

Aus der Universitäts-Kinder-und Jugendklinik
Geschäftsführender Klinikdirektor:
Prof. Dr. med. Haffner

**Die Bestimmung der orozökalen Transitzeit sowie der renalen und
fäkalen Exkretion von doppelt markiertem
Laktose- ^{13}C , ^{15}N ureid beim Menschen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt von
Johanna Beideck, geb. Mix aus Rostock

Rostock, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wutzke
Forschungslabor
Gastroenterologie und Ernährung
Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Barbara Braden
Translational Gastroenterology Unit
John Radcliffe Hospital, Oxford, UK
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Jörg Emmrich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie
Universität Rostock

Datum der Disputation: 02.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1. Die Magen-Darm-Passage
- 1.2. Gastrointestinale Transitzeiten
 - 1.2.1. Definitionen und Einflussfaktoren
 - 1.2.2. Untersuchungsmethoden
- 1.3. Stabile Isotope
 - 1.3.1. Definition und Charakteristik
 - 1.3.2. Bedeutung und Anwendung
- 1.4. $^{13}\text{CO}_2$ -Atemteste mit stabilen Isotopen
 - 1.4.1. Der Laktose- ^{13}C ureid-Atemtest
- 1.5. Glykosylureide und ihre Metabolisierung
 - 1.5.1. Enzyminduktion

2. Zielstellung

3. Material und Methoden

- 3.1. Die Probanden
- 3.2. Die Tracersubstanz Laktose- ^{13}C , ^{15}N ureid
- 3.3. Die Induktionssubstanzen Glukose-Ureid und Cellobiose-Ureid
- 3.4. Die Versuchsdurchführung
- 3.5. Die Probenanalyse und Berechnungen
 - 3.5.1. $^{13}\text{CO}_2$ -Messung der Atemgasproben mittels NDIR-Spektroskopie
 - 3.5.2. Die ^{13}C - und ^{15}N -Isotopenanalyse mittels Isotopenverhältnismassenspektrometrie
 - 3.5.3. Auswertungsprogramm zur Ermittlung der renalen kumulativen prozentualen Exkretionswerte zu bestimmten Zeitpunkten
 - 3.5.4. Statistische Auswertung

4. Ergebnisse

- 4.1. Die oroökale Transitzeit
- 4.2. Die kumulative prozentuale ^{13}C -Exhalation
- 4.3. Die renale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion
- 4.4. Die fäkale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion

5. Diskussion

5.1. Die orozökale Transitzeit

5.2. Die kumulative prozentuale ^{13}C -Exhalation

5.3. Die renale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion

5.4. Die fäkale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion

6. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Thesen

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Selbständigkeitserklärung

Lebenslauf

Danksagung

Anhang

1. Einleitung

Eine wichtige Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten bei Infektionen und Stoffwechselstörungen stellt die Tracertechnik mit stabilen Isotopen dar, deren Grundprinzip seit einigen Jahrzehnten Eingang in die Routinediagnostik gefunden hat. Durch die Markierung einer bestimmten chemischen Verbindung mit einem stabilen Isotop ist es möglich, ihre Metabolisierung und somit einen bestimmten Stoffwechselprozess nachzuvollziehen ("to trace": eine Spur verfolgen). Ein klinisch relevantes Beispiel ist der ^{13}C -Atemtest mit Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid ($^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -LU) als Tracersubstanz für die orozökale Transitzeit (OZTZ) [22,30,90,85]. Die Bestimmung intestinaler Passagezeiten als diagnostischer Parameter für Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes (GIT) ist mit dieser Methode einfach, nicht-invasiv und kostengünstig möglich [22,23,25,79,82,90]. Die fehlende Strahlenbelastung stellt dabei einen besonderen Vorteil gegenüber dem Einsatz radioaktiver Substanzen dar und macht die Anwendung des ^{13}C -Atemtestes besonders bei Kindern und Schwangeren bedeutsam [5,30,33,43,73,82].

In den zurückliegenden Jahren ist das Interesse an dieser Methodik ständig gewachsen und in verschiedenen Studien wurden Untersuchungen zum Metabolismus des $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -LU und anderer Glykosyl-Ureide (GU) durchgeführt. Mit der Zielstellung, exaktere Ergebnisse und eine verbesserte Reproduzierbarkeit zu erreichen, zeigte sich die Induktion der Enzymaktivität im Metabolismus der Tracersubstanz als effektiv und sinnvoll [89,90].

Diese Arbeit untersucht die Möglichkeit der Induzierbarkeit des $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -LU mit anderen, nicht markierten GU anhand der OZTZ-Bestimmung mit dem Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid-Atemtest bei simultaner Erfassung der renalen sowie fäkalen $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -Exkretion.

1.1. Die Magen-Darm-Passage

Die täglich aufgenommene Nahrung stellt die für alle biochemischen Reaktionen des Organismus nötige Energiezufuhr sicher und gewährleistet somit die Aufrechterhaltung des organischen Funktionssystems. Nach mechanischer Zerkleinerung im Mundbereich gelangt die Nahrung über Oropharynx- und Ösophagusbereich in den Magen. Die Aufgabe dieses muskulären Hohlorgans ist neben der Reservoirfunktion, die Umwandlung der Speisen in den Chymus und

dessen fraktionierte Entleerung. Im Dünndarmabschnitt des GIT wird der Chymus unter Beimischung von Digestionsenzymen mittels spezifischer Muskelaktivität antegrad befördert. Die Motilität unterliegt dabei myogener, neurogener und humoraler Kontrolle. Im sich anschließenden Kolonbereich unterscheidet man drei unterschiedliche Bewegungstypen. Nach einer retrograden Peristaltik zusammen mit ringförmigen Kontraktionen (Misch- und Knetbewegungen vor allem im Kolon ascendens) folgt eine segmentale Peristaltik (vorrangig im Kolon transversum und Kolon descendens) und schließlich werden sogenannte Massenbewegungen registriert (Colon descendens) [28]. Die Resorption der Nahrungsbestandteile erfolgt in erster Linie in Form von Diffusion und aktiven Transportvorgängen. Quantitativ werden die Energieträger sowie die meisten Vitamine und Salze vor allem im proximalen Dünndarm resorbiert. Demgegenüber werden im Dickdarmbereich hauptsächlich Wasser und Elektrolyte aufgenommen.

Die zur Aufrechterhaltung des intestinalen Funktionssystems essentielle mikrobielle Flora weist in den einzelnen Abschnitten des GIT eine charakteristische Besiedelungsstruktur auf. Im Dünndarm findet man zwischen 10^3 und 10^5 Keime pro ml Darminhalt. Die gegenüber dem Kolon (10^{11} - 10^{12} /ml) geringe Keimzahl ist u. a. durch die Magensäure, die propulsive Darmmotilität sowie die Hemmwirkung der Gallensäuren bedingt. Die vorherrschende physiologische Flora im Kolon bilden die Anaerobier, wie Bacteroides und Bifidobakterien und einige grampositive Kokken und Clostridien [76].

Die Funktionseinheit des GIT ist als ein komplexes System anzusehen wobei alle Einflussfaktoren miteinander in Beziehung stehen und empfindlich aufeinander abgestimmt sind. Störfaktoren wie Infektionen, bakterielle Überbesiedlung, Medikamente oder Stoffwechselerkrankungen resultieren in einer Änderung der Passagezeiten [2,7,11,24,25,30,49,50,54,59,61,67,69,71,81,86], so dass die Erfassung dieser Transitzeiten wiederum zur Detektion der Störfaktoren genutzt werden kann.

1.2. Gastrointestinale Transitzeiten

1.2.1. Definitionen und Einflussfaktoren

Zur Objektivierung von Motilitätsstörungen des GIT hat sich in der klinischen Diagnostik die Bestimmung von definierten Transitzeiten bewährt.

Als intestinale Transitzeit wird die Zeit zwischen der Nahrungsaufnahme und der Ausscheidung der unverdaulichen Bestandteile im Fäzes beschrieben. Sie beträgt bei einem gesunden Erwachsenen durchschnittlich 1-4 Tage.

Die OZTZ entspricht der Zeitperiode, die eine Substanz nach oraler Aufnahme benötigt, um das Zökum zu erreichen.

Im Gegensatz zum Dünndarm unterliegt die intestinale Transitzeit im Kolonbereich erheblichen Schwankungen. Diese sind neben dem spezifischen Dehnungszustand des Zökums, von der mikrobiellen Flora und der Nahrungszusammensetzung abhängig. Eine direkte Beziehung besteht zwischen der Transitzeit und dem Stuhlgewicht. Wird das Stuhlgewicht beispielsweise durch vermehrte Ballaststoffzufuhr erhöht, verkürzt sich die Transitzeit [14]. Auch die Wirkung von Probiotika resultiert in einer Transitzeitverkürzung [52]. Diese Effekte nutzt man z. B. bei der Therapie einer chronischen Obstipation oder beim Reizdarmsyndrom.

Eine verzögerte Magendarmpassage bedingen verschiedene Erkrankungen wie die Cystische Fibrose, die Sklerodermie, die Akromegalie, die diabetogene Gastroparese sowie ein chronischer Alkoholabusus und Morbus Crohn [1,11,67].

In der Literatur kontrovers diskutiert wird der Einfluss physischer Faktoren wie körperliches Training [13,39,40,68,77]. Daneben zeigen Untersuchungen auch Veränderungen der Passagezeiten aufgrund psychischer Erkrankungen [19,26]. Eine Studie von Chiloiro et al. über den möglichen Einfluss einer Schwangerschaft ergab eine signifikante Verlängerung der OTZT im 3. Trimester [12].

1.2.2. Untersuchungsmethoden

Für die Bestimmung der OZTZ in der klinischen Diagnostik steht eine Reihe von Messmethoden zu Verfügung. Die Szintigraphie stellt beispielsweise eine präzise Methode dar, die aber hohe Kosten und eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung bedingt. [27,44,51]. Die Röntgendarstellung mittels Kontrastmittel, mit der die OZTZ und die Magenentleerungszeit darstellbar sind, hat ebenfalls den Nachteil der Strahlenbelastung und ist daher besonders für die Diagnostik in der Pädiatrie von Nachteil.

Ein nicht-invasives Verfahren stellt die Magnetresonanztomographie dar, ist aber sehr kostenintensiv.

Ein einfaches, billiges nicht-invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung ist die Untersuchung mittels Atemtesten. Der H₂-Laktulose-Atemtest ist eine bewährte Methode, um eine bakterielle Überbesiedlung sowie eine Laktoseintoleranz zu diagnostizieren und die OZTZ zu messen [11,24,35,41,75,87]. Nachteil ist neben sogenannten Low-H₂-Producer, bei denen der Wasserstoffatemtest nicht anwendbar ist, der osmotische Effekt der Laktulose, so dass in Abhängigkeit der Dosis die OZTZ variiert [53,86,90]. Dieser Effekt kann durch den Einsatz des Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid-Testes vermieden werden [22,90].

Der Test zeichnet sich durch eine einfache Durchführung, gute Reproduzierbarkeit, geringe Kosten und dank des Einsatzes stabiler Isotope durch den Wegfall von Strahlenbelastung aus. Diese Vorteile gegenüber zuvor genannten Verfahren rechtfertigt die Anwendung des Testes in der klinischen Diagnostik. Im Folgenden werden die theoretischen Grundlagen und das Prinzip der Methodik dargestellt.

1.3. Stabile Isotope

1.3.1. Definition und Charakteristik

Als stabile Isotope bezeichnet man alle zu einem Element gehörende Atome (Nuklide) mit gleicher Protonen- bzw. Ordnungszahl aber unterschiedlicher Neutronenzahl, die im Periodensystem der Elemente (PSE) denselben Platz einnehmen [43].

Der Begriff Isotop geht auf die griechischen Wörter isos (= gleich) und topos (= Platz) zurück und wurde vom englischen Wissenschaftler Frederick Soddy (1877-1965) geprägt.

Bedingt durch die unterschiedliche Neutronenanzahl unterscheiden sich die Isotope eines chemischen Elementes hinsichtlich ihrer Atommassen sowie ihrer physikalischen und teilweise ihrer biochemischen Eigenschaften. Diese Unterscheidungsmöglichkeiten sind Voraussetzung für die Bestimmung und Analyseoptionen der Isotope und bilden die Grundlage für die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten.

Grundsätzlich werden radioaktive und stabile Isotope unterschieden. Der große Vorteil der stabilen Isotope ist dabei der Einsatz als Tracer ohne Strahlenbelastung für die Umwelt [43,60,83]. Der Begriff Tracer impliziert die Veränderung (Markierung)

der natürlichen Isotopen Zusammensetzung, im Allgemeinen zugunsten des selteneren Isotops eines Elementes. Enthalten die chemischen Elemente, wie z. B. der Kohlenstoff, zwei stabile Isotope (^{12}C und ^{13}C) spricht man vom Isotopenverhältnis. In Bezug auf ein bekanntes Isotopenverhältnis können Moleküle, die in bestimmten Positionen mit stabilen Isotopen einfach oder doppelt markiert sind, als Tracer für die Untersuchung bestimmter Stoffwechselprozesse genutzt werden. Beim ^{13}C -Atemtest beispielsweise ist nach der Tracer-Applikation und entsprechender Metabolisierung im Organismus die ^{13}C -Anreicherung im Exhalationsprodukt CO_2 nachweisbar (siehe 1.4.1.). Die jeweiligen Isotopenverhältnisse sind mittels der Isotopenverhältnismassenspektrometrie quantitativ bestimmbar [56].

Zur Auswertung ist die Kenntnis der natürlichen Häufigkeit (a_0) der Isotope eine grundlegende Voraussetzung. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von stabilen Isotopen und deren Vorkommen bzw. deren Isotopenhäufigkeit in der Natur, im menschlichen Organismus und in der täglichen Nahrung.

Die relative Isotopenhäufigkeit entspricht dem Quotienten aus der Menge des betrachteten Isotops und der Summe aller in der Natur vorkommenden Isotope dieses Elements. Multipliziert mit dem Faktor 100 ergibt sich die Isotopenhäufigkeit (a) in Atom-%. Als Exzeshäufigkeit in Atom-% Exzess wird die Anreicherung eines Isotops gegenüber seiner natürlichen relativen Häufigkeit bezeichnet. Ist die Abweichung der relativen Häufigkeit eines Isotops von seiner natürlichen Häufigkeit sehr gering, wird meistens der δ -Wert des Isotops verwendet. Dieser ist definiert als relative Abweichung der Häufigkeit eines in der Natur selten vorkommenden Isotops von der Häufigkeit dieses Isotops in einem Standard [‰]:

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

Auf den Kohlenstoff bezogen ist dies der PDB-Standard (Kalziumkarbonat des Fossils **Belemnite** der **Pee Dee** Formation in South Carolina, mit $a_0 = 1,11123$ Atom % und $\delta^{13}\text{C} = \pm 0$).

δ -Werte werden dabei in Form der Abweichung von dem Wert vor Tracer-Applikation (δ_{Baseline}) als DOB (= delta over baseline) angegeben [3,85].

Tabelle 1: Auswahl stabiler Isotope und deren Vorkommen in der Natur, im menschlichen Organismus und in der täglichen Nahrung [29]

Vorkommen	² H	¹² C	¹³ C	¹⁵ N
Natur [%]	0,015	98,9	1,108	0,366
Menschlicher Organismus [g/kg]	0,015	176	1,98	1,11
Tägliche Nahrung [g]				
100 g Protein	0,001	50	0,554	0,066
100 g Fett C ₁₈ H ₃₄ O ₆	0,002	76	0,842	-
100 g Kohlenhydrate C ₆ H ₁₂ O ₆	0,001	40	0,44	-
100 g Wasser	0,002	-	-	-

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, findet man das stabile Isotop ¹³C mit einer Häufigkeit von nur etwa 1,11 % in der Natur. Sie unterliegt zudem einer gewissen Variabilität [73]. Deutlich wird der unterschiedliche ¹³C-Gehalt in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Nahrung.

Der Kohlenstoff als Grundbaustein aller organischen Verbindungen zirkuliert über die Nahrungskette im Ökosystem. Im Prozess der Photosynthese wird CO₂ aus der Atmosphäre aufgenommen und unter Nutzung der Sonnenenergie mit Wasser zu organischen Verbindungen aufgebaut. Die zur Photosynthese befähigten Pflanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihres natürlichen ¹³C-Gehaltes. Sogenannte C₄-Pflanzen wie Mais und Hirse deren Assimilation durch den Hatch-Slack-Zyklus gekennzeichnet ist, weisen einen höheren ¹³C-Gehalt auf als die C₃-Pflanzen (z. B. Kartoffeln und Rübenzucker), deren Photosynthese gemäß dem Calvin-Zyklus abläuft [84].

Dieses bedingt standardisierte Testbedingungen hinsichtlich der Nahrungszufuhr bei Anwendung von ¹³C-Atemtests [20,65,72].

1.3.2. Bedeutung und Anwendung

Die Idee, nicht-radioaktive Isotope in organischen Verbindungen einzufügen, geht auf Schönheimer (1935) zurück [38]. Weiterführende Grundlagenforschung hinsichtlich der Nutzung stabiler Isotope für die Gastrologie wurde u. a. von Schoeller und Klein durchgeführt [72,73].

Neben der Anwendung von ^{13}C -markiertem Kohlenstoff, auf dessen zentrale Bedeutung für die ^{13}C -Atemteste im Folgenden (siehe 1.4) eingegangen wird, gibt es noch zahlreiche weitere stabile Isotope die für die medizinische Forschung und Diagnostik bedeutsam sind. Als Beispiel sei das ^{15}N angeführt welches auch in dieser Arbeit verwendet wurde. Die ^{15}N -Tracer-Methodik bildete die Voraussetzung für essentielle Studien zum Stickstoffmetabolismus [21,36,37,83] und Proteinturnover wobei auf das Drei-Pool-Modell nach Winkler und Faust verwiesen werden soll [88]. In der Ernährungs- sowie Stoffwechselforschung und der Landwirtschaft spielt das stabile Isotop ^{15}N ebenfalls eine große Rolle [2,4,5,15,18,32,48,66]. Wutzke et al. wies am Beispiel vom ^{13}C , ^{15}N -doppelt markierten *Lactobacillus johnsonii* nach, dass die Anwendung von stabilen Isotopen Aufschluss über die Metabolisierung von Probiotika geben kann [91]. Der Nachweis einer Reduktion toxischer Metaboliten durch Probiotika gelang de Preter et al. [16] durch den Einsatz von Lactose- $^{15}\text{N}_2$ ureid und $^2\text{H}_4$ Tyrosin.

1.4. $^{13}\text{CO}_2$ -Atemteste mit stabilen Isotopen

Eine Reihe von ^{13}C -Atemtesten ist in der klinischen Diagnostik bereits etabliert. Bei Verwendung der jeweiligen Tracersubstanz können verschiedene Organfunktionen indirekt untersucht werden. Dabei wird zu Grunde gelegt, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die CO_2 -Freisetzung darstellt und diese den zu untersuchenden Stoffwechselprozess reflektiert. Das beinhaltet gleichzeitig eine Fehlerquelle der Methodik, da nicht alle Metabolismuspfade und Pools berücksichtigt werden [65]. Auch angeborene Stoffwechselanomalien und die variable individuelle endogene CO_2 -Produktion stellen Limitierungen dar [43,47,65,78].

Dennoch bieten die Atemteste eine elegante und sichere nicht-invasive Diagnostikmöglichkeit [23,46,79].

Ein großer Vorteil ist ihre einfache Durchführbarkeit nach folgendem Prinzip:

Nach oraler Einnahme des ^{13}C -markierten Tracers zusammen mit einer Testmahlzeit erfolgt die Metabolisierung im GIT. Der Anteil des $^{13}\text{CO}_2$ wird direkt oder über Zwischenstufen über den Blutweg zur Lunge transportiert und abgeatmet. Mit speziellen aluminiumbeschichteten Atemgasbeuteln werden die Atemgasproben zu definierten Zeiten über einen bestimmten Zeitraum gesammelt und mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie ausgewertet. Ein alternatives

Analyseverfahren stellt die nichtdispersive infrarotspektrometrische Messung (NDIRS) des ^{13}C -Gehaltes des Atemgases dar, das sich durch geringe Kosten, einfache Durchführung und hohe Präzision auszeichnet [8].

Die folgende Übersicht zeigt eine Auswahl von $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtesten und ihre Indikationen [85]:

^{13}C]-Harnstoff-Atemtest	Diagnose von <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion
^{13}C]-Trioktanoin-Atemtest	Untersuchung des Fettstoffwechsels
$^{13}\text{C}_3$]-Coffein-Atemtest	Untersuchung der hepatischen mikrosomalen Biotransformation
Laktose- ^{13}C]-ureid-Atemtest	Diagnose gastrointestinaler Motilitätsstörungen bzw. der OZTZ

1.4.1. Der Laktose- ^{13}C]-ureid-Atemtest

Der Laktose- ^{13}C]-ureid-Atemtest eignet sich durch die Verwendung eines Glykosylureidtracers, der erst im Kolon bzw. im Zökum verstoffwechselt wird (siehe 1.5), für die Ermittlung der (OZTZ). Somit können gastrointestinale Motilitätsstörungen z. B. im Rahmen von Systemerkrankungen oder auch Medikationseffekte aufgedeckt werden.

Nach Einnahme der Tracersubstanz (^{13}C -markiertes LU) werden die Atemgasproben unter standardisierten Bedingungen fraktioniert in aluminiumbeschichteten Atemgasbeuteln gesammelt. Vor der Tracereinnahme wird eine Atemprobe als baseline-Wert abgenommen. Am Vortag des Testes erfolgt mit unmarkiertem LU die Induktion des Enzymsystems der zökumständigen Mikroflora, welches die Tracersubstanz spaltet (siehe 1.5.1.).

Zur Messung der ^{13}C -Anreicherung kann z. B. die NDIRS verwendet werden. Die zur Auswertung benötigte ^{13}C -Häufigkeitskurve bzw. das Messprotokoll zeigen die jeweiligen individuellen DOB-Werte. Die OZTZ kann dann grafisch sowie rechnerisch ermittelt werden.

1. 5. Glykosyl-Ureide und ihre Metabolisierung

Glykosyl-Ureide (GU) sind Kondensationsprodukte aus Harnstoff und einem Zuckeranteil und können als spezifische Marker für den Intestinaltrakt eingesetzt werden [30,57,70,89,90]. Bereits am Anfang des 19. Jahrhunderts untersuchte und beschrieb Schoorl ein Syntheseverfahren für die GU, welches später von Hofmann modifiziert wurde [34,74]. Eingehende Untersuchungen zu den chemischen Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten der unterschiedlichen GU führte die Arbeitsgruppe um Heine bzw. Wutzke an der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock durch. Dabei konnte aufgezeigt werden, dass sich neben dem Laktose- ^{13}C ureid auch Glukose- ^{13}C - und Cellobiose- ^{13}C ureid als Tracersubstanz für den GIT eignen [89]. Dieses konnte auch Morrison et al. in seinen Studien belegen [57]. In den Abbildungen 1-3 sind die Strukturformeln der in dieser Arbeit verwendeten GU dargestellt [89].

