

J. Keller¹
A. Franke²
M. Storr³
F. Wiedbrauck⁴
J. Schirra³

Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

Clinically Relevant Breath Tests in Gastroenterological Diagnostics – Recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases

Zusammenfassung

H₂- und ¹³C-Atemtests sind wertvolle, nicht invasive diagnostische Verfahren in der Gastroenterologie. H₂-Atemtests sind klinisch etabliert zur Diagnostik einer Kohlenhydratmalabsorption und -unverträglichkeit (H₂-Atemtests mit Laktose, Fruktose, Saccharose, Sorbit), einer bakteriellen Fehlbesiedlung (H₂-Glukose-Atemtest) und zur Messung des oroökalen Transits (H₂-Laktulose-Atemtest). Der ¹³C-Harnstoffatemtest gilt als Goldstandard zur Diagnostik einer Helicobacter-pylori-Infektion. Darüber hinaus gehören ¹³C-Atemtests zur Messung der Magenentleerung mittlerweile zu den klinisch etablierten Verfahren. ¹³C-Atemtests zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion und Leberfunktion werden klinisch ebenfalls eingesetzt, bieten aber derzeit keine wesentlichen Vorteile gegenüber anderen diagnostischen Verfahren. Ein Nachteil sämtlicher Atemtests besteht in der fehlenden Standardisierung der Testverfahren, obwohl Änderungen der Testlösung bzw. -mahlzeit, der Testdurchführung und -auswertung erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Dieser Artikel gibt deshalb die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zur Durchführung klinisch relevanter H₂- und ¹³C-Atemtests wieder. Dargestellt werden Indikationen, praktische Durchführung und Analyse der jeweiligen Untersuchungen. Die Empfehlungen stützen sich in erster Linie auf die verfügbare Literatur, berücksichtigen aber auch die praktischen Erfahrungen der Autoren, zumal zahlreiche Fragestellungen zur optimalen Durchführung einzelner Tests nicht durch adäquate Studien geklärt sind.

Abstract

H₂- and ¹³C-breath tests are valuable non-invasive diagnostic tools for gastroenterological diseases. H₂-breath tests are clinically established for the diagnosis of carbohydrate intolerance resulting from malabsorption (H₂-breath tests with lactose, fructose, saccharose, sorbitol), of bacterial overgrowth (glucose H₂-breath test) and for measurement of orocecal transit time (lactulose H₂-breath test). The ¹³C-urea breath test is regarded as the "gold standard" procedure for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Moreover, ¹³C-breath tests for measurement of gastric emptying can be considered as clinically established, meanwhile. ¹³C-breath tests for the evaluation of pancreatic exocrine function or liver function can also be used clinically; however, they currently offer no substantial advantage over other diagnostic procedures. A major disadvantage of all breath tests is that they lack standardization although modifications of the test meal or solution, of the test performance and of the evaluation of data may markedly influence the results. Thus, this article presents the recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for clinically relevant H₂- and ¹³C-breath tests. Indications for the examinations, the procedures to be followed, the analysis of the obtained data and the conclusions to be drawn are delineated. The literature on which the recommendations are based is reviewed. However, personal experience of the authors is also taken into account since numerous questions regarding optimal test performance are not clarified by adequate studies.

affiliation

- ¹ Israelitisches Krankenhaus, Medizinische Klinik, Hamburg
² Universitätsklinikum Mannheim, II Med. Klinik, Mannheim
³ Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik II – Großhadern, München
⁴ Allg. Krankenhaus Celle, Klinik für Gastroenterologie, Celle

correspondence

Jutta Keller · Israelitisches Krankenhaus, Medizinische Klinik · Orchideenstieg 14 · 22297 Hamburg · Tel.: 040/5 11 25-50 41 · Fax: 040/5 11 25-50 45 · E-mail: keller@ik-h.de

manuscript received: 21.2.2005 · manuscript accepted: 9.6.2005

bibliography

Z Gastroenterol 2005; 43: 1071 – 1090 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-858479
ISSN 0044-2771

Schlüsselwörter

Atemtest · Lactoseintoleranz · bakterielle Fehlbesiedlung · oro-zokler Transit · *Helicobacter pylori* · Magenentleerung · Pankreasfunktionstest · Leberfunktionstest

Key words

Breath test · lactose intolerance · bacterial overgrowth · oro-cecal transit · *Helicobacter pylori* · gastric emptying · pancreatic function test · liver function test

Einleitung

Die vorliegende Arbeit gibt die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zur Durchführung klinisch relevanter H₂- und ¹³C-Atemtests wieder. Dargestellt werden Indikationen, praktische Durchführung und Analyse der jeweiligen Untersuchungen. Die Empfehlungen wurden von den Autoren erarbeitet und den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität wiederholt in schriftlicher und mündlicher Form zur Diskussion vorgestellt, u. a. im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft in Tutzing im Februar 2004. Die Empfehlungen stützen sich in erster Linie auf die verfügbare Literatur, berücksichtigen aber auch die praktischen Erfahrungen der Autoren, zumal zahlreiche Fragestellungen zur optimalen Durchführung einzelner Tests nicht durch adäquate Studien geklärt sind.

H₂-Atemtests

Einleitung und allgemeine Methodik

Empfehlungen

Wasserstoff-Atemtests basieren auf der Messung von Wasserstoffgas (H₂) in der Exhalationsluft nach oraler Gabe von Kohlenhydraten. H₂ wird ausschließlich von intestinalen Bakterien produziert. Signifikante Mengen solcher H₂-bildenden Bakterien sind beim Gesunden nur im Kolon zu finden. Das intestinal produzierte H₂ gelangt durch Diffusion in das Kapillarblut der Darmschleimhaut und hierüber in die Lunge, wo es aufgrund der geringen Löslichkeit im Blut nahezu vollständig abgeatmet wird.

Die Produktion von H₂ durch intestinale Bakterien nach Applikation von Kohlenhydraten lässt sich für die gastrointestinale Diagnostik nutzen zur:

1. Kontrolle der Resorption potenziell resorbierbarer Kohlenhydrate wie Laktose und Fruktose. Bei deren Malabsorption erfolgt durch Bakterien im Kolon eine Metabolisierung zu Wasserstoff und damit ein signifikanter Anstieg der H₂-Exhalation.
2. Transitzeitbestimmung durch Gabe physiologisch nicht resorbierbarer Kohlenhydrate wie Laktulose. Aus dem zeitlichen Auftreten des Anstiegs der H₂-Exhalation lässt sich die Transitzeit durch den oberen Gastrointestinaltrakt ins Kolon berechnen.
3. Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung des oberen Gastrointestinaltrakts mit H₂-bildenden Bakterien. Physiologisch resorbierbare Kohlenhydrate, wie z. B. Glukose, werden vor ihrer Resorption im Dünndarm durch fehlbesiedelte Bakterien unter Bildung von Wasserstoff fermentiert.

Die Durchführung der entsprechenden Atemtests ist durch verschiedene Faktoren modifizierbar:

1. Dosis der entsprechenden Kohlenhydrate;
2. Volumen und Art der Flüssigkeit, in der die Kohlenhydrate gelöst werden (Osmolarität);
3. Dauer der Messung der H₂-Exhalation;
4. Intervalle zwischen den einzelnen Messungen;
5. Kriterium für den signifikanten Anstieg der H₂-Exhalation gegenüber dem Basalwert.

Durch unterschiedliche Kombinationen ergeben sich multiple Variationen, die die Vergleichbarkeit von Normwerten und Untersuchungsergebnissen erschweren.

Die H₂-Konzentration in der endexpiratorischen Atemluft wird in ppm (parts per million) angegeben. Der Anstieg der H₂-Exhalation nach Gabe der Substratlösung wird auf den Basalwert (Nüchternwert vor Einnahme der Substratlösung) bezogen. Nüchtern H₂-Werte > 15–20 ppm sind als Ausgangswerte für den Test zu hoch, aber alleinig zur Diagnosestellung z. B. einer bakteriellen Fehlbesiedlung ungeeignet. Falsch negative Ergebnisse sämtlicher H₂-Atemtests treten bei sog. H₂-non-Productern (laut Literatur 10–25% der Bevölkerung, nach eigenen unpublizierten Daten ca. 2%) auf, d. h. bei Personen, die aufgrund der Zusammensetzung ihrer Darmflora auch postprandial kein H₂ exhalieren. Diese lassen sich durch einen fehlenden Anstieg der H₂-Exhalation im Laktulose-H₂-Atemtest identifizieren. Außerdem kann auch aufgrund einer stark verzögerten Passage ein Anstieg der H₂-Exhalation innerhalb der Messzeit ausbleiben.

Die Analyse der H₂-Konzentration in der Atemluft kann gleichwertig mittels Gaschromatographie und Geräten mit elektrochemischen Zellen [1, 2] sowohl stationärer als auch ambulanter Art [3–5] erfolgen. Eine Lagerung von Proben bis zur endgültigen Messung sollte 12 Stunden nicht überschreiten.

Erläuterungen

Die physiologische H₂-Exhalation unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Hoch am Morgen, einem Tief am Nachmittag, einem Anstieg nach dem Abendessen und hohen nächtlichen Werten [6].

Durchschnittliche Nüchternwerte sind mit 7,1 ± 5 ppm angegeben [7]. Nüchtern-H₂-Werte > 15–20 ppm werden als pathologisch angesehen bzw. sind ungeeignet zur Testdurchführung [8, 9] und können mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert sein: Sie können bei einer bakteriellen Fehlbesiedlung des oberen Gastrointestinaltrakts [9], bei unbehandelter Sprue [10], Pneumatosis cystoides intestinalis und Motilitätsstörungen, aber auch bei Rohkostmahlzeiten am Vortag [11] und Nikotinabusus vor der Untersuchung auftreten. Erhöhte H₂-Nüchternwerte sind aber zur Diagnosestellung z. B. einer bakteriellen Fehlbesiedlung ungeeignet [12].

Bei 10–25% der Bevölkerung kommt es nach Gabe einer standardisierten Laktulosedosis aufgrund der individuellen Zusammensetzung der Kolonflora zu keinem Anstieg der H₂-Exhalation [13, 14]. (Eigenen Erfahrungen nach ist dieser Wert allerdings deutlich niedriger und liegt bei ca. 2% [4 von 232 Laktulose-H₂-Atemtests].) Bei diesen so genannten H₂-non-Producern treten falsch negative Ergebnisse z.B. bei einem Laktose-Atemtest auf. Die Kombination mit einem Laktulose-Atemtest zur Identifikation des H₂-Produktionsstatus erhöht daher die Sensitivität der jeweiligen Atemtests [13]. Auch eine gleichzeitige Messung der Methan-(CH₄-)Exhalation erhöht die Sensitivität der Atemtests bei H₂-non-Producern [15].

Bei tragbaren Analysatoren erfolgen Probennahme und Analyse direkt am Gerät. Bei stationären Geräten sollte mittels eines Rohrs oder Beutels endexpiratorische Atemluft gewonnen werden [16] und mittels einer 20-ml-Plastikspritze dem Analysator zugeführt werden. Das Intervall zwischen Probenentnahme und Auswertung sollte zur Vermeidung von Konzentrationsverlusten nicht mehr als 12 Stunden betragen [17–19].

Die H₂-Produktion unterliegt physiologischen Variationen, die bei der Vorbereitung und Auswertung der Wasserstoffatemtests zu berücksichtigen sind, um mögliche Fehlerquellen auszuschließen: Der bakterielle Fermentationsprozess kann durch die Zusammensetzung und Größe komplexer Kohlenhydrate, die Eintrittsgeschwindigkeit der Kohlenhydrate in das Kolon (Motilität), den pH-Wert im Kolon sowie die Menge und Zusammensetzung der Bakterienflora beeinflusst werden. Darüber hinaus ist die H₂-Produktion und Exhalation altersabhängig. Nach Gabe von Laktulose kommt es im Vergleich bei älteren Probanden zu einem höheren H₂-Anstieg, Geschlecht und Rasse haben keinen Einfluss auf die H₂-Exhalation [20]. Antibiotika können durch Störung der Kolonflora zu erniedrigten H₂-Werten führen [21, 22]. Akute Diarrhöen können zu falsch negativen Werten bei H₂-Atemtests führen [21]. Die Inhalation organischer Lösungsmittel, z.B. in frisch gestrichenen Räumen, ist zu vermeiden [23].

Patientenvorbereitung und Durchführung

Empfehlungen

Der Patient sollte mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben.

Am Vortag sollten keine Nahrungsmittel mit hohem Ballaststoffanteil (Vollkornnudeln, Kartoffeln, Vollkornbrot, Bohnen und Linsen) eingenommen werden [24, 25]. Fleisch oder Fisch und Reis sind ideal für die abendliche Mahlzeit am Vortag [24, 26]. Eine Nikotinabstinenz sollte mindestens 6 Stunden vor und während des Testes eingehalten werden [8, 27].

2 Stunden vor und während des Testes sollten keine schweren körperlichen Aktivitäten erfolgen [8, 28–30].

Wegen möglicher Effekte auf die Darmflora sollen in der Woche vor der Untersuchung keine oralen Kontrastmittel, keine Antibiotika und keine darmreinigenden Medikamente eingesetzt werden [8, 21, 22, 31].

Füll- und Quellstoffe (auch Laktulose [8]) sollten mindestens 3 Tage vorher abgesetzt sein.

Vor Untersuchungsbeginn sollte überprüft werden, ob eine Gerätekalibrierung erforderlich ist (je nach Hersteller, meist monatlich).

Die Indikation und Kontraindikationen (s. einzelne Substrate) sind zu überprüfen.

Die Testsubstanzen sind in CO₂-freiem Wasser bei Raumtemperatur zu lösen.

Der Patient sollte über Test, Testdauer und insbesondere über mögliche Symptome während der Untersuchung aufgeklärt werden. Es sollte eine „Trockenübung“ mit dem Patienten erfolgen: Inspiration – Luft anhalten für 15 Sekunden – Expiration mit Hilfe des automatischen „Count down“, den die tragbaren Geräte bieten, oder in Atembeutel.

Eine antibakterielle Mundspülung vor dem Test verhindert eine verfrühte H₂- und CO₂-Produktion aus der Testsubstanz durch die orale Flora [8] und kann z.B. mit Chlorhexidin-haltigen Lösungen über 2 Minuten durchgeführt werden [30].

Vor dem Trinken der Lösung erfolgt eine Messung des Ausgangswertes. Der Nüchtern-H₂-Wert sollte optimal < 10 ppm sein. Sollte der Nüchternwert zwischen 10 und 20 ppm liegen, kann eine Kontrolle nach 30 bis 60 Minuten erfolgen. Beträgt der Wert dann < 10 ppm, kann der Test wie geplant erfolgen. Beträgt der H₂-Wert weiterhin zwischen 10 und 20 ppm, kann der Test mit eingeschränkter Aussage bezüglich negativer Testergebnisse durchgeführt werden. Bei Werten > 20 ppm sollte die Untersuchung auf jeden Fall auf einen anderen Tag nach ballaststoffärmerer Kost und längerer Nüchternphase verschoben werden [32].

Die Testlösung ist zügig innerhalb von maximal 5 Minuten auszutrinken.

Nach Einnahme der Testlösung erfolgen, wie für die einzelnen Substrate beschrieben (Tab. 1), über die Testdauer in bestimmten Messintervallen Doppelbestimmungen und Mittelwertbildung der H₂-Konzentration in der endexpiratorischen Atemluft.

Während des Testes dürfen die Patienten weder essen, trinken, schlafen, rauchen noch körperlich aktiv werden.

