

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Departement) Tübingen
Abteilung Innere Medizin VI
(Schwerpunkte: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. S. Zipfel**

**Magenentleerung bei variierendem Salzgehalt der Nahrung
während HDT-Bedrest**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Tina Coprian
aus
Stuttgart**

2009

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Departement) Tübingen
Abteilung Innere Medizin VI
(Schwerpunkte: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. S. Zipfel**

**Magenentleerung bei variierendem Salzgehalt der Nahrung
während HDT-Bedrest**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Tina Coprian

aus

Stuttgart

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dipl.-Psych. P. Enck

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. G. Lamprecht

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Bedrest als Modell für Schwerelosigkeit	2
1.2.1	Verschiedene Modelle für Bedrest-Studien	3
1.2.2	Head Down Tilt (HDT)-Bedrest	4
1.3	Klinische Relevanz von Bedrest-Studien und langfristiger Immobilisation	5
1.3.1	Klinische Relevanz von erhöhter Kochsalzzufuhr	6
1.3.2	Physiologische Wirkungen von Bedrest	7
1.4	Magenmotilität und Magenentleerung	11
1.4.1	Methoden zur Messung der Magenentleerung	13
1.4.1.1	Szintigraphie	14
1.4.1.2	¹³ C-Atemtest	14
1.4.2	Einfluss der Körperposition auf die Magenentleerung	16
1.4.3	Einfluss der Nahrungszusammensetzung auf die Magenentleerung	18
1.4.4	Einfluss von Ruhe und Stress auf die Magenentleerung	19
1.4.5	Einfluss von Hormonen auf die Magenentleerung	20
1.4.6	Weitere Einflüsse auf die Magenentleerung	21
2	Methodik	22
2.1	Probanden, Messmethoden, Geräte, AMSAN	22
2.1.1	Probanden	22
2.1.2	Messung der Magenentleerung	22
2.1.2.1	Tracer	22
2.1.2.2	Testmahlzeit	23
2.1.3	Besonderheiten der AMSAN	24
2.1.4	Geräte	25
2.1.5	PC und Software	26
2.2	Studienaufbau und Studienablauf	26
2.3	Durchführung der Atemtests	30
2.3.1	Analyse der Atemluft	33
2.3.2	Auswertung	34
2.3.3	Parameter der Magenentleerung	37

3	<i>Ergebnisse</i>	38
3.1	Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$-Abatmung	38
3.1.1	Messergebnisse der ^{13}C -Atemtests in der Adaptationsphase	38
3.1.2	Messergebnisse der ^{13}C -Atemtests in der Interventionsphase	39
3.1.2.1	Bedrest, niedriger Salzgehalt (NS)	39
3.1.2.2	Bedrest, hoher Salzgehalt (HS)	40
3.1.3	Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung während der Adaptations- und Interventionsphase	42
3.2	Halbwertszeit der Magenentleerung	44
3.2.1	Halbwertszeit der Magenentleerung, Einzelwerte	44
3.2.1.1	Adaptationsphase	45
3.2.1.2	Vergleich von Adaptationsphase zu HDT-Bedrest	45
3.2.1.3	Vergleich von HDT-Bedrest, salzarm zu HDT-Bedrest, salzreich	46
3.2.2	Halbwertszeit der Magenentleerung, Mittelwerte	46
3.2.2.1	Mittelwerte $t_{1/2}$ in der Adaptationsphase	46
3.2.2.2	Mittelwerte $t_{1/2}$ in der Interventionsphase	47
3.3	Latenzphase t_{lag} der Magenentleerung	49
3.3.1	Latenzphase der Magenentleerung, Einzelwerte	49
3.3.2	Latenzphase der Magenentleerung, Mittelwerte	50
3.3.2.1	Mittelwerte der Adaptationsphase	50
3.3.2.2	Mittelwerte der Interventionsphase	50
4	<i>Diskussion</i>	52
4.1	Messergebnisse der $^{13}\text{CO}_2$-Abatmung	52
4.1.1	Vergleich Adaptation und Bedrest	52
4.1.2	Vergleich Bedrest, salzarm und Bedrest, salzreich	54
4.2	Halbwertszeiten der Magenentleerung	55
4.2.1	Halbwertszeiten während der Adaptationsphase	55
4.2.2	Halbwertszeiten während der Interventionsphase	56
4.3	Latenzphase der Magenentleerung	57
4.4	Probleme der Studie	59
5	<i>Zusammenfassung</i>	62
6	<i>Anhang</i>	64
6.1	Tabellenverzeichnis	64

6.2	Abbildungsverzeichnis	65
7	Literaturverzeichnis	68
8	Anhang	76
8.1	Abkürzungen	76
8.2	Messdaten	77
8.3	Tagesplan der Salty-Life 7-Studie (Auszug)	81

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Der Mensch ist schon seit Jahrtausenden fasziniert von der Idee der Reise ins Weltall. Im Jahr 1961 ist der Traum der bemannten Raumfahrt mit dem ersten Weltraumflug des Russen Juri Alexejewitsch Gagarin Wirklichkeit geworden. Seitdem folgten viele Weltraumaufenthalte, die die Astronauten vor zahlreiche Herausforderungen stellten. Eine davon ist die Auswirkung auf die Physiologie der Astronauten und die damit verbundenen Anpassungsreaktionen während des Aufenthaltes in der Schwerelosigkeit.

Untersuchungen bei verschiedenen Weltraumaufenthalten haben gezeigt, dass Astronauten während Langzeit-Aufenthalten in der Schwerelosigkeit an Gewicht verlieren, da sie nur 70-80 % der von der WHO empfohlenen Energiemenge zu sich nehmen, obwohl der Energieverbrauch gleich bleibt oder sogar ansteigt. Gleichzeitig kommt es zu einer inadäquaten Vitamin- und Mineralstoffzufuhr (Smith et al., 2005). Zudem wird eine herabgesetzte Geschmacksempfindung bei Astronauten beobachtet, die durch erhöhte Salzzufuhr mit der Nahrungsaufnahme kompensiert wird (Olabi et al., 2002; Heer, 2002). Diese erhöhte Salzzufuhr hat unter anderem Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt des Organismus. Ein möglicher Einfluss auf den Verdauungsapparat könnte die erhöhte Salzzufuhr der Astronauten sein.

Gleichzeitig bewirkt der Zustand der Schwerelosigkeit vermutlich zusätzlich eine Veränderung der Magenentleerungsgeschwindigkeit, hervorgerufen durch Änderungen der Splanchnikusdurchblutung (Da Silva et al., 2002). In vorangegangenen Untersuchungen (Pavy-Le Traon et al., 2007) wurde gezeigt, dass Bedrest ein Modell ist, das Schwerelosigkeit und ihre Auswirkungen auf Stoffwechselforgänge des Menschen erfolgreich simuliert. Diese beiden Einflussfaktoren auf die Magenentleerung - Salzgehalt der Nahrung und Bedrest - zu untersuchen war Ziel der vorliegenden Arbeit.

Die Untersuchungen dazu fanden im Rahmen einer stationär durchgeführten Bedrest-Studie, der so genannten Salty-Life 7 Studie, „Natriumspeicherung im Organismus bei variierender Kochsalzzufuhr in Kopftieflage“ statt. Sie wurde im

Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln in der Arbeitsmedizinischen Simulationsanlage durchgeführt. Dies ist eine Vielzweckforschungseinrichtung für Humanstudien auf dem Gebiet der Luft- und Raumfahrtmedizin. Die 300m² große Anlage ist ein geschlossenes System hinsichtlich der Kontrollierbarkeit von Umweltbedingungen

Während der Studie wurden 8 Probanden zwei Mal über einen Zeitraum von 21 Tagen untersucht, davon verbrachten die Probanden 14 Tage unter Bedrest-Bedingungen in 6°-Kopftieflage (HDT-Bedrest). Die Messungen fanden im September 2005 und im März 2006 statt. Es handelte sich bei der Studie um eine metabolische Bilanzstudie, bei der sämtliche Stoffe, die den Versuchspersonen zugeführt wurden, genau erfasst wurden und ebenso wurden alle ausgeschiedenen Stoffe (Urin, Fäzes) gesammelt und auf Parameter untersucht, die Informationen über den Hormon- und Elektrolythaushalt, Natriumbilanzen und den Säure-Basenhaushalt gaben. Des Weiteren wurden die Probanden Kreislauf- und Ausdauer tests unterzogen, die Flüssigkeitskompartimente des Körpers wurden untersucht und der Energieumsatz wurde gemessen.

1.2 Bedrest als Modell für Schwerelosigkeit

Astronauten müssen während ihres Aufenthalts im Weltraum einen straffen Zeitplan und ein extrem hohes Arbeitspensum erfüllen. Aus diesem Grund werden humanmedizinische Experimente nicht während einer Weltraummission durchgeführt. Eine Ausnahme bilden die regelmäßig aufgezeichneten Vitalparameter der Astronauten während eines Weltraumaufenthaltes. Die Schwerelosigkeit wird stattdessen auf der Erde in so genannten Bedrest- oder Liegestudien simuliert.

Die ersten Bedrest-Studien wurden durchgeführt, nachdem Weltraumexpeditionen in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts den Anstoß für zahlreiche physiologisch-medizinische Fragen gaben. Seitdem wurde Bedrest als nützliches Modell zur Erforschung physiologischer Effekte bei Weltraumexpeditionen genutzt (Pavy-Le Traon et al., 2007).

Bedrest-Studien sind einfacher und kostengünstiger durchzuführen als Studien an Bord von Raumstationen. Die Versuchsanordnungen sind zugänglicher und

nicht den gleichen umfangreichen räumlichen, personellen und finanziellen Einschränkungen unterworfen. Das Monitoring der Probanden ist jederzeit möglich und die Durchführung körperlicher Untersuchungen und Tests ist weitaus einfacher als während einer Weltraumexpedition.

Die Studien werden in Versuchseinrichtungen wie beispielsweise der Arbeitsmedizinischen Simulationsanlage (AMSAN) am Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin durchgeführt. Die Anlage befindet sich im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln. Dort können Probanden über einen Zeitraum von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen untersucht werden. Diese Zeit verbringen die Probanden in liegender Position in 6°-Kopftieflage. Selbst Essen, Duschen und der „Toilettengang“ müssen im Liegen durchgeführt werden. Die körperliche Inaktivität kombiniert mit der weitgehenden Ausschaltung des Eigengewichts des Körpers und einer Flüssigkeitsverschiebung in den Kopf- und Halsbereich der Probanden simuliert Schwerelosigkeit.

Die Ergebnisse der Bedrest-Studien kommen zum einen den Menschen zugute, die zeitweise auf Raumstationen leben und arbeiten. Aber auch Patienten könnten von den Forschungsergebnissen profitieren, indem frühzeitig gegen die ungünstigen Auswirkungen längerer Immobilisation Maßnahmen getroffen werden können (Elmann-Larsen et al., 2003).

