

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

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

¹ Israelitisches Krankenhaus, Medizinische Klinik, Hamburg

² Universitätsklinikum Mannheim, II Med. Klinik, Mannheim

³ Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik II - Großhadern, München

⁴ Allg. Krankenhaus Celle, Klinik für Gastroenterologie, Celle

Einleitung:

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

Einleitung und allgemeine Methodik

Empfehlungen

Wasserstoff-Atemtests basieren auf der Messung von Wasserstoffgas (H_2) in der Exhalationsluft nach oraler Gabe von Kohlenhydraten. H_2 wird ausschließlich von intestinalen Bakterien produziert. Signifikante Mengen solcher H_2 -bildenden Bakterien sind beim Gesunden nur im Kolon zu finden. Das intestinal produzierte H_2 gelangt durch Diffusion in das Kapillarblut der Darmschleimhaut und hierüber in die Lunge, wo es aufgrund der geringen Löslichkeit im Blut nahezu vollständig abgeatmet wird. Die Produktion von H_2 durch intestinale Bakterien nach Applikation von Kohlenhydraten lässt sich für die gastrointestinale Diagnostik nutzen zur:

1. Kontrolle der Resorption potenziell resorbierbarer Kohlenhydrate wie Laktose und Fruktose. Bei deren Malabsorption erfolgt durch Bakterien im Kolon eine Metabolisierung zu Wasserstoff und damit ein signifikanter Anstieg der H_2 -Exhalation.
2. Transitzeitbestimmung durch Gabe physiologisch nicht resorbierbarer Kohlenhydrate wie Laktulose. Aus dem zeitlichen Auftreten des Anstiegs der H_2 -Exhalation lässt sich die Transitzeit durch den oberen Gastrointestinaltrakt ins Kolon berechnen.
3. Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung des oberen Gastrointestinaltrakts mit H_2 -bildenden Bakterien. Physiologisch resorbierbare Kohlenhydrate, wie z.B. Glukose, werden vor ihrer Resorption im Dünndarm durch fehlbesiedelte Bakterien unter Bildung von Wasserstoff fermentiert.

Die Durchführung der entsprechenden Atemtests ist durch verschiedene Faktoren modifizierbar:

1. Dosis der entsprechenden Kohlenhydrate;
2. Volumen und Art der Flüssigkeit, in der die Kohlenhydrate gelöst werden (Osmolarität);
3. Dauer der Messung der H_2 -Exhalation;
4. Intervalle zwischen den einzelnen Messungen;
5. Kriterium für den signifikanten Anstieg der H_2 -Exhalation gegenüber dem Basalwert.

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

Die H_2 -Konzentration in der endexpiratorischen Atemluft wird in ppm (parts per million) angegeben. Der Anstieg der H_2 -Exhalation nach Gabe der Substratlösung wird auf den Basalwert (Nüchternwert vor Einnahme der Substratlösung) bezogen. Nüchtern H_2 -Werte > 15—20 ppm sind als Ausgangswerte für den Test zu hoch, aber alleinig zur Diagnosestellung z.B. einer bakteriellen Fehlbesiedlung ungeeignet. Falsch negative Ergebnisse sämtlicher H_2 -Atemtests treten bei sog. H_2 -non-Producern (laut Literatur 10 - 25% der Bevölkerung, nach eigenen unpublizierten Daten ca. 2 %) auf, d. h. bei Personen, die aufgrund der Zusammensetzung ihrer Darmflora auch postprandial kein H_2 exhalieren. Diese lassen sich durch einen fehlenden Anstieg der H_2 -Exhalation im Laktulose- H_2 - Atemtest identifizieren. Außerdem kann auch aufgrund einer stark verzögerten Passage ein Anstieg der H_2 -Exhalation innerhalb der Messzeit ausbleiben.

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

Erläuterungen

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

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

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

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

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

Patientenvorbereitung und Durchführung

Empfehlungen

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

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

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

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

Füll- und Quellstoffe (auch Laktulose [8]) sollten mindestens einen (1) Tag vorher abgesetzt sein.

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

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

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

Der Patient sollte über Test, Testdauer und insbesondere über mögliche Symptome während der Untersuchung aufgeklärt werden. Es sollte eine „Trockenübung“ mit dem Patienten erfolgen:

Inspiration — Luft anhalten für 15 Sekunden — Expiration mit Hilfe des automatischen „Count down“, den die tragbaren Geräte bieten, oder in Atembeutel.

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

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

Die Testlösung ist zügig innerhalb von maximal 5 Minuten auszutrinken.

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

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

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

Tab. 1 Durchführung klinisch relevanter H₂-Atemtests

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

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

Laktose-H₂-Atemtest

Empfehlungen

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

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

Eine Dosis von 50g Laktose wird empfohlen [35-37], die allerdings auch zu falsch positiven Ergebnissen führen kann [38]. Zum Volumen der Testlösung liegen keine vergleichenden Studien vor, so dass 200-400 ml Wasser [32] bei Raumtemperatur [39] vorgeschlagen werden. Atemproben sollten in 15 - 20-min-Intervallen über 3 Stunden untersucht werden [40]. Zur Unterscheidung zwischen (asymptomatischer) Laktosemalabsorption und Laktoseintoleranz ist es wichtig, dass eventuell auftretende Symptome während oder nach dem Test dokumentiert werden.

