

# Universität Rostock



Traditio et Innovatio

Aus der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Däbritz

**Der Effekt von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die Ammoniakentgiftung im Kolon, die orozökale Transitzeit sowie die Wasserstoff- und Methanbildung, gemessen anhand der Metabolisierung von Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid und Laktose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureid beim Menschen**

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

vorgelegt von

Patricia Frank,  
geboren am 28.10.1992 in Schwerin

Rostock, 10.02.2021





Gutachter:

Prof. Dr. Klaus D. Wutzke, Universität Rostock, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. Jan Däbritz, Universität Rostock, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. Hubert Bahl, Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften, Mikrobiologie

Prof. Dr. Johannes Häberle, Universitätskinderspital Zürich- Eleonorenstift

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung: 2022

---



## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Die gastrointestinale Passage</b>	<b>6</b>
1.1.1 Die intestinale Transitzeit	7
<b>1.2 Wasserstoff- und Methanbildung</b>	<b>9</b>
1.2.1 Wasserstoffatemtest	9
<b>1.3 Ammoniakmetabolismus</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Prä- und Probiotika</b>	<b>11</b>
1.4.1 Laktulose und Maisstärke als Präbiotika	12
1.4.2 <i>Lactobacillus casei</i> – ein Probiotikum	13
<b>1.5 Stabile Isotope</b>	<b>13</b>
1.5.1 Definition und Biophysik	13
1.5.2 Bedeutung und Anwendung	14
<b>1.6 Glykosylureide</b>	<b>15</b>
<b>2. Zielstellung</b>	<b>19</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Supplemente</b>	<b>20</b>
3.1.1 Maisstärke	20
3.1.2 Laktulose	20
3.1.3 <i>Lactobacillus casei</i>	20
<b>3.2 Tracer und Induktionssubstanz</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Studienteilnehmer</b>	<b>21</b>
<b>3.4 Studiendesign</b>	<b>24</b>
3.4.1 Ablauf	24
3.4.2 Probengewinnung	27
<b>3.5 Analytische Verfahren</b>	<b>28</b>

---

3.5.1	$^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalyse	28
3.5.2	Wasserstoff- und Methan-Atemgasanalysen	30
3.5.3	$^{13}\text{C}$ - und $^{15}\text{N}$ -Isotopenanalyse mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie	31
3.5.4	Statistische Auswertung	33
3.6	Ethikvotum	34
4.	Ergebnisse	35
4.1	Orozökale Transitzeiten	35
4.2	Wasserstoffexhalation	36
4.3	Methanexhalation	37
4.4	Renale und fäkale $^{15}\text{N}$ -Exkretion	39
4.5	Renale $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion	42
4.6	Renale und fäkale $^{13}\text{C}$ -Exkretion	43
4.7	$^{13}\text{C}$ -Exhalation	46
4.8	$^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion	48
4.9	Renale Stickstoffexkretion	51
5.	Diskussion	53
5.1	Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und <i>L. casei</i> auf die orozökale Transitzeit	53
5.2	Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und <i>L. casei</i> auf die Wasserstoff- und Methanproduktion	56
5.2.1	Der Einfluss von resistenter Maisstärke	56
5.2.2	Der Einfluss von Laktulose	59
5.2.3	Der Einfluss von <i>L. casei</i>	60
5.3	Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und <i>L. casei</i> auf die Ammoniakentgiftung im Kolon	62
5.3.1	Der Einfluss von resistenter Maisstärke	62
5.3.2	Der Einfluss von Laktulose	66
5.3.3	Der Einfluss von <i>L. casei</i>	69

---

5.3.4	Renale Gesamtstickstoffausscheidung 48 Stunden nach Tracersupplementation	72
5.4	Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und <i>L. casei</i> auf die <sup>13</sup> C-Exkretion	74
6.	Zusammenfassung	76
	Literaturverzeichnis	79
	Thesen	86
	Abbildungsverzeichnis	89
	Tabellenverzeichnis	91
	Abkürzungsverzeichnis	93
	Anhang	94
	Selbstständigkeitserklärung	124
	Lebenslauf	125
	Danksagung	126

## 1. Einleitung

### 1.1 Die gastrointestinale Passage

Die regelmäßige orale Aufnahme und die adäquate Resorption von Nahrung ist von elementarer Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Energiezufuhr für alle biochemischen Vorgänge im menschlichen Körper und somit für die Funktion aller Organe.

Dabei werden die Nahrungsbestandteile anfänglich im Mundraum mechanisch mit Hilfe der Zähne zerkleinert. Hier wirken bereits erste Verdauungsenzyme wie z.B. die Amylase des Speichels auf die molekularen Bestandteile des Speisebreis ein.

(1–3)

Während des Schluckaktes wird der Bolus über den Oropharynx und den Ösophagus in den Magen geleitet. Dieser ist ein aus Muskeln bestehendes Hohlorgan, welches ein Reservoir für den Speisebrei bildet. Jener wird mit Magensaft, unter anderem bestehend aus Salzsäure (HCl) und Enzymen wie Pepsin und dem Intrinsic-Faktor, durchmischt und portioniert an den Dünndarm abgegeben. Dort wird der sogenannte Chymus unter Zugabe von Verdauungsenzymen (Amylasen, Lipasen, Proteasen) und Galle durch peristaltische Bewegungen nach aboral transportiert. Die Kontraktur der zirkulären Muskulatur gewährleistet als Misch- und Segmentationsbewegungen eine effiziente Durchmischung des Chymus. Hier wird auch ein Großteil der energiereichen Nahrungsbestandteile durch Diffusion oder aktiven Transport aus dem Lumen des Dünndarms resorbiert.

Im Dickdarm erfolgt die Wasser- und Salzresorption. Die für diesen Darmabschnitt typische Haustrierung bedingt eine zirkuläre Muskelkontraktion, eine langsame Segmentation und Peristaltik nach aboral. Insbesondere im Colon ascendens treten zusätzlich antiperistaltische Bewegungen in orale Richtung auf. Im Colon transversum und Colon descendens überwiegt die segmentale Propulsion zum Colon sigmoideum. Des Weiteren treten bis zu dreimal täglich sogenannte Massenbewegungen auf, die durch eine einzige peristaltische Welle die im Lumen befindliche Fäzes nach aboral vorschieben. Häufig ist dafür der gastrokolische Reflex bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme auslösend. (1)



Die Besiedlung des menschlichen Gastrointestinaltraktes (GIT) durch die mikrobakterielle Flora (Mikrobiom) ist von immenser Bedeutung, um dessen Physiologie und Funktionalität aufrecht zu halten. Adaptiert an die physiologischen Aufgaben liegen in den unterschiedlichen Abschnitten verschiedene Zusammensetzungen und Keimzahlen vor. So finden sich im Magen nur etwa  $10^3$  Keime pro ml Darminhalt, meist grampositiv und aerob. Häufig sind Streptokokken, Staphylokokken, Laktobazillen und verschiedene Pilze vertreten. Im Dünndarm finden sich Keimzahlen von  $10^3$  bis  $10^4$  pro ml, wobei die Zusammensetzung im proximalen Abschnitt (Duodenum) der des Magens aufgrund des Magensaftes im Chymus sehr ähnelt. Weiter aboral kommen einige anaerobe Bakterien hinzu. Im Dickdarm (Kolon) finden sich dann vorwiegend anaerobe Arten wie *Bacteroides* und Bifidobakterien sowie einige anaerobe, grampositive Kokken, Clostridien und Enterobakterien in einer höheren Keimzahl von insgesamt  $10^{11}$  bis  $10^{12}$  pro ml Darminhalt. Hier liegt die höchste Keimzahl im GIT pro ml Darminhalt vor. (4)

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass das gastrointestinale Funktionssystem sehr komplex ist. Zahlreiche Störfaktoren wie Medikamenteneinnahme, bakterielle Fehlbesiedlung, Erkrankungen des Stoffwechsels oder Infektionen können dieses so fein abgestimmte System aus dem Gleichgewicht bringen, woraus zum Beispiel veränderte Passagezeiten resultieren. Dementsprechend können eben diese auch als Indikator für eine Pathologie sowie zur Therapiekontrolle verwendet werden. (5–12)

### 1.1.1 Die intestinale Transitzeit

Die intestinale Transitzeit ist als die Zeit von der oralen Nahrungsaufnahme bis zum Ausscheiden der unverdaulichen Essensreste über den Stuhl definiert und beträgt beim gesunden Erwachsenen in der Regel einen bis vier Tage.

Die oroökale Transitzeit (OZTZ) misst die Zeit von oraler Aufnahme bis zum Erreichen des Zökums. (13)

Während die Passage durch den Dünndarm verhältnismäßig konstant bleibt, unterliegt diese im Kolon zahlreichen Einflüssen und somit großer Varianz.

So ist zum Beispiel die mikrobielle Besiedlung von immenser Bedeutung. Eine Fehlbesiedlung kann zu veränderten Passagezeiten führen, wie die *Clostridium-difficile*-Infektion mit einhergehenden Diarrhöen nach antibiotischer Therapie eindrücklich beweist. (4)

Aber auch Medikamente haben Einfluss auf die gastrointestinale Transitzeit, wie beispielsweise die Obstipationsneigung bei Opioidaufnahme zeigt. (14)

Außerdem wird auch ein hormoneller Zusammenhang deutlich, da im dritten Trimester der Schwangerschaft und auch in der Lutealphase des weiblichen Zyklus die intestinale Transitzeit verlängert ist. (15, 16)

Auch zahlreiche Krankheiten bewirken eine verlängerte intestinale Transitzeit. Dazu zählen unter anderem chronischer Alkoholkonsum, Morbus Crohn, die diabetogene Gastroparese, Akromegalie und zystische Fibrose, aber auch psychische Leiden wie Anorexie, Bulimie und Depression. (7, 17–22)

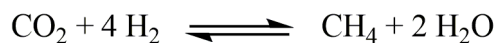
Auch die Nahrung nimmt mit ihrer Zusammensetzung Einfluss auf die intestinale Transitzeit. So bewirkt fettige, energiereiche Nahrung eine langsamere Entleerung aus dem Magen. Besonders ballaststoffreiche Nahrung verkürzt über die Erhöhung des Stuhlgewichtes die Transitzeit. (23) Ebenso führen Prä- und Probiotika zu einer schnelleren gastrointestinalen Passage, was therapeutisch beispielsweise bei medikamentös bedingter Obstipationsneigung genutzt wird. (24)

Daraus wird deutlich, dass das Wissen um die intestinale Transitzeit von klinischer Relevanz ist, um Erkrankungen zu diagnostizieren oder ihren Verlauf zu beurteilen. Zum Messen der OZTZ gibt es verschiedene Methoden.

Eine davon ist die Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie, welche allerdings mit hohen Kosten verbunden ist. Ebenso verhält es sich mit der Szintigrafie, die zudem mit einer Strahlenbelastung einhergeht. (25, 26) Gleiches gilt für die Röntgenuntersuchung mit oraler Kontrastmittelgabe. Eine solche Strahlenbelastung ist insbesondere im Fachgebiet der Pädiatrie unerwünscht. Daher bieten sich Atemtests hier besonders an, da sie ohne Strahlenbelastung durchgeführt werden und zudem kostengünstig, nicht-invasiv und unkompliziert in ihrer Durchführung sind. Dazu zählen der H<sub>2</sub>-Laktulose-Atemtest und der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Atemtest, welche im Verlauf näher erläutert werden.

## 1.2 Wasserstoff- und Methanbildung

Die Bildung von Wasserstoff (H<sub>2</sub>) und Methan (CH<sub>4</sub>) erfolgt durch Fermentation mittels Darmbakterien und ist somit ein anaerober Prozess, der alleinig die Quelle von H<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> im Darm darstellt. (27) Die Reaktionsgleichung der Methanogenese entspricht:



Die Gase werden von den Bakterien nicht weiter metabolisiert, sondern gelangen entweder über die Schleimhaut in die Blutbahn, sodass sie über die Lunge abgeatmet werden, oder werden über den Stuhl ausgeschieden. Daher ist die qualitative und quantitative Messung dieser Metaboliten in der Ausatemluft eines Patienten möglich und kann in Atemtests zur Diagnostik verwendet werden.

Etwa 20 % des im Kolon freigesetzten H<sub>2</sub> werden über die Lungen (pulmonal) ausgeschieden.

Außerdem weisen etwa 30 % der Erwachsenenpopulation einen erhöhten Anteil der methanogenen Flora auf, die insbesondere im linken Kolon angesiedelt ist (sogenannte CH<sub>4</sub>-Producer). Der damit verbundene erhöhte Wasserstoffverbrauch kann zu sogenannten Low-H<sub>2</sub>-Producern führen, die im H<sub>2</sub>-Atemtest keine erhöhten Wasserstoffwerte aufweisen. (27)

### 1.2.1 Wasserstoffatemtest

Dieser Test ist eine kostengünstige, nicht-invasive und sichere diagnostische Methode, die einfach in ihrer Durchführung ist. Sie wird hauptsächlich zu Diagnostik von Malabsorptionssyndromen von Kohlenhydraten (wie Fruktose- und Laktoseintoleranz), aber auch zur Detektion bakterieller Überbesiedlung genutzt.

Außerdem kann mit diesem Test auch die OZTZ bestimmt werden. (7, 9, 27, 28)

Nicht resorbierte Kohlenhydrate, die in das Kolon gelangen, werden wie oben beschrieben von Bakterien zu H<sub>2</sub> oder CH<sub>4</sub> metabolisiert. Die entstandenen Gase werden über die Ausatemluft detektiert.

Dennoch unterliegt der Test wie die OZTZ selbst einigen Einflüssen, die die Aussagekraft mindern. Dazu zählen beispielsweise die individuellen Voraussetzungen (wie oben genannte Low-H<sub>2</sub>-Producer oder Non-Producer), aber auch Medikamenteneinnahme (insbesondere Antibiotika und Laxantien), Pathologien wie im Kapitel 1.1.1 beschrieben, aber auch beispielsweise das Geschlecht. (29)

Bei Low-H<sub>2</sub>-Producern kann eine Messung des CH<sub>4</sub> in der Ausatemluft die diagnostische Sicherheit verbessern, da die intraluminale Methanproduktion den Hauptverbraucher von H<sub>2</sub> darstellt. (27, 30)

### 1.3 Ammoniakmetabolismus

Ein essentieller Bestandteil des Proteinstoffwechsels des Menschen ist das Element Stickstoff (N<sub>2</sub>), welches in zahlreichen körpereigenen Molekülen, insbesondere in den Aminosäuren vorkommt. Als Stickstoffquelle dient im tierischen und somit auch menschlichen Stoffwechsel fast ausschließlich Ammoniak (NH<sub>3</sub>). Dieser liegt im menschlichen Körper bei physiologischem pH-Wert fast vollständig in protonierter Form als Ammoniumionen (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen) vor.

Beim Menschen beträgt der durchschnittliche Proteinumsatz etwa 250 bis 300 g/Tag. Dabei entstehen beim Aminosäureabbau als Teil des Proteinstoffwechsels NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen, welche die Gefahr der Neurotoxizität bergen. Daher müssen sie gebunden werden, was man als Ammoniumassimilation bezeichnet. Die Exkretion überschüssiger NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen erfolgt beim Menschen über die ureotelische Form, also über Umwandlung in Harnstoff. Davon werden 85 % über die Niere mit dem Urin (renal), 10 bis 15 % mit dem Stuhl (fäkal), weniger als 5 % über Schweiß, andere Körperflüssigkeiten, abgeschilferte Haut und Haare ausgeschieden.

Das zentrale Organ zur Bildung von Harnstoff ist die Leber. Hier werden NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen, die zuvor über das Blut in Form von Glutamin und Alanin als freie Aminosäuren von Lunge, Fettgewebe, Darm und Muskeln transportiert wurden, im Harnstoffzyklus gebunden. Der Harnstoff gelangt über das Blut zur Niere und wird dort zum Großteil über den Urin ausgeschieden. Die Niere kann aber auch

$\text{NH}_4^+$ -Ionen aus Glutamin freisetzen und damit den pH-Wert des Urins regulieren sowie eine metabolische Azidose kompensieren.

Die Bedeutung einer effektiven Fixierung und Elimination von  $\text{NH}_4^+$ -Ionen zeigt sich beispielweise bei Leberpathologien wie einer Zirrhose, bei der diese vermehrt anfallen und zu schweren neurotoxischen Folgeschäden führen können. (31, 32)

#### 1.4 Prä- und Probiotika

In Zeiten des stetig wachsenden Bewusstseins für gesunde Ernährung und angemessenes Gesundheitsverhalten nehmen das Interesse und die Bedeutung von Prä- und Probiotika zu.

Nicht-verdauliche Nahrungsbestandteile wie Oligosaccharide, einige Polysaccharide und resistente Stärke, die einen positiven Effekt auf die Darmflora und die Gesundheit des Menschen haben, sind als Präbiotika definiert. Sie fördern das Wachstum bestimmter Bakterien, die zu einer gesunden ausgeglichenen Darmflora beitragen. Außerdem wird die Proteolyse der Mikrobiota gehemmt. Diese bewirkt die Freisetzung von toxischen Metaboliten wie insbesondere  $\text{NH}_3$ , Phenolen und Thiolen. Diese Metabolite stehen in Zusammenhang mit einigen Krankheiten. Beispielsweise sind Phenole an der Pathogenese von Harnblasen- und Darmkarzinomen beteiligt, während  $\text{NH}_3$  die DNA-Synthese in Darmepithelzellen stört und zu einer verkürzten Lebensspanne der Zellen führt. (33, 34)

Unter dem Begriff Probiotikum versteht man eine Menge lebender Mikroorganismen, die sich positiv auf die Prävention und Behandlung von pathologischen Bedingungen im Darm auswirken. Dazu zählen zum Beispiel *Lactobacillus acidophilus* (besser gemeinhin bekannt als LC1) und Bifidobakterien. Sie unterstützen die physiologische Darmfunktion und führen zur Stimulation des Immunsystems. (33–36)

Durch Reduktion der toxischen Metabolite lassen sich Krankheiten wie Leberinsuffizienz und hepatische Enzephalopathie, Niereninsuffizienz und entzündliche Darmerkrankungen günstig beeinflussen. (34)

### 1.4.1 Laktulose und Maisstärke als Präbiotika

Laktulose (LA) ist ein nicht-verdauliches Oligosaccharid, welches bei der Isomerisation von Laktose entsteht. Man findet LA in geringen Mengen in hitzebehandelten Milchprodukten. Wichtiger ist allerdings die synthetische Herstellung im alkalischen Milieu. LA wurde erstmals 1930 nach der Lobry-de-Bruyn-van-Ekenstein-Reaktion hergestellt und wird seit etwa 1950 medizinisch genutzt. (37)

Die  $\beta$ -1,4-glykosidische Bindung kann von den Enzymen des Menschen nicht gespalten werden. Daher passiert LA unverdaut den oberen GIT und wird erst durch die Bakterien des Dickdarms metabolisiert. Dies wirkt sich positiv auf die Gesundheit aus, womit LA als ein Präbiotikum zählt. (37–40)

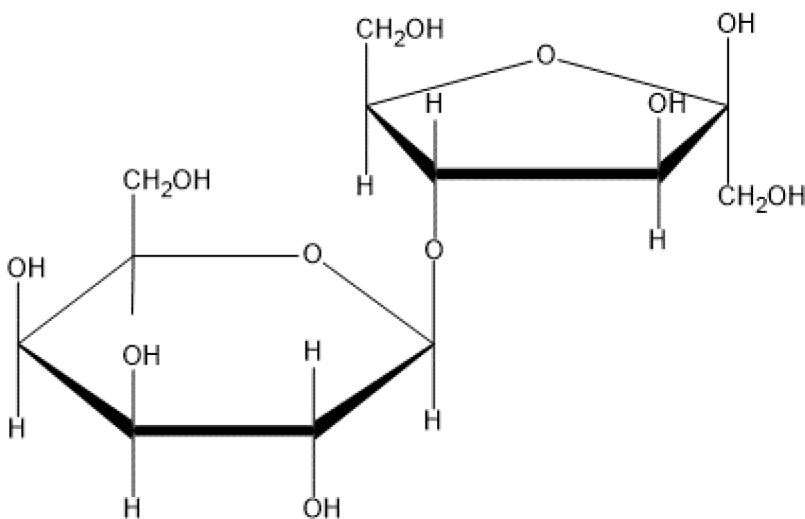


Abbildung 1: Die Strukturformel von Laktulose

Stärke ist ein pflanzliches Polysaccharid und dient als Energiespeicher. Sie besteht aus Glukosemolekülen, die  $\alpha$ -glykosidisch miteinander verknüpft sind. Erfolgt die Bindung  $\alpha$ -1,4-glykosidisch und bildet eine lineare Kette, entsteht Amylose. Beim Amylopektin liegen etwa alle 15 bis 30 Monomere zusätzlich  $\alpha$ -1,6-glykosidische Bindungen vor, die eine baumartige Aufzweigung bedingen. Stärke besteht aus einem Gemisch von Amylose und Amylopektin. Mit steigendem Amyloseanteil nimmt auch die Hydrolyseresistenz zu.

Man unterscheidet drei Arten von Stärke nach ihren chemischen und physiologischen Eigenschaften. Zum einen gibt es schnell verdauliche Stärke, die bereits nach 20 Minuten enzymatisch in Glukosemoleküle aufgespalten wird. Zum anderen ist die langsam verdauliche Stärke zu nennen. Hier dauert der Abbau 20 bis 120 Minuten. Außerdem gibt es resistente Stärke (RS), welche nicht im Dünndarm gespalten werden kann und erst im Kolon durch die Mikrobiota fermentiert wird.

RS hingegen wird weiter in fünf unterschiedliche Typen aufgeteilt. Die Maisstärke (MS) zählt zum RS2-Typ. Damit ist sie in ihrer Struktur auch bei Weiterverarbeitung und Zubereitung des Lebensmittels stabil. RS, und somit auch die in der vorliegenden Arbeit verwendete MS, sind Präbiotika, da sie probiotische Bakterien in ihrer Aktivität und in ihrem Wachstum fördern. (41)

#### **1.4.2 *Lactobacillus casei* – ein Probiotikum**

*Lactobacillus casei* (LC) ist ein grampositives Stäbchenbakterium und kommt in der natürlichen menschlichen Darmflora vor. Als Probiotikum fördert es die Darmgesundheit, wirkt immunmodulierend und anti-inflammatorisch. Deshalb wird LC kommerziell häufig in Form von Beisetzungen in Joghurt oder anderen Milchprodukten vertrieben. (34, 42–44)

### **1.5 Stabile Isotope**

#### **1.5.1 Definition und Biophysik**

Ein Atom besteht aus einem Kern und einer Hülle. Im Atomkern befinden sich Protonen und Neutronen. Ein Element wird über die Anzahl der Protonen definiert, während die Neutronenzahl variieren kann. Da die Einordnung eines Elementes in das Periodensystem der Elemente aufgrund seiner Protonenzahl erfolgt, spricht man bei abweichender Neutronenzahl von Isotopen. Der Begriff leitet sich aus dem Griechischen ab und beschreibt die gleiche (*isos*) Position (*topos*) im Periodensystem der Elemente. Die Massenzahl wiederum wird sowohl durch die Protonen als auch durch Neutronen bestimmt und variiert daher bei den Isotopen eines Elementes. (45)

Man unterscheidet instabile Isotope, die beim Zerfall in ein anderes Element ionisierende Strahlung abgeben, und stabile Isotope, die sich durch fehlenden Zerfall oder eine sehr lange Halbwertszeit auszeichnen. Daher bedingen stabile Isotope keine Strahlenbelastung. (46)

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene stabile Isotope verwendet. Zum einen wurde  $^{13}\text{C}$  genutzt, welches etwa mit einer Häufigkeit von 1,11 % in der Natur vorkommt. In Abhängigkeit von der Nahrung variiert der  $^{13}\text{C}$ -Gehalt allerdings. Sogenannte  $\text{C}_4$ -Pflanzen wie Hirse, Zuckerrohr und Mais weisen einen höheren  $^{13}\text{C}$ -Anteil als  $\text{C}_3$ -Pflanzen wie Kartoffeln und Zuckerrüben auf, weil sie sich im Prozess der photosynthetischen Fixierung von Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) unterscheiden. (13, 46, 47)

Zum anderen kam das stabile Isotop  $^{15}\text{N}$  zum Einsatz. Hier beläuft sich das natürliche Vorkommen auf etwa 0,37 %. (46)

### 1.5.2 Bedeutung und Anwendung

Trotz der Massenunterschiede einzelner Isotope und daraus resultierender geringer Unterschiede in ihren physikalischen, chemischen und biochemischen Eigenschaften und somit ihrer Metabolisierung lassen sich stabile Isotope sehr gut als Tracer einsetzen. Außerdem bieten sie aufgrund von fehlender Strahlenbelastung eine sichere, nicht-invasive Möglichkeit der Diagnostik. (46)

Aufgrund moderner Analysemethoden reicht dazu bereits meist eine geringe Dosis. In der Medizin werden stabile Isotope der Elemente Wasserstoff ( $\text{H}_2$ ), Kohlenstoff (C), Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) und  $\text{N}_2$  vielfältig eingesetzt. Dabei können beispielsweise metabolische Krankheiten wie Phenylketonurie und Fruktoseintoleranz erkannt oder der Umsatz von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren nachvollzogen werden. Über die Markierung eines Tracers mit  $^{15}\text{N}$  erhält man Aufschluss über den Proteinstoffwechsel und die Ammoniakmetabolisierung im Organismus.

#### 1.5.2.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest

Eine wichtige Funktion erfüllen insbesondere die  $^{13}\text{C}$ -Atemtests. Sie ermöglichen beispielsweise die Diagnostik einer *Helicobacter-pylori*-Infektion über einen  $^{13}\text{C}$ -Harnstoff-Atemtest, aber liefern auch Informationen über die OZTZ und



Magenentleerungsstörungen sowie Malabsorptions- und Maldigestionsphänomene. (46)

Eine  $^{13}\text{C}$ -markierte Tracersubstanz wird den Patienten am Beginn des Tests verabreicht. Nach erfolgter Metabolisierung wird das mit dem  $^{13}\text{C}$ -Isotop markierte Kohlenstoffdioxid ( $^{13}\text{CO}_2$ ) über die Blutbahn zur Lunge transportiert und dort abgeatmet. Es werden Atemgasproben in speziell dafür hergestellten Atembeuteln aufgefangen und über die Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie oder Infrarotspektroskopie ausgewertet. Da  $^{13}\text{C}$  auch natürlich vorkommt, muss vor der Tracergabe ein Leerwert bestimmt werden, damit die Messwerte des Testes im Vergleich zu einem sogenannten Baselinewert betrachtet werden können.

## 1.6 Glykosylureide

Glykosylureide (GU) entstehen durch Kondensation von Harnstoff und einem Zucker unter sauren Bedingungen. Markiert man sie mit stabilen Isotopen, lässt sich mit ihrer Hilfe die Funktion des GIT abschätzen. (48, 49)

Beispiele für GU, die in der Diagnostik als Tracer eingesetzt werden, sind neben dem meist verwendeten Laktose- $^{13}\text{C}$ ureid ( $^{13}\text{C}$ -LU) auch das Glukose- bzw. Cellobiose- $^{13}\text{C}$ ureid, was durch Wutzke und Heine et al. 1997 ausführlich untersucht wurde. (50) Die Untersuchungen wurden durch Morrison et al. sechs Jahre später bestätigt. (48) Die Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen die Strukturformeln dieser GU.

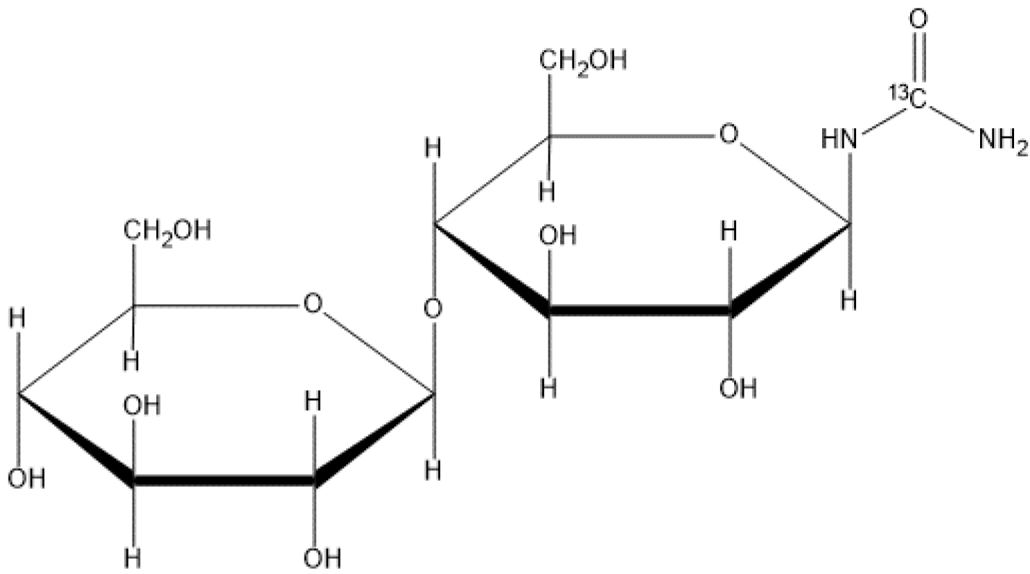


Abbildung 2: Die Strukturformel von Cellobiose-[<sup>13</sup>C]ureid

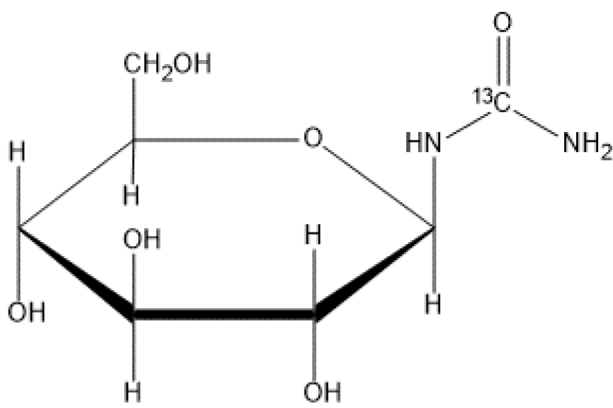


Abbildung 3: Die Strukturformel von Glukose-[<sup>13</sup>C]ureid

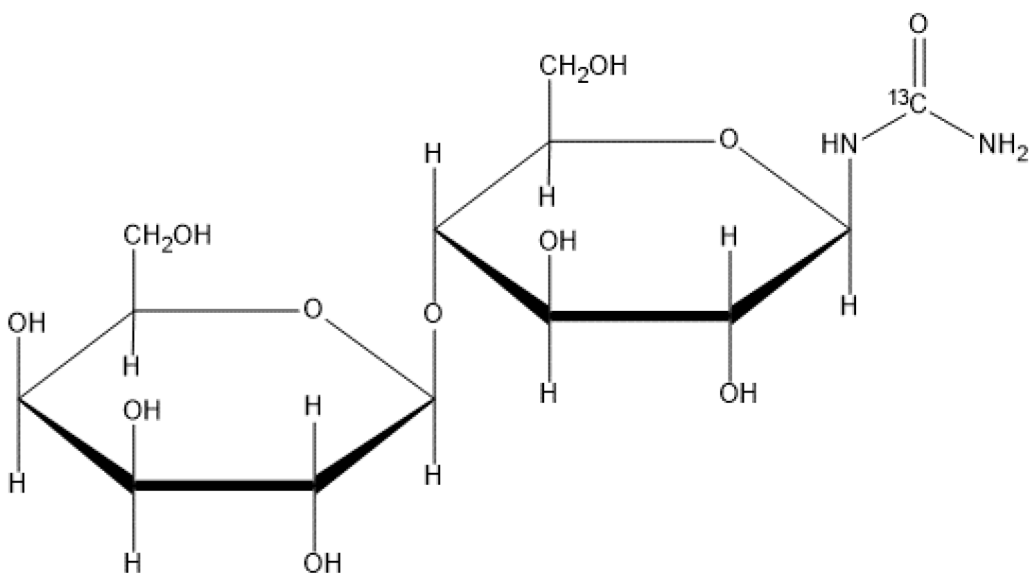


Abbildung 4: Die Strukturformel von Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid

Die Bindung zwischen Zucker- und Harnstoffanteil des GU wird nach Passage des Dünndarms erst im Zökum durch die Glukose-Ureid-Hydrolase von Darmbakterien (*Clostridium innocuum*) gespalten. (49, 51, 52) Dieser Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend.

Nach erfolgter Metabolisierung werden die Stoffwechselprodukte Harnstoff,  $\text{NH}_3$  und  $\text{CO}_2$  renal und fäkal ausgeschieden. Das Gas  $\text{CO}_2$  gelangt außerdem über die Blutbahn zur Lunge und somit in die Ausatemluft. Wurde das GU zuvor mit dem stabilen Isotop  $^{13}\text{C}$  markiert, lässt sich so der Zeitpunkt der Metabolisierung messen, woraus sich die OZTZ ergibt.

In dieser Studie wurde das Laktoseureid mit den stabilen Isotopen  $^{15}\text{N}$  bzw.  $^{13}\text{C}$  markiert (Abbildung 4 und Abbildung 5), wodurch die Stoffwechselprodukte der GU-Metabolisierung in den Exkrementen und dem Atemgas gemessen werden konnten.

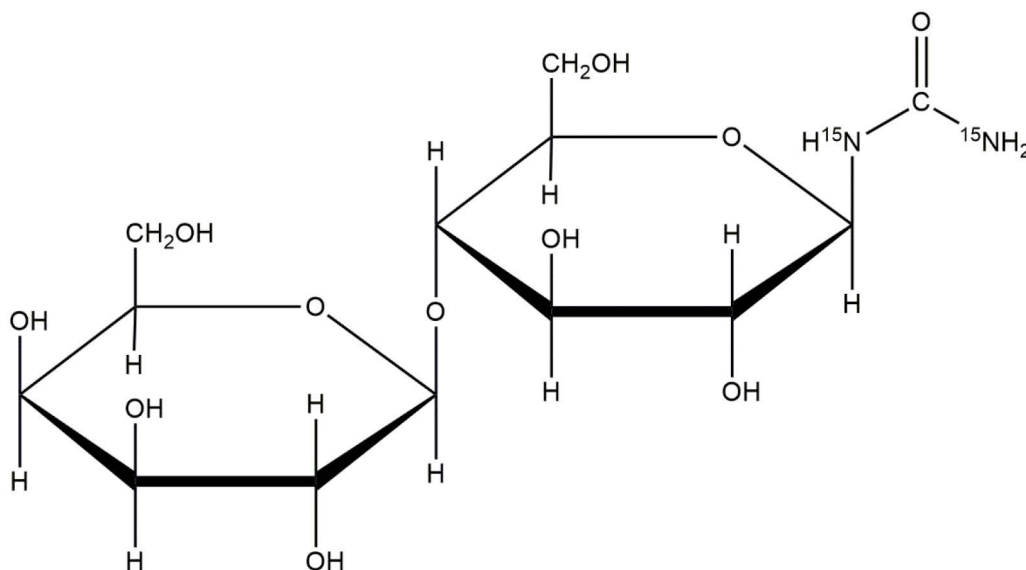


Abbildung 5: Die Strukturformel von Laktose- $^{15}\text{N}_2$ ureid

Durch Gabe von unmarkierten GU lässt sich am Enzym Glukose-Ureid-Hydrolase eine Eigeninduktion vornehmen. Dadurch wird die Metabolisierung gesteigert, was zu eindeutigeren Messergebnissen führt. (49, 50) Hierfür wurde in der vorliegenden Arbeit unmarkiertes Laktoseureid (LU) verwendet (siehe Abbildung 6).

