

Einfluß des natürlichen Isotopengehaltes von Nährstoffen auf den Untergrund bei ^{13}C -Atemtests

S. Metzler, E. Stobbe, Chr. Kranz, H.-L. Schmidt, F. J. Winkler und G. Wolfram

Lehrstuhl für Allgemeine Chemie und Biochemie und
Lehrstuhl für Ernährungslehre der Techn. Universität München,
Freising-Weihenstephan

Zusammenfassung

Der mittlere $\delta^{13}\text{C}$ -Wert im CO_2 der Atemluft von Europäern (Basiswert $-26\text{\textperthousand}$) zeigt eine Langzeitschwankung über mehrere Monate von $\pm 1,0\text{\textperthousand}$; der Verzehr von Produkten aus C_4 -Pflanzen (z. B. Mais) hat allerdings erheblich höhere Änderungen zur Folge. Im Nüchternzustand und in Ruhe wird während 6 h eine Stabilität des Basiswertes von $\pm 0,3\text{\textperthousand}$ erreicht; nach längeren Nüchternphasen kann aber der Abbau körpereigener Substanzen zu Verschiebungen führen. Durch Umstellung der Energieversorgung auf Maisprodukte ist es möglich, den Basiswert innerhalb eines Tages auf $-18\text{\textperthousand}$ zu heben; dann läßt sich auch der Abbau von Substanzen aus C_3 -Pflanzen verfolgen.

Der Verlauf und die Rate des Abbaus von markierten Fetten sind stark von der Art der Applikation abhängig, und die Messung des Gesamtumsatzes wird durch den Untergrund stark beeinträchtigt. Der Zeitpunkt des maximalen Abbaues von uniform markiertem Fett (Sojaöl) unterschied sich von dem eines in der Carboxylgruppe markierten Trilinoleats. Die Resultate sind Grundlage zur Einstellung bzw. Korrektur von Basiswerten bei ^{13}C -Atemtests, besonders bei Patienten mit parenteraler Ernährung.

Summary

The long-term variation of the mean $\delta^{13}\text{C}$ -value of breath- CO_2 of Europeans (base value $-26\text{\textperthousand}$) was $\pm 1\text{\textperthousand}$ over a period of several months. However, the ingestion of products from corn, a C_4 -plant, caused remarkably higher shifts. In a fasted state and during rest a stability of the base value of $\pm 0,3\text{\textperthousand}$ could be attained for several hours. Longer fasting periods imply a shift of the CO_2 - δ -value due to the metabolism of body products. – By a change of the main energy source to corn products the $\delta^{13}\text{C}$ -base line could be shifted to $-18\text{\textperthousand}$ within one day. After this shift even the metabolism of products from C_3 -plants could be investigated.

The degradation curve and the integral degradation of fats were largely dependent on the method of application, and the base value largely interfered with the results. The period of maximum disintegration for a naturally and uniformly labelled fat was different from that of an artificially labelled trilinoleate. The results shall be used for the adjustment and the correction of the base line in ^{13}C -breath tests, especially with patients under parenteral nutrition.

Schlüsselwörter: ^{13}C -Atemtest, natürlicher Isotopengehalt von Nahrungsmitteln, $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt der Atemluft, parenterale Ernährung

Einleitung

Der ^{13}C -Atemtest ist ein immer häufiger angewandtes nichtinvasives Diagnoseverfahren zur In-vivo-Untersuchung des Abbaues von körpereigenen oder körperfremden Substanzen (1): Die zu untersuchende Substanz wird in ^{13}C -markierter Form aufgenommen; ihr Abbau kann anhand des Anstieges des ^{13}C -Gehaltes im CO_2 der Atemluft massenspektrometrisch verfolgt werden. Die Empfindlichkeit des Atemtests wird allerdings durch das natürliche Vorkommen des schweren Kohlenstoffs (1,108 Atom-%) in jeder organischen Verbindung und durch biologisch bedingte Schwankungen dieser natürlichen Häufigkeit beeinträchtigt.¹⁾

Der $\delta^{13}\text{C}$ -Wert im CO_2 unserer Atemluft ist primär durch das Kohlenstoff-Isotopenverhältnis in der abgebauten Nahrung bedingt. Diese geht direkt oder indirekt auf pflanzliche Produkte zurück. Aufgrund verschiedener Primärprozesse bei der photosynthetischen CO_2 -Fixierung unterscheidet man „ C_3 -Pflanzen“ und „ C_4 -Pflanzen“ (3, 4). Die CO_2 -Fixierung in Pflanzen dieser beiden Gruppen verläuft mit verschiedenen Isotopeneffekten, und allen Produkten aus diesen Pflanzen prägt sich ein typischer $\delta^{13}\text{C}$ -Wert auf. Zu den für die Nährstoffproduktion in Frage kommenden C_3 -Pflanzen gehören einheimische Getreide und Hackfrüchte ($\delta^{13}\text{C}$ –30 bis –23‰), zu den C_4 -Pflanzen Mais, Sorghum, Hirse und Zuckerrohr ($\delta^{13}\text{C}$ –15 bis –10‰) (5).

