

Aus dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-
Universität

Frankfurt am Main
Medizinische Klinik I

Vergleich des ^{13}C -Xylose- mit dem H_2 -Glukose-Atemtest
in der Diagnostik einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung
bei Kindern mit zystischer Fibrose

Dissertation
zum Erlangen des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von Stefanie Klüber
aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. Joseph Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Jürgen Stein

Koreferent: Prof. Dr. Stefan Zielen

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2010

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	10
1.1 Intestinale bakterielle Fehlbesiedelung (IBF)	11
1.2 Diagnostik einer IBF	12
1.3 Historie der Atemtestdiagnostik	13
1.4 H ₂ -Atemtests	14
1.4.1 Prinzip der H ₂ -Atemtests	14
1.4.2 Anwendungsgebiete der H ₂ -Atemtests	15
1.5 ¹³ C-Atemtests	16
1.5.1 Geschichte und Prinzip der ¹³ C-Atemtests	16
1.5.2 Anwendungsbereiche der ¹³ C-Atemtests	17
1.6 Zystische Fibrose	18
2. Ziele der Arbeit	20
3. Probanden, Materialien und Methoden	20
3.1 Zusammensetzung der Probandengruppen	21
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.1.2 Anamnestisch und spirometrisch erhobene Daten	22
3.1.3 Kinder mit zystischer Fibrose	22
3.1.4 Gesunde Kinder (Kontrollgruppe)	24
3.1.5 Erwachsene mit zystischer Fibrose	24
3.1.6 Erwachsene mit gastroenterologischen Erkrankungen	25
3.2 Durchführung der Atemtests	26
3.3 Der H ₂ -Glukose Atemtest	27
3.3.1 D-Glukose	27
3.3.2 H ₂ -Analyse nach Gabe von D-Glukose	28
3.3.3 Fehlerquellen des H ₂ -Atemtests	30
3.3.3.1 Falsch positive Ergebnisse	30
3.3.3.2 Falsch negative Ergebnisse	30
3.3.4 Das H ₂ -Atemtest-Analysegerät	31
3.3.4.1 Funktionsprinzip des H ₂ -Atemtest-Analysegeräts	31
3.4 Der ¹³ C-D-Xylose-Atemtest	32
3.4.1 ¹³ C-D-Xylose	32
3.4.2 Durchführung des ¹³ C-Xylose-Atemtests	33
3.4.3 Nichtdispersive Infrarotspektrometrie (NDIRS)	34

	<u>Seite</u>
4. Ergebnisse	37
4.1 Statistische Auswertungen	37
4.2 Ergebnisse der Kinder mit zystischer Fibrose und der gesunden Kinder	38
4.3 Ergebnisse der Erwachsenen mit zystischer Fibrose	39
4.4 Ergebnisse der Erwachsenen mit gastroenterologischen Erkrankungen	39
5. Diskussion	40
6. Zusammenfassung	48
7. Summary	49
8. Anhang	50
Einzelwerte	50
Literaturverzeichnis	63
Danksagung	70
Schriftliche Erklärung	70

Abkürzungsverzeichnis

A	Querschnitt
Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
APE	¹³ C-Anreicherung des Substrates in Atom % Überschuss
AUC	„Area under the curve“ ist die Fläche unter der Kurve, die über Integralrechnung ermittelt wird
AUROC	Area under the Receiver Operating Characteristic (curve)
BIO	bacterial intestinal overgrowth
BMI	Body Mass Index (Einheit kg/m ²)
C°	Grad Celsius
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CF	cystische Fibrose / zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
cPDR	kumulative ¹³ CO ₂ -Wiederfundungsrate („cumulative percentage dose rate“)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel-Erkrankungen
DOB	Delta over (the) Baseline
DpH	¹³ C-Wiederauffindungsrate
et al.	et alii (und andere)
F	Phenylalanin
FEV ₁	Einsekundenkapazität, forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung
FVC	Forcierte Vitalkapazität
g	Gramm
H. influenzae	Haemophilus influenzae
IBF	Intestinale bakterielle Fehlbesiedelung
IgA	Immunglobulin A
IRIS	Infrarot Isotopen Analysator der Firma Wagner Analysetechnik GmbH aus Bremen
IRMS	Isotopenverhältnismassenspektrometrie („isotope ratio mass spectrometry“)

IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IV	Isotopenverhältnis in einer Atemprobe
IV _{std}	Referenzisotopenverhältnis (auf einen Standardwert bezogen)
Kg	Kilogramm
Kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter (Einheit des Body Mass Index)
KO	Körperoberfläche
L	Länge
m	männlich
min	Minuten
MEF ₂₅	Maximaler expiratorischer Flow bei 25 % der FVC
MEZ	Magenentleerungszeit
MG	Molekulargewicht
µg	Mikrogramm (10 ⁻⁶ Gramm)
mg	Milligramm (10 ⁻³ Gramm)
ml	Milliliter (10 ⁻³ Liter)
mm	Millimeter (10 ⁻³ Meter)
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
n.a.	nicht anwendbar
NAD	Nikotin-Adenin-Dinukleotid
NDIRS	nichtdispersive Infrarotspektrometrie
p	Signifikanzniveau
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PC	Personal Computer
PDR	¹³ CO ₂ -Wiederfindungsrate pro Stunde („percentage dose rate“)
PDR _{max}	maximaler PDR-Wert
PPI	Protonenpumpenhemmer (-inhibitoren)
ppm	parts per million (Einheit der Wasserstoffkonzentration)
r	Korrelationskoeffizient
R	Resistanz
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic-Kurve
RQ	Respiratorischer Quotient
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. maltophilia	Stenotrophomonas maltophilia
Std.	Stunde

TBW	Gesamtkörperwasser („total body water“)
USCF	United States Cystic Fibrosis Foundation
V	Volumen
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
w	weiblich
X	Reaktanz
Z	Impedanz
φ	Phasenwinkel
95%KI	95% Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: D-Glukose in der pyranoiden Form	27
Abbildung 2: Fischerprojektion der D-Glukose	27
Abbildung 3: Glykolyse	28
Abbildung 4: Glykolyse	28
Abbildung 5: Single Breath Technik zur Gewinnung von Atemproben	29
Abbildung 6: H ₂ -Atemtest-Analysegerät mit aufgesetzter Perfusorspritze	31
Abbildung 7: D-Xylose in der Fischerprojektion	32
Abbildung 8: D-Xylose in der Haworth-Projektion	33
Abbildung 9: Abgabe der Atemproben in die Doppelkammerbeutel	34
Abbildung 10: Prinzip der Massenspektrometrie	35
Abbildung 11: IRIS-System mit Doppelkammerbeutel	36
Abbildung 12: PDR-Verlauf bei Kindern mit CF	59
Abbildung 13: PDR-Vergleich CF-Kinder mit und ohne antibiotischer Therapie, sowie mit antibiotischer Dauertherapie	59
Abbildung 14: PDR-Verlauf der gesunden Kinder	60
Abbildung 15: Darstellung der PDR während der ersten drei Stunden nach Gabe von ¹³ C-Xylose bei CF-Kindern mit bzw. ohne IBF und bei den gesunden Kindern	60
Abbildung 16: Vergleich Alter mit DOB der CF-Kinder bei 180 min	61
Abbildung 17: PDR _{max} während der Testdauer bei den CF-Kindern mit und ohne IBF	61
Abbildung 18: ROC-Analyse bei Erwachsenen ohne Mukoviszidose	62
Abbildung 19: PDR-Verlauf der Erwachsenen ohne Mukoviszidose	62

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Häufig verwendete H ₂ -Atemtests und ihre Indikationen	15
Tabelle 2: Anwendungsgebiete der ¹³ C-Atemtests	17
Tabelle 3: Daten der CF Kinder	22
Tabelle 4: Daten der gesunden Kinder	24
Tabelle 5: Daten der Erwachsenen mit zystischer Fibrose	24
Tabelle 6: Daten der Erwachsenen mit gastroenterologischen Erkrankungen	25
Tabelle 7: Demographische und klinische Daten der CF-Kinder und der gesunden Kinder	50
Tabelle 8: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der CF-Kinder	50
Tabelle 9: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der gesunden Kinder	51
Tabelle 10: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der Erwachsenen mit gastrointestinalen Beschwerden	52
Tabelle 11: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der CF-Erwachsenen	54
Tabelle 12: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration der Wiederholer	54
Tabelle 13: Einzelwerte PDR der Gruppe der CF-Kinder	54
Tabelle 14: Einzelwerte PDR der gesunden Kinder	55
Tabelle 15: Einzelwerte PDR bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden	56
Tabelle 16: Einzelwerte PDR bei den Erwachsenen mit CF	57
Tabelle 17: Einzelwerte PDR der Wiederholer	58

1. Einleitung

Patienten mit zystischer Fibrose scheinen einer erhöhten biologischen Suszeptibilität für die Entwicklung einer IBF zu unterliegen (Lewindon et al. 1998; de Lisle et al. 2006). Während tierexperimentelle Daten diese Beobachtungen bestätigen, sind Hinweise zur Prävalenz der IBF bei CF-Patienten bisher nur begrenzt vorhanden (Kerem et al. 2005). In Studien mit CF-Mäusen wurde eine durch die IBF vermehrt induzierte Expression proinflammatorischer Proteine in der Darmmukosa nachgewiesen. Durch antibiotische Therapie konnte die Mediatorendichte erheblich gesenkt werden. Vergleichbare Daten bei Menschen existieren bisher nicht (Kerem et al. 2005). Da die Quantifizierung der Bakteriendichte im Dünndarmaspirat aufgrund der aufwendigen und invasiven Technik in der Praxis nicht routinemäßig angewandt wird, erfolgt der diagnostische Nachweis einer IBF vor allem mit dem H₂-Glukose-Atemtest. Mit Hilfe von Atemtests lassen sich schonend und nichtinvasiv Aussagen über den Ablauf von Stoffwechselfvorgängen im menschlichen Körper machen. Anhand einer oral oder intravenös verabreichten Substanz, deren physiologischer Metabolisierungsweg bekannt ist, werden Funktionsabläufe des Stoffwechsels verfolgt und beurteilt. Sensitivität und Spezifität belaufen sich bei dem H₂-Glukose-Atemtest bei der Aufdeckung einer IBF auf 62%-91% bzw. auf 75%-100% (Kerlin P, Wong L 1988; Corazza et al. 1990). Der aufgrund seiner Strahlenbelastung in Deutschland nicht zugelassene ¹⁴C-Xylose-Atemtest zeigte in präliminären Studien eine Sensitivität und Spezifität von nahe 100% (54-100%), wobei die Sensitivität in größeren Studien auf 65%-95% festgelegt wurde (Rumessen et al. 1885; Riordan et al. 1995, Stein 2007). Der ¹³C-Xylose-Atemtest arbeitet mit einem stabilen Isotop und besitzt daher den Vorteil der fehlenden Radioaktivität.

Wenige Studien über die Anwendbarkeit dieses Isotopen-Atemtests bei der Diagnostik einer IBF wurden bisher durchgeführt. In diesen Arbeiten wurde eine Sensitivität nahe 100% und eine Spezifität von 67% (Dellert et al. 1997) erarbeitet, wobei King dem ¹³C-Xylose-Atemtest eine dem ¹⁴C-Xylose-Atemtest ähnliche Sensitivität und Spezifität zuschrieb (Rana t al. 2008; King et al. 1984).

Die vorliegende Studie vergleicht den ¹³C-Xylose-Atemtest mit dem Glukose-H₂-Atemtest hinsichtlich der Eignung zur Diagnostik einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung, vor allem bei Kindern mit zystischer Fibrose. Dadurch sollen weitere Fakten für die Anwendbarkeit der beiden Atemtests im gastroenterologischen Klinikalltag gesammelt werden. Zudem wollen wir die Häufigkeit einer IBF bei Patienten mit Mukoviszidose beleuchten.

1.1 Intestinale bakterielle Fehlbesiedelung (IBF)

Die intestinale bakterielle Fehlbesiedelung (IBF) ist definiert als ein Syndrom, welches durch Malabsorption charakterisiert ist. Diese entsteht infolge quantitativer ($> 10^5$ Keime/ml) und / oder qualitativer Übersiedelung des Dünndarmes mit Bakterien. Intraluminale Maldigestion oder zelluläre Malabsorption infolge geschädigter Epithelzellen der Darmzotten spielen bei der Pathogenese eine entscheidende Rolle. Anaerobier schädigen Epithelien durch direkte Adhäsion und Endotoxinproduktion, aerobe Keime durch Bildung von Zellen schädigender Enzymen und Stoffwechselprodukten (Stein 2007). Als eine bakterielle Fehlbesiedelung gilt quantitativ eine Keimzahl von $> 10^5$ Keimen/ml Jejunalaspirat (Corazza et al. 1990).

Die IBF kann klinisch in Form von Flatulenz, Diarrhö, Steatorrhö, Malnutrition, makrozytärer Anämie, Meteorismus, Osteomalazie, Leberschäden, Gewichtsverlust, Obstipation, Bauchschmerzen, Dermatitis und Gedeihstörungen bei Kindern in Erscheinung treten (Lin 2004; King und Tokes 1984).

Die physiologische Darmflora eines gesunden Menschen enthält 10-fach mehr intestinale Bakterien als eukaryote Zellen in dessen Organismus vorhanden sind (Stein JM und Schneider AR 2007). Diese Mikroflora verteilt sich hauptsächlich mit 10^{12} Keimen/g Stuhl auf das Kolon und mit 10^{5-9} Keimen/ml Darminhalt auf das terminale Ileum. Magen und proximaler Dünndarm sind nur mit bis zu 10^{4-5} Keimen/ml Aspirat besiedelt (Barbara et al. 2005; Quigley und Quera 2006; Husebye 2005; Gunnarsdottir et al. 2003). In der von Hayasi bezeichneten transient-physiologischen Dünndarmflora befinden sich beim Gesunden Lactobazillen, Enterokokken, Klebsiellen, grampositive Aerobier, fakultative Anaerobier sowie Hefen (Hayasi H 2005). Im Kolon siedeln physiologisch nichtsporenbildende Anaerobier (Bacteroides), Bifibacterium, Eubacterium, Propionobacterium (Hayasi et al. 2005; Bouhnik et al. 1999). Die enteralen Bakterien erfüllen wichtige Funktionen. Sie produzieren Vitamine wie Folsäure und Vitamin K, fermentieren Kohlenhydrate zu rückresorbierbaren Fettsäuren, hydrolysieren nicht resorbierbare Disaccharide, metabolisieren Medikamente und schützen den Wirt vor pathogenen Keimen (Barbara et al. 2005; Quigley und Quera 2006; Husebye 2005; Gunnarsdottir et al. 2003). Unterschiedliche Mechanismen halten die physiologische Mikroflora im Gleichgewicht. Die Darmmotilität, Zellen und Faktoren des Immunsystems, wie IgA, Magensäure, proteolytische Enzyme, die bakterizid wirkenden Gallensäuren, die Schleimbarriere der Mukosa und eine intakte Ileozökalklappe verhindern eine IBF beim Gesunden. Sind einzelne oder mehrere dieser Mechanismen gestört, kann sich eine IBF entwickeln. So kann eine Fehlbesiedelung mit vorwiegend anaeroben coliformen Keimen durch intestinale Stase, Hypo- bzw. Anazidität, gestörte immunologische

Faktoren oder extraintestinale Reservoirs verursacht werden (King et al. 1984; Lin 2004; Banwell et al. 1981). Kumar führt über 90% der IBF ursächlich auf eine gastrointestinale Motilitätsstörung zurück (Kumar et al. 1996). Motilitätsstörungen treten neurogen bedingt, nach Vagotomie, im Rahmen von Entzündungen, Blind-Loop-Syndrom, Strahlenschäden, Narkosen, Amyloidose und bei der Einnahme von Opioiden oder Anticholinergika auf. Darmpassagestörungen sind die Folge (Bjorneklett et al. 1983). Hypo- oder Anazidität des Magens können durch Magen-(teil-) resektion (Husebye 2005), Vagotomie oder chronische Einnahme von Antazida verursacht werden. Die antibakterielle Wirksamkeit sinkt durch den steigenden pH im Magen, worauf bis zu 1000-fach mehr Mikroorganismen den Magen passieren und den Dünndarm erreichen können. Neben der Anazidität wird die Abnahme von bakteriziden Gallensäuren als prädisponierender Faktor für eine IBF diskutiert (Madrid et al. 2007; Fried et al. 1994). Extraintestinale für eine IBF begünstigende Faktoren sind Alkoholismus, dekompensierte Leberzirrhose (Gunnarsdottir et al. 2003; Yang et al. 1988; Castiglione et al. 2000), nichtalkoholische Steatohepatitis, chronische Pankreatitis, Cholangitis, Immunschwächen, höheres Lebensalter, enterokolische Fisteln sowie Mukoviszidose. Die zystische Fibrose ist als prädisponierender Faktor erstmals im Zusammenhang mit den inflammatorischen Effekten einer IBF bei CF-Mäusen beschrieben worden (Norkina et al. 2004). Der bei CF-Patienten im Gastrointestinaltrakt produzierte zähe Schleim mit darauf folgender Obstruktion, verminderte Bildung von immunologischen Faktoren, generelle Malabsorption, sowie eine verminderte Darmmotilität spielen in der Pathogenese einer IBF eine wesentliche Rolle (Lewindon et al. 1998; de Lisle et al. 2006). So vermuten wir eine erhöhte Prädisposition für die Entwicklung einer IBF bei dieser Patientengruppe.

1.2 Diagnostik einer IBF

Der Goldstandard in der Diagnostik einer IBF ist das native Dünndarmaspirat mit anschließender Bakterienkultur. Dabei wird entweder endoskopisch oder mit einer Sonde unter Röntgenkontrolle ein Jejunalaspirat gewonnen (Corazza et al. 1990). Die Invasivität und die mögliche Kontamination des aspirierten Sekretes mit Mundflora stellen Nachteile dieses direkten diagnostischen Tests dar. Als indirekte diagnostische Methoden werden Atemtests angewandt. Sie werden als indirekt bezeichnet, da sie auf der Messung der bakteriellen Stoffwechselprodukte und nicht der Bakterien selbst beruhen. Es kommen der $^{14}\text{CO}_2$ -D-Xylose-Atemtest, der Glukose- H_2 -Atemtest, der Laktulose- H_2 -Atemtest und der $^{14}\text{CO}_2$ -

Glykocholat-Atemtest zum Einsatz, wobei der Glukose-Atemtest am häufigsten angewandt wird. Die im Atemtest verabreichte Dosis von 80g Glukose führt ohne gleichzeitig bestehende Dünndarmresektion nicht zu einer Malabsorption. Somit ist der Test ein guter Indikator für eine IBF. Zudem ist er nicht invasiv und im klinischen Alltag einfach durchzuführen.

Der Einsatz des radioaktiven Isotops ^{14}C -D-Xylose konnte sich aufgrund von Strahlenbelastung in der Diagnostik der IBF in Deutschland nicht durchsetzen, obwohl ihm hohe Sensitivität und Spezifität (Sensitivität: 65-95%; Spezifität: 54-100%) zugeschrieben werden (Stein 2007; Rumessen et al. 1985; Riordan et al. 1995). Der ^{13}C -D-Xylose-Atemtest wird mit dem stabilen Isotop ^{13}C -D-Xylose durchgeführt. Nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung eignet er sich zur diagnostischen Anwendung. Die hohen Substratkosten (Dellert et al. 1997) und fehlende Standardisierung sowie Referenzwerte sind der Grund, dass sich dieser Test noch nicht im klinischen Alltag etablieren konnte. (Dellert et al. 1997; Lim et al. 1993). Somit stehen derzeit vorwiegend H_2 -Atemtests, wie der H_2 -D-Glukose- und der Laktulose-Atemtest im Mittelpunkt der Diagnostik einer IBF. In Europa und Asien wird vorzugsweise der Glukose- H_2 -Atemtest angewandt, in Nordamerika der Laktulose-Atemtest (Walters et al. 2005; Rumessen et al. 1995; Kerlin et al. 1988). Dem Glukose- H_2 -Atemtest wird in Studien eine Sensitivität von 62% - 91% und eine Spezifität von 75% -100% zugeschrieben (Kerlin et al. 1988; Kerem et al. 2005).

1.3 Geschichte der Atemtestdiagnostik

Diagnostische Atemtests werden seit über 20 Jahren zur Untersuchung von Stoffwechselvorgängen im menschlichen Körper angewandt. Die Atemtests basieren auf Messung von H_2 und CO_2 in der Atemluft. 1884 beschrieben erstmals Kuntz und Tacke das Vorkommen von Wasserstoff und Methan in der Atemluft von Kaninchen. Sie erklärten die Entstehung dieser Gase durch bakterielle Fermentation im Gastrointestinaltrakt. Durch die Entwicklung von Messsystemen wie die Gaschromatographie oder die elektrochemische Zelle wurde die quantitative Bestimmung der Gase in der Atemluft möglich. Nach oraler oder intravenöser Gabe einer Substanz mit bekanntem Stoffwechselweg können Stoffwechselvorgänge durch Analyse der Ausatemluft beurteilt werden. Atemtests stellen somit eine nichtinvasive diagnostische Methode zur Beurteilung von Enzym- und Organfunktionen und Transportvorgängen in vivo dar. In der Gruppe der H_2 -Atemtests kommen der H_2 -Glukose-Atemtest in der Untersuchung auf bakterielle Fehlbesiedelung und der H_2 -Laktulose-Atemtest bei der Bestimmung der oroökalen Transitzeit zum Einsatz. Zur

Diagnostik einer Helicobacter-pylori Infektion wird häufig der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest angewandt (Stein et al. 2005; Braden et al. 1999).