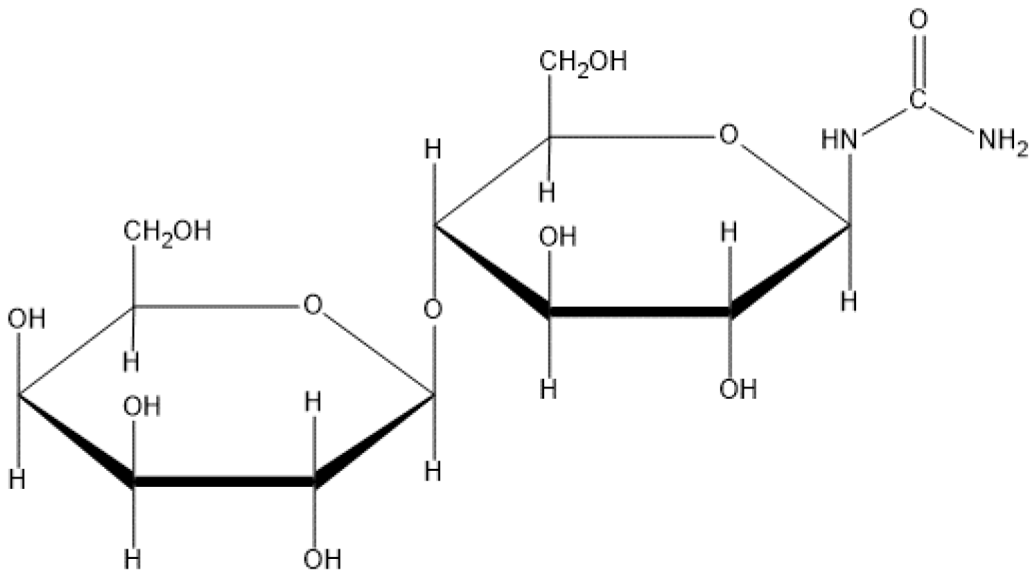


Abbildung 6: Die Strukturformel von Laktoseureid

## 2. Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen unter Supplementation von MS, LA und LC im Vergleich zum Leerversuch (keine zusätzliche Supplementation) durchgeführt.

Ziel war es, Erkenntnisse über den Einfluss dieser zum Teil frei verkäuflichen und im Alltag etablierten Prä- und Probiotika auf den menschlichen Ammoniakstoffwechsel gesunder Probanden zu gewinnen.

Dies ist besonders bei Pathologien von Bedeutung, die eine Anreicherung von Ammoniak im Körper und die damit verbundene Neurotoxizität bedingen. Könnte eine vermehrte Ausscheidung des überschüssigen Ammoniaks über eine simple Einnahme der untersuchten Supplemente gelingen, wäre damit eine supportive Maßnahme für Patienten mit z.B. Leberzirrhose gegeben.

Außerdem war eine mögliche Beeinflussung der OZTZ und der Atemgasexhalation von CH<sub>4</sub> und H<sub>2</sub> von Interesse.

Die angewandte Doppelmarkierung des Laktoseureids mit <sup>13</sup>C und <sup>15</sup>N ermöglichte eine umfangreiche Untersuchung mit einer Vielfalt an Messmethoden wie die <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Atemgasanalyse, die H<sub>2</sub>- und CH<sub>4</sub>-Atemgasanalysen und die <sup>13</sup>C- und <sup>15</sup>N-Isotopenanalyse mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Supplemente

##### 3.1.1 Maisstärke

Die Hi-Maize®260 Maisstärke, High Amylose Maize 260, kam von der Firma Ingredion Germany GmbH, Hamburg. Sie zeichnet sich durch einen hohen Amyloseanteil aus, der durchschnittlich etwa 70 % der Trockenmasse beträgt, und zählt zu den RS vom Typ 2. Ihre Struktur bleibt auch bei Zubereitung und Verarbeitung von Nahrungsmitteln stabil. (41, 53, 54)

Zehn Gramm der Hi-Maize®260 entsprachen einer Portion. Drei solcher Portionen wurden über zehn Tage täglich zu den Mahlzeiten zu sich genommen. Dazu wurde eine geringe Menge Leitungswasser hinzugefügt, um die Einnahme zu erleichtern.

##### 3.1.2 Laktulose

Bei der Durchführung der Studie wurde Lactulose-ratiopharm®-Sirup verwendet, welcher von der Merckle GmbH, Blaubeuren, hergestellt wurde.

Einhundert Milliliter Sirup enthalten 66,7 g LA. Sonstige Bestandteile sind gereinigtes Wasser sowie herstellungsbedingt Fruktose, Galaktose und Laktose (bis zu 17 g verdauliche Kohlenhydrate/100 ml Sirup).

Die Probanden nahmen über zehn Tage dreimal täglich zu den Mahlzeiten je 15 ml Sirup zu sich, was etwa 10 g LA entspricht. (55)

##### 3.1.3 *Lactobacillus casei*

Zur Einnahme wurde ein fettarmer Joghurt mit *L. casei* der Marke „GUT & GÜNSTIG“ mit 1,8 % Fettanteil verwendet. Eine Portion entsprach 150 g. Davon waren durchschnittlich 2,7 g Fett (1,8 g/100 g), 9,2 g Kohlenhydrate (6,1 g/100 g) und 7,7 g Eiweiß (5,1 g/100 g). Der Brennwert einer Portion betrug 94 kcal (63 kcal/100 g). (56)

Die Studienteilnehmer konsumierten zum entsprechenden Zeitpunkt im Studienverlauf über zehn Tage drei Portionen täglich zu den Mahlzeiten.

### 3.2 Tracer und Induktionssubstanz

Als Tracersubstanz wurde sowohl  $^{13}\text{C}$ -LU als auch  $^{15}\text{N}$ -markiertes Laktoseureid ( $^{15}\text{N}$ -LU) eingesetzt (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Die Synthese erfolgte im Forschungslabor der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock. Hierzu wurde das Syntheseverfahren nach Schoorl von 1903, später modifiziert nach Hoffmann (1931) und Wutzke et al. (1997), verwendet. (50, 51) Hierbei wurden zunächst 50 g Laktose in 100 ml Aqua dest. und 25 g Urea- $^{13}\text{C}$  bzw. Urea- $^{15}\text{N}_2$  (Campro Scientific, Berlin) in 25 ml Aqua dest. im  $90\text{ }^\circ\text{C}$  warmen Wasserbad gelöst und zusammengeführt. Anschließend erfolgte die Einstellung des pH-Wertes auf 1,6 mit HCl bei einer Verweildauer von acht Tagen im Wasserbad bei  $42\text{ }^\circ\text{C}$ . Daraufhin begann die Kühlung bei Lagerung im Kühlschrank. Nach erfolgter Auskristallisierung konnte der Überstand vom Bodensatz getrennt werden, welcher getrocknet und eingewogen wurde. Zum Entfernen von freiem Harnstoff erfolgte die dreimalige Umkristallisierung mit Wasser und Ethanol mit anschließender Reinheitsprüfung im Zentrallabor.

Zur Induktion wurde LU (siehe Abbildung 6) verwendet. Dieses wurde ebenfalls in der Rostocker Universitäts-Kinder- und Jugendklinik hergestellt. Hierbei wurde das oben beschriebene Verfahren verwendet, wobei der Harnstoff und der Kohlenstoff unmarkiert blieben. Die sogenannte Induktion (pre-dosing) konnte übereinstimmend in diversen Studien empirisch nachgewiesen werden, ohne das Enzym direkt zu isolieren. (50, 52, 57)

### 3.3 Studienteilnehmer

Die Studie wurde mit 25 gesunden Erwachsenen durchgeführt, die zwischen 20 und 54 Jahre alt waren (Mittelwert 27,2 Jahre). Davon waren 18 Teilnehmer weiblich (w) und sieben Teilnehmer männlich (m). Deren Body-Mass-Index (BMI) lag zwischen  $18,8$  und  $38,7\text{ kg/m}^2$  und betrug im Mittel  $25,5\text{ kg/m}^2$ .

Fünfzehn Teilnehmer waren normalgewichtig, lagen also definitionsgemäß mit ihrem BMI im Bereich zwischen  $18,5$  und  $24,9\text{ kg/m}^2$ , während zehn Teilnehmer Übergewicht aufwiesen. Davon fanden sich sechs Teilnehmer im präadipösen

Bereich (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>). Adipositas Grad 1 (BMI 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) wies ein Teilnehmer auf. Adipositas Grad 2 (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) zeigten drei Studienteilnehmer. Das Körpergewicht (KG) der Versuchsteilnehmer war anamnestisch in den Monaten vor der Studie und während ihrer Durchführung annähernd stabil.

Ebenso wurde eine moderate körperliche Aktivität über die Versuchsdauer beibehalten, wobei kein Leistungssport betrieben wurde.

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurde darauf geachtet, dass diese nicht regelmäßig Medikamente einnahmen, die den GIT beeinflussen. Eine antibiotische Therapie lag bis zu zwei Monate vor Studienbeginn und während der Durchführung nicht vor.

Außerdem waren bei den Teilnehmern keine Erkrankungen des GIT bekannt. Akute andere Erkrankungen lagen ebenso nicht vor.



Tabelle 1: Die Studienteilnehmer und deren Eigenschaften

<b>Geschlecht</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Körpergröße [m]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	<b>Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]</b>
m	23	1,85	120,0	35,1	2,48
m	28	1,92	102,0	27,7	2,33
m	27	1,73	72,0	24,1	1,86
m	48	1,91	95,0	26,0	2,25
m	27	2,00	93,0	23,3	2,27
m	22	1,96	103,0	26,8	2,37
m	24	1,82	76,0	22,9	1,96
w	25	1,72	73,0	24,7	1,87
w	24	1,65	54,0	19,8	1,57
w	25	1,80	106,0	32,7	2,30
w	23	1,69	102,0	35,7	2,19
w	21	1,70	74,0	25,6	1,87
w	20	1,72	64,5	21,6	1,76
w	32	1,58	47,0	18,8	1,44
w	22	1,72	70,0	23,7	1,83
w	23	1,65	75,0	27,5	1,85
w	21	1,70	86,0	29,8	2,02
w	23	1,77	66,6	21,3	1,81
w	28	1,64	104,0	38,7	2,18
w	22	1,68	64,0	22,7	1,73
w	23	1,65	58,0	21,3	1,63
w	47	1,74	61,0	20,1	1,72
w	22	1,72	70,0	23,7	1,83
w	25	1,64	62,0	23,1	1,68
w	54	1,58	54,0	21,6	1,54

### 3.4 Studiendesign

#### 3.4.1 Ablauf

Die Studie gliederte sich in vier Phasen, wobei die erste einem Leerversuch ohne zusätzliche Supplementation entsprach. Die verbliebenen drei Phasen unterschieden sich in der Gabe des Supplementes LA, LC oder MS.

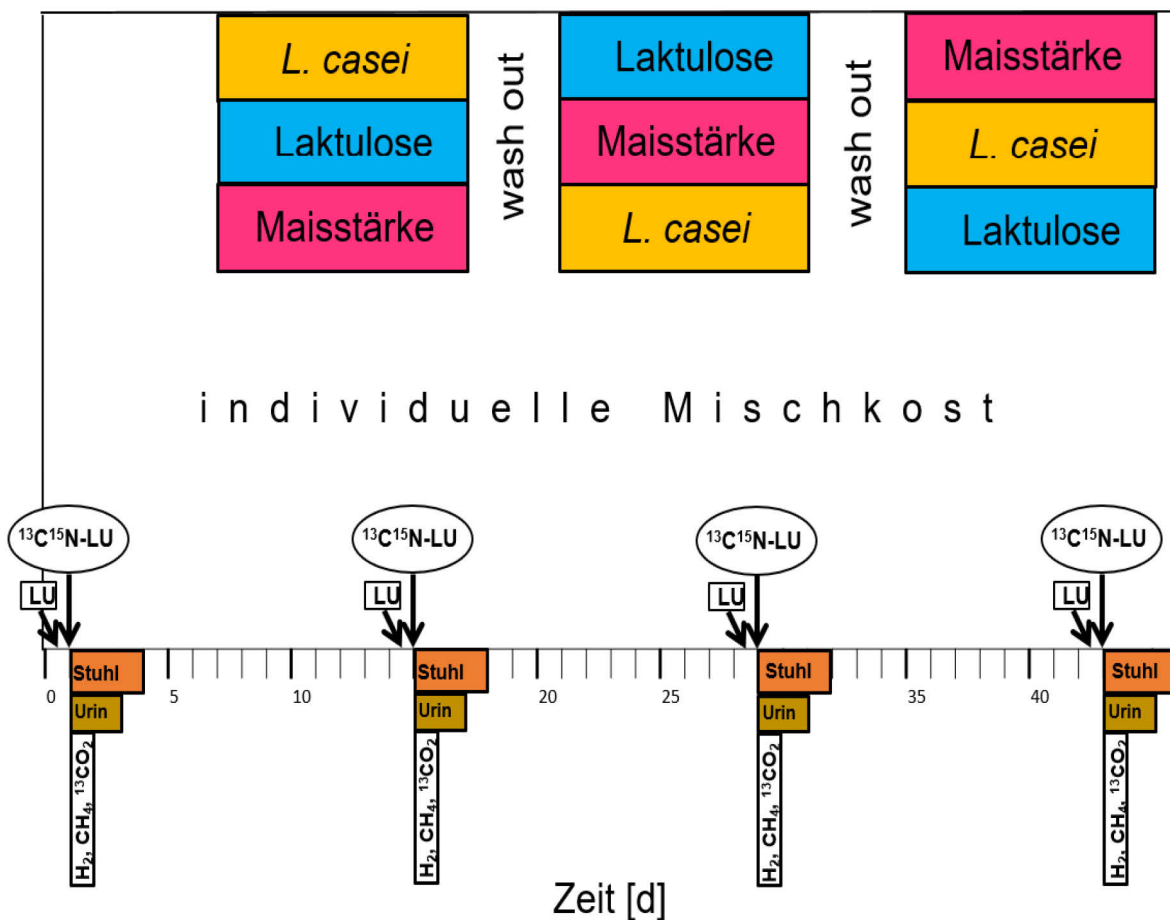


Abbildung 7: Der Studienablauf

Alle Teilnehmer begannen mit dem Leerversuch. Die Reihenfolge der sich anschließenden Phasen wurde zufällig gewählt, wobei jeder Teilnehmer nacheinander alle Phasen durchlief.

Die Teilnehmer behielten während der Studie ihre üblichen Ess- und Lebensgewohnheiten bei (individualisierte Mischkost). Lediglich am ersten Messtag einer Phase gab es standardisierte Kost.

An den Messtagen inklusive des Tages der Induktion wurde kein Alkohol konsumiert.

Der Leerversuch begann mit der Induktion mit LU von 200 mg jeweils um 12, 16 und 20 Uhr am Tag 1 der Studie.

Die Probanden waren angehalten, je nach individueller Stuhlfrequenz vor Beginn der Messung (zweiter Studientag um 8 Uhr) eine Stuhlprobe zu gewinnen, die als Leerwert diente. Dies konnte dementsprechend schon an oder sogar vor Tag 1 geschehen. Es wurde aber stets die Probe berücksichtigt, die zuletzt vor Messbeginn gewonnen wurde.

Am ersten Messtag wurde um 7.45 Uhr der Leerwert der Atem- sowie Urinprobe gewonnen. Es schloss sich die Tracereinnahme von  $^{13}\text{C}$ -LU bzw.  $^{15}\text{N}$ -LU um 8 Uhr an. Für  $^{13}\text{C}$ -LU wurde die Standarddosierung der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock von 500 mg verwendet, was einer Isotopenmasse von 15,78 mg  $^{13}\text{C}$  entsprach. Das  $^{15}\text{N}$ -LU wurde gewichtsadaptiert dosiert. Hierbei waren 5,7 mg/kg KG zu berücksichtigen. Dies entsprach einer Dosierung von 0,4 mg  $^{15}\text{N}$ /kg KG. Dazu gab es ein standardisiertes Frühstück, welches ein Weizenbrötchen, belegt mit einer Scheibe Käse und einer Scheibe Schinken, sowie 300 ml ungesüßten Früchtetee enthielt.

Die nächste Atemprobe wurde um 8.30 Uhr gewonnen. Dies setzte sich in halbstündlichen Abstand bis 18 Uhr fort. Anschließend folgte eine stündliche Gewinnung von Atemproben bis einschließlich 22 Uhr.

Vom Urin wurde sowohl zu bestimmten Messpunkten (10, 12, 14, 16, 20, 24 Uhr), als auch bei jeder weiteren Harnausscheidung eine Probe gewonnen. So wurde kein Urin ungemessen verworfen.

Die Stuhlproben wurden ad libitum gewonnen.

Um 12 Uhr erhielten die Studienteilnehmer ein standardisiertes Mittagessen in Form einer Dose Ravioli.

Als Getränke zwischen den standardisierten Mahlzeiten war ausschließlich Wasser gestattet.

Ab dem Abendessen gingen die Teilnehmer wieder ihrer gewohnten individuellen Ernährung nach.

Am zweiten Messtag wurde um 8 Uhr, also 24 Stunden nach Tracereinnahme, eine Urinprobe gewonnen. Anschließend erfolgte neben der Stuhl- nun auch die Uringewinnung ad libitum.

An Tag 4 der Studie (entspricht dem dritten Messtag) war nach 48 Stunden nach Tracereinnahme erneut um 8 Uhr eine Urinprobe gefordert. Anschließend musste kein Harn mehr gesammelt werden.

Stuhl wurde an Tag 4 bis 24 Uhr weiter ad libitum gewonnen.

Damit war die erste Messphase und gleichzeitig der Leerversuch beendet. Es schloss sich eine dreitägige Wash-out-Phase an.

An Tag 8 der Studie begannen die Teilnehmer mit der Einnahme eines der Supplemente (15 ml LA, 1 Becher LC-Joghurt oder 10 g MS) dreimal täglich zu den Mahlzeiten für zehn Tage.

Es schloss sich die nächste Messphase an, die wie im Leerversuch beschrieben durchgeführt wurde. Lediglich der zusätzliche Konsum der Supplemente während der Messtage mit standardisierter Kost stellte einen Unterschied dar.

Es schloss sich erneut die dreitägige Wash-out-Phase an.

An Tag 22 begann die dritte Phase mit Gabe des zweiten Supplementes, die genau wie Phase 2 durchgeführt wurde.

Nach dem erneuten Wash-out begann Phase 4 mit dem noch verbleibenden Supplement in gewohntem Ablauf an Tag 36.

Die Studie endete für den Teilnehmer mit dem letzten Messtag der vierten Phase (Tag 46).

### 3.4.2 Probengewinnung

Zur Gewinnung des Materials für die Atemgasproben wurden Atembeutel und Mundstücke der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH, Leipzig, verwendet. Der Studienteilnehmer atmete vollständig aus, um anschließend tief einzuatmen. Dann hielt er die Luft für einige Sekunden an, damit sich das CO<sub>2</sub> in der Luft anreichern konnte. Daraufhin wurde beim Exspirieren der erste Teil der Ausatemluft verworfen, weil diese als Totraumvolumen, wie die in der Trachea befindliche Luft, nicht am Gasaustausch teilnimmt. Die verbleibende Ausatemluft wurde über das Mundstück in den Atembeutel geleitet und dieser sofort mit einem Stopfen verschlossen, sodass kein Gas entweichen konnte. Der Studienteilnehmer befüllte zu einem Messzeitpunkt zwei Atembeutel nach dem gleichen Prinzip direkt aufeinanderfolgend.

Die Urinproben wurden gewonnen, indem der gesamte Urin des Studienteilnehmers zunächst in einem großen Messbecher aufgefangen wurde. Durch Umfüllen in einen kleineren, genaueren Messzylinder wurde das exakte Volumen ermittelt und dem Messzeitpunkt entsprechend notiert. Vom Urin wurden etwa 30 bis 40 ml in ein Urinprobenröhrchen, welches mit zehn Tropfen 1-normaler HCl versetzt war, gegeben und anschließend beschriftet bei -20 °C tiefgefroren. Der Resturin im Messzylinder konnte entsorgt werden. Die Salzsäurezusatzung zum Urin erfolgte, um einen sicheren pH-Wert im sauren Milieu zu erreichen. Hierdurch sollte ein Ausgasen von Ammoniak und somit ein Entweichen aus der Probe verhindert werden.

Zum Auffangen des Stuhls wurden einheitliche Plastiktüten verwendet. Die Tüte wurde anschließend samt Inhalt auf eine herkömmliche genormte Küchenwaage gelegt, die den Teilnehmern bereitgestellt wurde. Die Masse notierte man entsprechend dem Messzeitpunkt. Das Eigengewicht der Tüte wurde später bei der Auswertung abgezogen.

Die Stuhlmenge musste danach manuell homogenisiert werden, indem der Studienteilnehmer sie durch die Tüte hindurch einige Zeit knetete, um

Konsistenzunterschiede auszugleichen und bei der anschließenden Probenentnahme einen möglichst repräsentativen Anteil zu gewinnen.

Aus der homogenisierten Masse wurde ein geringer Teil über einen kleinen am Deckel verankerten Löffel in das Probenröhrchen überführt. Beschriftet wurde die Stuhlprobe bei  $-20\text{ °C}$  tiefgefroren. Der Rest wurde verworfen.

### 3.5 Analytische Verfahren

#### 3.5.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalyse

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Untersuchung der Isotopenverhältnisse von  $^{13}\text{CO}_2$  (stabiles Isotop) und  $^{12}\text{CO}_2$  in den Atemproben die nicht-dispersive Infrarotspektroskopie (NDIRS) genutzt. Dazu wurde ein Analysator FANci2<sup>®</sup> der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH, Leipzig, herangezogen.

Hierbei beruht die Messung auf der Resonanzabsorption gasspezifischer Schwingungsrotationsbanden der verschiedenen Gasmoleküle im Spektralbereich von  $2,5\text{ }\mu\text{m}$  bis  $8\text{ }\mu\text{m}$  Wellenlänge (mittlerer Infrarotbereich). Die verschiedenen Gase bilden hier jeweils spezifische Banden, die ähnlich wie ein Fingerabdruck die genaue Zuordnung ermöglichen. So lassen sich auch die Isotope  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  voneinander unterscheiden.

Mit einem Infrarotstrahler wird eine breitbandige Infrarotstrahlung erzeugt. Diese wird als Strahlenbündel mit Hilfe eines Blendrades in eine Messküvette gesandt, die aus Mess- und Vergleichskammer besteht. Die Vergleichskammer ist mit  $\text{N}_2$  gefüllt. Dieses Gas absorbiert die Infrarotstrahlung nicht. Beide Kammern werden abwechselnd vom Strahlenbündel durchleuchtet. Dieses trifft hinter den Kammern in modulierter Form auf die Infrarotdetektoren für  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$ , die wiederum als Zweischicht-Durchstrahldetektoren aus einer vorderen und einer hinteren Kammer bestehen. Sie sind mit der zu messenden isotopenreinen Gaskomponente befüllt.

In der Messkammer befindet sich das zu messende Gas einer Atemprobe, welches die Infrarotstrahlung abschwächt. Trifft das abgeschwächte Strahlenbündel in die vordere Kammer des Detektors, entsteht ein Ungleichgewicht zwischen dem Mess- und dem Vergleichsstrahl. Daraus resultiert eine Energiedifferenz in Form einer

Temperaturänderung, die eine Druckschwankung in der vorderen Kammer bewirkt. Diese lenkt eine Metallmembran gegenüber einer festen Elektrode im Membrankondensator aus. Aus der damit verbundenen Kapazitätsänderung folgt das auswertbare elektrische Messsignal.

Es besteht eine Querempfindlichkeit von  $^{13}\text{CO}_2$  gegenüber  $^{12}\text{CO}_2$ , weil sich die Absorptionsbanden im infraroten Spektrum zum Teil überlappen. Um diese Querempfindlichkeit zu reduzieren, wird dem  $^{13}\text{CO}_2$ -Detektor ein  $^{12}\text{CO}_2$ -Filter vorgeschaltet. Außerdem verfügt das Gerät über eine interne elektronische Querempfindlichkeitskorrektur, sodass zwischen  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  unterschieden werden kann.

Äußere Einflüsse der Umgebungsluft und -temperatur werden durch ein luftdichtes Gehäuse um das Messmodul und eine konstante Temperaturregulation auf  $50\text{ }^\circ\text{C}$  vermieden. (58)

Die Atemgasproben werden in der eingegebenen Reihenfolge an die dafür vorgesehenen Ports des Gerätes eingesteckt. Es erfolgt die Messung und anschließend tabellarische und grafische Darstellung.

Die von den Probanden über den Tracer aufgenommenen  $^{13}\text{C}$ -Isotope wurden in Form von  $^{13}\text{CO}_2$  ausgeatmet und daher messbar. Da das Isotopenverhältnis der Probe von  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  nur gering vom natürlichen Isotopenverhältnis abweicht, beschreibt man die relative Abweichung im Vergleich zu einem festgelegten Standard. Hier findet der PDB-Standard Anwendung, welcher  $0,0112372$  beträgt. (59)

Der Deltawert  $\delta^{13}\text{C}$  ergab sich aus:

$$\delta^{13}\text{C} = 1000 \times \frac{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{Probe}} - (^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{Standard}}}{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{Standard}}}$$

Der Deltawert der ersten Atemgasprobe entspricht dem Leerwert und so genanntem Baselinewert, da die Probenentnahme unmittelbar vor der Tracerapplikation

erfolgte. Er wurde von allen Messwerten nach der Tracerapplikation subtrahiert. Daraus ergab sich dann das delta over baseline (DOB), angegeben in ‰.

Zur Berechnung wurden die von Brösicke und Radke et al. beschriebenen Formeln herangezogen. (59, 60)

Der kumulative <sup>13</sup>C-Deltawert ( $\Delta\delta^{13}C_{cum}$ ) berechnete sich wie folgt:

$$\Delta\delta^{13}C_{cum} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} (\Delta\delta^{13}C_{t_{i-1}} + \Delta\delta^{13}C_{t_i}) \times (t_i - t_{i-1})$$

Die prozentuale kumulative <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Exhalation ( $pk^{13}CO_2\text{-Exh}$ ) ist der Anteil des <sup>13</sup>C, der von der durch den Tracer zugeführten Dosis in der Ausatemluft messbar war:

$$pk^{13}CO_2 - \text{Exhalation} = \frac{CO_2PR \times \Delta\delta^{13}C_{cum} \times (^{13}C/^{12}C)_{Standard} \times KOF}{10 \times D}$$

Hierbei flossen die angenommene endogene CO<sub>2</sub>-Produktionsrate (CO<sub>2</sub>PR = 300 mmol/m<sup>2</sup>/h), der  $\Delta\delta^{13}C_{cum}$ , das Isotopenverhältnis des Standardgases ( $R_{STD} = \frac{^{13}CO_2}{^{12}CO_2} = 0,01124$ ), die Körperoberfläche (KOF) und die Tracerdosis (D) in mmol ein. (54, 61)

### 3.5.2 Wasserstoff- und Methan-Atemgasanalysen

Die Messung der Gaskonzentrationen von H<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> erfolgte mithilfe des Quin Tron Breath Tracker SC™ der Firma Campro Scientific GmbH, Berlin, Germany.

Vor jeder Messung erfolgte die erneute Eichung des Gerätes.

Die Atemproben wurden über eine Probentrockenröhre in das Gerät injiziert.

Innerhalb des Gerätes gab es eine Korrekturfunktion zum Ausgleich eventueller Verunreinigung mit Raumluft. Hierzu wurde die CO<sub>2</sub>-Konzentration ermittelt, welche in der Ausatemluft im Vergleich zu Raumluft deutlich erhöht ist. War diese zu



niedrig, griff ein entsprechender Korrekturfaktor. Dieser fand äquivalent bei den gemessenen H<sub>2</sub>- und CH<sub>4</sub>-Werten Anwendung.

Der Korrekturfaktor berechnete sich aus:

$$Faktor = \frac{\text{Atemluft CO}_2 \text{ Konzentration}}{\text{Atemproben CO}_2 \text{ Konzentration}} \quad (62)$$

### 3.5.3 <sup>13</sup>C- und <sup>15</sup>N-Isotopenanalyse mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie

Mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie wurden die <sup>13</sup>C- und <sup>15</sup>N-Konzentrationen der Stuhl- und Urinproben im Tracer-Mass 20-20™ der Firma SerCon, Crewe, UK, mit dem CF-IRMS-Verfahren (Continuous flow-isotope ratio mass spectrometry) bestimmt.

Hierbei erfolgt die Differenzierung der unterschiedlichen Stoffe anhand ihrer unterschiedlichen Masse-zu-Ladungsverhältnissen bereits bei sehr geringen Materialmengen. Isotope werden aufgrund ihrer Massenunterschiede in einem Massenspektrum voneinander getrennt.

Die festen Proben werden vor der massenspektrometrischen Analyse bei 900 °C im Verbrennungsofen des Elementaranalysators (solid liquid) SL™ (SerCon, Crewe, UK) zu CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O verbrannt.

Das Probenmaterial gelangt nach dem Befüllen des Gerätes in eine Vakuumkammer und wird hier ionisiert. Bei einer angelegten Spannung werden die Ionen (CO<sub>2</sub><sup>+</sup>, N<sub>2</sub><sup>+</sup>) auf eine bestimmte Geschwindigkeit beschleunigt, die wiederum von der Masse und der Ladung des Ions abhängt. Es erfolgt die Fokussierung der Ionen zu einem Strahl mithilfe eines elektromagnetischen Linsensystems. Dieser wird in ein Magnetfeld geleitet und hier abhängig von Geschwindigkeit und Ladung der Ionen ausgelenkt. Somit ergeben sich spezifische Kurvenverläufe für verschiedene chemische Elemente, die so charakterisiert werden können.

Durch Kollektoren wird die Auftrennung der Ionen nach ihrer Masse als Signal mit unterschiedlichen Intensitäten messbar. (63)

Die Stuhlproben wurden vor der Messung bei Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wurden etwa 7 mg auf ein dünnes Zinnplättchen eingewogen und unter einer Wärmelampe getrocknet, gefaltet und zu kleinen Kugel gerollt. Diese Kugeln wurden dann der massenspektrometrischen Messung der  $^{15}\text{N}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Häufigkeit zugeführt. Hierbei erfolgte stets eine Doppelbestimmung derselben Probe.

Die absolute fäkale  $^{13}\text{C}$ -Exkretion berechnete sich hierbei wie folgt:

$$^{13}\text{C}[mg] = \frac{13 \times a' \times c_c \times m[g]}{1200 + a}$$

Hierbei beschreibt 13 die Ordnungszahl des Kohlenstoffisotops,  $c_c$  die Kohlenstoffkonzentration der Probe, 1200 das 100-fache Molekulargewicht des Kohlenstoffes,  $a'$  den  $^{13}\text{C}$ -Atom-%-exzess ( $^{13}\text{C}[\text{At.}\%-\text{exz.}]$ ) sowie  $a$  den  $^{13}\text{C}[\text{At.}\%]$  zuzüglich der natürlichen Häufigkeit von  $^{13}\text{C}$  (insgesamt  $^{13}\text{C}$ -Atom-%). Die Masse  $m$  der Stuhlprobe ging in  $g$  in die Gleichung ein.

Analog berechnete sich die absolute fäkale  $^{15}\text{N}$ -Exkretion:

$$^{15}\text{N}[mg] = \frac{15 \times b' \times c_N \times m[g]}{1400 + b}$$

Hierbei abweichend stand  $b$  für  $^{15}\text{N}[\text{At.}\%]$ ,  $b'$  für  $^{15}\text{N}[\text{At.}\%-\text{exz.}]$ , 15 für die Ordnungszahl des Stickstoffs, 1400 für das 100-fache Molekulargewicht des Stickstoffs und  $c_N$  für die Probenstickstoffkonzentration.

Die prozentuale Ausscheidung ergab sich aus dem Verhältnis der absoluten vorhandenen Isotopenmenge und der durch den Tracer applizierten Menge des Isotops. (64)

Die Harnproben wurden ebenfalls vor der Messung aufgetaut. 25  $\mu\text{l}$  Urin wurden auf einem Zinnplättchen auf einer Wärmeplatte bei 50 °C getrocknet und anschließend

gefaltet und zu Kugeln gerollt. Die massenspektrometrische Messung erfolgte analog zur Stuhlprobenmessung.

Die Berechnungen erfolgten wie die der Stuhlproben. Hierbei wurde lediglich die Masse  $m$  durch das Volumen  $V$  in ml ersetzt.

Des Weiteren wurden für die Urinproben der ersten 24 Stunden nach Tracereinnahme Ammoniaktitrationen zur massenspektrometrischen Bestimmung durchgeführt. Hierzu wurden 5 ml Urin einer Probe in einen Erlenmeyerkolben pipettiert. In den Stopfenbehälter wurde 1 ml Borsäure eingefüllt. Nachdem 5 ml Kaliumcarbonat ( $K_2CO_3$ ) dem Urin unter Schwenken hinzugefügt waren, wurde das Gefäß verschlossen. Nach mindestens 22 Stunden wurde das nun farblose Ammoniumtriborat ( $NH_4H_2BO_3$ ) in eine Abdampfschale überführt. Hier erfolgte anschließend die Titration mit 0,1-molarer HCl bis zum Farbumschlag. Auch hier erfolgte zur Kontrolle stets eine Doppelbestimmung derselben Probe. Anschließend wurde erneut HCl hinzugegeben. Die Abdampfschalen kamen zum Trocknen auf eine Wärmeplatte. Das verbliebene Ammoniumchlorid ( $NH_4Cl$ ) wurde anschließend mit einer nach Titrationswert individuellen Aqua-dest.-Menge gelöst und 100  $\mu$ l Suspension auf Zinnplättchen pipettiert und auf der Wärmeplatte getrocknet, gefaltet und zu Kugeln gerollt. So wurden sie der massenspektrometrischen Messung der  $^{15}N$ -Konzentration im vorliegenden  $NH_3$  zugeführt.

#### **3.5.4 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde in der vorliegenden Arbeit das von der Universität Rostock zur Verfügung gestellte Programm IBM SPSS Statistics 20 verwendet. Es erfolgte die Ermittlung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (STD). Die Werte wurden mittels Shapiro-Wilk-Test bei geringer Teilnehmerzahl auf Normalverteilung geprüft. Bei vorliegender Normalverteilung kam zur Signifikanzprüfung bei zwei verbundenen Stichproben der t-Test zur Anwendung. Lag keine Normalverteilung vor, kam bei zwei verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, kurz Wilcoxon-Test, zum Einsatz. Das Signifikanzniveau betrug  $p = 0,05$ .