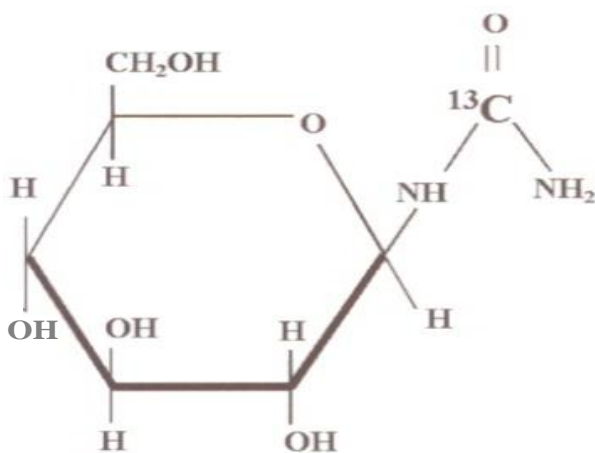


Abbildung 1: Strukturformel des Glukose- ^{13}C ureids

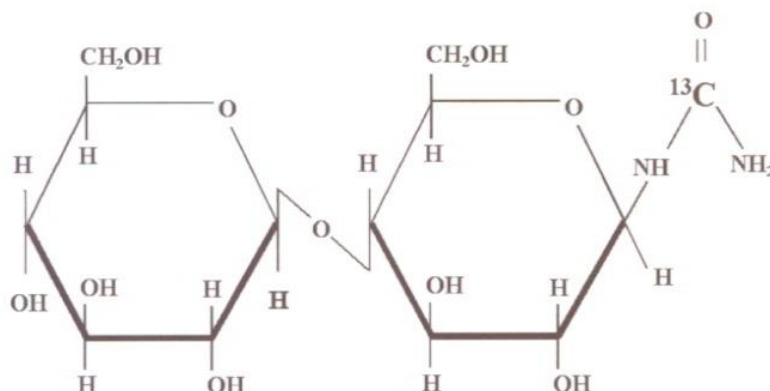


Abbildung 2: Strukturformel des Cellobiose- ^{13}C ureids

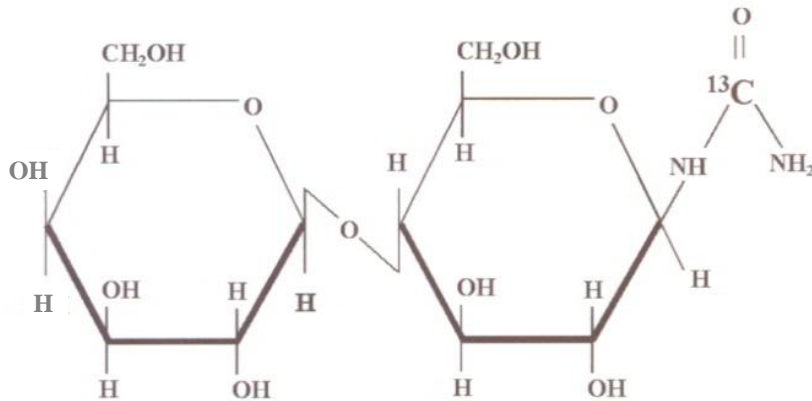


Abbildung 3: Strukturformel des Laktose- ^{13}C ureids

Voraussetzung für die den Einsatz als Tracer zur Messung von intestinalen Transitzeiten (speziell der OZTZ) ist, dass die molekulare Bindung zwischen dem Kohlenhydrat- und dem Harnstoffanteil gegenüber einer enzymatischen Metabolisierung im Dünndarm inert ist [70]. Erst im Zökum erfolgt die Abspaltung des Zuckermoleküls vom Harnstoff durch das Enzym Glukose-Ureid-Hydrolase. Dies stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hinsichtlich der Metabolisierung der GU dar. Nach der Spaltung des Harnstoffs durch das Enzym Urease wird das Stoffwechselendprodukt ($^{13}\text{CO}_2$) des jeweiligen ^{13}C -markierten GU freigesetzt. Bei dem ersten Signalnachweis von $^{13}\text{CO}_2$ können somit Rückschlüsse auf die Nahrungspassagezeit bis zum Zökum gezogen werden. Der Nachweis der Glukose-Ureid-Hydrolase gelang bisher nur bei dem Bakterium *Clostridium innocuum* durch Mohr 1999 [55].

Die GU werden im Zökum metabolisiert und die Stoffwechselendprodukte (Harnstoff bzw. Ammoniak und Kohlendioxid) werden mit dem Fäzes bzw. dem Harn ausgeschieden [36,57,70]. Die genaue Erfassung der renalen und fäkalen Exkretion ist durch eine [^{13}C , ^{15}N]-Doppelmarkierung des LU, die fraktionierte Sammlung von Stuhl- und Harnproben und anschließende massenspektrometrische Isotopenhäufigkeitsmessung möglich.

Der Metabolismus der GU ist am Beispiel des Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureids dargestellt:

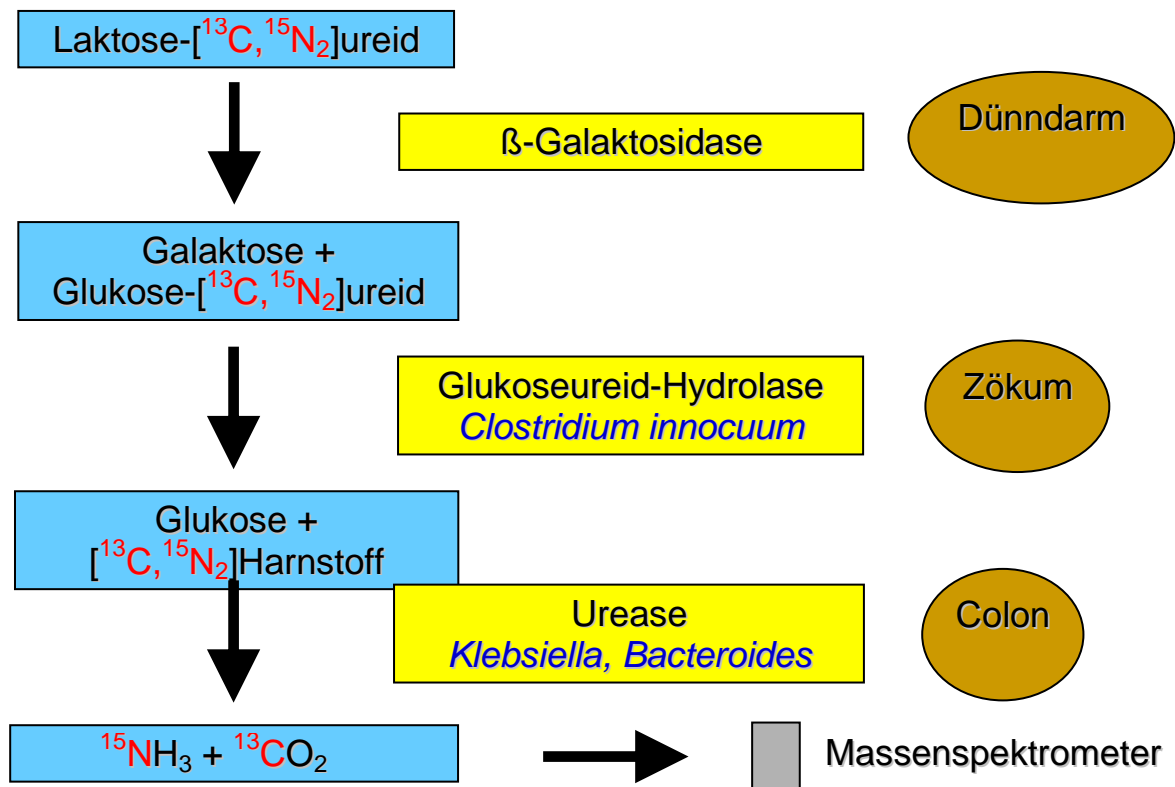


Abbildung 4: Metabolismus des Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureids

1.5.1. Enzyminduktion

Als Induktion wird die allmählich einsetzende Verstärkung der Metabolisierung von GU bezeichnet. Wird diese durch das entsprechende unmarkierte GU selbst ausgelöst spricht man von Eigeninduktion. Löst ein anderes GU die Reaktionsbeschleunigung aus bezeichnet man dies als Fremdinduktion.

Die Induktion des Enzyms Glukose-Ureid-Hydrolase bei der Metabolisierung der GU ist durch die jeweilige Substanz als Eigeninduktion in mehreren Studien geprüft und hinsichtlich der Anwendung der GU als Tracer als effektiv nachgewiesen worden [89,90]. In dieser Studie wird die Induktion des Enzyms durch die unmarkierten Substanzen Glukose- und Cellobiose-Ureid bei Verwendung von $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -LU als Tracer untersucht.

2. Zielstellung

Wie bereits im Vorfeld erläutert, ist die Induktion mit unmarkierten LU am Vortag der Tracereinnahme für die Messung der OZTZ von essentieller Bedeutung. In kürzlich veröffentlichten Studien über die Effekte von Pro- und Prebiotika auf den intestinalen Harnstoffmetabolismus beim Menschen, unter Verwendung von [$^{15}\text{N}_2$]-LU als Biomarker, wurde die fäkale ^{15}N -Exkretion untersucht. Über die fäkale ^{13}C -Exkretion und die zugehörige Gesamt- ^{13}C -Exkretion (in Atemgas, Urin und Fäzes) von doppeltmarkiertem LU (DLLU) existieren demgegenüber noch keine Daten. Diesbezüglich ist es von großem Interesse, den metabolischen Pfad beider Isotope und insbesondere die Möglichkeit der Enzyminduktion von DLLU mit anderen unmarkierten Glykosylureiden zu untersuchen. Im Zentrum steht dabei, die Rolle des ^{13}C -Glukoseureids als Schlüsselsubstanz bzw. der Glukoseureidhydrolase als Schlüsselenzym beim Abbau ^{13}C -markierter Glykosylureide im Zökum zu beweisen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung der oroökalen Transitzeit mit einem $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest unter Verwendung des doppelt markierten Laktose- [^{13}C , ^{15}N]ureids an gesunden Probanden. Im Zentrum der Fragestellung steht dabei die Überprüfung der Induzierbarkeit der Tracersubstanz ^{13}C , ^{15}N -LU mit den chemisch mit der Tracersubstanz nicht identischen unmarkierten Glykosyl-Ureiden Glukose- und Cellobiose-Ureid.

Simultan soll die renale und fäkale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion bestimmt werden, um dadurch neue Erkenntnisse über den Metabolismus der Glykosyl-Ureide in vivo zu erlangen.

3. Material und Methoden

3.1. Die Probanden

Die vorliegende Studie wurde mit 13 freiwilligen, gesunden Probanden (9 Frauen, 4 Männer) durchgeführt. Chronische Erkrankungen oder eine regelmäßige Tabletteneinnahme mit Auswirkungen auf die Transitzeit und die intestinale Darmflora sowie Drogen- und Alkoholabusus wurden vor Testbeginn ausgeschlossen. Zwei Probanden (Nr. 3 und 10) konsumierten während der Testdurchführung regelmäßig Nikotin. Keiner der Probanden ernährte sich ausschließlich vegetarisch. Die individuellen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten wurden über den Studienzeitraum beibehalten.

Die Mehrheit der Probanden hatte zum Testbeginn ein Alter zwischen 23 und 29 Jahren (Tabelle 2). Nur eine Probandin fiel mit 58 Jahren aus dieser Altersgruppe heraus. Aus den Gewichts- und Körperlängen-Angaben der Probanden wurden der Bodymass-Index (BMI) zum Ausschluss von Adipositas, und die Körperoberfläche (KO) berechnet. Diese diente der Ermittlung der prozentualen Exhalation (siehe 3.4.1). Die KO wurde nach Mosteller (1987) entsprechend der folgenden Formel ermittelt [58]:

$$\text{KO [m}^2\text{]} = \sqrt{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpermasse [kg]} / 3600}$$

Der BMI wurde nach folgender Formel von Quételet [42] berechnet:

$$\text{BMI: Körpergewicht [kg]} / \text{Körperlänge}^2 \text{ [m}^2\text{]}$$

Der BMI der Probanden betrug zwischen 20,10 und 26,26 kg/m² und unterlag im Untersuchungszeitraum nur unerheblichen Schwankungen. Die Körperoberfläche der Probanden betrug 1,55 bis 2,03 m². Die individuellen Werte sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Bei Probandin Nr. 11 wurde nach der Teilnahme an der 1. Versuchsreihe eine Schwangerschaft festgestellt. Wir sahen von einer Weiterführung der Studie aufgrund der veränderten Stoffwechsel- und Ernährungssituation sowie der individuellen Belastung ab.

An der 2. und 3. Versuchsreihe nahmen somit 12 Probanden bei ansonsten unveränderter Konstellation teil.

Zum Studienbeginn wurden alle Probanden ausführlich über Zielstellung, Verlauf und konkrete Durchführung der Testreihen aufgeklärt.

Tabelle 2: Demographische Daten der Probanden

Probanden-Nr.	Geschlecht	Alter zum Testzeitpunkt [Jahren]	BMI [kg/m²]	Körperoberfläche [m²]
01	W	23	20,10	1,80
02	W	23	22,76	1,75
03	W	23	26,26	1,88
04	M	22	22,35	2,03
05	W	23	21,05	1,64
06	M	26	21,27	1,92
07	W	29	22,66	1,61
08	W	26	22,48	1,63
09	W	58	24,31	1,76
10	W	26	21,10	1,55
11	W	25	22,74	1,78
12	M	26	21,46	1,83
13	M	28	25,83	1,98

Min.		22	20,10	1,55
Max.		58	26,26	2,03

3.2. Die Tracersubstanz Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid

Die für die vorliegende Studie verwendete Tracersubstanz wurde im Forschungslabor der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik nach der von Schoorl beschriebenen und später von Hofmann modifizierten Synthesevorschrift hergestellt. Das Verfahren besteht aus den folgenden Einzelschritten:

Synthesevorschrift:

- Auflösen von 100 g Laktose in 200 ml kochendem Wasser und Abkühlen auf 50 °C
- Zugabe von 45 g [¹³C]- und 5 g [¹⁵N₂] Harnstoff je 99 At.-% in 50 ml gelöst
- pH-Wert-Einstellung auf 1,6 mittels halbkonzentrierter Salzsäure
- Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 42 °C für 9 Tage unter pH-Wert-Kontrolle
- Abkühlung im Kühlschrank auf 4 °C unter pH-Wert-Kontrolle
- Auskristallisierung des Laktoseureids nach 24 Stunden am Boden des Gefäßes
- Trennung des Bodensatzes von der Lösung, Trocknung und Wiegen
- zum Ausschluss von freiem Harnstoff: zweimalige Umkristallisierung mit Wasser und Ethanol (max. 0,05 % Restharnstoff zulässig)
- Kontrolle der Reinheit des Stoffgemisches z.B. mittels Urease-Test möglich
- Erhalt von 58 g ¹³C, ¹⁵N-LU (die molare Masse beträgt 403,4 g · mmol⁻¹)

3.3. Die Induktionssubstanzen Glukose-Ureid und Cellobiose-Ureid

Als Induktionssubstanzen des Tracers ¹³C, ¹⁵N-LU wurden in der vorliegenden Studie Glukose- und Cellobiose-Ureid verwendet und ebenfalls im Forschungslabor der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik (anaolg zum ¹³C, ¹⁵N-LU) synthetisiert. Einzelheiten zur Struktur und Metabolisierung sind Abschnitt 1.5. zu entnehmen.

3.4. Die Versuchsdurchführung

Die Studie umfasste 3 Versuchsreihen von jeweils 3-tägiger Dauer, die mit 13 bzw. 12 Probanden in einem Zeitintervall von einem Jahr nacheinander durchgeführt wurden. Die 1. Versuchsreihe erfolgte ohne Induktion, die 2. mit Glukose-Ureid-Induktion und die 3. mit Cellobiose-Ureid-Induktion. Der Mindestabstand zwischen den einzelnen Testreihen betrug 7 Tage. Voraussetzung war neben der Beibehaltung der Ess- und Ernährungsgewohnheiten während des Untersuchungszeitraumes eine nur leichte körperliche Tätigkeit an den Tagen der Testdurchführung.

Am Tag 1 der ersten Versuchsreihe wurden 500 mg der Tracersubstanz ^{13}C , ^{15}N -LU (entspricht einer ^{13}C -Dosis von 14,42 mg und einer ^{15}N -Dosis von 3,67 mg [90]; bei einer 9:1 Mischung aus ^{13}C bzw. $^{15}\text{N}_2$]Harnstoff bei der Synthese; ^{13}C - bzw. ^{15}N -Häufigkeit 89,21 bzw. 10,23 At.-%) um 8.00 Uhr mit einem standardisierten Frühstück (Zusammensetzung siehe Anhang) von den Probanden eingenommen. Bis zum Mittag 12.00 Uhr schloss sich die Einnahme von insgesamt 300 ml Mineralwasser an. Das standardisierte Mittagessen bestand aus zwei Spiegeleiern und zwei Scheiben Vollkornbrot. Nach der Mittagsmahlzeit wurden die individuellen Ess- und Trinkgewohnheiten beibehalten.

Die Probengewinnung begann mit dem Sammeln der Atemproben um 8.30 Uhr, alle 30 Minuten bis 18.00 Uhr und danach stündlich bis 22.00 Uhr (insgesamt 14 h). Die Probanden wurden angehalten, nach tiefer Inspiration das Atemgas in einen Atemgasbeutel abzugeben, welcher mittels Gummidichtring verschlossen wurde.

Die Harnproben wurden für insgesamt zwei Tage ab 10.00 Uhr des jeweiligen 1. Versuchstages alle zwei Stunden bis 16.00 Uhr fraktioniert gesammelt. Ab 16.00 Uhr folgte die Messung bzw. Sammlung nach individuellen Regulierungsmöglichkeiten. Dabei wurde jeweils die Harnmenge protokolliert und eine Probe von 8 ml in ein Probenröhrchen bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ asserviert.

Die Stuhlproben wurden über einen Zeitraum von drei Tagen pro Versuchsreihe gesammelt.

Die Gesamtmenge der jeweiligen Stuhlprobe wurde nachdem Auffangen mittels Plastikfolie abgewogen und protokolliert. Nach manueller Homogenisierung erfolgte die Abnahme einer Probe in ein Stuhlröhrchen und die Asservierung bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Um einen individuellen Referenzwert zu erhalten, wurden vor Versuchsbeginn bzw. vor der Tracer-Gabe, die jeweiligen Leerwerte ermittelt. Dazu wurde je eine Stuhl-,

Harn- bzw. Atemprobe abgenommen und asserviert. Für die Harnsammlung war die Leerwertabnahme kurz vor der Tracer-Einnahme hinsichtlich des einheitlichen Blasenentleerungszeitpunktes und somit einheitlichen Versuchsbedingungen wichtig. Die 2. und 3. Versuchsreihe erfolgte analog der 1. mit der zusätzlichen Einnahme der jeweiligen unmarkierten Induktionsdosis am Vortag des Versuchbeginnes um jeweils 12.00, 16.00 und 20.00 Uhr. Die 2. Versuchsreihe wurde mit der Induktionssubstanz Glukose-Ureid (3 x 120 mg), die 3. Versuchsreihe mit Cellobiose-Ureid (3 x 200 mg; äquimolar mit 3 x 120 mg Glukose-Ureid) durchgeführt.

Alle verwendeten Hilfsmittel für den Versuch wurden den Probanden vor Versuchsbeginn zur Verfügung gestellt. Die Tracer- und Induktionssubstanzen wurden im Forschungslabor der Universität Kinder- und Jugend-Klinik Rostock abgewogen und dort synthetisiert.

Übersicht des Versuchablaufes

- Induktion:**
1. Versuchsreihe: ohne Induktion
 2. Versuchsreihe: am Vortag des 1. Versuchstages 120 mg Glukose-Ureid mit etwas Flüssigkeit jeweils um 12.00, 16.00 und 20.00 Uhr einnehmen
 3. Versuchsreihe: am Vortag des 1. Versuchstages 200 mg Cellobiose-Ureid mit etwas Flüssigkeit jeweils um 12.00, 16.00 und 20.00 Uhr einnehmen
- Leerwertabnahme:** Atemgas: direkt vor Tracereinnahme am 1. Versuchstag
Harnprobe: vor 8.00 Uhr am 1. Versuchstag, nach Abnahme Aufbewahrung des Probenröhrchens bei – 20 °C
Stuhlprobe: am Vortag des Versuchbeginnes bzw. am 1. Versuchtag vor der Tracereinnahme, Aufbewahrung des Probenröhrchens bei – 20 °C
- Frühstück:** 8.00-8.10 Uhr, standardisiert (siehe Anhang) und Tracer-Einnahme (500 mg ^{13}C , ^{15}N -LU)
→ bis 12.00 Uhr Einnahme von 300 ml Wasser
- Mittagessen:** 12.00 Uhr, standardisiert (siehe Anhang)
- Atemgasproben:** 8.30 Uhr bis 18.00 Uhr alle 30 min, ab 18.00 Uhr stündlich bis 22.00 Uhr
- Harnproben:** 10.00 Uhr bis 16.00 Uhr alle 2 Stunden, danach individuell fraktioniert über insgesamt 48 Stunden jeweils die Gesamtmenge abmessen, Protokollieren der Ergebnisse und Aufbewahrung eines Probenröhrchens bei -20 °C
- Stuhlproben:** Probenabnahme nach Tracereinnahme individuell fraktioniert über insgesamt 72 Stunden, jeweils Wiegen der Gesamtmenge, Protokollieren der Ergebnisse und Aufbewahrung eines Probenröhrchens bei -20 °C

3.5. Die Probenanalyse und Berechnungen

3.5.1. ^{13/12}CO₂-Messung der Atemgasproben mittels NDIR-Spektroskopie

Die Auswertung der Atemgasproben erfolgte mit dem ^{13/12}CO₂-Atemtest-Analysator FanCi2 der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH. Das Gerät arbeitet mit einem Zweistrahl NDIR Betriebsphotometer ohne dispersive Elemente (NDIR-nichtdispersive Infrarot-Spektroskopie) und ermöglicht eine exakte Bestimmung des Verhältnisses der stabilen Isotope ¹³C und ¹²C im CO₂ des Atemgases [8, 85]. Sein Einsatzgebiet umfasst alle Diagnoseverfahren, in denen ¹³C-stabilisotop-markierte Tracersubstanzen abgebaut und als ¹³CO₂ über die Atmung exhaliiert werden. Die Änderung des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses gegenüber einem Standard, ergibt eine Aussage über den zu untersuchenden Stoffwechselprozess.

Das Messprinzip basiert auf der Resonanzabsorption gasspezifischer Schwingungsrotationsbanden von ¹²C und ¹³C im mittleren Bereich der Infrarotstrahlung zwischen 2 und 8 µm Wellenlänge. Die durch ein Photometer erzeugte breitbandige Infrarotstrahlung wird bei Anwesenheit einer Messkomponente in der Messkammer der Messküvette abgeschwächt und tritt dann in den Infrarotempfänger ein. Dieser registriert die Energiedifferenz als Temperaturdifferenz gegenüber einer wechselweise zugeschalteten, mit einem nicht infrarotabsorbierenden Gas gefüllten, Vergleichskammer als Druckschwankung an einer Metallmembran. Diese Druckschwankung wird vom Empfänger (Membrankondensator) in eine Kapazitätsänderung transformiert, die ein spezifisches periodisches Wechsellspannungssignal erzeugt. Aufgrund der teilweisen Überlappung der Infrarot-Absorptionsbanden der ¹³CO₂- und ¹²CO₂-Gase existiert vor dem ¹³CO₂-Detektor ein ¹²CO₂-Filter. Um Einflüsse der Umgebungstemperatur und der CO₂-Konzentration der Umluft auszuschließen, befindet sich das Modul in einem luftdicht abgeschlossenen und thermostatierten Gehäuse.