1.4 H_2 -Atemtests

1.4.1 Prinzip der H_2 -Atemtests

H_2 -Atemtests beruhen auf der Fähigkeit der mikrobiologischen Flora im menschlichen Kolon mit Hilfe einer Formiathydrogenlyase unter CO_2 - und Wasserstoffbildung Kohlenhydrate abzubauen. Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage naszierenden freien Wasserstoff zu bilden, da dieser in der Atmungskette direkt in Wasser umgewandelt wird. Die Ausatemluft enthält etwa 1-5 (10) ppm Wasserstoff (die Troposphäre enthält lediglich etwa 0,575 ppm Wasserstoff). Im menschlichen Organismus produzieren also zu 99% die anaeroben Bakterien im Rahmen der Verdauung organischer Substanzen Wasserstoff, CO_2 und Methan. Die Konzentration der Gase in der Expirationsluft spiegelt somit deren Produktion im Magen-Darm-Trakt sehr genau wider (Stein et al. 2005; Lembcke et al. 1983; Levitt MD 1974). Nach der oralen Gabe eines Kohlenhydrates wie Glukose wird die Wasserstoffkonzentration in der Exhalationsluft über einen definierten Zeitraum gemessen. Geeignet zur Messung einer IBF sind hierfür Substrate, deren geschwindigkeitsbestimmender Schritt die bakterielle Aufspaltung ist (Stein 2007).

Beim Gesunden wird Glukose noch vor dem Erreichen des Kolons vollständig resorbiert. Wenn unverdaute Kohlenhydrate das Kolon erreichen, werden diese von der dort ansässigen Bakterienflora in weniger als 5 min metabolisiert. Das kleine Wasserstoffmolekül ist gut diffusibel, löst sich aber schlecht im Blut und besitzt aufgrund des niedrigen atmosphärischen Gehaltes an Wasserstoff eine hohe Clearancerate bei der Alveolarpassage. Somit spiegelt sich die intestinale H_2 -Produktion unmittelbar in der H_2 -Ausatmung wider.

Ist die Passagezeit durch den Dünndarm verkürzt oder die Resorption gestört, gelangt nicht vollständig resorbierte Glukose in den Dickdarm und wird dort unter Produktion von Wasserstoff von den Bakterien verdaut. Der Wasserstoff gelangt über Diffusion durch die Darmwand in das Kapillarblut. Ebenfalls über Diffusion passiert er die Kapillarwand der Lunge und erreicht bei einmaliger Passage fast zu 100% die Alveolarluft (Calloway et al. 1968, Lembcke et al. 1983). Hier wird er über die Atemluft abgeatmet, über einen definierten Zeitraum gemessen und in der Einheit ppm angegeben. Gründe für eine erhöhte Wasserstoffkonzentration können Malabsorption und -digestion von Kohlenhydraten (z.B.

Disaccharidasemangel), physiologische Malabsorption von komplexen Kohlenhydraten wie Stärke, Genuss von ballaststoffreicher Kost oder Zuckerersatzstoffen, veränderte orozökale Transitzeit (z.B. Kurzdarmsyndrom) sowie eine IBF im Dünndarm sein (Stein J 2005).

1.4.2 Anwendungsgebiete der H₂-Atemtests

Erste Anwendungen von H₂-Exhalationstests dienten zur Erforschung von gasbildenden Bestandteilen in Nahrungsmitteln (Calloway et al. 1968).

Heute werden Wasserstoff-Atemtests in der Medizin insbesondere für die Diagnostik von Laktoseintoleranz, IBF, Malabsorption und Maldigestion verwendet. Durch Gabe der entsprechenden Zucker, wie Glukose, Laktose oder Fruktose können die entsprechenden Maldigestionssyndrome festgestellt werden. Zudem werden auch unverdauliche Oligosaccharide wie Laktulose und Inulin zur Bestimmung der orozökalen Transitzeit eingesetzt (Tab. 1).

Tabelle 1: Häufig verwendete H₂-Atemtests und ihre Indikationen

Art des H₂-Atemtests	Indikationen
H ₂ -Glukose-Atemtest	Bakterielle Fehlbesiedelung (IBF)
H ₂ -Fruktose-Atemtest	Fruktosemalabsorption
H ₂ -Xylose-Atemtest	Malabsorption
H ₂ -Laktulose- und Inulin-Atemtest	Bestimmung der orozökalen Transitzeit
H ₂ -Laktose-Atemtest	Laktosemalabsorption

1.5 ¹³C-Atemtests

1.5.1 Geschichte und Prinzip der ¹³C-Atemtests

Dodds führte erstmals 1920 diese Atemanalyse mittels Isotopen-Atemtest durch. Er beschrieb Anstiege des pCO₂ nach den Mahlzeiten, die sich bei Gesunden von dem Anstieg bei Personen mit gastrointestinalen Erkrankungen unterschieden. 1973 wandten dann Lacroix und Kollegen den ¹³C-Atemtest zur Diagnostik gastrointestinaler Krankheiten an (Lacroix et al. 1973; Stein et al. 2005). Lange Zeit kamen ¹⁴C-Isotope in der Medizin vorwiegend bei der Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion zum Einsatz. Da diese Isotope instabil und somit radioaktiv sind, werden sie aufgrund des Strahlenschutzgesetzes in Deutschland nicht verwendet. Ursprünglich wurde das ¹⁴CO₂ mittels sehr aufwendiger Methoden, nämlich der alkalischen Präzipitation als Ba¹⁴CO₃ oder der kontinuierlichen Messung der gesamten ¹⁴CO₂ Ausatmung bestimmt (Stein et al. 2005; Lembcke und Caspary 1983). Nach Einführung der praktikablen Intervallmesstechnik von CO₂ durch Abt und Schuchting 1966, welche 1971 von Fromm und Hofmann übernommen wurde, hielt die Atemtestmethode mit Isotopen in den klinischen Alltag zur Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen Einzug (Lembcke und Caspary 1983). Einen weiteren Fortschritt in den letzten Jahrzehnten brachte die Entwicklung der stabilen ¹³C-Isotope, mit denen Stoffwechselfvorgänge und Funktionsabläufe im menschlichen Organismus schonend und nichtinvasiv beurteilt werden können. Mit dem am häufigsten angewandten ¹³C-Isotopentest, dem ¹³C-Harnstoff-Atemtest kann seit 1987 das Vorliegen einer Helicobacter pylori Infektion nachgewiesen werden (Stein et al. 2005; Swart et al. 1998; Lembcke und Caspary 1983). Durch den Vorteil der nichtinvasiven sogenannten „No-touch-Funktionsdiagnostik“ gewinnen auch andere ¹³C-Isotope in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik in der Inneren Medizin sowie in der Pädiatrie zunehmend an Bedeutung (Tab. 2). Der Proband erhält oral oder intravenös eine mit einem Kohlenstoffisotop markierte Substanz, welche auch „Tracer“ genannt wird. In der Atemluft ist nach Metabolisierung des Tracers das Kohlenstoffisotop im CO₂ wieder nachweisbar. Ein Substrat eignet sich nur dann, wenn die zu messende gastrointestinale Funktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Isotopen-Atemtest ist. Beim ¹³C-Xylose-Atemtest ist die Metabolisierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Alle anderen Stoffwechselfvorgänge dagegen laufen bedeutend schneller ab und können vernachlässigt werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist Substrat spezifisch. So gibt die ¹³CO₂- bzw. ¹⁴CO₂-Exhalation beim ¹⁴C-Laktose-Atemtest die Resorptionsleistung an, die ¹⁴CO₂-Exhalation beim ¹³C-Aminopyrin-Atemtest gibt Auskunft über die Metabolisierung in der

Leber. Beim ^{13}C -Harnstoff-Atemtest spiegelt die Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft den Einfluss von Bakterien auf die verabreichte Substanz wider (Stein et al. 2005).

Ein Analysegerät errechnet den Massenunterschied im Isotopenverhältnis von vorherrschend natürlich vorkommendem ^{12}C -Kohlendioxid zum zugeführten ^{13}C -Kohlendioxid. Das ^{13}C -Isotop kommt in der Natur nur in äußerst geringem Maße physiologisch vor. Pflanzen produzieren bis zu maximal 1,09% ^{13}C -Kohlenstoff (Swart et al. 1998). Bis zur Einführung der nichtdispersiven Isotopenselektiven Infrarotspektroskopie (NDIRS) diente das aufwendige Massenspektrometer (isotope ratio mass spectrometry, IRMS) der Analyse des Isotopenmassenverhältnisses. Hierbei wurden die Isotope $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ in einem Magnetfeld ionisiert und nachfolgend ihren unterschiedlichen Massen zufolge voneinander getrennt. Die NDIRS Methode nutzt dagegen die unterschiedlichen Absorptionsspektren der Isotope $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ für Licht aus. In mehreren Studien konnte die Genauigkeit der Methode NDIRS aufgezeigt werden. Eine zufriedenstellende Korrelation der neueren Methode mit den Ergebnissen der Standardmethode IRMS besteht (Braden et al. 1999).

1.5.2 Anwendungsbereiche der ^{13}C -Atemtests

In der medizinischen Diagnostik kommen ^{13}C -Substrate in folgenden Bereichen zum Einsatz:

Tabelle 2: Anwendungsgebiete der ^{13}C -Atemtests

Test	Testsubstanz/Isotop
Helicobacter pylori-Nachweis	^{13}C -Harnstoff
Magenentleerung fester Phasen	^{13}C -Octanoat
Magenentleerung flüssiger Phasen	^{13}C -Acetat
Orozökale Transitzeit	^{13}C -Lactoseureid
Exokrine Pankreasfunktion	^{13}C -gemischte Triglyceride ^{13}C -Triolein ^{13}C -Tripalmitin ^{13}C -Hiolein ^{13}C -Cholesterinoctanoat ^{13}C -Protein ^{13}C -Stärke
bakterielle Fehlbesiedelung (IBF)	^{13}C -Xylose

1.6 Zystische Fibrose

Die zystische Fibrose ist definiert als hereditäre Stoffwechselerkrankung, die aus einer Störung des transmembranösen Elektrolyttransports an Schleimhaut- sowie Drüsengangepithelien resultiert. Sie manifestiert sich im Bereich des Bronchialsystems, des Gastrointestinaltraktes, im Bereich der Schweißdrüsen, des Pankreas, des Urogenitaltraktes und des hepatobiliären Systems (Stein 2007). Im Lateinischen bedeutet „Mucus“ Schleim und „viscidus“ zäh oder klebrig. Faber benannte 1944 wegen des von ihm beobachteten generalisierten zähen Eindickens der Sekrete bei einer bestimmten Patientengruppe die Erkrankung Mukoviszidose (Faber 1944). Das Synonym zystische Fibrose geht auf Dorothy Anderson zurück, der 1938 seine Autopsieergebnisse veröffentlichte. Hierin beschrieb er eine bei einer Gruppe von Kindern vorkommende fibrotische Zerstörung von Lunge und Pankreas (Anderson 1938). Die zystische Fibrose ist die häufigste hereditäre Stoffwechselerkrankung hellhäutiger Menschen. Auf 2500 Geburten erkrankt ein Neugeborenes in Europa und den USA. Etwa 4% der deutschen Bevölkerung sind heterogene Genträger. Derzeit sind etwa 70000 Menschen weltweit betroffen (Minasian et al. 2005; Ratjen et al. 2003; Griesenbach et al. 2004). Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessiv vererbare Mutation des CFTR-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 7 (Tsui et al. 1985; Rowe et al. 2005). Genprodukt dieses Gens ist das CFTR-Protein. Bisher sind Dank der Mutationsanalyse über 1000 Sequenzvarianten nachgewiesen, von denen 350 mit klinischen Symptomen einhergehen. Mit 70% ist die häufigste Mutation die Delta F508-Mutation. Delta F508 bezeichnet den durch eine Deletion von 3 Basenpaaren verursachten Ausfall der Aminosäure Phenylalanin (F) in Position 508 des Proteins (Tsui 1985; Ratjen et al. 2003, Grosse et al. 2004). Sogenannte „modifier genes“ können zusätzlich durch Polymorphismus zu unterschiedlich ausgeprägten klinischen Bildern führen (Davies et al. 2005). Das CFTR-Protein regelt den transmembranösen Elektrolyttransport durch Ionenkanäle in Epithelien. Die bei Mukoviszidose bestehende Funktionsstörung dieser Ionenkanäle führt zur Abnahme der Na^+ - und Cl^- -Konzentration im Lumen des Bronchialsystems und des Gastrointestinaltraktes. Der dadurch verminderte Wassereinstrom lässt die Sekrete zähflüssig und viskös werden. Durch gestörte Cl^- -Rückresorption und Na^+ -Resorption in den Schweißdrüsen kommt es zu Hypersekretion von Cl^- und Na^+ (Minasian et al. 2005; Farrel et al. 1996; LeGrys et al. 2001). Diese generalisierte Dysfunktion der Ionenkanäle betrifft exokrine muköse Drüsen in den Bronchien und im Verdauungstrakt mit teilweise schweren daraus resultierenden Komplikationen (Brennan et al. 2002). Im Atemwegsystem kommt es zu rezidivierenden

Infekten aufgrund chronischer Verschleimung. Das visköse, eiweißreiche Sekret bietet einen guten Nährboden für Bakterien. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* und *Stenotrophomonas maltophilia* zählen zum Keimspektrum bei CF-Patienten (Brennan et al. 2002; Ratjen et al. 2003). Der Schleim verlegt zudem die kleinen Bronchien, was auf Dauer zu Atelektasenbildung führen kann. Die sich aufgrund des chronischen Lungenleidens entwickelnde Lungeninsuffizienz ist mit über 90% die häufigste Todesursache bei CF-Patienten (Grosse et al. 2004).

Im Verdauungstrakt kommt es durch einen Mangel an Verdauungsenzymen zu intestinaler Maldigestion und Malabsorption. Kinder fallen oft durch mangelnde Gewichtszunahme und gestörtem Gedeihen auf. Leberzirrhose und Pankreasfibrose entstehen durch Obstruktion mit Sekret, gefolgt von zystischen Erweiterungen und fibrösen bzw. zirrhotischen Gewebsumwandlungen. Mit 90% Vorkommen stellt die Pankreasfibrose eine der häufigsten gastrointestinalen Erscheinungen bei CF-Patienten dar (Ratjen et al. 2003; Grosse et al. 2004; Massie et al. 2004). Aus der gestörten exokrinen Pankreasfunktion resultieren chronische Durchfälle, Maldigestion, Mangelernährung und Verdauungsstörungen. Bei einer endokrinen Pankreasfunktionsstörung kommt es zu einem Diabetes mellitus (Ratjen et al. 2003; Rowe et al. 2005; Boehler et al. 2003). Das im Darm produzierte zähe Sekret kann bereits im Neugeborenenalter in 10-15% der Fälle zu einem Mekoniumileus führen (Ratjen et al. 2003; Davies et al. 2004; Massie et al. 2004). Da die Sekrete der Geschlechtsorgane auch pathologisch verändert sind, tritt bei Erkrankten teils Unfruchtbarkeit auf.

Der Goldstandard in der Diagnose der zystischen Fibrose ist der sogenannte Pilocarpin-Iontophorese-Test, welcher 1959 von Gibson und Cooke entwickelt wurde (Gibson 1998). Natrium- und Chloridwerte über 60 mmol/l bei Kindern (> 90 mmol/l bei Erwachsenen) im Schweiß sind für eine zystische Fibrose beweisend. Auch ein Screening-Test ist möglich, bei dem Trypsinogen im Neugeborenenblut bestimmt wird. Vorgeburtlich besteht die Möglichkeit, mit genetischen Methoden das betroffene CFTR-Gen im Fruchtwasser mit 95%-iger Sicherheit nachzuweisen (Parad et al. 2005).

Die Therapie der Mukoviszidose ist symptomatisch. Sie besteht aus Physio- und Atemtherapie, Mukolyse, Bronchospasmolyse, Inhalationen, sowie antibiotische Therapie. Die Substitution von fettlöslichen Vitaminen und Pankreasenzymen, Ursodesoxycholsäure bei biliärer Zirrhose ist üblich (Davis 2006). In fortgeschrittenen Krankheitsstadien besteht die Möglichkeit einer Lungentransplantation. Neben den führenden klinischen Problemen Pankreasinsuffizienz und pulmonalen Komplikationen wird eine Prädisposition für eine IBF bei CF Patienten beobachtet. Mit 32% beschrieb 1998 Lewindon et al. die Prävalenz einer IBF bei Patienten mit CF im Vergleich zu 7% bei der gesunden Kontrollgruppe (Lewindon et

al. 1998). In Studien mit CF-Mäusen konnte sowohl die Prädisposition für eine IBF, als auch eine gesteigerte Expression von proinflammatorischen Enzymen bei den CF-Mäusen nachgewiesen werden. Nach antibiotischer Therapie zeigte sich eine deutliche Reduktion der IBF. Ebenfalls ging die Expression proinflammatorischer Enzyme im Darm zurück (Norkina 2004). Patienten mit zystischer Fibrose leiden im Vergleich zum Gesunden vermehrt an Infektionen im Bronchial- sowie im Gastrointestinaltrakt. Ursächlich hierfür werden die verminderte Bildung bzw. Aktivität von Abwehrstoffen wie Lysozym, Laktoferrin, Phospholipase A₂ und Defensinen, die durch zähen Schleim verminderte mukoziliäre Clearance und die vermehrte Bildung von proinflammatorischen Zytokinen angesehen. Durch die Erkrankung gestörte Funktionen innerhalb des hepatobiliären Systems bringen eine verminderte enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren mit sich, einerseits durch reduzierte hepatische Sekretion, andererseits durch eingeschränkte enterale Resorption. Dies schwächt wiederum das intestinale Abwehrsystem durch Verlust von bakterizid wirkenden Gallensäuren (Stein 2007).

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, die Prädisposition von CF-Patienten für die Entwicklung einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung zu erarbeiten. Hierzu führten wir den H₂-Glukose-Atemtest und den ¹³C-Xylose-Atemtest kombiniert durch, wobei wir die beiden Atemtests in Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnostik einer IBF miteinander verglichen. Bisher existieren wenige Studien zur Eignung des ¹³C-Xylose-Atemtest in der Diagnostik einer IBF (Dellert et al. 1997; Lim et al. 1993). Da der H₂-Glukose-Atemtest durch einzelne Faktoren beeinflusst werden kann und D-Xylose-Atemtests bisher gute Ergebnisse in der gastroenterologischen Diagnostik erbracht haben, sollen in dieser Studie weitere Hinweise zur Eignung der Isotopen Atemtests – hier der ¹³C-Xylose-Atemtest - gesammelt werden (Lembcke et al. 1983; Levitt et al. 1974).

3. Probanden, Materialien und Methoden

Im Zeitraum Frühjahr 2005 bis Herbst 2006 wurden in der Mukoviszidose-Ambulanz und in der Gastroenterologie am Uniklinikum Frankfurt am Main der H₂-Glukose- und der ¹³C-D-Xylose-Atemtest kombiniert durchgeführt und die Atemtestdaten erhoben. Die kombinierte Durchführung ist wegen fehlender Beeinflussung der beiden Atemtests untereinander gut

durchführbar (Rolston 1989). In seiner Studie verabreichte Rolston Probanden gleichzeitig D-Xylose und D-Glukose. Das Ergebnis zeigte bei klinisch üblicher Dosis der Glukose keine Beeinflussung der Xylose-Resorption im Dünndarm.

3.1 Zusammensetzung der Probandengruppen

40 an zystischer Fibrose erkrankte Kinder (22 Jungen, 18 Mädchen; mittleres Alter 12,5 Jahre; 4-18 Jahre) aus der Mukoviszidose-Ambulanz an der Uniklinik Frankfurt am Main nahmen an den kombinierten Atemtests teil. Außerdem stellten 10 gesunde Kinder (7 Jungen, 3 Mädchen; mittleres Alter 10 Jahre; 6-15 Jahre), 28 Erwachsene mit zystischer Fibrose (18 Männer, 10 Frauen; mittleres Alter 31,9 Jahre; 20-63 Jahre) und 69 Erwachsene Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen (36 Männer, 33 Frauen; mittleres Alter 45,8 Jahre; 18-76 Jahre) weitere Probandengruppen dar. Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt (No.19/06) anerkannt und nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Minderjährige nahmen in Begleitung eines Erziehungsberechtigten an dem Atemtest teil. Ebenfalls wurden alle Probanden vor dem Test ausführlich über den Ablauf des Tests aufgeklärt.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nicht nüchterne sowie an Fieber oder anderen akut aufgetretenen Erkrankungen leidende Probanden durften nicht an dem Atemtest teilnehmen. Ebenso Probanden, die sich in den 4 letzten Wochen vor dem Testtermin einer Koloskopie oder einer Kolonlavage unterzogen hatten. Bei Patienten mit CF war die Einnahme von Antibiotika aufgrund der oft chronischen Medikation kein Ausschlusskriterium, während eine Antibiose innerhalb der vergangenen 4 Wochen vor dem Atemtest bei den anderen Personen zum Ausschluss führte. Die Teilnahme war nur bei guter Mitarbeit möglich.