Die Diagramme und Abbildungen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und ChemDraw Ultra, Version 11.0.1 Cambridgesoft, erstellt.

In die statistische Auswertung gingen alle nach der Versuchsdurchführung konform gewonnenen Messergebnisse der Versuchsteilnehmer ein. Werte unter Angabe fehlerhafter Messungen wurden verworfen. Bei Abbruch einer Versuchsreihe wegen z.B. unerwünschter Nebenwirkungen der Laktulose konnten keine Ergebnisse berücksichtigt werden. Daraus resultiert in den einzelnen Auswertungen eine abweichende Teilnehmerzahl N.

Aufgrund der Machbarkeit der Studie bzw. der begrenzten Anzahl von Probanden wurde auf eine Poweranalyse verzichtet.

### **3.6 Ethikvotum**

Nach Vorlage bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock erhielt die Studie bei einem positiven Votum die Registriernummer II HV 11/2006.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Orozökale Transitzeiten

Zur Ermittlung der OZTZ wurde die  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalyse verwendet. Hierbei wurden negative Messergebnisse aufgrund der natürlichen Schwankungen im  $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt der Ausatemluft dem Leerwert gleichgesetzt, da eine negative Exhalation nicht möglich ist.

Als OZTZ wurde in dieser Studie der Zeitraum von der Einnahme des Tracers bis zum Erreichen einer DOB von mindestens 2 ‰ erfasst.

In der Abbildung 8 sind die MW der OZTZ der einzelnen Studienabschnitte grafisch dargestellt.

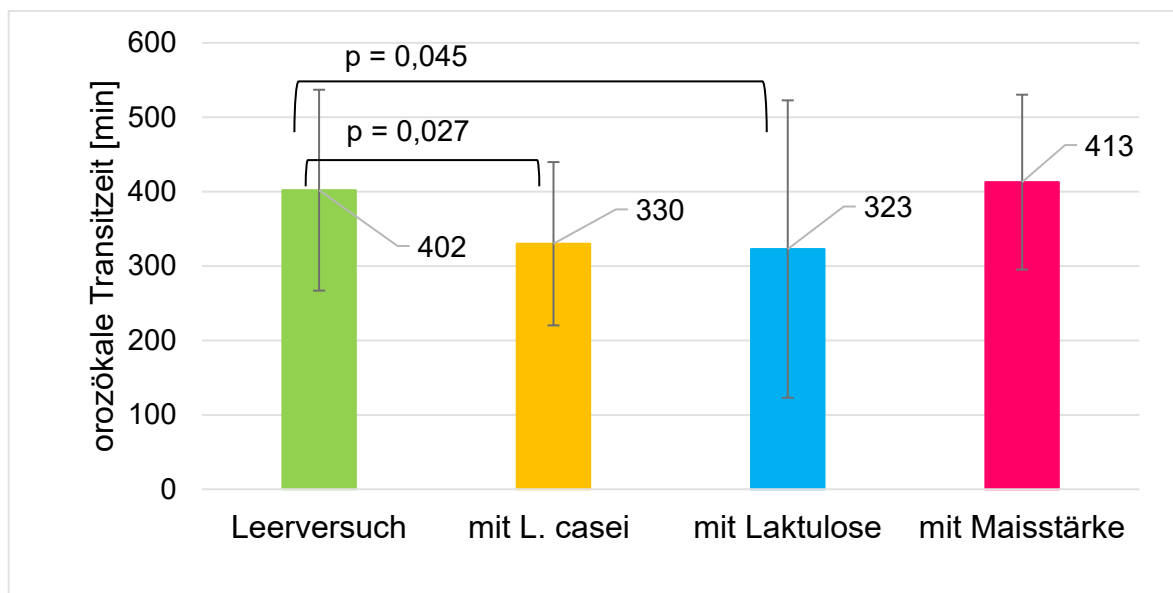


Abbildung 8: Die oroökale Transitzeit nach Einnahme von Laktose- $^{13}\text{C}$ ureid im Leerversuch und nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke

Es zeigt sich im Leerversuch eine OZTZ von 402 Minuten bei einer STD von 135 Minuten.

Im Vergleich dazu war die OZTZ von der Messreihe mit LC (MW 330 Minuten und STD 110 Minuten) deutlich verkürzt. Bei einer Teilnehmerzahl von  $N = 24$  zeigte sich eine signifikante Abweichung von  $p = 0,027$  ( $p < 0,05$ ).

Nach Gabe von LA konnte bei einer Probandenzahl von  $N = 21$  ebenfalls eine signifikant verkürzte OZTZ gemessen werden (MW 323 Minuten und STD 200 Minuten,  $p = 0,045$ ).

Abweichend dazu zeigte sich nach der Supplementation von MS keine signifikante Änderung der OZTZ (MW 413 Minuten, STD 118 Minuten,  $p = 0,431$ ,  $N = 25$ ).

Ein Vergleich der Messreihen mit LC und LA ergab hingegen bei 20 paarigen Messwerten keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,702$ ).

## 4.2 Wasserstoffexhalation

Die Abbildung 9 stellt die MW der über sechs Stunden erhobenen Messwerte der Wasserstoffexhalation nach Supplementation von LC, LA und MS zu 13 Messzeitpunkten als Kurven dar.

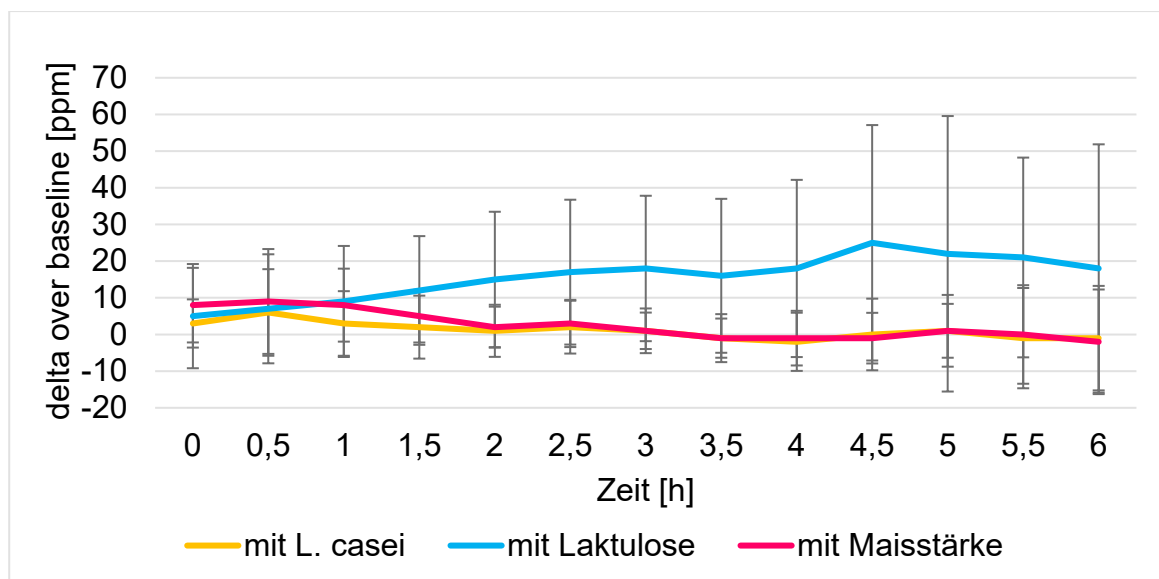


Abbildung 9: Die Kinetik der Wasserstoffexhalation über einen Messzeitraum von 6 Stunden nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke

Nach Gabe von LC zeigt sich ein eingipfliger Kurvenverlauf mit dem Maximalwert von 6 DOB, 30 Minuten nach Messbeginn. Anschließend sinkt die mittlere Wasserstoffexhalationsrate innerhalb der nächsten 60 bis 90 Minuten und unduliert

daraufhin um die Baseline mit Werten von 2 bis -2 DOB. Sie bildet damit eine nahezu konstante Wasserstoffexhalation ab.

Ähnlich verhält sich der Kurvenverlauf nach Gabe von MS. Hier ist der Maximalwert ebenfalls bei 30 Minuten nach Messbeginn zu verzeichnen. Dieser beträgt 9 DOB. Daraufhin nimmt auch hier in den nächsten zwei Stunden die Exhalationsrate des H<sub>2</sub> ab, bis die Kurve schließlich wieder um die Baseline unduliert.

Die Messwerte der Wasserstoffexhalation der Grafen der MS- und LC-Supplementation unterscheiden sich bei 24 paarigen Messwerten (N = 24) lediglich zu den Messzeitpunkten t = 60 Minuten (p = 0,032) und t = 90 Minuten (p = 0,003) signifikant. Zu den übrigen elf Messzeitpunkten ist keine Signifikanz zu verzeichnen, die Kurvenverläufe sind also annähernd gleich.

Im Gegensatz zu den beiden oben beschriebenen Studienphasen sieht man nach Gabe von LA einen steigenden Kurvenverlauf mit punctum maximum bei 4,5 Stunden nach Messbeginn. Dort liegt ein DOB-Wert von 25 ppm vor. Bis zum Ende der Messung ist dann ein leichter Abfall auf 18 DOB zu verzeichnen. Damit liegt die Wasserstoffexhalation auch bei Ende der Messung noch deutlich über der Baseline.

Ab 1,5 Stunden nach Messbeginn unterscheidet sich die Wasserstoffexhalation nach LA-Gabe signifikant vom Kurvenverlauf nach MS- oder LC-Gabe (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8 im Anhang).

### **4.3 Methanexhalation**

Die Abbildung 10 zeigt die MW der Messwerte der Methanexhalation über sechs Stunden bei einem Messintervall von 30 Minuten für die Studienreihen mit MS, LA und LC.

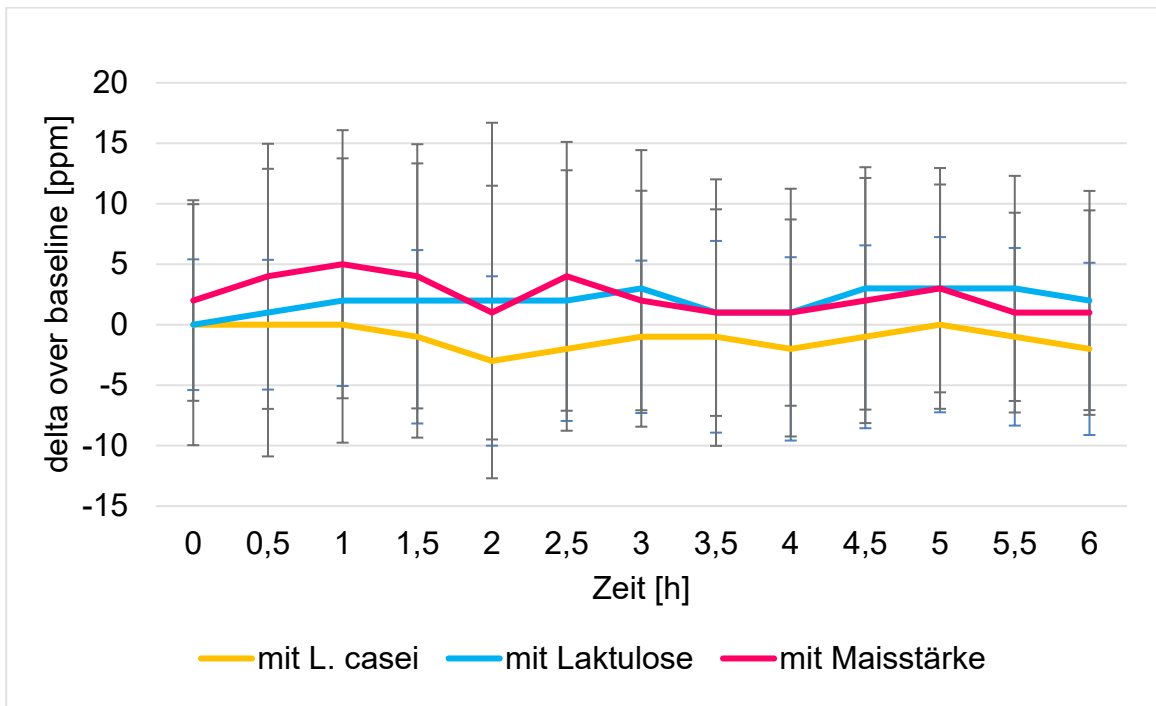


Abbildung 10: Die Kinetik der Methanexhalation über einen Messzeitraum von 6 Stunden nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke

Nach Supplementation von *LC* zeigt sich bis eine Stunde nach Messbeginn eine konstante Methanexhalation auf dem Level von 0 DOB. Anschließend sinken die Werte mit -3 DOB in ppm zum Messzeitpunkt  $t = 2$  Stunden auf ihr Minimum. Daraufhin schwanken die Messwerte in einem zweigipfligen Verlauf erneut zwischen -2 und 0 DOB. Diese maximale Methanexhalation wird erneut zum Zeitpunkt  $t = 5$  Stunden erreicht. Zum Zeitpunkt der letzten Messung bei  $t = 6$  Stunden konnten im Mittel -2 DOB verzeichnet werden.

Der Kurvenverlauf der aufgetragenen Methanexhalation nach Laktulosesupplementation zeigt hingegen einen zweigipfligen Verlauf mit dem Maximum von 3 DOB zu den Messzeitpunkten  $t = 3, 4, 5$  und  $5,5$  Stunden. Nach anfänglichem Anstieg bis zum ersten Maximalwert schwanken die Werte zwischen 1 und 3 DOB in ppm.

Die Messung endet mit dem höchsten Wert zum Zeitpunkt  $t = 6$  Stunden im Vergleich der drei Studienreihen mit 2 DOB.



Vergleicht man die Messreihen mit *LC* und *LA*, so zeigt sich bei 22 paarigen Messwerten ( $N = 22$ ) bis auf die Messzeitpunkte  $t = 3$  ( $p = 0,033$ ),  $4,5$  ( $p = 0,035$ ) und  $6$  Stunden ( $p = 0,04$ ) keine signifikante Abweichung der Methanexhalation.

Die Methanexhalation nach Maisstärke-supplementation beschreibt nach Auftragung der MW einen dreigipfligen Verlauf. Das Maximum wird nach einem kontinuierlichen Anstieg bei  $t = 1$  Stunde mit  $5$  DOB erreicht. Anschließend kommt es zum Absinken auf den Minimalwert von  $2$  DOB nach  $2$  Stunden nach Messbeginn. Bereits  $30$  Minuten später sind wieder  $4$  DOB im Mittel zu verzeichnen. Nach erneutem Absinken auf den Minimalwert von  $1$  DOB kommt es wieder zum Anstieg auf  $3$  DOB zum Zeitpunkt  $t = 5$  Stunden. Die Messung endet mit  $1$  DOB ( $t = 6$  Stunden). Insgesamt zeigt sich unter Maisstärkegabe im Vergleich zu *LA* keine signifikant erhöhte Methanexhalation ( $N = 22$ ). Im Vergleich zu *LC* ist bei  $24$  paarigen Messwerten ( $N = 24$ ) ebenfalls bis auf die Messzeitpunkte  $t = 1,5$  ( $p = 0,007$ ),  $2,5$  ( $p = 0,013$ ) und  $4$  Stunden ( $p = 0,02$ ) keine signifikant erhöhte Methanmenge in der Ausatemluft nachzuweisen.

#### 4.4 Renale und fäkale $^{15}\text{N}$ -Exkretion

Die Abbildung 11 zeigt die MW der renalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion nach Einnahme von  $^{15}\text{N}$ -LU im Leerversuch und nach Gabe von *LC*, *LA* bzw. *MS*.

Der MW nach Einnahme von *LC* (MW  $45,5$  % und STD  $9,7$  %) ist nahezu identisch mit dem MW des Leerversuches (MW  $46,6$  % und STD  $12,2$  %). Sie unterscheiden sich nicht signifikant ( $p = 0,793$ ,  $N = 24$ ).

Hingegen wird nach Laktulosesupplementation deutlich weniger  $^{15}\text{N}$ -Ausscheidung im Urin verzeichnet. Hier werden nur im Mittel  $26,8$  % der markierten  $^{15}\text{N}$ -Atome im beschriebenen Messzeitraum registriert (STD  $8,6$  %). Dies ist eine signifikant geringere  $^{15}\text{N}$ -Ausscheidung als im Leerversuch ( $p < 0,001$ ,  $N = 22$ ).

Die  $^{15}\text{N}$ -Exkretion unter Maisstärke-supplementation liegt mit  $37,0$ % zwischen den anderen beiden Versuchsreihen (STD  $13,7$  %). Auch hier ist ein signifikanter Unterschied zum Leerversuch ersichtlich ( $p < 0,001$ ,  $N = 24$ ).

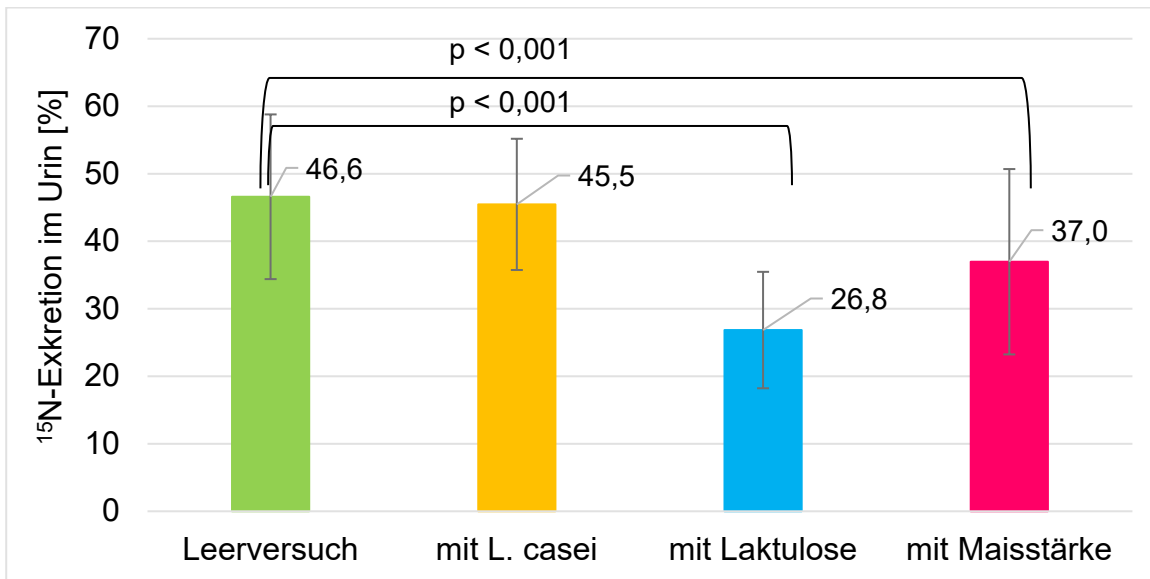


Abbildung 11: Die renale <sup>15</sup>N-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden

In der Abbildung 12 sind die MW der fäkalen <sup>15</sup>N-Exkretion aufgetragen.

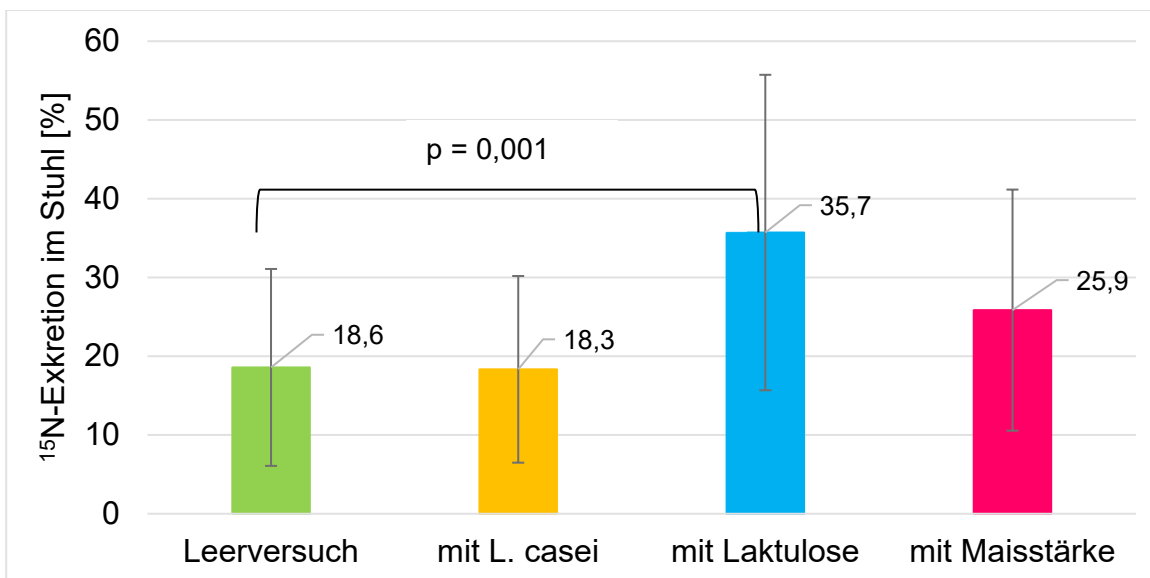


Abbildung 12: Die fäkale <sup>15</sup>N-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 72 Stunden

Hierbei zeigt sich nach Supplementation von LC (MW 18,3 %, STD 11,9 %) im Vergleich zum Leerversuch (MW 18,6 %, STD 12,5 %) keine signifikante Änderung ( $p = 0,927$ ,  $N = 23$ ).

In der Studienreihe mit LA ergab sich ein MW von 35,7 % bei einer STD von 20,0 % und somit bei  $p = 0,001$  eine signifikante fäkale Mehrausscheidung von  $^{15}\text{N}$  bei 20 paarigen Messwerten ( $N = 20$ ).

Auch nach Gabe von MS war die  $^{15}\text{N}$ -Exkretion im Stuhl bei einem MW von 25,9 % und einer STD von 15,3 % im Vergleich zum Leerversuch erhöht. Hier ließ sich allerdings bei  $p > 0,05$  keine Signifikanz finden ( $p = 0,106$ ,  $N = 24$ ).

Die Gesamtexkretion von  $^{15}\text{N}$ , berechnet aus der Summe der renalen und fäkalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion, ist in Abbildung 13 aufgetragen.

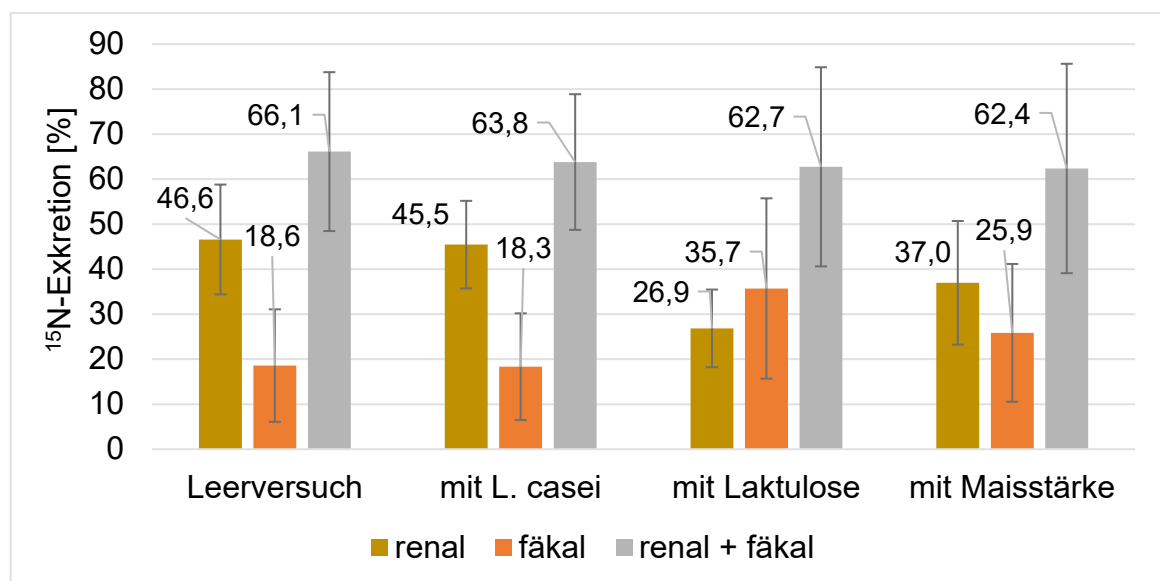


Abbildung 13: Prozentuale renale, fäkale und addierte  $^{15}\text{N}$ -Exkretion im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Vergleich

Im Leerversuch wurde eine vom Tracer ausgehend prozentuale Menge von 66,1 %  $^{15}\text{N}$  ausgeschieden. Die STD hierbei betrug 17,7 %.

Bei der Versuchsreihe mit LC konnten insgesamt 63,8 %  $\pm$  15,1 % gemessen werden.

Nach Supplementation von LA fanden sich summiert in Stuhl und Urin  $62,7 \% \pm 22,1 \% \text{ }^{15}\text{N}$ .

Unter der Gabe von MS betrug dieser Wert  $62,4 \%$  bei einer STW von  $23,3 \%$ .

Keine der Versuchsreihen unterschied sich signifikant vom Leerwert ( $LC p = 0,953$ ,  $N = 23$ ,  $LA p = 0,478$ ,  $N = 21$ ,  $MS p = 0,626$ ,  $N = 23$ ).

#### 4.5 Renale $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion

Die Abbildung 14 zeigt die MW der  $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion im Urin im Vergleich aller drei Studienreihen mit dem Leerversuch.

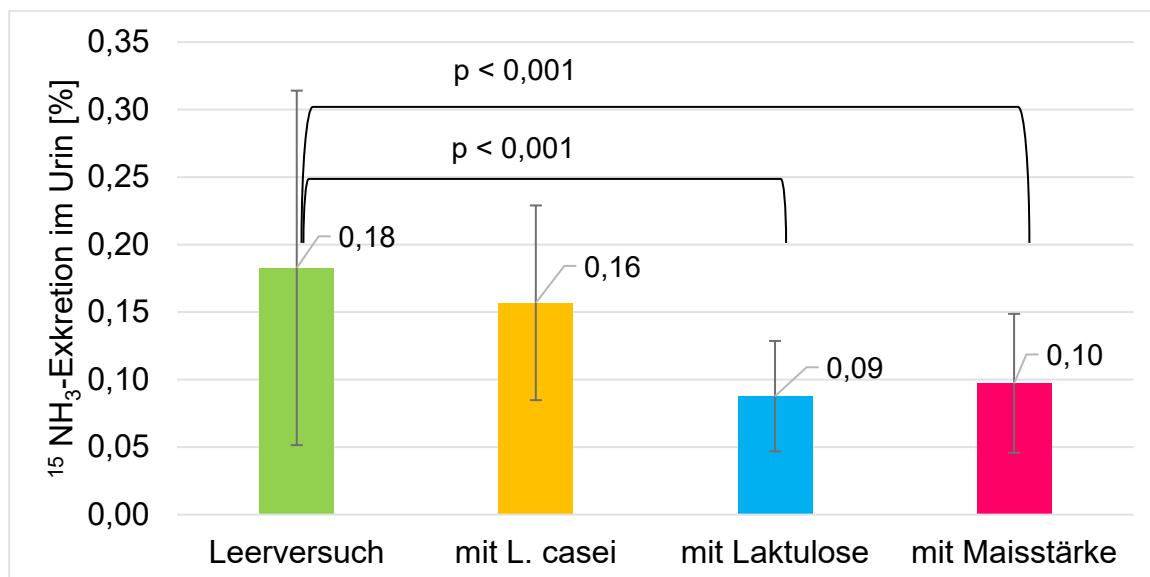


Abbildung 14: Die renale  $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion nach Einnahme von Laktose- $^{15}\text{N}_2$ ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden

Wurden im Leerversuch noch  $0,18 \%$  des  $^{15}\text{NH}_3$  im Mittel ausgeschieden (STD  $0,13 \%$ ), so zeigt sich nach Supplementation in allen Studienreihen eine Reduktion der  $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion.

Der geringste und nicht signifikante Unterschied ist nach Gabe von *LC* zu verzeichnen (MW  $0,16 \%$ , STD  $0,07 \%$ ,  $p = 0,137$ ,  $N = 23$ ).

Hingegen sind die MW der  $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion der Versuchsreihen von LA mit 0,09 % (STD 0,04 %, N = 20) und MS mit 0,1 % (STD 0,05 %, N = 24) signifikant geringer ( $p < 0,001$ ).

#### 4.6 Renale und fäkale $^{13}\text{C}$ -Exkretion

Die Darstellung der MW der  $^{13}\text{C}$ -Exkretion im Urin erfolgt in Abbildung 15.

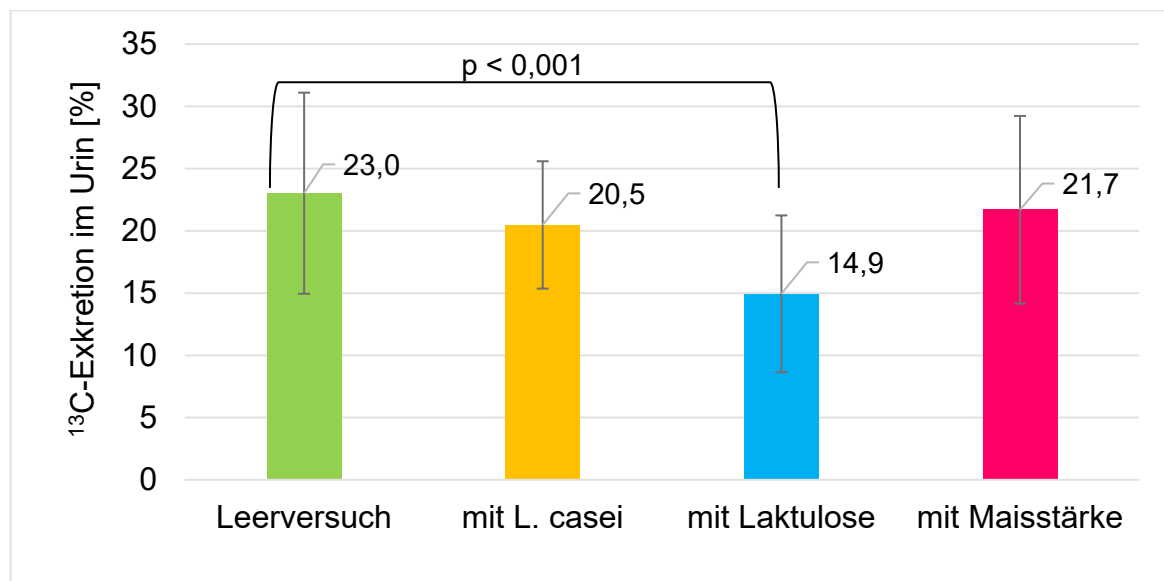


Abbildung 15: Die renale  $^{13}\text{C}$ -Exkretion nach Einnahme von Laktulose- $^{13}\text{C}$ ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden

Im Leerversuch kam es zu einer Ausscheidung von 23,0 % mit einer STD von 8,1 %. Ähnliche Werte zeigten sich nach Supplementation von MS. Der MW betrug hier 21,7 % (STD 7,5 %). Somit besteht kein signifikanter Unterschied bei  $p = 0,455$  und  $N = 23$ .

Auch der MW der  $^{13}\text{C}$ -Exkretion im Urin nach Supplementation von LC weicht mit 20,5 % (STD 5,1 %) nur geringfügig und nicht signifikant vom Leerwert ab ( $p = 0,1$ ,  $N = 24$ ).

Die Studienreihe mit LA hingegen zeigt bei 22 paarigen Stichproben eine mit  $p < 0,001$  signifikant geringere Ausscheidung von  $^{13}\text{C}$  im Urin. Hier beträgt der MW nur 14,9 % (STD 6,3 %).

Die fäkale  $^{13}\text{C}$ -Exkretion ist in Abbildung 16 aufgezeigt. Hier sind die MW der einzelnen Studienreihen aufgetragen.

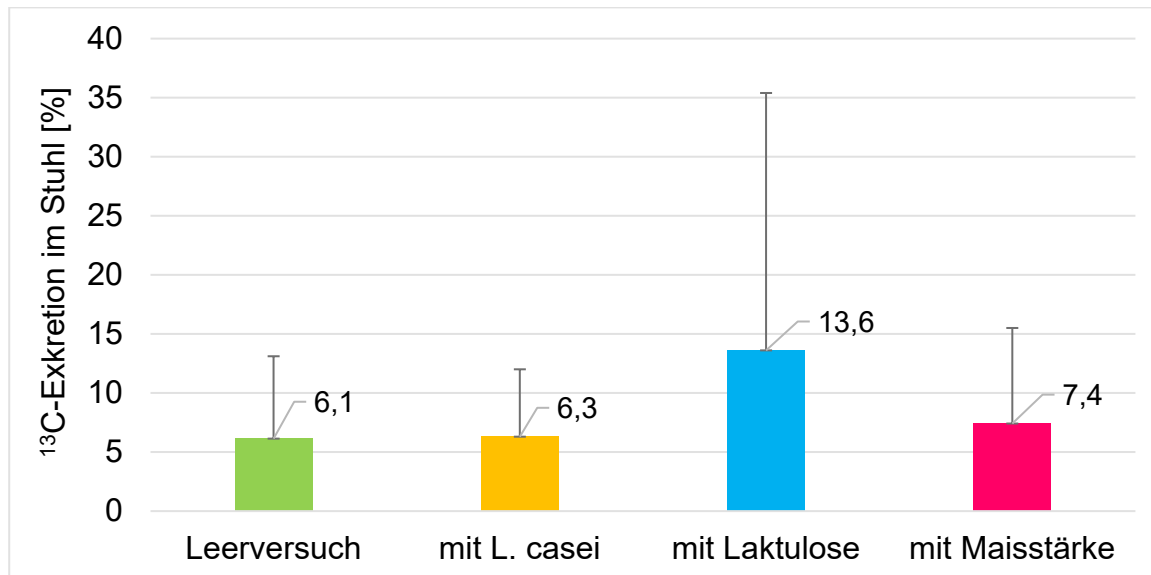


Abbildung 16: Die fäkale  $^{13}\text{C}$ -Exkretion nach Einnahme von Laktose- $^{13}\text{C}$ ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 72 Stunden

Im Leerversuch wurden im Mittel 6,1 % (STD 7,0 %) des verabreichten  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracers im Untersuchungszeitraum gemessen.

Einen ähnlichen Wert bot die Studienreihe nach Supplementation von LC mit dem MW 6,3 % (STD 5,7 %, N = 23).

Auch nach Gabe von MS konnten nur 7,4 % des  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracers im Stuhl detektiert werden (STD 8,1 %, N = 24).

Lediglich unter Laktuloseeinnahme konnte ein etwas höherer MW von 13,6 % bei einer STD von 21,8 % erzielt werden (N = 21).