1.2.1 Verschiedene Modelle für Bedrest-Studien

Bedrest-Studien werden anhand der unterschiedlichen zeitlichen Länge der Durchführung und des Studiendesigns unterschieden.

Es wird bei verschiedenen Versuchsanordnungen zwischen Short-Term-Bedrest (Dauer: bis 5 Tage), Medium-Term Bedrest (Dauer: 5 bis 60 Tage) und Long-Term Bedrest (Dauer: bis 90 Tage) unterschieden. Bei Messungen von Short- und Medium-Term Bedrest wird immer ein Crossover-Design gewählt, um die Auswirkungen der Einflussfaktoren zu minimieren. Das Crossover-Design ist so geplant, dass eine Hälfte der Probanden unter bestimmten Versuchsbedingungen A den Messungen unterzogen wird und die andere Hälfte unter variierten Versuchsbedingungen B. Anschließend werden die

Versuchsbedingungen getauscht und die Messungen an den Probanden wiederholt. So können die Auswirkungen von unerwünschten Einflussfaktoren statistisch herausgerechnet werden.

In dem hier vorliegenden Teil der Salty-Life 7-Studie wurde ein Medium-Term Bedrest durchgeführt. Er wurde gewählt, weil vor Beginn der Studie schon feststand, dass sich der Natrium-Haushalt des Körpers innerhalb von 2 Wochen Liegezeit verändern würde und eine längere Studiendauer diesbezüglich keine weiteren Ergebnisse gebracht hätte.

1.2.2 Head Down Tilt (HDT)-Bedrest

Die Kopftieflage ist ein Simulationsmodell für Schwerelosigkeit. Die Probanden liegen dabei in einem kopfwärts 6° nach unten geneigtem Bett. In dieser Körperlage kommt es zu einer Flüssigkeitsverschiebung in die obere Körperhälfte.



Abbildung 1: Proband in Kopftieflage in einem Winkel von -6° . Das gesamte Bett ist kopfwärts nach unten geneigt.

Ähnlich ist bei Astronauten durch die fehlende Erdanziehungskraft eine Flüssigkeitsverschiebung und Ödembildung im Kopf-Halsbereich zu beobachten, was als Puffy Face bezeichnet wird (Olabi et al., 2002).

1.3 Klinische Relevanz von Bedrest-Studien und langfristiger Immobilisation

Die Erforschung der Auswirkungen von Immobilisation ist für Patienten, die über längere Zeit immobilisiert sind (durch Krankheit, Alter etc.) von großer Bedeutung, da es wichtig ist, zu verstehen wie körperliche Regulationsmechanismen auf den Zustand des langen Liegens reagieren und mit welchen Therapie- und Präventionsmöglichkeiten man Folgeschäden vermeiden kann (Sorva et al., 1994)

Beispielsweise werden Therapien entwickelt, die es ermöglichen, Muskelmasse und -kraft während längerer Bettruhe zu erhalten und so die Mobilisation der Patienten und damit die Rehabilitation zu beschleunigen. So finden Entwicklungen aus der Weltraumforschung Anwendung in der therapeutischen Arbeit. Ein Beispiel für die klinische Anwendung ist das Muskeltraining mit dem „System Galileo“. Dabei handelt es sich um einen mit Vibrationsmechanismus ausgestatteten Kipptisch, der wechselnd auf verschiedene Muskelgruppen einwirkt und so den Muskel- und Knochenstoffwechsel anregt. Die Methode wurde im Rahmen der weltraummedizinischen Forschung in Köln entwickelt und erlangt durch klinische Anwendung Nutzen für bestimmte Patientengruppen (Semler et al., 2007; Kawanabe et al.; 2007).

Ein anderer Schwerpunkt der Erforschung der Auswirkungen langfristiger Immobilisation liegt in der Untersuchung, wie der Prozess des Calciumabbaus während des Liegens verhindert oder verringert werden kann. Von den Folgen sind vor allem ältere immobilisierte Patienten betroffen. Die Gefahr des Calciumabbaus und damit des Substanzverlustes in den Knochen ist vor allem die der drohenden Knochenbrüche bei Belastung nach langer Nichtbelastung (Schmitt et al., 2001).

Klinische Studien an bettlägerigen Patienten zeigten, dass der Ausgleich eines Vitamin D-Mangels durch Substitution mit Vitamin D und/ oder Calcium keine Erhöhung der Knochendichte bewirkt, solange nicht gleichzeitig ein adäquates körperliches Training durchgeführt wird (Sorva A, 1994).

Ähnlich verhält es sich bei längeren Aufenthalten in der Schwerelosigkeit. Selbst die tägliche prophylaktische Gabe von Vitamin D verhindert bei längeren Aufenthalten im Weltraum nicht den niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel im Serum nach der Rückkehr zur Erde (Heer, 2002; Smith et al., 2005).

Welche Rolle die Nährstoffversorgung während längerer Immobilisationsphasen spielt und wie man sie optimieren kann, ist eine weitere wichtige Fragestellung der Weltraumphysiologie und der klinischen Forschung. Fehl- und Mangelernährung betroffener Patienten sollen verhindert werden und durch adäquates körperliches Training kann die Prognose verbessert und die Mobilisierung der Patienten beschleunigt werden (Kawanabe et al., 2007).

Da sich durch Bedrest oder Immobilisation auch die Magenentleerung und die Durchblutung des Gastrointestinaltrakts verändern, muss bei bettlägerigen Patienten eine Veränderung der Bioverfügbarkeit, also das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der ein pharmakologischer Wirkstoff seinen Wirkort erreicht, beachtet werden. In einer Studie von Gandia et al. (2003) konnte eine höhere Plasmakonzentration und eine schnellere Anflutung nach Gabe von Paracetamol bei Probanden einer Bedrest-Studie beobachtet werden vermutlich aufgrund der gesteigerten Durchblutung des Gastrointestinaltrakts im Liegen.

1.3.1 Klinische Relevanz von erhöhter Kochsalzzufuhr

Die Auswirkungen erhöhter Kochsalzzufuhr zu untersuchen ist ebenfalls von klinischer Relevanz, da überhöhte Kochsalzzufuhr einen Risikofaktor für die in den Industrienationen weit verbreitete Erkrankung der kardiovaskulären Hypertonie darstellt (Bragulat et al., 2002).

Erhöhte Kochsalzzufuhr kann sich, vor allem im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren, negativ auf den Knochenaufbau auswirken und so bei Patienten

die Gefahr der Osteoporose vergrößern (Teucher et al., 2003; Cohen et al., 2000).

Eine dauerhaft erhöhte Kochsalzzufuhr bei Probanden von Bedrest-Studien führt nicht, wie man vermuten könnte, zu einer Vergrößerung des Extrazellulärvolumens und zu einer Zunahme des Wassergehaltes im Körper. Die Folge der Zufuhr hoher NaCl-Dosen ist eine Flüssigkeitsverschiebung vom Interstitium zum Intravasalraum (Heer et al., 2000) ohne eine Zunahme der Gesamtkörpermasse. Das NaCl lagert sich also nicht im Gewebe des Intrazellulärums ab, sondern führt zu einer Erhöhung des Plasmavolumens.

Die klinische Relevanz ergibt sich aus den Folgen: die Ausdehnung des Blutplasmas erhöht den intravaskulären Druck und begünstigt damit die arterielle Hypertonie. Dies erklärt die Empfehlung für Hypertonie-Patienten die Kochsalzzufuhr auf 5 - 6 Gramm pro Tag zu beschränken um eine zusätzliche Belastung des Herzens durch erhöhte Vorlast zu vermeiden und den Blutdruck zu senken (Melander et al., 2007).

Faktoren, die eine „Weltraum-Osteoporose“ begünstigen sind neben niedriger Energieaufnahme, niedrigem Calciumgehalt der Nahrung und niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln im Plasma auch hohe Kochsalzzufuhr (Heer, 2002). Der Zusammenhang zwischen hoher Kochsalzzufuhr und Calciurie mit negativen Auswirkungen auf die Knochensynthese ist auch in der Klinik bekannt, jedoch ist unklar, warum dieser Wirkzusammenhang bei einigen Menschen stärker zutage tritt und bei manchen weniger. Diese Zusammenhänge auch auf genetischer Ebene zu untersuchen, könnte zu Fortschritten bei der Behandlung der Volkskrankheit Osteoporose führen (Teucher et al., 2003).

1.3.2 Physiologische Wirkungen von Bedrest

Die Auswirkungen des Bedrests auf den menschlichen Körper äußern sich als weitgehende Ausschaltung der Wirkung des Eigengewichts des Körpers auf Wirbelsäule und Knochen. Durch das fehlende Eigengewicht und durch die Immobilisation werden Muskeln und Knochen kaum beansprucht, weshalb es zum Abbau von Muskel- und Knochenmasse kommt, ähnlich wie in der Schwerelosigkeit. Die tatsächliche oder simulierte Schwerelosigkeit wirkt sich

auch auf die Herz-Kreislauffunktion, beispielsweise den Barorezeptorreflex und die Orthostasetoleranz aus (Pavy-Le Traon et al., 2007).

Das gastrointestinale System unterliegt Veränderungen der Verdauungsgeschwindigkeit und die Probanden der Bedrest-Studien zeigen Symptome der Dyspepsie. Außerdem stellt sich der Metabolismus des Körpers durch die Inaktivität auf eine gesteigerte Energiespeicherung um (Blanc et al. 2000).

1.3.2.1 Physiologische Wirkungen von Bedrest auf kardiovaskuläre Prozesse

Eine Vielzahl von Regulationsmechanismen im menschlichen Organismus sorgen für eine adäquate Organ- und Gewebepfusion. Die kurzfristige Blutdruckregulation erfolgt reflektorisch über Dehnungsrezeptoren wie zum Beispiel die Barorezeptoren, die intrathorakal im Aortenbogen und extrathorakal im Karotissinus lokalisiert sind. Sie sind vor allem für zeitliche Änderungen des Dehnungszustandes empfindlich und nicht für den absoluten Dehnungszustand. Da bei dauernder körperlicher Inaktivität nicht mit einer zeitlichen Änderung des Dehnungszustandes gerechnet werden kann, werden weniger hemmende Einflüsse an den Sympathikus weitergeleitet. Der Sympathikus ist somit dauerinnerviert und der Tonus nimmt zu, während der Parasympathikustonus abfällt (Gaehtgens, 2003). Dies verursacht eine Konstriktion der peripheren Gefäße und gleichzeitig einen Anstieg des Ruhepulses (Fortrat et al., 2000). Die veränderte Regulierung der sympathischen Aktivierung der peripheren Gefäße (wie der Beinmuskulaturgefäße) kann ein Faktor dafür sein, dass bei Wiederaufnahme der aufrechten Körperhaltung eine orthostatische Intoleranz auftritt.

Fortrat wies die orthostatische Intoleranz mithilfe des Schellong-Tests (hier 10-minütiges Stehen nach 42 Tagen HDT-Bedrest) nach, auf welchen 4 der 7 Probanden mit Hypotension und Tachykardie reagierten. Die zugrunde liegenden komplexen Mechanismen sind noch nicht vollständig erforscht.