Weitere Isotopendiskriminierungen sind mit dem Sekundärmetabolismus verbunden, insbesondere mit der Bildung von Acetyl-CoA durch Pyruvat-Dehydrogenase (6, 7), so daß der $\delta^{13}\text{C}$ -Wert von Lipiden in jeder Gruppe der genannten Pflanzen um ca. 4‰ negativer ist als der der entsprechenden Kohlenhydrate. Die Isotopengehalte von pflanzlicher Nahrung setzen sich in Nahrungsketten fort (8–11); schließlich sind auch mit dem Stoffwechsel bei Tieren Isotopendiskriminierungen verbunden.

So beeinflussen die Zusammensetzung von Nahrung, der relative Verbrauch von exogenen und endogenen Energiequellen und Isotopendiskriminierungen im Stoffwechsel den $\delta^{13}\text{C}$ -Wert des CO_2 der Atemluft und damit den Untergrund von Atemtests (12). Die folgenden Experimente dienen der Untersuchung der durch die Nahrung bedingten Schwankungen im ^{13}C -Gehalt des Atem- CO_2 mit dem Ziel, Fehler und Fehlinterpretationen bei Atemtests zu vermeiden; insbesondere wird der Einfluß von Substanzen untersucht, die bei parenteraler Ernährung zur Energieversorgung dienen.

Material und Methoden

Testsubstanzen: Die verwendeten Lebensmittel stammten aus dem einschlägigen Handel. „ C_3 -Casein“ (Labcasein aus Milch von Kühen, die nur mit C_3 -Pflanzen

¹⁾ Die relativen Abweichungen der Isotopenverhältnisse von jenen eines Standards werden als δ -Werte bezeichnet. Der $\delta^{13}\text{C}$ -Wert (2) ist die in Promille angegebene Abweichung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Isotopenverhältnisses einer Probe, bezogen auf das $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis im Kohlenstoff eines Belemniten der PeeDee-Formation in South Carolina (PDB-Standard):

$$\delta^{13}\text{C} [\text{‰}] = \frac{([^{13}\text{C}]/[^{12}\text{C}])_{\text{Probe}} - ([^{13}\text{C}]/[^{12}\text{C}])_{\text{PDB}}}{([^{13}\text{C}]/[^{12}\text{C}])_{\text{PDB}}} \cdot 1000.$$

Tab. 1. $\delta^{13}\text{C}$ -Werte der in der Arbeit verwendeten Nährstoffe bzw. Lebensmittel. Mittelwerte von jeweils 3 Messungen mit geringerer Abweichung als $\pm 0,3\text{‰}$.

| Handelsbezeichnung und Nährstoff | $\delta^{13}\text{C}$ [%] | Handelsbezeichnung und Nährstoff | $\delta^{13}\text{C}$ [%] |
|-----------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|
| Dextropur (Glucose) | -10,17 | Mazola (Maiskeimöl) | - 14,73 |
| Maltodextrin (Oligosaccharid) | - 9,95 | Lipofundin® (Sojaland-Emulsion ¹⁾) | - 29,24 |
| Mondamin (Maisstärke) | -10,38 | Lipofundin markiert ¹⁾ | +137,30 |
| Kartoffelmehl (Kartoffelstärke) | -26,12 | Casein (C ₃ -Basis) | - 24,28 - 27,50 |
| Weizenbrot | -25,66 | Corn-Protein (Mais-Protein) | - 12,87 |
| Sterofundin® (Lös. Glucose/Xylit) | -18,46 | Aminoplasmal® (Aminosäurelösung) | - 22,38 |

¹⁾ Enthält in 50 ml H₂O emulgiert 5,0 g Sojaöl, 0,4 g Sojaphosphatid und 1,25 g Glycerin; der angegebene $\delta^{13}\text{C}$ -Wert gilt nur für die Lipide, die zur Analyse extrahiert wurden.