Zu Beginn einer Messreihe werden die Atemgasbeutel an die dafür vorgesehenen Ports des Gerätes angeschlossen. Nach Start des Messvorganges werden die Proben nach der Reihenfolge ihres Eintrages in der Probenliste gemessen und die ¹³C-Messergebnisse in Form von Tabellen und Grafiken dargestellt.

Grundlage der zur Auswertung verwendeten Berechnungen bildeten die Gleichungen von Brösicke und Radke et al. [9,64]:

D = TM x Substratanreicherung (97,935 Atom%-exzess) x n/ 100 x MG

Bedeutung der Symbole:

- D: ^{13}C -Dosis [mmol]
TM: Tracermenge: 500 mg $^{13}\text{C}^{15}\text{N}$ -LU
MG: Molare Masse der Tracersubstanz [403,4 g/mol]
n: Anzahl der markierten Atome im Molekül:1

$$^{13}\text{CO}_2\text{-ER} = \Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{kum}} \times (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{Std.}} \times (\text{CO}_2)_{\text{end}} \times \text{KO} / \text{D} \times 10$$

Bedeutung der Symbole:

- $^{13}\text{CO}_2\text{-ER}$: $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation [%]
 $\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{kum}}$: $\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} (\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_{i-1}} + \Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i}) \times (t_i - t_{i-1})$
 $(^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{Std.}}$: Isotopenverhältnis des $^{13}\text{CO}_2$ -Standardgases (PDB): 0,112372
 $(\text{CO}_2)_{\text{end}}$: Angenommene endogene CO_2 -Produktion
KO: Körperoberfläche

3.5.2. Die ¹³C- und ¹⁵N-Isotopenanalyse mittels Isotopenverhältnismassenspektrometrie

Die ¹³C- und ¹⁵N-Konzentrationen der Harn- und Stuhlproben wurden mittels des Isotopenverhältnis-Massenspektrometers (Tracer-Mass 20-20 der Firma Europa Scientific, Crewe, UK) gemessen. Das Gerät arbeitet nach dem CF-IRMS-Verfahren (Continuous flow-isotope ratio mass spectrometry).

Die Massenspektrometrie im Allgemeinen ermöglicht die Identifikation von chemischen Elementen und Verbindungen anhand deren Massen [6]. Für die weiterführende Untersuchung von Stoff- und Struktureigenschaften sind schon sehr geringe Mengen des Materials ausreichend. Aufgrund der unterschiedlichen Massen von Isotopen erfolgt eine Auftrennung in ein sogenanntes Massenspektrum in Form von Linien. Zwischen der Isotopenhäufigkeit des Elementes und den Massenspektrum-Linien besteht ein direkter linearer Zusammenhang.

Das Funktionsprinzip beruht auf 3 grundlegenden Prozessen:

1. Ionisation des Probenmaterials
2. Sortierung der Ionen nach den Massen
3. Ionennachweis

Beim Isotopenverhältnis-Massenspektrometer wird durch ein Einlass-Ventil das Probenmaterial einer Vakuum-Kammer zugeführt und dort mittels einer Ionenquelle ionisiert. Die erzeugten Ionen werden durch eine elektrisch geladene Metallplatte mit Hilfe einer angelegten Spannung (U) auf die Geschwindigkeit (v) beschleunigt, die von der Masse (m) des Ions und seiner Ladung (g) abhängig ist.

⇒ Der Zusammenhang der Variablen lässt sich als Formel wie folgt ausdrücken:

$$v = (g \times U \times 2/m)^{0,5}$$

Ein elektromagnetisches Linsensystem fokussiert die Ionen zu einem Strahl, der in ein Magnetfeld geleitet wird. Abhängig von Ladung und Geschwindigkeit der Ionen werden diese gemäß der Lorenzkraft abgelenkt, so dass jeweils spezifische Kurvenverläufe resultieren. Je größer die Masse der Ionen ist, desto geringer ist die Ablenkung.

Die Trennung der Ionen nach ihrer Masse wird mit Hilfe bestimmter Kollektoren darstellbar. Beim Aufprall auf die Kollektoren wird jeweils ein Stromfluss erzeugt, der mit Hilfe eines Verstärkers als Signal darstellbar wird. Die Massenunterschiede resultieren in unterschiedlichen Signalintensitäten. Aus den entsprechenden Signalen kann somit das Intensitätsverhältnis des schweren zum leichteren Ion (z.B. $^{13}\text{CO}_2^+ / ^{12}\text{CO}_2^+$) ermittelt werden. Das Isotopenverhältnis wird in Bezug auf einen Standard als Atom-%-exzess ausgedrückt.

Das zu untersuchende Probenmaterial kann fest, flüssig oder gasförmig sein. Die Proben in festem und flüssigem Aggregatzustand werden vor der massenspektrometrischen Analyse zunächst im Verbrennungsofen des Elementaranalysators bei 900 °C zu CO_2 , N_2 und H_2O verbrannt.

Harnproben

Der Harn wurde zunächst von den Probanden in Plastikbehältern aufgefangen. Die exakte Volumenbestimmung erfolgte mit einem Messzylinder. Die Ergebnisse und den Entnahmezeitpunkt erfasste jeder Proband auf dem Versuchsprotokoll. Jeweils 8 ml der Probe wurden in einem Probenröhrchen bei -20 °C asserviert.

Zur Bearbeitung der Proben im Labor wurden diese bei Raumtemperatur aufgetaut und 25 µl auf 21 mm große Zinnplättchen pipettiert. Es folgte die Trocknung bei 60 °C mittels Wärmeplatten für 2 Stunden. Für die Messung wurden die Plättchen anschließend gefaltet und zu Kügelchen gerollt. Nach dem Verbrennen im Elementaranalysator bei 900 °C erfolgte die massenspektrometrische Messung der ^{15}N - und ^{13}C -Häufigkeiten in ^{13}C - und ^{15}N -[At.-%-exz.] getrennt nach Gesamt- ^{15}N und Gesamt- ^{13}C . Pro Harnprobe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Die absolute renale ^{13}C -Exkretion errechnet sich nach folgender Formel:

$$^{13}\text{C} [\text{mg}] = 13 \times b' \times c_c \times V[\text{ml}] / (1200 + b)$$

Bedeutung der Symbole und Faktoren:

- 13: Ordnungszahl des Kohlenstoffisotops
- c_c : Kohlenstoffkonzentration in der Probe
- 1200: Molekulargewicht des Kohlenstoffs x 100
- b' : ^{13}C [At.-%-exz.]
- b : ^{13}C [At.-%]: ^{13}C [At.-%-exz.] + natürliche Häufigkeit von ^{13}C

Die absolute renale ^{15}N -Exkretion errechnet sich nach folgender Formel:

$$^{15}\text{N} [\text{mg}] = 15 \times b' \times c_N \times V[\text{ml}] / (1400 + b)$$

Bedeutung der Symbole und Faktoren:

- 15: Ordnungszahl des Stickstoffisotops
- c_N : Stickstoffkonzentration in der Probe
- 1400: Molekulargewicht des Stickstoffs x 100
- b' : ^{15}N [At.-%-exz.]
- b : ^{15}N [At.-%]: ^{15}N [At.-%-exz.] + natürliche Häufigkeit von ^{15}N

Zur Berechnung der kumulativen prozentualen Ausscheidungen wurden die in den Proben vorhandenen absoluten Mengen der Isotope zu der individuell verabreichten Menge des Isotops in Beziehung gesetzt:

$$x [\%] = \frac{\text{Menge der kumulativen prozentualen Exkretion des Isotops} [\text{mg}] \times 100 \%}{\text{verabreichte Dosis des Isotops} [\text{mg}]}$$

Stuhlproben

Die Stuhlproben wurden auf einer Plastikfolie aufgefangen, durch Kneten homogenisiert und das Gesamtgewicht mittels einer einheitlich genutzten Lebensmittelwaage erfasst. Die Ergebnisse und der Entnahmezeitpunkt wurden protokolliert und je ein Probenröhrchen bei -20 °C asserviert.

Zur Bearbeitung der Proben im Labor wurden diese bei Raumtemperatur aufgetaut und jeweils 6 mg auf 21 mm großen Zinnplättchen eingewogen. Es folgte die Trocknung bei 60 °C auf einer Wärmeplatte. Für die Messung wurden die Plättchen anschließend gefaltet und zu Kügelchen gerollt. Nach dem Verbrennen im Elementaranalysator bei 900 °C erfolgte die massenspektrometrische Messung der ¹⁵N- und ¹³C-Häufigkeiten in ¹³C- und ¹⁵N-[At.-%-exz.] getrennt nach Gesamt-¹⁵N und Gesamt-¹³C. Pro Stuhlprobe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Die Berechnungen der prozentualen fäkalen ¹³C- und ¹⁵N-Exkretion sowie der kumulativen prozentualen Ausscheidungen erfolgt analog der renalen Exkretion. In den entsprechenden Formeln wurden statt Volumen [ml] die Stuhlmasse [g] eingesetzt.

3.5.3. Auswertungsprogramm zur Ermittlung der renalen kumulativen prozentualen Exkretionswerte zu bestimmten Zeitpunkten

Um die berechneten kumulativen renalen ^{13}C - und ^{15}N -Exkretionswerte der Probanden zu definierten Zeitpunkten über 48 Stunden zu ermitteln, erfolgte die mathematische Auswertung mit einem von Töwe [80] entwickelten Pascal-Rechenprogramm. Dieses beinhaltet folgende Teilschritte:

1. Kurvenanpassung, Berechnung des Plateauwertes a und der Geschwindigkeitskonstanten k

→ folgende experimentelle Daten werden verwendet:

1.1. die Zeit t (x_i [Σh])

Die Einzelwerte für x_i repräsentieren die kumulativen Zeiten $t_{0 \rightarrow i}$ für die Harnsammelperioden bis zum Ende der Untersuchung.

1.2. die renale ^{15}N -Exzessexkretion y_i [μmol]

Die Einzelwerte für y_i repräsentieren die renalen, kumulativen ^{15}N -Exzessexkretionswerte zu den analogen Harnsammelzeiten. Zur Kurvenanpassung der Funktionsgleichung von Typ $y = a (1 - e^{-kt})$ an die experimentell ermittelten Werte der renalen kumulativen ^{15}N -Exzessexkretion sind im Auswertungsprogramm 2 Nährungsverfahren vorgesehen:

1.3. zur Abschätzung der Werte a und k das Verfahren nach Verhagen (1960)

1.4. das Nährungsverfahren der Nullstellenbestimmung (Regula falsi)

Nach Bestimmung der Größen a und k erhält man für die bei der Untersuchung gewählten Harnsammelperioden x_i (Σh) die entsprechenden Kurvenpunkte für die renale, kumulative ^{15}N -Exzessexkretion (y_i [μmol]), deren Abweichung von den Originalmesswerten ($Y_i - y_i$ [μmol]), die Standardabweichung $\pm s$ (μmol) für alle bestimmten Y_i -Werte und die im Verhältnis zur ^{15}N -Exzessedosis erfolgte prozentuale ^{15}N -Exzessausscheidung im Harn. Für beliebig vorgegebene Zeitpunkte (X_i [h]) lassen sich zusätzlich die entsprechenden Kurvenpunkte für Y_i in μmol und % berechnen. Die eingesetzten Zeitwerte sind so gewählt, dass die Kurvendarstellung mit ausreichender Genauigkeit gelingt.

3.5.4. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden neben dem Mittelwert und der Standardabweichung sowie des Medians und der Spannweite die minimalen und maximalen Werte berechnet. Die Signifikanzbestimmung erfolgte mit dem Kruskal-Wallis- und dem Mann-Whitney-Test.

4. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse der 3 Versuchsreihen im Vergleich zur OZTZ-Bestimmung ermittelt, wobei an der 1. Versuchsreihe 13 Probanden und an der 2. und 3. Versuchsreihe 12 Probanden teilnahmen.

1. Versuchsreihe: ohne Induktion
2. Versuchsreihe: mit Glukose-Ureid-Induktion
3. Versuchsreihe: mit Cellobiose-Ureid-Induktion

Insgesamt wurden folgende Parameter ermittelt:

1. die orozökale Transitzeit
2. die prozentuale kumulative ^{13}C -Exhalation
3. die renale ^{13}C , ^{15}N - Exkretion
4. die fäkale ^{13}C , ^{15}N - Exkretion

4.1. Die orozökale Transitzeit

Abbildung 5 zeigt die Mittelwertskurven der ^{13}C -Häufigkeit [DOB] ohne Induktion, mit Glukose-Ureid-Induktion und Cellobiose-Ureid-Induktion über den Testzeitraum von 14 Stunden. Die orozökale Transitzeit, die wir als die Zeit definierten, bei der ein Signal von mindestens 2 DOB in der Exhalationsluft mit nachfolgendem stetigen Anstieg erreicht wurde, ist aus der Abbildung ersichtlich.

Die Mittelwertskurven der ^{13}C -Häufigkeit mit Glukose- und Cellobiose-Ureid-Induktion beschreiben eine eingipflige Kurve. Nach einem steilen Anstieg mit Y_{max} (Max. der bakteriellen Spaltung des Laktose- ^{13}C , ^{15}N ureids) von etwa 7 DOB (Glukose-Ureid-Induktion) bzw. 9 DOB (Cellobiose-Ureid) bei etwa 7,5 Stunden fallen die Kurven kontinuierlich auf einen Wert von etwa 3 DOB ab.

Die Kurve ohne Induktion zeigt einen langsameren Anstieg ohne Wendepunkt bis mit einem Ymax von etwa 6 DOB zum Versuchsende.

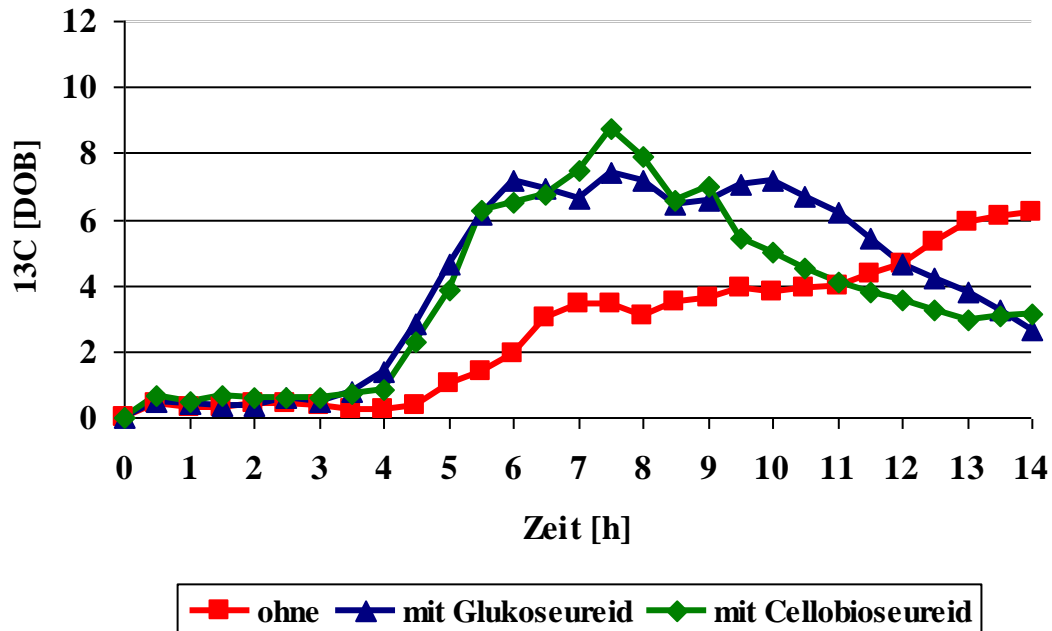


Abbildung 5: Mittlere ^{13}C -Häufigkeit nach Einnahme von Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid ohne Induktion sowie nach Glukose- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Aufgrund der vorgegebenen Messabstände von 30 bzw. 60 Minuten wurden die DOB-Werte teilweise durch Interpolieren ermittelt. Da nicht von einem linearen Anstieg ausgegangen werden kann, resultiert daraus eine entsprechende Ungenauigkeit der Kurvendarstellung.

Tabelle 3 zeigt die individuell ermittelten OZTZ-Werte der Probanden sowie die berechneten Mittelwerte der OZTZ. Die einzelnen Werte zeichnen sich durch eine interindividuelle Variabilität aus. Die 1. Versuchsreihe ergab höhere mittlere orozökale Transitzeitwerte ($7,83 \pm 2,23$ h) im Vergleich zu den Versuchsreihen 2 und 3 mit Glukose- bzw. Cellobiose-Ureid-Induktion (OZTZ: $5,79 \pm 1,89$ h bzw. $5,96 \pm 2,24$ h). Die Unterschiede zwischen den induzierten und nicht-induzierten OZTZ-Werten waren signifikant (Tabelle 4). Beide Induktionssubstanzen unterschieden sich jedoch nicht in ihrer Wirksamkeit ($p > 0,05$).

Tabelle 3: Die orozökale Transitzeit nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid

Probanden- Nr.	ohne Induktion	mit Glukose- Ureid-Induktion	mit Cellobiose- Ureid-Induktion
1	9,00	5,00	6,50
2	4,50	3,50	4,50
3	Kein Peak	5,50	12,00
4	9,00	5,50	7,00
5	9,50	4,50	5,00
6	6,50	6,50	6,00
7	12,00	6,00	5,00
8	9,50	10,00	7,50
9	9,00	5,00	3,50
10	5,00	3,50	4,00
11	6,00		
12	8,00	8,50	5,50
13	6,00	6,00	5,00
MW	7,83	5,79	5,96
SA	2,23	1,89	2,24
Median	8,50	5,50	5,25
SW	7,50	6,50	8,50
Min	4,50	3,50	3,50
Max	12,00	10,00	12,00

Tabelle 4: Signifikanztest der OZTZ der 3 Versuchsreihen (Tabelle 3)

Vergleich der Versuchsreihen	Irrtumswahrscheinlichkeit p
Ohne Induktion vs. Glukose-Ureid-Induktion	0,033
Ohne Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,039
Glukose-Ureid-Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,977

Für die Auswertung verwendeten wir die per definitionem ermittelten Messwerte, die in Abbildung 6 nochmals zusammengefasst sind.

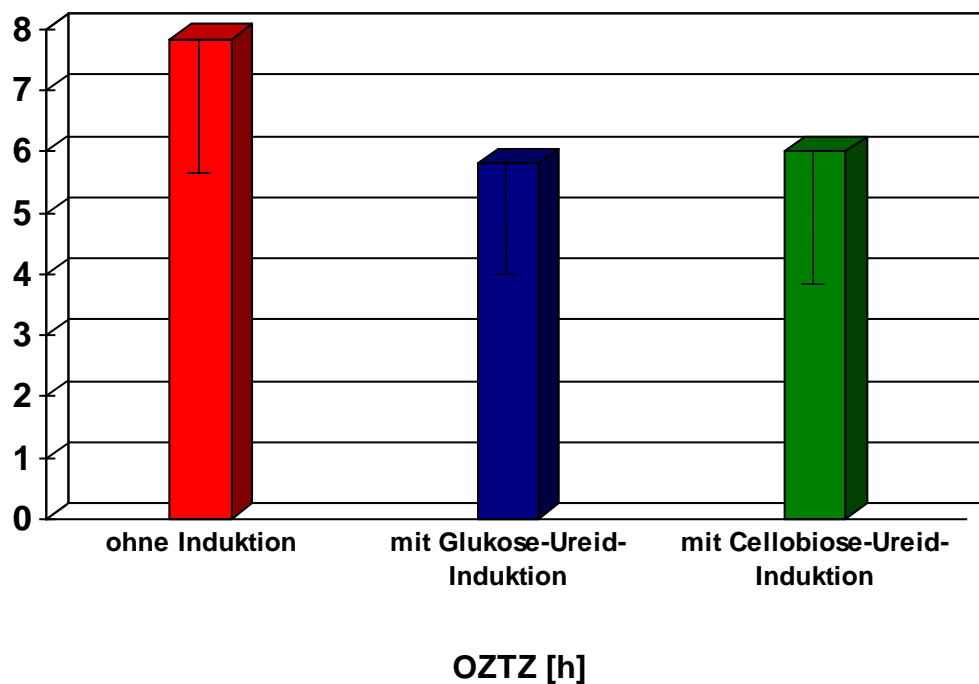


Abbildung 6: Die oroökale Transitzeit nach Einnahme von Laktose- $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ ureid

4.2. Die kumulative prozentuale ¹³C-Exhalation

Die prozentuale ¹³C-Exhalation wurde von allen Probanden im Halbstundenabstand bis zu 14 h bestimmt. Die Mittelwerte sind in Abbildung 7 dargestellt. Die Endwerte nach dem 14-stündigen Untersuchungszeitraum, die als kumulative prozentuale ¹³C-Exhalation (KPE) bezeichnet werden, sind in der Tabelle 5 zusammengestellt und zeichnen sich durch eine erhebliche interindividuelle Variabilität aus. Ihre Mittelwerte sind in Abbildung 8 grafisch dargestellt. In der 1. Versuchsreihe (ohne Induktion) ergab sich ein langsamerer Anstieg der ¹³C-Exhalationsrate und eine niedrigerer KPE-Wert ($17,1 \pm 8,37\%$) im Vergleich zu den Versuchsreihen 2 und 3 nach Glukose- bzw. Cellobiose-Ureid-Induktion (KPE-Werte: $28,72 \pm 9,27\%$ bzw. $26,06 \pm 10,82\%$). Die Unterschiede zwischen den induzierten und nicht-induzierten KPE-Werten waren signifikant (Tabelle 6). Beide Induktionssubstanzen unterschieden sich jedoch nicht in ihrer Wirksamkeit ($p > 0,05$).