Die führenden Symptome, die bei der Testdurchführung bei Patienten mit Kohlenhydratmalabsorption in individuell unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität auftreten, sind bei allen Kohlenhydraten ähnlich. Es handelt sich insbesondere um Übelkeit, Völlegefühl, Schmerzen, Meteorismus, Flatulenz, Diarrhö und Borborygmus. Zur Beurteilung der Ergebnisse müssen die bei den Patienten während und einige Stunden nach dem Test auftretenden Symptome erfragt und dokumentiert werden.

Laktose-H₂-Atemtest

Empfehlungen

Ein Laktose-H₂-Atemtest ist zu empfehlen bei V.a. Laktoseintoleranz, bei Reizdarmsyndrom [33, 34], dyspeptischen Beschwerden unklarer Genese [8] und zur Abklärung chronischer Diarrhöen.

Tab. 1 Durchführung klinisch relevanter H₂-Atemtests

Substrat	Dosis	Flüssigkeit zum Lösen	Proben-gewinnung/ Testdauer	Auswertung	Besonderheiten
Laktose	50 g	200–400 ml Wasser	basal und in 15- bis 20-minütigen Intervallen über 3 h	pathologisch bei Anstieg um > 20 ppm gegenüber Basalwert	begleitende Symptomatik ist zu beachten zwecks Differenzierung zwischen Laktosemalabsorption (asymptomatisch) und Laktoseintoleranz
Fruktose	25 oder 50 g	200–400 ml Wasser	basal und in 15- bis 20-minütigen Intervallen über 3 h	pathologisch bei Anstieg um > 20 ppm gegenüber Basalwert	begleitende Symptomatik beachten; Steigerung der Spezifität durch Wiederholung mit 25 g bei pathologischem Ergebnis mit 50 g
Laktulose	10 g	200 ml Wasser	klinisch: basal und in 15-minütigen Intervallen über 3 h Wissenschaftlich: basal und in 5-minütigen Intervallen über 3 h	Anstieg um > 20 ppm gegenüber Basalwert markiert Transitzeit Anstieg um > 5 ppm gegenüber Basalwert in 3 konsekutiven Messungen	nicht empfohlen zur Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedlung; erhöht die Sensitivität der anderen H ₂ -Atemtests durch Bestimmung des H ₂ -Produktionsstatus
Glukose	50 g	200–400 ml Wasser	basal und in 15- bis 20-minütigen Intervallen über 3 h	pathologisch bei Anstieg um > 20 ppm gegenüber Basalwert	falsch negative Ergebnisse in > 10% zu erwarten

H₂-Atemtests können nach Erreichen eines signifikanten Anstiegs, ggf. im Zusammenhang mit der typischen Klinik, auch vorzeitig beendet werden.

Eine Galaktosämie (autosomal rezessiv vererbter Galaktose-1-Phosphat-uridylyltransferase-[GALT]-Mangel) stellt eine Kontraindikation zur Durchführung eines Laktose-Atemtests dar.

Eine Dosis von 50 g Laktose wird empfohlen [35–37], die allerdings auch zu falsch positiven Ergebnissen führen kann [38].

Zum Volumen der Testlösung liegen keine vergleichenden Studien vor, sodass 200–400 ml Wasser [32] bei Raumtemperatur [39] vorgeschlagen werden.

Atemproben sollten in 15–20-min-Intervallen über 3 Stunden untersucht werden [40].

Zur Unterscheidung zwischen (asymptomatischer) Laktosemalabsorption und Laktoseintoleranz ist es wichtig, dass eventuell auftretende Symptome während oder nach dem Test dokumentiert werden.

Als signifikanter H₂-Anstieg wird ein Anstieg um > 20 ppm empfohlen, da dieser besser mit Symptomen korreliert als Anstiege um > 10 ppm [41].

Die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse bei H₂-non-Produzern ist zu berücksichtigen.

Der Test kann nicht zwischen primärer und sekundärer Laktosemalabsorption bzw. -intoleranz unterscheiden, d.h. pathologische Ergebnisse kommen z.B. vor bei Kurzdarmsyndrom, Patienten mit enterokolischen Fisteln, bakterieller Fehlbesiedlung des

Dünndarms [7], beschleunigter Passage (z.B. B II-OP), bei globalem Schleimhautschaden bei Zytostatikatherapie, Sprue/Zöliakie [10], Sichelzellanämie [42], Pneumatosis cystoides intestinalis [43] oder zystischer Fibrose [44, 45].

Erläuterungen

Laktose ist ein Disaccharid aus Glukose und Galaktose, eine physiologische Spaltung erfolgt durch die intestinale mukosale Laktase, sodass die Monosaccharide resorbiert werden können.

Einem Laktasemangel können die folgenden Mechanismen zugrunde liegen:

1. primärer Laktasemangel mit normaler intestinaler Mukosaarchitektur:
 - kongenitaler Laktasemangel mit oder ohne Laktosurie (Holzel und Durand's Syndrom) sehr selten, in den ersten Lebensstagen apparent,
 - adulter Typ, genetisch determinierter Verlust der Laktaseexpression im Bürstensaum zwischen dem 1. und 13. Lebensjahr, in Deutschland ca. 15% der Bevölkerung mit regionalen Unterschieden [46];
2. sekundärer Laktasemangel mit Strukturanomalien in der intestinalen Mukosaarchitektur und Verlust von Disaccharidasen wie z.B. bei Sprue, M. Crohn und mukosalen Infektionen.

Liegt ein absoluter oder relativer Laktasemangel vor, kann es zu einer Laktose-Malabsorption kommen. Durch die bakterielle Fermentierung der malabsorbierten Laktose im Kolon kann es zu Meteorismus, abdominellen Krämpfen und Schmerzen sowie Di-

arrhöen kommen. Die Beschwerdesymptomatik ist abhängig von der Laktosemenge, der Art des Milchprodukts und dessen Temperatur, der Magenentleerungs- bzw. Dünndarmpassagezeit und der Zusammensetzung der bakteriellen Kolonflora [47]. 30% der Patienten reagieren mit Durchfall, weniger mit den Symptomen Blähungen, Flatulenz und Bauchschmerz [48].

Klinische Parameter wie Anamnese oder Ernährungsgewohnheiten haben bezüglich einer Laktosemalabsorption im Vergleich zum Laktose-Atemtest einen schlechteren prädiktiven Wert [49]. Der Laktose-H₂-Atemtest hat eine höhere Sensitivität und Spezifität als der Bluttest. Im Vergleich zur Laktase-Bestimmung einer Mukosa-Biopsie wird die Sensitivität von H₂-Atemtests mit 76–100% und die Spezifität mit 96–100% angegeben [16, 35]. Allerdings ist ein Kausalbeweis, dass die zu untersuchenden Symptome durch eine Laktoseintoleranz verursacht werden, allgemein nicht möglich; stattdessen erlaubt der Test den Ausschluss einer Laktoseintoleranz als Ursache der Beschwerden.

Die empfohlene Dosis von 50 g [35–37] ist relativ hoch – sie entspricht etwa einem Liter Milch. Somit kommt es auch bei einigen genetisch nicht Betroffenen zu pathologischen H₂-Exhalationen [38]. Die Dosis von 50 g stellt jedoch einen Kompromiss zu einer sinkenden Sensitivität niedriger Dosierungen dar [36].

Eine Verlängerung der Messdauer über 3 Stunden hinaus erhöht zwar die Sensitivität [50], da so auch Malabsorptionen bei verlängerter oroözökaler Transitzeit erfasst werden [51], ist jedoch unpraktikabel. Obwohl Intervalle von einer Stunde nur wenig Sensitivität einbüßen [51], sollten kürzere Intervalle gewählt werden, um einen frühen H₂-Anstieg bei bakterieller Fehlbesiedlung zu erfassen.

Wiederholte, chronische Einnahme von Laktose kann zu einer Adaptation der bakteriellen Flora mit konsekutiv geringerer H₂-Produktion und geringer Symptomatik führen [52, 53]. Da dies zu falsch negativen Ergebnissen führen kann, wird von einzelnen Autoren eine Laktoseabstinenz 1–2 Wochen vor dem Atemtest empfohlen [8].

Andererseits kann auch die Einnahme von Probiotika durch die Wirkung bakterieller Laktasen die H₂-Exhalation reduzieren [54, 55]. Aufgrund fehlender Studien ist aber unklar, ob die regelmäßige Einnahme von Probiotika das Testergebnis beeinflusst.

Fruktose-H₂-Atemtest **Empfehlungen**

Indikationen für den Fruktoseatemtest sind der Verdacht auf eine Fruktosemalabsorption oder eine Laktoseintoleranz, die sich unter diätetischen Maßnahmen nicht bessert [56], Diarrhö und/oder Meteorismus nach Einnahme von Früchten und ggf. auch nach Einnahme von Saccharose (Disaccharid aus Glukose und Fruktose), das Reizdarmsyndrom und dyspeptische Beschwerden unklarer Genese.

Eine hereditäre Fruktoseintoleranz (Fruktose-1-Phosphat-Aldolase-Defekt = Aldolase B) stellt eine absolute Kontraindikation dar [57], da sie zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien nach Fruktosegabe führen kann.

Sowohl 25 g als auch 50 g Fruktose können als Dosis verwendet werden [58, 70].

Zum Volumen der Testlösung liegen keine vergleichenden Studien vor, sodass 200–400 ml Wasser [59] vorgeschlagen werden.

Atemproben sollten in 15–20-min-Intervallen über 3 Stunden untersucht werden.

Als signifikanter H₂-Anstieg wird ein Anstieg um > 20 ppm empfohlen.

Eventuell auftretende Symptome während des Tests sind zu dokumentieren.

Die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse bei H₂-non-Producern und die falsch positiver Ergebnisse bei beschleunigtem intestinalen Transit und bakterieller Fehlbesiedlung ist zu berücksichtigen.

Erläuterungen

Fruktose ist ein Monosaccharid, das physiologisch über den GLUT-5 resorbiert wird. Dieser aktive Transport kann durch Sorbit gehemmt und über Glukose gefördert werden, weshalb die Patienten Saccharose, ein Disaccharid aus Glukose und Fruktose, häufig vertragen.

Zu einer primären Malabsorption kommt es, wenn GLUT-5 gestört ist oder eine Kapazitätsüberlastung vorliegt [8]. Zu einer sekundären Malabsorption kann es bei Dünndarmerkrankungen, bakterieller Fehlbesiedlung oder beschleunigtem Transit kommen.

Die optimale Fruktosedosis ist bisher unklar. Der Anteil Gesunder mit falsch positivem H₂-Atemtest ist nach 50 g Fruktose höher als nach geringeren Dosierungen [60, 61]. Dennoch wird aber von einigen Autoren eine Dosis von 50 g empfohlen [62], da bei einem Teil der Patienten mit Fruktosemalabsorption niedrigere Dosierungen als 50 g zu falsch negativen Ergebnissen führen [59]. Eine abschließende Empfehlung ist aufgrund der vorliegenden Literatur daher aktuell nicht möglich. Die Entscheidung, welche Dosierung verwendet wird, sollte in Abhängigkeit von der Fragestellung unter der Annahme erfolgen, dass bei 50 g der Anteil falsch positiver und bei 25 g der Anteil falsch negativer Befunde jeweils im Vergleich zur anderen Dosierung ansteigen. Bei dringendem Verdacht auf eine klinisch relevante Fruktosemalabsorption scheint es sinnvoll, zunächst eine Screening-Untersuchung mit 50 g Fruktose durchzuführen und den Befund bei positivem Ausfall mit 25 g Fruktose zu verifizieren. Der alleinige Anstieg der H₂-Exhalation hat keine klinische Konsequenz, eine Diät ist nur erforderlich, wenn während oder innerhalb eines sinnvollen Zeitraums nach dem Test Symptome auftreten.

Glukose H₂-Atemtest **Empfehlungen**

Indikation für einen Glukose-H₂-Atemtest ist der Verdacht auf eine bakterielle Fehlbesiedlung [63–65] sowie deren Kontrolle nach antibiotischer Therapie [66, 67].

Die Spannweite der in der Literatur angegebenen Dosierung beträgt 50–80 g Glukose [9, 14, 16, 68, 69]. In Ermangelung vergleichender Studien schlagen wir eine Dosis von 50 g in 200–400 ml Wasser vor.

Atemproben sollten in 15- bis 20-min-Intervallen über 3 Stunden untersucht werden.

Als signifikanter H_2 -Anstieg wird ein Anstieg um > 20 ppm empfohlen.

Erläuterungen

Das Prinzip dieses Atemtests beruht darauf, dass Glukose beim Gesunden im proximalen Dünndarm komplett resorbiert wird [70]. Bei bakterieller Fehlbesiedlung des oberen Dünndarms kann die Glukose vor der Resorption unter H_2 -Produktion bakteriell fermentiert werden.

Der Glukose- H_2 -Atemtest gilt als etablierte Methode zur Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung [9, 71, 72], deren Sensitivität und Spezifität überwiegend mit 62–93% bzw. 78–83% im Vergleich zur Jejunal-saft-Kultivierung angegeben wird [8, 32, 65, 73]. Es sei bemerkt, dass von einzelnen Autoren auch deutlich schlechtere Sensitivitäten (27–52%) und Spezifitäten (30–80%) genannt werden [74, 75].

Ein Anstieg von 12–20 ppm über den Ausgangswert wird als pathologisch angesehen [9, 14, 16, 68, 69]. Auch diesbezüglich liegen keine vergleichenden Daten vor, sodass wir einen Anstieg > 20 ppm als signifikant vorschlagen. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass eine H_2 -Produktion durch *E. coli* und Lactobazillen möglich ist [76]. Diese Keime werden von einigen Patienten als Probiotika regelmäßig eingenommen. Unklar ist, ob dies zu pathologischen Befunden beim Glukose- H_2 -Atemtest führen kann oder ob beim Gesunden innerhalb der vorangehenden Nüchternphase der Dünndarm ausreichend gereinigt wird.

Laktulose H_2 -Atemtest

Empfehlungen

Indikationen sind der Verdacht auf eine verzögerte orozökale Transitzeit [77], die Therapiekontrolle motilitätswirksamer Pharmaka, der Ausschluss von H_2 -non-Producern, die Obstipation und die Postgastrektomiediarrhö [70]. Der Laktulose-Atemtest wird nicht zur Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms empfohlen.

Eine Dosis von 10 g Laktulose, gelöst in 200 ml Wasser, wird empfohlen [26, 29, 68, 78–80].

Atemproben sollten in 15-min-Intervallen über 3 Stunden untersucht werden oder bis die unten genannten signifikanten Änderungen erreicht sind.

Als signifikanter H_2 -Anstieg wird ein Anstieg um > 20 ppm empfohlen, der normalerweise 60 bis 120 Minuten nach Trinken der Lösung erfolgt [78]. Diese Empfehlungen gelten wegen ihrer besseren Praktikabilität für klinische Fragestellungen.

Für wissenschaftliche Fragestellungen ist wegen der höheren Genauigkeit als signifikante H_2 -Exhalation ein Anstieg um > 5 ppm

gegenüber dem Basalwert in 3 konsekutiven Messungen zu empfehlen. Messungen sollten dementsprechend in 5-minütigen Intervallen erfolgen.

Die Dünndarmtransitzeit wird überschätzt bei verzögerter Magenentleerung [108], da die orozökale Transitzeit normalerweise 1 Stunde länger als die duodenozökale Transitzeit ist [81]. Umgekehrt kann die Dünndarmtransitzeit beim Vorliegen einer bakteriellen Fehlbesiedlung unterschätzt werden. Bei H_2 -non-Producern kommt es zu keinem H_2 -Anstieg in der Atemluft.

