

Aus dem Deutschen Diabetes - Forschungsinstitut Düsseldorf

Abteilung Klinische Biochemie und Pathobiochemie

Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

**Der ^{13}C -Oktansäure - Atemtest
zur Messung der Magenentleerungszeit:
Anwendung, Analytik, Auswertung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Bernd Schommartz

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. W. H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. rer. nat. P. Schadewaldt
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Vosberg

Inhalt

1	Einführung	2
2	Der ^{13}C -Oktansäure - Atemtest zur Messung der Magenentleerungszeit.....	7
3	Signifikanz diagnostischer Parameter bei der Auswertung des ^{13}C -Oktansäure - Atemtests	23
4	Die nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektrometrie zur Bestimmung von $^{13}\text{CO}_2$ in Atemluft.....	33
5	Synopsis	43
6	Literatur.....	45

1 Einführung

Der Magen dient zur Zerkleinerung fester Nahrungsbestandteile, zur Durchmischung der Nahrung und als Reservoir, aus dem der Nahrungsbrei kontrolliert wieder abgegeben wird. Die Entleerung erfolgt durch die Peristaltik des Magens unter Kontrolle des lokalen enterischen Nervensystems. Sie wird außerdem durch Hormone und das autonome Nervensystem gesteuert. Die Magenmotilität wird auf vielfältige Weise beeinflusst, z.B. durch die Zusammensetzung der Nahrung, die Tageszeit, Streß und Nikotingenuß [Kroop et al. 1979, Kaus & Fell 1984, Goo et al. 1987, Nowak et al. 1987, Pfeiffer et al. 1992]. Symptome einer gestörten Funktion, wie epigastrische Schmerzen, Aufstoß, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, treten in der Regel erst bei Erkrankungen auf, die die Motilität des Magens in stärkerem Maße beeinträchtigen [Chaudhuri & Fink 1991]. Neben morphologischen Veränderungen und Schädigungen der nervalen Versorgung des Magens nach Operationen [Takeda et al. 1999] ist hier in erster Linie der Diabetes mellitus zu nennen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus tritt relativ oft eine verzögerte Entleerung des Magens auf. Ursache für eine solche Gastroparese dürfte die diabetische Neuropathie sein, die gleichzeitig die Beschwerdesymptomatik verschleiern und damit die Diagnosestellung erschweren kann [Campbell et al. 1977, Hongo & Okuno 1993, Horowitz & Fraser 1994, Kong et al. 1996]. Eine durch Gastroparese bedingte verspätete Resorption der Nahrung kann eine normnahe Einstellung des Blutzuckerspiegels erheblich erschweren und damit die Entwicklung von Spätkomplikationen fördern. Zur Behandlung von Motilitätsstörungen des Magens werden daher Promimetika wie z.B. Metoclopramid und Domperidon eingesetzt [Perkel et al. 1979,

Heer et al. 1983, Brown & Khanderia 1990]. Sowohl die Indikation als auch die Dosierung der Medikamente werden in der Regel aus den Beschwerden des Patienten abgeleitet. Besser wäre jedoch, insbesondere bei länger bestehendem Diabetes mellitus, eine Indikationsstellung nach objektiven Kriterien und wiederholte Messungen der Magenentleerung zur Kontrolle der medikamentösen Wirkung.

1.1 Messung der Magenentleerungszeit

Zur Bestimmung der Magenentleerungszeit stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Als Referenzmethode gilt die Magenentleerungsszintigraphie [Tohill et al. 1978, Elashoff et al. 1982, Collins et al. 1983, Meyer et al. 1983, Urbain & Charkes 1995, Ehrenpreis & Zaitman 1996]. Hierbei wird nach Gabe einer radioaktiv markierten Testmahlzeit die Verteilung der Radioaktivität im Gastrointestinaltrakt als Funktion der Zeit bestimmt. Als Tracer dienen meist ^{99m}Tc -markierte Kolloide, die in der Testmahlzeit möglichst homogen verteilt und fest gebunden sind. Mittels einer Gammakamera kann der gastrointestinale Transport verfolgt werden. Durch Quantifizierung der Radioaktivität im Bereich des Magens kann die Restmenge der im Magen befindlichen Testmahlzeit in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden. Die Magenentleerungsszintigraphie ist allerdings sehr aufwendig und kostspielig, da komplizierte Technik und geschultes Personal über längere Zeit verfügbar sein müssen. Darüber hinaus spricht die – wenn auch nur geringe – Strahlenbelastung gegen eine wiederholte Durchführung, z.B. zur Therapiekontrolle. Es wurden daher verschiedene Versuche unternommen, alternative Techniken zu etablieren.

Die Sonographie ermöglicht es, das Volumen des gefüllten Magens auszumessen. Mittels einer Reihe von Messungen nach Gabe einer entsprechenden Testmahlzeit kann die Magenentleerungszeit bestimmt werden. Diese Methode ist nichtinvasiv und leicht wiederholbar, aber entscheidend von der Sorgfalt und Erfahrung des Untersuchers abhängig. In der Routine ist deshalb eine ausreichende Genauigkeit, insbesondere bei der Entleerung fester Nahrung, nur schwer zu erreichen. [Bateman & Whittingham 1982, Pfaffenbach et al. 1994].

Bessere morphologische Informationen mit entsprechend genauer Volumetrie des Magens liefert die Kernspintomographie. Die praktische Anwendung, insbesondere die Datenverarbeitung, erfordert jedoch einen immensen technischen Aufwand, der den der Magenfunktionsszintigraphie noch übertrifft. Als Alternative für die klinische Routine ist die Kernspintomographie daher nicht geeignet [Schwizer et al. 1992].

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen bildgebenden Verfahren kann die Magenentleerung auch indirekt durch die Resorption geeigneter Tracer im Dünndarm bestimmt werden. Hierbei wird nicht der Mageninhalt, sondern der bereits in das Duodenum entleerte Teil der Testmahlzeit gemessen. Als Tracer kommen Pharmaka wie z.B. Paracetamol in Frage, die im Blut nachgewiesen werden können [Heading et al. 1973, Asada et al. 1994]. Bei den sogenannten Atemtests werden Substanzen eingesetzt, die mit einem radioaktiven Kohlenstoffisotop (^{14}C) oder mit dem stabilen Isotop ^{13}C markiert sind. Das nach der Resorption als Endprodukt unterschiedlicher Stoffwechselprozesse entstehende $^{14}\text{CO}_2$ bzw. $^{13}\text{CO}_2$ kann dann in der Atemluft nachgewiesen werden [Schoeller et al. 1977].

1.2 Atemtests in der klinischen Diagnostik

Atemtests erscheinen gut geeignet, um eine so aufwendige Methode wie die Magenentleerungsszintigraphie zu ersetzen. Sie sind in der Regel nichtinvasiv und kostengünstig durchzuführen. Der Nachteil einer fehlenden Bildgebung kann gerade dann hingenommen werden, wenn – wie bei der Magenentleerung – nur wenige Parameter den Stoffwechselprozeß charakterisieren.

Als Tracer wurden früher oft Verbindungen eingesetzt, die mit dem radioaktiven Nuklid ^{14}C markiert waren, da $^{14}\text{CO}_2$ auch in geringen Mengen relativ einfach quantifizierbar war. Wegen der Strahlenbelastung für Mensch und Umwelt konnten sich derartige Atemtests jedoch nicht durchsetzen.

Eine höhere Akzeptanz für Atemtests, die auf der Markierung einzelner Atome basieren, ist erst mit der Einführung stabiler Isotope erreicht worden. Voraussetzung war die Entwicklung der Massenspektrometrie zur Messung von Isotopenverhältnissen [Craig 1957], mit der heute auch sehr kleine Änderungen des Verhältnisses von ^{13}C zu ^{12}C nachgewiesen werden können. Inzwischen hat die Markierung mit dem stabilen Isotop ^{13}C vielfach Anwendung gefunden, z.B. zur Bestimmung der Leberfunktion beim ^{13}C -Aminopyrin-Atemtest [Irving et al. 1982], zur Diagnose der Fettmalabsorption beim ^{13}C -Trioctanoin-Atemtest [Watkins et al. 1977] oder zur Detektion von *Helicobacter pylori* beim ^{13}C -Harnstoff-Atemtest [Graham et al. 1987].

Für die Bestimmung von Magenentleerungsraten wurde der ^{13}C -Acetat-Atemtest vorgeschlagen [Mossi et al. 1994]. Das kurzkettige ^{13}C -Acetat ist als Markierungssubstanz allerdings nur zur Bestimmung der Entleerungszeit von flüssiger Nahrung geeignet. Für die Diagnose einer diabetischen Gastroparese ist aber die Entleerung fester Nahrung von größerer Relevanz, da hierbei eine Störung wesentlich früher zu erwarten ist als bei der Magenpassage von Flüssigkeiten. Für die Messung der Entleerungszeit von fester Nahrung führten Ghoo et al. ^{13}C -markierte Oktansäure als Tracer ein [Ghoo et al. 1993]. Diese mittelkettige Fettsäure bleibt während der Magenpassage mit der festen Phase der Testmahlzeit verbunden und wird im oberen Dünndarm schnell resorbiert.

Bei den $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests muß das stabile Isotop ^{13}C im Kohlendioxid der Atemluft nachgewiesen werden. Dies geschieht in der Regel mit Hilfe der Isotopenratio-Massenspektrometrie, einem sehr genauen, aber auch recht aufwendigen Verfahren, das nur wenigen spezialisierten Abteilungen zur Verfügung steht. Der Versand von Atemproben zur externen Analyse erfordert einen erheblichen zeitlichen Mehraufwand und verzögert die Diagnose. Um $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests leichter verfügbar zu machen, wäre daher eine alternative Methode zur Bestimmung von Isotopenverhältnissen in Atemluft wünschenswert. In Frage käme dafür die Infrarotspektrometrie – ein Verfahren, dessen Grundlagen schon lange bekannt sind und das kürzlich

erfolgreich weiterentwickelt werden konnte [Hirano et al. 1979, Irving et al. 1986, Braden et al. 1994, Koletzko et al. 1995, Haisch 1995].

1.3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Verknüpfung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests zur Bestimmung der Magenentleerungszeit mit einem quantitativen infrarotspektrometrischen Nachweis von $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft.

Dazu waren am Diabetes-Forschungsinstitut der Universität Düsseldorf die Anwendbarkeit des von Ghoo et al. entwickelten $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests zur Bestimmung der Magenentleerungszeit [Ghoo et al. 1993] für die Diagnose einer diabetischen Gastroparese zu evaluieren, Vorschläge für eine verbesserte Auswertung mit neuen diagnostischen Parametern zu erarbeiten und in diesem Rahmen die Validität eines neu entwickelten, einfach zu handhabenden nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarotspektrometers (IRIS) für die quantitative Analyse des Verhältnisses von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in Atemproben durch Vergleichsmessungen mit der Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) zu prüfen.

2 Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerungszeit

2.1 Einleitung

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest ist ein nichtinvasiver und wenig belastender Test zur Bestimmung der Magenentleerungszeit [Ghoos et al. 1993]. Dem Patienten wird dabei eine mit $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure markierte Testmahlzeit verabreicht. Nach der Passage des Magens gelangt die $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure in den Dünndarm und wird dort resorbiert. In der Leber erfolgt der Abbau zu $^{13}\text{CO}_2$, das über die Lunge abgeatmet wird und in der Atemluft nachgewiesen werden kann. Bei der Beurteilung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung wird angenommen, daß die Magenentleerung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, während die übrigen Transport-, Stoffwechsel- und Verteilungsprozesse von Individuum zu Individuum zeitlich relativ konstant sind [Cobelli et al. 1987, Metges & Wolfram 1991, Guillot et al. 1993].

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde erstmals 1993 von Ghoos et al. beschrieben und gegenüber der etablierten Methode Magenentleerungsszintigraphie evaluiert. Später wurde die mathematische Auswertung modifiziert bzw. korrigiert [Maes et al. 1994^a, 1994^b, 1995, 1996]. Damit ergab sich die Möglichkeit, die aufwendige szintigraphische Untersuchung durch diesen einfachen Atemtest zu ersetzen. Vor Einführung in die klinische Routine am Diabetes-Forschungsinstitut in Düsseldorf mußte der Atemtest aber noch bei Patienten mit Diabetes mellitus und Verdacht auf diabetische Gastroparese evaluiert werden.

2.2 Methodik

2.2.1 Probanden

Zur Bestimmung von Normwerten wurde eine Gruppe von 30 gesunden Probanden („Normalpersonen“, 17 männlich, 13 weiblich, Alter $42,2 \pm 16,1$ Jahre, Gewicht $72,9 \pm 12,2$ kg, Größe 172 ± 10 cm) untersucht. Mögliche Erkrankungen des Magens oder seiner Innervation wurden durch eine gezielte Anamnese ausgeschlossen.

Aus der klinischen Abteilung des Diabetes - Forschungsinstituts wurden 34 Patienten (13 männlich, 21 weiblich, Alter $48,4 \pm 14,8$ Jahre, Gewicht $67,9 \pm 10,0$ kg, Größe 169 ± 9 cm) ausgewählt, die seit mindestens 3 Jahren an Diabetes mellitus, mit oder ohne Insulinabhängigkeit [National Diabetes Data Group 1979], erkrankt waren und deren Blutzuckerspiegel vor Messung der Magenentleerung (nüchtern) zwischen 4,5 und 15,5 mmol/l lag. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, in deren Anamnese sich eine Operation im Bereich des Gastrointestinaltraktes, eine Leberzirrhose oder ein Magengeschwür fand oder die unter einer möglicherweise die Magenentleerung beeinflussenden Medikation standen. Bei den 34 teilnehmenden Patienten wurde neben dem ^{13}C -Oktansäure-Atemtest eine Magenentleerungszintigraphie in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in zufälliger Reihenfolge an verschiedenen Tagen.

Alle Teilnehmer wurden in einem Informationsgespräch über die Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Das Studienprotokoll stand in Einklang mit der Helsinki Deklaration und war von der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt worden.

2.2.2 ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

Durchführung

Die Testpersonen wurden morgens gegen 8:00 Uhr in nüchternem Zustand untersucht. Insulinabhängige Patienten erhielten die notwendige Injektion 30 Minuten vor Beginn des Atemtests. Als Testmahlzeit diente ein Rührei, wobei das Eigelb mit $100\ \mu\text{l}$ ^{13}C -Oktansäure ($1\text{-}^{13}\text{C}$, 99 %; Promochem, Wesel) dotiert und getrennt vom Eiweiß mit 5 g Margarine gestockt wurde. Zusätzlich wurden zwei Scheiben Toastbrot und ein Glas Mineralwasser gereicht. Die Testmahlzeit war innerhalb von 10 Minuten zu verzehren. Während der Testdauer von 4 Stunden verblieben die Personen in sitzender Position in einem ruhigen Zimmer. Die Atemproben für die $^{13}\text{CO}_2$ -Messungen wurden in aluminiumbeschichteten Beuteln (1,5 Liter, Tecobag; Tesseraux Container, Bürstadt) gesammelt. Zur Bestimmung des Basalwertes wurden Atemproben verwendet, die unmittelbar vor dem Test gewonnen wurden. Nach Beendigung der Testmahlzeit wurden Atemproben für die Bestimmung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung über 4 Stunden wie folgt gesammelt: während der ersten Stunde alle 10 Minuten und nachfolgend in Abständen von 15 Minuten. Für die massenspektrometrischen Analysen wurden aus jedem Beutel 10 ml Atemluft in Vakuumsröhrchen (Vacutainer, Becton Dickinson, Heidelberg) abgefüllt.

