

Aus der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. D. Haffner  
Abteilung Allgemeine Pädiatrie mit Nephrologie, Onkologie und Neonatologie

Einfluss von Milch-Getreide-Breien  
auf die Magenentleerung und die orozökale Transitzeit  
bei Säuglingen mit Breikosternährung

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

Juliane Haase  
aus Rostock

Rostock 2007

Dekan: Prof. Dr. med. W. Schareck

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Chr. Plath
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. H.J. Feickert
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. J. Emmrich

Einreichung der Promotion am 20. Mai 2007 bei der Promotionskommission der  
Medizinischen Fakultät Rostock

Promotionsverteidigung am 4. November 2008

Gewidmet meinen Eltern

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Gastrointestinale Funktion</b>	<b>5</b>
2.1	Physiologie des Magens	5
2.2	Die Magenentleerung	6
2.3	Physiologie des Dünndarms und Dickdarms	7
2.4	Intestinale Mikroflora	9
2.5	Methoden zur Messung der Magen-Darm-Motorik	11
2.5.1	Radiologische Methoden	12
2.5.2	Magnetresonanztomographie	12
2.5.3	Sonographie	12
2.5.4	Kapseluntersuchungen	13
2.5.5	Radioszintigraphie	13
2.5.6	Intubationsmethode	14
2.5.7	Blutproben	14
2.5.8	Dynamische Atemgasanalysen	15
<b>3</b>	<b>Stabile Isotope und ihre Anwendung in Diagnostik und Forschung</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Ziele der Studie</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>20</b>
5.1	Prinzip der Untersuchungen	20
5.2	Studienteilnehmer	20
5.2.1	Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie	20
5.2.2	Randomisierung	21
5.2.3	Angaben zu den Studienteilnehmern	22
5.2.4	Ernährung der Studienteilnehmer am Untersuchungstag	22
5.3	Testnahrung	23
5.4	Tracersubstanzen	25
5.4.1	Na-[ <sup>13</sup> C]Azetat	25

5.4.2 Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid	26
5.5 Traceranalytik und Messgerät	27
5.6 Ablauf der Untersuchungen	30
5.7 Berechnung und Statistik	32
5.7.1 Berechnung der DOB-Werte	32
5.7.2 Berechnung von Delta kumulativ	33
5.7.3 Berechnung der <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Exhalationsrate	34
5.7.4 Statistische Auswertung	36
<b>6 Ergebnisse</b>	<b>37</b>
6.1 DOB-Werte im Verlauf der Tagesbeobachtungen	38
6.2 Ergebnisse der Halbwertszeit der Magenentleerung	40
6.2.1 Halbwertszeit der Magenentleerung aller Probanden	40
6.2.2 Halbwertszeit der Magenentleerung für Gruppe 1	42
6.2.3 Halbwertszeit der Magenentleerung für Gruppe 2	43
6.2.4 Halbwertszeit der Magenentleerung für Gruppe 3	44
6.3 Ergebnisse der orozökalen Transitzeit	45
6.3.1 Orozökale Transitzeit für Gruppe 1	45
6.4 Vergleich der Transitzeiten nach Lebensalter	46
6.4.1 Vergleich der Halbwertszeit der Magenentleerung nach Lebensalter	47
6.4.2 Vergleich der orozökalen Transitzeit nach Lebensalter.	47
6.5 Nährstoffgehalt der Nahrung am Untersuchungstag	48
6.6 Gegenüberstellung des Ballaststoffgehaltes der Nahrung und der Halbwertszeit der Magenentleerung	50
6.7 Gegenüberstellung des Ballaststoffgehaltes der Nahrung und der orozökalen Transitzeit	51
<b>7 Diskussion</b>	<b>53</b>
7.1 Patienten	53
7.2 Methoden zur Messung der Magen-Darm-Motorik	55
7.2.1 Radiologische Methoden	55

7.2.2	Magnetresonanztomographie	55
7.2.3	Sonographie	56
7.2.4	Kapseluntersuchungen	56
7.2.5	Radioszintigraphie	56
7.2.6	Intubationsmethode	57
7.2.7	Blutproben	57
7.2.8	Dynamische Atemgasanalysen	57
7.3	Tracersubstanzen und Traceranalytik	59
7.4	Grenzen im Versuchsaufbau und der Methodik	62
7.5	Ergebnisse	66
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Thesen</b>	<b>93</b>
<b>12</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>13</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>14</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>15</b>	<b>Anhang</b>	<b>100</b>

## 1 Einleitung

Die Grundlage für das Wachstum des Magens, die intestinale Entwicklung und die körperliche Reifung bilden unter anderem Schluckvorgänge des Feten bereits im Mutterleib (Ross et al., 2003). Es wird davon ausgegangen, dass Appetit und Sättigung, sowie die dazugehörigen Neurotransmitter sich im letzten Schwangerschaftsdrittel entwickeln, welche in der sich anschließenden neonatalen Phase Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme und damit verbundene Dysfunktionen wie Appetitminderung oder Obstipation haben. Mit der Abnabelung von der Mutter endet die Zufuhr von Nährstoffen über die Plazenta und die Nabelschnur abrupt. Das gesunde und reife Neugeborene ist funktionell und anatomisch nun in der Lage, über Schluck- und Saugmechanismen seine Nahrung auf oralem Wege aufzunehmen.

Gerade in den ersten Lebensmonaten wird der Ernährung ein großer Stellenwert beigemessen. Eine optimale Ernährung in dieser Lebensphase soll zum Gedeihen und Wohlbefinden des Säuglings beitragen. Damit wird aufbauend auf der fetalen Reifung das Fundament für die weitere Entwicklung des Säuglings zum Kleinkind geschaffen. Von Natur aus ist die Muttermilch für diese Aufgabe vorgesehen, die auf Grund ihrer Zusammensetzung den hohen Energie- und Nährstoffbedarf völlig ausreichend abdecken kann und zusätzlichen Schutz durch ihre antiinfektiöse und antiinflammatorische Wirkung liefert (Koletzko, 2003).

In unserem Kulturkreis wird gewöhnlich zwischen dem fünften bis siebenten Lebensmonat mit der langsamen Einführung der Beikost Monat für Monat ergänzend zur Muttermilch begonnen. Mit Ende des vierten Monats reicht das Stillen meist als einzige Nahrungsquelle nicht mehr aus. Eine ungenügende Protein-, Vitamin und Energieversorgung können die Folge sein. Die Eisenspeicher müssen aufgefüllt werden, da psychomotorische und mentale Entwicklungsstörungen drohen (Kersting, 2001).

Der vom deutschen Pädiater Adalbert Czerny zur Wende zum 20. Jahrhundert eingeführte Begriff der „Beikost“ bezeichnet den Zusatz zur oder den Ersatz für die Brust- oder Flaschenmahlzeit, was demnach auf Saft, Tee und alle Formen von Löffelkost zutrifft (Goriup, 2004).

Doch wann ist der richtige Zeitpunkt für die Einführung von Beikost?

Die Ergänzung der Muttermilch durch Beikost ist von verschiedenen individuellen Faktoren, wie unter anderem Geburtsgewicht, Ernährungsstatus der Mutter vor der Geburt und Umweltbedingungen abhängig und kann nicht für einen bestimmten Zeitpunkt festgelegt werden (Garza und Frongillo, 1998; Carruth et al., 2000). Zudem verglich die WHO Working Group on the Growth Reference Protocol (2002) Brust- und Flaschenkinder sieben verschiedener Länder, deren postnatales Wachstum sich nicht sensitiv gegenüber spezifischen Zeitpunkten der Einführung von Breikost darstellte.

Industriell hergestellte Säuglingsnahrungen haben gegenüber selbstzubereiteter Säuglingsnahrung den Vorteil, dass deren Gehalt an Nährstoffen, Mineralien und Vitaminen ständigen Kontrollen unterliegt und die hohen Anforderungen an Sättigung, Zufriedenheit und optimaler Nährstoffversorgung erfüllt werden müssen. In speziellen Richtlinien, wissenschaftlichen Empfehlungen (Kersting et al., 2001; Schöch, 2000) und gesetzlichen Verordnungen, wie der Diätverordnung des Bundesministeriums für Verbraucherschutz und Ernährung (2005), werden diesbezügliche Prinzipien geregelt. Diese Verordnungen gelten insbesondere für den ersten Ernährungsabschnitt, die Saugphase und damit für die wenigen Säuglinge, die nicht von der eigenen Mutter gestillt werden können und deshalb mit einem Muttermilchersatzpräparat ernährt werden müssen.

Wesentlich geringer ist die Regeldichte für die zweite Ernährungsphase, wenn Beikost zugefüttert wird. Mit dem „Beikostalter“ soll der Spielraum für das persönliche Empfinden der kindlichen Bedürfnisse und eine persönliche Freiheit in der Gestaltung der Ernährung größer werden (Koletzko, 2005).

Die zeitliche Abfolge der Einführung der unterschiedlichen Breie richtet sich unter anderem nach dem Schlaf- und Wachrhythmus des Kindes, dessen Individualität und den sozialen Umständen der Mutter. Beikost kann je nach Wunsch der Mutter in Form selbst zubereiteter Mahlzeiten oder industriell gefertigter Fertignahrung gegeben werden (Koletzko, 2003).

Der Ernährungsplan für das erste Lebensjahr empfiehlt nach Einführung eines Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Breies auf Grund des gesteigerten Eisenbedarfs als zweiten Brei einen Vollmilch-Getreide-Brei vier bis fünf Wochen später. Dieser Brei

wird in der Regel als sättigende Abendmahlzeit gefüttert. Er besteht grundsätzlich aus quellfähigen Getreideprodukten wie Weizengrieß oder Getreideflocken und Milch. Obstbreie der jeweiligen Saisonfrüchte mit möglichen Zerealienanreicherungen folgen dann im Speiseplan der Säuglinge. Gegen Ende des ersten Lebensjahres erfolgt langsam der Übergang zur Kleinkinderkost, wobei die Kinder am Familienessen teilnehmen (Baerlocher et al., 1998).

Nach der Fütterung eines Breies sollten beim Säugling der Zustand der Sättigung und Zufriedenheit und eine angenehme persönliche Empfindung eintreten.

Solche Parameter sollen für die Entwicklung optimierter Nahrung und zur Prüfung deren Akzeptanz durch Anwendung geeigneter Methoden objektivierbar gemacht werden.

Da Sättigung und Zufriedenheit beim Säugling schwer nachzuvollziehende Parameter sind, versuchen wir mit Hilfe der Aktivität der Darmperistaltik die Auswirkung bestimmter Nahrung auf die Vigilanz der Säuglinge indirekt nachzuweisen.

In Anwendung stabiler Isotope ist es möglich, die gastrointestinale Motilität nach Einmalimpulsmarkierung mit den stabil isotop markierten Tracersubstanzen *Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat* und *Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid* aus der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> Exhalationskinetik der Ausatemluft zu bestimmen. Dabei können Aussagen zur Halbwertszeit der Magenentleerung (HWZME) (Braden, 2004; Deißler, 2005) und der orozökale Transitzeit (OZTZ) (Van Den Driessche, 2000; Wutzke 1997; Wutzke, Glasenapp, 2004) getroffen werden. Diese Methodik erlaubt eine elegante, nicht invasive und damit unbedenkliche Quantifizierung der Magen-Darm-Passage bei Erwachsenen, Schwangeren und Kindern (Braden, 2003).

In den letzten Jahrzehnten wurde sehr viel neues Wissen auf dem Feld der gastrointestinalen Motilität bezüglich der Pathogenese von Erkrankungen, pharmazeutischen Zusammenhängen aber vor allem der Diagnostik erworben (Minami, Mc Callum, 1984).

Der Großteil der Forschung beschäftigt sich dabei jedoch mit der Erwachsenenpopulation, so dass mit dieser prospektiven und kontrollierten klinischen Studie erstmals gastrointestinale Transitzeiten von Säuglingen im Alter von sechs bis fünfzehn Monaten nach simultaner Tracermarkierung untersucht

werden. Grundlage dieser Studie sind zwei Milch-Getreide-Breie, wobei der Einfluss der Ballaststoffanreicherung der einen Breinahrung auf die Magenentleerung und die orozökale Transitzeit nach der Breizufuhr geprüft wird.

## 2 Gastrointestinale Funktion

Um genaue Aussagen über die Magen-Darm-Motorik treffen zu können, ist es von grundlegender Bedeutung zunächst physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge dieser näher zu betrachten. Die Hauptfunktionen des Gastrointestinaltraktes sind nach der oralen Nahrungsaufnahme zum einen der Transport des Speisebreies über den Ösophagus, dessen Speicherung im Magen, sowie zum anderen die anschließende Verdauung und Resorption der Nahrungsbestandteile im Dünnd- und Dickdarm. Dabei stellt der Gastrointestinaltrakt eine funktionelle Einheit dar, da nur durch ein Zusammenspiel aller die Aufgabe der Resorption erfüllt werden kann.

Anschließend wird vornämlich auf die Magenentleerung und den Weitertransport des Speisebreis zum Zökum eingegangen, da diese die entscheidenden Beobachtungseinheiten der vorliegenden Studie darstellen.

### 2.1 Physiologie des Magens

Nach der Nahrungsaufnahme erfolgt durch teils willkürlichen, teils unwillkürlichen rhythmischen Kauvorgang die Zerkleinerung und Einspeichelung des Speisebreis. Dieser erreicht durch die Zungenbewegung den Pharynx (Orale Phase des Schluckaktes), passiert anschließend mittels Schluckreflex den oberen Ösophagussphincter (Pharyngeale Phase) und gelangt durch peristaltische Wellen (Ösophageale Phase) in das Reservoirorgan Magen (Vauple und Ewe, 1997)

Anatomisch kann der Magen in Fundus, Corpus, Antrum und Pylorus gegliedert werden. Funktionell unterscheidet man zwei Kompartimente, den proximalen Anteil bestehend aus Fundus und oberen Corpus als Reservoiranteil und den distalen Anteil mit unterem Corpus und Pylorus, in dem der Speisebrei durchmischt und zerkleinert wird.

Im proximalen Abschnitt wird adaptiert an den Füllungszustand eine vagusinduzierte Wandspannung aufgebaut. Ehrlein und Schemann (2005) unterscheiden eine adaptive, rezeptive und Feedback-Relaxation. Die rezeptive Relaxation ausgelöst durch vagovagale Reflexe ausgehend von Dehnungsrezeptoren des Pharynx und

Ösophagus sowie die adaptive Relaxation durch Rezeptoren der Magenwand, ebenfalls vagovagal, verursachen eine Wanderschlaffung. Die Feedback-Relaxation ist an Verdauungs- und Resorptionsvorgängen des Dünndarms angepasst und wird über diese reguliert.

Myogene Schrittmacherzellen im mittleren Korpusdrittel der großen Kurvatur senden „slow-wave“-Potentiale im 20-s-Rhythmus aus in Abhängigkeit von der Magenwanddehnung. Diese Schrittmacherzellen sind eingebunden in das Netzwerk intestinaler Zellen von Magen und Dünndarm, den intestinalen Zellen von Cajal (ICC). Wird durch die Magenfüllung das Schwellenpotential erreicht, schieben zirkuläre peristaltische Wellen mit einer Frequenz von 3/ min den Mageninhalt pyloruswärts, welchen Partikel kleiner als 2 mm passieren können (Vauple und Ewe, 1997). In der so genannten Propulsionsphase kontrahiert sich das proximale Antrum, der Chymus gelangt in das terminale Antrum und das Duodenum beginnt sich zu kontrahieren. Die folgende Entleerungsphase weist Kontraktionswellen des mittleren Antrums auf, kleine Partikel gelangen ins Duodenum, das sich zu relaxieren beginnt. Kräftige distale Kontraktionen in der Phase der Retropulsion verschließen den relaxierten Pylorus, was den eingezwängten größeren Chymus in den Magen zurückwirft. Eine regelmäßige Durchmischung und Homogenisierung ist die Folge, unterstützt durch die Magensäure. Motilitätssteigernd wirken neben parasympathischen Impulsen die gastrointestinalen Hormone Gastrin, Cholezystokinin und Motilin. Sekretin, GIP (Gastric inhibitory peptide) und Enteroglucan wirken hingegen motilitätsmindernd. Des Weiteren greift das enteritische Nervensystem modulierend ein (Vauple und Ewe, 1997).

## 2.2 Die Magenentleerung

Pro Zeiteinheit gibt der Magen eine bestimmte Menge seines Inhaltes in den folgenden Darmtrakt ab. Die im Allgemeinen exponentiell erfolgende Entleerung des Magens von Flüssigkeiten ist abhängig von der Druckdifferenz zwischen proximalen Magen und Duodenum und dem Volumen im Magen. Der Pyloruswiderstand übt Einfluss auf die Abgabe der festen Nahrungsbestandteile aus, die nach einer Verzögerungsphase dann hauptsächlich linear ausgeschieden werden (Ehrlein und Schemann, 2005).

Kontraktionen des mittleren Antrums fördern deszendierende inhibierende Reflexe zur Pylorusrelaxation über die Freisetzung von NO (Stickstoffmonoxid) und VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid), während Hyperazidität eine Pyloruskontraktion über exzitatorische Reflexe anregt. Die gastrointestinalen Hormone Gastrin und Motilin rufen eine Erschlaffung des Pylorus hervor, während Cholezystokinin, Sekretin, GIP (gastrisches inhibitorisches Polypeptid) und Enteroglukagon den Pylorustonus steigern. Mitregulierend wirken zusätzlich das Magenfüllungsvolumen und Chemorezeptoren im Dünndarm, wobei saurer, hyperosmolarer Mageninhalt sich langsamer entleert als neutraler, hypoosmolarer. Eiweiße verweilen ebenfalls länger im Magen als Kohlenhydrate, so dass von einer durchschnittlichen Magenverweildauer von 60 bis 300 Minuten im Erwachsenenalter ausgegangen werden kann (Vauple und Ewe, 1997). Einheitlich gültige Richtwerte zu Transitzeiten im Säuglingsalter liegen derzeit nicht vor. Alle Angaben diesbezüglich basieren auf Studien, worauf unter 7.5 genauer eingegangen wird..

### 2.3 Physiologie des Dünnd- und Dickdarms

Magen- und Duodenummotilität sind über die so genannte „antral-duodenale Koordination“ verbunden. Gegenüber dem Magen kontrahiert sich der Zwölffingerdarm mit einer Frequenz von 11/ Minute drei- bis viermal häufiger, ebenfalls angeregt durch die Zellen von Cajal. Während der Magenentleerung relaxiert sich der Bulbus duodeni, der Nahrungsbrei wird aufgenommen und weiter zum Jejunum über das Ileum und schließlich zum Zökum transportiert, was in der Regel beim Erwachsenen 120 bis 240 Minuten in Anspruch nimmt (Vauple und Ewe, 1997). Auch hierfür existieren keine Richtgrößen bezüglich der kindlichen Passagezeiten. Die Verdauungssäfte des Pankreas und der Leber sowie peristaltische Wellen, Kontraktionen und Einschnürungen fördern die Durchmischung und Verdauung der Nahrungsbestandteile. Die Kontraktionsfrequenz im Duodenum liegt bei 12/ Minute und nimmt zum Ileum hin auf 8/ Minute ab. Die peristaltischen Wellen, angeregt durch Darmwanddehnung, chemische Reize, gastrointestinale Hormone, die motorische Aktivität des enterischen Nervensystems und Modulation dieses durch Sympathikus und Parasympathikus, durchmischen und transportieren den Nahrungsbrei langsam weiter. Vornämlich die Zotten- und Pendelbewegungen dienen der Durchmischung der Nahrungsreste. Mit Zunahme des Füllungsdruckes

der distalen Segmente des Dünndarms wird die Motilität der proximalen Abschnitte inhibiert, wobei die peristaltischen Wellen abnehmen und die Pendelbewegungen sich häufen. Länge und Anzahl der Peristaltik bestimmt den Nahrungsbreittransport, der über Feedback-Mechanismen unter anderem die Magenentleerung und den Nahrungstransport reguliert.

Sind Magen und Dünndarm entleert, tritt in dieser interdigestiven Pause nach einer Ruhephase (ca. 40-60 Minuten) und anschließender motorisch ungerichteter Phase (ca. 30 Minuten) periodisch wiederkehrende Motoraktivität auf. Dieser wandernde myoelektrische Motorkomplex (MMK) zieht vom Antrum über den gesamten Dünndarm hinweg unter Einbeziehung der Gallen- und Pankreasgänge, bis nach ca. 100 Minuten ein neuer Kontraktionszyklus folgt (Ehrlein et al., 1987). Nahrungsreste, Bakterienansammlungen und Fremdkörper werden nach distal befördert und reinigen den Dünndarm.

Als Barriere zum Colon fungiert der tonisch kontrahierte ileozökale Sphincter mit einem Druck von 20 mm Hg. Dieser erschlafft bei Dehnung des terminalen Ileums und kontrahiert sich bei Drucksteigerung im Zökum. Gleichzeitig bildet er eine Barriere für Bakterien. So ist die Besiedlung im Ileum um den Faktor  $10^5$  niedriger als im Zökum.

Angelangt im Colon wird der Nahrungsbrei weiter durchmischt, eingedickt und gespeichert, die bakterielle Mikroflora spaltet unverdaute und unverdauliche Nahrungsstoffe auf und der Fäzes als Ausscheidungsprodukt resultiert. Nichtpropulsive Motilität dieses Darmabschnitts verursacht lange Transitzeiten von bis zu 36 Stunden, abhängig unter anderem von der Nahrungszusammensetzung und psychischen Komponenten.

Schrittmacherzentrum der Colonbewegungen mit einer Frequenz von 4 bis 6/ Minute ist das Colon transversum. Die Kolonperistaltik läuft oral sowie aboral, was den Darminhalt lange im Zökum und Colon aszendens speichert (Reservoirfunktion). Vornämlich propulsive Massenbewegungen transportieren die Nahrungsreste ins Rektosigmoid drei- bis viermal täglich, vor allem morgens und nach Mahlzeiten. Defäkation und Stuhldrang werden über das enteritische Nervensystem, vegetative und somatische Efferenzen gesteuert.

## 2.4 Intestinale Mikroflora

Die Darmflora stellt die Gesamtheit aller Mikroorganismen dar, die den Magen-Darm-Kanal besiedeln und 30 bis 50 % der Gesamtstuhltrockenmasse ausmachen. Magen und Dünndarm weisen gegenüber dem Dickdarm und Rektum eine eher spärliche Keimbesiedlung auf, da der bakterizide Magensaft und die kurze Verweildauer des Nahrungsbreis im Dünndarm keine starke Besiedlung notwendig machen. Der Magen enthält vorwiegend Keime der Mundhöhle, wie Laktobazillen, Streptokokken, Corynebakterien und Candida, während bei pH-Werten unter 1,3 der Mageninhalt annähernd steril ist. Auch würden zu viele Mikroben im Dünndarm eine Resorptionskonkurrenz für essentielle Nahrungsbestandteile wie z.B. Cobalamin darstellen. Die Bakterienanzahl pro Milliliter Chymus beträgt im Magen durchschnittlich  $10^1$  bis  $10^3$ , im Ileum  $10^5$  bis  $10^6$  pro Milliliter Stuhl und steigt hinter der Bauhin-Klappe sprunghaft auf  $10^{11}$  bis  $10^{12}$  pro Milliliter Stuhl an (Vaupel und Ewe, 1997).

Nach Heine (1995) beginnt die bakterielle Besiedlung des zunächst sterilen Gastrointestinaltraktes des Neugeborenen unter der Geburt beim Durchtritt durch den mit Laktobazillen und Bifidobakterien besiedelten Geburtskanal, die auf oralem Weg in den Magen-Darm-Trakt der Säuglinge gelangen. Bereits einige Stunden nach der Geburt können im Mekonium Staphylokokken, Streptokokken und Enterobacteriaceae nachgewiesen werden (Heine, 1995). Fakultativ anaerobe mütterliche, rektovaginale *Enterobacteriaceae* und Streptokokken unterstützen durch Sauerstoffentzug und CO<sub>2</sub>-Bildung die Ansiedlung der Bifidobakterien (bis zu  $10^7$ - $10^{11}$  pro Gramm Fäzes) und Laktobazillen im Kolon der Säuglinge. Dabei ist die Bifidusfloraentwicklung abhängig von der Erstbesiedlung des kindlichen Darms (Tannock et al., 1990). Unter Streptokokken und *Escherichia coli* erfolgt die beste Entwicklung der dominierenden Bifidobesiedlung, während bei einer Erstbesiedlung mit anaeroben Sporenbildnern selbst 21 Tage post partum keine Bifidusdominanz anzutreffen ist (Heine, 1991). Heine (1991) beschreibt außerdem, dass bei Frauenmilchnahrung vor allem Bifidobakterien (95,1%) und Enterobakterien (4,5%) im Kolon auftreten. Bei Formelnahrung nimmt der Bifidusanteil auf 67,8% und bei Mischkost auf 25,15% ab, wohingegen *Bacteroides*, Enterobakterien, Streptokokken, *Enterobacteriacea* und Clostridien zahlenmäßig zunehmen

Das stabile mikrobielle Ökosystem des Erwachsenen setzt sich aus über 400 Bakterienarten zusammen, vornehmlich aus obligaten Anaerobiern, gramnegativen, nicht-sporenbildenden *Bacteroides*-gattungen und *Bifidus*-bakterien.

Clostridien gehören zu den ubiquitär lebenden, grampositiven, stäbchenförmigen und sporenbildenden Bakterien, die ebenfalls unter anaeroben Bedingungen wachsen. Clostridienarten sind im Stuhl von Erwachsenen und Kindern (Mohr et al., 1999; Stark und Lee, 1982) nachzuweisen, obwohl deren Besiedlungsdichte stark mit der unterschiedlichen Ernährung variiert. Benno, Sawada und Mitsuoka (1984) untersuchten 35 gestillte und 35 mit Formelnahrung ernährte Säuglinge und kamen zu der Erkenntnis, dass die Besiedlung mit Clostridien bei den nicht gestillten Kindern signifikant höher lag. Gleichermaßen fand durch Harmsen et al. (2000) Bestätigung, die Stuhlkulturen von sechs gestillten und sechs formelernährten Neugeborenen untersuchten. Auch hier waren die nicht gestillten Säuglingen in höherem Maße mit Staphylokokken, *Escherichia coli* und Clostridien nach den ersten Lebensmonaten besiedelt. Zudem haben geographische Gegebenheiten Einfluss auf die intestinale Mikroflora. So wies die Clostridiendichte des Intestinaltraktes von estnischen und schwedischen Kindern deutliche Differenzen auf, was in einer Studie mit 56 schwedischen und estnischen Kindern dargelegt werden konnte (Sepp et al., 1997).

Anaerobier spalten unter anderem unverdauliche, pflanzliche Faserstoffe teilweise auf. Es entstehen kurzkettige Fettsäuren, Methan und Wasserstoff, die die intestinale Gasbildung fördern. Das für Blutgerinnungsfaktoren wichtige Vitamin K wird ebenfalls durch körpereigene Bakterien synthetisiert. Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Wasserstoff, Amine und Phenole werden beim mikrobiellen Aminosäureabbau frei. Die Stoffwechselprodukte dienen entweder dem mikrobiellen Stoffwechsel, werden aus dem Darmlumen resorbiert und vom menschlichen Körper genutzt oder mit dem Stuhl ausgeschieden. Darüber sind die Mikroben am enterohepatischen Kreislauf beteiligt. Beim fermentativen Abbau durch *Bifidus*-bakterien entstehen zum Teil Essig- und Milchsäure. Der dadurch absinkende pH-Wert um 5 hat einen hemmenden Einfluss auf das Wachstum anderer Intestinalkeime und bildet damit eine Barriere gegen pathogene Mikroorganismen.

und ist somit ein Schutz gegen Enterocolitis necroticans und Gastroenteritis bei gestillten Neugeborenen (Heine, 1995).

Das intestinale Ökosystem ist diversen äußeren und inneren Einflüssen ausgesetzt, so dass die Versorgung mit Nährstoffen, Vitaminen, Ballaststoffen oder chemischen Substanzen das Gleichgewicht stören oder verändern kann. Während Muttermilch wie eingangs beschrieben Bifiduswachstum fördert, begünstigt Mischkost die Entstehung einer Mischflora. Balmer und Wharton (1991) formulieren eine gesteigerte Darmbesiedlung mit Clostridien und Enterokokken bei vermehrten Eisenzusätzen zur Formelnahrung, wobei das Wachstum von Staphylokokken und *Bacteroidaceae* negativ beeinflusst wird. Eisenzusätze haben nach Balmer und Wharton (1991) keinen Einfluss auf die Bifidusflora, wohingegen Molkezusätze zur Formelnahrung deren Wachstum fördern.

Virale und bakterielle Darminfektionen können die physiologische Flora überwuchern und deren Exotoxine schädigen die Mukosa, womit entzündliche Veränderungen und abnorme Sekretionen von Wasser und Elektrolyten resultieren. Erhebliche Schäden der interstinalen Mikroflora werden durch Antibiotikagaben verursacht, deren Erholung gerade bei Kleinkindern mehrere Wochen in Anspruch nehmen kann. So wiesen Mohr et al. (1988) bei 27 Frühgeborenen eine drastische Reduktion vor allem der anaeroben Darmflora unter Gentamicin- und Ampicillinbehandlung nach. Auch Jaureguy et al. (2004) untersuchten die Auswirkung einer intrapartalen Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin auf die postpartale Darmflora bei 25 Neugeboren, verglichen mit 25 Neugeborenen ohne Prophylaxe. Durch die Antibiotikabehandlung wurde bei den Neugeborenen die Kolonisation vor allem mit Clostridienarten signifikant gegenüber den nicht behandelten Säuglingen reduziert.

## 2.5 Methoden zur Messung der Magen-Darm-Motorik

Zur Quantifizierung der Passagezeiten des Magen-Darm-Systems des Erwachsenen und des Kindes wurden in der Vergangenheit vielfältige Messmethoden entwickelt. Im Folgenden werden kurz einzelne angewandte Methoden zur Bestimmung der Magenentleerung und der OZTZ vorgestellt. Dazu gehören u.a. radiologische,

szintigraphische, sonographische und invasive Messmethoden und überdies die in den letzten Jahren immer weiter entwickelte dynamische Atemgasanalyse.

### 2.5.1 Radiologische Methoden

Seit vielen Jahrzehnten haben Doppelkontrast-Röntgenuntersuchungen in der Diagnostik des oberen und unteren Magen-Darm-Traktes einen hohen Stellenwert eingenommen. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Röntgenuntersuchung mit Hilfe von Kontrastmittel und Luft. Mit dieser Methode kann die Transitzeit des Nahrungsbreis bei ständiger Durchleuchtung nachvollzogen werden. Form, Lage, Beweglichkeit, Organspannung und Organentleerung des gesamten Magen-Darm-Traktes sind beurteilbar. Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts bestimmte Horten et al. (1965) die Magenentleerung bei 13 erwachsenen Probanden durch in Zellulose verpackte Bariumsulfat-Kapseln, vermischt mit Fest- und Flüssignahrung, mittels gestaffelter Durchleuchtung. Zwanzig Jahre später nutzten Feldman et al. (1984) strahlenundurchlässige Markersubstanzen (u.a.  $^{111}\text{In}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), die sie unter Festnahrung mischten und so Röntgenbilder des Abdomens in bestimmten Zeitabständen anfertigen konnten.

### 2.5.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, bei dem sich elektromagnetische Wellen in einem Magnetfeld bewegen und Aussagen über verschiedene Dichteverhältnisse von Organstrukturen und damit über das Organvolumen, die Motorik und sekretorische Funktionen treffen können. Schwitzer et al. (1990) zeigten, dass durch den Einsatz des nicht-absorbierbaren Markers Gd-DOTA (Gadolinium tetraazacyclododecane tetraacetic acid) signifikante Ergebnisse für die Verweildauer der Nahrung im Magen gewonnen werden konnten.

### 2.5.3 Sonographie

Durch die Optimierung der Ultraschalltechnik entstand eine Möglichkeit zur nicht-invasiven Beurteilung der Magenentleerungsgeschwindigkeit. Mit Hilfe der sagittalen, „real-time“ Antrumflächenplanimetrie (Wedman et al., 1990) wird die Aortomesenterialebene als anatomischer Ausgangspunkt zur Beschreibung der

Antrumflächenänderung herangezogen, um über die Volumenänderung des Magens eine indirekte Richtgröße für die Magenentleerung zu erhalten. Die Arbeitsgruppe um Bolondi (1985) konnte mit dieser Methode reproduzierbare Rückschlüsse auf die Magenentleerung liefern und bestätigte diese gleichzeitig mit bariummarkierten Testmahlzeiten mittels Röntgenuntersuchungen bei 54 Untersuchungsteilnehmern. Innovationen in der Ultraschalluntersuchung erlauben heute den Einsatz von 3-D-Ultrasonographie für genauere Volumenmessungen von intraabdominalen Organen (Kim et al., 2004)

#### 2.5.4 Kapseluntersuchungen

Eine Möglichkeit dieser Untersuchungsmethode ist die von Nöller (1964) entwickelte Heidelberger Kapsel, die in den sechziger Jahren zur pH-Wert-Bestimmung des Magensaftes genutzt wurde. Eine schluckbare Endoradiosonde bestehend aus einem Hochfrequenzsender umhüllt von einem unverdaulichen Plexigehäuse von der Größe einer Medikamentenkapsel wird vom Patienten aufgenommen. Mit Veränderung des pH-Wertes im Magen wandelt sich die Spannung des Senders im Inneren der Kapsel, dessen Signale von einem Empfänger auf dem Bauch des Patienten registriert und dekodiert werden (Grüneis und Orleanski, 1964). Anhand der sich ändernden pH-Werte können Rückschlüsse auf den Aufenthaltsort der Heidelberger-Kapsel geschlossen werden und so bestimmten Mojaverian et al. (1985) mittels dieser Endoradiosonde die Magenverweildauer von unverdaulicher Festnahrung und Flüssignahrung und erhielten signifikante Ergebnisse für die Transitzeiten, allerdings für erwachsene Probanden. Eine weitere Möglichkeit der Kapseluntersuchung zur Messung der OZTZ stellt eine Gelantine-Kapsel mit einer pH-sensitiven Acrylbeschichtung dar. Dies ermöglicht eine verzögerte Freisetzung von Radioisotopen, deren Signale dann entlang des Kolons mit Gamma-Kameras verfolgt werden können (Lin et al., 2005).

#### 2.5.5 Radioszintigraphie

Nuklearmedizinische in-vivo Untersuchungen gewinnen in vielen Fachbereichen an Bedeutung. Zur Transitzeitenbestimmung gerade in der Pädiatrie galten sie lange als Goldstandard. Als flächenhafte, zweidimensionale Darstellungen können mittels radioaktiven Elementen Aktivitätsverteilungen im Körper zu einem bestimmten

Zeitpunkt beurteilt werden und liefern damit Hinweise auf Organfunktion und Organmorphologie.

Erste Untersuchungen zur Magenentleerung erfolgten in den 60er Jahren des vorherigen Jahrhunderts, wobei  $^{51}\text{Cr}$  als Radionuklid von Griffith et al. (1966) eingesetzt wurde. Später fand  $^{131}\text{I}$  seinen Einsatz, während heute die Testnahrungen mit den Radionukliden  $^{131\text{m}}\text{In}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markiert werden. Eine Gamma-Kamera registriert die zeitliche Änderung und räumliche Verteilung der Gammastrahlung entlang der „Region of Interest“ (ROI), und ein parallel geschalteter Computer verarbeitet die Signale.

#### 2.5.6 Intubationsmethode

Zu den invasiven Messmethoden der Magenentleerung wird die Intubationsmethode gerechnet. Zwei Arten der Intubationstechnik, die der gastralen und die der gastralduodenalen Intubation mittels Sonden werden unterschieden, wobei der „Saline load test“, sowie eine „Marker-Dilution-Technique“ ihre Anwendung finden. Beim „Saline load test“ werden, nachdem mittels nasogastraler Sonde der Mageninhalt abgesaugt ist, 750 ml einer physiologischen Kochsalzlösung platziert und nach festgelegten Zeitpunkten wird ein bestimmtes Magenvolumen aspiriert (Goldstein, Boyle, 1965). Die sich über die Zeit ändernde Natrimchloridkonzentration beschreibt das gastrale Volumen und die Sekretion (Minami, Mc Callum, 1984). Bei der „Marker Dilution Technique“ wird eine Testmahlzeit nach mehrmaliger Aspiration mit Phenolrot oder Polyethylenglykol vermischt und deren Konzentration anschließend bestimmt (George, 1968).

