

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. JÜRGEN SCHÖLMERICH  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DER <sup>13</sup>C-METHACETIN-ATEMTEST ZUR DIAGNOSTIK  
VERSCHIEDENER LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN: NACHWEIS  
EINER EINGESCHRÄNKTEN METABOLISIERUNGSFÄHIGKEIT IN  
ABHÄNGIGKEIT VOM ZEITPUNKT DER MESSUNG**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Lucia Bodenstein-Schlicht

2010



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. JÜRGEN SCHÖLMERICH  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DER <sup>13</sup>C-METHACETIN-ATEMTEST ZUR DIAGNOSTIK  
VERSCHIEDENER LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN: NACHWEIS  
EINER EINGESCHRÄNKTEN METABOLISIERUNGSFÄHIGKEIT IN  
ABHÄNGIGKEIT VOM ZEITPUNKT DER MESSUNG**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Lucia Bodenstein-Schlicht

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Claus Hellerbrand
2. Berichterstatter:	PD Dr. Thomas Weiß
Tag der mündlichen Prüfung:	29.09.2010

*Meinen Eltern  
und meinem Mann*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Leberfunktionstests</b>	<b>4</b>
<b>1.1.1 Atemtest</b>	<b>5</b>
<b>1.1.2 Methacetin</b>	<b>7</b>
<b>1.2 (Ausgewählte) Lebererkrankungen</b>	<b>8</b>
<b>1.2.1 Malignome</b>	<b>8</b>
<b>1.2.1.1 Primäre Lebertumoren</b>	<b>8</b>
<b>1.2.1.2 Lebermetastasen</b>	<b>10</b>
<b>1.2.2 Benigne Lebertumoren</b>	<b>10</b>
<b>1.2.3 Leberzirrhose</b>	<b>11</b>
<b>1.3 Laborparameter</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1 Indikatoren der Lebersyntheseleistung</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2 Indikatoren der Leberzellschädigung</b>	<b>13</b>
<b>1.3.3 Cholestaseparameter</b>	<b>14</b>
<b>1.4 Fragestellung der Arbeit</b>	<b>17</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Patientengut</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Versuchsablauf</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1 Instrumentarium</b>	<b>19</b>
<b>2.2.2 Geräteaufbau eines IR-Atemgasanalysators</b>	<b>20</b>
<b>2.2.3 Technische Voraussetzungen</b>	<b>21</b>
<b>2.2.4 Ablauf des <sup>13</sup>C Methacetinatemtest</b>	<b>21</b>
<b>2.2.5 Darstellung von Atemtestergebnissen</b>	<b>22</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Patientenbasisdaten</b>	<b>23</b>
<b>3.1.1 Geschlechtsverteilung</b>	<b>23</b>
<b>3.1.2 Altersverteilung</b>	<b>23</b>
<b>3.1.3 Diagnosen</b>	<b>24</b>
<b>3.1.4 Leberfiliae: Lokalisation des Primarius</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Auswertung - <sup>13</sup>C Methacetin-Atemtest</b>	<b>27</b>
<b>3.2.1 Diagnose Leberfiliae</b>	<b>27</b>
<b>3.2.2 Diagnose HCC</b>	<b>28</b>

<b>3.2.3</b>	Diagnose CCC _____	29
<b>3.2.4</b>	Diagnose Leberzirrhose _____	30
<b>3.2.5</b>	Mittelwerte der verschiedenen Krankheitsbilder im Vergleich _____	31
<b>3.2.6</b>	Vergleich der DOB 10 bzw. 20 Minutenwerte zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern _____	32
<b>4.</b>	Diskussion _____	35
<b>5.</b>	Zusammenfassung _____	39
<b>6.</b>	Literaturliste _____	41
<b>7.</b>	Danksagung _____	44
<b>8.</b>	Lebenslauf _____	45

## Abkürzungsverzeichnis

Δ	delta
°C	Grad Celsius
AP	Alkalische Phosphatase
C	Kohlenstoff
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CHE	Cholinesterase
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
cPDR	prozentuale kumulative Wiederauffindungsrate
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DOB	delta over baseline
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Aspartat-Aminotransferase
GPT	Alanin-Aminotransferase
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
IR	Infrarot
LDH	Lactatdehydrogenase
N.N.	nomen nominandum
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
PDB	Pee Dee Belemnite
PDR	prozentuale Wiederauffindungsrate
PTT	partielle Thromboplastinzeit
t	Zeit
U	unit(s)
VDC	Volts of Direct Current, Gleichspannung
Vol.	Volumen
vs.	versus

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Leberfunktionstests

Leberfunktionstests sollen möglichst genaue Informationen über den Schweregrad der hepatischen Schädigung bei Patienten mit Lebererkrankungen liefern <sup>[36]</sup>. Dies geschieht über eine Prüfung der StoffwechsellLeistungen des Organs mittels einer Vielzahl verschiedener Testmethoden. Den „idealen“ Test gibt es jedoch leider nicht, was sich wohl damit begründen lässt, dass die Leber viele unterschiedliche Funktionen besitzt, die eine Untersuchung dieses vielschichtigen Organs zu einer Herausforderung machen. Der Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel, die Synthese, Speicherung und Sekretion von Produkten in das Blut und in die Galle und nicht zuletzt die Entgiftung sind nur einige ihrer wichtigsten Funktionen, woraus man die Schwierigkeit und wahrscheinlich Unmöglichkeit erkennt, mit einem einzelnen Test alle verschiedenen Stoffwechselwege untersuchen zu können. Konventionelle biochemische Diagnostikmethoden wie z.B. die Untersuchung der Plasma-Spiegel bestimmter Leberparameter (Transaminasen, Bilirubin, Alkalischer Phosphatase, Albumin, Prothrombinzeit u.a.) sind statische Tests. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden immer mehr dynamische Tests entwickelt, die gegenüber den konventionellen Methoden den Vorteil haben, dass sie nicht nur Informationen über das Ausmaß der Schädigung des Lebergewebes liefern, sondern auch über die noch verbliebene funktionsfähige Lebermasse. Jedoch wurden sie bisher in der klinischen Praxis kaum genutzt <sup>[24]</sup>. Die vor einigen Jahren entwickelte Child-Pugh-Klassifikation <sup>[14;31]</sup> stellt hierbei einen entsprechenden Ansatz mit der gleichzeitigen Berücksichtigung von klinischen Kriterien sowie Laborwerten zur Abschätzung des Schweregrads und der Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose dar. Dynamische Lebertests sind folgendermaßen aufgebaut: Zunächst wird dem Patienten eine exogene Substanz verabreicht, die größtenteils von der Leber verstoffwechselt oder eliminiert wird. Anschließend wird die Konzentration der Substanz im Plasma bzw. der Anstieg der Stoffwechselprodukte gemessen <sup>[5]</sup>. Diese Tests erlauben die Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Leber. Sie

spiegeln das Ausmaß der „funktionellen Lebermasse“ wider. Das Grundprinzip für die meisten dieser Tests ist die hepatische Clearance (C), welche das Produkt aus Leberdurchblutung (Q) und Extraktionsrate (E) ist:

$$C = Q \times E$$

Je nach Extraktionsrate unterscheidet man dabei Tests, die Informationen über die Durchblutung der Leber („flow-limited“ tests) und deren Stoffwechselkapazität („enzyme-limited“ tests) liefern <sup>[12]</sup>.

Aufgrund der großen Anzahl von Kriterien, die erfüllt werden müssen, um die Gesamtheit der Leberfunktion zu beurteilen, scheint es unmöglich zu sein, mit einem einzelnen dynamischen Test zuverlässige Informationen über chronische Lebererkrankungen zu erhalten <sup>[20]</sup>. Dennoch könnte die langfristige Beurteilung der hepatischen Stoffwechselaktivität anhand eines dynamischen Lebertests helfen, den Schweregrad der eventuellen Schädigung zum Zeitpunkt der Diagnose einzuschätzen, das Voranschreiten oder den Rückgang der Lebererkrankung nach Einleitung oder während der Therapiedurchführung zu kontrollieren, oder prognostische Informationen liefern, welche mit konventionellen klinischen, biologischen und histologischen Methoden nicht erreicht werden können <sup>[8]</sup>. Hierfür stehen unterschiedliche dynamische Tests (Farbstoff-Clearance-Tests <sup>[13;38]</sup>, Galaktose <sup>[35]</sup> -, Sorbitol <sup>[25]</sup> -, Antipyrine <sup>[11]</sup> - und Coffein-Clearance-Tests <sup>[32]</sup>, Harnstoff-Synthese <sup>[37]</sup> und Monoethylglycinexylidide-Test <sup>[27]</sup> u.a.) zur Auswahl. Außerdem wurde eine Vielzahl an Atemtests, unter Verwendung von radioaktiv markiertem Kohlenstoff (<sup>14</sup>C oder das stabile Isotop <sup>13</sup>C), entwickelt, um die Integrität oder Störung verschiedener Leberstoffwechselwege zu untersuchen <sup>[6]</sup>.

### **1.1.1 Atemtest**

Vom Element Kohlenstoff sind acht Isotope bekannt. Davon sind nur <sup>12</sup>C und <sup>13</sup>C stabil. Das Kohlenstoffisotop <sup>13</sup>C ist in ca. 1,11% aller Kohlenstoffatome von Natur aus vorhanden. Substratmarkierungen mit diesem stabilen Isotop führen demnach immer nur zu einer Anreicherung des Kohlenstoffisotops im menschlichen Körper gegenüber dem bereits physiologisch vorliegenden <sup>13</sup>C-Grundgehalt. Diesem Sachverhalt muss bei jedem Atemtest mit <sup>13</sup>C-Substraten Rechnung getragen werden (durch Bezug auf den Ausgangswert der Atemprobe vor Tracerapplikation, dem sog. Delta-over-baseline-Wert) <sup>[10]</sup>. Alle

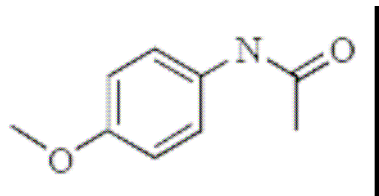
diagnostisch genutzten  $^{13}\text{C}$ -Atemtests beruhen auf demselben Grundprinzip: Einer Versuchsperson wird oral oder intravenös eine bestimmte Testverbindung verabreicht, in der das natürlich vorkommende  $^{12}\text{C}$ -Atom einer funktionellen Gruppe durch das radioaktiv markierte  $^{14}\text{C}$  oder das stabile  $^{13}\text{C}$ -Isotop ersetzt wurde. Die funktionelle Gruppe wird dann enzymatisch aufgespalten und weiteren Stoffwechselprozessen unterzogen, bis es zu einer radioaktiv markierten  $\text{CO}_2$ -Produktion kommt. Dieses reichert sich dann in der Ausatemluft an <sup>[22;28]</sup>. Um die Metabolisierung der verabreichten Substanz zu beobachten, werden in bestimmten zeitlichen Intervallen Atemproben gesammelt und analysiert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt von der Aufnahme der Markersubstanz bis zum Erscheinen des Stoffwechselproduktes  $^{13}\text{CO}_2$  in der Atemluft kann in verschiedenen metabolischen Vorgängen liegen: in der Spaltung der Substanz im Darmlumen, in Transportvorgängen oder weiteren metabolischen Schritten, welche zumeist in der Leber lokalisiert sind. Aus dem ursprünglich verabreichten Substrat wird  $^{13}\text{CO}_2$  freigesetzt, welches dann pulmonal exhaliiert wird. Man nimmt an, dass bei den Atemtests neben dem fokussierten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt alle anderen Stoffwechselvorgänge vernachlässigbar schnell oder zumindest zeitlich konstant ablaufen <sup>[10]</sup>. In der Vergangenheit wurden diese Tests gewöhnlich mit  $^{14}\text{C}$ -Substanzen durchgeführt. Heute ist in Deutschland, Frankreich und Österreich die Verwendung des  $^{14}\text{C}$ -Isotops zu klinischen Zwecken verboten <sup>[10]</sup>. Das potentielle Strahlenrisiko, v.a. für Schwangere und Kinder, richtete das Interesse auf die Entwicklung von nicht-radioaktiven stabilen  $^{13}\text{C}$ -Substanzen. Die Proben wurden mit hochauflösenden Massenspektrometern (isotope ratio mass spectrometry, IRMS) analysiert <sup>[34]</sup>. Durch die zunehmende Automatisierung der Analysegeräte mit Entwicklung einer bedienerfreundlichen Software wurden der Probendurchsatz und die Verbreitung dieser Technik erhöht. Die nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie (NDIRS) ist heute im Vergleich zur Massenspektroskopie eine deutlich preisgünstigere und in der technischen Handhabung weniger anspruchsvolle Alternative mit vergleichbarer Präzision. Sie ermöglicht die sofortige Analyse der Atemproben mittels Knopfdruck <sup>[1;9;2]</sup>. Die Atemtesttechnik wird aufgrund ihrer nichtinvasiven Methodik und der einfachen Gewinnung der Atemproben von den Patienten besonders gut akzeptiert <sup>[10]</sup>.

Man unterscheidet mikrosomale (z.B. Aminopyrin-, Methacetin-, Coffein–Atemtest), cytosolische (z.B. Galactose-, Phenylalaninatetest) und mitochondriale (z.B. Methioninatetest) Funktionstests <sup>[3]</sup>.

### 1.1.2 Methacetin

Methacetin ist ein Derivat des Phenacetins; es wird nach oraler Gabe und Absorption im Duodenum in der Leber verstoffwechselt <sup>[15;23]</sup>.