Analyse der Atemluft

Die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in den Atemproben erfolgte mit Hilfe eines Massenspektrometers Finnigan MAT Model 251 zur Bestimmung von Isotopenverhältnissen (Finnigan MAT, Bremen). Typische Werte für das Isotopenverhältnis von ^{13}C zu ^{12}C in Atemluft nach Verabreichung von ^{13}C -markierten Substanzen liegen zwischen 1,10 % und 1,12 %. Kleine Änderungen dieses Verhältnisses, werden in $\delta^{13}\text{C}$ -Werten ausgedrückt:

$$\delta^{13}\text{C} = 1000 \cdot (R/R_r - 1) \text{‰}$$

Dabei steht R für das Isotopenverhältnis in der gemessenen Probe. Als Referenzwert R_r dient das Isotopenverhältnis in einer Kalksteinformation in South Carolina (Pee-Dee-Belemnite (PDB) Standard, $^{13}\text{C}/^{12}\text{C} = 1,12372 \%$ [Craig 1957]). Aus den $\delta^{13}\text{C}$ -Werten der Massenspektrometrie konnte so auf das Isotopenverhältnis in der Probe zurückgerechnet werden.

Für die Bestimmung der abgeatmeten Menge an $^{13}\text{CO}_2$ war außerdem noch die Kenntnis der gesamten CO_2 -Abatmung notwendig. Diese wurde unter der Annahme abgeschätzt, daß eine Testperson unter Ruhebedingungen eine CO_2 -Produktion von 5 mmol pro Minute und pro m^2 Körperoberfläche habe [Shreeve et al. 1970]. Mit Hilfe der Formel von Haycock et al. zur Berechnung der Körperoberfläche (in m^2) aus Größe (in cm) und Gewicht (in kg) [Haycock et al. 1978] ergab sich für die CO_2 -Abatmung $v[\text{CO}_2]$:

$$v[\text{CO}_2] = 5 \cdot 22,4 \cdot (\text{Gewicht}^{0,5378}) \cdot (\text{Größe}^{0,3964}) \cdot 0,024265 \text{ ml/min}$$

Damit konnte die $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung $v[^{13}\text{CO}_2]$ berechnet werden (in ml/min):

$$v[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] - v[^{12}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] / (1+1/R)$$

Für die Dauer des Atemtests kann die Menge des natürlich abgeatmeten $^{13}\text{CO}_2$ als konstant angesehen werden. Dieser Wert wurde in einer Atemprobe bestimmt, die vor Beginn der Testmahlzeit genommen wurde (Basalwert). Die durch die verabreichte ^{13}C -markierte Oktansäure verursachte Erhöhung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung wurde dann als Differenz gegenüber dem Basalwert bestimmt (in ml/min):

$$v[^{13}\text{CO}_2] - v_0[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] \cdot (R-R_0) / ((1+R) \cdot (1+R_0))$$

Hierbei sind die $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung und das Isotopenverhältnis vor Beginn der Testmahlzeit mit „0“ indiziert. Im Folgenden wird unter der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung die durch den Test selbst bedingte zusätzliche Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ verstanden.

Auswertung

Die gemessene Rate der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung zeigte im allgemeinen einen typischen Verlauf mit Anstieg, Maximum und exponentiellem Abfall. An diesen Verlauf wurde die empirisch ermittelte Funktion $f'_{mk\beta}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} \cdot (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$ unter Variation der Parameter m , k und β angepaßt (Abb. 2-1). Die Anpassung erfolgte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit Hilfe des „Solver“-Algorithmus aus Microsoft Excel (Vers. 4.0 bzw. 98).

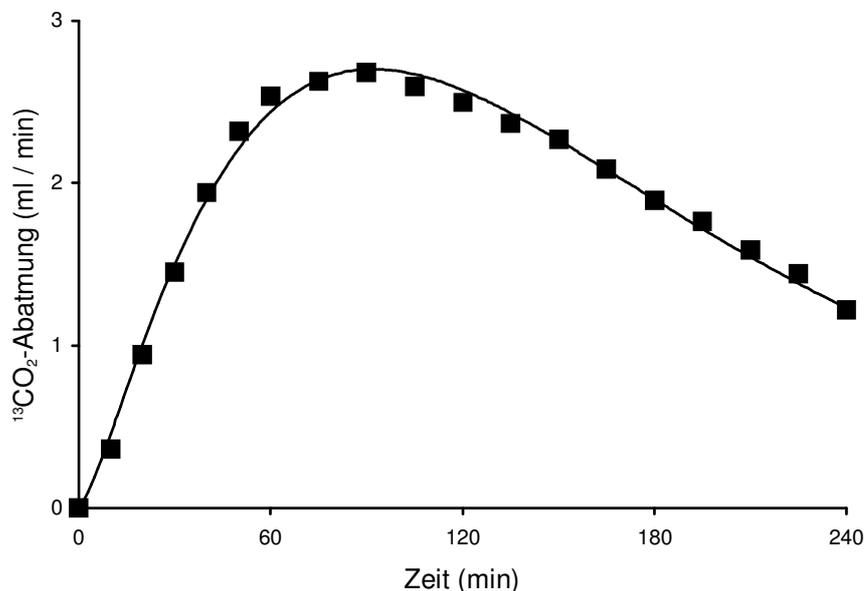


Abbildung 2-1: Meßwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung (in ml/min, Quadrate) bei einer gesunden Testperson nach Einnahme einer $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure-dotierten Testmahlzeit: Nach Anpassung der Parameter m , k und β mittels nichtlinearer Regression gibt die Funktion $f'_{mk\beta}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} \cdot (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$ den zeitlichen Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung wieder (durchgezogene Linie).

Durch Integration der Funktion $f'_{mk\beta}(t)$ ergibt sich die Funktion $f_{mk\beta}(t) = m \cdot (1 - e^{-kt})^\beta$, die die kumulative Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ beschreibt. Mit zunehmender Zeitdauer nähert sie sich asymptotisch dem Wert „ m “. Wenn die $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung auf die verabreichte Dosis an $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure bezogen angegeben wird, liefert dieser Parameter den

Anteil der eingesetzten ^{13}C -Markierung, der insgesamt als $^{13}\text{CO}_2$ abgeatmet wird. Er wird deshalb hier als „Wiederfindung“ bezeichnet. Um verschiedene Atemtests besser miteinander vergleichen zu können, wird die $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in der Regel auf die Wiederfindung normiert (in %) dargestellt.

Mit Hilfe einer Darstellung der kumulativen $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung läßt sich die Beziehung zu den Meßwerten der Magenentleerungsszintigraphie veranschaulichen: Die $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung zeigt gegenüber der Magenentleerung einen nahezu inversen Verlauf, der durch den Stoffwechsel der Oktansäure und die Abatmung des Kohlendioxid verzögert ist (Abb. 2-2). Entsprechend kann eine ähnliche Funktion ($f_{kb}(t) = 1 - (1 - e^{-kt})^\beta$) an die szintigraphischen Daten angepaßt werden, wobei die Gesamtradioaktivität zu Beginn der Untersuchung gleich 100 % gesetzt wird [Siegel et al. 1988].

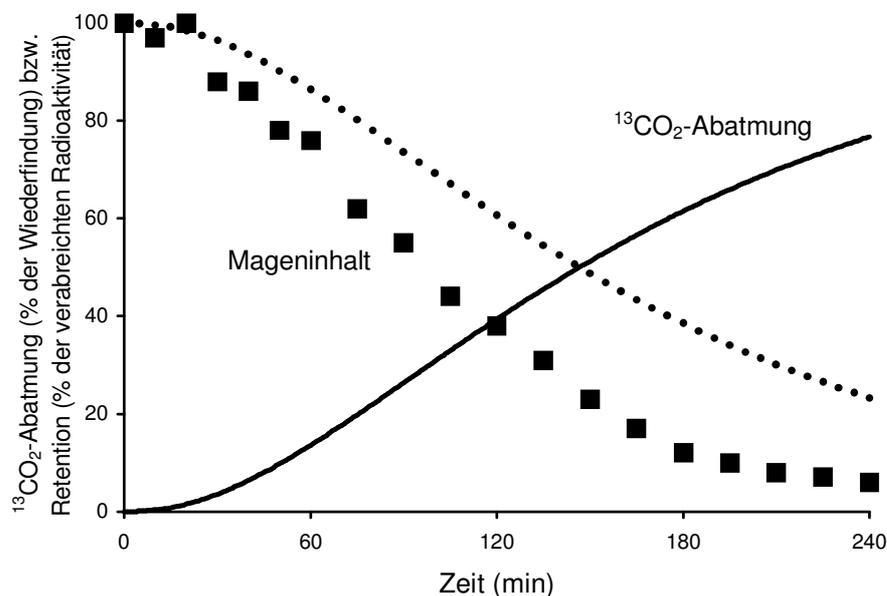


Abbildung 2-2: ^{13}C -Oktansäure-Atemtest und Szintigraphie bei normaler Magenentleerung: Die Inverse (Punkte) der kumulativen $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung (Linie, normiert auf die Wiederfindung) ist gegenüber den Meßdaten einer parallel durchgeführten Szintigraphie (Quadrate) verzögert, weil die ^{13}C -Markierung nach der Entleerung aus dem Magen noch zusätzlichen Stoffwechselschritten unterliegt.

Als wichtigste Parameter zur Beurteilung der Magenentleerungsszintigraphie gelten die Halbwertszeit der Entleerung („half-emptying time“) und die Latenzzeit bis zum eigentlichen Beginn der Entleerung („lag phase“), die unmittelbar auf den Atemtest übertragen werden können.

Der Parameter „half-emptying time“ entspricht der Zeit, nach der gerade die Hälfte der Testmahlzeit aus dem Magen entleert bzw. die Hälfte der „Wiederfindung“ (m) abgeatmet ist. Dieser Wert ergibt sich aus der Formel $t_{1/2} = -1/k \cdot \ln(1 - 2^{-1/\beta})$. Zur Bestimmung der Latenzzeit verwenden Ghooos et al. [1993] einen Parameter, der als „lag phase“ bezeichnet wird. Er ist nach Siegel et al. [1988] definiert als „numerically equal to $\ln \beta/k$ “, entspricht mathematisch dem Wendepunkt der kumulativen Kurve bzw. dem Maximum der Abatmung und kann aus $t_{\max} = 1/k \cdot \ln(\beta)$ berechnet werden.

Im direkten Vergleich zwischen Magenfunktionsszintigraphie und Atemtest erstellten Ghooos et al. Regressionsgleichungen, mit deren Hilfe die Parameter des Atemtests numerisch an die Ergebnisse der Szintigraphie angepaßt wurden. Diese Daten wurden jedoch in der ursprünglichen Publikation nur grob vereinfachend verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurden die Atemtestparameter dagegen unter Berücksichtigung der von Ghooos et al. angegebenen Regressionsgleichungen berechnet:

$$t_{1/2(G)} = (-1/k \cdot \ln(1 - 2^{-1/\beta}) - 66,09) / 1,12$$

$$t_{\text{lag}(G)} = (1/k \cdot \ln(\beta) - 60,30) / 0,94$$

Die Definition der Atemtestparameter einschließlich der Ghooos'schen Korrekturen ist in Abbildung 2-3 graphisch dargestellt, wobei die ¹³CO₂-Abatmung auf die Wiederfindung normiert ist.

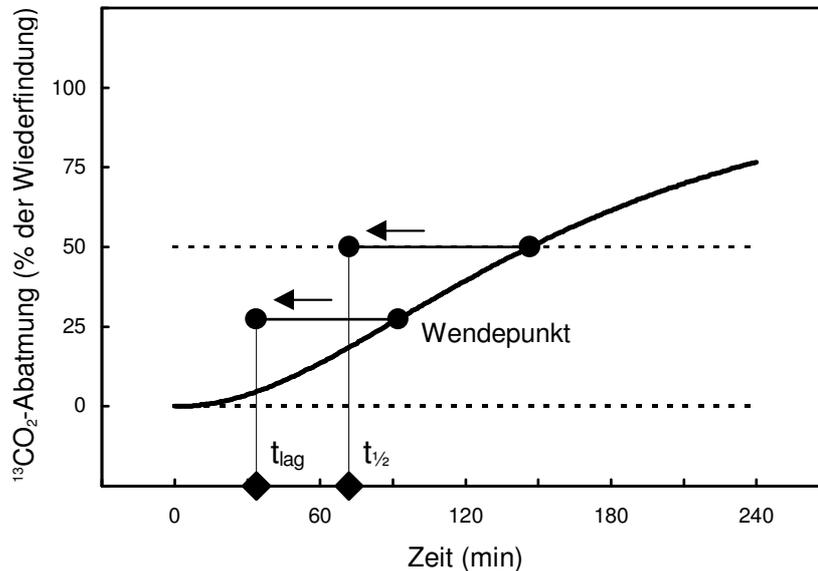


Abbildung 2-3: Definition der Atemtestparameter $t_{1/2(G)}$ („half-emptying time“) und $t_{lag(G)}$ („lag phase“) nach Ghooos et al. [1993]: Es werden die Zeitpunkte bestimmt, zu denen die Hälfte der Wiederfindung abgeatmet bzw. der Wendepunkt der Atemkurve erreicht ist, und anschließend nach den Ergebnissen der Regressionsanalyse von Ghooos et al. an die Magenfunktionsszintigraphie numerisch angepasst.

2.2.3 Magenentleerungszintigraphie

Die 34 Patienten mit Diabetes mellitus wurden gegen 8:00 Uhr morgens in nüchternem Zustand in der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Düsseldorf untersucht. Sie erhielten die übliche Dosis Insulin 30 Minuten vor Beginn der Szintigraphie. Als Testmahlzeit diente ein Pfannkuchen (mit Diät-Marmelade und einem Glas Mineralwasser), der mit $100 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$ -Zinnkolloid markiert und innerhalb von 10 Minuten verzehrt wurde. Die szintigraphischen Aufnahmen wurden mit einem Picker Dynascan Gammakamerasystem (Espelkamp) gemacht, und zwar nach dem Routineprotokoll unmittelbar sowie 60 und 120 Minuten nach Ende der Testmahlzeit stehend in ventraler und dorsaler Position. Mit Hilfe einer ROI („region of interest“) - Analyse, nach Zerfallskorrektur der Zählraten und Bildung des geometrischen Mittels aus ventraler und dorsaler Sicht [Tothill et al. 1978] wurde aus den Bildern unmittel-

bar, 60 und 120 Minuten nach Ende der Testmahlzeit die Halbwertszeit der Magenentleerung durch lineare Interpolation bestimmt.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Normalwerte

Die Meßwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung zu den vorgegebenen Zeitpunkten sind für die Normalpersonen ($n=30$) in Abbildung 2-4 als Mittelwerte \pm Standardabweichungen dargestellt. Die Funktion $f'_{\text{mk}\beta}$ konnte an die Meßwerte der einzelnen Atemtests so angepaßt werden, daß der Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung mit guter Übereinstimmung wiedergegeben wurde. Der Mittelwert des Regressionskoeffizienten betrug hierbei $r = 0,990 \pm 0,008$ (SD), der Bereich lag zwischen 0,971 und 0,998.