Das Fehlen des hydrostatischen Druckes während des Bedrests verändert zudem die Flüssigkeitsverteilung im Körper. Durch das Liegen muss der

Herzmuskel weniger Arbeit leisten, da er kaum Druckunterschiede zur Bewegung der Blutsäule überwinden muss. In Anpassung an die niedrigeren Anforderungen entsteht eine Atrophie des Herzmuskels. In einer Untersuchung des Herzens durch Perhonen et al. (2001) kam es zu einer Abnahme der Muskelmasse des linken Ventrikels von 15,6 % nach 12-wöchigem Bedrest. Ebenso konnte eine Verringerung des enddiastolischen Volumens um 14 % nach 2-wöchigem Bedrest beobachtet werden.

1.3.2.2 Physiologische Wirkungen von Bedrest auf gastrointestinale Prozesse

Wirkungen von Bedrest auf den Gastrointestinaltrakt äußern sich in Form von Übelkeit, Blähungen und abdominellen Schmerzen. Appetitverlust tritt meist zu Beginn des Bedrests auf, im Laufe der Zeit kommt es zu Gewichtsverlust. Zudem konnte in Elektrogastrogramm-Untersuchungen eine Bradygastrie gemessen werden, die sich im zeitlichen Verlauf des Bedrests verstärkte (Pei et al., 1997).

Zu der Frage, ob die Verdauung im Liegen beschleunigt oder verlangsamt abläuft, gibt es in der Literatur unterschiedliche Aussagen und Untersuchungsergebnisse. Doran et al. kamen 1998 zu dem Schluss, dass die Magenentleerung von festen Mahlzeiten im Sitzen wie in Linksseitenlage keinen unterschiedlichen zeitlichen Effekt aufweist. Bei der 2006 von Treier et al. durchgeführten Studie kam es zu ähnlichen Ergebnissen: Die Körperposition hat keinen signifikanten Einfluss auf die Magenmotorik und -entleerung, auf das postprandiale Magenvolumen und die Magenaktivität. Zu gegensätzlichen Ergebnissen gelangen Moore et al. (1988) und Asada et al. mit einer Untersuchung aus dem Jahr 1975. Sie bewiesen eine signifikant verlängerte Magenentleerungsdauer im Liegen. Zwar wurden all diese Untersuchungen auch im Liegen durchgeführt, jedoch nicht unter Langzeit-Bedrest-Bedingungen, weswegen die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Einen weiteren möglichen Einfluss auf den Appetit von Probanden von Bedrest-Studien untersuchten Platen et al. (2005). Sie fanden heraus, dass bei HDT-Bedrest vermehrt 5-Hydroxyindolessigsäure und Serotonin im Körper gebildet und ausgeschieden werden. Höhere Serotoninspiegel dämpfen das

Hungergefühl der Probanden, als Folge ist eine freiwillige negative Energiebilanz zu beobachten. Ein vergleichbarer Mechanismus bei Astronauten wird von den Autoren in Erwägung gezogen.

Die Auswirkungen auf den Energieverbrauch des Körpers bei Bedrest-Studien haben Blanc et al. im Jahr 2000 untersucht: Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Lipogenese und Kohlenhydrat-Speicherung bei männlichen Probanden gesteigert werden. Der Glucose-Plasmaspiegel und die Bioverfügbarkeit von Glucose blieben bei den Probanden unverändert. Der Glucosstoffwechsel ist somit keinen erkennbaren Veränderungen unterworfen, weshalb Blanc und Kollegen auf keine wesentlichen Veränderungen der gastrointestinalen Funktionen schließen.

1.3.2.3 Physiologische Wirkungen von Bedrest auf die Geschmackssensitivität

Die Auswirkungen von HDT-Bedrest wurden auch in Hinblick auf die Veränderung der Geschmackssensitivität untersucht. Rice et al. (1996) und Vickers et al. (2001) konnten weder einen Effekt auf die Geschmackswahrnehmung noch auf den Geruchssinn bei 6°-Kopftieflage feststellen. Kanda et al. (1993) verglichen HDT-Bedrest mit flachem Liegen und konnten dabei ebenfalls keinen Unterschied der Geschmackssensitivität messen. Zu gegensätzlichen Ergebnissen kamen Volozhin (1974) und Mester et al. (1988), die in ihrer Untersuchung eine Abnahme der Geschmacks- und/oder Geruchssensitivität nachweisen konnten.

Besonders wegen der unterschiedlichen Ergebnisse der Bedrest-Studien sind die Forschungsergebnisse aus der Weltraumforschung interessant: Astronauten nehmen in der Schwerelosigkeit nachweislich durchschnittlich mehr Salz zu sich als auf der Erde, da vermutlich die Geschmackssensitivität herabgesetzt ist und dies durch höhere Salzdosen kompensiert wird (Heer, 2002). Olabi et al. (2002) vermuten als Ursachen für die nachlassende Geschmackssensitivität im Weltraum die Flüssigkeitsverschiebung Richtung Kopfbereich mit Schwellung der Nasenschleimhäute. Zudem kommt es zur so genannten „Space sickness“. Sie äußert sich in Form von Übelkeit und Erbrechen, Schwindel und Schwitzen und könnte laut den Autoren auch eine

verminderte Geschmackssensitivität auslösen, ebenso wie Strahlenbelastung, Stress und weitere psychologische Einflussfaktoren.

1.4 Magenmotilität und Magenentleerung

Der Magen dient dem Körper als Speicher- und Transportorgan für Nahrung. Funktionell kann der Magen in einen distalen und einen proximalen Teil eingeteilt werden. Für die Magenmotilität und -entleerung sind die Funktionen der Wandspannung und Relaxation des Magens, wie auch die Funktion des Schrittmacherzentrums von Bedeutung.

Im **proximalen Magen**, zu dem Kardial- und proximaler Korpus gehören, wird unter dem Einfluss vagovagaler Reflexe eine gleichmäßige, tonische Wandspannung aufrechterhalten. Beim Schluckakt nimmt sie ab, dies wird als rezeptive Relaxation bezeichnet. Der distale Magen enthält ein Schrittmacherzentrum, das hoch oben an der großen Kurvatur gelegen ist. Dieses Schrittmacherzentrum bestimmt unter anderem die Magenentleerungsgeschwindigkeit.

Von dort gehen drei bis vier Mal pro Minute durch spontane Depolarisation der glatten Muskelzellen langsame Oszillationen aus, die sich als peristaltische Kontraktionen über Korpus und Antrum in Richtung Pylorus ausbreiten.

Ein weiterer Regulationmechanismus der Magenmotilität ist der Akkommodationsreflex zusammen mit den Dehnungssensoren des Magens. Dieser Akkommodationsreflex des proximalen Magens ist von der äußeren Nervenversorgung abhängig, wird aber von den dehnungssensiblen Sensoren in der Magenwand ausgelöst.

Die Aktivität des **distalen Magens** wird ebenfalls durch einen Dehnungsreflex ausgelöst, der von afferenten Vagusfasern abhängt, die auch für den Akkommodationsreflex zuständig sind. Umgekehrt hemmt eine Dehnung des Dünndarms die Aktivität des distalen Magens, dies wird als enterogastrischer Reflex bezeichnet. Der enterogastrische Reflex sorgt also bei einer Füllung des Dünndarms für eine vorübergehend langsamere Magenentleerung, um so die Magen-Darm-Tätigkeit aufeinander abzustimmen (Young et al., 2003).

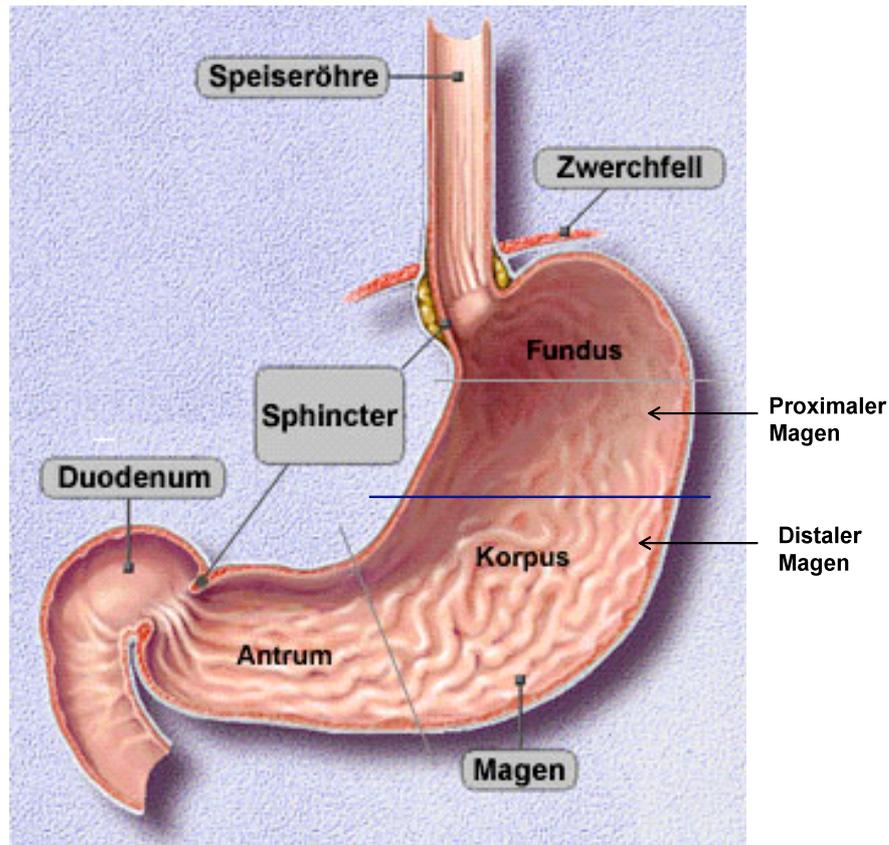


Abbildung 2: Die Anatomie des Magens. Die Unterteilungen in Fundus, Korpus und Antrum sind markiert. Im proximalen Magen erhalten vagovagale Reflexe die Wandspannung aufrecht, im distalen Magen erhöht ein Dehnungsreflex die Aktivität. Im Duodenum prüfen Chemosensoren die Zusammensetzung der Nahrung und regulieren so die Magenentleerung.

Auch der Dünndarm spielt somit eine Rolle bei der Regulation der Magenmotilität: dort wird der Speisebrei durch Chemosensoren auf seine Zusammensetzung untersucht. Die zeitliche Magenentleerung richtet sich nach der Zusammensetzung des Speisebreis. Gesteuert wird sie durch die Häufigkeit der Kontraktionswellen im Magen und der Öffnung des Magensphinkters, dem Pylorus. Der Pylorus ist ein kräftiger, ringförmiger Muskel, der normalerweise kontrahiert ist. Breitet sich eine Kontraktionswelle vom distalen Magen Richtung Pylorus aus, öffnet sich dieser synchron und verengt sich sogleich wieder, so dass nur Chymus und kleine Nahrungsbestandteile durch den Pylorus in den Dünndarm gelangen. Die Geschwindigkeit der Magenentleerung hängt also von der Frequenz ab, mit der der Pylorus Chymus Richtung Dünndarm passieren lässt.