Dennoch zeigte keine der Messreihen einen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Leerversuch (LC p = 0,584, LA p = 0,073, MS p = 0,304).

Die Gesamtexkretion von  $^{13}\text{C}$ , berechnet aus der Summe der renalen und fäkalen  $^{13}\text{C}$ -Exkretion, ist in Abbildung 17 aufgetragen.

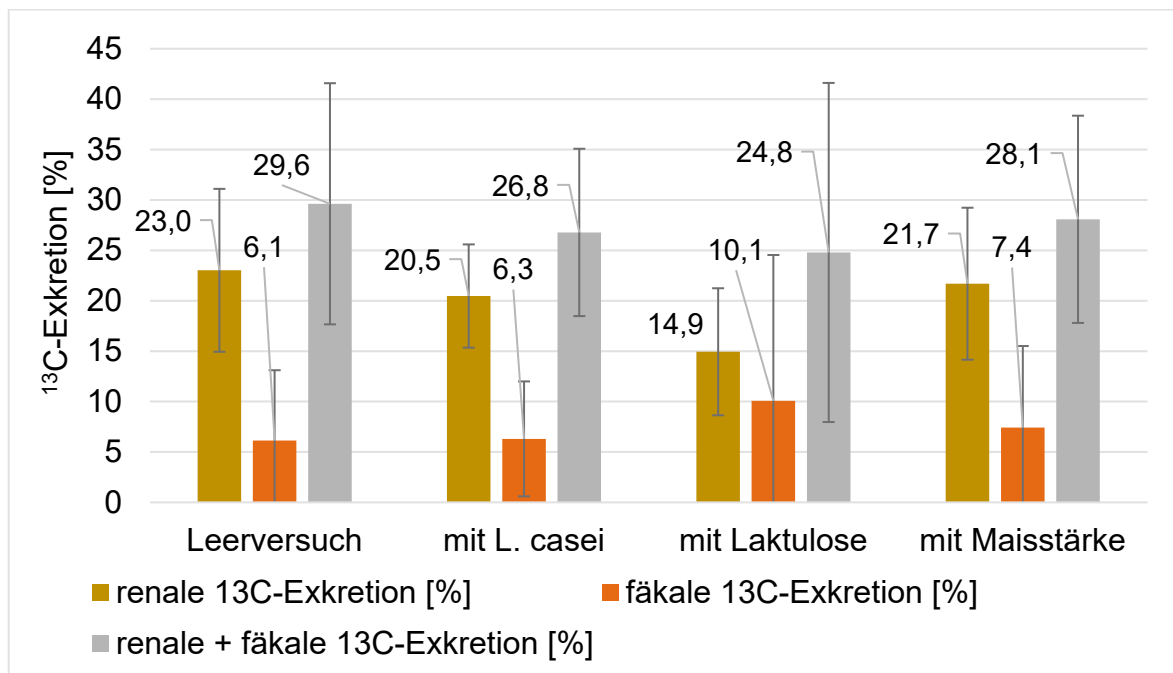


Abbildung 17: Prozentuale renale, fäkale und addierte  $^{13}\text{C}$ -Exkretion im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Vergleich

Im Leerversuch war im MW eine  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion von 29,6 % der verabreichten Tracermenge messbar. Dabei betrug die STD 12,0 %.

Nach der Gabe von *LC* waren im Mittel 26,8 % zuvor gegebener Tracermenge bei einer STD von 8,3 % zu finden (N = 23).

Ähnliche Werte erbrachte die Messung in der Versuchsreihe mit *LA*. Hier ergab sich eine mittlere  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion von 24,8 %  $\pm$  16,8 % (N = 21).

Dem Leerwert am ähnlichsten waren die Messwerte nach Supplementation von *MS*. Hier betrug der MW der  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion 28,1 % bei einer STD von 10,3 % (N = 22).

Im Vergleich der einzelnen Studienphasen mit dem Leerversuch zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtexkretion (renal und fäkal) von  $^{13}\text{C}$  (*LC* p = 0,693, *LA* p = 0,106, *MS* p = 0,961).

#### 4.7 <sup>13</sup>C-Exhalation

Die <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Atemgasanalyse wurde in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich zur Ermittlung der OZTZ verwendet und bereits in Kapitel 4.1 beschrieben. In Abbildung 18 ist zudem die gemessene prozentuale Menge als MW des ausgeatmeten <sup>13</sup>C kumulativ zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufgetragen.

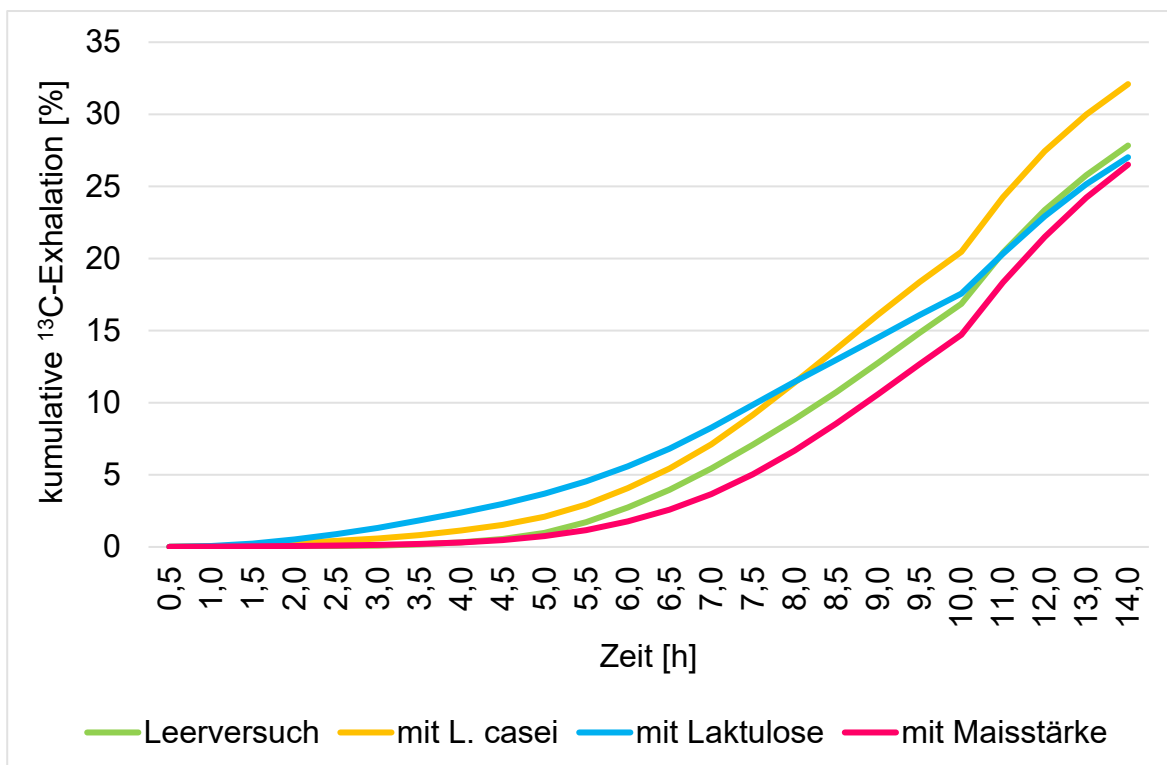


Abbildung 18: Die kumulative prozentuale <sup>13</sup>C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 14 Stunden

Die Kurvenverläufe der einzelnen Versuchsreihen präsentieren sich ähnlich.

Es zeigen sich exponentiell ansteigende Kurven.

Im Leerversuch beträgt die am letzten Messzeitpunkt t = 14 Stunden gemessene kumulative Gesamtmenge von <sup>13</sup>C in der Ausatemluft im Mittel 27,8 % (STD 9,9 %).

Den geringsten Anstieg im Vergleich der Phasen mit den unterschiedlichen Supplementen zeigt die Versuchsreihe unter Einfluss von MS. Hier zeigt sich bei 25



paarigen Messwerten bei keinem der angegebenen Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Leerversuch.

Im Endpunkt nach 14 Stunden nach Tracergabe bei MS-Supplementation sind hier kumulativ 26,5 % der anfangs eingenommenen  $^{13}\text{C}$ -Menge in der Ausatemluft gemessen worden. Dabei betrug die STD 10,0 %. Damit wird insgesamt im Vergleich der MW geringfügig weniger  $^{13}\text{C}$  ausgeatmet als im Leerversuch. Es besteht jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,403$  bei  $t = 14$  Stunden).

Stärker ansteigend präsentiert sich der Kurvenverlauf nach Supplementation von LA. Der kumulative Endwert der  $^{13}\text{C}$ -Exhalation beträgt hier nach 14 Stunden im Mittel  $27,0 \% \pm 14,8 \%$  (siehe Abbildung 18). Die Werte unterscheiden sich im Vergleich zum Leerversuch zu den Messzeitpunkten von 2 bis 6 Stunden signifikant (siehe Tabelle 22 im Anhang). Zum Messendpunkt  $t = 14$  Stunden liegt allerdings kein signifikanter Unterschied vor ( $p = 0,716$ ,  $N = 23$ ).

Den steilsten Kurvenverlauf zeigt die Kurve, die die kumulative prozentuale  $^{13}\text{C}$ -Exhalation nach Supplementation von LC abbildet. Hier beträgt die bis 14 Stunden nach Tracereinnahme ausgeatmete Gesamtmenge von  $^{13}\text{C}$  32,1 % (STD 7,4 %). Dies ist bei  $p = 0,03$  ein signifikant höherer Endwert im Vergleich zum Leerversuch ( $N = 24$ , siehe Tabelle 23 im Anhang). Zudem unterscheiden sich auch die einzelnen Messzeitpunkte bei 2 bis 5 Stunden und 10 bis 14 Stunden signifikant vom Leerversuch.

#### 4.8 $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion

Die  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion setzt sich aus den kumulativen prozentualen  $^{13}\text{C}$ -Messwerten aus Urin, Stuhl und Ausatemluft zusammen.

Die Abbildung 20 zeigt diese grafisch im Leerversuch.

Insgesamt konnten im Leerversuch kumulativ 57,8 % der bei Tracereinnahme gegebenen Menge  $^{13}\text{C}$  zum Ende des Messzeitraums zum Zeitpunkt  $t = 14$  Stunden verzeichnet werden. Hier betrug die STD 17,3 %. Dies ist in der Abbildung 19 aufgezeigt.

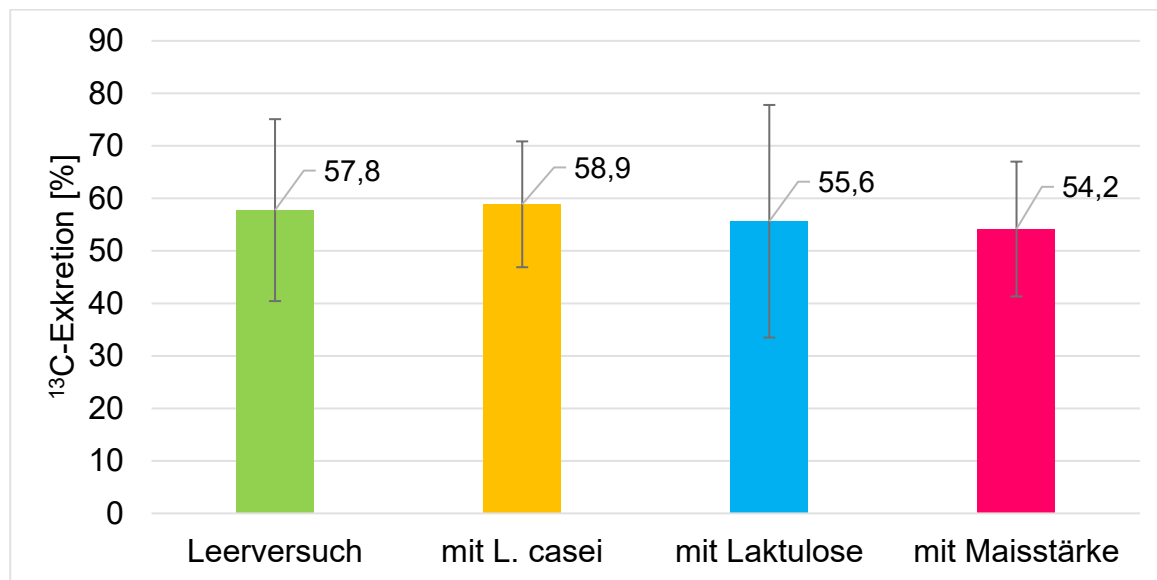


Abbildung 19: Prozentuale  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion im Leerversuch und nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke

Betrachtet man die Zusammensetzung der  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion hinsichtlich der Exkretionswege (renal, fäkal oder exhalativ) ist allen Versuchsreihen der unterschiedlichen Supplemente gemein, dass die kumulative  $^{13}\text{C}$ -Exhalation den größten Anteil, zum Teil mehr als die Hälfte der Gesamtmenge, einnimmt. Die zweitgrößte Fraktion bildet die über den Urin ausgeschiedene Menge von  $^{13}\text{C}$ . Die fäkale Ausscheidung bestimmt den kleinsten Anteil. Dies ist eindrücklich in Abbildung 20 bis 23 ersichtlich.

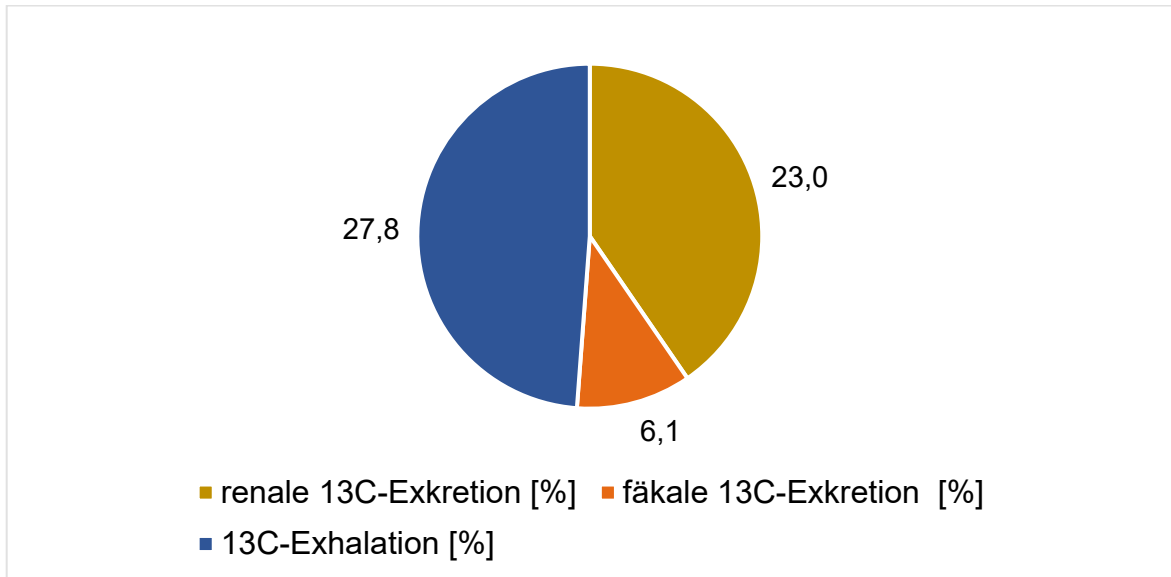


Abbildung 20: Darstellung der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{C}$ -Exkretion im Leerversuch separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung

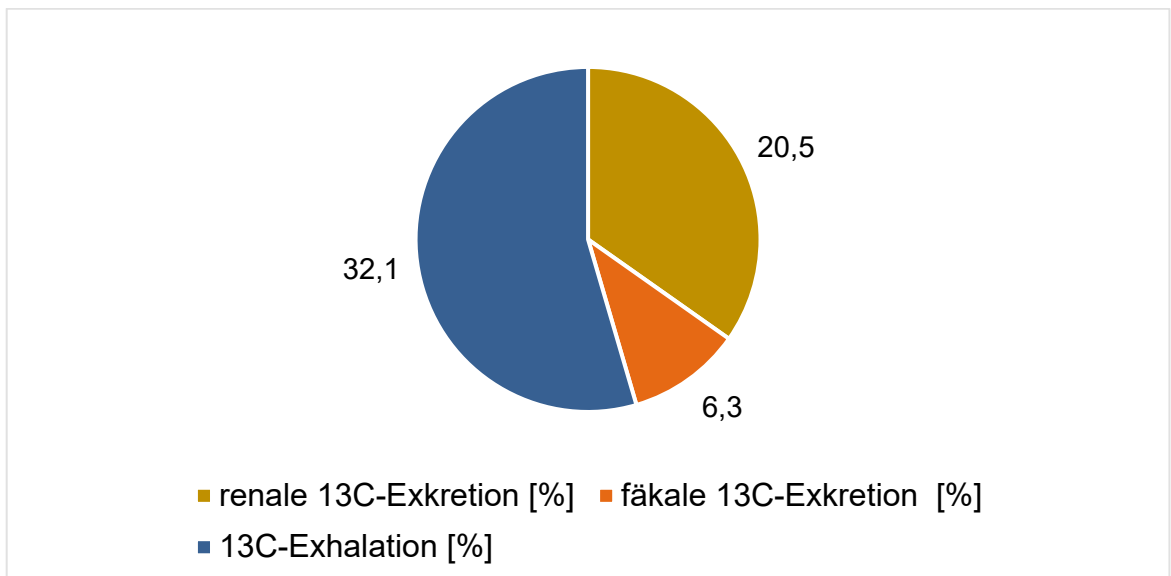


Abbildung 21: Darstellung der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{C}$ -Exkretion nach Supplementation von *L. casei* separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung

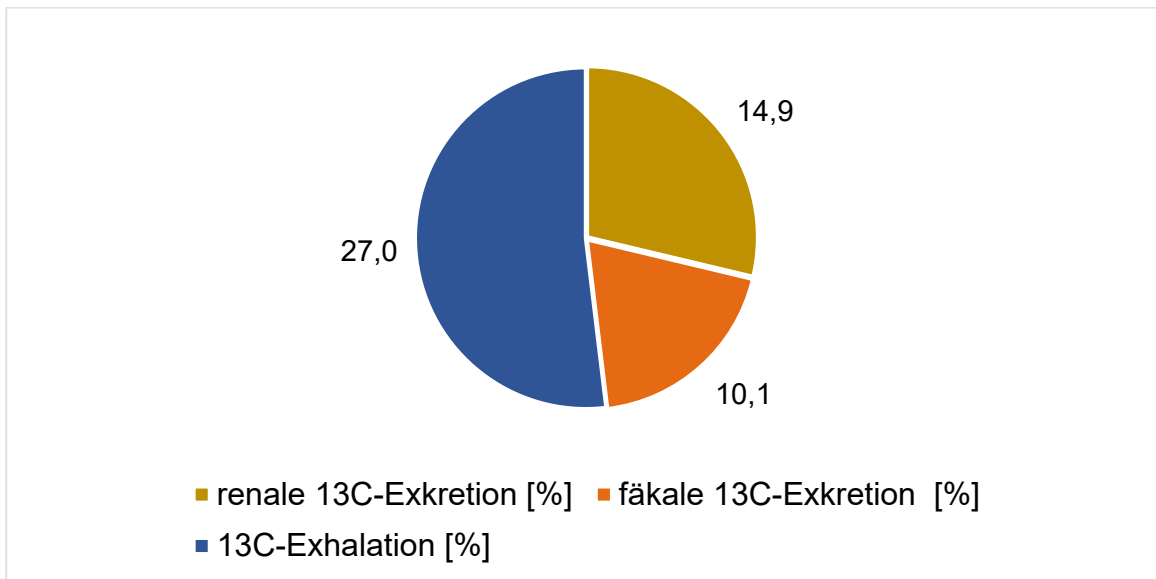


Abbildung 22: Darstellung der kumulativen prozentualen <sup>13</sup>C-Exkretion nach Supplementation von Laktulose separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung

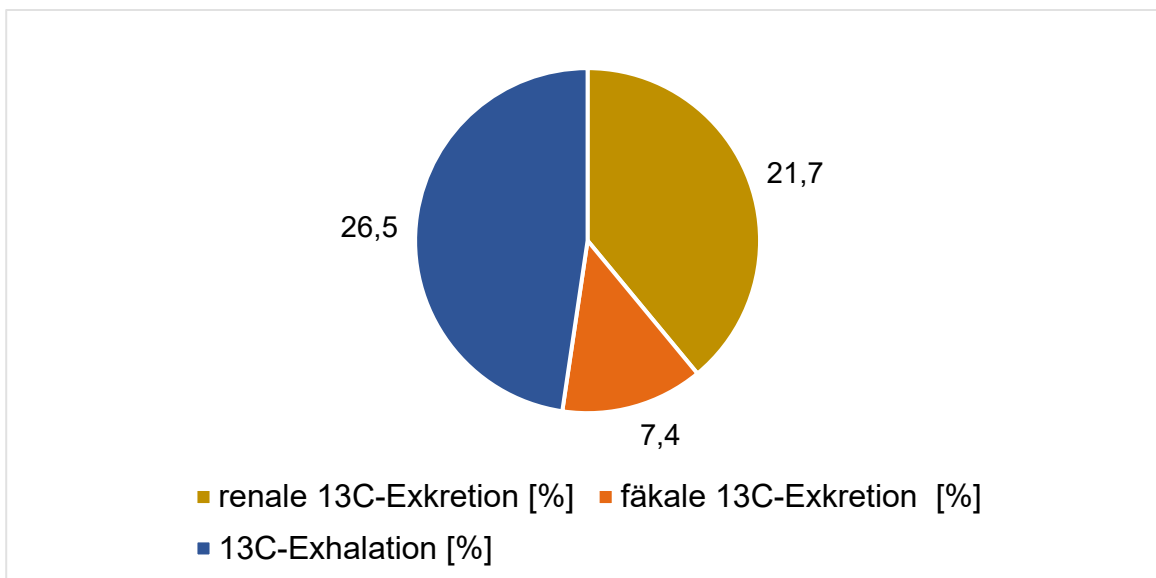


Abbildung 23: Darstellung der kumulativen prozentualen <sup>13</sup>C-Exkretion nach Supplementation von Maisstärke separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung

In der Studienreihe mit *LC* zeigt sich eine  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion von 58,9 % bei einer STD von 11,9 % (siehe Abbildung 19). Dies stellt im Vergleich der Einzelversuchsreihen die größte Gesamtexkretion von  $^{13}\text{C}$  dar. Es besteht aber mit  $p = 0,339$  kein signifikanter Unterschied zum Leerversuch ( $N = 23$ ).

Die gesamte  $^{13}\text{C}$ -Exkretion nach Gabe von *LA* beträgt mit  $55,6 \% \pm 22,2 \%$  geringfügig weniger als im Leerversuch. Aber auch hier ist bei einem  $p$  von 0,974 ( $N = 21$ ) keine Signifikanz zu verzeichnen.

Noch etwas weniger  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion weist die Studienreihe nach Supplementation von *MS* auf (siehe Abbildung 19). Hier wurden nur 54,2 % der initial gegebenen  $^{13}\text{C}$ -Menge nach 14 Stunden gemessen. Die STD betrug dabei 12,8 %. Bei  $p = 0,782$  ( $N = 22$ ) liegt auch hier kein signifikanter Unterschied zum Leerversuch vor.

#### 4.9 Renale Stickstoffexkretion

Die renale Stickstoffexkretion in 48 Stunden ist in Abbildung 24 als MW aller Studienteilnehmer aufgetragen.

Hier zeigt sich im Leerversuch eine Gesamtausscheidung von 21,93 g (STD 6,89 g).

Alle drei Studienreihen weisen recht ähnliche MW auf. So beträgt die Stickstoffausscheidung nach Supplementation von *LC* 24 g (STD 7,8 g), von *LA* 20,1 g (STD 7,66 g) und von *MS* 20,14 g (STD 7,21 g).

Dennoch unterscheiden sie sich rechnerisch signifikant vom Leerwert (*LC*  $p = 0,017$ ,  $N = 24$ , *LA*  $p = 0,049$ ,  $N = 22$ , *MS*  $p = 0,024$ ,  $N = 24$ ). Die Signifikanz wurde nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test mit dem t-Test für abhängige Stichproben ermittelt.

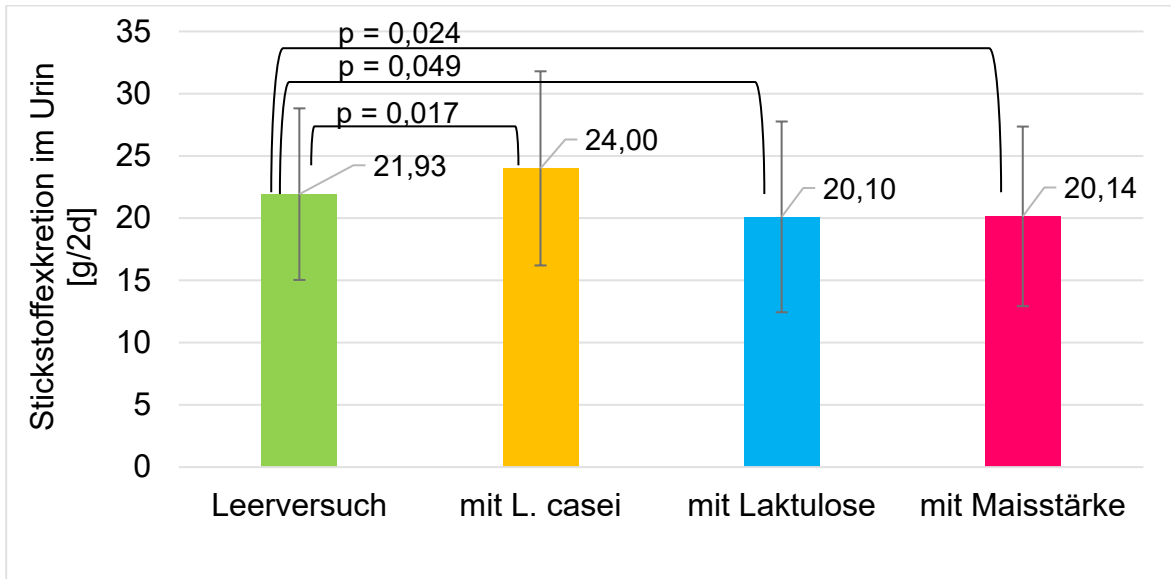


Abbildung 24: Die renale Stickstoffexkretion im Leerversuch sowie nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden

## 5. Diskussion

### 5.1 Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die oro-zökale Transitzeit

Die Ermittlung der OZTZ erfolgt wissenschaftlich anerkannt seit Jahren mittels der  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalyse. Erstmals publiziert von Heine et al. (1995) wurde die Methode zunehmend in der Folgezeit eingesetzt. (8, 48–50, 52, 57, 65–69)

$\text{CO}_2$  wird vornehmlich im Dünndarm durch intraluminalen Prozesse im Rahmen des Metabolismus der Mikrobiota generiert. Hier reagieren in Anwesenheit der Carboanhydrase Wasserstoffionen und Bicarbonat zu  $\text{CO}_2$  und Wasser. Das Gas wird schnell durch die Darmwand des Dünndarms resorbiert und gelangt gelöst in den Blutstrom, wo es im Bereich der Lunge erneut diffundiert und über die Ausatemluft eliminiert wird. (27) Steht nun nach Tracereinnahme markiertes  $^{13}\text{C}$  zur Verfügung, wird dies äquivalent zu  $^{12}\text{C}$  in das  $\text{CO}_2$  eingebaut und als  $^{13}\text{CO}_2$  abgeatmet und somit messbar.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessene OZTZ auf Basis der  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasanalyse betrug im Mittel 402 Minuten. Es trat eine STD von 135 Minuten auf.

Vergleicht man diesen Wert zum Beispiel mit den Ergebnissen aus der Arbeit von Wutzke und Heine et al. von 1997, fällt eine höhere OZTZ auf. Hier zeigte sich im MW eine OZTZ von 3,02 Stunden bei einer STD von 1,4 Stunden. Das entspricht 181,2 Minuten MW und 84 Minuten STD. (50) In der Studie wurde die OZTZ ebenfalls als Zeitraum von Einnahme des Tracers bis zum signifikanten Anstieg von mindestens 2 DOB in ‰  $^{13}\text{C}$  definiert. Abweichend hingegen gestaltete sich die Induktion. Während Wutzke und Heine et al. mit fünf Gaben von je 1 g LU induzierten, erfolgte dieser Studie die Gabe von lediglich dreimalig 200 mg am Vortag des Messbeginns (vierstündiger Abstand). Angelehnt an Untersuchungen von Wutzke und Schütt (2007), Wutzke und Glasenapp (2004) und Wutzke und Mix (2010) wurde diese Induktionsdosis in der vorliegenden Arbeit verwendet. In den zurückliegenden Arbeiten konnte die überaus wichtige Enzymaktivitätssteigerung durch Induktion mit unmarkiertem GU gezeigt werden. (49, 52, 57)

In der Arbeit von Wutzke und Schütt (2007) konnte bei Induktion mit fünfmal 100 mg LU eine OZTZ von 311 Minuten bei einer STD von 99 Minuten verzeichnet werden. Abbildung 25 zeigt die OZTZ im Vergleich zur hier vorliegenden Untersuchung. (50, 52)

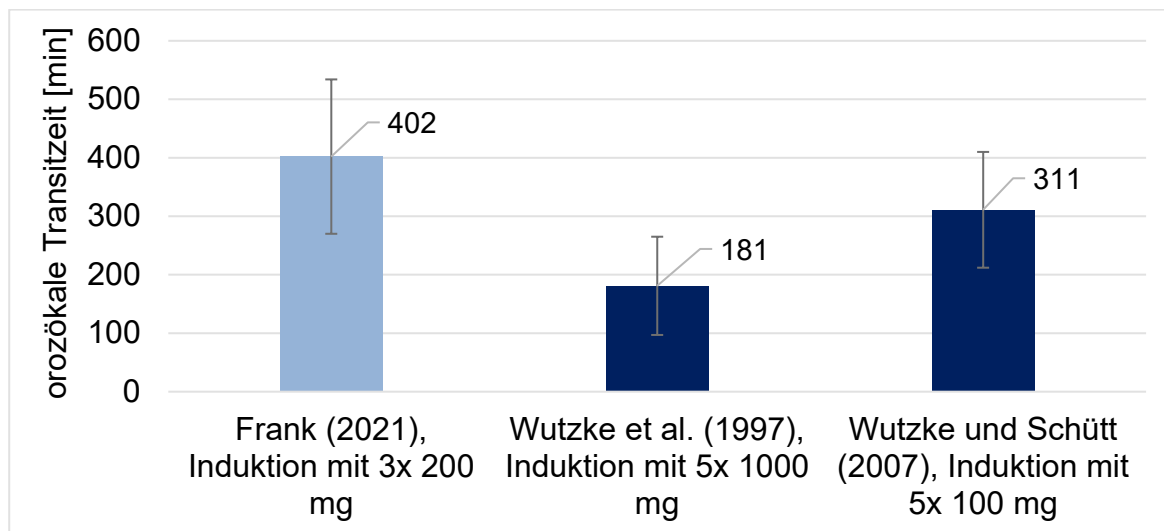


Abbildung 25: Vergleich der oro-gastralen Transitzeit nach Induktion mit unmarkiertem Laktoseureid der hier erhobenen Ergebnisse mit Wutzke et al. (1997) und Wutzke und Schütt (2007) (50, 52)

Wie bei Wutzke und Schütt (2007) konnte in dieser Arbeit bei Einnahme der markierten LU zum Frühstück eine erhöhte OZTZ im Vergleich zu Wutzke et al. (1997) gezeigt werden. (50, 52)

Die OZTZ wurde in diesem Studienmodell im Leerversuch zur besseren Vergleichbarkeit der Versuchsreihen mit Supplementation von LA, LC und MS durchgeführt.

Bei Supplementation von MS zeigte sich im Gegensatz zu den anderen beiden Versuchsreihen keine signifikante Änderung der OZTZ. Diese war im Vergleich der MW gegenüber dem Leerversuch um ca. 10 Minuten verlängert.

Da MS zu den RS zählt, passiert sie den oberen GIT unverdaut. Dabei bindet sie unter anderem Wasser und bildet dabei eine gelartige Konsistenz. (53) Die Viskosität des Nahrungsbreis ist erhöht. (41) Daher ist die Passage aufgrund der



intraluminalen Mengenzunahme durch Wasserbindung aber insbesondere aufgrund der gelartigen Konsistenz eher verlangsamt. Dies konnte aber nicht signifikant in der vorliegenden Arbeit verzeichnet werden. (70)

Diesen Effekt macht sich auch die Nahrungsmittelindustrie zu Nutze. Produkte, die viel RS enthalten, wie zum Beispiel Müsli, bedingen ein schneller einsetzendes und länger anhaltendes Gefühl der Sättigung.

Nach Gabe von LA konnte eine signifikante Senkung der OZTZ in dieser Studie erzielt werden.

Dies lässt sich am ehestens durch eine osmotisch bedingte Erhöhung der Passage erklären. Als Oligosaccharid durchläuft LA den oberen GIT, ohne gespalten zu werden. Dabei bindet sie Flüssigkeit im Darmlumen und steigert somit die Motilität. Daher findet LA in der Medizin auch als Therapeutikum bei Obstipation Anwendung. (71)

Außerdem wird die LA im Verlauf in kurzkettige Fettsäuren, CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub> umgewandelt. Der pH-Wert im Darmlumen sinkt. Größere Gasmengen regen die Peristaltik des Darms an und steigern die Motilität. (40)

Daher verkürzt LA insbesondere bei steigender Dosierung die OZTZ. (72)

Im Vergleich zum Leerversuch zeigte sich nach Supplementation von LC eine signifikant verkürzte OZTZ.

LC ist ein Bestandteil der natürlichen Darmflora des Menschen und zählt zu den nicht-pathogenen Bestandteilen der Mikrobiota. Die Einnahme des Bakteriums über Nahrungsprodukte wie in dieser Studie im Joghurt sorgt für eine Verschiebung der Darmflora zu Gunsten der nicht-pathogenen Bakterien über Anreicherung von LC. Die Menge an Bakterien im Darm nimmt zu. (44, 73) Daher findet LC häufig im Bereich der Stuhlregulierung Anwendung. Sowohl zur Therapie von Durchfallerkrankungen als auch zur Stuhlregulation im Alltag bei Obstipationsneigung wird LC-Joghurt als Nahrungsergänzung angewandt.

