse HA et al. (2000): Lactose Maldigestion Evaluated by the ¹³C-Lactose Digestion Test. Eur J Clin Invest 30, 140 – 146

Koetse HA, Stellard F, Bijleveld CM et al. (1999): Noninvasive Detection of Low Intestinal Lactase Activity in Children by Use of a Combined ¹³CO₂/H₂ Breath Test. Scand J Gastroenterol 34, 35 – 40

Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1988): Measurement of the Rate of Assimilation of Oligo- and Polysaccharides by $^{13}\text{CO}_2$ Breath Tests and Isotope Ratio Mass Spectrometry. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry 16, 133 – 135

Murray RD, Boutton TW, Klein PD et al. (1990): Comparative Absorption of [^{13}C]Glucose and [^{13}C]Lactose by Premature Infants. Am J Clin Nutr 51, 59 – 66

Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1988): Measurement of the Rate of Assimilation of Oligo- and Polysaccharides by $^{13}\text{CO}_2$ Breath Tests and Isotope Ratio Mass Spectrometry. Biomed Environ Mass Spectrom 16, 133 – 135

Hiele M (1991): Georges Brohee Price 1988 – 1989. Assimilation of Nutritional Carbohydrates: Influence of Hydrolysis. Acta Gastro-Enterologica Belgica LIV, 3 – 11

LAKTOSE-(ODER CELLOBIOSE-)[¹³C]UREID-ATEMTEST

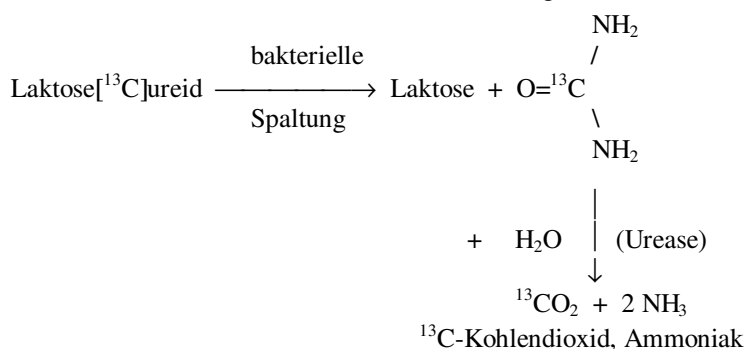
Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

¹³C-markierte Glycosylureide sind spezifische Marker für die Tätigkeit der mikrobiellen Flora im Colon und können deshalb wertvoll sein für die Messung der Aufenthaltsdauer von Nahrungsbestandteilen im Darmtrakt, für die Diagnose gastrointestinaler Motilitätsstörungen und für die Suche nach Medikamenten zur Behandlung solcher Störungen. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, den Laktose-¹³C]ureid-Atemtest mit dem [¹³C]Azetat-Atemtest zu kombinieren, um den Einfluß der Magenentleerungszeit zu eliminieren. Darüber hinaus ermöglicht diese Kombination, einen Gesamtüberblick über die Kinetik der Magenentleerung und des Transports im Dünndarm sowie der Aufenthaltsdauer im Caecum zu gewinnen.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:

Mikroorganismen im Colon spalten [¹³C]Glycoside in die entsprechenden Saccharide und ¹³C-Harnstoff, wobei der letztere unter Bildung von ¹³CO₂ und NH₃ hydrolysiert wird:



Arbeitsvorschrift:

Die Probanden werden dazu angehalten, sich nach dem Abendessen zehn Stunden lang der Nahrungsaufnahme zu enthalten, während der letzten drei Stunden vor der Einnahme des Substrats auch nichts zu trinken und danach vier Stunden lang zu fasten. Am Tage vor dem Test werden 5 x 1 g Laktoseglycosylureid natürlicher Isotopenzusammensetzung verabreicht, um das Enzymsystem zu etablieren, welches Laktoseureid spaltet. Am Tage des Tests nehmen die Probanden 1 g Laktose- oder Cellobiose[¹³C]ureid zusammen mit dem Testmahl ein. Atemgas-Proben werden genommen unmittelbar vor der Einnahme des Substrats und dann zwei Stunden lang alle 15 Minuten, weitere drei Stunden lang alle 30 Minuten und schließlich acht Stunden lang stündlich.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der [¹³C]Glycosylureid-Atemtest kann zur Messung der intestinalen Transitzeit benutzt werden. ¹³CO₂ erscheint in der Atemluft fünf bis sechs Stunden nach der Einnahme des Substrats. Die maximale ¹³CO₂-Ausscheidung vollzieht sich acht bis vierzehn Stunden nach der Einnahme des Tracers. Nach 18 bis 24 Stunden ist das Messsignal wieder auf den Ausgangswert gesunken. Wenn eine Stunde vor der Aufnahme des Tracers 10 mg Metoclopramid verabreicht werden, dann erscheint das ¹³CO₂ in der Atemluft zwei bis drei Stunden früher und die Zeit maximaler ¹³CO₂-Ausscheidung vermindert sich um ungefähr eine Stunde. 16 mg Loperamid verbreitert den ¹³CO₂-Peak und lässt das ¹³CO₂ in der Atemluft etwa eine Stunde und die maximale ¹³CO₂-Ausscheidung ungefähr vier Stunden später erscheinen.

Der Test zeigt eine gute Korrelation mit der ^{99m}Tc-Szintigraphie (r= 0,94). Die höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten werden mit dem Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid-Atemtest erreicht, wobei das ¹⁵N im Harnstoff und im Ammoniak des Urins gemessen wird.

Literatur:

- Heine WE, Berthold HK und Klein PD (1995): A Novel Stable Isotope Breath Test: ¹³C-Labelled Glycosyl Ureides Used as Noninvasive Markers of Intestinal Transit Time. Am J Gastroenterol 90, 93 – 98
- Biskup H, Heine WE und Wutzke DE (1999): Magenentleerung und intestinale Transitzeit von hoch- und niederkalorischen Sondennahrungen. Akt Ernähr Med 24, 238 – 241
- Wutzke DE, Heine WE, Plath C et al. (1997): Evaluation of Orocecal Transit Time: A Comparison of the Lactose[¹³C, ¹⁵N]Glycosyl Ureide and the Lactulose-H₂-Breath Test in Humans. Eur J Clin Nutr 51, 11 – 19
- Geypens B, Bennink R, Peeters M et al. (1999): Validation of the Lactose[¹³C]Glycosyl Ureide Breath Test for Determination of Orocecal Transit Time by Scintigraphy. J Nucl Med 40, 1451 – 1455
- Morrison DJ, Dodson B, Preston T et al. (2000): Measurement of Oro-Caecal Transit Time Using Lactose[¹³C]Ureide and Mathematical Modelling of ¹³C-Breath Test Curves (Abstract). Biomed-SIGN (Stable Isotopes in Gastroenterology and

Wetzel, Fischer: ¹³C-Atemtests in der medizinischen Forschung und klinischen Diagnostik

¹³C-Atemtests zur Untersuchung von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Leerdarms, des Krummdarms, des Blinddarms und des Dickdarms

Wetzel, Fischer: ^{13}C -Atemtests in der medizinischen Forschung und klinischen Diagnostik

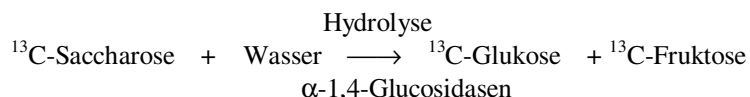
[U-¹³C]SACCHAROSE-(¹³C]SUCROSE-)ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Saccharose-Atemtest kann benutzt werden für die Untersuchung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels, insbesondere für die Messung der Sucrase-Aktivität bei Kindern und für die Untersuchung des Einflusses von Acarbose, eines Pseudotetrasaccharids mikrobieller Herkunft, das als α -Glucosidhydrolase-Inhibitor wirkt, auf die Resorption der Saccharose.