3.1.2 Anamnestisch und spirometrisch erhobene Daten

Bei allen Patienten wurden Gewicht, Größe, Alter und Erkrankungen erfragt (Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6). Eine Medikamentenanamnese wurde erhoben. Kinder mit zystischer Fibrose absolvierten eine Lungenfunktionsprüfung, bei der die FVC, die FEV₁ und die MEF₂₅ notiert wurden. Ein 4-jähriges Kind nahm aufgrund mangelnder Mitarbeit nicht an der Lungenfunktionsprüfung teil. Die FVC gibt die forcierte Vitalkapazität an. Sie stellt das maximal mobilisierbare Lungenvolumen dar, welches bei schneller Expiration nach vorausgegangener maximaler Inspiration wieder ausgeatmet werden kann. FEV₁ steht für das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde, also für das Volumen, das nach langsamer tiefst möglicher Einatmung in der ersten Sekunde mit maximaler Anstrengung schnellstmöglich ausgeatmet werden kann. Beurteilt wird der auf die Vitalkapazität bezogene relative Wert in Prozent. Der FEV₁-Wert wird auch Atemstoß- oder Tiffeneau-Wert genannt. MEF₂₅ bezeichnet den maximalen expiratorischen Spitzenfluss (flow) bei 25% der Vitalkapazität, wenn also 75% des Vitalkapazitätswolumens bereits abgeatmet sind. Eine isolierte Verminderung der MEF₂₅ spricht für eine periphere Obstruktion der kleinen Atemwege. Eine verminderte FVC ist typischerweise bei restriktiven Ventilationsstörungen zu finden. Stärkere obstruktive Störungen zeigen aber auch infolge der Zunahme des Residualvolumens und daraus resultierender Abnahme der Vitalkapazität dieses Symptom. Die Abnahme der FEV₁ kann verursacht sein durch Obstruktion oder Atemmuskelschwäche. Die alters-, geschlechts- und gewichtsentsprechenden Standardwerte der Lungenfunktionsprüfung sind in der Software des Spirometrieapparates gespeichert. Hierzu werden die von den Patienten erreichten Werte ins Verhältnis gesetzt und in Prozentzahlen angegeben.

3.1.3 Kinder mit zystischer Fibrose

Tabelle 3: Daten der CF Kinder (Mittelwerte und Spannweite)

Anzahl	40
Geschlecht	21 Jungen 19 Mädchen
Mittleres Lebensalter [Jahre]	12,5(4-18)
Mittleres Gewicht [kg]	37,2 (16,4-65)

Mittlerer BMI [kg/m²]	17,6 (13,5-23,9)
Perzentile auf BMI bezogen [%]	35 (1-87)
Medikamente:	
Antibiotikum Dauertherapie	17 (42,5%)
- Cefalosporin 2. Generation	13 (33%)
- Makrolid	4 (10%)
Antibiose im Zeitraum 4 Wochen vor Test	11 (27,5%)
- Cefalosporine	5 (12,5%)
- Ciprofloxacin	3 (7,5%)
- Amoxicillin/Clavulansäure	2 (5%)
- Azithromycin	1 (2,5%)
Keine Antibiotikum-Therapie	12 (30%)
Protonenpumpeninhibitor	1 (2,5%)
Orale Substitution von Pankreasenzymen	37 (93%)
Erkrankungen:	
Exokrine Pankreasinsuffizienz	37 (92,5%)
Diabetes mellitus nicht insulinpflichtig	1 (2,5%)
Mekoniumileus nach der Geburt	4 (10%)
Spirometrie:	
FVC [%]	97,2 (43,2-226)
FEV₁ [% predicted]	99,4 (34,3-146)
FEF₂₅ [% predicted]	55,8 (9,6-126)
Mutationen:	
Homozygot ΔF508	13 (32,5%)
Compound ΔF508	19 (47,5%)
Heterozygot N1303K	1 (2,5%)
Sonstige	7 (17,5%)

3.1.4 Gesunde Kinder (Kontrollgruppe)

Tabelle 4: Daten der gesunden Kinder (Mittelwerte und Spannweite)

Anzahl	10
Geschlecht	7 Jungen 3 Mädchen
Mittleres Alter [Jahre]	10 (6-15)
Mittleres Gewicht [kg]	38,5 (22-60)
Mittlerer BMI	15,9 (14,1-22,9)
Perzentilen auf BMI bezogen [%]	49 (43-60)

3.1.5 Erwachsene mit zystischer Fibrose

Tabelle 5: Daten der Erwachsenen mit zystischer Fibrose (Mittelwert und Spannweite)

Anzahl	28
Geschlecht	17 Männer 11 Frauen
Mittleres Alter [Jahre]	31,9 (20-63)
Mittleres Gewicht [kg]	64,3 (49-108)
Mittlerer BMI [kg/m²]	21,9 (17,5-37,8)
Medikamente:	
Protonenpumpeninhibitor	4 (14%)
Antibiose innerhalb 4 Wochen vor Test	6 (22%)
Antibiotikum Dauertherapie	14 (50%)
Erkrankungen:	
Exokrine Pankreasinsuffizienz	25 (89%)
Zustand nach Lungen-Transplantation	2 (7%)
Diabetes mellitus	7 (25%)
- insulinpflichtig	4 (14%)
- nicht insulinpflichtig	3 (11%)
Mekoniumileus	5 (18%)
Mutationen:	
Homozygot Δ F508	10 (35,7%)

Heterozygot Δ F508	7 (25%)
Mutation unbekannt	8 (28,6%)
Weitere Mutationen	3 (10,7%)

3.1.6 Erwachsene mit gastroenterologischen Erkrankungen

Tabelle 6: Daten der Erwachsenen mit gastroenterologischen Erkrankungen (Mittelwert und Spannweite)

Anzahl	69
Geschlecht	36 Männer 33 Frauen
Mittleres Alter [Jahre]	47 (18-76)
Mittleres Gewicht [kg]	70,6 (39-117)
Mittlerer BMI [kg/m²]	23 (16,3-34,2)
Medikamente:	
Protonenpumpeninhibitor	12 (17,4%)
Erkrankungen (Mehrfachnennungen möglich):	
Diabetes mellitus	2 (2,9%)
- insulinpflichtig	1 (1,5%)
- nicht insulinpflichtig	1 (1,5%)
CED	12 (17,4%)
- M. Crohn	9 (13%)
- Colitis ulcerosa	3 (4,4%)
Reizdarmsyndrom	9 (13%)
Diarrhö	11 (15,9%)
Unklare Oberbauchbeschwerden	12 (17,4%)
GERD	14 (20,3%)
Sprue	4 (5,8%)
Chronische Pankreatitis	3 (4,4%)
Laktose-, Fruktoseintoleranz	5 (7,3%)

3.2 Durchführung der Atemtests

Die beiden Atemtests wurden unter Beachtung bewährter Empfehlungen kombiniert durchgeführt (Romagnuolo et al. 2002). Zu jedem Messzeitpunkt wurden 2 aufeinander folgende Atemproben gewonnen. Zunächst gaben die Probanden eine Nüchtern-Atemprobe ab. Sie hatten ab dem Abend des Vortages nicht mehr gegessen und geraucht und ab 22 Uhr nichts mehr getrunken. Die Kost am Tag zuvor sollte möglichst wenige Kohlenhydrate enthalten haben und ballaststoffarm gewesen sein. Nach der Nüchtern-Atemprobe erhielten die Kinder in 400 ml kohlenstofffreie, ungesüßte Flüssigkeit gelöste 2g/kg Körpergewicht (maximal 80 g) D-Glukose und 50 µg 1,2-¹³C]-D-Xylose. Die Glukose wurde von Merck KGaA aus Darmstadt, (Deutschland) und die ¹³C-D-Xylose aus den Cambridge Isotope Laboratories Inc. aus Andover (USA) bezogen. Sowohl die Kinder mit Mukoviszidose als auch die gesunde Kontrollgruppe nahmen 4 Stunden an dem Atemtest teil. Lewindon empfahl diesen Zeitraum nicht zu unterschreiten, da bei Patienten mit Mukoviszidose die orozökale Transitzeit häufig verlängert ist. Würde ein geringerer Zeitumfang gewählt könnten Patienten trotz IBF nicht als pathologisch erfasst werden (Lewindon et al. 1996). Die Erwachsenen erhielten 80 g Glukose und 100 µg ¹³C-markierte Xylose, die in 400 ml kohlenstofffreie, ungesüßte Flüssigkeit eingerührt wurden. Die Zuckerlösung musste innerhalb von 5 Minuten getrunken werden, woraufhin die Zeitmessung begann. Für die nächsten 4 Stunden wurden alle 30 Minuten Atemproben gewonnen (Stein et al. 2005). Die Erwachsenen absolvierten einen 2-stündigen H₂-Glukose- und einen 3-stündigen ¹³C-Xylose-Atemtest. Während der Testzeit durfte nicht gegessen, getrunken oder geraucht werden. Auch Kaugummi kauen und der Verzehr von Bonbons war untersagt. Die Probanden sollten während des Testes körperliche Anstrengung vermeiden (Wilberg et al. 1990). Die Atemproben des H₂-Glukose-Atemtests wurden mit Hilfe des elektrochemischen Analysegerätes Stimotron Medical auf den Wasserstoffgehalt hin analysiert. Die Ergebnisse wurden in ppm angegeben. Die Analyse der Ergebnisse des ¹³C-Xylose-Atemtests erfolgte mit dem IRIS-System der Firma Wagner Analysetechnik aus Bremen. Das Funktionsprinzip stützt sich bei diesem Gerät auf die nichtdispersive Infrarot-Spektroskopie. Aus dem „Delta over the baseline“-Wert DOB [δ‰] wurde die stündlich ¹³C-Rate PDR [%¹³C/h] errechnet. Bei dem H₂-Glukose-Atemtest wurden sowohl Anstiege von mehr als 20 ppm über dem Ausgangswert und Ausgangswerte, die bereits 20 oder mehr ppm zählten, als pathologisch bewertet.

3.3 Der H₂-Glukose-Atemtest

3.3.1 D-Glukose

D-Glukose mit der Summenformel C₆H₁₂O₆ wird auch Traubenzucker oder Dextrose (lateinisch: „dexter“ = rechts) genannt. Das Monosaccharid zählt mit seinen sechs Kohlenstoffatomen zu der Gruppe der Hexosen (Abb. 2). Am ersten Kohlenstoffatom besitzt die D-Glukose eine Aldehydgruppe und wird somit zu den Aldosen gerechnet. Durch eine intramolekulare Halbacetalbildung entsteht eine Ringform (Abb. 1). Das farblose Pulver ist ein wichtiger Energielieferant für den menschlichen Organismus. Der Stoffwechsel des Menschen baut die Glukose nach kompletter Resorption im Dünndarm im Rahmen der Glykolyse (Abb. 3 und 4), der oxidativen Decarboxylierung und des Citratzyklus vollständig zu Wasser und Kohlendioxid ab.

Abbildung 1: D-Glukose in der pyranoiden Form

(www.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:GNU_Free_Documentation_License)

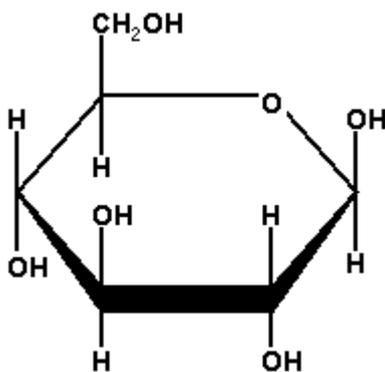
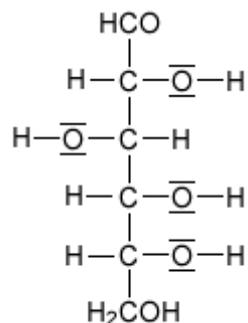


Abbildung 2: Fischerprojektion der D(+)-Glukose (<http://www.biologie.de/biowiki/Glucose>)



Fischerprojektion D(+)-Glukose

Abbildung 3: Glykolyse (www. Scivit.de/glossar/biochemie/glykolyse.gif)

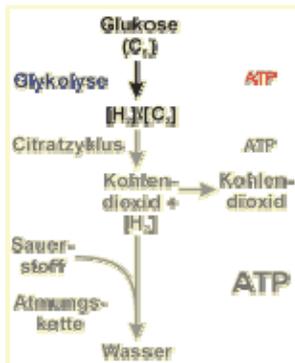
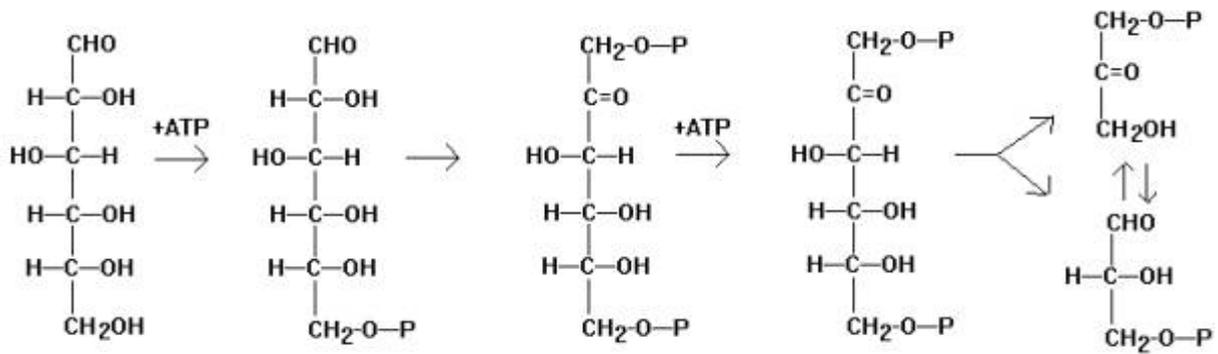


Abbildung 4: Glykolyse (http://www.tgs-chemie.de/stoffa16.jpg)



3.3.2 H₂-Analyse nach der Gabe von D-Glukose

Unter vielen verschiedenen Methoden der Gewinnung von Atemproben hat sich die „Single Breath Technik“ behauptet (Abb. 5). Metz et al. beschrieb 1976 diese diskontinuierliche Exhalationstechnik, bei der durch ein modifiziertes Haldane-Priestley-Rohr ausgeatmet wird. Zur Messung wird ein Spirometrie-Mundstück oder eine Beatmungsmaske über ein Ventil mit einem 40 cm langen und 12 mm weiten Silikon- oder PVC-Schlauch verbunden. Nahe dem Mundstück wird eine 1.1 Kanüle in das Schlauchvolumen eingestochen und fixiert. Über diese Kanüle wird das forcierte Expirium in eine 20 ml Plastikspritze gesaugt. Bei der Atemprobe muss es sich um endexpiratorische alveolare Luft aus den unteren Atemwegen handeln. Es soll daher darauf geachtet werden, dass die Luft am Ende der Ausatmung abgezogen wird. Totraumluft aus der Trachea und den oberen Luftwegen nimmt nicht am Gasaustausch teil, enthält somit keinen Wasserstoff aus dem Blut und verfälscht die Ergebnisse. Als pathologisch gilt das Testergebnis, wenn die endexpiratorische H₂-

Konzentration um mehr als 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert ansteigt oder, wenn bereits der Ausgangswert einen Betrag von 20 ppm oder mehr beträgt (Metz 1976).

Diese Methode, Atemproben zu gewinnen, wird diskontinuierliche Messung genannt („Single Breath Technik“) und stellt eine gleichwertige Alternative zur aufwendigeren Rückatmungsmethode dar. Die Spritzen werden nach der Gewinnung der Atemprobe luftdicht verschlossen und später alle gemeinsam analysiert. Die Lagerung der Atemluft in den Perfusorspritzen ist maximal 12 Stunden tolerabel. Die erhaltenen Atemproben werden auf den Gehalt an Wasserstoff untersucht und die Ergebnisse in der Einheit ppm notiert (Stimotron Medical, Wendelstein, Germany). Die Beurteilung erfolgte in unserer Studie in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) (Keller et al. 2005).

Abbildung 5: Single Breath Technik zur Gewinnung von Atemproben



3.3.3 Fehlerquellen des H₂-Atemtests

3.3.3.1 Falsch positive Ergebnisse

Falsch positive Ergebnisse können auftreten, wenn die Kohlenhydratassimilation gestört ist. Dies kann durch Disaccharidasemangel zum einen und durch eine verkleinerte Resorptionsfläche (Sprue oder Kurzdarmsyndrom) zum anderen zustande kommen (Stein 2007). Die Kohlenhydrate gelangen nicht vollständig resorbiert in das Kolon und werden von der dort ansässigen Bakterienflora verstoffwechselt. Wasserstoff entsteht. Eine zu kurz gewählte Nüchternperiode vor dem Test, Kohlenhydratreiche Mahlzeiten und der Verzehr von besonders ballaststoffreicher Kost oder Zuckersatzstoffen bis zu einem Tag vor dem Atemtest können den Test verfälschen. Durch Bakterien aus Mund- und Rachenraum kann es besonders bei mangelnder Mundhygiene zu einem frühen H₂-Peak kommen (Stein et al. 2005; Romagnuolo et al. 2002; Thompson et al. 1986). Ebenfalls ist oft der Nüchtern-Wert an Wasserstoff bei Rauchern oder bei Patienten mit einem Malassimilationssyndrom sowie bei Patienten mit Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes erhöht (Stein et al. 2005; Romagnuolo et al. 2002; Tadesse et al. 1977).

3.3.3.2 Falsch negative Ergebnisse

10-12% der Patienten mit einer IBF sind sogenannte Non-Hydrogen-Producer, deren bakterielle Darmflora nicht in der Lage ist, Wasserstoff zu bilden (Stein et al. 2007; Levitt et al. 1974). Diese Patientengruppe kann nicht durch die H₂-Atemtestdiagnostik erfasst werden. Die Wasserstoff produzierende Flora kann durch Antibiotikumeinnahme oder durch abführende Maßnahmen wie Laxantien oder Kolonlavage stark reduziert sein (Henning et al. 1997). Bei der Atemspende ist darauf zu achten, dass Alveolarluft gewonnen wird. Der Proband muss zuerst etwas Luft an dem Probebehälter vorbei, dann erst in ihn hinein atmen. Somit wird vermieden, dass Totraumluft aus den oberen Atemwegen gewonnen wird, die nicht am alveolaren Gasaustausch teilgenommen hat. (Stein et al. 2005; Lembcke 1983).

3.3.4 Das H₂-Atemtest-Analysegerät

Das in der vorliegenden Studie verwendete Analysegerät wird von der Firma GMI Medical hergestellt und in Deutschland durch die Firma Stimotron vertrieben (Abb. 6).

Abbildung 6: H₂-Atemtest-Analysegerät mit Perfusorspritze, Stimotron Medical, Wendelstein, Deutschland



3.3.4.1 Funktionsprinzip des H₂-Atemtest-Analysegerätes

Die Messung der Wasserstoffkonzentration in der Atemluft erfolgt entweder mit Hilfe der Gaschromatographie unter Verwendung von Wärmeleitfähigkeits- (Calloway u. Murphy 1968; Levitt 1974) oder Heliumionisationsdetektoren (Gearhart et al. 1976; Payne-Bose et al. 1978) mit Stickstoff, Helium oder Argon als Trägergas oder mittels elektrochemisch arbeitenden H₂-Analysatoren. Da erstere Methode aufwendig zu betreiben und mit hohen Kosten verbunden ist, werden im klinischen Alltag vorwiegend Geräte mit elektrochemischem Funktionsprinzip verwendet (Lembcke et al. 1983). In der vorliegenden Studie kam ein H₂-Atemtest-Gerät mit elektrochemischem Funktionsprinzip zum Einsatz. Der Wasserstoff diffundiert durch eine platinbeschichtete Kunststoffmembran, nachdem er aus der

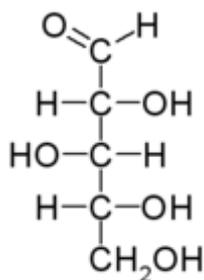
Perfusorspritze in das Einlassventil eingebracht worden ist (Abb. 6). Jenseits der Membran befinden sich Elektroden, zwischen denen eine bestimmte Spannung liegt. Erreicht der Wasserstoff das Spannungsfeld, wird er durch Oxidation zum Ladungsträger und verändert den Stromfluss zwischen den Elektroden. Es besteht ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Partialdruck des Wasserstoffs in der Probe und der Änderung des Stromflusses.