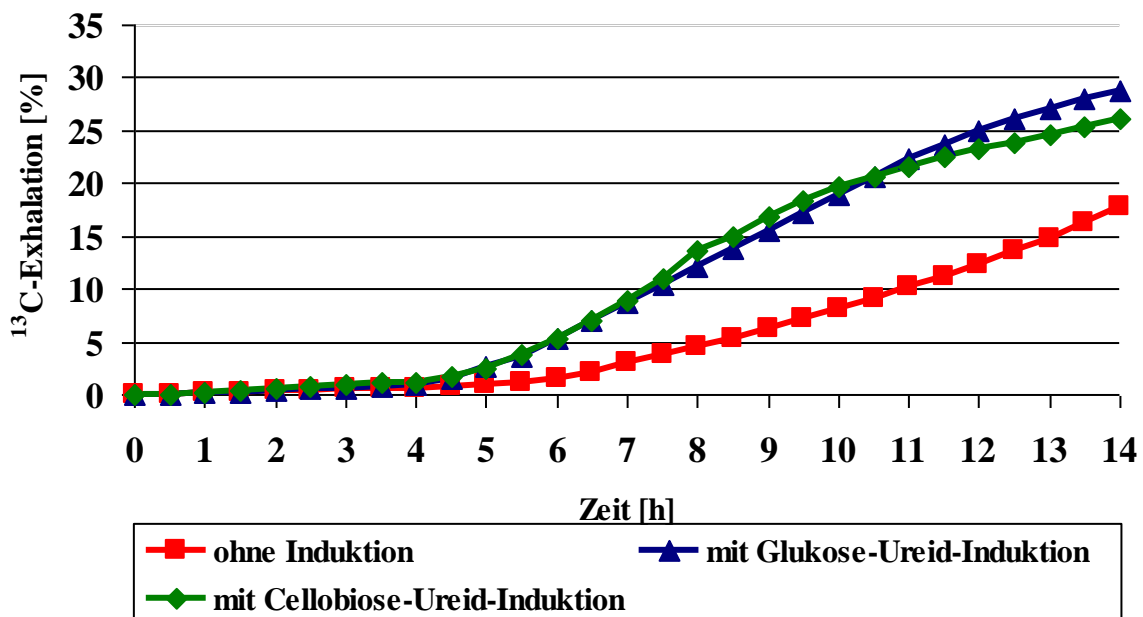


Abbildung 7: Zeitkinetik der kumulativen prozentualen ¹³C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[¹³C,¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Tabelle 5: Die kumulative prozentuale ¹³C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[¹³C,¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Probanden-Nr.	ohne Induktion	mit Glukose-Ureid-Induktion	mit Cellobiose-Ureid-Induktion
1	15,91	48,50	28,93
2	22,13	27,90	29,08
3	6,16	26,48	v6,07
4	9,89	24,09	20,02
5	9,82	26,73	35,07
6	26,88	39,20	37,44
7	4,950	26,79	26,76
8	12,34	15,03	16,88
9	27,50	35,62	36,89
10	25,71	33,42	37,02
11	19,51		
12	21,13	17,73	29,46
13	28,24	23,12	v9,04
MW	17,71	28,72	26,06
SD	8,37	9,27	10,82
Median	19,51	26,76	29,01
SW	23,29	33,47	31,37
Min	4,95	15,03	6,07
Max	28,24	48,50	37,44

Tabelle 6: Signifikanztest der KPE der 3 Versuchsreihen (Tabelle 5)

Vergleich der Versuchsreihen	Irrtumswahrscheinlichkeit p
Ohne Induktion vs. Glukose-Ureid-Induktion	0,014
Ohne Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,035
Glukose-Ureid-Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	1,000

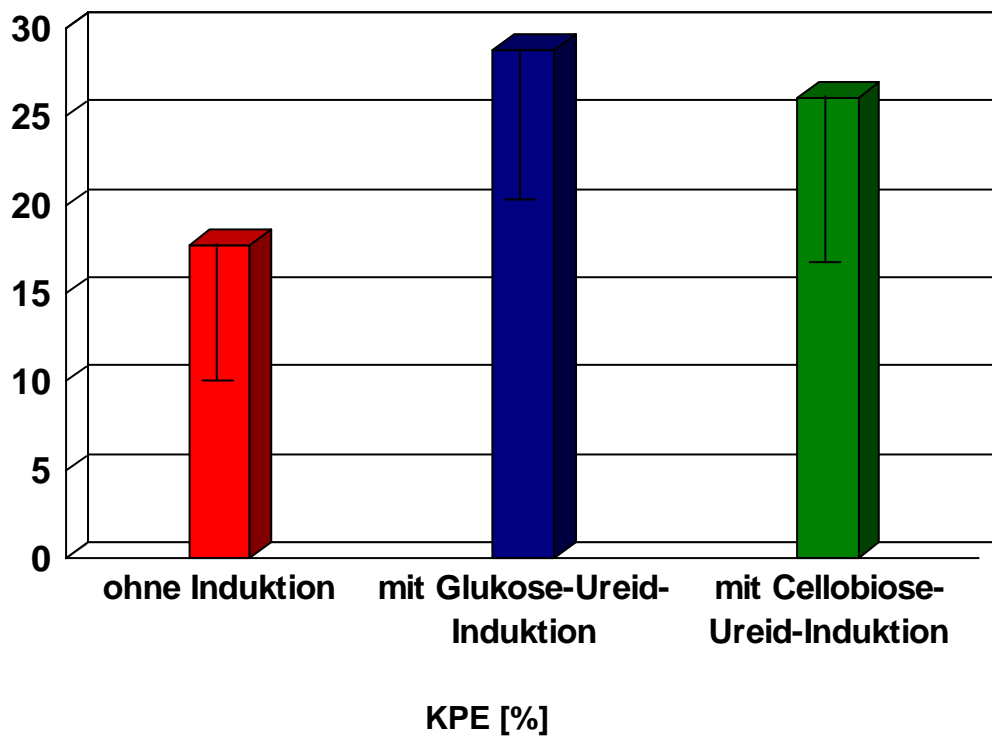


Abbildung 8: Die kumulative prozentuale ¹³C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

4.3. Die renale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion

In den Abbildungen 9 und 10 werden die Ergebnisse der renalen ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion dargestellt. Dabei entsprechen die einzelnen ^{13}C -Exkretionswerten zu den vorgegebenen Zeitpunkten den Werten nach massenspektrometrischer Messung und Auswertung mittels des Programms nach Töwe (siehe 3.5.3.).

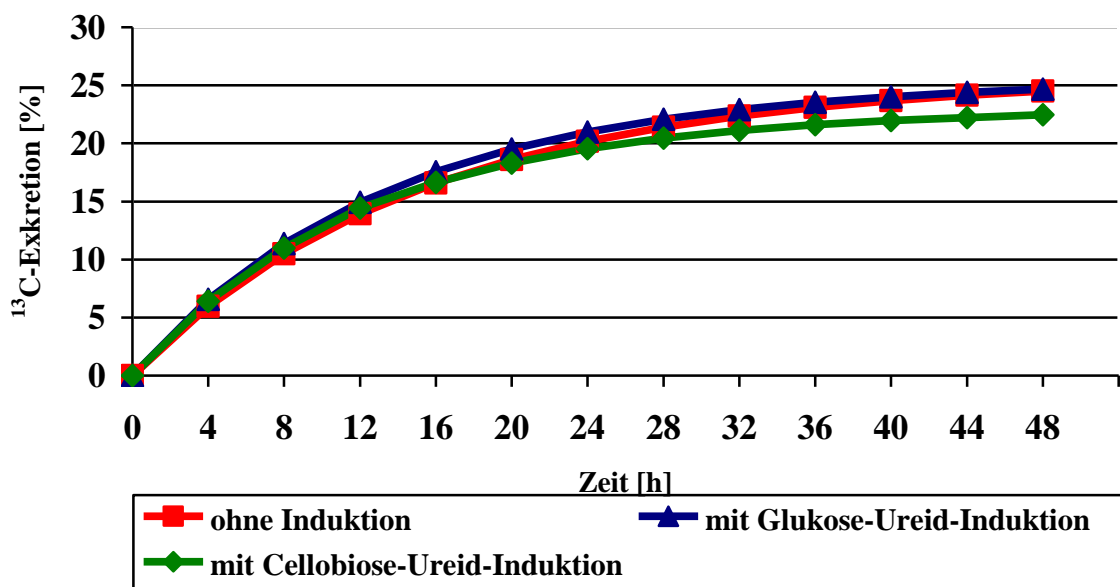


Abbildung 9: Mathematisch berechnete renale ^{13}C -Exkretion nach Einnahme von Laktose- ^{13}C , ^{15}N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

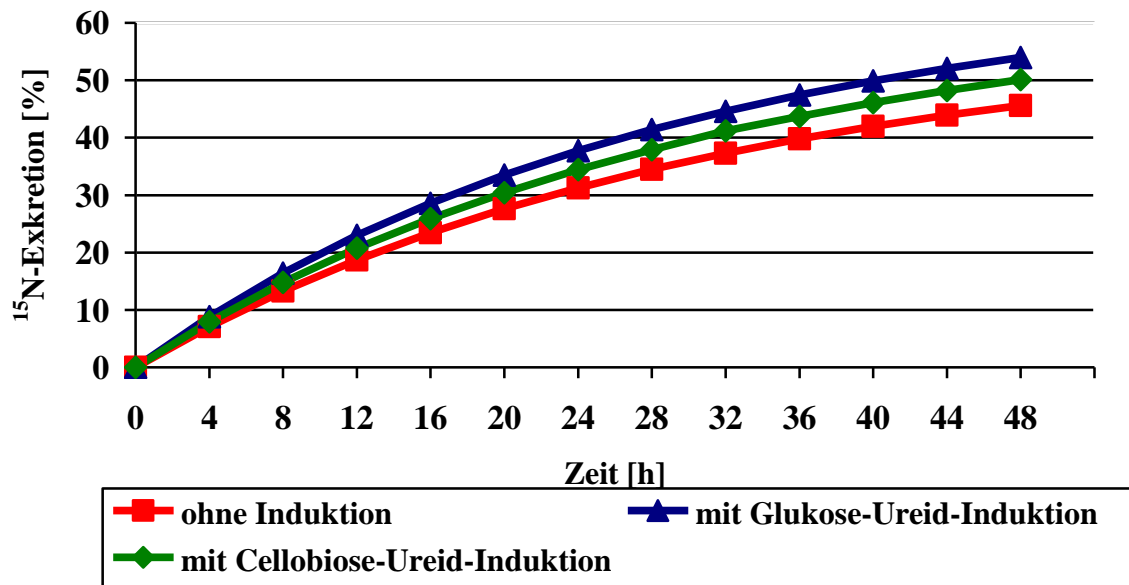


Abbildung 10: Mathematisch berechnete renale ^{15}N -Exkretion nach Einnahme von Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Tabelle 7 zeigt die Endwerte der renalen ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion [%] nach 48 Stunden, die einer erheblichen interindividuellen Variabilität unterliegen. Die errechneten Mittelwerte aus Tabelle 7 sind in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

Die mittlere renale ^{13}C -Exkretion nach 48 Stunden der Versuchsreihe ohne Induktion ($24,52 \pm 7,88$ %) unterschied sich nichtsignifikant (Tabelle 8) von den Versuchsreihen mit Glukose-bzw. Cellobiose-Ureid-Induktion (^{13}C -Exkretion: $24,67 \pm 6,65$ % bzw. $22,46 \pm 4,60$ %).

Die mittlere renale ^{15}N -Exkretion nach 48 Stunden der Versuchsreihe ohne Induktion ($45,62 \pm 9,63$ %) unterschied sich ebenfalls nichtsignifikant (Tabelle 9) von den Versuchsreihen mit Glukose- bzw. Cellobiose-Ureid-Induktion (^{15}N -Exkretion: $53,96 \pm 10,52$ % bzw. $50,14 \pm 14,58$ %).

Tabelle 7: Die renale ^{13}C - und ^{15}N - Exkretion [%] nach Einnahme von Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid

Probanden- Nr.	ohne Induktion		mit Glukose- Ureid-Induktion		mit Cellobiose- Ureid-Induktion	
	^{13}C	^{15}N	^{13}C	^{15}N	^{13}C	^{15}N
1	11,34	25,11	18,83	48,84	23,64	55,32
2	13,48	46,31	18,12	52,66	23,93	56,37
3	29,26	43,54	15,59	42,14	23,76	40,18
4	26,35	40,96	38,35	79,86	32,62	82,29
5	26,31	-	29,27	51,30	23,86	36,51
6	23,59	-	17,56	56,54	17,83	35,69
7	29,32	55,30	26,92	59,35	21,73	43,86
8	32,35	53,95	28,74	50,54	28,01	71,30
9	17,54	48,43	21,29	54,89	19,68	40,10
10	21,28	52,05	23,84	48,09	17,03	39,59
11	40,13	54,64				
12	19,96	35,94	28,06	39,85	17,27	45,44
13	27,81	-	29,46	63,45	20,18	55,02
MW	24,52	45,62	24,67	53,96	22,46	50,14
SD	7,88	9,63	6,65	10,52	4,60	14,58
Median	26,31	47,37	25,38	51,98	22,69	44,65
SW	28,79	30,19	22,76	40,01	15,59	46,60
Min.	11,34	25,11	15,59	39,85	17,03	35,69
Max.	40,13	55,30	38,35	79,86	32,62	82,29

Legende:

- : kein Plateauwert ermittelbar

Tabelle 8: Signifikanztest der renalen ^{13}C -Exkretion der 3 Versuchsreihen (Tabelle 7)

Vergleich der 3 Versuchsreihen	Irrtumswahrscheinlichkeit p
	0,635

Tabelle 9: Signifikanztest der renalen ^{15}N -Exkretion der 3 Versuchsreihen (Tabelle 7)

Vergleich der 3 Versuchsreihen	Irrtumswahrscheinlichkeit p
	0,272

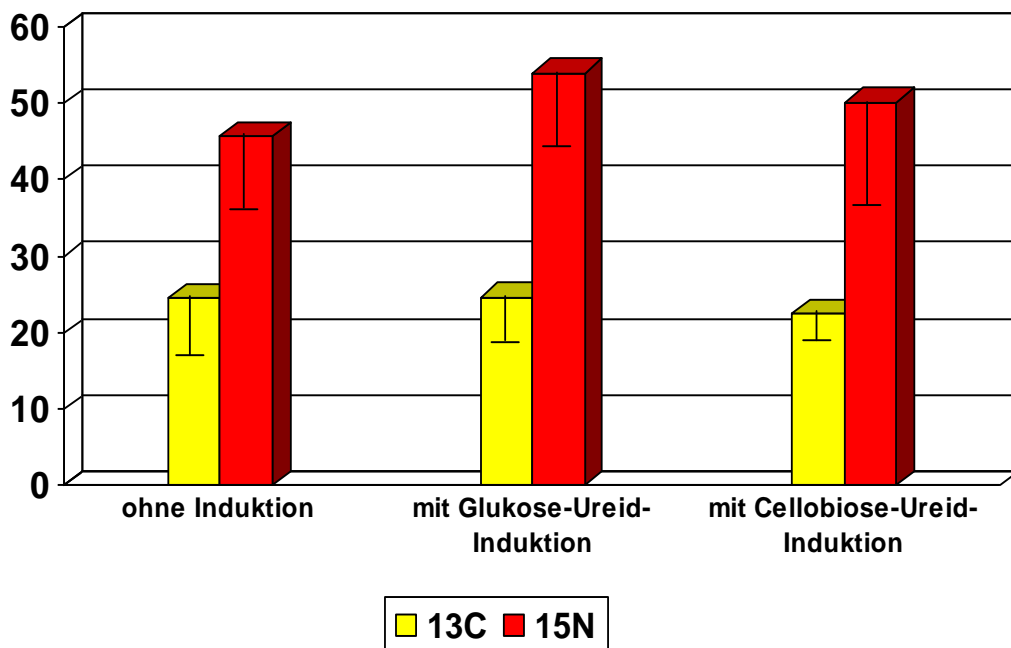


Abbildung 11: Die renale ^{13}C - und ^{15}N - Exkretion nach Einnahme von Laktose- [^{13}C , ^{15}N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

4.4. Die fäkale ¹³C- und ¹⁵N-Exkretion

In Tabelle 10 zeigt die Endwerte der fäkalen ¹³C- und ¹⁵N-Exkretion [%] nach 48 Stunden, die einer extremen interindividuellen Variabilität unterliegen. Die errechneten Mittelwerte aus Tabelle 10 sind in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

Die mittleren fäkalen ¹³C-Exkretionswerte nach 48 Stunden der Versuchsreihen ohne Induktion ($12,14 \pm 11,67$ %) und mit Cellobiose-Ureid-Induktion (¹³C-Exkretion: $9,55 \pm 6,37$ %) waren signifikant höher (Tabelle 11) als bei der Versuchsreihe mit Glukose-Ureid-Induktion (¹³C-Exkretion: $4,84 \pm 3,36$ %). Der Vergleich der Versuchsreihe ohne Induktion und mit Cellobiose-Ureid-Induktion zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 11)

Die mittlere fäkale ¹⁵N-Exkretion nach 48 Stunden der Versuchsreihe ohne Induktion ($45,83 \pm 14,35$ %) war signifikant höher (Tabelle 12) als bei der Versuchsreihe mit Glukose-Ureid-Induktion (¹⁵N-Exkretion: $21,51 \pm 15,93$ %). Im Vergleich mit der Versuchsreihe mit Cellobiose-Ureid-Induktion (¹⁵N-Exkretion: $39,75 \pm 24,53$ %) war kein signifikanter Unterschied auszumachen, ebenfalls unterschieden sich die Induktionssubstanzen hinsichtlich der Gesamt-¹⁵N-Exkretion nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$).

Tabelle 10: Die fäkale ¹³C- und ¹⁵N- Exkretion nach Einnahme von Laktose- [¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Probanden- Nr.	ohne Induktion		mit Glukose-Ureid- Induktion		mit Cellobiose-Ureid- Induktion	
	¹³ C	¹⁵ N	¹³ C	¹⁵ N	¹³ C	¹⁵ N
1	2,62	22,29	2,93	2,26	3,05	16,50
2	14,14	71,51	14,76	46,16	11,54	16,14
3	10,42	49,10	4,32	32,47	11,60	64,57
4	47,16	51,35	5,80	17,89	6,42	70,00
5	3,14	16,70	6,20	30,08	7,84	50,30
6	0,00	44,45	3,43	18,66	6,40	28,88
7	10,50	53,18	1,54	3,13	25,76	86,35
8	7,68	33,89	6,28	9,10	19,12	0,90
9	8,55	41,46	3,71	28,00	5,34	39,03
10	7,03	54,37	4,61	17,73	6,54	44,50
11	16,67	41,66				
12	7,17	60,65	2,86	51,40	5,03	45,15
13	22,71	54,54	1,62	1,26	5,91	14,69
MW	12,14	45,83	4,84	21,51	9,55	39,75
SA	11,67	14,35	3,36	15,93	6,38	24,53
Median	8,55	51,35	4,02	18,28	6,48	41,77
SW	47,16	54,81	13,22	50,14	22,71	85,45
Min	0,00	16,70	1,54	1,26	3,05	0,90
Max	47,16	71,51	14,76	51,40	25,76	86,35

Tabelle 11: Signifikanztest der fäkalen ^{13}C -Exkretion der Versuchsreihen (Tabelle 10)

Vergleich der Versuchsreihen	Signifikanz p
Ohne Induktion vs. Glukose-Ureid-Induktion	0,026
Ohne Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,574
Glukose-Ureid-Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,006

Tabelle 12: Signifikanztest der fäkalen ^{15}N -Exkretion der Versuchsreihen (Tabelle 10)

Vergleich der Versuchsreihen	Signifikanz p
Ohne Induktion vs. Glukose-Ureid-Induktion	0,002
Ohne Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,376
Glukose-Ureid-Induktion vs. Cellobiose-Ureid-Induktion	0,160

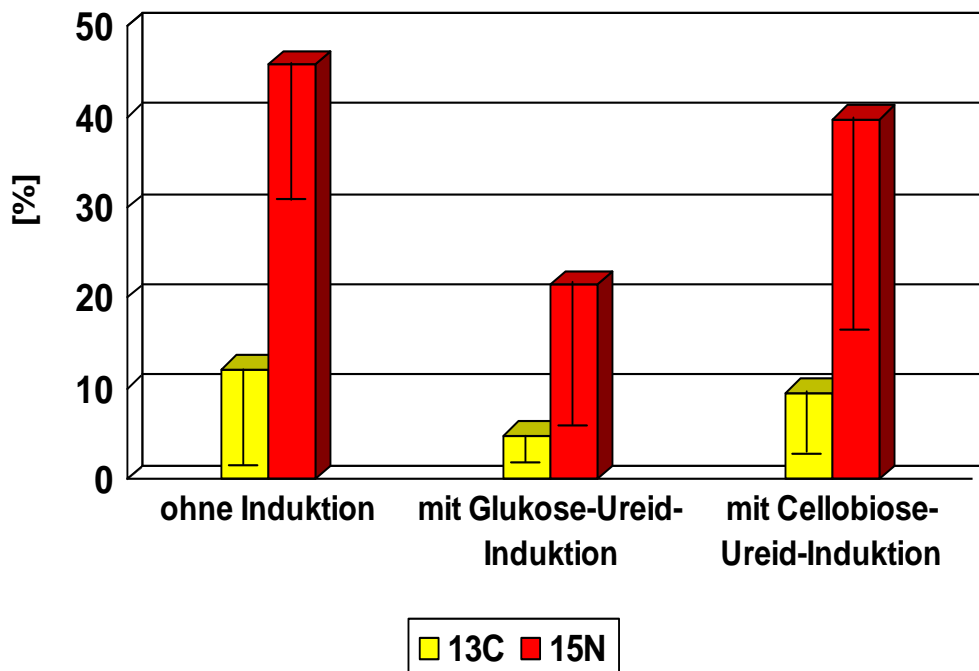


Abbildung 12: Die fäkale ^{13}C - und ^{15}N - Exkretion nach Einnahme von Laktose- [^{13}C , ^{15}N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

5. Diskussion

5.1. Die oroökale Transitzeit

In der vorliegenden Studie wurde die für die gastroenterologische Diagnostik bedeutsame oroökale Transitzeit mit dem $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest unter Einsatz des Tracers Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid an 13 Probanden ohne Induktion sowie mit vorangehender Induktion durch Glukose- und Cellobiose-Ureid, bestimmt. Die Definition der OZTZ wurde als ein Signal von 2 DOB mit nachfolgendem stetigen $^{13}\text{CO}_2$ -Anstieg in der Exhalationsluft festgelegt. Diese Festlegung weicht von anderen Studien zu dieser Methodik ab, in denen ein Grenzwert von 1 bzw. 2,5 DOB gewählt wurde [89,92]. Daher ist für Vergleiche mit diesen Studien, ein entsprechender Korrekturfaktor zu berücksichtigen.

Die Bestimmung der mittleren OZTZ erfolgte in der vorliegenden Arbeit sowohl grafisch als auch rechnerisch. Die dabei aufgetretene Diskrepanz zwischen den Werten erklärt sich damit, dass die OZTZ der einzelnen Probanden nach dem Messprotokoll und der festgelegten Definition von 2 DOB individuell bestimmt wurde. Nach einem initialen DOB-Anstieg wurden oft temporär wieder niedrigere Werte gemessen, bevor ein stetiger Anstieg über den 2-DOB-Wert erreicht wurde. Diese Messergebnisse beeinflussten aber die Mittelwerte zu einem bestimmten Zeitpunkt, die die Grundlage der grafischen Darstellung bilden. Als Basis der Auswertung nutzten wir die per definitionem ermittelten Werte.

In dieser Studie lag die OZTZ ohne Induktion im Mittel bei $7,83 \pm 2,23$ Stunden und ist damit im Vergleich zu anderen Studien auffällig lang. Wutzke und Schütt [92] ermittelten beispielsweise eine Transitzeit von $6,98 \pm 1,36$ Stunden.

Eine Übersicht der ermittelten OZTZ unterschiedlicher Studien ist in Abbildung 13 dargestellt.

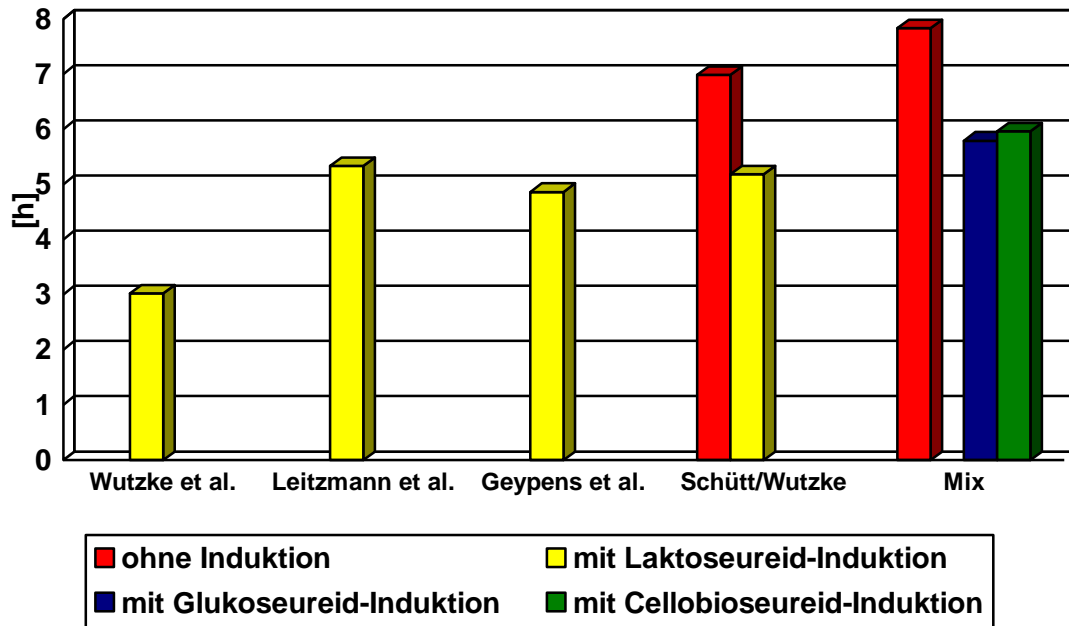


Abbildung 13: Vergleich der ermittelten OZTZ verschiedener Studien

Neben der erwähnten Definitionsfrage sowie einer vorangehenden Induktion, spielen mehrere Faktoren eine Rolle, die Unterschiede in Bezug auf die OZTZ-Bestimmung bedingen. Die Menge des applizierten Tracers variiert in den unterschiedlichen Studien. So arbeiteten Leitzmann et al. [45] mit 1 g LU. Wutzke et al. konnten nachweisen, dass die verwendete Menge von 500 mg LU ausreichen, um die OZTZ präzise zu bestimmen [92], weshalb diese Menge auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde.