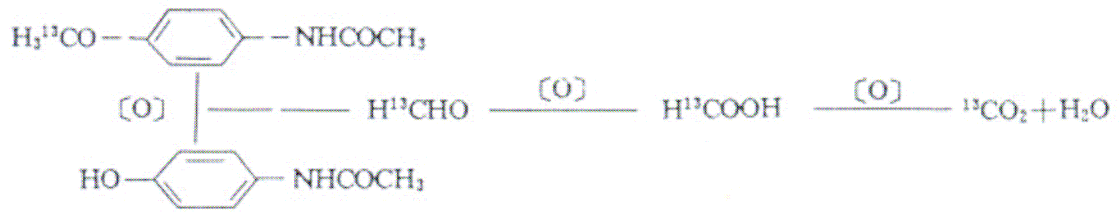
Durch den <sup>13</sup>C-Methacetinatetest wird eine nicht-invasive quantitative Bestimmung des mikrosomalen Fremdstoffmetabolismus der Leber möglich. In den Membranen des endoplasmatischen Retikulums der Hepatozyten befinden sich Enzyme der Gruppe Cytochrom P 450 (mikrosomale Enzyme). Diese sind die terminalen sauerstoffbindenden und aktivierenden Enzyme und sind von großer Bedeutung für den Stoffwechsel zahlreicher im Organismus vorkommender Substrate wie Steroide, Prostaglandine und biogenen Aminen<sup>[7]</sup>. <sup>13</sup>C–Methacetin (N [ 4–methoxy-<sup>13</sup>C–phenyl] –acetamid) wird Cytochrom–P 450–abhängig zu Paracetamol (Acetaminophen) und <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> demethyliert, welches in der Atemluft bestimmt werden kann <sup>[23;15]</sup>.



**Abbildung A** : Strukturformel von Methacetin (aus: Zeng W., Zhang W., Xu S., Yang Z., Liu C., Zhu D., Wen Q., Shen Q., Wang X.: <sup>13</sup>C-methacetin breath test parameter S for liver diseases diagnosis; Science in China, Vol. 39 No. 1; 88)

Das <sup>13</sup>C–Methacetin, das in den Tests verabreicht wird, ist ungiftig und tritt im natürlichen Stoffwechsel nicht auf.

Bisher vorliegende Untersuchungen belegen, dass der klinische Einsatz von <sup>13</sup>C–Methacetin risikolos ist. Laut Klatt et al <sup>[21]</sup> sind keine Nebenwirkungen bekannt, der <sup>13</sup>C–Methacetinatetest ist genau und sicher.



**Abbildung B:** Der Oxidationsprozeß von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin *in vivo* (aus: Zeng W., Zhang W., Xu S., Yang Z., Liu C., Zhu D., Wen Q., Shen Q., Wang X.:  $^{13}\text{C}$ -methacetin breath test parameter S for liver diseases diagnosis; Science in China, Vol. 39 No. 1; 88)

## 1.2 (Ausgewählte) Lebererkrankungen

### 1.2.1 Malignome

Man unterscheidet primäre und sekundäre hepatische Malignome. Primäre Lebertumoren umfassen das hepatozelluläre Karzinom (HCC, 90%) sowie das cholangiozelluläre Karzinom (CCC, 5–10%). Selten (1%) sind Zystadenokarzinome der Gallengänge, Hepatoblastome und Sarkome. Sekundäre Lebertumoren sind Metastasen außerhalb der Leber liegender Primärtumoren <sup>[4;16]</sup>.

#### 1.2.1.1 Primäre Lebertumore

##### HCC (Hepatozelluläres Karzinom)

Das hepatozelluläre Karzinom gehört weltweit zu den häufigsten malignen Erkrankungen. In Deutschland tritt es relativ selten auf (5 : 100000 Einwohner, m : w = 3 : 1), mit allerdings in den letzten Jahren deutlich ansteigender Prävalenz und Inzidenz. In Afrika und Asien gehört es dagegen schon jetzt zu den wichtigsten Tumorleiden, mit einem Altersgipfel zwischen dem 3. – 4. Lebensjahrzehnt. Das HCC ist häufig mit einer chronischen Virushepatitis (v.a. HBV und HCV) assoziiert. In seltenen Fällen kann es durch Exposition mit Alfatoxinen, Vinylchlorid, Arsen oder einer andersartigen Leberschädigung

auftreten. Als wichtigste Präkanzerose für ein HCC ist die Leberzirrhose anzusehen (bei nur ca. 20% liegt keine Zirrhose zugrunde). Ein HCC kann sowohl solitäres als auch multizentrisches Wachstum aufweisen. Seine Prognose ist eher schlecht. In nur ca. 25% der Fälle ist eine Leberteilektomie möglich. Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei Inoperabilität ca. sechs Monate [19;30]

### **CCC (Cholangiozelluläres Karzinom)**

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein seltener, vom Gallengangsepithel ausgehender Tumor der Leber. Er tritt am häufigsten bei Männern nach dem 60. Lebensjahr auf. Als ätiologische Faktoren sind u.a. zystische Veränderungen der Gallengänge (u.a. im Rahmen eines sog. Caroli-Syndroms), eine chronische Gallenwegsentzündung oder eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) zu nennen. Je nach Lokalisation des Tumors unterscheidet man u.a. zwischen einem intrahepatischen CCC sowie einem extrahepatischen Gallengangskarzinom: „klassisches“ Choledochuskarzinom (Sonderfall: Klatskin-Tumor - im Bereich der Bifurkation des Ductus hepaticus gelegen), Gallenbalsenkarzinom, Ampulla-Vateri-Karzinome u.a.. Trotz seiner relativ späten Metastasierung ist die Prognose bei einem CCC eher schlecht. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach einer (wenn möglichen) Radikaloperation beträgt ca. zwölf Monate, nach palliativen Eingriffen nur zwei bis sechs Monate [26;30]

### 1.2.1.2 Lebermetastasen

Die Leber stellt eine bevorzugte Lokalisation für eine hämatogene Metastasierung dar. Solitäre oder multiple Lebermetastasen sind die häufigsten malignen Tumoren der Leber. Die Primärtumoren finden sich meistens in:

- Lunge
- Mamma
- Kolon
- Pankreas
- Magen

Die Diagnose kann u.a. mittels Ultraschall, CT oder letztendlich Durchführung einer Leberbiopsie erfolgen. Typische Symptome sind Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Fieber und ggf. Aszites. Die Leber kann hierbei vergrößert, hart und druckschmerzhaft sein. Meist ist nur eine palliative Therapie möglich. Im Endstadium kündigen ein progressiv verlaufender Ikterus und eine hepatische Enzephalopathie den Tod an<sup>[26]</sup>.

In der hier vorgestellten Studie ging ein Großteil der Lebermetastasen von einem **kolorektalem Karzinom** (KRK) aus. Dieses stellt in Deutschland das zweithäufigste Karzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen dar, wobei 90 % der Patienten nach dem 50. Lebensjahr erkrankten.

Lokalisation KRK:

- Rektum (60%)
- Sigma (20%)
- Coecum / Colon ascendens (10%)
- Übriges Colon (10%)

Bei einer hämatogenen Metastasierung treten Tochtergeschwülste im Regelfall zunächst in Leber und Lunge und erst danach in anderen Organen auf (Kaskadentheorie)<sup>[19;30]</sup>.

### 1.2.2 Benigne Lebertumoren

Gutartige Lebertumoren treten relativ häufig auf, verlaufen aber meist subklinisch. Zumeist werden sie nur zufällig durch Ultraschall oder andere bildgebende Verfahren entdeckt. Leberfunktionstests fallen, soweit zur weiteren Verifizierung eingesetzt, normal oder nur geringgradig pathologisch aus.

Das **hepatozelluläre Adenom** tritt v.a. bei Frauen im gebärfähigen Alter auf. Seine Inzidenz steigt durch die verbreitete Anwendung oraler Kontrazeptiva, die eine Rolle in der Pathogenese zu haben scheinen, immer mehr an. Nur selten kommt es zu einer malignen Entartung. Dennoch kann ein hepatozelluläres Adenom, insbesondere durch seine Größenausdehnung, durchaus zu Komplikationen führen.

Das **Leberhämangiom** ist der häufigste benigne Lebertumor. Ein kavernoöses Hämangiom ist eine gutartige Neubildung weitlumiger Gefäße, die sich in den ersten Lebenswochen entwickelt oder bereits konnatal vorhanden ist. Es tritt häufig in parenchymatösen Organen (Leber, Gehirn, Niere, Milz, Lunge), im Auge und in der Haut auf. Ein Leberhämangiom wird meist als symptomloser Zufallsbefund bei einer sonographischen Untersuchung entdeckt.

Die **fokale noduläre Hyperplasie (FNH)** betrifft überwiegend Frauen. Ihre Ätiologie ist unbekannt, die Einnahme von Östrogenen kann aber zu einer Vergrößerung führen.

Des Weiteren zählen **Gallengangsadenome** und eine Vielzahl **mesenchymaler Tumoren** zu den gutartigen Lebertumoren <sup>[19;26;30]</sup>.

### 1.2.3 Leberzirrhose

Leberzirrhose bezeichnet eine irreversible, narbig-bindegewebige Umgestaltung der Leber infolge eines Parenchymuntergangs. Der Übergang in eine Zirrhose betrifft generell die ganze Leber. Die Fibrose der Leber ist nicht gleichbedeutend mit einer Zirrhose, zu der die Knötchenbildung und die Verschlechterung der Leberfunktion gehören. Meist ist eine Leberzirrhose auf chronischen Alkoholabusus (50%) oder eine Virushepatitis (40%) zurückzuführen (Häufigkeitsgipfel zw. dem 45. – 60. Lebensjahr).

Die mit der Leberzirrhose einhergehende Zerstörung der Gefäßstruktur der Leber hat u.a. zwei bedeutende Folgen: Es kann zu einer portalen Hypertension (reduzierter Gesamtquerschnitt der Leber) und zur Bildung intrahepatischer

Shunts kommen (zwischen Portalgefäßen und Lebervenen mit letztllicher Konsequenz einer Minderperfusion der Leber) <sup>[19;26]</sup>.

## **1.3 Laborparameter**

Die Leber ist ein komplexes Organ mit voneinander abhängigen metabolischen, exkretorischen und immunologischen Funktionen. Es gibt keinen allgemeingültigen biochemischen Test, mit dem die Gesamtfunktion der Leber alleine abgeklärt werden könnte <sup>[26]</sup>.

### **1.3.1 Indikatoren der Lebersyntheseleistung**

Diese Indikatoren charakterisieren das Ausmaß eines funktionellen Leberschadens. Eine verminderte Syntheseleistung erkennt man u.a. zunächst an einem Abfall von Gerinnungsfaktoren und Antithrombin III, eine fortgeschrittene Leberschädigung an einer Verminderung des Serumalbumins.

#### **• CHE (Cholinesterase)**

CHE wird in der Leber synthetisiert. Sie ist bei nekrotisierender Hepatitis und Leberzirrhose vermindert. Niedrige Werte finden sich auch bei schweren Krankheitsbildern mit Katabolismus, Kachexie und bei Vergiftungen, z.B. durch organische Phosphorsäureester.

#### **• Albumin**

Auch Albumin wird in der Leber gebildet. Als Hauptbestandteil des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas transportiert das Serumalbumin eine Vielzahl von Substanzen (z.B. unkonjugiertes Bilirubin). Ein Abfall des Albuminspiegels im Serum kann auf eine zunehmende Funktionseinschränkung der Leber hindeuten <sup>[19;26]</sup>.

### • **Vitamin – K – abhängige Gerinnungsfaktoren**

Die meisten Faktoren des Fibrinolyse- und Gerinnungssystems werden in der Leber gebildet, wobei die Synthese folgender Faktoren von Vitamin K abhängig ist:

- Faktor II, VII, IX und X ( sog. Prothrombinkomplex )
- Protein C und Protein S

### • **Quick-Test (Prothrombinzeit)**

Der Quick-Test verknüpft die Interaktion von Fibrinogen, Prothrombin und den Faktoren V, VII und X, welche in der Leber synthetisiert werden. Er gilt als zuverlässiger Parameter, um eine hepatozelluläre Dysfunktion nachzuweisen. Da die biologische Halbwertszeit der betroffenen Gerinnungsfaktoren nur kurz ist (Stunden bis einige Tage), ist die Prothrombinzeit bei akuter Leberzellschädigung von hoher prognostischer Relevanz <sup>[19;26]</sup>.

## **1.3.2 Indikatoren einer Leberzellschädigung**

Direkte Indikatoren einer Leberzellschädigung sind u.a. die **Transaminasen**, mit denen die Integrität der Leberzelle beurteilt werden kann. Die Höhe des Enzymanstiegs korreliert dabei z.T. mit dem Ausmaß der Leberzellschädigung <sup>[19]</sup>.

### • **Aspartat-Transaminase (GOT)**

Die GOT ist sowohl in der Leber als auch im Skelettmuskel, im Gehirn und in den Nieren nachweisbar. Deshalb müssen erhöhte Spiegel nicht unbedingt auf eine Leberzellschädigung hindeuten. Sie tritt u.a. auch bei einer Mitralklappeninsuffizienz, Herzversagen oder Muskelverletzungen auf. Trotz dieser Unspezifität deuten hohe Spiegel auf eine hepatische Störung hin. Die GOT ist ein Teil des Routine-Screening-Programms bei Lebererkrankungen. Eine sequentielle Bestimmung ermöglicht eine gute Beurteilung des Krankheitsverlaufs.