Eignung für die klinische Diagnostik: umstritten

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Kinder trinken zwischen acht und neun Uhr vormittags auf nüchternen Magen innerhalb von zwei Minuten eine 20 %-ige wässrige Lösung von 42,75 g Saccharose pro m² Körperoberfläche plus 2,85 mg pro kg Körpermasse [U-¹³C]Saccharose. Während des Tests verharren die Kinder in Ruhe und dürfen keine Nahrung zu sich nehmen. Unmittelbar vor der Einnahme der Saccharose erhalten die Kinder eine einmalige Dosis von 50 mg Acarbose bzw. einen Placebo, falls der Einfluss dieses α -Glucosidhydrolase-Inhibitors untersucht werden soll. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Tracer-Aufnahme und danach fünf Stunden lang in 30- bis 60-minütigen Intervallen genommen. Die ¹³C-Gehalte in der Atemluft erreichen etwa zwei Stunden und fünfzehn Minuten und bei vorheriger Einnahme von Acarbose ungefähr zwei Stunden und 45 Minuten nach der Aufnahme des Tracers ihr Maximum.

Erwachsene nehmen morgens auf nüchternen Magen 50 g in Wasser gelöstes, auf natürliche Weise an ¹³C angereicherte Saccharose zusammen mit einem Standard-Frühstück. Das Substrat wird aus Rohrzucker gewonnen ($\delta^{13}\text{C} = -10,600$). Bei Kindern beträgt die Dosis 2 g pro kg Körpermasse in 50 ml Wasser. Atemgas-Proben werden zehn bis fünfzehn und fünf Minuten vor der Einnahme des Tracers und dann vier Stunden lang alle halben Stunden genommen. Während der ganzen Zeit verharren die Probanden ruhig sitzend.

Diagnostischer Wert / Validität:

Mit Hilfe des ¹³C-Saccharose-Atemtests kann der Einfluss von Acarbose auf die Resorption von Saccharose untersucht werden. Acarbose verzögert das Ansteigen der ¹³C-Konzentrationen in der Atemluft führt zu einer signifikanten Verflachung der entsprechenden ¹³C-Kurven.

Literatur:

- Rating D, Grycewski N, Burger W et al. (1982): The Effect of Acarbose on Sucrose Absorption Measured by the ¹³C-Sucrose Breath Test. Proceedings of the 4th International Symposium on Stable Isotopes. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 359 – 366
- Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ¹³C. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88
- Schoeller DA, Klein PD, Watkins JN et al. (1980): ¹³C-Abundances of Nutrients and the Effect of Variations in ¹³C-Isotopic Abundances of Test Meals Formulated for ¹³CO₂ Breath Tests. Am J Clin Nutr 33, 2375 - 2385
- Ghoos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G et al. (1981): A Mixed Triglyceride Breath Test for Intraluminal Fat Digestive Capacity. Digestion 22, 239 – 247
- Hiele M, Ghoos Y, Rutgeerts P et al. (1988): Measurement of the Rate of Assimilation of Oligo- and Polysaccharides by ¹³CO₂-Breath Tests and Isotope Ratio Mass Spectrometry. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry 16, 133 – 135
- Ghoos Y, Rutgeerts P, Hiele M et al. (1988): Use of Stable Isotopes in Gastroenterology: ¹³CO₂ Breath Tests. In: Klinische Ernährung 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 52 – 57
- Hiele M (1991): Georges Brohee Price 1988 – 1989. Assimilation of Nutritional Carbohydrates: Influence of Hydrolysis. Acta Gastro-Enterologica Belgica LIV, 3 – 11

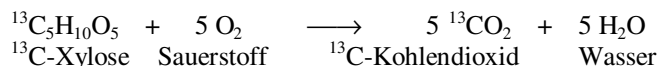
[¹³C]XYLOSE-ATEMTEST

Indikation / Bedeutung für die medizinische Forschung und Diagnostik:

Der [¹³C]Xylose-Atemtest kann bei Erwachsenen wie bei Kindern zur Diagnose einer bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms und zur Kontrolle entsprechender antibiotischer Therapien herangezogen werden. Die bakterielle Überbesiedelung des Dünndarms verrät sich dabei durch eine beschleunigte ¹³CO₂-Ausscheidung.