ernährt worden waren) wurde für uns von der Süddeutschen Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwissenschaft, Freising-Weihenstephan (Dr. G. Weiß) hergestellt. Maltodextrin® und „Corn-Protein“ wurden uns von der Firma Maizena, Heilbronn (Direktor Ruf), zur Verfügung gestellt, Sterofundin®, Aminoplasmal® und Lipofundin® wurden von der Firma B. Braun, Melsungen, bezogen. Trilinoleat-[$^{13}\text{C}_3$] (Carboxyl-markiert, 96 Atom-% ^{13}C) wurde von der Firma Natec, Gesellschaft für naturwissenschaftliche Dienste mbH, Hamburg, synthetisiert und zur Verfügung gestellt²⁾; die Herstellung der mit diesem Triglycerid markierten Emulsion (0,21 g Trilinoleat/5 ml Lipofundin®) wurde freundlicherweise von der Firma B. Braun, Melsungen, übernommen. Die Isotopenanalyse aller Substanzen wurde wie früher beschrieben (5) durchgeführt; die $\delta^{13}\text{C}$ -Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Atemtests und deren Auswertung: Alle Tests wurden mit gesunden Freiwilligen durchgeführt. Bei den Langzeitversuchen gingen die Versuchspersonen ihrer normalen Beschäftigung nach, außen ihre normale Kost und notierten nur, wenn Maisprodukte verzehrt wurden. Versuche im Laboratorium mit Testsubstanzen wurden nüchtern am Morgen und bei Ruhe (sitzend) durchgeführt. I.v. Applikationen geschahen unter ärztlicher Kontrolle (Medizinische Poliklinik der Universität München).

Zur Isolierung des Atem-CO₂ für $\delta^{13}\text{C}$ -Wert-Bestimmungen wurde eine modifizierte „Alcotest“-Apparatur (Fa. Dräger, Lübeck) verwendet, die einen Dreiegehahn zwischen Mundstück mit Trockenrohr einerseits und Atembeutel andererseits enthielt; nach Füllung des Atembeutels (ca. 1000 ml) wurde über den Dreiegehahn eine Verbindung zu einem Adapter für die Füllung von Vacutainer® (Fa. Becton und Dickinson, Heidelberg) hergestellt. Vor der Füllung eines Vacutainers wurde der Totraum mit Atemluft gefüllt. Für Untersuchungen mit Umsatzbestimmungen wurde eine entsprechend größere Apparatur benutzt, die über einen Dreiegehahn ein Mundstück mit Atemventil und Trockenrohr (3 × 15 cm CaCl₂), einen Latexbeutel (30 l) und einen Adapter für Vacutainer® verband. Bei diesen Versuchen wurde die Zeit zur Füllung des Atembeutels gestoppt, und der Inhalt wurde über eine Gasuhr gemessen; in aliquoten Teilen wurde der CO₂-Gehalt der Atemluft massenspektrometrisch oder volumetrisch bestimmt.

²⁾ Wir danken Herrn Dr. K. Figge für die großzügige Unterstützung.

Aus der in den Vacutainern enthaltenen getrockneten Atemluft wurde in einem mit dem Massenspektrometer (Micromass 903, Vacuum Generators GmbH, Berlin) verbundenen Vakuumsystem das CO_2 durch Ausfrieren isoliert und dann in das Probenreservoir des Massenspektrometers verdampft. Die Bestimmung des $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes geschah gegen einen Laborstandard.

Zur Bestimmung des Umsatzes einer Substanz wurde zunächst aus ihrem $\delta^{13}\text{C}$ -Wert jeweils die entsprechende ^{13}C -Überschußmenge relativ zur Basislinie ($\delta^{13}\text{C}$ -Basiswert des Atem- CO_2 zu Versuchsbeginn) berechnet. Nach dem Verzehr der Substanz wurde aus dem Atemminutenvolumen, dem CO_2 -Gehalt der Atemluft und der $\delta^{13}\text{C}$ -Verschiebung im Atem- CO_2 sodann die Gesamtmenge an ^{13}C -Überschuß (bezüglich der Basislinie) im CO_2 der Atemluft in Intervallen bestimmt und über die Versuchsdauer aufsummiert. Aus dem Verhältnis der Gesamtmenge an ausgeatmetem $^{13}\text{CO}_2$ -Überschuß und der Menge des applizierten ^{13}C -Substrates ergab sich der prozentuale Umsatz der Substanz. Bei den einzelnen Rechenschritten wurde für die applizierte ^{13}C -Dosis die Formel $n_{(\text{Substrat-}^{13}\text{C})} = \Delta h \cdot n_{(\text{Substrat-C})}$ und für den abgeatmeten $^{13}\text{CO}_2$ -Überschuß eines Zeitintervalls die Beziehung $\Delta n_{(\text{Atem-}^{13}\text{CO}_2)} = \Delta h \cdot \Delta n_{(\text{Atem-}\text{CO}_2)}$ benutzt (n , Δn = Molzahl, Δh = ^{13}C -Häufigkeitsdifferenz des Substrats bzw. Atem- CO_2 relativ zur Basislinie).