- **Alanin–Transaminase (GPT)**

Da die GPT hauptsächlich in den Leberzellen nachgewiesen wird, besitzt sie bei Lebererkrankungen eine größere Spezifität. Bei den meisten Lebererkrankungen ist die Erhöhung der GOT geringer als die der GPT (GOT / GPT–Quotient  $< 1$ , sog. De-Ritis-Quotient), mit Ausnahme der alkoholischen Leberschädigung, bei der der Quotient häufig  $> 2$  ist. Die Praktikabilität dieses Quotienten wird durch eine Reihe von Ausnahmen allerdings eingeschränkt. Prinzipiell spricht ein niedriger De-Ritis-Quotient eher für einen geringen und ein erhöhter eher für einen ausgeprägten Leberschaden <sup>[19;26;30]</sup>.

### 1.3.3 Cholestaseparameter

Cholestase bezeichnet den geringen oder fehlenden Abfluss von Galle in den Darm, wodurch es zu einer Retention von Bilirubin, Gallensäuren und anderen Gallenbestandteilen kommt. Man unterscheidet eine intrahepatische und eine extrahepatische Cholestase. Symptome sind u.a. Ikterus, generalisiertes Hautjucken, dunkler Harn und entfärbter, grauer Stuhl. Die wichtigsten Cholestaseparameter sind:

- **Gamma–Glutamyl–Transferase ( $\gamma$ –GT)**

Die  $\gamma$ –GT ist der empfindlichste Faktor bei Störungen des Leber und des Gallengangsystems. Ihre Spiegel sind sowohl bei hepatobiliären und pankreatischen Erkrankungen, bei denen eine Obstruktion der Gallenwege vorliegt, erhöht, als auch bei toxischen Schädigungen, u.a. im Rahmen von Medikamenteneinnahmen oder (erhöhter) Alkoholzufuhr.

- **Serumbilirubin**

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Das wasserunlösliche **indirekte** (unkonjugierte) Bilirubin wird reversibel an Albumin gebunden und in der Leber mit Glukuronsäure konjugiert. Das **direkte** (konjugierte) Bilirubin ist wasserlöslich und wird durch aktiven Transport mit der Galle ausgeschieden. Die Hyperbilirubinämie ist die Folge einer erhöhten Produktion von Bilirubin, einer verminderten Aufnahme und / oder Konjugation, oder einer verminderten biliären Exkretion. Sie stellt sich z.B. bei einer akuten viralen Hepatitis bereits vor dem Auftreten des (sichtbaren) Ikterus ein. Eine Erhöhung des

unkonjugierten Bilirubins im Serum bewirkt auch eine Zunahme des konjugierten Bilirubins im Serum. Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Serumbilirubins erfolgen u.a. mit Hilfe der „van-den-Bergh“-Reaktion (mit Diazobenzolsulfonsäure). Dabei bedeutet eine direkte Reaktion (ohne Alkoholzusatz) den Nachweis von konjugiertem Bilirubin. Eine vollständige Reaktion, mit der das **Gesamt-Bilirubin** (konjugiertes und unkonjugiertes) gemessen werden kann, ist erst nach Katalysatorzugabe (Methanol) möglich. Das Serum-Bilirubin ist kein besonders sensibler Index einer Lebererkrankung, nimmt aber trotzdem einen wichtigen Stellenwert ein [26;30].

#### • **Alkalische Phosphatase (AP)**

Die alkalischen Phosphatasen sind eine Gruppe von Isoenzymen mit der gemeinsamen Eigenschaft, organische Phosphatase-Ester-Bindungen in einem alkalischen Medium zu hydrolysieren, wobei es zur Bildung eines organischen Radikals und eines anorganischen Phosphats kommt. Man unterscheidet folgende Isoenzyme: Leber-AP, Knochen-AP, Gallengangs-AP, Dünndarm-AP, Plazenta-AP. Bei manchen Tumorerkrankungen beobachtet man außerdem das Auftreten einer tumorspezifischen AP. Die alkalische Phosphatase ist u.a. bei Erkrankungen, bei denen die Gallenbildung (Cholestasis) gestört ist, stark (bis um das vierfache) erhöht, sowie in geringerem Maße bei hepatozellulären Erkrankungen (Hepatitis, Zirrhose, infiltrative Störungen) [19;26].

**Übersicht über die in dieser Studie verwendeten /untersuchten Laborparameter**

<b><u>Analyse</u></b>	<b><u>Einheit</u></b>	<b><u>Referenzbereich</u></b>
Leukozyten	/nl	4,80 – 10,80
Hämoglobin	g/dl	13,3 – 17,7
Hämatokrit	%	40,0 – 52,0
Thrombozyten	/nl	130 – 440
Quick	%	> 70
PTT	sec	26,0 – 36,0
Natrium	mmol/l	135 – 150
Kalium	mmol/l	3,50 – 5,50
Kreatinin	mg/dl	0,50 – 1,10
Glukose	mg/dl	60 – 100
LDH	U/l	100 – 247
GOT	U/l	< 50
GPT	U/l	< 50
GGT	U/l	< 55
Alk. Phosphatase	U/l	25 – 124
Bilirubin (ges.)	mg/dl	< 1,00
Bilirubin (direkt)	mg/dl	< 0,25
CHE	U/l	5320 – 12920
Albumin	g/l	37,0 – 53,0
CRP	mg/l	< 5,00

(physiologische Werte laut Institut für Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum der Universität Regensburg)

## **1.4 Fragestellung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit sollte u.a. untersucht werden, inwieweit der Methacetinatemtest neben der Diagnostik einer Leberzirrhose auch zur Einschätzung weiterer Lebererkrankungen herangezogen werden kann. Weiterhin sollte geprüft werden, ob der Methacetinatemtest bei einer zeitlichen Verkürzung ebenfalls (signifikant) aussagekräftige Werte liefert, die eine Beurteilung der Metabolisierungsfähigkeit der Leber zulassen. Zusätzlich sollte eine mögliche Korrelation von entsprechend relevanten Laborparametern und den Atemtestwerten bei den verschiedenen Krankheitsbildern untersucht werden.

## 2 PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 Patientengut

In die Studie aufgenommen wurden zunächst Patienten, die sich im Zeitraum vom 1. Oktober 2004 bis 4. Mai 2006 vor einer geplanten Leberteilresektion in der chirurgischen Abteilung der Universität Regensburg einem <sup>13</sup>C-Methacetinatemtest unterzogen. Da die meisten vorliegenden Studien den Hauptfokus auf die Aussagekraft des Methacetinatemtest bei Leberzirrhose legten, wurde hier ein besonderes Augenmerk auf Patienten mit anderen Lebererkrankungen (insbesondere primäre Lebertumoren und Leberfiliae) gelegt. Geeignet waren jedoch alle Patienten, die laut OP-Plan für eine Leberteilresektion oder Lebertransplantation, unabhängig von der Grunderkrankung, stationär aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Aufnahmeterrn zugleich OP-Terrn war, weil dadurch ein präoperativer Atemtest zeitlich nicht möglich war.

Insgesamt wurden 106 Patienten gescreent, die diese Kriterien erfüllten. Davon wurden 38 Patienten im Verlauf des präoperativen, stationären Aufenthalts einem Atemtest unterzogen. Bei den restlichen 67 Patienten konnte aus folgenden Gründen kein Atemtest durchgeführt werden:

- OP bereits am nächsten Tag (59%)
- Keine Anmeldung zum Atemtest durch die jeweilige Station (19%)
- frühzeitige Entlassung ohne OP (10%)
- N.N. (12%)

Zudem wurden noch retrospektiv Daten von allen Patienten, an denen im Zeitraum vom 05.10.2000 bis zum 16.09.2004 am Klinikum der Universität Regensburg ein Methacetinatemtest durchgeführt wurde, einbezogen. So entstand ein Kollektiv von insgesamt 128 Patienten.

Als Kontrolle wurden die Messergebnisse von fünf gesunden Probanden verwendet.

## 2.2 Versuchsablauf

### 2.2.1 Instrumentarium

Der  $^{13}\text{C}$ -Methacetinatemtest wurde mit dem Infra Rot Isotopen Analysator IRIS<sup>®</sup> der Firma Wagner Analysen Technik Vertriebs-GmbH, D-28357 Bremen, durchgeführt. Die  $^{13}\text{CO}_2$ - und die  $^{12}\text{CO}_2$ -Konzentrationen werden hierbei durch den Stabilisotopen-Analysator in zwei mit derselben Atemprobe beschickten IR-Zellen verglichen. Das Prinzip dieses Messgerätes basiert auf der Infrarotspektroskopie. Die Sicherheit hierbei ist besser als 0,3 delta-Promille. Aufgrund dieser Genauigkeit ist die Anwendung eines Isotopenverhältnis-Massenspektrometers, welches mit höherer Geschwindigkeit arbeitet, nicht erforderlich. Im Vergleich zu einem FTIR-Spektrometer, einem Diodenlaserspektrometer und einem nicht dispersiven Spektrometer erzielte nur die Infrarotspektroskopie eine ausreichende Messgenauigkeit<sup>[17]</sup>.

Entwickelt wurde dieser Atemgasanalysator auf der Basis des URAS 10 der Firma Hartmann und Braun (Frankfurt am Main).

Der in der klinischen Anwendung übliche  $\delta^{13}\text{C}$ -Wert wird folgendermaßen als Einheit für das Isotopenverhältnis definiert:

$$\delta^{13}\text{C} = (\text{RP} / \text{RR} - 1) \cdot 1000 [\text{‰}]$$

RP und RR stehen für das Isotopenverhältnis einer bestimmten Probe bzw. einer Referenz. Als Referenzwert wird üblicherweise der PDB-Wert 0,011237 eingesetzt. Dieser entspricht dem Kohlenstoffisotopenverhältnis im Kalkstein der Pee-Dee-Formation in South Carolina. Der  $\delta^{13}\text{C}$ -Wert von Atemproben liegt bei ca. -26‰, bei  $^{13}\text{C}$ -Atemtests ist ein Anstieg auf ungefähr +5‰ zu verzeichnen.

Die Angabe des genauen Isotopenverhältnisses würde zu sehr unübersichtlichen Werten führen. Aus diesem Grund wird bei der Analyse von Atemgasen neben dieser noch auf eine weitere Vereinfachung der  $^{13}\text{C}$ -Werte zurückgegriffen: es wird nur die Differenz zwischen den  $\delta^{13}\text{C}$ -Werten nach Verabreichen der Testsubstanz und dem  $\delta^{13}\text{C}$ -Wert vor Verabreichung der  $^{13}\text{C}$ -markierten Probe angegeben; diese bezeichnet man als  $\Delta \delta^{13}\text{C}$ -Wert oder DOB-Wert (delta over baseline). Um eine Bestimmung des

Isotopenverhältnisses zu ermöglichen, muss immer der  $\delta^{13}\text{C}$ -Wert der Nullprobe mit angeführt werden <sup>[18]</sup>.

### **2.2.2 Geräteaufbau eines IR – Atemgasanalysators**

Bei dem Verfahren der Infrarotspektroskopie wird ohne dispersive Medien wie Gittern oder Prismen gearbeitet, die Messung beruht, wie bereits erwähnt, auf dem Vergleich des Absorptionsspektrums des Messgases mit dem im Gerät gespeicherten Spektrum der zu bestimmenden Messkomponente. Durch die spezifische Füllung der Empfänger mit  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  erfolgt die Speicherung des Spektrums. Das Gerät ist mit zwei IR-Kanälen ausgestattet, wobei im ersten ein Messbereich von 0 bis 500 ppm  $^{13}\text{CO}_2$  und im zweiten ein Messbereich von 0 bis 5 Vol.%  $^{12}\text{CO}_2$  erfasst wird. Eine Restempfindlichkeit durch das in hoher Konzentration vorliegende  $^{12}\text{CO}_2$  wird durch einen Glasfilter und eine mathematische Korrektur kompensiert. Eine Thermostatisierung erfolgt, um die für medizinische Messungen erforderliche Genauigkeit zu erzielen. Der Analysator besteht aus einer Infrarotquelle, zwei Meßküvetten, zwei Empfängern sowie der Messelektronik und dem Träger mit Thermostat. Er wird mit 24 VDC versorgt. Die messtechnischen Daten und Steuersignale werden über eine digitale Schnittstelle zum Rechner übertragen. Das Gerät besitzt in jedem Kanal eine Kalibrierungseinheit, die über eine selektiv mit Gas gefüllte Kalibrierungsküvette verfügt und eine einfache Kalibrierung möglich macht. Das Messgas wird bei der Kalibrierung durch Nullpunktgas ersetzt, die Kalibrierungsküvette wird elektromagnetisch in den Strahlengang geschoben. Aus der Umgebungsluft kann das Nullpunktgas einfach gewonnen werden, indem man diese über einen  $\text{CO}_2$ -Absorber leitet. Es kann somit auf den Einsatz teurer Isotopengase verzichtet werden. Die Kalibrierungsküvette ist über Jahre stabil <sup>[18]</sup>.

### 2.2.3 Technische Voraussetzungen für einen isotopelektiven Atemgasanalysator

Die Expirationsluft eines Probanden setzt sich im Normalfall folgendermaßen zusammen:

O <sub>2</sub>	16%
CO <sub>2</sub>	4 %
N <sub>2</sub>	79%
Andere Gase	1%

Gesammelt werden die Atemproben in ca. 1,5 Liter fassenden, aluminiumbeschichteten Beuteln. Um einer Verfälschung der Werte entgegenzuwirken, sollten die Proben nicht mehr umgefüllt werden.