Eignung für die klinische Diagnostik: befriedigend

Metabolismus des Substrats:



Arbeitsvorschrift:

Nach mindestens 8-stündigem nächtlichen Fasten erhalten Kinder 50 mg in 30 ml Wasser gelöste [¹³C]Xylose. Auf eine Kapselung des Präparats kann verzichtet werden, wenn das Kind Schwierigkeiten hat, die Kapsel hinunterzuschlucken. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Einnahme des Substrats und danach vier Stunden lang alle 30 Minuten genommen. Die Kinder werden dazu angehalten, außer Wasser nichts zu sich zu nehmen und sich körperlicher Anstrengungen zu enthalten.

Erwachsene erhalten morgens auf nüchternen Magen eine orale Dosis von 250 mg in 50 ml Wasser gelöster, uniform markierter Xylose. Atemgas-Proben werden unmittelbar vor der Einnahme des Tracers und danach maximal vier Stunden lang alle 30 Minuten genommen.

Diagnostischer Wert / Validität:

Der [¹³C]Xylose-Atemtest liefert bei Kindern wie bei Erwachsenen verlässliche Aussagen über eine bakterielle Überbesiedelung des Dünndarms. Bei Erwachsenen zeigen die 180 Minuten nach der Aufnahme des Substrats genommenen Atemgas-Proben die größten Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit bakterieller Überbesiedelung.

Literatur:

- Dellert SF, Nowicki MJ, Farrell MK et al. (1997): The ¹³C-Xylose Breath Test for the Diagnosis of Small Bowel Bacterial Overgrowth in Children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 25, 153 – 158
- Lim AG, Wagner DA und Tosces PP (1993): ¹³C-Xylose Breath Test for Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol* 104, A 259
- Shulman RJ (1988): Measurement of Carbohydrate Absorption and Utilisation Using the Stable Isotope ¹³C. In: *Klinische Ernährung* 34. Use of Stable Isotopes in Clinical Research and Practice. International Workshop. Berlin, Zuckerschwerdt-Verlag, 85 – 88
- Lembcke B (1997): Atemtests bei Darmerkrankungen und in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. *Schweiz Rundsch Med Prax* 86, 1060 – 1067

6. Die Zukunft der ¹³C-Atemtests

¹³C-Atemtests finden breite Anwendung als Mittel zur Untersuchung von Stoffwechselvorgängen und Infektionskrankheiten. Die meisten dieser Tests aber haben noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die Arbeitsschritte oft in erster Linie auf hohen Erkenntnisgewinn und nicht auf Einfachheit und niedrige Kosten orientiert sind, beispielsweise bezüglich der Menge des zu verabreichenden Substrats oder der Zahl der Atemgas-Proben, die zu nehmen und zu analysieren sind. Um die Einführung einer größeren Zahl von ¹³C-Atemtests in die klinische Praxis zu fördern, haben wir die bisher bekannten Tests in Bezug auf die folgenden Kriterien bewertet (siehe Tab. 2):

Häufigkeit und Bedeutung der zu untersuchenden Stoffwechselstörung bzw. Infektion

Mangel an attraktiven Alternativen

Sensitivität und Spezifität

Schnelligkeit

Preis des Substrats

Zahl der zu nehmenden und zu analysierenden Proben

Aktualität

Jeder dieser sieben Gesichtspunkte wird einer Punktwertung unterworfen: Bei günstiger Beurteilung werden zwei Punkte vergeben. Fällt die Bewertung hinsichtlich des jeweiligen Aspekts befriedigend aus, so wird ein Punkt vermerkt. Bei ungünstiger Bewertung wird kein Punkt vergeben. Die Summe Σ dieser Punkte, d. h. bis zu $7 \times 2 = 14$ Punkte, ergibt die Gesamtbewertung des jeweiligen ¹³C-Atemtests. (Um dem Vorwurf der willkürlichen Bewertung zu entgehen, verzichten wir auf eine differenzierte Gewichtung der oben erwähnten Aspekte.)