3.4 Der ^{13}C -D-Xylose-Atemtest

3.4.1 ^{13}C -D-Xylose

Abbildung 7: D-Xylose in der Fischerprojektion

([www. Upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a3/D-Xylose_Fischer.png](http://www.Upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a3/D-Xylose_Fischer.png))

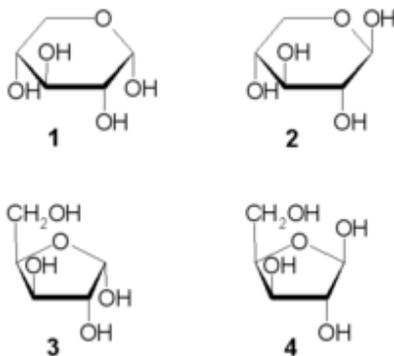


Die Xylose (Summenformel: $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$) besitzt als funktionelle Gruppe eine Aldehydgruppe an einem der 5 Kohlenstoffatome und zählt daher zur Gruppe der Aldopentosen (Abb. 7 und 8). Sie kommt neben Zellulose häufig in Holz vor. Xylose eignet sich besonders zu Untersuchungen von Resorptionsvorgängen im Darm, da dieser Zucker unverändert vom menschlichen Organismus wieder ausgeschieden wird. Es gibt zwei Enantiomere, die D-Xylose und die L-Xylose. Um welches der beiden Enantiomere es sich handelt, wird von der Stellung der Hydroxylgruppe an C_4 bestimmt. In dieser Studie wurde D-Xylose (1,2- $^{13}\text{C}_2$, 99%) mit einem Molekulargewicht von 152,1 und einem Schmelzpunkt von 154-158 °C verwendet. An Stelle 1 und 2 des Kohlenstoffmoleküls der Xylose befinden sich ^{13}C -Kohlenstoffisotope. Das weiße Pulver muss vor Licht geschützt aufbewahrt werden und befindet sich daher bis kurz vor dem Einrühren in die Flüssigkeit in einem getönten Glasbehälter. Es handelt sich bei ^{13}C -Xylose um ein stabiles Isotop. Es ist nicht radioaktiv und eignet sich daher besonders zur nichtinvasiven Diagnostik. So kann die Anwendung auch bei Kleinkindern und Schwangeren ohne Bedenken erfolgen. Während Glukose beim Gesunden im Dünndarm vollständig resorbiert wird und nicht ins Kolon gelangt, wird die

Xylose während der ersten 5 Stunden nach oraler Applikation nur zu 70% im Dünndarm resorbiert (Craig 1990; Carlson et al. 1988). Eine Hälfte wird renal ausgeschieden, die zweite Hälfte der resorbierten Xylose in der Leber verstoffwechselt. Die 30% nicht resorbierte Xylose gelangen in das Kolon und werden von den dort ansässigen Bakterien unter anderem zu CO₂ metabolisiert (Rumessen et al. 1985; Riordan et al. 1995; Lim 1993; Lewis et al. 1997; Chang et al. 1995; Lewindon 1998; Gregory et al. 1996; Dalzell et al. 1990; Bali et al. 1983).

Abbildung 8: D-Xylose in der Haworth-Projektion

([www. Upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8e/D-Xylose_Harworth.png](http://www.Upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8e/D-Xylose_Harworth.png))



3.4.2 Durchführung des ¹³C-Xylose-Atemtests

Nach oraler Gabe von 50 µg ¹³C-markierter-D-Xylose, atmeten die Patienten während der Testzeit alle 30 Minuten endexpiratorische Luft in eine Kammer eines Doppelkammerbeutels (etwa 50-100 ml Probenvolumen). Das bedeutet, sie hielten nach tiefer Inspiration etwa für 3-5 Sekunden den Atem an, bevor sie in den Doppelkammerbeutel ausatmeten (Abb. 9). Ebenso war es möglich, die erste Expirationsluft zu verwerfen. Sofort nach Atemabgabe wurden die Beutel dicht verschlossen und nach Testende gemeinsam auf das Verhältnis von ¹³CO₂ zu ¹²CO₂ hin untersucht. Das Analysegerät IRIS-System (IRIS-System, Wagner Analystechnik, Bremen, Deutschland) arbeitete dabei mit der nichtdispersiven Infrarotspektrometrie (NDIRS).

Abbildung 9: Abgabe der Atemproben in die Doppelkammerbeutel



3.4.3 Nichtdispersive Infrarotspektrometrie (NDRIS)

Das Analysegerät besteht aus einem Einlasssystem und Messzellen. Das Einlasssystem befindet sich an der Frontseite des Gehäuses und besteht aus 16 Schlauchstutzen, an die Atemgasbeutel angeschlossen werden können (Abb. 11). Jede Leitung mündet in ein elektromagnetisches Ventil, welches von einem PC aus geöffnet und geschlossen werden kann. Über die Ventile wird die Atemluft aus den Beuteln in die jeweilige Messzelle für $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ gepumpt und das Isotopenverhältnis bestimmt. Das Infrarotspektrometer arbeitet im Gegensatz zur „konventionellen IR-Spektroskopie“ ohne streuende Medien wie Gitter oder Prismen und wird daher als „nichtdispersiv“ bezeichnet.

Es besteht aus einer Infrarotquelle (Infrarotstrahler), einem Chopperrad und aus zwei Infrarotkanälen (Abb. 10). Im ersten wird die $^{13}\text{CO}_2$ -, im zweiten die $^{12}\text{CO}_2$ -Konzentration gemessen. Beide Kanäle beinhalten jeweils eine Messküvette und ein Mikrofondetektor vom Lehrer-Luft-Typ, der das nachzuweisende Gas $^{13}\text{CO}_2$, ausserdem $^{12}\text{CO}_2$ als Referenzgas in einer Zelle enthält. So kann der Detektor das zu quantifizierende Gas anhand seines individuellen Strahlenbereichs aus der Ausatemluft gezielt nachweisen. Das abgeatmete

Gasgemisch wird in der Messzelle mit Infrarotstrahlen bestrahlt. Der Strahlengang wird dabei von dem Chopperrad in regelmässigen Abständen geöffnet und wieder unterbrochen. Das Gas, dessen Anteil am Gasgemisch bestimmt werden soll, absorbiert das Licht abhängig von seiner Konzentration. Die übrige Lichtenergie führt über Erwärmung zu einem Druckanstieg innerhalb des Gases. Das Chopperrad schliesst und öffnet den Strahlengang in regelmässigen Zeitabständen. Der Druck steigt bei offenem und fällt bei geschlossenem Strahlengang. Diese Druckschwankungen werden von dem Kondensator-Mikrofon nachgewiesen. Über die Amplituden dieser Schwankungen lässt sich die Konzentration des Gases berechnen. In dieser Studie wurde das Gasgemisch auf die Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ hin untersucht, welches nach Verstoffwechslung des ^{13}C -Substrats entstanden ist. Die dynamische Veränderung des Verhältnisses zwischen $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ im ausgeatmeten Gas beschreibt die Geschwindigkeit des Xylose-Stoffwechsels. Der Körper produziert eine konstante Menge an $^{12}\text{CO}_2$, welche mit der Nüchtern-Atemprobe bestimmt wird und als Referenzwert gilt.

Zur Messung des $^{13}\text{CO}_2$ Gases muss ein spezieller akustoptischer Detektor verwendet werden, da sich das Absorptionsspektrum mit dem des $^{12}\text{CO}_2$ -Gases teilweise überlappt.

Abbildung 10: Prinzip der Massenspektrometrie (Stein et al. 2005)

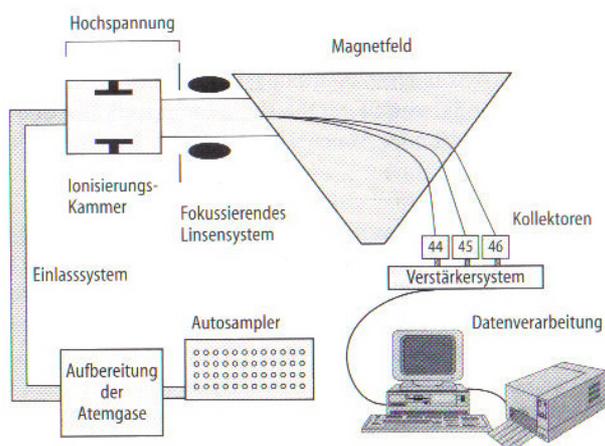


Abbildung 11: IRIS-System mit Doppelkammerbeutel (Wagner Analystechnik, Bremen)



Die Software errechnet das Isotopenverhältnis (IV):

IV_{Probe} = Anzahl ¹³CO₂-Moleküle/Anzahl ¹²CO₂-Moleküle. Die Ergebniswerte werden als Delta-permille- und DOB-Werte dargestellt. Der Delta-permille-Wert [δ°/oo] gibt das Isotopenverhältnis ¹³C/¹²C in einer Probe (IV_{Probe}) bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis (IV_{std} = 0,01123) an.

δ (°/oo) = [(IV_{Probe} / IV_{Std}) - 1] x 1000. Der Referenzwert IV_{Std} entspricht dem Kohlenstoff-Isotopenverhältnis in einem Standardgas aus einer Kalksteinformation in South Carolina (Haisch et al. 1996). Die Delta-permille-Werte lassen sich besser überschauen als das direkt von der Software errechnete Isotopenverhältnis IV. DOB steht für „Delta over baseline“ und gibt die Änderung des Deltawertes im Atemgas (δ_s) im Verhältnis zum Deltawert des Zeitpunkts Null (δ_0) in der Probe an. Diese wird vor Einnahme des ¹³C-markierten Substrates gewonnen und ist sinnvoll, da im menschlichen Körper der Grundgehalt an ¹³CO₂ deutlichen Schwankungen unterliegt. **DOB = $\delta_s - \delta_0$.** Unter Eingabe von Körpergewicht und Körpergröße wird mit Hilfe der sogenannten Haycock-Formel die Körperoberfläche (KO) abgeschätzt. Daraus ergibt sich die individuelle CO₂-Produktion (Haycock et al. 1978).

KO = Gewicht x 0,5378 x Körpergröße x 0,3964 x 0,024265 [m²].

Die ¹³CO₂-Wiederfindungsrate pro Stunde (PDR) errechnet sich aus dem DOB-Wert. Die endogene CO₂-Produktion wird mit 5 mmol/m²/min angenommen (Haycock et al. 1978).

Daraus kann die $^{13}\text{CO}_2$ -Wiederauffindungsrate pro Stunde (PDR), daraus wiederum durch Integration über die Zeit die sogenannte kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Wiederauffindungsrate, cPDR genannt, errechnet werden.

PDR = (DOB x IV_{Std} / 1000 x CO_2 -Produktion x 100) (Substratmenge/MG x n x APE) [% $^{13}\text{CO}_2/\text{h}$]. APE bezeichnet die ^{13}C -Anreicherung des Substrats in Atom-%-Überschuss, n steht für die Anzahl der ^{13}C -Atome im Substratmolekül und MG für das Molekulargewicht des Substrates. Aus dem PDR-Wert wird durch Integration über die Zeit die kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) berechnet (Braden et al. 1999; Haisch et al. 1996).

4. Ergebnisse

4.1 Statistische Auswertungen

Die Darstellung der Ergebnisse wurde in Form von Mittel- sowie +/- Standardabweichung oder in Form eines Medianes mit Streubreite wiedergegeben. Die H_2 - und die ^{13}C -PDR-Werte der Probanden mit und ohne IBF wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests gegenübergestellt. Alter und DOB wurden mit Hilfe der Spearman Korrelation verglichen. Dabei galt ein p-Wert von ≤ 0.05 als signifikant. Zur Datenanalyse wurde die Software SPSS Version 10,0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verwendet. Der ^{13}C -Xylose-Atemtests wurde mit Hilfe der Receiver operating characteristic curves (ROC) in Hinsicht auf seine Sensitivität und Spezifität bei der Identifikation einer IBF beurteilt. Die IBF galt dabei als gesichert, wenn ein pathologischer H_2 -Glukose-Atemtest bestand. Die „area under the ROC“ (AUROC) beschreibt die statistische Aussagekraft einer diagnostischen Methode. In einem Diagramm sind auf der Ordinate die Sensitivität und auf der Abszisse die Spezifität aufgetragen. Die Sensitivität spiegelt die relative Häufigkeit aller richtig positiven Testergebnisse wider, die Spezifität die relative Häufigkeit aller falsch positiven Testergebnisse. Im Falle eines idealen Testverfahrens ergibt sich im Diagramm eine gekrümmte, parabelartige Kurve. Die Fläche unter der ROC-Kurve nennt sich „Area under the ROC-curve“ (AUROC). Ein Atemtest mit einer AUROC von 1,0 wird als vollkommen angesehen. Dagegen gilt ein Test mit einer AUROC von 0,5 oder weniger als gering aussagekräftig.

4.2 Ergebnisse der Kinder mit zystischer Fibrose und der gesunden Kinder

40 Kinder der Mukoviszidose-Ambulanz der Uniklinik Frankfurt am Main und 10 gesunde Kinder nahmen an einem 240 Minuten langen, kombiniert durchgeführten H₂-Glukose- und ¹³C-Xylose-Atemtest teil. Alle Probanden absolvierten den Atemtest ohne Probleme.

27 der 40 Kinder mit CF (68%) zeigten schon einen H₂-Nullwert > 20 ppm und blieben während der gesamten Testzeit über 20 ppm [43,0 ppm (20,5-77,5)].

18 dieser Kinder (67%) zeigten sogar Nullwerte > 30 ppm. In der Kontrollgruppe beobachteten wir bei 2 (20 %) von 10 der gesunden Kinder eine Wasserstoffkonzentration über 20 ppm im H₂-Glukose-Atemtest.

Bei den 13 Kindern mit CF ohne pathologische Nüchternwerte [13,5 ppm (6,0-19,0)] stieg der Wasserstoffgehalt im weiteren Verlauf des Atemtests nicht pathologisch an. Im Vergleich der Kinder mit pathologischem H₂-Atemtest zu den Kindern mit unauffälligem H₂-Atemtest gab es weder in der Verlaufsdynamik noch im Maximalwert der PDR Differenzen (Abb. 17). Die Alters-Gewichts-Perzentilen als potentielle Surrogatparameter eines schlechten Gedeihens der Kinder mit H₂-Nullwerten >20 ppm und < 20 ppm zeigten keine signifikanten Unterschiede. Hier wurden 38,1% (1,0–87,0%) gegenüber 38,2 (10,0–80,0%) registriert (p>0,05). Korrelationen zwischen PDR_{max} und Alters-Gewichts-Perzentilen konnten somit bei beiden Gruppen nicht beobachtet werden (Abb. 16).

In der ROC-Analyse konnten beim Vergleich der PDR zwischen den CF-Kindern mit und ohne pathologischen H₂-Glukose-Atemtest in keinem der Zeitintervalle eine AUROC über 0,63 errechnet werden.

Bei der Analyse der ¹³C-Atemtest-Daten korrelierte bei den gesunden Kindern das Alter deutlich mit den Maximalwerten der PDR (r=0,65; p=0,04), bei den Kindern mit Mukoviszidose jedoch nicht (r=0,26; p=0,1) (Abb. 16). Ähnliche Differenzen fanden sich bei dem Vergleich von PDR und Körpergewicht: Während die maximale PDR bei den Kindern mit Mukoviszidose mit r=0,48 und p=0,002 nur gering invers mit dem Körpergewicht korrelierte, bestand eine solche Korrelation bei den gesunden Kindern (r=0,84; p=0,002). Die ¹³C-PDR-Maximalwerte (p=0,61) und der Zeitraum (p=0,15), in dem diese erreicht wurden, verhielten sich in der Gruppe der Kindern mit CF vergleichbar mit der gesunden Kontrollgruppe (Abb. 12, 14). Auch konnten keine signifikanten Unterschiede der maximalen PDR und des Zeitpunkts ihres Auftretens zwischen den Kindern mit und ohne IBF festgestellt werden. Allein bei dem Vergleich der Kontrollgruppe mit den CF-Kindern, die einen pathologischen H₂-Atemtest aufwiesen, beobachteten wir ab dem Zeitpunkt von 120 min nach Einnahme des Substrats signifikant höhere PDR-Werte bei den gesunden Kindern (PDR:

[%¹³C/h]: PDR_{120 min}: 4,34 vs. 3,35, p=0,032; PDR_{150 min}: 4,84 vs. 4,1, p=0,035; PDR_{180 min}: 5,15 vs. 4,54, p=0,048) (Abb. 15).

Alle Kinder zeigten einen gleichförmigen Verlauf der ¹³C-Parameter (Abb.12 und 14) ohne Korrelationen mit den H₂-Glukose-Atemtests-Ergebnissen. Die maximale PDR der CF-Kinder ohne erhöhte Nüchternwerte, die aktuell ein Antibiotikum erhielten, nicht jedoch chronisch mit einem Antibiotikum behandelt wurden, war signifikant niedriger als bei den Kindern mit Mukoviszidose ohne eine solche Therapie (p= 0,01). Dagegen zeigten im H₂-Atemtest die CF-Kinder mit erhöhten Nüchternwerten, welche kein Antibiotikum einnahmen, niedrigere PDR-Werte (53%), als diejenigen, die mit akuter (82%) und chronischer (75%) antimikrobieller Therapie behandelt wurden (Abb. 13). Aufgrund der fehlenden Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Atemtests mit den Daten des H₂-Glukose-Atemtests wurde auf eine ROC-Analyse in der Gruppe der Kinder verzichtet.

4.3 Ergebnisse der Erwachsenen mit zystischer Fibrose

Die Erwachsenen absolvierten einen 2-stündigen kombinierten H₂-/¹³C-Xylose-Atemtest. Es fanden sich 8 von 28 (28,6%) pathologische H₂-Glukose-Atemtests. Der Wasserstoffgehalt betrug bei 6 (21,43%) Probanden bereits zur Nullwertzeit > 20 ppm, 2 (7,14 %) zeigten im Verlauf ein Anstieg des Wasserstoffanteils in der Atemluft um mehr als 20 ppm. Verglichen mit den übrigen 20 produzierten diese 8 Patienten einen erheblich erhöhten DOB-Wert (p=0,02). Dagegen konnte bei den PDR-Maximalwerten zwischen dem Kollektiv der Patienten mit normalem und derer mit pathologischem H₂-Glukose-Atemtest kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei der Gruppe mit normalem H₂-Atemtest betrug die mittlere PDR_{max} 2,25 (1,8–3,8), bei der Gruppe der pathologischen H₂-Glukose-Atemtests 2,8 (1,5–5,6). Dies ergibt ein Signifikanzniveau von p=0,16.

4.4 Ergebnisse der Erwachsenen mit gastroenterologischen Erkrankungen

Bei 13 der 69 erwachsenen Kontrollpatienten (19%) wurde im H₂-Glukose-Atemtest eine IBF diagnostiziert. Wie in der Gruppe der Kinder verlief auch hier die PDR gleichförmig und ohne erkennbare Spitzenwerte (Abb. 19). Mit Hilfe der ROC-Analyse wurde der ¹³C-Xylose-dem H₂-Glukose-Atemtest als Referenz gegenübergestellt. Ab einem Zeitpunkt von 60

Minuten nach Testbeginn konnte eine AUROC von 0,89 (95%-KI: 0,87-1,0) mit einer Sensitivität von 88% (75,9-94,8%) und einer Spezifität von 85% (54,6-98,1%) bei einem Grenzwert von $PDR_{\max} > 2,25\%^{13} \text{ C/h}$ errechnet werden (Abb. 18).

5. Diskussion

Eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (IBF) besteht laut Definition bei einer Besiedelung von mehr als 10^5 Keimen pro ml Jejunalsekret. Die klinischen Symptome einer IBF sind unter anderem chronische Durchfälle, Fettstühle, makrozytäre Anämie, Gewichtsverlust. Die Ursachen sind Faktoren, welche die physiologische Schutzbarrieren des Magen-Darm-Traktes, wie reinigende Peristaltik, Azidität des Magens und der Gallensäuren, Integrität des Darmepithels beeinträchtigen. Eine verkürzte Transitzeit durch den Gastrointestinaltrakt, intestinale Motilitätsstörungen sowie Obstruktion, Abnahme des Magen-pH-Wertes und Mangel an bakterizid wirkenden Gallensäuren begünstigen das Eindringen von Bakterien in Form von Translokation aus dem Kolon und somit die Entstehung einer IBF (Stein JM, Schneider AR 2007). CF-Patienten leiden unter zäher Schleimproduktion der exokrinen Drüsen, was intestinale Obstruktion und Motilitätsstörungen begünstigt. Dies bewirkt eine gestörte intestinale Clearance. Die Abwehr gegen mikrobiologische Eindringlinge ist geschwächt. 2007 beschrieb De Lisle sowohl die gestörte Immunabwehr der Paneth Körnerzellen und der Beta-Defensine im Darm als auch die veränderte gastrointestinale Motilität als Ursachen der Entwicklung einer IBF bei Mäusen mit CF (De Lisle 2007). Beta-Defensine sind endogen gebildete Bestandteile des angeborenen Immunsystems. Sie stellen antimikrobielle Peptide der intestinalen Mukosabarriere dar und können Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen abtöten. Ein Beta-Defensin-Mangel führt zu gestörter Barrierefunktion der Darmschleimhaut und begünstigt eine Invasion von Bakterien. Die verminderte Induktion auf zellulärer Ebene kann durch einen Mangel an Proteinen wie den Histonen verursacht werden. Butyrate, die Salze der Buttersäure sind Histone, welche die Bildung von Beta-Defensinen induzieren (Schwab et al. 2008). Im menschlichen Dickdarm entsteht Buttersäure vor allem beim Abbau von Kohlenhydraten durch Darmbakterien. Durch die damit verbundene pH-Wert-Verschiebung in den sauren Bereich wird das Milieu für mikrobiologische Krankheitserreger ungünstig. Buttersäure regt darüber hinaus die Darmbewegungen an. Von der durch Mukoviszidose bedingten generellen Malabsorption ist vor allem die Resorption von Kohlenhydraten und Fetten betroffen. Es kommt zu reduzierter

Bildung der immunologisch wirksamen Peptide. Die Entstehung einer IBF ist durch diesen beeinträchtigten Schutzmechanismus begünstigt.