Durch die verkürzte OZTZ ist aufgezeigt, wie die regelmäßige Einnahme von LC die Verdauung fördert. Dies geschieht über eine Steigerung der Motilität. Bei

funktionellen Darmerkrankungen, insbesondere zum Beispiel beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp, wird dies therapeutisch genutzt. (74)

## 5.2 Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die Wasserstoff- und Methanproduktion

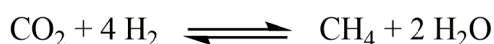
Intestinale Gase sind unterschiedlichen Ursprungs. Zum einen gelangt verschluckte Umgebungsluft in den GIT, zum anderen diffundieren lösliche Gase aus dem Blut in das Darmlumen. Hinzu kommt die intraluminale Gasbildung, die im Zuge chemischer Reaktionen und des Metabolismus der Mikrobiota anfällt. So werden im gesamten GIT vorrangig CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> gebildet. Diese werden nach Diffusion in die Blutbahn über die Lungen abgeatmet oder über den Stuhl ausgeschieden. Bei H<sub>2</sub> beträgt die Exkretion über die Lunge des im Kolon gebildeten H<sub>2</sub> ca. 20 %. (27)

### 5.2.1 Der Einfluss von resistenter Maisstärke

Betrachtet man die Kurvenverläufe nach Supplementation von MS, so zeigt sich hinsichtlich der Wasserstoffexhalation lediglich zu Beginn der Messung eine Abweichung von der Baseline, die durch den Leerversuch ermittelt wurde. Im weiteren Verlauf der Untersuchung nähern sich die Werte immer mehr der Baseline an, sodass man kaum Unterschiede zum Leerversuch vermerken kann.

Im Hinblick auf die Methanexhalation unterliegt der Kurvenverlauf vermehrt Schwankungen, überschreitet aber nicht den Wert von 5 DOB. Damit ist auch hier nur eine geringe Abweichung vom Leerwert zu sehen. Dies entspricht nahezu dem Wert aus der Wasserstoffexhalation und ist somit ebenfalls nicht als relevanter Unterschied zum Leerversuch zu werten.

Betrachtet man diese Werte unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Methanogenese (Kapitel 1.2), so erwartet man ein Reaktionsgleichgewicht. (27)



Da beide Kurvenverläufe keinen größeren Schwankungen unterliegen, scheint dies vorzuliegen.

Die Methanogenese im Rahmen des bakteriellen Metabolismus stellt die einzige Quelle für neugebildetes H<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> im Darm dar. (27, 75)

Bei Maisstärkesupplementation als Einflussfaktor auf dieses Gleichgewicht wäre zu erwarten, dass die MS durch bakterielle Amylasen im Kolon zur Bereitstellung von Glukose hydrolysiert wird. Dabei entstehen neben organischen Säuren, die eine pH-Wertsenkung bedingen, ebenso Gase wie H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und auch CH<sub>4</sub>. (41)

Daher würde man eine erhöhte Abatmung von CH<sub>4</sub> und H<sub>2</sub> unter Maisstärkesupplementation erwarten. Dies tritt in der durchgeführten Studie nur geringfügig auf. Ein Grund hierfür könnte in der kurzen Messspanne der Atemgase von 6 Stunden nach Tracereinnahme liegen. Die bakterielle Verwertung der RS findet erst nach Passage des oberen GIT statt, welcher definitionsgemäß ohne größere Veränderung an der Struktur des Präbiotikums durchlaufen wird. Erst im Kolon wird die MS durch die Darmbakterien gespalten. Dies geschieht dann aber, wie die OZTZ zeigen, erst Stunden nach Tracereinnahme (OZTZ unter Supplementation von MS 412,8 Minuten, siehe Abbildung 8).

Die Portion MS, die zum Frühstück am Messtag ebenso verzehrt wird, ist demnach während der Atemgasmessung von H<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> noch nicht zur bakteriellen Verwertung im Kolon angelangt. Daher bleibt der erwartete Anstieg zumindest im Zeitraum der erhobenen Messdaten aus.

Interessant wäre eine Versuchswiederholung mit Messung der Gase im anzunehmenden Zeitraum der Verarbeitung im Kolon, also nach Bestimmung der OZTZ. Allerdings bestände auch hier die Notwendigkeit einer Ausdehnung des Messzeitraumes für H<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub>.

Die Tendenz einer leichten Zunahme der Exhalation von CH<sub>4</sub> und H<sub>2</sub> im gemessenen Zeitraum der hier vorliegenden Arbeit, insbesondere innerhalb der ersten zwei Stunden, könnte auf eine geringe bakterielle Aktivität und Verarbeitung der Stärke im Mundraum zurückzuführen sein. In der Mundflora verfügen die Bakterien über Stärke spaltende Amylasen, die einen geringen Prozentsatz der MS bereits im Mundraum zur Glukosegewinnung nutzen. Die Erhöhung der untersuchten Gase könnte so erklärt werden. (2, 3)

Des Weiteren bestand bei dieser Studie eine regelmäßige Supplementation von MS dreimal täglich. Die Gaben erfolgten zu den Mahlzeiten. Demnach könnte ein

gewisser Teil der Mehrexhalation auf einen noch im Kolon verwerteten Restanteil der vorherigen MS-Gabe vom Vorabend der Messung zurückzuführen sein. Dies würde einen Überhang der vorherigen Gabe von MS darstellen.

Um diesen Effekt zu umgehen und einen kontinuierlichen Einfluss zu untersuchen, müssten die Supplementationsintervalle deutlich verkürzt werden. Dies ist insbesondere in Hinblick auf die Nachtruhe und den zeitlichen Aufwand für die Probanden schwierig zu realisieren.

Eine weitere Ungenauigkeit besteht darin, dass man Atemgasproben nur stichprobenartig entnehmen kann. Anders verhält es sich bei z.B. Urinproben, wo jedes anfallende Material auch außerhalb der vorgeschriebenen Messzeitpunkte bemessen und dokumentiert wurde. Beim Atemgas besteht diese Möglichkeit nicht, da die Studienteilnehmer nicht dauerhaft ihre Ausatemluft auffangen können. So gelingt nur eine stichprobenartige Erfassung der Daten zu definierten Zeitpunkten, die aber nicht sicher auf eine Gesamtexhalation schließen lassen. Man betrachtet also nicht eine repräsentative Gesamtexhalation der Gase über den Messzeitraum hinweg, da außerhalb der Messzeitpunkte keine Atemgassammlung erfolgt. Die Gase der Ausatemluft werden ungemessen abgeatmet und stehen demnach hier nicht zur Beurteilung zur Verfügung. Dennoch bringt die Analyse der Daten mit stichprobenartiger Materialsammlung im Messintervall von 30 Minuten einen ausreichenden Überblick über die Entwicklung und Tendenzen der Exhalation von  $H_2$  und  $CH_4$  in den ersten sechs Stunden der Messreihe.

Ein weiterer Grund für den geringen Anstieg der Exhalation beider Gase, insbesondere aber von  $CH_4$ , in den hier ermittelten Daten könnte in einer Erhöhung der Menge von Mikroorganismen im Kolon liegen. Wie bereits beschrieben, kommt es bei Zersetzung der MS im Darm durch Amylasen der vorhandenen Kolonflora zu einer pH-Wertsenkung. Diese begünstigt das Wachstum der Mikrobiota. Die bereitgestellte Glukose dient als Energiequelle. (76) Bei langfristiger, regelmäßiger Zufuhr von MS könnte es bereits zu einer Erhöhung der Bakterienzahl im Kolon gekommen sein, die damit auch mehr Gase bei der Spaltung vorhandener RS bilden. In der hier vorliegenden Arbeit erfolgte bereits über acht Tage vor

Messbeginn eine MS-Supplementation dreimal täglich, sodass ein solcher Effekt eingetreten sein könnte.

### 5.2.2 Der Einfluss von Laktulose

Wird LA oral aufgenommen, passiert sie ohne Resorption oder Metabolisierung den oberen GIT. Erst die im Kolon angesiedelten Bakterien können diese spalten. (75, 77) Dies zeichnet sie als Präbiotikum aus.

Sie findet im medizinischen Alltag unter anderem im H<sub>2</sub>-Atemtest zur Diagnostik von Malabsorptionsstörungen oder bakteriellen Fehlbesiedlungen Anwendung. Hierbei kommt es gewöhnlich bei gesunden Individuen zu einer Spitze im Kurvenverlauf. Dies zeigt sich auch in der grafischen Auswertung der hier erhobenen Daten (siehe Abbildung 9). Die Wasserstoffexhalation erreicht hier bei 4,5 Stunden nach Tracerapplikation ihr Maximum. Diese Spitze signalisiert die Metabolisierung der LA im Dickdarm.

Träte eine vorgeschaltete zweite Spitze und somit ein zweigipfliger Kurvenverlauf der Wasserstoffexhalation auf, so könnte dies z.B. auf eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms hinweisen. Hier träte die LA bereits im Dünndarm auf Bakterien, die diese fermentieren und damit Gase bilden. (75, 77)

Der Diagnostik durch Verfahren wie den hier beschriebenen H<sub>2</sub>-Atemtest kommt aufgrund ihrer fehlenden Invasivität hohe Bedeutung zu. Zudem leiden viele Patienten aufgrund der Gasentwicklung intraluminal unter Symptomen wie Blähungen, Bauchkrämpfen und Diarrhö, die mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. (77) Für diese Patienten ist eine solche Untersuchung zur Diagnostik einer Malabsorptionsstörung und Dünndarmfehlbesiedlung hilfreich. Dennoch liegt die Rate der falsch negativen Ergebnisse des H<sub>2</sub>-Testes trotz passender Symptomatik bei 5-15 %. Daher ist in einem solchen Fall die Ergänzung durch einen Methanatemtest sinnvoll. Die meisten Menschen produzieren kein CH<sub>4</sub> im GIT, da keine *Archaeen* im Kolon vorliegen. Diese primitiven Mikroorganismen verfügen über die Fähigkeit der intraluminalen Methanogenese und bilden damit die Quelle des CH<sub>4</sub>. Sie sind obligate Anaerobier. Hauptsächlich kommen im menschlichen Kolon *Methanobrevibacter smithii* und *Methanosphaera stadtmaniae*

vor. Aber auch Bakterienarten der Spezies *Clostridium* und *Bacteroides* können geringe Mengen CH<sub>4</sub> produzieren. (77)

Das gebildete CH<sub>4</sub> gelangt über Diffusion ins Blut, und damit in den systemischen Kreislauf, und wird zu 20 % über die Lunge abgeatmet. Etwa 80 % des anfallenden CH<sub>4</sub> verbleiben intraluminal und werden über den Stuhl oder als Flatus ausgeschieden. (77)

Existieren diese Mikroorganismen in einem Individuum und betreiben Methanogenese, verbrauchen sie H<sub>2</sub>.

Gelangt nun im Rahmen eines H<sub>2</sub>-Atemtests LA in das Kolon, entsteht durch den bakteriellen Metabolismus H<sub>2</sub>, der wiederum direkt im Rahmen der Methanogenese zur Methanbildung genutzt wird und somit nicht über die Exhalation messbar wird. Damit wären die Exhalation an H<sub>2</sub> nicht erhöht, wohl aber die Exhalation von CH<sub>4</sub>, weshalb sich an ein negatives H<sub>2</sub>-Atemtestergebnis bei passender Klinik ein Methanexhalationstest anschließen sollte oder eine kombinierte Untersuchung empfehlenswert wäre. Man geht davon aus, dass etwa jeder dritte Patient ein solcher CH<sub>4</sub>-Produzent ist. (75, 77) Werden große Mengen CH<sub>4</sub> intraluminal produziert, kann es neben den bereits beschriebenen Symptomen auch zu einer verringerten Peristaltik und einer verlangsamten Passage und somit zu Obstipation führen. (77, 78)

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich kaum Schwankungen in der Kurve der Methanexhalation nach Gabe von LA über sechs Stunden. Dies ist in Abbildung 10 zu sehen. Es besteht damit kaum eine Abweichung zum Leerversuch.

Im Gegensatz bestätigt sich mit dem Kurvenverlauf der Wasserstoffexhalation unter Laktulosesupplementation die erwartete Mehrexhalation, die auf erhöhte gastrointestinale Gasbildung im Rahmen bakterieller Fermentation zu erwarten war. Dieser Effekt konnte durch eine signifikante Mehranreicherung von H<sub>2</sub> in der Ausatemluft im Vergleich zur Supplementation von MS und LC gezeigt werden.

### 5.2.3 Der Einfluss von *L. casei*

LC als Probiotikum stellt für die Darmgesundheit des Probanden förderliche Bakterien im Kolon bereit. Diese fördern das Gleichgewicht zwischen pathogenen

und gesundheitsfördernden Darmbakterien zugunsten der für den Menschen vorteilhaften Mikroorganismen. So konnten Matsumoto et al. (2006) zeigen, dass bereits eine zweiwöchige Gabe von *L. casei* Shirota die Zahl von Bifidobakterien, *Lactobacilli* und *Atopobium* (ein Aktinobakterium) im Stuhl erhöht. (78, 79)

In den hier erhobenen Daten konnte eine leichte Senkung des ausgeatmeten CH<sub>4</sub> verzeichnet werden. Dies lässt sich mutmaßlich auf eine solche Gleichgewichtsverschiebung zurückführen. Wie bereits beschrieben, sind nur wenige Mikroorganismen wie *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmaniae*, aber auch Bakterienarten der Spezies *Clostridium* und *Bacteroides* zur Methanogenese fähig. Diese haben für den Menschen zum Teil pathogenes Potenzial. Wird die Kolonflora nun durch gesundheitsfördernde Bakterien in Form von Probiotika wie LC angereichert, sind weniger pathogene und methanogene Mikroorganismen im Kolon zu finden. Das Gleichgewicht ist zugunsten der vorteilhaften Darmflora verschoben. Die verringerte Methanexhalation im Vergleich zu den Studienreihen mit LA und MS lässt sich konsekutiv durch eine geringere Methanogenese bei verringerter methanogener Darmflora erklären.

Die Werte sind allerdings bei Abweichung von maximal -3 DOB in ppm nur geringfügig gesenkt (Abbildung 10).

Den Rückgang von CH<sub>4</sub> in der Ausatemluft nach Supplementation eines Probiotikums konnten auch Ojetti et al. (2017) zeigen. Hier wurde nach einer Gabe von *Lactobacillus reuteri* über vier Wochen mittels Laktuloseatemtest die Methanexhalation und somit -produktion ermittelt, die signifikant geringer ausfiel. Somit konnte man auf einen positiven Einfluss insbesondere in Hinblick auf die Therapie von chronischen Obstipationen schließen. (80)

Die Wasserstoffexhalation unter Supplementation von LC blieb ähnlich wie im Versuch mit MS nahezu konstant zum Leerversuch. Die Schwankungen betragen nur wenige DOB (siehe Abbildung 9). Dies entspricht den Ergebnissen von Ojetti et al. (2017). Auch dort war trotz verringerter CH<sub>4</sub>-Produktion die Messung von H<sub>2</sub> nach Supplementation eines Probiotikums (*Lactobacillus reuteri*) nicht signifikant erhöht. Sen et al. (2002) konnten dies ebenso unter Supplementation von *Lactobacillus plantarum* 299V bestätigen. (81)

Hier wäre eine Versuchsreihe mit gleichzeitiger Supplementation von LA und LC interessant, da unter LA-Gabe eine deutliche Mehrexhalation von H<sub>2</sub> beobachtet werden konnte. LA stellt ein Substrat für LC dar und fördert zudem durch Energiebereitstellung das Wachstum der vorhandenen Mikroorganismen. (39) Wären nun mehr Bakterien dieser Art vorhanden, die mehr Substrat in Form von LA erhielten, wäre ein noch deutlicherer Anstieg der H<sub>2</sub>-Exhalation zu erwarten.

### **5.3 Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die Ammoniakentgiftung im Kolon**

NH<sub>3</sub> ist für den menschlichen Organismus unverzichtbar. Er bildet einen festen Bestandteil unseres Proteinstoffwechsels. Dennoch birgt er in der Form als NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen, wie er physiologisch im Körper vorkommt, auch Gefahren wie z.B. die Neurotoxizität. Daher ist ein zügiges Ausscheiden aus dem Organismus wünschenswert. (31, 32) Dies ist der Grund, weshalb in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der hier verabreichten Supplemente auf die Ammoniakentgiftung im Kolon untersucht wurde.

#### **5.3.1 Der Einfluss von resistenter Maisstärke**

Die im Studiendesign verwendete Hi-Maize<sup>®</sup>260 Maisstärke ist ein RS der Klasse 2. Sie behält ihre Struktur auch bei der Lebensmittelverarbeitung und -zubereitung bei. Je höher der Amylosegehalt der Stärke, desto widerstandsfähiger ist sie gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse. Die hier verwendete MS zeichnet sich eben durch einen solchen hohen Amylosegehalt aus. RS zählt definitionsgemäß zu den Ballaststoffen. Sie passiert den oberen GIT nahezu unverdaut und wird dann durch Bakterien im Dickdarm fermentiert. (41) Eine andere Definition ergänzt Ballaststoffe als Pflanzenbestandteile, die einen positiven Effekt auf das Digestionsverhalten bewirken. (82)

Die RS fördert zudem das Überleben, Wachstum und Aktivität probiotischer Bakterien. (41, 83)

Die RS interagiert außerdem mit anderen Ballaststoffen. Man unterscheidet hier wasserunlösliche, schwer verdaubare wie Cellulose und Hemicellulose aus u.a.



Pflanzen, Gemüse und Getreide und wasserlösliche, leicht verdaubare wie Pektin, Harze und Schleimstoffe aus u.a. Früchten und Pflanzenextrakten. (53, 70)

Diese Ballaststoffe schaffen günstige Bedingungen im Kolon, wodurch die RS, hier in Form von MS, zu kurzkettigen Fettsäuren zersetzt wird und dadurch den pH-Wert im Kolonlumen erniedrigt. Diese Ansäuerung bewirkt mitunter, dass die Masse der Mikrobiota zunimmt und die bakterielle Protease in ihrer Aktivität gehemmt wird. (76)

Resultierend werden mehr  $\text{NH}_4^+$ -Ionen unterschiedlichen Ursprungs, hauptsächlich aus unverdauten Proteinen, durch die Kolonbakterien aufgenommen. Die Bakterien mit den inkorporierten  $\text{NH}_4^+$ -Ionen, die frei vorliegend giftig für den menschlichen Organismus sind, werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Somit wird einer Ansammlung schädlicher Metabolite vorgebeugt. (53, 84)

Zieht man die Ammoniakausscheidung über den Urin als Indikator für das Maß der Proteolyse im Kolon zurate (85, 86), ist bei Mehrausscheidung von  $\text{NH}_3$  über den Darm und Hemmung der proteolytischen Enzyme eine verminderte Ausscheidung von  $\text{NH}_4^+$ -Ionen und  $\text{NH}_3$  zu erwarten. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der Bestimmung von  $^{15}\text{N}$  und  $^{15}\text{NH}_3$  gemessen.

Im Vergleich zum Leerversuch zeigte sich nach Gabe von MS eine signifikant geringere Ausscheidung von  $^{15}\text{N}$  über den Urin. Hier konnten noch 37,0 % (STD 13,7 %) der ursprünglich verabreichten  $^{15}\text{N}$ -markierten Tracermenge nachgewiesen werden. Dies ist mit  $p = 0,001$  signifikant weniger als im Leerversuch (MW 46,5 %, STD 12,2 %).

Hingegen stieg die  $^{15}\text{N}$ -Ausscheidung über den Stuhl mit 25,9 % (STD 15,3 %) leicht im Vergleich zum Leerversuch an. Dies kommt in Abbildung 12 zur Darstellung.

Vergleicht man die erhobenen Daten mit der Arbeit von Wutzke und Tisztli (2015), so zeigt sich für die  $^{15}\text{N}$ -Exkretion über den Stuhl in der hier vorliegenden Arbeit eine niedrigere Ausscheidung. Während in den Daten von Wutzke und Tisztli 31,5 %  $\pm$  22,8 % der markierten Menge des  $^{15}\text{N}$ -Tracers im Stuhl gemessen werden konnten, waren es hier nur 25,9 %  $\pm$  15,3 %. (53) Dies ist in Abbildung 26 grafisch dargestellt.

---

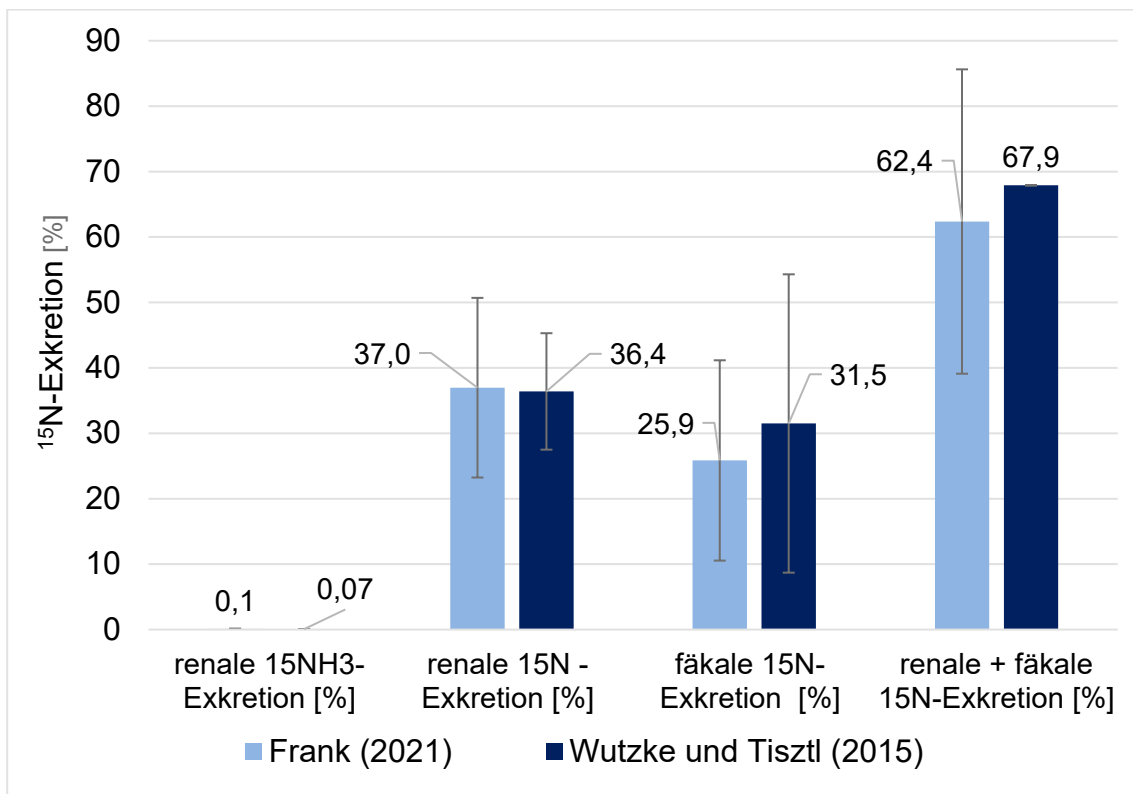


Abbildung 26: Prozentuale renale, fäkale und addierte  $^{15}\text{N}$ - und  $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion nach Supplementation von Maisstärke im Vergleich mit Daten von Wutzke und Tisztli (2015) (53)

Ursächlich hierfür könnte unter anderem die abweichende Supplementationsdauer sein. So erhielten die Studienteilnehmer in diesem Studiendesign zehn Tage lang dreimal täglich eine Menge von 10 g MS, während Wutzke und Tisztli bei gleichen Mengen pro Tag und Einzelgabe 15 Tage lang MS gaben.

Dennoch ist die hier vorliegende Menge  $^{15}\text{N}$  im Stuhl nach MS-Gabe im Vergleich zu Leerversuch erhöht, während Wutzke und Tisztli eher einen leichten Rückgang verzeichneten. Die hier erhobenen Daten spiegeln sich aber in den oben genannten Zusammenhängen wider, sodass sie trotz fehlender Signifikanz eine schlüssige Tendenz zeigen.

Hierfür ist die Ursache am ehesten in der Stuhlprobengenerierung zu sehen. Da das Problem bereits aus vorangegangenen Arbeiten erfahrungsgemäß bekannt war, wurden die Studienteilnehmer besonders eindringlich auf diesen Schritt der Probensammlung hingewiesen.

Um eine gleichmäßige  $^{15}\text{N}$ -Konzentration in der Gesamtmenge einer Probe zu erzielen, muss diese zunächst vollständig und frei von Urinzusätzen aufgefangen werden. Anschließend sollte die Gesamtmenge ausreichend durch Kneten durch den Auffangbeutel hindurch homogenisiert werden, um mögliche Konsistenz- und Konzentrationsunterschiede auszugleichen. Mutmaßlich ist dies nicht ausreichend erfolgt, sodass die gemessenen Werte einer aus der Gesamtmenge entnommenen Probe möglicherweise nicht zuverlässig die reale Menge ausgeschiedenen  $^{15}\text{N}$  darstellt.

Eine weitere Ungenauigkeit kann daraus resultieren, dass der Stuhl nur für 72 Stunden gesammelt wurde. Eine normale Frequenz der Defäkation bietet eine recht große Spanne von zwei bis drei Stuhlgängen pro Tag bis zu einem bis drei Stuhlgängen pro Woche. (87, 88) Hat ein Proband nun in der Regel eher große Zeitspannen zwischen den Stuhlgängen, kann es sein, dass in den 72 Stunden nur wenig von dem Stuhl, der die markierten Elemente enthält, der Messung zugänglich wird. Stattdessen könnte es auch nach beendeter Messung, also erst nach 72 Stunden nach Tracerapplikation, zur Ausscheidung relevanter Mengen der markierten Elemente kommen, die sich somit der Erfassung entziehen. Auch in der vorliegenden Arbeit herrschte eine große individuelle Varianz der Stuhlprobenanzahl über 72 Stunden. So wurden zahlreich nur ein bis zwei Stuhlgänge nach Tracereinnahme dokumentiert, während andere Studienteilnehmer fünf bis acht Stuhlproben gewannen.

Die Summe der renalen und fäkalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion nach MS-Supplementation beträgt 62,4 % (STD 23,4 %). Dieser Wert weicht nur geringfügig und nicht signifikant vom Leerversuch ab. Hier ließen sich 66,1 % des  $^{15}\text{N}$ -markierten Tracers in Urin und Stuhl nachweisen (STD 17,7 %). Dies ist in Abbildung 13 dargestellt.

Ähnliche Dimensionen wurden in der Summe von renaler und fäkaler  $^{15}\text{N}$ -Ausscheidung in der Arbeit von Wutzke und Tisztli erzielt, die eine prozentuale Gesamtexkretion von 67,9 % verzeichneten, wie in Abbildung 26 gegenübergestellt.

(53)

Auch in den Messdaten für die Ammoniakausscheidung über den Urin spiegeln sich die erläuterten Zusammenhänge wider. So wird deutlich weniger  $^{15}\text{N}$ -markierter  $\text{NH}_3$  im Urin nach Supplementation von MS als im Vergleich zum Leerversuch gemessen ( $0,1 \% \pm 0,05 \%$  vs.  $0,18 \% \pm 0,07 \%$ ). Diese Verringerung der Ausscheidung ist signifikant und mit den Werten von Wutzke und Tiszl im Einklang (Abbildung 26). (53)

### 5.3.2 Der Einfluss von Laktulose

LA als Oligosaccharid passiert den oberen Verdauungstrakt ungehindert. Im Verlauf wird sie in kurzkettige Fettsäuren,  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2$  umgewandelt. Dadurch sinkt der pH-Wert im Darmlumen. Bei größeren Gasmengen werden die Peristaltik und Motilität angeregt. (40) Die Einnahme in Form von Sirup oder als Beimengung in verschiedenen Nahrungsmitteln und Produkten ist einfach und unkompliziert. (39) Im klinischen Alltag kommt die LA insbesondere in der Akuttherapie und Prävention von der hepatischen Enzephalopathie im Rahmen einer Leberzirrhose zum Einsatz. Hier gilt sie in Form einer Monotherapie als Mittel der Wahl. (89, 90) Hierbei kommt es zu einer Reduktion des Blutammoniaks durch regelmäßige Laktulosegabe. (91, 92)

Dieser Umstand ist durch mehrere Gegebenheiten zu erklären:

Die LA wird von der Kolonflora zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert, wodurch der pH-Wert in der Umgebung sinkt. Die Diffusion der  $\text{NH}_4^+$ -Ionen aus dem Darmlumen in das Blut ist dadurch erschwert. Es wird mehr  $\text{NH}_3$  über den Stuhl ausgeschieden. Des Weiteren ist die Ammoniakproduktion aus Proteinen und Harnstoff bei einem pH-Wert unter fünf zunehmend gehemmt. (91, 93)

Zudem ist die Aufnahme von  $\text{NH}_3$  in die Mikrobiota gesteigert.

Hinzu kommt, dass die LA eine zusätzliche Energiequelle für die Darmbakterien darstellt, die  $\text{NH}_3$  zur Biosynthese von eigenen Proteinen benötigen. Ein erhöhtes Energieangebot fördert die Biosynthese, somit die Ammoniakaufnahme, und auch die Zellteilung und Vermehrung der Mikrobiota im Darm. Die Zahl der Darmbakterien mit präbiotischen Eigenschaften steigt. (94) So inkorporieren mehr Bakterien  $\text{NH}_3$  aus dem Darmlumen, welcher z.T. in Proteine eingebaut, aber auch mit den Bakterien zusammen über den Stuhl ausgeschieden und somit dem

menschlichen Organismus entzogen wird. (93) Dies konnte beispielsweise von de Preter und Vanhoutte (2006) belegt werden, wo mit einer erhöhten Zahl von Bakterien auch eine erhöhte Aufnahme von  $N_2$  einherging. (95)

Die vermehrte Ausscheidung über den Stuhl ist auch in den Daten der vorliegenden Arbeit ersichtlich. Hier konnte mit  $35,7 \% \pm 20,0 \%$  eine signifikant höhere  $^{15}N$ -Ausscheidung im Vergleich zum Leerversuch gemessen werden (siehe Abbildung 12). Im Gegensatz dazu nahm die  $^{15}N$ -Exkretion über den Urin mit  $26,8 \% \pm 8,6 \%$  deutlich ab, wenn man den Leerversuch als Vergleichswert hinzuzieht. Dies ist eine signifikante Senkung der  $^{15}N$ -Exkretion. Die gleiche Tendenz ist in der renalen Ammoniakausscheidung verzeichnet. Hier wird nur ein markierter Ammoniakanteil von  $0,09 \% \pm 0,04 \%$  und somit signifikant weniger als im Leerversuch gemessen. Dies ist in Abbildung 14 dargestellt. Dies erklärt sich über die bereits erläuterte fäkale Mehrausscheidung und somit eine geringere renale Ausscheidung. In der Summe der  $^{15}N$ -Exkretion (fäkal und renal) ist kaum eine Differenz im Vergleich zum Leerversuch zu verzeichnen ( $p > 0,05$ ).

Vergleicht man die hier gemessenen Ergebnisse beispielsweise mit der Arbeit von de Preter und Vanhoutte (2006), die den Einfluss von LA und *Saccharomyces boulardii* auf den Stickstoffmetabolismus im Kolon und die Konzentration von Bifidobakterien untersuchte, zeigen sich in beiden Arbeiten zwar unterschiedliche absolute Zahlen, aber gleiche Tendenzen.

So fand sich bei de Preter und Vanhoutte (2006) eine prozentuale  $^{15}N$ -Exkretion von  $43,3 \% \pm 11,5 \%$  im Urin. Dies entsprach ebenfalls einer signifikanten Senkung im Vergleich zum Leerversuch. Im Stuhl wurden  $17,0 \% \pm 6,0 \%$  der initial applizierten  $^{15}N$ -Dosis gemessen. (95)

Die Ergebnisse beider Arbeiten sind in Abbildung 27 grafisch gegenübergestellt.

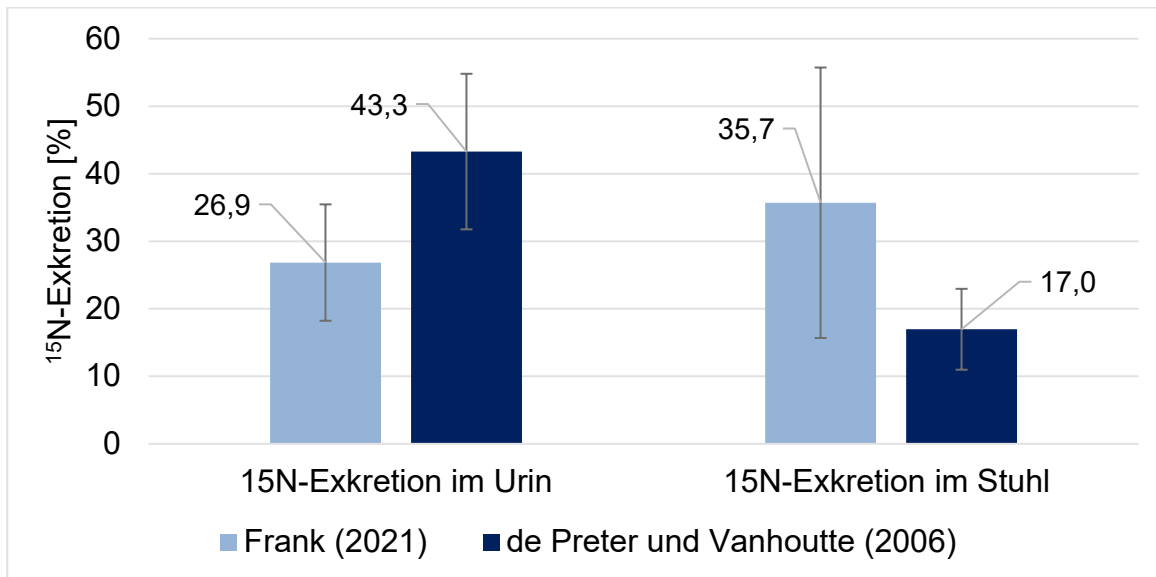


Abbildung 27: Die kumulative <sup>15</sup>N-Exkretion im Urin im Messzeitraum von 48 Stunden und im Stuhl im Messzeitraum von 72 Stunden im Vergleich mit der Arbeit von de Preter und Vanhoutte (2006) (95)

De Preter und Vanhoutte (2006) verwendeten in ihrer Studie unterschiedliche Dosierungen von LA. Zum Vergleich der Arbeiten wurde die Reihe mit einer Gabe von zweimal 15 g LA hinzugezogen. Dies entspricht wie in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls einer Tagesgesamtdosis von 30 g, auch wenn diese in dieser Arbeit auf dreimal 10 g Einzelgaben aufgeteilt wurde.

Die Autoren zeigten zudem im Vergleich zu einer Einnahme von zweimal 10 g LA bei erhöhter Dosierung eine nochmals erhöhte <sup>15</sup>N-Exkretion über den Urin, was die Dosierung in der vorliegenden Arbeit bekräftigt. (95)

Hierbei ist allerdings keine maßlose Steigerung möglich, da bei steigender Dosierung neben den gewünschten Effekten, ganz nach dem osmotischen und gasbildenden Wirkprinzip der LA, unerwünschte Nebenwirkungen wie Meteorismus, abdominelle Schmerzen und Diarrhö auftreten können. Da dieser Effekt individuell sehr unterschiedlich vorkommt, ist im klinischen Alltag eine dem Patienten angepasste Dosisfindung insbesondere hinsichtlich der Therapiecompliance von Nöten. In dieser Arbeit mussten zwei Probanden diese Phase des Versuchs wegen Meteorismus und Bauchschmerzen abbrechen, sodass hierfür keine Ergebnisse mit in die Auswertung einfließen konnten.