Reize für längere Intervalle des Pylorusschlusses sind ein Absinken des pH-Werts ($\text{pH} < 4$) und ein Anstieg der Osmolalität und des Gehaltes an freien Fettsäuren des duodenalen Speisebreis (Welch et al., 1988). Es kommt zu

sekretionshemmenden Rückkopplungsmechanismen und zur Freisetzung von Sekretin sowie Hemmung der HCl-Sekretion, wodurch die Magenentleerung verlangsamt wird. Die Reizantwort an den Magen wird von Hormonen wie Gastrin, Cholecystokinin, Sekretin, Glukagon und GIP (Glucose-depending insulin-releasing Peptide) vermittelt. Sie bewirken eine Kontraktion des Pylorus und gleichzeitig eine Erschlaffung des proximalen Magens. Dies verzögert die Magenentleerung. Sekretin, Glukagon und GIP sollen dafür zuständig sein, die Kontraktionskraft des distalen Magens herabzusetzen.

Hormone, die die Magenentleerung beschleunigen sind Motilin, welches bewirkt, dass der Pylorus erschlafft und sich der Magen schneller leert. Gastrin steigert die Kraft der Kontraktionswellen im distalen Magen und erhöht die Frequenz der langsamen Potenzialwellen.

Das Hormon Motilin steuert zudem den Migrating motor complex (MMC), also die interdigestive motorische Aktivität, die 4-5 Stunden nach Aufnahme von Nahrung auftritt. Die Frequenz der MMC-Zyklen korreliert mit der Plasmakonzentration des Hormons Motilin. Die Funktion des MMC besteht in einer „Aufräumfunktion“ des Magens und Darms, es werden größere Nahrungsbestandteile und unverdauliche Reste abtransportiert.

Die Magentransitzeit besitzt eine große intra- und interindividuelle Variabilität. Zudem gibt es eine Reihe von Einflussfaktoren, die sich auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung auswirken. Sie wird beispielsweise von der Temperatur der aufgenommenen Nahrung beeinflusst. So wird die Frequenz der Magenkontraktionen bei 4 Grad Celsius kalten Mahlzeiten wesentlich höher als im Vergleich zu 37 bzw. 55 Grad Celsius warmen Mahlzeiten (Verhagen et al., 1998).

Nährstoffzusammensetzung, Kaloriengehalt (Calbet, McLean, 1997), Volumen (Hunt et al., 1985), Dichte, Osmolarität, und Viskosität der Nahrung haben ebenso wie Blutzuckerspiegel, Elektrolythaushalt, Körperposition und körperliche Aktivität Einfluss auf die Magenentleerung (Marzio et al., 1991).

1.4.1 Methoden zur Messung der Magenentleerung

Es stehen eine Reihe verschiedener Methoden zur Messung der Magenentleerung zur Verfügung. Sie kann direkt durch Bildgebung wie der

Szintigraphie, Kernspintomographie und Sonographie quantifiziert werden oder indirekt, indem die Resorption von Tracern wie die der ^{13}C -Oktansäure oder von Paracetamol bestimmt wird.

1.4.1.1 Szintigraphie

Als Goldstandard zur Messung der Magenentleerung gilt die Szintigraphie, weil sie eine exakte und gut vergleichbare Messmethode ist (Tothill et al., 1978; Ehrenpreis et al., 1996). Mittels einer Gammakamera wird der gastrointestinale Transport von der mit $^{99\text{m}}\text{T}$ Technetium markierten Testmahlzeit verfolgt. Durch die Restmenge der sich im Magen befindlichen Testmahlzeit kann die Magenentleerungsgeschwindigkeit quantifiziert werden.

1.4.1.2 ^{13}C -Atemtest

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest ist eine Methode zur indirekten Bestimmung der Magenentleerungsgeschwindigkeit, der 1993 in der heute angewandten Form von Ghooos und seinen Mitarbeitern entwickelt wurde (Ghooos et al., 1993). Bei dem Messprinzip macht man sich zunutze, dass man den Anteil von Kohlenstoffisotopen in Raumluft im Vergleich zum Anteil in der Atemluft nach Verabreichung der Testmahlzeit messen kann.

Korrelationsstudien zum Vergleich von Szintigraphie und ^{13}C -Atemtest zeigten, unter Berücksichtigung einer relativ konstanten zeitlichen Verschiebung, eine gute Übereinstimmung der beiden Testverfahren (Schommartz, 2002).

Beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest werden den Probanden in Verbindung mit einer standardisierten Testmahlzeit ^{13}C -Oktansäure-Moleküle verabreicht. Dabei handelt es sich um stabile Kohlenstoffisotope, die normalerweise im Körper nur in äußerst geringer Menge vorhanden sind. Vom Magen gelangen sie in den Dünndarm, wo die ^{13}C -Oktansäure von den Epithelzellen des Dünndarms resorbiert und in der Leber zu $^{13}\text{CO}_2$ abgebaut wird. Von der Leber gelangen die $^{13}\text{CO}_2$ -Moleküle über den Blutkreislauf in die Lunge, wo sie abgeatmet werden. Da der menschliche Körper natürlicherweise einen Kohlenstoffanteil von 1,01 % ^{13}C enthält, führt der ^{13}C -Tracer zu einer Änderung dieser natürlichen Ausgangsgröße. Diese Änderung des ^{13}C -Gehaltes kann

messtechnisch mittels des nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarotspektrometers (IRIS) erfasst werden (Braden et al., 1996).

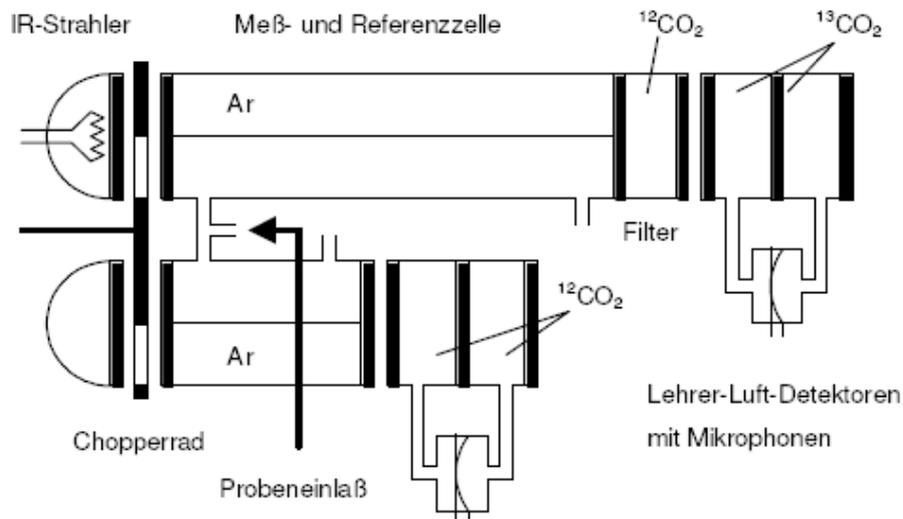


Abbildung 3: Funktionsskizze des nicht-dispersiven Infrarotspektrometers, mit dem die Analyse der Atemproben erfolgt, indem das Isotopenverhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ gemessen wird (Abbildung aus Schommartz, 2002).

Das Prinzip des nichtdispersiven Infrarotspektrometers ist, dass das Isotopenverhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ für die infrarotspektrometrische Bestimmung genutzt wird. Dabei werden die quantenmechanischen Rotations- und Schwingungszustände des CO_2 -Moleküls durch die unterschiedliche Masse des C-Atoms beeinflusst. Zur Anregung eines schweren Moleküls wird eine größere Menge Energie benötigt, entsprechend wird elektromagnetische Strahlung kleinerer Wellenlänge absorbiert. Bei der nichtdispersiven Infrarotspektrometrie werden die unterschiedlichen Absorptionslinien durch die spezifische Absorption des Empfängermaterials erreicht und mithilfe monochromatischen Lichtquellen oder wellenlängenselektiven Prismen gemessen.

Die Messung erfolgt, indem bei geöffnetem Strahlengang die mit Gas gefüllte Detektorzelle erwärmt wird, es kommt zu einem Druckanstieg in der Zelle. Die daraus resultierenden Druckschwankungen werden in elektrische Signale umgewandelt, deren Amplituden proportional zur absorbierten Lichtintensität sind. Die unterschiedliche Masse der ^{13}C -Moleküle führt also letztlich zu einer unterschiedlichen Energiefreisetzung, die gemessen werden kann. Mit dieser

Methode kann der Anteil von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ in der Atemprobe ermittelt werden.

Die ^{13}C -Kohlenstoffisotope dienen als Marker für die Geschwindigkeit, mit der die Nahrung den Magen passiert hat. Bei diesem Prozess wird vorausgesetzt, dass die Magenentleerung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, während die anderen Stoffwechsel- und Transportprozesse wie gastrointestinale Resorption, hepatische Metabolisierung und pulmonale Exkretion bei allen Individuen einen recht ähnlichen zeitlichen Verlauf haben (Metges & Wolfram, 1991). Basierend auf dieser Annahme kann der $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt der Exhalationsluft zur Beurteilung der Magenentleerung herangezogen werden.

Ein Vorteil des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests ist, dass er für den Patienten kaum belastend ist und somit auch in kurzen Abständen (von ca. 3-4 Tagen) wiederholt werden kann. Zudem wird eine bessere Vergleichbarkeit erreicht, als bei der Messung der Magenentleerung mittels Sonographie. Die Strahlenbelastung, wie sie bei der Szintigraphie vorhanden ist, entfällt ebenfalls.

Nachteile sind zum einen die lange Testdauer, zum anderen dass es sich um eine indirekte Messmethode handelt, die aufgrund der Magenentleerungskinetik und dem darauf folgenden Transport und Absorptionsstoffwechsel deutlich verzögerte Werte für die Entleerungsparameter liefert. Dies beeinflusst die Genauigkeit des Tests im Vergleich zur Szintigraphie (Keller et al., 2005), kann aber mittels Anwendung der Regressionsanalyse in der Berechnung an die Szintigraphie angeglichen werden.

Zu beachten sind auch ungewollte Störeinflüsse, wie die Aufnahme von Maisstärke, die natürlicherweise ^{13}C enthält. Dies führt zu einem Anstieg des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehaltes in der Atemluft und so zu verfälschten Testergebnissen.