#### 2.5.7 Blutproben

Da diverse Stoffe nach der Magenpassage erst im Duodenum resorbiert werden (z.B. Paracetamol), kann die Bestimmung der Plasmakonzentration der jeweiligen Substanz indirekt die Magenentleerungszeit widerspiegeln. So bestimmten Medhus und dessen Mitarbeiter (1995) die Magenentleerung von einer flüssigen Testnahrung, die mit Paracetamol versetzt war und zogen so Rückschlüsse auf die Magenentleerung.

### 2.5.8 Dynamische Atemgasanalysen

Dynamische Atemgasanalysen basieren auf der Verwendung geeigneter Tracersubstanzen, mit denen bestimmte Stoffwechselwege anhand von Atemgasanalysen im Körper nachvollzogen werden können.

Seit den 80-iger Jahren des letzten Jahrhunderts werden vor allem Kohlenstoffisotope in Atemgastests für Stoffwechselbeobachtungen eingesetzt. Natürlich vorkommende stabile Isotope wie  $^2\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  und insbesondere  $^{13}\text{C}$  sind wertvolle Tracer für gastroenterologische Studien speziell im pädiatrischen Bereich.

Die  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalysen basieren darauf, dass die Testnahrung mit dem stabil isotop markierten  $^{13}\text{C}$ -Tracer versetzt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert und in Stoffwechselprodukte eingebaut wird (siehe auch unter 3.). Die  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracersubstanzen werden zu  $^{13}\text{CO}_2$ , dem Stoffwechselendprodukt des Kohlenstoffs, abgebaut und gelangen über den Blutkreislauf in die Ausatemluft und können dort mit spezifischen Messmethoden nachgewiesen werden (siehe auch Kapitel 5.5). Auf die in der vorliegenden Studie eingesetzten Substanzen Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat und Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid wird im Kapitel 5.4 und 7.3 ausführlich eingegangen.

Neben Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat ist der [ $^{13}\text{C}$ ]-Octanoat-Test ein geeigneter Test zur Bestimmung der Magenentleerungszeit. Seit der Tracer Octanoat Mitte der 90er eingeführt wurde, steigt sein Einsatz als Marker für die Magenentleerungszeit kontinuierlich. Octanoat wird nach Magenpassage im Duodenum resorbiert, über die Portalgefäße zur Leber transportiert und dort metabolisiert. Anschließend erfolgt der Nachweis von  $^{13}\text{CO}_2$  in der Exhalationsluft (Jackson und Bluck; 2005). Dieser nicht-invasive Atemtest kann bei Flüssig- und Festnahrung zum Einsatz kommen.

Zur Messung der OZTZ wurde mit Entwicklung der Atemgasanalysen auch der Laktulose-Wasserstoff-Atemtest herangezogen. Nach Aufnahme von Laktulose wird das Disaccharid im Zökum bakteriell gespalten und abgebaut und der dabei freiwerdender Wasserstoff wird unter anderem in der Ausatemluft nachweisbar. Wasserstoff kann nicht im Intermediärstoffwechsel frei werden, sondern nur durch den bakteriellen Abbau, vornehmlich durch Anaerobier, und liefert so Rückschlüsse auf die OZTZ.

### 3 Stabile Isotope und ihre Anwendung in Diagnostik und Forschung

Stabile Isotope finden gegenwärtig in Diagnostik und Forschung ein breites Anwendungsspektrum. Im Gegensatz zu den radioaktiven Substanzen können stabile Isotope ohne besondere Schutzmaßnahmen zum Einsatz kommen, da sie keinerlei Strahlenbelastung aufweisen (Braden, 1991; Bodamer und Halliday, 2001).

Abgeleitet aus dem Griechischen bedeutet *íisos* „gleich“ und *tópos* „Platz“, welches sich auf den gleichen Platz im Periodensystem der chemischen Elemente bezieht. Isotope eines Elementes zeichnen sich durch dieselbe Protonen-, aber unterschiedliche Neutronenzahlen im Atomkern aus. Während die Protonenzahl die Ordnungszahl und damit die Stellung im Periodensystem sowie die chemischen Eigenschaften bestimmt, werden über die Neutronenzahl die Atommasse und die physikalischen Eigenschaften eines Elementes verändert.

Die Elektronenhüllen der Isotope sind identisch, so dass sie zu einem und demselben Element gehören, zum Beispiel  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ . Zu den isotopenreinen Elementen, die in der Natur jeweils nur ein Isotop aufweisen gehören Fluor und Natrium (Mortimer, 1996). Der Großteil der natürlichen Elemente besteht jedoch aus Gemischen mehrerer Isotope. So weisen einige Elemente mit geraden Ordnungszahlen bis zu zehn stabile Isotope auf. Das in dieser Arbeit eingesetzte Element Kohlenstoff zählt acht Isotope, von denen nur  $^{12}\text{C}$  und  $^{13}\text{C}$  stabil sind. Das Verhältnis zwischen Protonen und Neutronen bestimmt die so genannte Zone der Stabilität eines Atomkerns (Mortimer, 1996; Münze, 1991), deren maximales Verhältnis zwischen 1,5 bis 1,6 liegt. Außerhalb dieser Stabilitätszone reicht die starke Kernkraft zwischen den Teilchen nicht mehr aus, der Atomkern wird instabil und Energie wird spontan in Form ionisierender Strahlung als Radioaktivität von den so genannten instabilen Isotopen abgegeben (Münze, 1991).

Stabile Isotope kommen in der Natur und somit im menschlichen Körper und in der Nahrung in unterschiedlichen natürlichen Häufigkeitsverteilungen vor. Circa 1,11 % aller Kohlenstoffatome enthalten das Kohlenstoffisotop  $^{13}\text{C}$ . Demnach führen Substratmarkierungen mit diesem stabilen Isotop zu einer Anreicherung des Kohlenstoffisotops im menschlichen Körper gegenüber dem bereits physiologisch vorliegenden  $^{13}\text{C}$ -Gehalt. Diesem Sachverhalt muss bei jedem Atemgastest mit  $^{13}\text{C}$ -

Substraten mit dem Delta Over Baseline Wert Rechnung getragen werden, als Bezug auf den <sup>13</sup>C-Ausgangswert der Leerwertprobe vor der Tracerapplikation. Darauf wird im Weiteren unter 5.5 ausführlicher eingegangen.

Das in der vorliegenden Studie angewendete Isotop <sup>13</sup>C ist in der Natur mit 1,108 %, im menschlichen Körper mit 1,98 g/ kg Körpergewicht und in der täglichen Nahrung mit circa 2,73 g enthalten (Braden et al., 1991).

Heute werden stabile Isotope vielfältig in den unterschiedlichsten Bereichen der Diagnostik und Forschung eingesetzt, da die Strahlenbelastung und Entsorgungsproblematik der radioaktiven Isotope ethische und ökologische Bedenken aufwies.

Neuerungen in der Tracerforschung, insbesondere unter Verwendung stabiler Isotope, haben in den letzten Jahrzehnten dazu beigetragen, Stoffwechselvorgänge und Funktionsabläufe beim Menschen *in vivo* zu untersuchen und diagnostisch zu bewerten. Mit der Markierung von Substanzen durch stabile Isotope zu diagnostischen Zwecken konnte insbesondere die gastroenterologische Funktionsdiagnostik durch Atemgastests stark bereichert werden. Heute sind über 6000 stabil markierte Tracersubstanzen für metabolische Studien im Handel zu erwerben (Bodamer, Halliday, 2001). Für Atemgastests werden neben <sup>15</sup>N, <sup>2</sup>H<sub>2</sub><sup>18</sup>O und <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O vornämlich <sup>13</sup>C-markierte Tracer verwendet. So gehört der weltweit anerkannte <sup>13</sup>C- Harnstoff-Atemtest zum Nachweis von *Helicobacter pylori* zum heutigen Goldstandard in der Diagnostik. Als nicht-invasive und schnell durchzuführende diagnostische Methode, wies Krumbiegel et al. (2000) bei Kindern im Alter zwischen 3 bis 17 Jahren mittels dem [<sup>15</sup>N<sub>2</sub>] Harnstoff-Urin-Test die bakterielle Besiedlung des Magens mit hoher Sensitivität und Spezifität nach. Rowland et al. (1997) bestätigte die Ergebnisse mit dem <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest bei 88 Kindern mit mittlerem Alter von 10,6 Jahren.

Unterschiedliche Organe und Organsysteme können mittels dieser Markierungssubstanzen in ihrer Funktion beurteilt werden (Braden et al., 1991), so z.B. die Leber. Dazu werden <sup>13</sup>C-Galaktose, <sup>13</sup>C-Aminopyrin, <sup>13</sup>C-Phenacetin und <sup>13</sup>C-Coffein eingesetzt. So können Aussagen zur Leberzirrose, nach Leberresektion, nach Lebertransplantation und über das Monooxygenasesystem schnell und direkt am Krankenbett getroffen werden.

Des Weiteren können intestinale und pankreatische Analysen im Hinblick auf Maldigestion und Malabsorption durchgeführt werden, unter anderem durch den Einsatz von  $^{13}\text{C}$ -Laktose bei Laktasemangel,  $^{13}\text{C}$ -Stärke zum Amylasenachweis und Untersuchung der Pankreaslipaseaktivität bei Mukoviszidose (Wutzke et al., 1999).  $^{13}\text{C}$ -Glykocholat als ein Marker für bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms wird schon vor der physiologischen Resorption im distalen Ileum gespalten und vorzeitig in der Atemluft nachweisbar.

Der Gesamtkörperwassergehalt kann mit dem Tracer  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  und der Energieumsatz mit  $^2\text{H}_2^{18}\text{O}$  beurteilt werden. Außerdem sind Stoffwechselprozesse im Herzmuskel mit  $^{13}\text{C}$ -markierten Fettsäuren und epileptische Erkrankungen mit  $^{13}\text{C}$ - markierter Valproinsäure dieser Methode zugänglich.

Das vollständige Fehlen der Strahlenbelastung, die nicht-invasive und leicht durchführbare Methodik machen stabile Isotope zu optimalen diagnostischen Hilfsmitteln, die ihren Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben. Unbekannte Stoffwechselwege lassen sich mit Hilfe stabil isotop markierter Tracer über deren Zwischen- und Endprodukte verfolgen, wobei durch Doppelmarkierungen auch mehrere Spaltprodukte detektiert werden können.

Gerade die Pädiatrie hat damit für Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder akzeptable, wenig belastende und quantifizierbare Untersuchungsmethoden dazu gewonnen.

Nachteilig wirken sich jedoch die zum Teil noch sehr hohen Kosten für die eingesetzten Substrate, die aufwendigen Messmethodiken und die kostenintensiven Analyseinstrumentarien aus.

#### 4 Ziele der Studie

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von Milch-Getreide-Breien auf die Verweildauer der Breinahrung im Magen-Darmtrakt bei Säuglingen. Dazu werden nach Aufnahme eines herkömmlichen und eines ballaststoffreichen Milch-Getreide-Breis der Firma Hipp die Halbwertszeit der Magenentleerung (HWZME) und die orozökale Transitzeit (OZTZ) bei 16 gesunden Säuglingen im Alter zwischen sechs und fünfzehn Monaten ermittelt und verglichen. Mittels infrarotspektrometrischer Bestimmung der  $^{13}\text{CO}_2$  Exhalationskinetik nach Einmalimpulsmarkierung mit den stabil isotop markierten Tracersubstanzen Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat und Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid werden die entsprechenden gastrointestinalen Passagezeiten bestimmt.

Des Weiteren sollen mit Hilfe von Nährstoffanalysen die Auswirkungen von Nährstoffzusammensetzungen auf die Magen-Darm-Motilität untersucht und bewertet werden. Zudem stellt sich die Frage, ob eine Ballaststoffanreicherung in Säuglingsnahrung über eine Verlängerung der Passagezeit einen sättigenderen Effekt aufweist.

Die Methodik der Simultanmarkierung mit Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat und Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid bei Säuglingen im Alter von sechs bis fünfzehn Monaten wird erstmalig angewandt und deren Anwendbarkeit im klinischen Alltag geprüft und beurteilt.

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Prinzip der Untersuchungen

In dieser Studie werden zwei unterschiedliche Milch-Getreide-Breie der Firma Hipp verglichen. Der wesentliche Unterschied der Testnahrungen liegt im doppelten Ballaststoffgehalt des einen Milchbreis. Die prospektiven und randomisierten Doppelversuche basieren auf der Bestimmung der HWZME und der OZTZ, die jeweils bei beiden Breien in siebentägigem Abstand gemessen und geprüft werden. Die Ermittlung der Passagezeiten wird durch eine simultane Markierung der Nahrung mit den  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracersubstanzen Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat und Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid erreicht. Durch Auffangen der  $^{13}\text{CO}_2$ -angereicherten Exhalationsluft der Studienteilnehmer können quantifizierbare Rückschlüsse auf die HWZME und die OZTZ gezogen werden. Soweit es die Studienbedingungen und die Gewohnheiten der Säuglinge zuließen, konnten eine Standardisierung der Ernährung am Untersuchungstag und der Untersuchungsbedingungen die Vergleichsmöglichkeiten der Messwerte positiv beeinflussen.

Alle Tagesbeobachtungen fanden in der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock in einem separat für die Analysen zur Verfügung gestellten Studienraum statt.

Die Studie wurde in ihrer Gesamtheit von der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern bei der Universität Rostock geprüft und befürwortet.

### 5.2 Studienteilnehmer

#### 5.2.1 Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie

Sechzehn Säuglinge (sechs Mädchen und zehn Jungen) nahmen an dieser Studie teil. Dafür war die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern nach einer standardisierten und ausführlichen Aufklärung durch den Studienbetreuer voraussetzend (Elterninformation und Einverständniserklärung siehe Anlage). Über die Ernährung, Methodik und den zeitlichen Ablauf der Untersuchungen wurden die Eltern in Kenntnis gesetzt.

#### *5.2.1.1 Einschlusskriterien für die Studienteilnahme*

- Einverständnis der Eltern
- Säuglinge über 6. Lebensmonat
- stoffwechselgesund
- Allergiegefährdung nicht bekannt
- chronische oder akute Organerkrankungen sind ausgeschlossen
- Die Säuglinge müssen bereits Breikost erhalten. Die Einführung eines allabendlichen Milch-Getreide-Breies auf Folgemilchbasis muss dem Studienbeginn vorausgegangen sein.

#### *5.2.1.2 Ausschlusskriterien für Studienteilnahme*

- Nichteinverständnis der Eltern
- Säuglinge mit bekannter Milchzucker- oder Glutenunverträglichkeit
- Erkrankungen des ZNS
- chronische und akute Erkrankungen, die insbesondere das Herz, die Lunge, Leber, die Nieren oder den Magen-Darm-Trakt betreffen
- antibiotische Therapie vier Wochen vor oder während der Untersuchungen

Für jeden Säugling wurde eine Studienakte angelegt, die die Daten der gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchungen (U1 bis U5), sowie eine Sozial-, Allgemein-, Ernährungs- und Impfanamnese enthielt. Ein Exemplar einer Patientenakte wurde der Anlage beigefügt. Vor dem Beginn der Testreihen erfolgte eine ärztliche Aufnahmeuntersuchung zum Ausschluss möglicher mit dem Studiendesign nicht vereinbarer Erkrankungen.

#### *5.2.2 Randomisierung*

Mittels Losverfahren durch das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock wurde zunächst die Zuordnung der Breie ermittelt, wobei Brei A den herkömmlichen und Brei B dem mit Ballaststoffen angereicherten, neuen Kindergrieß entsprach. Eine Randomisierung bestimmte und verschlüsselte zufällig, mit welchem Brei die Einzeluntersuchungen für die jeweiligen Probanden begonnen werden sollten. Damit wurde eine Strukturgleichheit aufgebaut, als Gleichartigkeit von Beobachtungsgegebenheiten, die charakteristisch für kontrollierte klinische

Studien sind. Die Reihenfolge der Breinahrung der einzelnen Untersuchungstage wird in der folgenden Tabelle 1 ersichtlich.

<b>Proband</b>	<b>Untersuchungstag 1</b>	<b>Untersuchungstag 2</b>
ST	Brei A	Brei B
SJ	Brei B	Brei A
WF	Brei A	Brei B
WFa	Brei B	Brei A
STi	Brei A	Brei B
SSo	Brei A	Brei B
WM	Brei B	Brei A
GK	Brei A	Brei B
RA	Brei B	Brei A
KF	Brei B	Brei A
LJ	Brei A	Brei B
HE	Brei A	Brei B
WL	Brei A	Brei B
LK	Brei B	Brei A
DP	Brei B	Brei A
WA	Brei A	Brei B

Tab. 1: Reihenfolge der Breinahrung für die einzelnen Untersuchungstage

### 5.2.3 Angaben zu den Studienteilnehmern

Das Alter der Säuglinge lag zwischen sechs und fünfzehn Monaten, das mittlere Alter betrug 9,6 Monate. Vier der untersuchten Säuglinge waren Frühgeborene. Das mittlere Gestationsalter dieser Kinder betrug 29 Schwangerschaftswochen (SSW) (26.- 34. SSW) mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1345 g (1040 g – 1970 g). Bei den restlichen Säuglingen betrug das mittlere Gestationsalter 39,8 SSW (37. 41. SSW) bei einem mittleren Geburtsgewicht von 3438,3 g (2110 g – 4055 g). Eine genaue tabellarische Zusammenstellung der Patientendaten ist der Tabelle A-1 des Anhangs zu entnehmen.

### 5.2.4 Ernährung der Studienteilnehmer am Untersuchungstag

Die Säuglinge wurden an beiden Untersuchungstagen neben den Testbreien vorrangig mit Nahrungsprodukten der Firma Hipp ernährt. Ein Ernährungsprotokoll ermöglichte einen Aufschluss der jeweiligen Nährstoffzusammensetzungen der Säuglingsnahrung während der Tagesbeobachtungen, um mögliche Einflüsse des

Energiegehaltes der Nahrungen auf die Transitzeiten berücksichtigen und analysieren zu können. Morgens erhielten alle Kinder jeweils den herkömmlichen Kindergrieß oder den ballaststoffreichen Milch-Getreide-Brei, versetzt mit den Tracersubstanzen. Nicht alle Säuglinge nahmen eine Zwischenmahlzeit in Form eines Getreide-Frucht-Breis in den Vormittagsstunden zu sich. Mittags erhielten alle Studienteilnehmer ein Hipp - Mittagsmenü, das entweder aus Kartoffeln, Gemüse und Bio-Fleisch oder Nudeln mit Schinkensoße oder Reis mit Gemüsebeilage und Biofleisch bestand. Fast alle Kinder nahmen am Nachmittag eine zweite Zwischenmahlzeit in Form eines Frucht-Breis zu sich. Am Abend bekamen die Säuglinge einen der beiden Milch-Getreide Breie, ein Kind aß bereits eine belegte Scheibe Weizenbrot. Zu den einzelnen Mahlzeiten wurde den Kindern interindividuell entweder Tee (Fenchel- oder Früchtetee), Multivitamin- oder Apfelsaft der Firma Hipp gereicht. Eine Aufschlüsselung der Ernährung an den einzelnen Untersuchungstagen mit genauen Nährstoffbilanzen ist für jeden Studienteilnehmer dem Anhang in Tabelle E-1 zu entnehmen.

### 5.3 Testnahrung

Die zu vergleichenden Testnahrungen sind Breikostprodukte, die den Anforderungen der Anlage 19 der Diätverordnung des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (2005) entsprechen. Diese Lebensmittel sind für Ernährungszwecke zugelassen, wobei jeweils beide Breie glutenhaltig sind.

#### Inhaltsstoffe des herkömmlichen Breies (*Brei A*) pro 100 g Pulver:

- 47% Folgemilch bestehend aus entrahmtem Milchpulver, Traubenzucker, pflanzlichem Öl, wobei alles aus organisch-biologischer Erzeugung stammt, sowie Vitamin C, Eisen-III-diphosphat 11,5 mg/ 100 g, Vitamin E, Zinksulfat 1,5 mg/ 100 g Pulver, Vitamin A, Kaliumjodat 58 µg/ 100 g Pulver und Vitamin D
- Teilminalisiertes Süßmolkenpulver, 32% Weizengrieß und Zimt ebenfalls aus biologischem Anbau
- Calciumcarbonat 330 mg/ 100 g Pulver, Bourbon-Vanille-Extrakt, Vitamin B1, Vitamin A und Vitamin D

Inhaltsstoffe des zu testenden Breies (*Brei B*) pro 100 g Pulver:

- 37% Folgemilch bestehend aus entrahmtem Milchpulver, Traubenzucker, pflanzlichem Öl, welches aus organisch-biologischer Erzeugung stammt, sowie Vitamin C, Eisen-III-diphosphat 11,5 g/ 100 g, Vitamin E, Zinksulfat 1,5 mg/ 100 g Pulver, Kaliumjodat 58 µg/ 100 g Pulver, Vitamin A und Vitamin D
- Teilminalisiertes Süßmolkenpulver, **20% Weizengrieß, 10% Vollkorngetreideflocken bestehend aus Weizenvollkorn-, Dinkel- und Hafermehl** aus biologischem Anbau
- 3,4% Bananenfruchtextrakt und Traubenzucker
- Calciumcarbonat 330 mg/ 100 g, Bourbon-Vanille-Extrakt, Vitamin B1, Vitamin A und Vitamin D

	<b>Herkömmlicher Kindergrieß Brei A</b>		<b>Neuer Kindergrieß Brei B</b>	
Dosierung	pro 100 g Pulver	Portion (45 g Pulver + 135 ml Wasser)	pro 100 g Pulver	Portion (55 g Pulver + 150 ml Wasser)
kcal	430	194	421	234
Eiweiß	13,1 g	5,9 g	12,8 g	7,0 g
Kohlenhydrate	65,6 g	29,5 g	65,8 g	36,2 g
davon Zucker	41,2 g	18,5 g	40,1 g	22,1 g
davon Laktose	24,8 g	11,2 g	26,3 g	14,5 g
Glucose	16,2 g	7,3 g		
Fruktose	0,02 g	0,01 g	0,4 g	0,2 g
Saccharose	0,28 g	0,13 g	1,5 g	0,8 g
Fett	12,7 g	5,7 g	11,8 g	6,5 g
davon gesättigte Fettsäuren	6,3 g	2,8 g	5,7 g	3,1 g
<b>Ballaststoffe</b>	<b>0,9 g</b>	<b>0,4 g</b>	<b>1,9 g</b>	<b>1,0 g</b>
Natrium	0,2 g	0,1 g	0,29 g	0,2 g
Calcium	497 mg	224 mg	500 mg	275 mg
Jod	52 µg	23,4 µg	52 µg	28,6 µg
Eisen	3,5 mg	1,6 mg	4,1 mg	2,3 mg
Zink	1,9 mg	0,86 mg	2,1 mg	1,2 mg
Vitamin A	385 µg	173 µg	385 µg	212 µg
Vitamin D	7,5 µg	3,4 µg	7,5 µg	4,1 µg
Vitamin C	50 mg	22,5 mg	50 mg	27,5 mg
Vitamin E	6,0 mg	2,7 mg	6,0 mg	3,3 mg
Vitamin B1	0,9 mg	0,41 mg	0,9 mg	0,5 mg

Tab. 2: Tabellarische Auflistung der Inhaltsstoffe von Brei A und Brei B

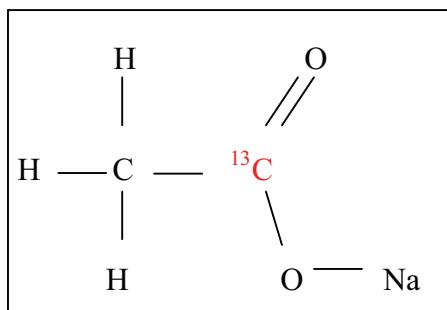
Tabelle 2 bietet eine Auflistung über die genaue Zusammensetzung der zu vergleichenden Breinahrungen. Dabei wird ersichtlich, dass der neue Kindergrieß mit 1,9 g pro 100g Pulver im Vergleich zum herkömmlichen Kindergrieß mit 0,9 g pro

100g Pulver mehr als doppelt so viel Ballaststoffe enthält, zusammengesetzt aus Weizengrieß, Weizenvollkornmehl, Dinkelmehl und Hafermehl. Der Gesamteiweiß- und Kohlenhydratgehalt beträgt in Brei A jeweils 13,1 g und 65,6 g und im ballaststoffreicherem Kindergrieß 12,8 g und 65,8 g. Brei B verzeichnet einen Zuckeranteil von 40,1 g, Brei A von 41,2 g. Der Spurenelement-, Vitamin- und Fettgehalt ist wie in der Tabelle 2 ersichtlich annähernd identisch. Der Eisengehalt von 3,5 mg im herkömmlichen Brei ist auf 4,1 mg im neuen Kindergrieß erhöht. Für die Untersuchungstage wird der zu testende Kindergrieß nach einer von der Firma Hipp erstellten Kochanleitung genau angefertigt. Das für die Zubereitung frisch abgekochte Wasser lässt man auf 50°C abkühlen. Es wird abgemessen, auf einen Breiteller gegeben und die abgewogene Pulvermenge des Breies untergehoben. Nach circa einer Minute Quellzeit hat der Brei die gewünschte Beschaffenheit. Für die Zubereitung des herkömmlichen Milch-Getreide-Breis werden 135 ml Wasser und 45 g Kindergrieß und für den neu entwickelten Brei 150 ml Wasser und 55g Kindergrieß vermengt.

#### 5.4 Tracersubstanzen

Tracer sind Stoffe, die einen Prozess, unter anderem im Stoffwechsel, begleiten, ihn dabei nicht beeinflussen und gut nachweisbar sind (Schicha, 1993). Zur Ermittlung der Magenentleerung und der OZTZ werden die mit dem stabilen  $^{13}\text{C}$  Atom markierten Tracersubstanzen Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat und Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid eingesetzt.

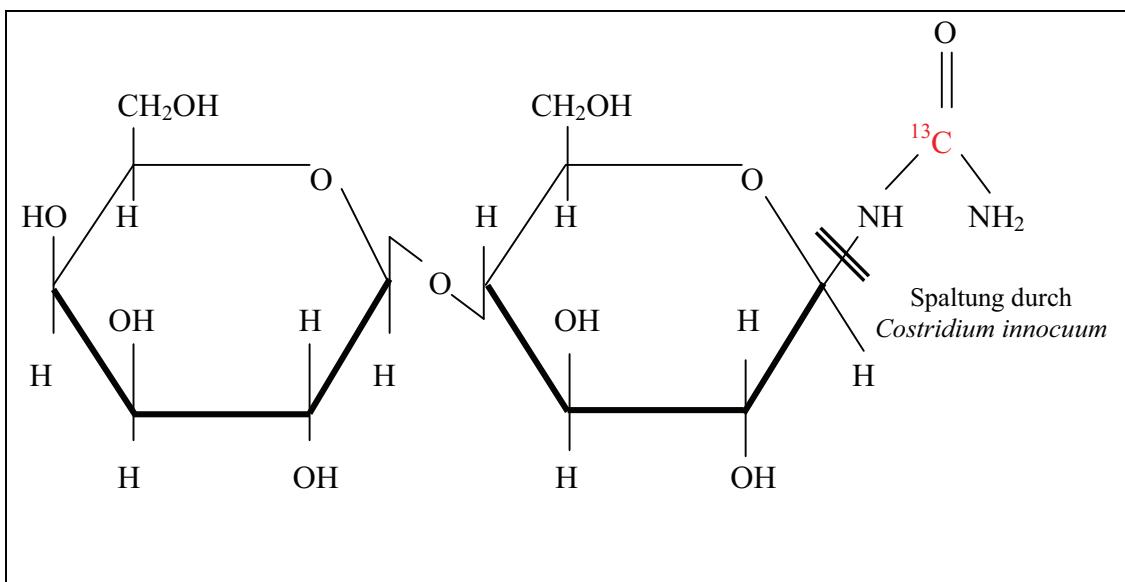
##### 5.4.1 Na-[ $^{13}\text{C}$ ]Azetat



Die dargestellte Verbindung aus dem Alkalimetall Natrium und dem Salz der Essigsäure (Azetat), das mit dem stabilen Isotop  $^{13}\text{C}$  markiert ist, wird nach Passage des Magens im Duodenum resorbiert, wobei die Carboxylgruppe metabolisiert in

Form von  $^{13}\text{CO}_2$  freigesetzt wird. Das  $^{13}\text{CO}_2$  gelangt über den Blutstrom zur Lunge und ist in der Exhalationsluft nachweisbar. Somit ist eine indirekte Reflektion der Magenentleerungszeit möglich. Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat konnte erstmals von Braden et al. (1991, 1995) zur Bestimmung der Magenentleerung eingesetzt werden.

#### 5.4.2 Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid



Die Markersubstanz Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid wurde durch die Arbeitsgruppe um Heine et al. (1995) an der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock zur Ermittlung der OZTZ entwickelt und eingeführt. Die dargestellte Substanz bestehend aus einem Galaktose- und einem Glukose-Ring, zusammen als Milchzucker bekannt, ist mit  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff markiert. Solche Verbindungen aus Harnstoff und organischen Säuren werden als Ureide bezeichnet. Bereits im Dünndarm erfolgt die Laktoseresorption und dessen Spaltung durch die  $\beta$ -Galaktosidase in Galaktose und Glukose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid. Die geringe Absorptionsrate der Glycosylureide bis dahin ermöglicht den Transport des Ureids bis zum Dickdarm, wo die mikrobielle Besiedlung, im Speziellen durch das Bakterium *Clostridium innocuum*, das verbleibende [ $^{13}\text{C}$ ]-Ureid in [ $^{13}\text{C}$ ]-Harnstoff und Glucose spaltet (Mohr et al., 1999; Wutzke et al., 1999) und damit ein Marker für die intestinale Transitzeit darstellt. Ureasehaltige Bakterien im Colon verstoffwechseln im Weiteren den Harnstoff unter anderem zu  $^{13}\text{CO}_2$ , welches über das venöse System zur Lunge transportiert und dadurch in der Ausatemluft als indirekter Parameter für die orozökale Transitzeit messbar wird. Der Abbau von

Laktoseureid in Anlehnung an Wutzke et al. (1999) ist der folgenden Abbildung 1 zu entnehmen.

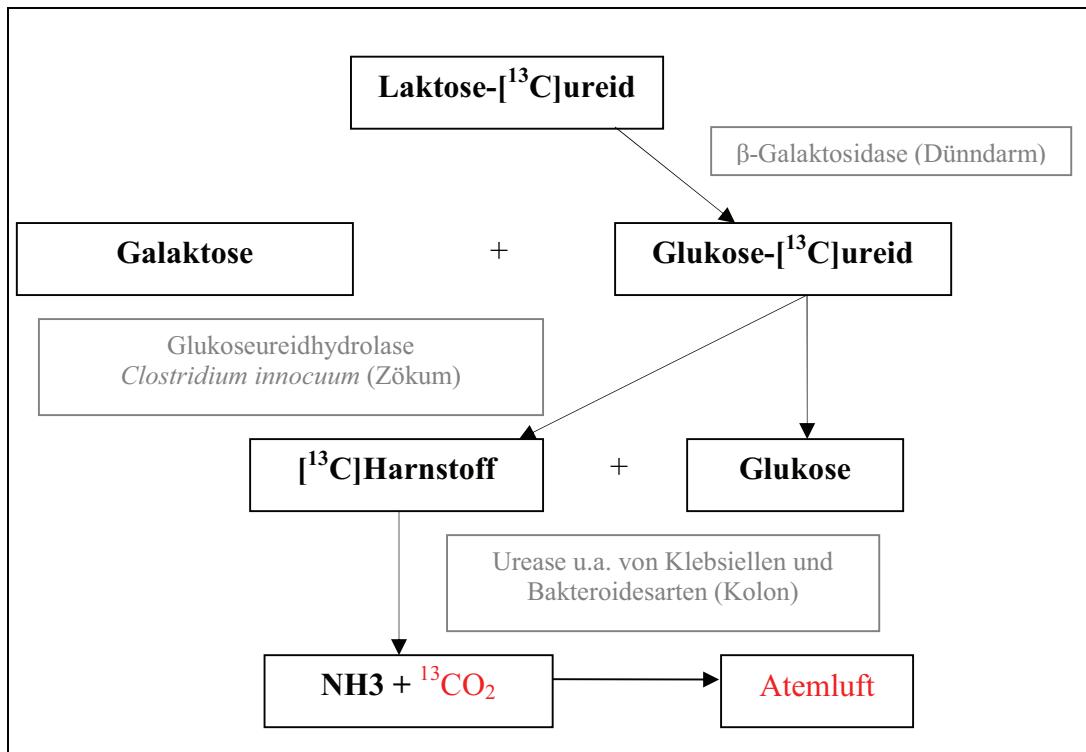


Abb. 1: Abbau von Laktoseureid im Gastrointestinaltrakt durch interstitielle Bakterien

Der angewandte kombinierte Atemgas-Test erfolgt durch eine orale und simultane Einmalimpulsmarkierung von Natrium-<sup>13</sup>C]azetat und Laktose-<sup>13</sup>C]ureid, nach vorausgehender Gabe von unmarkiertem Laktoseureid zur Enzyminduktion. Dabei wird Natrium-<sup>13</sup>C]azetat in einer Konzentration von 1 mg/ kg Körpergewicht und Laktose-<sup>13</sup>C]ureid mit 10 mg/ kg Körpergewicht eingewogen. Beide Tracersubstanzen werden gleichzeitig auf einem Löffel mit dem jeweils zu untersuchenden Brei gegeben, vermengt und vom Probanden aufgenommen.

## 5.5 Traceranalytik und Messgerät

Die Atemgasproben werden im Forschungslabor der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock mittels der nichtdispersiven Infrarot-Spektroskopie analysiert. Dazu wird der <sup>13</sup>C-Atemgasanalysator der Fischer Analysen Instrumente GmbH (FANci2) genutzt, dessen prinzipieller Aufbau in Abbildung 2 in Anlehnung an das Fischer Analysen Instrumente-Handbuch (2003) dargestellt ist. Der Messeffekt des

Analysegerätes beruht auf einer Resonanzabsorption von gasspezifischen Schwingungsrotationsbanden. Diese Rotationsbanden liegen für verschiedenatomige Gasmoleküle im Spektralbereich zwischen 2,5 und 8  $\mu\text{m}$  Wellenlänge, wobei jedes Gas sein eigenes Absorptionsspektrum besitzt. Das Gerät ist in der Lage, das Verhältnis der stabilen Isotope  $^{13}\text{C}$  und  $^{12}\text{C}$  im Kohlendioxidanteil der Ausatemluft, der aus den Stoffwechselvorgängen entsteht, mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Ist der untersuchte Stoffwechselprozess der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Freisetzung von  $\text{CO}_2$  im Atemgas, so entspricht das  $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis über der Zeit der aktuellen Stoffwechsellage des Probanden, nach Angaben des Geräteherstellers (Fischer Analysen Instrumente GmbH, 2003).

Da Veränderungen des  $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses gegenüber dem natürlichen vorkommenden  $^{13}\text{C}$ -Gehalt in der Ausatemluft (Baselinewert) nur sehr gering sind, wurde eine relative Darstellung als Delta-Wert in Promille ( $\delta \text{‰}$ ) veranschlagt.

$$\Delta = 1000 \times (R_{\text{Probe}} - R_{\text{Referenz}}) / R_{\text{Referenz}}$$

oder

$$\Delta = 1000 \times (R_{\text{Probe}} / R_{\text{Referenz}} - 1)$$

$$R = ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2 \text{- Verhältnis}$$

Angenommen wird dabei der international anerkannte Richtwert der PDB Standard (Pee Dee Belemnite Karbonatgestein aus South Carolina) mit einem R-Wert von 0,01123686. Somit entspricht der Delta-Wert des PDB Standards 0 ‰.