Lewindon et al., Bali et al sowie Danzell sahen Motilitätsstörungen des Dünndarmes mit Folge einer verlängerten oroökalen Transitzeit bei CF-Patienten als Ursache der Entwicklung einer IBF. Eine durch verminderte Dünndarm-Clearance zunehmende Verweildauer der Substrate im Dünndarm fördert die Bildung einer bakteriellen Übersiedelung. 32% der Kinder mit CF zeigten im Vergleich zu 7% der gesunden Kontrollgruppe das Auftreten einer IBF in der Studie von Lewindon et al.. Dies kann im Zusammenhang mit einer Kohlenhydrat-Malabsorption gesehen werden, welche von lokaler Dysfunktion des Bürstensaums oder von dem direkten Einfluss der Bakterien und derer Produkte auf die Darmepithelien gefördert werden kann (Lewindon et al. 1998, Stein 2007).

Am Maus-Model erarbeiteten Norkina et al. 2004 den pathophysiologischen Hintergrund der IBF bei CFTR-Nullmäusen. CF-Mäuse zeigten häufig eine bakterielle Überbesiedelung der Darmmukosa und in diesem Zusammenhang eine gesteigerte Expression inflammatorischer Enzyme. Nach einer antimikrobiellen Therapie sank das Ausmass der IBF und die Expression proinflammatorischer Mediatoren im Darm ging ebenfalls zurück (Norkina et al. 2004). Fridge et al. fanden bei 56% einer Gruppe Patienten mit zystischer Fibrose pathologische Atemtests im Vergleich zu 20% in der Vergleichsgruppe mit gesunden Probanden (Fridge et al. 2007).

Diese Beobachtungen lassen eine erhöhte Prädisposition bei CF-Patienten für die Entwicklung einer IBF vermuten. Auch in der vorliegenden Studie zeigten 68% der CF-Kinder als Hinweis auf eine IBF einen pathologischen H₂-Glukose-Atemtest, wobei bereits bei der Nüchtern-Atemprobe ein erhöhter Wasserstoffgehalt über 20 ppm in der Atemluft gemessen wurde. Im Vergleich hierzu lieferten nur 2 (20%) der 10 gesunden Kinder Wasserstoffkonzentrationen über 20 ppm im Nüchternwert.

Die zystische Fibrose als häufigste hereditäre Stoffwechselerkrankung hellhäutiger Menschen imponiert vor allem klinisch durch Beschwerden im Bereich der Atemwege und des Verdauungssystems. Zäher Schleim führt in diesen Bereichen zu Obstruktion und Infektionen. Infektionen des Bronchial- und Gastrointestinaltraktes finden sich vermehrt bei Patienten mit CF. Ursächlich hierfür werden die verminderte Bildung bzw. Aktivität von Abwehrstoffen wie Lysozym, Laktoferrin, Phospholipase A₂ und Defensinen, die durch zähen Schleim verminderte mukoziliäre Clearance und die vermehrte Bildung von proinflammatorischen Zytokinen angesehen. Durch die Erkrankung gestörte Funktionen innerhalb des hepatobiliären Systems bringen eine verminderte enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren mit sich. Einerseits durch reduzierte hepatische Sekretion, andererseits durch eingeschränkte enterale

Resorption. Dies schwächt wiederum das intestinale Abwehrsystem durch Verlust von bakterizid wirkenden Gallensäuren (Stein 2007). Die Patienten leiden zudem häufig unter genereller Malabsorption von vor allem Kohlenhydraten und Fetten.

In einigen Studien wurde bisher die Prädisposition der CF-Patienten für die Entwicklung einer intestinalen Fehlbesiedelung des Dünndarmes untersucht und diskutiert. Die Ergebnisse dieser Studien bestätigen in Übereinstimmung mit unserer aktuellen Arbeit die erhöhte Prävalenz einer IBF bei an zystischer Fibrose erkrankten Patienten, was ursächlich durchaus mit den klinischen Symptomen einer Mukoviszidose in Zusammenhang zu bringen ist.

Wir erhielten in der vorliegenden Atemtestreihe bei 68% der CF-Kinder einen pathologischen H₂-Glukose-Atemtest, wobei bereits im Nüchternwert hohe Wasserstoffkonzentrationen über 20 ppm auffielen. Im Vergleich hierzu zeigten nur 2 (20%) pathologische Nüchternwerte in der Gruppe der 10 gesunden Kinder. Bei 18 CF-Kindern (67%) fanden wir sogar über 30 ppm in der nüchternen Atemluft. Diese Ergebnisse entsprachen denen früherer Studien. Fridge et al. erklärten die bei CF-Patienten vermehrt auftretenden erhöhten Nüchternwerte an Wasserstoff als Ausdruck einer IBF. Sie untersuchten 25 an Mukoviszidose erkrankte Patienten mit dem H₂-Glukose-Atemtest. Die Probanden fasteten zuvor 12 Stunden. Bei 56% wurde ein Nüchternwert von >15 ppm gemessen, welcher auf eine IBF zurückgeführt wurde (Fridge et al. 2007).

Vergangene Studien erarbeiteten eine Sensitivität von 62%-91% und eine Spezifität von 75%-100% für den H₂-Glukose-Atemtest in Hinsicht auf die Diagnostik einer IBF (Kerlin P, Wong L 1988; Corazza et al. 1990). Da sowohl die Sensitivität und die Spezifität unter 100% liegen, müssen wir neben der IBF noch weitere Faktoren für den erhöhten Wasserstoffgehalt in der Nüchtern-Atemprobe diskutieren.

Falsch positive Ergebnisse können auftreten, wenn unverdaute Kohlenhydrate das Kolon erreichen. Dies geschieht, wenn die Testsubstanz beschleunigt den Darm passiert (z.B. beim Kurzdarmsyndrom) oder eine Malabsorption der Kohlenhydrate vorliegt. Diese Kohlenhydrate erreichen dann nicht vollständig resorbiert das Kolon und werden von der dort ansässigen Bakterienflora verstoffwechselt, wobei Wasserstoff entsteht. Eine zu kurz gewählte Nüchternperiode vor dem Test, kohlenhydratreiche Mahlzeiten und der Verzehr von besonders ballaststoffreicher Kost oder Zuckersatzstoffen auch einen Tag vor dem Atemtest, sowie das Bestehen eines Kurzdarmsyndroms können den Test verfälschen. Durch Bakterien aus Mund- und Rachenraum kann es besonders bei mangelnder Mundhygiene zu einem frühen H₂-Peak kommen (Stein et al. 2005; Romagnuolo et al. 2002; Thompson et al. 1986). Ebenfalls ist der Nüchtern-Wert an Wasserstoff bei Rauchern oder bei Patienten mit einem

Malassimilationssyndrom sowie bei Patienten mit Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes erhöht (Stein et al. 2005; Romagnuolo et al. 2002; Tadesse et al. 1977). Gerade Patienten mit Mukoviszidose sind durch die Krankheit prädisponiert, an Malabsorption von Fetten und auch Kohlenhydraten zu leiden. Der Anteil von mehr als 90% Pankreasenzym-Substitution bei CF-Patienten in unserer Arbeit zeigt deutlich die digestive Kompromittierung dieses Patientenkontingents. Die gestörten Resorptionsvorgänge resultieren aus einer enzymatischen Pankreasinsuffizienz (die Substitution von Pankreasenzymen kann diese Störungen nicht vollständig beheben), Mangel und Veränderung von Gallensäuren und -salzen, einem Mangel an Bikarbonaten, sowie aus intestinalen Motilitätsstörungen und Obstruktion. Eine generelle Malassimilation ist die Folge. Nicht resorbierte Substanzen gelangen in den Dickdarm, wo sie von dort physiologisch angesiedelten Bakterien unter Bildung von Wasserstoff und CO₂ metabolisiert werden (Romagnuolo et al. 2002). Der Wasserstoffgehalt in der Expirationsluft steigt an.

Welche Auswirkungen eine gestörte intestinale Clearance auf die H₂-Glukose-Nüchternkonzentration im Atemtest hat, zeigt die Studie von Bali et al. 1983. Bei 7 von 10 CF-Patienten traten Wasserstoffwerte zwischen 25 ppm und 170 ppm auf. Nach einer von 12 Stunden auf 14-23 Stunden verlängerten Nüchternperiode sanken jedoch in 6 Fällen die Wasserstoffkonzentrationen auf weniger als 20 ppm (Bali et al. 1983). Dieses Ergebnis zeigt die Beeinflussung der Messwerte im H₂-Glukose-Atemtest durch die Dauer der Fastenperiode vor dem Test. Mit verlängerter Nüchternperiode fiel die Resorptionsstörung nicht mehr ins Gewicht und die Rate falsch positiver Werte konnte reduziert werden. Die Einhaltung einer längeren Nüchternphase bei Kindern gestaltet sich jedoch schwierig, da vor allem Kinder mit Mukoviszidose mit meist schlechtem Gedeihen und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, auf eine regelmäßige Substrataufnahme angewiesen sind.

Wir erklären uns übereinstimmend mit vergangenen Studien das Auftreten erhöhter H₂-Nüchternwerte bei CF Erkrankten mit einer generellen Malassimilation bei CF-Patienten (Henning et al. 1997; Metz et al. 1976; Perman et al. 1984). Die pathologischen Ergebnisse im H₂-Glukose-Atemtest assoziieren wir nicht ausschliesslich mit einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung. Eine teilweise nicht ausreichend lange Nüchternperiode, Motilitätsstörungen, generelle Malabsorption und Maldigestion von Kohlenhydraten und Fetten beeinflussen die Testergebnisse und können für erhöhte Wasserstoffkonzentrationen in der Atemluft bei CF-Patienten verantwortlich sein (Stein et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurde der ¹³C-Xylose-Atemtest dem H₂-Glukose-Atemtest in Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik einer IBF gegenübergestellt. Vergangene

Studien erarbeiteten eine Sensitivität und Spezifität für den H₂-Glukose-Atemtest von 62%-91% bzw. auf 75%-100% (Kerlin P, Wong L 1988; Corazza et al. 1990). Dieser Atemtest wird aufgrund einfacher und nichtinvasiver Anwendung derzeit häufig im klinischen Alltag eingesetzt. Atemtests mit Isotopen kommen bisher weniger zum Einsatz, da die Validität, welche die hohen Kosten der Tests rechtfertigen könnte, bislang unzureichend geprüft wurde. Der aufgrund seiner Strahlenbelastung in Deutschland nicht zugelassene ¹⁴C-Xylose-Atemtest zeigte in präliminären Studien eine Sensitivität von 65 – 100% und eine Spezifität nahe 100% (Rumessen et al. 1885; Riordan et al. 1995). Dem ¹³C-Xylose-Atemtest wird in den bisherigen Studien eine Sensitivität nahe 100% und Spezifität von 67% zugeschrieben (Dellert et al. 1997). King et al. schrieben dem ¹³C-Xylose-Atemtest eine an den ¹⁴C-Xylose-Atemtest heranreichende Sensitivität und Spezifität zu (Rana et al. 2008; King et al. 1984). Als Goldstandard in der Diagnostik einer IBF gilt nach wie vor die Gewinnung eines Jejunalaspirates mit anschliessender Kultur. Die Invasivität dieser Methode und die aufwendige Durchführung stellen Nachteile des Goldstandards dar und machen die weitere Suche nach Alternativen zur Diagnostik einer IBF notwendig. Im klinischen Alltag sollte die Diagnostik einer IBF einfach ambulant durchführbar und nicht invasiv sein. Der H₂-Glukose-Atemtest stellt einen solchen Test dar (Lindberg et al 2009; Kerckhoffs et al 2008). Auch wir befürworten derzeit die Anwendung des H₂-Glukose Atemtests in der IBF-Diagnostik wegen der nichtinvasiven, preiswerten und praktikablen Durchführung. Jedoch sind bei der Interpretation der Ergebnisse immer die den Atemtest beeinflussenden Faktoren zu berücksichtigen. Der Kohlenhydratstoffwechsel wird komplex beeinflusst durch die Erkrankung der Mukoviszidose, was die Ergebnisse der Wasserstoff-Atemtests gerade bei dieser Patientengruppe beeinflusst. Pathologische Ergebnisse können nicht eindeutig einer IBF zugeschrieben werden. Als Ursachen kommen ebenfalls die bereits beschriebenen Faktoren in Frage. Motilitätsstörungen, generelle Malabsorption und Maldigestion von Kohlenhydraten und Fetten, zu kurze Nüchternperiode, Ballaststoff-reiche Kost am Tag vor dem Atemtest können zu falsch positiven Ergebnissen führen. Falsch negative Werte können im H₂-Atemtest auftreten bei Patienten, die zu den Non-Hydrogen Producern zählen oder gerade einer Antibiotikumtherapie unterliegen. CF-Patienten erhalten häufig antibiotische Akut- oder Dauertherapie, da der zähe Schleim und das geschwächte Immunsystem die Entwicklung von Infekten fördert. In unserer Studie nahmen in der Zeit 4 Wochen vor dem Test bis zum Zeitpunkt der Testdurchführung akut 11 (27,5%) Kinder ein Antibiotikum (12,5% Cephalosporine, 7,5% Ciprofloxacin, 5% Amoxicillin / Clavulansäure, 2,5% Azithromycin). 17 Kinder erhielten eine antibiotische Dauertherapie (33% Cephalosporine der 2. Generation, 10% Makrolide). 70% der CF-Kinder waren antibiotisch therapiert

gegenüber 30%, welche kein Antibiotikum während oder in den 4 Wochen vor dem Test eingenommen hatten. Trotz der antibiotischen Therapie zeigten 68% der Kinder einen pathologischen H₂-Glukose Atemtests. Somit können wir uns der Meinung von Levindon et al., Antibiotikumeinnahme unterdrücke die H₂-Produktion durch Suppression der Bakterienflora, nicht uneingeschränkt anschließen. Lewitt et al. sowie Lembcke und Caspary beobachteten nach antibiotischer Therapie teilweise sogar gesteigerte H₂-Exhalation im Atemtest (Lewitt et al. 1974; Lembcke und Caspary 1983). Dies kann dadurch erklärt werden, dass einzelne Bakterien nicht nur Wasserstoff produzieren sondern diesen auch konsumieren. Diese Fähigkeit kann ebenfalls durch Antibiotikum Einnahme beeinflusst werden (Stein et al. 2005).

In der vorliegenden Studie stellten wir ¹³C-Xylose-Atemtest und H₂-Glukose Atemtests gegenüber und verglichen beide in Hinsicht auf Validität in der Diagnostik einer IBF.

Wir prüften, ob der ¹³C-Xylose-Atemtest eine weniger beeinflussbare Alternative in der Diagnostik der IBF darstellt. Dabei führten wir die beiden Atemtests kombiniert durch. Rolston et al. konnten in einer Studie keine gegenseitige Beeinflussung von Xylose-Stoffwechsels und Glukose Stoffwechsel bei gleichzeitiger Verabreichung nachweisen (Rolston DDK, Mathan VI. 1989).

H₂-Glukose-Atemtest und ¹³C-Xylose-Atemtest unterliegen einem unterschiedlichen Metabolismus. Die Verdauung von Kohlenhydraten im Kolon erfolgt in etwa 5 Minuten, unter Bildung von CO₂ und H₂. Glukose wird beim Gesunden komplett im Dünndarm resorbiert und verstoffwechselt. Wasserstoff löst sich schlecht im Blut, diffundiert aber wegen seiner kleinen Molekülgröße schnell in die Alveolen der Lunge. Der atmosphärische H₂-Anteil ist gering. Somit gibt die Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft eine ziemlich genaues Bild der intestinalen H₂-Produktion ab (Stein et al. 2005). Xylose wird im Gegensatz zur Glukose nicht komplett, sondern nur zu 70% im Dünndarm resorbiert. Dies geschieht in den ersten 5 Stunden nach oraler Aufnahme der Xylose (Craig 1999; Carlson et al. 1988). Zur einen Hälfte wird die resorbierte Xylose renal, zur anderen Hälfte biliär ausgeschieden. Die restlichen nicht im Dünndarm resorbierten 30% gelangen in das Kolon und werden hier von den ansässigen Bakterien physiologischer Weise verstoffwechselt. Erhöhte Wasserstoffkonzentrationen im H₂-Atemtest stehen für den nicht resorbierten Anteil des Substrates. In unserer Studie ist dies Glukose. Sie spiegeln eine Resorptionsstörung oder eine IBF wider. Der Gehalt an ¹³CO₂ in der Atemluft repräsentiert hingegen die Resorptions- bzw. Digestionsleistung des Darmes. Die dynamische Veränderung des Verhältnisses zwischen ¹³CO₂ zu ¹²CO₂ im ausgeatmeten Gas beschreibt die Geschwindigkeit des Xylose-

Stoffwechsels. Der Körper produziert eine konstante Menge an $^{12}\text{CO}_2$, welche mit der Nüchtern-Atemprobe bestimmt wird und als Referenzwert gilt. Durch das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu expiratorischem $^{12}\text{CO}_2$ wird individuell der Xylose-Stoffwechsel bestimmt.

Bei Ansiedelung von Bakterien mit der Fähigkeit, das Substrat Xylose unter Bildung von $^{13}\text{CO}_2$ zu metabolisieren, kann sich der Gehalt an $^{13}\text{CO}_2$ verändern und nicht mehr ausschliesslich der Resorptionsleistung zugeschrieben werden.

Wir setzten einen erhöhten H_2 -Wert > 20 ppm in der Nüchternprobe oder einen Anstieg im Verlauf um mehr als 20 ppm im Vergleich zum Ausgangswert als Referenz für das Bestehen einer IBF fest. Hieran orientierend führten wir eine ROC-Analyse durch und fanden eine AUROC unter 0,63 für den ^{13}C -Xylose-Atemtest für die Gruppe der CF Kinder. Die CO_2 -Kurve folgte in unserer Studie sowohl in der Gruppe der CF-Kinder, als auch in der Gruppe der gesunden Kontrollen einem einfachen Muster. Wir beobachteten nach 120 min und nach 150 min einen deutlich geringeren $^{13}\text{CO}_2$ -Anstieg bei der Gruppe der CF-Kinder als bei der gesunden Kontrollgruppe. Diese $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in den Atemproben korrelierte bei den gesunden Kindern gut mit dem Alter. Je älter die Kinder waren, desto mehr $^{13}\text{CO}_2$ konnte in der Atemluft gemessen werden. Mit einer IBF ist dies nicht zu begründen. Einen altersspezifisch veränderten Xylose-Stoffwechsel halten wir für unwahrscheinlich. Ebenso wenig sehen wir eine altersabhängige Abnahme des $^{13}\text{CO}_2$ durch eine niedrigere Bakterienkonzentration im Darm der Adoleszenten.

Wenige Studien befassten sich bisher mit der Entwicklung der orozökalen Transitzeit bei heranwachsenden Kindern und Adoleszenten. Die Zahl der untersuchten Probanden war gering, die Methoden und Materialien sehr unterschiedlich (Vreugdenhil et al. 1986; Murphy et al. 1988; Fallingborg et al. 1990). Eine Ursache der erhöhten Xylose-Metabolisierung war trotz Heterogenität der Studien einheitlich herauszulesen. Ist die orozökale Transitzeit verlängert, gelangt pro Zeiteinheit weniger Xylose in das Zökum. Somit wird weniger Xylose von der physiologischen Bakterienflora des Kolons verstoffwechselt und eine geringere Menge an $^{13}\text{CO}_2$ entsteht. Je älter die Kinder, desto länger ist die orozökale Transitzeit. Das Krankheitsbild der zystischen Fibrose bringt als häufige Begleiterscheinung eine verzögerte orozökale Transitzeit mit sich (Bali et al. 1983; Dalzell et al. 1990), so dass wir diese neben der Resorptionsstörung von Kohlenhydraten als Ursache der erniedrigten $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in der Atemluft bei CF-Kindern ansehen.

Die Ergebnisse des ^{13}C -Xylose-Atemtests der Erwachsenen mit zystischer Fibrose zeigten mit $p=0,16$ keine signifikante Korrelation der maximalen PDR bei Patienten mit (2,25 (1,8-3,8)) und ohne (2,8 (1,5-5,6)) normalen Wasserstoff-Atemtest.

Bei der Gruppe der Erwachsenen ohne CF ergab sich durchaus eine gute AUROC von 0,89 mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 85%. Hier sehen wir den ¹³C-Xylose-Atemtest als potentielle Alternative zum Jejunalaspirat in der Diagnostik einer IBF bei gesunden Erwachsenen. Die Ergebnisse des ¹³C-Xylose-Atemtests in der Gruppe der Kinder mit Mukoviszidose und der Erwachsenen mit dieser Erkrankung lassen auf eingeschränkte Anwendbarkeit des Isotopen-Atemtests in der Diagnostik einer IBF schliessen. Bei der Gruppe der gesunden Kinder muss die altersabhängige Darmpassagezeit berücksichtigt werden, welche die Ergebnisse beeinflussen kann. Dellert et al. schrieben dem ¹³C-Xylose-Atemtest für die Aufdeckung einer IBF die Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 67% zu. Dabei konzentrierten sie sich auf die ¹³C-PDR und sahen diese als Marker für eine IBF an (Dellert et al. 1997). Einen Cut-off der PDR für die Diagnostik einer IBF oder eine ROC-Analyse ist in der Studie jedoch nicht angegeben, die Validität dieser Ergebnisse ist daher nicht eindeutig.