Ergebnisse

1 Basiswerte im ^{13}C -Gehalt des Atem- CO_2 und deren Langzeitschwankungen

Die direkte und indirekte Nahrungsgrundlage für Europäer sind ganz überwiegend C_3 -Pflanzen ($\delta^{13}\text{C}$ -Wert -23 bis -30‰). Dementsprechend fanden wir im CO_2 der Atemluft von Europäern $\delta^{13}\text{C} = -26,0 \pm 1\text{‰}$ ($n = 22$) (zum Vergleich: Nordamerikaner, deren Nahrung direkt oder indirekt weitgehend auf Produkten aus den C_4 -Pflanzen Mais, Sorghum und Zuckerrohr basiert: $-21,3 \pm 1\text{‰}$ ($n = 52$), nach [12]). Im Laufe einer dreimonatigen Untersuchung bei sechs Personen ergaben sich bei normaler Aktivität und Ernährung Abweichungen von $\pm 1\text{‰}$ vom „persönlichen Mittelwert“. Sie konnten bis zu $+2\text{‰}$ betragen, wenn die Nahrung geringe Anteile an Maisprodukten enthielt. Über einen Beobachtungszeitraum von 6 h im Nüchternzustand wurden dagegen keine größeren Abweichungen als $\pm 0,3\text{‰}$ festgestellt; auch kurze körperliche Belastungen (bis zu 3 W/kg Körpergewicht, 5 min) führten im Nüchternzustand nicht zur Änderung des $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes des Atem- CO_2 . Zwischen dem $\delta^{13}\text{C}$ -Wert eines Nährstoffes und dem des daraus produzierten CO_2 wurde ein Unterschied von ca. -2‰ gefunden, der einer Isotopendiskriminierung durch den Stoffwechsel entspricht. Dementsprechend scheinen die „schwereren“ Moleküle bevorzugt zu körpereigenen Substanzen verarbeitet zu werden. Haare waren um $2-3\text{‰}$ an ^{13}C gegenüber der Nahrung angereichert (vgl. auch (11)).

2 Einfluß von Trägersubstanzen auf die Basislinie und deren Neueinstellung

Manche Testsubstanzen (z. B. Fette) sind nur in Verbindung mit anderen Lebensmitteln verzehrbar. Auch wenn die „Trägersubstanz“ allein aufgrund ihres $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes keine Änderung des Isotopengehaltes im Atem- CO_2 hervorrufen dürfte, kann sie die Abbaukurve der markierten

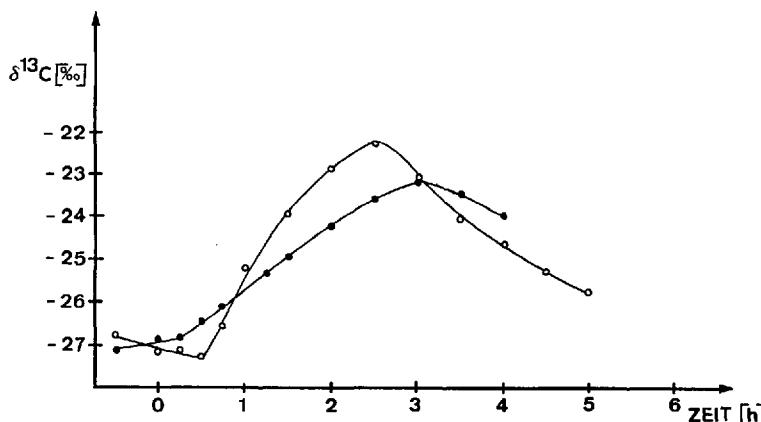


Abb. 1. Einfluß eines „ ^{13}C -neutralen“ Kohlenhydrates auf den Abbau von Glucose aus Mais. $\delta^{13}\text{C}$ -Wert im CO_2 der Atemluft nach oraler Zufuhr von (○—○) 1,33 g Maisglucose ($\delta^{13}\text{C} = -10,2\text{‰}$) pro kg Körpergewicht. Das gleiche Experiment wurde wiederholt (●—●), nachdem eine Stunde vorher 0,75 g Weizenstärke ($\delta^{13}\text{C} = -25\text{‰}$) pro kg Körpergewicht oral gegeben worden war.