Die gemessenen Isotopenverhältnisse  $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$  werden als Differenzen der  $^{13}\text{C}$ -Häufigkeit im ausgeatmeten  $^{13}\text{CO}_2$  nach der Enzyminduktion und zum vorher im Leewert bestimmten natürlichen  $^{13}\text{C}$ -Häufigkeit in der Exhalationsluft als Delta Over Baseline (DOB) im Bezug zum Baselinewert grafisch dargestellt (siehe auch unter 5.7.1 Abbildung 4).

$$DOB = \Delta_{x+1} - \Delta_{\text{Baselinewert}}$$

Ausgangspunkt für alle Messungen der Atemluft ist das Zweistrahl NDIR-Betriebsphotometer (NDIR - Nicht-Dispersive-InfraRot-Spektroskopie), das aus Infrarotstrahlern, einem Blendenrad, Messküvetten für  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$ , die nicht infrarotabsorbierendes Gas (Stickstoff,  $\text{N}_2$ ) in Vergleichskammern enthalten, sowie aus Kalibrierküvetten für  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  und Infrarotdetektoren für  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  aufgebaut ist. Das Blendenrad bündelt die breitbandige, vom Strahler ausgesandte Infrarotstrahlung. Sie tritt durch die Mess- und Vergleichskammer und trifft dann auf die Infrarotdetektoren. Die in den Detektoren enthaltene Vergleichsgaskomponente bestimmt die Selektivität der Messvorrichtung. Bei Anwesenheit des zu messenden Gases wird die Infrarotstrahlung abgeschwächt, gelangt zum Detektor, wobei das Strahlungsgleichgewicht zwischen Mess- und Vergleichstrahl gestört wird. Dadurch entsteht eine Energie- bzw. Temperaturänderung, die über Membrankondensatoren in aufzeichbare Wechselspannungssignale umgewandelt wird. Ein  $^{12}\text{CO}_2$ - Filter reduziert Messgenauigkeiten, die durch sich ähnelnde Absorptionsbanden der Gasgemische von  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  auftreten. Das gesamte Infrarot-Modul befindet sich in einem luftdicht abgeschlossenen Gehäuse. Über Probeneinlassstutzen, den so genannten Probenports, erreicht die zu analysierende gesammelte Atemluft aus den dort angesteckten Atemgas-Beuteln das FANci-Analysesystem. Dem Infrarot-Modul wird gezielt Messgas, Spül- oder Nullgas zum Abgleich über Kreislaufventile und Gasförderpumpen zugeführt. Die Kalibrierung und die Messvorgänge werden über eine spezielle Software gesteuert, reguliert, berechnet und graphisch aufgetragen (Fischer Analysen Instrumente GmbH, 2003).

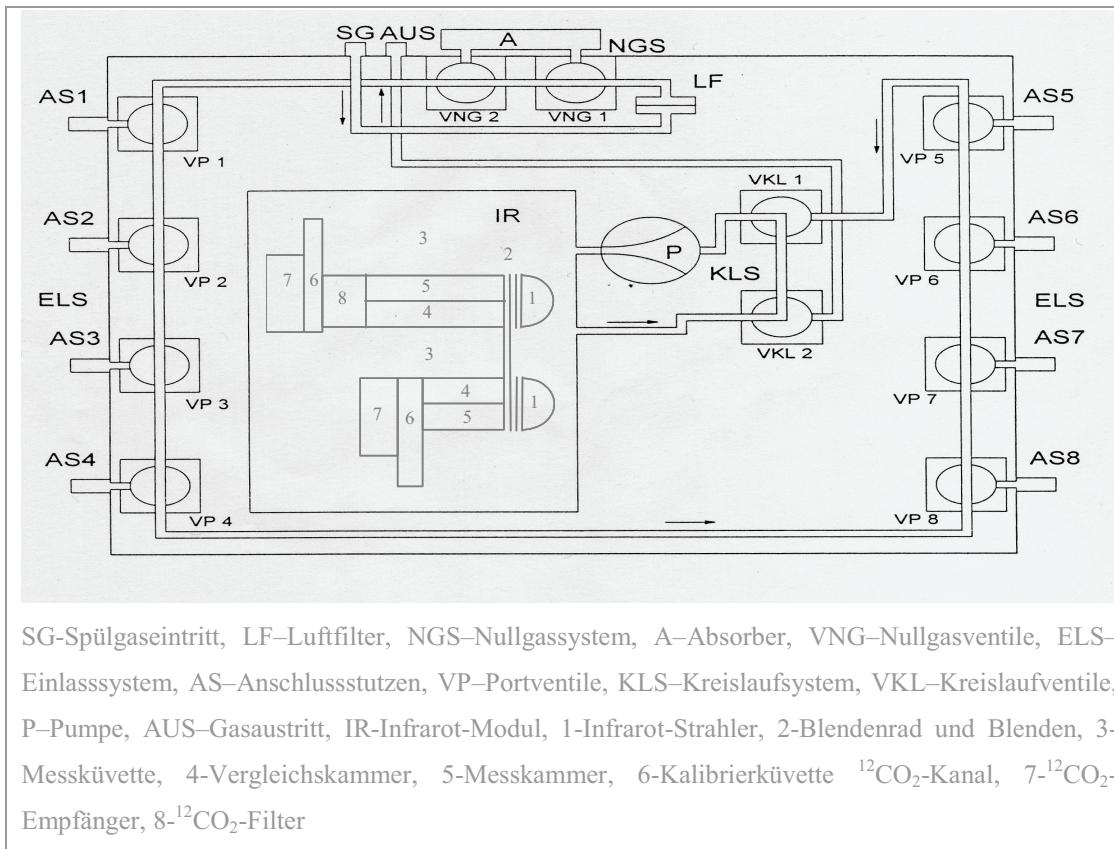


Abb.2: Schematische Darstellung eines Infrarotspektrometers (FANci2), modifiziert nach Fischer Analyse Instrumente GmbH (2003)

## 5.6 Ablauf der Untersuchungen

Vorbereitend für den Beginn der Untersuchungen erhielten die Eltern der Studienteilnehmer sieben Tage zuvor den jeweils zu untersuchenden Brei in ausreichender Menge und in festgelegter Reihenfolge. In einer durch die Firma Hipp angefertigten Kochanleitung wird für die Eltern die genaue Zubereitung des Breis beschrieben. Den Brei erhalten die Säuglinge einmal am Tag von den Eltern, wenn möglich zur selben Tageszeit. Am Untersuchungsvortag wird eine genau abgewogene Menge unmarkiertes Laktoseureid mit jeweils 4 mg/ kg Körpergewicht auf einem Löffel mit Breinahrung verabreicht. Dieses erfolgt an drei aufeinander folgenden Mahlzeiten im Abstand von circa vier Stunden.

Der Beginn der Untersuchungen ist individuell auf den regelmäßigen Tagesablauf der Säuglinge und den der Eltern abgestimmt. Dabei orientieren wir uns an der ersten

Tagesmahlzeit des Kindes, die bei den meisten Probanden zwischen sechs und sieben Uhr liegt. Eine halbe Stunde vor Untersuchungsbeginn werden die Kinder in der Klinik zu den Tagesbeobachtungen aufgenommen. Durch den behandelnden Arzt werden mittels klinische Untersuchung klinische Zeichen eines Infektes und andere Symptome, die zum Ausschluss aus der Studie führen würden, erhoben. Körpertemperatur, Gewicht und Länge des Kindes werden ermittelt. Anschließend wird eine Atemprobe vom Probanden zur Leerwertbestimmung gewonnen. Zum Auffangen der Exhalationsluft nutzen wir eine Mund-Nase-Maske, wie in Abbildung 3 beispielhaft dargestellt, die über einen Adapter mit einem Aluminiumbeutel verbunden ist. Ein Rückschlagventil ermöglicht dem Kind das Einatmen, die Ausatemluft kann jedoch nicht entweichen.

Die Atemmaske wird dem Kind so sanft aufgesetzt, dass dessen Befinden nicht beeinträchtigt wird (siehe Abbildung 3). Ist der Aluminiumbeutel mit Atemluft gefüllt, wird dieser verschlossen und bis zur Auswertung aufbewahrt.



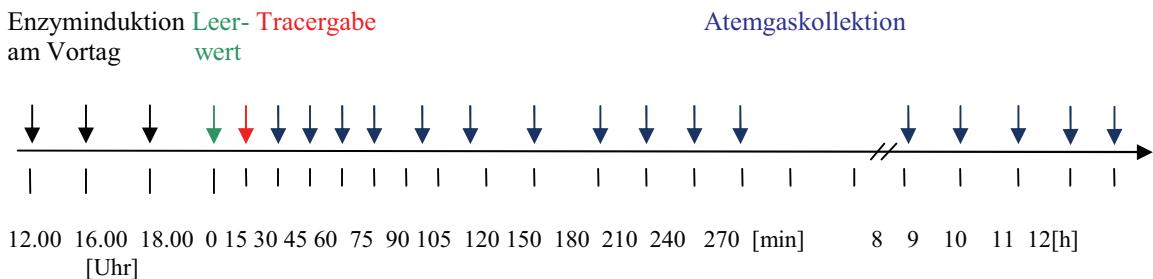
Abb. 3: Auffangen der Exhalationsluft mit Hilfe der Mund-Nase-Maske

Nach der Leerwertmessung erhält der Säugling den jeweils zu untersuchenden Brei. Dieser ist simultan mit 1 mg/ kg Körpergewicht Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat und 10 mg/ kg Körpergewicht Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid versetzt.

Zu festgelegten Zeiten erfolgt anhand des individuell erarbeiteten Studienprotokolls (siehe Anhang) in den folgenden 12 Stunden nach der Breiaufnahme die

Atemgasmessung. Nach der Tracergabe werden alle 15 Minuten Atemgasproben gewonnen. Nach zwei Stunden wird im 30-minütigem Abstand und in den verbleibenden 240 Minuten stündlich eine Atemgaskollektion vorgenommen. Zur Analytik der gastrointestinalen Motilität stehen dann am Ende des Untersuchungstages 24 Atemgasproben und ein Leerwert zur Verfügung.

### Zeitlicher Ablauf des Untersuchungstages



Im Anschluss an die Untersuchungen werden die mit Exhalationsluft gefüllten Aluminiumbeutel an das Infrarotspektroskop (FANci2) angeschlossen. Alle Proben werden analysiert und die Ergebnisse als DOB Werte grafisch dargestellt. Für die darauf folgende Woche erhalten die Eltern den jeweils zweiten Brei. Dieser wird genau wie in der Woche zuvor nach Anleitung zubereitet und dem Kind verabreicht. Abermals wird unmarkiertes Laktoseureid am Vortag der Untersuchungen der Nahrung zugefügt. Nach genau einer Woche werden die Kinder erneut zur Tagesbeobachtung aufgenommen und die Enzyminduktion sowie die Atemgaskollektion erfolgen nach gleichem Schema um standardisierte Untersuchungsbedingungen für beide Breiuntersuchungen zu erhalten.

## 5.7 Berechnung und Statistik

### 5.7.1 Berechnung der DOB-Werte

DOB MW LW

MW Messwert  $(\text{Wert 1 } t_i + \text{Wert 2 } t_i) / 2$

LW Leerwert  $(\text{Wert 1 } t_0 + \text{Wert 2 } t_0) / 2$

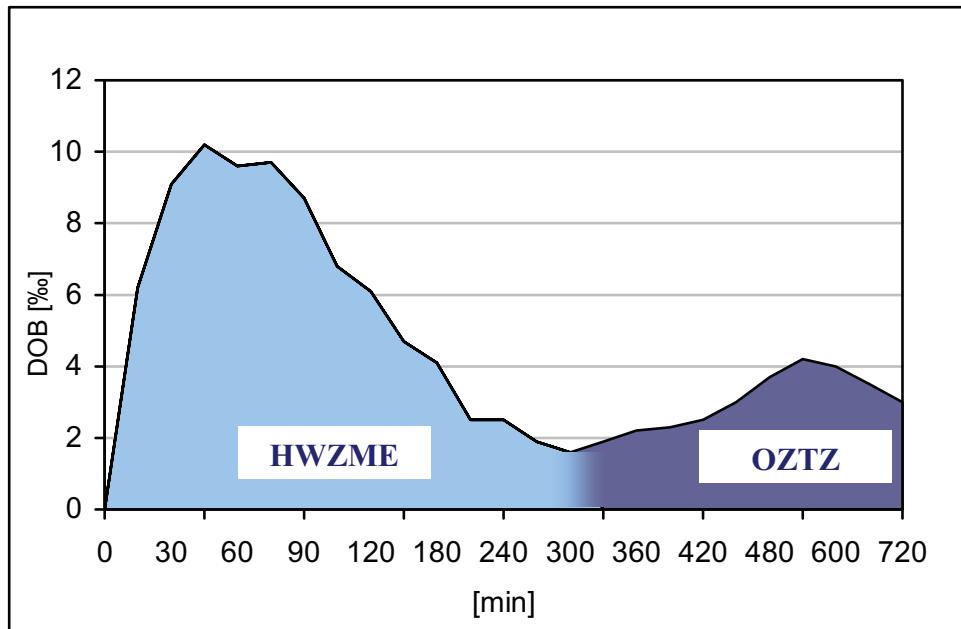


Abb.4: Schematische Darstellung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in der Exhalationsluft als DOB-Werte nach der Tracergabe

Abbildung 4 zeigt eine grafische Darstellung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in der Exhalationsluft, die als DOB Werte aufgetragen werden. Betrachtet wird eine zweigipflige Kurve. Dabei berechnet man die Halbwertszeit der Magenentleerung aus dem ersten Kurventeil (siehe Abb. 6 unter 5.7.3). Das Intervall von der Verabreichung des Tracers Lactose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid zum Zeitpunkt  $t_0$  und der Messung eines signifikanten, anhaltenden Anstiegs von mindestens 1 DOB  $^{13}\text{C}$  im  $\text{CO}_2$  der Ausatemluft im zweigipfligen Kurvenabschnitt entspricht der OZTZ (Wutzke et al, 1997).

### 5.7.2 Berechnung von Delta kumulativ

$$\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{kum}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} (\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_{i-1}} + \Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i}) \times (t_i - t_{i-1})$$

$$\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i} = \delta^{13}\text{C}_{t_i} - \delta^{13}\text{C}_{t_0}$$

Der Delta kumulativ - Wert beschreibt die  $^{13}\text{C}$ -Anreicherung in der Ausatemluft zum Zeitpunkt  $t_i$ . Er veranschaulicht die Differenz zwischen  $\delta^{13}\text{C}$  zum Zeitpunkt  $t_i$  und

$\delta^{13}\text{C}$  zum Zeitpunkt  $t_{i-1}$ . Delta kumulativ ist die Voraussetzung für die Berechnung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate.

### 5.7.3 Berechnung der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate

Zur Ermittlung der HWZME erfolgt die Halbierung der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate im ersten Teil der Exhalationsphase (Leitzmann et al, 1998) nach der Tracergabe (siehe Abbildung 5 und 6 unter 5.7.3).

$$\frac{\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{kum}} \times [^{13}\text{C}/^{12}\text{C}]_{\text{Std.}} \times \text{CO}_2\text{PR}}{10 \times D}$$

$^{13}\text{CO}_2\text{ER}$	$^{13}\text{CO}_2$ Exhalationsrate, als Gesamtheit des in der Atemluft enthaltenen $^{13}\text{C}$ -Anteils
$\text{CO}_2\text{PR}$	angenommene, endogene $\text{CO}_2$ Produktionsrate von Schoeller et al. (1980) mit 300 mmol/ $\text{m}^2/\text{h}$

$$\frac{Z \times M \times n}{M \times 100}$$

D	$^{13}\text{C}$ -Dosis [mmol]
n	Anzahl der $^{13}\text{C}$ -markierten Kohlenstoffatome
Z	Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid und Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]Azetat-Zufuhr 10 mg bzw. 1 mg
M	$^{13}\text{C}$ -Markierung im Harnstoff des Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureids und im Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat
MG	Molekulargewicht von Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid 403,4 g/ mol Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat 83,0 g/ mol

$(^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{Std.}}$	Isotopenverhältnis vom $\text{CO}_2$ -Standardgas gegen Pee Dee Belemnite Weltstandard 0,0112372
---	---

Neben den reinen Isotopen gibt es auch Isotopengemische, deren genaue Zusammensetzung durch den Vergleich mit internationalen Standards, in denen das korrekte Isotopenverhältnis festgelegt ist, geprüft wird. Für das von uns verwendete  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Gemisch ist der Pee Dee Belemnite der internationale Vergleichsstandard. Dabei ist das Richtmaß das Kalziumkarbonatgestein des Donnerkeils (Belemnitella americana) der Pee Dee Region in South Carolina, welches einst als negatives Standardmaß definiert wurde (Boutton et al.; 1988).

Andere Isotopengemische wie  $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$  werden z.B. gegen Luft abgeglichen und  $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$  gegen Standard Mean Ocean Water (SMOW).

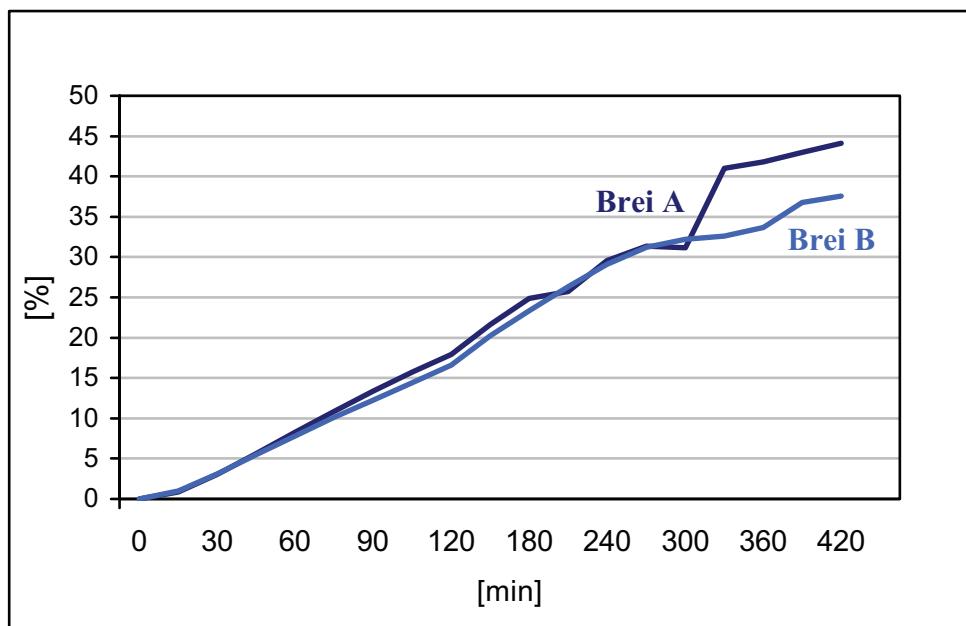


Abb.5: Mittlere, kumulative prozentuale  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationen in der Exspirationsluft für Brei A und B nach Tracergabe

Die Abbildung 5 veranschaulicht die mittleren, prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationen in der Ausatemluft aller Säuglinge nach der Gabe des Tracers Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]Azetat für Brei A und Brei B zu Beginn der Nahrungspassage.

Ausgehend von dieser grafischen Darstellung wird die HWZME geometrisch ermittelt, durch die Halbierung der kumulativen, prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate, wie es in Abbildung 6 dargestellt ist. Dabei wird der niedrigste DOB-Wert vor dem Wiederanstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in der Exhalationsluft im zweiten Kurvenanteil (siehe Abbildung 8), ausgelöst durch die Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid-Spaltung im Zölkum, als 100% definiert. Orientierend an diesem Wert wird auf der y-Achse

der 50%-Wert abgelesen, auf die Kurve aufgetragen, von welcher man anschließend das Lot auf die x-Achse fällt, was der geometrisch ermittelten HWZME entspricht.

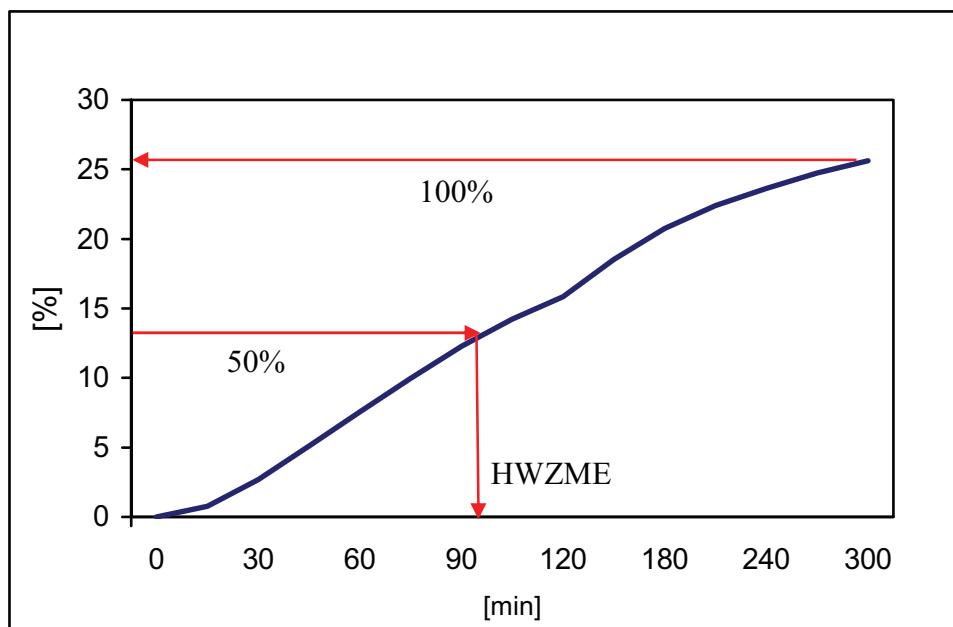


Abb. 6: Schematische Darstellung der geometrischen Ermittlung der HWZME

#### 5.7.4 Statistische Auswertung

Unsere Untersuchungen beinhalten voneinander unabhängige Stichproben. Auf Grund des kleinen Probandenumfangs ist nicht von einer Normalverteilung auszugehen. Somit wurde für alle statistischen Erhebungen auf den U-Test von Mann und Whitney für unverbundene Stichproben zurückgegriffen. Weiterhin sind für alle Werte das arithmetische Mittel, der Median und eine Range (Spannweite) angegeben, die in der Berücksichtigung sehr kleiner Stichprobenanzahlen angewandt werden müssen (Kundt und Krentz, 2002).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse nahmen wir retrospektiv eine Einteilung nach ermittelten Messergebnissen, sowie nach dem Lebensalter der Studienteilnehmer vor. Eine genaue Darstellung der einzelnen Gruppen ist der Tabelle 3 des Ergebnisteils zu entnehmen.

## 6 Ergebnisse

Bei 16 gesunden Säuglingen ermittelten wir mittels nichtdispersiver Infrarotspektroskopie die:

- DOB - Werte im Verlauf der Magenentleerung und der orozökalen Transitzeit,
- Halbwertszeit der Magenentleerung und
- orozökale Transitzeit.

Des Weiteren ermöglichten die Untersuchungsergebnisse eine:

- Zuordnung der Transitzeiten nach Lebensalter,
- Aufschlüsselung der Nahrungszusammensetzungen für die einzelnen Untersuchungstage,
- Gegenüberstellung von Ballaststoffgehalt der Tagesmahlzeiten und der HWZME sowie der OZTZ.

Alle Messwerte für die HWZME und die OZTZ wurden vergleichend für zwei unterschiedliche Milch-Getreide-Breie bestimmt. Von insgesamt 18 Untersuchungsteilnehmern war es bei zwei Probanden nicht möglich, die Messungen zu beenden, da ein Elternpaar die Testreihe nach dem ersten Untersuchungstag abbrach, während der zweite Proband die Mund-Nase-Maske nicht tolerierte und somit keine Werte erhoben werden konnten. Einzelwerte dieser Teilnehmer werden in unseren Berechnungen nicht weiter berücksichtigt.

Vor der Tracermarkierung wurde von allen Studienteilnehmern vor jedem Untersuchungstag ein Leerwert gemessen. Die  $^{13}\text{CO}_2$  Häufigkeit lag dabei zwischen -19,4 und -25,2 ‰ und betrug im Mittel -23,3 ‰.

Der vom Leerwert berechnete Mittelwert wurde für den jeweiligen Probanden als Baseline-Wert definiert. Die Differenz zwischen Baseline-Wert und den einzelnen Mittelwerten der folgenden Messwerte nach Tracergabe bezeichnet die DOB-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Der Anhang C-1 und C-2 bieten eine genaue Auflistungen der DOB-Werte der einzelnen Studienteilnehmer für Brei A und Brei B.

### 6.1 DOB-Werte im Verlauf der Tagesbeobachtungen

Stellt man die Mittelwerte der gesamten  $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung als DOB-Werte für Brei A dar, so erhält man die in Abbildung 7 gezeigte Ansicht.

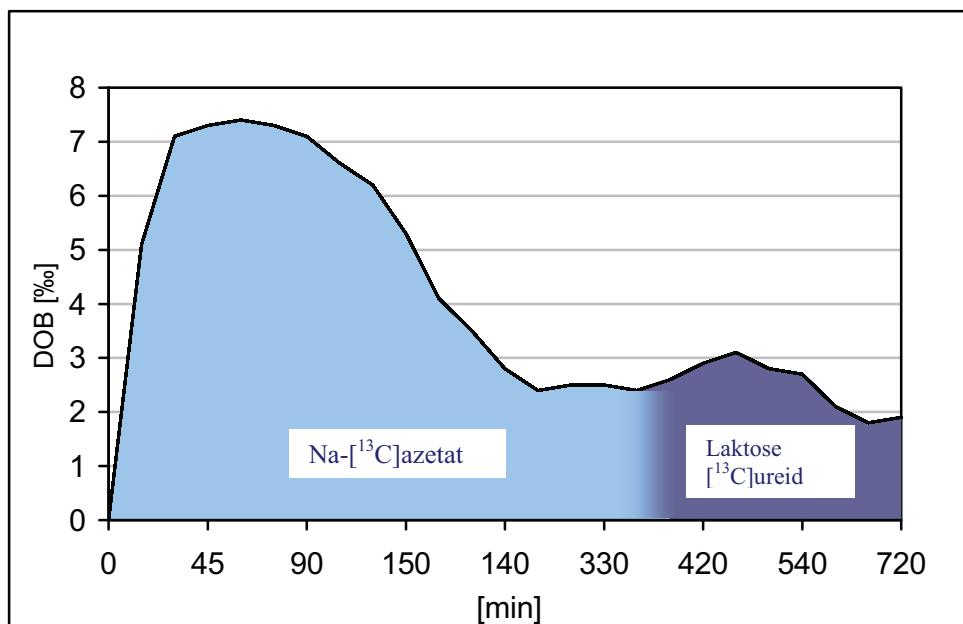


Abb. 7: Graphische Darstellung der mittleren DOB-Werte aller Probanden für Brei A

Die Mittelwertkurve zeigt einen deutlichen Anstieg im ersten Kurvenabschnitt, der den Abbau von Na-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat widerspiegelt. Der zweite Kurvenabschnitt lässt nur einen geringen Wiederanstieg des Grafen von circa 1 DOB erkennen, kennzeichnend für die Spaltung des Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureids im Zökum nach Aufnahme des herkömmlichen Milch-Kinder-Breis.

Die Mittelwerte der DOB-Daten für Brei B ergeben die Kurve der Darstellung 8. Auch hier ist ein deutlicher Anstieg im ersten Kurventeil für die Magenentleerung zu erkennen. Ein Wiederanstieg im zweiten Abschnitt ist geringfügig mit 0,5 DOB ersichtlich.

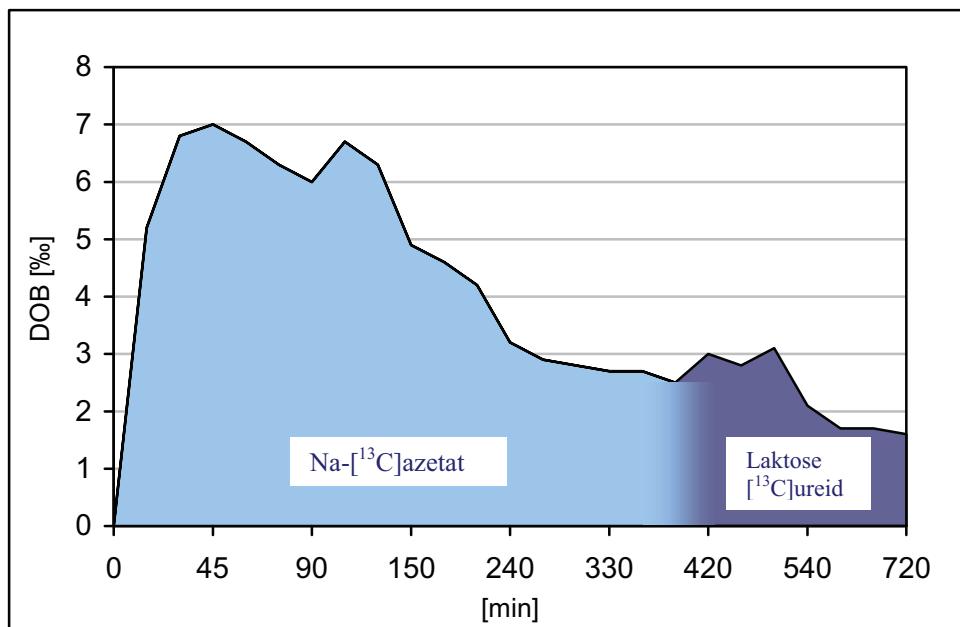


Abb. 8: Graphische Darstellung der mittleren DOB-Werte aller Probanden für Brei B

Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit der Einzelmesswerte zu erlangen, wurden Gruppen bezüglich der eingetretenen Messergebnisse gebildet, was die Tabelle 3 und der Anhang A-2.1, A-2.2 und A-2.3 veranschaulichen.

Von 16 Probanden konnten sechs Ergebnispaare gewonnen werden. Diese Probanden lieferten jeweils für Brei A als auch Brei B Messwerte sowohl für die Magenentleerung als auch für die OZTZ. Die zugehörigen Ergebnisse wurden in der Folge als Gruppe 1 zusammengefasst. Bei vier Studienteilnehmern waren die HMZME für Brei A und Brei B zu verzeichnen, jedoch konnte die OZTZ nur für Brei B ermittelt werden. Diese Messwerte sind in der Gruppe 2 gegenüber gestellt. Weitere sechs Probanden zeigten abermals Messwerte für die HWZME von Brei A und Brei B, aber weder für Brei A noch für Brei B eine OZTZ. Diese Ergebnisse berücksichtigt die Gruppe 3.

Die genauen Ergebnisse aller Transitzeiten können Tabelle A-2 des Anhangs entnommen werden.

	Mittlere HWZME Brei A [min]	Mittlere OZTZ Brei A [min]	Mittlere HWZME Brei B [min]	Mittlere OZTZ Brei B [min]	n	Mittleres Alter [Monate]
Gruppe 1	107,5	350	117	390	6	10,5
Gruppe 2	97,5	-	108,75	405	4	9,25
Gruppe 3	117,5	-	112,5	-	6	9

Tab. 3: Gruppeneinteilung nach erhobenen Messdaten

## 6.2 Ergebnisse der Halbwertszeit der Magenentleerung

### 6.2.1 Halbwertszeit der Magenentleerung aller Probanden

Die HWZME für Brei A als auch für Brei B konnte wie bereits erwähnt bei allen Säuglingen, bis auf Ausnahme eines Probanden, wegen eines Gerätefehlers, bestimmt werden. Unabhängig von der Gruppeneinteilung sind alle Messergebnisse der HWZME für beide Breie in Abbildung 9 gegenübergestellt. Bei fünf Studienteilnehmern zeigt Brei A mit 90 bis 180 Minuten eine verzögerte Magenentleerung. Fünf Probanden weisen identische HWZME jeweils 90, 105 und 120 Minuten auf, während bei weiteren fünf Säuglingen der ballaststoffreichere Brei B mit 150 Minuten länger im Magen gespeichert wurde.

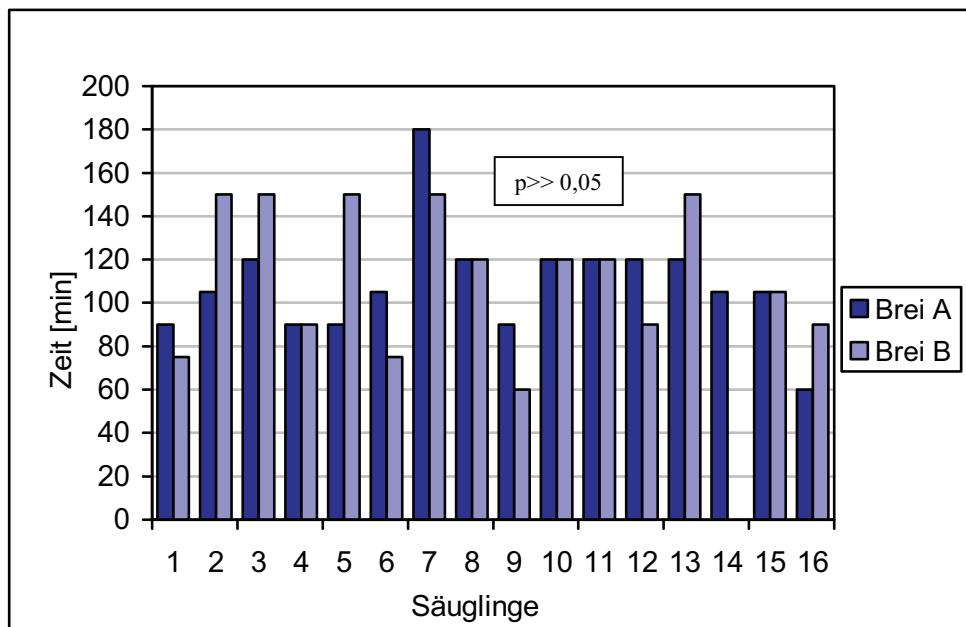


Abb. 9: Graphische Darstellung der HWZME für Brei A und Brei B aller Probanden

Aus der Abbildung 10 geht hervor, dass im Vergleich der mittleren HWZME aller Probanden Brei B mit 113 Minuten nur eine geringe, nicht signifikante Verlängerung der Magenverweildauer gegenüber dem herkömmlichen Brei A mit 109 Minuten aufweist.

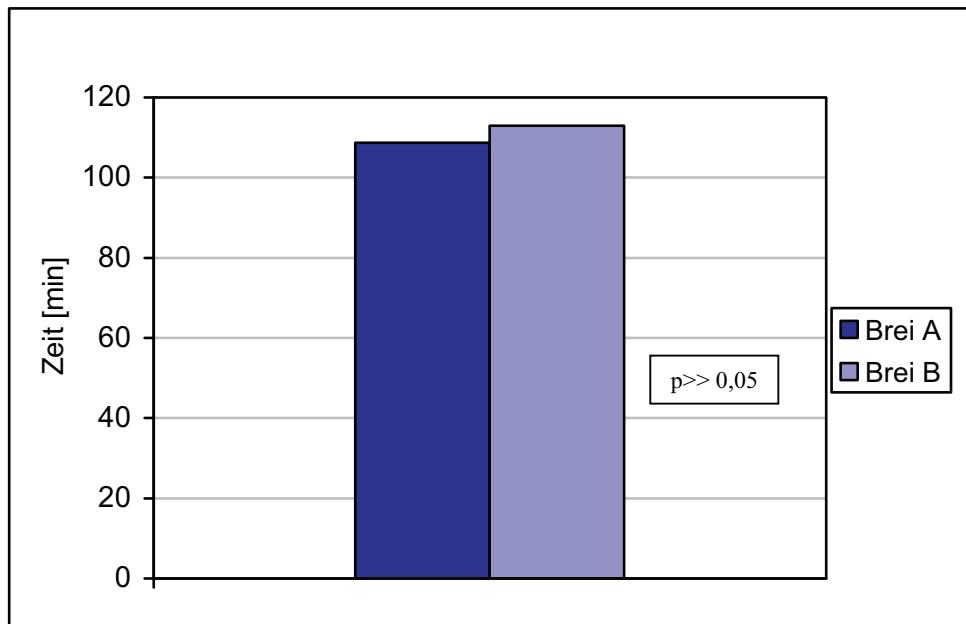


Abb. 10: Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B aller Probanden

### 6.2.2 Halbwertszeit der Magenentleerung für Gruppe 1

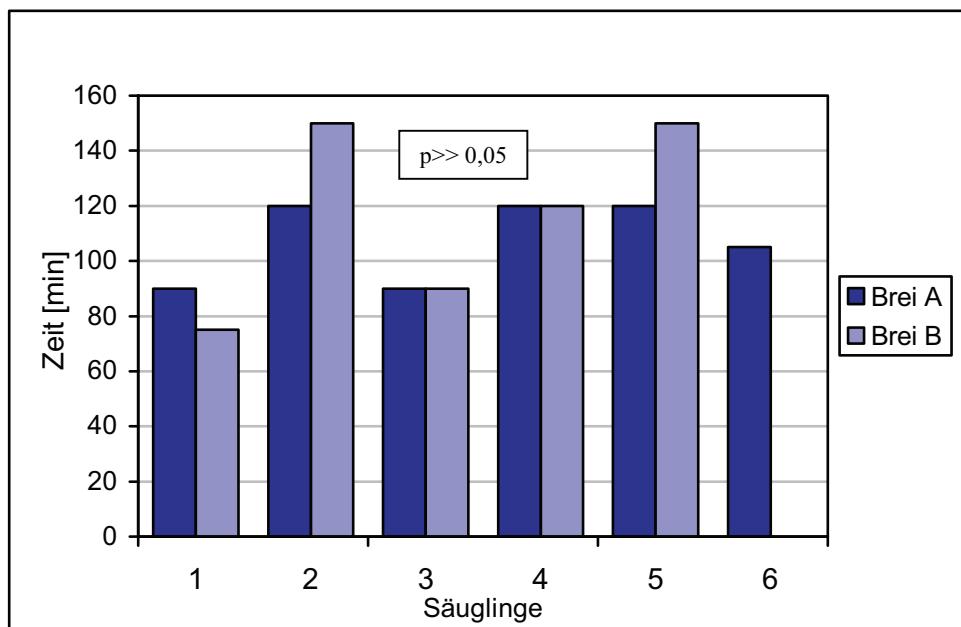


Abb. 11: Graphische Darstellung der HWZME von Brei A und Brei B in Gruppe 1

Die Abbildung 11 verdeutlicht die Differenzen der HWZME von Brei A und Brei B, jeweils aber nur für die sechs Probanden, bei denen komplette Testergebnisse von beiden Untersuchungstagen vorliegen. Bei einem Säugling verblieb Brei A länger im Magen als Brei B (90 Minuten gegenüber 75 Minuten). Bei weiteren zwei Studienteilnehmern wies der ballaststoffreiche Milchbrei entgegen dem herkömmlichen Brei eine verzögerte Magenverweildauer auf (jeweils 150 Minuten gegenüber 120 Minuten). Gleiche HWZME wurden bei zwei Kindern ermittelt mit jeweilig 90 und 120 Minuten. Für einen Säugling blieben Messergebnisse für die Magenentleerung von Brei B wegen eines Gerätefehlers aus. Die Gegenüberstellung der mittleren HWZME für diese Untersuchungsgruppe 1 wird in Abbildung 12 illustriert.