1.4.2 Einfluss der Körperposition auf die Magenentleerung

Die Körperposition hat vermutlich einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung (ME). Verschiedene Studien belegen eine Verzögerung der Magenentleerung im Liegen, wie beispielsweise die Untersuchung von Asada

et al. 1975, die ergab, dass es nach der Verabreichung fester Nahrung in Rückenlage zu einer Verlangsamung der Magenentleerung im Vergleich zu der Entleerung in sitzender Körperposition kam. Diese Beobachtung konnte bei Menschen jeden Lebensalters nachgewiesen werden. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Moore et al. (1998), die den Probanden eine mit Technetium markierte feste Testmahlzeit verabreichten und die Magenentleerung mittels Szintigraphie in verschiedenen Körperpositionen maßen. Im Vergleich zu allen anderen Körperpositionen (Sitzend, Stehend) war die Magenentleerung im Liegen am langsamsten. Auch Spiegel et al. (2000) konnten diesen Effekt der verzögerten ME nachweisen. Die Magenentleerungsdauer war in Rückenlage verlängert, was sich im Anstieg der gemessenen Halbwertszeit $t_{1/2}$ (Zeitpunkt nachdem die Hälfte der aufgenommenen Nahrung aus dem Magen entleert ist) zeigte. Daraus folgerten Spiegel und Kollegen, dass es insgesamt zu einer verzögerten ME der Testpersonen in Rückenlage im Vergleich zur sitzenden Position kam.

Keinen Einfluss der Körperposition auf die Magenentleerung nach Aufnahme fester Nahrung wiesen Doran et al. (1998) in ihrer Studie nach. Es konnte lediglich ein kleiner Effekt auf die intragastrische Nahrungsverteilung festgestellt werden. Insgesamt war die ME in sitzender Position und Linksseitenlage nahezu identisch. Die Messungen erfolgten mittels Szintigraphie. Zu gleichen Ergebnissen gelangten Jones et al. (2006), die die Magenentleerung nach Aufnahme einer flüssigen, kalorienreichen Testmahlzeit im Sitzen und im Liegen szintigraphisch maßen. Es konnte kein Effekt auf die Geschwindigkeit der ME bei Variation der Körperposition festgestellt werden.

Treier et al. (2006) verglichen die ME in sitzender Position mit der in Rechtsseitenlage und benutzten zur Quantifizierung die Magnetresonanztomographie. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der im Magen verbliebenen Nahrungsmenge nach 90 Minuten: in liegender Position verlief die Magenentleerung beschleunigt, es befand sich prozentual weniger Nahrung im Magen im Vergleich zum Nahrungsvolumen der sitzenden Testpersonen. Da die Magenaktivität (mittlere Frequenz der Peristaltik) bei beiden Körperpositionen ähnlich war, schließen Treier und Kollegen daraus, dass der Hauptantrieb der ME nicht die Peristaltik des Magens, sondern vielmehr der gastrointestinale Druck ist.

In einer Longterm-Bedrest Studie von Gandia et al. (2003) wurde 1 Gramm Paracetamol als Tracer zur Messung der Magenentleerung verwendet, dessen Konzentration im Plasma und Speichel der Probanden am 1. und 80. Tag der Bedrest-Studie gemessen wurde. Dabei wurde eine Zunahme von C_{\max} (maximale Plasmakonzentration) der Paracetamolkonzentration im Blut nach 80 Tagen Bedrest festgestellt und eine Abnahme von t_{\max} (also der Zeit, nachdem die höchste Plasmakonzentration des Medikaments gemessen wird) am 80. Tag des HDT-Bedrests. Daraus folgern die Autoren eine schnellere Tracer-Aufnahme, welche das Resultat einer schnelleren Magenentleerung und verstärkten Durchblutung des Gastrointestinaltrakts während des HDT-Bedrests sein könnte.

In den beschriebenen Studien wurden verschiedene Messmethoden und unterschiedlich zusammengesetzte Testmahlzeiten benutzt, was vermutlich ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist. Deswegen ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt und es muss letztendlich weiter diskutiert und unter genau kontrollierten Bedingungen untersucht werden, welchen Einfluss die Körperposition grundsätzlich auf die Magenentleerung des Menschen hat.

1.4.3 Einfluss der Nahrungszusammensetzung auf die Magenentleerung

Verschiedene Nahrungsbestandteile, wie beispielsweise Fette und Ballaststoffe haben einen Einfluss auf die Magenentleerung. Erreicht fettreicher Chymus den Dünndarm, führt dies zu einem hormonalen Rückkopplungsmechanismus, der den Verschluss des Magensphinkters und eine Herabsetzung des Tonus der Magenwand zur Folge hat. Gleichzeitig kommt es zur Verminderung der HCl-Produktion, was zur Verlangsamung der Magenentleerung führt (Young et al., 2003).

Um diesen Zusammenhang von HCl auf die Magenentleerungs-Regulierung genauer zu untersuchen, haben Lin et al. (1990) die lokale Wirkung von HCl auf die Magenentleerung getestet. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Zunahme der HCl-Konzentration im proximalen Dünndarm, die mit Absinken des pH-Werts einhergeht zu einer zunehmenden Hemmung der Magenentleerung führt.

Ein hoher Ballaststoffgehalt in fester Nahrung induziert ebenfalls eine längere Magentransitzeit und umgekehrt ist die ME beschleunigt, wenn in der aufgenommenen Nahrung wenig Ballaststoffe bei gleichem Kaloriengehalt enthalten sind (Benini et al., 1995).

Eine Untersuchung von Hinninghofen et al. aus dem Jahr 2006 zeigte, dass die Aufnahme von ballaststoffreicher Nahrung während Langstreckenflügen bei einer Flughöhe von 2500 Metern zu einer verzögerten Halbwertszeit der Magenentleerung und Dyspepsie-Symptomen führt. Bei ballaststoffarmer Nahrung und gleicher Flughöhe trat dieser Effekt nicht auf.

Im Tierexperiment von Flanagan et al. (1989) wurde Ratten nach Verabreichung einer Mahlzeit eine hypertone NaCl-Lösung gegeben. Es konnte festgestellt werden, dass dies sowohl die weitere Nahrungsaufnahme wie auch die Magenmotilität für mindestens 30 Minuten hemmt. Um die hemmenden Einflüsse von CCK und der Magendehnung auszuschalten, wurde vorher das Neurotoxin Capsaicin verabreicht. Flanagan et al. sehen darin die Hypothese bestätigt, dass die Regulierung der Nahrungsaufnahme unter anderem im Hypothalamus stattfindet und über Oxytocin-Ausschüttung der Hypophyse reguliert wird. Hypertone NaCl-Lösung hemmt folglich die Magenentleerung.

1.4.4 Einfluss von Ruhe und Stress auf die Magenentleerung

Sympathikus und Parasympathikus wirken modulierend auf die Aktivität des Gastrointestinaltrakts. Die präganglionären parasympathischen Fasern, die für den Verdauungstrakt zuständig sind, stammen zum Großteil aus dem N. vagus, die Nn. pelvici aus dem Sakralmark. Der Parasympathikus wirkt verdauungsfördernd indem er die Motilität in der Longitudinal- und Zirkulärmuskulatur der Darmwand erhöht und die Sphinkteren erschlaffen lässt, wodurch es zu einem Transport vom Chymus in das Duodenum kommt. Dieser Vorgang läuft bei körperlicher Ruhe ab.

Die sympathischen Fasern stammen aus dem Ganglion coeliacum und Ganglion mesentericum und sind über die Nn. splanchnici mit dem ZNS verbunden. Bei einer Fight- and Flight-Reaktion des Körpers, also in

Stresssituationen, wird der Sympathikus aktiviert. Für den Gastrointestinaltrakt hat dies überwiegend hemmende Konsequenzen. Die Magen-Darm-Motilität nimmt ab, es kommt zur Kontraktion der abdominalen Blutgefäße, die Sphinkteren kontrahieren sich. Stress und eine daraus resultierende Sympathikus-Aktivierung haben also einen negativen Einfluss auf die Magenentleerung. Diese Zusammenhänge lassen sich mit Humanexperimenten belegen, indem Probanden verschiedenen physischen Stresslevels ausgesetzt werden und anschließend ein Testgetränk einnehmen. Die Magenentleerung ist bei starkem Stress verzögert, leichte körperliche Belastung fördert hingegen den Verdauungsprozess (Marzio et al., 1991).

1.4.5 Einfluss von Hormonen auf die Magenentleerung

Gastrin stimuliert die HCl-Sekretion der Belegzellen der Magendrüsen und wirkt auf die Muskulatur des Magenansatzes, was die Kraft und Frequenz der Magenperistaltik erhöht. Zudem wirkt es wachstumsfördernd auf die Epithelien von Magen und Duodenum, was die Erhaltung der Mukosa sicherstellt.

CCK (Cholezystokinin) stimuliert in den Azinuszellen des Pankreas die Sekretion von Verdauungsenzymen und moduliert die sekretionsfördernde Wirkung der cholinergen Nervenendigungen des Parasympathikus. Es bewirkt außerdem eine Senkung der HCl-Freisetzung und sendet dem Körper „Sättigungs-Signale“ nach Nahrungsaufnahme.

Sekretin wird freigesetzt, wenn saurer Chymus das Duodenum erreicht. Es bewirkt in den Pankreasgängen die Bildung eines bikarbonatreichen, alkalischen Sekrets, es fördert den Gallenfluss und die Alkalisierung der Galle und es hemmt die Salz- und Wasserretention in der Galle. Sekretin ist außerdem für eine Hemmung der Aktivität der Magenmuskulatur und so für die Verlangsamung der Magenentleerung zuständig. Gleichzeitig hemmt es die Säuresekretion.

GIP (Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide) wird durch die Anwesenheit von Glukose, Fett oder Aminosäuren im Darm ausgeschüttet. Es fördert die Insulin-Freisetzung aus den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas, senkt die HCl-Sekretion und hemmt die Magenmotilität.

Histamin bindet an die H₂-Rezeptoren der Beleg- und Hauptzellen und löst dort die Sekretion von HCl und Pepsinogen aus.

Motilin wird durch einen niedrigen pH-Wert, Fettsäuren und Gallensäuren im Duodenum und niedrigem Somatostatin freigesetzt und bewirkt eine Zunahme der interdigestiven Motilität und Magenentleerung.

1.4.6 Weitere Einflüsse auf die Magenentleerung

In einer Studie über dyspeptische Symptome bei Mitarbeitern von Fluggesellschaften wurden deren gastrointestinale Beschwerden während Langstreckenflügen untersucht. Ähnlich wie bei Weltraumexpeditionen kommt es zu einer Veränderung des Umgebungsdruckes auf den Körper und zu Änderungen des circadianen Rhythmus und der Ernährungsgewohnheiten aus denen dyspeptische Symptome entstehen können (Enck et al., 1995). Der Umgebungsdruck ist somit vermutlich ein weiterer Einflussfaktor, der sich auf die Funktion des Gastrointestinaltrakts und die Magenentleerung auswirkt.

Bei HDT-Bedrest-Studien liegt zwar keine Änderung des Umgebungsdruckes vor, jedoch verursacht die Kopftieflage veränderte Druckverhältnisse im Abdomen, da die darüber liegenden Organe nicht auf den Gastrointestinaltrakt drücken. Möglicherweise hat dies auch einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung.