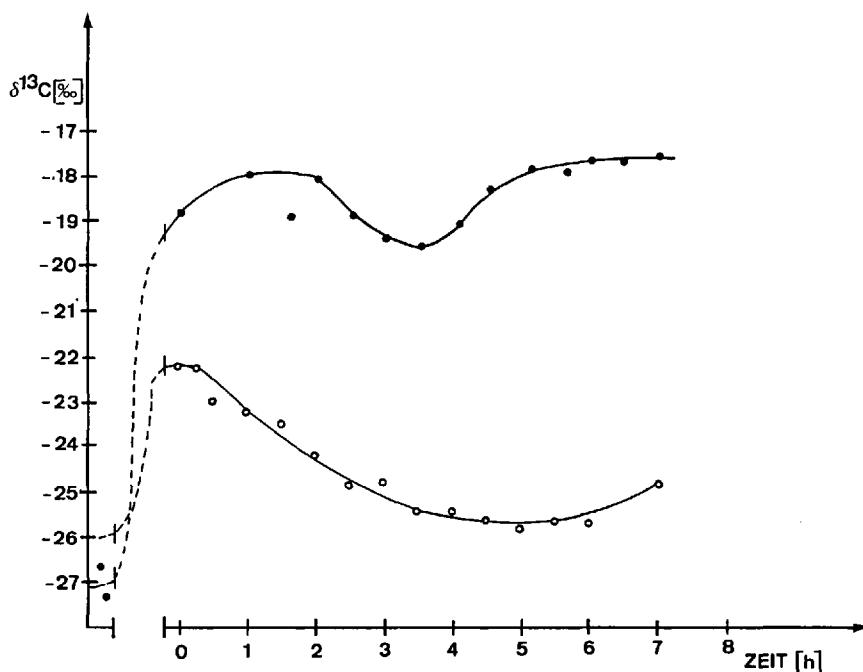


Abb. 2. Abbaukinetik von „ ^{13}C -neutralen“ Substanzen nach Neuäquilibrierung von Testpersonen mit Maisprodukten; $\delta^{13}\text{C}$ -Wert im CO_2 der Atemluft. ●—● Abbau von Lipofundin ($\delta^{13}\text{C} = -29,2\text{‰}$) nach Neueinstellung mit Maltodextrin ($\delta^{13}\text{C} = -9,95\text{‰}$, 3 \times je 1 g/kg Körpergewicht im Abstand von 4 h, dann alle 30 min je 0,15 g/kg Körpergewicht). ○—○ Abbau von Kartoffelstärke ($\delta^{13}\text{C} = -26,1\text{‰}$, 1,5 g/kg Körpergewicht) nach Einstellung auf -22% durch Verzehr von Maisprodukten über 4 Tage.

Substanz verändern, wenn sie deren Absorption verzögert oder als Energieträger mit ihr konkurriert (Abb. 1).

Durch Aufnahme von „natürlich markierten“ Substanzen über eine längere Zeit kann eine Neuäquilibrierung des Basiswertes im CO_2 erreicht werden, was ermöglicht, den Abbau „ ^{13}C -neutraler“ Produkte zu studieren: Nach mehrfacher oraler Gabe von Maltodextrin® ($\delta^{13}\text{C} = -9,95\%$; 3× je 1 g/kg Körpergewicht im Abstand von 4 h über Nacht, dann alle 30 min je 0,15 g/kg Körpergewicht während des ganzen Versuches) konnte bei einer Versuchsperson der Basiswert des Atem- CO_2 von -26% auf $-17,5\%$ eingestellt werden (Abb. 2). Dann war es möglich, den Abbau von Sojafett ($\delta^{13}\text{C} = -29\%$, 50 ml Lipofundin i.v.) anhand der negativen Änderung des $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes zu studieren.

Entsprechend konnte bei zwei Personen eine Anhebung des Basis- $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes im Atem- CO_2 von -26% auf -22% dadurch erreicht werden, daß sie drei Tage lang in ihrer normalen Ernährung, wann immer es möglich war, Maisprodukte verwendeten (Maisgemüse, Maiskeimöl, Maisstärke und Maisglucose). Nach dieser Zeit konnte die Kinetik des Abbaues von Kartoffelstärke ($\delta^{13}\text{C} = -26,1\%$; 1,5 g/kg Körpergewicht; Abbau ca. 55 %) gemessen werden. Der Wiederanstieg der Kurve nach 6 h deutet den Beginn des Abbaues von körpereigenen Reserven an, die einen weniger negativen $\delta^{13}\text{C}$ -Wert haben.