Wie Tab. 2 zeigt, erreichen zehn ¹³C-Atemtests eine Gesamtbewertung von zehn oder mehr von 14 erreichbaren Punkten, denen eine besonders große Chance zugesprochen werden kann, Anwendung in der klinischen Praxis zu finden. Unter diesen ist der ¹³C-Harnstoff-Atemtest in vielen Ländern von den zuständigen Behörden bereits zugelassen. Einige wenige andere Tests sind in dem einen oder anderen Land bereits validiert oder die Validierung ist im Gange bzw. in Vorbereitung.

Angesichts der in Tab. 2 präsentierten Ergebnisse kommen wir zu dem Schluß, dass die folgenden Tests wahrscheinlich die größte Chance haben, weltweit in der klinischen Routine angewandt zu werden:

- ¹³C-Harnstoff-Atemtest ($\Sigma = 13$)
- ¹³C-Aminopyrin Atemtest ($\Sigma = 13$)
- ¹³C-Galaktose-Atemtest ($\Sigma = 13$)
- Natrium[¹³C]azetat-Atemtest ($\Sigma = 12$)
- ¹³C-Coffein-Atemtest ($\Sigma = 11$)
- ¹³C-Oktansäure-Atemtest ($\Sigma = 11$)
- ¹³C-Phenylalanin-Atemtest ($\Sigma = 11$)
- ¹³C-Trioktanoin-Atemtest ($\Sigma = 10$)
- ¹³C-Glukose-Atemtest ($\Sigma = 10$)
- ¹³C-Laktose-Atemtest ($\Sigma = 10$)

Tab. 2. Bewertung der ¹³C-Atemtests

2 = günstig
1 = befriedigend
0 = ungünstig

Substrate

Häufigkeit und Bedeutung
Mangel an Alternativen
Sensitivität und Spezifität
Schnelligkeit
Preis des Substrats
Zahl der Proben
Aktualität
Gesamtbewertung

¹³C-Atemtests zur Untersuchung...

1 ... von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Magens und des Zwölffingerdarms

Azetat	2	1	2	2	2	1	2	12 ☺
Bikarbonat	2	1	1	2	2	0	0	8
Glyzin	2	2	0	0	2	0	1	7
Oktansäure	2	2	1	1	2	1	2	11 ☺
Harnstoff	2	1	2	2	2	2	2	13 ☺

2 ... der exokrinen Funktionen und zur Diagnose von Erkrankungen der

Buttersäure	0	0	0	1	2	0	1	4
Cholesteryloktansäure	2	1	1	0	0	0	2	6
Ölsäure	2	1	1	0	0	0	1	5
Palmitinsäure	2	1	1	1	0	2	1	8
Stearinsäure	2	1	1	0	0	0	1	5
Gemischtes Triglyzerid	2	2	1	0	1	1	2	9 ☺
Hiolin	2	2	2	0	0	0	2	8
Natürliche Pflanzenöle	2	2	1	0	2	0	0	7
Trilinolein	1	1	1	0	0	1	0	4
Trioktanoïn	2	2	1	2	1	1	1	10 ☺
Triolein	2	2	2	0	0	1	2	9 ☺
Tripalmitin	2	2	1	0	1	0	2	8

3 ... des Leberstoffwechsels und zur Diagnose von Lebererkrankungen

Aminopyrin	2	2	2	2	1	2	2	13 ☺
Coffein	2	1	2	2	0	2	2	11 ☺
Ethanol	1	1	1	1	2	2	0	8
Galaktose	2	2	2	2	1	2	2	13 ☺
Glukose	2	2	2	0	2	1	1	10 ☺
Glukose-Polymere	2	2	1	0	2	0	2	9 ☺
Glykocholsäure	1	1	1	0	0	1	0	4
α-Ketoisokaproat	1	1	0	2	1	2	1	8
Leucin	1	1	1	0	2	0	1	6
Maltose	1	0	0	0	2	0	0	3
Methacetin	1	1	2	0	1	0	1	6
Phenacetin	1	1	2	0	0	1	1	6
Phenylalanin	1	1	2	2	1	2	2	11 ☺
Protein-reiche natürliche Stoffe	1	1	1	0	2	1	2	8