Infrarotspektrometer messen zur Bestimmung der CO<sub>2</sub>-Konzentration meist die starke Bande bei 4,3 Mikrometern (2300 cm<sup>-1</sup>). Diese entspricht der Anregung des Grundtons der asymmetrischen Streckschwingung. Die Masse des Kohlenstoffatoms bestimmt hierbei die Schwingungsfrequenz mit (das Kohlenstoffatom schwingt abwechselnd gegen die beiden Sauerstoffatome). Daraus ergibt sich eine Bandenverschiebung von 66cm<sup>-1</sup> zwischen den Bandenzentren von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> und <sup>12</sup>CO<sub>2</sub>.

Für eine ausreichend genaue isotopelektive Messung ist die ausreichende Trennung der Banden voneinander nötig, jedoch können sich einzelne Rotationslinien auch bei genauer Auflösung gegenseitig überlappen. So ist eine Querempfindlichkeit zu erwarten, die bei der isotopelektiven Gasanalyse vollständig kompensiert werden muss <sup>[18]</sup>.

### 2.2.4 Ablauf des <sup>13</sup>C Methacetin–Atemtests

Die Anforderung des <sup>13</sup>C-Methacetinatemtest erfolgte durch die diensthabenden Ärzte der jeweiligen chirurgischen Stationen. Dabei war zu beachten, dass der Patient ca. zwölf Stunden vor Durchführung des Tests nüchtern sein musste. Aus Praktikabilitätsgründen sollte der Atemtest am Vormittag durchgeführt werden. Die Untersuchung am Patienten sollte immer nach dem gleichen Schema ablaufen: Dem nüchternen Patienten wurde zunächst eine Atemprobe als Nullprobe abgenommen. Hiermit wurde das individuelle, natürliche

Kohlenstoffverhältnis bestimmt. Hierauf wurde das  $^{13}\text{C}$ -markierte Methacetin dem Patienten oral in flüssiger Form verabreicht (75 mg gelöst in 200ml warmen, ungesüßten Tee oder stillen Wasser). Wichtig war laut Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH dabei, dass der Tee eine Temperatur von 30–40°C nicht übersteigt, da das Methacetin sehr hitzeempfindlich ist.

Für den klinischen Einsatz wurden acht Anschlüsse für Atemprobebeutel an dem Gerät angebracht. Zusätzliche Anschlüsse waren für Eichgas, Spülgas und Nullgas vorhanden, wobei in die Nullgasleitung ein  $\text{CO}_2$ -Absorber zwischengeschaltet wurde, um Raumluft als Nullgas verwenden zu können.

Nach 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 und 120 Minuten wurden Atemproben genommen. Vor der Messung wurde immer eine automatische Kalibrierung durchgeführt, bei der Nullpunkt und Endpunkt eingestellt werden konnten. Das Messgerät benötigte pro Beutel etwa 100s, die gemessenen DOB-Werte konnten zur Dokumentation ausgedruckt werden.

## **2.2.5 Darstellung von Atemtestergebnissen**

Die Ergebnisse von  $^{13}\text{C}$ -Methacetinatemtests zur Beurteilung der Leberfunktion können auf verschiedene Arten formuliert werden:

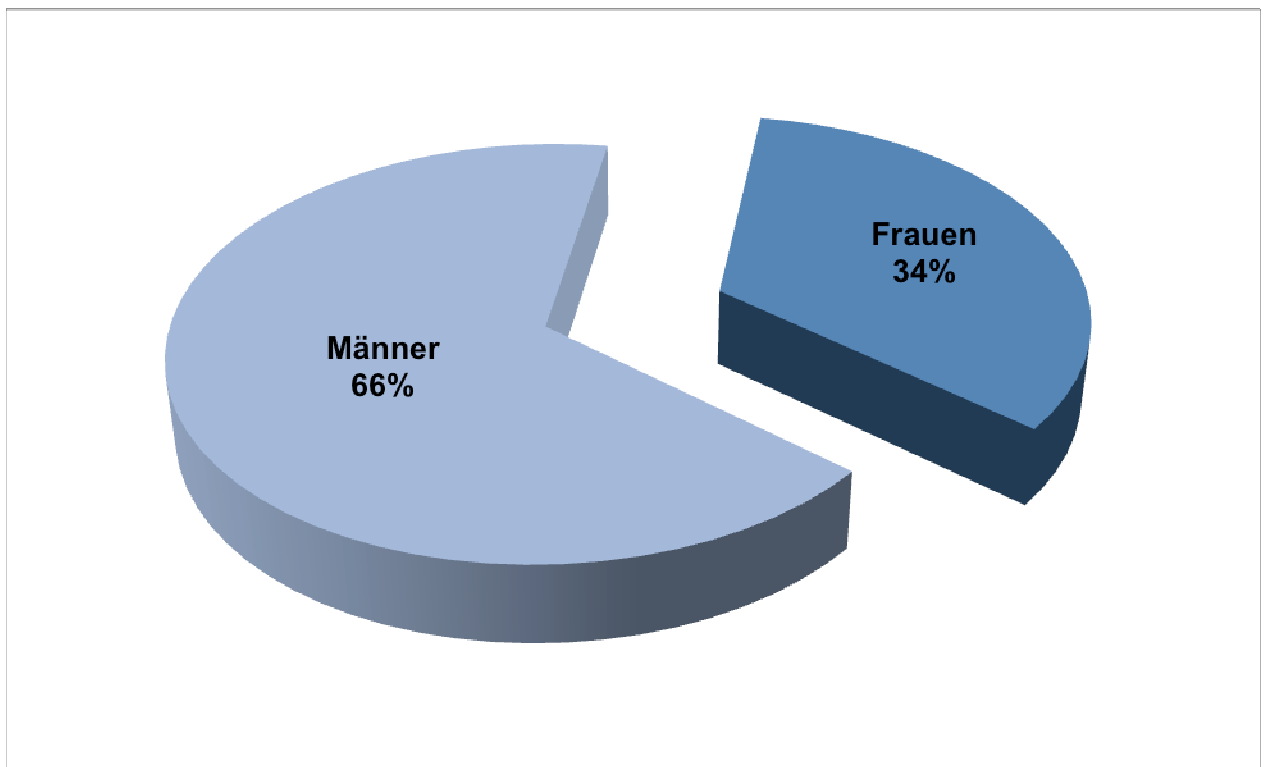
- A) Delta – Wert [‰] zu unterschiedlichen Testzeiten
- B) DOB – Wert in [‰] zu unterschiedlichen Testzeiten
- C) Prozentuale Wiederauffindungsrate (PDR) in %  $^{13}\text{C}$  der Dosis / h zu unterschiedlichen Testzeiten
- D) Prozentuale kumulative Wiederauffindungsrate (cPDR) in %  $^{13}\text{C}$  zu unterschiedlichen Testzeiten
- E) Peak – Zeit ( $t_{\text{peak}}$ ) des Atemtests

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientenbasisdaten

##### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

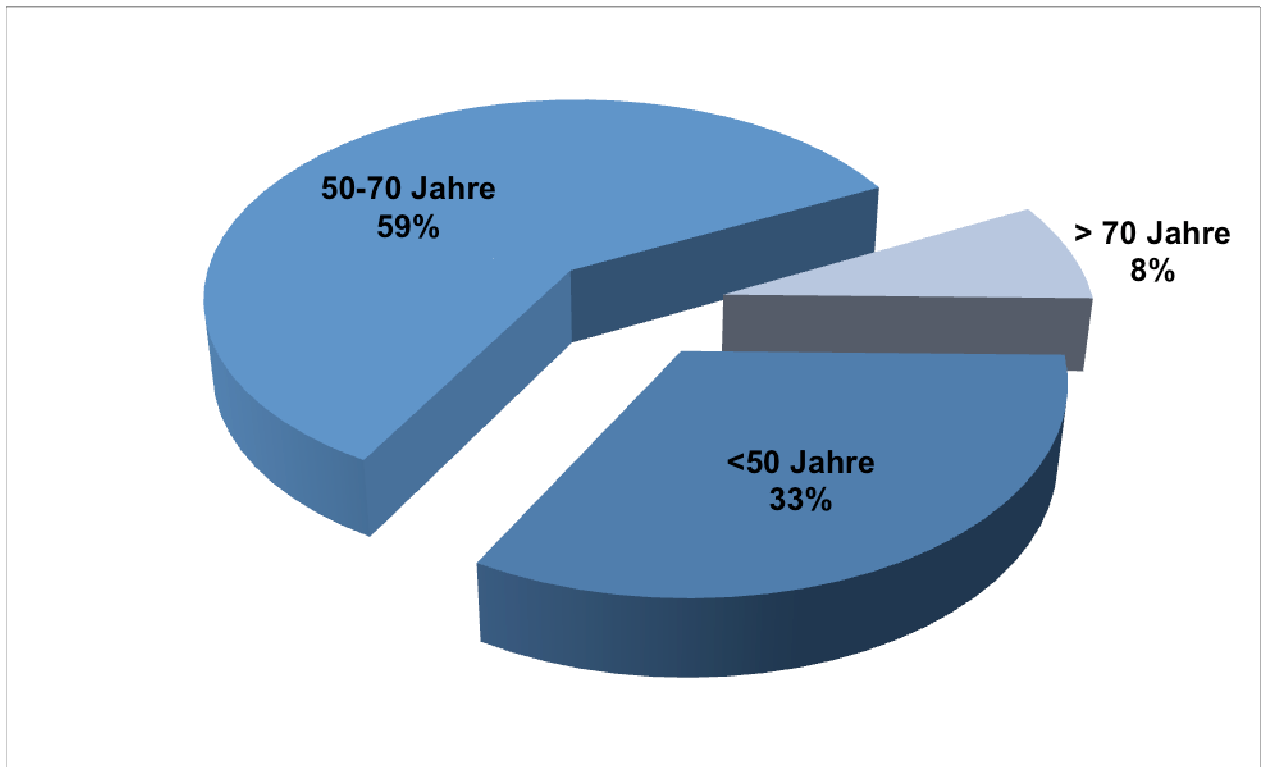
In die Studie wurden 128 Patienten einbezogen. Darunter waren 43 Frauen und 85 Männer. Abbildung 1 stellt dieses Verhältnis graphisch dar.



**Abbildung 1:** Geschlechtsverteilung im Patientengut (n=128)

##### 3.1.2 Altersverteilung

Die Mehrzahl der Patienten (76) war zum Zeitpunkt des Atemtests zwischen 50 und 70 Jahre alt. 42 Patienten waren jünger als 50 Jahre und die übrigen zehn Patienten waren über 70 Jahre alt. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Altersverteilung im Patientengut.

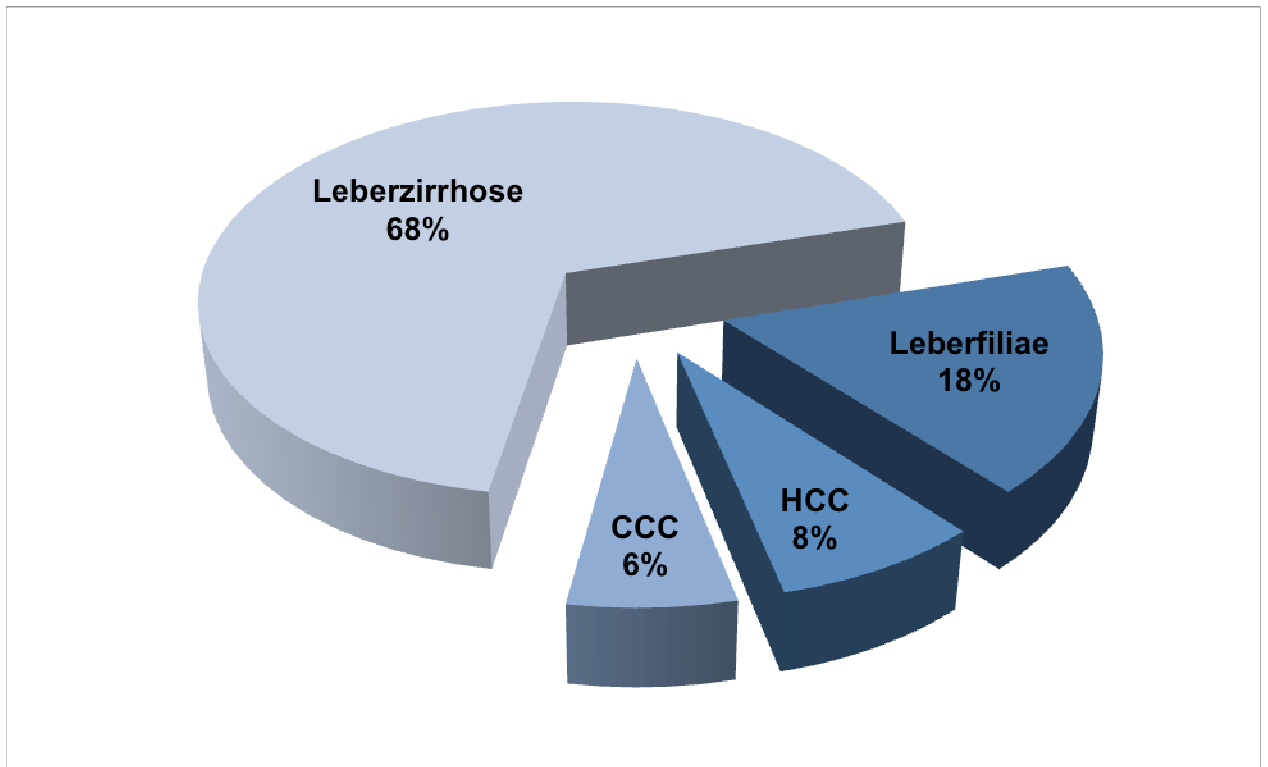


**Abbildung 2:** Altersverteilung im Gesamtkollektiv (n=128)

### 3.1.3 Diagnosen

Bei der Mehrzahl der Patienten (87 Patienten) bestand eine Leberzirrhose. Bei 23 Patienten lautete die Diagnose Leberfibrose. Des Weiteren litten zehn Patienten an einem HCC sowie acht Patienten an einem CCC.