Ein entsprechendes Resultat zeigte sich besonders deutlich nach dem Verzehr von „ C_3 -Casein“ nach 20stündiger Nüchternphase. Nach einem längeren Aufenthalt in den USA war der Basiswert des Atem- CO_2 einer Versuchsperson von -27% auf -23% angestiegen. Der Verzehr von C_3 -Casein ($\delta^{13}\text{C} = -27\%$) hatte aber entgegen den Erwartungen keine Verschiebung des Atem- CO_2 zu negativen Werten zur Folge. Offenbar überlagerte sich nach 20 h Nüchternheit dem Abbau der Probemahlzeit der Abbau körpereigener Substrate mit höherem ^{13}C -Gehalt.

3 Anwendung zur Korrektur der Abbaukurve markierter Triglyceride

Untersuchungen zum Stoffwechsel von Triglyceriden mit natürlich markierten Fetten (Sojaöl: $\delta^{13}\text{C} = -29,24\%$ und Maiskeimöl: $\delta^{13}\text{C} = -14,73\%$) oder künstlich markierten Lipiden bedürfen besonderer Sorgfalt und vorsichtiger Interpretation, da Fette sehr langsam absorbiert und abgebaut werden und da sie oral nicht ohne „Träger“, z. B. Brot, aufgenommen werden können. Zur Vorbereitung solcher Versuche wurde daher die Abbaukinetik natürlich und künstlich markierter Fette nach oraler und i.v. Applikation sowie mit und ohne Neueinstellung des Basis- $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes untersucht.

Die orale Aufnahme von 1 g Maiskeimöl/kg Körpergewicht ergab bei drei Personen einen maximalen Abbau nach 6,5 bis 8 h nach Verzehr und eine maximale $\delta^{13}\text{C}$ -Differenz zwischen $+2,8$ und $+3\%$ (Abb. 3); der integrale Umsatz lag zwischen 18 und 28 % der Dosis bis zum Abbruch des Versuches nach 10 h. Dieser Gesamtumsatz stimmt mit dem von markiertem Fett (Lipofundin) bei nur $1/10$ der Gesamtdosis (0,1 g/kg Körpergewicht) überein, wenngleich im letztgenannten Fall das Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung bereits nach 3 h erreicht wurde. Eine gleichzeitige Gabe von Brot (1,2 g/kg Körpergewicht) zeigte keinen Einfluß auf die CO_2 -Ausscheidungskurve für das Lipid.