Ein weiterer Unterschied zu de Preter und Vanhoutte (2006) stellt die Supplementationsdauer dar. Während die Autoren eine Gabe von vier Wochen wählten, erhielten die Studienteilnehmer hier nur zehn Tage LA zur gewöhnlichen Ernährung. Darin ist ein weiterer möglicher Grund für die in absoluten Zahlen abweichenden Ergebnisse bei gleicher Tendenz zu sehen.

Des Weiteren besteht eine Abweichung in der Zahl der untersuchten Personen. In der zum Vergleich herangezogenen Gruppe bei de Preter und Vanhoutte (2006) flossen Daten von 14 Personen bei den Urinergebnissen und von zehn Personen bei den Stuhlergebnissen ein. Hier trugen bei der renalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion die Ergebnisse von 22 und bei der fäkalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion von 20 Studienteilnehmern zur Auswertung bei.

Die Gesamtzeiträume für die Probengewinnung waren in beiden Arbeiten gleich (Urinsammlung über 48 Stunden, Stuhlsammlung über 72 Stunden). (95)

### 5.3.3 Der Einfluss von *L. casei*

Probiotika fördern die Darmgesundheit. (34, 35) So zeigten Wutzke und Lotz (2010) nach Einnahme von *Lactobacillus johnsonii* (auch *L. acidophilus* oder LC1 genannt) eine physiologisch verbesserte Funktion des GIT. (34)

Aus der gleichen Familie stammt das Bakterium *Lactobacillus casei*, welches in der vorliegenden Arbeit Anwendung fand.

Hier zeigte sich jedoch kein signifikant messbarer Unterschied hinsichtlich der Ammoniakentgiftung im Kolon. Die Exkretion von  $^{15}\text{N}$  in Stuhl von 18,3 % im Mittel war nur geringfügig abweichend vom Leerwert (18,6 %). Auch die  $^{15}\text{N}$ -Urinmessung ergab kaum eine Differenz (45,5 % gegen 46,6 % im Leerversuch). Auch die Ammoniakmessung im Urin blieb ohne signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 14).

Zum gleichen Ergebnis kamen de Preter und Vanhoutte (2006) in ihrer Arbeit. Sie untersuchten unter anderem den Einfluss der Bakterienstämme *Lactobacillus casei* Shirota und *Bifidobacterium breve* auf den Metabolismus von Stickstoffeiweißen im Kolon. (96) Auch hier konnte sowohl in der Kurzzeitanwendung als auch in der

Langzeitanwendung kein Einfluss auf die Exkretion von  $^{15}\text{N}$  in Urin und Stuhl nachgewiesen werden.

Am ehesten vergleichbar mit der hier vorliegenden Arbeit sind die dort erhobenen Daten zur Kurzzeiteinnahme. Wie in dieser Studie wurde der Urin für 48 Stunden und der Stuhl für 72 Stunden nach Tracerapplikation gesammelt und die  $^{15}\text{N}$ -Exkretion bestimmt.

Stellt man die Ergebnisse beider Arbeiten gegenüber, ergibt sich eine nahezu identische Datenlage.

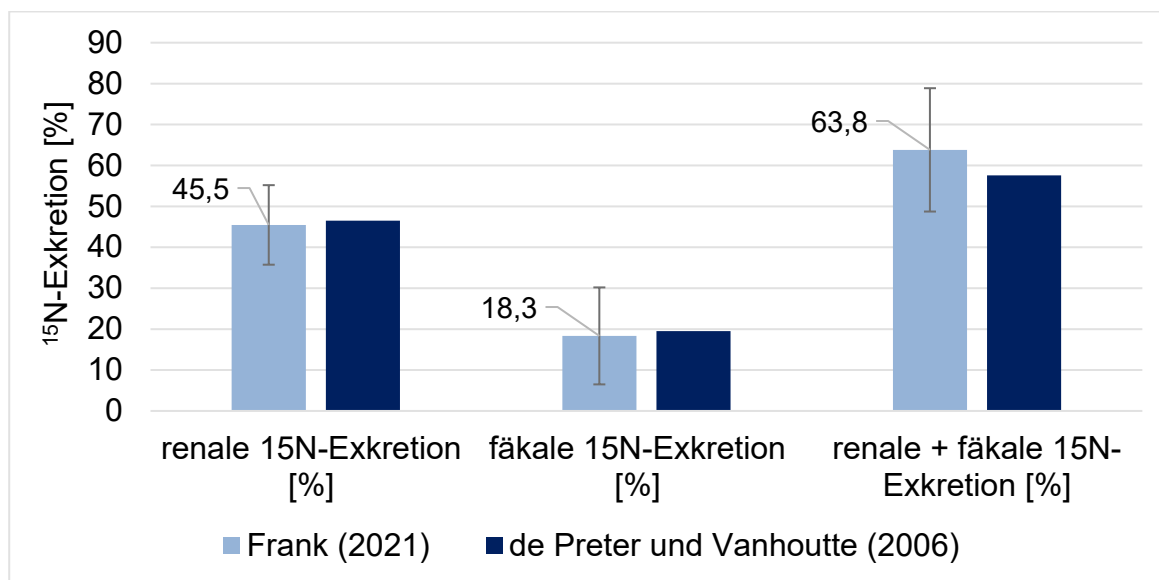


Abbildung 28: Vergleich der renalen, fäkalen und addierten  $^{15}\text{N}$ -Exkretion nach Supplementation von *L. casei* in der vorliegenden Arbeit mit Daten von de Preter und Vanhoutte (2006) (Werte aus Abbildungen der Publikation geschätzt entnommen) (96)

So betrug die renale  $^{15}\text{N}$ -Exkretion bei de Preter und Vanhoutte (2006) ca. 46 bis 47 % und in dieser Studie 45,5 %. Ähnlich verhält es sich mit der  $^{15}\text{N}$ -Exkretion im Stuhl, wo de Preter und Vanhoutte (2006) etwa 19 bis 20 % des markierten Tracers nachweisen konnten, während in der hier vorliegenden Arbeit 18,3 % verzeichnet wurden. Beide Messreihen sind auch bei den niederländischen Wissenschaftlern ohne signifikante Unterschiede zum Leerversuch geblieben.



Auch die Gesamtexkretion von  $^{15}\text{N}$  von 57,6 % ist ähnlich den hier erhaltenen Werten ( $63,8 \% \pm 15,1 \%$ ). Dieser Vergleich der Arbeitsergebnisse beider Studien wird in Abbildung 28 grafisch dargestellt. (96)

Daraus lässt sich ableiten, dass eine alleinige Supplementation von mit *LC* versetztem Joghurt, wie man ihn handelsüblich erwerben kann, keine große Relevanz in Bezug auf die Ammoniakentgiftung im Kolon hat. Die Exkretion wird nicht signifikant gefördert oder in ihrer Verteilung verändert.

Interessant wäre nun die Überlegung, wie sich die Kombination mit einem Präbiotikum verhält. Dieses fördert gezielt das Wachstum von Bakterien, die die Darmgesundheit positiv beeinflussen. (39) Ein solches Präbiotikum wäre beispielsweise *LA*, welche auch in der hier vorliegenden Arbeit untersucht wurde. So zeigte bereits eine Arbeit aus dem Jahr 1982 von Sabota et al. zahlreiche Bakterienfamilien auf, die *LA* fermentieren. Dazu gehört auch *L. casei sub. casei* und vier weitere *Lactobacillus*-Reihen. (39)

Außerdem konnte auch eine Studie von Ballongue et al. (1997) nach Laktulosegabe eine signifikante Steigerung der Bakterienzahl von Bifidobakterien, Laktobazillen und Streptokokken aufzeigen. (39)

In diesem Wissen liegt die Vermutung nahe, dass eine Kombination aus dem Probiotikum *LC* und dem Präbiotikum *LA* einen positiven Einfluss auf den Ammoniakmetabolismus im Kolon hat.

Die Supplementation von *LC* stellt mehr gesundheitsförderliche Bakterien in der Darmflora zur Verfügung, die dann vermehrt die eingenommene *LA* fermentieren. Nun greifen erneut die bereits beschriebenen positiven Effekte der *LA*: Der pH-Wert sinkt, es wird weniger  $\text{NH}_3$  aus der Proteolyse freigesetzt und mehr  $\text{NH}_3$  von den Proteinen zur eigenen Proteinbildung aufgenommen. Zudem steigt weiter die Zahl der Bakterien mit diesen Eigenschaften.  $\text{NH}_3$  wird vermehrt über den Stuhl ausgeschieden.

Ein ähnliches Konzept der Kombination aus Probiotikum und Präbiotikum prüften bereits de Preter und Vanhoutte (2006). Hier wurde die Gabe von *L. casei* Shirota mit der Gabe von mit Oligofruktose angereichertem Inulin untersucht.

Hier zeigte sich eine erhöhte <sup>15</sup>N-Ausscheidung im Stuhl und eine erniedrigte <sup>15</sup>N-Ausscheidung im Urin. Dennoch war in der Kurzzeiteinnahme kein signifikanter Zugewinn der Gesamt-<sup>15</sup>N-Exkretion nachweisbar, wobei sich die Tendenz deutlich abzeichnete. (96)

Unter diesem Aspekt wäre als Ausblick für folgende Studien die Untersuchung der <sup>15</sup>N-Exkretion bei kombinierter Supplementation von LC und LA erstrebenswert.

#### **5.3.4 Renale Gesamtstickstoffausscheidung 48 Stunden nach Tracersupplementation**

In der vorliegenden Arbeit wurde in den ersten 48 Stunden nach Tracerapplikation im Urin die renale Gesamtstickstoffexkretion gemessen. Dies geschah, um etwaige Einflüsse durch die Supplementation von MS, LA oder LC zu detektieren, diente aber hauptsächlich der Prüfung einer relativ konstanten Ernährung im Vergleich der einzelnen Versuchsreihen. Die Ergebnisse der Messungen sind in Abbildung 24 dargestellt. Hier ergaben sich rechnerisch signifikante Unterschiede. Betrachtet man aber die Werte (Leerversuch 21,98 g, MS 20,14 g, LA 20,1 g, LC 24 g), so zeigen sie einen relativ kleinen Schwankungsbereich von nur 2,02 g als maximale Abweichung vom Leerversuch im Studienarm mit LC über einen Messzeitraum von 48 Stunden. Dies lässt trotz rechnerisch signifikanter Abweichung auf eine nahezu gleichbleibende Ernährung über die Messreihen hinweg schließen.

Bereits in anderen Arbeiten wurde diese Untersuchung durchgeführt. So zeigten sich in der Arbeit von Wutzke und Tiszl (2015) unter Gabe verschiedener RS eine Spanne von minimal 20,8 g bis maximal 22,2 g Stickstoffausscheidung über den Urin in 48 Stunden nach Tracergabe. (53)

Wutzke und Scholübbbers (2013) fanden Werte von 23,7 g bis 25,9 g bei Supplementation von RS und *L. acidophilus*. (73)

Unter der Gabe der gleichen Supplemente wie Wutzke und Scholübbbers (2013) fanden Wutzke und Lotz (2010) mindestens 22 g und maximal 29,4 g Gesamtstickstoff im Urin in 48 Stunden. (34)

Bei de Preter und Vanhoutte (2006) wurden verschiedene Prä- und Probiotika, auch kombiniert, eingenommen. Man fand 15 g bis 20 g Stickstoff im Urin im Messzeitraum von 48 Stunden. (96) Diese Ergebnisse sind in Abbildung 29 grafisch gegenübergestellt.

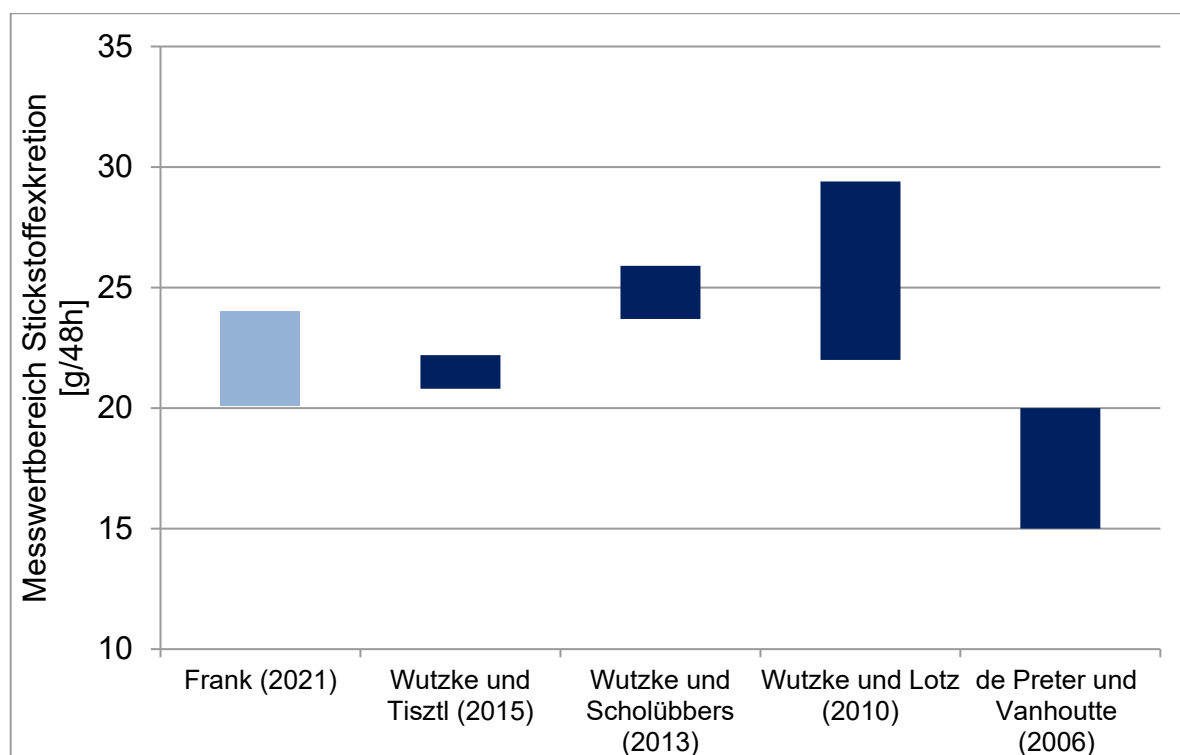


Abbildung 29: Vergleich der Messwertbereiche der Gesamtstickstoffexkretion in 48 Stunden im Urin der vorliegenden Arbeit mit Daten von Wutzke und Tisztli (2015), Wutzke und Scholübbbers (2013), Wutzke und Lotz (2010) und de Preter und Vanhoutte (2006) (34, 53, 73, 96)

In allen benannten Arbeiten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Werte wurden einer relativ konstanten Ernährung zugeordnet. Vergleicht man die Spanne der minimalen und maximalen Gesamtstickstoffausscheidung der hier vorliegenden Arbeit mit denen der anderen benannten Arbeiten mit unterschiedlichsten

Supplementen, zeigt sich keine nennenswerte Abweichung, wie in der Abbildung 29 gut zu erkennen. Auch die totalen Werte liegen verhältnismäßig nahe beieinander. Daher wird trotz rechnerisch signifikanter Abweichung vom Leerwert, insbesondere im Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeiten, die Annahme einer verhältnismäßig konstanten Ernährung bekräftigt.

#### **5.4 Der Einfluss von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die <sup>13</sup>C-Exkretion**

Unter Gabe aller drei Supplemente in den unterschiedlichen Versuchsreihen zeigt sich hinsichtlich der <sup>13</sup>C-Exkretion im Stuhl kein signifikanter Unterschied zum Leerversuch (Abbildung 16).

Auch in der Messung des <sup>13</sup>C-Gehaltes im Urin ist dies für die Versuchsreihe von LC und MS zu verzeichnen. Anders verhält es sich in der renalen <sup>13</sup>C-Exkretion unter der Supplementation von LA. Hier ist eine signifikant geringere Ausscheidung im Vergleich zum Leerversuch gemessen worden (siehe Abbildung 15).

Wie bereits beschrieben, verursacht die LA über die Spaltung in kurzkettige Fettsäuren eine pH-Wertsenkung. Die LA dient den Bakterien der Darmflora als eine leicht zugängliche Energiequelle. Dadurch kommt es zur Vermehrung der vorhandenen Mikroorganismen, die dafür unter Verwendung von Kohlenstoff zelleigene Proteine bilden müssen. (94) Wird der vorhandene <sup>13</sup>C-markierte Kohlenstoff nun in die Proteine der Kolonflora eingebaut, wird er auch vermehrt mit diesen Mikroorganismen über den Stuhl ausgeschieden und entzieht sich der Messung über die renale Exkretion. Daher ergibt sich der signifikant geringere <sup>13</sup>C-Wert im Vergleich zum Leerversuch. Passend dazu ist auch die Tendenz der Mehrexkretion über den Stuhl unter LA-Supplementation deutlich zu erkennen, wobei keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die Gründe hierfür könnten, wie bereits in Kapitel 5.3.1 erläutert, unter anderem eine mangelnde manuelle Homogenisierung der Stuhlproben sein.

In der Summe der renalen und fäkalen <sup>13</sup>C-Exkretion hingegen ergab sich bei allen drei Versuchsreihen kein signifikanter Unterschied. Das beschriebene Modell unter LA-Supplementation führt demnach, ebenso wie bei der <sup>15</sup>N-Exkretion beschrieben,

zu einer Verschiebung der Ausscheidung innerhalb des Organismus (renal und fäkal), aber nicht zu einer veränderten Gesamtausscheidung.

Hinzu kommt, dass ein Großteil des markierten Tracers über die Ausatemluft eliminiert wird. In der vorliegenden Arbeit wurden stichprobenartige Messungen des  $^{13}\text{C}$ -Gehaltes in der Ausatemluft durchgeführt statt einer Messung der gesamten Ausatemluft während des Versuches, da dies schwer umsetzbar wäre. Abbildung 18 stellt die kumulative prozentuale Menge des in der Ausatemluft gemessenen  $^{13}\text{C}$ -markiertem  $\text{CO}_2$  über den Messzeitraum von 14 Stunden dar. So gelingt die Einordnung der Größenordnung der  $^{13}\text{C}$ -Exkretion über die in dieser Arbeit untersuchten Ausscheidungsendstrecken (renal, fäkal und exhalativ).

Der direkte Vergleich dieser Endstrecken ist in den Abbildung 20 bis Abbildung 23 gegenübergestellt. Hier zeigt sich ein Großteil der körpereigenen Elimination über die Ausatemluft.

Diese Werte sind allerdings kritisch zu betrachten.

Zum einen erfolgte, wie bereits diskutiert, keine kontinuierliche Messung der  $^{13}\text{C}$ -Exhalation. Außerdem verlief diese über 14 Stunden, während der Messzeitraum bei der Analyse der  $^{13}\text{C}$ -Exkretion im Urin 48 Stunden und im Stuhl 72 betrug.

Damit ist eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Exkretionswege nur eingeschränkt möglich. Eine Verlängerung aller drei Messungen ist allerdings aufgrund der individuellen, unter Umständen recht geringen Stuhlfrequenz und hohen Passagezeit von Einnahme des Tracers bis zur Ausscheidung über den Stuhl nur auf einheitlich 72 Stunden sinnvoll. Dies bedeutet allerdings insbesondere hinsichtlich der Fortführung der Atemgasproben einen enormen Aufwand. Durch die Notwendigkeit z.B. nächtlicher Messpausen würde die Messung zusätzlich erschwert.

Die  $^{13}\text{C}$ -Gesamtexkretion bildet aber eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studienreihen nach Supplementation mit LC, LA und MS im Vergleich zum Leerversuch ab (siehe Abbildung 19).

So lässt sich postulieren, dass die dargestellten Vergleiche der renalen, fäkalen und exhalativen Exkretion einer orientierenden Einschätzung der körpereigenen Eliminationswege dienen.

## 6. Zusammenfassung

Die übermäßige Anreicherung von Ammoniak im menschlichen Organismus birgt die Gefahr der Toxizität. Dies ist im Rahmen einiger Erkrankungen wie z.B. der Leberzirrhose ein gefürchteter Effekt.

Daher wurde in dieser Studie der Einfluss handelsüblicher, leicht einnehmbarer und gut verfügbarer Prä- und Probiotika auf den Ammoniakmetabolismus untersucht. Hierbei fanden *L. casei*-Joghurt, Maisstärke und Laktulose Anwendung.

*L. casei* ist als Probiotikum als lebender Mikroorganismus, der die Darmgesundheit fördert, definiert.

Laktulose als Oligosaccharid und Maisstärke als Vertreter der resistenten Stärken bilden Präbiotika, die per definitionem nicht-verdauliche Nahrungsmittelbestandteile mit positivem Effekt auf die Darmflora sind.

Der Ammoniakmetabolismus wurde anhand von <sup>15</sup>N-markiertem Laktoseureid untersucht, das mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie aus Urin- und Stuhlproben verfolgt werden konnte.

Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der oroökalen Transitzeit mittels nicht-invasiver und einfach durchzuführender <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Atemgasmessung mittels der nicht-dispersiven Infrarotspektroskopie sowie die Messung von Methan und Wasserstoff in der Ausatemluft.

Die 25 Teilnehmer der Studie waren gesunde Erwachsene im Alter von 20 bis 54 Jahren.

Zu Beginn der Versuchsreihe wurden im Messdurchgang ohne vorherige Supplementation der benannten Prä- und Probiotika die Leerwerte der einzelnen Teilnehmer ermittelt. Anschließend erfolgte die tägliche Gabe von *L. casei* (dreimal 150 g Joghurt), Laktulose (dreimal 10 g) oder Maisstärke (dreimal 10 g) in zufälliger Reihenfolge über zehn Tage mit stets anschließender Messung der oroökalen Transitzeit sowie von Wasserstoff, Methan und <sup>13</sup>C-markiertem Kohlenstoffdioxid in der Ausatemluft, <sup>15</sup>N-markiertem Stickstoff und <sup>13</sup>C-markiertem Kohlenstoff in Urin und Stuhl als auch <sup>15</sup>N-markiertem Ammoniak sowie Gesamtstickstoff im Urin.

Zwischen den Studienabschnitten lag immer eine dreitägige Wash-out-Phase ohne Supplementation.

Hier zeigte sich für die oroökale Transitzeit eine signifikante Verkürzung unter Gabe von *L. casei* (330 Minuten  $\pm$  110 Minuten) und LA (323 Minuten  $\pm$  200 Minuten).

Zudem war die Wasserstoffexhalation unter Laktulosesupplementation ebenfalls erhöht.

*L. casei* bewirkt als Probiotikum eine Verschiebung der Mikrobiota hin zu gesundheitsfördernden Bakterien.

Die Verkürzung der oroökalen Transitzeit unter Laktulosegabe ist am ehesten auf eine erhöhte Motilität aufgrund von osmotischen Effekten zurückzuführen. Da gleichzeitig mehr Fermentation betrieben wird, steigt auch die Wasserstoffexhalation.

Bei der renalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion zeigte sich sowohl bei Maisstärke (37,0%  $\pm$  3,7%,  $p < 0,001$ ) als auch bei Laktulose (26,8 %  $\pm$  8,6 %,  $p < 0,001$ ) eine signifikante Wertsenkung im Vergleich zum Leerversuch.

Hingegen konnte nach Supplementation von Laktulose und Maisstärke im Stuhl eine Erhöhung der prozentualen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion verzeichnet werden. Für Laktulose war diese bei Werten von 35,7 %  $\pm$  20,0 % und  $p = 0,001$  signifikant im Vergleich zum Leerversuch.

Bei Maisstärkegabe war eine ähnliche Tendenz ersichtlich (25,9 %  $\pm$  15,3 %), hier bestand allerdings keine Signifikanz.

In allen drei Versuchsreihen unterschied sich die Summe der renalen und fäkalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion aber nicht signifikant vom Leerwert.

Hingegen sieht man eine Verschiebung bei Laktulose- und Maisstärkesupplementation zu Gunsten der fäkalen Exkretion, während die renale Ausscheidung reduziert wird. Dies spiegelt sich auch in der renalen Ammoniakmessung wider ( $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion Laktulose mit 0,09 %  $\pm$  0,04 %, Maisstärke mit 0,1 %  $\pm$  0,05 %), wo sich ebenfalls eine signifikante Reduktion zeigt. Sowohl Maisstärke als auch Laktulose werden im Darm zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert. Diese bewirken eine in der Literatur beschriebene pH-Senkung des intraluminalen Milieus. Diese wiederum führt zu einer Hemmung der Proteasen. Somit werden weniger Ammoniumionen frei. Außerdem ist bei saurer Umgebung die Diffusion von Ammoniumionen in die Blutbahn erschwert. Zugleich dienen die

---

Supplemente der Mikrobiota als Energiequelle, sodass deren Masse zunimmt. Die mikrobielle Inkorporation von Ammoniumionen bedingt eine erhöhte fäkale und konsekutiv erniedrigte renale Ausscheidung.

Für *L. casei* konnten in den Messungen zu  $^{15}\text{N}$ -Exkretion und Ammoniak keine relevanten und signifikanten Änderungen im Vergleich zur Versuchsdurchführung ohne Supplementation gezeigt werden.

Unter *L. casei*-Gabe kommt es zu einer Verschiebung der Mikrobiota weg von pathogener Besiedlung hin zu die Darmgesundheit fördernden Bakterien.

Laktulose hingegen fördert die fäkale und senkt die renale Exkretion von Ammoniumionen. Damit beeinflusst Laktulose den Ammoniakmetabolismus, wie in dieser Arbeit dargestellt, günstig. Gleichzeitig stellt Laktulose eine Energiequelle für die Mikrobiota dar und fördert so ihr Wachstum. Dies ist besonders im Falle probiotischer Mikroorganismen wie *L. casei* wünschenswert. Daher wäre in Folgearbeiten eine Untersuchung der Kombination beider Supplemente erstrebenswert, da die alleinige Gabe von Laktulose individuell in der Dosierung aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen (Meteorismus, Diarrhö, abdominale Schmerzen) begrenzt ist.



## Literaturverzeichnis

### Literatur

1. Berger EG, Biber J: Kapitel 13 Magen-Darm-Trakt. In: Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, (eds.) Physiologie. München: Elsevier Urban & Fischer, 2008:546–557.
2. Boehlke C, Zierau O, Hannig C: Salivary amylase - The enzyme of unspecialized euryphagous animals. Arch Oral Biol 2015;60:1162–1176.
3. Jane JL, Robyt JF: Structure studies of amylose-V complexes and retro-graded amylose by action of alpha amylases, and a new method for preparing amyloextrins. Carbohydr Res 1984;132:105–118.
4. Simon GL, Gorbach SL: The human intestinal microflora. Dig Dis Sci 1986;31:147–162.
5. Barrado A, Preston T, Slater C, Zubillaga M, Miranda-da-cruz B, Mokhtar N et al.: The usefulness of stable isotopes in nutrition and human health. Arch Latinoam Nutr 2004;54:27-43, 5-23.
6. Bouchoucha M, Devroede G, Dorval E, Faye A, Arhan P, Arsac M: Different segmental transit times in patients with irritable bowel syndrome and "normal" colonic transit time. Tech Coloproctol 2006;10:287–296.
7. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, Cozzolino A et al.: Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 2000;31:63–66.
8. Heine WE, Berthold HK, Klein PD: A novel stable isotope breath test. Am J Gastroenterol 1995;90:93–98.
9. 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.
10. Gisbert JP, González-Lama Y: Pruebas de aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. Gastroenterol Hepatol 2005;28:407–416.
11. Lin HC, Prather C, Fisher RS, Meyer JH, Summers RW, Pimentel M et al.: Measurement of gastrointestinal transit. Dig Dis Sci 2005;50:989–1004.
12. Minocha A, Katragadda R, Rahal PS, Ries A: Erythromycin shortens oro-caecal transit time in diabetic male subjects. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:529–533.
13. Beideck J: Die Bestimmung der oroökalen Transitzeit sowie der renalen und fäkalen Exkretion von doppelt markiertem Laktose-[<sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N]ureid beim Menschen (Dissertation). Universität Rostock, 2010.
14. Freye E, Rosenkranz B, Neruda B: Die obstipierende Wirkung der Opioiden Tilidin-N und Tramadol im Vergleich zu Codein. Der Schmerz 1996;10:254–260.
15. Wald A, van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavalier JS, Egler KM, Verm R et al.: Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. Dig Dis Sci 1982;27:1015–1018.

16. Wald A, van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R et al.: Gastrointestinal transit: The effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981;80:1497–1500.
17. Kamal N, Chami T, Andersen A, Rosell FA, Schuster MM, Whitehead WE: Delayed gastrointestinal transit times in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Gastroenterology* 1991;101:1320–1324.
18. Resmini E, Parodi A, Savarino V, Greco A, Rebora A, Minuto F et al.: Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2119–2124.
19. Hedsund C, Gregersen T, Joensson IM, Olesen HV, Krogh K: Gastrointestinal transit times and motility in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:920–926.
20. Gorard DA, Gomborone JE, Libby GW, Farthing MJ: Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut* 1996;39:551–555.
21. Addolorato G, Montalto M, Capristo E, Certo M, Fedeli G, Gentiloni N et al.: Influence of alcohol on gastrointestinal motility. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1076–1081.
22. Santos ANdR, Soares ACF, Oliveira RP, de Moraes MB: The impact of small intestinal bacterial overgrowth on the growth of children and adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2020;38:e2018164.
23. Cummings JH, Branch W, Jenkins DJ, Southgate DA, Houston H, James WP: Colonic response to dietary fibre from carrot, cabbage, apple, bran. *Lancet* 1978;1:5–9.
24. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M et al.: *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:587–593.
25. Graff J, Brinch K, Madsen JL: Simplified scintigraphic methods for measuring gastrointestinal transit times. *Clin Physiol Funct Imaging* 2000;20:262–266.
26. 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;26:1263–1271.
27. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G et al.: Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1–49.
28. 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;39:1505–1510.
29. Kim JW, Park SY, Chung JO, Cho HA, Kim DH, Yoon JH et al.: Influencing factors on lactulose breath test results. *Korean J Gastroenterol* 2020;75:23–28.

- 
30. Winter B, Nothjunge J, Stern M: Wasserstoff H<sub>2</sub>-Atemtest nach Laktosebelastung bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen. *Klin Pädiatrie* 1990;202:413–416.
  31. Röhm KH: 26. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, (eds.): *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014:313-315, 319.
  32. Röhm KH: 27. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, (eds.): *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014:325, 326, 330, 331.
  33. de Preter V, Geboes K, Verbrugghe K, Vuyst LD, Vanhoutte T, Huys G et al.: The in vivo use of the stable isotope-labelled biomarkers lactose-[<sup>15</sup>N]ureide and [<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]tyrosine to assess the effects of pro- and prebiotics on the intestinal flora of healthy human volunteers. *Br J Nutr* 2004;92:439–446.
  34. Wutzke KD, Lotz M, Zipprich C: The effect of pre- and probiotics on the colonic ammonia metabolism in humans as measured by lactose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureide. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1215–1221.
  35. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T: Probiotic bacteria. *J Biotechnol* 2000;84:197–215.
  36. Wutzke KD, Oetjens I: <sup>13</sup>C- and <sup>15</sup>N-incorporation of doubly stable isotope labelled *Lactobacillus johnsonii* in humans. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1167–1172.
  37. Mukherjee R, van de Kaa M, Garssen J, Pieters RJ, Kraneveld AD, Willemsen LEM: Lactulose synergizes with CpG-ODN to modulate epithelial and immune cells cross talk. *Food Funct* 2019;10:33–37.
  38. Aider M, de Halleux D: Isomerization of lactose and lactulose production: Review. *Trends Food Sci Technol* 2007;18:356–364.
  39. Gibson GR, Probert HM, van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17:259–275.
  40. Nath A, Haktanirlar G, Varga Á, Molnár MA, Albert K, Galambos I et al.: Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system. *Medicina (Kaunas)* 2018;54:18.
  41. Raigond P, Ezekiel R, Raigond B: Resistant starch in food. *J Sci Food Agric* 2015;95:1968–1978.
  42. Ganner A, Teilab D, Fray LM, Cross ML: Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Pathog Dis* 2004;42:173–180.
  43. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G: The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:899.
-

44. Galdeano CM, Perdigon G: The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. Clin Vaccine Immunol 2006;13:219–226.
45. Harten U: Physik für Mediziner. In: Harten U, (eds.) Physik für Mediziner. Berlin, Heidelberg: Springer, 2017:325.
46. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Kindermann A, Koletzko S, Sauerwald T et al.: The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. Early Hum Dev 1998;53:77-97.
47. Metzler S, Stobbe E, Kranz C, Schmidt HL, Winkler FJ, Wolfram G: Einfluß des natürlichen Isotopengehaltes von Nährstoffen auf den Untergrund bei <sup>13</sup>C-Atemtests. Z Ernährungswiss 1983;22:107–115.
48. Morrison DJ, Dodson B, Preston T, Weaver LT: Gastrointestinal handling of glycosyl [<sup>13</sup>C]ureides. Eur J Clin Nutr 2003;57:1017–1024.
49. Wutzke KD, Glasenapp B: The use of <sup>13</sup>C-labelled glycosyl ureides for evaluation of oro-caecal transit time. Eur J Clin Nutr 2004;58:568–572.
50. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C et al.: Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-[<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]ureide <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>- and the lactulose H<sub>2</sub>-breath test in humans. Eur J Clin Nutr 1997;51:11–19.
51. Mohr C, Heine WE, Wutzke KD: *Clostridium innocuum*: a glucoseureide-splitting inhabitant of the human intestinal tract. Biochim Biophys Acta 1999;1472:550–554.
52. Wutzke KD, Schütt M: The duration of enzyme induction in oro-caecal transit time measurements. Eur J Clin Nutr 2007;61:1162–1166.
53. Wutzke KD, Tisztli M, Salewski B, Glass Å: Dietary fibre-rich resistant starches promote ammonia detoxification in the human colon as measured by lactose-<sup>15</sup>N<sub>2</sub>ureide. Isotopes Environ Health Stud 2015;51:488–496.
54. Schmidek KV: Der Einfluss unterschiedlicher resistenter Stärken auf die Fettsäureoxidation und den respiratorischen Quotienten bei gesunden Erwachsenen (Dissertation). Universität Rostock, 2016.
55. ratiopharm GmbH: Lactulose-ratiopharm Sirup Gebrauchsinformation [Stand: 30.01.2019].
56. EDEKA, (ed.): Produktinformation: GUT&GÜNSTIG Fettarmer Joghurt mild mit L.Casei, 4er Pack [Stand: 14.02.2019, 09.34 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.edeka.de/de/produkte/gut-guenstig-fettarmer-joghurt-mit-l-casei-4st-600g-1>.
57. Wutzke KD, Mix J: The metabolic fate of doubly labelled lactose-[<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]ureide after pre-dosing with different ureides. Eur J Clin Nutr 2010;64:733–738.
58. Fischer Analysen GmbH Leipzig: Bedienungsanleitung für das <sup>13/12</sup>CO<sub>2</sub>-Atemtestgerät FANci2.