Abbildung 3 veranschaulicht die verschiedenen Diagnosen im Patientengut.

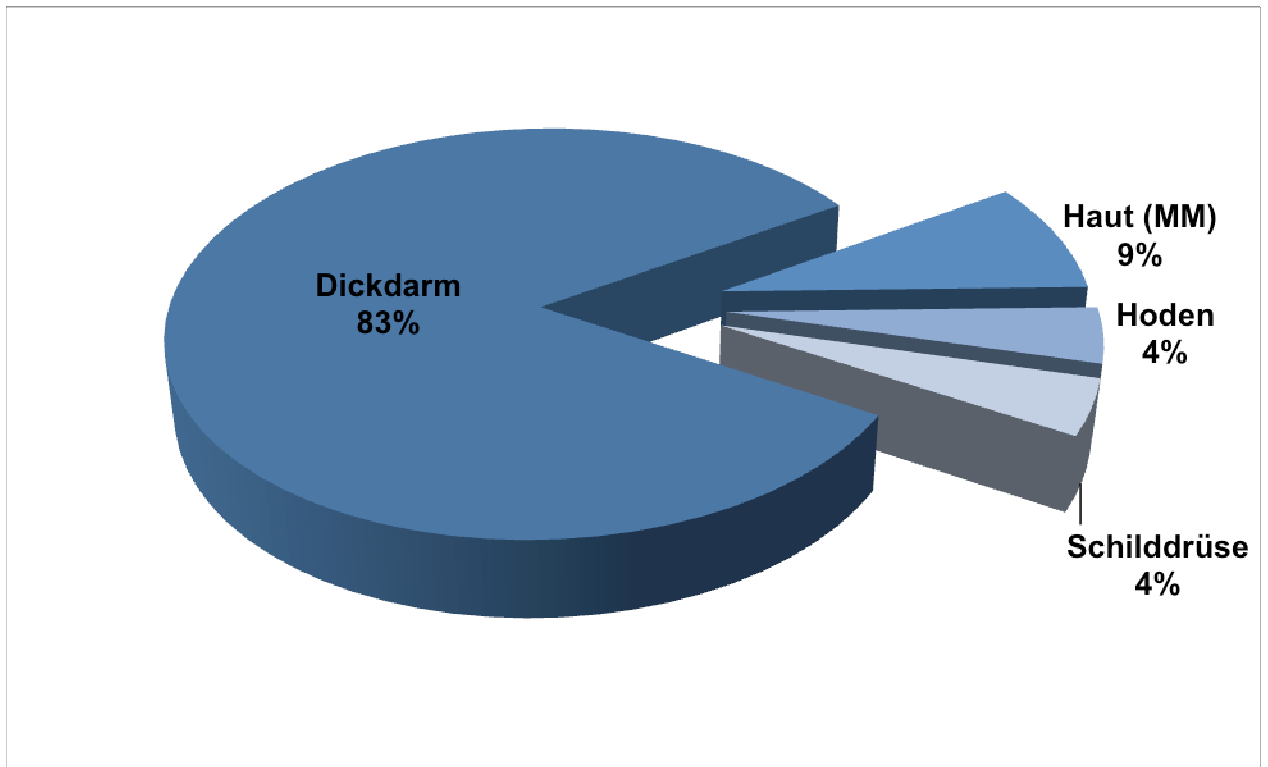


**Abbildung 3:** Verteilung der Patienten auf die einzelnen Diagnosen (n=128)

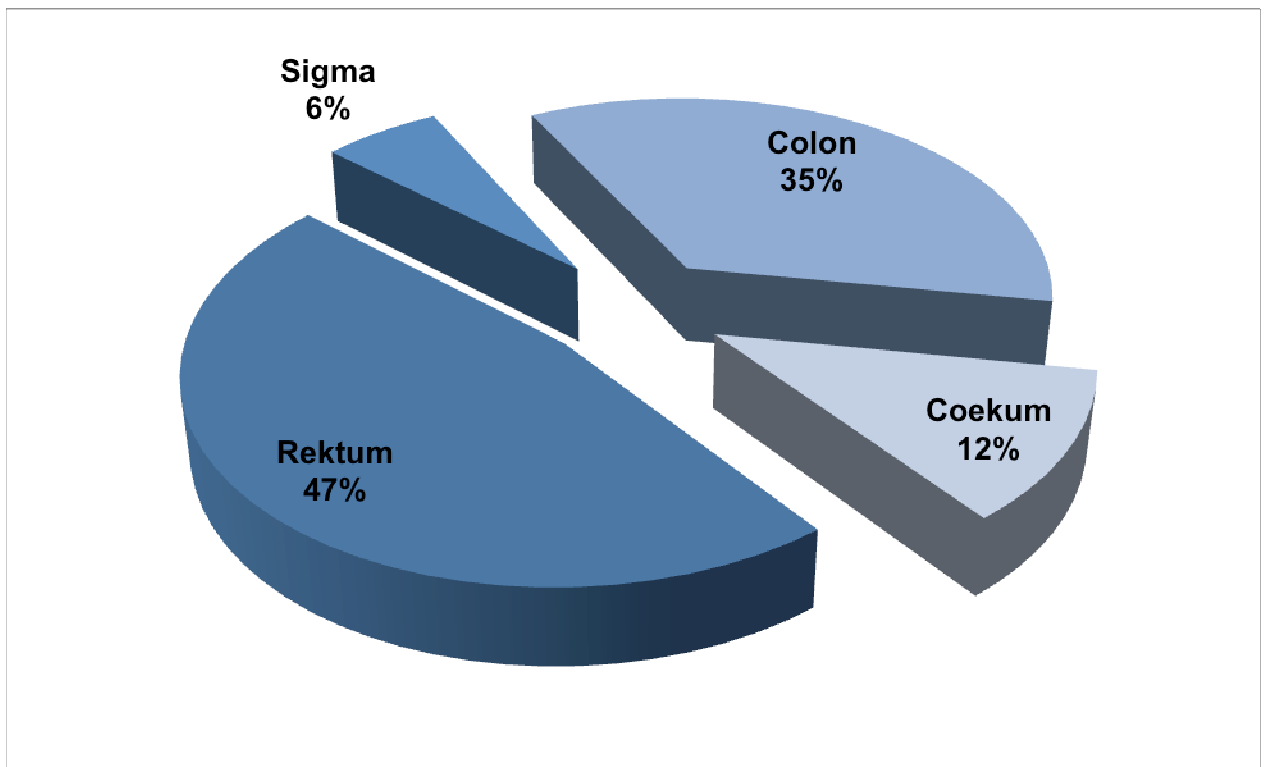
### 3.1.4 Leberfiliae : Lokalisation des Primarius

Wie bereits erwähnt befanden sich bei 23 Patienten Metastasen in der Leber. Der entsprechende Primarius befand sich an anderen Stellen im Organismus. Hierbei ging die Mehrzahl (19) der Tochtergeschwülste von einem Tumor des Darmtrakts aus. Bei zwei Patienten stellte ein Melanom den Primarius dar. Bei jeweils einem Patienten ließen sich die Metastasen auf ein Hoden- bzw. Schilddrüsenkarzinom zurückführen (Abbildung 4).

Der Darm-Primarius befand sich hierbei entweder in Abschnitten des Dickdarms oder Rektums. Bei jeweils acht Patienten lag der Tumor im Bereich des recto-sigmoidalen Übergangs, bei zwei Patienten im Bereich des Colons und bei einem Patienten im Bereich des Zökums (Abbildung 5).



**Abbildung 4:** Leberfiliae: Lokalisation des Primarius (n=23)



**Abbildung 5:** Aufteilung der Lokalisation des Darm-Primarius (n=19)

## 3.2 Auswertung - <sup>13</sup>C Methacetin-Atemtest

In der Studie wurden die DOB–Werte zu unterschiedlichen Messzeiten und die kumulative Dosis nach 120 Minuten erfasst. Als Kontrolle wurden die jeweiligen Mittelwerte der Atemtests von fünf gesunden Probanden verwendet.

### 3.2.1 Diagnose Leberfiliae

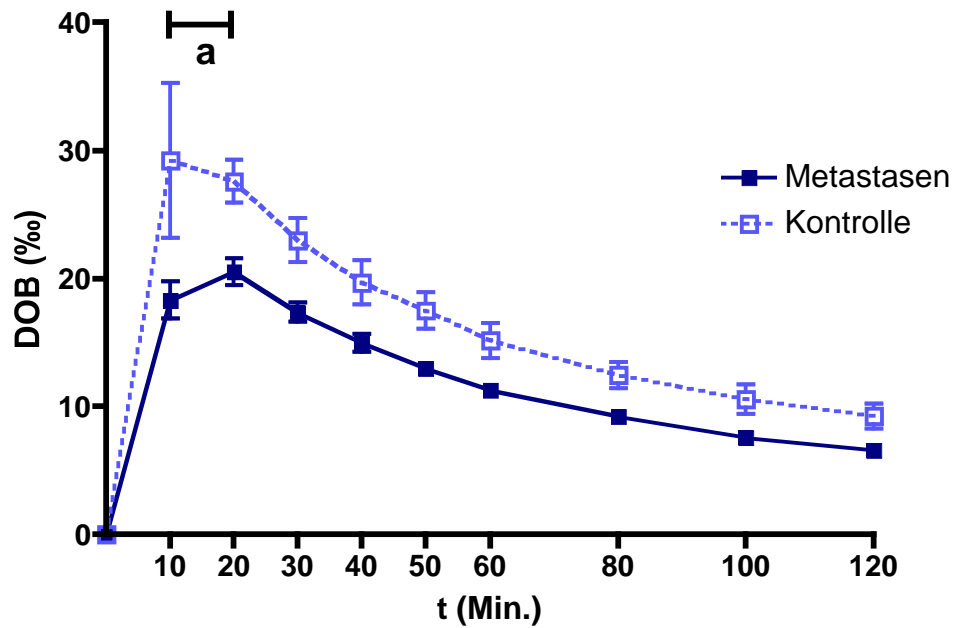
Die DOB–Werte der Patienten mit Diagnose Leberfiliae waren im Durchschnitt leicht erniedrigt, woraus sich bereits durch den Atemtest auf eine leichte Einschränkung der Metabolisierungsfähigkeit der Leber schließen lässt. Die einzelnen Tests divergierten jedoch teilweise stark, so dass nicht bei jedem dieser Patienten eine Leberfunktionsstörung im Atemtest offensichtlich war. Die DOB-Durchschnittswerte zu den verschiedenen Testzeiten lassen sich aus Tabelle 1 entnehmen.

Die kumulative Dosis 120 Min lag jedoch mit einem Mittelwert von 34,2% durchaus im Normbereich.

In Abbildung 6 erkennt man einen im Vergleich zur Kontrolle verminderten Anstieg in den ersten 10 Minuten und eine Annäherung der DOB-Mittelwerte im weiteren Verlauf des Tests. Der DOB 10 ist im Vergleich zur Kontrolle hochsignifikant erniedrigt.

	Messzeitpunkt (in Minuten)	0	10	20	30	40	50	60	80	100	120	cum. Dosis
Kontrolle	Max.	0	52,7	33,0	29,2	26,2	23,1	20,3	16,5	14,6	12,6	48,8
	Mittelwert	0	29,3	27,6	23,0	19,7	17,5	15,1	12,4	10,6	9,2	39,3
	Min.	0	20,0	23,5	19,0	16,2	15,0	12,6	10,9	7,7	7,2	27,4
Leberfiliae	Max.	0	33,3	30,4	23,0	21,8	18,2	16,1	12,6	10,6	9,1	43,6
	Mittelwert	0	18,3	20,6	17,4	15,0	12,9	11,3	9,2	7,6	6,5	34,2
	Min.	0	5,7	10,4	9,8	9,3	8,0	7,3	5,7	3,8	4,1	21,7

**Tabelle 1:** Durchschnittswerte bei Patienten mit Diagnose Leberfiliae im Vergleich zur Kontrollgruppe; DOB (in ‰), Kumulative Dosis 120 min (in ‰)



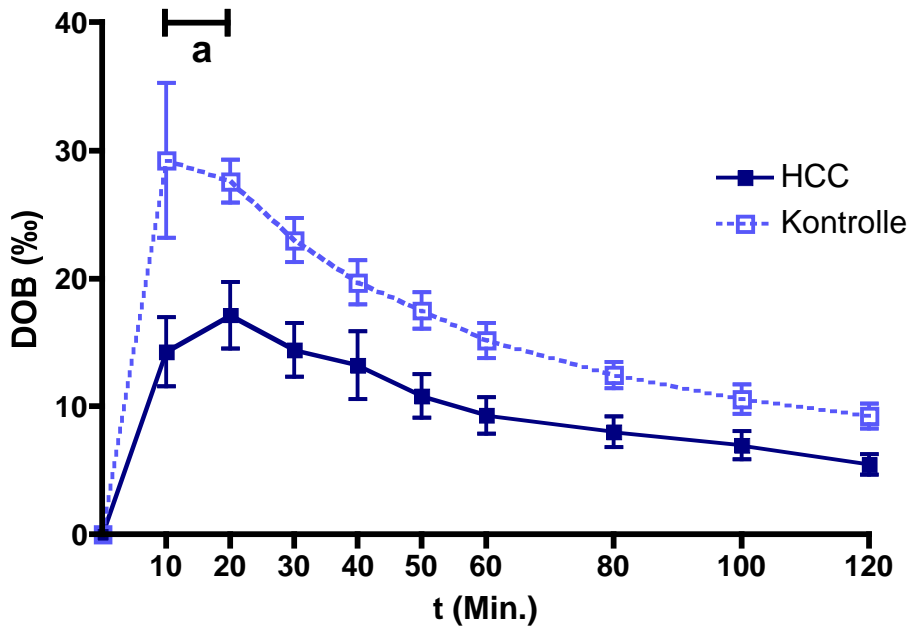
**Abbildung 6:** DOB-Mittelwerte der Patienten mit Diagnose Leberfiliae im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  vs. Kontrolle)

### 3.2.2 Diagnose HCC

Die mittleren DOB-Werte der Patienten mit Diagnose HCC waren den Werten der Patienten mit Leberfiliae ähnlich, die DOB 10 und 20 Minuten-Werte waren allerdings etwas niedriger. Der DOB-Wert in den ersten zehn Minuten des Tests zeigte sich auch hier im Vergleich zur Kontrollgruppe als hoch signifikant erniedrigt. Die einzelnen Durchschnittswerte befinden sich in Tabelle 2. Die graphische Darstellung der Werte lässt sich aus Abbildung 7 entnehmen.