Die Konstellation der Probanden hinsichtlich Altersverteilung, BMI und Geschlechterverteilung könnte ebenfalls von Einfluss sein, der in der Literatur aber kontrovers diskutiert wird. Untersuchungen auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Verstoffwechslung von $[^{13}\text{C}]$ -LU von Geypens et al. ergaben keine signifikante Differenz [22]. Auch in einer Studie zur Magenentleerung determiniert durch den $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest konnte diesbezüglich kein direkter Zusammenhang nachgewiesen werden [31].

Aus den genannten Gründen, die im Abschnitt 1.2.1 noch näher präzisiert sind, wurde der Test unter weitgehend standardisierten Bedingungen durchgeführt.

Die Testmahlzeit zur Tracer-Applikation sowie das anschließende Mittagessen waren exakt vorgegeben, um den Einfluss einer unterschiedlichen Nahrungszusammensetzung auf die Passagezeit zu minimieren. In der Arbeitsgruppe um Wutzke konnte im Vergleich von der Nüchterngabe zur Gabe des Tracers zusammen mit der Nahrung allerdings kein Unterschied der OZTZ festgestellt werden [29]. Der Einfluss der Nahrungszusammensetzung ist hingegen für die Magenentleerungsrate nachgewiesen, wobei energiereiche Mahlzeiten eine Verzögerung der Magenentleerungsrate bedingen [29]. Eine Studie von Leitzmann et al. [45] sowie eine Arbeit von Casellas et al. [10] ergaben keinen Nachweis, dass eine bestimmte Zusammensetzung der Testmahlzeit zur Präzision der Ergebnisse bei der OZTZ-Messung beitragen würde. Dubuc et al. [20] konnten den Zusammenhang zwischen ^{13}C -Gehalt der Nahrung (höher bei C_4 -Pflanzen) und ^{13}C -Anreicherung der Exhalationsluft nachweisen. Weiterhin überprüften sie ein neues standardisiertes Frühstück (Milch, Orangensaft und Reis), welches keine signifikante Änderung der basalen ^{13}C -Anreicherung zeigte und somit als Testmahlzeit geeignet war [20]. Die Standardisierung des Testfrühstückes sowie der Mittagsmahlzeit und der Verzicht auf eine Zwischenmahlzeit zur Optimierung der Untersuchungsergebnisse unterstreichen Studien von Priebe et al. [62]. Dabei fanden die Autoren, dass eine Mahlzeit nach der Tracergabe die intestinale Motilität im Sinne einer Verkürzung der OZTZ verändert, und, dass die OZTZ in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Mahlzeit variiert [62,63]. Der nachgewiesene Einfluss körperlicher Aktivität auf die endogene CO_2 -Produktion [40,77] wurde in der vorliegenden Studie berücksichtigt und die Probanden angehalten, keine sportlichen Aktivitäten im Untersuchungszeitraum durchzuführen.

Nach der Versuchsreihe, bei der die OZTZ ohne Induktion bestimmt wurde, schlossen sich Versuchsreihe 2 und 3 mit Glukose- bzw. Cellobiose-Ureid-Induktion an. Die Induktionsmöglichkeiten des Enzyms Glukose-Ureid-Hydrolase im Sinne einer Eigeninduktion waren Gegenstand verschiedener Studien. Es konnte gezeigt werden, dass eine Induktion der Enzymaktivität sinnvoll ist, um präzisere Ergebnisse im Sinne eines früheren, deutlicheren Signalanstieges zu erreichen [30,57,89]. In vorangehenden Studien wurde mit relativ hohen Induktionsdosen gearbeitet. Geypens et al. [22] verwendeten $3 \times 1 \text{ g LU}$, Wutzke et al. [90] sowie Morrison et al. [57] sogar $5 \times 1 \text{ g}$. Nachfolgende Untersuchungen zur Menge der Induktionssubstanz

ergaben, dass bereits eine Induktionsdosis von 5 x 100 mg ausreichend ist, um eine Signalverstärkung zu bewirken [92].

Mit der Dauer der Induktion und somit für die Indikation einer Induktionswiederholung bei kurzfristigen Testwiederholungen beschäftigten sich Wutzke und Schütt [92] und wiesen nach, dass der Induktionseffekt nur kurzzeitig anhält. In der vorliegenden Arbeit wurde der minimale Zeitraum zwischen den Versuchsreihen deshalb mit 7 Tagen angesetzt.

In der vorliegenden Studie wurde sowohl mit Glukose- als auch mit Cellobiose-Ureid ein Induktionseffekt auf die Tracersubstanz $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -LU erreicht. Die Signalanstiege traten signifikant früher und stärker auf. (OZTZ: $5,79 \pm 1,89$ h bzw. $5,96 \pm 2,24$ h). Dabei waren bereits die applizierten Dosen von 3 x 120 mg bzw. 3 x 200 mg ausreichend.

Damit konnte mit dieser Studie zweifelsfrei bewiesen werden, dass $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -LU nicht nur mit unmarkierten LU, sondern auch mit anderen GU wie Glukose- und Cellobioseureid induziert werden kann. Dieses bestätigt die Untersuchungen von Morrison et al. von 2003 [57], in denen die Induktionsmöglichkeit von Laktoseureid mit Glukoseureid überprüft wurde, allerdings nur an 4 Probanden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die GU Glukose- und Cellobiose-Ureid dem unter Abschnitt 1.5. für das LU beschriebenen Metabolisierungsweg im Zökum unterliegen. Nach der Verstoffwechslung der Kohlenhydratanteile im Dünndarm erfolgt die Spaltung von Glukose und Harnstoff durch das Enzym Glukose-Ureid-Hydrolase des zökumständigen Bakteriums *Clostridium innocuum* [55].

Die Ergebnisse wiesen eine erhebliche interindividuelle Variabilität auf, was die Bedeutung von Testwiederholungen unter standardisierten Bedingungen unterstreicht und die Methodik eher für Verlaufskontrollen als für Gruppenuntersuchungen bzw. Gruppenvergleiche geeignet erscheinen lässt.

Eine Limitation für den Glukose-Ureid-Test stellt die Tatsache dar, dass das Schlüsselenzym Glukose-Ureid-Hydrolase der zökumständigen Mikroflora bei Kindern unter sechs Monaten nicht nachgewiesen werden konnte, wobei die Gewöhnung an feste Nahrung und die damit verbundene Enzymaktivierung eine Rolle zu spielen scheint [82].

5.2. Die kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation

Wie andere Untersuchungen gezeigt haben, ist die Gesamt- $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nicht von einer vorherigen Induktion abhängig [90,92]. In der vorliegenden Arbeit wurden zwar mit 17,71 % ohne Induktion und 28,72 % (Test 2) bzw. 26,06 % (Test 3) mit Induktion signifikante Unterschiede gemessen, anhand der Annäherung der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven zum Untersuchungsende sind aber einheitliche Gesamtwerte zu erwarten, wenn der Untersuchungszeitraum länger gewählt worden wäre. Der endgültige Beweis bleibt nachfolgenden Untersuchungen vorbehalten.

5.3. Die renale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion

Die in Ergänzung zum Atemtest vorgenommene Bestimmung der renalen [^{13}C , ^{15}N]-Gesamtexkretion nach 48 Stunden zeigte keinen signifikanten Induktionseinfluss über die gesamte Harnsammelperiode.

Wie für die KPE angenommen, konnte hierdurch nachgewiesen werden, dass eine vorangehende Induktion keinen Einfluss auf die Gesamtausscheidungsmenge des ^{13}C bzw. ^{15}N hat. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der KPE besteht kein erheblicher Unterschied bezüglich der Kinetik der ^{13}C -Ausscheidung zwischen den Versuchen ohne bzw. mit Induktion. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch frühere Untersuchungen von Wutzke et al. [90]. Allerdings konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass es durch die Induktion mit unmarkierten LU zu einer Linksverschiebung des Anstiegs der renalen ^{15}N -Häufigkeiten im Harnstoff und Ammoniak kam [90].

Analog zu den ^{13}C -Exkretions-Werten zeigten auch die ^{15}N -Exkretions-Ergebnisse keinen signifikanten Induktionseffekt. Schon 2 Stunden nach ^{13}C , ^{15}N -LU-Gabe wurden signifikante ^{13}C - und ^{15}N -Markierungen im Harn gemessen wie auch die KPE-Kurven zeigen (Abbildungen 9 und 10).

Für Studien zum zökalen Stickstoffmetabolismus, unter Verwendung von [^{15}N]-LU als Tracer, bedeutet dies, dass auf eine Induktion verzichtet werden kann [17]. Dies steht im Gegensatz zur ^{13}C -Exhalation, da hier präzisere, eindeutige Ergebnisse erzielt werden. Nach der Spaltung des Kohlenhydratanteiles vom Ureidanteil im Kolon wird das aus [^{13}C]Harnstoff freigesetzte $^{13}\text{CO}_2$ direkt abgeatmet. Wird dieser geschwindigkeitsbestimmende Schritt beschleunigt, kommt es zu einem früheren Signalanstieg des $^{13}\text{CO}_2$ im Atemgas. Daneben verbleibt ein bestimmter Anteil der

^{13}C -Fraktion im körpereigenen metabolischen Pool und es erfolgt die Ausscheidung über Nieren und Stuhl.

Die körpereigene Stickstoffmetabolisierung stellt ein komplexes System dar, welches von Winkler und Faust (1978) in dem sogenannten Drei-Pool-Modell dargestellt wurde [88]. Neben dem Exkretionsanteil, fließt ein bestimmter Prozentsatz in den körpereigenen Proteinpool und wird somit der Proteinsynthese des Körpers zugänglich.

5.4. Die fäkale ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion

Die fäkale ^{13}C -Exkretion unterschied sich zwischen der 1. Versuchsreihe (ohne Induktion) und der 2. Versuchsreihe (mit Glukose-Ureid-Induktion) sowie im Vergleich der beiden Induktionssubstanzen signifikant. Für die ^{15}N -Exkretion ergaben sich ähnliche Ergebnisse (signifikanter Unterschied zwischen der 1. und 2. Versuchsreihe). Analog zur renalen Exkretion wären einheitliche Ergebnisse bezüglich der Gesamtausscheidung zu erwarten gewesen, die jedoch nur im Vergleich der 1. und 3. Versuchsreihe gefunden wurden. Auffällig ist die extreme interindividuelle Variabilität der Einzelwerte, die in erster Linie auf die nicht exakte Homogenisierungsmöglichkeit des Fäzes zurückzuführen sein dürfte. Diese Fehlerquelle ist angesichts der großen Streuung der Werte als Hauptgrund für die erheblichen Unterschiede in Bezug auf die Gesamtexkretion anzusehen.

Insgesamt fanden sich ca. 60 % der ^{15}N -Fraktion (ohne Induktion und mit Cellobiose-Ureid Induktion) bzw. ca. 80 % der ^{15}N -Fraktion (mit Glukose-Ureid-Induktion) nicht im Stuhl wieder, so dass davon ausgegangen werden kann, dass dieser Anteil komplett fermentiert wurde.

Bezüglich der ^{13}C -Fraktion erschienen ca. 10 % (ohne Induktion und mit Cellobiose-Ureid Induktion) bzw. ca. 5 % (mit Glukose-Ureid-Induktion) im Fäzes.

Eine Aussage über die Quantität der Anteile an der [^{13}C , ^{15}N]-Gesamtausscheidung kann aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungszeiträume für die Atemgas-, Harn- und Stuhlproben sowie der individuellen fraktionierten Stuhlprobenabgabe nicht, bzw. nur bedingt gemacht werden. Einen schematischen Überblick über die jeweiligen Exkretions- bzw. Exhalationsendpunkte nach den entsprechenden Untersuchungszeiträumen gibt Abbildung 14. Eine Aussage über die quantitative ^{13}C -Ausscheidung bezüglich der Anteile der Harnexkretion und der Atemgasexhalation

nach 14 Stunden ist dagegen exakt möglich. Die KPE betrug nach 14 Stunden ohne Induktion etwa 18 % und mit Induktion etwa 29 bzw. 26 % (Glukose-bzw. Cellobiose-Ureid-Induktion). Die renale ^{13}C -Exkretion konnte für die drei Versuchsreihen nach 14 Stunden mit etwa 15 % ermittelt werden. Diese Werte sind nicht ganz exakt, da für die Auswertung ein Nährungsverfahren verwendet wurde (siehe 3.5.3.).

Über den Atem- und Harnweg wurden nach 14 Stunden somit etwa 33 % (ohne Induktion) bzw. etwa 45% (mit Induktion) des ^{13}C ausgeschieden. Wie schon angeführt sind die Unterschiede hauptsächlich auf den kurzen Versuchszeitraum des Atemtestes (14 Stunden) zurückzuführen. Um präzisere Aussagen zu treffen, wäre ein Studiendesign mit einer längeren Untersuchungszeit bezüglich der Atemgassammelperiode simultan zur Harnsammelzeit sinnvoll.

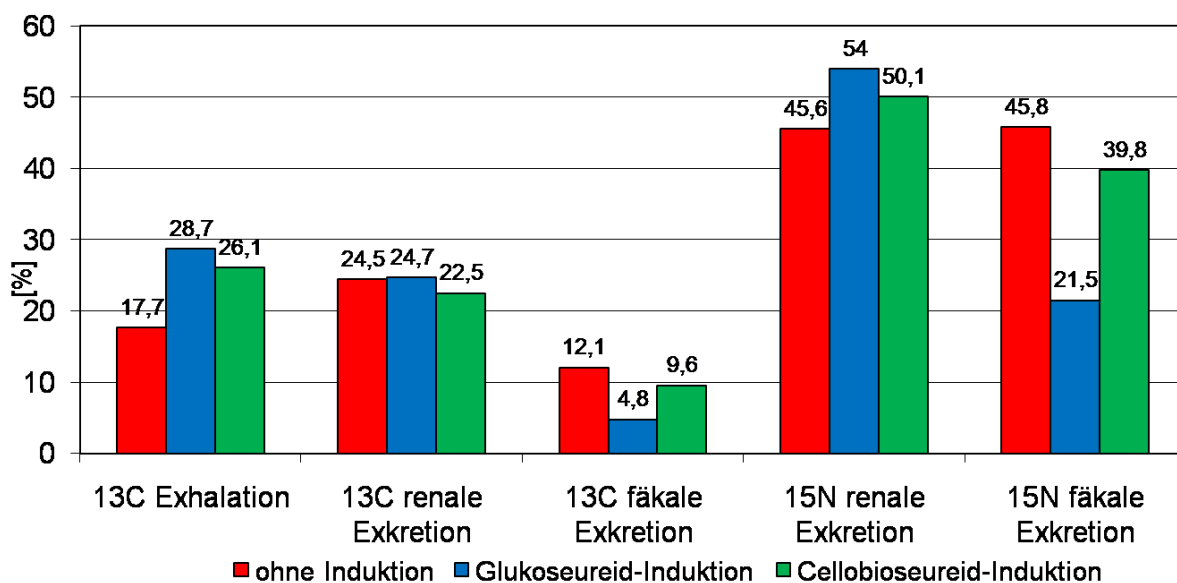


Abbildung 14: Darstellung der jeweiligen Endpunkte der ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion bzw. ^{13}C -Exhalation

6. Zusammenfassung

Der ^{13}C -Atemtest mit Laktose- ^{13}C ureid ist ein etabliertes Verfahren zur Bestimmung der oroökalen Transitzeit. Eine vorangehende Induktion der Tracersubstanz Laktoseureid führt zu präziseren, eindeutigeren Ergebnissen und rechtfertigt somit die Integration in die Testvorschrift. In unserer Studie wurde an 13 gesunden Probanden die Möglichkeit des Einsatzes von Glukose- und Cellobiose-Ureid als Induktionssubstanzen unter Verwendung von Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid und simultaner Erfassung der renalen und fäkalen $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -Exkretion überprüft. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass sowohl Glukose-Ureid als auch Cellobiose-Ureid geeignet sind, um einen Induktionseffekt zu bewirken. Die Ergebnisse lassen auf einen gemeinsamen Metabolisierungsweg der Glykosyl-Ureide schließen. Dies unterstreicht die Rolle des Glukose-Ureids als Schlüsselsubstanz zur Messung der OZTZ mit Hilfe des ^{13}C -Atemtestes.

Wie andere Studien zeigen, ist die ^{13}C -Gesamtexhalation von einer vorangehenden Induktion unabhängig. In der vorliegenden Arbeit wurden zwar nach einem Untersuchungszeitraum von 14 h signifikante Unterschiede im Vergleich: ohne und mit Induktion gemessen, anhand der Annäherung der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven zum Untersuchungsende sind aber einheitliche Gesamtwerte zu erwarten, wenn der Untersuchungszeitraum länger gewählt worden wäre.

In unserer Studie konnte eindeutig belegt werden, dass die renale $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -Gesamtexkretion keinem Induktionseinfluss unterliegt. Nach dem Untersuchungszeitpunkt von 48 h ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtausscheidung. Unterschiedliche Werte ergaben die Untersuchungen zur fäkalen $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ -Gesamtexkretion, so dass ein fehlender Induktionseffekt analog zur renalen Gesamtausscheidung nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Die Unterschiede sind aber am ehesten auf die schwierige Homogenisierungsmöglichkeit des Materials zurückzuführen, wodurch eine erhebliche Streuung der Einzelwerte resultiert und somit die Aussagekraft der Gesamtergebnisse vermindert ist.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Substanzen Glukose- und Cellobiose-Ureid geeignet sind, die Tracersubstanz Laktoseureid zu induzieren und somit präzisere, eindeutiger Testergebnisse bei der Messung der OZTZ zu erhalten, ohne einen Effekt auf die Gesamtexkretion bzw. -exhalation zu bewirken.

Mit anderen Worten: Es spielt keine Rolle welches unmarkierte Glykosylureid zur Induktion von Glukoseureidhydrolase verwendet wird, solange Glukoseureid die Matrix bildet.

Die in der vorliegenden Studie angewendete simultane Messung der OZTZ bzw. der renalen und fäkalen ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion von doppeltmarkiertem Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid unter Verwendung von unmarkierten Glukose- und Cellobiose-Ureid stellt in der internationalen Fachliteratur ein Novum dar.

Literaturverzeichnis

1. Addolorato G, Montalto M, Capristo E, Certo M, Fedeli G, Gentiloni N, Stefanini GF, Gasbarrini G: Influence of alcohol on gastrointestinal motility: lactulose breath hydrogen testing in orocecal transit time in chronic alcoholics, social drinkers and teetotaler subjects. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:1076-81
2. Barrado A, Preston T, Slater C, Zubillaga M, Miranda-da-cruz B, Mokhtar N, Zednik M, Valencia ME, Boccio J: The usefulness of stable isotopes in nutrition and human health: the application of mass spectrometry and ¹³C-breath tests to detect helicobacter pylori infection. *Arch Latinoam Nutr* 2004; 54:27-43
3. Barrie A, Davis JE, Park AJ, Workman CT: Continuous-flow stable isotope analysis for biologists. *Spectroscopy* 1989; 4:42-52
4. Beylot M: Use of stable isotopes to evaluate the functional effects of nutrients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:734-9
5. Bier DM: The use of stable isotopes in metabolic investigation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1:817-36
6. Bier DM, Matthews DE: Stable isotope tracer methods for in vivo investigations. *Fed Proc* 1982; 41:2679-85
7. Bouchoucha M, Devroede G, Dorval E, Faye A, Arhan P, Arsac M: Different segmental transit times in patients with irritable bowel syndromes and a "normal" colonic transit time: is there a correlation with syndromes? *Tech Coloproctol* 2006; 10:287-96

8. Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P: Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. *Z Gastroenterol* 1994; 32:675-8
9. Brösicke H: Bestimmung der Fettsäureoxidation Frühgeborener mit dem $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest während kontinuierlicher ^{13}C -Triolein-Infusion. In: Ahnefeld FW, Hartig W, Holm E, Kleinberger G (Hrsg.): *Klinische Ernährung*. Zuckschwerdt; München, Bern Wien, San Francisco; 1987 4-17
10. Casellas F, Malagelada J: Influence of the substrate on the reproducibility of the hydrogen breath test to measure the orocecal transit time. *Digestion* 1998; 59:696-702
11. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, Cozzolino A, Cuccaro I, Mazzacca G: Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn`s disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:63-6
12. Chiloiro M, Darconza G, Piccioli E, De Carne M, Clemente C, Riezzo G: Gastric emptying and orocecal transit time in pregnancy. *J Gastroenterol* 2001; 36:538-43
13. Coenen C, Wegener M, Wedmann B, Schmidt G, Hoffmann S: Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? *Am J Gastroenterol* 1992; 87:292-5
14. Cummings JH, Branch W, Jenkins DJ, Southgate DA, Houston H, James WP: Colonic response to dietary fibre from carrot, cabbage, apple, bran. *Lancet* 1978; 7:5-9
15. De Meer K, Roef MJ, Kulik W, Jakobs: In vivo research with stable isotopes in biochemistry, nutrition and clinical medicine: an overview. *Isotopes Environ Health Stud* 1999; 35:19-37

16. De Preter V, Geboes K, Verbrugghe K, De Vuyst L, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, Pot B, Verbeke K: The in vivo use of the stable isotope-labelled biomarkers lactose-[¹⁵N]ureide and [²H₄]tyrosine to assess the effects of pro- and prebiotics on the intestinal flora of healthy human volunteers. *Br J Nutr* 2004; 92:439-46
17. De Preter V, Verbeke K: Evaluation of the necessity of induction for lactose-[¹⁵N, ¹⁵N]-ureide to study the colonic ammonia metabolism. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:396-400
18. De Santiago S, Barbosa L: Stable isotopes in nutrition research. *Arch Latinoam Nutr* 1995; 45:6-11
19. Ditto B, Miller SB, Barr RG: A one-hour active coping stressor reduces small bowel transit time in healthy young adults. *Psychosom Med* 1998; 60:7-10
20. Dubuc MC, Sebastien H, Brazier JL: ¹³C basal abundance of expired CO₂- definition of pre-requisites for kinetic breath tests. *Isotopes Environ Health Stud* 2000; 36: 177-88
21. Geboes KP, De Preter V, Luybaerts A, Bammens B, Evenepoel P, Ghooos Y, Rutgeerts P, Verbeke K: Validation of lactose-[¹⁵N,¹⁵N]ureide as a tool to study colonic nitrogen metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288:G994-9
22. Geypens B, Bennink R, Peeters M, Evenepoel P, Mortelmans L, Maes B, Ghooos Y, Rutgeerts P: Validation of the lactose-[¹³C]ureide breath test for determination of orocecal transit time by scintigraphy. *J Nucl Med* 1999; 40:1451-5
23. Ghooos Y, Geypens B, Rutgeerts P: Stable isotopes and ¹³CO₂ breath tests for investigating gastrointestinal functions. *Food Nutr Bull* 2002; 23:166-8

24. Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K, Misra A: Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25:6-10
25. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y: Breath tests in the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28:407-16
26. Gorard DA, Gomborone JE, Libby GW, Farthing MJ: Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut* 1996; 39:551-5
27. Graff J, Brinch K, Madsen JL: Simplified scintigraphic methods for measuring gastro-intestinal transit times. *Clin Physiol* 2000; 20:262-6
28. Gross R, Schölmerich P, Gerok W: *Die Innere Medizin*. 8. Aufl., Schattauer; Stuttgart; 1994
29. Haendler K: Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Magenentleerung und die oro-zökale Transitzeit. Dissertation, Universität Rostock, 2003
30. Heine WE, Berthold HK, Klein PD: A novel stable isotope breath test: ^{13}C -labeled glycosyl ureides used as non-invasive markers of intestinal transit time. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:93-8
31. Hellmig S, Von Schoning F, Gadow C, Katsoulis S, Hedderich J, Folsch UR, Stuber E: Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by ^{13}C breath tests: Influence of age, sex and body mass index. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:1832-8
32. Hiele M, Ghos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G: Measurement of the rate of assimilation of oligo- and polysaccharides by $^{13}\text{CO}_2$ breath tests and isotope ratio mass spectrometry. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1988; 16:133-5

33. Hofmann AF, Lauterburg BH: Breath test with isotopes of carbon: Progress and potential. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 405-411
34. Hofmann E: Über das physiologische Verhalten der Ureido-lactose und der Ureido-maltose, insbesondere über die enzymatische Spaltung der beiden Disaccharid-ureide. *Biochem Z.* 1932; 253:462-469
35. Jablonowski H: Gastroenterological function tests in the GP's office. *Münchner Med. Wochenschrift Fortschr Med* 2006; 148:48-51
36. Jackson AA, Bundy R, Hounslow A, Murphy JL, Wootton SA: Metabolism of lactose- ^{13}C ureide and lactose- $^{15}\text{N},^{15}\text{N}$ ureide in normal adults consuming a diet marginally adequate in protein. *Clin Sci* 1999; 97:547-55
37. Jackson AA, Gibson NR, Bundy R, Hounslow A, Millward DJ, Wootton SA: Transfer of ^{15}N from oral lactose-ureide to lysine in normal adults. *Int J Food Sci Nutr* 2004; 55: 455-62
38. Jaenicke L: Rudolf Schönheimer Entdecker der Umsatzdynamik im Körper. *Biospektrum* 2002; 2:274-78
39. Kayaleh RA, Meshkinpour H, Avinashi A, Tamadon A: Effect of exercise on mouth-to-cecum transit in trained athletes: a case against the role of runners' abdominal bouncing. *J Sports Med Phys Fitness* 1996; 36:271-4
40. Keeling WF, Martin BJ: Gastrointestinal transit during mild exercise. *J Appl Physiol* 1987; 63:978-81
41. Keller J, Layer P: Intestinal function tests. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94:1433-8

42. Knoll C: Adipositas im Kindes- und Jugendalter – Ursachen, Folgen und mögliche Therapieprogramme unter besonderer Berücksichtigung der Bewegung. Dissertation, Universität Osnabrück, 2004
43. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Kindermann A, Koletzko S, Sauerwald T, Szitanyi P: The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in pediatric. *Early Human Development* 1998; 53:77-97
44. Lartigue S, Bizais Y, Bruley des Varannes S, Cloarec D, Galmiche JP: Measurement of gastric emptying, intestinal transit time and colonic filling by scintiscan in healthy subjects. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15:379-85
45. Leitzmann P, Heine W, Wutzke KD, von Bismarck P, Dorlochter L, Miera O, Buhrlen M, Cornelissen BW, Hocker C: Comparison of gastric emptying, blood glucose, and oro-cecal transit times after a conventional morning meal and a Kollath breakfast. *Z Ernährungswiss* 1998; 37:31-7
46. Lembcke B: Breath tests in intestinal diseases and functional gastrointestinal diagnosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86:1060-7
47. Leonard JV, Heales SJ: The investigation of inborn errors in vivo using stable isotopes. *Eur J Pediatr* 1994; 153:81-3
48. Lifschitz CH, Boutton TW, Carrazza F, Beyreiss K, Schmitz J, Ricour C, Shulman R, Nichols BL: A carbon-13 breath test to characterize glucose absorption and utilization in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9:540-1
49. Lin HC, Prather C, Fisher RS, Meyer JH, Summers RW, Pimentel M, McCallum RW, Akkermans LM, Loening-Baucke V, AMS Task Force Committee on Gastrointestinal Transit: Measurement of gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 989-1004

50. Lorena SL, de Souza Almeida JR, Mesquita MA: Orocecal transit time in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:21-4
51. Madsen JL, Larsen NE, Hilsted J, Worning H: Scintigraphic determination of gastrointestinal transit times. A comparison with breath hydrogen and radiologic methods. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1263-71
52. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M, Bouley C, Tondu F, Bommelaer G, Grimaud JC: Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:587-93
53. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS: Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci* 1997; 42:10-8
54. Minocha A, Katragadda R, Rahal PS, Ries A: Erythromycin shortens orocecal transit time in diabetic male subjects: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:529-33
55. Mohr C, Heine WE, Wutzke KD: Clostridium innocuum: a glucoseureide-splitting inhabitant of the human intestinal tract. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1472:550-4
56. Morrison DJ, Dodson B, Preston T: Measurement of urinary total ¹³C and ¹³C urea by isotope ratio mass spectrometry after administration of lactose [¹³C]-ureide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1999; 13:1252-6
57. Morrison DJ, Dodson B, Preston T, Weaver LT: Gastrointestinal handling of glycosyl [¹³C]ureides. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:1017-24
58. Mosteller RD: Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098

59. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, Cammarota G, Tondi P, Pola P, Gasbarrini A: Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial over-growth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1391-5
60. Patterson KY, Veillon C: Stable isotopes of minerals as metabolic tracers in human nutrition research. *Exp Biol Med* 2001; 226:271-82
61. Prakash C, Levin MS: Diagnosis and management of small intestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15:132-40
62. Priebe MG, Wachters-Hagedoorn RE, Landman K, Heimweg J, Elzinga H, Vonk RJ: Influence of a subsequent meal on the oro-cecal transit time of a solid test meal. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 123-6
63. Priebe MG, Wachters-Hagedoorn RE, Stellaard F, Heiner AM, Elzinga H, Vonk RJ: Oro-cecal transit time: influence of a subsequent meal. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 417-21
64. Radke M, Heine WE, Wutzke KD, Leitzmann P, Walther F: Tracer kinetic studies on a methionine-supplemented soy-based infant formula using 1-¹³C- and ¹⁵N-methionine as tracers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:209-14
65. Rating D, Langhans CD: Breath tests: concepts, applications and limitations. *Eur J Pediatr* 1997; 156:18-23
66. Rennie MJ: An introduction to the use of tracers in nutrition and metabolism. *Proc Nutr Soc* 1999; 58:935-44

67. Resmini E, Parodi A, Savarino V, Greco A, Rebori A, Minuto F, Ferone D: Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2119-24
68. Robertson G, Meshkinpour H, Vandenberg K, James N, Cohen A, Wilson A: Effects of exercise on total and segmental colon transit. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:300-3
69. Rosa-e-Silva L, Troncon LE, Oliveira RB, Foss MC, Braga FJ, Gallo Junior L: Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type I diabetes mellitus. *Gut* 1996; 39:748-56
70. Ruemmele FM, Heine WE, Keller KM, Lentze MJ: Metabolism of glycosyl ureides by human intestinal brush border enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1336:275-80
71. Sarno S, Erasmas LP, Haslbeck M, Holzl R: Orocaecal transit, bacterial overgrowth and hydrogen production in diabetes mellitus. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25:490-6
72. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean WC Jr: ^{13}C abundance of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2375-85
73. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD: Clinical diagnosis with the stable isotope ^{13}C in CO_2 breath tests: methodology and fundamental considerations. *J Lab Clin Med* 1977; 90:412-21
74. Schoorl N: Die Ureide (Harnstoffe) der Zucker. *Chem Zbl* 1903; 5:1079-81
75. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Garagnani B, Malaguti P: Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1505-10

76. Simon GL, Gorbach SL: The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 147-62
77. Soffer EE, Summers RW, Gisolfi C: Effect of exercise on intestinal motility and transit in trained athletes. *Am J Physiol* 1991; 260:G698-702
78. Suehiro M, Iio M, Morikawa J: Sensitivity and precision of the ^{13}C -breath test. *Radioisotopes* 1982; 31:285-9
79. Swart GR, van den Berg JW: ^{13}C breath test in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1998; 225: 13-8
80. Töwe J, Richter I, Plath Chr, Heine W, Wutzke K, Kundt G: Zur Auswertung experimenteller Daten der ^{15}N -Tracertechnik in der Medizin. *Isotopenpraxis* 1983; 20:87-90
81. Vajro P, Silano G, Longo D, Staiano A, Fontanella A: Orocoecal transit time in healthy and constipated children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:583-6
82. Van Den Driessche M, Van Malderen N, Geypens B, Ghooos Y, Veereman-Wauters G: Lactose- ^{13}C ureide breath test: a new, noninvasive technique to determine orocecal transit time in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:433-8
83. Verbeke K, de Preter V, Geboes K, Daems T, Van den Mooter G, Evenepoel P, Rutgeerts P: In vivo evaluation of a colonic delivery system using isotope techniques. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:187-94
84. Vogel G, Angermann H: *Physiologie und Ökologie*. Bd. 2, Thieme; Stuttgart; 1990; 275-78
85. Wetzl K, Fischer H: *Neuere Ergebnisse der Entwicklung und Anwendung von ^{13}C Atemtests*. 1. Aufl., Fischer Analysen Instrumente GmbH; Leipzig, 1999

86. Wilberg S, Pieramico O, Malfertheiner P: The H₂-lactulose breath test in the diagnosis of intestinal transit time. *Leber Magen Darm* 1990; 20:129-37
87. Wildgrube HJ, Classen M: Hydrogen (H₂) breath tests in the diagnosis of small intestine diseases. *Z Gastroenterol* 1983; 21:628-36
88. Winkler E, Faust H: Theoretische Aspekte der Untersuchung des Stickstoffmetabolismus mit ¹⁵N beim Menschen. I. Allgemeine Grundlagen *Isotopenpraxis* 14 1978; 349-352
89. Wutzke KD, Glasenapp B: The use of ¹³C-labelled glycosyl ureides for evaluation of oro-caecal transit time. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:568-72
90. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C, Richter I, Gulzow HU, Hobusch D: Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-[¹³C,¹⁵N]-ureide ¹³CO₂- and the lactulose H₂-breath test in humans. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:11-9
91. Wutzke KD, Oetjens I: ¹³C- and ¹⁵N-incorporation of doubly stable isotope labelled *Lactobacillus johnsonii* in humans. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1167-72
92. Wutzke KD, Schütt M: The duration of enzyme induction in orocaecal transit time measurements. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1162-6

Thesen

1. Der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest mit Laktose- ^{13}C ureid ist eine geeignete, nicht-invasive Methode zur Bestimmung der orozökalen Transitzeit.
2. Die Glykosyl-Ureide werden im Gastrointestinaltrakt nur marginal resorbiert und erst im Zökum verstoffwechselt.
3. Im Dünndarm erfolgt die Spaltung des Laktose- ^{13}C ureids in Galaktose und Glukose- ^{13}C ureid durch das Enzym β -Galaktosidase. Nach dem Transport in das Zökum bewirkt das Enzym Glukoseureid-Hydrolase die Spaltung in Glukose und ^{13}C Harnstoff. Es folgt der Abbau mittels Urease zu Harnstoff und $^{13}\text{CO}_2$, welches in der Expirationsphase massenspektrometrisch gemessen werden kann.
4. Die Substanz Laktose- ^{13}C ureid ist ein geeigneter, etablierter Tracer zur Bestimmung der OZTZ des menschlichen Organismus.
5. Die OZTZ unterliegt intra- und interindividuellen Schwankungen.
6. Die Messung der OZTZ nach Induktion mittels Glykosyl-Ureiden zeigt signifikante Unterschiede im Vergleich zur Messreihe ohne Induktion (früherer signifikanter Signalanstieg bzw. scheinbare Verkürzung der OZTZ).
7. Eine vorangehende Enzym-Induktion realisiert eine Signalverstärkung.
8. Eine vorangehende Induktion hat keinen signifikanten Einfluss auf die $^{13}\text{CO}_2$ -Gesamtexhalation des Laktose- ^{13}C ureids.
9. Eine Dosis von 500 mg Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid ist ausreichend, um eine adäquate ^{13}C -Signalintensität zu bewirken.

10. Unmarkiertes Glukose-Ureid und Cellobiose-Ureid sind geeignet, um Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid zu induzieren. Die mögliche Induzierbarkeit durch Glukose- sowie Cellobiose-Ureid lässt auf einen gemeinsamen Metabolisierungsweg der Glykosyl-Ureide schließen.
11. Glukose- ^{13}C ureid ist damit die Schlüsselsubstanz zur Messung der OZTZ.
12. Die renalen Isotopenexkretionen bezüglich der ^{13}C - und ^{15}N -Fraktionen werden durch die Induktion nicht signifikant erhöht und somit ist die Gesamtausscheidung von der Induktion unbeeinflusst. Für Studien bezüglich des Stickstoffmetabolismus bedeutet dies, dass auf eine vorangehende Induktion verzichtet werden kann.
13. Die fäkalen und renalen ^{13}C - und ^{15}N -Isotopenexkretionen unterliegen einer erheblichen intra- und interindividuellen Variabilität.
14. Für die fäkale Exkretion wurde analog der renalen Isotopenexkretion eine durch die Induktion unbeeinflusste Gesamtausscheidung angenommen. Dies konnte nicht nachgewiesen werden und ist wahrscheinlich, neben der interindividuellen Variabilität, auf die unzureichende Homogenisierung des Probenmaterials zurückzuführen.
15. In unserer Studie konnte zweifelsfrei bewiesen werden, dass Laktose- ^{13}C ureid nicht nur mit unmarkierten LU sondern auch mit anderen GU wie Glukose- und Cellobiose-Ureid induziert werden kann.
16. Die in der vorliegenden Studie angewendete simultane Messung der OZTZ bzw. der renalen und fäkalen ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion von doppeltmarkiertem Laktose- $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$ ureid unter Verwendung von unmarkierten Glukose- und Cellobiose-Ureid stellt in der internationalen Fachliteratur ein Novum dar.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl stabiler Isotope und deren Vorkommen in der Natur, im menschlichen Organismus und in der täglichen Nahrung

Tabelle 2: Demographische Daten der Probanden

Tabelle 3: Die oro-zokale Transitzeit nach Einnahme von Laktose-[^{13}C , ^{15}N]ureid

Tabelle 4: Signifikanztest der OZTZ der 3 Versuchsreihen (Tabelle 3)

Tabelle 5: Die kumulative prozentuale ^{13}C -Exhalation nach Einnahme von Laktose-[^{13}C , ^{15}N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Tabelle 6: Signifikanztest der KPE der 3 Versuchsreihen (Tabelle 5)

Tabelle 7: Die renale ^{13}C - und ^{15}N - Exkretion [%] nach Einnahme von Laktose-[^{13}C , ^{15}N]ureid

Tabelle 8: Signifikanztest der renalen ^{13}C -Exkretion der 3 Versuchsreihen (Tabelle 7)

Tabelle 9: Signifikanztest der renalen ^{15}N -Exkretion der 3 Versuchsreihen (Tabelle 7)

Tabelle 10: Die fäkale ^{13}C - und ^{15}N - Exkretion nach Einnahme von Laktose-[^{13}C , ^{15}N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Tabelle 11: Signifikanztest der fäkalen ^{13}C -Exkretion der Versuchsreihen (Tabelle 10)

Tabelle 12: Signifikanztest der fäkalen ^{15}N -Exkretion der Versuchsreihen (Tabelle 10)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel des Glukose-[¹³C]ureids

Abbildung 2: Strukturformel des Cellobiose-[¹³C]ureids

Abbildung 3: Strukturformel des Laktose-[¹³C]ureids

Abbildung 4: Metabolismus des Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureids

Abbildung 5: Mittlere ¹³C-Häufigkeit nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 6: Die orozökale Transitzeit nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid

Abbildung 7: Zeitkinetik der kumulativen prozentualen ¹³C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 8: Die kumulative prozentuale ¹³C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 9: Mathematisch berechnete renale ¹³C-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 10: Mathematisch berechnete renale ¹⁵N-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 11: Die renale ¹³C- und ¹⁵N- Exkretion nach Einnahme von Laktose-[¹³C, ¹⁵N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 12: Die fäkale ^{13}C - und ^{15}N - Exkretion nach Einnahme von Laktose-
[^{13}C , ^{15}N]ureid ohne Induktion sowie nach Glukose-Ureid- und
Cellobiose-Ureid-Induktion

Abbildung 13: Vergleich der ermittelten OZTZ verschiedener Studien

Abbildung 14: Darstellung der jeweiligen Endpunkte der ^{13}C - und ^{15}N -Exkretion bzw.
 ^{13}C -Exhalation

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Johanna Beideck, geb. Mix

Lebenslauf

Johanna Beideck, geb. Mix
Stresemannstr. 3a
23564-Lübeck
E-mail: mixjohanna@aol.com

Persönliche Daten

geb. am 02.11.1979 in Rostock
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1986-1998 Grundschule, Orientierungsstufe und Gymnasium in Rostock

1998 Abitur mit der Abschlussnote -1,8-

Hochschulbildung

1999-2002 Studium der Sportwissenschaften und Soziologie an der
Universität Rostock
-aufgrund einer langwierigen Sportverletzung Wechsel des
Studienganges-
10/2002-10/2008 Studium der Medizin an der Universität Rostock
08/2004 Physikum mit der Note -2,0-
10/2008 Staatsexamen mit der Abschlussnote -2,0-

Praktika

09/1998 4 Wochen Praktikum am Max-Planck-Institut für Immunologie
in Freiburg - im Rahmen der erfolgreichen Teilnahme
am Wettbewerb -Jugend forscht- (Sonderpreis)

Zusätzliche Kurse und Interessen

03-04/2001 Ausbildung zum Rettungsschwimmer
 Deutsches Rettungsschwimmerabzeichen in Bronze

Fremdsprachen Englisch fließend in Schrift und Form
 Französisch grundlegende Kenntnisse

PC Grundkenntnisse in Word, Excel und Power Point

Sport Springreiten, Schwimmen

Beruflicher Werdegang

02-12/2009 Assistenzärztin der Medizinischen Klinik III im Klinikum Herford

Seit 02/2010 Assistenzärztin der Medizinischen Klinik II, Universität Lübeck

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- Prof. Dr. K.-D. Wutzke für die Themenvergabe, die freundliche Betreuung sowie für die hilfreiche Literaturbereitstellung.

- Frau Schläfke, MTA in der Universitäts-Kinder-und Jugendklinik Rostock, für die umfassende Unterstützung bei den Probenanalysen und der weitreichenden Hilfestellung bei den Ergebnisermittlungen.

- Frau Dr. Krentz für die Beratung und Hilfe bei der Erstellung der statistischen Auswertung.

- Meinen Eltern, Dirk und Jochen für die Unterstützung und Motivation in allen Bereichen hinsichtlich der Fertigstellung der Dissertation.

- Der Firma Campro Scientific, Berlin, die unsere Arbeit in Form eines Drittmittelprojektes mit der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock unterstützt.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei allen Versuchsteilnehmern bedanken, die durch ihre zuverlässige und engagierte Mitarbeit diese Studie überhaupt erst möglich gemacht haben.