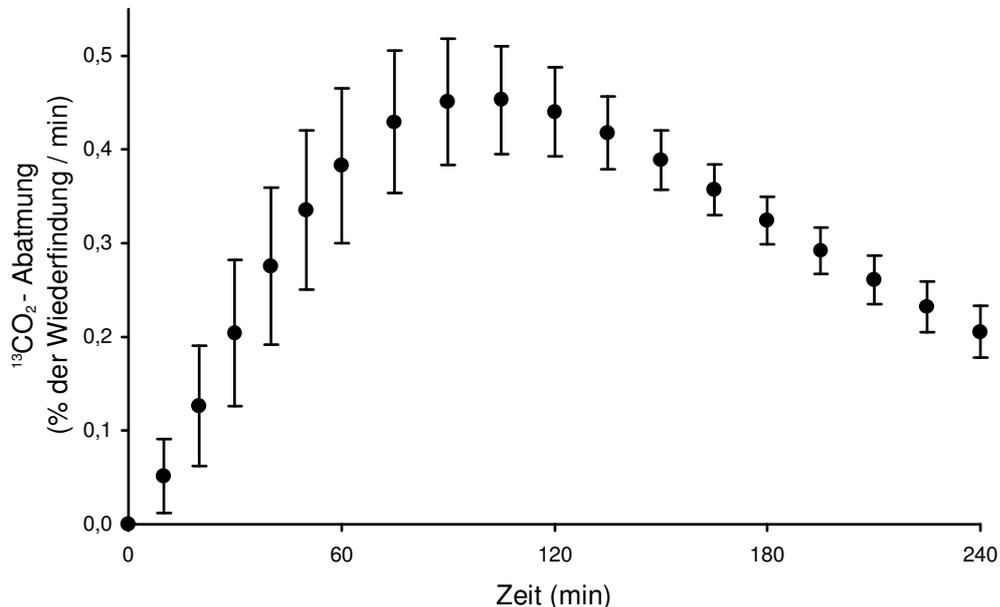


Abbildung 2-4: Zeitlicher Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung bei 30 Normalpersonen nach Einnahme einer $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure-dotierten Testmahlzeit (Mittelwerte \pm SD der Atemproben zu den vorgegebenen Zeitpunkten). Die Meßdaten der einzelnen Atemtests wurden auf die Wiederfindung normiert.

Eine Übersicht über die ermittelten Parameter des Normalkollektivs ist in Tabelle 2-1 zusammengestellt. Es konnte dabei keine Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Gewicht oder Größe nachgewiesen werden.

	Kurvenparameter			Atemtestparameter	
	m (%)	k (min^{-1})	β	$t_{\text{lag(G)}} \text{ (min)}$	$t_{1/2(\text{G})} \text{ (min)}$
Mittelwert	48,0	0,0102	2,78	42,5	74,8
Standardabw.	$\pm 7,8$	$\pm 0,0016$	$\pm 0,47$	$\pm 15,9$	$\pm 17,3$
Maximum	63,8	0,0130	3,85	67,5	102,1
Minimum	30,1	0,0074	1,97	5,7	46,1

Tabelle 2-1: Parameter der ^{13}C -Oktansäure-Atemtests von 30 Normalpersonen. Die Wiederfindung m ist bezogen auf die verabreichte Dosis an $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure.

2.3.2 Definition der Normbereiche

Die Werte der Normalpersonen lagen alle innerhalb von 2 Standardabweichungen um den Mittelwert, so daß dieser Bereich als normal klassifiziert wurde. Um mögliche Ungenauigkeiten des Atemtests zu berücksichtigen, wurden nur Werte, die mehr als drei Standardabweichungen über dem Mittelwert des Normalkollektivs lagen, als sicher pathologisch gewertet (Tab. 2-2).

	$t_{\text{lag(G)}} \text{ (min)}$	$t_{1/2(\text{G})} \text{ (min)}$
normal	< 74,4	< 109,3
pathologisch	> 90,3	> 126,6

Tabelle 2-2: Grenzwerte des Atemtests, definiert als Abweichung vom Mittelwert des Normalkollektivs: normal < Mittelwert + 2 SD, pathologisch > Mittelwert + 3 SD.

2.3.3 Diabetiker

Der Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung reichte bei den Diabetikern von schnell - normal bis extrem verzögert. In der Regel konnte die Kurvenanpassung problemlos durchgeführt werden. Die Regressionskoeffizienten ($r = 0,990$ (Mittelwert) $\pm 0,011$ (SD), Bereich zwischen 0,948 und 0,998) unterschieden sich nicht wesentlich von denen der Normalpersonen. Beispiele für eine leicht bzw. stark verzögerte $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung sind in Abbildung 2-5 dargestellt.

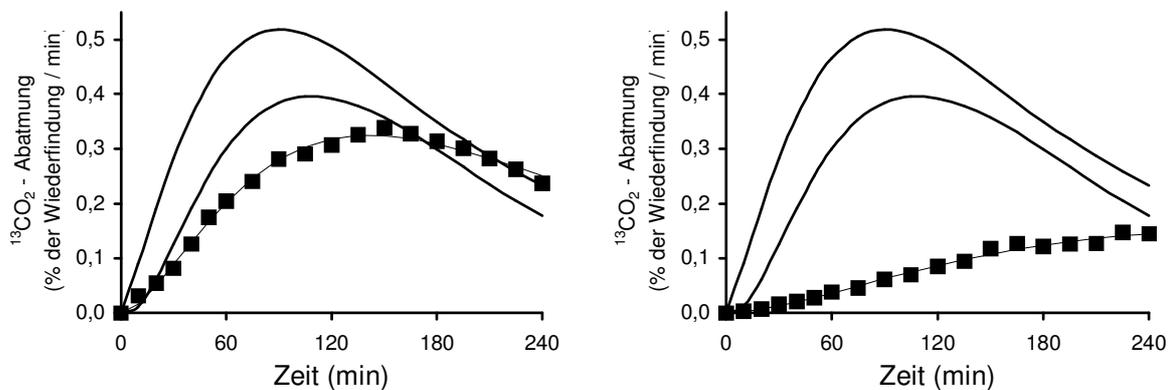


Abbildung 2-5: Beispiele für eine pathologisch verzögerte $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung: Nach Anpassung der Funktion $f'_{mk\beta}(t)$ mittels nichtlinearer Regression (Regressionskoeffizienten: $r = 0,994$ (links) bzw. $r = 0,991$ (rechts)) ergaben sich folgende Zeiten: 142 min (links) bzw. 305 min (rechts) für das Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung sowie 210 min (links) bzw. 451 min (rechts) für die Abatmung von 50 % der Wiederfindung. Der Normbereich ist mittels durchgezogener Linien dargestellt.

Von 34 Diabetikern zeigten unter Berücksichtigung des Parameters $t_{1/2(G)}$ 11 eine normale (<109 min), 7 eine grenzwertige (d.h. nicht sicher als normal oder als pathologisch zu beurteilende) und 16 eine sicher verzögerte $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung (>127 min). Der Parameter $t_{lag(G)}$ lieferte 15 normale (<74 min), 5 grenzwertige und 14 als pathologisch gewertete (>90 min) Testergebnisse.

Die als Vergleich dienende Magenentleerungsszintigraphie wurde bei 22 Patienten als normal und bei 12 Patienten als pathologisch beurteilt (Tab. 2-3). Das wesentliche Kriterium für eine pathologisch verzögerte Magenentleerung war dabei eine Halbwertszeit von mehr als 100 Minuten. Im Vergleich mit der Halbwertszeit des Atemtests ließ sich die Kontingenztafel Tabelle 2-4 aufstellen. Daraus ergab sich bei Zusammenfassung der normalen und grenzwertigen als nicht pathologische Ergebnisse insgesamt eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 68 %.

	szintigraphisch normal		szintigraphisch pathologisch		
	$t_{lag(G)}$ (min)	$t_{1/2(G)}$ (min)	$t_{lag(G)}$ (min)	$t_{1/2(G)}$ (min)	
GER	36,2	62,6	POE	62,0	96,1
HAN	44,9	65,3	BAU	49,6	105,1
SIF	49,3	66,4	GOE	65,4	110,2*
BIL	53,7	72,2	WEI	117,8**	133,9**
BEN	54,0	85,1	KES	96,1**	159,7**
PAT	59,0	95,1	IEC	105,3**	189,3**
NIS	71,2	102,1	SLL	137,9**	210,1**
ASL	50,8	105,5	PAV	143,5**	223,9**
ESS	85,2*	106,5	SOR	165,7**	227,0**
OTT	63,1	111,3*	ZOC	138,3**	261,5**
HAJ	56,6	112,1*	FUH	173,6**	314,6**
GEN	57,6	112,5*	KAN	260,9**	343,9**
TEI	85,8*	117,3*			
KOL	75,3*	118,0*			
REC	70,2	121,0*			
NOH	86,7*	128,5**			
OLE	98,7**	132,9**			
DEL	82,4*	142,4**			
DRU	95,2**	159,1**			
ROE	107,2**	179,2**			
WIR	131,1**	198,9**			
TOE	222,3**	567,1**			

Tabelle 2-3: Vergleich Atemtest - Szintigraphie: Atemtestparameter $t_{lag(G)}$ und $t_{1/2(G)}$ bei Diabetikern mit szintigraphisch normaler (links) und pathologisch verzögerter (rechts) Magenentleerung. Atemtests mit grenzwertiger () bzw. pathologisch verzögerter (**) ¹³CO₂-Abatmung sind entsprechend gekennzeichnet.*

		Szintigraphie: $t_{1/2}$		insgesamt
		verzögert	normal	
Atemtest: $t_{1/2}(\text{G})$	verzögert	9	7	16
	grenzwertig	1	6	7
	normal	2	9	11
	insgesamt	12	22	34

Tabelle 2-4: Kontingenztafel zum Vergleich der Beurteilung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und der Magenfunktionsszintigraphie.

2.4 Diskussion

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest nach Ghoo et al. [1993] dient zur Messung der Magenentleerungszeit. Dies geschieht unter der Annahme, daß allein die Magenentleerung den Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung bestimmt. Der Weg des ^{13}C im Organismus wird aber nicht nur durch die Entleerung des Magens, sondern auch durch Transportvorgänge, den Stoffwechsel der Oktansäure sowie die Verteilung von $^{13}\text{CO}_2$ im Gewebe beeinflusst. Nur unter der Voraussetzung einer geringen Variabilität dieser Prozesse, die zu einer zeitlichen Verzögerung der Atemkurve gegenüber der Magenentleerung führen, kann der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest als valide betrachtet werden. Ghoo et al. konnten diese geringe Variabilität mit einer Untersuchung an Normalpersonen bestätigen. Zur Evaluierung des Atemtests wurde gesunden Probanden eine kombinierte Testmahlzeit mit $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure und einem radioaktiven Tracer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin-Kolloid) verabreicht. Dabei ergab sich unter Berücksichtigung einer relativ konstanten zeitlichen Verschiebung eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Testverfahren.

Die vorübergehende Aufnahme von $^{13}\text{CO}_2$ in die verschiedenen Gewebe des Organismus trägt wesentlich zu der gegenüber der Magenentleerung verzögerten Atemkurve bei. Aus Geweben mit geringem Umsatz und großer Speicherkapazität kann $^{13}\text{CO}_2$ nur sehr langsam wieder freigesetzt werden, so daß es sich der Erfassung

während der üblichen Meßdauer entzieht. Ebenso kann die $^{13}\text{CO}_2$ -Refixierung über die Carboxylierungsreaktion zu einem effektiven Verlust an ^{13}C -Markierung führen [Schwabe et al. 1964, Allsop et al. 1978]. Diese „Verluste“ im CO_2 -Stoffwechsel können im ^{13}C -Oktansäure-Atemtest durch den Parameter m erfaßt werden. Dieser liefert den Teil der verabreichten ^{13}C -Markierung, der insgesamt in der Atemluft des Probanden gesammelt werden kann, und wird hier entsprechend als Wiederfindung bezeichnet. Dieser Parameter ist von der verabreichten Dosis an $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Oktansäure}$, von der im Duodenum resorbierten Fraktion der Oktansäure und von den scheinbaren Verlusten abhängig.

Bei unserer Untersuchung an Normalpersonen erwies sich die ^{13}C -Wiederfindung in der Atemluft mit $48,0 \pm 7,8 \%$ der verabreichten Dosis als weitgehend konstant. Die Variabilität von Resorption, Stoffwechsel und Abatmung kann somit bei Normalpersonen als gering angesehen werden. Bei Diabetikern mit unauffälligen Atemtestbefunden variierte die Wiederfindung ebenfalls nur in einem engen Bereich ($47,5 \pm 12,0 \%$) in guter Übereinstimmung mit den Normalpersonen. Atemtests mit pathologisch verzögerter $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung wiesen dagegen mit $78,2 \pm 18,9 \%$ eine auffällig erhöhte Wiederfindung auf. Ursache könnte eine systematisch falsche Anpassung der Funktion $f'_{\text{mk}\beta}(t)$ sein, da während der Meßzeit von 4 Stunden oft nur der Beginn der Abatmung erfaßt ist. Eine Veränderung von Stoffwechselprozessen im Rahmen des Diabetes mellitus kann aber – insbesondere im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung – nicht ausgeschlossen werden.

Neben der Wiederfindung m beinhaltet die von Ghoo et al. vorgeschlagene Funktion für die Anpassung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung noch die Parameter k und β . Die Atemkurve hat somit drei Freiheitsgrade, d.h. der wesentliche Informationsgehalt eines Atemtests läßt sich durch drei charakteristische Werte ausdrücken. Ein Freiheitsgrad des Atemtests ist durch die Wiederfindung festgelegt. Die Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung bestimmt die übrigen zwei Freiheitsgrade und kann somit ebenso wie die eigentliche Magenentleerung durch zwei unabhängige Parameter beschrieben werden.

Aus Gründen der Anschaulichkeit wurden aus k und β nach Ghoo et al. [1993] die Parameter t_{lag} und $t_{1/2}$ berechnet. Bei $t_{1/2}$ ist die Hälfte der Wiederfindung abgeatmet; t_{lag} gibt den Zeitpunkt an, zu dem die Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ maximal ist. Im Vergleich mit den parallel durchgeführten szintigraphischen Messungen bei Normalpersonen wurden auf der Basis einer linearen Regressionsanalyse Korrekturen eingeführt, um die Parameter des Atemtests mit denen der Szintigraphie in Übereinstimmung zu bringen. So gibt die „half-emptying time“ ($t_{1/2(\text{G})}$) aus dem Atemtest die Zeit an, nach der die Hälfte einer Testmahlzeit aus dem Magen entleert ist. Der Parameter $t_{\text{lag}(\text{G})}$ gibt entsprechend den Zeitpunkt der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit an. In der Nuklearmedizin wird allerdings unter dem Begriff „lag phase“ der Zeitraum verstanden, bevor die eigentliche Entleerung des Magens beginnt – t_{lag} ist somit falsch definiert. Außerdem erweist sich die Anwendung der Korrekturen als problematisch, da sich in einzelnen Fällen negative Werte für die „lag phase“ ergeben können.

Zur Kontrolle einer gleichwertigen Durchführung der Atemtests haben wir die Ergebnisse unserer Studie mit denen von Ghoo et al. verglichen*. Letztere fanden bei Normalpersonen für $t_{\text{lag}(\text{G})}$ 40,1 min (Mittelwert, Bereich: 6,1 - 88,0 min) gegenüber 42,5 min (5,7 - 67,5 min) in dieser Arbeit und für $t_{1/2(\text{G})}$ 64,2 min (17,8 - 105,3 min) gegenüber 74,8 min (46,1 - 102,1 min) in dieser Arbeit. Der Vergleich zeigt eine gute Übereinstimmung für den Parameter $t_{\text{lag}(\text{G})}$. Der Mittelwert für $t_{1/2(\text{G})}$ lag bei Ghoo et al. geringfügig niedriger, am ehesten bedingt durch einen auffällig niedrigen Minimalwert von 17,8 min, der einer eher beschleunigten Magenentleerung entspricht. Die Technik des Atemtests kann somit als bei beiden Arbeitsgruppen gleichwertig angesehen werden. Die eigenen Normwerte dienen bei den weiteren Untersuchungen als Grundlage für die Beurteilung.