Erläuterungen

Laktulose, ein Disaccharid aus Galaktose und Fruktose, wird im menschlichen Dünndarm aufgrund des Fehlens einer entsprechenden Disaccharidase nicht gespalten und ist daher nicht resorbierbar. Eine normale Kolonflora spaltet Laktulose und fermentiert die Saccharide unter H_2 -Freisetzung. Die Zeit zwischen Einnahme der Laktulose und einem signifikanten Anstieg der H_2 -Exhalation in der Atemluft entspricht der orozökalen Transitzeit der Substanz, die wesentlich durch die Dünndarmtransitzeit bestimmt wird. Die Berechnung der orozökalen Transitzeit mittels Laktulose zeigt eine akzeptable Reproduzierbarkeit [80]. Neben Laktulose kann auch der Zuckeralkohol Laktitol zur Messung der orozökalen Transitzeit eingesetzt werden [82, 83].

Für den Test werden 10 g Laktulose empfohlen [26, 68, 78, 79], obwohl der Anteil derjenigen, bei denen keine H_2 -Exhalation in Antwort auf die Testsubstanz messbar ist, mit höherer Laktulose-Dosis niedriger ist [84]. Zehn Gramm Laktulose werden besser vertragen und beschleunigen die orozökale Transitzeit weniger stark als 20 g [78]. Insgesamt korreliert nämlich die mittels Laktulose- H_2 -Atemtest gemessene orozökale Transitzeit gut mit der szintigraphisch bestimmten, aber der mittels Laktulose gemessene Transit ist artifiziell beschleunigt, da Laktulose osmotisch wirksam ist [85].

Die Korrelation zwischen Laktulose-Atemtest und Szintigraphie ist größer, wenn ein H_2 -Anstieg > 5 ppm und nicht > 10 oder 20 ppm als signifikant gewählt wird [86, 87]. Durch Forderung von signifikanten Anstiegen in 3 konsekutiven Messungen können Fehlbestimmungen der Transitzeit durch einzelne Fehlmessungen vermieden werden [78]. Dieses Vorgehen ist deshalb für wissenschaftliche Fragestellungen zu bevorzugen. Da aber eine 5-minütige Messung weniger praktikabel ist, werden für die klinische Diagnostik 15-minütige Intervalle und ein signifikanter H_2 -Anstieg > 20 ppm empfohlen. Eine Verlängerung der Messdauer über die empfohlenen 3 Stunden hinaus (bis 8 Stunden) erniedrigte den Anteil so genannter H_2 -non-Producer [26].

Die Transitzeit ist bei Frauen kürzer als bei Männern [88]. Säuresuppression, z. B. durch Ranitidingabe und Achlorhydrie verlängern die orozökale Transitzeit [89].

Ein frühzeitiger H_2 -Anstieg im Laktulose-Atemtest kann auf eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms hindeuten [90], da im Glukose-Atemtest aber jeder signifikante Anstieg der H_2 -Exhalation pathologisch ist, erleichtert dies die Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung im Vergleich zum Laktulose-Atemtest, bei dem der Zeitpunkt und die Amplitude des Anstiegs (Dünndarm vs. Dickdarm) für die Interpretation wichtig sind. Die unter-

sucherabhängige Übereinstimmung beim Laktulose-Atemtest ist dementsprechend geringer als beim Glukose-Atemtest [73], und die Sensitivität des Laktulose-Atemtests für die bakterielle Fehlbesiedlung wird mit 16%–68%, die Spezifität mit 44% gegenüber der jejunalen Kultivierung angegeben [73, 91, 92]. Der Laktulose-Atemtest wird daher nicht zur Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms empfohlen.

Seltene Substrate für H₂-Atemtests: Sorbit, Saccharose, Xylose Sorbit H₂-Atemtest

Ein Sorbit-Atemtest sollte durchgeführt werden bei Verdacht auf Sorbitmalabsorption, bei Verdacht auf Laktoseintoleranz, die sich unter diätetischen Maßnahmen nicht bessert, und eventuell bei Reizdarmsyndrom oder dyspeptischen Beschwerden unklarer Genese [59, 68]. Eine Dosis von 5 g gelöst in 200 ml Wasser wird empfohlen [12, 12, 68]. Die Messung sollte über 3 Stunden in 15-Minuten-Intervallen erfolgen [93]. Als signifikante H₂-Exhalation wird ein Anstieg um > 20 ppm gewertet [93, 94].

Die Erfassung während und nach dem Atemtest auftretender gastrointestinaler Beschwerden ist zur Beurteilung des Atemtests notwendig. Klinische Relevanz hat ein pathologischer Atemtest nur, wenn auch entsprechende Beschwerden ausgelöst wurden. Falsch positive Ergebnisse können bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms und beschleunigtem intestinalen Transit, falsch negative bei H₂-non-Producern vorkommen.

Erläuterungen

Sorbit ist ein sechswertiger Alkohol, der bei der Reduktion von Glukose entsteht und als Zuckeraustauschstoff in Nahrungsmitteln verwendet wird. Die Resorption erfolgt durch passive Diffusion, Intoleranzen scheinen zum einen abhängig von der individuellen Dünndarmtransitzeit zu sein [93, 95] – kurze Passagenzeiten gehen über größere das Kolon erreichende Sorbitmengen mit Beschwerden einher. Zum zweiten spielt hauptsächlich die eingenommene Sorbitdosis eine Rolle, und Unverträglichkeiten können somit jeden Menschen betreffen. Für die Testdurchführung werden auch Dosierungen von 10 g [93] bis 25 g [96] in der Literatur angegeben. Dabei ist jedoch zu beachten, dass mit der Höhe der Sorbit-Dosis die Anzahl falsch positiver Befunde zunimmt. Bereits 20 g Sorbit werden bei nahezu allen Gesunden malabsorbiert [97]. 5 g Sorbit hingegen führten in Abhängigkeit von der Konzentration (2, 4, 8, 16%) bei 10–43% zu signifikanten H₂-Anstiegen, wobei aber bei Sorbit-Konzentrationen < 8% bei keinem Probanden gastrointestinale Beschwerden auftraten [97]. Werden hingegen Patienten mit funktionellen Beschwerden untersucht, erreichen die in der Literatur angegebenen Anteile pathologischer Atemtests (mit 5 g Sorbitol) bis über 50% [98].

Wegen der Abhängigkeit der Symptomatik von der zugeführten Sorbitmenge sollte unbedingt eine Nahrungsmittelanamnese erhoben werden (insbes. Kaugummis und Getränke, „Diät“-Nahrung, Süßkirschen [12,6% Sorbit], Pflaumen [15,8% Sorbit], Datteln; die „klassischen“ Bauchschmerzen nach übermäßigem Kirschen-/Pflaumengenuss lassen sich durch ihren hohen Sorbitgehalt erklären).

Saccharose H₂-Atemtest

Saccharose, ein Disaccharid aus Glukose und Fruktose, wird physiologisch durch das Bürstensaumenzym Saccharase-Isomaltase gespalten.

Das Vorliegen eines kongenitalen Saccharasemangels kann zur Malabsorption führen. Sekundäre Mangelerscheinungen treten bei Dünndarmerkrankungen seltener auf als ein Laktasemangel, da dieses Enzym im Gegensatz zur Laktase weniger oberflächlich im Bürstensaum lokalisiert und in größerer Menge vorhanden ist [99]. Für den klinischen Alltag ist dieser Atemtest somit weniger relevant.

Mit 50 g Saccharose als Testsubstanz lässt sich der Verdacht auf Saccharasemangel mittels H₂-Atemtest abklären [100]. Auch beim Saccharose-H₂-Atemtest müssen eventuell auftretende abdominelle Beschwerden für die Beurteilung des Atemtests berücksichtigt werden. Außer Patienten mit einem Mangel an Saccharase-Isomaltase können auch empfindliche Fruktosemalabsorber mit einem Anstieg der H₂-Exhalation und Durchfall auf die verabreichte Menge an Saccharose reagieren. Falsch positive Ergebnisse können darüber hinaus bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms und beschleunigtem intestinalen Transit auftreten.

D-Xylose H₂-Atemtest

D-Xylose ist eine Pentose, die aktiv, aber träge resorbiert wird. Bei unzureichender Resorption kann malabsorbierte Xylose im Kolon von Bakterien zu Wasserstoff fermentiert werden. 25 g D-Xylose [101, 102] wurden zur Sprue-Diagnostik [103] und Verlaufskontrolle unter Therapie [101] eingesetzt. Letztendlich ist der Atemtest trotz guter Spezifität (100%) wegen schlechter Sensitivität (40%) nicht aussagekräftig für die Diagnostik der Sprue [71]. Somit ist der Verdacht auf eine Sprue keine Indikation für diesen Test; die Bestimmung von Transglutaminaseantikörpern ist sensitiver und bedeutet einen geringeren Aufwand.

¹³C-Atemtests

Einleitung und allgemeine Methodik

Empfehlungen

Atemtests mit ¹³C-markierten Substraten eignen sich zur Diagnostik unterschiedlicher gastrointestinaler Funktionsstörungen und zum Nachweis einer gastroduodenalen Infektion mit *Helicobacter pylori*.

Voraussetzung für alle Tests ist, dass der zu messende digestive bzw. metabolische Prozess geschwindigkeitsbestimmend für die Resorption oder Verstoffwechslung des Substrats ist, bei der ¹³CO₂ entsteht.

Bei manchen ¹³C-Atemtests genügen Zweipunktmessungen, um eine verlässliche Diagnose zu stellen (z. B. ¹³C-Harnstoff-Test). Quantifizierende Testverfahren erfordern kinetische Messungen mit Sammlung von Atemproben über mehrere Stunden (z. B. ¹³C-Oktansäure-Atemtest), um dann relevante Parameter wie z. B. die Magenentleerungshalbwertzeit zu errechnen.

Das Standardverfahren zur Messung der ^{13}C -Konzentration in der Atemluft ist die Massenspektroskopie. Für klinische und bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen bietet die Isotopen-selektive Infrarot-Spektroskopie eine hinlänglich genaue und kostengünstigere Alternative [104–115]. Gemessen wird das Verhältnis zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ in der Atemluft, der δ -Wert (%), definiert als Isotopenverhältnis in einer Probe bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis. Relevant für Atemgasanalysen ist die Änderung des δ -Wertes in einer Atemprobe nach Ingestion der Testsubstanz im Vergleich zum Ausgangswert („delta over baseline“, DOB).

Gastrointestinale Funktionen werden durch Art und Zusammensetzung der Testmahlzeit und äußere Einflüsse wie körperliche Aktivität beeinflusst [116], relevant sind auch veränderte Stoffwechselbedingungen (z.B. Diabetes mellitus, Adipositas, chronische Pankreatitis). Deshalb können z.B. Änderungen der Testmahlzeit, die nicht das ^{13}C -markierte Testsubstrat selbst betreffen, die Aussagekraft eines Tests wesentlich beeinflussen, was die Notwendigkeit der Standardisierung verdeutlicht. Maisstärke ist natürlicherweise reich an ^{13}C . Deshalb sollte die Aufnahme großer Mengen an den Tagen vor Durchführung von ^{13}C -Atemtests gemieden werden. Aufgrund fehlender Studien ist unklar, wie lang der Abstand zwischen zwei ^{13}C -Atemtests mindestens sein sollte, um Überlagerungseffekte zu vermeiden.

Erläuterungen

^{13}C ist ein stabiles, nicht radioaktives Kohlenstoffisotop, das natürlicherweise ca. 1% aller Kohlenstoffatome ausmacht und nach Anreicherung in geeigneten Substraten zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden kann. Nach oraler Gabe eines ^{13}C -markierten Substrats führt dessen Verstoffwechslung zur Bildung von $^{13}\text{CO}_2$, welches abgeatmet wird. Wenn der zu messende digestive bzw. metabolische Prozess geschwindigkeitsbestimmend für die Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ ist, dann spiegelt die Änderung der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Atemluft diesen Prozess wider. Die Dauer der übrigen Stoffwechselschritte, die zur Exhalation von $^{13}\text{CO}_2$ führen, wie gastrointestinale Resorption, hepatische Metabolisierung und pulmonale Exkretion ist substratabhängig, kann aber als konstant betrachtet werden. Sie beträgt beispielsweise für ^{13}C -Oktansäure etwa eine Stunde [117].

Vergleichende Untersuchungen von massenspektroskopischen und infrarotspektroskopischen Messverfahren für ^{13}C -Harnstoff-, ^{13}C -Oktansäure- sowie einzelne Pankreas- und Leberfunktions-tests ergaben für relevante Parameter jeweils Korrelationskoeffizienten $R > 0,9$ [104–115]. Den höheren Anschaffungs- und Unterhaltskosten eines Massenspektrometers stehen der erheblich schnellere Probendurchsatz und die niedrigeren Probenvolumina entgegen. Da das Isotopenverhältnis in den Proben über mehrere Wochen stabil bleibt [118], ein Probenversand somit problemlos ist, können für klinische Großlaboratorien mit zahlreichen Einsendern die Vorteile der Massenspektrometer überwiegen, während für kleinere Kliniken und Praxen, die ihre Proben vor Ort analysieren, Infrarotspektrometer praktikabler erscheinen.

Aufgrund fehlender Studien ist unklar, wie lang der Abstand zwischen zwei ^{13}C -Atemtests mindestens sein sollte, um Überlagerungseffekte zu vermeiden. Für die meisten klinisch gebräuchlichen Substrate bewegt sich die Exhalationshalbwertszeit im

Bereich einiger Stunden. Hierbei bleibt allerdings zunächst unberücksichtigt, dass insbesondere bei Fetten eine Anreicherung durch Einlagerung in körpereigenes Gewebe erfolgen kann. Dennoch sollte in der Regel ein Intervall von 1 bis 2 Tagen zwischen ^{13}C -Atemtests zur Vermeidung relevanter Überlagerungseffekte genügen.

^{13}C -Harnstoffatemtest zur Diagnostik von *Helicobacter pylori* Empfehlungen

Der ^{13}C -Harnstoffatemtest ist ein sehr sensitives und spezifisches Verfahren zur Diagnostik der gastrointestinalen Infektion mit *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen und Kindern, welches bezüglich seiner Aussagekraft an histologische Verfahren heranzieht (Sensitivität $> 94\%$, Spezifität $> 95\%$) [119, 120] und wegen der fehlenden Invasivität (und der geringeren Kosten) zu bevorzugen ist, wenn auf eine Gastroskopie verzichtet werden kann. Bei Patienten, die aufgrund ihrer Beschwerden auf jeden Fall endoskopiert werden, ist ein Harnstoff-Atemtest nicht sinnvoll, da in diesen Fällen während der Endoskopie eine H.-pylori-Testung erfolgen kann (Ausnahme: fehlende Möglichkeit zur Biopsie wegen Blutungsgefahr). Der Atemtest kann prinzipiell sowohl zur Erstdiagnose einer H.-pylori-Infektion als auch zur Therapiekontrolle nach Eradikation eingesetzt werden.

Der alleinige ^{13}C -Harnstoffatemtest ohne (erneute) Endoskopie kann empfohlen werden zur Therapiekontrolle nach Eradikationstherapie (außer: kompliziertes Duodenalulcus oder Magenerkrankung, Konsensus DGVS), sollte dann aber frühestens 4 Wochen nach Therapieende erfolgen. Nach den Maastricht-Empfehlungen stellen auch die funktionelle Dyspepsie (keine Alarmsymptome < 45 Jahre) und die positive Familienanamnese für Magenkarzinom bei asymptomatischen erstgradigen Verwandten von Karzinompatienten eine Indikation hierfür dar [121], allerdings ist diese Meinung nicht unwidersprochen. Außerdem scheint der ^{13}C -Harnstofftest zum Nachweis einer H.-pylori-Infektion mit ggf. anschließender Eradikationstherapie vor bzw. bei langfristiger Einnahme nicht steroidaler Antirheumatika sinnvoll [122]. Diese Indikation ist bislang aber weniger gut gesichert.