- 
59. Radke M, Heine W, Wutzke KD, Leitzmann P, Walther F: Tracer kinetic studies on a methionine-supplemented soy-based infant formula using  $1\text{-}^{13}\text{C}$ - and  $^{15}\text{N}$ -methionine as tracers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:209–214.
60. Brösicke H: Bestimmung der Fettsäureoxidation Frühgeborener mit dem  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest während kontinuierlicher  $^{13}\text{C}$ -Triolein-Infusion. In: Ahnefeldt FW, Hartig W, Holm E, Kleinberger E (eds.): *Klinische Ernährung*. München, Bern, Wien, San Francisco: W. Zuckschwerdt Verlag, 1987:8–15.
61. Wutzke KD, Lorenz H: The effect of L-carnitine on fat oxidation, protein turnover, and body composition in slightly overweight subjects. *Metabolism* 2004;53:1002–1006.
62. Campro Scientific GmbH Germany, (ed.): *Breath Tracker SC Geräteeinweisung*.
63. Barrie A., Davies JE, Park AJ, Workmann CT: Continuous-flow stable isotope analysis for biologists. *Spectroscopy* 1989;4:42–52.
64. Faust H, Bornhak H, Hirschberg K, Jung K, Junghans P, Krumbiegel P, Reinhard R: Klinisch-chemische und isotopenanalytische Methoden zur Untersuchung des des Stickstoffstoffwechsels mit N-15 beim Menschen. In: *Akad Wiss DDR* (ed.): *Methodenkatalog*, 1981:1–210.
65. Ruemmele FM, Heine WE, Keller KM, Lentze MJ: Metabolism of glycosyl ureides by human intestinal brush border enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1997;1336:275–280.
66. Geypens B, Bennink R, Peeters M, Evenepoel P, Mortelmans L, Maes B et al.: Validation of the lactose- $^{13}\text{C}$ ureide breath test for determination of orocecal transit time by scintigraphy. *J Nucl Med* 1999;40:1451–1455.
67. Morrison DJ, Dodson B, Preston T: Measurement of urinary total  $^{13}\text{C}$  and  $^{13}\text{C}$  urea by isotope ratio mass spectrometry after administration of lactose  $^{13}\text{C}$ -ureide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1999;13:1252–1256.
68. Berthold HK, Schober P, Scheurlen C, Marklein G, Horré R, Gouni-Berthold I et al.: Use of the lactose- $^{13}\text{C}$ ureide breath test for diagnosis of small bowel bacterial overgrowth: comparison to the glucose hydrogen breath test. *J Gastroenterol* 2009;44:944–951.
69. van den Driessche M, van Malderen N, Geypens B, Ghoo Y, Veereman-Wauters G: Lactose- $^{13}\text{C}$ ureide breath test: a new, noninvasive technique to determine orocecal transit time in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:433–438.
70. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT: Dietary fibre in foods: a review. *J Food Sci Technol* 2012;49:255–266.
71. Schumann C: Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41 Suppl 1:117-25.
72. Scarpellini E, Abenavoli L, Balsano C, Gabrielli M, Lizza F, Tack J: Breath tests for the assessment of the orocecal transit time. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17 Suppl 2:39–44.
-

- 
73. Wutzke KD, Scholübbers D: The metabolic effect of resistant starch and yoghurt on the renal and faecal nitrogen and ammonia excretion in humans as measured by lactose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureide. *Isotopes Environ Health Stud* 2013;49:464–470.
74. Krammer HJ, Schlieger F, Harder H, Franke A, Singer MV: Probiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms. *Z Gastroenterol* 2005;43:467–471.
75. Sundin OH, Mendoza-Ladd A, Morales E, Fagan BM, Zeng M, Diaz-Arévalo D et al.: Does a glucose-based hydrogen and methane breath test detect bacterial overgrowth in the jejunum? *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13350.
76. Cloetens L, de Preter V, de Loo H, Rutgeerts P, Verbeke K: Does the biomarker <sup>15</sup>N-lactose ureide allow to estimate the site of fermentation of resistant starch? *Eur J Nutr* 2008;47:217–223.
77. de Lacy Costello BPJ, Ledochowski M, Ratcliffe NM: The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res* 2013;7:24001.
78. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K: Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr* 2017;8:484–494.
79. Matsumoto K, Takada T, Shimizu K, Kado Y, Kawakami K, Makino I et al.: The effects of a probiotic milk product containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the defecation frequency and the intestinal microflora of sub-optimal health state volunteers: A randomized placebo-controlled cross-over study. *Bioscience Microflora* 2006;25:39–48.
80. Ojetti V, Petruzzello C, Migneco A, Gnarra M, Gasbarrini A, Franceschi F: Effect of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:1702–1708.
81. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO: Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002;47:2615–2620.
82. Champ M, Langkilde AM, Brouns F, Kettlitz B, Le Collet YB: Advances in dietary fibre characterisation. 1. Definition of dietary fibre, physiological relevance, health benefits and analytical aspects. *Nutr Res Rev* 2003;16:71–82.
83. Brown IL: Applications and uses of resistant starch. *J AOAC Int* 2004;87:727–732.
84. Smith EA, Macfarlane GT: Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *J Appl Bacteriol* 1996;81:288–302.
85. Cummings JH, Macfarlane GT: Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr* 2002;87 Suppl 2:145-51.
86. de Preter V, Verbeke K: Evaluation of the necessity of induction for lactose-<sup>15</sup>N, <sup>15</sup>N-ureide to study the colonic ammonia metabolism. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:396–400.
-

- 
87. Herold G: Diarrhö = Durchfall. In: Herold G, (eds.) Innere Medizin 2019. Berlin: De Gruyter, 2019:457.
88. Herold G: Obstipation (Verstopfung). In: Herold G, (eds.) Innere Medizin 2019. Berlin: De Gruyter, 2019:460.
89. Labenz C, Adarkwah CC, Wörns MA, Miehke S, Hofmann WP, Buggisch P et al.: Management der hepatischen Enzephalopathie in Deutschland: eine Umfrage unter Gastroenterologen und Allgemeinmedizinern. Z Gastroenterol 2020;58:49–56.
90. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK: A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:725–732.
91. Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, Ikeda Kurakawa K, Matsui H, Fushimi K et al.: Outcomes of lactulose plus branched-chain amino acid infusion and lactulose alone for hepatic encephalopathy: A retrospective cohort study using a national inpatient database. Hepatol Res 2020;50:693–703.
92. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK: Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1329–1335.
93. Levitt MD, Levitt DG: Use of quantitative modelling to elucidate the roles of the liver, gut, kidney, and muscle in ammonia homeostasis and how lactulose and rifaximin alter this homeostasis. Int J Gen Med 2019;12:367–380.
94. Bouhnik Y, Attar A, Joly FA, Riottot M, Dyard F, Flourié B: Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans. Eur J Clin Nutr 2004;58:462–466.
95. de Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, Rutgeerts P, Verbeke K: Effect of lactulose and *Saccharomyces boulardii* administration on the colonic urea-nitrogen metabolism and the bifidobacteria concentration in healthy human subjects. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:963–974.
96. de Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, Vuyst L de, Rutgeerts P et al.: Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007;292:G358-68.

## Thesen

1. *L. casei* ist ein lebender Mikroorganismus, der die Darmgesundheit fördert. Somit zählt das Bakterium zu den Probiotika.
2. Maisstärke (eine resistente Stärke) und Laktulose (ein Oligosaccharid) sind Präbiotika. Sie haben einen positiven Effekt auf die Darmflora.
3. Die Markierung eines Glykosylureids mit Isotopen, in diesem Fall  $^{15}\text{N}$ -Laktoseureid, ermöglicht die Untersuchung des Ammoniakmetabolismus. Mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie kann die Exkretion der Tracersubstanz in Urin- und Stuhlproben verfolgt werden.
4. Zur Bestimmung der oroökalen Transitzeit eignet sich, besonders aufgrund der einfachen Durchführung sowie der Nicht-Invasivität der Methode, die  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgasmessung mittels der nicht-dispersiven Infrarotspektroskopie.
5. Die oroökale Transitzeit ist nach dreimal täglicher Gabe von 10 g Laktulose über zehn Tage signifikant verkürzt. Dies beruht auf der osmotischen Wirksamkeit des Oligosaccharids.
6. Auch unter Supplementation von *L. casei*-Joghurt (150 g dreimal täglich über zehn Tage) zeigte sich eine signifikant gesenkte oroökale Transitzeit.
7. Unter Einnahme von Maisstärke (dreimal 10 g täglich über zehn Tage) konnte im Vergleich zum Leerversuch keine signifikante Abweichung der oroökalen Transitzeit beobachtet werden.



8. Bei der renalen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion zeigte sich im Vergleich zum Leerversuch sowohl bei Maisstärke als auch bei Laktulose eine signifikante Wertsenkung.
9. Hingegen konnte nach Supplementation von Maisstärke und Laktulose im Stuhl eine Erhöhung der prozentualen  $^{15}\text{N}$ -Exkretion verzeichnet werden. Hierbei konnte für die Versuchsreihe mit Laktulose eine Signifikanz gezeigt werden.
10. Es kommt zu einer Verschiebung der Stickstoffelimination. Bei nahezu gleichbleibender Gesamtexkretion erfolgt nach Supplementation von Maisstärke und Laktulose die Ausscheidung vermehrt fäkal und weniger renal als im Leerversuch.
11. Auch die renale Ammoniakexkretion war nach Supplementation von Maisstärke und Laktulose im Vergleich zum Leerversuch signifikant reduziert. Dies bestätigt die reduzierte Exkretion von  $^{15}\text{N}$ -Stickstoff über den Urin.
12. Maisstärke und Laktulose werden im Darm zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert. Diese bewirken eine pH-Wertsenkung und damit eine Hemmung der Proteasen. Daraus resultieren weniger freiwerdende Ammoniumionen. Zudem ist bei saurer Umgebung die Diffusion dieser in die Blutbahn erschwert.
13. Präbiotika wie die hier eingesetzte Maisstärke und Laktulose dienen der Mikrobiota als Energiequelle, sodass deren Masse zunimmt. Eine vermehrte Inkorporation von Ammoniumionen bedingt eine erhöhte fäkale und konsekutiv eine verringerte renale Ausscheidung.
14. Nach Gabe von *L. casei*-Joghurt zeigte sich sowohl renal als auch fäkal keine signifikante Änderung der  $^{15}\text{N}$ -Exkretion.

15. Laktulose ist aufgrund seiner osmotischen Wirkung hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen wie Meteorismus, Diarrhö und abdominalen Schmerzen in der Dosierung limitiert.
16. Perspektivisch wäre eine Untersuchung der kombinierten Gabe von Prä- und Probiotikum in Form von Laktulose und *L. casei* wünschenswert.
17. Die kombinierte Untersuchung des Einflusses von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die Ammoniakentgiftung im Kolon, die orozökale Transitzeit sowie die Wasserstoff- und Methanbildung, gemessen anhand der Metabolisierung von Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid und Laktose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureid beim Menschen stellt ein Novum dar.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Strukturformel von Laktulose .....	12
Abbildung 2: Die Strukturformel von Cellobiose-[ <sup>13</sup> C]ureid .....	16
Abbildung 3: Die Strukturformel von Glukose-[ <sup>13</sup> C]ureid .....	16
Abbildung 4: Die Strukturformel von Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid .....	16
Abbildung 5: Die Strukturformel von Laktose-[ <sup>15</sup> N <sub>2</sub> ]ureid.....	17
Abbildung 6: Die Strukturformel von Laktoseureid .....	18
Abbildung 7: Der Studienablauf.....	24
Abbildung 8: Die oroökale Transitzeit nach Einnahme von Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid im Leerversuch und nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke .....	35
Abbildung 9: Die Kinetik der Wasserstoffexhalation über einen Messzeitraum von 6 Stunden nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke .....	36
Abbildung 10: Die Kinetik der Methanexhalation über einen Messzeitraum von 6 Stunden nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke .....	38
Abbildung 11: Die renale <sup>15</sup> N-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[ <sup>15</sup> N <sub>2</sub> ]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden.....	40
Abbildung 12: Die fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[ <sup>15</sup> N <sub>2</sub> ]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 72 Stunden.....	40
Abbildung 13: Prozentuale renale, fäkale und addierte <sup>15</sup> N-Exkretion im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Vergleich .....	41
Abbildung 14: Die renale <sup>15</sup> NH <sub>3</sub> -Exkretion nach Einnahme von Laktose-[ <sup>15</sup> N <sub>2</sub> ]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden.....	42
Abbildung 15: Die renale <sup>13</sup> C-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden .....	43
Abbildung 16: Die fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion nach Einnahme von Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 72 Stunden .....	44
Abbildung 17: Prozentuale renale, fäkale und addierte <sup>13</sup> C-Exkretion im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Vergleich .....	45
Abbildung 18: Die kumulative prozentuale <sup>13</sup> C-Exhalation nach Einnahme von Laktose-[ <sup>13</sup> C]ureid im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 14 Stunden.....	46
Abbildung 19: Prozentuale <sup>13</sup> C-Gesamtexkretion im Leerversuch und nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke .....	48

---

Abbildung 20: Darstellung der kumulativen prozentualen <sup>13</sup> C-Exkretion im Leerversuch separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung .....	49
Abbildung 21: Darstellung der kumulativen prozentualen <sup>13</sup> C-Exkretion nach Supplementation von <i>L. casei</i> separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung.....	49
Abbildung 22: Darstellung der kumulativen prozentualen <sup>13</sup> C-Exkretion nach Supplementation von Laktulose separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung .....	50
Abbildung 23: Darstellung der kumulativen prozentualen <sup>13</sup> C-Exkretion nach Supplementation von Maisstärke separiert nach renaler, fäkaler und exhalativer Messung .....	50
Abbildung 24: Die renale Stickstoffexkretion im Leerversuch sowie nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke im Messzeitraum von 48 Stunden .....	52
Abbildung 25: Vergleich der oroökalen Transitzeit nach Induktion mit unmarkiertem Laktoseureid der hier erhobenen Ergebnisse mit Wutzke et al. (1997) und Wutzke und Schütt (2007) (50, 52).....	54
Abbildung 26: Prozentuale renale, fäkale und addierte <sup>15</sup> N- und <sup>15</sup> NH <sub>3</sub> -Exkretion nach Supplementation von Maisstärke im Vergleich mit Daten von Wutzke und Tisztli (2015) (53).....	64
Abbildung 27: Die kumulative <sup>15</sup> N-Exkretion im Urin im Messzeitraum von 48 Stunden und im Stuhl im Messzeitraum von 72 Stunden im Vergleich mit der Arbeit von de Preter und Vanhoutte (2006) (95).....	68
Abbildung 28: Vergleich der renalen, fäkalen und addierten <sup>15</sup> N-Exkretion nach Supplementation von <i>L. casei</i> in der vorliegenden Arbeit mit Daten von de Preter und Vanhoutte (2006) (Werte aus Abbildungen der Publikation geschätzt entnommen) (96) .....	70
Abbildung 29: Vergleich der Messwertbereiche der Gesamtstickstoffexkretion in 48 Stunden im Urin der vorliegenden Arbeit mit Daten von Wutzke und Tisztli (2015), Wutzke und Scholübbbers (2013), Wutzke und Lotz (2010) und de Preter und Vanhoutte (2006) (34, 53, 73, 96) .....	73

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die Studienteilnehmer und deren Eigenschaften .....	23
Tabelle 2:	Oroökale Transitzeiten im Leerversuch und nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke [min] .....	95
Tabelle 3:	Wasserstoffexhalation im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	96
Tabelle 4:	Wasserstoffexhalation nach Supplementation von <i>L. casei</i> abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	97
Tabelle 5:	Wasserstoffexhalation nach Supplementation von Laktulose abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	98
Tabelle 6:	Wasserstoffexhalation nach Supplementation von Maisstärke abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	99
Tabelle 7:	Vergleich der Studienphasen hinsichtlich der Wasserstoffexhalation nach Supplementation von <i>L. casei</i> und Laktulose mittels Wilcoxon-Tests bei 22 paarigen Messwerten (N = 22) .....	100
Tabelle 8:	Vergleich der Studienphasen hinsichtlich der Wasserstoffexhalation nach Supplementation von Maisstärke und Laktulose mittels Wilcoxon-Tests bei 22 paarigen Messwerten (N = 22) .....	100
Tabelle 9:	Methanexhalation im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	101
Tabelle 10:	Methanexhalation nach Supplementation von <i>L. casei</i> abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	102
Tabelle 11:	Methanexhalation nach Supplementation von Laktulose abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	103
Tabelle 12:	Methanexhalation nach Supplementation von Maisstärke abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm] .....	104
Tabelle 13:	Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup> N-Exkretion im Leerversuch .....	105
Tabelle 14:	Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup> N-Exkretion nach Supplementation von <i>L. casei</i> .....	106
Tabelle 15:	Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup> N-Exkretion nach Supplementation von Laktulose .....	107
Tabelle 16:	Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup> N-Exkretion nach Supplementation von Maisstärke .....	108
Tabelle 17:	Kumulative renale <sup>15</sup> NH <sub>3</sub> -Exkretion im Leerversuch und nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke [%] .....	109
Tabelle 18:	Kumulative <sup>13</sup> C-Exhalation im Leerversuch [%] .....	110
Tabelle 19:	Kumulative <sup>13</sup> C-Exhalation nach Supplementation von Laktulose [%] .....	112
Tabelle 20:	Kumulative <sup>13</sup> C-Exhalation nach Supplementation von <i>L. casei</i> [%] .....	114
Tabelle 21:	Kumulative <sup>13</sup> C-Exhalation nach Supplementation von Maisstärke [%] .....	116

Tabelle 22: Vergleich der Studienphase hinsichtlich der kumulativen prozentualen <sup>13</sup> C-Exhalation nach Supplementation von Laktulose mit dem Leerversuch mittels Wilcoxon-Tests bzw. t-Tests bei 23 paarigen Messwerten (N = 23) .....	118
Tabelle 23: Vergleich der Studienphase hinsichtlich der kumulativen prozentualen <sup>13</sup> C-Exhalation nach Supplementation von <i>L. casei</i> mit dem Leerversuch mittels Wilcoxon-Tests bzw. t-Tests bei 24 paarigen Messwerten (N = 24).....	119
Tabelle 24: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>13</sup> C-Exkretion nach Supplementation von <i>L. casei</i> .....	120
Tabelle 25: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>13</sup> C-Exkretion nach Supplementation von Laktulose.....	121
Tabelle 26: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>13</sup> C-Exkretion nach Supplementation von Maisstärke.....	122
Tabelle 27: Renale Stickstoffexkretion in 48 Stunden [g/48h] im Leerversuch und nach Supplementation von <i>L. casei</i> , Laktulose und Maisstärke.....	123

## Abkürzungsverzeichnis

[At.-%-exz.]	Atom-%-exzess
$^{13}\text{C}$	Isotop $^{13}\text{C}$ des Kohlenstoffs
$^{13}\text{C}$ -LU	$^{13}\text{C}$ -markiertes Laktoseureid, Laktose- $^{13}\text{C}$ ureid
$^{13}\text{CO}_2$	$^{13}\text{C}$ -markiertes Kohlenstoffdioxid
$^{15}\text{N}$ bzw. $^{15}\text{N}_2$	Isotop $^{15}\text{N}$ des Stickstoffs
$^{15}\text{N}$ -LU	$^{15}\text{N}$ -markiertes Laktoseureid, Laktose- $^{15}\text{N}_2$ ureid
ad libitum	ohne festes Zeitschema, zu individuellen Zeitpunkten
BMI	Body-Mass-Index
C	Kohlenstoff
$\text{CH}_4$	Methan
$\text{CO}_2$	Kohlenstoffdioxid
D	Tracerdosis
DOB	delta over baseline
GIT	Gastrointestinaltrakt
GU	Glykosylureid
$\text{H}_2$	Wasserstoff
HCl	Salzsäure
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Kaliumcarbonat
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LA	Laktulose
LC	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. casei</i>
LU	unmarkiertes Laktoseureid
m	männlich
MS	Maisstärke
MW	Mittelwert
$\text{N}_2$	Stickstoff
NDIRS	nicht-dispersive Infrarotspektroskopie
$\text{NH}_3$	Ammoniak
$\text{NH}_4^+$ -Ion(en)	Ammoniumion(en)
$\text{NH}_4\text{Cl}$	Ammoniumchlorid
$\text{NH}_4\text{H}_2\text{BO}_3$	Ammoniumtriborat
OZTZ	oroökale Transitzeit
pk $^{13}\text{CO}_2$ -Exh.	Prozentuale kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation
RS	resistente Stärke
STD	Standardabweichung
w	weiblich

## Anhang

### Standardisierte Kost

#### Frühstück:

- 1 Weizenbrötchen
- ca. 10 g Butter
- 1 Scheibe Schnittkäse
- 1 Scheibe Schinken
- 250 ml Früchtetee ohne Zucker

#### Mittagessen

- Maggi- Ein Teller: Ravioli "Bolognese"



Tabelle 2: Orozökale Transitzeiten im Leerversuch und nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke [min]

Proband	Leerversuch	mit <i>L. casei</i>	mit Laktulose	mit Maisstärke
1	360	180	120	390
2	360	300	360	420
3	330	390	360	330
4	270	360	120	330
5	330	270	60	330
6	360	270	390	330
7	420	390	270	330
8	300	300	360	450
9	210	210	60	210
10	480	600	270	570
11	480	270	120	360
12	270	60		240
13	840	450	600	600
14	510	240	450	480
15	480	300		720
16	600	330		450
17	450	390	840	480
18	420	420	300	420
19	450	390	420	390
20	300	360	90	390
21	330	420	450	390
22	180	210	270	270
23	390		270	360
24	450	390		540
25	480	420	600	540
<b>Mittelwert</b>	402	330	323	413
<b>Standardabweichung</b>	132	110	200	118

Tabelle 3: Wasserstoffexhalation im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	3	4	2	3	7	6	8	5	2	3	6	4	3
2	11	7	11	10	8	5	4	2	2	3	7	5	7
3	12	10	13	9	11	7	6	5	4	4	12	27	27
4	11	9	7	7	4	3	3	3	4	4	4	3	4
5	3	2	3	1	1	1	1	2	2	4	5	7	4
6	4	6	7	5	4	3	2	2	2	4	6	3	2
7	11	9	6	3	3	1	2	2	2	2	3	2	4
8	9	5	5	4	4	4	3	18	33	6	6	5	4
9	7	6	3	3	3	3	3	1	3	3	4	5	10
10	7	8	9	5	5	5	4	3	5	4	3	8	5
11	8	8	4	5	3	4	1	2	3	4	3	3	3
12	1	1	5	2	1	2	2	6	4	3	5	19	24
13													
14	3	2	4	13	6	13	10	4	4	3	2	1	2
15	2	4	3	3	3	4	6	10	5	10	8	8	4
16	12	7	5	2	1	3	2	3	3	3	3	2	4
17	2	3	4	3	2	4	3	4	4	4	2	4	2
18	12	11	6	4	4	3	4	4	4	2	4	3	2
19	5	11	16	14	11	10	12	6	7	4	3	4	5
20	4	9	6	6	3	3	2	1	1	4	7	13	12
21	3	4	1	1	0	3	3	3	3	6	3	3	14
22	5	4	4	3	4	3	4	3	3	3	8	4	3
23	11	10	6	3	4	2	3	4	3	5	1	5	10
24	5	11	12	14	17	12	9	10	9	9	8	12	7
25	7	11	7	6	4	4	5	28	29	43	38	63	70

Tabelle 4: Wasserstoffexhalation nach Supplementation von *L. casei* abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	4	7	6	2	-5	-2	-5	-2	3	1	-1	1	0
2	-7	2	-2	-1	-6	-2	7	1	0	-1	0	6	14
3	25	37	17	4	6	16	17	16	2	2	-3	-16	-16
4	-2	-3	-2	-4	-1	-2	-2	-1	-3	-3	-3	3	4
5	2	8	3	1	1	1	1	-1	0	-1	-1	-3	1
6	-1	2	-1	0	-2	1	2	0	0	-1	-4	-2	-1
7	-4	-3	-2	1	1	2	1	1	-1	1	2	2	0
8	3	22	23	4	-1	17	7	-13	-30	4	13	14	9
9	7	-2	0	-2	-1	-2	-2	0	-2	-1	0	-4	-7
10	3	38	30	36	28	21	17	13	9	8	11	6	7
11	9	5	4	1	0	0	3	2	1	0	5	5	7
12	8	5	0	0	1	0	-1	-4	-1	0	11	13	-9
13													
14	1	2	0	-12	-3	-10	-3	-1	-2	4	4	3	5
15	0	-1	0	1	3	5	1	-1	6	25	23	8	5
16	-1	7	-1	3	1	-1	0	0	0	7	3	3	2
17	3	6	3	2	5	1	1	1	1	0	5	1	4
18	0	-3	0	-1	-2	0	-1	-2	0	2	0	0	3
19	3	-7	-11	-9	-8	-7	-11	-4	-6	-3	1	-1	-1
20	5	1	4	3	1	1	1	1	1	-2	-4	-6	-4
21	9	4	9	8	7	0	0	1	0	-3	1	0	-11
22	4	1	-1	6	2	1	-3	0	-1	1	-1	5	3
23	-3	-2	0	2	1	0	2	-1	0	-1	4	6	4
24	14	16	1	-7	-10	-7	-4	-5	-3	-3	0	-2	14
25	0	-7	-3	2	5	4	2	-18	-21	-37	-34	-58	-59
<b>Mittelwert</b>	3	6	3	2	1	2	1	-1	-2	0	1	-1	-1
<b>Standardab- weichung</b>	7	12	9	9	7	7	6	7	8	10	10	14	14

Tabelle 5: Wasserstoffexhalation nach Supplementation von Laktulose abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	3	1	3	9	-1	0	3	1	1	6	5	2	8
2	-7	-3	-5	-1	-1	1	1	3	3	0	4	5	5
3	-4	-4	0	23	37	28	35,5	33	35	35	10	37	17
4	-6	-3	-3	7	17	28	24	26	19	8	6	13	8
5	-2	4	10	8	9	8	8	6	4	12	3	2	1
6	6	4	6	4	4	11	21	14	15	20	12	14	26
7	-7	0	24	53	65	62	79	64	86	87	63	93	126
8	-2	6	7	14	10	12	13	69	62	127	157	62	41
9	6	10	18	17	11	35	36	28	27	29	11	29	15
10	34	42	16	16	13	4	4	5	7	24	10	35	30
11	0	-4	11	12	11	11	12	11	17	15	10	4	4
12													
13													
14	19	14	5	-7	-2	-7	-6	-1	-1	2	8	10	7
15													
16	-6	6	5	25	43	45	30	23	42	56	57	67	55
17	3	1	0	1	4	1	1	-1	0	1	2	0	0
18	1	-5	-1	1	0	1	-1	-2	-1	35	67	50	47
19	4	4	1	-4	0	2	3	4	-2	3	3	4	3
20	0	-5	3	9	23	20	15	13	11	7	9	8	8
21	54	54	65	41	34	60	24	41	31	22	13	14	-5
22	3	19	27	25	42	33	52	21	40	42	53	23	44
23	3	2	1	1	11	11	14	11	2	20	9	15	14
24	3	-2	-3	-4	-8	-2	8	1	6	22	4	14	-1
25	7	2	11	4	5	7	9	-15	-19	-24	-22	-31	-61
<b>Mittelwert</b>	5	7	9	12	15	17	18	16	18	25	22	21	18
<b>Standardabweichung</b>	14	15	15	15	18	20	20	21	24	32	38	27	34

Tabelle 6: Wasserstoffexhalation nach Supplementation von Maisstärke abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	14	11	12	13	2	9	-1	0	3	6	0	2	3
2	35	24	14	13	5	13	4	1	2	2	1	6	7
3	3	4	-5	3	-5	1	-1	0	-1	1	-4	-17	-18
4	-3	-3	-3	-3	-2	-2	-2	-2	-1	-3	-1	-2	-3
5	7	16	10	5	5	7	4	2	2	2	1	1	12
6	0	4	4	4	4	2	2	1	0	0	0	3	4
7	18	46	35	18	4	6	7	6	7	6	4	12	6
8	-2	-1	22	6	3	5	5	-11	-26	-2	9	26	7
9	6	-1	1	0	0	-1	1	5	4	3	8	8	-1
10	15	19	15	7	2	-1	-1	0	-4	-3	-2	-4	-2
11	18	16	16	11	9	14	15	9	3	10	12	17	16
12	9	14	2	4	3	3	4	0	13		18	5	10
13													
14	0	1	-2	-9	-5	-11	-7	-2	-3	0	0	0	-1
15	14	40	11	11	1	0	-2	-6	0	-6	-4	6	5
16	2	3	10	14	13	10	8	4	2	4	4	4	2
17	11	6	4	5	4	2	0	-1	-1	0	3	0	5
18	-3	-4	4	4	5	0	-2	-1	-2	3	0	2	0
19	-2	-4	-10	-10	-8	-7	-9	-5	-6	-2	1	-1	-2
20	5	2	10	4	3	2	2	3	5	1	-1	-10	-8
21	0	-1	3	2	1	-2	0	-2	-2	-3	1	2	-10
22	20	35	22	14	1	11	-1	0	2	0	-6	-2	-2
23	-5	2	4	5	-2	1	-1	1	-1	-3	1	-2	-4
24	25	-3	-1	-6	-11	-7	-4	-7	-6	-6	-6	-5	-4
25	5	1	6	3	12	10	3	-16	-15	-27	-22	-49	-59
<b>Mittelwert</b>	8	9	8	5	2	3	1	-1	-1	-1	1	0	-2
<b>Standard- abweichung</b>	10	14	10	7	6	6	5	5	7	7	7	13	14

Tabelle 7: Vergleich der Studienphasen hinsichtlich der Wasserstoffexhalation nach Supplementation von *L. casei* und Laktulose mittels Wilcoxon-Tests bei 22 paarigen Messwerten (N = 22)

Zeit (t) nach Tracereinnahme in Stunden	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
0,0	0,881
0,5	1,000
1,0	0,167
1,5	0,001
2,0	0,001
2,5	0,001
3,0	0,001
3,5	<0,001
4,0	<0,001
4,5	<0,001
5,0	<0,001
5,5	<0,001
6,0	0,003

Tabelle 8: Vergleich der Studienphasen hinsichtlich der Wasserstoffexhalation nach Supplementation von Maisstärke und Laktulose mittels Wilcoxon-Tests bei 22 paarigen Messwerten (N = 22)

Zeit (t) nach Tracereinnahme in Stunden	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
0,0	0,262
0,5	0,601
1,0	0,708
1,5	0,016
2,0	0,003
2,5	0,003
3,0	<0,001
3,5	<0,001
4,0	<0,001
4,5	<0,001
5,0	<0,001
5,5	<0,001
6,0	<0,001

Tabelle 9: Methanexhalation im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	25	32	25	20	35	29	34	30	25	27	29	28	34
2	3	4	3	4	3	2	2	2	2	2	3	2	2
3	4	4	3	2	3	2	2	2	2	3	3	5	5
4	30	27	27	28	23	16	17	18	17	9	10	10	15
5	28	30	36	33	32	41	30	37	34	34	29	36	34
6	11	14	17	17	19	17	20	24	24	23	24	17	21
7	19	11	6	3	17	10	5	5	7	6	6	5	9
8	4	2	2	2	2	2	1	5	6	3	3	2	3
9	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	3	2	3
10	3	3	3	4	4	3	2	2	3	2	3	3	3
11	3	3	2	2	2	3	2	2	1	3	1	1	1
12	1	4	3	2	2	2	2	3	2	2	3	5	5
13													
14	2	2	2	4	2	4	2	2	2	6	5	1	2
15	2	2	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
16	3	2	2	2	1	1	2	1	2	1	1	2	3
17	12	11	12	12	13	15	14	16	18	18	17	15	12
18	22	17	18	21	18	21	17	23	25	15	19	21	12
19	7	6	9	8	8	9	10	6	9	4	4	4	4
20	14	21	17	23	20	24	24	20	22	31	20	32	24
21	3	3	3	1	1	3	3	1	3	3	3	3	4
22	4	3	3	1	2	1	3	2	1	1	3	1	2
23	15	15	11	11	19	12	9	13	10	12	4	6	8
24	3	4	4	4	6	4	4	3	3	3	3	4	3
25	3	4	3	3	2	3	3	6	5	8	7	11	11

Tabelle 10: Methanexhalation nach Supplementation von *L. casei* abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	-12	-16	-9	-7	-22	-17	-21	-16	-13	-16	-15	-13	-20
2	0	-1	0	-2	-1	-1	1	1	0	0	-1	1	2
3	2	4	3	2	1	3	3	3	0	-1	1	-1	-1
4	-7	-3	-2	-11	-7	2	4	5	2	9	9	11	6
5	-12	3	-3	0	-3	-12	-5	-7	-13	-3	0	-7	-9
6	-7	-9	-13	-13	-16	-13	-16	-20	-19	-17	-18	-13	-17
7	2	0	1	3	-11	-6	-2	-1	-4	-4	-3	-1	-5
8	-1	3	3	0	0	2	1	-3	-4	0	1	2	0
9	1	0	-2	-2	-1	-1	0	1	1	1	0	-1	-2
10	1	7	5	4	3	2	3	2	1	3	2	2	2
11	1	0	0	1	-1	-2	-1	-1	0	-2	2	2	2
12	2	-2	-1	0	0	0	-1	-2	-1	0	1	1	-2
13													
14	0	1	2	-3	-1	-1	0	0	0	-3	-2	1	1
15	0	0	2	2	0	0	0	1	1	4	4	1	0
16	1	2	0	0	1	1	0	1	0	2	1	0	-1
17	5	4	-2	-4	-2	-4	-3	-4	-5	-7	-6	-3	-1
18	9	6	-2	-9	-9	-7	-5	-10	-11	2	0	-7	-2
19	10	10	16	26	12	11	12	23	21	21	22	23	17
20	2	-6	1	0	-5	-4	2	4	5	-11	1	-8	-6
21	1	0	0	2	2	-2	0	2	-1	0	0	0	-1
22	0	-1	0	2	1	2	-1	1	5	1	1	3	2
23	-7	-5	-2	-4	-11	-8	-2	-7	-3	-5	2	3	0
24	3	3	1	0	-3	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	2
25	1	0	1	1	3	1	1	-2	-1	-4	-3	-7	-6
<b>Mittelwert</b>	0	0	0	-1	-3	-2	-1	-1	-2	-1	0	-1	-2
<b>Standardabweichung</b>	5	5	5	7	7	6	6	8	8	8	7	7	7