* In der Originalarbeit von Ghoo et al. [1993] wurde zunächst die lineare Regression für den Parameter $t_{1/2}$ im Vergleich zwischen Atemtest und Szintigraphie berechnet ($t_{1/2(\text{At})} = 66,09 + 1,12 \cdot t_{1/2(\text{Sz})}$). Zur Korrektur der Atemtestergebnisse wurden 66 Minuten von den Parametern $t_{1/2}$ („this period of time is subtracted“) und t_{lag} („values were obtained by subtraction of 66 minutes“) abgezogen. Erst danach wurde auch eine lineare Regression für t_{lag} berechnet ($t_{\text{lag}(\text{At})} = -5,70 + 0,94 \cdot t_{\text{lag}(\text{Sz})}$), die aber für die weiteren Berechnungen nicht mehr berücksichtigt wurde. Somit ergaben sich die falschen Ergebnisse für t_{lag} : 32 ± 20 min mit Werten zwischen 0 und 77 min und für $t_{1/2}$: 72 ± 22 min (20 - 118 min), die für den Vergleich mit unseren Daten entsprechend den gegebenen Regressionsgleichungen umgerechnet werden mußten.

Unsere Messungen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Verdacht auf diabetische Gastroparese lieferten Ergebnisse in einem weiten Spektrum zwischen schnell-normaler und stark verzögerter Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$. Für die Interpretation der Ergebnisse mußte eine mögliche Störung des Oktansäurestoffwechsels durch den Diabetes mellitus in Betracht gezogen werden. Um eine solche Störung auszuschließen, war die Evaluierung des $^{13}\text{CO}_2$ -Oktansäure-Atemtests an einem Kollektiv von Diabetikern durch Vergleich mit szintigraphischen Messungen notwendig. Unsere Studie [Ziegler et al. 1996] konnte eine deutliche Korrelation zwischen den Ergebnissen des $^{13}\text{CO}_2$ -Oktansäure-Atemtests und der Magenfunktionsszintigraphie nachweisen. Da letztere im Rahmen der klinischen Routine in einem zeitlichen Abstand zum Atemtest von teilweise mehreren Wochen durchgeführt wurde, war eine numerische Evaluierung jedoch nicht möglich.

Bei der Betrachtung individueller Daten fanden sich zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen des Atemtests und der szintigraphischen Untersuchung, die durch eine intraindividuelle Variabilität zu erklären sein können. Tatsächlich fanden Lartigue et al. [1994] szintigraphisch bei Diabetikern an verschiedenen Tagen Werte für die Halbwertszeit, die sich um durchschnittlich 52 Minuten, in einem Fall sogar um 180 Minuten unterschieden. Um den Einfluß von Störungen des Oktansäurestoffwechsels auf die Ergebnisse des Atemtests zu klären, wäre daher noch die Evaluierung des Atemtests mit Hilfe von parallel durchgeführten Szintigraphien notwendig.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse zeigen aber bereits eine deutliche Abhängigkeit der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung von der Magenentleerung. Eine eindeutig verzögerte Magenentleerung läßt sich von einem Normalbefund in der Regel sicher unterscheiden. Bei Screening- und Verlaufsuntersuchungen kann somit auf die Szintigraphie verzichtet werden. Da im Einzelfall ein Einfluß möglicher Stoffwechseldefizite letztlich nicht ausgeschlossen werden kann, erscheint bei Erstdiagnose einer verzögerten Magenentleerung durch den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest eine Szintigraphie zur Bestätigung indiziert.

3 Signifikanz diagnostischer Parameter bei der Auswertung des ^{13}C -Oktansäure - Atemtests

3.1 Einleitung

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest scheint nach dem aktuellen Stand der Forschung zur Messung der Magenentleerungszeit geeignet. Es bestehen aber noch Unsicherheiten bezüglich der diagnostischen Bedeutung und Wertigkeit der verschiedenen Atemtestparameter. Nach Ghoo et al. werden die Halbwertszeit der Magenentleerung („half-emptying time“, $t_{1/2}$) sowie eine sogenannte „lag phase“ (t_{lag}) berechnet und mittels einer vorgegebenen Korrektur numerisch an die Ergebnisse der Magenentleerungsszintigraphie angeglichen [Ghoo et al. 1993]. In der klinischen Routine besitzen die beiden Atemtestparameter jedoch einen äquivalenten diagnostischen Wert. So ergeben die Daten des vorhergehenden Kapitels für die Beziehungen zwischen t_{lag} und $t_{1/2}$ Korrelationskoeffizienten von 0,891 bei Normalpersonen und von 0,902 bei Diabetikern. Im Bewußtsein der mißverständlichen Definition des Parameters „lag phase“ (Kap. 2.4) wird bisher meist nur die Halbwertszeit für die Beurteilung des Atemtests herangezogen.

Szintigraphisch kann die Latenzphase der Magenentleerung abgegrenzt werden, indem der Zeitraum zwischen Einnahme einer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dotierten Testmahlzeit und Beginn der Entleerung der Radioaktivität aus dem Magen bestimmt wird. Hierzu dienen Kriterien, wie das erste Auftauchen von Radioaktivität im Darm oder das Erreichen einer Schwelle von z.B. 95 % Restaktivität im Magen [Yung & Sostre 1993, Ziessman et al. 1996]. Ein ähnlicher Ansatz könnte auch beim ^{13}C -Oktansäure-

Atemtest zur Definition von geeigneten Parametern führen, die zwischen den verschiedenen Phasen der Magenfunktion differenzieren und damit weitgehend unabhängig voneinander sein sollten.

Im vorliegenden Kapitel werden neue zeitabhängige Atemtestparameter mit Hilfe einer geometrischen Konstruktion definiert und mit den konventionellen Parametern verglichen [Schommartz et al. 1998]. Dabei wird insbesondere auch ihre Aussagefähigkeit hinsichtlich der verschiedenen Phasen der Magenentleerung geprüft.

3.2 Methodik

Als Datenbasis dienten die Atemtests der 30 Normalpersonen aus Kapitel 2 sowie von 100 Patienten mit Diabetes mellitus (47 männlich, 53 weiblich, Alter $41,4 \pm 16,6$ Jahre, Gewicht $69,2 \pm 12,4$ kg, Größe 171 ± 9 cm), einschließlich der 34 Patienten aus Kapitel 2 (Details zur Rekrutierung der Normalpersonen und Patienten sowie zum Studienprotokoll s. Kap. 2.2.1).

Die Atemtests wurden nach dem bereits beschriebenen Prinzip (Kap. 2.2.2) durchgeführt. Zur Auswertung wurde die Funktion $f'_{mk\beta}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$ nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an den Verlauf der Meßdaten zur $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung angepaßt.

Konventionelle Parameter

Aus den Parametern k und β kann der Zeitpunkt $t_{1/2}$, an dem 50 % der Wiederfindung (Kap. 2.2.2) abgeatmet sind, berechnet werden:

$$t_{1/2} = -1/k \cdot \ln(1 - 0,5^{1/\beta})$$

Neben dieser *Halbwertszeit*, entsprechend der Ghoo'schen „half-emptying time“, kann das Maximum im Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung berechnet werden. Dieser Wert

entspricht der nach Siegel et al. [1988] für szintigraphische Messungen mißverständlich definierten und von Ghoos et al. [1993] für die Auswertung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests verwendeten „lag phase“, wird aber hier entsprechend seiner eigentlichen Bedeutung als *Maximalzeit* (t_{\max}) bezeichnet:

$$t_{\max} = 1/k \cdot \ln(\beta)$$

Die Ergebnisse beider Parameter wurden von Ghoos et al. mit Hilfe von parallel durchgeführten szintigraphischen Messungen über eine lineare Transformation angepaßt. Da eine solche Transformation keinen Einfluß auf die relative Abweichung der Parameter vom Normbereich hat und somit die Beurteilung der Parameter nicht beeinträchtigt, wird in diesem Kapitel auf derartige Korrekturen verzichtet.

Definition neuer Parameter

Bei der Auswertung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests mit Hilfe der Parameter $t_{1/2}$ und t_{\max} wird die Tatsache, daß sich die durch t_{\max} bzw. $t_{1/2}$ beschriebenen Phasen des Atemtests zu einem großen Teil überschneiden, nicht ausreichend beachtet: Die Zeitspanne vom Beginn bis zum Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung (t_{\max}) umfaßt einen wesentlichen Teil der Halbwertszeit der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung ($t_{1/2}$). Die hohe Korrelation zwischen den Parametern ist somit nicht überraschend.

Das Ziel voneinander weitgehend unabhängiger Parameter kann am ehesten dadurch erreicht werden, daß verschiedene Teile der Atemkurve als Grundlage der Definition neuer Parameter dienen. Naheliegend ist eine Übertragung der bei der Auswertung der Magenentleerungsszintigraphie verwendeten Parameter, wie z.B. der - korrekt definierten - Latenzzeit vor Beginn der eigentlichen Entleerungsphase. So könnte sich eine Möglichkeit ergeben, mit Hilfe des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests zwischen den bekannten Phasen der Magenentleerung zu differenzieren. Um eine zur szintigraphischen Auswertung analoge Betrachtung zu ermöglichen, wird zunächst aus m , k und β die kumulative Abatmungskurve rekonstruiert (Abb. 3-1).

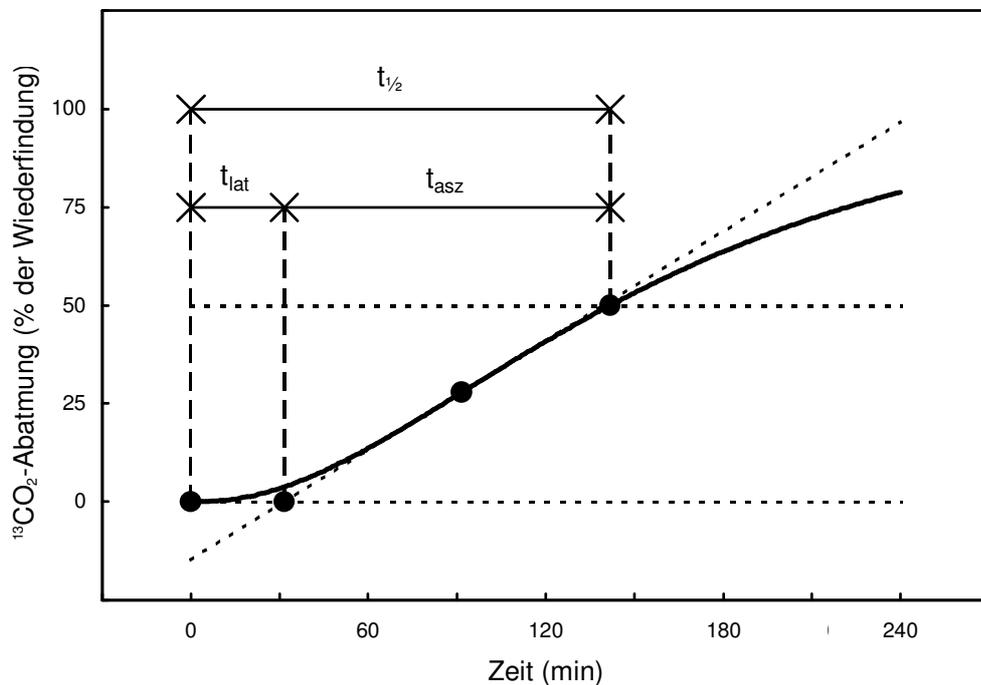


Abbildung 3-1: Definition neuer Atemtestparameter: Die Halbwertzeit $t_{1/2}$ wird in die Abschnitte t_{lat} (Latenzzeit) und t_{asz} (Aszendenzzeit) aufgeteilt, wobei die Teilung durch den Schnittpunkt der Tangente im Wendepunkt der Anpassungskurve mit dem Wert „0 %“ gegeben ist.

Die Phase vor Beginn der eigentlichen Magenentleerung kann am besten durch den Teil der Abatmungskurve abgeschätzt werden, in dem noch keine wesentliche $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung feststellbar ist. Zur Berechnung dieses Abschnitts kann folgende geometrische Konstruktion dienen: Der Schnittpunkt der Tangente im Wendepunkt der Anpassungskurve mit einer Waagerechten durch den Wert „0 %“ ergibt den Zeitpunkt t_{lat} (Latenzzeit):

$$t_{lat} = 1/k \cdot (\ln(\beta) + 1/\beta - 1)$$

Nach der so definierten *Latenzzeit* beginnt die Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ – als Folge der Entleerung der $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure aus dem Magen. Zur Abschätzung ihrer Dauer

kann die Differenz aus *Halbwertzeit* und *Latenzzeit*, die *Aszendenzzeit* (t_{asz}), gebildet werden. Mathematisch ergibt sich als Formel:

$$t_{asz} = -1/k \cdot [\ln(1 - 2^{-1/\beta}) + \ln(\beta) + 1/\beta - 1]$$

Diese Parameter beschreiben aufeinander folgende Teile der Atemkurve und sind daher zumindest geometrisch unabhängig.

3.3 Ergebnisse

Es wurden Atemtests von 30 Normalpersonen sowie von einer repräsentativen Zahl von Diabetikern ($n = 100$) ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tab. 3-1 zusammengestellt. Wie zu erwarten, lagen die Mittelwerte der diagnostischen Parameter bei Patienten mit Diabetes mellitus deutlich höher als bei Normalpersonen.

	Normalpersonen (n = 30)		Diabetiker (n = 100)	
	Mittelwert \pm SD	Bereich	Mittelwert \pm SD	Bereich
t_{max} (min)	100,2 \pm 15,0	65,7 bis 123,7	124,9 \pm 49,9	54,0 bis 386,6
$t_{1/2}$ (min)	149,8 \pm 19,4	117,7 bis 180,4	186,2 \pm 77,8	94,0 bis 590,8
t_{lat} (min)	37,3 \pm 8,5	18,0 bis 53,2	47,5 \pm 20,6	15,4 bis 164,3
t_{asz} (min)	112,6 \pm 15,8	88,3 bis 141,0	138,7 \pm 63,4	73,2 bis 473,8

Tabelle 3-1: Ergebnisse der ^{13}C -Oktansäure-Atemtests von 30 Normalpersonen und 100 Diabetikern – angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Wertebereiche der 4 zeitbezogenen diagnostischen Parameter.

In Abbildung 3-2 sind die individuellen Werte der konventionellen und der neuen Atemtestparameter für Normalpersonen und für Diabetiker gegeneinander aufgetragen. Die starke Korrelation zwischen $t_{1/2}$ und t_{max} weist auf eine Gleichwertigkeit der Parameter für die Beurteilung des Atemtests hin. Im Gegensatz hierzu fand sich bei den neuen Parametern eine breite Streuung, die für das Vorliegen zweier weitgehend unabhängiger Beobachtungen spricht.