Die Durchführung des Harnstoffatemtests wird nicht empfohlen zur Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit.

Für ^{13}C -Harnstoff selbst sind keine Nebenwirkungen bekannt. Der Einsatz bei Kindern und Schwangeren ist möglich und unbedenklich. Es können allerdings Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber der Testmahlzeit (Zitronensäurelösung, Orangensaft) auftreten.

Um falsch negative Resultate zu vermeiden, sollte die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren 2 Wochen [123], H_2 -Rezeptorantagonisten 2 Tage [124] und Antibiotika mindestens 2, besser 4 Wochen [125] vor dem Test pausiert werden, und der Patient sollte vor der Untersuchung 4 Stunden nüchtern sein.

Zur Durchführung des Atemtests wird dem Patienten zunächst eine Atemprobe zur Bestimmung des Basalwerts abgenommen und anschließend eine Testmahlzeit (200 ml Orangensaft oder 1,5–4 g Zitronensäure in 200 ml Leitungswasser) mit 75 mg ^{13}C -Harnstoff angeboten. Eine erneute Atemprobe erfolgt nach 30 Minuten. Der Test ist als positiv zu werten, sofern der postprandial gemessene $^{13}\text{CO}_2$ Wert 3,5–5% über den Basalwert ansteigt.

Neueren Ergebnissen zufolge könnten der Einsatz einer ^{13}C -Harnstoff und Zitronensäure enthaltenden Tablette oder die Benutzung eines Strohhalmes (zur Reduktion des Kontakts mit der oralen Flora) Sensitivität und Spezifität noch weiter erhöhen.

Erläuterungen

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1987 durch Graham et al., die zur Diagnose von *H. pylori* erstmals das stabile Isotop ^{13}C in einem Harnstoffatemtest einsetzten [126], wurden zahlreiche Modifikationen des Harnstoffatemtests beschrieben, in denen neben dem nicht radioaktiven Isotop ^{13}C auch das radioaktive Isotop ^{14}C verwendet wurde [127, 128]. Der ^{13}C -Harnstoffatemtest ist der zuverlässigste nicht invasive Nachweis von *H. pylori*, mit Ergebnissen vergleichbar denen des bioptischen Nachweises. Eine Metaanalyse, die eine Population von 3643 Patienten umfasst, bestätigt eine Sensitivität von 94,7% und eine Spezifität von 95,7% [129]. Neuere Publikationen, die im Wesentlichen Variationen des Harnstoffatemtests beschreiben und diese gegen den Goldstandard der invasiven Nachweismethoden vergleichen, beschreiben noch bessere Werte für Sensitivität und Spezifität, die teilweise bis an 100% heranreichen.

Messprinzip

Das Prinzip des Tests basiert auf der besonderen Fähigkeit von *H. pylori*, oral applizierten, Isotopen-markierten Harnstoff durch das von ihm produzierte Enzym Urease zu hydrolysieren, wodurch Ammoniak und Isotopen-markiertes CO_2 entstehen. Das markierte CO_2 diffundiert rasch durch die Mukosa in das Blut und wird nach wenigen Minuten über die Lunge abgeatmet, so dass es in Atemproben gemessen werden kann.

Erstdiagnostik von *H. pylori*

Alle Indikationen, bei denen die Eradikation von *H. pylori* empfohlen wird, sind Indikationen für die Durchführung eines ^{13}C -Harnstoffatemtests, sofern nicht während der Endoskopie eine *H.-pylori*-Diagnostik erfolgt. Bei zu endoskopierenden Patienten ist ein ^{13}C -Harnstoffatemtest nicht sinnvoll, da in diesen Fällen während der Endoskopie eine *H.-pylori*-Testung erfolgen kann. Eine Ausnahme bilden hier Patienten, bei denen aufgrund von Blutungsgefahren nicht biopsiert werden kann. Sofern ein nicht invasives diagnostisches Verfahren für die Erstdiagnostik gewählt wird, sind der Harnstoffatemtest und der Antigennachweis im Stuhl mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten den serologischen Nachweisverfahren vorzuziehen [130, 131]. Dabei scheint der Harnstoffatemtest auch dem Antigennachweis im Stuhl noch überlegen zu sein [129, 132–134]. Neben der Kostenfrage ist bei Verwendung des Antigennachweises im Stuhl auch das Handling des Probenmaterials, das bei Patienten häufig zu einer Ablehnung führt, zu bedenken.

Therapiekontrolle nach Eradikation

Der Therapieerfolg einer Eradikationstherapie sollte in jedem Fall dokumentiert werden, da neben der Gewissheit für den Patienten, nun *H.-pylori*-frei zu sein, auch das weitere Vorgehen im individuellen Krankheitsverlauf davon abhängt. Falls eine Endoskopie nicht indiziert ist, ist die Durchführung eines ^{13}C -Harnstoffatemtests (oder Antigennachweis mittels monoklonaler Antikörper) 4–6 Wochen nach Therapieende zu empfehlen. Serologische Nachweisverfahren sind nach Eradikationstherapie

als ungeeignet anzusehen, weil der Antikörperrnachweis über Jahre positiv verbleiben kann [135].

H. pylori-Diagnostik bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden

Im Maastricht-Konsensusbericht wird für erwachsene Patienten mit persistierenden dyspeptischen Beschwerden, die keine Alarmsymptome zeigen und jünger als 45 Jahre sind, der „test and treat“-Ansatz empfohlen [121]. Für dieses Vorgehen bietet sich der Harnstoffatemtest an. Für Patienten mit Refluxbeschwerden, NSAR-Medikation oder Alarmsymptomen ist dieses Vorgehen ungeeignet [136–139].

H.-pylori-Diagnostik bei Verwandten von Patienten mit Magenkarzinom

Für erstgradige Verwandte von Patienten mit einem Magenkarzinom wird im Maastricht-2-Konsensus eine Eradikationstherapie empfohlen, sofern eine Infektion vorliegt. Die Entscheidung, ob neben einer nicht invasiven Diagnostik, für die der ^{13}C -Harnstoffatemtest in erster Linie infrage käme, eine Endoskopie durchgeführt werden muss, ist in Abhängigkeit von eventuell vorliegenden Beschwerden zu treffen [121].

H.-pylori-Diagnostik und Eradikation bei NSAR-Therapie

H. pylori und NSAR sind unabhängige Risikofaktoren, die eine Ulkuststehung begünstigen. Die Studienlage bezüglich *H.-pylori*-Eradikation bei Patienten, die NSAR einnehmen, ist widersprüchlich. Sicher erscheint, dass eine Eradikationstherapie vor NSAR-Medikation die Inzidenz von Ulzerationen und das Auftreten dyspeptischer Beschwerden reduziert [140], eine *H.-pylori*-Diagnostik und Eradikation vor einer langfristigen NSAR-Therapie sind daher empfehlenswert. Die Ulkushheilung NSAR-induzierter Magen- oder Duodenalulzera wird hingegen durch eine Eradikation, verglichen mit einer alleinigen PPI-Therapie, nicht beschleunigt, eine Diagnostik erscheint demnach nicht hilfreich [141–143]. Für Patienten, die dauerhaft eine Low-dose-Therapie mit Aspirin erhalten, ist eine Eradikationstherapie nicht hilfreich, peptische Ulzerationen zu vermeiden; eine Diagnostik ist in diesem Fall nicht empfehlenswert [122].

Keine *H.-pylori*-Diagnostik bei gastroösophagealer Refluxerkrankung

H. pylori ist weder Auslöser einer Refluxerkrankung noch ist eine Exazerbation einer bestehenden GERD durch *H. pylori* beschrieben. Eine *H.-pylori*-Diagnostik ist bei diesen Patienten wegen der fehlenden Konsequenz nicht empfehlenswert [144].

Nebenwirkungen/Verträglichkeit

Vor der Durchführung des Harnstoffatemtests ist der Patient bezüglich vorbekannter Nahrungsmittelunverträglichkeiten, insbesondere gegenüber Zitrusfrüchten, zu befragen. Bei der Verwendung von ^{13}C -markiertem Harnstoff vorteilhaft ist die Unschädlichkeit dieser Substanz, die eine beliebig häufige Wiederholung erlaubt. Diese Sicherheit gilt auch für Kinder und schwangere Frauen. Bei Kindern unter 6 Jahren, besonders bei Säuglingen und jungen Kleinkindern, kommen falsch positive Ergebnisse häufiger vor [145, 146]. Im Kindes- und Jugendalter wird ein „test & treat“-Vorgehen abgelehnt [147]. Der Atemtest wird jedoch für die Kontrolle nach Therapie empfohlen. Eine Di-

agnostik zur Prävention (Neoplasie/peptisches Ulkus) erscheint bei Kindern nicht indiziert [147, 148]. Die jüngste kanadische Konsensuskonferenz zum Vorgehen bei H.-pylori-Infektion im Kindesalter empfiehlt jedoch ein Screening auch bei Kindern mit einem Verwandten ersten Grades mit Magenkarzinom (N. Jones et al., Can J Gastroenterol 2005, im Druck).

Vorbereitung

Bei Patienten mit einer H.-pylori-Infektion und einem positiven Harnstoffatemtest führte eine Therapie mit dem Protonenpumpenhemmer Lansoprazol in 61 % der Fälle zu falsch negativen Ergebnissen des Harnstoffatemtests. 5 Tage nach Beendigung der Therapie war der Test in allen Fällen wieder regelrecht. Die Therapie mit dem H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin führte in 18 % der Fälle zu falsch negativen Ergebnissen des Harnstoffatemtests; auch in dieser Gruppe war der Atemtest nach 5 Tagen wieder zuverlässig positiv. Das falsch negative Ergebnis des Atemtests korreliert mit dem Maß der Säuresuppression [149]. Falsch negative Ergebnisse des Harnstoffatemtests wurden auch unter Therapie mit Omeprazol [150] beschrieben. Eine Untersuchung mit einer deutlich größeren Patientenzahl fand unter Lansoprazol-Therapie falsch negative Befunde des Harnstoffatemtests in 33%. Nach 3 Tagen waren noch 9% und nach 7 Tagen noch 3% falsch negativ. Erst nach 14 Tagen fanden sich keine falsch negativen Ergebnisse mehr [151]. Antibiotika und Wismuth-Präparate reduzieren die Anzahl der H.-pylori-Organismen und damit die Ureaseaktivität [133]. Antazida scheinen die Sensitivität weniger zu beeinflussen [123]. Sie können aber ebenfalls zu falsch negativen Ergebnissen führen. Der Abstand zu einer antibiotischen Therapie sollte zur Vermeidung falsch negativer Ergebnisse also mindestens 4 Wochen betragen [125].

¹³C-Harnstoffdosis und Probengewinnung

Seit der Erstbeschreibung des Testverfahrens unter Verwendung von 350 mg Harnstoff durch Graham et al. [126] wurden zahlreiche Modifikationen des Atemtests bezüglich der Menge des eingesetzten Harnstoffs und dem Zeitpunkt der ausgewerteten Atemproben publiziert [134, 152–154]. Ein international etablierter Standard ist nicht erkennbar. Dies liegt vor allem daran, dass die unterschiedlichen Hersteller von Messverfahren die Methodik variieren. Ziel sollte es daher vielmehr sein, Mindestanforderungen zu etablieren, die den sensitiven Nachweis von H. pylori erlauben. Hierfür scheinen eine Harnstoffmenge von 75 mg und eine präprandiale sowie eine 20 bis 30 Minuten postprandial erhobene Atemprobe zu genügen.

DOB-Wert

In der älteren Literatur wird ein DOB-Wert von 5% für den Nachweis von Helicobacter pylori angegeben. Neuere Untersuchungen zeigen, dass ein Grenzwert bei Erwachsenen von 3,5% sensitiver ist bei nahezu gleicher Spezifität [155].

Testmahlzeit

Ein saures Milieu im Magen ist essenziell für die Ureaseaktivität. H. pylori überlebt nicht ohne Säuresekretion, z.B. bei Patienten mit atrophischer Gastritis [156], und die Ureaseaktivität ist bei einem pH von 3,5 40fach höher als bei einem pH von 7,4 [157]. Optimale Bedingungen für die Ansiedlung von H. pylori herrschen unter normalen Bedingungen im mäßig sauren Antrum, nicht im stark sauren Korpus oder Fundus [158]. Wird der Atem-

test mit leerem Magen durchgeführt, sind die DOB-Werte höher und erscheinen früher als bei Durchführung nach einer Mahlzeit [159]. Daher empfiehlt sich die Testdurchführung mit leerem Magen, d.h. mindestens 4 h nach der letzten Mahlzeit. Als Testmahlzeit sollte eine saure Flüssigkeit genommen werden. Ideal ist Zitronensäurelösung. Vergleichsstudien zeigten, dass eine Lösung mit 4 g/100 ml höhere DOB-Werte ergibt im Vergleich zu 1 or 2 g Zitronensäure pro 100 ml oder purem Wasser oder Pudding [160, 161]. Zitronensäure reagiert mit Ure1, einem pH-sensitiven Harnstoff-Kanal von H. pylori, und vermag den DOB-reduzierenden Effekt von Bikarbonat oder H₂-Rezeptorantagonisten zu antagonisieren [124]. Falls Zitronensäure geschmacklich nicht akzeptiert wird, sind saure Säfte, am ehesten Orangensaft, eine Alternative. Testlösungen mit Apfelsaft oder andere Testmahlzeiten haben eine geringere Sensitivität [160, 162].

Das Ziel, die Untersuchungsdauer zu reduzieren und die Testmahlzeit zu eliminieren, führte zur Entwicklung einer Tablette (456 mg Zitronensäure und 100 mg ¹³C-Harnstoff), die mit 200 ml Leitungswasser getrunken wird. Mit einer Atemprobe nach 10 Minuten wurden im Vergleich zur Histologie und zum konventionellen Harnstoffatemtest (75 mg ¹³C-Harnstoff und 1,5 g Zitronensäure in 200 ml Wasser) eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98,8% erreicht [163]. Insbesondere in Bezug auf die Spezifität des Tests erscheinen die Durchführung des Tests mit der Tablette zukunftsweisend bzw. die Verwendung eines Strohhalmes sinnvoll. Beides reduziert den Kontakt mit der oropharyngealen Flora, die durch Urease produzierende Bakterien Ursache falsch positiver Ergebnisse sein kann [154, 164].

¹³C-Atemtests zur Messung der Magenentleerung Empfehlungen

Als stabiles Isotop zur Messung der Entleerung einer flüssigen oder semisoliden Mahlzeit stehen ¹³C-Acetat, für die Entleerung einer festen Mahlzeit ¹³C-Oktansäure zur Verfügung. Da die Messung der Entleerung einer festen Mahlzeit die übliche Ernährungsweise reflektiert, ist der ¹³C-Oktansäure-Test aus diagnostischer Sicht zu bevorzugen. Als feste Testmahlzeit am häufigsten verwendet und deshalb am besten etabliert sind Mahlzeiten, bei denen ein Ei mit 75–100 mg ¹³C-Oktansäure markiert und zusammen mit Brot, Streichfett, einem Getränk (Wasser, Orangensaft, Milch) und fakultativ Kochschinken verabreicht wird. Atemproben sollten präprandial und nach Ingestion der Testmahlzeit in 15-minütigen Intervallen über mindestens 4, besser 6 h gesammelt werden.