In der Diagnostik einer IBF bei Patienten mit dem Krankheitsbild Mukoviszidose reichen weder der H₂-Glukose-Atemtest, noch der ¹³C-Xylose-Atemtest in Spezifität und Sensitivität an den Goldstandard des Jejunalaspirates mit anschliessender Kultur heran.

Als Fazit erlauben die Ergebnisse unserer Studie kein endgültiges Statement über die Trennschärfe des H₂-Glukose-Atemtests in Bezug auf die Diagnostik einer IBF bei CF Patienten. Der Kohlenhydratstoffwechsel wird komplex beeinflusst durch die Erkrankung der Mukoviszidose, was die Ergebnisse der etablierten Atemtests beeinflussen und verfälschen kann. In aktuellen Review-Artikel sahen Khoshini et al. sowie Jones et al. weiteren Bedarf an Studien zur Eruierung der Validität diagnostischer Methoden einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung (Khoshini et al 2008; Jones et al.). Dieser Meinung können wir uns anschliessen. Weitere Studien sind nötig, Spezifität und Sensitivität des H₂- Glukose und des ¹³C-Xylose-Atemtests im direkten Vergleich mit dem Goldstandard in der Diagnostik einer IBF bei CF-Patienten zu definieren. Die Invasivität der Jejunalaspirat-Methode und deren aufwendige Durchführung verlangen die Suche nach Alternativen. Die Autoren Lindberg et al sowie Kerckhoffs et al favorisierten zur Diagnostik einer IBF einen ambulant durchführbaren, einfach und nichtinvasiv anwendbaren Test, wie es der H₂-Glukose-Atemtest ist (Lindberg et al 2009; Kerckhoffs et al 2008). Aktuell befürworten wir weiterhin die Anwendung des H₂-Glukose-Atemtests in der IBF Diagnostik im klinischen Alltag wegen nichtinvasiver, preiswerter und einfacher Anwendung im Vergleich zum Goldstandard des Jejunalaspirates und zum teuren Xylose-Atemtest. Jedoch sind bei der Interpretation der Ergebnisse immer die potentiellen Störfaktoren und die daraus resultierenden falsch positiven bzw. falsch negativen

Werte zu berücksichtigen. Nach Ausschluss bzw. Minimieren der beeinflussenden Faktoren ist der H₂-Glukose-Atemtest für die Aufdeckung einer IBF anwendbar. Eine verlängerte Fastenperiode von mehr als 12 Stunden ist einzuhalten, verzögerte Magenentleerungszeit, eine verlängert orozökale Transitzeit sowie Maldigestion, Malabsorption und Motilitätsstörungen des Darmes sind vor allem in der Gruppe der Mukoviszidose-Kranken zu berücksichtigen (De Lisle RC 2007). Aus den Atemtestresultaten gezogene Schlüsse sowie entwickelte therapeutische Konsequenzen müssen nach wie vor vorsichtig gezogen werden. Der ¹³C-Xylose-Atemtest lieferte bei Erwachsenen ohne zystische Fibrose valide Ergebnisse. In der Gastroenterologie könnte der ¹³C-Xylose-Atemtest eine einfacher durchführbare und daher für den klinischen Alltag geeignete Alternative zum Goldstandard darstellen. Bisher gibt es allerdings zu wenige valide Daten, die einen Einsatz des ¹³C-Xylose-Atemtests im diagnostischen Alltag der Medizin begründen und seine hohen Kosten rechtfertigen würden, so dass weitere Studien mit diesem Ziel folgen müssen.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, zwei Atemtestverfahren in der Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedelung im Dünndarm bei Kindern mit zystischer Fibrose miteinander zu vergleichen. Der moderne ¹³C-Xylose-Atemtest wurde dem bisher etablierten H₂-Glukose-Atemtest gegenübergestellt. Dabei sollte zusätzlich die Suszeptibilität der CF-Patienten für eine IBF eruiert werden. Die Probanden absolvierten einen kombinierten ¹³C-Xylose-/H₂-Glukose-Atemtest. Retrospektiv wurden zunächst die H₂-Atemtest-Ergebnisse der einzelnen Probandengruppen analysiert und dann den maximalen PDR-, cPDR- und den DOB-Werten gegenübergestellt. Die Ergebnisse der aktuellen Studie sprechen für die Prädisposition der CF-Patienten, eine IBF zu entwickeln. Kliniker sollten aber bei der Interpretation der Atemtestergebnisse stets die beeinflussenden Faktoren, die vor allem die Erkrankung der Mukoviszidose mit sich bringt, berücksichtigen und therapeutische Konsequenzen vorsichtig umsetzen. So können die erhöhten Wasserstoffkonzentrationen im H₂-Glukose-Atemtest bei CF-Kindern nicht ausschließlich einer IBF zugeschrieben werden. Die hohen Nüchternwerte sind auch Ausdruck der allgemeinen Maldigestion, Malabsorption und der intestinalen Motilitätsstörungen, die bei diesen Patienten vorherrschen. Der ¹³C-D-Xylose-Atemtest lieferte in den Gruppen der Erwachsenen und Kinder ohne Mukoviszidose repräsentative Ergebnisse, was für die zukünftige Nutzung im Rahmen der Aufdeckung einer IBF spricht. Bei heranwachsenden Kindern ist lediglich die altersabhängige endogene CO₂-Produktion

und oroökale Transitzeit zu berücksichtigen. Für die Diagnostik einer IBF, speziell bei CF-Patienten, erscheint der ^{13}C -D-Xylose-Atemtest nicht geeignet, was wir hauptsächlich der Krankheits-spezifischen generellen Malassimilation, der Malabsorption und den Motilitätsstörungen zuschreiben.

Wir befürworten daher aktuell weiterhin unter Berücksichtigung der beeinflussenden Faktoren die Anwendung des H_2 -Glukose-Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik einer IBF wegen der einfachen, preiswerten und nichtinvasiven Anwendbarkeit.

Weitere Studien sollen in Zukunft klären, ob der ^{13}C -D-Xylose-Atemtest trotz seiner hohen Kosten regelmäßig mit Nutzen im klinischen Alltag anzuwenden ist. Im Vergleich mit dem Goldstandard müssen Sensitivität und Spezifität des Isotopen-Atemtests in zukünftigen Studien erarbeitet werden (Corazza et al. 2002).

7. Summary

The aim of the presented study was to compare two different breath-tests regarding to diagnosing intestinal bacterial overgrowth in children with cystic fibrosis.

We opposed the modern ^{13}C -xylose-breath-test to the up to now established H_2 -glucose-breath-test. In addition we checked the general incidence of bacterial overgrowth in the small intestine of children with cystic fibrosis. All subjects completed a combined ^{13}C -xylose-/ H_2 -glucose-breath-test. Retrospective results of the H_2 -glucose-breath-test were analysed in every single subject group and afterwards we compared these values with maximum PDR-, cPDR- and DOB-values of the ^{13}C -xylose-breath-test. In healthy people ^{13}C -xylose-breath-test delivered representative results. However both breath-tests, H_2 -glucose- and ^{13}C -xylose-breath-test, seem to be unqualified for diagnosing an intestinal bacterial overgrowth in children with cystic fibrosis. The elevated values can not be attributed exclusively to a bacterial overgrowth in the small intestine. The elevated fasting values we have seen in the H_2 -glucose-breath-test can also express a general malnutrition, maldigestion and malabsorption. Disordered motility, which is often seen in patients with cystic fibrosis, is able to cause high fasting values as well. Additionally varying endogenous CO_2 -production and varying oroöcal-transit-time in children still growing play a major interacting role in the ^{13}C -xylose-breath-test. At present we prefer using the H_2 -glucose-breath-test in diagnosing an intestinal bacterial overgrowth because of easy and cheap applicability. Future studies are supposed to deliver more information about practicability of the ^{13}C -xylose-breath-test in clinical use despite high costs and long time of procedure. Compared with the gold standard

in form of the jejuna-aspiration, sensitivity and specificity of the isotope-tests still need to be evaluated in further studies.

8. Anhang

Tabelle 7: Demographische und klinische Daten der CF-Kinder und der gesunden Kinder

Median und Spannweite. FVC = Vitalkapazität, FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung, FEF₂₅ = Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Ausatmung, n.a. = nicht appliziert, n.d. = nicht durchgeführt

	CF Kinder	Kontrollgruppe	P
Anzahl	40	10	
Männlich	21	7	0,03
Alter [Jahre]	12,5 (4-18)	10,0 (6-15)	0,09
Gewicht [kg]	37,2 (16,4-65)	38,5 (22-60)	0,72
Perzentile für BMI [%]	35 (1-87)	49 (43-60)	0,08
BMI [kg/m ²]	17,2 (13,5-23,9)	15,9 (14,1-22,9)	0,98
Genotyp			
-homozygot ΔF508	13	n.a.	
-compound heterozygot ΔF508	19		
-sonstige	8		
Spirometry			
-FVC [%]	97,2 (43,2-226)	n.d.	
-FEV ₁ [% predicted]	99,4 (34,3-146)		
-FEF ₂₅ [% predicted]	55,8 (9,6-126)		
Orale Substitution Pankreasenzyme	37 (93%)	0	
Diabetes mellitus	1 (2,5%)	0	
PPI Therapie	1 (2,5%)	0	
Mekoniumileus nach der Geburt	4 (10%)	0	

Einzelwerte

Tabelle 8: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der CF-Kinder

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	H2 Max	H2 MaxZeit
1	28	16	14,5	14	16	25,5	19	30	40,5	40,5	240
2	36	31	28	29	53	52,5	65	30,5	48	65	180
3	62	63	59	68,5	61	92,5	94	75,5	78,5	94	180
4	59	62,5	57	63	75	56	47	47,5	72	75	120
5	10,5	16,5	19	15,5	18	16	17	11,5	6,5	19	60
6	15,5	18	16,5	15,5	15	14,5	13	12	11	18	30
7	28	42	35,5	39	20,5	26	26,5	27,5	30	42	30
8	20,5	37	35	31	20	22,5	17	18,5	17	37	30
9	41	46,5	47,5	32,5	40,5	36	32,5	36	31,5	47,5	60
10	40,5	47,5	43,5	43,5	36,5	39	30,5	33	33,5	47,5	30
11	34	41,5	38,5	30	23	20	17	16,5	14,5	41,5	30

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	Max H2	MaxZeit
12	35,5	27	28	22	20,5	19	18,5	17	15,5	35,5	0
13	6	7	8	10,5	9,5	9	9	8,5	10,5	10,5	90
14	77,5	69	54	51,5	50,5	38,5	25	22,5	18,5	77,5	0
15	24,5	32,5	31	32	34,5	53	55,5	37,5	42,5	55,5	180
16	26	28,5	22	21,5	20,5	19,5	20,5	22,5	20,5	28,5	30
17	28	33,5	31,5	30	25,5	25	25,5	22,5	23,5	33,5	30
18	24	21,5	18	15,5	12,5	11	10,5	9,5	9	24	0
19	16,5	18	16	14	13	12,5	10,5	10,5	11	18	30
20	39,5	50	38,5	50	43	36	52,5	54	68	68	240
21	19	23,5	25,5	25	26,5	30	32,5	36,5	37	37	240
22	16	20,5	16,5	16	14,5	13,5	11	11,5	11	20,5	30
23	33	43	49,5	47	48,5	57,5	46	56	59,5	59,5	240
24	8	10	11	9,5	10	10	9	12	17	17	240
25	45	53,5	49,5	50,5	48	43	47,5	59,5	48	59,5	210
26	15,5	16	16	14,5	12,5	12,5	12	10,5	10,5	16	30
27	21	34,5	34	34	30,5	19,5	18,5	20,5	18	34,5	30
28	43,5	49,5	52	53,5	55,5	53	55,5	44	42	55,5	120
29	49	51	41,5	32	37,5	35,5	34,5	33,5	29	51	30
30	65	57	56	51,5	35	33,5	57	55	49	65	0
31	42,5	40	36,5	38,5	39,5	34	32,5	32	30	42,5	0
32	25	22	19,5	18	20	19	18,5	18,5	19,5	25	0
33	43	44,5	41	32	28	25	23	19	19,5	44,5	30
34	12,5	14,5	16,5	14,5	14	13,5	12,5	13	12	16,5	60
35	13,5	15	13,5	10,5	9,5	8	6,5	6	6,5	15	30
36	7,5	10	11	12	10,5	11	10,5	10	11	12	90
37	54,5	57	67	57	53,5	47,5	53,5	53,5	49,5	67	60
38	17,5	23	23	19	19,5	19	16,5	17	17	23	30
39	11,5	15,5	15	12,5	14	15,5	16,5	17,5	19,5	19,5	240
40	38	47	49	50	48	46	39,5	43,5	47	50	90

Tabelle 9: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der gesunden Kinder

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	Max H2	MaxZeit
41	23	28	23	21	18	17,5	16,5	15	15	28	30
42	21	25,5	30,5	28	26	25	18,5	15,5	15	30,5	60
43	16,5	18,5	18	15,5	13,5	11,5	10	8	7,5	18,5	30
44	9,5	9,5	8	6	5	4,5	4	4	4	9,5	0
46	9	12	13,5	15	14,5	14	11,5	10,5	11,5	15	90
47	15	16	16	16,5	15,5	15,5	14,5	13	13,5	16,5	90
48	12	11,5	12	13	13,5	12,5	11,5	12,5	11,5	13,5	120
49	7,5	5,5	6,5	9,5	8	6	5	4	4,5	9,5	90
50	5,5	4,5	4	4	4,5	5	5	6	5,5	6	210
51	20	17	14	9,5	10	9,5	11,5	10	11	20	0

Tabelle 10: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft der Erwachsenen mit gastrointestinalen Beschwerden

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	Max H2	MaxZeit
53	4	19	90	83	68						
54	65	35	66	78	51						
55	4	10	8	6	5						
56	13	8	14	10	12						
57	7	28	46	21	29						
58	10	10	5	6	6						
59	7	7	6	5	6						
60	7	5	3	3	2						
61	1	16	26	13	13						
62	11	12	9	8	6						
64	8	26	31	52	87						
65	4	4	5	4	3					5	60
66	3	10	15	5	5						
67	12	18	10	16	16						
69	14	17	17	15	10						
70	15	12	14	13	10						
71	3										
72	7										
73	4,5										
74	4										
75	37										
76	26										
77	55										
78	9	8	7	8	7						
79	26										
80	41										
81	16,5										
82	30,5										
83	3,5										
84	44										
85	28										
86	14,5										
87	33										
88	3,5	4	5	5,5	5						
89	3,5										
90	4	4	4	4	4						
91	4	5	6	5	6						
92	37	23	29	20	18						
93	15	13	12	11	10					15	0
94	5	11	8	7	10						
95	2	3	2	2	3						
96	4	5	4	4	4						
97	10	30	13	11	8						
98	27	12	9	10	6						
99	3	33	126	212	77						
100	4	12	90	120	160						

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	Max H2	MaxZeit
101	59	102	92	54	75						
102	28	39	36	20	20						
103	6	9	8	9	6						
104	58	126	140	121	116						
105	6	5	5	5	5						
106	3	45	55	53	15						
107	5	4	5	6	6						
108	5	4	3	5	3						
109	3	4	5	5	5						
110	5	7	6	7	5						
111	4	26	28	25	19						
112	18	37	32	33	27						
113	8	9	11	7	6						
114	6	22	16	15	9						
115	4,5										
116	59										
117	6,5										
118	7,5										
119	4	6	6	7	9						
120	7	8	7	9	10						
121	3	6	7	7	15						
122	3	3	3	3	3						
123	3	5	4	4	4						
124	18	16	18	13	19						
125	15	16	25	19	28						
126	5	17	42	80	89						
127	5	10	12	12	10						
128	7	21	28	48	61						
129	4	5	5	6	5						
130	17	72	149	132	196						
132	12	11	12	13	11						
133	19	13	15	11	12						
134	38	80	78	52	44						
135	2	4	3	3	3						
136	4	5	6	6	6						
137	14	142	154	185	178						
138	13	13	13	10	7						
139	6	8	5	7	6						
140	13	8	10	9	9						
141	3	7	7	7	8						
142	3	10	8	7	5						
143	22	19	18	22	24						
144	5	6	5	5	5						
174	5	5	6	3	4						
175	18	14	14	12	13						
176	15	9	10	8	10						
177	18	21	15	29	34						
178	6	6	7	5	6						

Tabelle 11: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration in der Expirationsluft bei CF-Erwachsenen

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	Max H2	MaxZeit
52	33	41	40	33	34						
146	65	66	42	49	55						
147	3	3	4	7	6						
148	5	4	4	5	4						
149	15	14	14	11	10						
150	38	57	62	59	30						
151	8	7	7	7	8						
153	0	1	1	1	0						
154	12	5	18	15	13						
155	6	11	12	13	15						
156	2	3	3	2	2						
157	24	33	32	30	27						
158	12	22	21	29	23						
159	19	21	26	15	10						
160	2	13	15	10	8						
161	14	19	17	16	10						
162	6	11	10	4	4						
163	25	29	23	22	20						
164	35	38	39	63	93						
165	12	16	18	15	18						
166	3	10	7	3	5						
167	29	22	28	23	20						
168	3	3	2	4	3						
169	7	5	5	4	4						
170	8	9	7	7	8						
171	5	4	4	4	3						
172	18	13	10	9	10						

Tabelle 12: Einzelwerte Wasserstoffkonzentration der Wiederholer

Nr	H2 0	H2 30	H2 60	H2 90	H2 120	H2 150	H2 180	H2 210	H2 240	Max H2	MaxZeit
45	13	13	14,5	14,5	15,5	14,5	14	11	11,5	15,5	120
63	5	7	16	26	29						
68	3	65	32	12	9						
131	8	19	67	105	71						
145	6	26	85	113	145						
152	14	20	20	20	15						

Tabelle 13: Einzelwerte PDR der Gruppe der CF-Kinder

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
1	0	0,1	1,8	3,5	5	5,4	5,5	4,9	4,5	5,5	180
2	0	-0,6	1	2,3	3,8	4,7	4,8	4,4	4,1	4,8	180
3	0	0,6	2	4	3,9	3,8	3,5	2,8	2,4	4	90

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
4	0	0,1	0,9	1,9	2,8	3,5	4,3	4,4	4,1	4,4	210
5	0	-0,4	0,8	2,1	3,4	4,1	4	4,1	4,2	4,2	240
6	0	-0,8	0	1,6	2,8	3,8	4,3	5,3	4,9	5,3	210
7	0	-0,7	1,2	2,7	3,8	3,4	3,7	3,9	5,4	5,4	240
8	0	-1,5	1,5	6,5	1,6	3,7	3,4	5,6	4,3	6,5	90
9	0	-0,3	1,1	5,1	3,4	3,4	4,3	5,1	5,5	5,5	240
10	0	-0,1	1,2	2,8	3,5	3,8	3	2,7	2,5	3,8	150
11	0	-0,4	4	3,5	3,5	4,4	4,5	3,8	4,1	4,5	180
12	0	1,8	2,7	9	5,7	6,1	7,5	5,6	5,1	9	90
13	0	0	0,6	1,5	2,5	3	3,6	3	3,4	3,6	180
14	0	1,1	2,1	2,7	3,7	4,8	5,7	6	5,9	6	210
15	0	0,7	1,8	3	3,3	3,9	4	3,4	3,4	4	180
16	0	-0,4	0,2	0,9	1,4	2,2	2,5	2,6	3	3	240
17	0	-1,8	-1,8	-1,2	-0,8	0,8	2	2,7	3,7	3,7	240
18	0	-0,3	0	0,7	2,6	3,1	5	5,2	5,4	5,4	240
19	0	0,2	1,6	9,6	4,4	5,3	5,5	5,6	5,6	9,6	90
20	0	0,2	1,3	2,3	3,5	3,9	4,1	3,8	3,9	4,1	180
21	0	0,6	1,7	3,3	4,5	5,4	6,2	6,7	6,4	6,7	210
22	0	0,6	1,5	3	3,4	4,4	5,4	4,9	5,2	5,4	180
23	0	0,1	0,6	1,6	3,3	4,3	4,7	4	4,1	4,7	180
24	0	0,4	0,9	1,7	2,7	3,4	4,3	4,8	4,4	4,8	210
25	0	-0,4	1,2	2,6	4,1	4,9	6,1	5,8	6,4	6,4	240
26	0	0,4	1,4	1,5	2,9	4,1	5	5,3	4,8	5,3	210
27	0	-0,3	0,6	2,2	3,4	4,6	5	5,1	4,9	5,1	210
28	0	0,1	1,6	2,5	3,6	4,5	5,4	5,6	6,1	6,1	240
29	0	-0,2	0,7	4,1	2,5	2,9	3,9	4,8	4,8	4,8	210
30	0	0,3	1,4	2,5	3,7	4	4	3,5	3,6	4	150
31	0	0,4	2	3,8	5,3	4,9	4,3	3,8	2,9	5,3	120
32	0	-0,2	1	2,6	4,2	5,6	5,4	5,2	4,5	5,6	150
33	0	0,4	1,7	2,5	3,4	4,4	4,1	4,4	3,8	4,4	150
34	0	0,4	1,7	2,9	3,9	5,2	5,3	5,3	5	5,3	180
35	0	0,7	1,6	3	4,1	4,5	4,7	4,5	4,3	4,7	180
36	0	0,1	1,3	2,7	3,4	4,4	5	4,9	5,6	5,6	240
37	0	-3,1	-1,5	0	1,1	2,1	2,1	1,8	1,7	2,1	150
38	0	-0,3	0,7	2,2	3,2	3,9	4,6	5,4	5,5	5,5	240
39	0	0,6	1,5	2,6	3,5	4,1	4,6	4,5	4,2	4,6	180
40	0	0,9	1,8	0,4	3,9	5,2	6,3	7	6,5	7	210