Tabelle 11: Methanexhalation nach Supplementation von Laktulose abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	-1	-18	-11	-2	-24	-22	-19	-17	-15	-17	-18	-19	-19
2	-1	-2	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	2	1
3	-1	-1	1	4	4	5	5	5	5	4	1	5	3
4	-29	-26	-26	-25	-19	-11	-12	-14	-13	-6	-8	-7	-11
5	0	30	30	30	39	15	27	12	4	25	12	13	2
6	7	8	10	4	-6	2	3	-4	-1	5	1	6	6
7	9	8	10	12	-1	4	11	10	10	12	8	14	15
8	-1	1	1	2	1	2	2	8	7	15	21	8	4
9	1	1	2	2	2	6	6	5	6	6	1	6	2
10	7	9	6	5	4	4	4	4	4	6	2	6	4
11	0	0	1	1	1	1	2	2	4	2	3	2	1
12													
13													
14	3	2	1	-2	0	-1	0	1	1	-4	-2	3	2
15													
16	0	2	1	4	7	8	5	4	6	9	10	9	7
17	-10	-9	-10	-10	-11	-13	-12	-14	-17	-15	-15	-13	-10
18	-16	-12	-14	-16	-14	-17	-13	-20	-21	-6	-5	-10	-2
19	12	18	16	14	15	14	16	19	8	20	23	21	22
20	20	15	19	19	36	27	29	25	25	9	15	13	16
21	8	6	8	7	5	8	3	8	4	3	2	2	-1
22	-1	1	3	4	6	5	7	4	7	7	7	5	7
23	-9	-8	-7	-7	-10	-4	1	-5	-6	0	3	4	2
24	1	1	-1	-1	-2	0	0	1	2	4	1	2	0
25	2	0	2	0	1	0	1	-3	-2	-4	-3	-5	-8
<b>Mittelwert</b>	0	1	2	2	2	2	3	1	1	3	3	3	2
<b>Standardab- weichung</b>	10	12	12	11	15	11	11	11	10	10	10	9	9

Tabelle 12: Methanexhalation nach Supplementation von Maisstärke abzüglich der Werte im Leerversuch, delta over baseline [ppm]

Zeit [h]/ Proband	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
1	-8	-18	-12	-7	-26	-12	-21	-19	-12	-7	-17	-15	-24
2	4	1	1	1	0	2	1	-1	0	0	0	1	1
3	0	0	0	2	-1	2	0	1	0	-1	0	-2	-1
4	-11	-8	-11	-11	-7	4	3	-5	3	0	6	1	2
5	11	25	7	3	14	9	14	4	1	-3	11	0	8
6	10	19	14	14	12	19	17	14	0	11	4	16	14
7	-9	0	4	5	-13	-7	0	-1	-2	-2	-2	0	-6
8	0	0	4	1	1	1	2	-2	-3	-1	1	4	0
9	1	-1	-1	-1	0	0	1	2	1	1	1	1	0
10	4	4	4	1	0	1	3	2	1	1	0	0	0
11	2	1	2	2	1	1	2	0	2	1	3	3	3
12	2	-1	-1	0	-1	0	0	-1	2		2	0	2
13													
14	-1	-1	0	-1	-1	-2	0	0	-1	-4	-3	0	0
15	2	7	4	3	-1	-1	0	0	0	0	0	1	0
16	0	1	1	2	3	3	1	1	0	1	2	0	-1
17	-6	-6	-8	-8	-7	-10	-10	-12	-15	-13	-10	-10	-5
18	17	12	28	30	28	36	4	6	7	35	20	5	8
19	26	37	37	39	20	32	29	28	28	27	24	26	22
20	11	8	20	12	4	4	-2	5	12	-1	9	-8	3
21	0	0	0	2	2	-2	-2	0	0	-1	0	0	-1
22	1	4	2	3	1	3	-1	-1	2	0	-2	1	-1
23	-6	3	10	12	-6	8	8	10	4	3	14	13	13
24	4	-1	0	0	-3	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1
25	3	3	3	3	2	2	1	-2	1	-2	-1	-7	-6
<b>Mittelwert</b>	2	4	5	4	1	4	2	1	1	2	3	1	1
<b>Standardabweichung</b>	8	11	11	11	10	11	9	9	8	10	9	8	8

Tabelle 13: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup>N-Exkretion im Leerversuch

Proband	renale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]
1	30,30	26,90	57,20
2	42,90	23,64	66,54
3	45,37	2,45	47,82
4	60,40	13,61	74,01
5	37,09	1,51	38,60
6	54,49	10,60	65,09
7	40,08	55,15	95,23
8	55,54	0,97	56,51
9	39,34	26,55	65,89
10	39,56	23,47	63,03
11	45,61	22,46	68,07
12	54,92	25,62	80,54
13	33,20	7,90	41,10
14	28,96	4,89	33,85
15	52,07	21,93	74,00
16	36,50	28,34	64,84
17	33,89	2,06	35,95
18	54,01	7,96	61,97
19	62,67	20,83	83,50
20	50,75	16,80	67,55
21	50,89	24,98	75,87
22	70,63	19,35	89,98
23	62,50	29,84	92,34
24	59,44	28,08	87,52
25	23,70		
<b>Mittelwert</b>	46,59	18,58	66,12
<b>Standardabweichung</b>	12,20	12,50	17,65

Tabelle 14: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup>N-Exkretion nach Supplementation von *L. casei*

Proband	renale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]
1	38,44	18,85	57,29
2	40,05	29,52	69,57
3	35,75	45,38	81,13
4	57,72	17,16	74,88
5	51,03	21,84	72,87
6	51,90	7,69	59,59
7	41,77	35,57	77,34
8	50,70	12,03	62,73
9	38,62	19,73	58,35
10	40,74	25,29	66,03
11	43,89	35,33	79,22
12	36,40	11,53	47,93
13	41,86	1,45	43,31
14	27,54	7,03	34,57
15	68,61	20,79	89,40
16	38,77	37,31	76,08
17	32,76	0,08	32,84
18	51,32	16,92	68,24
19	47,90	12,28	60,18
20	53,08	22,94	76,02
21	45,33	12,59	57,92
22	59,96	11,78	71,74
23			
24	57,97	14,85	72,82
25	39,00	2,10	41,10
<b>Mittelwert</b>	45,46	18,34	63,80
<b>Standardabweichung</b>	9,72	11,85	15,07

Tabelle 15: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup>N-Exkretion nach Supplementation von Laktulose

Proband	renale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]
1	21,63	44,05	65,68
2	21,06	42,71	63,77
3			
4	37,77	39,54	77,31
5	28,04	15,07	43,11
6	31,80	1,25	33,05
7	30,85	52,55	83,40
8	22,86		22,86
9	18,75	44,96	63,71
10	13,04	51,81	64,85
11	16,37	4,65	21,02
12			
13	30,06	21,89	51,95
14	26,27	3,15	29,42
15			
16	14,95	66,10	81,05
17	17,43	50,07	67,50
18	34,86	37,59	72,45
19	33,85	26,83	60,68
20	32,72	47,70	80,42
21	28,20	62,00	90,20
22	34,69	39,59	74,28
23	39,57	38,09	77,66
24	41,00	55,64	96,64
25	14,86	4,62	19,48
<b>Mittelwert</b>	26,85	35,71	62,74
<b>Standardabweichung</b>	8,62	20,03	22,12

Tabelle 16: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>15</sup>N-Exkretion nach Supplementation von Maisstärke

Proband	renale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>15</sup> N-Exkretion [%]
1	21,16	22,79	43,95
2	39,20	17,21	56,41
3		36,77	
4	46,54	21,16	67,70
5	28,00	35,65	63,65
6	28,72	26,14	54,86
7	32,40	39,49	71,89
8	46,55	58,77	105,32
9	19,77	43,40	63,17
10	32,52	23,73	56,25
11	40,40	19,08	59,48
12	28,88	17,56	46,44
13	27,63	0,35	27,98
14	33,03	36,68	69,71
15	67,05	33,31	100,36
16	23,83	35,16	58,99
17	36,62	19,40	56,02
18	59,69	7,02	66,71
19	32,49	10,16	42,65
20	34,65	17,68	52,33
21	32,72	6,91	39,63
22	55,48	53,53	109,01
23	52,62	39,71	92,33
24	55,83	24,68	80,51
25	11,45	0,00	11,45
<b>Mittelwert</b>	36,97	25,85	62,37
<b>Standardabweichung</b>	13,73	15,31	23,26

Tabelle 17: Kumulative renale  $^{15}\text{NH}_3$ -Exkretion im Leerversuch und nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke [%]

Proband	Leerversuch	mit <i>L. casei</i>	mit Laktulose	mit Maisstärke
1	0,10	0,08	0,10	0,04
2	0,14	0,08	0,14	0,17
3	0,22	0,12		
4	0,24	0,21	0,15	0,13
5	0,12	0,14	0,09	0,04
6	0,40	0,22	0,05	0,11
7	0,11	0,12	0,07	0,07
8	0,13	0,17	0,04	0,08
9	0,10	0,07	0,08	0,05
10	0,15	0,12	0,04	0,16
11	0,13	0,14	0,10	0,11
12	0,72	0,42		0,20
13	0,07	0,16	0,10	0,07
14	0,19	0,25	0,09	0,12
15	0,15	0,15		0,12
16	0,16	0,15	0,03	0,03
17	0,18	0,14	0,13	0,07
18	0,17	0,15	0,10	0,18
19	0,10	0,08	0,06	0,03
20	0,23	0,18	0,18	0,11
21	0,23	0,15	0,10	0,07
22	0,17	0,20	0,11	0,17
23	0,13		0,10	0,08
24	0,13	0,13	0,06	0,12
25	0,09	0,13	0,02	0,02
<b>Mittelwert</b>	0,18	0,16	0,09	0,10
<b>Standardab- weichung</b>	0,13	0,07	0,04	0,05

Tabelle 18: Kumulative <sup>13</sup>C-Exhalation im Leerversuch [%]

Zeit [min]/ Pro-band	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	3,8
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	1,5	3,3	6,3
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,9
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	0,6	0,7
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,9	1,7	3,0	4,9
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	1,2	2,4	4,6	7,2	9,1
10	0,0	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8	0,9	1,0	1,2	1,4	1,7
11	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,6	2,7	6,9	11,7
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
15	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,8
16	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	0,7	0,9
18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	1,8	4,3
21	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	1,0	1,6
22	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,5	3,4	5,8	9,1	13,4	17,7
23	0,0	0,0	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,7
24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Mittelwert	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	1,7	2,7
Zeit [min]/ Pro-band	390	420	450	480	510	540	570	600	660	720	780	840
1	2,1	4,1	6,2	8,5	10,9	13,0	14,6	16,5	20,6	24,8	29,2	32,8
2	1,6	3,8	6,1	8,9	12,1	15,3	18,7	21,8	27,3	31,6	33,3	34,5
3	7,1	9,7	12,1	13,9	15,9	18,2	20,6	22,8	25,7	27,8	29,3	30,3



<b>4</b>	10,3	14,9	19,6	24,3	28,7	32,3	35,2	37,2	40,1	41,7	42,5	43,1
<b>5</b>	2,7	4,4	6,6	9,3	12,2	15,3	18,5	21,7	26,9	29,7	31,0	31,9
<b>6</b>	1,8	3,0	4,4	6,1	7,9	9,7	11,8	14,0	17,8	20,7	23,3	25,8
<b>7</b>	0,9	1,3	2,1	3,4	5,4	8,1	10,9	14,2	21,5	27,5	30,9	32,6
<b>8</b>	7,5	10,9	15,1	19,3	23,1	26,5	28,9	30,5	32,6	33,4	33,7	33,8
<b>9</b>	10,9	12,8	14,9	16,3	17,4	18,7	19,9	20,8	21,4	21,8	22,2	22,5
<b>10</b>	1,9	2,3	2,7	3,3	4,4	6,2	8,8	11,8	17,8	23,3	28,6	34,2
<b>11</b>	0,1	0,1	0,3	0,9	1,9	3,5	5,7	8,2	13,7	18,8	22,9	26,5
<b>12</b>	15,9	19,5	22,7	25,5	27,9	29,7	30,9	31,7	32,7	33,4	34,0	34,6
<b>13</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,5	0,8	1,4	1,8	2,3	3,3
<b>14</b>	0,4	0,6	1,0	1,4	1,9	2,7	3,8	5,0	7,4	10,1	12,8	15,1
<b>15</b>	1,0	1,3	1,8	2,6	3,6	4,5	5,4	6,5	9,4	13,5	17,8	21,1
<b>16</b>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	1,0	2,6	4,7	6,6	8,7
<b>17</b>	1,0	1,4	2,1	3,0	4,2	5,5	6,7	7,8	10,0	12,0	14,4	18,1
<b>18</b>	0,3	0,7	1,4	2,6	4,6	7,8	11,5	14,4	19,0	23,9	28,3	31,9
<b>19</b>	0,0	0,1	0,6	1,4	2,4	3,9	5,6	7,6	11,6	15,5	19,1	21,7
<b>20</b>	8,2	13,5	19,3	24,6	28,4	31,2	33,7	36,0	38,9	40,4	41,5	42,1
<b>21</b>	2,4	3,5	4,8	6,6	9,4	13,4	17,9	22,2	29,3	33,9	36,7	38,0
<b>22</b>	21,3	24,6	27,4	29,8	31,7	33,2	34,2	34,9	36,3	37,4	38,4	38,9
<b>23</b>	1,3	2,4	4,3	6,6	9,2	12,7	16,6	20,5	25,9	28,4	30,2	31,6
<b>24</b>	0,1	0,5	1,2	2,1	3,3	4,7	6,4	8,2	11,5	14,4	18,2	22,0
<b>25</b>	0,1	0,3	0,5	1,0	1,7	2,7	4,0	5,5	8,9	13,5	17,5	20,6
<b>Mittelwert</b>	4,0	5,4	7,1	8,9	10,7	12,8	14,8	16,9	20,4	23,4	25,8	27,8

Tabelle 19: Kumulative <sup>13</sup>C-Exhalation nach Supplementation von Laktulose [%]

Zeit [min]/ Pro-band	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	0,0	0,0	0,2	0,9	2,0	3,7	5,8	8,1	10,5	12,8	15,2	18,4
2	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,7	1,0	1,3	1,5	1,8	2,0	2,7
3	0,0	0,0	0,1	0,4	0,7	1,0	1,4	1,8	2,3	2,5	2,7	3,0
4	0,0	0,0	0,1	0,5	1,3	2,5	4,0	5,9	7,9	10,1	12,6	15,3
5	0,1	0,8	2,2	4,0	5,9	7,5	9,3	11,1	13,1	15,7	18,8	22,3
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
7	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,7	1,1	1,6	2,1	2,8	3,6	4,6
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	0,9	1,4
9	0,0	0,4	1,2	2,5	3,8	4,7	5,6	6,4	7,2	7,9	8,6	9,6
10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,8	3,4	5,6
11	0,0	0,0	0,2	0,5	1,0	1,9	3,0	4,2	5,3	6,3	7,1	7,6
12												
13	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3	1,4
14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15												
16	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4
17	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	1,5	4,0	7,1
19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	0,6	0,7	0,9	1,2
20	0,0	0,0	0,5	1,6	2,9	4,7	6,8	8,8	10,6	12,2	13,6	15,2
21	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
22	0,1	0,3	0,6	1,1	1,5	1,9	2,3	2,9	3,4	4,1	4,7	5,4
23	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6	1,0	1,8	3,0	4,8	7,0
24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Mittelwert	0,0	0,1	0,2	0,5	0,9	1,3	1,8	2,4	3,0	3,7	4,6	5,6
Zeit [min]/ Pro-band	390	420	450	480	510	540	570	600	660	720	780	840
1	21,6	24,9	28,2	31,0	33,2	35,3	37,2	38,8	41,5	43,9	46,0	47,6
2	3,5	4,4	5,3	6,2	7,2	8,4	10,2	11,8	14,9	17,8	20,2	22,2
3	3,6	4,6	5,5	6,5	7,7	8,9	10,4	12,1	14,8	17,5	20,9	25,4

<b>4</b>	18,7	22,8	26,9	30,8	34,3	37,1	39,3	41,2	43,7	45,4	46,7	47,6
<b>5</b>	25,8	29,4	33,3	36,9	39,6	41,5	43,0	44,3	46,1	47,4	48,6	49,4
<b>6</b>	0,8	2,0	3,6	5,4	7,2	8,9	10,2	11,3	13,8	16,3	18,6	20,8
<b>7</b>	5,7	6,9	8,3	9,7	11,1	12,8	14,6	16,8	20,9	23,7	25,8	27,1
<b>8</b>	2,4	3,8	5,1	6,3	7,6	8,9	10,1	11,1	12,8	14,1	15,3	16,3
<b>9</b>	11,0	13,4	16,4	19,4	22,1	24,5	26,7	28,6	31,1	32,2	32,9	33,1
<b>10</b>	8,1	10,7	13,5	16,5	19,3	22,5	26,1	29,4	35,0	39,7	42,8	44,6
<b>11</b>	8,1	8,6	9,3	10,0	10,8	12,1	14,0	16,2	20,2	23,0	25,0	26,9
<b>12</b>												
<b>13</b>	1,6	1,9	2,2	2,6	3,1	3,6	4,2	4,9	6,5	8,6	11,5	14,2
<b>14</b>	0,1	0,2	0,4	1,1	1,7	2,3	3,2	4,0	8,2	14,6	20,3	25,5
<b>15</b>												
<b>16</b>	0,6	0,8	1,1	1,3	1,5	1,7	1,9	2,1	2,7	3,4	4,0	4,5
<b>17</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	1,2	1,9
<b>18</b>	10,4	13,9	17,2	19,8	22,1	24,6	27,1	28,9	31,2	32,7	33,7	34,9
<b>19</b>	1,6	2,2	3,2	4,6	6,3	8,6	10,9	13,0	16,4	18,8	20,8	22,7
<b>20</b>	16,6	18,2	20,1	22,3	24,8	27,6	30,5	33,1	36,9	39,7	41,6	42,1
<b>21</b>	0,4	0,7	1,4	2,5	3,6	5,0	6,5	8,4	13,6	20,4	27,5	32,7
<b>22</b>	6,2	7,3	8,5	9,8	11,2	12,9	14,8	16,8	22,2	28,8	34,7	38,9
<b>23</b>	9,7	13,2	16,8	20,0	23,0	25,5	27,5	29,1	31,5	33,0	34,2	35,2
<b>24</b>	0,3	0,4	0,4	0,6	0,7	0,8	1,0	1,2	1,7	2,3	2,9	3,3
<b>25</b>	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,7	1,3	3,0	3,5	4,5
<b>Mittelwert</b>	6,8	8,3	9,9	11,4	13,0	14,5	16,1	17,6	20,3	22,9	25,2	27,0

Tabelle 20: Kumulative <sup>13</sup>C-Exhalation nach Supplementation von *L. casei* [%]

Zeit [min]/ Pro-band	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	0,1	0,2	0,5	0,8	1,2	1,6	2,2	3,1	4,2	5,8	7,9	10,3
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,1	2,3
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,5
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,3
5	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	2,1	3,1	4,4	6,3
6	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,3	2,2	3,4	4,9
7	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	1,1	1,3	1,6
8	0,0	0,1	0,1	0,2	0,4	0,7	1,2	1,8	2,4	3,1	4,6	6,7
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,5	1,2	1,9	2,9	4,8	7,0
10	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
11	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,8	3,5	5,9
12	0,0	0,4	1,6	3,1	4,3	5,1	6,1	7,7	9,7	12,0	15,4	19,7
13	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0
14	0,0	0,1	0,2	0,5	0,9	1,4	1,9	2,5	3,2	3,8	4,5	5,3
15	0,0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,4	1,7	2,3	3,2	4,4
16	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	1,2	2,0	3,1
17	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,4	0,8
18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5
19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	1,1
21	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	0,8	1,0	1,2
22	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,8	1,6	2,7	4,2	6,0	8,1	10,5
23												
24	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1,1	1,5	2,0	2,5
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
Mittelwert	0,0	0,0	0,1	0,3	0,4	0,6	0,8	1,1	1,5	2,1	2,9	4,1
Zeit [min]/ Pro-band	390	420	450	480	510	540	570	600	660	720	780	840
1	12,7	15,4	18,1	20,2	22,5	25,1	27,7	30,1	33,5	35,9	38,1	40,0
2	3,8	5,3	7,3	9,3	11,6	14,2	16,5	18,7	22,6	25,5	27,2	28,2
3	0,9	1,5	2,5	3,8	5,7	8,4	11,3	14,0	19,1	23,2	26,1	28,5

<b>4</b>	4,3	9,2	15,4	21,4	26,2	29,8	32,7	34,7	37,7	39,3	40,3	40,8
<b>5</b>	8,6	11,6	15,3	19,7	24,2	28,6	31,9	34,0	36,2	37,7	39,0	40,1
<b>6</b>	6,8	9,1	11,7	14,2	16,3	18,4	20,5	22,4	25,5	27,6	29,5	31,4
<b>7</b>	2,1	2,7	3,3	4,1	5,0	6,1	7,4	8,9	12,7	17,3	21,9	26,4
<b>8</b>	9,0	11,5	14,9	18,9	23,1	27,3	30,5	32,5	35,5	37,6	38,8	39,8
<b>9</b>	8,5	9,3	10,3	11,9	13,8	16,0	18,5	21,3	25,4	27,2	28,3	29,2
<b>10</b>	0,9	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,1	2,8	5,8	10,1	14,5	18,7
<b>11</b>	9,0	12,8	16,5	19,9	23,3	26,1	28,0	29,3	31,6	33,6	35,3	36,6
<b>12</b>	23,2	25,9	28,7	31,0	32,7	34,1	35,2	35,9	36,7	36,9	37,0	37,2
<b>13</b>	1,3	1,8	2,4	3,1	4,2	5,5	7,3	9,1	11,5	13,7	16,3	19,3
<b>14</b>	6,3	7,4	8,8	10,2	11,6	12,9	14,4	16,1	20,7	25,0	28,1	29,8
<b>15</b>	5,7	7,3	9,2	11,4	13,4	14,9	16,7	18,9	23,9	28,8	32,4	35,2
<b>16</b>	4,3	5,5	6,6	7,6	8,6	9,6	10,6	11,7	14,6	18,2	21,3	24,1
<b>17</b>	1,4	2,2	3,2	4,8	6,7	9,1	11,8	14,5	21,2	29,1	34,5	37,7
<b>18</b>	0,9	1,6	2,9	4,7	7,3	11,1	15,7	21,0	29,7	34,7	37,9	39,8
<b>19</b>	0,5	1,8	4,3	8,1	12,9	17,8	22,0	25,6	31,2	34,8	36,9	38,1
<b>20</b>	2,3	4,6	8,3	12,7	17,5	22,4	27,1	31,0	36,3	39,7	41,8	43,0
<b>21</b>	1,5	2,0	3,0	4,4	6,1	8,2	10,2	12,3	16,8	20,9	24,3	26,3
<b>22</b>	13,2	16,0	19,0	21,7	24,0	26,1	27,7	28,8	30,4	31,9	33,1	34,2
<b>23</b>												
<b>24</b>	3,1	4,0	5,2	6,4	7,7	8,9	10,2	11,4	14,3	17,7	21,4	25,5
<b>25</b>	0,5	1,1	1,5	2,6	3,4	4,1	4,9	6,3	9,4	12,2	15,8	20,4
<b>Mittelwert</b>	5,4	7,1	9,2	11,4	13,7	16,1	18,4	20,5	24,3	27,4	30,0	32,1

Tabelle 21: Kumulative <sup>13</sup>C-Exhalation nach Supplementation von Maisstärke [%]

Zeit [min]/ Pro-band	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	0,7	0,9	1,2
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4
3	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,7	0,9	1,1	1,3	1,5	2,0	3,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	1,2
5	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,6	0,7	1,1	1,6	2,3
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,9	2,2
7	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,7	1,1	1,9
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,8	1,9	3,7	6,2	9,0	11,8
10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,7
12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	1,2	2,3	4,0	6,4
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
14	0,0	0,1	0,2	0,4	0,5	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0	1,2	1,4
15	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
16	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	1,0	1,4
17	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6
18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,6	0,8
19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3
21	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,7
22	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,7	1,9	3,6	5,5
23	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,8	1,5
24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Mittelwert</b>	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,2	1,8
<b>Zeit [min]/ Pro-band</b>	<b>390</b>	<b>420</b>	<b>450</b>	<b>480</b>	<b>510</b>	<b>540</b>	<b>570</b>	<b>600</b>	<b>660</b>	<b>720</b>	<b>780</b>	<b>840</b>
1	1,7	2,4	3,4	4,7	6,4	8,9	11,8	15,0	21,4	27,3	31,9	34,9
2	0,7	1,5	3,1	5,4	8,3	11,8	15,4	18,6	23,9	28,2	30,9	32,6
3	4,2	5,4	6,9	8,4	9,9	12,0	14,3	16,4	19,9	23,4	26,8	29,1

<b>4</b>	2,2	3,9	6,3	9,4	12,8	16,4	19,8	22,9	27,7	30,8	32,7	34,2
<b>5</b>	3,7	6,0	8,9	12,2	15,4	18,9	22,1	25,1	31,0	35,8	40,0	43,6
<b>6</b>	3,4	4,6	5,9	7,0	8,0	8,9	9,8	10,8	13,2	15,8	19,1	23,1
<b>7</b>	2,8	4,1	5,6	7,5	9,8	12,6	15,5	18,2	22,8	27,4	31,1	33,3
<b>8</b>	0,4	1,1	2,0	3,4	5,3	7,1	8,9	11,0	15,3	19,9	23,7	25,8
<b>9</b>	14,0	15,8	17,6	19,3	20,9	22,4	23,7	24,7	26,1	26,9	27,5	27,9
<b>10</b>	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,5	1,0	1,8	4,1	7,0	10,3	14,0
<b>11</b>	1,0	1,4	2,2	3,3	4,8	6,4	8,1	9,9	13,8	17,6	21,4	24,9
<b>12</b>	9,0	11,6	14,1	16,5	18,9	21,5	24,3	27,3	31,5	33,8	35,1	35,8
<b>13</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	1,1	2,7	4,7	6,7	9,0
<b>14</b>	1,7	2,1	2,6	3,1	3,8	4,7	5,6	6,5	8,4	10,6	14,0	17,3
<b>15</b>	0,2	0,3	0,4	0,7	1,0	1,3	1,8	2,4	3,6	4,9	6,5	8,4
<b>16</b>	1,9	2,3	2,8	3,5	4,4	5,4	6,5	7,5	9,9	13,1	16,7	20,2
<b>17</b>	0,9	1,1	1,3	1,7	2,4	3,5	5,2	7,3	12,7	18,7	23,6	27,3
<b>18</b>	1,1	1,8	3,1	5,3	8,9	13,4	18,1	23,0	30,4	33,9	34,8	35,2
<b>19</b>	1,3	2,5	4,2	6,6	9,4	12,0	14,4	16,4	20,1	23,6	26,4	28,4
<b>20</b>	1,2	3,4	6,8	11,2	16,2	21,6	26,9	31,2	36,8	39,7	41,2	42,1
<b>21</b>	1,2	2,0	3,2	4,9	7,0	9,3	11,7	14,0	18,7	23,1	27,4	31,2
<b>22</b>	8,4	11,8	15,0	18,0	20,7	23,0	25,1	26,9	29,6	31,4	32,7	33,7
<b>23</b>	3,3	6,1	9,5	13,4	16,7	19,5	21,6	23,5	25,9	26,7	27,5	28,2
<b>24</b>	0,3	0,4	0,7	1,1	1,6	2,3	3,1	3,9	5,7	7,9	10,3	13,2
<b>25</b>	0,0	0,1	0,2	0,5	0,8	1,2	1,8	2,4	3,6	5,3	7,4	9,4
<b>Mittelwert</b>	2,6	3,7	5,0	6,7	8,6	10,6	12,7	14,7	18,3	21,5	24,2	26,5

Tabelle 22: Vergleich der Studienphase hinsichtlich der kumulativen prozentualen <sup>13</sup>C-Exhalation nach Supplementation von Laktulose mit dem Leerversuch mittels Wilcoxon-Tests bzw. t-Tests bei 23 paarigen Messwerten (N = 23)

<b>Zeit (t) nach Tracereinnahme in Stunden</b>	<b>Irrtumswahrscheinlichkeit (p)</b>
0,5	0,588
1,0	0,483
1,5	0,099
2,0	0,023
2,5	0,006
3,0	0,004
3,5	0,002
4,0	0,006
4,5	0,011
5,0	0,006
5,5	0,012
6,0	0,036
6,5	0,064
7,0	0,084
7,5	0,153
8,0	0,236
8,5	0,346
9,0	0,484
9,5	0,648
10,0	0,714
11,0	0,994
12,0	0,852
13,0	0,784
14,0	0,716



Tabelle 23: Vergleich der Studienphase hinsichtlich der kumulativen prozentualen <sup>13</sup>C-Exhalation nach Supplementation von *L. casei* mit dem Leerversuch mittels Wilcoxon-Tests bzw. t-Tests bei 24 paarigen Messwerten (N = 24)

Zeit (t) nach Tracereinnahme in Stunden	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
0,5	0,581
1,0	0,285
1,5	0,050
2,0	0,007
2,5	0,002
3,0	0,001
3,5	0,002
4,0	0,005
4,5	0,014
5,0	0,037
5,5	0,063
6,0	0,103
6,5	0,153
7,0	0,153
7,5	0,179
8,0	0,130
8,5	0,097
9,0	0,072
9,5	0,063
10,0	0,048
11,0	0,045
12,0	0,042
13,0	0,036
14,0	0,030

Tabelle 24: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>13</sup>C-Exkretion nach Supplementation von *L. casei*

Proband	renale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]	fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]
1	20,58	17,84	38,42
2	19,59	6,78	26,37
3	13,17	11,86	25,03
4	19,49	0,00	19,49
5	28,22	2,48	30,70
6	26,80	0,89	27,69
7	20,50	18,16	38,66
8	24,10	12,94	37,04
9	14,89	9,88	24,77
10	20,10	5,47	25,57
11	17,46	8,77	26,23
12	16,65	1,56	18,21
13	18,14	0,21	18,35
14	13,56	0,04	13,60
15	28,27	12,45	40,72
16	14,08	4,31	18,39
17	17,22	1,06	18,28
18	18,36	5,62	23,98
19	22,98	5,02	28,00
20	17,88	1,84	19,72
21	24,34	3,09	27,43
22	26,59	14,33	40,92
23			
24	31,80	5,91	37,71
25	16,60	0,74	17,34
<b>Mittelwert</b>	20,47	6,30	26,78
<b>Standardabweichung</b>	5,12	5,70	8,30

Tabelle 25: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>13</sup>C-Exkretion nach Supplementation von Laktulose

Proband	renale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]	fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]
1	10,33	3,30	13,63
2	6,01	21,16	27,17
3			
4	16,85	0,56	17,41
5	17,39	1,85	19,24
6	18,93	0,41	19,34
7	20,79	14,20	34,99
8	19,57	87,89	107,46
9	6,37	4,62	10,99
10	9,62	6,35	15,97
11	10,94	4,17	15,11
12			
13	16,55	4,87	21,42
14	11,35	1,71	13,06
15			
16	10,29	56,52	66,81
17	11,58	8,59	20,17
18	15,62	0,76	16,38
19	25,97	6,15	32,12
20	10,03	4,36	14,39
21	20,87	7,08	27,95
22	19,70	11,80	31,50
23	13,70	7,83	21,53
24	29,50	44,40	73,90
25	6,66	0,79	7,45
<b>Mittelwert</b>	14,94	10,07	24,79
<b>Standardabweichung</b>	6,30	14,47	16,82

Tabelle 26: Messwerte renaler, fäkaler und Summe renaler und fäkaler <sup>13</sup>C-Exkretion nach Supplementation von Maisstärke

Proband	renale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]	fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]	renale + fäkale <sup>13</sup> C-Exkretion [%]
1	17,56	9,05	26,61
2	18,62	0,70	19,32
3		2,41	
4	18,78	2,89	21,67
5	22,58	1,57	24,15
6	14,58	0,65	15,23
7	21,73	20,68	42,41
8	32,07	8,65	40,72
9	11,21	6,51	17,72
10	18,59	1,78	20,37
11	25,50	15,70	41,20
12	16,70	0,00	16,70
13	15,17	16,97	32,14
14	27,62	6,53	34,15
15	43,35	9,85	53,20
16	16,07	1,55	17,62
17	27,38	2,62	30,00
18	18,95	4,08	23,03
19	25,28	5,15	30,43
20	18,02	8,86	26,88
21	21,76	0,00	21,76
22		36,19	
23	33,41	9,57	42,98
24	22,96	6,26	29,22
25	11,06	7,19	18,25
<b>Mittelwert</b>	21,69	7,42	28,08
<b>Standardabweichung</b>	7,54	8,09	10,28

Tabelle 27: Renale Stickstoffexkretion in 48 Stunden [g/48h] im Leerversuch und nach Supplementation von *L. casei*, Laktulose und Maisstärke

Proband	Leerversuch	mit <i>L. casei</i>	mit Laktulose	mit Maisstärke
1	9,21	13,45	12,20	12,24
2	22,18	23,74	18,61	24,21
3	20,63	16,10		
4	21,62	29,75	22,35	26,50
5	11,89	17,59	13,18	12,72
6	29,59	29,46	30,76	23,57
7	21,15	22,94	22,10	17,88
8	26,62	36,32	35,92	24,11
9	14,13	15,95	11,18	9,61
10	17,05	14,54	10,48	12,91
11	24,24	20,28	12,72	20,50
12	19,41	14,10		13,81
13	16,91	25,75	18,26	16,75
14	15,66	15,90	11,61	11,10
15	24,31	37,80		31,08
16	24,43	23,00	19,34	16,85
17	11,59	16,72	10,71	13,68
18	26,96	26,38	21,43	25,90
19	32,18	33,00	25,35	28,10
20	25,77	30,82	24,45	26,49
21	21,74	19,78	17,77	15,77
22	31,29	34,36	29,21	31,74
23	33,38		30,98	29,41
24	31,72	35,37	28,72	27,70
25	14,53	22,87	14,89	10,78
<b>Mittelwert</b>	21,93	24,00	20,10	20,14
<b>Standardabweichung</b>	6,89	7,80	7,66	7,21

## Selbstständigkeitserklärung

---

### Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Patricia Frank, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel

**Der Effekt von resistenter Maisstärke, Laktulose und *L. casei* auf die Ammoniakentgiftung im Kolon, die oroökale Transitzeit sowie die Wasserstoff- und Methanbildung, gemessen anhand der Metabolisierung von Laktose-[<sup>13</sup>C]ureid und Laktose-[<sup>15</sup>N<sub>2</sub>]ureid beim Menschen**

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, wurden unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Rostock, den \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

## Lebenslauf

[..]

## Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wutzke für die Vergabe des Promotionsthemas sowie die kompetente und hilfsbereite Beratung und Betreuung.

Außerdem gilt mein Dank Frau B. Salewski, Mitarbeiterin im Forschungslabor, für die Unterstützung bei der Auswertung der Proben und bei der Versuchsdurchführung.

Herzlich bedanke ich mich zudem bei den Teilnehmern dieser Studie für ihre Teilnahmebereitschaft und engagierte Mitarbeit, die diese Promotionsschrift erst ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich meinen Eltern und meinem Freund für ihre Unterstützung, Motivation und Geduld danken.