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung ist die hauptsächliche Determinante der ¹³CO₂-Exhalationsgeschwindigkeit. Die Atemtests sind gut standardisiert und bei Gesunden im Vergleich zur Standardmethode, der quantitativen Magenfunktionszintigraphie, validiert. Die intraindividuelle und interindividuelle Variabilität des ¹³C-Oktansäure-Atemtests entspricht der der Szintigraphie und spiegelt im Wesentlichen die Variabilität der Magenentleerung wider.

Vorteile des Tests im Vergleich zur Szintigraphie sind die fehlende radioaktive Belastung und die damit verbundene Möglichkeit, wiederholte Messungen in kurzen Zeitintervallen durchzuführen, sowie die Untersuchung von Kindern und Schwangeren. Der Atemtest ist hinsichtlich des notwendigen Equipments und

der Qualifikation des Personals preiswerter, und schafft Unabhängigkeit von einer nuklearmedizinischen Klinik. Nachteilig ist, dass es sich um eine indirekte Messmethode handelt, die im Gegensatz zur Szintigraphie aufgrund der Interferenz zwischen Magenentleerungskinetik und Postabsorptionsstoffwechsel des $^{13}\text{C}_2$ keine realen, sondern deutlich verzögerte Werte für die jeweiligen Entleerungsparameter liefert. Dies spiegelt sich zum einen in der Notwendigkeit einer langen Testdauer wider, die die tatsächliche Magenentleerungsdauer deutlich übersteigt. Zum anderen wird die diagnostische Genauigkeit des Tests dadurch eingeschränkt.

Aufgrund der geringen intraindividuellen Variabilität kann der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest empfohlen werden für pharmakodynamische Studien und zur Objektivierung der Wirksamkeit einer prokinetischen Therapie. Mit der Szintigraphie vergleichende Studien bei Patienten mit beschleunigter Magenentleerung fehlen, der Atemtest ist demzufolge für diese Fragestellung nicht validiert. Auch für Patienten mit verzögerter Magenentleerung existieren nur wenige Studien im Vergleich zur Szintigraphie. Die verfügbaren Daten zeigen mit der derzeitigen Testanalyse mittels non-linearer Regression eine Sensitivität zwischen 67% und 86% und eine Spezifität zwischen 80% und 94%.

Bei Patienten mit Leberzirrhose, einer ausgeprägten exokrinen Pankreasinsuffizienz oder einem schweren Malabsorptionssyndrom kann der Substratmetabolismus statt der Magenentleerungsgeschwindigkeit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der $^{13}\text{C}_2$ -Exhalation sein. Der Test sollte deshalb bei diesen Patientengruppen nicht eingesetzt werden, da davon ausgegangen werden muss, dass er nicht die Magenentleerung reflektiert.

Erläuterungen

Patienten mit Symptomen einer Magenentleerungsstörung wie Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl sollten primär endoskopiert werden, um mukosale oder strukturelle Erkrankungen auszuschließen. Darüber hinaus gibt es mit der Magenfunktionsszintigraphie und den ^{13}C -Atemtests die Möglichkeit, die Magenentleerung zu quantifizieren. Indikationen zu Magenentleerungstests sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Das motorische Äquivalent der Magenentleerungshemmung ist die Relaxation des Magenfundus, die Zunahme der phasischen und tonischen Aktivität des Pylorus und die Hemmung der antralen Motilität. Im Verlauf wird die Nahrung durch das zeitlich und räumlich koordinierte Zusammenspiel von Pylorus, antraler Moti-

lität und Fundustonus zerkleinert, Flüssigkeiten und Partikel $< 1\text{ mm}$ werden in einem pulsatilen transpylorischen Fluss durch eine propulsive antro-pyloro-duodenale Peristaltik unter gleichzeitiger Zunahme des Fundustonus ins Duodenum entleert [165–168]. Schließlich werden im Rahmen einer Phase III des MMC (migrating motor complex), eine kurze Phase maximaler propulsiver Kontraktionstätigkeit, unverdauliche Nahrungsbestandteile einer Partikelgröße $> 1\text{ mm}$ entleert. Darauf basiert letztlich der einfach durchzuführende Magenentleerungstest mit 8 mm langen röntgendichten Markern, der somit die komplette neurohumorale Integrität der Magenentleerung testet [169].

Funktionell lassen sich bei der Magenentleerung zwei Perioden unterscheiden: eine initiale „lag“-Periode, während der die Entleerung ins Duodenum die maximale Geschwindigkeit erreicht bei verhältnismäßig geringer Änderung des im Magen retinierten Volumens, und eine im weiteren Verlauf exponentiell abnehmende Entleerung. Die Exponentialfunktion, die die direkt (szintigraphisch) gemessene Magenentleerungskinetik beschreibt, dient der Berechnung von lag-Periode, Halbwertzeit oder anderer kumulativer Entleerungszeiten [170, 171].

Flüssige oder semisolid Testmahlzeiten können mit dem wasserlöslichen Isotop ^{13}C -Acetat markiert werden. Die mit dem ^{13}C -Acetat-Test gemessene Halbwertzeit und lag-Periode zeigten eine exzellente Korrelation mit den szintigraphisch gemessenen Parametern [172]. Beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest ist die ^{13}C -markierte Fettsäure Oktansäure stabil in der festen Phase (Eigelb) einer gemischt fest-flüssigen Testmahlzeit integriert. Die von Goos et al. [117] standardisierte Mahlzeit besteht aus einem Rührei, zwei Scheiben Toast, 5 g Margarine und einem Glas Wasser (ca. 250 kcal). Eiweiß und Eigelb werden getrennt gebacken, wobei die ^{13}C -Oktansäure mit dem Eigelb vermischt wird. Ein gebräuchliches Vorgehen ist, ein Ei mit 75–100 mg ^{13}C -Oktansäure zu markieren und zusammen mit Brot, Streichfett, einem Getränk (Wasser, Orangensaft, Milch) und fakultativ Kochschinken zu verabreichen [117, 173–176].

In-vitro-Studien mit Inkubation in Magensaft (pH 2,3, 37 °C) zeigten eine anhaltend hohe Retention von ^{13}C -Oktansäure im Eigelb (96% und 95% nach 120 bzw. 180 min, [117]). Die Oktansäure markiert also zuverlässig die solide Phase der Testmahlzeit. Nach Entleerung und Desintegration der soliden Phase im Duodenum erfolgt die schnelle Absorption der Oktansäure durch die intestinale Mukosa, ^{13}C -Oktansäure wird hepatisch zu $^{13}\text{CO}_2$ oxidiert, welches in den Kohlenstoffpool des Organismus übergeht und von dort mit einer exponentiellen Kinetik mit der Atemluft exhaliert wird. Wenn auch in Europa unüblich, kann alternativ zum ^{13}C -Oktansäure-Test der ^{13}C -Spirulina-platensis-Atemtest eingesetzt werden [174, 177]. *Spirulina platensis* ist eine Alge, aus der die ^{13}C -markierten Substrate (Protein, Kohlenhydrate) nach Zellverdauung im Duodenum freigesetzt werden.

Die intravenöse und intraduodenale Bolusapplikation von ^{13}C -Oktansäure bei Gesunden resultierte in nahezu identischen Kinetiken der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation: die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation erfolgte interindividuell sehr konstant unmittelbar nach beiden Applikationsarten, die maximale Exhalationsgeschwindigkeit war jeweils bereits nach etwa 15 min erreicht, gefolgt von einem exponentiellen Abfall [117, 178]. Die Eliminationshalbwertzeit

Tab. 2 Indikationen für Magenentleerungstests¹

– unerklärte Übelkeit und/oder Erbrechen
– nicht ulzeröse/funktionelle Dyspepsie vom Motilitätstyp
– Diabetes mellitus mit vermuteter Gastroparese
– vermutetes Dumpingsyndrom oder Gastroparese nach Magenoperation ²
– therapierefraktäre gastroösophageale Refluxkrankheit
– vermutete chronisch-intestinale Pseudoobstruktion
– Therapiekontrolle von motilitätswirksamen Medikamenten

¹ nach endoskopischem Ausschluss struktureller Erkrankungen

² ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Diagnostik der beschleunigten Magenentleerung bislang nicht evaluiert

des $^{13}\text{CO}_2$ betrug $1,33 \pm 0,08$ h nach intraduodener und $1,31 \pm 0,08$ h nach intravenöser Applikation von ^{13}C -Oktansäure [178]. Die enterale Absorption von ^{13}C -Oktansäure erfolgt somit ohne zeitliche Verzögerung und beeinflusst nicht die Bildung und Exhalation von $^{13}\text{CO}_2$.

Die Magenentleerung ist die entscheidende Determinante der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsgeschwindigkeit. Die Kinetik der Magenentleerung interferiert aber mit der Kinetik des $^{13}\text{CO}_2$ -Postabsorptionsmetabolismus. Dadurch übersteigen die Exhalationszeiten die der direkt gemessenen Magenentleerung erheblich. Die Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsgeschwindigkeit wird derzeit standardmäßig mit derselben Exponentialfunktion beschrieben, die die direkt gemessene Magenentleerung beschreibt. Studien bei Gesunden, die den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest mit der simultanen Magenfunktionsszintigraphie verglichen haben, zeigten entsprechend eine zwar signifikante, aber nur mäßige bis mittlere Korrelation zwischen den jeweiligen Entleerungsparametern (lag period $r = 0,24 - 0,68$, Halbwertszeit $r = 0,54 - 0,86$) [175, 179 - 181]. Die Abweichung der szintigraphischen Parameter von den im Atemtest gemessenen ist dabei nicht konstant, sondern variiert erheblich [180]. Mathematische Modelle, die versuchen, aus der Exhalationskinetik auf die tatsächliche Magenentleerungskinetik zu schließen, wurden inzwischen bei Gesunden evaluiert (Linearmodell [174, 177, 179], Dekonvolutionsmodell [182]). Andererseits konnte gezeigt werden, dass sowohl die intraindividuelle Variabilität (Reproduzierbarkeit: lag period 14 - 15%, Halbwertszeit 11 - 12%) als auch die interindividuelle Variabilität (lag period 20 - 22%, Halbwertszeit 20 - 24%) des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests der Variabilität der szintigraphisch gemessenen Entleerung (intra-individuell 14 - 19%, interindividuell 38 - 41%) entsprechen [180, 183, 184]. Die Variabilität des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests reflektiert somit im Wesentlichen die Variabilität der Magenentleerung.

In unmittelbarer Konsequenz sollte die Probengewinnung bei ^{13}C -Atemtests zur validen Erfassung der Exhalationskinetik über einen längeren Zeitraum erfolgen, als die tatsächliche Magenentleerung andauert (mindestens zwei, besser vier Stunden beim ^{13}C -Acetat-Test; mindestens 4, besser 6 Stunden beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest: alle 15 min während der ersten vier Stunden, weiter alle 30 min). Eine Verlängerung der Intervalle auf 30 min scheint die Testgenauigkeit zu verringern und ist deshalb allenfalls für die Zeit zwischen 4 und 6 Stunden nach Mahlzeiteinnahme zu empfehlen [176, 180, 183]. Körperliche Aktivität hat einen wesentlichen Einfluss auf die Magenentleerung. Sie sollte deswegen aus Gründen der Praktikabilität möglichst gering sein [116]. Zur Beschreibung der Exhalationskinetik beim Magenentleerungstest sind mehrere Parameter gebräuchlich: lag-Periode, Halbwertszeit und GEC (gastric emptying coefficient, Summenmaß [117]). Die derzeit gebräuchliche Analyse der Entleerungskinetik mit den entsprechend abgeleiteten Parametern beinhaltet eine nichtlineare Regressionsanalyse. Die entsprechende Software mit grafischer Darstellung und Normbereichen wird mittlerweile auch von den Vertreibern der Atemtestgeräte zur Verfügung gestellt. Nur Exhalationskurven mit einer guten Korrelation zwischen den gemessenen und den errechneten $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsdaten ($R^2 > 0,90$) sollten ausgewertet werden. Erste Studien mit dem ^{13}C -Oktansäure- und dem ^{13}C -Spirulina-

plattensis-Atemtest zu einer vereinfachten Testdurchführung mit Reduktion der Anzahl der Atemtestproben auf 4 bzw. 11 und einer Analyse mit linearer Regression zeigten vergleichbar gute Ergebnisse [174, 177, 179, 183, 185].

Da die intraindividuelle Testvariabilität relativ gering ist und die der Magenentleerung reflektiert, eignen sich die ^{13}C -Atemtests sehr gut für pharmakodynamische Studien und zur Objektivierung der Wirksamkeit einer Therapie. Entsprechend ließen sich prokinetische Effekte von Cisaprid [186] oder des Motilinagonisten Erythromycin [187] wie auch hemmende Effekte des Darmhormons GLP-1 [188] oder des Anticholinergikums Propanthelin [187] mit dem ^{13}C -Oktansäure-Atemtest gut objektivieren. Auch bei Kindern [189] und Patienten mit gestörter Magenentleerung wurde der ^{13}C -Oktansäure-Test erfolgreich eingesetzt. Verglichen mit gesunden Kontrollen konnten mit dem Test eine beschleunigte Magenentleerung bei Patienten mit Billroth-II-Gastrojejunostomie [190] und Frauen mit Hyperemesis gravidarum [191] und eine verzögerte Magenentleerung bei einem Teil der Patienten mit funktioneller Dyspepsie [179, 192] und Zöliakie [193] gezeigt werden. Vereinzelt Studien verglichen den Atemtest mit der Szintigraphie bei Patienten mit Diabetes mellitus [181, 185] und mit funktioneller Dyspepsie [173, 179]. Es zeigte sich eine gute Korrelation mit den szintigraphischen Entleerungsparametern. Verglichen mit der Szintigraphie lag die Testsensitivität für eine verzögerte Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus bei 1 und die Spezifität bei 0,73 [181]. Sensitivität und Spezifität des Atemtests für eine gestörte Magenentleerung bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie lagen zwischen 67 und 86% bzw. 80 und 94% [173, 179].

Aufgrund der eher geringen Testsensitivität bei Patienten mit verzögerter Magenentleerung ist der Atemtest nur bedingt für die klinische Diagnostik einer Gastroparese beim individuellen Patienten geeignet. Hier sind direkte Messmethoden, soweit verfügbar, weiterhin die zu bevorzugende Standarddiagnostik, soweit es sich nicht um Schwangere oder Kinder handelt. Mit der Szintigraphie vergleichende Studien bei Patienten mit beschleunigter Magenentleerung fehlen, der Atemtest kann deshalb derzeit nicht für die Diagnostik einer beschleunigten Magenentleerung empfohlen werden. Wegen der bislang fehlenden allgemeinen Standardisierung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests sind Normwerte aus der Literatur nicht ohne weiteres übertragbar, sondern müssen insbesondere bei Modifikation der Testmahlzeit oder Testdurchführung von jedem Labor selbst erhoben werden. Aufgrund zahlreicher Studien bei Gesunden kann allerdings davon ausgegangen werden, dass eine lag-Periode ($t_{\text{lag}} \geq 130$ min) und eine Halbwertszeit ($t_{1/2} \geq 200$ min) nur selten bei Gesunden zu beobachten sind und deshalb auf eine deutliche Magenentleerungsverzögerung hinweisen.

Erste Studien deuten an, dass mit geringerer Probenzahl bei kürzerer Messdauer unter Analyse mit veränderten mathematischen Modellen die reale Magenentleerungskinetik mit deutlich höherer Spezifität und Sensitivität abgeleitet werden kann [174, 177, 179, 185]. Gelingt der Nachweis einer adäquaten Testgenauigkeit der ^{13}C -Atemtests auch bei Patienten mit deutlich verzögerter oder beschleunigter Magenentleerung, werden sie eine valide Alternative zur Szintigraphie sein.