	Messzeitpunkt (in Minuten)	0	10	20	30	40	50	60	80	100	120	cum. Dosis
Kontrolle	Max.	0	52,7	33,0	29,2	26,2	23,1	20,3	16,5	14,6	12,6	48,8
	Mittelwert	0	29,3	27,6	23,0	19,7	17,5	15,1	12,4	10,6	9,2	39,3
	Min.	0	20,0	23,5	19,0	16,2	15,0	12,6	10,9	7,7	7,2	27,4
HCC	Max.	0	26,0	28,7	23,1	32,8	21,4	17,5	15,8	13,9	9,9	42,5
	Mittelwert	0	14,3	17,1	14,4	13,2	10,8	9,3	8,0	7,0	5,5	27,3
	Min.	0	0,1	0,2	0,4	0,3	0,6	1,0	0,8	0,8	1,4	1,9

**Tabelle 2:** Mittelwerte der Patienten mit Diagnose HCC im Vergleich zur Kontrollgruppe; DOB (in %), Kumulative Dosis 120 min (in %)



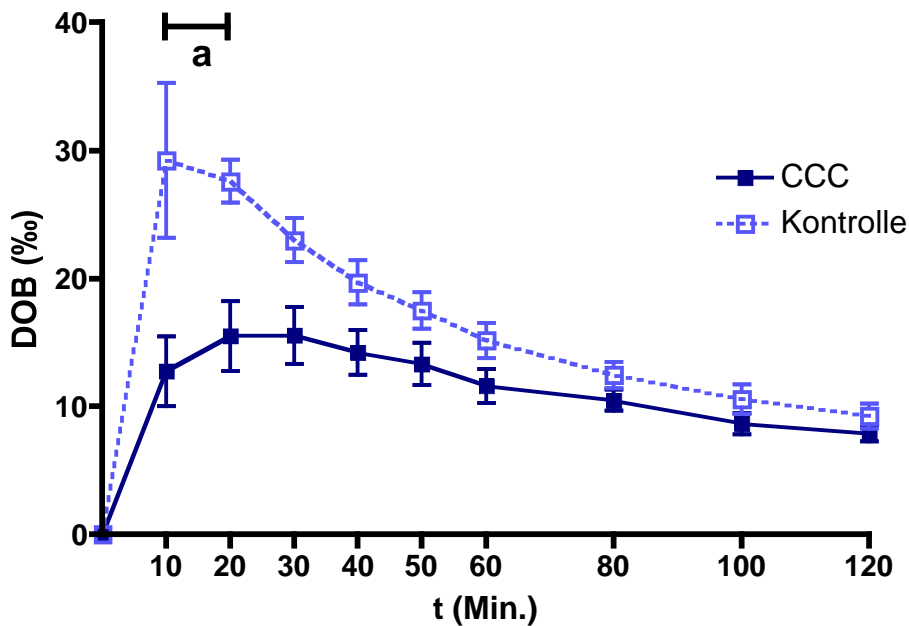
**Abbildung 7:** DOB-Mittelwerte der Patienten mit Diagnose HCC im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  vs. Kontrolle)

### 3.2.3 Diagnose CCC

Auch bei den DOB-Mittelwerten der Patienten mit CCC erwies sich bereits der DOB 10 im Vergleich zur Kontrollgruppe als hoch signifikant erniedrigt. Abbildung 8 stellt dieses Verhältnis graphisch dar. Die Atemtestwerte lagen im Durchschnitt auch leicht unter den Werten der Patienten mit HCC bzw. Leberfiliae. Die Durchschnittswerte lassen sich aus Tabelle 3 entnehmen.

	Messzeitpunkt (in Minuten)	0	10	20	30	40	50	60	80	100	120	cum. Dosis
Kontrolle	Max.	0	52,7	33,0	29,2	26,2	23,1	20,3	16,5	14,6	12,6	48,8
	Mittelwert	0	29,3	27,6	23,0	19,7	17,5	15,1	12,4	10,6	9,2	39,3
	Min.	0	20,0	23,5	19,0	16,2	15,0	12,6	10,9	7,7	7,2	27,4
CCC	Max.	0	22,5	28,3	25,4	23,6	21,4	17,8	13,7	11,3	10,1	44,4
	Mittelwert	0	12,7	15,5	15,6	14,2	13,3	11,6	10,5	8,7	7,9	29,3
	Min.	0	2,7	4,0	5,4	6,1	5,5	5,8	6,4	5,2	5,0	15,9

**Tabelle 3:** Mittelwerte der Patienten mit Diagnose CCC im Vergleich zur Kontrollgruppe; DOB (in ‰), Kumulative Dosis 120 min (in ‰)



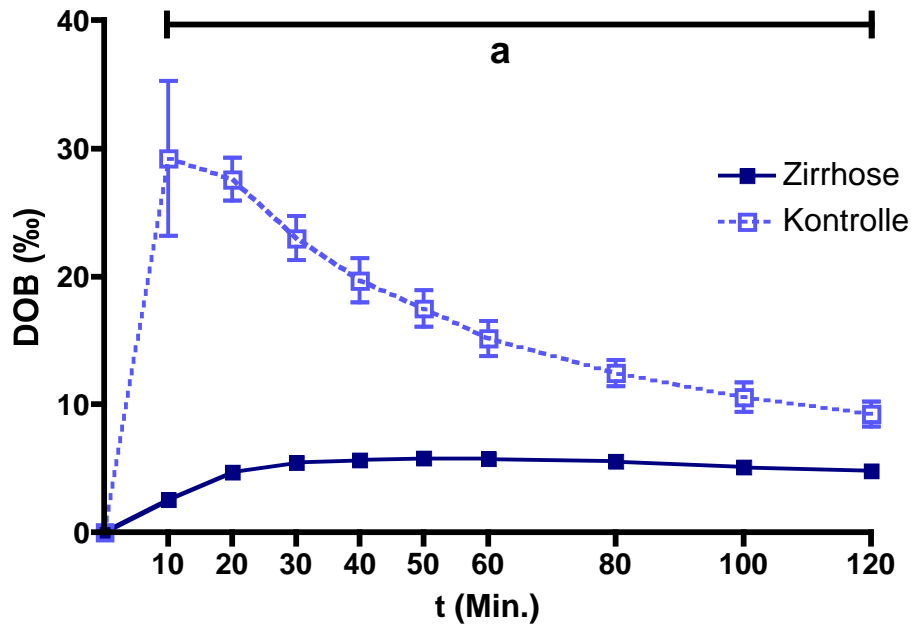
**Abbildung 8:** DOB-Mittelwerte der Patienten mit Diagnose CCC im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  vs. Kontrolle)

### 3.2.4 Diagnose Leberzirrhose

Die Patienten mit Leberzirrhose hatten (wie zu erwarten) die schlechtesten Testergebnisse. Die durchschnittlichen DOB-Werte lagen stets im pathologischen Bereich. Sie waren zu allen Testzeiten hoch signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrolle. In der graphischen Darstellung aus Abbildung 9 zeigt sich ein im Vergleich zur Kontrolle sehr flacher Kurvenverlauf. Auch die kumulative Dosis 120 Min war deutlich erniedrigt, siehe Tabelle 4.

	Messzeitpunkt (in Minuten)	0	10	20	30	40	50	60	80	100	120	cum. Dosis
Kontrolle	Max.	0	52,7	33,0	29,2	26,2	23,1	20,3	16,5	14,6	12,6	48,8
	Mittelwert	0	29,3	27,6	23,0	19,7	17,5	15,1	12,4	10,6	9,2	39,3
	Min.	0	20,0	23,5	19,0	16,2	15,0	12,6	10,9	7,7	7,2	27,4
Leberzirrhose	Max.	0	7,4	11,2	12,0	11,6	10,9	10,2	9,7	8,8	7,9	34,2
	Mittelwert	0	2,6	4,7	5,5	5,7	5,8	5,8	5,6	5,1	4,8	13,7
	Min.	0	0,3	1,0	0,9	1,0	1,6	1,5	1,5	1,4	1,3	1,2

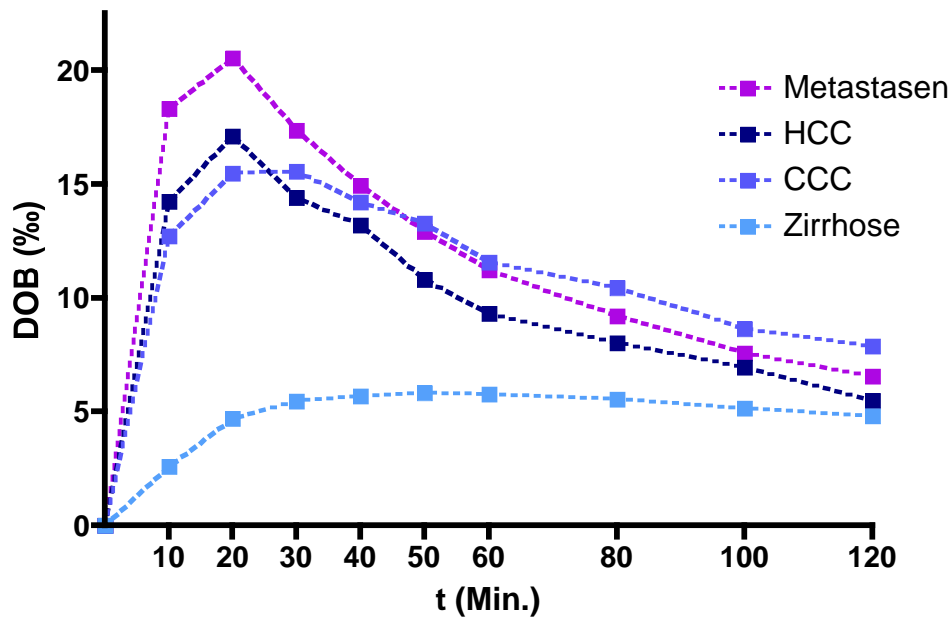
**Tabelle 4:** Mittelwerte der Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur Kontrollgruppe; DOB (in ‰), Kumulative Dosis 120 min (in ‰)



**Abbildung 9:** DOB-Mittelwerte der Patienten mit Diagnose Leberzirrhose im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  vs. Kontrolle)

### 3.2.5 Mittelwerte der verschiedenen Krankheitsbilder im Vergleich

Beim Vergleich der DOB-Mittelwert-Kurven der verschiedenen Krankheitsbilder lässt sich erkennen, dass die Atemtests der Leberzirrhose-Patienten mit Abstand die niedrigsten Werte aufweisen. Diese liegen deutlich im pathologischen Bereich. Zwischen den Testergebnissen der anderen Patientengruppen lassen sich nur zu Beginn des Tests aussagekräftige Unterschiede erkennen. In den ersten 10 bzw. 20 Minuten waren alle DOB-Werte signifikant verändert, d.h. erniedrigt gegenüber den Werten der Kontrollgruppe. Abbildung 10 stellt dieses Verhältnis graphisch dar.