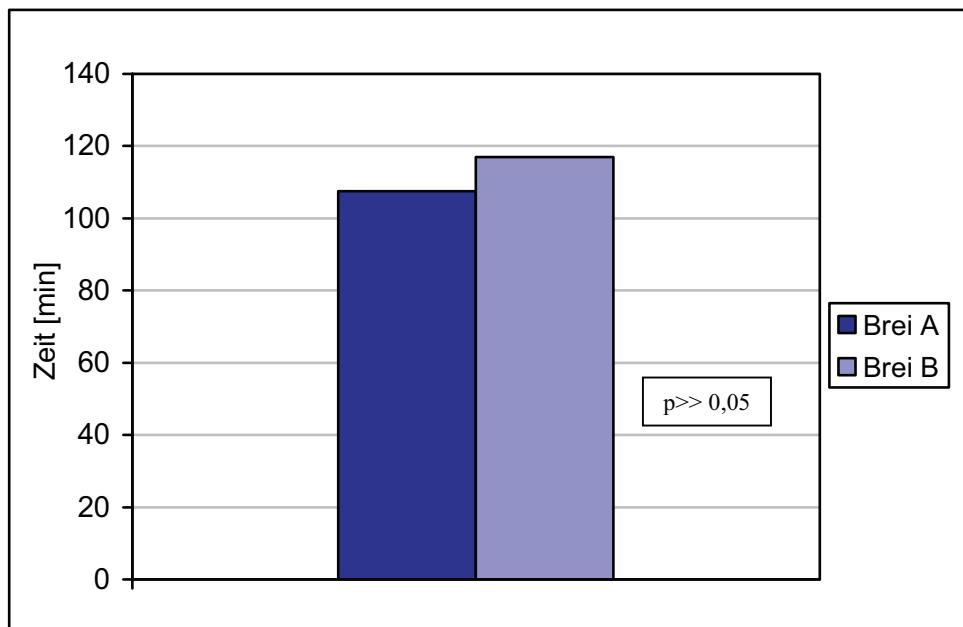


Abb.12: Graphische Darstellung der Mittleren HWZME von Brei A und Brei B der Gruppe 1

Aus Abbildung 12 wird ersichtlich, dass die mittleren HWZME von Brei A mit 107,5 Minuten im Vergleich zur mittleren HWZME von Brei B mit 117 Minuten für eine abermals nicht signifikante, aber verlängerte Magenverweildauer von fast 10 Minuten spricht.

#### 6.2.3 Halbwertszeit der Magenentleerung für Gruppe 2

Da die Probandenzahlen der Gruppe 2 und 3 sehr gering sind, werden hier nur die mittleren HWZME gegenübergestellt. Die genauen Messergebnisse können dem Anhang A-2.2 und A-2.3 entnommen werden.

Wie die Darstellung 13 zeigt, ist in Gruppe 2 eine Verlängerung der mittleren HWZME für den ballaststoffangereicherten Kindergrieß mit 109 Minuten gegenüber 97,5 Minuten für den herkömmlichen Milch-Brei zu verzeichnen.

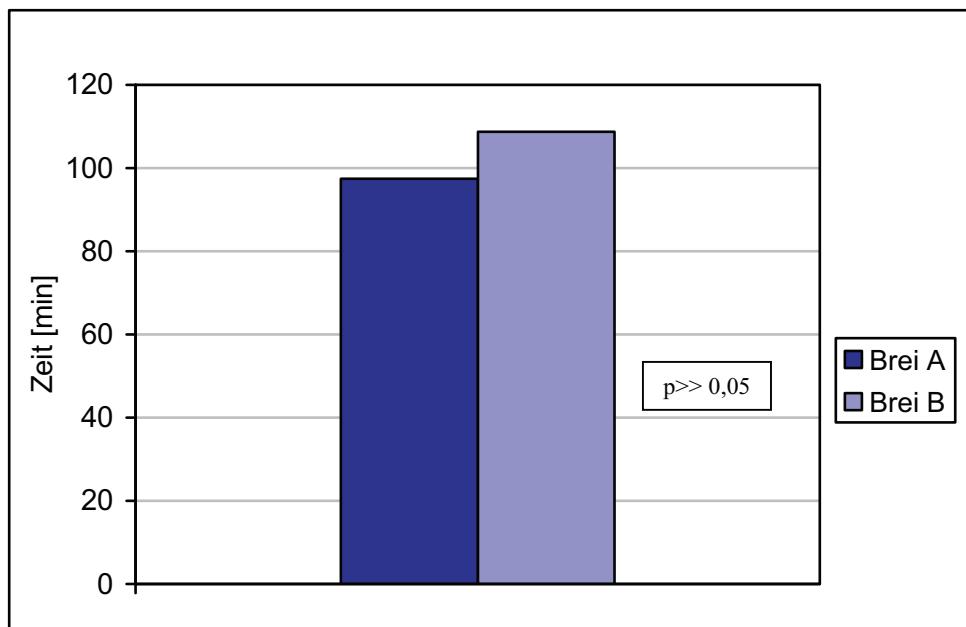


Abb. 13: Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B der Gruppe 2

#### 6.2.4 Halbwertszeit der Magenentleerung für Gruppe 3

Gegenteiliges ist aus der Abbildung 14 ersichtlich. Hier zeigt Brei A mit 117,5 Minuten eine Verzögerung der Magenentleerung gegenüber Brei B mit 112,5 Minuten.

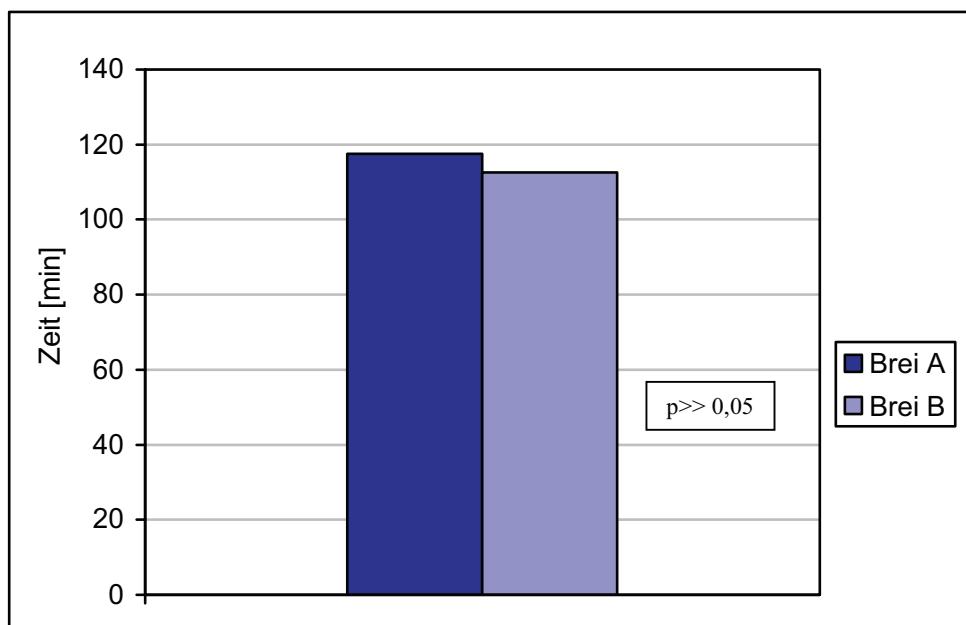


Abb.14: Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B der Gruppe 3

### 6.3 Ergebnisse der orozökalen Transitzeit

Da orozökale Transitzeiten im Wesentlichen in Gruppe 1 zu messen waren, werden nur diese Ergebnisse hier grafisch dargestellt. Die Einzelergebnisse der anderen Gruppen sind in Anhang A-2.2 und A-2.3 gegenübergestellt.

#### 6.3.1 Orozökale Transitzeit für Gruppe 1

Die folgende Abbildung 15 zeigt den Vergleich der OZTZ von beiden Breien für die Säuglinge aus Gruppe 1. Dabei wird deutlich, dass Brei A bei zwei Probanden eine längere Magen-Darm-Passagezeit (300 und 390 Minuten) aufwies, während bei drei der Kinder gegenteiliges durch den ballststoffreicherem Kindergrieß (360 bis 660 Minuten) hervorgerufen wurde. Ein Studienteilnehmer zeigte für beide Breie identische Transitzeiten von 300 Minuten.

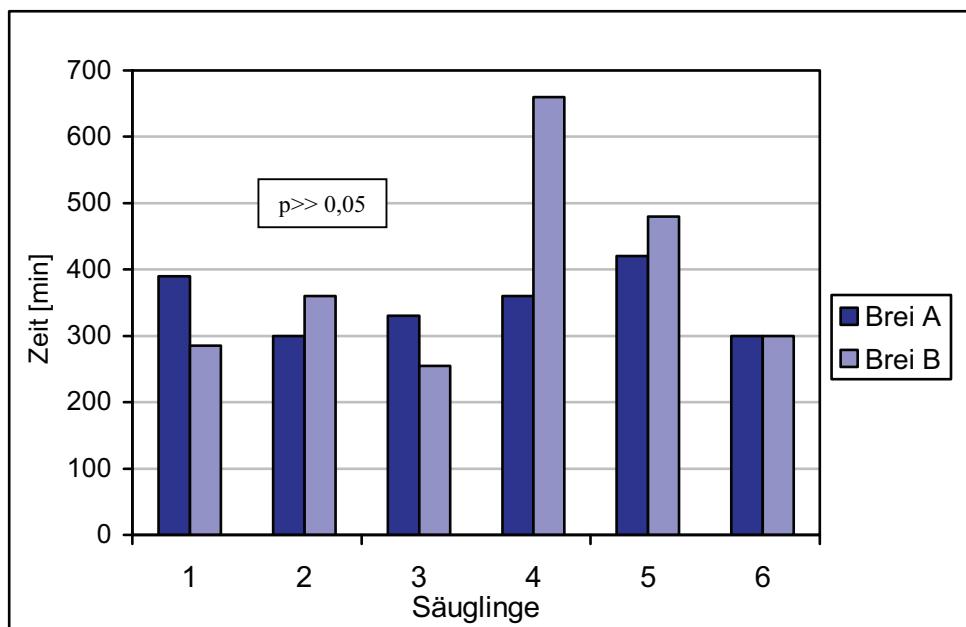


Abb. 15: Graphische Darstellung der OZTZ von Brei A und Brei B in Gruppe 1

Stellt man die mittleren OZTZ gegenüber (Abbildung 16), so wird daraus ersichtlich, dass Brei B mit einer mittleren OZTZ von 390 Minuten gegenüber Brei A mit 350 Minuten länger für eine Passage vom Mund bis zum Zökum benötigte. Signifikante Unterschiede konnten auch hier nicht bestätigt werden.

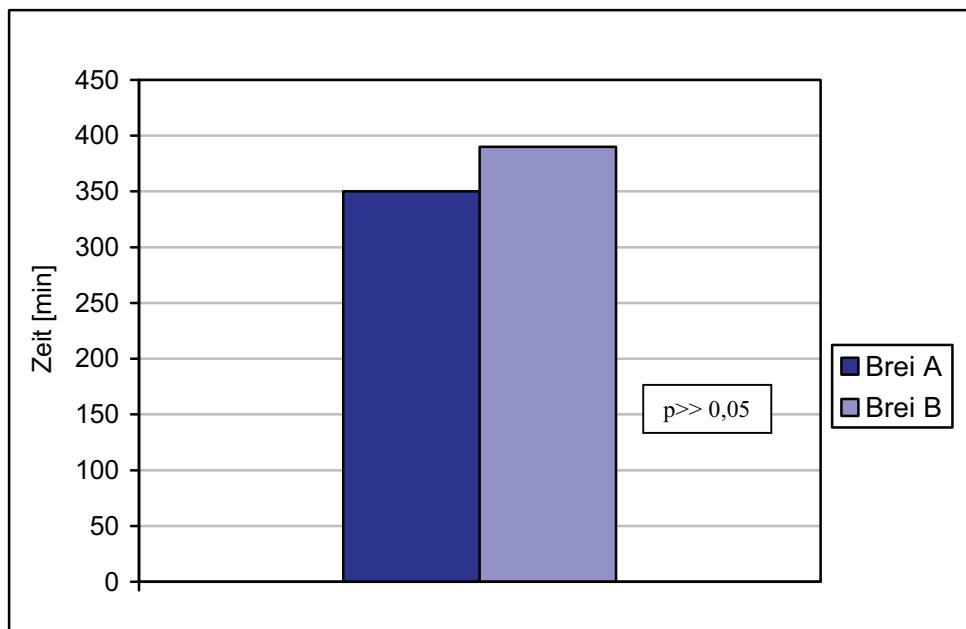


Abb. 16: Graphische Darstellung der mittleren OZTZ für Brei A und Brei B in Gruppe 1

#### 6.4 Vergleich der Transitzeiten nach Lebensalter

Da die Altersspanne zwischen 6 und 15 Monaten hinsichtlich des Vergleiches der Transitzeiten sehr groß ist, wurde eine zweite Gruppeneinteilung bezüglich des Lebensalters vorgenommen. Säuglinge zwischen dem 6. und 8. Lebensmonat bildeten dabei eine Gruppe. Die Studienteilnehmer im Alter von 9 bis 11 Monaten, sowie alle Kinder über 12 Monate wurden zwei weiteren Gruppen zugeteilt. Die Einteilung der Gruppen ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

Gruppe	Komplette Messdaten (HWZME und OZTZ)	n	Alter [Monate]	Mittlere HWZME Brei A [min]	Mittlere OZTZ Brei A [min]	Mittlere HWZME Brei B [min]	Mittlere OZTZ Brei B [min]
6. bis 8. Monat	keine	4	7,25	116,25	-	108,75	-
9. bis 11. Monat	5	10	9,9	108	342	115	405
> 12 Monate	1	2	13,5	97,5	-	112,5	382,5

Tab. 4: Gruppeneinteilung nach Lebensmonaten

#### 6.4.1 Vergleich der Halbwertszeit der Magenentleerung nach Lebensalter

Abbildung 17 veranschaulicht, dass die Kinder zwischen sechs und acht Monaten Brei A mit 116 Minuten länger im Magen speicherten als den neuen ballaststoffreichen Milch-Getreide-Brei mit 109 Minuten. Hingegen verweilte in der Altersgruppe der 9 bis 11 Monate alten Säuglinge der neue Kindergrieß mit 115 Minuten verglichen mit 108 Minuten des herkömmlichen Breis länger im Magen. Gleches trifft auf die ältesten Kinder zu, wobei Brei A eine HWZME von 97,5 Minuten und Brei B von 112,5 Minuten aufwies. Dabei wird deutlich, dass mit zunehmendem Lebensalter sich die durchschnittliche Magenentleerungszeit um einige Minuten verkürzt, wenn auch ohne Signifikanz. Eine Auflistung der genauen Einzelwerte enthält der Anhang B-1, B-2 und B-3.

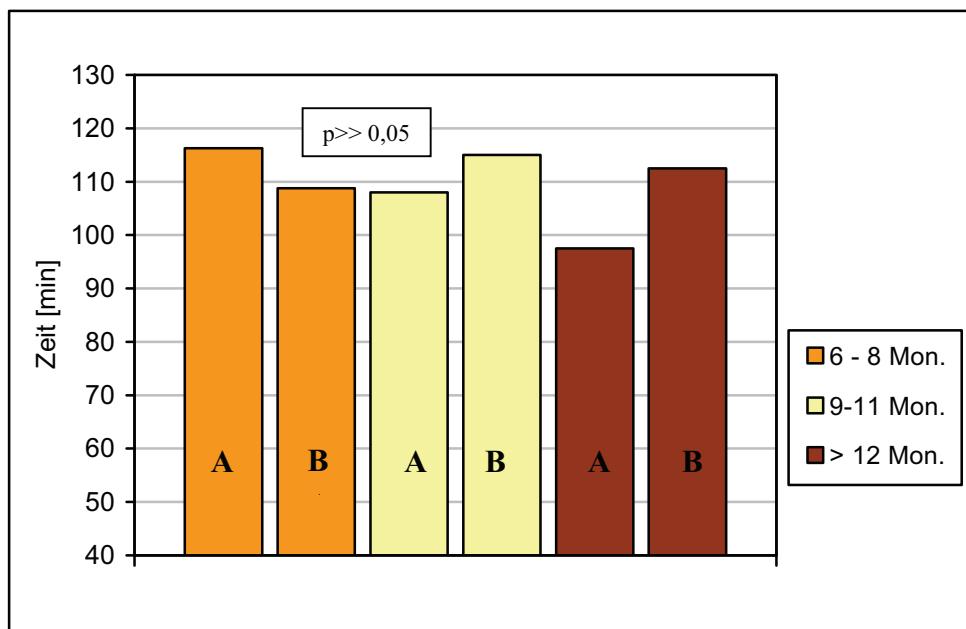


Abb. 17: Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B unterteilt nach Lebensmonaten; A = Brei A; B = Brei B

#### 6.4.2 Vergleich der orozökalen Transitzeit nach Lebensalter.

Bei den Säuglingen zwischen sechs und acht Monaten konnten bis auf Einzelwerte, die nicht grafisch dargestellt sind, keine OZTZ gemessen werden. In der zweiten Altersgruppe betrug die Passagezeit für den ballaststoffreichen Milch-Getreide-Brei im Mittel 405 Minuten und für den herkömmlichen Milchbrei 342 Minuten. Bei den

über 12 Monate alten Kindern konnten nur für Brei B eine mittlere OZTZ von 382,5 Minuten gemessen werden. Messergebnisse für Brei A blieben bis auf einen Einzelwert aus (Abbildung 18).

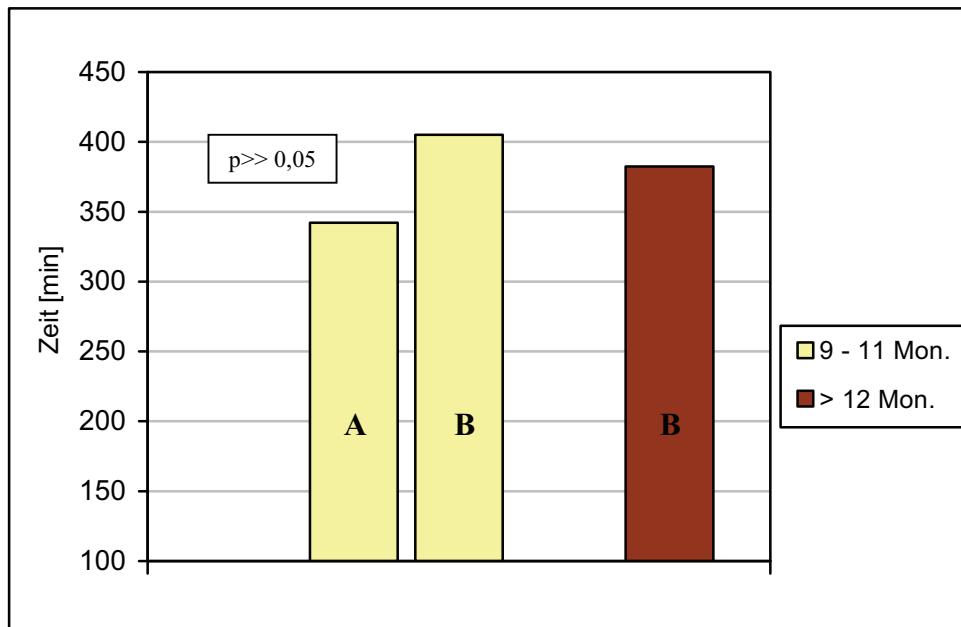


Abb. 18: Graphische Darstellung der OZTZ für Brei A und Brei B unterteilt nach Lebensmonaten  
A= Brei A, B = Brei B

## 6.5 Nährstoffgehalt der Nahrung am Untersuchungstag

Mit Unterstützung der Firma Hipp war es uns möglich, neben den Passagezeitmessungen gleichzeitig eine Nährstoffanalyse anfertigen zu lassen. An den einzelnen Beobachtungstagen wurden genaue Ernährungsprotokolle für jeden Probanden geführt. Die Art und Menge der einzelnen Frühstücks-, Zwischen- und Mittagsmahlzeiten, sowie die Kaffee- und Abendmahlzeit wurden festgehalten, so dass anhand dieser Daten eine Auflistung der gesamten Nährstoffe an den Untersuchungstagen für die jeweiligen Breie angefertigt werden konnte. Dazu wurden der Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettgehalt und außerdem der Energieanteil und die Menge an aufgenommenen Ballaststoffen errechnet. Die Tabelle D-1 des Anhangs gibt eine detaillierte Aufstellung der Ernährung der einzelnen Studienteilnehmer für die jeweiligen Untersuchungstage und die untersuchten Breinahrungen wieder, wobei Tabelle D-2 und D-3 des Anhangs die berechneten Nährstoffwerte der jeweiligen Milch-Breie direkt gegenüberstellen.

Das folgende Diagramm in Abbildung 19 stellt eine Zusammenfassung der Nährstoffaufnahme aller Probanden am Untersuchungstag für Brei A dar. Die Säuglinge nahmen insgesamt Nahrung mit einem durchschnittlichen Energiewert von 635,31 kcal zu sich. Die Kinder aßen im Durchschnitt 17,03 g Eiweiß, 17,01 g Fett, 103,64 g Kohlenhydrate und 5,4 g Ballaststoffe.

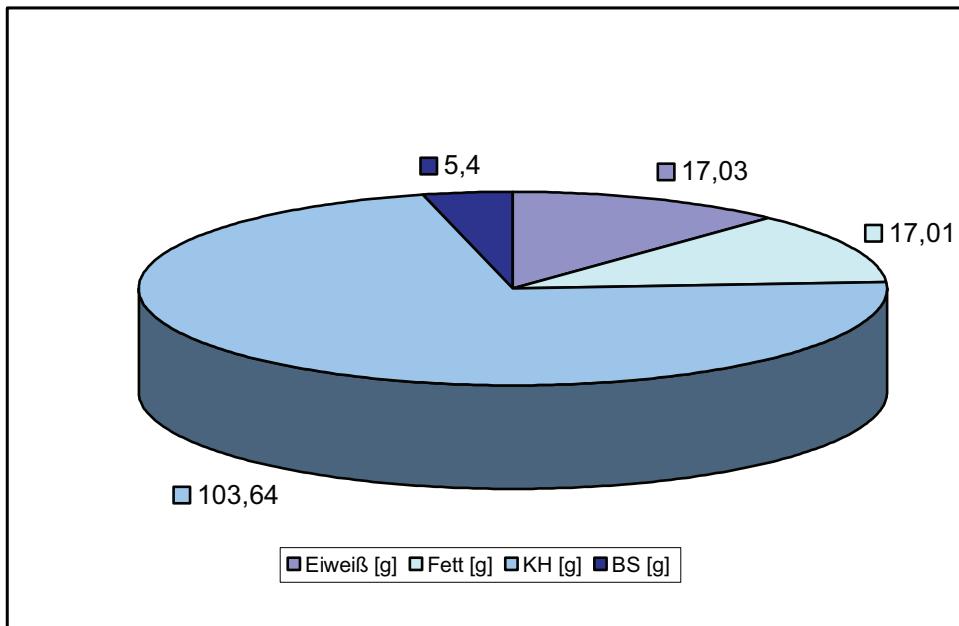


Abb. 19: Gesamtnährstoffgehalt am Untersuchungstag für Brei A  
KH = Kohlenhydrate, BS = Ballaststoffe

Vergleicht man diese Werte mit der Ernährung an den Tagesbeobachtungen für Brei B wird ersichtlich, dass der Gesamtenergiegehalt mit 639,13 kcal nur geringfügig höher lag. Der Eiweißgehalt betrug mit 16,5 g auch nur einen unerheblichen Unterschied gegenüber 17,3 g am Untersuchungstag für Brei A. Der Fettgehalt mit 23,7 g und die Kohlenhydrataufnahme mit 106 g zeigten für diesen Beobachtungstag geringfügig höhere Werte. Die Ballaststoffzufuhr steigerte sich während der Tagesbeobachtung mit dem ballaststoffreicherem Milch-Getreide-Brei im Mittel auf 6,25 g Ballaststoffe im Vergleich zu den Untersuchungen für den herkömmlichen Kindergrieß mit durchschnittlich 5,4 g pro Beobachtungsteilnehmer (siehe Abbildung 20).

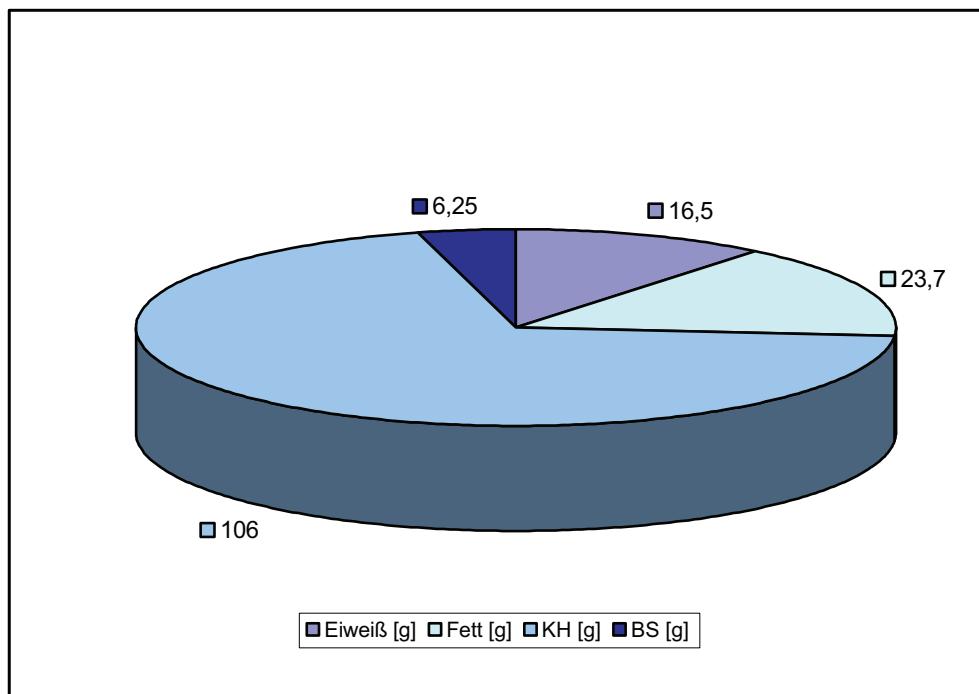


Abb. 20: Gesamtnährstoffgehalt am Untersuchungstag für Brei B  
KH = Kohlenhydrate, BS = Ballaststoffe

## 6.6 Gegenüberstellung des Ballaststoffgehaltes der Nahrung und der Halbwertszeit der Magenentleerung

Betrachtet man nun separat den Ballaststoffgehalt der einzelnen Breinahrungen bezüglich der Transitzeiten betrug für herkömmlichen Kindergrieß die mittlere HWZME 109 Minuten bei Ballaststoffwerten von 5,4g. Beim neuen Milch-Getreide-Brei erbrachten die Messungen eine mäßige Verlängerung der Magenentleerungszeit von durchschnittlich 113 Minuten bei einem höheren Ballaststoffgehalt von 6,25 g (Abbildung 21).

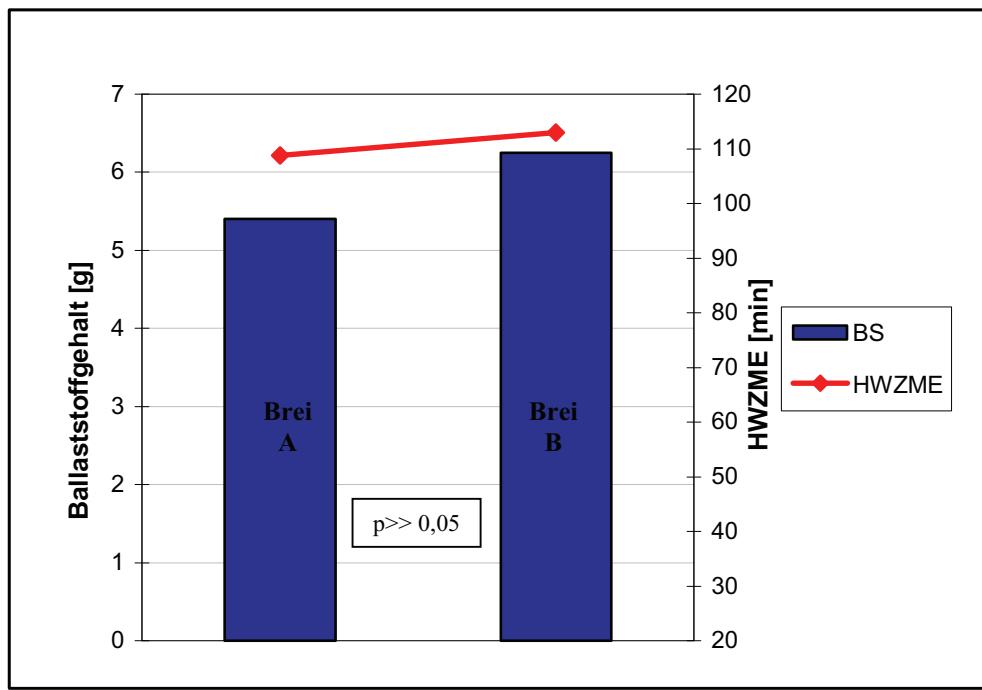


Abb. 21: Gegenüberstellung von HWZME und Ballaststoffgehalt für Brei A und Brei B  
BS = Ballaststoffe

### 6.7 Gegenüberstellung des Ballaststoffgehaltes der Nahrung und der orozökalen Transitzeit

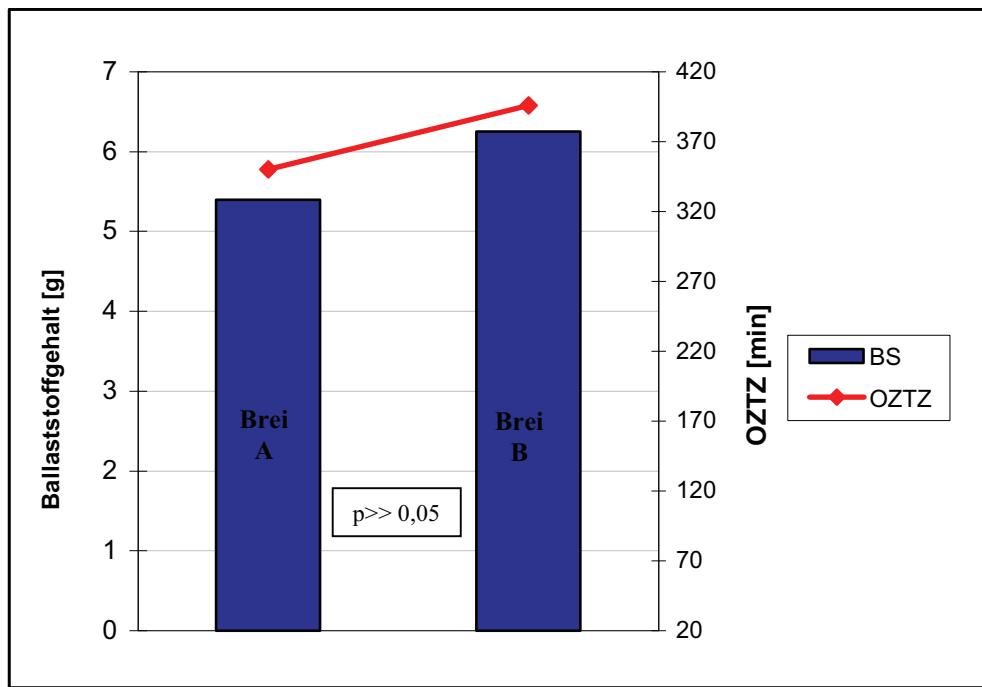


Abb. 22: Gegenüberstellung von OZTZ und Ballaststoffgehalt für Brei A und Brei B  
BS = Ballaststoffe

Eine Gegenüberstellung des Ballaststoffgehaltes mit der OZTZ beschreibt für den herkömmlichen Brei A eine mittlere OZTZ von 350 Minuten bei Ballaststoffwerten von 5,4 g, während für den neu entwickelten Getreide-Brei bei gleichzeitiger Steigerung des Ballaststoffgehaltes auf 6,25 g eine deutliche Verlängerung der OZTZ auf 390 Minuten festgestellt werden (Abbildung 22).

## 7 Diskussion

Da Ess- und Ernährungsgewohnheiten überwiegend bereits im Kleinkindalter geprägt werden, können Gewöhnung und Erziehung eine gesunde Ernährung fördern (Müller-Teichner und Exl, 1998). Durch Vermeidung der Gewöhnung an sehr süßen oder salzigen Geschmack könnte so z.B. hohem Zucker- und Salzkonsum entgegengewirkt werden. Folglich soll die Etablierung neuer Geschmacksrichtungen wie Vollkornprodukte, Obst und Gemüse schon die frühe Prägung für eine naturgemäße und ausgewogene Ernährung unterstützen und somit ernährungsbedingten Zivilisationskrankheiten wie der Koronaren Herzkrankheit vorbeugen (Youssef et al., 2002; Viikari et al., 2004). Demgemäß wächst der Wunsch nach frischen Lebensmitteln aus biologischem Anbau, der vornehmlich Eltern bei der Ernährung ihrer Kinder beschäftigt. Somit ist eine kontinuierliche Kontrolle und Verbesserung der Breinahrung grundlegend für einen optimalen Start in ein gesundes Leben.

In der derzeitigen Literatur gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit Beikost in Zusammenhang mit gesunder Ernährung des Säuglings beschäftigen. Gerade Untersuchungen zum Einfluss von Ballaststoffen auf die Magen-Darm-Aktivität bei Kleinkindern liegen bis heute noch eher im Hintergrund medizinischer Forschung. In dieser Studie gelang es uns mit Hilfe stabil isotop markierter Tracersubstanzen die gastrointestinale Motilität nach Breikostgabe zu quantifizieren. Ferner gewannen wir einen Einblick bezüglich der unterschiedlichen Transitzeiten, hervorgerufen durch eine Ballaststoffanreicherung in der Kindernahrung.

In dieser Studie wurden prospektive, randomisierte und kontrollierte Messungen durchgeführt. Jeder Studienteilnehmer erhielt sowohl den herkömmlichen, als auch den ballaststoffreichen Milchbrei unter annähernd gleichen Untersuchungsbedingungen, so dass ein direkter Vergleich vorgenommen werden konnte.