2 Methodik

2.1 Probanden, Messmethoden, Geräte, AMSAN

2.1.1 Probanden

Für die SaltyLife7-Studie wurden 8 männliche, gesunde Testpersonen (Alter 26.12 ± 3.94 Jahre, Gewicht $79.2 \text{ kg} \pm 4.1 \text{ kg}$, Größe $180 \text{ cm} \pm 2.9 \text{ cm}$, BMI 24.3 ± 1.1) untersucht.

Für die Probanden galten folgende Ausschlusskriterien: Drogen-, Alkohol-, Nikotin- oder Medikamentenabhängigkeit, Adipositas, Hyperlipidämie, Nierenerkrankung, Thromboseneigung und Diabetes mellitus. Sie durften in den letzten 30 Tagen an keiner anderen klinischen Studie teilgenommen haben.

Alle Teilnehmer wurden über die Studie aufgeklärt und waren mit den Bedingungen einverstanden.

Der Prüfplan der Salty-Life7-Studie stand in Übereinstimmung mit der Helsinki Deklaration und wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein geprüft und genehmigt.

Die Zuordnung zu den Versuchsbedingungen erfolgte, indem die Probanden in der Reihenfolge, in der sie am ersten Versuchstag im Untersuchungslabor des AMSAN erschienen, mit den Buchstaben A bis H codiert wurden.

2.1.2 Messung der Magenentleerung

2.1.2.1 Tracer

Die ^{13}C -Oktansäure ist eine mittelkettige Fettsäure, die ein stabiles, strahlungsfreies Kohlenstoffisotop enthält. Es macht natürlicherweise ca. 1,11 % aller physiologisch vorkommenden Kohlenstoffatome aus. Der Vorteil der Oktansäure ist, dass sie sich gut an feste Nahrungsbestandteile bindet und somit für Versuche der Magenentleerungszeit mit fester Nahrung geeignet ist (Ghoos et al 1994).

2.1.2.2 Testmahlzeit

Die Testmahlzeit bestand aus einem Spiegelei, das mit 100µl ^{13}C -Oktansäure ($1\text{-}^{13}\text{C}$, 99 %, Euriso- Top GmbH, Saarbrücken) markiert wurde. Dafür wurde die Oktansäure dem Eigelb zugefügt, mit dem sie sich verband. Das Eigelb wurde mit der Oktansäure verquirlt und anschließend gestockt, dann wurde das Eiweiß hinzugefügt und beides noch einmal zusammen zu einem Spiegelei gestockt (siehe Abbildung 4).

Das Ei wurde mit 10 Gramm Butter und einer Scheibe Weißbrot (entspricht 60 Gramm) und 250 ml Apfelsaft gereicht. Die Mahlzeit hatte einen Energiewert von 420 kcal.



Abbildung 4: Die Testmahlzeit, bestehend aus 250ml Apfelsaft, einer Scheibe Weißbrot, 10 Gramm Butter, einem Spiegelei und 100µl ^{13}C -Oktansäure.

Die Zubereitung der Testmahlzeiten erfolgte durch die Ökotrophologinnen, die in der Küche der AMSAN individuell für jeden Probanden die Mahlzeiten mit dem vorgegebenen Salz- und Nährstoffgehalt zubereiteten. Sämtliche Bestandteile wurden genau abgewogen (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Ökotrophologin in der Küche der AMSAN bei der Zubereitung einer Mahlzeit für die Probanden. Die Nährstoffzufuhr der Probanden war während der gesamten Dauer des Experiments standardisiert, genau abgewogen und wurde strikt kontrolliert.

2.1.3 Besonderheiten der AMSAN

Eine Besonderheit dieser Studie ist die exakte Studienplanung und äußerst genaue Durchführung und Überwachung. Die besondere Örtlichkeit der Arbeitsmedizinischen Simulationsanlage im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt ermöglichte exzellente, genauestens kontrollierte Studienbedingungen. Alle Studienteilnehmer unterlagen während der Studie denselben Umweltbedingungen. Störeinflüsse wie unterschiedliche Ernährungsweise oder Gewohnheiten, körperliche Aktivität und Umgebungstemperatur wurden so auf ein Minimum reduziert. Die Teilnehmer waren ohne Unterbrechung während des gesamten Zeitraums unter Beobachtung und Betreuung der Mitarbeiter der SL-7-Studie und des DLR.

2.1.4 Geräte

Die Atemgasuntersuchungen wurden mit dem Infrarot Isotopen Analysator IRIS (Wagner Analysen GmbH, Bremen) durchgeführt.



Abbildung 6: Das IRIS Infrarotspektrometer, mit dem die Atemgasanalysen durchgeführt wurden.

Diese Methode wird nicht-dispersive Infrarotspektroskopie genannt, weil dabei eine breitbandige Lichtquelle und ein akustooptischer Detektor genutzt werden, der nur auf die Wellenlänge anspricht, bei denen das zu messende Gas absorbiert. Dabei wird der Unterschied zwischen der Absorption des einstrahlenden Lichts in einer Referenzgaszelle zur der in der Messgaszelle bestimmt, um die Konzentration des zu messenden Gases zu ermitteln. Im Falle des ^{13}C -Atemtests beruht die nicht-dispersive IR-Spektroskopie von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ darauf, dass die Absorptionsspektren beider Moleküle fast vollständig getrennt sind und es kaum Interferenzen gibt. So kann durch die Bestimmung des Verhältnisses von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ mit dem IRIS-Gerät die Magenentleerung im zeitlichen Verlauf indirekt bestimmt werden. Das Prinzip der nicht-dispersiven Infrarotspektroskopie ist in Abb. 3 und in Kapitel 1.3.1.2 ausführlicher dargestellt.

2.1.5 PC und Software

Die Auswertung der Magenentleerungszeiten erfolgte durch den Infrarot-Isotopen Analysator IRIS.

Die Kennwerte der Magenentleerung, also Halbwertszeit $t_{1/2}$ und Latenzphase t_{lag} wurden berechnet unter Verwendung von Microsoft Excel.

Die statistischen Analysen und Grafiken wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 13.00 für Windows durchgeführt.

2.2 Studienaufbau und Studienablauf

Die Salty-Life7-Studie „Natriumspeicherung im Organismus bei variierender Kochsalzzufuhr in Kopftieflage“ wurde am Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Köln durchgeführt. Die Messungen an den Probanden fanden im September 2005 und im März 2006 für jeweils 21 Tage statt. Es handelte sich bei der Studie um eine metabolische Bilanzstudie, bei der sämtliche Stoffe, die den Versuchspersonen zugeführt wurden, genau erfasst wurden und ebenso wurden alle ausgeschiedenen Stoffe (Urin, Fäzes) gesammelt und auf bestimmte Parameter wie Hormone und Elektrolyte, Natrium, Kalium, Calcium und den Säure-Basenhaushalt untersucht.

In Bezug zum Studienaufbau und -ablauf der Salty-Life7-Studie ist von besonderer Bedeutung, dass es sich um eine exakt geplante Studie handelte, die eine lange Vorlaufzeit und einen sehr hohen Personal- und Kostenaufwand hatte und die streng kontrolliert und dokumentiert wurde. So konnten Störeinflüsse (hinsichtlich Gewohnheiten der Probanden, Ernährung, Aktivität, klimatische Unterschiede), die gerade bei Humanstudien schwer zu erfassen sind, die nicht in Laboren oder Forschungseinrichtungen stattfinden, bestmöglich ausgeschaltet werden. Eine Vorstellung von dem nahezu minutiös geplanten Tagesablauf vermittelt der im Anhang einzusehende Tagesplan.

Für die Studie wurden 8 Probanden für jeweils 21 Tage stationär in der Arbeitsmedizinischen Simulationsanlage (AMSAN) des DLR aufgenommen. Die AMSAN ist eine Vielzweckforschungseinrichtung der Luft- und

Raumfahrtmedizin. Die 300 m² große Anlage kann unter kontrollierten Umweltbedingungen betrieben werden. Die Räume sind schallgeschützt, klimatisiert und werden ausschließlich künstlich beleuchtet. So sind alle Probanden den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt. In der AMSAN können 8 Probanden gleichzeitig untersucht werden, wobei jeder der Probanden ein eigenes Schlafzimmer hat, zudem gibt es mehrere Badezimmer, ein Wohn- und Esszimmer und eine Küche für die Zubereitung der Mahlzeiten für die Probanden (siehe Abbildung 7).

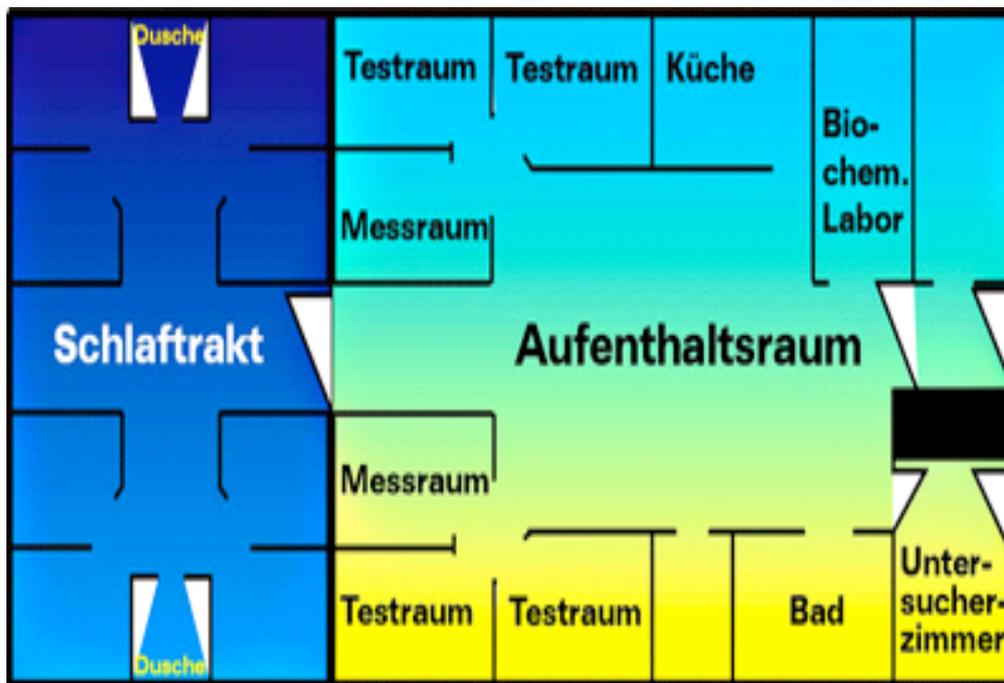


Abbildung 7: Übersicht über die Räume der Arbeitsmedizinischen Simulationsanlage (AMSAN) des DLR in Köln (der Homepage des DLR entnommen).



Abbildung 8: Probanden im Esszimmer der AMSAN während der Adaptationsphase.



Abbildung 9: Proband in seinem Zimmer beim Verzehr einer Mahlzeit im Liegen während der Interventionsphase.