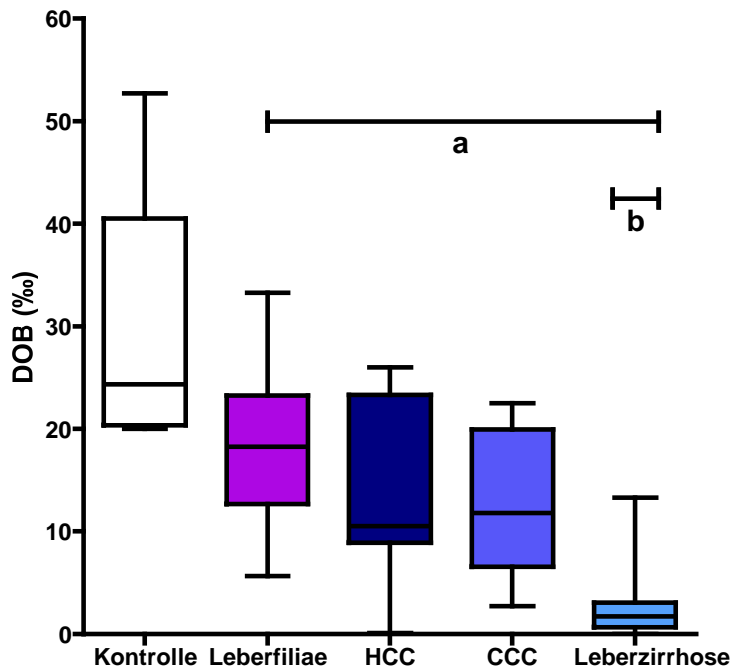
**Abbildung 10:** *DOB-Mittelwerte der verschiedenen Krankheitsbilder im Vergleich zur Kontrollgruppe*

### 3.2.6 Vergleich der DOB 10 bzw. 20 Minutenwerte zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern

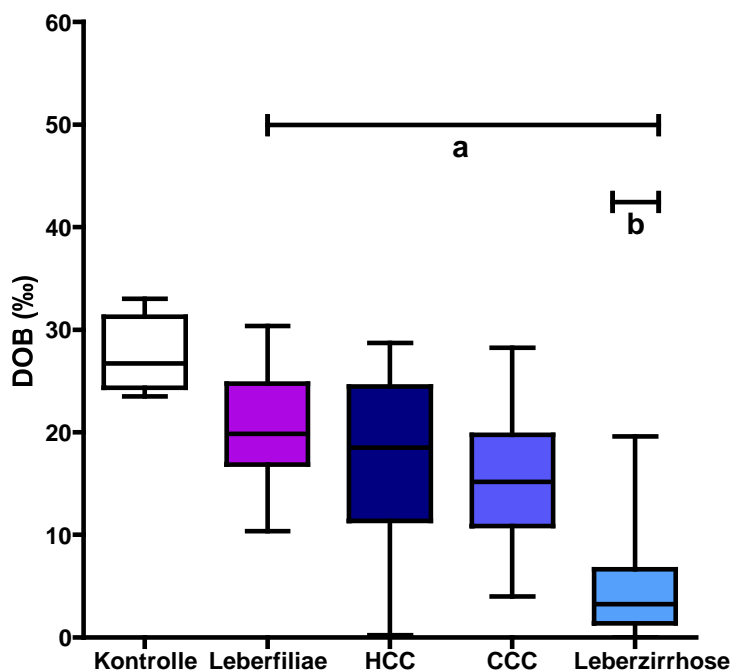
Des Weiteren wurde untersucht, wie aussagekräftig die Werte des DOB 10 bzw. 20 Minuten und die kumulative Dosis nach 120 Minuten sind, wenn diese als alleinige Untersuchungsparameter herangezogen werden. Einige Autoren<sup>[33,21]</sup> bestätigten bereits in ihren Studien, dass ein auf 15 bzw. 20 Minuten verkürzter Methacetinatemtest brauchbare Ergebnisse zur Unterscheidung von gesunden Patienten gegenüber Patienten mit Leberzirrhose liefert.

In den folgenden Grafiken werden die DOB-Mittelwerte der Patienten aus unserem Krankengut im Hinblick auf die verschiedenen Krankheitsbilder verglichen. Hieraus geht hervor, dass schon nach 10 Minuten ein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen (im Vergleich zum Kontrollkollektiv) erkennbar ist. Dabei lassen sich die Patienten mit Diagnose Leberzirrhose am besten von den anderen Krankheitsbildern differenzieren.

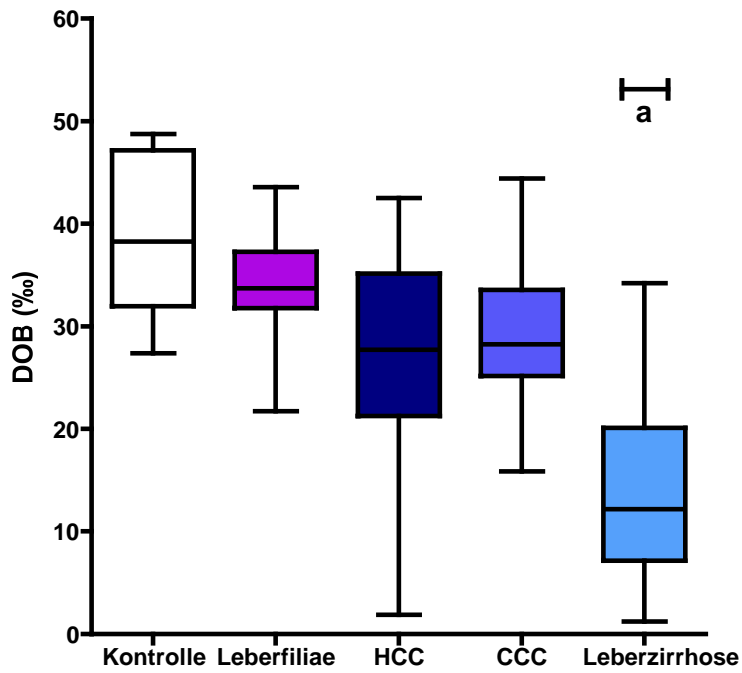
Aus Abbildung 11 lassen sich die DOB-Werte nach 10 Minuten entnehmen, aus Abbildung 12 die DOB-Werte nach 20 Minuten. Abbildung 13 gibt einen Überblick über die kumulative Dosis nach 120 Minuten.



**Abbildung 11:** DOB-Mittelwerte der verschiedenen Krankheitsbilder nach 10 Minuten im Vergleich zur Kontrollgruppe (a:  $p < 0,05$  vs. Kontrolle, b:  $p < 0,05$  vs. Metastasen, HCC u. CCC)



**Abbildung 12:** DOB-Mittelwerte der verschiedenen Krankheitsbilder nach 20 Minuten im Vergleich zur Kontrollgruppe (a:  $p < 0,05$  vs. Kontrolle, b:  $p < 0,05$  vs. Metastasen, HCC u. CCC)



**Abbildung 13:** Vergleich der Kumulativen Dosis nach 120 Minuten zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern ( $p < 0,05$  vs. Kontrolle, Metastasen, HCC u. CCC)

## 4 DISKUSSION

Bisher wurde der Methacetinatemtest weitestgehend nur zur klinischen Einschätzung bei Leberzirrhose, zusätzlich zu den üblichen laborchemischen Untersuchungsparametern angewandt. Um eine ggf. bestehende Aussagekraft des Atemtests auch bei anderen Lebererkrankungen zu verifizieren, wurden in die aktuelle Studie neben Patienten mit einer Leberzirrhose auch Personen mit anderen Lebererkrankungen (Leberfiliae bzw. primäre Lebertumore) einbezogen. Insgesamt konnten somit 128 Metacetinatemtests über den angegebenen Zeitraum ausgewertet werden. Allgemein kritisch zu betrachten ist hierbei allerdings, dass es für den Methacetinatemtest keine generell gültige Standardisierung mit festen Normwerten gibt. Die hier verwendeten Mittelwerte des Kontrollkollektivs ergaben sich aus den Testergebnissen von fünf gesunden Probanden, welche Vergleichswerten anderer Studien<sup>[29]</sup> entsprachen.

Wie zu erwarten, wiesen auch in der aktuellen Untersuchung die Atemtests der 87 Patienten mit Leberzirrhose eindeutig auf eine deutlich reduzierte Leberfunktion mit folglich pathologischer Verstoffwechselung des Methacetins hin. So waren zu allen Testzeiten die erhobenen Werte signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrolle (Tab. 4; Abb. 9).

Ziel dieser Arbeit war es aber hierüber hinaus zu untersuchen, ob auch andere Krankheitsbilder, die gegebenenfalls zu einer (je nach Stadium nur leichtgradig) reduzierten Leberfunktion führen können, durch einen Methacetinatemtest nachgewiesen bzw. sogar voneinander differenziert werden können. Hierzu wurden die Ergebnisse von 23 Patienten mit Lebermetastasen verschiedener Primarien, zehn Patienten mit einem nachgewiesenen hepatozellulären Karzinom, sowie acht Patienten, die an einem cholangiozellulären Karzinom litten, ausgewertet. Zusammenfassend lässt sich hierzu feststellen, dass die einzelnen DOB-Werte der Patienten aus den oben aufgeführten Gruppen im Durchschnitt reduzierter vorlagen als die Werte des Kontrollkollektivs, wobei allerdings lediglich die DOB 10- sowie 20-Minutenwerte eine entsprechende Signifikanz aufwiesen (Tab. 1-3; Abb. 6-8). Auch die kumulative Gesamtdosis nach 120 Minuten fand sich im Vergleich zum Kontrollkollektiv reduziert, wobei diese allerdings keine Signifikanz aufwies (Abb. 13). Laut Pfaffenbach et al<sup>[36]</sup>

erfasst die kumulative Dosis den Schweregrad der Funktionseinschränkung der Leber am präzisesten. Diese lag in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 39,3% (27,4% – 48,8%). Im aktuell untersuchten Patientengut zeigte sich aber nur bei den Patienten mit Leberzirrhose (14,1%) eine signifikante Reduktion im Vergleich zur Kontrolle. Bei den übrigen Populationen ließ die kumulative Dosis nach 120 Minuten nicht auf eine generelle Einschränkung der Leberfunktion schließen. Auffällig bleibt jedoch eine zumindest deutlich verzögerte Metabolisierungsleistung in diesen Patientengruppen, die indirekt eine entsprechende Funktionseinschränkung der Leber zumindest vermuten lässt. Dieses erscheint insofern interessant, da bei den ansonsten in der üblichen klinischen Praxis verwendeten Parametern keine Rückschlüsse möglich waren bzw. sich keine Hinweise für eine (wenn auch nur leichtgradige) hepatische Funktionseinschränkung fanden. Nimmt man die Patientengruppe mit der Diagnose Leberzirrhose heraus, zeigte sich u.a. keine Übereinstimmung (i.S. von pathologischen Veränderungen) zwischen den zusätzlich untersuchten biochemischen Laborparametern (GOT, GPT, gGT, Bilirubin, Albumin, Quick, CHE u.a.) der Probanden und den dazugehörigen Ergebnissen der Methacetinatemtests im Hinblick auf die jeweiligen Erkrankungen. Die Patienten hatten zwar eine im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechtere Verstoffwechslung des Methacetins im Atemtest, die Blutwerte befanden sich jedoch im Normbereich. Es besteht demnach zumindest die Möglichkeit, dass sich durch einen Methacetinatemtest bereits eine Einschränkung der Leberfunktion erkennen lässt, während die üblichen laborchemischen Parameter noch unauffällig sind. Eine weiterführende Differenzierung der untersuchten Gruppen untereinander anhand der erhobenen Atemtests (ausgenommen der Patienten mit Leberzirrhose) ist jedoch nicht möglich. Vielmehr erscheint es sinnvoll, die oben gemachten Aussagen auf ein zusammengenommenes Kollektiv der Patientengruppen mit Lebermetastasen sowie HCC und CCC in der aktuellen Studie zu beziehen. Auch wenn es sich hierbei generell um ein äußerst inhomogenes und schwer zu verallgemeinerndes Patientengut handelt (unterschiedliche Anzahl und Größe der Lebermetastasen, ggf. zusätzlich bestehende generalisierte Lebererkrankung u.a. bei Vorliegen eines HCC etc.), wiesen die Patienten in der aktuellen Untersuchung grundlegende Gemeinsamkeiten i.S. eines guten

Allgemeinzustandes, wenigstens laborchemisch nicht eingeschränkter Lebersynthese sowie prinzipieller Resezierbarkeit des Tumors / Metastase, auf.

Des Weiteren wurde in der aktuellen Studie untersucht, ob eine Verkürzung des Atemtests von 120 auf 20 bzw. ggf. sogar auf 10 Minuten ebenfalls signifikante Ergebnisse im Hinblick auf eine Leberfunktionsstörung erbringen kann bzw. ohne einen entsprechenden Aussage- bzw. Qualitätsverlust möglich ist.

Laut Klatt et al <sup>[21]</sup> ist der DOB 20 den anderen getesteten Parametern gleichwertig oder überlegen. Er korreliert besser mit dem Child–Pugh Score als der MEGX-Test (Bestimmung von Monoethylglycinxylylid) bzw. die ICG-Clearance (indocyanine green clearance), wobei sich die Aussagen natürlich nur auf Patienten mit Leberzirrhose beziehen. Dieses Patientengut kann mit einem DOB-Cut-off von  $\leq 25$  delta ‰ bei einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 93% von Patienten ohne Leberzirrhose unterschieden werden. Somit ist die Schwere einer Leberfunktionseinschränkung nach oraler Gabe von 2 mg/kg <sup>13</sup>C–Methacetin mit der Bestimmung von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> im Atemtest nach 20 Minuten einfach und sicher erfassbar. Andere Autoren wie Schneider und Caspary <sup>[33]</sup> fordern sogar eine Verkürzung des Atemtests auf 15 Minuten. Ihren Untersuchungen zufolge lässt sich bereits bei einer Messung nach fünf bzw. zehn Minuten gut zwischen gesunden Patienten und Patienten mit Leberzirrhose unterscheiden. Die genannten Studienergebnisse beziehen sich aber, wie schon erwähnt, lediglich auf Patienten mit Leberzirrhose. Bzgl. Patienten mit anderen Lebererkrankungen, die ebenfalls zu einer (geringen bis mäßigen) Funktionseinschränkung führen können, liegen bis dato keine Aussagen über die prinzipielle Möglichkeit einer Testverkürzung vor.