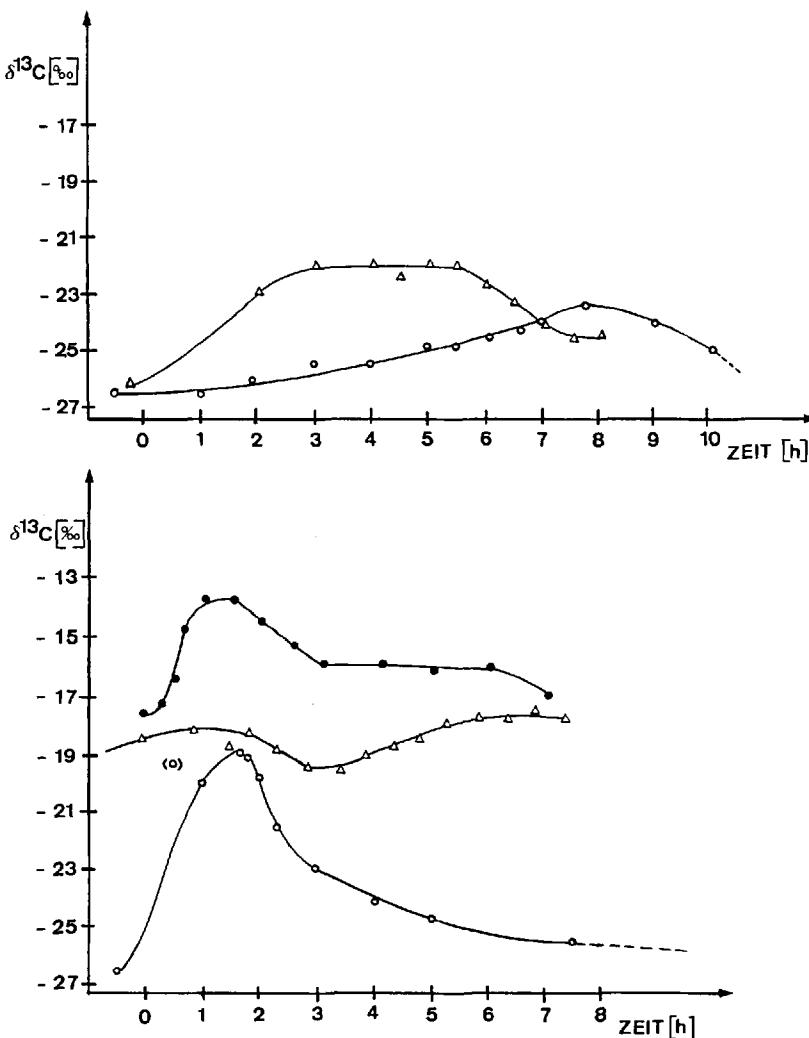


Abb. 3. Abbaukinetiken von Fetten nach oraler und i.v. Applikation bei normalem und verändertem Basis- $\delta^{13}\text{C}$ -Wert des Atem- CO_2 .
 Oben oral: ○—○ 1 g Maiskeimöl ($\delta^{13}\text{C} = -14,3\text{‰}$)/kg Körpergewicht; △—△ 50 ml Lipofundin®, markiert mit Trilinoleat- $^{13}\text{C}_3$ ($\delta^{13}\text{C} = +137,3\text{‰}$).
 Unten i.v.: ○—○ 50 ml Lipofundin markiert ($\delta^{13}\text{C} = +137,3\text{‰}$); ●—● 50 ml Lipofundin markiert nach Neuäquilibrierung auf $-17,5\text{‰}$ mit Maltodextrin® ($\delta^{13}\text{C} = -9,95\text{‰}$); △—△ 50 ml unmarkiertes Lipofundin nach Neuäquilibrierung.

Nach i.v. Applikation von markiertem Lipofundin wurde ein maximaler Abbau bereits nach 1,5 h, gefolgt von einem schnellen Abfall der Atemkurve, beobachtet. Daraus ist zu schließen, daß die bei der oralen Applikation beobachtete Verzögerung des Abbaues vor allem auf die Absorption zurückgeht. Der integrale Abbau erreichte 27 %, wenn ein normaler Basiswert $\delta^{13}\text{C} = -26\text{‰}$ zugrunde lag, jedoch nur ca. 20 % nach Neuäquilibrie-

rung auf -17% . Berücksichtigt man aber die durch den Träger Lipofundin ($\delta^{13}\text{C} = -29,24\%$) verursachte negative Verschiebung der Basislinie, die nur nach Neuäquilibrierung zum Tragen kommt, so ergibt sich durch Addition der Integrale über beide Kurven wieder ein Gesamtabbau von ca. 29% . Hier zeigt sich also die Notwendigkeit einer Korrektur für den Träger.

Auffallend ist schließlich der Unterschied im Zeitpunkt des maximalen Abbaues für den unmarkierten Träger (3,2 h) und für das markierte Fett (1,5 h). Während die Kurve für das Lipofundin den Abbau des „natürlich uniform markierten“ Fettes wiedergibt, wird die Kurve für das markierte Fett durch den Abbau der in der Carboxylgruppe markierten Linolsäure geprägt. Entweder ist also der Abbau dieser Säure schneller oder die Position der Markierung nicht repräsentativ für das gesamte Fett.

Diskussion

Die hohen Preise für ^{13}C -markierte Substanzen gebieten, Atemtests mit möglichst niedriger spezifischer Markierung der Testsubstanzen durchzuführen. Die Markierung muß aber eine deutliche Erhöhung des $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes im Atem- CO_2 über den Untergrund garantieren (10% für einen rel. Fehler von 5%). Wegen des natürlichen Vorkommens von ^{13}C in jeder organischen Substanz muß die Markierung um so höher sein, je größer der körpereigene Pool der Substanz ist.

Die vorliegenden Versuche zeigen, daß eine Konstanz der Basislinie erste Voraussetzung für exakte Resultate ist. Diese Konstanz ist normalerweise für die Dauer eines Atemtests (max. 10 h) als gegeben anzusehen, solange der $\delta^{13}\text{C}$ -Wert der während des Versuches aufgenommenen Nährstoffe konstant ist und (bei Europäern) bei etwa -26% liegt. Gerade für die bei parenteraler Ernährung verwendeten Infusionslösungen, insbesondere mit Kohlenhydraten, trifft dies jedoch nicht zu, da sie offenbar z. T. auf Maisbasis hergestellt werden. Bei Aufnahme gemischter Nahrung ist zu berücksichtigen, daß nicht der mittlere $\delta^{13}\text{C}$ -Wert, sondern wegen der verschiedenen Absorptions- und Abbaukinetik der $\delta^{13}\text{C}$ -Wert jeder Komponente (12) maßgeblich ist. Auch mögliche Isotopendiskriminierungen des Stoffwechsels sind zu berücksichtigen.