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

Die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse bei H₂-non-Producern ist zu berücksichtigen. Der Test kann nicht zwischen primärer und sekundärer Laktosemalabsorption bzw. -intoleranz unterscheiden, d. h. pathologische Ergebnisse kommen z. B. vor bei Kurzdarmsyndrom, Patienten mit enterokolischen Fisteln, bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms [7], beschleunigter Passage (z.B. 8 II-OP), bei globalem Schleimhautschaden bei Zytostatikatherapie, Sprue/Zöliakie [10], Sichelzellanämie [42], Pneumatosis cystoides intestinalis [43] oder zystischer Fibrose [44, 45].

Erläuterungen

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

Einem Laktasemangel können die folgenden Mechanismen zugrunde liegen:

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

Liegt ein absoluter oder relativer Laktasemangel vor, kann es zu einer Laktose-Malabsorption kommen. Durch die bakterielle Fermentierung der malabsorbierten Laktose im Kolon kann es zu Meteorismus, abdominellen Krämpfen und Schmerzen sowie Diarrhöen kommen. Die Beschwerdesymptomatik ist abhängig von der Laktosemenge, der Art des Milchprodukts und dessen Temperatur, der Magenentleerungs- bzw. Dünndarmpassagezeit und der Zusammensetzung der bakteriellen Kolonflora [47]. 30% der Patienten reagieren mit Durchfall, weniger mit den Symptomen Blähungen, Flatulenz und Bauchschmerz [48].

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

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

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

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

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

Fruktose-H₂-Atemtest

Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

Eventuell auftretende Symptome während des Tests sind zu dokumentieren.

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

Erläuterungen

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

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

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

Glukose H₂-Atemtest Empfehlungen

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

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

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

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

Erläuterungen

Das Prinzip dieses Atemtests beruht darauf, dass Glukose beim Gesunden im proximalen Dünndarm komplett resorbiert wird [70]. Bei bakterieller Fehlbesiedlung des oberen

Dünndarms kann die Glukose vor der Resorption unter H₂-Produktion bakteriell fermentiert werden.

Der Glukose-H₂-Atemtest gilt als etablierte Methode zur Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung [9,71,72], deren Sensitivität und Spezifität überwiegend mit 62 — 93 % bzw. 78 — 83 % im Vergleich zur „Jejunalsaft – Kultivierung“ angegeben wird [8,32,65,73]. Es sei bemerkt, dass von einzelnen Autoren auch deutlich schlechtere Sensitivitäten (27-52%) und Spezifitäten (30-80%) genannt werden [74,75].

Ein Anstieg von 12-20 ppm über den Ausgangswert wird als pathologisch angesehen [9,14,16, 68,69]. Auch diesbezüglich liegen keine vergleichenden Daten vor, sodass wir einen Anstieg > 20 ppm als signifikant vorschlagen. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass eine H₂-Produktion durch E. Coli und Lactobazillen möglich ist [76]. Diese Keime werden von einigen Patienten als Probiotika regelmäßig eingenommen. Unklar ist, ob dies zu pathologischen Befunden beim Glukose-H₂-Atemtest führen kann oder ob beim Gesunden innerhalb der vorangehenden Nüchternphase der Dünndarm ausreichend gereinigt wird.

Laktulose H₂-Atemtest

Empfehlungen

Indikationen sind der Verdacht auf eine verzögerte orozökale Transitzeit [77], die Therapiekontrolle motilitätswirksamer Pharmaka, der Ausschluss von H₂-non-Producern, die Obstipation und die Postgastrektomiediarrhö [70]. Der „Laktulose – Atemtest“ wird nicht zur Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms empfohlen.

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

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

Als signifikanter H₂-Anstieg wird ein Anstieg um > 20 ppm empfohlen, der normalerweise 60 bis 120 Minuten nach Trinken der Lösung erfolgt [78]. Diese Empfehlungen gelten wegen ihrer besseren Praktikabilität für klinische Fragestellungen.

Für wissenschaftliche Fragestellungen ist wegen der höheren Genauigkeit als signifikante H₂-Exhalation ein Anstieg um > 5 ppm gegenüber dem Basalwert in 3 konsekutiven Messungen zu empfehlen. Messungen sollten dementsprechend in 5-minütigen Intervallen erfolgen.

Die Dünndarmtransitzeit wird überschätzt bei verzögerter Magenentleerung [108], da die orozökale Transitzeit normalerweise 1 Stunde länger als die duodenozökale Transitzeit ist [81]. Umgekehrt kann die Dünndarmtransitzeit beim Vorliegen einer bakteriellen Fehlbesiedlung unterschätzt werden. Bei H₂-non-Producern kommt es zu keinem H₂-Anstieg in der Atemluft.