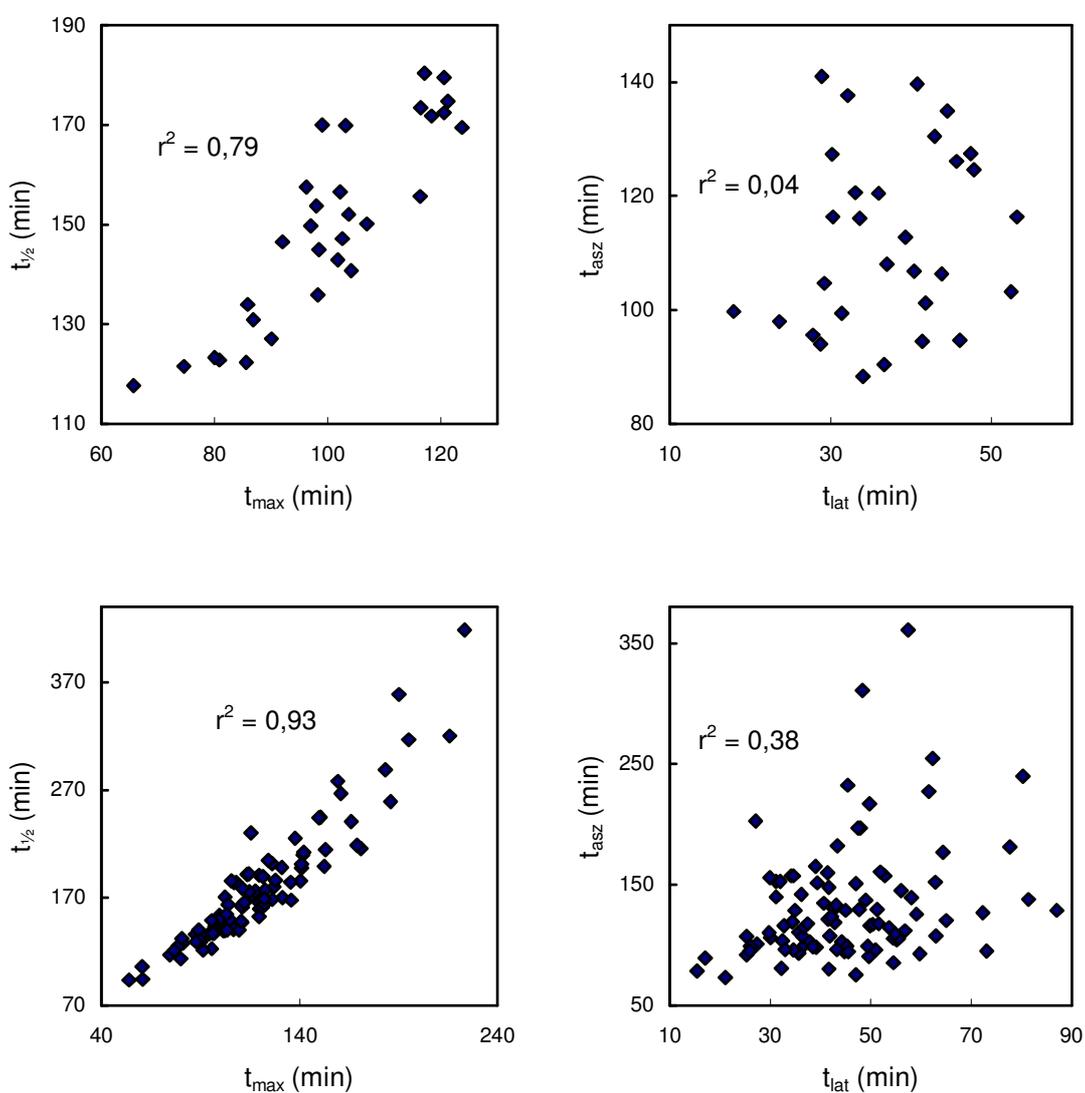


Abbildung 3-2: Korrelation zwischen den konventionellen Atemtestparametern t_{max} und $t_{1/2}$ (links) bzw. zwischen den neuen Atemtestparametern t_{lat} und t_{asz} (rechts) bei Normalpersonen ($n = 30$, oben) und bei Diabetikern ($n = 100$, unten).

Zur Überprüfung der Beziehungen zwischen allen zeitabhängigen Parametern wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 3-2 dargestellt sind. Das Maß der Übereinstimmungen zwischen den Parametern war wie erwartet abhängig von den Überschneidungen zwischen den von den Parametern erfaßten Abschnitten der Atemkurve. Entsprechend fanden sich die niedrigsten Korrelationskoeffizienten zwischen den zeitlich getrennten Abschnitten t_{lat} und t_{asz} . Die Atemtestparameter der Diabetiker waren durchweg höher miteinander korreliert als die der Normalpersonen.

	t_{max}	$t_{1/2}$	t_{lat}	t_{asz}
t_{max}		0,891	0,897	0,609
$t_{1/2}$	0,962		0,601	0,903
t_{lat}	0,910	0,767		0,199
t_{asz}	0,885	0,978	0,616	

Tabelle 3-2: Koeffizienten der linearen Korrelation zwischen den 4 Atemtestparametern für Normalpersonen ($n = 30$, rechts oben) und für Patienten mit Diabetes mellitus ($n = 100$, links unten).

Wie schon in Kapitel 2 definiert, galt als Grenzwert für eine möglicherweise verzögerte $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung eine Abweichung von 2 Standardabweichungen (SD) gegenüber dem Mittelwert des Normkollektivs. Unter Berücksichtigung aller 4 Parameter wurden so 46 der 100 Atemtests bei Diabetikern als grenzwertig oder sicher pathologisch klassifiziert. Keiner der Atemtests bei Normalpersonen wies auch nur bei einem Parameter eine Verlängerung um mehr als 2 SD auf.

Bei den 46 als grenzwertig oder als sicher pathologisch gewerteten Atemtests kann jeweils der Parameter angegeben werden, der die höchste Abweichung in SD aufweist. Dies war 4 mal t_{\max} , 7 mal $t_{1/2}$, 14 mal t_{lat} und 21 mal t_{asz} , d.h. in 35 von 46 Fällen war einer der neuen Parameter am empfindlichsten.

In Tabelle 3-3 ist die Anzahl der Atemtests dargestellt, die durch die Parameter einzeln, gepaart sowie durch alle gemeinsam als grenzwertig oder sicher pathologisch diagnostiziert wurden. Alle 36 nach den alten Parametern so beurteilten Atemtests sowie weitere 10 Fälle wurden mit den neuen Parametern erfaßt. Die Kombination von t_{\max} und $t_{1/2}$ war dabei – im Gegensatz zur Kombination von t_{lat} und t_{asz} – nur wenig sensitiver als die einzelnen Parameter.

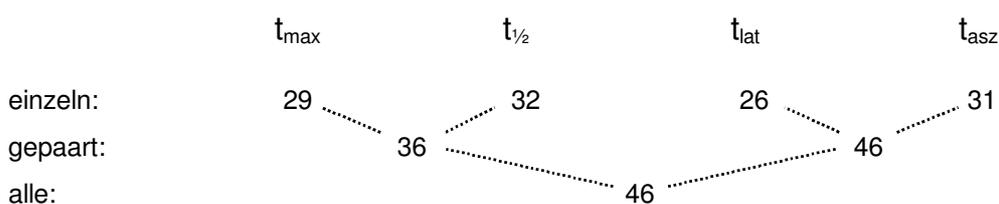


Tabelle 3-3: Sensitivität der Atemtestparameter: Anzahl der Atemtests, die jeweils durch die Parameter einzeln und in den dargestellten Kombinationen als grenzwertig oder sicher pathologisch klassifiziert wurden.

Als sicher pathologisch wurden nur Atemtests gewertet, bei denen mindestens ein Parameter um mehr als 3 SD vom Mittelwert des Normkollektivs abwich (Kap. 2). Bei insgesamt 28 als sicher pathologisch gewerteten Atemtests waren die Parameter t_{\max} , $t_{1/2}$, t_{lat} und t_{asz} 19, 22, 13 bzw. 20 mal auffällig. Unter Berücksichtigung allein der alten Parameter waren in 18 Fällen beide gleichzeitig auffällig, nur bei 5 Atemtests waren selektiv die Werte von t_{\max} oder $t_{1/2}$ sicher pathologisch. Dagegen konnten bei den neuen Parametern 7 Atemtests mit t_{lat} , aber nicht mit t_{asz} , und 14 Atemtests mit t_{asz} , aber nicht mit t_{lat} , als sicher pathologisch diagnostiziert werden (Tab. 3-4).

	t_{\max}	$t_{1/2}$	t_{lat}	t_{asz}
pathologisch	19	22	13	20
beide path.		18	6	
nur einer path.	1	4	7	14

Tabelle 3-4: Spezifität der Parameter bzgl. einzelner Phasen der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung: Anzahl der Atemtests, bei denen einzelne Atemtestparameter, die Kombination der alten bzw. neuen Parameter sowie jeweils nur ein Parameter aus der Kombination als sicher pathologisch gewertet wurden.

3.4 Diskussion

Zur Auswertung des $^{13}\text{CO}_2$ -Oktansäure-Atemtests haben Ghooos et al. [1993] zwei zeitabhängige Parameter ($t_{\text{lag}(\text{G})}$ und $t_{1/2(\text{G})}$) eingeführt, die sich durch eine lineare Transformation aus der Maximalzeit t_{\max} bzw. aus der Halbwertszeit $t_{1/2}$ ableiten lassen. In unserer Studie wurde bei 36 von 100 Atemtests mindestens einer der Parameter t_{\max} oder $t_{1/2}$ als grenzwertig oder sicher pathologisch beurteilt, wobei in den meisten Fällen beide Parameter in ihrer Aussage übereinstimmten. Für eine differenziertere Beurteilung des Atemtests haben wir neue Parameter definiert, die Latenzzeit t_{lat} und die Aszendenzzeit t_{asz} , mit deren Hilfe dieselben 36 sowie weitere 10 Atemtests entsprechend klassifiziert wurden. Bei 35 der insgesamt 46 als grenzwertig oder sicher pathologisch beurteilten Atemtests wies einer der neuen Parameter die relativ (in SD) stärkste Abweichung auf. Folglich scheinen die neuen Parameter eine pathologische $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung sensitiver erfassen zu können als die alten.

Von den mit den konventionellen Parametern als sicher pathologisch klassifizierten Atemtests zeigte nur bei 22 % der Fälle ein Parameter isoliert eine Verzögerung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung an. Dagegen wiesen bei Anwendung der neuen Parameter 78 %

der als sicher pathologisch beurteilten Atemtests eine selektive Verzögerung in nur einer Phase der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung auf. Die neuen Parameter ermöglichen somit auch eher eine differenziertere Beurteilung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung als die alten.

Die Korrelationsanalyse bestätigte die starke gegenseitige Abhängigkeit der konventionellen Parameter. Im Gegensatz dazu wiesen die neuen Parameter bei den Diabetikern eine vergleichsweise schwache Korrelation auf; bei den gesunden Probanden waren t_{lat} und t_{asz} praktisch voneinander unabhängig. Dies war nicht überraschend, da die neuen Parameter – im Gegensatz zu den alten – auf voneinander getrennten Anteilen der Atemkurve basieren: der initialen Phase mit sehr niedriger $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung bzw. der anschließenden Phase mit deutlich höheren Abatmungsraten.

Die beiden Abschnitte der Atemkurve ergeben sich aus dem zeitlichen Ablauf der Magenentleerung: Erst nach Umverteilung und Zerkleinerung der Nahrung innerhalb des Magens („lag phase“) folgt die eigentliche Entleerung. Die Dauer dieser beiden Phasen wird durch die neuen Parameter t_{lat} bzw. t_{asz} mit der stoffwechselbedingten Verzögerung wiedergegeben – t_{max} und $t_{1/2}$ sind dagegen jeweils durch beide Phasen bestimmt. Folglich sollten die neuen Parameter selektive Störungen in einer Phase der Magenentleerung besser diagnostizieren können als die konventionellen.

Der Befund einer selektiven Manifestation von Störungen der Magenentleerung in der „lag phase“ bzw. in der eigentlichen Entleerungsphase ist bereits von anderen Autoren beschrieben worden [Horowitz & Fraser 1994]. Da die einzelnen Phasen der Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus in unterschiedlichem Maße durch die langfristige Einstellung des Blutzuckers beeinflusst sein könnten [Frank et al. 1995], wäre es nun von Interesse, die Beziehung zwischen den Parametern t_{lat} und t_{asz} und den verschiedenen Phasen der Magenentleerung mit Hilfe von szintigraphischen Methoden zu validieren.

4 Die nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektrometrie zur Bestimmung von $^{13}\text{CO}_2$ in Atemluft

4.1 Einleitung

Der von Ghooos et al. entwickelte ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerung basiert auf der Analyse des Zeitverlaufs der ^{13}C -Anreicherung im Kohlendioxid der ausgeatmeten Luft [Ghooos et al. 1993]. Als Standardverfahren für die sensitive und akkurate Messung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in Atemproben dient die Isotopenverhältnis - Massenspektrometrie (IRMS) [Craig 1957]. Dieses Verfahren ist im Verhältnis zur physiologischen Variabilität der Meßwerte sehr genau, erfordert jedoch eine aufwendige Technik und fachkundiges Personal. Verschiedene Studien haben gezeigt, daß alternativ infrarotspektroskopische Methoden zur $^{13}\text{CO}_2$ -Analyse in Atemproben geeignet sein könnten [Hirano et al. 1979, Irving et al. 1986, Cooper et al. 1993, Braden et al. 1994, Schommartz 1994, Koletzko et al. 1995, Ohara et al. 1995].

Ein neu entwickeltes nichtdispersives isotopenselektives Infrarotspektrometer (IRIS) [Haisch 1995] war mit Beginn der vorliegenden Arbeit erstmals kommerziell erhältlich und stand uns für die Messungen des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses zur Verfügung. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Anwendbarkeit der IRIS-Methode im Vergleich mit der Massenspektrometrie bei der Auswertung von ^{13}C -Oktansäure-Atemtests unter den Bedingungen der klinischen Routine [Schadewaldt et al. 1997].

4.2 Methodik

4.2.1 Probanden

Für die Analyse der ^{13}C -Anreicherung im Kohlendioxid der Atemluft standen die Atemproben von 20 gesunden Probanden (11 männlich, 9 weiblich, Alter: $35,4 \pm 11,9$ Jahre, Gewicht: $73,4 \pm 13,2$ kg, Größe: 173 ± 11 cm – ein Teil der Normalpersonen aus den Kapiteln 2 und 3) und von 62 Patienten mit Diabetes mellitus (31 männlich, 31 weiblich, Alter: $37,0 \pm 15,9$ Jahre, Gewicht: $70,3 \pm 13,3$ kg, Größe: 173 ± 9 cm – eine Untergruppe der Patienten aus Kapitel 3) zur Verfügung, die an ^{13}C -Oktansäure-Atemtests teilgenommen hatten (zur Rekrutierung der Patienten und zum Studienprotokoll s. Kap. 2.2.1). Die Atemproben waren nach Gabe einer mit $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure markierten Testmahlzeit im Verlauf von 4 Stunden gewonnen worden (Kap. 2.2.2).

4.2.2 Analyse von $^{13}\text{CO}_2$ in Atemluft

Die Messungen des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in den Atemproben wurden mit einem Massenspektrometer zur Bestimmung von Isotopenverhältnissen (Modell 251, Finnigan MAT, Bremen) und mit dem uns zur Verfügung stehenden Infrarotspektrometer (IRIS, Wagner Analystechnik, Worpswede) durchgeführt. Das Prinzip dieses neu entwickelten Gerätes für $^{13}\text{CO}_2$ -Messungen in gasförmigen Proben ist in Abbildung 4-1 dargestellt [Haisch 1995, Koletzko et al. 1995]. Die Proben wurden aus den Atembeuteln direkt in die Meßküvetten des IR-Spektrometers gepumpt. Für eine ausreichende Spülung und Füllung der Küvetten und für eine zuverlässige Messung des Isotopenverhältnisses von ^{13}C zu ^{12}C wurden etwa 300 ml Atemluft benötigt. Der im Vergleich zur normalen Atemluft gering erhöhte ^{13}C -Anteil im Kohlendioxid der Atemproben wurde als $\delta^{13}\text{C}$ (Kap. 2.2.2) ausgelesen und als Basalwert-korrigierter $\Delta\delta$ -Wert angegeben.