Tabelle 14: Einzelwerte PDR der gesunden Kinder

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
41	0	0,2	1	2,4	3	4,5	4,5	4,8	4,9	4,9	240
42	0	0,5	1,7	3,3	4,6	5,5	5,7	5,7	5,7	5,7	180
43	0	0,9	2,4	3,6	4,7	5	4,7	4,1	4	5	150
44	0	1	2,4	3,6	3,3	2,7	2,3	2,1	1,6	3,6	90
46	0	-0,2	1,3	2,5	6,2	5,4	5,7	7,2	7,3	7,3	240

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
47	0	-0,3	3,1	4,8	5,8	6,6	6,6	5,9	4,9	6,6	150
48	0	0	0,4	1,5	2,2	2,8	3,5	3,8	4,7	4,7	240
49	0	0,1	1,6	2,2	4	4,7	6,2	5,6	5,4	6,2	180
50	0	0,3	2	3,6	5,1	5,7	6,3	6,2	5,5	6,3	180
51	0	0,3	1,8	3,1	4,5	5,5	6	4,9	4,7	6	180

Tabelle 15: Einzelwerte PDR bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
53	0	0,6	2,7	4,8	6,1	6,3	6,4				
54	0	0,2	1,1	2	2,9	3,4	3,6				
55	0	0,9	1,9	2,6	4	4,7	6,5	3,4	2,7	6,5	180
56	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	1,4	2	3,9	3,9	240
57	0	-0,2	0,1	0,3	1,2	1,2	2,1				
58	0	0,9	1,1	1,9	2,2	1,6	2,6				
59	0	0,7	1,3	2,1	2,5	2,9	3,3				
60	0	0,3	-1,2	-0,1	0,2	0,3	0,1				
61	0	0,7	1,6	2,2	3,1	3,6	4,6				
62	0	0,1	0,6	1,6	2	2,6	2,4				
64	0	-0,1	0,5	1,5	2,3	3,7	3,8				
65	0	0,6	0,8	0,9	1,5	1,9	1,8				
66	0	-0,2	0,2	0,7	1,3	1,4	1,5				
67	0	0,5	0,6	0,5	1,2	2,2	2				
69	0	0,3	0,8	0,8	1,2	1,3	1,2				
70	0	0,3	0,7	1,2	1,7	1,5	1,7				
90	0	0,6	0,9	1,5	1,9	2,7	2,8				
91	0	0,1	0,2	0,7	1,2	1,4	1,4				
92	0	0,6	0,3	1	1	1,6	2,3				
93	0	0,4	0,7	0,9	1,4	2	2,1				
94	0	0,7	0,8	0,7	1,7	2,1	3,7	3,7	3,7	3,7	180
95	0	0,3	0,4	0,4	0,9	1,3	2				
96	0	0,3	0,8	1,4	1,5	1,8	1,6				
97	0	0,2	0,5	1,1	1,5	2	2,3				
98	0	0,1	0,3	0,9	0,6	1,4	1,9				
99	0	0,3	2,3	3,3	3,9	4	3,7				
100	0	0,1	1,4	3,1	3,6	4	4,3				
103	0	0,4	0,6	1,6	2	2,4	2,5	2,5	2,5	2,5	180
104	0	0,4	2	4	5,1	6,5	7,4				
105	0	0,3	0,6	0,6	1,3	1,5	1,7				
106	0	1	2,5	3,9	3,7	3,9	4,4				
107	0	0,5	1,6	2,3	2,7	2,7	2,7				
108	0	0,2	0,3	1,1	1,3	2,2	2,7				
109	0	0,2	0,8	1,1	1,6	1,6	2				
110	0	-0,2	0,1	0,6	1,2	1,6	1,7				
111	0	0,2	0,8	2,5	2,7	3,1	3,2				
112	0	0,5	0,5	1	1,2	1,9	2,2				

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
113	0	0,3	0,1	0,3	1,2	1,5	1,8				
114	0	0,2	0,5	0,6	0,9	1,6	1,6				
119	0	0,1	0,7	1,1	1,9	2,5	3				
120	0	0,1	0,3	0,9	1,5	1,5	2,6				
121	0	0,4	0,7	1	1,6	2,1	2,1				
122	0	0,1	0,8	1,4	2	2,3	2,8				
123	0	-0,6	-0,2	0,1	0,5	0,5	0				
124	0	0,2	0,6	1,1	1,4	2,1	2,8				
125	0	0	0,3	0,6	1,5	1,9	1,7				
126	0	0,1	1	1,9	2,6	3,2	3,2				
127	0	0,8	1,5	2,2	2,5						
128	0	1,2	1,4	1,7	1,8	2,2	2,4				
129	0	0,5	1	1,5	2	2,4	2,6				
130	0	0	0,9	1,5	2,8	3,2	2,5				
132	0	-0,6	-0,3	0,2	1	1,1	1,3				
133	0	0,5	0,7	0,9	1,1	1,8	1,9				
134	0	0,2	0,9	1,9	2,6	3	3,3				
135	0	0,4	0,5	0,8	0,9	0,9	1,3				
136	0	0,8	0,9	1,8	2	2,2	2,6				
137	0	0,5	2,1	3,3	5,3	5,4	4,9				
138	0	0,3	0,6	0,8	1,2	1,5	2,1				
139	0	0,5	0,8	1,3	1,4	1,8	2,2				
140	0	0,3	0,5	1,2	1,5	2	2,2				
141	0	0,4	0,7	1,1	1,6	2,1	2,4				
142	0	0,9	1	0,8	0,5	0,7	0,7				
143	0	0,3	0,4	0,6	0,6	1,3	1,8				
144	0	0,2	0,8	1,5	1,9	2,6	2,7				
174	0	0,3	0,3	1,1	1,9	2,6	2,4				
175	0	0,5	1,4	1,2	1,9	2,3	2,7				
176	0	0,1	0,6	1,7	2,7	3	2				
177	0	0,2	0,6	1	1,8	2,5	2,5				
178	0	-0,2	0,1	0,6	1,1	1,2	1,4				

Tabelle 16: Einzelwerte PDR bei den Erwachsenen mit CF

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
CF Erw											
52	0	1,6	2,2	3,3	3,1	3	3,4	3,1	2,1	3,4	180
146	0	1	1,3	2,6	3,8						
147	0	0,2	0,6	1,3	2,2						
148	0	0,4	1,3	2	2,9						
149	0	-0,1	0,1	0,8	1,5						
153	0	0,9	1,3	2,5	2,8						
155	0	-0,3	0,2	1,4	2,5						
156	0	-0,2	1,6	1,6	3,1						
157	0	0,4	0,4	1	2						

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
158	0	0,7	0,9	1,8	2,7						
159	0	0,2	0,5	1,5	1,8						
160	0	0,3	1,2	2,3	2,8						
161	0	0,7	1,5	2,8	3						
162	0	0	1	1,8	2,7						
163	0	0,5	1,1	1,7	2,5						
164	0	0,6	0,6	1,5	1,9						
165	0	0	0,9	1,3	2,1						
166	0	1,4	3,1	4	5,6						
167	0	0,1	0,5	1,2	1,8						
168	0	0,8	1,6	3	3,6						
169	0	0,2	1	2,1	2,8						
170	0	1	1,9	3	3,9						
171	0	0	0,1	1,1	1,9						
172	0	0,4	0,9	1,5	2,1	4,7					

Tabelle 17: Einzelwerte PDR der Wiederholer

Nr	PDR 0	PDR 30	PDR 60	PDR 90	PDR 120	PDR 150	PDR 180	PDR 210	PDR 240	PDR Max	PDR MaxZeit
45	0	1,7	3	1,2	4,9	5	5,9	5,4	5	5,9	180
Gas Tro											
63	0	0,1	0,3	0,9	1,6	2,3	2,6				
68	0	0,7	1,5	2,7	3	3,3	3,5				
131	0	-0,2	0,6	1,7	2,5	3,3	2,2				
145	0	0,1	0,7	1,7	2,4	2,5					
173	0	0,2	0,6	0,8	1,4	1,8	2,2				
152	0	0,4	1,4	2,5	3,3						

Abbildung 12: PDR-Verlauf bei Kindern mit CF

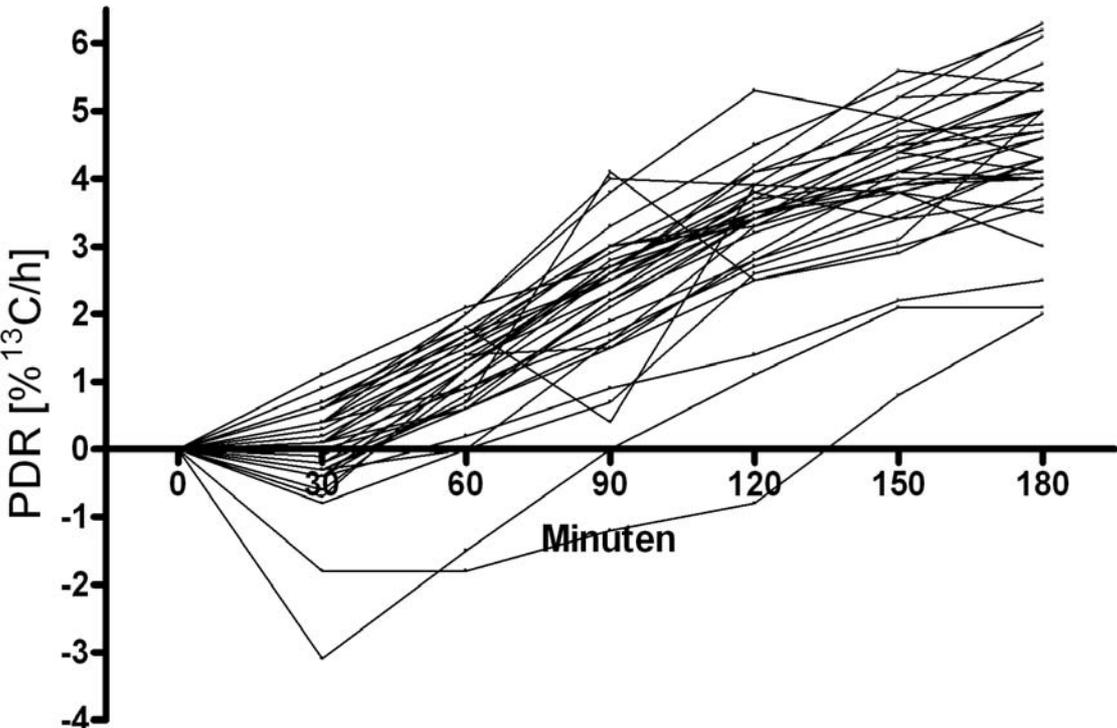


Abbildung 13: PDR-Vergleich CF-Kinder mit und ohne antibiotischer Therapie, sowie mit antibiotischer Dauertherapie

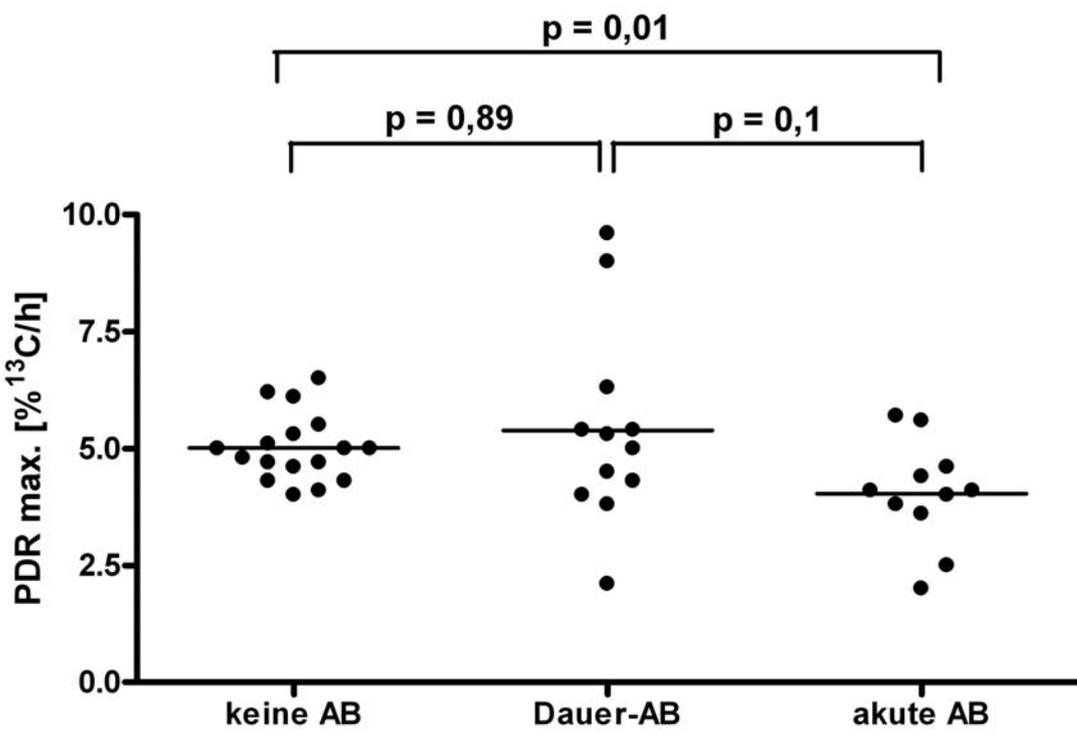


Abbildung 14: PDR-Verlauf der gesunden Kinder

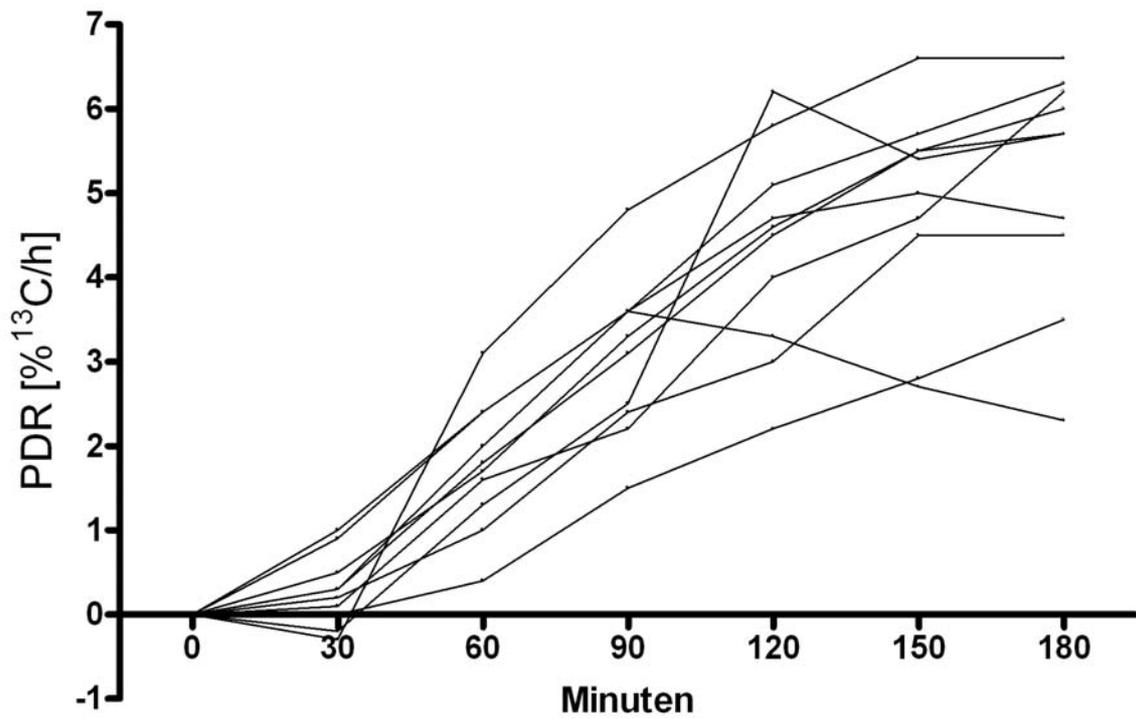


Abbildung 15: Darstellung der PDR während der ersten drei Stunden nach Gabe von ^{13}C -Xylose bei CF-Kindern mit bzw. ohne IBF und bei den gesunden Kindern (Mittelwerte und Standardfehler).

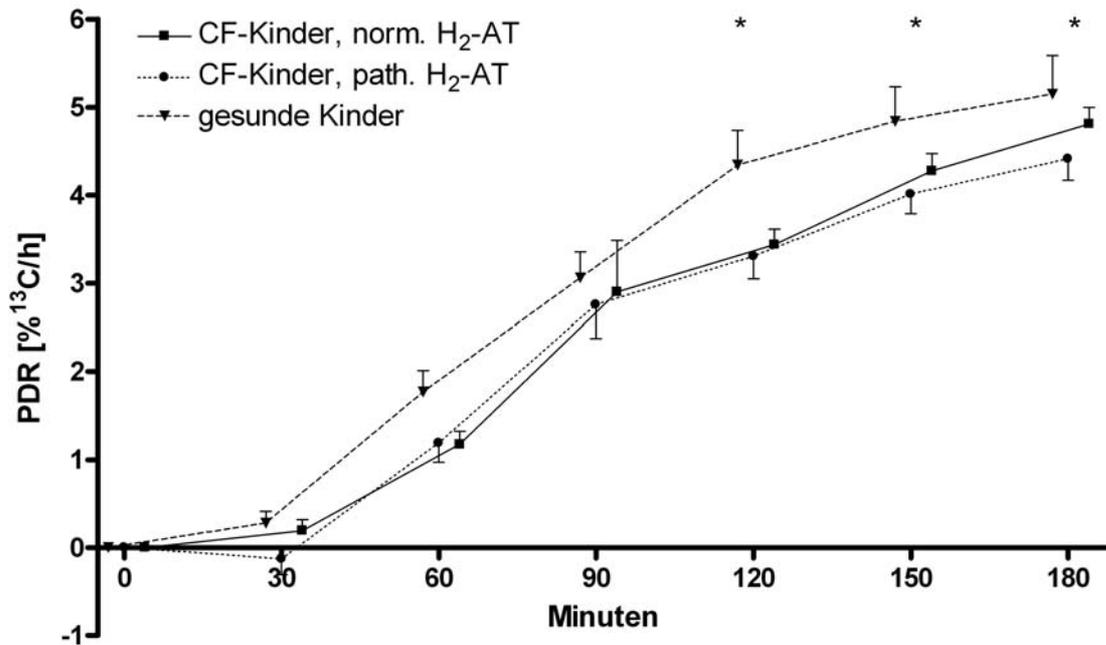


Abbildung 16: Vergleich des Alters mit der DOB der CF-Kinder bei 180 min (n = 40). [$r = -0,72$ (95%-CI: $-0,84 - 0,52$); $p < 0,0001$]

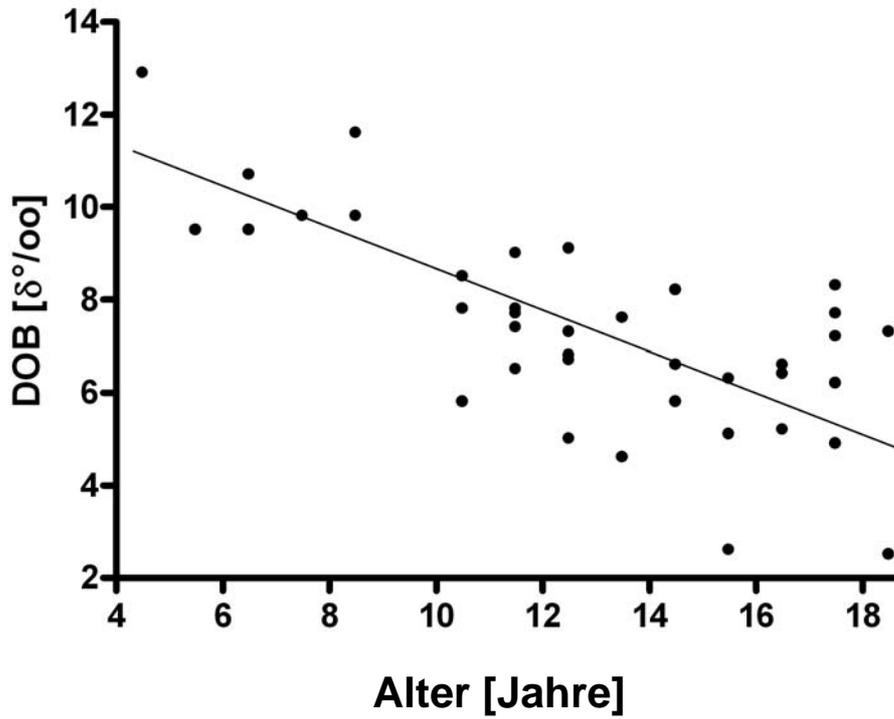


Abbildung 17: PDR_{\max} während der Testdauer bei den CF-Kindern mit und ohne IBF. $p=0,61$