### 7.1 Patienten

Die Altersgrenze mit sechs Monaten wurde durch die Altersbeschränkung der Kinderbreie vorgegeben, die ab dem 6. Monat durch die Firma Hipp empfohlen werden. Überdies wird nach Van Den Driessche et al. (2000) eine Verwendung des

Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid-Atemtests erst ab dem 8. Lebensmonat angeregt, da vorher die intestinale Mikroflora noch nicht entsprechend ausgereift sein soll und demzufolge eine Verstoffwechselung des Laktoseureids nicht stattfinden kann.

Bei allen Kindern handelte es sich um stoffwechselgesunde, nicht allergiegefährdete und infektionsfreie Probanden. Eine ärztliche Untersuchung unmittelbar vor dem Untersuchungsbeginn bestätigte nochmals die Eignung für die Studienteilnahme. Damit konnte eine Beeinflussung der Transitzeitmessungen durch Magen-Darminfekte oder andere Krankheitserscheinungen ausgeschlossen werden.

Bei 4 der 16 untersuchten Säuglinge handelt es sich um Frühgeborene mit einem mittleren Gestationsalter von 29 Schwangerschaftswochen (SSW) (26.- 34. SSW) und einem mittleren Geburtsgewicht von 1345 g (1040g - 1970g). Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren die Kinder zwischen 10 und 15 Monaten, körperlich und geistig gesund und erhielten bereits Breikost und feste Nahrung, die und genau wie bei Termingeborenen zwischen dem vierten bis sechsten Lebensmonat eingeführt wird (Trachtenbarg und Golemon, 1998). Daher können die erhobenen Transitzeiten dieser Kinder ebenfalls als aussagekräftig angesehen werden.

Da die Testmahlzeit die erste Nahrung des Tages für Kinder war, konnte sichergestellt werden, dass nur der zu testende Brei und keine andere Flüssig- oder Festnahrung markiert und damit beobachtet wurde. Mindestens eine Stunde nach der Breizufuhr sollten die Säuglinge möglichst keine Flüssigkeiten zu sich nehmen, um eine Einflussnahme auf die Magenverweildauer zu minimieren.

Während des Untersuchungszeitraumes verweilten die Säuglinge unter ständiger Beobachtung des Studienbetreuers. Nicht mit dem Studienablauf vereinbare Auffälligkeiten und Unwohlsein der Kinder hätten zum sofortigen Abbruch der Untersuchungen geführt. Die Atemgaskollektion mittels Mund-Nase-Maske konnte von den Säuglingen gut toleriert werden, bis auf einen Probanden, der die Atemmaske völlig verweigerte und deshalb die Untersuchungen nicht beendet werden konnten. Bei keinem Studienteilnehmer waren bezüglich der Testnahrung Beschwerden oder Unbehagen festzustellen.

## 7.2 Methoden zur Messung der Magen-Darm-Motorik

Im Säuglings- und Kleinkindalter spielen und spielen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes eine bedeutende Rolle. Gerade Durchfallerkrankungen bestimmten noch vor einigen Jahrzehnten maßgeblich das Ausmaß der Säuglingssterblichkeit, was in vielen Entwicklungsländern auch heute noch der Fall ist. Speziell auf dem Gebiet der Diagnostik und Forschung im Bereich der pädiatrischen Gastroenterologie verzeichneten die letzten Jahrzehnte ständig Fortschritte und neue Erkenntnisse. Doch gerade für die spärlich erforschte Magenentleerung und die OZTZ im Säuglingsalter stehen keine einheitlich anerkannten Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Gerade in dieser Altersgruppe werden nicht-invasive und schonende Möglichkeiten der Diagnostik gesucht, die so wenig wie möglich das Wohlbefinden der Kinder beeinträchtigen sollen. Im Folgenden wird kurz auf die bereits unter 2.5 beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten eingegangen und deren Anwendbarkeit bezüglich unserer Untersuchungsmodalitäten diskutiert.

### 7.2.1 Radiologische Methoden

Anhand radiologischer Messungen können nur qualitative Aussagen über gastrointestinale Transitzeiten getroffen werden. Durch Verbesserung der Röntgengeräte und Optimierung der Kontrastmittel hat zum einen die Strahlenbelastung in den letzten Jahren deutlich abgenommen, jedoch sollte man gerade bei gesunden Säuglingen auf unnötige Kontrastmittel- und Strahlenbelastung verzichten, womit sich diese Methode für unsere Untersuchungen nicht eignet.

### 7.2.2 Magnetresonanztomographie

Obwohl bei dieser schonenden Methode sowohl Magenentleerung als auch das Sekretionsverhalten beurteilt werden können, ist der zeitaufwendige und von Kindern nur schwer tolerierbare Aufwand sehr hoch. Auch die Kostenintensivität ist als limitierender Faktor zu betrachten.

### 7.2.3 Sonographie

Die Aussagekraft dieser Methodik wurde durch Wedmann et al. (1990) bestätigt, der seine sonographischen Messungen an 15 gesunden Probanden mit szintigraphischen Messungen verglich und signifikante Ergebnisse ermittelte. Bei allen Untersuchungen wurde jedoch vornämlich flüssige Nahrung untersucht.

So sind die Nichtinvasivität, die einfache Verfügbarkeit und Akzeptanz der Sonographie von Vorteil, jedoch ist dieses Verfahren sehr von der Kompetenz und Erfahrung des Untersuchers beeinflusst. Eine Messung der OZTZ ist zudem schwer zu realisieren, womit sich auch dieses Verfahren nicht für die hier vorliegende Fragestellung eignet.

### 7.2.4 Kapseluntersuchungen

Diese Methode ist vor allem für Kinder durch die Invasivität und Strahlenbelastung ungeeignet um Aussagen über Transitzeiten zu treffen.

### 7.2.5 Radioszintigraphie

Bereits Mitte der 80er Jahre gelang es Read et al. (1986) simultane Messungen der Magenentleerung und der OZTZ von fester Nahrung mit signifikanten Ergebnissen zu erheben. Chew et al. (2003) verglichen  $^{12}\text{C}$ /  $^{13}\text{C}$ -Isotop-Atemtests mit der szintigraphischen Messmethode der Magenentleerung und kam zu dem Ergebnis, dass beide gleichwertige Methoden zur Untersuchung der Transitzeit darstellen. Bennink et al. (2004) zeigten, dass mit Halbierung der radioaktiven Dosis die Single-Photonen Emissions-Computer-Tomography (SPECT) - Untersuchung bei gleich bleibender Bildqualität und Messgenauigkeit das Strahlenrisiko gesenkt werden konnte. Auch die Arbeitsgruppe um Lin et al. (2005) erbrachte mit szintigraphischen Messungen sowohl repräsentative Werte für die Magenentleerung als auch die OZTZ.

Auch wenn szintigraphische Untersuchungen simultan für feste und flüssige Nahrungen einsetzbar sind, stellt die Strahlenbelastung den limitierenden Faktor dar, der den Einsatz dieser Methode bei Kindern und Schwangeren ethisch bedenklich gestaltet. Weiterhin sind Untersuchungen in kurzen Abständen nicht möglich oder liefern ungenaue Ergebnisse. Das Auffinden der so genannten „Region of Interest“ insbesondere der Ileozökalregion erfordert erfahrene und standardisierte

Untersucherbedingungen. Auch der Kosten- und Zeitfaktor ist eher nachteilig zu bewerten.

#### 7.2.6 Intubationsmethode

Eine Gegenüberstellung dieser invasiven Messmethode mit szintigraphischen Messungen bestätigt die Aussagekraft dieser Methodik (Beckers et al., 1992), jedoch auf Grund der Invasivität ist die Intubationsmethode für Untersuchungen an Kindern ungeeignet. Des Weiteren können keine Aussagen zur OZTZ gemacht werden. Manipulationen an der Magenwand können zudem zu einer Veränderung der gastrointestinalen Motilität führen.

#### 7.2.7 Blutproben

Diese sehr zeitaufwendige und teure Messvariante ist nicht zuletzt wegen ihrer Invasivität für pädiatrische Beobachtungen nicht zu empfehlen.

#### 7.2.8 Dynamische Atemgasanalysen

Dynamische Atemgasanalysen gewannen in den letzten Jahren für gastroenterologische Studien insbesondere im pädiatrischen Bereich an Bedeutung. und konnten szintigraphische Untersuchungsmethoden gleichwertig und ohne radioaktive Belastung ersetzen (Braden et al., 2004). Dabei handelt es sich dabei um nicht-invasive, wenig belastende und am Krankenbett einfach durchführbare Untersuchungen.

Der nicht-invasive Octanoat-Atemtest kommt bei Flüssig- und Festnahrung zum Einsatz. So bestimmte die Arbeitsgruppe um Maes (1995) die Magenentleerungszeit von 15 Kindern und neun Erwachsenen bei verschiedenkalorischer Nahrung und wies charakteristische Transitzeiten für beide Gruppen nach. Ein Jahr zuvor zeigte Maes et al. (1994), dass der Octanoat-Atemtest im Vergleich zur Szintigraphie valide und signifikante Ergebnisse für Fest- und Flüssignahrung liefern kann. Gleichermaßen wurde durch Sutton et al. (2003) bestätigt, die bei zwölf Probanden die Testnahrung sowohl mit [<sup>13</sup>C]-Octanoat und <sup>99m</sup>Tc-sulphur-Kolloid markierten und eine signifikante Korrelation für beide Magenentleerungszeiten bewiesen. Veereman-Wauters et al. (1996) stellten heraus, dass diese Messmethode sogar zur Bestimmung der Magenentleerung bei Frühgeborenen geeignet ist, bestätigt durch Van Den

Driessche et al. (1999), die diesen Atemtest zum Transitzeitenvergleich von Muttermilch und Formelnahrung nutzten. Da das Octanoat jedoch eine sehr starke und aggressive Säure ist, wurde in dieser Studie auf eine Anwendung bei Säuglingen davon Abstand genommen.

Auch mittels H<sub>2</sub>-Atemgastest konnten signifikante Ergebnisse für Transitzeitenmessungen erwiesen werden. Armbrecht et al. (1986) konnten mit dieser Methode, verglichen mit radiologischen Beobachtungen, annähernd gleiche Ergebnisse für die OZTZ ermitteln. Bald wurde jedoch belegt, dass H<sub>2</sub>-Atemtests von diversen intestinalen und extraintestinalen Faktoren beeinflusst werden. So zeigten Wilberg und dessen Mitarbeiter (1990) in einer Studie, dass die Transitzeit in Bezug zur Laktosedosis steht. Mit 10 g Laktulose wurde eine vierzigminütig längere Passagezeit als mit 20 g Laktose gemessen, so dass niedrige Dosen der Tracersubstanz als geeigneter für die Routinediagnostik erachtet wurden. Gleches bestätigte La Brooy et al. (1983). Im direkten Vergleich mit der Szintigraphie zeigten Sciarretta et al. (1994) zwar Übereinstimmungen bezüglich der Ergebnisse, jedoch müssen bei diesem Atemtest bestimmte Schwellenwerte und Zeitabstände für genaue Messwerte eingehalten werden. Verglichen mit dem Laktose-[<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]ureid - Atemtest wurde durch die Arbeitsgruppe um Wutzke (1997) eine Abweichung der Transitzeit von über einer Stunde ermittelt. Trotz der schonenden Messmethode ist der Wasserstoff-Atemtest durch genannte Einflussfaktoren, sowie starke interindividuelle Schwankungen in seiner Spezifität und Sensitivität eingeschränkt. So kann eine bakterielle Überbesiedlung zu einem verfrühten H<sub>2</sub>-Anstieg führen, der bei Malabsorptionssyndromen völlig ausbleiben kann. Auch körperliche Aktivität und faserreiche Ernährung beeinflussen die Messwerte (Wilberg et al., 1990), womit es sich für unsere Beobachtungen um eine ungeeignete Messvariante handelt.

Nachteilig für alle Atemgasanalysen zu betrachten sind die Kostenintensivität der Tracersubstanzen sowie der spezifischen Messgeräte und deren hoher technischer Aufwand.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Auswahl an Untersuchungsmöglichkeiten für Kinder dieser Altersgruppe vor allem durch die Invasivität und die starke Einschränkung des kindlichen Befindens sehr eingeschränkt ist. Zur Untersuchung gesunder Säuglinge können Eltern nur schwer für anstrengende,

zeitaufwendige und für ihre Kinder belastende Untersuchungsmethoden gewonnen werden. Deshalb war es wichtig eine geeignete, aussagekräftige und schonende Möglichkeit zur Bestimmung der gastrointestinalen Motilität bei Säuglingen auszuwählen, was mit der dynamischen Atemgasanalyse hier gelang. Zudem ermöglichte uns diese Methodik eine simultane Messung sowohl der HWZME als auch der OZTZ.

### 7.3 Tracersubstanzen und Traceranalytik

Die angewandten Tracersubstanzen Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat und Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid weisen durch ihre Eigenschaften als stabile Isotope im Gegensatz zu radioaktiven Stoffen keine Strahlenbelastung auf und sind somit ohne Bedenken bei Kindern einsetzbar. Durch die Doppelmarkierung der Breinahrung mit beiden Markern gleichzeitig, können simultan die HWZME und die OZTZ in einem Untersuchungsgang bestimmt werden. Beide Substanzen sind unbedenklich, natürlich und geschmacksneutral. Die Tracer erwiesen sich in diversen Studien, sowohl einzeln nach Braden et al. (1995), Van Den Driessche et al. (2000) und Morrison et al. (2003) als auch in Kombination angewandt (Leitzmann et al., 1998), als aussagekräftig hinsichtlich der Untersuchung gastrointestinaler Aktivität, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über acht Monaten. So untersuchten Braden et al. (1995) bei 35 Patienten mit dyspeptischen Beschwerden die HWZME mit dem <sup>13</sup>C-Azetat Atemtest verglichen mit szintigraphischen Messungen und erhielten zuverlässige Ergebnisse. Morrison et al. (2003), als auch Van Den Driessche (2000) untersuchten Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid als Marker für die orozökale Passagezeit an Erwachsenen und Kindern und bestätigten diesen unabhängig voneinander als geeignete Markersubstanz. Auch durch Ruemmele et al. (1997) konnten eine Verwendung von Glycosylureiden durch Bestimmung der Laktase- und Maltaseaktivität im Darm befürwortet werden.

Leitzmann et al. (1998) nutzten wie in dieser Studie ebenfalls beide Tracer, um eine konventionelle Morgenmahlzeit mit dem Kollath-Frühstück bei gesunden Erwachsenen zu vergleichen. Die Kombination beider Substanzen erwies sich auch hier als optimal einsetzbar und repräsentativ.

Da die stabilen Isotope nach Metabolisierungsvorgängen nachweisbar sind, gelten sie lediglich als indirekter Parameter der intestinalen Resorption und Verstoffwechselung und damit der Transitzeit.

Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat ist ein gut lösliches Salz, das nach der Passage des Magens in der Mukosa des Duodenum resorbiert und sehr schnell metabolisiert wird. Durch seine physiologischen und gut verträglichen Eigenschaften ist diese Substanz ohne Bedenken bei Kindern einsetzbar.

Bereits Mayer (1909) gelang es nicht, den Abbau des Glucoseureids durch Versuche an Kaninchen aufzudecken. Auch Hofmann (1931) blieb erfolglos, indem er mehr als zwanzig Pilz-, Bakterien- und Hefearten auf die Fähigkeit, diesen Stoff zu spalten, untersuchte. In einer Studie von Mohr et al. (1999) konnte dann aus 174 verschiedenen Darmbakterien nur ein einziges, *Clostridium innocuum*, isoliert werden, das in der Lage ist, die Glukose-Harnstoff-Bindung mit Hilfe der Glukoseureidhydrolase zu spalten (siehe Abbildung 1 unter 5.4.2).

Durch die Spaltung beider Markersubstanzen entsteht jeweils <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, welches aus dem Darmlumen resorbiert und über das venöse System zur Lunge transportiert wird. Die <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Konzentrationen sind anschließend in der Ausatmeluft der Probanden nachweisbar.

Mit Hilfe der unter 5.5 beschriebenen nichtdispersiven Infrarot-Spektroskopie werden alle Atemgaskollektionen analysiert. Die spektroskopischen Messungen laufen unter ständigem Wechsel und Abgleich zum Standardgas Pee Dee Belemnite mit dem unter 5.7.3 erwähnten bekannten Isotopenverhältnis. Dadurch werden laut Gerätehersteller (Fischer Analysen GmbH, 2003) Nachweisempfindlichkeiten von 0,001 Atom-% erzielt, die sehr genaue Messwerte ermöglichen. Auch wenn für Atemgasanalysen in der Literatur (Braden et al., 1991) vor allem das Massenspektrometer empfohlen wird, wurde hier der Einsatz der Infrarotspektroskopie favorisiert, die in der Handhabung einfacher und der Anschaffung weniger kostenintensiv ist ohne dabei die Messgenauigkeit zu beeinträchtigen. Zudem werden die Daten während des Messvorgangs mittels einer speziellen Software bereits vollständig ausgewertet und grafisch dargestellt.

Aufgrund der differenten Ernährung in den unterschiedlichen Kulturkreisen müssen verschiedene Delta-Werte der Baseline-Probe angenommen werden, die man mit Pee

Der Belemnite-Weltstandard in Beziehung setzt. Unterschiedliche  $^{13}\text{C}$ -Anreicherungen in der Nahrung resultieren durch den Gewinn der Nahrungsmittel aus entweder C<sub>3</sub>- oder C<sub>4</sub>-photosynthetreibenden Pflanzen (Schoeller et al., 1980). Demnach werden für Mitteleuropäer Baselinewerte von -25 ‰ (Fischer Analyseninstrumente GmbH, 2003) und für Amerikaner von -21,3 ‰ (Schoeller et al., 1980) gemessen. Die von uns erhobenen Delta-Werte der Leerwert-Probe liegen für die Studienteilnehmer am Untersuchungstag für Brei A im Mittel bei -23,3 ‰ und für Brei B bei -23,3 ‰ und sind demnach mit den Standards vergleichbar. Des Weiteren üben die eingangs beschriebenen natürlichen und in der Nahrung enthaltenden  $^{13}\text{C}$ -Anreicherungen [-24,2 ‰ im Reis, -15,6 ‰ im Schinken, -25,8 ‰ in Kartoffeln, -11,2 ‰ in Hirse und -22,7 ‰ in Weizenmehl (Schoeller et al., 1980)] Einfluss auf den in der Atemluft gemessenen  $^{13}\text{C}$ -Gehalt aus.

Nach der simultanen Gabe von Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat und Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureid stellt sich unter optimalen Bedingungen das  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis über die Zeit als DOB-Werte in einer zweigipfligen Kurve grafisch dar. Anhand der Messwerte können die HWZME und die OZTZ bestimmt werden (siehe auch unter 5.7).

Da es sich um eine Doppelmarkierung handelt wird der Baselinewert nicht wieder vollständig erreicht, da bis zur kompletten Verstoffwechselung des Na-[ $^{13}\text{C}$ ]azetats bereits die Metabolisierung des Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureids einsetzt und die Rückkehr zum Ausgangswert somit durch  $^{13}\text{C}$ -Messwerte des Laktoseureids überlagert wird. Um diese Überlagerung möglichst gering zu halten, werden relativ niedrige Dosen des Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetats (1 mg/ kg Körpergewicht) und relativ hohe Konzentrationen des Laktose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureids (10 mg/ kg Körpergewicht) eingesetzt, um genügend Substrat für einen deutlich erkennbaren und auch messbaren Wiederanstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration, ausgehend vom markierten Laktoseureid, in der Ausatemluft zu bewirken. Genauere Messwerte würde man durch Einzeluntersuchungen mit den beiden Tracern erreichen, was jedoch einen doppelten Zeitaufwand, eine verminderte Compliance durch die Studienteilnehmer und nicht identische Untersuchungsbedingungen zur Folge hätte. Nur durch diese Doppelmarkierung ist eine zusammenhängende Transitzeit vom Mund bis zum Enddarm nachvollziehbar.

#### 7.4 Grenzen im Versuchsaufbau und der Methodik

Um zum einen die Akzeptanz des Milchbreis bei den Kindern festzustellen und zum anderen eine gewisse Standardisierung der Ernährung zum Untersuchungstag zu erreichen, erhielten die Säuglinge einmal am Tag den zu untersuchenden Brei, wenn möglich zur gleichen Tageszeit. In einer Kochanleitung für die Eltern wurde die genaue Zubereitung des Kindergrießes beschrieben, um möglichen Missverständnissen in der Breianfertigung durch die Eltern vorzubeugen.

Da Laktoseureid der herkömmlich zugeführten Nahrung unseres Wissens nach nicht vorkommt, muss eine Enzyminduktion der Glukoseureidhydrolase von *Clostridium innocuum* im kindlichen Darm erfolgen. Außerdem versucht man verzögerte oder abgeschwächte  $^{13}\text{CO}_2$ -Signale in der Ausatemluft zu vermeiden, indem eine Induktion des mikrobiellen Enzyms mit unmarkiertem Laktoseureid am Vortag der Untersuchungen vorgenommen wird, wie es von Van Den Driessche et al. (2000), Wutzke et al. (1997, 2004) und Christian et al. (2002) angeregt wird. Um eine zu geringe Induktionsmenge als Fehlerquelle auszuschließen, wurde diese nach Beobachtung der ersten beiden Studienteilnehmern um das doppelte von 2 mg/Körpergewicht auf 4 mg/Körpergewicht erhöht, was die empfohlenen Induktionsdosen (100 mg, unabhängig vom Körpergewicht) von Van Den Driessche et al. (2002) für Kinder zwischen 3 und 17 Jahren sogar übersteigt. Bei zehn der Studienteilnehmer erhoben wir Messergebnisse für die OZTZ. Davon konnten für sechs Säuglinge die Messwerte als Ergebnispaares mit einem Messwert sowohl für den herkömmlichen als auch den ballaststoffreicherem Brei gegenübergestellt werden. Trotz der von Van Den Driessche et al. (2000) belegten Altersnachweisgrenze von acht Lebensmonaten für *Clostridium innocuum* muss davon ausgegangen werden, dass bei einigen Kindern trotz höheren Alters von acht bis zwölf Monaten in dieser Studie ebenfalls noch keine Besiedlung mit dem Glukoseureid spaltenden Keim vorlag und deshalb kein  $^{13}\text{CO}_2$ -Anstieg in der Ausatemluft nachweisbar war. Stark und Lee (1982) zeigen, dass die Besiedlung mit Clostridien stark von der Ernährung der Säuglinge abhängt, wobei diese Bakterien vornämlich nicht gestillte Säuglinge besiedeln, was Benno, Sawada und Mitsuoka (1984) in einer Studie mit 70 Säuglingen bestätigen konnten.

Die Säuglinge dieser Studie wurden teils gestillt und teils mit Formelnahrung ernährt. Alle erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung aber bereits Breikost, so dass eine alleinige Ernährung mit Muttermilch als Ursache für eine Nichtbesiedlung mit Clostridien ausgeschlossen werden kann.

Zugleich müssen die so genannten Non- bzw. Low-Responder berücksichtigt werden, bei denen trotz ausreichender Enzyminduktion am Untersuchungsvortag und Tracermarkierung am eigentlichen Untersuchungstag kein nachvollziehbarer und anhaltender  $^{13}\text{CO}_2$ -Peak in der Exhalationsluft zu verzeichnen ist (Wutzke et al., 1997). Ferner könnte der zweite Anstieg der DOB Kurve so spät erfolgt sein, dass er nicht mehr in unseren Beobachtungszeitraum fiel. Alle Probanden hatten zur Zeit der Untersuchung keine Magen-Darm-Infekte oder Antibiotika einnahmen, die eine Minimierung der Bakterienpopulation und so ein Ausbleiben der Transitzeitmessung hätten hervorrufen können.

Obwohl beide Milch-Getreide-Breie so genannte „Gute-Nacht-Breie“ sind, wurde aus Rücksicht auf die Studienteilnehmer für den Untersuchungstag die eigentliche Abendmahlzeit auf die Morgenstunden verlegt. Eine allgemeine klinische Untersuchung vor der Tracermarkierung schloss akute Erkrankungen, Fieber oder Infektionen aus, die Einfluss auf das kindliche Wohlbefinden und somit auch auf die Transitzeiten hätten haben können. Das genaue Gewicht und die Länge des Kindes wurden ermittelt, um die Einwaage der Tracersubstanzen zu kontrollieren und zu bestätigen.

Zur Ermittlung des individuellen Baseline-Wertes des Probanden wurde eine Atemprobe zur Leerwertbestimmung gewonnen. Zum Auffangen der Exhalationsluft fand eine eigens konstruierte Mund-Nase-Maske Verwendung, die über einen Adapter mit einem Aluminiumbeutel verbunden war. Ein Rückschlagventil ermöglichte dem Kind das Einatmen, jedoch die Ausatemluft konnte nicht entweichen. Die Maske wurde dem Kind so sanft aufgesetzt, dass dessen Befinden nicht beeinträchtigt war. Diese Mund-Nasen-Masken erwiesen sich bereits in vorherigen Studien als angebracht für die Anwendung bei Kleinkindern und Säuglingen (Deißler, 2005). Nach der Leerwertmessung erhielt der Säugling den jeweils zu untersuchenden Brei, der durch den Studienbetreuer genau nach Anleitung zubereitet wurde. Dieser war simultan mit den genau eingewogenen Tracersubstanzen markiert. Auf einem Löffel wurden beide Tracer gleichzeitig mit

dem Brei vermengt und darauf geachtet, dass diese restlos vom Kind aufgenommen und geschluckt wurden. Orientierend an vorausgegangenen Arbeiten von Wutzke, Glasenapp (2004) und Leitzmann et al. (1998) erfolgte anhand des individuellen Studienprotokolls zu festgelegten Zeiten in den folgenden zwölf Stunden nach der Breiaufnahme die Atemgaskollektion. Nach der Tracergabe wurden alle 15 Minuten Messungen der Ausatemluft vorgenommen. Diese kurzen Zeitabstände sind zur Erfassung der schnellen Resorption des Natrium-[<sup>13</sup>C]azetats erforderlich. Nach zwei Stunden wird im 30-minütigem Abstand über 300 Minuten die Exhalationsluft aufgefangen. In den verbleibenden 240 Minuten erfolgten die Atemgasmessungen alle 60 Minuten. Diese Zeitspannen bestätigten sich als annehmbar in der Ermittlung der beobachteten Stoffwechselwege. Eingangs erstreckte sich bei den ersten vier Probanden der Untersuchungszeitraum auf 14 Stunden. Anhand der Messergebnisse wurde jedoch entschieden, dass zwölf Stunden für die Bestimmung der OZTZ bei Säuglingen völlig ausreichend sind, da nach dieser Zeit keine signifikant und anhaltenden <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Peaks mehr festgestellt werden konnten.

Nach genau einer Woche werden die Kinder nach gleichen Vorbereitungsmaßnahmen für die Tests erneut beobachtet. Die Tracerinduktion, sowie die Atemgaskollektion erfolgten nach gleichem Schema um beide Breie unter annähernd gleichen Bedingungen zu untersuchen.

Am Untersuchungstag wurde versucht, den Tagesablauf der Kinder nicht zu verändern. Schlaf-, Ess- und Trinkgewohnheiten wurden eingehalten, um den Säuglingen den Krankenhausaufenthalt so angenehm wie möglich zu gestalten und für das Kind typische und nicht durch Unbehagen verfälschte Transitzeiten zu messen. Dabei konnten die Eltern während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei ihren Kindern verweilen.

Die Mithilfe und das Engagement der Eltern in der Vorphase der Untersuchungen waren unerlässlich. Der Testbrei sollte allabendlich durch die Eltern gefüttert werden. Auch die wichtige Tracerinduktion mit unmarkiertem Laktoseuried wurde durch dieselben vorgenommen. Dabei waren mögliche und nichtkontrollierbare Ungenauigkeiten und Nachlässigkeiten nicht auszuschließen. Auch bei Vorbetrachtungen für die Studienteilnahme in Bezug auf Gesundheit und etwaige Medikamenteneinnahme musste sich auf die Angaben der Eltern verlassen werden.

Einige Kontrollmöglichkeit waren dafür die vom Kinderarzt geführten Untersuchungshefte des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (2003). Besonderes Augenmerk ist auf Antibiotikagaben kurze Zeit vor den Messungen gelegt worden, da diese bekanntlich starke Auswirkungen auf die bakterielle Besiedlung des Darms und damit auf die Laktoseureidspaltung haben, wie bereits unter 3.4 erwähnt. Falls die Säuglinge Antibiotika erhielten, wurde eine Zeitspanne von mindestens fünf Wochen abgewartet, bevor mit den Beobachtungen begonnen oder diese fortgesetzt wurden.

Da das Immunsystem von Säuglingen noch nicht so differenziert ausgebildet ist wie beim Erwachsenen, ließen sich kleinere Infekte mit Husten oder Schnupfen nicht immer vermeiden. Bei bekannten Durchfallerkrankungen fanden wegen der möglichen Verfälschung der Transitzeiten keine Messungen statt.

Da in den Aluminiumbeuteln die genaue Menge der aufgefangenen Atemluft nicht nachvollzogen werden konnte, war es von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, ob sich genügend Exhalationsluft in diesen befand. Deshalb führte nahezu alle Atemgaskollektionen ein Untersucher durch.

Mit unseren Messungen mittels der dynamischen Atemgasanalyse können nur indirekte Rückschlüsse auf die gastrointestinalen Transitzeiten gezogen werden, da den Nahrungstransport begleitende Stoffwechselprozesse und nicht der Nahrungsbrei als solches Eckpfeiler der Messungen darstellen. Es muss beachtet werden, dass die Kinder am Beobachtungstag nicht nur den zu untersuchenden Kindergrieß zu sich nahmen, sondern den Rest des Tages ihre gewohnte Kindernahrung. Auch wenn eine gewisse Standardisierung durch ausschließliche Ernährung mit Produkten der Firma Hipp und annähernd gleiche Mahlzeiten dabei eingehalten wurden, können etwaige Einflussnahmen durch Flüssignahrung, Frucht- und Gemüse-Breie auf die kindliche Magen-Darm-Motilität nicht ausgeschlossen werden. So üben unter anderem Osmolarität und auch Temperatur der Nahrung Einfluss auf die intestinalen Transitzeiten aus. In einer Studie mit zwölf gesunden Säuglingen (Collares und Souza, 1982) wurde bestätigt, dass die Magenverweildauer für hochosmolare Nahrungen im Mittel gesteigert ist. Auch niedrige Temperaturen von Nahrungsmitteln verlängern die Magenentleerung durch Minderung der gastralnen Peristaltik in Anlehnung an eine Studie mit 16 gesunden Säuglingen und Kleinkindern (Collares, Brasil, 1981).

Alle Messergebnisse der HWZME entstanden durch geometrische Ermittlung. Der bei dieser Schätzung auftretende Fehler ist für alle Werte gleich. Somit können die Ergebnisse als Richtlinien für die Geschwindigkeit der Magenentleerung angesehen werden.

Die OZTZ wird wie unter 5.7.1 beschrieben ermittelt. Alle Schätzungen wurden von derselben Person durchgeführt, womit der dabei entstehende Fehler ebenfalls als geringfügig gewertet werden kann.

Weiterhin können laborspezifische Variationen in Hinblick auf die Messgeräte, die Handhabung dieser und Abweichungen der Eichungen zu Unterschieden der Messdaten führen. Stellaard und Geypens (1998) ermittelten jedoch in einem Ringtest mehrerer europäischer Laboratorien eine Standardabweichung für  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalysen mit zwei verschiedenen Karbonaten von nur 0,25 ‰ und 0,5 ‰.

## 7.5 Ergebnisse

Bei allen Probanden konnte sowohl für den herkömmlichen als auch für den neuen Kindergrieß eine HWZME ermittelt werden, eine OZTZ konnte für jeweils beide Breie nur bei sechs Studienteilnehmern gemessen werden. Infolgedessen wurde eine Gruppeneinteilung nach eingetroffenen Messerfolgen vorgenommen, die im Ergebnissteil genauer beschrieben ist (siehe Tabelle 3 unter 6.0). Mit dieser Gruppeneinteilung war es möglich, die OZTZ der einzelnen Breie als Ergebnispaare genau gegenüber zu stellen und zu vergleichen.

Ausgehend von unseren Messergebnissen konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die HWZME verzeichnet werden. Mit 113 Minuten verweilt der ballaststoffreiche Milchbrei im Mittel geringfügig länger im Magen als der herkömmliche Milchbrei mit weniger Zerealien (109 Minuten). Dieses könnte hinweisend auf einen sättigenderen Effekt des neu entwickelten Breiproduktes, ausgehend von der Ballaststoffanreicherung, sein. Burton-Freeman (2000) beschreibt in seiner Arbeit einen frühen und anhaltenden Sättigungseffekt durch natürliche Faserstoffe durch deren hohen Energiegehalt, unterstützt durch eine zusätzliche Kephalinaausschüttung.

Unsere ermittelten HWZME sind vergleichbar mit Ergebnissen von Deißler (2005), die in einer Studie mit 17 Frühgeborenen Halbwertszeiten mittels Natrium-[<sup>13</sup>C]azetats zwischen 75 und 145 Minuten ermitteln konnte. Ähnliche Werte wurden auch von Achour et al. (2001) für Festnahrung mit 101 Minuten und Flüssignahrung mit  $88 \pm 9,8$  Minuten gemessen mit Hilfe von <sup>13</sup>C-markiertem Glyzin. Hingegen erhielten Van Den Driessche et al. (1999) durch den <sup>13</sup>C-Octanoid-Atemgasttests Magenentleerungszeiten von 47 Minuten für Frauenmilchernährung und 65 Minuten für Formelnahrung und Veereman-Wauters et al. (1996) mit Hilfe der gleichen Methodik Halbwertszeiten von 57 Minuten ebenfalls für Formelnahrung. Der entscheidende Unterschied dieser Beobachtungen ist das Gestationsalter der Probanden mit 34,5 und 33 Wochen. Zum anderen erfolgten alle Messungen von Van Den Driessche et al. (1999) und Veereman-Wauters et al. (1996) nur über 240 Minuten im Gegensatz zu Deißler (2005) mit 360 Minuten und unseren Messungen über 720 Minuten. Dadurch wurden andere maximale <sup>13</sup>C-Exhalationsraten als Grundlage zur geometrischen Ermittlung der HWZME herangezogen. Des Weiteren findet der Octanoatabbau in der Leber statt und ist damit nicht mit der Verstoffwechselung des von uns angewandten Natriumazetats gleichzusetzen.

Der von Braden et al. (1995) angewandte Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat Test bewies Magenentleerungszeiten für Festnahrung zwischen 30-80 Minuten und für Flüssignahrung 50-160 Minuten. Trotz gleicher Methodik ergeben sich hier im Vergleich zu unseren Werten verkürzte Halbwertszeiten, da es sich bei den untersuchten 35 Probanden um Erwachsene mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren handelte, deren Magenmotilität nicht mit der von Säuglingen gleichgesetzt werden kann. Bode et al. (2004) reicherte seine Testnahrungen mit Technetium-DTPA an und ermittelte so durch szintigraphische Messungen für Frühgeborene Magenentleerungszeiten von 30 – 180 Minuten, annähernd unserer gemessenen 60 bis 180 Minuten.

Auch im Gruppenvergleich verzeichnete Brei B im Mittel längere Halbwertszeiten der Magenentleerung mit 117 Minuten verglichen mit 107,5 Minuten für Brei A in Gruppe 1 und 108,75 Minuten gegenüber 97,5 Minuten für Brei A in Gruppe 2. Lediglich Gruppe 3 zeigte für den herkömmlichen Milch-Brei eine Verzögerung der Magenentleerung mit 117,5 Minuten gegenüber 112,5 Minuten für den neuen Milch-

Getreide-Brei. Dennoch konnte auch in diesen Gruppen keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Um den relativ großen Altersunterschied von neun Monaten zwischen den Säuglingen auszugleichen und dessen Auswirkung auf die Transitzeiten untersuchen zu können, teilten wir die Kinder in Altersgruppen von sechs bis acht Monaten, neun bis elf Monaten und über zwölf Monate ein. Unsere Daten zeigten, dass die Kinder zwischen sechs bis acht Monaten im Mittel mit 112,5 Minuten geringfügig längere Magenentleerungszeiten aufwiesen als die älteren Kinder zwischen neun und elf Monaten mit durchschnittlichen 111,5 Minuten und die Kinder über zwölf Monate mit 105 Minuten. In der Arbeit um die Gruppe von Deißler (2005) wurde belegt, dass mit zunehmendem Alter, allerdings von Frühgeborenen, die Magenentleerungszeiten sich verkürzten durch wahrscheinlich eine Reifezunahme des Magens. Da durch unsere Zuordnungen sehr kleine Einzelgruppen entstanden, können jedoch keine signifikanten und allgemeingültigen Aussagen dementsprechend getroffen werden.