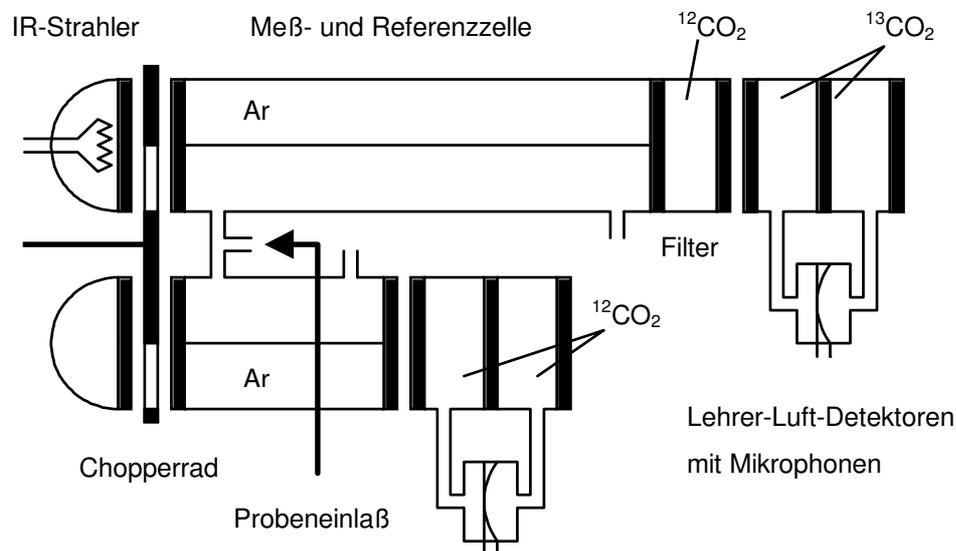


Abbildung 4-1: Prinzip des nichtdispersiven Infrarotspektrometers* zur isotopenselektiven Analyse von $^{13}\text{CO}_2$ gegenüber $^{12}\text{CO}_2$ in Atemproben (IRIS). Aufgrund des gegebenen Isotopenverhältnisses von etwa 1:100 erfolgt die Messung von $^{13}\text{CO}_2$ in einer wesentlich längeren Meßzelle (oben) und mit Hilfe eines $^{12}\text{CO}_2$ -Filters.

* Prinzip der nichtdispersiven Infrarotspektrometrie:

Für die infrarotspektrometrische Bestimmung des Isotopenverhältnisses von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ wird ausgenutzt, daß die quantenmechanischen Rotations- und Schwingungszustände des CO_2 -Moleküls durch die unterschiedliche Masse des C-Atoms beeinflusst werden. Zur Anregung eines schwereren Moleküls wird eine größere Energie benötigt, entsprechend wird elektromagnetische Strahlung kleinerer Wellenlänge absorbiert. Zu bestimmten Übergängen gehörende Absorptionslinien sind daher gegeneinander verschoben. Mit Hilfe einer variablen monochromatischen Lichtquelle (Diodenlaser) oder von wellenlängenselektiven Elementen (Prisma) können äquivalente Absorptionslinien von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ nebeneinander gemessen werden. Alternativ wird bei der nichtdispersiven Infrarotspektrometrie die Selektivität durch die spezifische Absorption des Empfängermaterials erreicht. Im Prinzip besteht ein solches Spektrometer aus einer breitbandigen Lichtquelle (Glühdraht), einem Chopperrad, der Meßzelle und dem gaselektiven Empfänger. Als Empfänger dient meist ein akusto-optischer Detektor, bestehend aus einer mit dem nachzuweisenden Gas gefüllten Zelle und einem Kondensatormikrophon. Bei geöffnetem Strahlengang absorbiert das Gas in der Detektorzelle Lichtenergie und erwärmt sich, es kommt zu einem Druckanstieg. Schließt das Chopperrad den Strahlengang, so kühlt das Gas wieder ab und der Druck sinkt. Die so entstehenden Druckschwankungen führen zu einer Kapazitätsänderung im Kondensator und werden dadurch in elektrische Signale umgewandelt. Ihre Amplitude ist proportional zur absorbierten Lichtintensität. Befindet sich in der Meßzelle dasselbe Gas, mit dem auch der Detektor gefüllt ist, so kann die Konzentration aus der Amplitude der Druckschwankungen bestimmt werden. Andere Gase mit anderen Absorptionslinien beeinflussen die Absorption in der Detektorzelle nicht.

4.2.3 Berechnungen und Statistik

Nach Berechnung der zusätzlichen $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung aus den $\Delta\delta$ -Werten (unter der Annahme einer CO_2 -Produktion von 5 mmol pro Minute und pro m^2 Körperoberfläche, Kap. 2.2.2) wurde die Funktion $f_{\text{mk}\beta}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$ mittels nichtlinearer Regression nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an die Meßwerte angepaßt (Excel- „Solver“-Algorithmus) und anschließend die Atemtestparameter t_{max} , $t_{1/2}$, t_{lat} und t_{asz} berechnet (Kap. 3.2).

Bei zwei Patienten mit Diabetes mellitus lag eine stark verzögerte Magenentleerung vor. In diesen Fällen standen für die Kurvenanpassung aufgrund der begrenzten Meßdauer nur Meßwerte am Anfang der Atemkurve zur Verfügung, so daß die Kurvenanpassung und damit auch die Magenentleerungsparameter einer hohen Unsicherheit unterlagen. Die Daten dieser Patienten wurden deshalb bei der Auswertung der Parameter nicht berücksichtigt.

Wegen des begrenzten Volumens der Atemproben konnten die Standardprozeduren zur Auswertung der Reproduzierbarkeit nicht angewendet werden. Es wurden daher zwei aufeinanderfolgende Serien von Messungen an einer größeren Zahl von Atemproben (jeweils $n=360$ für IRIS und für IRMS) ausgewertet. Zur statistischen Analyse diente die lineare Regressionsanalyse.

Für den direkten Vergleich der IRIS mit der IRMS wurden parallel Messungen von Atemproben ($n=1080$) bei einer repräsentativen Zahl von Atemtests ($n=60$) durchgeführt. Die $\Delta\delta$ -Werte und die daraus berechneten Atemtestparameter wurden ebenfalls mittels linearer Regressionsanalyse ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in der Regel als Mittelwert \pm Standardabweichung berechnet.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Reproduzierbarkeit der Methoden IRMS bzw. IRIS

Zur Bestimmung der Wiederholbarkeit wurden die Proben von jeweils 20 Atemtests einer doppelten $^{13}\text{CO}_2$ -Analyse mittels IRMS oder IRIS unterzogen. Die ^{13}C -Anreicherung in den Proben war weitgehend gleichmäßig über den Bereich zwischen 0 und etwa 20 $\Delta\delta$ -Werten verteilt. Die Ergebnisse der ersten und zweiten Analyse wurden graphisch gegeneinander aufgetragen (Abb. 4-2). Die lineare Regressionsanalyse lieferte Standardfehler des Schätzwertes von 0,1 $\Delta\delta$ -Werten mit der IRMS und von 0,6 $\Delta\delta$ -Werten mit der IRIS.

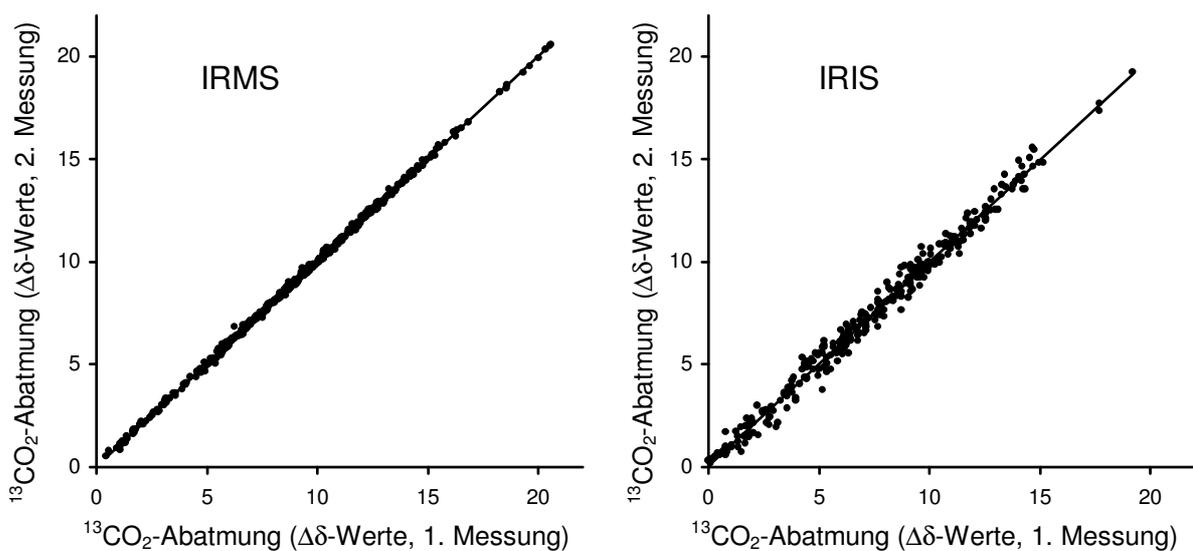


Abbildung 4-2: Reproduzierbarkeit der $^{13}\text{CO}_2$ -Analyse in den Atemproben von jeweils 20 Atemtests. Die Messungen der IRIS (rechts) zeigen eine deutlich stärkere Streuung der einzelnen $\Delta\delta$ -Werte, verglichen mit der hervorragenden Reproduzierbarkeit der IRMS (links). Die lineare Regressionsanalyse (IRMS: $y = 0,043$ (SD 0,013) + 0,999 (SD 0,001) x , $r = 0,9997$, $n = 360$, IRIS: ($y = 0,076$ (SD 0,074) + 0,984 (SD 0,009) x , $r = 0,9857$, $n = 360$) ergab Standardschätzfehler von 0,1 $\Delta\delta$ -Werten (IRMS) bzw. 0,6 $\Delta\delta$ -Werten (IRIS).

In Tabelle 4-1 sind die aus den IRMS- bzw. IRIS-Messungen berechneten Magenentleerungsparameter zusammen mit einer Analyse ihrer Wiederholbarkeit aufgelistet. Die mittleren Abweichungen (in Klammern relative Abweichungen, jeweils bezogen auf die 1. Meßreihe) der Parameter bei den Doppelbestimmungen mit der IRIS betragen $2,6 \pm 3,0$ min ($2,3 \pm 2,6$ %) für t_{\max} , $2,4 \pm 2,1$ min ($1,4 \pm 1,3$ %) für $t_{1/2}$, $1,9 \pm 2,0$ min ($4,2 \pm 4,4$ %) für t_{lat} und $3,2 \pm 3,5$ min ($2,6 \pm 2,9$ %) für t_{asz} . Bei den auf der Grundlage der doppelten IRMS-Messungen bestimmten Parametern waren Abweichungen von $0,2 \pm 0,2$ min ($0,2 \pm 0,2$ %) für t_{\max} , $0,6 \pm 0,7$ min ($0,4 \pm 0,4$ %) für $t_{1/2}$, $0,2 \pm 0,2$ min ($0,4 \pm 0,5$ %) für t_{lat} und $0,7 \pm 0,8$ min ($0,6 \pm 0,7$ %) für t_{asz} festzustellen.

	Mittelwert \pm SD	Steigung \pm SD	Achsenab- schnitt \pm SD	r^2	$S_{y,x}$
<u>IRMS</u>					
t_{\max} (min)	99,2 \pm 16,0	1,005 \pm 0,005	-0,46 \pm 0,46	0,9996	0,32
$t_{1/2}$ (min)	149,2 \pm 22,4	1,007 \pm 0,009	-0,76 \pm 1,34	0,9986	0,87
t_{lat} (min)	36,9 \pm 9,6	0,993 \pm 0,006	0,20 \pm 0,22	0,9994	0,24
t_{asz} (min)	112,3 \pm 20,4	1,002 \pm 0,012	0,14 \pm 1,31	0,9977	1,03
<u>IRIS</u>					
t_{\max} (min)	115,3 \pm 28,9	1,030 \pm 0,023	-2,41 \pm 2,74	0,991	2,90
$t_{1/2}$ (min)	167,2 \pm 43,9	0,988 \pm 0,016	2,67 \pm 2,74	0,996	3,04
t_{lat} (min)	45,4 \pm 13,0	1,076 \pm 0,049	-2,63 \pm 2,33	0,965	2,79
t_{asz} (min)	121,7 \pm 36,0	0,954 \pm 0,028	5,51 \pm 3,54	0,985	4,39

Tabelle 4-1: Reproduzierbarkeit der Magenentleerungsparameter. Bei Atemtests von je 20 Probanden wurden mit IRMS bzw. IRIS jeweils 2 Messungen durchgeführt, die mittels einer linearen Regressionsanalyse innerhalb der Methode verglichen wurden. $S_{y,x}$: Standardschätzfehler, r^2 : Bestimmtheitsmaß.

4.3.2 Vergleich der Methoden IRMS und IRIS

Zur weiteren Evaluierung der IRIS-Methode wurden parallel an einer größeren Zahl von Atemproben ($n = 1080$) durchgeführte IRIS- und IRMS-Messungen ausgewertet. In der graphischen Darstellung der Meßwerte zeigte sich eine erhebliche Streuung der einzelnen Messungen (Abb. 4-3).

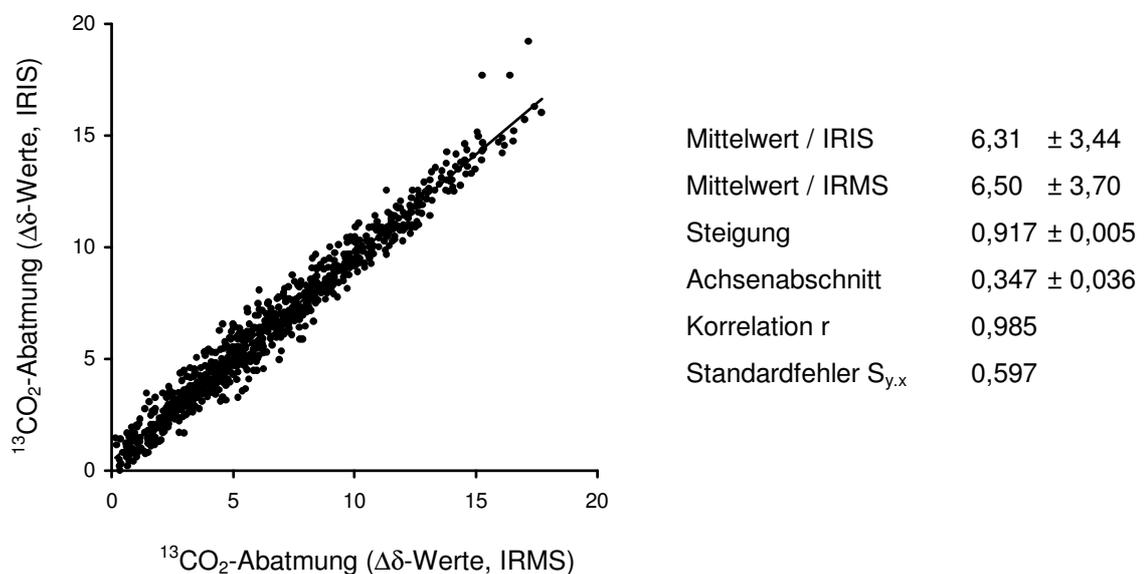


Abbildung 4-3: Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Analysen in Atemproben auf der Grundlage von IRIS- und IRMS-Messungen. Bei Atemtests von 60 Probanden wurden Messungen sowohl mit der IRIS als auch mit der IRMS durchgeführt und mittels einer linearen Regressionsanalyse verglichen. Ergebnisse in $\Delta\delta$ -Werten, ggf. \pm SD.

Bei der Berechnung der Magenentleerungsparameter ergab sich jedoch eine gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden (Abb. 4-4, Tab. 4-2). Bezogen auf die mittels nichtlinearer Regressionsanalyse auf der Basis der IRMS-Messungen berechneten Magenentleerungsparameter, zeigten die IRIS-basierten Parameter Abweichungen von $2,6 \pm 2,4$ min ($2,4 \pm 2,2$ %, bezogen auf die IRMS-Ergebnisse) bei t_{\max} , $5,8 \pm 4,1$ min ($3,7 \pm 2,2$ %) bei $t_{1/2}$, $2,3 \pm 2,7$ min ($5,3 \pm 6,2$ %) bei t_{lat} bzw. $6,4 \pm 5,9$ min ($5,7 \pm 5,2$ %) bei t_{asz} .