Häufig werden Atemtests im Nüchternzustand durchgeführt. Dies ist richtig, solange nicht mit dem erhöhten Abbau körpereigener Substanzen zu rechnen ist, die im allgemeinen einen von der Nahrung verschiedenen $\delta^{13}\text{C}$ -Wert haben (8, 11). Aus Tierversuchen weiß man, daß der Abbau endogener Lipide mit einer Verschiebung des Atem- $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes zu negativeren Werten hin verbunden ist (13).

Bei Versuchen mit hoch angereicherten Tracern sind Trägersubstanz und markierte Substanz besonders sorgfältig auszuwählen. Die Trägersubstanz bringt die weitaus größere Kohlenstoffmenge mit, und sie kann bei einer Verschiedenheit des $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes von dem der Atemluft zu erheblichen Fehlern führen. Auch ist zu bedenken, daß die Trägersubstanz stets eine uniforme Verteilung des ^{13}C hat, während synthetisch markierte Tracer eine lokale Markierung tragen. Unter diesem Aspekt ist zur Untersuchung verschiedener Fragen die Verwendung uniform markierter Sub-

stanzen, die z. T. sogar natürlich zur Verfügung stehen, besonders angebracht (13).

Schließlich ist bei der Interpretation von Kinetiken der $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung die der Exhalation vorausgehende Äquilibrierung des körpereigenen CO_2 -Pools mit dem beim Abbau der markierten Substanz entstehenden CO_2 zu berücksichtigen (14).

Literatur

1. Schoeller, D. A., P. D. Klein, J. F. Schneider, N. W. Solomons, J. B. Watkins: In Proc. 2nd Int. Conf. on Stable Isotopes, Klein, E. R., and P. D. Klein (eds.), Nat. Techn. Information Service US Dpt. of Commerce. p. 246–251 (Springfield, Virginia 22161 1976).
2. Craig, H.: Geochim. Cosmochim. Acta **12**, 133–149 (1957).
3. Jensen, R. G., J. T. Bahr: Ann. Rev. Plant Physiol. **28**, 379–401 (1977).
4. Hatch, M. D.: In: Plant Biochemistry, 3rd ed., Bonner, J., and J. E. Varner (eds.), p. 797–844. Academic Press (New York 1976).
5. Winkler, F. J., H.-L. Schmidt: Z. Lebensm. Unters. Forsch. **171**, 85–94 (1980).
6. Monson, K. D., J. M. Hayes: Geochim. Cosmochim. Acta **46**, 139–149 (1982).
7. Melzer, E., F. J. Winkler, H.-L. Schmidt: Unveröffentl.
8. DeNiro, M. J., S. Epstein: Geochim. Cosmochim. Acta **42**, 495–506 (1978).
9. Minson, D. J., M. M. Ludlow, J. H. Troughton: Nature **256**, 602 (1975).
10. Slatkin, D. N., A. P. Irsa, L. Friedman: In: Proc. 3rd Int. Conf. Stable Isotopes, E. R. Klein and P. D. Klein (eds.), p. 239–242. Academic Press (New York 1979).
11. Nakamura, N., D. A. Schoeller, F. J. Winkler, H.-L. Schmidt: Biomed. Mass Spectrom. **9**, 390–394 (1982).
12. Schoeller, D. A., P. D. Klein, J. D. Watkins, T. Heim, W. C. MacLean Jr.: Amer. J. Clin. Nutr. **33**, 2375–2385 (1980).
13. Duchesne, H., M. Lacroix, F. Mosora: In: Proc. 4th Int. Conf. Stable Isotopes, Schmidt, H.-L., H. Förstel, and K. Heinzinger (eds.), p. 399–407. Elsevier Publ. Comp. (Amsterdam 1982).
14. Allsop, J.-R., R. R. Wolfe, F. J. Burke: J. Appl. Physiol. **36**, 247–254 (1977).

Eingegangen 16. Februar 1983

Für die Verfasser:

Prof. Dr. H.-L. Schmidt, Lehrstuhl für Allgemeine Chemie und Biochemie der Technischen Universität München, D-8050 Freising-Weihenstephan