Erläuterungen

Laktulose, ein Disaccharid aus Galaktose und Fruktose, wird im menschlichen Dünndarm aufgrund des Fehlens einer entsprechenden Disaccharidase nicht gespalten und ist daher nicht resorbierbar. Eine normale Kolonflora spaltet Laktulose und fermentiert die

Saccharide unter H₂-Freisetzung. Die Zeit zwischen Einnahme der Laktulose und einem signifikanten Anstieg der H₂-Exhalation in der Atemluft entspricht der orozökalen Transitzeit der Substanz, die wesentlich durch die Dünndarmtransitzeit bestimmt wird. Die Berechnung der orozökalen Transitzeit mittels Laktulose zeigt eine akzeptable Reproduzierbarkeit [80]. Neben Laktulose kann auch der Zuckeralkohol Laktitol zur Messung der orozökalen Transitzeit eingesetzt werden [82, 83].

Für den Test werden 10g Laktulose empfohlen [26, 68, 78, 79], obwohl der Anteil derjenigen, bei denen keine H₂-Exhalation in Antwort auf die Testsubstanz messbar ist, mit höherer Laktulose-Dosis niedriger ist [84]. Zehn Gramm Laktulose werden besser vertragen und beschleunigen die orozökale Transitzeit weniger stark als 20g [78]. Insgesamt korreliert nämlich die mittels Laktulose-H₂-Atemtest gemessene orozökale Transitzeit gut mit der szintigraphisch bestimmten, aber der mittels Laktulose gemessene Transit ist artifiziell beschleunigt, da Laktulose osmotisch wirksam ist [85].

Die Korrelation zwischen Laktulose-Atemtest und Szintigraphie ist größer, wenn ein H₂-Anstieg > 5 ppm und nicht > 10 oder 20 ppm als signifikant gewählt wird [86,87]. Durch Forderung von signifikanten Anstiegen in 3 konsekutiven Messungen können Fehlbestimmungen der Transitzeit durch einzelne Fehlmessungen vermieden werden [78]. Dieses Vorgehen ist deshalb für wissenschaftliche Fragestellungen zu bevorzugen. Da aber eine 5-minütige Messung weniger praktikabel ist, werden für die klinische Diagnostik 15-minütige Intervalle und ein signifikanter H₂-Anstieg > 20 ppm empfohlen. Eine Verlängerung der Messdauer über die empfohlenen 3 Stunden hinaus (bis 8 Stunden) erniedrigte den Anteil so genannter H₂-non-Producer [26].

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

Ein frühzeitiger H₂-Anstieg im Laktulose-Atemtest kann auf eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms hindeuten [90], da im Glukose-Atemtest aber jeder signifikante Anstieg der H₂-Exhalation pathologisch ist, erleichtert dies die Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung im Vergleich zum Laktulose-Atemtest, bei dem der Zeitpunkt und die Amplitude des Anstiegs (Dünndarm vs. Dickdarm) für die Interpretation wichtig sind. Die untersucherabhängige Übereinstimmung beim Laktulose-Atemtest ist dementsprechend geringer als beim Glukose-Atemtest [73], und die Sensitivität des Laktulose-Atemtests für die bakterielle Fehlbesiedlung wird mit 16%- 68%, die Spezifität mit 44% gegenüber der jejunalen Kultivierung angegeben [73,91,92]. Der Laktulose Atemtest wird daher nicht zur Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms empfohlen.

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

Sorbit H₂-Atemtest

Ein Sorbit-Atemtest sollte durchgeführt werden bei Verdacht auf Sorbitmalabsorption, bei Verdacht auf Laktoseintoleranz, die sich unter diätetischen Maßnahmen nicht bessert, und eventuell bei Reizdarmsyndrom oder dyspeptischen Beschwerden unklarer Genese

[59,68]. Eine Dosis von 5g gelöst in 200 ml Wasser wird empfohlen [12, 12, 68]. Die Messung sollte über 3 Stunden in 15-Minuten-Intervallen erfolgen [93]. Als signifikante H₂-Exhalation wird ein Anstieg um >20 ppm gewertet[93,94].

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

Erläuterungen

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

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

Saccharose H₂-Atemtest

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

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

Mit 50 g Saccharose als Testsubstanz lässt sich der Verdacht auf Saccharasemangel mittels H₂-Atemtest abklären [100]. Auch beim Saccharose-H₂-Atemtest müssen eventuell auftretende abdominelle Beschwerden für die Beurteilung des Atemtests berücksichtigt werden. Außer Patienten mit einem Mangel an Saccharase-Isomaltase können auch

empfindliche Fruktosemalabsorber mit einem Anstieg der H₂-Exhalation und Durchfall auf die verabreichte Menge an Saccharose reagieren. Falsch positive Ergebnisse können darüber hinaus bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms und beschleunigtem intestinalen Transit auftreten.

D-Xylose H₂-Atemtest

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

¹³C-Atemtests

Einleitung und allgemeine Methodik

Empfehlungen

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

Voraussetzung für alle Tests ist, dass der zu messende digestive bzw. metabolische Prozess geschwindigkeitsbestimmend für die Resorption oder Verstoffwechslung des Substrats ist, bei der ¹³C₂ entsteht.

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