¹³C-Atemtests zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion Empfehlungen

Für die indirekte Messung der exokrinen Pankreasfunktion wurden Tests mit ¹³C-markierten komplexen Kohlenhydraten (¹³C-Stärke), Proteinen (¹³C-markiertes Hühnereiweiß) und Lipiden (¹³C-markierte gemischte Triglyceride, ¹³C-Hiolein, ¹³C-Triolein, ¹³C-Palmitin) beschrieben. Einige dieser Tests befinden sich noch im experimentellen Stadium oder zeigen eine unzureichende Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu etablierten Pankreasfunktionstests (¹³C-Stärke-Test) [194]. Am häufigsten untersucht und am besten etabliert ist bislang der Test mit ¹³C-markierten gemischten Triglyceriden [195–201]. Allerdings erfolgt die Durchführung des Tests nicht standardisiert, und die bislang beschriebenen Versionen können – wie andere indirekte Pankreasfunktionstests auch – zwar eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz zuverlässig diagnostizieren [200, 202], nicht aber eine mäßige Einschränkung der exokrinen Funktion. Hinzu kommen die vergleichsweise hohen Kosten. Insofern kann auch der ¹³C-Atemtest mit gemischten Triglyceriden noch nicht zu den klinischen Routineverfahren gezählt und nicht allgemein empfohlen werden. Andererseits könnte dieser Test die unangenehme und aufwändige quantitative Stuhlfettanalyse ersetzen [200, 203] und insbesondere zur Kontrolle des Therapieerfolgs bei Enzymsubstitution geeignet sein [195, 204, 205].

Erläuterungen

Maisstärke ist von Natur aus reich an ¹³C, frei verfügbar sowie kostengünstig und könnte entsprechend als „natürliches Substrat“ zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion genutzt werden. Allerdings hat der Vergleich eines ¹³C-Atemtests mit 50 g Maisstärke mit dem Sekretin-Pankreozymintest als Standardverfahren und der Elastase-1- sowie Chymotrypsinmessung im Stuhl eine unzureichende Genauigkeit des ¹³C-Stärke-Atemtests ergeben. Die Sensitivität lag mit 73% zwar höher als die der Chymotrypsinmessung im Stuhl (60%), war aber geringer als die der Elastase-1-Messung, und die Spezifität dieses Atemtests war insgesamt gering (74 vs. 93% für Chymotrypsin und Elastase-1) [194]. Hierfür gibt es mehrere Gründe: Die Amylaseproduktion der Speicheldrüsen trägt wesentlich zur Stärkespaltung bei [206], und selbst bei nahezu vollständiger experimenteller Hemmung der Amylaseaktivität werden nach Aufnahme von Reiskestärke noch ca. 80% der Kohlenhydrate resorbiert [207]. Hinzu kommt, dass malabsorbierte Kohlenhydrate durch die bakterielle Kolonflora in unterschiedlichem Maße metabolisiert werden, sodass ihre Verstoffwechslung nicht nur von der Amylasesekretion des zu untersuchenden Patienten abhängt. Demnach scheint Stärke als Substrat zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion wenig geeignet.

Auch die Aufnahme von Proteinen ist nicht nur von der Proteasensekretion der Pankreas abhängig. Die Proteolyse beginnt im sauren Milieu des Magens und kann durch Bürstensaumenzym (Peptidasen) fortgesetzt werden. Außerdem werden auch Proteine bakteriell verstoffwechselt [208–210]. Dennoch zeigten erste Untersuchungen eine gute (logarithmische) Korrelation zwischen der duodenalen Trypsinflussrate und der kumulativen ¹³C-Exhalation 6 Stunden nach Ingestion einer Testmahlzeit bestehend aus einem Eigelb mit 22 g ¹³C-markierten Proteinen aus Hühnereiweiß und 200 ml Wasser [211]. Der Test befindet sich aber noch im experimentellen Stadium.

Triglyceride können vom menschlichen Dünndarm erst nach Hydrolyse zu 2-Monoacylglycerol und freien Fettsäuren durch die Pankreaslipase resorbiert werden. Außer der Pankreaslipase wird vom menschlichen Organismus noch eine gastrale Lipase produziert, die aber von untergeordneter Bedeutung ist (ca. 15% der lipolytischen Aktivität im Duodenalsaft) [212]. Die Verstoffwechslung von Nahrungslipiden durch die bakterielle Kolonflora wurde kaum untersucht [213]. Ihre Bedeutung scheint aber geringer zu sein als die der Verstoffwechslung von Kohlenhydraten und Proteinen. Außerdem tritt die Einschränkung der Lipasesekretion bei Patienten mit chronischer Pankreatitis häufig früher auf und ist von größerer klinischer Bedeutung als eine eingeschränkte Sekretion der übrigen Pankreasenzyme [214]. Dementsprechend sind ¹³C-markierte Lipide die vielversprechendsten Substrate für ¹³C-Atemtests zur indirekten Messung der exokrinen Pankreasfunktion.

Folgende Substrate wurden bislang untersucht: ¹³C-markiertes Tripalmitin [196, 215, 216], Triolein [196, 216], Hiolein (Triglyceride mit unterschiedlich langen und unterschiedlich stark gesättigten ¹³C-markierten Fettsäuren) [203, 204, 217], Trioctanoin [216, 218] und sog. gemischte Triglyceride, bei denen an C-Atom 2 des Glycerins ¹³C-Oktansäure gebunden ist [195–201]. Der ¹³C-Atemtest mit gemischten Triglyceriden ist am besten untersucht und bietet Vorteile gegenüber Atemtests mit anderen Lipiden: Eine normale Diät enthält nur geringe Mengen an Oktansäure, so dass der Marker nicht durch unmarkiertes Substrat verdünnt wird. Oktansäure als mittelkettige Fettsäure wird zudem schneller hepatisch metabolisiert als langkettige Fettsäuren und die Abatmung von ¹³CO₂ erfolgt entsprechend früher (maximale ¹³C-Exhalation 3,5 vs. 7,0 Stunden nach Ingestion von gemischten Triglyceriden vs. Triolein). Dies erlaubt eine kürzere Testdauer. Zudem wird ¹³C-Oktansäure in geringerem Maße in das körpereigene Fettgewebe eingebaut, was sich in einer höheren maximalen ¹³C-Exhalation und einer höheren Abatmungsrate zeigt (29,2 vs. 12,3% der Dosis über 8 h nach Ingestion gemischter Triglyceride vs. Triolein) [196]. Dies ist vorteilhaft für die Diskrimination zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen.

Die Sensitivität des 1989 von Vantrappen et al. beschriebenen ¹³C-Atemtests betrug im Vergleich zum direkten, invasiven Pankreasfunktionstest (maximale Stimulation mit CCK) 89%, die Spezifität 81% [195].

Spätere Modifikationen haben ähnliche Werte ergeben [200] und gezeigt, dass die bisherigen Versionen eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhö sehr sensitiv erfassen (Sensitivität einzelner Parameter 92–100%), nicht aber eine leichte Pankreasinsuffizienz (Sensitivität 46–62%). Insofern ist dieser Test anderen indirekten Pankreasfunktionstests nicht überlegen, er scheint aber (wie auch der ¹³C-Hiolein- und ¹³C-Triolein-Test) als Alternative zur unangenehmen und aufwändigen quantitativen Stuhlfettanalyse besonders geeignet [200, 203, 219].

Es wurde zudem bei Patienten mit exokriner Insuffizienz wiederholt gezeigt, dass mittels Atemtest mit ¹³C-markierten Lipiden die verbesserte Lipolyse unter Enzymsubstitution dokumentiert werden kann [195, 204, 205, 217, 219]. Der Test eignet sich also auch zur Therapiekontrolle.

Beim ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden werden für Erwachsene überwiegend Dosen zwischen 200 und 300 mg eingesetzt [113, 116, 197, 199, 200], bei Kindern 12,5 bis 16 mg pro kg Körpergewicht [196, 198], zusammen mit einer relativ fettreichen Testmahlzeit (bei Erwachsenen meist Brot mit Butter, fakultativ zusätzlich Käse oder Nougatcreme, Gesamtfettgehalt ca. 20–35 g). Art und Zusammensetzung der Testmahlzeit und körperliche Aktivität scheinen den ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden stark zu beeinflussen [116, 197, 199]. Konsequente Optimierung und Standardisierung dieser Parameter könnten die Aussagekraft und Zuverlässigkeit des Tests wesentlich erhöhen.

^{13}C -Atemtests zur Messung der Leberfunktion

Empfehlungen

Zur Messung der Leberfunktion mittels ^{13}C -Atemtest wird derzeit ^{13}C -Methacetin [112, 220–224] bevorzugt. ^{13}C -Aminopyrin, das ebenfalls häufig verwendet wird [225–234], hat eine höhere Toxizität. Beide Substanzen werden über das Zytochrom-P450-abhängige Monooxygenase-System der Leber abgebaut. Die Ergebnisse beider Tests korrelieren gut mit klinisch etablierten Scores zur Einschätzung der Leberfunktion (insbesondere Child-Pugh-Score) [221, 229, 235], es konnte bislang aber nicht gezeigt werden, dass der Atemtest den klinischen Scores überlegen ist. Dementsprechend kann er bislang nicht zur Routinediagnostik empfohlen werden.

Erläuterungen

Über die oben genannten Substrate hinaus wurden ^{13}C -Phenylalanin [222, 236–239], ^{13}C -Methionin [233, 240, 240, 241], ^{13}C -Koffein [242], ^{13}C -Galaktose [243] und ^{13}C -Oktansäure [244] zur Messung der hepatischen Funktion eingesetzt. Mit den entsprechenden Atemtests lässt sich in der Regel eine sichere Diffe-

renzung zwischen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und Gesunden [222, 234, 236] bzw. zirrothischen und nicht zirrothischen Patienten [221, 229, 233–235, 243] erzielen, genauere Aussagen waren aber nur in einzelnen Studien möglich. Hierzu zählen der Nachweis der negativen Wirkung oraler Kontrazeptiva auf das Cytochrom-P-450-System mittels ^{13}C -Aminopyrin-Atemtest, das Monitoring der Leberfunktion vor und nach Lebertransplantation sowie eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen des ^{13}C -Phenylalanin-Atemtests und histologischen Veränderungen bei Hepatitis C [225, 238, 242, 245]. Andererseits werden die Ergebnisse einzelner Tests durch Parameter mitbestimmt, die zumindest nicht direkt von der Leberfunktion abhängen: So korreliert der Cytochrom-P-450-abhängige Abbau von ^{13}C -Methacetin bei Patienten mit Leberzirrhose mit dem Hb-Wert und wird durch Sauerstoffgabe signifikant verbessert [224].

Im klinischen Alltag sind diese Einschränkungen vor allem auch im Hinblick auf den Aufwand der Untersuchungen unbefriedigend, die Testverfahren eignen sich aber als Parameter zur Einschätzung der Leberfunktion in klinischen Studien. Andererseits könnte der kombinierte Einsatz verschiedener ^{13}C -markierter Substrate genaueren Einblick in klinisch relevante Störungen des Leberstoffwechsels geben [233].

Sonstige ^{13}C -Atemtests

Zusätzlich befinden sich ^{13}C -Atemtests zur Messung der orozökalen Transitzeit, der Laktoseabsorption, des Proteinstoffwechsels und weiterer gastrointestinaler Funktionen in der Entwicklung, deren klinische Wertigkeit noch nicht abgeschätzt werden kann (vgl. Tab. 3).

Tab. 3 ^{13}C -Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik

Fragestellung	Testsubstanz	Alternativen	klinischer Stellenwert
– Helicobacter-Infektion	^{13}C -Harnstoff	Biopsie, Stuhltest, Serologie	+++
– Magenentleerung fester Substanzen	^{13}C -Oktansäure	Szintigraphie	++
– Magenentleerung von Flüssigkeiten	^{13}C -Acetat	Szintigraphie	+
– Pankreasfunktion	^{13}C -Triolein	quantitative Stuhlfette,	+
– Fettdigestion	^{13}C -Hiolein	Elastase-1 im Stuhl	
– globale Fettassimilation	^{13}C -Tripalmitin ^{13}C -Cholesteryloktanoat ^{13}C -Triglyceride		
– Laktasemangel	^{13}C -Laktose	Laktose- H_2 -Atemtest	?
– orozökale Transitzeit	^{13}C -Laktoseureid	Laktulose- H_2 -Atemtest	+/?
– bakterielle Fehlbesiedlung	^{13}C -Glycocholsäure	Glukose- H_2 -Atemtest, Aspiration von Jejunalsaft und Kultur	+/?
– Stärkeresorption	^{13}C -Stärke	H_2 -Atemtest möglich	?
– Proteinstoffwechsel	^{13}C -Leucin	Stickstoffbilanz	?
– Leberfunktion	^{13}C -Methacetin ^{13}C -Aminopyrin ^{13}C -Phenylalanin ^{13}C -Methionin ^{13}C -Koffein	klinische Scores	?
– Leberfibrose	^{13}C -Galaktose	Leberpunktion	?
– alkoholische Leberfunktionsstörung	^{13}C -Isocaproat		?

+++ „Goldstandard“

++ klinisch etabliert;

+ klinisch anwendbar, aber nicht allgemein etabliert; ? klinische Bedeutung fraglich

Danksagung

Die Autoren danken den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, insbesondere Frau PD Dr. S. Koletzko, Herrn Prof. Dr. P. Enck, Herrn Prof. Dr. T. Frieling und Herrn Prof. Dr. S. Müller-Lissner für wertvolle Beiträge bzw. Kommentare.