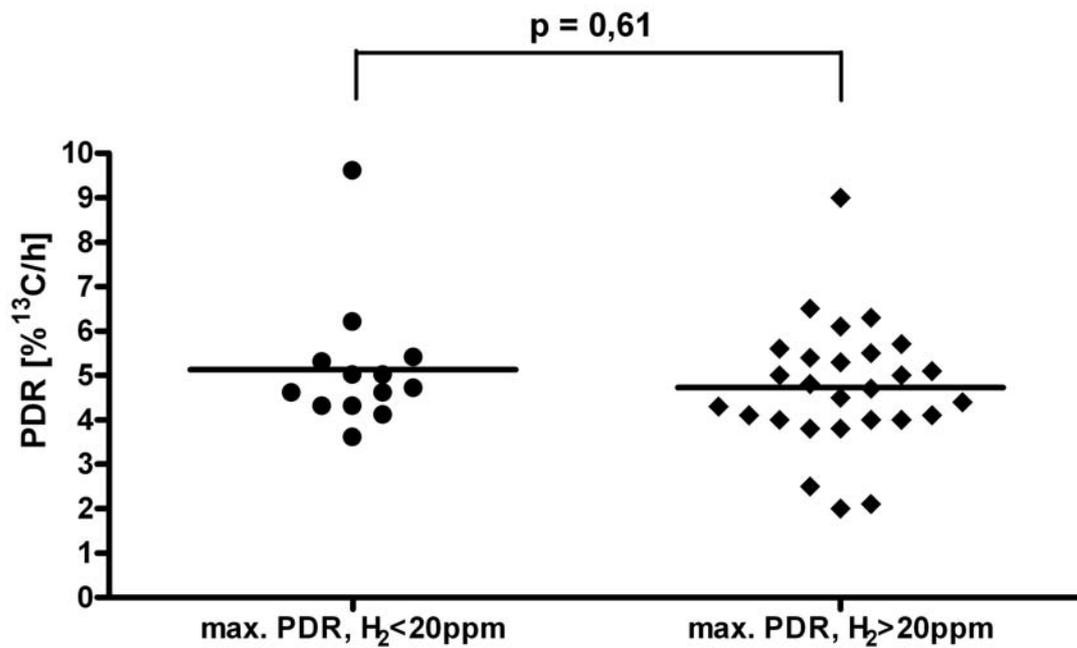


Abbildung 18: ROC-Analyse bei Erwachsenen ohne Mukoviszidose (H₂-Glukose-Atemtest vs. PDR_{max})

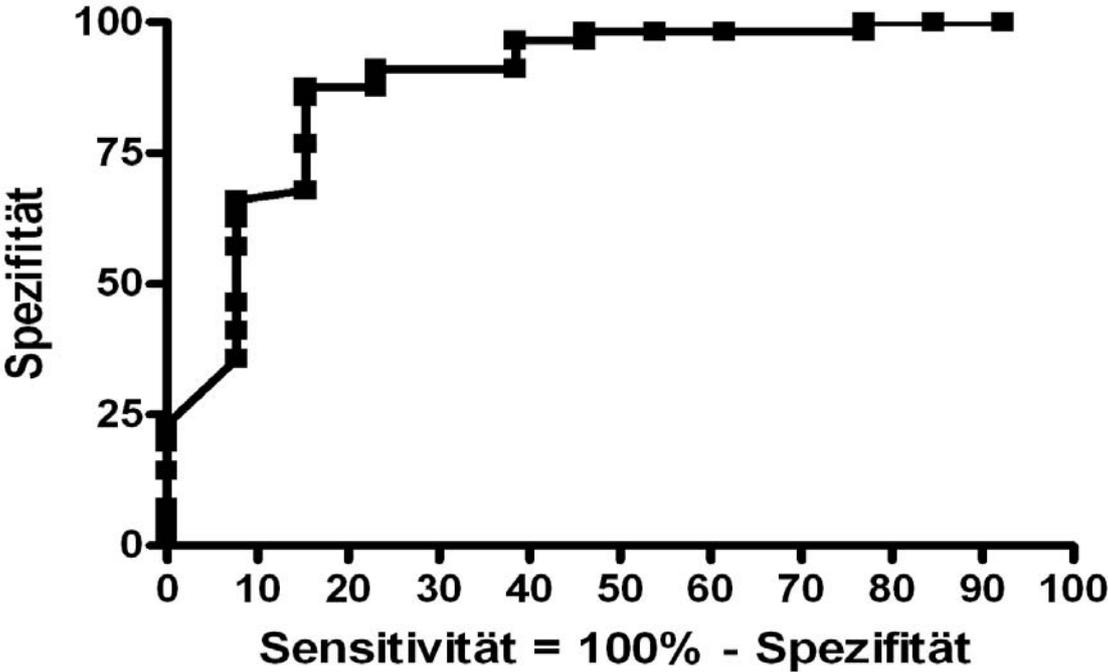
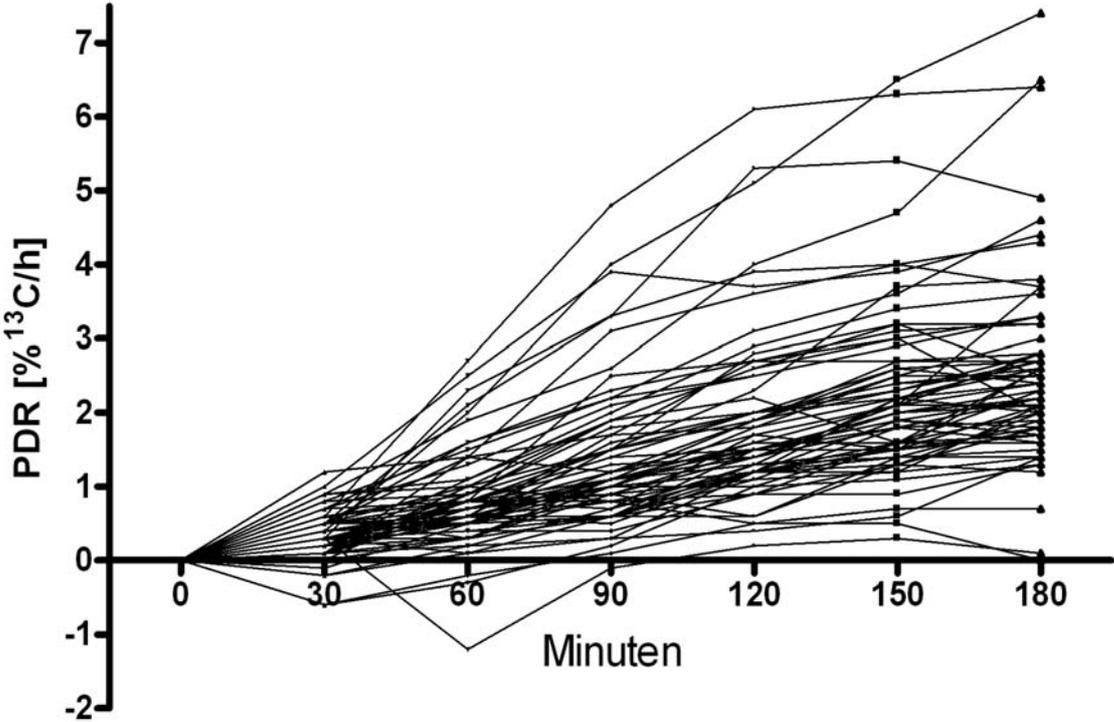


Abbildung 19: PDR-Verlauf der Erwachsenen



Literaturverzeichnis

1. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938;56
2. Bali A, Stableforth DE, Asquith P. Prolonged small-intestinal transit time in cystic fibrosis. *Br Med J* 1983;287:1011-3
3. Banwell JG, Kistler LA, Giannella RA, Weber FL, Lieber A, Powell DE. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Gastroenterology*. 1981;80:834-45
4. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, di Nardo G, de Giorgio R, Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2560-8
5. Bjorneklett A, Fausa O, Midtvedt T. Small-bowel bacterial overgrowth in the postgastrectomy syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:277-87
6. Boehler A. Update on cystic fibrosis: selected aspects related to lung. *Swiss Med Wkly* 2003;133:111-7
7. Bornschein W. Hydrogen (H₂) exhalation tests – methods for general practice. *Leber Magen Darm*. 1988;18:69-77
8. Bouhnik Y, Alain S, Attar A. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94: 1327-31
9. Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive infrared spectrometry for ¹³CO₂/¹²CO₂-measurements: a clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. *Z Gastroenterol*. 1999;37:477-81
10. Brennan AL, Geddes DM. Cystic Fibrosis. *Current opinion Infect Dis* 2002;15:175-82
11. Calloway DH, Murphy EL. The use of expired intestinal gas formation. *Ann NY Acad Sci* 1968;150: 82-95
12. Carlson S, Craig RM, LeVee G, Atkinson AJ Jr. Use of kinetic methods to evaluate D-xylose malabsorption in patients. *J Lab Clin Med* 1988;112:533-43
13. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with crohn disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 1107-12
14. Chang CS, Chen GH, Kao CH, Wang SJ, Peng SN, Huang CK, Poon SK. Increased accuracy of the carbon-14 D-xylose breath test in detecting small-intestinal bacterial

- overgrowth by correction with the gastric emptying rate. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1118-22
15. Corazza G, Sorge M, Stocchi A, Gasbarrini G. Glucose-H₂ breath test for small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990;98:253-4
 16. Craig RM, Ehrenpreis ED. D-xylose testing. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:143-50
 17. Dalzell AM, Freestone NS, Billington D, Heaf DP. Small intestinal permeability and oro-caecal transit time in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65:585-8
 18. Davis PB. Cystic Fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory And Critical Care Med.* 2006;173:475-82
 19. Davies JC. Modifier Genes in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2005;39:383-91
 20. De Lisle RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293:G104-11
 21. De Lisle RC, Roach EA, Norkina O. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse reduces mucus accumulation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:46-52
 22. Dellert SF, Nowicki MJ, Farrell MK, Delente J, Heubi JE. The ¹³C-xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:153-8
 23. Faber S. Pancreatic function and disease in early life. *Arch Path.* 1944;37:238-250
 24. Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN. Measurement of gastrointestinal pH and regional transit times in normal children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:211-4
 25. Farrell PM, Koscik RE. Sweat Chloride Concentrations in Infant Homozygous or Heterozygous for F508 Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:524-8
 26. Fried M, Siegrist H, Frei R et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatient with omeprazole. *Gut* 1994;35:23-6
 27. Fridge J, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk Factors for Small Bowel Bacterial Overgrowth in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:212-8
 28. Gerok W. Stoffwechselkrankheiten. *Die Innere Medizin.* Schattauer-Verlag, 11. Auflage 2007;1092-95
 29. Gearhart HL, Bose DP, Smith CA, Morrison RD, Welsh JD, Smalley TK. Determination of lactose malabsorption by breath analysis with gas chromatography. *Anal Chem.* 1976;48:393-8
 30. Ghos Y, Geypens B, Rutgeerts P. Stable isotopes and ¹³CO₂-breath tests for investigating gastrointestinal functions. *Food Nutr Bull.* 2002;23:166-8

31. Gibson LE, Cooke RE. A test of concentration of electrolytes in cystic fibrosis using pilocarpine by electrophoresis. *Pediatrics* 1959;24:545-9 / 1998;102:230-1
32. Gregory PC. Gastrointestinal pH, motility/transit and permeability in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:513-23
33. Griesenbach U, Geddes DM, Alton EFWF. Advances in cystic fibrosis gene therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:542-6
34. Grosse SD, Boyle CA, Coleen A, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *Recomm Rep.* 2004 15;53:1-36
35. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simren M, Sjövall H, Stotzer P, Abrahamsson H, Olsson R, Björnsson ES. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1362-70
36. Haisch M, Hering P, Fabinski W, Zöchbauer M. Isotopenselektive Konzentrationsmessungen in Atemgasen mit einem NDIR-Spektrometer. *Tm-Technisches Messen.* Oldenburg-Verlag; 1996; 63: 322-8
37. Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol* 2005;54:1093-101
38. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotzky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr.* 1978;93:62-6
39. Henning BF, Doberauer M, Tepel M, Gillissen A. H₂-Atemtests für die Verbreitung im klinischen Alltag. *Internist. Prax.* 1997;37:745-57
40. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy.* 2005;51:1-22
41. Infante Pina D, Redecillas Ferreiro S, Torrent Vernetta A, Segarra Canton O, Maldonado Smith M, Gartner Tizziano L, Hidalgo Albert E. Improvement of intestinal function in cystic fibrosis patients using probiotics. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:501-5
42. Jones MP, Bratten JR. Small intestinal motility. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:164-72
43. Keller J, Franke A, Storr M, et al. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics – recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and

- Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol.* 2005;43:1071-90
44. Kerckhoffs AP, Visser MR, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Harmsen W, Akkermans LM. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1095-102
 45. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26
 46. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988;95:982-8
 47. Khoshini R, Dai SC, Lezano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-54
 48. King CE, Toskes PP. Comparison of the 1-gram [¹⁴C]-xylose, 10-gram lactulose-H₂ and 80-gram glucose-H₂ breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1986;91:1447-51
 49. King CE, Toskes PP. Breath tests in the diagnosis of small intestine bacterial overgrowth. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1984;21:269-81
 50. Kumar A, Forsmark CE, Toskes PP. The response of small bowel bacterial overgrowth to treatment: effects of coexisting conditions. *Gastroenterology* 1996;110:A340
 51. Lacroix M, Mosora F, Pontus M, Lefebvre P, Luyckx A, Lopez –Habib G. Glucose naturally labelled with carbon –13: use for metabolic studies in man. *Science.* 1973;181:445-6
 52. LeGrys VA. Assessment of Sweating-Testing Practices for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1420-4
 53. Lembcke B, Kirchhoff S, Caspary WF. Simplified methods of expiratory hydrogen (H₂)-analysis – clinical testing of two H₂-breath test devices. *Z Gastroenterol* 1983;21:545-9
 54. Lembcke B. No-touch functional diagnosis in lactose malabsorption. *Z Gastroenterol* 1991;29:433-4
 55. Lewindon PJ, Robb TA, Moore DJ, Davidson GP, Martin AJ. Bowel dysfunction in cystic fibrosis: Importance of breath testing. *J Paediatr Child Health.* 1998;34:79-82
 56. Lewis SJ, Young G, Mann M, Franco S, O'Keefe SJ. Improvement in specificity of [¹⁴C]-D-xylose breath test for bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1587-92
 57. Levitt MD et al. Hydrogen catabolism in the colon of the rat. *J Lab Clin Med.* 1974;84:163-7

58. Lim H, Wagner DA, Toskes PP. A ¹³C-xylose breath test for bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1993;104:A259
59. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth. A framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-8
60. Lindberg DA. Hydrogen breath testing in adults: what is it and why is it performed? *Gastroenterol Nurs.* 2009;32:19-24
61. Madrid AM, Defilippi CC, Defilippi GC, Slimming AJ, Quera PR. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional gastrointestinal diseases. *Rev Med Chil.* 2007;135:1245-52
62. Massie J. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: The Australasian experience – twenty years and five million babies later: A consensus statement from the Australasian Respiratory Group. *Pediatric Pulmonol* 2005;39:440-6
63. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, Jenkins BJ, Blendis LM. Breath hydrogen test for small intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1976;1:668-9.
64. Minasian C, McCullagh A, Bush A. Cystic Fibrosis in neonates and infants. *Early Hum Dev.* 2005;81:997-1004
65. Murphy MS, Nelson R, Eatham EJ. Measurement of small intestinal transit time in children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:802-6
66. Norkina O, Kaur S, Ziemer D, de Lisle RC. Inflammation of the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G1032-41
67. Norkina O, Burnett TG, de Lisle RC. Bacterial overgrowth in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator null mouse small intestine. *Infect Immun.* 2004;72:6040-9
68. Payne-Bose D, Tsegaye A, Morrison RD, Waller GR. An improvement method for determining breath H₂ as an indicator of carbohydrate malabsorption. *Anal Biochem.* 1978;88:659-67
69. Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey. Sweat Testing in Infants Detected by Cystic Fibrosis Newborn Screening. *J Pediatr.* 2005;147:S69-72
70. Perman JA, Modler S, Barr RG, Rosenthal P. Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. *Gastroenterology* 1984;87:1358-63
71. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6
72. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2006;130:S78-90

73. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1030-7
74. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet.* 2003;361:681-9
75. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, Thomas MC, Dunscombe VM, Bolin TD. Serum immunoglobulin and soluble IL-2 receptor levels in small intestinal bacterial overgrowth with indigenous gut flora. *Dig Dis Sci.* 1999;44:939-44
76. Riordan SM, McIver CJ, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. Factors influencing the 1-g ¹⁴C-D-xylose breath test for bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1455-60
77. Rolston DDK, Mathan VI. Xylose transport in the human jejunum. *Dig Dis Sci* 1989;34:553-8
78. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence –based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1113-26
79. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of Disease: Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1992-2001
80. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E, Bachmann E, Justesen T. Diagnosis of bacterial overgrowth of the small intestine. Comparison of the ¹⁴C-D-xylose breath test and jejunal cultures in 60 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20:1267-75
81. Schadewaldt P, Schommartz B, Wienrich G, Brösicke H, Piolot R, Ziegler D. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of ¹³C-octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS). *Clin Chem.* 1997;43:518-22
82. Schneider ARJ, Klüber S, Posselt HG, Funk B, Murzynski L, Caspary WF, Stein J. Application of the Glucose Hydrogen Breath Test for the Detection of Bacterial Overgrowth in Patients with Cystic Fibrosis—A Reliable Method? *Dig Dis Sci* (2009) 54:1730–5
83. Schneider ARJ, Caspary WF, Stein J. ¹³C-breath tests for the assessment of liver function. *Z Gastroenterol.* 2004;42:269-75
84. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis.* 1988;157:1032-8
85. Stein J. Krankheiten des Dünndarms. *Die Innere Medizin.* Schattauer-Verlag, 11. Auflage 2007;529-58
86. Stein J, Schneider A. Bacterial overgrowth syndrome. *Z Gastroenterol.* 2007;45:620-8

87. Stein J, Schröder O, Schneider A. Resorptionstests. In: Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg. 2005:93-123
88. Schwab M et al. The dietary histone deacetylase inhibitor sulforaphane induces human beta-defensin-2 in intestinal epithelial cells. *Immunology*. 2008;125:241-51
89. Swart GR, van den Berg JWO, ¹³C-breath-tests in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol. Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;225:13-8
90. Tadesse K, Eastwood M. Breath hydrogen test and smoking. *Lancet* 1977;2:91
91. Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology* 1986;91:853-60
92. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985;230:1054-7
93. Vreugdenhil G, Sinaasappel M, Bouquet J. A comparative study of the mouth to caecum transit time in children and adults using a weight adapted lactulose dose. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75:483-8
94. Wächtershäuser A, Stein J. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr*. 2000;39:164-71
95. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H₂ breath test: comparison with ¹⁴C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1566-70
96. Fischer H, Wetzel K. The future of ¹³C-breath tests. *Food Nutr Bull*. 2002; 23:53-6
97. Wilberg S, Pieramico O, Malfertheiner P. The H₂-lactulose breath test in the diagnosis of intestinal transit time. *Leber Magen Darm*. 1990;20:129-37
98. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 1;23:3-10
99. Yang C-Y, Chang C-S, Chen G-H (1998) Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath test. *Scand J Gastroenterol*. 33: 867-871

Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Prof. Dr. Dr. Jürgen Stein danken, der sich zur Übernahme der Schirmherrschaft meiner Dissertation bereit erklärte. Vielen Dank für Ideen und Anregungen. Ich danke besonders Herrn PD Dr. med. Arne Schneider für die außerordentlich gute Betreuung der Arbeit. Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Hans-Georg Posselt, Herrn Dr. Benjamin Funck und der gesamten Mukoviszidose-Ambulanz der Kinderklinik Frankfurt für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Atemtests. In der Durchführung der Atemtests war mir Frau Lydia Murzynski aus dem Labor der Medizinischen Klinik I der Uniklinik Frankfurt ebenfalls eine große Hilfe. Vielen Dank hierfür. Ich danke der Dr. Bodo Sponholz-Stiftung Frankfurt, die mich während meines Studiums freundlicherweise unterstützt hat und mir somit die Möglichkeit gab, mich voll und ganz auf mein Studium zu konzentrieren.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Dank an all die Probanden richten, die mit ihrer Teilnahme an den Atemtests diese Studie ermöglichten. Ich danke schließlich allen Freunden und Verwandten, die mir mit Rat und Tat stets zur Seite standen.

Herzlichen Dank!

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Vergleich des ¹³C-Xylose- mit dem H₂-Glukose-Atemtest in der Diagnostik einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung bei Kindern mit zystischer Fibrose“ im Zentrum der Medizin, der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Professor Dr. Dr. Jürgen Stein, mit Unterstützung durch Privatdozent Dr. Arne Schneider, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Teile der Arbeit wurden durch Privatdozent Dr. Arne Schneider 11/08 in einem Artikel mit dem Titel “Application of the Glucose Hydrogen Breath Test for the Detection of Bacterial Overgrowth in Patients with Cystic Fibrosis –A Reliable Method?” in der medizinischen Fachzeitschrift Digestive Diseases and Sciences veröffentlicht.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt, den 20.09.09