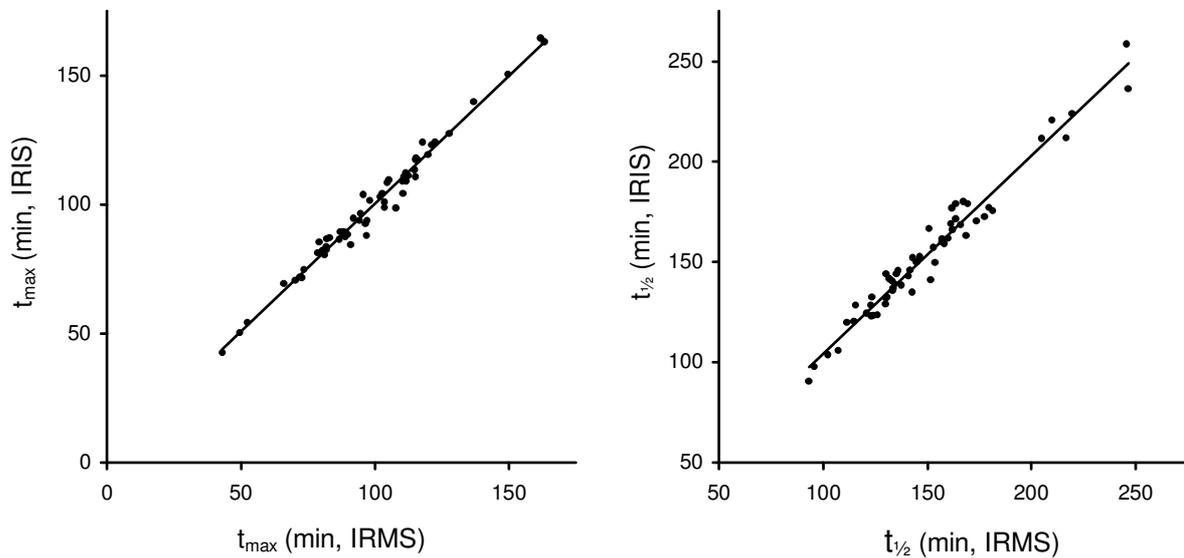


Abbildung 4-4: Vergleich der Magenentleerungsparameter t_{max} (links) und $t_{1/2}$ (rechts), die auf der Grundlage von mit IRIS bzw. IRMS durchgeführten $^{13}\text{CO}_2$ -Analysen bei Atemtests von 60 Probanden berechnet wurden.

	Mittelwert \pm SD (IRMS)	Mittelwert \pm SD (IRIS)	Steigung \pm SD	Achsenab- schnitt \pm SD	r^2	$S_{y,x}$
t_{max} (min)	107,8 \pm 24,7	108,0 \pm 24,4	0,979 \pm 0,017	2,48 \pm 1,85	0,983	3,18
$t_{1/2}$ (min)	155,7 \pm 32,5	158,8 \pm 32,7	0,993 \pm 0,023	4,31 \pm 3,73	0,967	5,85
t_{lat} (min)	43,2 \pm 14,2	41,8 \pm 13,4	0,923 \pm 0,026	1,96 \pm 1,18	0,963	2,79
t_{asz} (min)	112,5 \pm 25,3	117,0 \pm 25,8	0,976 \pm 0,038	7,25 \pm 4,37	0,920	7,38

Tabelle 4-2: Vergleich der auf der Grundlage von IRIS- und IRMS-Messungen bei 60 Atemtests berechneten Magenentleerungsparameter mittels linearer Regressionsanalyse ($S_{y,x}$: Standardschätzfehler, r^2 : Bestimmtheitsmaß). Die Mittelwerte (und Standardabweichungen) der Parameter wiesen eine hohe Übereinstimmung auf.

4.4 Diskussion

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest ist eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung der Entleerungszeit von fester Nahrung aus dem Magen. Er ist mittels szintigraphischer Vergleichsmessungen für gesunde Probanden [Ghoos et al. 1993, Maes et al. 1994^a] und Diabetiker [Ziegler et al. 1996] validiert worden. Für die $^{13}\text{CO}_2$ -Analyse dient in der Regel die Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie als etablierte Referenzmethode. Bisher ist das Prinzip der Infrarotspektrometrie nur in wenigen begrenzten Studien beim ^{13}C -Harnsäure-Atemtest zum Nachweis von *Helicobacter pylori* eingesetzt worden [Braden et al. 1994, Koletzko et al. 1995, Ohara et al. 1995]. In der vorliegenden Studie haben wir die Einsatzmöglichkeiten eines kommerziell erhältlichen Infrarotspektrometers in der klinischen Routine beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerung evaluiert.

Unsere Daten zeigten eine weniger gute Wiederholbarkeit von $^{13}\text{CO}_2$ -Messungen in Atemproben mit der IRIS (Standardfehler des Schätzwertes: 0,6 $\Delta\delta$ -Werte), verglichen mit der erwarteten exzellenten Wiederholbarkeit der IRMS-Analyse (Standardfehler des Schätzwertes: 0,1 $\Delta\delta$ -Werte). Im direkten Vergleich waren Abweichungen der IRIS-Daten von etwa 0,6 $\Delta\delta$ -Werten gegenüber den Ergebnissen der IRMS zu verzeichnen. Es ist beachtenswert, daß weder die Variabilität der wiederholten IRIS-Messungen noch die Abweichungen von den IRMS-Messungen die natürlichen Fluktuationen im $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in ausgeatmeter Luft von über Nacht nüchternen Personen (SD etwa $\pm 0,7$ $\Delta\delta$ -Werte [Schoeller et al. 1977]) übertraf.

Die statistische Variabilität der IRIS-Daten war bei der Auswertung der Atemtests weniger ausgeprägt. Die Berechnung der Magenentleerungsparameter mittels nichtlinearer Regressionsanalyse basierte auf der $^{13}\text{CO}_2$ -Analyse von Atemproben, deren Anreicherung an ^{13}C über einen weiten Bereich verteilt war. Infolge des Ausgleichs von Meßfehlern in einzelnen Atemproben durch die Regression lag die Variabilität der Magenentleerungsparameter bei wiederholten IRIS-Messungen und in den Vergleichsmessungen mit der IRIS gegenüber der IRMS weit niedriger als die inter- und

intraindividuelle Variabilität, die in gesunden Probanden und Patienten gefunden wurde [Brophy et al. 1986, Roland et al. 1990, Linke et al. 1997]. So beobachtete man bei über Nacht nüchternen gesunden Personen Halbentleerungszeiten des Magens von etwa 80 Minuten bei einer intra- und interindividuellen Standardabweichung von etwa ± 30 Minuten, während die Standardfehler der Schätzungen der Halbentleerungszeit bei der wiederholten IRIS-Analyse und im Vergleich von IRIS zu IRMS bei nur 3 Minuten bzw. 6 Minuten lagen.

Obwohl die Genauigkeit der IRIS bei der Messung von ^{13}C -Anreicherungen in Atemproben deutlich niedriger als die der Standardmethode IRMS war, legen die vorgestellten Ergebnisse nahe, daß die IRIS unter den Bedingungen der klinischen Routine zur Analyse der Atemproben von ^{13}C -Oktansäure-Atemtests geeignet ist. In Zweifelsfällen, in denen die Magenentleerungsparameter gerade an der Grenze zwischen normalen und pathologischen Werten liegen, kann eine Wiederholung der Untersuchung ratsam sein.

5 Synopsis

Die Diagnose (und ggf. medikamentöse Therapie) einer Gastroparese ist bei Patienten mit Diabetes mellitus von Bedeutung, wenn eine optimale Stoffwechseleinstellung erreicht werden soll. Zur Messung der Magenentleerung steht, alternativ zur ^{99m}Tc -Szintigraphie („Goldstandard“), heute der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Verfügung (Ghoos et al., Gastroenterology 104 (1993) 1640). Beim Atemtest wird die zusätzliche $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung innerhalb von 4 h nach Gabe einer $[1-^{13}\text{C}]$ Oktansäure-markierten Testmahlzeit gemessen. Aus der Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung werden dann, mittels nichtlinearer Regressionsanalyse, Parameter berechnet, die Zeitpunkte angeben, zu denen die Abatmungsgeschwindigkeit maximal ist (t_{\max}) bzw. der 50%-Wert der gesamten (zusätzlichen) $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung erreicht ist ($t_{1/2}$). Diese Parameter sind nach Untersuchungen von Ghoos et al. mit den entsprechenden Parametern der Szintigraphie hoch korreliert. In unserer Klinik ergaben sich bei der Untersuchung gesunder Erwachsener ($n = 30$) folgende, mit den Befunden von Ghoos et al. vergleichbare, Parametermittelwerte (\pm SD): $t_{\max} = 100 (\pm 15)$ min und $t_{1/2} = 150 (\pm 19)$ min.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst die Evaluierung eines neuen isotopen-selektiven nichtdispersiven Infrarotspektrometers (IRIS) für die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in Atemproben. Zum Vergleich wurden Messungen mit der konventionellen Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) durchgeführt. Die Wiederholbarkeit wurde überprüft, indem 360 Atemproben (aus 20 ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bei Patienten mit Diabetes mellitus) doppelt analysiert wurden. Dabei lag die Isotopenanreicherung im CO_2 (bezogen auf PDB-Standard) zwischen 0 und 20 $\Delta\delta$ -Werten. Die Standardabweichung $S_{y,x}$ betrug bei den IRIS-Messungen $\pm 0,6$ $\Delta\delta$ -Werte, bei den IRMS-Messungen $\pm 0,1$ $\Delta\delta$ -Werte. Die Atemtestparameter wurden durch die geringere Präzision der IRIS kaum beeinflusst. Bei den Doppelbestimmungen wurden t_{\max} und $t_{1/2}$ nur um $\pm 2,3\%$ ($2,6 \pm 3,0$ min) bzw. um $\pm 1,4\%$ ($2,4 \pm 2,1$ min) variiert. Zum Einzelprobenvergleich der IRIS mit der IRMS wurden insgesamt 1080 Proben (aus 60 Atemtests) mit beiden Methoden gemessen. Dabei ergab sich eine zufrieden-

stellende lineare Korrelation ($y = 0,92 (\pm 0,01) x + 0,35 (\pm 0,04)$, $r = 0,985$). Die Abweichungen der mit IRIS bestimmten Atemtestparameter, bezogen auf die auf IRMS-Daten basierenden Werte, betrug bei $t_{\max} \pm 2,4\%$ ($2,6 \pm 2,4$ min) und bei $t_{1/2} \pm 3,7\%$ ($5,8 \pm 4,1$ min). Insgesamt zeigen diese Befunde, daß die im Vergleich zur IRMS etwas größere Variabilität der IRIS keinen klinisch relevanten Einfluß auf die Atemtestparameter hat.

Die Atemtestparameter t_{\max} und $t_{1/2}$ zeigten sowohl bei Gesunden ($r = 0,89$, $n = 30$) als auch bei Diabetikern ($r = 0,96$, $n = 100$) eine hohe lineare Korrelation. Entsprechend waren bei 18 von 23 Patienten mit pathologischen Ergebnissen beide Parameter gleichzeitig im pathologischen Bereich (Abweichung > 2 SD). Somit sind die Parameter im Prinzip gegenseitig austauschbar und beinhalten keine wesentlich unterschiedlichen Informationen zur Kinetik der Magenentleerung. Tatsächlich zeigt die Entleerung fester Nahrung jedoch einen biphasischen Verlauf, da vor Beginn des eigentlichen Entleerungsvorgangs generell eine Ruhephase, die sog. „Lag Phase“, auftritt. Um diesen Verlauf der Magenentleerung zu berücksichtigen, wurden zusätzlich neue Atemtestparameter berechnet: die Latenzphase (t_{lat}), definiert als Zeitraum zwischen dem Ende der Testmahlzeit und dem Beginn der Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$, und die Aszendenzphase (t_{asz}), definiert als Periode zwischen Beginn der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung und Erreichen des 50%-Wertes der gesamten (zusätzlichen) $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung. Diese Parameter waren bei den Normalpersonen voneinander unabhängig ($r = 0,20$) und bei den Patienten mit Diabetes mellitus nur schwach korreliert ($r = 0,62$). Bei insgesamt 27 Patienten ergaben sich pathologische Werte (t_{lat} : $n = 13$, t_{asz} : $n = 20$), wobei nur bei 6 Patienten sowohl t_{lat} als auch t_{asz} im pathologischen Bereich waren. Inwieweit die neuen Atemtestparameter Veränderungen der Magenentleerung, die sich spezifisch auf eine der beiden Phasen der Magenentleerung beziehen, tatsächlich erfassen, muß nun noch durch einen direkten Vergleich mit der Szintigraphie evaluiert werden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest in Verbindung mit IRIS zur Messung der Magenentleerungszeit, insbesondere für Screening-Untersuchungen und Verlaufskontrollen bei diabetischer Gastroparese, geeignet ist.

6 Literatur

Allsop JR, Wolfe RR, Burke JF: Tracer priming the bicarbonate pool. *J Appl Physiol* 45, 137-139, 1978.

Asada T, Murakami M, Sako Y, Fukushima Y, Yonekura Y, Konishi J, Kita T, Miyake T, Asada T: Sulfamethizole capsule method. A new method for assessing gastric emptying of solids. *Dig Dis Sci* 39, 2056-2061, 1994.

Bateman DN, Whittingham TA: Measurement of gastric emptying by real-time ultrasound. *Gut* 23, 524-527, 1982.

Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P: Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. *Z Gastroenterol* 32, 675-678, 1994.

Brophy CM, Moore JG, Christian PE, Egger MJ, Taylor AT: Variability of gastric emptying measurements in man employing standardized radiolabeled meals. *Dig Dis Sci* 31, 799-806, 1986.

Brown CK, Khanderia U: Use of metoclopramide, domperidone, and cisapride in the management of diabetic gastroparesis. *Clin Pharm* 9, 357-365, 1990.

Campbell IW, Heading RC, Tothill P, Buist TA, Ewing DJ, Clarke BF: Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* 18, 462-467, 1977.

Chaudhuri TK, Fink S: Gastric emptying in human disease states. *Am J Gastroenterol* 86, 533-538, 1991.

Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Nair KS: [^{13}C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility, and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology* 112, 1155-1162, 1997.

Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Nair KS: Reproducibility and simplification of ^{13}C -octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Am J Gastroenterol* 93, 92-98, 1998.

Cobelli C, Toffolo G, Bier DM, Nosadini R: Models to interpret kinetic data in stable isotope tracer studies. *Am J Physiol* 253, E551-564, 1987.

Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE, Shearman DJ: Gastric emptying in normal subjects - a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut* 24, 1117-1125, 1983.

Cooper DE, Martinelli RU, Carlisle CB, Riris H, Bour DB, Menna RJ: Measurement of $^{12}\text{CO}_2$, $^{13}\text{CO}_2$ ratios for medical diagnostics with 1.6 μm distributed-feedback semiconductor diode lasers. *Appl Optics* 32, 6727-6731, 1993.

Craig H: Isotope standards for carbon and oxygen and correction factors for mass spectrometric analysis of carbon dioxide. *Geochim Cosmochim Acta* 12, 133-149, 1957.

- Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP: ^{13}C -octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, 85-91, 2000.
- Ehrenpreis ED, Zaitman D: Improved computer analysis of solid phase gastric emptying scans. *Am J Gastroenterol* 91, 674-679, 1996.
- Elashoff JD, Reedy TJ, Meyer JH: Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* 83, 1306-1312, 1982.
- Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen S, Rizza RA: Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology* 109, 755-765, 1995.
- Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 104, 1640-1647, 1993.
- Goo RH, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP: Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 93, 515-518, 1987.
- Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW: *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 1, 1174-1177, 1987.
- Guillot E, Vaugelade P, Lemarchal P, Rerat A. Intestinal absorption and liver uptake of medium-chain fatty acids in non-anaesthetized pigs: *Br J Nutr* 69, 431-442, 1993.
- Haisch M: Quantitative isotopenselektive Infrarotspektroskopie zur Bestimmung des Kohlenstoffisotopenverhältnisses in der Atemluft. Inaugural-Dissertation im Fach Physik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 1995.
- Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH: Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 93, 62-66, 1978.
- Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P: The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 47, 415-421, 1973.
- Heer M, Muller-Duysing W, Benes I, Weitzel M, Pirovino M, Altorfer J, Schmid M: Diabetic gastroparesis: treatment with domperidone - a double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion* 27, 214-217, 1983.
- Hirano S, Kanamatsu T, Takagi Y, Abei T: A simple infrared spectroscopic method for the measurement of expired $^{13}\text{CO}_2$. *Anal Biochem* 96, 64-69, 1979.
- Hongo M, Okuno Y: Diabetic gastropathy in patients with autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10 Suppl 2, 79S-81S, 1993.
- Horowitz M, Fraser R: Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 37, 543-551, 1994.

- Irving CS, Schoeller DA, Nakamura KI, Baker AL, Klein PD: The aminopyrine breath test as a measure of liver function. A quantitative description of its metabolic basis in normal subjects. *J Lab Clin Med* 100, 356-373, 1982.
- Irving CS, Klein PD, Navratil PR, Boutton TW: Measurement of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ abundance by nondispersive infrared heterodyne ratiometry as an alternative to gas isotope ratio mass spectrometry. *Anal Chem* 58, 2172-2178, 1986.
- Kaus LC, Fell JT: Effect of stress on the gastric emptying of capsules. *J Clin Hosp Pharm* 9, 249-251, 1984.
- Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, Braden B, Hengels K, Koletzko B, Hering P: Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 345, 961-962, 1995.
- Kong MF, Macdonald IA, Tattersall RB: Gastric emptying in diabetes. *Diabet Med* 13, 112-119, 1996.
- Kroop HS, Long WB, Alavi A, Hansell JR: Effect of water and fat on gastric emptying of solid meals. *Gastroenterology* 77, 997-1000, 1979.
- Lartigue S, Bizais Y, Des Varannes SB, Murat A, Pouliquen B, Galmiche JP: Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients. *Dig Dis Sci* 39, 109-115, 1994.
- Lehrer E, Luft K: Verfahren zur Bestimmung von Bestandteilen in Stoffgemischen mittels Strahlenabsorption. DRP 730478, 1938.
- Linke R, Tatsch K, Munzing W, Voderholzer W, Schindlbeck N, Hahn K: Intraindividuellem Vergleich der Magenperistaltik nach Gabe von semiliquiden und festen Testmahlzeiten. *Nuklearmedizin* 36, 131-136, 1997.
- Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids. *J Nucl Med* 35, 824-831, 1994^a.
- Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ, Rutgeerts PJ, Ghos YF, Vantrappen G: Pharmacological modulation of gastric emptying rate of solids as measured by the carbon labelled octanoic acid breath test: influence of erythromycin and propantheline. *Gut* 35, 333-337, 1994^b.
- Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ: Relation between gastric emptying rate and energy intake in children compared with adults. *Gut* 36, 183-188, 1995.
- Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ: Relation between gastric emptying rate and rate of intraluminal lipolysis. *Gut* 38, 23-27, 1996.
- Metges CC, Wolfram G: Medium- and long-chain triglycerides labeled with ^{13}C : a comparison of oxidation after oral or parenteral administration in humans. *J Nutr* 121, 31-36, 1991.
- Meyer JH, VanDeventer G, Graham LS, Thomson J, Thomasson D: Error and corrections with scintigraphic measurement of gastric emptying of solid foods. *J Nucl Med* 24, 197-203, 1983.

Moore JG, Christian PE, Coleman RE: Gastric emptying of varying meal weight and composition in man. Evaluation by dual liquid- and solid-phase isotopic method. *Dig Dis Sci* 26, 16-22, 1981.

Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, Schwizer W, Fried M, Ajami A, Brignoli R: Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with [¹³C]acetate breath test. *Dig Dis Sci* 39 (12 Suppl), 107S-109S, 1994.

National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28, 1039-1057, 1979.

Nowak A, Jonderko K, Kaczor R, Nowak S, Skrzypek D: Cigarette smoking delays gastric emptying of a radiolabelled solid food in healthy smokers. *Scand J Gastroenterol* 22, 54-58, 1987.

Nusynowitz ML, Benedetto AR: The lag phase of gastric emptying: clinical, mathematical and in vitro studies. *J Nucl Med* 35, 1023-1027, 1994.

Ohara H, Suzuki T, Nakagawa T, Yoneshima M, Yamamoto M, Tsujino D, Murai S, Saito N, Kokubun N, Kajiwara M: ¹³C-UBT using an infrared spectrometer for detection of *Helicobacter pylori* and for monitoring the effects of lansoprazole. *J Clin Gastroenterol* 20 Suppl 2, S115-117, 1995.

Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED: Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 24, 662-666, 1979.

Perri F, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Niro G, Andriulli A: ¹³C-octanoic acid breath test: a reliable tool for measuring gastric emptying. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 30, 211-217, 1998.

Pfaffenbach B, Schaffstein J, Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Uffmann M, Wißwa H: Sonographische Magenentleerungsmessung einer festen Testmahlzeit - Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden. *Ultraschall Med* 15, 207-212, 1994.

Pfeiffer A, Hogl B, Kaess H: Effect of ethanol and commonly ingested alcoholic beverages on gastric emptying and gastrointestinal transit. *Clin Investig* 70, 487-491, 1992.

Roland J, Dobbeleir A, Vandevivere J, Ham HR: Evaluation of reproducibility of solid-phase gastric emptying in healthy subjects. *Eur J Nucl Med* 17, 130-133, 1990.

Schadewaldt P, Schommartz B, Wienrich G, Brosicke 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* 43, 518-522, 1997.

Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD: Clinical diagnosis with the stable isotope ¹³C in CO₂ breath tests: methodology and fundamental considerations. *J Lab Clin Med* 90, 412-421, 1977.

Schommartz B: Isotopenverhältnismessungen von ¹³CO₂ / ¹²CO₂ in Atemluft mit abstimmbaren IR - Diodenlasern. Diplomarbeit im Fach Physik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 1994.

Schommartz B, Ziegler D, Schadewaldt P: Significance of diagnostic parameters in [¹³C]octanoic acid gastric emptying breath tests. *Isotopes Environ Health Stud* 34, 135-143, 1998.

Schwabe AD, Bennett LR, Bowman LP: Octanoic acid absorption and oxidation in humans. *J Appl Physiol* 19, 111-115, 1964.

Schwizer W, Maecke H, Fried M: Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans. *Gastroenterology* 103, 369-376, 1992.

Shreeve WW, Cerasi E, Luft R: Metabolism of [2-¹⁴C]pyruvate in normal, acromegalic and HGH-treated human subjects. *Acta Endocrinol* 65, 155-169, 1970.

Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, Charkes ND, Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, Fisher RS, Malmud LS: Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 29, 85-89, 1988.

Takeda T, Yoshida J, Tanaka M, Matsunaga H, Yamaguchi K, Chijiwa K: Delayed gastric emptying after Billroth I pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: effect of postoperative time and cisapride. *Ann Surg* 229, 223-229, 1999.

Tothill P, McLoughlin GP, Heading RC: Techniques and errors in scintigraphic measurements of gastric emptying. *J Nucl Med* 19, 256-261, 1978.

Urbain JL, Charkes ND: Recent advances in gastric emptying scintigraphy. *Semin Nucl Med* 25, 318-325, 1995.

Watkins JB, Schoeller DA, Klein PD, Ott DG, Newcomer AD, Hofmann AF: ¹³C-trioctanoin: a nonradioactive breath test to detect fat malabsorption. *J Lab Clin Med* 90, 422-430, 1977.

Yung BC, Sostre S: Lag phase in solid gastric emptying: comparison of quantification by physiological and mathematical definitions. *J Nucl Med* 34, 1701-1705, 1993.

Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brosicke H, Gries FA: [¹³C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 39, 823-830, 1996.

Ziessman HA, Atkins FB, Vemulakonda US, Tall J, Harkness B, Fahey FH: Lag phase quantification for solid gastric emptying studies. *J Nucl Med* 37, 1639-1643, 1996.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. rer. nat. P. Schadewaldt danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für die konstruktiven Diskussionen und wertvollen Hilfestellungen. Mein Dank gilt außerdem Herrn A. Pour-Mirza und Herrn R. Pilot für die Unterstützung bei der Organisation und Durchführung der Atemtests, Herrn G. Wienrich für zahlreiche Messungen mit der IRIS, Herrn Dipl.-Phys. Dr. med. Brösicke für die massenspektrometrischen Messungen, sowie Frau Dr. A. Bodner-Leidecker und Herrn H.-W. Hammen für hilfreiche Anregungen und Ideen.

Lebenslauf

Name	Schommartz
Vorname	Bernd
Geburtsdatum	17.7.1966
Geburtsort	Düsseldorf
Nationalität	deutsch
Wohnort	Millrather Weg 111 40699 Erkrath

8/73 bis 5/76 Grundschule an der Gotenstraße, Düsseldorf

5/76 bis 7/77 Grundschule in Erkrath-Unterfeldhaus

8/77 bis 4/86 Gymnasium am Neandertal, Erkrath

05.06.1986 Abitur

ab 10/86 Studium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:

Studiengang Physik, Diplom

27.04.1990 Vordiplomprüfung

02.08.1994 Diplomprüfung

Studiengang Humanmedizin, Staatsexamen

06.09.1988 Ärztliche Vorprüfung

21.09.1989 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

25.09.1991 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

29.11.1995 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

seit Januar 1996 Arzt im Praktikum, Arzt bzw. Wissenschaftlicher Assistent in der
Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

02.07.1997 Approbation als Arzt

24.10.2001 Anerkennung als Facharzt für Nuklearmedizin

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Die Diagnose (und ggf. medikamentöse Therapie) einer Gastroparese ist bei Patienten mit Diabetes mellitus von Bedeutung, wenn eine optimale Stoffwechseleinstellung erreicht werden soll. Zur Messung der Magenentleerung steht, alternativ zur ^{99m}Tc -Szintigraphie („Goldstandard“), heute der [^{13}C]Oktansäure-Atemtest zur Verfügung (Ghoos et al., Gastroenterology 104 (1993) 1640). Beim Atemtest wird die zusätzliche $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung innerhalb von 4 h nach Gabe einer [^{13}C]Oktansäure-markierten Testmahlzeit gemessen. Aus der Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung werden dann, mittels nicht-linearer Regressionsanalyse, Parameter berechnet, die Zeitpunkte angeben, zu denen die Abatmungsgeschwindigkeit maximal ist (t_{\max}) bzw. der 50%-Wert der gesamten (zusätzlichen) $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung erreicht ist ($t_{1/2}$). Diese Parameter sind nach Untersuchungen von Ghoos et al. mit den entsprechenden Parametern der Szintigraphie hoch korreliert. In unserer Klinik ergaben sich bei der Untersuchung gesunder Erwachsener ($n = 30$) folgende, mit den Befunden von Ghoos et al. vergleichbare, Parametermittelwerte (\pm SD): $t_{\max} = 100 (\pm 15)$ min und $t_{1/2} = 150 (\pm 19)$ min.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst die Evaluierung eines neuen isotopenselektiven nicht-dispersiven Infrarotspektrometers (IRIS) für die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in Atemproben. Zum Vergleich wurden Messungen mit der konventionellen Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) durchgeführt. Die Wiederholbarkeit wurde überprüft, indem 360 Atemproben (aus 20 [^{13}C]Oktansäure-Atemtests bei Patienten mit Diabetes mellitus) doppelt analysiert wurden. Dabei lag die Isotopenanreicherung im CO_2 (bezogen auf den PDB-Standard) zwischen 0 und 20 $\Delta\delta$ -Werten. Die Standardabweichung $s_{y,x}$ betrug bei den IRIS-Messungen $\pm 0,6 \Delta\delta$ -Werte, bei den IRMS-Messungen $\pm 0,1 \Delta\delta$ -Werte. Die Atemtestparameter wurden durch die geringere Präzision der IRIS kaum beeinflusst. Bei den Doppelbestimmungen wurden t_{\max} und $t_{1/2}$ nur um $\pm 2,3\%$ ($2,6 \pm 3,0$ min) bzw. um $\pm 1,4\%$ ($2,4 \pm 2,1$ min) variiert. Zum Einzelprobenvergleich der IRIS mit der IRMS wurden insgesamt 1080 Proben (aus 60 Atemtests) mit beiden Methoden gemessen. Dabei ergab sich eine zufriedenstellende lineare Korrelation ($y = 0,92 (\pm 0,01) x + 0,35 (\pm 0,04)$, $r = 0,985$). Die Abweichungen der mit IRIS bestimmten Atemtestparameter bezogen auf die auf IRMS-Daten basierenden Werte betrug bei $t_{\max} \pm 2,4\%$ ($2,6 \pm 2,4$ min) und bei $t_{1/2} \pm 3,7\%$ ($5,8 \pm 4,1$ min). Insgesamt zeigen diese Befunde, daß die im Vergleich zur IRMS etwas größere Variabilität der IRIS keinen klinisch relevanten Einfluß auf die Atemtestparameter hat.

Die Atemtestparameter t_{\max} und $t_{1/2}$ zeigten sowohl bei Gesunden ($r = 0,89$, $n = 30$) als auch bei Diabetikern ($r = 0,96$, $n = 100$) eine hohe lineare Korrelation. Entsprechend waren bei 18 von 23 Patienten mit pathologischen Ergebnissen beide Parameter gleichzeitig im pathologischen Bereich (Abweichung > 2 SD). Somit sind die Parameter im Prinzip gegenseitig austauschbar und beinhalten keine wesentlich unterschiedlichen Informationen zur Kinetik der Magenentleerung. Tatsächlich zeigt die Entleerung fester Nahrung jedoch einen biphasischen Verlauf, da vor Beginn des eigentlichen Entleerungsvorgangs generell eine Ruhephase, die sog. „Lag Phase“, auftritt. Um diesen Verlauf der Magenentleerung zu berücksichtigen, wurden zusätzlich neue Atemtestparameter berechnet: die Latenzphase (t_{lat}), definiert als Zeitraum zwischen dem Ende der Testmahlzeit und dem Beginn der Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$, und die Aszendenzphase (t_{asz}), definiert als Periode zwischen Beginn der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung und Erreichen des 50%-Wertes der gesamten (zusätzlichen) $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung. Diese Parameter waren bei den Normalpersonen voneinander unabhängig ($r = 0,20$) und bei den Patienten mit Diabetes mellitus nur schwach korreliert ($r = 0,62$). Bei insgesamt 27 Patienten ergaben sich pathologische Werte (t_{lat} : $n = 13$, t_{asz} : $n = 20$), wobei nur bei 6 Patienten sowohl t_{lat} als auch t_{asz} im pathologischen Bereich waren. Inwieweit die neuen Atemtestparameter Veränderungen der Magenentleerung, die sich spezifisch auf eine der beiden Phasen der Magenentleerung beziehen, tatsächlich erfassen, muß nun noch durch einen direkten Vergleich mit der Szintigraphie evaluiert werden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß der [^{13}C]Oktansäure-Atemtest in Verbindung mit IRIS zur Messung der Magenentleerungszeit, insbesondere für Screening-Untersuchungen und Verlaufskontrollen bei diabetischer Gastroparese, geeignet ist.