Die Probanden verbrachten nach einer 3-tägigen Eingewöhnungsphase 14 Tage in Bettruhe in 6°-Kopftieflage. In der Adaptationsphase bekamen die Probanden Mahlzeiten, die einen normalen Salzgehalt enthielten (200 mmol/ Tag, entspricht

11.6 Gramm Kochsalz). Während der Interventionsphase erhielten die Probanden unter der Versuchsbedingung 1 zusammen mit der täglichen Nahrung eine niedrige Salzzufuhr (NS: 50 mmol/Tag, entspricht 2.9 Gramm Kochsalz) und unter der Versuchsbedingung 2 eine hohe Salzzufuhr (HS: 550 mmol/Tag, entspricht 31,6 Gramm Kochsalz).

Die Messungen der Magenentleerung erfolgten in der Adaptationsphase zweimal pro Proband zur Erfassung der Basalwerte. In der Interventionsphase wurde je einmal pro Proband bei salzarmer Ernährung und einmal bei salzreicher Ernährung die Magenentleerungsgeschwindigkeit gemessen.

Table 1: Versuchsanordnung der SL7-Studie. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Phasen der Studie bei dem jeweils die Hälfte der Probanden zu einem Messzeitpunkt der Versuchsbedingung 1 „hohe Kochsalzzufuhr“ und die andere Hälfte der Versuchsbedingung 2 „niedrige Kochsalzzufuhr“ zugeordnet waren.

Probanden	Versuchs-Bedingung	Adaptations-Phase	Interventions-Phase	Erholungs-Phase
1. Messzeitpunkt: B, D, F, H 2. Messzeitpunkt A, C, E, G	1	Normale körperliche Aktivität + Normale Kochsalzzufuhr 200mmol/Tag) für 4 Tage	Betruhe + Niedrige Kochsalzzufuhr (NS: 50mmol/Tag) für 14 Tage	Normale körperliche Aktivität + Normale Kochsalzzufuhr 200mmol/Tag) für 3 Tage
1. Messzeitpunkt A, C, E, G 2. Messzeitpunkt B, D, F, H	2	Normale körperliche Aktivität + Normale Kochsalzzufuhr 200mmol/Tag) für 4 Tage	Betruhe + Hohe Kochsalzzufuhr (HS: 550mmol/Tag) für 14 Tage	Normale körperliche Aktivität + Normale Kochsalzzufuhr 200mmol/Tag) für 3 Tage

Während der SL7-Studie wurden täglich zahlreiche Tests und Messungen an den Probanden durchgeführt (Übersicht im Anhang; Tagesplan): Es wurden die Hormone des Natrium- und Wasserhaushaltes, Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes, Parameter des Muskel- und Knochenstoffwechsels, Energieumsatz, psycho- neuro- gastrointestinale Parameter und

Veränderungen im kardiovaskulären System gemessen. Die Veränderung des Geruchs- und Geschmackssinns wurden untersucht. Es wurde eine Hautbiopsie entnommen, um zu untersuchen welche Rolle die Haut als osmotisch inaktives Na-Speicherorgan spielt. Zudem sollte die Bestimmung des Plasmavolumens, des intrazellulären und des extrazellulären Volumens Aufschluss über die Flüssigkeitsverschiebungen während der Bettruhephase geben.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen sollen der Beantwortung der Fragen dienen, inwieweit Bettruhe und Kochsalzdosis einen Einfluss auf gastrointestinale Parameter wie die Magenentleerungsgeschwindigkeit des Menschen haben. Eine hohe NaCl-Zufuhr könnte den pH-Wert im Magen absenken. Dadurch könnte der enterogastrische Reflex im Duodenum verstärkt ausgelöst werden, der eine Verlangsamung der Magenentleerung bewirkt.

Weitere Ziele dieser Studie, die hier allerdings nicht berichtet werden, waren herauszufinden, ob eine erhöhte NaCl-Zufuhr unter simulierter Schwerelosigkeit bzw. bei Bettruhe zu einer osmotisch inaktiven Natriumspeicherung führt und ob eine hohe NaCl-Zufuhr im Vergleich zu einer niedrigen NaCl-Zufuhr den immobilisationsbedingeten Knochenabbau durch Erzeugung einer milden metabolischen Azidose verstärkt.

Außerdem sollte untersucht werden, ob die Höhe der NaCl-Zufuhr die Effekte einer 14-tägigen Bettruhe auf das Herz-Kreislaufsystem mit Beeinträchtigungen der Orthostasetoleranz und der Empfindlichkeit des Barorezeptorreflexes und den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Es sollte nach Veränderungen im Ruhe- und postprandialen Energieumsatz gesucht werden, die eine Beziehung zur unterschiedlichen NaCl-Zufuhr haben könnten.

2.3 Durchführung der Atemtests

Die Probanden gaben am Morgen des 3. und 11. Versuchstages zwischen 8:30 Uhr und 8:45 Uhr in nüchternem Zustand jeweils zwei Atemproben ab, die bei den Messungen später als Leerproben zur Bestimmung des Basalwertes genutzt wurden. Anschließend wurde um 8:45 Uhr die Testmahlzeit verabreicht. Die Probanden sollten die mit Oktansäure markierte Testmahlzeit in ungefähr

10 Minuten verzehren. Um 9:00 Uhr erfolgte die erste Probenentnahme, die durch Sammeln der Ausatemluft der Probanden in einen speziellen Atembeutel erfolgte.



Abbildung 10: Probanden beim Atemtest während der Adaptationsphase, im Sitzen und bei einem Salzgehalt der Nahrung innerhalb der Richtlinien der Normalernährung.

Über einen Zeitraum von 4 Stunden wurden alle 15 Minuten Proben entnommen. Die Probanden verbrachten diesen Zeitraum während der Adaptationsphase in sitzender Position in ruhiger Umgebung. Sie durften während dieses Zeitraums nicht aufstehen. Zudem enthielt die Testmahlzeit einen Salzgehalt innerhalb der Richtlinien der Normalernährung, wie auch alle anderen verabreichten Mahlzeiten während dieser Studienphase.

Während der Interventionsphase lagen die Probanden während der gesamten Testdauer, ebenso wie in den vorausgehenden 7 Tagen, in Kopftieflage. Die Kochsalzmenge der am Morgen verabreichten Testmahlzeit war bei allen Messreihen die gleiche. Während der Interventionsphase variierte die insgesamt am Tag verabreichte Kochsalzmenge folgendermaßen: Versuchsbedingung 1 beinhaltete eine niedrige Kochsalzzufuhr von 50 mmol/Tag, was 2,9 Gramm Salz pro Tag entspricht. Versuchsbedingung 2 beinhaltete eine hohe Kochsalzzufuhr von 550 mmol/Tag, was einer Menge von 31,6 Gramm Salz pro Tag entspricht.



Abbildung 11: Proband beim Atemtest während der Interventionsphase im HDT-Bedrest. Der Proband füllt gerade den Probenbeutel mit seiner Ausatemluft, die später isotopenspektrometrisch auf ihren $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt analysiert wird.

Table 2: Zeitlicher Verlauf der Atemtests. Nach einer 12-stündigen Fastenperiode wurden am Morgen die beiden Atemproben (Leerproben) zur Messung der Ausgangswerte genommen. Nach Verzehr der Testmahlzeit wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden genau alle 15 Minuten eine Atemprobe entnommen.

08:00	Vorbereitung der Messungen und Instruierung der Probanden
08:30	1. Leerprobenentnahme
08:40	2. Leerprobenentnahme → Basalwerte
08:45	Verabreichung der mit ^{13}C -Oktansäure markierten Testmahlzeit
09:00	1. Atemprobe
09:15	2. Atemprobe
...	...
12:30	15. Atemprobe
12:45	16. Atemprobe

Z
E
I
T
P
L
A
N

Die Atembeutel wurden gesammelt und 2 Tage später wurde die darin enthaltene Atemluft mittels nicht-dispersiver Infrarotspektroskopie analysiert.

2.3.1 Analyse der Atemluft

Um das Isotopenverhältnis in der gewonnenen Ausatemluft zu bestimmen, wurde die in den Probenbeuteln gesammelte Atemluft mithilfe des IRIS Infrarotspektrometers analysiert. Das typische Isotopenverhältnis von ^{13}C zu ^{12}C in der Atemluft beträgt nach Verabreichung ^{13}C -markierter Kohlenstoffisotope zwischen 1,10 % und 1,12 %. Nach Verabreichung und Verstoffwechslung der Testmahlzeit steigt der Anteil der ^{13}C -Moleküle in der Ausatemluft an und fällt dann nach einiger Zeit wieder ab.

Craig hat 1957 den Referenzwert R_r bezogen auf ein Isotopenverhältnis in einer Kalksteinformation in South-Carolina festgelegt ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C} = 1,12372$). Der Wert R_p bezeichnet das Isotopenverhältnis in einer gemessenen Probe, also Anzahl der „schweren“ Moleküle $^{13}\text{CO}_2$ / Anzahl der „leichten“ Moleküle $^{12}\text{CO}_2$.

Diskrete Veränderungen dieses Verhältnisses werden in $\delta^{13}\text{C}$ -Werten ausgedrückt: $\delta^{13}\text{C} = 1000 \cdot (R_p/R_r - 1) \text{‰}$. So kann auf das Isotopenverhältnis in der Probe geschlossen werden.

Nach Verabreichung der Testmahlzeit steigt der Anteil der ^{13}C -Moleküle in der Atemluft an. Gemessen wird also das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$, der so genannte δ -Wert (‰), definiert als Isotopenverhältnis in einer Probe bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis:

$$\frac{^{13}\text{CO}_2}{^{12}\text{CO}_2} = \delta\text{-Wert (‰)} \quad (1.)$$

Der Delta-over-baseline-Wert (DOB) wird durch Subtraktion des δ -Ausgangswertes vor Tracerapplikation vom δ -Probenwert ermittelt.

$$\text{DOB} = \delta_{\text{Probe}} - \delta_{\text{Ausgangswerte vor Tracerapplikation}}$$

Die Grundlage für die Bestimmung der Menge an $^{13}\text{CO}_2$ ist die Kenntnis der gesamten CO_2 -Atemung. Generell wird diese unter der Annahme abgeschätzt, dass ein Proband in Ruhe eine CO_2 -Produktion von 300 mmol pro Stunde und pro m^2 Körperoberfläche hat (Shreeve et al., 1970). Die Formel von Haycock et al. (1978) zur Berechnung der Körperoberfläche (in m^2) aus Größe

(in cm) und Körpergewicht (in kg) liefert den Wert für die CO₂-Abatmung v[CO₂]:

$$v[\text{CO}_2] = 5 \cdot 22,4 \cdot (\text{Gewicht}^{0,5378}) \cdot (\text{Größe}^{0,3964}) \cdot 0,024265 \text{ ml/min} \quad (2.)$$

Damit kann die ¹³CO₂-Abatmung v[¹³CO₂] berechnet werden (in ml/min):

$$v[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] - v[^{12}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] / (1+1/R) \quad (3.)$$

Der mit den Leerproben entnommene und infrarotspektrometrisch bestimmte Basalwert der Atemprobe wird als konstant angesehen und wird von dem gesamten abgeatmetem ¹³CO₂ subtrahiert. Für die Dauer von ¹³C-Atemtests nimmt man immer eine konstante Menge an natürlich abgeatmetem ¹³CO₂ an. Durch die Differenz wird die Erhöhung der ¹³CO₂-Abatmung (in ml/min) infolge der vorangegangenen Verabreichung der Testmahlzeit bestimmt.