Literatur

- Lembcke B, Kirchoff S, Caspary WF. [Simplified methods of expiratory hydrogen (H₂) analysis clinical testing of two H₂ breath test devices]. *Z Gastroenterol* 1983; 21: 545–549
- Christman NT, Hamilton LH. A new chromatographic instrument for measuring trace concentrations of breath-hydrogen. *J Chromatogr* 1982; 229: 259–265
- Peuhkuri K, Poussa T, Korpela R. Comparison of a portable breath hydrogen analyser (Micro H₂) with a Quintron MicroLyzer in measuring lactose maldigestion, and the evaluation of a Micro H₂ for diagnosing hypolactasia. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 217–224
- Lee WS, Davidson GP, Moore DJ et al. Analysis of the breath hydrogen test for carbohydrate malabsorption: validation of a pocket-sized breath test analyser. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 340–342
- Braden B, Braden CP, Klutz M et al. [Analysis of breath hydrogen (H₂) in diagnosis of gastrointestinal function: validation of a pocket breath H₂ test analyzer]. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 242–245
- Kagaya M, Iwata M, Toda Y et al. Circadian rhythm of breath hydrogen in young women. *J Gastroenterol* 1998; 33: 472–476
- Perman JA, Modler S, Barr RG et al. Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. *Gastroenterology* 1984; 87: 1358–1363
- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113–1126
- Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95: 982–988
- Corazza GR, Strocchi A, Gasbarrini G. Fasting breath hydrogen in celiac disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 53–58
- Brummer RJ, Armbrecht U, Bosaeus I et al. The hydrogen (H₂) breath test. Sampling methods and the influence of dietary fibre on fasting level. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 1007–1013
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Sorbitol H₂-breath test versus anti-endomysium antibodies for the diagnosis of subclinical/silent coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1170–1172
- Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H et al. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 137–141
- King CE, Toskes PP. Comparison of the 1-gram [14C]xylose, 10-gram lactulose-H₂, and 80-gram glucose-H₂ breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1986; 91: 1447–1451
- Corazza GR, Benati G, Strocchi A et al. The possible role of breath methane measurement in detecting carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 695–700
- Metz G, Gassull MA, Drasar BS et al. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1976; 1: 668–669
- Bodamer OA, Leonard JV, Lane RE. H₂-breath tests importance of adequate storage of breath samples. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 450–451
- Murray RD, Kerzner B, MacLean WC Jr et al. Efficient storage system for breath hydrogen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 711–713
- Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Retention and variability of hydrogen (H₂) samples stored in plastic syringes. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47: 627–629
- Saltzberg DM, Levine GM, Lubar C. Impact of age, sex, race, and functional complaints on hydrogen (H₂) production. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 308–313
- Solomons NW, Garcia R, Schneider R et al. H₂ breath tests during diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 171–172
- Winter B, Nothjunge J, Stern M. [Hydrogen (H₂) breath test following lactose loading in children with recurrent abdominal pain]. *Klin Padiatr* 1990; 202: 413–416
- Solomons NW, Viteri F, Rosenberg IH. Development of an interval sampling hydrogen (H₂) breath test for carbohydrate malabsorption in children: evidence for a circadian pattern of breath H₂ concentration. *Pediatr Res* 1978; 12: 816–823
- Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA et al. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987; 92: 383–389
- Bond JH Jr, Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 546–555
- Strocchi A, Corazza G, Ellis CJ et al. Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H₂ criteria. *Gastroenterology* 1993; 105: 1404–1410
- Tadesse K, Eastwood M. Breath-hydrogen test and smoking. *Lancet* 1977; 2: 91
- Payne DL, Welsh JD, Claypool PL. Breath hydrogen (H₂) response to carbohydrate malabsorption after exercise. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 147–150
- Meshkinpour H, Kemp C, Fairshier R. Effect of aerobic exercise on mouth-to-caecum transit time. *Gastroenterology* 1989; 96: 938–941
- Thompson DG, Binfield P, De Belder A et al. Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut* 1985; 26: 1349–1352
- Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 1981; 67: 643–650
- Lembcke B. [Breath tests in intestinal diseases and functional gastrointestinal diagnosis]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86: 1060–1067
- Bohmer CJ, Tuynman HA. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 941–944
- Gremse DA, Nguyen duc GH, Sacks AI et al. Irritable bowel syndrome and lactose maldigestion in recurrent abdominal pain in childhood. *South Med J* 1999; 92: 778–781
- Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ et al. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975; 293: 1232–1236
- Rana S, Bhasin DK, Gupta D et al. Assessment of optimal dose of lactose for lactose hydrogen breath test in Indian adults. *Indian J Gastroenterol* 1995; 14: 13–14
- Vreugdenhil G, Sinaasappel M, Bouquet J. A comparative study of the mouth to caecum transit time in children and adults using a weight adapted lactulose dose. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 483–488
- Sciarretta G, Giacobazzi G, Verri A et al. Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 1098–1104
- Peuhkuri K, Vapaatalo H, Nevala R et al. Temperature of a test solution influences abdominal symptoms in lactose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 75–80
- Casellas F, Malagelada JR. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1333–1338
- Veligati LN, Treem WR, Sullivan B et al. Delta 10 ppm versus delta 20 ppm: a reappraisal of diagnostic criteria for breath hydrogen testing in children. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 758–761
- Heyman MB, Lande W, Vichinsky E et al. Elevated fasting breath hydrogen and abnormal hydrogen breath tests in children with sickle cell disease: a preliminary report. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 654–657
- Gillon J, Tadesse K, Logan RF et al. Breath hydrogen in pneumatosis cystoides intestinalis. *Gut* 1979; 20: 1008–1011
- Bali A, Stableforth DE, Asquith P. Prolonged small-intestinal transit time in cystic fibrosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1011–1013
- Lewindon PJ, Robb TA, Moore DJ et al. Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 79–82
- Flatz G, Howell JN, Doench J et al. Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany. *Hum Genet* 1982; 62: 152–157

- 47 Sategna-Guidetti C, Cruto E, Capobianco P. Breath hydrogen excretion after lactose and whole milk ingestion. A prospective comparison in lactase deficiency. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 287–289
- 48 Koop I. Dünndarmfunktionsdiagnostik. In: Koop I (Hrsg). *Gastroenterologie compact* Thieme, 2001: 358–360
- 49 DiPalma JA, Narvaez RM. Prediction of lactose malabsorption in referral patients. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 303–307
- 50 Corazza GR, Sorge M, Strocchi A et al. Methodology of the H₂ breath test. II. Importance of the test duration in the diagnosis of carbohydrate malabsorption. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22: 303–305
- 51 Rosado JL, Solomons NW. Sensitivity and specificity of the hydrogen breath-analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. *Clin Chem* 1983; 29: 545–548
- 52 Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 243–246
- 53 Briet F, Pochart P, Marteau P et al. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut* 1997; 41: 632–635
- 54 Mustapha A, Jiang T, Savaiano DA. Improvement of lactose digestion by humans following ingestion of unfermented acidophilus milk: influence of bile sensitivity, lactose transport, and acid tolerance of *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci* 1997; 80: 1537–1545
- 55 Montes RG, Bayless TM, Saavedra JM et al. Effect of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt starter culture in lactose-maldigesting children. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1657–1664
- 56 Ledochowski M, Bair H, Fuchs D. Laktoseintoleranz. *J Ernährungsmed* 2003; 5: 7–14
- 57 Muller P, Meier C, Bohme HJ et al. Fructose breath hydrogen test is it really a harmless diagnostic procedure? *Dig Dis* 2003; 21: 276–278
- 58 Osmanoglou E, Schmidtmann M, Kneifel J et al. Fructose intolerance is frequent in patients with symptoms of irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2002; 122: A551 (Ref Type: Abstract)
- 59 Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1348–1353
- 60 Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1424–1430
- 61 Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 26–29
- 62 Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child* 1984; 59: 735–738
- 63 Casellas F, Guarner L, Vaquero E et al. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas JID* – 8 608 542 1998; 16: 481–486
- 64 Yang CY, Chang CS, Chen GH. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 867–871
- 65 Kaye SA, Lim SG, Taylor M et al. Small bowel bacterial overgrowth in systemic sclerosis: detection using direct and indirect methods and treatment outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 265–269
- 66 Funayama Y, Sasaki I, Naito H et al. Monitoring and antibacterial treatment for postoperative bacterial overgrowth in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1072–1077
- 67 Attar A, Flourie B, Rambaud JC et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology JID* – 0 374 630 1999; 117: 794–797
- 68 Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M et al. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2591–2598
- 69 Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion JID* – 0 150 472 2000; 61: 165–171
- 70 Bond JH, Levitt MD. Use of breath hydrogen (H₂) to quantitate small bowel transit time following partial gastrectomy. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 30–36
- 71 Lembcke B, Bornholdt C, Kirchhoff S et al. Clinical evaluation of a 25 g D-xylose hydrogen (H₂) breath test. *Z Gastroenterol* 1990; 28: 555–560
- 72 Lo CW, Carter EA, Walker WA. Breath tests: principles, problems, and promise. *Adv Pediatr* 1982; 29: 105–127
- 73 Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302–309
- 74 Mac MM, Gibbons N, Mullins E et al. Are hydrogen breath tests valid in the elderly? *Gerontology* 1996; 42: 40–45
- 75 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol JID* – 8 503 886 2000; 33: 382–386
- 76 Khin MU, Tin A, Ku TM et al. In vitro hydrogen production by enteric bacteria cultured from children with small bowel bacterial overgrowth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 192–197
- 77 Caserta L, de Magistris L, Secondulfo M et al. Assessment of intestinal permeability and orocecal transit time in patients with systemic sclerosis: analysis of relationships with epidemiologic and clinical parameters. *Rheumatol Int* 2003; 23: 226–230
- 78 Wilberg S, Pieramico O, Malfertheiner P. [The H₂-lactulose breath test in the diagnosis of intestinal transit time]. *Leber Magen Darm* 1990; 20: 129–137
- 79 Sarno S, Erasmus LP, Haslbeck M et al. Orocaecal transit, bacterial overgrowth and hydrogen production in diabetes mellitus. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 490–496
- 80 Camboni G, Basilisco G, Bozzani A et al. Repeatability of lactulose hydrogen breath test in subjects with normal or prolonged orocecal transit. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1525–1527
- 81 Korth H, Muller I, Erckenbrecht JF et al. Breath hydrogen as a test for gastrointestinal transit. *Hepatogastroenterology* 1984; 31: 282–284
- 82 Casellas F, Malagelada J. Influence of the substrate on the reproducibility of the hydrogen breath test to measure the orocecal transit time. *Digestion* 1998; 59: 696–702
- 83 Wursch P, Koellreutter B, Schweizer TF. Hydrogen excretion after ingestion of five different sugar alcohols and lactulose. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 819–825
- 84 Corazza G, Strocchi A, Sorge M et al. Prevalence and consistency of low breath H₂ excretion following lactulose ingestion. Possible implications for the clinical use of the H₂ breath test. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2010–2016
- 85 Miller MA, Parkman HP, Urbain JL et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 10–18
- 86 Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M et al. Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1505–1510
- 87 Hirakawa M, Iida M, Kohrogi N et al. Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: comparison with barium meal study. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1361–1363
- 88 Jorge JM, Wexner SD, Ehrenpreis ED. The lactulose hydrogen breath test as a measure of orocaecal transit time. *Eur J Surg* 1994; 160: 409–416
- 89 Armbrecht U, Dotevall G, Stockbrugger RW. The effect of gastric secretion on orocecal transit time measured with the hydrogen (H₂) breath test. *Z Gastroenterol* 1987; 25: 145–150
- 90 Wildgrube HJ, Classen M. [Hydrogen (H₂) breath tests in the diagnosis of small intestine diseases]. *Z Gastroenterol* 1983; 21: 628–636
- 91 Riordan SM, McIver CJ, Walker BM et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol JID* – 0 421 030 1996; 91: 1795–1803
- 92 Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 333–336
- 93 Jain NK, Rosenberg DB, Ulahannan MJ et al. Sorbitol intolerance in adults. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 678–681
- 94 Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ et al. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* 1975; 1: 1155–1157
- 95 Jain NK, Patel VP, Pitchumoni CS. Sorbitol intolerance in adults. Prevalence and pathogenesis on two continents. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 317–319
- 96 Born P, Zech J, Stark M et al. [Carbohydrate substitutes: comparative study of intestinal absorption of fructose, sorbitol and xylitol]. *Med Klin (Munich)* 1994; 89: 575–578
- 97 Corazza GR, Strocchi A, Rossi R et al. Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patients with coeliac disease. *Gut* 1988; 29: 44–48
- 98 Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology* 1988; 95: 694–700
- 99 King CE, Toskes PP. The use of breath tests in the study of malabsorption. *Clin Gastroenterol* 1983; 12: 591–610

- ¹⁰⁰ Perman JA, Barr RG, Watkins JB. Sucrose malabsorption in children: noninvasive diagnosis by interval breath hydrogen determination. *J Pediatr* 1978; 93: 17–22
- ¹⁰¹ Casellas F, Malagelada JR. Follow-up of celiac disease with D-xylose breath test. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2106–2111
- ¹⁰² Casellas F, Malagelada JR. Clinical applicability of shortened D-xylose breath test for diagnosis of intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2320–2326
- ¹⁰³ Casellas F, Sardi J, Malagelada JR. Hydrogen breath test with D-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in other age groups. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2201–2205
- ¹⁰⁴ Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1203–1208
- ¹⁰⁵ Schadewaldt P, Schommartz B, Wienrich G et al. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of [¹³C]octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS). *Clin Chem* 1997; 43: 518–522
- ¹⁰⁶ Mion F, Ecochard R, Guitton J et al. (¹³CO₂) breath tests: comparison of isotope ratio mass spectrometry and non-dispersive infrared spectrometry results. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 375–379
- ¹⁰⁷ Leodolter A, von Arnim U, Gerards C et al. Is the accuracy of isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry (NDIRS) sufficient for determination of gastric emptying using the ¹³C-octanoic acid breath test (13C-OABT): Comparison with isotope-ratio mass spectrometry (IRMS). *Gastroenterology* 2000; 118: A850 (Ref Type: Abstract)
- ¹⁰⁸ Hartmann D, Schilling D, Riemann JF. [New nondispersive infrared spectrometry in ¹³C-urea breath tests]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1645–1648
- ¹⁰⁹ Isomoto H, Inoue K, Mizuta Y et al. Validation of endoscopic ¹³C-urea breath test with nondispersive infrared spectrometric analysis in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 422–425
- ¹¹⁰ Gisbert JP, Gomollon F, Dominguez-Munoz JE et al. [Comparison between two ¹³C-urea breath tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: isotope ratio mass spectrometer versus infrared spectrometer]. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 141–146
- ¹¹¹ Kato S, Ozawa K, Konno M et al. Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1668–1673
- ¹¹² Adamek RJ, Goetze O, Boedeker C et al. ¹³C-methacetin breath test: isotope-selective nondispersive infrared spectrometry in comparison to isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patients with liver cirrhosis. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 1139–1143
- ¹¹³ Boedeker C, Goetze O, Pfaffenbach B et al. ¹³C mixed-triglyceride breath test: isotope selective non-dispersive infrared spectrometry in comparison with isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1153–1156
- ¹¹⁴ Barth E, Tugtekin I, Weidenbach H et al. Determination of ¹³CO₂/¹²CO₂ ratio by IRMS and NDIRS. *Isotopes Environ Health Stud* 1998; 34: 209–213
- ¹¹⁵ Braden B, Haisch M, Duan LP et al. Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of ¹³CO₂/¹²CO₂-abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 675–678
- ¹¹⁶ Keller J, Fliegner-Baia M, Layer P. Physical activity alters normal values of the „European standard“ ¹³C-octanoic acid breath test. *Gut* 2002; 51[Suppl III]: A136 (Ref Type: Abstract)
- ¹¹⁷ Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104: 1640–1647
- ¹¹⁸ Colaiocco FL, Papponetti M, Marcuccitti J et al. ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori* infection: stability of samples over time. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 942–943
- ¹¹⁹ Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136–141
- ¹²⁰ Zagari RM, Bazzoli F, Pozzato P et al. Review article: non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 408–415
- ¹²¹ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–180
- ¹²² Chan FK, Chung SC, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973
- ¹²³ Gatta L, Vakil N, Ricci C et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 823–829
- ¹²⁴ Graham DY, Opekun AR, Jogi M et al. False negative urea breath tests with H₂-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004; 9: 17–27
- ¹²⁵ Leung WK, Hung LC, Kwok CK et al. Follow up of serial urea breath test results in patients after consumption of antibiotics for non-gastric infections. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 703–706
- ¹²⁶ Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174–1177
- ¹²⁷ Bell GD, Weil J, Harrison G et al. ¹⁴C-urea breath analysis, a non-invasive test for *Campylobacter pylori* in the stomach. *Lancet* 1987; 1: 1367–1368
- ¹²⁸ Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J Nucl Med* 1988; 29: 11–16
- ¹²⁹ Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48: 287–289
- ¹³⁰ Duggan A, Elliott C, Logan R. Testing for *Helicobacter pylori* infection: validation and diagnostic yield of a near patient test in primary care. *Br Med J* 1999; 19: 1236–1239
- ¹³¹ Wong BC, Wong W, Tang VS et al. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* infection in the chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 331–335
- ¹³² Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925–929
- ¹³³ Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl 1): 11–20
- ¹³⁴ Megraud F, Burette A, Glupczynski Y et al. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 629–633
- ¹³⁵ Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 85–88
- ¹³⁶ Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000; 321: 659–664
- ¹³⁷ Malfertheiner P, Gerards C. *Helicobacter pylori* infection and gastrooesophageal reflux disease: coincidence or association? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 731–741
- ¹³⁸ Blum AL, Talley NJ, O'Morain C et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 1875–1881
- ¹³⁹ Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055–1065
- ¹⁴⁰ Chan FK, Sung JJ, Chung SC et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975–979
- ¹⁴¹ Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet* 1998; 352: 1016–1021
- ¹⁴² Yeomans ND. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. *Omeprazole NSAID Steering Committee. Am J Med* 1998; 104: 56S–61S
- ¹⁴³ Bianchi PG, Lazzaroni M, Manzionna G et al. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 355–360