Wie bereits erwähnt wird der Untersuchung der OZTZ bei Säuglingen in der heutigen Literatur nur wenig Beachtung geschenkt, so dass Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Studien eingeschränkt sind.

Mit 390 Minuten für Brei B konnte im Vergleich zum herkömmlichen Kindergrieß mit 350 Minuten eine Verlängerung der orozökalen Transitzeit für die Paare aus der Gruppe 1 in dieser Arbeit bestimmt werden, jedoch ohne dabei eine Signifikanz zu verzeichnen. Unter Verwendung der gleichen Methodik wurden um die Gruppe von Van Den Driessche et al. (2000) bei 20 Kindern im Alter von 3 bis 17 Jahren ebenfalls die OZTZ gemessen. In der Studiengruppe von 8 bis 12 Monaten wurden dort Mittelwerte der OZTZ von 255 Minuten (165-390 Minuten) bestimmt. Christian (2002) bestimmt mit gleicher Methodik bei zehn Kindern im Alter zwischen 7,9 bis 21,8 Monaten Transitzeiten von durchschnittlich 420 Minuten. Bode et al. (2004) ermittelte mit der szintigraphischen Methode bei zehn Frühgeborenen im Alter von durchschnittlich 19 Tagen eine OZTZ von 186 Minuten (78-366), wobei die große Spannbreite der Ergebnisse zu beachten ist.

Wutzke et al. (2004) konnte mit dem Laktoseureid-Atemtest Transitzeiten von  $287+/-53$  Minuten und Geypens et al. (1999)  $292 \pm 58$  Minuten durch  $^{13}\text{C}$ -Atemgasmessungen und  $283\pm53$  Minuten mittels Szintigraphie bestimmen, wobei in beiden Arbeiten Erwachsene untersucht wurden.

In der Gruppe 2 ermittelten wir eine mittlere OZTZ von 405 Minuten für den neuen Milch-Brei. Da es sich hierbei jedoch um eine sehr kleine Beobachtungseinheit ohne Vergleichsmöglichkeit zum herkömmlichen Kindergrieß handelt, wird dieser Wert bei weiteren Bewertungen außer Acht gelassen. Desgleichen genügen die erhobenen Daten zur OZTZ nicht, um repräsentative Zusammenhänge zwischen dem Alter der Säuglinge und der Passagezeit herzustellen, da es sich teilweise um Einzelbeobachtungen handelt. Nur die Gruppe der neun bis elf Monate alten Säuglinge zeigt für Brei A und B Vergleichswerte, bei dem der herkömmliche Kindergrieß mit 342 Minuten im Mitteln schneller das Zökum passierte als der neue Milch-Getreide-Brei mit 405 Minuten.

Verglichen mit anderen Studien sind unsere Messergebnisse als aussagekräftig und reproduzierbar zu bewerten. Abbildung 23 illustriert eine Gegenüberstellung der Transitzeiten, die in den erwähnten Studien erhoben wurden. Des Weiteren stellt Anlage E tabellarisch die Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Untersuchungsmethodik und der untersuchten Nahrung noch einmal genauer gegenüber.

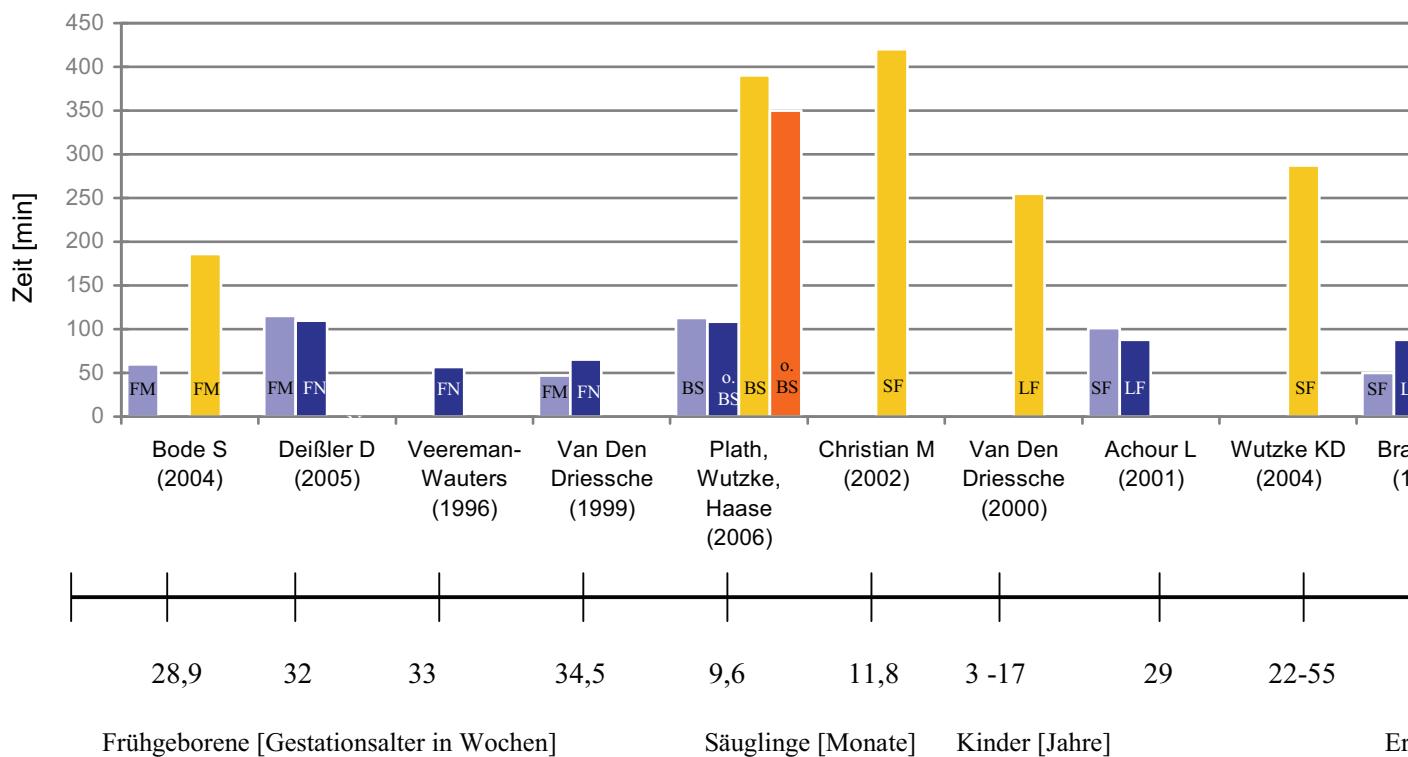


Abb.23: Vergleich der HWZME und OZTZ mit sachbezogenen Studien

FM = Frauenmilch; FN = Formelnahrung; SF = Festnahrung; LF = Flüssignahrung, BS = mit Ballaststoffanreicherung

Die Breie, die in dieser Studie miteinander verglichen wurden, sind Breikostprodukte, die den Anforderungen der Anlage 19 der Diätverordnung des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft entsprechen (2005). Diätetische Lebensmittel sind auf bestimmte Ernährungsanforderungen und Verbrauchergruppen, unter anderem Säuglinge, abgestimmt. Im Sinne der Diätverordnung gehört Breikost aus einfachen Getreideerzeugnissen, die mit Milch oder anderen geeigneten Zusätzen zu versetzen ist, zu jenen hervorzuhebenden Lebensmitteln. Die Anlage 19 der Diätverordnung bezieht sich direkt auf die Grundzusammensetzung von Getreidebreikost, wobei der Getreide-, Protein-, Kohlenhydrat-, Fett- und Mineralstoffgehalt spezifischen Richtwerten entsprechen muss, welche sowohl durch den herkömmlichen als auch durch den neuen Milch-Getreide-Brei vollends erfüllt werden (siehe Inhaltsstoffauflistung der Breinahrung unter 5.3) und von der Firma Hipp gewährleistet sind. Nach Angaben des Herstellers sind alle verwendeten Milch-, Molke- und Ballaststoffprodukte beider Kinderbreie aus biologischem Anbau.

Beim Vergleich der Inhaltsstoffe beider Breiprodukte sind gemäß dem Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettgehaltes sowie des Energiegehaltes keine wesentlichen Unterschiede festzustellen, wie die Darstellungen 19 und 20 unter 6.5 verdeutlichen, so dass eine Einflussnahme diesbezüglich auf die Transitzeiten auszuschließen ist. Dementsprechend untersuchte Gerstein et al. (2004) den Effekt von Sättigung und Übersättigung und stellte heraus, dass ein höherer Energiegehalt und fettreiche Nahrung im Gegensatz faserreichen Nahrung einen niedrigen Sättigungsindex aufweisen.

Der wesentliche Unterschied zum herkömmlichen Milch-Brei ist der Ballaststoffgehalt des neu entwickelten Kindergrießes. Mit 1,9 g pro 100 g Pulver enthält Brei B mehr als doppelt soviel Ballaststoffe, bestehend aus Weizengrieß, Weizenvollkornmehl, Dinkelmehl und Hafermehl. Der herkömmliche Brei enthält 0,9 g Ballaststoffe pro 100 g Pulver.

Ballaststoffe sind natürliche Quellstoffe, die durch körpereigene Enzyme im Darm nicht abgebaut werden können. Dabei handelt es sich um Stütz- und Gerüstsubstanzen von pflanzlichen Stoffen. Unter anderem Guar, Pektin und Agar sind natürliche, lösliche Ballaststoffe in Obst und Gemüse. Hauptbestandteil des Guars oder auch Guarkernmehls ist Galakto-Mannan, ein Vielfachzucker aus

Mannose und Galaktose, den der Körper nicht verwerten kann. Guar wird vornämlich zu Mehl verarbeitet und in der Lebensmittelindustrie als Verdickungsmittel eingesetzt. Pektine als pflanzliche Polysaccharide werden ebenfalls als Gelier- und Verdickungsmittel eingesetzt, wie auch das Agar aus den Zellwänden des Agartangs. Die Ballaststoffe werden an Gallensäuren und andere Stoffwechselprodukte gebunden und mit dem Stuhl ausgeschieden, so dass weniger atherogenes Cholesterin ins Blut gelangt. unlösliche Ballaststoffe wie Lignin, Zellulose und Hemizellulose sind vor allem in Vollkorngetreide und Vollkornprodukten enthalten. Durch ihre Bindung an Wasser quellen sie im Darm, regen die Darmbewegung an, beugen somit Obstipation vor und sollen ein länger anhaltendes Sättigungsgefühl hervorrufen (Burten-Freeman, 2000). Auch stellen sie Nahrungsgrundlage der Darmflora dar. So werden ballaststoffreiche Nahrungsmittel aus ernährungsphysiologischer Sicht als sehr bedeutsam und gesundheitsfördernd angesehen. Ballaststoffreiche Nahrungsmittel senken nachweislich die Triglyzeridkonzentration im Serum und somit das Risiko der Coronaren Herzkrankheit (Anderson, 2000).

Nachteilig kann sich eine verstärkte Gasbildung in Form von Meteorismus durch den mikrobiellen Abbau der Randschalen der Ballaststoffe auswirken.

Die Nährstoffanalyse für die einzelnen Untersuchungstage erbrachte erwartungsgemäß durch den angehobenen Ballaststoffgehalt des neuen Breis B, wenn auch nur geringfügig höhere durchschnittliche Ballaststoffwerte (6,25 g gegenüber 5,4 g für Brei A) für die komplette Nahrung aller Probanden an diesem Untersuchungstagen, wie den Abbildungen 19 und 20 unter 6.5 zu entnehmen ist. Bei erhöhtem Ballaststoffgehalt wiesen die Halbwertszeit der Magenentleerung, wie Abbildung 21 unter 6.6 zeigt, und die OZTZ, ersichtlich in Abbildung 22 unter 6.7, eine Steigerung auf, was einen Trend hinsichtlich einer Verlängerung der Transitzeiten bei ballaststoffreicher Kost vermuten lässt.

Im heutigen Schrifttum ist kein Konsens entsprechend des Einflusses von Ballaststoffen auf die gastrointestinale Motilität zu finden. Aussagen zur Beibehaltung, Verlängerung oder Verkürzung der Passagezeiten werden getroffen.

Van Nieuwenhoven et al. (2001) konnte mittels szintigraphischer und dynamischer Atemgasmethode durch Anreicherung der Nahrung mit bis zu 4,5 g Guar bei acht

gesunden Erwachsenen keine Auswirkung auf die Transitzeiten feststellen (HWZME bei 0 g Guar 88,2 +/- 11 Minuten und bei 4,5 g Guar 72,4 +/- 7,2 Minuten; Parameter des intestinalen Transits (PIT) bei 0 g Guar 149,9 +/- 26,6 Minuten und bei 4,5 g Guar 152,6 +/- 22,4 Minuten), wobei man den geringen Probandenumfang und die große Schwankungsbreite der Ergebnisse bei der Beurteilung dieser Werte nicht außer Acht lassen sollte. Außerdem wurde hier nicht genau die OZTZ bewertet, sondern die HWZME von der OZTZ abgezogen und so der so genannte Parameter des intestinalen Transits beschrieben.

Bianchi und Capurso (2002) untersuchten ebenfalls die Auswirkung von Guar Gum und mikrokristalliner Zellulose auf intestinale Transitzeiten und konnten keinen Einfluss auf die Passagezeiten feststellen, nur einen geringen aber signifikanten Anstieg der Gasproduktion und damit verbundenen Symptome bei den Probanden.

Rainbird (1986) mischte unter unterschiedliche Nahrungen Guar Gum, das nach seinen Untersuchungen die Magenentleerungszeit beschleunigte, allerdings bei jungen Schweinen.

Mit unseren Erhebungen konnten wir einen Trend hinsichtlich der Verlängerung der Transitzeiten nach Ballaststoffzufuhr nachweisen, was auch Lembcke et al. (1984) für die OZTZ bei gesunden und gastektomierten Probanden bestätigen konnte. Ende der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts untersuchten Brown et al. (1988) radioaktiv markierte mit Guar Gum angereicherte Nahrung bei Ratten. Hier konnte ebenfalls eine Verlängerung der Passagezeit durch das gesamte Intestinum festgestellt werden. Meier et al. (1993) untersuchten bei zwölf gesunden Erwachsenen die OZTZ von Flüssig- und Festnahrung mittels radiologischer Verfahren und mit H<sub>2</sub>-Atemtests. Durch die Anreicherung mit Faserstoffen wurde eine OZTZ von 55 Stunden gegenüber 39 Stunden mit vergleichbarer Nahrung ohne Faserstoffe ermittelt. Ähnliches konnte auch durch Guimaraes et al. (2001) beschrieben werden, die in einer Studie 38 Probanden im Alter zwischen 4 und 14 Jahren beobachteten. Die Transitzeit nach Anreicherung mit Faserstoffen und strahlenundurchlässigen Markersubstanzen verlängerte sich signifikant von 11 auf 17 Stunden. Außerdem stellten sie eine negative Korrelation zwischen Stuhlfrequenz und Transitzeit fest.

Erklärend für einen Anstieg der Passagezeit sah Meier et al. (1993) die Kombination aus einer zunehmenden mikrobiellen Zersetzung in Colon und erhöhte Cholezystokininspiegel. Brown et al. (1988) hingegen schreiben der Viskosität von

Ballaststoffen eine verminderte Durchmischung und weniger propulsive Kontraktionen im Darmtrakt und folglich eine Verlängerung der OZTZ zu, was durch Lin et al. (2005) ebenfalls Bestätigung fand.

## 8 Schlussfolgerungen

Die simultane Anwendung der Tracersubstanzen Na-[<sup>13</sup>C]azetat und Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid bewies sich als eine elegante und gut tolerierbare Methode zur Bestimmung der HWZME und OZTZ bei Säuglingen. Diese Methode kann im klinischen Alltag dazu beitragen gastrointestinale Störungen wie Obstipation und Durchfallerkrankungen zu diagnostizieren. Eine Strahlenbelastung durch szintigraphische Methoden bei Kindern über acht Monaten kann damit vermieden werden.

Trotz des geringen Probandenumfangs konnten aussagekräftige und reproduzierbare Ergebnisse hinsichtlich der Magen-Darm-Aktivität gewonnen werden. Gemäß statistischen Untersuchungen muss davon ausgegangen werden, dass es sich um eine zu kleine Beobachtungsgruppe mit zum Teil Einzelbeobachtungen handelt. Dennoch sind Tendenzen hinsichtlich der HWZME und OZTZ zu erkennen, die Anhaltspunkte für weiterführende Untersuchungen auf diesem Gebiet liefern. Eine Erhöhung des Probandenumfangs würde einen wesentlich höheren finanziellen, aber auch zeitlichen Aufwand verlangen, da das Patientenaufkommen und die Bereitschaft der Eltern zur Teilnahme an einer solchen Studie aus völligem Wohlbefinden der Kinder heraus sehr begrenzt ist.

Die Beobachtung der Transitzeiten verglichen mit dem Alter der Probanden konnte nur für die HWZME vollständige Ergebnisse erbringen, die eine Tendenz zur Verkürzung der Magenentleerung mit zunehmenden Alter zeigten, wobei der ballaststoffreiche Brei bei den Kindern zwischen neun und elf Monaten (108 Minuten Brei A; 115 Minuten Brei B), sowie über zwölf Monaten (97,5 Minuten Brei A; 112,5 Minuten Brei B) im Mittel länger im Magen verweilte und in der Gruppe der sechs bis acht Monate alten Studienteilnehmern hingegen schneller den Magen passierte (116 Minuten Brei A; 109 Minuten Brei B).

Auf Grund der unvollständigen Ergebnisse für die OZTZ entstanden sehr kleine Einzelgruppen, so dass für die Auswirkung des Alters auf die Mund-Zökum-Passagezeit hier keine genauen Aussagen getroffen werden können. Weitere und umfassendere Beobachtungen in Bezug auf diese Fragestellung könnten interessante, zukünftige Untersuchungen folgen.

Eine Bestätigung der Angaben von Van Den Driessche et al. (2000), die eine Anwendung des Laktoseureid-Atemtests ab dem achten Lebensmonat anregen, da vorher die intestinale Mikroflora noch nicht vollständig ausgereift ist, konnten unsere Beobachtungen nicht bestätigen. In allen beobachteten Altersklassen von sechs bis fünfzehn Monaten konnten Probanden nachgewiesen werden, bei denen keine Messerfolge zu verzeichnen waren. Somit kann aus den vorliegenden Erhebungen keine allgemeingültige Altersgrenze zur Anwendung des Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid-Atemtest gezogen werden.

Der Trend im Hinblick auf die Verlängerung der OZTZ von im Mittel von 40 Minuten (350 Minuten Brei A; 390 Minuten Brei B) in der Untersuchungsgruppe 1 bei Ballaststoffanreicherung ist festzuhalten. Ballaststoffe gehören neben Vitaminen, Mineralien, Pro- und Prebiotika zum so genannten „Functional Food“, das nach Van den Driessche et al. (2002) bereits pränatal Auswirkung auf die intrauterine Entwicklung des Feten hat. Diesen Nährstoffen wird ein modulierender Effekt auf die gastrointestinale Mikroflora zugeschrieben mit positivem Einfluss auf Durchfallerkrankungen, die nekrotisierende Enterocolitis und die Milchzuckerintoleranz. Ballaststoffe als nicht verstoffwechselbare natürliche Quell- und Füllstoffe, regen die Dickdarmmotilität an und bewirken somit regelmäßigen Stuhlgang und beugen einer Obstipation durch ihre viskositätssteigernden Eigenschaften vor (Burton-Freeman, 2000). Als pflanzliche Gerüst- und Stützsubstanzen verweilen sie lange im Magen und sorgen so für ein früh einsetzendes und länger anhaltendes Sättigungsgefühl. Eine Tendenz entsprechend der Transitzeitenverzögerung fördert eine moderatere Darmperistaltik und einen damit verbundenen protrahierteren und vollständigeren Aufschluss der Hauptnährstoffe, vor allem die Fettabsorption erfolgt verzögert (Burton-Freeman, 2000). Eine folglich kontinuierliche Aufnahme der Metabolite kann sich positiv auf das Befinden der Säuglinge auswirken.

Erhebungen durch Hurrell et al. (2003) belegten jedoch eine verminderte Eisenresorption, hervorgerufen durch pflanzliche Säuren in Breinahrung unter Ballaststoff- und Hülsenfruchtanreicherung. Der hier untersuchte ballaststofffreie Brei B wurde mit zusätzlichem Eisen von 4,1 mg/ 100 g Pulver im Vergleich zum herkömmlichen Kindergrieß mit 3,5 mg/ 100 g Pulver angereichert, um eine optimale Eisenversorgung zu gewährleisten.

Demnach bleibt fraglich, inwieweit Breinahrung mit Ballaststoffen angereichert werden kann ohne nachhaltig die Mineral- und Nährstoffbilanz der Säuglinge zu beeinträchtigen. So könnte in weiterführenden Untersuchungen verbunden mit einer Ballaststoffgabe der Mineralhaushalt beobachtet werden, um zu ermitteln, ob und wenn ja ab welcher Zerealienkonzentration eine ausgewogene Säuglingsernährung gestört ist.

## 9 Zusammenfassung

Der Einfluss von industriell herstellter Breinahrung auf die physiologische Magen-Darm-Passage gesunder Säuglinge wird in der derzeitigen Literatur nur marginal erörtert. Insbesondere die Einflussnahme von Ballaststoffen auf die intestinale Motilität liegt bis heute noch eher im Hintergrund medizinischer Forschung. In Anlehnung daran hat sich unsere Arbeitsgruppe das Ziel gesetzt den Einfluss von Milch-Getreide-Breien auf die Verweildauer dieser im Magen-Darmtrakt bei Säuglingen zu objektivieren. Dazu wird ein herkömmlicher (Brei A) mit einem ballaststoffreichen (Brei B) Kindergrieß bezüglich der Halbwertszeit der Magenentleerung (HWZME) und der orozökalen Transitzeit (OZTZ) verglichen. Dazu wird die Methodik der dynamischen Atemgasanalyse angewandt unter Verwendung der stabil isotop markierten Tracersubstanzen Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat und Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid. Stabile Isotope sind natürlich vorkommende Substanzen, die keinerlei Strahlenbelastung aufweisen und somit eine elegante, nicht invasive und unbedenkliche Methode zur Quantifizierung der Magen-Darmpassagezeit bei Säuglingen ermöglichen. Durch die spezielle Verstoffwechselung von Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat im Duodenum und Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid durch das Bakterium Clostridium innocuum im Zökum, liefert die daraus resultierende <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> Exhalationskinetik einen indirekten Parameter für die intestinalen Transitzeiten.

An dieser prospektiven, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie nahmen 16 stoffwechselgesunde Säuglinge im Alter von sechs bis fünfzehn Monaten teil. Eine einwöchige und tägliche Verabreichung des zu untersuchenden Milch-Getreide-Breis sowie eine Enzyminduktion mit 4 mg/ kg Körpergewicht unmarkiertem Laktoseureid am Vortag der Tagesbeobachtung, bereiteten die eigentlichen Messungen vor. Mit der ersten Mahlzeit des Tages erhielten die Studienteilnehmer am Untersuchungstag den simultan mit 10 mg/ kg Körpergewicht Laktose[<sup>13</sup>C]ureid und 1 mg/ kg Körpergewicht Natrium[<sup>13</sup>C]azetat markierten Milch-Getreide-Brei. Zu festgelegten Zeiten schließen sich nach Leerwertbestimmung in den folgenden zwölf Stunden 24 Atemgaskollektionen mittels Mund-Nase-Maske an, unter Beibehaltung einer standardisierten Ernährung für den Säugling. Nach gleichem Vorbereitungs- und Untersuchungsschema erfolgte eine Woche später die Analyse des jeweils anderen Milch-Getreide-Breis.

Die in Aluminiumbeuteln aufgefangene Exhalationsluft wurde durch nichtdispersive Infrarotspektroskopie im Atemgasanalysator der Fischer Analysen Instrumente GmbH (FANci2) analysiert und in Delta Over Baseline grafisch dargestellt.

Insgesamt konnte von allen 16 Untersuchungsteilnehmern die HWZME für beide Breie bestimmt werden. Bei zehn Säuglingen wurde eine OZTZ gemessen, von denen sechs Werte für die HWZME und OZTZ sowohl für Brei A als auch für Brei B erbrachten (Gruppe 1). Bei vier Studienteilnehmern konnte nur für Brei B eine OZTZ beurteilt werden (Gruppe 2), während dieses bei sechs Kindern weder für Brei A noch für Brei B möglich war (Gruppe 3).

Hinsichtlich der Transitzeiten resultierten keine signifikanten Unterschiede für beide Milch-Getreide-Breie. So verzeichnet der ballaststoffreiche Brei B unter Berücksichtigung aller Studienteilnehmer eine geringe Verzögerung der Magenentleerung mit 113 Minuten im Mittel verglichen mit 109 Minuten im Mittel für Brei A. Die mittlere OZTZ der sechs Säuglinge aus Gruppe 1 gibt für Brei B mit 390 Minuten eine Verlängerung der Magen-Darmpassage gegenüber 350 Minuten für Brei A an.

Anhand umfangreicher Nährstoffanalysen während der Tagesbeobachtungen konnten genaue Aussagen zum Energie-, Ballaststoff-, Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettgehalt der aufgenommenen Nahrung für die einzelnen Untersuchungstage getroffen werden. Dabei zeigte der Gesamt-Energie-, Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettgehalt für die beiden unterschiedlichen Breinahrungen nur geringfügige Unterschiede, so dass deren Einfluss auf die Transitzeiten zu vernachlässigen ist. Eine deutlichere Differenz konnte im Gesamt-Ballaststoffgehalt der beiden Milch-Getreide-Breie herausgestellt werden mit 5,4 g für die Tagesbeobachtungen von Brei A und 6,25 von Brei B, worauf die Verzögerung der Passagezeiten zurück zu führen sein könnte.

Trotz des geringen Probandenumfangs konnten aussagekräftige und reproduzierbare Ergebnisse für die Magen-Darm-Aktivität dieser Altersgruppe gewonnen werden sowie ein Trend im Hinblick auf eine Verlängerung der OZTZ bei ballaststoffreicher Kost.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Achour L, Meance S, Briand A (2001): Comparison of gastric emptying of a solid and a liquid nutritional rehabilitation food. *Eur J Clin Nutr* 55:769-72.
2. Anderson JW (2000): Dietary fiber prevents carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep* 2: 536-541
3. Armbrecht U, Jensen J, Eden S, Stockbrugger R (1986): Assessment of orocecal transit time by means of a Hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test as compared with a radiologic control method. *Scand J Gastroenterol.* 21: 669-677
4. Baerlocher K, Bähler P, Belli D, Braegger C, Délèze G, Gaze H, Gianbonini S, Nars PW, Roulet M, Shmerling D (1998): Empfehlung für die Säuglingsernährung 1998. Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie. *Schweizerische Ärztezeitung* 79: 1-12
5. Balmer SE, Wharton BA (1991): Diet and faecal flora in the newborn: iron. *Arch Dis Child* 66: 1390-1394
6. Beckers EJ, Leiper JB, Davidson J (1992): Comparison of aspiration and scintigraphic techniques for the measurement of gastric emptying rates of liquids in humans. *Gut* 33: 115-117
7. Bennink RJ, Van Den Elzen BD, Kuiken SD, Boeckxstaens GE (2004): Noninvasive measurement of gastric accomodation by means of pertechnetate SPECT: limiting radiation dose without losing image quality. *J Nucl Med.* 45: 147-152
8. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T (1984): The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol.* 28: 975-986

9. Bianchi M, Capurso L (2002): Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, orocaecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 34 [Suppl 2]: 129-133
10. Bodamer OAF, Halliday D (2001): Use of stable isotopes in clinical diagnosis and research in the paediatric population. *Arch Dis Child* 84: 444-448
11. Bode S, Dreyer M, Greisen G (2004): Gastric Emptying and Small Intestinal Transit Time in Preterm Infants: a Scintigraphic Method. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:378-382
12. Bolondi L, Bortolotti M, Sant V, Calletti T, Gaiani S, Labo G (1985): Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterol* 89: 752-759
13. Boutton TW, Tyrrell HF, Patterson BW, Varga GA, Klein PD (1988): Carbon kinetics of milk formation in Holstein cows in late lactation. *J Anim Sci* 66: 2636-2645
14. Braden B, Lembcke B, Caspary WF (1991): Stabile Isotope in Diagnostik und Forschung; Neue Möglichkeiten der nicht-invasiven Gastroenterologie und Stoffwechselforschung. *Dtsch Med Wschr* 116: 1721-1727
15. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hor G, Caspary WF (1995): The <sup>13</sup>C-acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterol* 108:1048-1055
16. Braden B (2003): Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit <sup>13</sup>C-Atemtests. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 3376-3381

17. Braden B, Peterknecht A, Piepho T, Schneider A, Caspary WF, Haschmo N, Ahrens P (2004): Measuring gastric emptying in children using the <sup>13</sup>C-acetate breath test: a Validatio study. *Dig Liver Dis* 36: 260-264
18. Brown NJ, Worlding J, Rumsey RD, Read NW (1988): The effect of guar gum on the distribution of a radiolabelled meal in the gastrointestinal tract of the rat. *Br J Nutr.* 59: 223-231
19. Burton-Freeman (2000): Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr* 130 [Suppl 1]: 272-275
20. Carruth BR, Skinner JD, Houck KS, Moran JD (2000) Addition of supplementary foods and infant growth (2 to 24 months). *Am Coll Nutr* 19: 405-412
21. Chew CG, Bartholomeusz FD, Bellon M, Chatterton BE (2003): Simultaneous <sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C dual isotope breath test measurement of gastric emptying of solid and liquid in normal subjects and patients: comparison with scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 6: 29-33
22. Christian M, Morrison D, Dodson B, Preston T, Amarri S, (2002): Measurement of oro-cecal transit time in young children using lactose[<sup>13</sup>C]ureide requires further validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 570-571
23. Collares EF, Brasil MR (1981): Gastric emptying in children. I. Influence of the temperature of a hydration solution for oral use. *Gastroenterol* 18 (3): 123-126
24. Collares EF, De Souza NM (1982): Gastric emptying in children. II. Influence of the osmolarity of the hydration solution for oral use. *Gastroenterol* 19: 83-86

25. Deißler D (2005): Die Bestimmung der Magenentleerungszeit Frühgeborener durch Messung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskinetik nach oraler Einmal-Impuls-Markierung mit Natrium-[ $^{13}\text{C}$ ]azetat. Med. Promotionsschrift, Universität Rostock
26. Diätverordnung des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (2005)
27. Ehrlein HJ, Schemann M, Siegle ML (1987): Motor patterns of small intestine determined by closely spaced extraluminal transducers and videofluoroscopy. Am J Physiol 253: 259-267
28. Ehrlein HJ, Schemann M (2005): Fachinformation: Gastrointestinal Motility. Technische Universität München
29. Feldman M, Smith HJ, Simon TR (1984): Gastric emptying of solid radiopaque markers: Studies in healthy subjects and diabetic patients. Gastroenterology 87: 895-902
30. Fischer Analysen Instrumente GmbH, Benutzerhandbuch, Leipzig 2003
31. Garza C, Frongillo Jr EA (1998): Infant feeding recommendations. Am J Clin Nutr 67: 815-816
32. George JD (1968): New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: the double sampling test meal. Gut 9: 237-242
33. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, Kelsey K, Drewnowski A (2004): Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation und satiety. J Am Diet Assoc 104: 1151-1153
34. Geypens B, Bennink R, Peeters M, Evenepoel P, Mortelmans L, Maes B, Ghoos Y, Rutgeerts P (1999): Validation of the lactose-[ $^{13}\text{C}$ ]ureide breath

- test for determination of orocecal transit time by scintigraphy. J Nucl Med 40:1451-5
35. Goldstein H, Boyle JD (1965): The saline load test – a bedside evaluation of gastric retention. Gastroenterology 49: 375-379
36. Goriup U (2004): Kurz und Informativ: Beikost im ersten Lebensjahr. Journal für Ernährungsmedizin 6: 1-7
37. Griffith GH, Owen GM, Kirkman S, Shields R (1966): Measurement of rate of gastric emptying using chromium-51. Lancet i: 1244-1245
38. Grüneis P, Orleanski A (1964): Über pH-Wert-Bestimmung des Magensaftes mittels der Endoradiosonde nach H.G. Nöller. Wiener Z Innere Med Grenzgeb 45: 368-372
39. Guimaraes EV, Goulart EM, Penna FJ (2001): Dietary fiber intake, stool frequency and colonic transit time in chronic functional constipation in children. Braz J Med Bio Res 34: 1147-1153
40. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raags GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW (2000): Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 30: 61-67
41. Heine WE (1991): Der Intestinaltrakt und seine Mikroflora im Säuglings- und Kindesalter. Nestlé Wissenschaftlicher Dienst, München: 5-45
42. Heine WE (1995) Entwicklung der physiologischen Darmflora des Neugeborenen. Pädiatr Prax 50: 93-95

43. Heine WE, Berthold HK, Klein PD (1995): A novel stable isotope breath test: <sup>13</sup>C-labeled glycosyl ureids used as non invasive markers of intestinal transit time. Am J Gastroenterol 90: 93-98
44. Hofmann E (1931): Über den Abbau von Glucoseureid durch Bakterien. Biochem Z 243: 416-422
45. Horton RE, Ross FGM, Darling GH (1965): Determination of the emptying-time of the stomach by use of enteric-coated barium granules. Br Med J 1: 1537-1539
46. Hurrell RF, Reddy MB, Juillerat MA, Cook JD (2003): Degradation of phytic acid in cereal porridges improves iron absorption by human subjects. Am J Clin Nutr 77: 1213-1219
47. Jackson SJ, Bluck LJC (2005): Measurement of gastric emptying by octanoate metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 8: 538-544
48. Jaureguy F, Carton M, Panel P, Foucaud P, Butel MJ, Doucet-Populaire F (2004): Effects of intrapartum prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. J Clin Microbiol 42: 5184-5188
49. Kersting M (2001): Ernährung des gesunden Säuglings, lebensmittel- und mahlzeitenbezogene Empfehlungen. Monatsschr Kinderheilkd 149: 4-10
50. Kim DY, Jung HK, Lee YH, Jung SA, Moon IW, Paek JY (2004): The measurement of gastric emptying time with 3-D ultrasonography. Korean J Gastroenterol. 44: 71-76
51. Kinder-Untersuchungsheft (1990), Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

52. Koletzko B (2003): Ernährung und Ernährungsstörungen. In: Koletzko: Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 12. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York: 117-137
53. Koletzko B (2005): Grundlagen der Ernährung im Kindes- und Jugendalter. In: Speer CP, Gahr M: Pädiatrie, 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York: 81-153
54. Krumbiegel P, Leicht CH, Richter TH, Teichman B (2000): Helicobacter pylori infection diagnosis and treatment control in Leipzig children using [15N]urea urine test. Scand J Gastroenterol 35: 353-358
55. Kundt G, Krentz H (2002): Skript Medizinische Biometrie, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie:27-31
56. La Brooy SJ, Male PJ, Beavis AK, Misiewicz JJ (1983): Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. Gut 24: 893-896
57. Leitzmann P, Heine WE, Wutzke KD, von Bismark P, Dorlöchter L, Miera O, Bührlen M, Cornelissen BW, Höcker C (1998): Vergleichende Messungen von Magenentleerung und orozökaler Transitzeit nach einer konventionellen Morgenmahlzeit mit einem Kollath-Frühstück. Z Ernährungswiss 37:31-37
58. Lembcke B, Ebert R, Ptak M, Caspary WF, Creutzfeldt W, Schicha H, Emrich D (1984): Role of gastrointestinal transit in the delay of absorption by viscous fibre (guar). Hepatostroenterology 31: 183-186
59. Lin HC, Prather C, Fischer RS, Meyer JH, Summers RW, Pimentel M, Mc Callum RW, Akkermans LM, Loening-Baucke V (2005): Measurement of gastrointestinal transit. Dig Dis Sci 50: 989-1004