Am aussagekräftigsten zeigten sich in der aktuellen Studie tatsächlich die DOB-Messwerte nach 10 und 20 Minuten. Sie waren bei allen untersuchten Patientenkollektiven signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ob sich hieraus allerdings eine allgemeingültige Regel i.S. einer Korrelation von erhobenen Testergebnissen (nach 10 bzw. 20 Minuten) und dem tatsächlichen Schweregrad der Erkrankung (ausgenommen Patienten mit generalisierten strukturellen Leberveränderungen) ableiten lässt, sollte in weiterführenden Studien untersucht werden (s.o.). Festzuhalten ist jedoch, dass eine

Testverkürzung von 20 auf 10 Minuten ohne Aussageverlust in den hier untersuchten Patientenkollektiven prinzipiell möglich ist (Abb. 11-12).

In dem verwendeten Kontrollkollektiv lag der DOB-Durchschnittswert nach zehn Minuten bei 29,3‰ und nach 20 Minuten bei 27,6‰. Bei genauerer Betrachtung der erhobenen Ergebnisse lässt sich sogar eine leichte Abstufung der untersuchten Patientengruppen nachweisen. Demnach waren die Werte der Patienten mit Leberfibrose zu Beginn des Tests am höchsten (18,3‰ nach 10 bzw. 20,6‰ nach 20 Minuten), gefolgt von den Patienten mit HCC (14,3‰ nach zehn bzw. 17,1‰ nach 20 Minuten). Die Werte der Patienten mit CCC fanden sich nochmals reduzierter (12,7‰ nach 10 bzw. 15,5‰ nach 20 Minuten), wobei sich zum Ende des Tests (120 Minuten) die erhobenen Werte der oben erwähnten Gruppen der Normkurve annäherten (Abb. 10). Die Patienten mit Leberzirrhose hatten erwartungsgemäß die schlechtesten Testergebnisse mit einer über den gesamten Test sehr flachen Verlaufskurve (2,6‰ nach 10 bzw. 4,7‰ nach 20 Minuten).

Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass sich mit einem einfachen, nicht invasiven Verfahren wie dem Methacetinatemtest prinzipiell eine Aussage bzgl. einer bestehenden Leberfunktionseinschränkung / -störung treffen lässt, welche mit Einschränkungen sogar eine gewisse Differenzierung zwischen verschiedenen Krankheitsbildern erlaubt. Gleichzeitig konnte demonstriert werden, dass eine Verkürzung des Atemtests in den hier untersuchten Patientenkollektiven, ohne den Verlust der allgemeinen Testaussagekraft möglich ist. Dieses scheint insbesondere von Bedeutung zu sein, da eine Verkürzung die Patientenakzeptanz erhöhen und den allgemeinen Kosten- und Zeitaufwand verringern würde. Bevor der Methacetinatemtest als Standardparameter zur Bewertung unterschiedlicher Leberfunktionseinschränkungen allerdings weiterführend Verwendung finden sollte, wäre die (Untersuchung und) Festlegung allgemeingültiger Richtwerte zur exakten Beurteilung notwendig.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund und Ziele:** Ziel der vorliegenden Studie war es, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob der Methacetinatemtest neben der Diagnostik einer Leberzirrhose auch zur Einschätzung weiterer Lebererkrankungen herangezogen werden kann. Weiterhin wurde geprüft, ob der Methacetinatemtest bei einer zeitlichen Verkürzung ebenfalls signifikante Werte liefert, die eine Aussage auf die Metabolisierungsfähigkeit der Leber zulassen. Zusätzlich wurde untersucht, ob es eine Übereinstimmung zwischen den relevanten Laborparametern und den Atemtestwerten der verschiedenen Krankheitsbilder gibt.

**Methoden:** Es wurden Daten von Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum vom 05. Oktober 2000 bis 04. Mai 2006 vor einer geplanten Leberteilektomie in der chirurgischen Abteilung der Universität Regensburg einem  $^{13}\text{C}$ -Methacetinatemtest unterzogen. Das Gesamtkollektiv bestand aus 128 Patienten. Dieses Kollektiv wurde nach ihren jeweiligen Lebererkrankungen in vier Gruppen unterteilt: Gruppe 1: Lebermetastasen verschiedener Primarien (n= 23), Gruppe 2: HCC (n=10), Gruppe 3: CCC (n=8), Gruppe 4: Leberzirrhose (n=87). Zur Kontrolle dienten die Messergebnisse von fünf gesunden Probanden. Die Atemtests wurden mit dem Infra Rot Isotopen Analysator IRIS der Firma Wagner Analysen Technik Vertriebs-GmbH, D-28357 Bremen, durchgeführt. Nach 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 und 120 Minuten wurden Atemproben genommen. Beurteilt wurden die DOB-Werte zu den einzelnen Testzeiten sowie die kumulative Dosis nach 120 Minuten. Außerdem wurden folgende biochemische Laborparameter der Patientengruppen 1-3 erfasst und ausgewertet: GOT, GPT, GGT, Bilirubin (gesamt), Albumin, Quick-Wert, Kreatinin und CHE.

**Ergebnisse:** Die DOB-Werte der Patienten mit Leberzirrhose wiesen eindeutig auf eine pathologische Verstoffwechslung des Methacetins hin. Sie waren zu allen Testzeiten im Vergleich zur Kontrolle signifikant erniedrigt. Bei den anderen untersuchten Patientengruppen ergab sich nur bei den DOB-Werten nach 10 bzw. 20 Minuten eine Signifikanz i.S. einer entsprechenden Reduktion. Des Weiteren ließen diese Werte sogar eine leichte Abstufung der verschiedenen Kollektive zu, wonach eine gewisse Differenzierung zwischen

den verschiedenen malignen Lebererkrankungen möglich war. Die kumulative Dosis nach 120 Minuten war nur bei den Patienten mit Leberzirrhose signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrolle. Zwischen den erfassten biochemischen Laborparametern und den Atemtestergebnissen der Patienten mit Lebermetastasen, HCC und CCC zeigten sich keine signifikanten Übereinstimmungen.

**Schlussfolgerung:** Anhand des Methacetinatemtests lässt sich eine leichtgradige hepatische Funktionseinschränkung (i.S. einer u.a. verzögerten Metabolisierungsfähigkeit) bei Patienten mit primären bzw. sekundären Lebertumoren im Vergleich zur Kontrolle nachweisen. Gleichzeitig zeigte eine Verkürzung des Atemtests in den hier untersuchten Patientenkollektiven keinen Verlust der allgemeinen Testaussagekraft.

## 6

## LITERATURLISTE

1. Adamek RJ, Bodeker C, Szymanski C et al. [<sup>13</sup>C-mixed triglyceride CO<sub>2</sub> exhalation test. Investigation with an isotope selective, non dispersive infrared spectrophotometer of indirect function of the exocrine pancreas]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1999;124:103-8.
2. Adamek RJ, Goetze O, Boedeker C et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test: isotope-selective nondispersive infrared spectrometry in comparison to isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patients with liver cirrhosis. *Z.Gastroenterol.* 1999;37:1139-43.
3. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2002;16:1977-96.
4. Baenkler HW, Klingmueller D, Rudolf G et al. *Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2001:1161-1163.
5. Barstow L, Small RE. Liver function assessment by drug metabolism. *Pharmacotherapy* 1990;10:280-8.
6. Becker M. <sup>13</sup>C breath test for measurement of liver function. *Gut* 1998;43 Suppl 3:S25-S27.
7. Bertilsson L, Dahl ML. Polymorphic drug oxidation. Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS-Drugs* 5, 200-223. 1996.  
Ref Type: Generic
8. Bircher J. Quantitative assessment of deranged hepatic function: a missed opportunity? *Semin.Liver Dis.* 1983;3:275-84.
9. Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive infrared spectrometry for <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>-measurements: a clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. *Z.Gastroenterol.* 1999;37:477-81.
10. Braden B, Lembcke B, Caspary WF. Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit <sup>13</sup>C-Atemtests. *Deutsches Aerzteblatt* 100 2003;51-52:A-3376 / B-2813 / C-2631.
11. Branch RA, Herbert CM, Read AE. Determinants of serum antipyrine half-lives in patients with liver disease. *Gut* 1973;14:569-73.
12. Brockmoller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function. Clinical implications. *Clin.Pharmacokinet.* 1994;27:216-48.

13. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L et al. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin.Sci.* 1961;21:43-57.
14. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major.Probl.Clin.Surg.* 1964;1:1-85.
15. Gao L, Ramzan I, Baker AB. Potential use of pharmacological markers to quantitatively assess liver function during liver transplantation surgery. *Anaesth.Intensive Care* 2000;28:375-85.
16. Gerbes AI, Helmberger T, et al. *Manual Gastrointestinale Tumoren.* 147-165. 2001. München Tumorzentrum.  
Ref Type: Generic
17. Haisch M. *Quantitative isotopenselektive Infrarotspektroskopie zur Bestimmung des Kohlenstoffisotopenverhältnisses in Atemluft.* 1995. Universität Düsseldorf.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
18. Haisch M, Hering P, Fabinski W et al. Isotopenselektive Konzentrationsmessungen an Atemgasen mit einem NDIR-Spektrometer. *tm - Technisches Messen* 1996;63.
19. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold, 1998.
20. Jalan R, Hayes PC. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 1995;9:263-70.
21. Klatt S, Taut C, Mayer D et al. Evaluation of the <sup>13</sup>C-methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z.Gastroenterol.* 1997;35:609-14.
22. Klein PD. Clinical applications of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> measurements. *Fed.Proc.* 1982;41:2698-701.
23. Krumbiegel P, Teichmann B, Boehm G. [<sup>15</sup>N]methacetin urine test: a method to study the development of hepatic detoxification capacity. *Eur.J.Pediatr.* 1990;149:393-5.
24. Laker MF. Liver function tests. *BMJ* 1990;301:250-1.
25. Molino G, Cavanna A, Avagnina P et al. Hepatic clearance of D-sorbitol. Noninvasive test for evaluating functional liver plasma flow. *Dig.Dis.Sci.* 1987;32:753-8.
26. MSD Sharp & Dohme GmbH. *MSD Manual der Diagnostik und Therapie.* München: Urban & Schwarzenberg, 1993.
27. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B et al. Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. *Lancet* 1989;1:640-2.

28. Paust H, Park W, Helge H et al. Klinische Ernährung. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 1988:52-61.
29. Pfaffenbach B, Gotze O, Szymanski C et al. [The <sup>13</sup>C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis]. Dtsch.Med.Wochenschr. 1998;123:1467-71.
30. Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch.de Gruyter, 2001.
31. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br.J.Surg. 1973;60:646-9.
32. Renner E, Wietholtz H, Huguenin P et al. Caffeine: a model compound for measuring liver function. Hepatology 1984;4:38-46.
33. Schneider A, Caspary WF, Saich R et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test shortened: 2-point-measurements after 15 minutes reliably indicate the presence of liver cirrhosis. J.Clin.Gastroenterol. 2007;41:33-7.
34. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW et al. Clinical diagnosis with the stable isotope <sup>13</sup>C in CO<sub>2</sub> breath tests: methodology and fundamental considerations. J.Lab Clin.Med. 1977;90:412-21.
35. Tygstrup N. Assessment of liver function: principles and practice. J.Gastroenterol.Hepatol. 1990;5:468-82.
36. Tygstrup N. The galactose elimination capacity in control subjects and in patients with cirrhosis of the liver. Acta Med.Scand. 1964;175:281-9.
37. Vilstrup H. Synthesis of urea after stimulation with amino acids: relation to liver function. Gut 1980;21:990-5.
38. Wheeler HO, Meltzer JI, Bradley SE. Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease. J.Clin.Invest 1960;39:1131-44.

## **7 DANKSAGUNG**

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Claus Hellerbrand für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. med. Matthias Froh für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung der Arbeit. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Monika Wimmer, Gastroenterologisches Labor, für die zuverlässige Durchführung der Atemtests.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinen Brüdern Markus und Jürgen und bei meinem Mann Matthias für die stetige und verständnisvolle Unterstützung und Motivation in den letzten Jahren.

## 8 LEBENS LAUF

### **Persönliche Daten:**

Name: Lucia Bodenstein-Schlicht, geb. Bodenstein  
Geburtsdatum: 11.11.1980  
Geburtsort: Tirschenreuth  
Eltern: Baldur Bodenstein  
Marianne Bodenstein, geb. Kohl  
Geschwister: Dr. med. Markus Bodenstein  
Jürgen Bodenstein  
Familienstand: verheiratet mit Matthias Schlicht

### **Schulbildung:**

1987 - 1991 Grundschule Tirschenreuth  
1991 - 2000 Stiftland-Gymnasium Tirschenreuth  
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

### **Hochschulbildung:**

04 / 2001 Immatrikulation an der Universität Regensburg  
zum Studium der Zahnmedizin  
03 / 2002 Naturwissenschaftliche (zahnärztliche)  
Vorprüfung  
09 / 2003 Zahnärztliche Vorprüfung  
12 / 2006 Zahnärztliche Prüfung  
01 / 2007 Erhalt der Approbation

### **Berufliche Tätigkeit:**

03 / 2007 - 03 / 2009 Vorbereitungsassistentin bei Dr. Johannes Ach,  
Weiherhammer  
04 / 2009 - 01 / 2010 Angestellte Zahnärztin bei Dr. Johannes Ach,  
Weiherhammer  
seit 02 / 2010 Angestellte Zahnärztin bei ZÄ Gabriele Lack,  
Weiden i.d.Opf