Anhang

Standardisiertes Frühstück

- 1 Weizenbrötchen
- 30 g Butter
- 25 g Marmelade
- 1 Scheibe Käse
- 300 ml Schwarzer Tee
- 10 g Zucker

Standardisiertes Mittagessen

- 2 Spiegeleier
- 2 Scheiben Vollkornbrot

DOB-Werte ohne Induktion

Zeit [min]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,70	0,00	0,50	0,60	0,00	0,30	1,20	0,60	1,00	0,00	0,20	0,50	0,10	0,44	0,37
60	1,00	0,00	0,10	0,60	0,00	0,10	0,20	0,50	0,80	0,00	0,20	0,40	0,20	0,32	0,31
90	1,00	0,00	0,30	0,70	0,00	0,30	0,20	0,40	0,20	0,00	0,40	0,60	0,10	0,32	0,29
120	1,70	0,00	0,20	0,30	0,40	0,70	0,10	0,30	0,60	0,00	0,50	0,30	0,20	0,41	0,43
150	1,40	0,00	0,50	0,30	0,20	0,60	0,40	0,30	0,80	0,00	0,20	0,20	0,40	0,41	0,36
180	1,50	0,00	0,00	0,30	0,00	0,50	0,20	0,90	0,80	0,00	0,20	0,00	0,00	0,34	0,45
210	0,80	0,00	0,00	0,20	0,10	0,50	0,00	0,20	0,80	0,00	0,20	0,50	0,00	0,25	0,29
240	0,80	0,00	0,00	0,40	0,20	0,30	0,10	0,20	0,60	0,00	0,10	0,70	0,00	0,26	0,27
270	0,30	2,00	0,50	0,30	0,00	0,80	0,20	0,20	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,37	0,53
300	0,50	6,80	0,00	0,20	0,20	0,70	0,30	0,50	0,30	3,30	0,30	0,00	0,00	1,01	1,87
330	0,70	5,80	0,30	0,30	0,30	0,20	0,20	0,30	1,10	6,90	0,80	0,60	0,60	1,39	2,14
360	1,10	7,60	1,00	0,40	0,30	0,50	0,40	0,50	0,80	8,20	2,00	0,60	1,90	1,95	2,59
390	0,70	14,90	1,00	0,00	0,30	1,10	0,40	0,20	1,30	12,70	1,80	0,50	4,00	2,99	4,73
420	0,80	15,60	0,90	0,80	1,20	1,90	0,50	0,50	1,20	12,50	2,00	0,30	6,80	3,46	4,83
450	0,90	13,50	0,80	0,80	0,90	3,30	0,90	0,40	2,00	10,50	2,80	0,70	7,20	3,44	4,09
480	0,30	8,10	0,80	1,40	1,10	4,00	0,70	0,50	1,70	10,50	2,40	0,90	7,20	3,05	3,25
510	0,80	6,40	1,20	0,80	1,60	5,50	1,20	0,60	2,00	9,10	3,40	1,60	11,00	3,48	3,32
540	1,50	5,00	1,90	1,20	1,70	7,00	1,10	0,60	2,60	8,80	3,30	1,60	12,30	3,74	3,43
570	1,70	3,40	1,20	1,50	2,00	8,90	1,20	1,40	2,70	8,00	4,30	2,40	12,00	3,90	3,36
600	3,10	1,30	1,00	1,90	2,40	7,50	1,00	2,60	3,80	7,40	4,00	3,00	10,20	3,78	2,74
660	4,70	0,00	1,10	2,30	3,10	7,80	0,80	3,70	6,70	4,20	5,00	6,50	6,10	4,00	2,36
720	4,50	0,00	0,80	2,60	3,50	8,20	2,60	5,10	11,50	2,30	6,60	10,10	2,90	4,67	3,37
780	6,80	0,00	2,50	3,20	4,20	7,30	4,70	7,70	17,00	1,60	8,60	11,40	2,10	5,93	4,45
840	8,80	0,00	2,10	5,10	6,90	6,80	7,10	8,50	15,10	1,10	7,40	10,70	1,20	6,22	4,13

DOB-Werte mit Glukose-Ureid-Induktion

Zeit [min]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	3,20	0,00	0,70	0,00	0,30	0,00	0,00	0,10	0,80	0,00	0,00	0,80	0,49	0,88
60	2,10	0,00	0,70	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	1,70	0,00	0,00	0,20	0,40	0,70
90	3,00	0,00	0,60	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,10	0,39	0,83
120	2,50	0,00	0,50	0,20	0,10	0,30	0,00	0,00	0,70	0,00	0,00	0,30	0,38	0,67
150	3,50	0,00	0,40	0,00	0,30	0,60	1,10	0,00	1,10	0,00	0,00	0,10	0,59	0,96
180	3,50	0,30	0,40	0,00	0,60	0,20	0,40	0,00	0,50	0,00	0,00	0,20	0,51	0,92
210	3,20	2,60	0,00	0,20	0,00	0,80	0,30	0,00	0,80	1,40	0,00	0,00	0,78	1,05
240	2,40	8,00	0,30	0,10	0,00	0,90	0,00	0,00	0,90	3,50	0,00	0,30	1,37	2,26
270	2,30	14,60	0,20	0,00	0,80	0,50	0,00	0,00	0,20	14,90	0,00	0,20	2,81	5,38
300	4,40	18,80	1,10	0,00	3,90	0,70	0,00	0,00	3,40	22,20	0,10	0,80	4,62	7,30
330	6,10	17,60	4,70	0,90	5,90	1,40	0,10	0,80	9,90	25,10	0,30	1,00	6,15	7,54
360	8,40	13,10	7,50	1,40	7,40	1,30	2,10	0,90	19,10	21,70	0,60	2,70	7,18	6,99
390	9,90	13,60	7,50	2,20	6,80	6,30	1,90	1,30	12,60	15,80	0,30	4,80	6,92	4,94
420	10,90	10,30	7,20	2,70	6,90	6,20	3,60	1,20	11,00	11,10	0,40	8,30	6,65	3,73
450	13,40	7,10	7,00	3,30	7,70	10,90	5,70	1,20	13,90	8,50	0,60	9,40	7,39	4,09
480	16,00	3,70	5,00	3,80	7,50	12,10	9,90	0,90	12,20	6,20	0,30	8,60	7,18	4,59
510	12,80	1,50	3,70	5,00	7,20	13,40	7,30	1,00	10,20	5,10	2,80	7,70	6,48	3,92
540	11,70	1,60	3,60	5,80	6,30	14,60	7,90	1,10	8,20	3,50	5,80	9,00	6,59	3,82
570	10,20	0,70	4,30	6,50	7,70	12,60	10,00	1,90	7,90	2,90	11,90	8,40	7,08	3,74
600	12,90	0,00	4,20	6,90	11,30	12,00	9,40	5,20	5,20	2,10	10,70	6,20	7,18	3,93
660	9,80	0,00	5,70	7,00	8,80	11,40	11,80	5,90	3,80	1,90	6,50	2,00	6,22	3,65
720	6,40	0,00	4,00	7,20	3,80	6,10	9,10	8,80	3,60	1,50	3,10	2,00	4,63	2,77
780	4,70	0,00	8,70	5,40	2,10	3,90	5,40	7,00	2,00	1,00	4,10	1,50	3,82	2,48
840	4,40	0,00	2,90	3,80	1,50	3,20	2,80	4,80	2,40	1,40	3,20	1,30	2,64	1,34

DOB-Werte mit Cellobiose-Ureid-Induktion

Zeit [min]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	1,50	0,00	0,70	1,10	0,50	0,00	0,50	0,70	0,30	0,00	0,70	2,70	0,73	0,74
60	0,40	0,00	0,50	0,60	0,50	0,00	0,40	0,70	0,00	0,30	0,90	2,10	0,53	0,55
90	1,80	0,00	0,10	0,10	0,90	1,20	0,50	0,50	0,40	0,50	1,10	1,60	0,73	0,57
120	0,30	0,00	0,60	0,70	0,50	1,10	0,00	0,80	0,60	0,90	0,80	1,30	0,63	0,38
150	1,70	0,00	0,30	1,40	0,60	0,00	0,90	0,20	0,50	1,30	0,30	0,80	0,67	0,54
180	0,00	0,00	0,00	1,00	0,80	0,30	0,60	1,00	0,70	1,50	0,70	0,60	0,60	0,44
210	2,30	0,30	0,00	1,10	0,30	0,60	0,50	0,50	1,40	1,40	0,80	0,20	0,78	0,63
240	0,60	0,10	0,00	0,90	0,20	0,00	0,20	0,40	4,10	3,60	0,60	0,00	0,89	1,35
270	0,50	3,70	0,00	0,60	0,80	0,60	0,60	1,20	11,10	8,10	0,30	0,10	2,50	3,45
300	1,00	5,30	0,00	0,90	2,70	1,50	2,60	1,10	19,90	11,20	0,90	3,40	4,21	5,54
330	2,60	11,30	0,00	0,80	5,20	0,10	2,60	0,10	22,30	26,20	2,60	7,40	6,77	8,49
360	0,70	12,60	0,00	1,70	7,30	6,80	3,00	1,30	18,20	24,30	3,70	5,10	7,06	7,28
390	5,20	15,10	0,10	1,80	8,90	6,80	5,10	1,60	12,20	22,60	4,60	2,20	7,18	6,32
420	6,70	16,90	0,60	2,40	12,60	7,90	7,60	0,90	14,00	19,90	5,60	1,20	8,03	6,25
450	7,00	17,50	1,10	2,70	14,70	21,00	10,00	1,50	12,70	13,80	7,00	1,60	9,22	6,50
480	6,70	8,60	1,10	3,00	16,30	29,20	7,00	1,80	7,90	8,70	8,00	1,10	8,28	7,53
510	6,70	5,70	1,00	4,00	16,70	15,60	10,00	2,40	6,20	5,70	8,90	0,20	6,93	4,98
540	6,10	5,10	0,70	3,20	16,10	18,30	11,70	4,10	3,60	4,10	12,50	0,40	7,16	5,72
570	8,30	3,70	0,30	3,40	10,80	4,60	13,50	3,60	2,90	2,70	11,60	0,40	5,48	4,25
600	7,20	3,00	0,30	2,30	8,60	6,40	10,40	4,00	2,20	2,30	12,10	0,30	4,93	3,77
660	7,00	1,40	0,80	3,70	4,80	4,30	5,20	4,50	1,60	2,70	6,10	0,10	3,52	2,10
720	7,20	0,80	1,00	4,60	2,50	3,00	3,80	4,70	1,00	1,50	3,80	0,00	2,83	2,01
780	6,00	1,10	1,80	5,90	1,80	0,30	3,50	7,70	1,10	1,00	2,60	0,00	2,73	2,41
840	4,40	0,60	7,20	7,40	1,00	0,00	2,50	9,90	1,20	1,30	1,80	0,00	3,11	3,19

¹³C-Exhalation [%] ohne Induktion

Zeit [min]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,09	0,00	0,07	0,08	0,00	0,04	0,13	0,07	0,12	0,00	0,03	0,06	0,01	0,05	0,04
60	0,30	0,00	0,14	0,25	0,00	0,09	0,29	0,19	0,34	0,00	0,07	0,18	0,06	0,15	0,12
90	0,55	0,00	0,20	0,44	0,00	0,15	0,34	0,29	0,46	0,00	0,15	0,30	0,10	0,23	0,18
120	0,89	0,00	0,26	0,58	0,05	0,28	0,37	0,37	0,56	0,00	0,26	0,42	0,14	0,32	0,25
150	1,28	0,00	0,35	0,66	0,12	0,45	0,43	0,44	0,73	0,00	0,35	0,48	0,22	0,42	0,33
180	1,64	0,00	0,42	0,74	0,14	0,59	0,49	0,58	0,93	0,00	0,40	0,51	0,28	0,52	0,42
210	1,93	0,00	0,42	0,81	0,15	0,73	0,51	0,70	1,13	0,00	0,45	0,57	0,28	0,59	0,50
240	2,13	0,00	0,42	0,90	0,18	0,83	0,53	0,75	1,30	0,00	0,48	0,72	0,28	0,65	0,55
270	2,26	0,24	0,48	1,00	0,21	0,98	0,56	0,79	1,37	0,05	0,49	0,81	0,28	0,73	0,57
300	2,36	1,31	0,55	1,07	0,23	1,17	0,62	0,87	1,41	0,46	0,53	0,81	0,28	0,90	0,56
330	2,51	2,84	0,59	1,14	0,29	1,29	0,67	0,96	1,58	1,56	0,67	0,89	0,36	1,18	0,75
360	2,74	4,47	0,76	1,24	0,36	1,39	0,74	1,05	1,81	3,19	1,01	1,04	0,70	1,58	1,14
390	2,96	7,21	1,02	1,29	0,43	1,60	0,83	1,13	2,07	5,44	1,48	1,18	1,51	2,16	1,90
420	3,15	10,91	1,27	1,40	0,60	1,99	0,93	1,21	2,37	8,15	1,95	1,28	3,00	2,94	2,95
450	3,36	14,45	1,49	1,63	0,84	2,68	1,08	1,31	2,76	10,63	2,55	1,40	4,92	3,78	3,96
480	3,51	17,08	1,70	1,94	1,07	3,64	1,26	1,42	3,22	12,89	3,19	1,61	6,90	4,57	4,75
510	3,65	18,84	1,96	2,25	1,38	4,90	1,48	1,54	3,67	15,00	3,91	1,92	9,41	5,38	5,39
540	3,94	20,22	2,36	2,53	1,76	6,55	1,73	1,68	4,23	16,92	4,74	2,33	12,61	6,28	6,00
570	4,34	21,24	2,77	2,90	2,19	8,64	1,99	1,90	4,88	18,73	5,67	2,83	15,95	7,23	6,58
600	4,94	21,82	3,06	3,38	2,70	10,81	2,24	2,36	5,67	20,39	6,70	3,51	19,00	8,20	7,06
660	6,89	22,13	3,60	4,56	3,97	14,85	2,44	3,78	8,24	22,89	8,93	5,92	23,49	10,13	7,60
720	9,19	22,13	4,10	5,93	5,49	19,07	2,82	5,77	12,69	24,29	11,79	10,11	25,96	12,26	7,72
780	12,01	22,13	4,96	7,56	7,26	23,16	3,63	8,67	19,66	25,12	15,55	15,55	27,34	14,82	7,79
840	15,91	22,13	6,16	9,89	9,82	26,88	4,95	12,34	27,50	25,71	19,51	21,13	28,24	17,71	8,04

¹³C-Exhalation [%] mit Glukose-Ureid-Induktion

Zeit [min]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,40	0,00	0,09	0,00	0,03	0,00	0,00	0,01	0,10	0,00	0,00	0,11	0,06	0,11
60	1,06	0,00	0,27	0,00	0,08	0,00	0,00	0,02	0,41	0,00	0,00	0,25	0,17	0,30
90	1,69	0,00	0,44	0,00	0,09	0,027	0,00	0,02	0,71	0,00	0,00	0,29	0,27	0,48
120	2,37	0,00	0,59	0,03	0,10	0,09	0,00	0,02	0,90	0,00	0,00	0,34	0,37	0,66
150	3,12	0,00	0,71	0,06	0,15	0,21	0,12	0,02	1,12	0,00	0,00	0,40	0,49	0,86
180	3,99	0,04	0,81	0,06	0,25	0,32	0,29	0,02	1,32	0,00	0,00	0,44	0,63	1,08
210	4,82	0,39	0,86	0,09	0,32	0,45	0,37	0,02	1,48	0,15	0,00	0,47	0,78	1,28
240	5,52	1,70	0,90	0,13	0,32	0,68	0,40	0,02	1,68	0,68	0,00	0,51	1,04	1,45
270	6,10	4,47	0,97	0,14	0,41	0,87	0,40	0,02	1,82	2,66	0,00	0,58	1,54	1,86
300	6,94	8,58	1,14	0,141	0,95	1,03	0,40	0,02	2,26	6,65	0,01	0,71	2,61	2,98
330	8,24	13,05	1,89	0,27	2,06	1,31	0,41	0,11	3,90	11,74	0,06	0,96	3,67	4,48
360	10,04	16,83	3,49	0,59	3,58	1,67	0,66	0,31	7,46	16,78	0,18	1,46	5,25	5,92
390	12,32	20,11	5,44	1,10	5,19	2,68	1,11	0,56	11,36	20,82	0,29	2,49	6,96	7,13
420	14,91	23,05	7,36	1,79	6,75	4,35	1,72	0,84	14,26	23,71	0,38	4,28	8,62	8,02
450	17,93	25,19	9,22	2,64	8,42	6,63	2,76	1,11	17,32	25,82	0,51	6,70	10,35	8,65
480	21,58	26,52	10,79	3,64	10,15	9,69	4,51	1,35	20,53	27,41	0,62	9,17	12,16	9,13
510	25,16	27,15	11,92	4,88	11,82	13,09	6,43	1,56	23,28	28,62	1,02	11,40	13,86	9,48
540	28,21	27,54	12,87	6,40	13,36	16,83	8,13	1,80	25,54	29,55	2,11	13,68	15,50	9,68
570	30,93	27,82	13,91	8,14	14,96	20,46	10,13	2,14	27,52	30,24	4,36	16,06	17,22	9,70
600	33,80	27,90	15,02	10,02	17,12	23,74	12,30	2,94	29,13	30,78	7,23	18,06	19,00	9,59
660	39,45	27,90	17,60	13,94	21,70	29,98	17,04	5,46	31,35	31,64	11,60	20,30	22,33	9,47
720	43,47	27,90	20,13	17,95	24,57	34,64	21,71	8,78	33,17	32,37	14,04	21,40	25,01	9,33
780	46,23	27,90	23,45	21,50	25,91	37,31	24,96	12,36	34,54	32,91	15,87	22,36	27,11	9,02
840	48,50	27,90	26,48	24,09	26,73	39,20	26,79	15,03	35,62	33,42	17,73	23,12	28,72	8,87

¹³C-Exhalation [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion

Zeit [min]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,19	0,00	0,10	0,16	0,06	0,00	0,06	0,08	0,04	0,00	0,09	0,37	0,09	0,10
60	0,43	0,00	0,26	0,40	0,18	0,00	0,16	0,24	0,07	0,03	0,29	1,03	0,26	0,27
90	0,70	0,00	0,35	0,50	0,34	0,16	0,26	0,38	0,12	0,12	0,54	1,53	0,42	0,39
120	0,96	0,00	0,44	0,61	0,51	0,47	0,31	0,52	0,24	0,27	0,78	1,93	0,59	0,47
150	1,21	0,00	0,57	0,91	0,64	0,61	0,41	0,64	0,38	0,51	0,92	2,22	0,75	0,53
180	1,43	0,00	0,61	1,25	0,80	0,65	0,58	0,77	0,53	0,81	1,05	2,41	0,91	0,57
210	1,71	0,04	0,61	1,54	0,93	0,77	0,70	0,95	0,78	1,12	1,24	2,52	1,08	0,60
240	2,08	0,09	0,61	1,83	0,00	0,85	0,78	1,05	1,46	1,66	1,42	2,55	1,20	0,74
270	2,21	0,56	0,61	2,04	1,11	0,93	0,87	1,23	3,31	2,92	1,53	2,56	1,66	0,89
300	2,40	1,67	0,61	2,25	1,52	1,21	1,222	1,49	7,10	5,00	1,68	3,04	2,43	1,78
330	2,85	3,72	0,61	2,49	2,46	1,43	1,80	1,63	12,26	9,02	2,12	4,52	3,74	3,30
360	3,26	6,68	0,61	2,85	3,93	2,347	2,42	1,79	17,21	14,46	2,92	6,23	5,39	4,98
390	4,00	10,10	0,62	3,34	5,84	4,16	3,32	2,12	20,93	19,51	3,97	7,22	7,09	6,32
420	5,49	14,06	0,72	3,94	8,38	6,12	4,73	2,40	24,13	24,08	5,26	7,69	8,92	7,50
450	7,20	18,30	0,96	4,66	11,61	9,97	6,69	2,68	27,39	27,71	6,85	8,07	11,01	8,52
480	8,91	21,53	1,26	5,47	15,27	16,67	8,58	3,05	29,91	30,13	8,75	8,44	13,16	9,31
510	10,59	23,30	1,55	6,46	19,16	22,64	10,47	3,53	31,63	31,68	10,88	8,62	15,04	9,93
540	12,19	24,64	1,78	7,48	23,03	27,16	12,88	4,27	32,83	32,74	13,59	8,70	16,77	10,41
570	13,99	25,73	1,92	8,42	26,21	30,22	15,68	5,15	33,63	33,47	16,63	8,81	18,32	10,73
600	15,93	26,55	2,00	9,22	28,50	31,68	18,33	6,01	34,25	34,01	19,63	8,91	19,59	10,91
660	19,48	27,64	2,31	10,92	31,66	34,54	21,80	7,95	35,18	35,08	24,23	9,02	21,65	11,23
720	23,03	28,19	2,81	13,28	33,39	36,48	23,80	10,05	35,81	35,99	26,73	9,04	23,22	11,29
780	26,33	28,66	3,58	16,25	34,40	37,36	25,42	12,87	36,33	36,52	28,35	9,04	24,59	11,05
840	28,93	29,08	6,07	20,02	35,07	37,44	26,76	16,88	36,89	37,02	29,46	9,04	26,05	10,36

Renale ¹³C-Exkretion [%] ohne Induktion
nach Auswertung mittels dem Programm nach Töwe

Zeit [h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
4	3,60	3,69	9,68	7,20	6,26	4,64	7,81	6,70	4,05	6,41	7,12	4,19	6,25	5,97	1,76
8	6,07	6,39	16,18	12,49	11,1	8,46	13,6	12,11	7,21	10,91	13,15	7,56	11,18	10,49	2,99
12	7,76	8,37	20,55	16,36	14,84	11,59	17,89	16,51	9,68	14,08	18,26	10,28	15,06	13,94	3,91
16	8,93	9,83	23,49	19,2	17,73	14,17	21,06	20,06	11,61	16,31	22,58	12,48	18,12	16,58	4,62
20	9,72	10,89	25,47	21,28	19,96	16,29	23,42	22,93	13,11	17,88	26,24	14,24	20,53	18,61	5,22
24	10,27	11,67	26,79	22,81	21,69	18,03	25,16	25,26	14,29	18,98	29,34	15,67	22,43	20,18	5,71
28	10,64	12,24	27,69	23,93	23,02	19,46	26,45	27,14	15,21	19,76	31,96	16,82	23,93	21,40	6,14
32	10,9	12,66	28,29	24,75	24,05	20,64	27,41	28,66	15,93	20,3	34,18	17,74	25,11	22,36	6,51
36	11,08	12,97	28,69	25,35	24,85	21,61	28,12	29,89	16,49	20,68	36,06	18,49	26,04	23,10	6,84
40	11,2	13,19	28,96	25,79	25,47	22,4	28,65	30,89	16,93	20,95	37,65	19,09	26,77	23,69	7,12
44	11,28	13,36	29,14	26,12	25,94	23,05	29,04	31,7	17,27	21,14	38,99	19,57	27,35	24,15	7,36
48	11,34	13,48	29,26	26,35	26,31	23,59	29,32	32,35	17,54	21,28	40,13	19,96	27,81	24,52	7,57

Renale ^{13}C -Exkretion [%] mit Glukose-Ureid-Induktion
nach Auswertung mittels dem Programm nach Töwe

Zeit [h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+ SD
4	5,63	5,29	5,61	11,51	8,53	4,58	6,68	4,89	4,30	6,93	7,08	7,65	6,56	1,94
8	9,60	9,06	9,22	19,62	14,61	8,00	11,77	9,08	7,81	11,89	12,44	13,38	11,37	3,25
12	12,41	11,75	11,53	25,33	18,95	10,56	15,64	12,67	10,67	15,43	16,50	17,67	14,93	4,14
16	14,38	13,66	13,01	29,35	22,06	12,47	18,59	15,74	13,00	17,95	19,56	20,87	17,55	4,76
20	15,78	15,03	13,97	32,18	24,27	13,89	20,83	18,37	14,90	19,76	21,88	23,27	19,51	5,19
24	16,76	16,01	14,58	34,18	25,85	14,96	22,53	20,62	16,45	21,05	23,64	25,07	20,98	5,51
28	17,46	16,70	14,97	35,58	26,98	15,76	23,84	22,55	17,72	21,97	24,96	26,41	22,08	5,75
32	17,95	17,20	15,22	36,57	27,78	16,35	24,83	24,2	18,75	22,62	25,97	27,41	22,90	5,93
36	18,29	17,55	15,38	37,27	28,35	16,80	25,58	25,61	19,59	23,09	26,73	28,17	23,53	6,08
40	18,54	17,81	15,48	37,76	28,76	17,13	26,15	26,82	20,28	23,43	27,3	28,73	24,02	6,19
44	18,71	17,99	15,55	38,1	29,06	17,38	26,59	27,86	20,84	23,67	27,73	29,15	24,39	6,29
48	18,83	18,12	15,59	38,35	29,27	17,560	26,92	28,74	21,29	23,84	28,06	29,46	24,67	6,37

Renale ¹³C-Exkretion [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion
nach Auswertung mittels dem Programm nach Töwe

Zeit [h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+/- SD
4	5,30	6,95	5,88	8,62	7,62	6,31	6,95	7,24	4,50	5,38	6,78	5,37	6,41	1,12
8	9,48	11,88	10,36	15,03	12,84	10,41	11,71	12,67	8,02	9,08	10,91	9,35	10,98	1,87
12	12,77	15,38	13,78	19,79	16,4	13,06	14,95	16,74	10,79	11,63	13,42	14,49	14,43	2,35
16	15,37	17,86	16,38	23,33	18,84	14,77	17,71	19,79	12,95	13,38	14,94	14,49	16,65	2,87
20	17,43	19,62	18,36	25,96	20,51	15,89	18,69	22,08	14,65	14,58	15,87	16,11	18,31	3,22
24	19,04	20,87	19,87	27,91	21,65	16,61	19,72	23,79	15,98	15,41	16,44	17,31	19,55	3,51
28	20,32	21,76	21,02	29,36	22,43	17,07	20,43	25,08	17,02	15,97	16,78	18,2	20,45	3,75
32	21,33	22,39	21,9	30,44	22,96	17,38	20,91	26,04	17,84	16,37	16,99	18,86	21,12	3,94
36	22,12	22,83	22,56	31,29	23,32	17,57	21,25	26,76	18,48	16,64	17,12	19,35	21,61	4,10
40	22,75	23,19	23,07	31,84	23,57	17,7	21,47	27,3	18,98	16,82	17,19	19,71	21,97	4,22
44	23,25	23,37	23,46	32,29	23,74	17,78	21,63	27,71	19,37	16,95	17,24	19,98	22,23	4,32
48	23,64	23,93	23,76	32,62	23,86	17,83	21,73	28,01	19,68	17,03	17,27	20,18	22,46	4,40

Renale ¹⁵N-Exkretion [%] ohne Induktion
nach Auswertung mittels dem Programm nach Töwe