4 ... von Vorgängen und zur Diagnose von Erkrankungen im Bereich des Leerdarms, des Krummdarms, des Blinddarms und des Dickdarms

Fruktose	1	2	1	2	1	0	1	8
Laktose	2	2	2	1	0	1	2	10 ☺
Laktose-Ureid	2	2	2	0	1	0	2	9 ☺
Saccharose	1	2	1	1	0	1	0	6
Xylose	1	2	2	1	0	1	1	8

Alles in allem schließen wir aus den in Tab. 2 zusammengefaßten Ergebnissen, dass die Anstrengungen um die Einführung von ^{13}C -Atemtests wie dem ^{13}C -Harnstoff-Atemtest, dem [^{13}C]Azetat-Atemtest und dem ^{13}C -Oktansäure-Atemtest fortgesetzt und zumindest auf die anderen oben erwähnten ^{13}C -Atemtest ausgedehnt werden sollten. Dies gilt besonders für die Tests mit den höchsten Gesamtbewertungen Σ wie den ^{13}C -Aminopyrin- und den ^{13}C -Galaktose-Atemtest ($\Sigma = 13$).

Diese Anstrengungen sollten in erster Linie auf folgende Ziele orientiert werden:

1. Vereinfachung der Prozedur, insbesondere Verminderung der Zahl der Atemgas-Proben, ohne nennenswerten Verlust an Sensitivität und Spezifität. (Dies gilt wahrscheinlich für alle oben erwähnten Tests mit Ausnahme des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests, bei dem das Minimum von zwei Proben bereits praktiziert wird.)
2. Erhöhung der Sensitivität und Spezifität, insbesondere durch Verbesserung der Begleitumstände, unter denen der Test durchgeführt wird, z. B. die Wahl einer geeigneten Diät vor und während des Tests, insbesondere mit dem Ziel, einen definierten $\delta^{13}\text{C}$ -Wert der endogenen Kohlenstoff-Reservoire einzuhalten. Nach unseren Überlegungen könnte dies nützlich sein bei der Einführung des ^{13}C -Aminopyrin-, des ^{13}C -Galaktose-, des ^{13}C -Coffein-, des ^{13}C -Phenylalanin-, des ^{13}C -Oktansäure-, des ^{13}C -Cholesteryloktanoat-, des ^{13}C -Glukose- und des ^{13}C -Laktose-Atemtests in die klinische Praxis.
3. Minimierung der zu verabreichenden Tracermenge ohne merklichen Verlust an Sensitivität und Spezifität.
4. Verkürzung der Dauer des Tests. Dies hat zwar nur geringe Chancen bei Atemtests zur Untersuchung der Kinetik der Magenentleerung, könnte aber besonders bei der Einführung des ^{13}C -Aminopyrin-, des ^{13}C -Cholesteryloktanoat- und des ^{13}C -Laktose-Atemtests in die klinische Routine von Nutzen sein.
5. Kombination bestimmter ^{13}C -Atemtests miteinander bzw. mit anderen diagnostischen Maßnahmen mit dem Ziel, zu präziseren Ergebnissen bzw. zu tieferen Einsichten in den Stoffwechsel zu gelangen. In diese Kategorie gehört auch die Kombination bestimmter ^{13}C -Atemtests mit Atemtests zur Messung von Magenentleerungszeiten mit dem Ziel, den Einfluß der Magenentleerung auf die Kinetik des Abbaus des jeweiligen Substrats zu eliminieren. In diesem Falle müssen die beiden Tests nacheinander ausgeführt werden oder bei einem der beiden Tests muß ^{14}C anstelle von ^{13}C appliziert werden. Auch die Kombination mit der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigraphie als Mittel zur Charakterisierung der Magenentleerung ist in Erwägung zu ziehen.

In Zukunft werden noch viele andere Substrate für ^{13}C -Atemtests gefunden werden, bei denen Gebrauch gemacht wird von der einfachen Art und Weise, Proben zu nehmen und zu messen, um zu Einsichten in den Stoffwechsel des menschlichen Organismus zu gelangen.