60. Maes BD, Ghoos YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G (1994): Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids. *J Nucl Med* 35: 824-831
61. Maes BD, Ghoos YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ (1995): Relation between gastric emptying rate and energy intake in children compared with adults. *Gut* 36: 183-188
62. Mayer P (1909): Über Ureidoglucose. *Biochem Z* 17: 145-153
63. Medhus A, Sandstad O, Bredeson J, Husbye E (1995): The migrating motor complex modulates intestinal motility response and rate of gastric emptying of caloric meals. *Neurogastroenterol Motil* 7: 1-8
64. Meier R, Beglinger C, Schneider H, Rowedder A, Gyr K (1993): Effect of a liquid diet with and without soluble fiber supplementation on intestinal transit and cholecystokinin release in volunteers. *J Parenter Enteral Nutr* 17: 231-235
65. Minami H, Mc Callum RW (1984): The Physiology and Pathophysiology of Gastric Emptying in Humans. *Gastroenterology* 86: 1592-1610
66. Mohr C, Heine W, Plath C, Naumann G (1988): Zum Einfluss der Antibiotikabehandlung auf die Stuhlflora bei hochgradig unreifen Frühgeborenen unter Ernährung mit roher Frauenmilch. *Kinderärztl Prax* 56: 277-281
67. Mohr C, Heine WE, Wutzke KD (1999): Clostridium innocuum: a glucoseureid-splitting inhabitant of the human intestinal tract. *Biochim Biophys Acta* 1472: 550-554
68. Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH, Rocci ML Jr, Oren A, Fix JA, Cadwell LJ, Gardner C (1985): Estimation of gastric residence time of the

- Heidelberg Capsule in Humans: effect of varying food composition. Gastroenterology 89: 392-397
69. Morrison DJ, Dodson B, Preston T, Weaver LT (2003): Gastrointestinal handling of glycosyl [13C] ureides. Eur J Clin Nutr 57: 1017-1024
70. Mortimer CE (1996): Kernchemie, Das Basiswissen der Chemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York , 605-635
71. Müller-Teichner G, Exl BM (1998): Die Ernährung im ersten Lebensjahr. Nestlé Wissenschaftlicher Dienst, München
72. Münze R (1991): Isotopentechnik, Grundlagen und Anwendung. Fachbuchverlag Leipzig, 15-55, 137-142
73. Nöller HG (1964): Neue Ergebnisse und Erkenntnisse der Magenfunktionsdiagnostik mit der Heidelberger Kapsel. Verh Dtsch Ges Inn Med 70: 963-967
74. Rainbird AL (1986): Effect of guar gum on gastric emptying of test meals of varying energy content in growing pigs. Br J Nutr 55: 99-109
75. Read NW, Al-Janabi MN, Holgate AM, Barber DC, Edwards CA (1986): Simultaneous measurement of gastric emptying, small bowel residence and colonic filling of a solid meal by use of the gamma camera. Gut 27: 300-308
76. Ross MG, El-Haddad M, DeSai M, Gayle D, Beall MH (2003): Unopposed orexic pathways in the developing fetus. Physiol Behav 79:79-88.
77. Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, Durnin M, Drumm B (1997): 13C urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori in children. J Pediatr. 131: 815-820

78. Ruemmele FM, Heine WE, Keller KM, Lentze MJ (1997): Metabolism of glycosyl ureides by human intestinal brush border enzymes. *Biochim Biophys Acta* 29: 275-280
79. Schicha H (1993), Nuklearmedizin, Compact Lehrbuch, 2. Auflage, Schattauerverlag, Stuttgart: 30-31
80. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, Mac Lean C (1980):  $^{13}\text{C}$  abundances of nutrients and the effect of variations an the  $^{13}\text{C}$  isotopic abundances of test meals formulated for  $^{13}\text{CO}_2$  breath tests. *Am J Clin Nutr* 33: 2375-2385
81. Schöch G (2000): Grundsätze der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern, Frühe Kindheit Nr. 2/00
82. Schwitzer W, Fried M, Siebold K, Mäcke H, Stalder G (1990): Magnetic resonance imaging a new tool to measure gastric emptying in man. *Gastroenterology* 98: A 389
83. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Garagnani B, Malaguti P (1994): Laktulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci* 39: 1505-1510
84. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. (1997): Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 86:956-61
85. Stark PL, Lee A (1982) Clostridia isolated from the feces of infants during the first year of life. *J Pediatr* 100: 362-365
86. Stellaard F, Geypens B (1998): European interlaboratory comparison of breath  $^{13}\text{CO}_2$  analysis. *Gut* 43 (Suppl 3): 2-6

87. Sutton DG, Bahr A, Preston T, Christley RM, Love S, Roussel AJ (2003): Validation of the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test for measurement of equine gastric emptying rate of solids using radioscintigraphy. *Equine Vet J.* 35: 27-33
88. Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Han MA (1990): Plasmid profiling of members of the family enterobacteriaceae, lactobacilli and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol* 28: 1225-1228
89. Trachtenbarg DE, Golemon TB (1998): Care of Premature Infant: Part I. Monitoring Growth and Development. *Am Family Phys* 57: 2123-2130
90. Van Den Driessche M, Peeters K, Marien P, Ghoos Y, Devlieger H, Neereman-Wauters G (1999): Gastric emptying in formula-fed and breast-fed infants measured with the <sup>13</sup>C-octanoid acid breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 46-51
91. Van Den Driessche M, Van Malderen N, Geypens B, Ghoos Y, Veereman-Wauters G (2000): Laktose-[<sup>13</sup>C]ureide breath test: A new, noninvasive technique to determine orocecal transit time in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31: 433-438
92. Van Den Driessche M, Veereman-Wauters G. (2002): Functional foods in pediatrics. *Acta Gastroenterol Belg* 65: 45-51
93. Van Nieuwenhoven MA, Kovacs EM, Brummer RJ, Westerterp-Plantenga MS, Brouns F (2001): The effect of different dosages of guar gum on gastric emptying and small intestinal transit of a consumed semisolid meal. *J Am Coll Nutr* 20: 87-91

94. Vauple P, Ewe P (1997): Funktion des Magen-Darm-Kanals. In: Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen, 27. Auflage, Springer Berlin, Heidelberg, New York, 806-848
95. Veereman-Wauters G, Ghoos Y, van der Schoor S, Maes B, Hebbalkar N, Devlieger H, Eggermont E. (1996 ): The <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test: a noninvasive technique to assess gastric emptying in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 23:111-7
96. Viikari JS, Niinikoski H, Juonala M, Raitakari OT, Lagstrom H, Kaitosaari T, Ronnemaa T, Simell O (2004): Risk factors for coronary heart disease in children and young adults. Acta Paediatr Suppl 93: 34-42
97. Wedmann B, Schaffstein J, Wegner M, Schmidt G, Coenen C, Ricken D (1990): Sonographic assessment of gastric emptying. Reliability and validity of the antrum sagittal surface method for fluids. Gastroenterol 28: 448-452
98. WHO Working Group on the Growth Reference Protocol. WHO Task Force on Methods for the Natural Regulation of Fertility (2002): Growth of healthy infants and the timing, type and frequency of complementary foods. Am J Clin Nutr 76: 620-627
99. Wilberg S, Pieramico O, Malfertheiner P (1990): The H<sub>2</sub>-Laktulose breath test in the diagnosis of intestinal transit time. Leber Magen Darm 20: 129-137
100. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzman P., Radke M, Mohr C, Richter I, Gülzow HU, Hobusch D (1997): Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-[<sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N]ureide <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-and the lactulose H<sub>2</sub>-breath test in humans. Eur J Clin Nutr 51: 11-19
101. Wutzke KD, Radke M, Breuel K, Gurk S, Lafrenz JD, Heine WE (1999): Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: a comparison between different <sup>13</sup>C-labeled tracer substances. J Pediatr Gastroenterol Nutr 29: 148-154

102. Wutzke KD, Glasenapp B (2004): The use of  $^{13}\text{C}$ -labelled glycosyl ureides for evaluation of orocaecal transit time. Eur J Clin Nutr 58: 568-572
103. Youssef AA, Valdez R, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS (2002): Time-course of adiposity and fasting insulin from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. Ann Epidemiol 12: 553-559

## 11 Thesen

1. Die Ernährung ist der wichtigste Baustein für das Gedeihen und Wohlbefinden von Säuglingen in den ersten Lebensmonaten. Verbesserte und innovative Säuglingsnahrung trägt neben der natürlichen Ernährung durch die Muttermilch zur optimalen Nährstoffversorgung in diesem Alter bei.
2. Natürliche Körperfunktionen spiegeln Akzeptanz und körperliches Wohlbefinden wider. Die Bestimmung der Magenentleerung und der OZTZ bei Säuglingen findet in der simultanen Anwendung der Tracersubstanzen Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat und Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid eine elegante, nicht invasive und gut tolerierbare diagnostische Option.
3. Die lange als Goldstandard der Diagnostik angesehenen szintigraphischen Messungen können in ihrer Strahlenbelastung durch die dynamische Atemgasmethode ersetzt werden.
4. Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat eignet sich im Alter zwischen sechs bis fünfzehn Monaten als diagnostischer Marker zur Bestimmung der HWZME.
5. Trotz ausreichender Enzyminduktion, kann auf Grund der vermutlich teilweise noch fehlenden intestinalen Besiedlung mit Clostridium innocuum nicht bei jedem Säugling die OZTZ mittels des Tracers Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid bestimmt werden. Auch Low- beziehungsweise Non-Responder für Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid müssen dabei Berücksichtigung finden.
6. Atemgasanalysen als solche erlauben repräsentative und reproduzierbare Aussagen bezüglich der gastrointestinalen Motilität bei Säuglingen zu treffen.
7. Die vorliegenden Messerfolge zeigen mit anderen Studien vergleichbare Ergebnisse für die HWZME und die OZTZ.

8. Im Vergleich des herkömmlichen Milch-Breis mit dem neu entwickelten, ballaststoffreicheren Milch-Getreide-Brei zeigen die Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede betreffs der HWZME und der OZTZ für beide Breie.
9. Beim neu entwickelten Milch-Getreide-Brei kann mit der Ballaststoffanreicherung ein Trend im Hinblick auf eine Verlängerung der OZTZ beobachtet werden.
10. Eine Verlängerung der Transitzeiten fördert eine moderate Darmperistaltik und damit einen protrahierten und vollständigen Nahrungsaufschluss, welcher das Wohlbefinden der Säuglinge positiv beeinflussen kann.

## 12 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Abbau von Laktoseureiden im Gastrointestinaltrakt	27
Abb. 2	Schematische Darstellung eines Infrarotspektrometers (FANci2), modifiziert nach Fischer Analyse Instrumente GmbH (2003)	30
Abb. 3	Auffangen der Exhalationsluft mit Hilfe der Mund-Nase-Maske	31
Abb. 4	Schematische Darstellung der $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in der Exhalationsluft als DOB-Werte nach der Tracergabe	33
Abb. 5	Mittlere, kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation in der Exspirationsluft für Bei A und B nach der Tracergabe	35
Abb. 6	Schematische Darstellung der geometrischen Ermittlung der Halbwertszeit der Magenentleerung	36
Abb. 7	Graphische Darstellung der mittleren DOB-Werte aller Probanden für Brei A	38
Abb. 8	Graphische Darstellung der mittleren DOB-Werte aller Probanden für Brei B	39
Abb. 9	Graphische Darstellung der HWZME für Brei A und Brei B aller Probanden	41
Abb. 10	Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B aller Probanden	41
Abb. 11	Graphische Darstellung der HWZME von Brei A und Brei B in Gruppe 1	42
Abb. 12	Graphische Darstellung der Mittleren HWZME von Brei A und Brei B der Gruppe 1	43
Abb. 13	Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B der Gruppe 2	44
Abb. 14	Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B der Gruppe 3	44
Abb. 15	Graphische Darstellung der OZTZ von Brei A und Brei B in Gruppe 1	45

Abb. 16	Graphische Darstellung der mittleren OZTZ für Brei A und Brei B in Gruppe 1	46
Abb. 17	Graphische Darstellung der mittleren HWZME für Brei A und Brei B unterteilt nach Lebensmonaten	47
Abb. 18	Graphische Darstellung der OZTZ für Brei A und Brei B unterteilt nach Lebensmonaten	48
Abb. 19	Gesamtnährstoffgehalt am Untersuchungstag für Brei A	49
Abb. 20	Gesamtnährstoffgehalt am Untersuchungstag für Brei B	50
Abb. 21	Gegenüberstellung von HWZME und Ballaststoffgehalt für Brei A und Brei B	51
Abb. 22	Gegenüberstellung von OZTZ und Ballaststoffgehalt für Brei A und Brei B	51
Abb. 23	Vergleich der HWZME und OZTZ mit sachbezogenen Studien	70

### 13 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Reihenfolge der Breinahrung für die einzelnen Untersuchungstage	22
Tab. 2	Tabellarische Auflistung der Inhaltsstoffe von Brei A und Brei B	24
Tab. 3	Gruppeneinteilung nach erhobenen Messdaten	40
Tab. 4	Gruppeneinteilung nach Lebensmonaten	46
Tab. A-1	Probandendaten	Anhang
Tab. A-2	Leerwerte und Messergebnisse der HWZME und der OZTZ für Brei A und Brei B	Anhang
Tab. A-2.1	Messwerte der HWZME und OZTZ für Gruppe 1	Anhang
Tab. A-2.2	Messwerte der HWZME und OZTZ für Gruppe 2	Anhang
Tab. A-2.3	Messwerte der HWZME und OZTZ für Gruppe 3	Anhang
Tab. B-1	HWZME und OZTZ der Kinder zwischen 6 bis 8 Monaten	Anhang
Tab. B-2	HWZME und OZTZ der Kinder zwischen 9 bis 11 Monaten	Anhang
Tab. B-3	HWZME und OZTZ der Kinder zwischen 12 bis 15 Monaten	Anhang
Tab. C-1	DOB-Werte in % für Brei A	Anhang
Tab. C-2	DOB-Werte in % für Brei B	Anhang
Tab. D-1	Auflistung der Nährstoffzusammensetzung an den einzelnen Untersuchungstagen für alle Probanden	Anhang

Tab. D-2	Nährstoffgehalt der Nahrung am Untersuchungstag für Brei A	Anhang
Tab. D-3	Nährstoffgehalt der Nahrung am Untersuchungstag für Brei B	Anhang
Tab. E	Tabellarische Gegenüberstellung der Transitzeiten anderen Studien	Anhang

## 14 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BS	Ballaststoffe
ca.	circa
DOB	Delta over Baseline
FM	Frauenmilch
FN	Formelnahrung
HWZME	Halbwertszeit der Magenentleerung
KH	Kohlenhydrate
LF	Flüssignahrung
m	männlich
Mon.	Monat/e
o. BS	ohne Ballaststoffe
OZTZ	Orozökale Transitzeit
PDB	Pee Dee B Belemnite
SF	Festnahrung
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

## 15 Anhang

<b>Proband</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Gestationsalter [Wochen]</b>	<b>Geburtsgewicht [g]</b>	<b>Lebensalter [Monaten]</b>	<b>Aktuelles Gewicht [g]</b>	<b>Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]</b>
ST	W	34	1970	15	10470	0,48
SJ	W	26	1040	12	7550	0,39
WF	M	28	1150	10	8200	0,4
WFa	M	28	1220	10	8500	0,41
STi	M	37	3290	9	9350	0,44
SS	W	40	3850	6	7800	0,39
WM	M	40	3230	7	7860	0,4
GK	M	41	4055	9	8480	0,42
RA	W	38	3390	10	7535	0,4
KF	M	40	4000	8	10300	0,47
LJ	M	41	3545	10	9300	0,4
HE	W	41	3210	11	9800	0,45
WL	M	40	3650	9	10000	0,45
LK	M	39	3830	9	12300	0,53
DP	M	41	3100	11	8500	0,41
WA	W	40	2100	8	5400	0,32
<b>Mittelwert</b>		<b>37,1</b>	<b>2915</b>	<b>9,6</b>	<b>8834,1</b>	<b>0,4</b>

Tab. A-1: Probandendaten; A = Brei A; B = Brei B, w = weiblich, m= männlich

	<b>Brei A</b>			
<b>Proband</b>	<b>HWZME [min]</b>	<b>OZTZ [min]</b>	<b>Leerwert</b>	<b>HWZME [min]</b>
ST	90	390	-25,2	75
SJ	105	-	-25,2	150
WF	120	300	-24,68	150
WFa	90	330	-24,1	90
STi	90	-	-24,5	150
SS	105	-	-23,9	75
WM	180	-	-24,4	150
GK	120	-	-20,8	120
RA	90	-	-23,6	60
KF	120	-	-23,3	120
LJ	120	360	-21,7	120
HE	120	-	-21,7	90
WL	120	420	-19,4	150
LK	105	300	-23,825	-
DP	105	-	-20,9	105
WA	60	-	-25,5	90
<b>Mittelwert</b>	<b>109</b>	<b>350</b>	<b>-23,3</b>	<b>113</b>
<b>Median</b>	<b>105</b>	<b>345</b>	<b>-23,9</b>	<b>120</b>
<b>Range</b>	<b>120</b>	<b>120</b>	<b>5,8</b>	<b>90</b>
<b>Signifikanz</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>

Tab. A-2: Leerwerte und Messergebnisse der HWZME und der OZTZ für Brei A und Brei B

	<b>Brei A</b>		
<b>Proband</b>	<b>HWZME [min]</b>	<b>OZTZ [min]</b>	<b>HWZME [min]</b>
ST	90	390	75
WF	120	300	150
WFa	90	330	90
LJ	120	360	120
WL	120	420	150
LK	105	300	-
<b>Mittelwert</b>	<b>107,5</b>	<b>350</b>	<b>117</b>
<b>Median</b>	<b>112,5</b>	<b>345</b>	<b>120</b>
<b>Range</b>	<b>30</b>	<b>120</b>	<b>75</b>
<b>Signifikanz</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>

Tab. A- 2.1: Messwerte der HWZME und OZTZ für Gruppe 1

	<b>Brei A</b>		
<b>Proband</b>	<b>HWZME [min]</b>	<b>OZTZ [min]</b>	<b>HWZME [min]</b>
STi	90	-	150
SS	105	-	75
RA	90	-	60
SJ	105	-	150
<b>Mittelwert</b>	<b>97,5</b>	<b>-</b>	<b>109</b>
<b>Median</b>	<b>97,5</b>	<b>-</b>	<b>112,5</b>
<b>Range</b>	<b>15</b>	<b>-</b>	<b>90</b>
<b>Signifikanz</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>

Tab. A- 2.2: Messwerte der HWZME und OZTZ für Gruppe 2

	Brei A		
Proband	HWZME [min]	OZTZ [min]	HWZME [min]
WA	60	-	90
DP	105	-	105
WM	180	-	150
GK	120	-	120
KF	120	-	120
HE	120	-	90
<b>Mittelwert</b>	<b>117,5</b>	-	<b>112,5</b>
<b>Median</b>	<b>120</b>	-	<b>112,5</b>
<b>Range</b>	<b>120</b>	-	<b>60</b>
<b>Signifikanz</b>	<b>&gt; 0,05</b>	-	<b>&gt; 0,05</b>

Tab. A- 2.3: Messwerte der HWZME und OZTZ für Gruppe 3

		Brei A		
Proband	Lebensalter	HWZME [min]	OZTZ [min]	HWZME [min]
SS	6	105	-	75
WM	7	180	-	150
KF	8	120	-	120
WA	8	60	-	90
<b>Mittelwert</b>	<b>7,3</b>	<b>116</b>	-	<b>105</b>
<b>Median</b>		<b>112,5</b>	-	<b>105</b>
<b>Range</b>		<b>120</b>	-	<b>75</b>
<b>Signifikanz</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>

Tab. B – 1: HWZME und OZTZ der Kinder zwischen 6 bis 8 Monaten

		Brei A		
Proband	Lebensalter	HWZME [min]	OZTZ [min]	HWZM
STi	9	90	-	15
GK	9	120	-	12
WL	9	120	420	15
LK	9	105	300	-
WF	10	120	300	15
WFa	10	90	330	9
RA	10	90	-	6
LJ	10	120	360	12
HE	11	120	-	9
DP	11	105	-	10
<b>Mittelwert</b>	<b>9,7</b>	<b>108</b>	<b>342</b>	<b>11</b>
<b>Median</b>		<b>120</b>	<b>330</b>	<b>12</b>
<b>Range</b>		<b>30</b>	<b>120</b>	<b>9</b>
<b>Signifikanz</b>		<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0</b>

Tab B – 2: HWZME und OZTZ der Kinder zwischen 9 bis 11 Monaten

		Brei A		
Proband	Lebensalter	HWZME [min]	OZTZ [min]	HWZM
SJ	12	105	-	15
ST	15	90	390	7
<b>Mittelwert</b>	<b>13,5</b>	<b>97,5</b>	-	<b>11</b>
<b>Median</b>		<b>97,5</b>	-	<b>11</b>
<b>Range</b>		<b>15</b>	-	<b>7</b>
<b>Signifikanz</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0</b>

Tab. B – 3: HWZME und OZTZ der Kinder zwischen 12 bis 15 Monaten

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Zeit [min]													
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	6,2	5,1	6,0	3,5	3,3	5,7	7,1	5,0	3,5	5,3	1,3	3,5	0,7
30	9,1	9,0	8,9	6,2	6,2	6,3	8,2	5,4	5,6	6,1	4,0	5,1	1,8
45	10,2	9,1	6,9	8,2	6,8	6,5	8,6	7,5	6	7,5	5,2	5,4	2,9
60	9,6	9,0	7,4	8,8	7,3	6,0	8,0	6,8	7,5	7,3	5,3	5,4	3,7
75	9,7	8,3	7,1	8,2	7,9	7,2	7,2	6,1	6,8	8,2	6,4	5,2	3,1
90	8,7	8,7	6,8	8,0	7,6	6,9	7,8	4,3	6,9	7,8	5,2	6,3	3,2
105	6,8	8,0	7,0	6,6	6,7	6,9	7,1	3,9	6,1	8,5	5,8	6,0	4,7
120	6,1	8,1	6,7	6,2	6,3	7,0	7,0	3,1	5,5	8,2	5,9	5,0	5,3
150	4,7	8,2	5,2	4,6	6,7	6,3	5,2	3,4	4,1	5	5,6	5,6	4,0
180	4,1	6,3	3,3	3,8	7,0	5,4	5,5	3,1	2,1	2,6	3,8	3,0	2,7
210	2,5	4,9	2,8	2,7	6,0	3,1	5,8	2,6	1,7	2,7	2,8	4,7	2,9
240	2,5	4,0	2,6	2,6	5,7	1,9	4,2	2,8	1,6	2,6	0,9	3,4	1,0
270	1,9	2,3	1,1	2,0	5,6	1,6	3,9	2,1	1,6	2,3	1,1	2,7	0,8
300	1,6	2,5	1,5	1,6	6,6	0,9	3,7	4,6	1,1	1,9	1,7	1,5	0,0
330	1,9	2,2	1,6	2,3	7,9	0,5	3,5	2,3	1,5	1,8	0	1,8	1,2
360	2,2	2,2	1,4	3,5	6,8	0,3	2,9	0,5	0,8	1,9	0,4	1,8	0,4
390	2,3	1,9	1,4	5,8	9,9	0,0	3,0	0,6	0,9	1,4	1,9	0,6	0,1
420	2,5	2,6	1,5	8,1	8,5	0,0	2,3	1,0	0,9	1,1	1,8	0,9	3,3
450	3,0	2,1	0,9	12,9	7,0	0,0	2,9	0,4	0,9	0,7	1,7	0,8	4,3
480	3,0	2,6	0,7	11,2	4,6	0,0	2,3	0,8	1,2	0,6	2,0	0,7	4,3
540	4,6	2,2	0,7	8,2	5,1	0,0	2,1	1,0	0,3	1,2	4,2	1,2	3,4
600	4,0	2,3	1,0	2,8	4,6	0,5	1,1	0,2	0,2	0,5	2,5	0,2	3,2
660	2,2	1,6	0,2	1,5	2,5	0,0	1,8	1,0	0,0	0,6	7,4	0	0,7
720	2,5	1,8	0,4	1,0	2,0	0,0	1,8	0,1	0,0	0,7	9,8	0,2	1,5
780	2,9	2,3	0,6										
840	1,7	2,0	1,5										

Tab. C-1 : DOB-Werte in % für Brei A

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Zeit[min]													
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	6,4	4,5	4,4	5,21	5,5	4,4	6,6	2,7	11,4	7,8	2,2	7,1	0,2
30	8,4	6,5	8,8	7,0	5,1	8,4	8,2	5,1	13,0	7,0	3,0	8,5	3,2
45	8,7	6,8	7,5	8,6	5,2	8,2	7,6	6,2	14,5	7,2	3,5	7,5	3,7
60	8,4	6,4	7,0	8,6	5,2	7,8	7,0	7,1	12,4	7,6	3,8	7,0	5,1
75	8,5	5,7	6,8	7,7	6,3	6,9	7,0	6,9	8,9	7,7	3,6	7,8	3,8
90	7,1	6,3	5,8	8,9	6,0	6,0	6,3	7,0	7,9	8,0	3,8	5,8	5,0
105	5,7	6,2	5,9	9,2	5,7	5,0	6,7	6,7	6,7	8,7	4,8	5,6	5,9
120	5,2	6,0	5,5	7,8	5,1	4,4	6,5	6,5	6,4	7,4	4,9	5,4	6,0
150	3,2	5,7	4,5	6,5	5,1	3,3	5,5	5,4	3,4	6,1	4,0	4,6	4,1
180	3,4	5,4	5,5	4,7	5,3	3,6	5,1	5,2	2,1	4,2	2,8	3,0	3,5
210	2,6	5,2	4,8	3,6	4,6	2,6	6,1	4,1	2,6	3,5	3,0	2,8	2,7
240	2,2	4,4	2,4	3,6	6,2	0,8	3,7	2,4	1,4	3,3	2,3	2,3	3,0
270	2,1	4,2	2,7	4,3	4,9	0,8	3,0	2,3	0,0	2,9	1,5	1,7	1,3
300	2,7	2,6	2,9	5,0	4,0	0,2	2,4	2,3	0,7	2,9	2,1	0,2	1,7
330	2,6	1,9	2,4	5,5	2,8	0,3	2,0	1,95	2,5	2,7	0,4	0,0	1,0
360	2,5	1,9	2,8	7,5	2,9	0,8	2,2	1,6	2,0	2,2	0,0	0,0	1,5
390	2,4	1,7	2,8	9,6	3,5	1,0	1,9	1,5	1,2	1,7	0,0	0,2	1,0
420	2,2	1,29	1,9	13,8	5,6	1,1	1,8	1,6	2,2	2,5	0,0	0,5	1,2
450	2,2	1,0	1,4	11,8	8,1	1,8	1,8	1,7	1,5	1,9	0,5	0,0	0,3
480	2,5	1,9	1,6	9,3	6,2	1,5	1,1	1,1	6,0	2,0	0,0	0,5	2,0
540	1,3	2,4	1,9	4,1	7,2	1,2	0,6	0,8	1,6	1,9	0,1	0,0	3,5
600	1,8	2,2	2,1	3,1	2,0	1,4	1,1	1,1	1,8	1,1	0,6	0,0	3,5
660	1,9	1,3	2,8	2,0	1,3	1,4	0,9	1,4	2,1	0,8	0,8	0,0	3,3
720	2,9	1,2	2,1	2,0	0,8	1,9	0,2	0,6	1,0	0,9	2,1	1,3	3,9
780	2,9	1,1	2,5										
840	2,9	1,2	2,3										

Tab. C-2: DOB-Werte in % für Brei B

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
ST (Tag 1)	Frühstück	80g Kindergrieß (Brei A)	86	2,6	2
	Zwischenmahlzeit	2 Butterkekse (14g)	60	0,2	1
	Mittagessen	40g Kindergrieß	43	1,3	1
		50ml HiPP Multivitaminsaft	25	0,2	0
	Zwischenmahlzeit	1 Butterkeks	30	0,1	0
		30ml HiPP Multivitaminsaft	15	0,1	0
	Abendmahlzeit	1 Scheibe Weizenbrot (45g)	107	0,6	0
		Leberwurst (20g)	57	0,4	2
		30ml HiPP Multivitaminsaft	15	0,1	0
	<b>SUMME</b>		<b>438</b>	<b>5,6</b>	<b>9</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>110ml</b>			
ST (Tag 2)	Frühstück	90g Grießbrei Banane (Brei B)	101	3,1	2
	Zwischenmahlzeit	110g "Birne in Apfel"	57	0,3	0
		30ml HiPP Multivitaminsaft	15	0,1	0
	Mittagessen	220g "Karotten-Kartoffeln-Rind"	145	5,1	6
	Zwischenmahlzeit	150g "Pfirsich-Maracuja in Apfel"	77	0,9	0
	Abendmahlzeit	100g "GNB Schoko"	80	2,4	2
<b>SUMME</b>			<b>475</b>	<b>11,9</b>	<b>11</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>30ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
SJ (Tag 1)	Frühstück	170g Grießbrei Banane (Brei B)	192	5,8	5
		20ml HiPP Früchtetee	3	0	0
	Zwischenmahlzeit				
	Mittagessen	220g Spaghetti Bolognese	156	5,1	6
		30ml HiPP Früchtetee	3	0	0
	Abendmahlzeit	150g Grießbrei Banane	169	5,1	4
	<b>SUMME</b>		<b>523</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>50ml</b>			
SJ (Tag 2)	Frühstück	120g Kindergrieß (Brei A)	129	3,9	3
	Zwischenmahlzeit				

	Mittagessen	140g Tomatenwärmel	95	4,3	2
		45ml Fencheltee	6	0	0
	Zwischenmahlzeit	190g Schokodessert	152	4,6	4
		140ml Multivitaminsaft	71	0,6	0
	Abendmahlzeit	100g Tomatenwärmel	68	3,1	1
		20ml Multivitaminsaft	10	0,1	0
<b>SUMME</b>			<b>531</b>	<b>16,6</b>	<b>12</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>160ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett [g]</b>
STi (Tag 1)	Frühstück	170g Kindergrieß (Brei A)	183	5,6	5
		100ml Apfelschorle	26	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	95g Williams-Christ-Birne	54	0,5	0,
		60ml Apfelschorle	16	0,1	0
	Mittagessen	220g Kartoffelgemüse, Rind	145	5,1	6
		90ml Apfelschorle	23	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	190g Maracuja in Apfel	97	1,1	0
		100ml Apfelschorle	26	0,1	0
	Abendmahlzeit	80g Williams-Christ-Birne	46	0,4	0,
<b>SUMME</b>			<b>616</b>	<b>13,1</b>	<b>12</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>350ml</b>			
STi (Tag 2)	Frühstück	130g Grießbrei Banane (Brei B)	147	4,4	4
		120 ml Multivitaminsaft	61	0,5	0
	Zwischenmahlzeit	100ml Multivitaminsaft	51	0,4	0
	Mittagessen	220g Reis-Karotten, Bio Pute	147	4,8	6
		30ml Multivitamin Saft	15	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	190g Maracuja in Apfel	97	1,1	0
		40ml Multivitamin Saft	20	0,2	0
	Abendmahlzeit	150g Grießbrei Banane	169	5,1	4
		80ml Apfelschorle	21	0,1	0
<b>SUMME</b>			<b>728</b>	<b>16,7</b>	<b>16</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>370ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
WF (Tag 1)	Frühstück	150g Kindergrieß (Brei A)	162	4,9	4
	Zwischenmahlzeit				
	Mittagessen	220g Schinkennudeln	147	5,9	4
		50g Williams-Christ	29	0,3	0
		25ml Multivitamin	13	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	50g Maracuja in Apfel	26	0,3	0
	Abendmahlzeit	200g Kindergrieß	216	6,6	6
<b>SUMME</b>			<b>593</b>	<b>18,1</b>	<b>15</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>25ml</b>			
WF (Tag 2)	Frühstück	200g Grießbrei Banane (Brei B)	225	6,8	6
	Zwischenmahlzeit	20ml Früchtetee	3	0	0
	Mittagessen	150g Reis, Karotte, Pute	101	3,3	4
		20ml Multivitamin	10	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	200ml Humana Milch 2	152	3,4	7
		50g Williams-Christ	29	0,3	0
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>745</b>	<b>20,7</b>	<b>24</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>40ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
WFa (Tag 1)	Frühstück	100g Grießbrei Banane (Brei B)	113	3,4	3
	Zwischenmahlzeit				
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	127	5,1	4
	Zwischenmahlzeit	80ml Humana 2	61	1,4	3
		50g Williams-Christ	29	0,3	0
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>555</b>	<b>17</b>	<b>16</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>0ml</b>			
WFa (Tag 2)	Frühstück	150g Kindergrieß (Brei A)	162	4,9	4
	Zwischenmahlzeit				
	Mittagessen	190g Reis, Karotte, Pute	127	4,2	5

		25ml Multivitaminsaft	13	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	100ml Humana 2	76	1,7	3
		50g Williams-Christ	29	0,3	0
	Abendmahlzeit	200 Kindergrieß	216	6,6	6
<b>SUMME</b>			<b>623</b>	<b>17,8</b>	<b>20</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>25ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
SSo (Tag 1)	Frühstück	100g Kindergrieß (Brei A)	108	3,3	3
		60ml Apfelsaft	29	0,1	0
	Zwischenmahlzeit				
	Mittagessen	90g Nudeln mit Gemüse	60	2,4	1
		60ml Apfelsaft	29	0,1	0
	Zwischenmahlzeit				
	Abendmahlzeit	100g Kindergrieß	108	3,3	3
		60ml Apfelsaft	29	0,1	0
<b>SUMME</b>			<b>363</b>	<b>9,3</b>	<b>8</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>180ml</b>			
SSo (Tag 2)	Frühstück	50g Grießbrei Banane (Brei B)	56	1,7	1
		30ml Apfelsaft	15	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	50ml Apfelsaft	25	0,1	0
	Mittagessen	80g Gemüse mit Rind	44	1,8	1
		120ml Apfelsaft	59	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	85g Banane-Pfirsich	49	0,6	0
		100ml Apfelsaft	49	0,1	0
	Abendmahlzeit	100g Grießbrei Banane	113	3,4	3
		50ml Apfelsaft			
<b>SUMME</b>			<b>410</b>	<b>7,9</b>	<b>6</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>350ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
WM (Tag 1)	Frühstück	190g Kindergrieß (Brei A)	205	6,2	6

	Zwischenmahlzeit	100ml Muttermilch	69	1,1	4
	Mittagessen	220g Kartoffel, Karotte, Fleisch	145	5,1	6
	Zwischenmahlzeit				
	Abendmahlzeit	200ml Muttermilch	138	2,2	8
<b>SUMME</b>			<b>557</b>	<b>14,6</b>	<b>24</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>0ml</b>			
WM (Tag 2)	Frühstück	160g Grießbrei Banane (Brei B)	180	5,5	5
	Zwischenmahlzeit	100ml Muttermilch	69	1,1	4
	Mittagessen	190g Apfel-Banane-Getreide	124	1,5	1
	Zwischenmahlzeit				
	Abendmahlzeit	180g Kartoffel, Gemüse,Lamm	117	4,5	3
<b>SUMME</b>			<b>490</b>	<b>12,6</b>	<b>13</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>0ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
GK (Tag 1)	Frühstück	200g Kindergrieß (Brei A)	216	6,6	6
	Zwischenmahlzeit	65ml Fencheltee	9	0	0
		1 Babykeks (7g)	31	0,3	0
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	124	5,1	5
		85g Williams-Christ	48	0,4	0
		60ml Fencheltee	9	0	0
	Zwischenmahlzeit	190g Apfel-Joghurt	77	3,4	3
		90ml Fencheltee	13	0	0
	Abendmahlzeit	195g Grießbrei Banane	220	6,7	6
<b>SUMME</b>			<b>747</b>	<b>22,5</b>	<b>21</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>215ml</b>			
GK (Tag 2)	Frühstück	120g Grießbrei Banane (Brei B)	135	4,1	3
	Zwischenmahlzeit	145ml Fencheltee	20	0	0
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	124	5,1	5
		95g Heidelbeere-Apfel	62	0,6	0
	Zwischenmahlzeit	190g Maracuja-Apfel	97	1,1	0