Zeit [h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12	MW	+ SD
4	3,82	7,46	7,56	7,25	8,3	7,05	6,74	9,1	8,94	4,49	7,07	1,64
8	7,19	13,94	14	13,39	15,64	13,48	12,81	16,84	16,68	8,63	13,26	3,00
12	10,16	19,57	19,48	18,6	22,13	19,36	18,27	23,42	23,34	12,45	18,68	4,12
16	12,77	24,46	24,15	23	27,87	24,74	23,19	29,01	29,16	15,97	23,43	5,06
20	15,08	28,71	28,12	26,74	32,94	29,64	27,62	33,76	34,17	19,22	27,60	5,86
24	17,11	32,4	31,51	29,9	37,42	34,12	31,6	37,8	38,5	22,23	31,26	6,53
28	18,9	35,6	34,4	32,58	41,39	38,22	35,19	41,23	42,25	24,99	34,48	7,11
32	20,47	38,39	36,85	34,86	44,9	41,96	38,42	44,15	45,49	27,55	37,30	7,62
36	21,86	40,8	38,95	36,78	47,99	45,38	41,33	46,63	48,29	29,91	39,79	8,06
40	23,08	42,9	40,73	38,41	50,74	48,5	43,95	48,73	50,72	32,08	41,98	8,46
44	24,16	44,73	42,25	39,79	53,16	51,35	46,31	50,53	52,82	34,09	43,92	8,81
48	25,11	46,31	43,54	40,96	55,3	53,95	48,43	52,05	54,64	35,94	45,62	9,14

Renale ¹⁵N-Exkretion [%] mit Glukose-Ureid-Induktion
nach Auswertung mittels dem Programm nach Töwe

Zeit [h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+/- SD
4	7,77	9,62	7,92	12,80	10,40	6,88	9,18	5,16	8,03	10,76	8,03	9,58	8,84	1,91
8	14,53	17,7	14,52	23,93	18,87	13,26	17,23	10,12	15,17	19,25	14,58	18,03	16,43	3,38
12	20,43	24,48	20,01	33,61	25,77	19,18	24,3	14,89	21,53	25,95	19,93	25,50	22,97	4,53
16	25,57	30,18	24,59	42,03	31,40	24,67	30,51	19,49	27,18	31,24	24,3	32,09	28,60	5,46
20	30,05	34,96	28,4	49,36	35,98	29,77	35,95	23,91	32,21	35,42	27,86	37,91	33,48	6,23
24	33,96	38,98	31,58	55,73	39,71	34,51	40,73	28,16	36,69	38,72	30,76	43,05	37,72	6,90
28	37,36	42,36	34,23	61,27	42,74	38,9	44,93	32,56	40,67	41,32	33,13	47,59	41,42	7,47
32	40,33	45,19	36,43	66,09	45,22	42,97	48,61	36,2	44,21	43,38	35,07	51,60	44,61	8,05
36	42,91	47,57	38,27	70,28	47,23	46,75	51,84	40,00	47,37	45,00	36,65	55,13	47,42	8,58
40	45,16	49,57	39,8	73,93	48,88	50,26	54,68	43,65	50,17	46,28	37,94	58,26	49,88	9,09
44	47,13	51,25	41,07	77,10	50,21	53,52	57,17	47,16	52,67	47,29	38,99	61,02	52,05	9,59
48	48,84	52,66	42,14	79,86	51,30	56,54	59,35	50,54	54,89	48,09	39,85	63,45	53,96	10,07

Renale ¹⁵N-Exkretion [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion
nach Auswertung mittels dem Programm nach Töwe

Zeit [h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 12	Proband 13	MW	+/- SD
4	6,56	9,74	5,97	9,51	7,99	7,10	8,31	8,73	5,22	7,49	7,78	10,70	7,93	1,53
8	12,68	18,05	11,26	18,43	14,34	12,92	15,22	16,82	10,00	13,73	14,43	19,53	14,78	2,82
12	18,39	25,13	15,95	26,81	19,39	17,69	20,96	24,32	14,36	18,91	20,11	26,81	20,74	3,98
16	23,72	31,17	20,10	34,66	23,41	21,59	25,73	31,26	18,35	23,21	24,97	32,81	25,92	5,08
20	28,69	36,32	23,79	42,03	26,6	24,79	29,69	37,70	22,00	26,79	29,13	37,76	30,44	6,16
24	33,33	40,71	27,05	48,94	29,14	27,41	32,99	43,66	25,33	29,77	32,68	41,85	34,41	7,26
28	37,66	44,46	29,95	55,42	31,16	29,56	35,73	49,19	28,38	32,24	35,72	45,22	37,89	8,37
32	41,70	47,65	35,52	61,5	32,77	31,31	38,00	54,31	31,16	34,3	38,31	48,00	41,21	9,31
36	45,47	50,38	34,79	67,21	34,04	32,76	39,89	59,05	33,70	36,01	40,53	50,29	43,68	10,63
40	48,98	52,70	36,81	72,56	35,06	33,94	41,47	63,45	36,03	37,43	42,43	52,18	46,09	11,75
44	52,26	54,68	38,60	77,58	35,87	34,9	42,77	67,52	38,15	38,61	44,05	53,74	48,23	12,87
48	55,32	56,37	40,18	82,29	36,51	35,69	43,86	71,30	40,10	39,59	45,44	55,02	50,14	13,96

Renale ¹³C-Exkretionswerte [%] ohne Induktion, Proband 8

Urin	t-kum(h)	Vol (ml)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	b' (At%xs)	b (At%)	m(13)' (mg)	m(13)' kum.	13-C-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,01868	0,01848	0,01858					14,2000	=100 %
U1	2	57	255,45	241,46	248,46	9,94	0,02395	0,02399	0,02397	0,00539	1,07039	0,03305	0,03305	0,2327	
U2	4	270	71,42	73,41	72,42	2,90	0,05771	0,05661	0,05716	0,03858	1,10358	0,32657	0,35962	2,5325	
U3	6	194	86,12	82,82	84,47	3,38	0,10678	0,10719	0,10699	0,08841	1,15341	0,62717	0,98679	6,9492	
U4	8	127	133,40	137,26	135,33	5,41	0,11696	0,11465	0,11581	0,09723	1,16223	0,72340	1,71019	12,0436	
U5	12	182	156,39	163,81	160,10	6,40	0,08955	0,08932	0,08944	0,07086	1,13586	0,89381	2,60400	18,3380	
U6	16,25	155	223,33	215,76	219,55	8,78	0,06712	0,06625	0,06669	0,04811	1,11311	0,70870	3,31270	23,3289	
U7	26,5	233	234,37	229,61	231,99	9,28	0,04145	0,04093	0,04119	0,02261	1,08761	0,52912	3,84182	27,0551	
U8	28,5	214	100,37	102,71	101,54	4,06	0,03186	0,03174	0,03180	0,01322	1,07822	0,12437	3,96619	27,9309	
U9	30	190	58,98	61,31	60,15	2,41	0,05238	0,02527	0,03883	0,02025	1,08525	0,10016	4,06635	28,6363	
U10	34	277	108,62	118,12	113,37	4,53	0,02168	0,02064	0,02116	0,00258	1,06758	0,03508	4,10143	28,8833	
U11	39,5	257	143,29	137,85	140,57	5,62	0,02005	0,02249	0,02127	0,00269	1,06769	0,04207	4,14350	29,1796	

Renale ¹³C-Exkretionswerte [%] mit Glukose-Ureid-Induktion, Proband 8

Urin-Probe	t-kum(h)	Vol (ml)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	b' (At%xs)	b (At%)	m(13)' (mg)	m(13)' kum.	13-C-Exkr%	
0-Probe	0	0	0,00	0,00		Nullwert:	1,08757	1,08511	1,08634					14,2000	=100 %
U1	2	108	194,68	200,93	197,81	7,91	1,09577	1,10215	1,09896	0,01262	1,07762	0,11672	0,11672	0,8220	
U2	4	378	50,13	56,80	53,47	2,14	1,11852	1,11583	1,11718	0,03084	1,09584	0,26979	0,38652	2,7219	
U3	6,5	111	167,40	170,25	168,83	6,75	1,15004	1,14915	1,14960	0,06326	1,12826	0,51318	0,89969	6,3359	
U4	8	95	177,32	161,73	169,53	6,78	1,14145	1,14050	1,14098	0,05464	1,11964	0,38093	1,28062	9,0185	
U5	12	283	149,44	144,12	146,78	5,87	1,13121	1,13097	1,13109	0,04475	1,10975	0,80476	2,08539	14,6858	
U6	22	250	316,15	312,52	314,34	12,57	1,11095	1,11067	1,11081	0,02447	1,08947	0,83252	2,91791	20,5486	
U7	26	326	118,39	118,18	118,29	4,73	1,09482	1,09324	1,09403	0,00769	1,07269	0,12838	3,04629	21,4527	
U8	28	109	166,33	171,35	168,84	6,75	1,08937	1,09010	1,08974	0,00340	1,06840	0,02705	3,07334	21,6432	
U9	32	112	257,03	252,41	254,72	10,19	1,16506	1,08830	1,12668	0,04034	1,10534	0,49824	3,57158	25,1520	
U10	34	32	418,76	430,33	424,55	16,98	1,08770	1,08789	1,08780	0,00145	1,06646	0,00856	3,58014	25,2122	
U11	38,5	127	352,74	348,03	350,39	14,02	1,08768	1,08758	1,08763	0,00129	1,06629	0,02485	3,60499	25,3873	

Renale ¹³C-Exkretionswerte [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion, Proband 8

Urin-Probe	t-kum(h)	Vol (ml)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	b' (At%xs)	b (At%)	m(13)' (mg)	m(13)' kum.	13-C-Exkr%	
0-Probe	0	0	0,00	0,00		Nullwert:	1,08505	1,08532	1,08519					14,2000	=100 %
U1	2	86	328,29	318,31	323,30	12,93	1,09833	1,09832	1,09833	0,01314	1,07814	0,15817	0,15817	1,1139	
U2	4	163	165,18	164,64	164,91	6,60	1,12323	1,12299	1,12311	0,03793	1,10293	0,44135	0,59952	4,2220	
U3	6	336	85,08	89,54	87,31	3,49	1,13711	1,13657	1,13684	0,05166	1,11666	0,65605	1,25557	8,8420	
U4	8	159	140,76	179,26	160,01	6,40	1,13641	1,13694	1,13668	0,05149	1,11649	0,56713	1,82270	12,8359	
U5	12	186	278,92	293,01	285,97	11,44	1,11713	1,11732	1,11723	0,03204	1,09704	0,73781	2,56051	18,0318	
U6	16	206	335,40	330,47	332,94	13,32	1,10320	1,10324	1,10322	0,01803	1,08304	0,53552	3,09603	21,8030	
U7	25,5	302	403,45	378,39	390,92	15,64	1,09452	1,09431	1,09442	0,00923	1,07423	0,47177	3,56780	25,1253	
U8	28,5	142	303,28	332,70	317,99	12,72	1,08908	1,08898	1,08903	0,00385	1,06885	0,07517	3,64296	25,6547	
U9	31	134	289,54	273,85	281,70	11,27	1,08798	1,08810	1,08804	0,00285	1,06786	0,04666	3,68962	25,9833	
U10	36	206	316,35	308,39	312,37	12,49	1,08753	1,08754	1,08754	0,00235	1,06735	0,06547	3,75509	26,4443	
U11	39,5	162	340,81	344,24	342,53	13,70	1,08632	1,08632	1,08632	0,00113	1,06614	0,02727	3,78236	26,6363	
U12	46,5	262	363,27	392,78	378,03	15,12	1,08620	1,08618	1,08619	0,00100	1,06601	0,04309	3,82545	26,9398	

Renale ¹⁵N-Exkretionswerte [%] ohne Induktion, Proband 8

Urin	t-kum(h)	Vol (ml)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	a' (At%xs)	a (At%)	m(15)' (mg)	m(15)' kum.	15-N-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,00196	0,00204	0,00200					3,6700	=100 %
U1	2	57	326,45	310,40	318,43	12,74	0,00263	0,00266	0,00265	0,00065	0,36665	0,00502	0,00502	0,1367	
U2	4	270	93,82	95,76	94,79	3,79	0,01035	0,00917	0,00976	0,00776	0,37376	0,08509	0,09011	2,4553	
U3	6	194	108,34	104,56	106,45	4,26	0,02049	0,02106	0,02078	0,01878	0,38478	0,16612	0,25623	6,9818	
U4	8	127	173,51	173,04	173,28	6,93	0,02158	0,02571	0,02365	0,02165	0,38765	0,20408	0,46031	12,5426	
U5	12	182	194,46	215,12	204,79	8,19	0,01744	0,01854	0,01799	0,01599	0,38199	0,25535	0,71566	19,5003	
U6	16,25	155	283,37	275,54	279,46	11,18	0,01633	0,02087	0,01860	0,01660	0,38260	0,30807	1,02374	27,8947	
U7	26,5	233	322,45	318,43	320,44	12,82	0,01315	0,01326	0,01321	0,01121	0,37721	0,35844	1,38218	37,6616	
U8	28,5	214	126,62	131,23	128,93	5,16	0,01074	0,01066	0,01070	0,00870	0,37470	0,10284	1,48502	40,4638	
U9	30	190	65,29	69,82	67,56	2,70	0,00963	0,00913	0,00938	0,00738	0,37338	0,04059	1,52561	41,5697	
U10	34	277	118,21	125,48	121,85	4,87	0,00721	0,00712	0,00717	0,00517	0,37117	0,07469	1,60030	43,6049	
U11	39,5	257	152,92	145,06	148,99	5,96	0,00584	0,00567	0,00576	0,00376	0,36976	0,06160	1,66190	45,2835	

Renale ¹⁵N-Exkretionswerte [%] mit Glukose-Ureid-Induktion, Proband 8

Urin	t-kum(h)	Vol (ml)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	a' (At%xs)	a (At%)	m(15)' (mg)	m(15)' kum.	15-N-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,36986	0,36819	0,36903					3,6700	=100 %
U1	2	108	241,63	248,11	244,87	9,79	0,37010	0,37011	0,37011	0,00108	0,36708	0,01224	0,01224	0,3334	
U2	4	378	57,54	70,34	63,94	2,56	0,37509	0,37489	0,37499	0,00596	0,37197	0,06177	0,07401	2,0166	
U3	6,5	111	187,48	192,34	189,91	7,60	0,38345	0,38347	0,38346	0,01444	0,38044	0,13037	0,20438	5,5690	
U4	8	95	233,84	210,99	222,42	8,90	0,38011	0,38015	0,38013	0,01110	0,37711	0,10053	0,30492	8,3084	
U5	12	283	172,03	167,36	169,70	6,79	0,38048	0,37911	0,37980	0,01077	0,37677	0,22160	0,52652	14,3466	
U6	22	250	331,72	328,26	329,99	13,20	0,38171	0,38116	0,38144	0,01241	0,37841	0,43865	0,96517	26,2989	
U7	26	326	143,15	142,01	142,58	5,70	0,37969	0,38455	0,38212	0,01310	0,37910	0,26079	1,22596	33,4049	
U8	28	109	178,17	186,53	182,35	7,29	0,37708	0,37659	0,37684	0,00781	0,37381	0,06651	1,29247	35,2171	
U9	32	112	250,97	244,73	247,85	9,91	0,37413	0,37413	0,37413	0,00510	0,37111	0,06072	1,35319	36,8716	
U10	34	32	368,42	381,90	375,16	15,01	0,37307	0,37306	0,37307	0,00404	0,37004	0,02078	1,37397	37,4378	
U11	38,5	127	442,17	434,46	438,32	17,53	0,37185	0,37205	0,37195	0,00292	0,36893	0,06976	1,44373	39,3387	

Renale ¹⁵N-Exkretionswerte [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion, Proband 8

Urin	t-kum(h)	Vol (ml)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	a' (At%xs)	a (At%)	m(15)' (mg)	m(15)' kum.	15-N-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,36771	0,36771	0,36771					3,6700	=100 %
U1	2	86	450,92	437,07	444,00	17,76	0,37035	0,37031	0,37033	0,00262	0,36862	0,04286	0,04286	1,1679	
U2	4	163	233,98	235,28	234,63	9,39	0,37498	0,37495	0,37497	0,00726	0,37326	0,11888	0,16175	4,4072	
U3	6	336	111,69	117,11	114,40	4,58	0,37844	0,37850	0,37847	0,01076	0,37676	0,17721	0,33895	9,2358	
U4	8	159	191,95	247,56	219,76	8,79	0,37823	0,37828	0,37826	0,01055	0,37655	0,15787	0,49682	13,5373	
U5	12	186	352,40	374,26	363,33	14,53	0,37670	0,37665	0,37668	0,00897	0,37497	0,25958	0,75640	20,6103	
U6	16	206	442,45	431,38	436,92	17,48	0,37777	0,37774	0,37776	0,01005	0,37605	0,38737	1,14377	31,1653	
U7	25,5	302	563,32	529,93	546,63	21,87	0,37718	0,37718	0,37718	0,00947	0,37547	0,66981	1,81358	49,4163	
U8	28,5	142	375,18	409,46	392,32	15,69	0,37423	0,37422	0,37423	0,00652	0,37252	0,15551	1,96908	53,6535	
U9	31	134	371,16	353,48	362,32	14,49	0,37268	0,37269	0,37269	0,00498	0,37098	0,10349	2,07257	56,4734	
U10	36	206	405,81	392,29	399,05	15,96	0,37168	0,37163	0,37166	0,00395	0,36995	0,13895	2,21152	60,2595	
U11	39,5	162	417,34	419,77	418,56	16,74	0,37031	0,37057	0,37044	0,00273	0,36873	0,07931	2,29083	62,4205	
U12	46,5	262	494,07	534,68	514,38	20,58	0,36949	0,36946	0,36948	0,00177	0,36777	0,10191	2,39275	65,1975	

Fäkale ¹³C-Exkretionswerte [%] ohne Induktion, Proband 8

Stuhl	mg/Einw.	Masse(g)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	b' (At%xs)	b (At%)	m(13)' (mg)	m(13)' kum.	13-C-Exkr%	
0-Probe	0	0	0,00	0,00		Nullwert:	1,08221	1,08242	1,08232					14,2000	=100 %
Pr.1	8,15	150	735,23	734,51	734,87	90,17	1,08314	1,08465	1,08390	0,00158	1,06658	0,23130	0,23130	1,6289	
Pr.2	9,15	126	638,88	634,17	636,53	69,57	1,08956	1,08895	1,08926	0,00694	1,07194	0,65841	0,88971	6,2656	
Pr.3	9,2	92	982,64	982,64	982,64	106,81	1,08360	1,08481	1,08421	0,00189	1,06689	0,20102	1,09073	7,6812	
Pr.4	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08232	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.5	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08232	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.6	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08232	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	

Fäkale ¹³C-Exkretionswerte [%] mit Glukose-Ureid-Induktion, Proband 8

Stuhl	mg/Einw.	Masse(g)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	b' (At%xs)	b (At%)	m(13)' (mg)	m(13)' kum.	13-C-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	1,08395	1,08364	1,08380					14,2000	=100 %
Pr.1	8,05	44	1137,83	1245,07	1191,45	148,01	1,08402	1,08454	1,08428	0,00049	1,06549	0,03419	0,03419	0,2407	
Pr.2	8,35	125	1272,25	1319,16	1295,71	155,17	1,08835	1,08606	1,08721	0,00341	1,06841	0,71591	0,75010	5,2824	
Pr.3	7,95	45	1380,18	1452,26	1416,22	178,14	1,08489	1,08597	1,08543	0,00164	1,06664	0,14186	0,89196	6,2814	
Pr.4	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08380	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.5	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08380	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.6	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08380	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	

Fäkale ¹³C-Exkretionswerte [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion, Proband 8

Stuhl	mg/Einw.	Masse(g)	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/ml) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	b' (At%xs)	b (At%)	m(13)' (mg)	m(13)' kum.	13-C-Exkr%
0-Probe						Nullwert:	1,08356	1,08423	1,08390					14,2000
Pr. 1	7,6	123	1133,18	1264,31	1198,75	157,73	1,08357	1,08423	1,08390	0,00000	1,06501	0,00105	0,00105	0,0074
Pr. 2	7,05	113	858,23	875,94	867,09	122,99	1,08407	1,08419	1,08413	0,00023	1,06524	0,03535	0,03640	0,2563
Pr. 3	7,25	7	1251,86	1251,86	1251,86	172,67	1,28863	1,28863	1,28863	0,20474	1,26974	2,67800	2,71440	19,1155
Pr. 4	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08390	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Pr. 5	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08390	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Pr. 6	0	0	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!	0,00000	0,00000	0,00000	-1,08390	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

Fäkale ¹⁵N-Exkretionswerte [%] ohne Induktion, Proband 8

Stuhl	mg/Einw.	Masse g	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/mg) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	a' (At%xs)	a (At%)	m(15)' (mg)	m(15)' mg	15-N-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,36942	0,36934	0,36938					3,6700	=100 %
Pr.1	8,15	150	88,33	91,15	89,74	11,01	0,36854	0,36847	0,36851	0,00000	0,36513	0,00000	0,00000	0,00000	
Pr.2	9,15	126	83,99	84,16	84,08	9,19	0,44093	0,44037	0,44065	0,07127	0,43727	0,88379	0,88379	24,0816	
Pr.3	9,2	92	104,46	118,32	111,39	12,11	0,39628	0,40279	0,39954	0,03015	0,39616	0,35979	1,24358	33,8850	
Pr.4					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,36938	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.5					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,36938	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.6					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,36938	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	

Fäkale ¹⁵N-Exkretionswerte [%] mit Glukose-Ureid-Induktion, Proband 8

Stuhl	mg/Einw.	Masse g	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/mg) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	a' (At%xs)	a (At%)	m(15)' (mg)	m(15)' mg	15-N-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,36987	0,37091	0,37039					3,6700	=100 %
Pr.1	8,05	44	166,49	181,08	173,79	21,59	0,36924	0,37196	0,37060	0,00021	0,36621	0,00214	0,00214	0,0582	
Pr.2	8,35	125	183,47	201,18	192,33	23,03	0,36959	0,36956	0,36958	0,00000	0,36600	0,00000	0,00214	0,0582	
Pr.3	7,95	45	209,64	218,03	213,84	26,90	0,39631	0,39565	0,39598	0,02559	0,39159	0,33177	0,33391	9,0983	
Pr.4					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,37039	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.5					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,37039	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.6					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,37039	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	

Fäkale ¹⁵N-Exkretionswerte [%] mit Cellobiose-Ureid-Induktion, Proband 8

Stuhl	mg/Einw.	Masse g	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	Conc.c (mg/mg) mc	Wert 1	Wert 2	Mittelwert	a' (At%xs)	a (At%)	m(15)' (mg)	m(15)' mg	15-N-Exkr%	
0-Probe						Nullwert:	0,36955	0,37031	0,36993					3,6700	=100 %
Pr.1	7,6	123	127,34	165,63	146,49	19,27	0,37272	0,36972	0,37122	0,00129	0,36729	0,03276	0,03276	0,8926	
Pr.2	7,05	113	116,60	111,27	113,94	16,16	0,36884	0,37103	0,36994	0,00001	0,36601	0,00010	0,03286	0,8953	
Pr.3	7,25	7	219,87	203,71	211,79	29,21	0,36976	0,36881	0,36929	0,00000	0,36600	0,00000	0,03286	0,8953	
Pr.4					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,36993	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.5					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,36993	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
Pr.6					0,00	#DIV/0!			0,00000	-0,36993	#####	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	