- 144 Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 915–920
- 145 Imrie C, Rowland M, Bourke B et al. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr* 2001; 139: 734–737
- 146 Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B et al. Influence of age on 13C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 85–91
- 147 Drumm B, Koletzko S, Oberda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207–213
- 148 Sherman P, Hassall E, Hunt RH et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference on the Approach to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 553–559
- 149 Chey WD, Woods M, Scheiman JM et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 446–450
- 150 Chey WD, Spybrook M, Carpenter S et al. Prolonged effect of omeprazole on the 14C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 89–92
- 151 Laine L, Estrada R, Trujillo M et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547–550
- 152 Braden B, Duan LP, Caspary WF et al. More convenient 13C-urea breath test modifications still meet the criteria for valid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 198–202
- 153 Eggers R, Kulp A, Tegeler R. A methodological analysis of the 13C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infections: high sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of 13C-urea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 2: 437–444
- 154 Klein PD, Graham DY. Minimum analysis requirements for the detection of *Helicobacter pylori* infection by the 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1865–1869
- 155 Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2001; 19: 116–122
- 156 Kuipers EJ, Appelmek BJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 150–155
- 157 Rektorschek M, Weeks D, Sachs G et al. Influence of pH on metabolism and urease activity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 628–641
- 158 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety [see comments]. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1401–1406
- 159 Rowland M, Lambert I, Gormally S et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 815–820
- 160 Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 459–462
- 161 Graham DY, Runke D, Anderson SY et al. Citric acid as the test meal for the 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1214–1217
- 162 Ellenrieder V, Glasbrenner B, Stoffels C et al. Qualitative and semi-quantitative value of a modified 13C-urea breath test for identification of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1085–1089
- 163 Gatta L, Vakil N, Ricci C et al. A rapid, low-dose, 13C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 793–798
- 164 Hine MK, O'Donnell JF. Incidence of urease producing bacteria in saliva. *J Dent Res* 1943
- 165 Richter HM. Stomach and duodenum. In: Kumar D. and Gustavsson S (Hrsg). *An illustrated guide to gastrointestinal motility*. Frome and London: John Wiley and sons Ltd, 1988: 163–174
- 166 Heading RC. Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 32S–34S
- 167 Schirra J, Katschinski M, Weidmann C et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 92–103
- 168 Meyer JH, Ohashi H, Jehn D et al. Size of liver particles emptied from the human stomach. *Gastroenterology* 1981; 80: 1489–1496
- 169 Werth B, Meyer-Wyss B, Spinas GA et al. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with and without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. *Gut* 1992; 33: 1199–1203
- 170 Elashoff JD, Reedy TJ, Meyer JH. Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* 1982; 83: 1306–1312
- 171 Siegel JA, Urbain JL, Adler LP et al. Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 1988; 29: 85–89
- 172 Braden B, Adams S, Duan LP et al. The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995; 108: 1048–1055
- 173 Delbende B, Perri F, Couturier O et al. 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 85–91
- 174 Lee JS, Camilleri M, Zinsmeister AR et al. A valid, accurate, office based non-radioactive test for gastric emptying of solids. *Gut* 2000; 46: 768–773
- 175 Perri F, Clemente R, Festa V et al. 13C-Octanoic acid breath test: valueless test for gastric emptying? *Gastroenterology* 1998; 114: 857–859
- 176 Pfaffenbach B, Wegener M, Adamek RJ et al. [Non-invasive 13C octanoic acid breath test for measuring stomach emptying of a solid test meal correlation with scintigraphy in diabetic patients and reproducibility in healthy probands]. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 141–145
- 177 Viramontes BE, Kim DY, Camilleri M et al. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 567–574
- 178 Drewe J, Hildebrand D, Descloux L et al. Further validation of the 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Gastroenterology* 1998; 114: A745 (Ref Type: Abstract)
- 179 Bromer MQ, Kantor SB, Wagner DA et al. Simultaneous measurement of gastric emptying with a simple muffin meal using [13C]octanoate breath test and scintigraphy in normal subjects and patients with dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1657–1663
- 180 Choi MG, Camilleri M, Burton DD et al. [13C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility, and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology* 1997; 112: 1155–1162
- 181 Zahn A, Langhans CD, Hoffner S et al. Measurement of gastric emptying by 13C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 383–390
- 182 Maes BD, Mys G, Geypens BJ et al. Gastric emptying flow curves separated from carbon-labeled octanoic acid breath test results. *Am J Physiol* 1998; 275: G169–G175
- 183 Choi MG, Camilleri M, Burton DD et al. Reproducibility and simplification of 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 92–98
- 184 Hildebrand D, Drewe J, Degen L et al. 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: meal-to-meal variability. *Gastroenterology* 1998; 114: A765 (Ref Type: Abstract)
- 185 Lee JS, Camilleri M, Zinsmeister AR et al. Toward office-based measurement of gastric emptying in symptomatic diabetics using [13C]-octanoic acid breath test. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2751–2761
- 186 Duan LP, Braden B, Caspary WF et al. Influence of cisapride on gastric emptying of solids and liquids monitored by 13C breath tests. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2200–2206
- 187 Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ et al. Pharmacological modulation of gastric emptying rate of solids as measured by the carbon labelled octanoic acid breath test: influence of erythromycin and propantheline. *Gut* 1994; 35: 333–337
- 188 Schirra J, Leicht P, Hildebrand P et al. Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1(7–36)amide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol* 1998; 156: 177–186
- 189 Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ et al. Relation between gastric emptying rate and energy intake in children compared with adults. *Gut* 1995; 36: 183–188
- 190 Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ et al. Gastric emptying of the liquid, solid and oil phase of a meal in normal volunteers and patients with Billroth II gastrojejunostomy. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 197–204
- 191 Maes BD, Spitz B, Ghos YF et al. Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non-dyspeptic pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 237–243

- ¹⁹² Maes BD, Goos YF, Hiele MI et al. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1158 – 1162
- ¹⁹³ Perri F, Pastore M, Zicoletta A et al. Gastric emptying of solids is delayed in celiac disease and normalizes after gluten withdrawal. *Acta Paediatr* 2000; 89: 921 – 925
- ¹⁹⁴ Loser C, Mollgaard A, Aygen S et al. 13C-starch breath test comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 187 – 194
- ¹⁹⁵ Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Goos YF et al. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1126 – 1134
- ¹⁹⁶ Wutzke KD, Radke M, Breuel K et al. Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: a comparison between different 13C-labeled tracer substances. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 148 – 154
- ¹⁹⁷ Swart GR, Baartman EA, Wattimena JL et al. Evaluation studies of the 13C-mixed triglyceride breath test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Digestion* 1997; 58: 415 – 420
- ¹⁹⁸ Perri F, Andriulli A. „Mixed“ triglyceride breath test: methodological problems and clinical applications. *Rev Med Univ Navarra* 1998; 42: 99 – 103
- ¹⁹⁹ Kalivianakis M, Verkade HJ, Stellaard F et al. The 13C-mixed triglyceride breath test in healthy adults: determinants of the 13CO₂ response. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 434 – 442
- ²⁰⁰ Loser C, Brauer C, Aygen S et al. Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 327 – 334
- ²⁰¹ van Dijk-Aalst K, Van Den DM, van Der SS et al. 13C mixed triglyceride breath test: a noninvasive method to assess lipase activity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 579 – 585
- ²⁰² Layer P, Keller J. How to make use of pancreatic function tests. In: Buchler MW et al (Hrsg). *Chronic Pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*. Oxford: Blackwell Science, 2002: 233 – 242
- ²⁰³ Lembcke B, Braden B, Caspary WF. Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled 13C-Hiolein breath test. *Gut* 1996; 39: 668 – 674
- ²⁰⁴ Braden B, Picard H, Caspary WF et al. Monitoring pancreatin supplementation in cystic fibrosis patients with the 13C-Hiolein breath test: evidence for normalized fat assimilation with high dose pancreatin therapy. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 123 – 129
- ²⁰⁵ De Boeck K, Delbeke I, Eggermont E et al. Lipid digestion in cystic fibrosis: comparison of conventional and high-lipase enzyme therapy using the mixed-triglyceride breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 408 – 411
- ²⁰⁶ Fried M, Abramson S, Meyer JH. Passage of salivary amylase through the stomach in humans. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1097 – 1103
- ²⁰⁷ Layer P, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. *Gastroenterology* 1986; 91: 41 – 48
- ²⁰⁸ Nordgaard I, Mortensen PB. Digestive processes in the human colon. *Nutrition* 1995; 11: 37 – 45
- ²⁰⁹ Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 3 – 9
- ²¹⁰ Evenepoel P, Claus D, Geypens B et al. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1011 – 1019
- ²¹¹ Evenepoel P, Hiele M, Geypens B et al. 13C-egg white breath test: a non-invasive test of pancreatic trypsin activity in the small intestine. *Gut* 2000; 46: 52 – 57
- ²¹² Carriere F, Barrowman JA, Verger R et al. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993; 105: 876 – 888
- ²¹³ Thompson L, Spiller RC. Impact of polyunsaturated fatty acids on human colonic bacterial metabolism: an in vitro and in vivo study. *Br J Nutr* 1995; 74: 733 – 741
- ²¹⁴ Keller J, Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 369 – 374
- ²¹⁵ Murphy JL, Laiho KM, Jones AE et al. Metabolic handling of 13C labeled tripalmitin in healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 44 – 47
- ²¹⁶ Watkins JB, Klein PD, Schoeller DA et al. Diagnosis and differentiation of fat malabsorption in children using 13C-labeled lipids: trioctanoin, triolein, and palmitic acid breath tests. *Gastroenterology* 1982; 82: 911 – 917
- ²¹⁷ Sun DY, Jiang YB, Rong L et al. Clinical application of 13C-Hiolein breath test in assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 449 – 452
- ²¹⁸ Miyakawa S, Hayakawa M, Horiguchi A et al. Estimation of fat absorption with the 13C-trioctanoin breath test after pancreatoduodenectomy or pancreatic head resection. *World J Surg* 1996; 20: 1024 – 1028
- ²¹⁹ Ritz MA, Fraser RJ, Di Matteo AC et al. Evaluation of the 13C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 448 – 453
- ²²⁰ Matsumoto K, Suehiro M, Iio M et al. [13C]methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 344 – 348
- ²²¹ Klatt S, Taut C, Mayer D et al. Evaluation of the 13C-methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 609 – 614
- ²²² Lara BS, Razquin M, Jimenez I et al. 13C-phenylalanine and 13C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 226 – 232
- ²²³ Mana F, Georges B, Reynaert H et al. Evaluation of the 13C-aminopyrine breath test using nondispersive infrared spectrometry. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 328 – 330
- ²²⁴ Zipprich A, Meiss F, Steudel N et al. 13C-Methacetin metabolism in patients with cirrhosis: relation to disease severity, haemoglobin content and oxygen supply. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1559 – 1562
- ²²⁵ Opekun AR Jr, Klein PD, Graham DY. [13C]Aminopyrine breath test detects altered liver metabolism caused by low-dose oral contraceptives. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2417 – 2422
- ²²⁶ Mion F, Queneau PE, Rousseau M et al. Aminopyrine breath test: development of a 13C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 931 – 938
- ²²⁷ Irving CS, Schoeller DA, Nakamura KI et al. The aminopyrine breath test as a measure of liver function. A quantitative description of its metabolic basis in normal subjects. *J Lab Clin Med* 1982; 100: 356 – 373
- ²²⁸ Fasoli A, Giannini E, Botta F et al. 13CO₂ excretion in breath of normal subjects and cirrhotic patients after 13C-aminopyrine oral load. Comparison with MEGX test in functional differentiation between chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 234 – 238
- ²²⁹ Herold C, Regn S, Ganslmayer M et al. Can quantitative tests of liver function discriminate between different etiologies of liver cirrhosis? *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2669 – 2673
- ²³⁰ Herold C, Ganslmayer M, Deynet C et al. Quantitative testing of liver function compared to prognostic scores in patients with primary biliary cirrhosis. *Liver* 2002; 22: 159 – 165
- ²³¹ Schneider JF, Schoeller DA, Nemchauský B et al. Validation of 13CO₂ breath analysis as a measurement of demethylation of stable isotope labeled aminopyrine in man. *Clin Chim Acta* 1978; 84: 153 – 162
- ²³² Wensing G, Lotterer E, Ahlsdorf H et al. Relationship of the aminopyrine breath test and the Child-Pugh score to urinary sodium retention in patients with liver cirrhosis. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 150 – 154
- ²³³ Di Campli C, Angelini G, Armuzzi A et al. Quantitative evaluation of liver function by the methionine and aminopyrine breath tests in the early stages of liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 727 – 732
- ²³⁴ Giannini E, Fasoli A, Chiarbonello B et al. 13C-aminopyrine breath test to evaluate severity of disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 717 – 725
- ²³⁵ Pfaffenbach B, Gotze O, Szymanski C et al. [The 13C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 1467 – 1471
- ²³⁶ Tugtekin I, Wachter U, Barth E et al. Phenylalanine kinetics in healthy volunteers and liver cirrhotics: implications for the phenylalanine breath test. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1223 – E1231
- ²³⁷ Kobayashi T, Kubota K, Imamura H et al. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [13C]phenylalanine breath test. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 356 – 361

- ²³⁸ Ishii Y, Suzuki S, Kohno T et al. L-[1 - ¹³C] phenylalanine breath test reflects histological changes in the liver. *J Surg Res* 2003; 114: 120 - 125
- ²³⁹ Ishii Y, Suzuki S, Kohno T et al. L-[1 - ¹³C] phenylalanine breath test reflects phenylalanine hydroxylase activity of the whole liver. *J Surg Res* 2003; 112: 38 - 42
- ²⁴⁰ Spahr L, Negro F, Leandro G et al. Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the ¹³C-methionine breath test in patients with macrovesicular steatosis and patients with cirrhosis. *Med Sci Monit* 2003; 9: CR6 - 11
- ²⁴¹ Armuzzi A, Marcoccia S, Zocco MA et al. Non-Invasive assessment of human hepatic mitochondrial function through the ¹³C-methionine breath test. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 650 - 653
- ²⁴² Caubet MS, Laplante A, Caille J et al. [¹³C]aminopyrine and [¹³C]caffeine breath test: influence of gender, cigarette smoking and oral contraceptives intake. *Isotopes Environ Health Stud* 2002; 38: 71 - 77
- ²⁴³ Saadeh S, Behrens PW, Parsi MA et al. The utility of the ¹³C-galactose breath test as a measure of liver function. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 995 - 1002
- ²⁴⁴ Miele L, Grieco A, Armuzzi A et al. Hepatic mitochondrial beta-oxidation in patients with nonalcoholic steatohepatitis assessed by ¹³C-octanoate breath test. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2335 - 2336
- ²⁴⁵ Petrolati A, Festi D, De Berardinis G et al. ¹³C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 785 - 790