		30ml Fencheltee	5	0	0
		1 Babykek (7g)	31	0,3	0
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>699</b>	<b>18</b>	<b>16</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>175ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
RA (Tag 1)	Frühstück	50g Grießbrei Banane (Brei B)	56	1,7	1
	Zwischenmahlzeit	50ml Muttermilch	35	0,6	2
		1 Babykek (7g)	31	0,3	0
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	124	5,1	5
		90g Williams-Christ	51	0,5	0
	Zwischenmahlzeit	190g Apfel-Maracuja	97	1,1	0
		1 Babykek (7g)	31	0,3	0
	Abendmahlzeit	200g Kindergrieß	216	6,6	6
<b>SUMME</b>			<b>641</b>	<b>16,2</b>	<b>17</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>0ml</b>			
RA (Tag 2)	Frühstück	90g Kindergrieß (Brei A)	97	3	2
	Zwischenmahlzeit	175ml Milasan 2	135	4,2	5
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	124	5,1	5
		90g Williams-Christ	51	0,5	0
	Zwischenmahlzeit	190g Apfel-Maracuja	97	1,1	0
		1 Babykek (7g)	31	0,3	0
	Abendmahlzeit	200g Kindergrieß	216	6,6	6
<b>SUMME</b>			<b>751</b>	<b>20,8</b>	<b>21</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>0ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
KF (Tag 1)	Frühstück	120g Grießbrei Banane (Brei B)	135	4,1	3
	Zwischenmahlzeit	100ml Muttermilch	69	1,1	4

		20ml Melissentee	0	0	0
	Mittagessen	170g Schinkennudeln	111	4,6	4
	Zwischenmahlzeit	100g Heidelbeere in Apfel	65	0,6	0
		1 Babykekse (7g)	31	0,3	0
		1/2 Banane (40g)	35	0,5	0
	Abendmahlzeit	200ml Muttermilch	138	2,2	8
<b>SUMME</b>			<b>584</b>	<b>13,4</b>	<b>21</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>20ml</b>			
KF (Tag 2)	Frühstück	170g Kindergrieß (Brei A)	183	5,6	5
	Zwischenmahlzeit	50ml Melissentee	0	0	0
	Mittagessen	100g Kartoffel, Karotte, Huhn (?)	68	2,5	2
		20ml Melissentee	0	0	0
	Zwischenmahlzeit	1 Babykekse (7g)	31	0,3	0
	Abendmahlzeit	190g Grießbrei Banane	214	6,5	6
<b>SUMME</b>			<b>496</b>	<b>14,9</b>	<b>14</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>70ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett [g]</b>
LJ (Tag1)	Frühstück	200g Kindergrieß (Brei A)	216	6,6	6
	Zwischenmahlzeit	60g Williams-Christ	34	0,3	0
		10ml Fencheltee	1	0	0
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	124	5,1	5
		40ml Fencheltee	6	0	0
	Zwischenmahlzeit	190g Joghurt Apfel-Vanille	156	2,5	2
		40ml Fencheltee	6	0	0
		2 Babykekse (14g)	62	0,5	1
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
		40ml Fencheltee	6	0	0
<b>SUMME</b>			<b>836</b>	<b>21,8</b>	<b>21</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>130ml</b>			
LJ (Tag 2)	Frühstück	200g Grießbrei Banane (Brei B)	225	6,8	6

		80ml Tee&Saft Apfel	22	0	0
	Zwischenmahlzeit	60g Williams-Christ	34	0,3	0
	Mittagessen	190g Spaghetti Bolognese	135	4,4	5
		40ml Fencheltee	6	0	0
	Zwischenmahlzeit	90g Williams-Christ	51	0,5	0
		90g Quark-Banane	73	1,5	0
		40ml Fencheltee	6	0	0
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>777</b>	<b>20,3</b>	<b>19</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>160ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
HE (Tag 1)	Frühstück	200g Kindergrieß (Brei A)	216	6,6	6
	Zwischenmahlzeit	60g Williams-Christ	34	0,3	0
	Mittagessen	190g Schinkennudeln	124	5,1	5
		20g Williams-Christ	11	0,1	0
		20ml Fencheltee	3	0	0
	Zwischenmahlzeit	190g Frucht-Joghurt	162	3,6	3
		20ml Fencheltee	3	0	0
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
		100ml Multivitaminsaft	51	0,4	0,
		20g Williams-Christ	11	0,1	0
<b>SUMME</b>			<b>840</b>	<b>23</b>	<b>21</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>140ml</b>			
HE (Tag 2)	Frühstück	200g Grießbrei Banane (Brei B)	225	6,8	6
	Zwischenmahlzeit	60g Williams-Christ	34	0,3	0
	Mittagessen	190g Reis mit Huhn	122	5,3	5
		60g Williams-Christ	34	0,3	0
	Zwischenmahlzeit	190g Apfel-Maracuja	97	1,1	0
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>737</b>	<b>20,6</b>	<b>18</b>

<b>GETRÄNKE</b>		<b>0ml</b>			
-----------------	--	------------	--	--	--

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
WL (Tag 1)	Frühstück	150g Kindergrieß (Brei A)	162	4,9	4
	Zwischenmahlzeit	80ml Apfelsaft	39	0,1	0
	Mittagessen	220g Schinkennudeln	147	5,9	4
		85g Heidelbeeren-Apfel	55	0,5	0
		20ml Apfelsaft	10	0	0
	Zwischenmahlzeit	190g Babykeks Frucht&Getreide	135	1,9	1
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>773</b>	<b>20,1</b>	<b>16</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>100ml</b>			
WL (Tag 2)	Frühstück	200g Grießbrei Banane (Brei B)	225	6,8	6
	Zwischenmahlzeit	250ml Multivitaminsaft	128	1	0
	Mittagessen	220g Schinkennudeln	147	5,9	4
		85g Heidelbeeren-Apfel	55	0,5	0
		150ml Multivitaminsaft	77	0,6	0
	Zwischenmahlzeit				
	Abends	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
<b>SUMME</b>			<b>857</b>	<b>21,6</b>	<b>13</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>400ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett</b>
LK (Tag 1)	Frühstück	140g Grießbrei Banane (Brei B)	158	4,8	4
	Zwischenmahlzeit	50ml Vitamin C Saft	26	0,2	0
	Mittagessen	110g Tomate-Kartoffel-Huhn	75	2,8	2
		30ml Vitamin C Saft	15	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	170g Babykeks F&G	121	1,7	1
		50ml Vitamin C Saft	26	0,2	0
	Abendmahlzeit	180g Grießbrei Banane	203	6,1	5
<b>SUMME</b>			<b>624</b>	<b>15,9</b>	<b>13</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>130ml</b>			

LK (Tag 2)	Frühstück	220g Kindergrieß (Brei A)	237	7,2	1
	Zwischenmahlzeit	20ml Apfelsaft	10	0	0
	Mittagessen	220g Tomate-Kartoffel-Huhn	150	5,5	5
	Zwischenmahlzeit	190g Apfel-Banane	99	0,6	0
		20ml Apfelsaft	10	0	0
	Abendmahlzeit	180g Kindergrieß	194	5,9	5
		40g Williams-Christ	23	0,2	0
<b>GETRÄNKE</b>					
<b>SUMME</b>		<b>40ml</b>	<b>723</b>	<b>19,4</b>	<b>18</b>

Proband	Mahlzeit	Verzehr	Energie [kcal]	Eiweiß [g]	Fett [g]
DP (Tag 1)	Frühstück	150g Kindergrieß (Brei A)	162	4,9	4
	Zwischenmahlzeit	30ml Apfelsaft	15	0	3
		1/2 Brötchen (25g)	68	2,2	0
	Mittagessen	200g Schinkennudeln	134	5,4	4
		50ml Apfelsaft	25	0,1	0
	Zwischenmahlzeit	190g F&G Apfel Banane	124	1,5	1
	Abendmahlzeit	200g Grießbrei Banane	225	6,8	6
		1 Scheibe Brot (45g)	102	3	0
		Schmelzkäse (20g)	54	2,9	4
		20ml Apfelsaft	10	0	0
<b>SUMME</b>			<b>919</b>	<b>26,8</b>	<b>25</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>100ml</b>			
DP (Tag 2)	Frühstück	190g Grießbrei Banane (Brei B)	214	6,5	6
	Zwischenmahlzeit	1 Babykeks (7g)	31	0,3	0
		20ml Apfelsaft	10	0	0
	Mittagessen	220g Schinkennudeln	147	5,9	4
		30ml Apfelsaft	15	0	3
	Zwischenmahlzeit	190g Williams-Christ	108	1	0
		60ml Apfelsaft	29	0,1	0
		1 Babykeks (7g)	31	0,3	0
	Abendmahlzeit	140g Kindergrieß	151	4,6	4

		40ml Apfelsaft	20	0	0
		1 Scheibe Brot	102	3	0
		Schmelzkäse (20g)	54	2,9	4
<b>SUMME</b>			<b>912</b>	<b>24,6</b>	<b>25</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>150ml</b>			

<b>Proband</b>	<b>Mahlzeit</b>	<b>Verzehr</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett [g]</b>
WA (Tag 1)	Frühstück	80g Kindergrieß (Brei A)	86	2,6	2
	Zwischenmahlzeit	85g Williams-Christ	48	0,4	0
		55ml Fencheltee	8	0	0
	Mittagessen	40g Tomate, Kartoffel, Huhn	27	1	1
		85g Williams-Christ	48	0,4	0
	Zwischenmahlzeit	40g Apfel-Heidelbeere	26	0,2	0
		20ml Fencheltee	3	0	0
	Abendmahlzeit	100g Grießbrei Banane	113	3,4	3
<b>SUMME</b>			<b>359</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>75ml</b>			
WA (Tag 2)	Frühstück	150g Grießbrei Banane (Brei B)	169	5,1	4
	Zwischenmahlzeit	30ml Multivitaminsaft	15	0,1	0
		85g Apfel-Heidelbeere	55	0,5	0
	Mittagessen	50g Tomate, Kartoffel, Huhn	34	1,3	1
		50g Apfel-Heidelbeere	33	0,3	0
	Zwischenmahlzeit	50g Williams-Christ	29	0,3	0
	Abendmahlzeit	100g Kindergrieß	108	3,3	3
		50ml Multivitaminsaft	26	0,2	0
<b>SUMME</b>			<b>469</b>	<b>11,1</b>	<b>9</b>
<b>GETRÄNKE</b>		<b>80ml</b>			

Tab. D-1: Auflistung der Nährstoffzusammensetzung an den einzelnen Untersuchungstagen für alle Probanden

<b>Proband</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett [g]</b>	<b>KH [g]</b>	<b>BS [g]</b>
ST	438	5,6	9,1	71,8	2,9
SJ	531	16,6	12,5	88,6	4,9
WF	593	18,1	15,9	89,3	4,8
WFa	623	17,8	20,3	91,2	3,5
STi	616	13,1	12,93	112	8,6
SSo	363	9,3	8,3	62,7	1,7
WM	557	14,6	24,4	68,8	2,8
GK	747	22,5	21,8	135,2	6,4
RA	751	20,8	21,6	117,7	7,6
KF	496	14,9	14,7	76	2,1
LJ	836	21,8	21,9	136,9	6,8
HE	840	23	21,15	138,2	6,9
WL	773	20,1	16,9	134,4	7,7
LK	723	19,4	18,2	119,5	6,2
DP	919	26,8	25,6	149,5	9,5
WA	359	8	6,9	66,4	4
<b>Mittelwert</b>	<b>635,31</b>	<b>17,03</b>	<b>17,01</b>	<b>103,64</b>	<b>5,4</b>

Tab. D-2: Nährstoffgehalt der Nahrung am Untersuchungstag für Brei A

<b>Proband</b>	<b>Energie [kcal]</b>	<b>Eiweiß [g]</b>	<b>Fett [g]</b>	<b>KH [g]</b>	<b>BS [g]</b>
ST	475	11,9	11,9	80,6	7,3
SJ	523	16	16,6	77,5	3,9
WF	745	20,7	24,4	110	5,2
WFa	555	17	16,5	84,3	5
STi	728	16,7	16,2	129,7	7
SSo	410	7,9	6,7	79	4
WM	490	12,6	13,7	79,3	6
GK	699	18	16,7	118,6	8,1
RA	641	16,2	17,3	104,3	7,7
KF	584	13,4	21,4	83,7	5
LJ	777	20,3	19,3	130,3	7,2
HE	737	20,6	18,5	122	9,3
WL	857	21,6	130,9	153,3	6,9
LK	624	15,9	13,9	108,4	4,6
DP	912	24,6	25,5	149,6	9
WA	469	11,1	9,5	85,1	3,8
<b>Mittelwert</b>	<b>639,13</b>	<b>16,5</b>	<b>23,7</b>	<b>106</b>	<b>6,25</b>

Tab. D-3: Nährstoffgehalt der Nahrung am Untersuchungstag für Brei B

<b>Studie</b>	<b>Methodik</b>	<b>Probandenzahl</b>	<b>Lebensalter</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Untersuchte Nahrungsform</b>
<b>Bode S et al. (2004)</b>	Szintigraphische Methode mit Technetium-DTPA	10 Frühgeborene	19 Tage (Gestationsalter 28,9 Wochen)	1273 g	<i>Frauenmilch</i>
<b>Deißler et al. (2005)</b>	Na-[ <sup>13</sup> C]azetat Breath Test	17 Frühgeborene	47,6 Tage (Gestationsalter 32 Wochen)	2444 g	<i>Frauenmilch</i> <i>Formelnahrung</i> ("Aletemil- Frühgeborenennahrung und "Nestle' Beba Frühgeborenennahrung")
<b>Veereman- Wauters et al. (1996)</b>	<sup>13</sup> C-Octanoid Atem – Test	11 Frühgeborene	26 Tage (Gestationsalter 33 Wochen)	2296 g	<i>Formelnahrung</i> (NA Nestlé, Vevey, Switzerland)
<b>Van Den Driessche et al. (1999)</b>	<sup>13</sup> C-Octanoid Atem-Test	29 Frühgeborene	23 Tage (Gestatioansalter 34,5 Wochen)	2148 g	<i>Frauenmilch</i> <i>Formelnahrung</i> (Nutrilon Premium)
<b>Plath, Wutzke, Haase</b>	Kombinations- Atemgasttest mit Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid und Na-[ <sup>13</sup> C]azetat	14	9,6		<i>Milch-Getreide-Brei</i> <i>Ballaststoffe</i> <i>Milch-Getreide-Brei</i> <i>Ballaststoffen</i>
<b>Christian M et al. (2002)</b>	Laktoseureid- Atemtest	10 Kinder	7,9-21,8 Monat		<i>Festgelegte / Stärke</i> <i>Frühstücksmahlzeit</i>
<b>Van Den Driessche et al. (2000)</b>	Laktoseureid- Atemgasttest	20 Kinder	3-17 Jahre		<i>Flüssignahrung :</i> Schokoladenmilch

<b>Achour L (2001)</b>	<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Glycine-Atemgastest	8 Erwachsene	20-41 Jahre	BMI 19-24,5	<i>Festnahrung:</i> Erdnussbutter+Milch Zucker mit Kohlenhydraten,Fett, Vitamine und Mineralien (525 kcal/100g) <i>Flüssignahrung:</i> Entrahmte Milch mit Kohlenhydraten, Fett, Vitaminen und Mineralien (533 kcal/100g)
<b>Wutzke, Glasenapp (2004)</b>	Laktoseureid-Atemtest	8 Erwachsene	22-55 Jahre		<i>Kontinentales Frühstück</i> (ein Weizenbrötchen, Butter Marmelade +Käse)
<b>Braden et al. (1995)</b>	<sup>13</sup> C Azetat-Atemtest	35 Erwachsene	48+- 12,6 Jahre		<i>Festnahrung:</i> 30g Haferflocken+75g Milch ; 200 kcal (24 Probanden) <i>Flüssignahrung:</i> 250 ml „Fresubin diabetes“ 225 kcal/ 1 (11 Probanden)
<b>Geypens B et al. (1999)</b>	Vergleich Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid Atemtest mit Szintigraphischen Messungen	22 Erwachsene	22-58 Jahre		<i>Ein Rührei, zwei Scheiben Weizengrundbrot, ein Glas Joghurt, Wasser</i>

Tab. E: Tabellarische Gegenüberstellung der Transitzeiten anderen Studien

### Angaben zu den Eltern

#### **Mutter:**

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Körpergewicht:

Alter bei Untersuchungsbeginn:

Anschrift:

Tel.-Nummer:

#### **Vater:**

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

### Angaben zum Kind

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geburtsklinik:

Wievielte Kind:

## U1

### Schwangerschaft

Geburtsjahr 19

Schwangerschaften

Geburten mit dieser

Risikonummern nach Katalog A/B

### Geburt

Geburtsdatum

vollendete SSW

Geschlecht w  m

Körpergewicht    g

Körperlänge    cm

pH-Wert(Nabelarterie)

auffällige Fehlbildungen ja  nein   
Besonderheiten

## U2

Alter des Kindes  d

Körpergewicht  g

Körperlänge  cm

Kopfumfang  cm

kein Anhalt für eine  
die Entwicklung gefährdende  
Gesundheitsstörung

Kennziffer der Gesundheits-  
störung (laut Katalog)  
1=Verdacht  
2=gesichert

a    
b    
c

Kontrolluntersuchung  
zusätzl. Diagnostik

weitere  
Behandlung

## U3

Alter des Kindes  Monat

Körpergewicht  g

Körperlänge  cm

Kopfumfang  cm

kein Anhalt für eine  
die Entwicklung gefährdende  
Gesundheitsstörung

Kennziffer der Gesundheits-  
störung (laut Katalog)  
1=Verdacht  
2=gesichert

a    
b    
c

Kontrolluntersuchung  
zusätzl. Diagnostik

weitere  
Behandlung

## U4

Alter des Kindes  Monat

Körpergewicht  g

Körperlänge  cm

Kopfumfang  cm

kein Anhalt für eine  
die Entwicklung gefährdende  
Gesundheitsstörung

Kennziffer der Gesundheits-  
störung (laut Katalog)  
1=Verdacht  
2=gesichert

a    
b    
c

Kontrolluntersuchung  
zusätzl. Diagnostik

weitere  
Behandlung

## U5

Alter des Kindes  Monat

Körpergewicht  g

Körperlänge  cm

Kopfumfang  cm

kein Anhalt für eine  
die Entwicklung gefährdende  
Gesundheitsstörung

Kennziffer der Gesundheits-  
störung (laut Katalog)  
1=Verdacht  
2=gesichert

a    
b    
c

Kontrolluntersuchung  
zusätzl. Diagnostik

weitere  
Behandlung

## Anamneseerhebung

### **Schwangerschaftsverlauf**

Komplikationen während der Schwangerschaft?

### **Geburt**

Geburtsverlauf (normal, Forceps, Sectio)?

### **Ernährung**

Angaben zum Stillverhalten (ob und wie lange voll- oder teilgestillt)?

Tägliche Ess- und Trinkgewohnheiten des Säuglings?

### **Infektionen**

Kontakt zu Infektionsquellen in der Umgebung (Masern, Tbc, Keuchhusten, Windpocken, Scharlach, Hepatitis, Ruhr, Grippe, Läuse)?

### **Impfungen**

Liegt vollständiger Impfschutz laut Impfkalender vor?

### **Frühere Erkrankungen**

**Antibiotikaeinnahme, wenn ja wann zuletzt?**

**Aufnahme in die Studie**

Ja

Nein

**Randomisierung und Untersuchungstermin**

*Untersuchungstag 1*

Nahrung A

Nahrung B

Termin:

*Untersuchungstag 2*

Nahrung A

Nahrung B

Termin:

## Aufnahmedaten am Untersuchungstag 1

Gewicht  kg

Länge  cm

Körperoberfläche  m<sup>2</sup>

Körpertemperatur  °C

Aufklärung ja  nein

Einverständniserklärung ja  nein

Zeitpunkt der Entlassung  Uhr

Besonderheiten während des Klinik-aufenthaltes:

## Aufnahmedaten am Untersuchungstag 2

Gewicht   kg

Länge   cm

Körperoberfläche   m<sup>2</sup>

Körpertemperatur   °C

Aufklärung ja  nein

Einverständniserklärung ja  nein

Zeitpunkt der Entlassung   Uhr

Besonderheiten während des Klinik-aufenthaltes:

**Messung der Magenentleerung und orozökalen Transitzeit nach Doppelmarkierung mit  
Na-[<sup>13</sup>C]azetat und Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid**

**Studienprotokoll**

**Proband**

Name, Vorname: ..... Geburtsdatum: .....

Körpergewicht [g] : ..... Körperlänge [cm]: .....

Körperoberfläche [ $m^2$ ]: ..... Nahrung / Brei: .....

**Tracer**

Laktoseureid unmarkiert (**3 x 4mg/ kg** Körpergewicht): .....

Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid (**10 mg/ kg** Körpergewicht):.....

Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat (**1 mg/ kg** Körpergewicht) :.....

Probennummer	Zeitintervall	Sollzeit	Istzeit	ausgeführt
Leerwert	0	7.00		
01	15	7.15		
02	30	7.30		
03	45	7.45		
04	60	8.00		
05	75	8.15		
06	90	8.30		
07	105	8.45		
08	120	9.00		
09	150	9.30		
10	180	10.00		
11	210	10.30		
12	240	11.00		
13	270	11.30		
14	300	12.00		
15	330	12.30		
16	360	13.00		
17	390	13.30		
18	420	14.00		
19	450	14.30		
20	480	15.00		
21	540	16.00		
22	600	17.00		
23	660	18.00		
24	720	19.00		

Universitäts Kinder und Jugendklinik Rostock  
Abt. Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
Prof.Dr.med. Chr. Plath  
Abteilungsdirektor (k)  
Rembrandtstraße 16/17  
18057 Rostock

## **Untersuchung zum Einfluss von Milch-Getreide-Breien auf Magenentleerung und orozökale Transitzeit von Säuglingen mit Breikosternährung**

### **ELTERNINFORMATION**

Sehr verehrte Frau  
Sehr geehrter Herr,

Ihr Kind ..... , geb.: .....  
wird von uns eingeladen an einer Ernährungs Studie teilzunehmen, in der wir die Sättigung und Zufriedenheit von Säuglingen unter Beikosternährung nach der Fütterung eines Milch Getreide Breies untersuchen wollen.

Erlauben Sie uns, dass wir Ihnen unsere Studie vorstellen, damit Sie gemeinsam entscheiden können, ob Sie Ihr Einverständnis zur Aufnahme Ihres Kindes in unsere Untersuchung geben können.

#### **Anliegen der Studie**

Die Ernährung des Säuglings ist von der Natur mit der Muttermilch vorgegeben. Beim reif geborenen Kind wird der in den ersten Lebensmonaten relativ hohe und sich ändernde Bedarf an Energie und Nährstoffen durch die Muttermilch gedeckt, deren Zusammensetzung sich den Anforderungen des Kindes anpasst.  
Beginnend mit dem 5. 7. Lebensmonat wird dem Säugling in unserem Kulturkreis ergänzend zur Muttermilch Beikost gereicht. Mit Einführung der Beikost wird Monat für Monat eine Milchmahlzeit (Stillen, Flasche) durch einen Brei ersetzt.  
Ab dem 10. Lebensmonat wird dann mit der Gewöhnung an die Familienkost begonnen.

Beikost kann je nach Wunsch der Mutter in Form selbst zubereiteter Mahlzeiten oder industriell gefertigter Fertignahrung gegeben werden.  
Kommerzielle Säuglingsnahrungen bieten den Vorteil einer kontrollierten Zusammensetzung an Nährstoffen, Mineralien und Vitaminen. Sie sind praktisch schadstofffrei und bieten damit insgesamt einen höheren Sicherheitsstandard.

Der Ernährungsplan für das erste Lebensjahr empfiehlt nach Einführung des Gemüse Kartoffel Fleisch Breies als zweiten Brei einen Vollmilch Getreide Brei.  
Dieser Brei wird in der Regel als Abendmahlzeit eingeführt. Er besteht grundsätzlich aus quellfähigen Getreideprodukten, wie Weizengrieß oder Getreideflocken und Milch.

Nach der Fütterung eines solchen Breies sollen die Sättigung und Zufriedenheit des Kindes und eine angenehme persönliche Empfindung erreicht werden.  
Sättigung und Zufriedenheit sind Empfindungen und damit schwer messbar. Gerade deshalb soll versucht werden, diese Parameter mit Hilfe geeigneter Methoden zu objektivieren, um optimierte Säuglingsnahrungen entwickeln und deren Akzeptanz beim Kind prüfen zu können.  
Die Sättigung und Zufriedenheit eines Säuglings nach Breikostaufnahme können anhand der Aktivität der Magendarmmotorik, dem Wechsel seiner Schlaf Wachphasen und seiner Befindlichkeit untersucht werden.

Unsere Arbeitsgruppe hat es sich zum Ziel gesetzt, solche normalen Körperfunktionen als Grundlage für die Ernährung von Säuglingen mit Beikost weiter zu erforschen.  
Dafür verwenden wir die Markierungssubstanzen Natrium [<sup>13</sup>C]azetat und Laktose [<sup>13</sup>C]ureid. Diese ermöglichen es uns den weiteren Weg der zugeführten Nahrung vom Magen und deren Weitertransport in den Darm (Magenentleerung) bis hin zur Ausscheidung zu verfolgen, durch Messung der Konzentration der Markierungssubstanzen in der Ausatemluft, ohne weitere medizinische Eingriffe am Körper.

#### **Fragestellung**

Welchen Einfluss haben Milch Getreide Breie auf die Verweildauer der Breinahrung im Magen und Darm von Säuglingen?  
Lassen die erfassten Parameter Schlussfolgerungen auf den Sättigungseffekt von ballaststoffreichen Milch Getreide Breien zu?

## **Studie**

Wir untersuchen bei Säuglingen mit Beikosternährung einen neuen Milch Getreide Brei, der durch natürliche Ballaststoffe ergänzt wurde. Diesen Brei vergleichen wir mit dem herkömmlichen HiPP Milchbrei Kindergrieß.

Nachfolgend informieren wir Sie ausführlich schriftlich über die Durchführung dieser Untersuchung, so wie wir Ihnen dieses auch in unserem Aufklärungsgespräch schon mitgeteilt haben.

Nach dieser mündlichen und schriftlichen Information erklären Sie uns bitte schriftlich, dass Sie mit der Durchführung eines Natrium-[<sup>13</sup>C]Azetat Atemtests und der Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid Gabe zur Bestimmung der Verweildauer der Breinahrung im Magen und Darm bei Ihrem Kind einverstanden sind.

### **1. Durchführung der Untersuchung**

#### **Bestimmung der Magenverweildauer durch Messungen der Marker Konzentration in der Ausatemluft nach der Natrium-[<sup>13</sup>C]azetat -Gabe**

Es handelt sich um einen Atemtest nach einer Einmalimpulsmarkierung mit Natrium [<sup>13</sup>C]azetat.

Nachdem eine Atemprobe zur Leerwertbestimmung aufgefangen wurde, wird dem Kind um 08:00 Uhr Natrium [<sup>13</sup>C]azetat einmalig in einer Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht zu Beginn der Milch Getreide Brei Mahlzeit verabreicht.

Die Atemproben werden in den ersten beiden Stunden alle 15 Minuten, dann bis zum Ablauf von 6 Stunden alle 30 Minuten und danach bis 20:00 Uhr in 60minütigem Abstand aufgefangen (Zeiten sind auch nach Vereinbarung individuell möglich).

Zum Auffangen der Atemproben wird eine Mund Nasen Maske dem Kind so sanft aufgesetzt, dass sein Befinden dadurch nicht beeinträchtigt wird. Die Ausatemluft gelangt über einen Adapter in einen Aluminiumbeutel, in dem sie bis zur weiteren Untersuchung aufbewahrt wird.

Die <sup>13</sup>C Häufigkeit der Atemproben wird mittels Messung von Wellenlängen spezifischer Lichtbanden durch die so genannte Massenspektrometrie nach dem Untersuchungstag bestimmt.

#### **Bestimmung der Darmpassage durch Messungen der Marker Konzentration in der Ausatemluft nach Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid-Gabe**

Zeitgleich mit dem Natrium [<sup>13</sup>C]azetat erhält das Kind Laktose [<sup>13</sup>C]ureid einmalig in einer Dosierung von 5mg/kg Körpergewicht mit der gleichen Breimahlzeit.

Die Darmpassage ist das Intervall zwischen der Verabreichung des Laktose [<sup>13</sup>C]ureids und der Messung eines signifikanten und anhaltenden <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> Anstiegs in den Atemgasproben.

In Vorbereitung auf diese Untersuchung, wird Ihrem Kind zur Einstellung am Tag vor der Untersuchung zu den letzten drei aufeinander folgenden Mahlzeiten unmarkiertes Laktoseureid in einer Dosierung von jeweils 2mg/kg verabreicht. Die Mutter erhält die Substanz abgewogen und gekennzeichnet von der Studienberaterin ausgehändigt.

Beide Markierungssubstanzen sind völlig unbedenklich, da sie in bestimmter Konzentration natürlich im Körper, der Natur und in unserer Nahrung vorkommen.

### **2. Angaben zu den Patienten**

Für die Aufnahme in diese Studie gelten folgende Einschlusskriterien:

Einverständnis der Eltern

Säuglinge über 6. Lebensmonat

Kleinkinder

stoffwechselgesund

nicht allergiegefährdet

erhalten bereits Beikost, der abendliche Milch Getreide Brei auf Folgemilchbasis sollte bei allen Kindern schon eingeführt worden sein

ohne akute und chronische Organerkrankung

Bei Vorliegen folgender Kriterien werden Säuglinge nicht in die Studie aufgenommen:

Nichteinverständnis der Eltern

Säuglinge und Kleinkinder mit Milchzucker oder Glutenunverträglichkeit

Erkrankungen des ZNS

akute und chronische Erkrankungen, insbesondere von Herz, Lungen, Leber und Nieren

### **3. Risiken und Nebenwirkungen**

Bei den gegebenen Einschlusskriterien und bei Beachtung der Ausschlusskriterien sind keine speziellen Risiken durch die Markierungssubstanz selbst, die Markerapplikation und die Sammlung der Ausatemluft durch eine aufgesetzte Atemmaske (siehe oben unter Beschreibung der Methodik) bekannt.

Ein spezielles Untersuchungsrisiko besteht nicht.

Die Einzeluntersuchung wird abgebrochen, wenn andere mit der Studie nicht im Zusammenhang stehende Auffälligkeiten wie Unruhe, Atembeschwerden oder motorische Auffälligkeiten oder sonstiges Unbehagen beim Kind auftreten.

**4.Hinweis auf Versicherung**

Es handelt sich um eine diagnostische Option, die individuell an Ihr Kind angepasst ist.

Die Verantwortung für diese, von der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg Vorpommern geprüften und befürworteten Studie trägt der Studienleiter Herr Prof. Dr. med. Ch. Plath.

Obwohl die Auswertung der Daten innerhalb eines Studienprotokolls vorgesehen ist, liefern die Ergebnisse bereits im Individualfall Aufschlüsse über die Toleranz Ihres Kindes gegenüber einer Beikosternährung.

Der Versicherungsschutz ist in Vertragsform über den Auftraggeber der Studie und den Rechtsträger der behandelnden Einrichtung als prüfende Einrichtung gegeben.

**5. Vertraulichkeit**

Wie alle Angaben zur Diagnostik und Therapie Ihres Kindes unterliegen auch die gewonnenen Daten den strikten Geboten der ärztlichen Schweigepflicht.

**6.Rücktrittsklausel**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Es besteht jederzeit die Möglichkeit des Widerrufs Ihrer Zusage, ohne eine Angabe von Gründen und ohne Nachteile für eine weitere Behandlung.

**7.Datenschutz**

Für den Fall der Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Untersuchung in mündlicher oder schriftlicher Form werden diese strikt anonymisiert, so dass eine Zuordnung der Resultate zum Patienten ausgeschlossen ist.

Ich versichere hiermit, dass ich die Eltern des Säuglings über die Studie „Magenverweildauer und Darmpassage von Säuglingen mit Beikosternährung“ informiert und aufgeklärt habe.

Rostock, den

Prüfarzt

Bestätigung der Eltern

..... / .....  
Unterschrift Eltern

Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock  
Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
Forschungslabor

**Untersuchung zum Einfluss von Milch-Getreide-Breien auf die Magenentleerung und  
orozökale Transitzeit von Säuglingen mit Breikosternährung**

---

**PATIENT:** Name: ..... Vorname: .....

Geburtsdatum: ..... Geschlecht: .....

**EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Hiermit erklären wir uns mit der Durchführung eines Atemgastestes nach Gabe der Markierungssubstanzen Natrium[<sup>13</sup>C]Azetat und Laktose[<sup>13</sup>C]ureid zur Bestimmung der Magenentleerungszeit und der Darmpassagezeit bei unserem Kind einverstanden.

Wir wurden darüber informiert, dass es sich um einen nicht invasiven, nicht belastenden Test mit natürlich vorkommenden Tracern (Markierungssubstanzen) handelt. Die Tracer werden mit der Mahlzeit (Brei) verabreicht.

Das Atemgas wird über eine aufgesetzte Mund-Nasen-Maske in einem dafür vorgesehenen Aluminiumbeutel aufgefangen.

Ort, Datum.....

.....  
Unterschrift behandelnder Arzt

.....  
Unterschrift Eltern

## Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne fremde Hilfe und nur unter Nutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst wurde.

Rostock, 6.03.2007

**Juliane Haase**

---

Dornblüthstraße 7a, 18057 Rostock

**Lebenslauf***Persönliche Angaben*

Geburtsdatum/-ort: 23.05.1982 / Stralsund

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

*Schulbildung*

- |            |   |
|------------|---|
| 1988 -1992 | Besuch der Hermann Burmeister Realschule in Stralsund |
| 1992-2000  | Besuch des Hansa-Gymnasiums in Stralsund              |

*Studium*

- |                |  |
|----------------|--|
| seit 10 / 2000 | Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock      |
| 08 / 2002      | Ärztliche Vorprüfung                                     |
| 08 / 2003      | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung                  |
| 08 / 2005      | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung                 |
| 11 / 2007      | voraussichtlich Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

*Famulaturen*

- |           |   |
|-----------|---|
| 02 / 2003 | Prof. Dr. med. H. Breitfuß<br>Bezirkskrankenhaus Kufstein (Österreich), Abteilung für Unfallchirurgie     |
| 02 / 2004 | Prof. Dr. med. E. Köpke<br>Klinikum Südstadt, Rostock, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe            |
| 02 / 2005 | Prof. Dr. med. G. Neeck<br>Klinikum Südstadt, Rostock, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Onkologie |

07 / 2004 Prof. Dr. med. Th. Ittel  
Hanse-Klinikum Stralsund, Zentrum für Innere Medizin  
09 / 2004 Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse,  
Rostock

*Praktisches Jahr*

02-06 / 2006 Prof. Dr. med. E. Klar  
Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Abt. für  
Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie  
  
06-10 / 2006 Prof. Dr. med. G. Neeck  
Klinikum Südstadt, Rostock, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für  
Rheumatologie  
  
10 / 2006  
01 / 2007 Prof Dr. med. S. Herpertz  
Universität Rostock, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Rostock, 06.03.2007

## **Danksagung**

Mein Dank gilt im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. habil. Chr. Plath für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit. Bedanken möchte ich mich für seine umfassende Unterstützung und Hilfe bei der Rekrutierung von Probanden, der Datenauswertung, sowie bei der Vollendung der Arbeit, seinen kritischen Anregungen, aber auch ermutigenden Worte.

Mein Dank gilt auch der Firma Hipp, insbesondere Dr. H. Steinhäusen-Kibler und der Diplom-Ernährungswissenschaftlerin A. Rau für die Initiierung dieser Studie, die Bereitstellung der Breinahrung, die Motivation der Eltern und die freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. KD Wutzke, dem Leiter des Forschungslabores der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik in Rostock, danke ich für die stets bereitwillige Unterstützung und seine produktiven Anregungen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau M. Schläfke, der Medizinisch Technischen Assistentin des Forschungslabors für die schnelle und geduldige Mitwirkung bei der Auswertung der Untersuchungsdaten bedanken.

Dem Ärzte- und Schwesterteam der ehemaligen Abteilung für Neonatologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Rostock gilt ebenfalls mein Dank, die mich während der Tagesbeobachtungen tatkräftig unterstützten und die Räumlichkeiten zur Verfügung stellten.

Herrn PD Dr. G. Kundt und Frau Dipl.-Math. H. Krentz, des Institutes für Medizinische Informatik und Biometrie, danke ich für die Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Außerordentliche Anerkennung gebührt jedoch den Kindern, die an dieser Studie teilnahmen und den Eltern, die mit ihrem Engagement zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beitrugen.

Speziellen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen für ihre bedingungslose Unterstützung und den fortwährenden seelischen und moralischen Beistand während der Entstehungsphase dieser Arbeit.