Die Differenz zum Basalwert, die man durch die Gabe von ¹³CO₂ markierten Substanzen erreicht, wird folgendermaßen bestimmt:

$$v[^{13}\text{CO}_2] - v_0[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] \cdot (R - R_0) / ((1+ R) \cdot (1+ R_0)) \quad (4.)$$

Die Indizes "0" bezeichnen hier das Isotopenverhältnis (R₀) und die CO₂-Abatmung (v₀[¹³CO₂]) vor der Verabreichung ¹³C-markierter Substanzen.

2.3.2 Auswertung

Die ¹³CO₂ -Abatmung hat generell einen typischen Verlauf, bei dem es unter Idealbedingungen zu einem Anstieg, einem Maximum und einem exponentiellen Abfall kommt. Die empirisch ermittelte Funktion

$$f'_{m\beta k}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} \cdot (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$$

wurde an diesen Verlauf angepasst unter Variation der Parameter m, k und β.

Grundsätzlich erfolgt die Bestimmung der Parameter mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Parameter mittels MS Excel bestimmt.

Abbildung 12 zeigt beispielhaft, wie über einen Zeitraum von 240 Minuten die prozentuale Abatmung des $^{13}\text{CO}_2$ (angegeben in Dosis %/h) verläuft. Nach 240 Minuten sind in ungefähr 20-30 % des gesamten $^{13}\text{CO}_2$ abgeatmet, nach 8 Stunden sind es ungefähr 60-80 %. Der Verlust an $^{13}\text{CO}_2$ erklärt sich durch die Anreicherung in verschiedenen Geweben des Körpers, von wo es nur stark verzögert wieder freigesetzt wird und sich damit der Erfassung während der üblichen Messdauer entzieht. Zudem kommt es über eine Carboxylierungsreaktion zu einem effektiven Verlust an ^{13}C -Markierung (Schwabe et al., 1964; Sanaka et al., 2007).

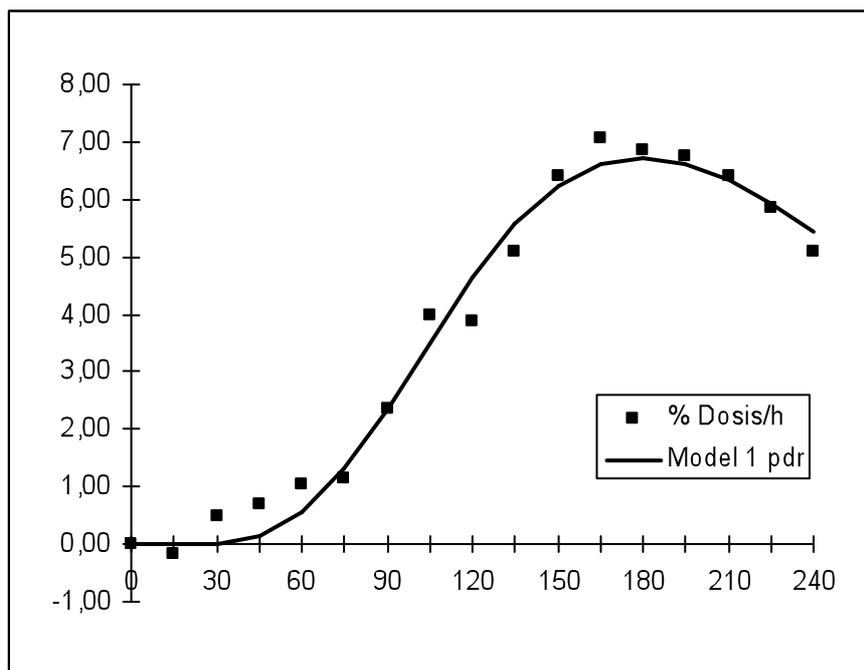


Abbildung 12: Messwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung (in ml/ min) bei Proband C vom 17.3.2006 nach Einnahme der Testmahlzeit.

Die Rohwerte sind als Quadrate dargestellt, die durchgezogene Linie zeigt die kontinuierliche Schätzung aus der Funktion $f'_{m\beta k}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} \cdot (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$.

Durch Integration der Funktion $f'_{m\beta k}(t)$ ergibt sich die Funktion $f_{m\beta k}(t) = m \cdot (1 - e^{-kt})^\beta$. Sie beschreibt die prozentuale kumulative Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$. Diese Gleichung ist abgeleitet aus der Empirie, dass die Kurve der kumulativen CO_2 -

Abatmung vom Verlauf her gleich, jedoch invers und zeitlich etwas verzögert zur Kurve der szintigraphischen Magenentleerung verläuft. Bei der Szintigraphie beschreibt der Kurvenverlauf die Abnahme der markierten Testmahlzeit im Magen des Probanden, beim ^{13}C -Atemtest beschreibt die Kurve die Akkumulation des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft, der Kurvenverlauf ist jedoch gleich (Ghoos et al., 1993).

Die Werte der kumulativen prozentualen Dosis (kumul.% Dosis) werden als Annäherung der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung bezogen auf die verabreichte Dosis von [1- ^{13}C] Oktansäure definiert und sind somit die im zeitlichen Verlauf additiv erreichte prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung.

Dabei nähern sich die Werte im zeitlichen Verlauf der gesamten Menge des verabreichten ^{13}C an den Wert „m“ an. Er wird deshalb als „Wiederfindung m“ bezeichnet und dient somit als Parameter für den Anteil der eingesetzten ^{13}C -Markierung. Die Annäherung an die 100 % der verabreichten ^{13}C -Moleküle erfolgt im Schaubild asymptotisch, wird aber aus den oben genannten Gründen der vorübergehenden Anreicherung im Gewebe der Testpersonen und des effektiven Verlustes nie zu 100% erreicht.

In Abbildung 13 sind die Messwerte der kumulativen CO_2 -Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten veranschaulicht.

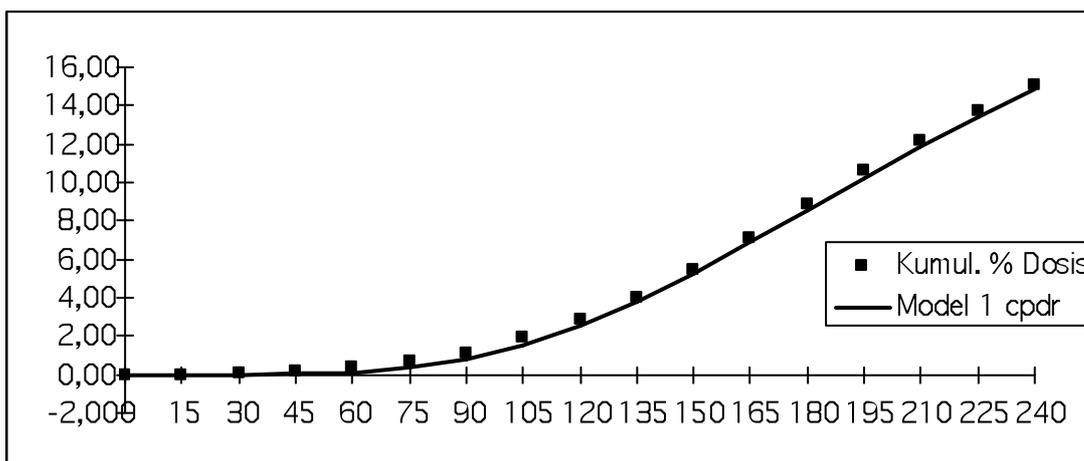


Abbildung 13: Messwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung, dargestellt ist die kumulative % Dosis, die sich im Zeitverlauf der Wiederfindung m annähert. Beispiel anhand der Messdaten von Proband C am 17.3.06 (Messung in HDT-Bedrest, salzreiche Ernährung von 550mmol/Tag seit 7 Tagen).

2.3.3 Parameter der Magenentleerung

Die wichtigsten Parameter der Magenentleerung sind die Halbwertszeit $t_{1/2}$, die Latenzzeit t_{lag} , die Wiederfindungsrate pro Stunde und die kumulierte Wiederfindungsrate.

Die **Halbwertszeit** $t_{1/2}$ ist der Zeitpunkt, nachdem die Hälfte der Testmahlzeit aus dem Magen entleert ist bzw. die Hälfte des ^{13}C s abgeatmet ist. Dieser Parameter wird nach der Formel $t_{1/2} = -1/k \cdot \ln(1 - 2^{-1/\beta})$ berechnet.

Die **Latenzzeit** t_{lag} entspricht mathematisch dem Maximum der Abatmung und damit dem Wendepunkt der kumulativen Kurve.

Die Berechnung erfolgt aus $t_{max} = 1 / k \cdot \ln(\beta)$.

In den Formeln wurde die von Ghoo et al. (1993) angegebene Regressionsgleichung berücksichtigt, um die Parameter numerisch an die Magenfunktionsszintigraphie anzupassen:

$$t_{1/2(G)} = (-1/k \cdot \ln(1 - 2^{-1/\beta}) - 66,09) / 1,12 \quad (5.)$$

$$t_{lag(G)} = (1/k \cdot \ln(\beta) - 60,30) / 0,94 \quad (6.)$$

Die Wiederfindungsrate pro Stunde, kurz **%Dosis/h** wird nach der Formel $[\text{Menge abgeatmetem } ^{13}\text{C pro h}] \cdot 100 / [\text{Menge eingesetztem } ^{13}\text{C}]$ berechnet.

Die Berechnung der kumulierten Wiederfindungsrate **%Dosis** erfolgt über die Integration der Wiederfindungsrate über die Zeit.

3 Ergebnisse

In die Auswertung gingen die Messdaten aller 8 Testpersonen ein. Die Studienbedingungen wurden von allen Probanden gut toleriert. Sämtliche Messungen konnten planmäßig und ohne Komplikationen durchgeführt werden.

3.1 Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung

3.1.1 Messergebnisse der ^{13}C -Atemtests in der Adaptationsphase

Die Messdaten der ^{13}C -Atemtests unter Normalbedingungen (Messung im Sitzen, Salzgehalt der Nahrung entsprechend der Normalernährung) wurden während der Adaptationsphase erhoben und sind in Abbildung 14 dargestellt. Gemessen wurde die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten. Die Tests zur Messung der Magenentleerung wurden am Tag 3 der SL-7 Studie durchgeführt, die Probanden erhielten demzufolge seit 2 Tagen die laut Studienplan festgelegte Kochsalzmenge von 200 mmol/Tag.

Dafür wurden die Mittelwerte \pm Standardabweichungen aller Probanden ($n = 8$) im zeitlichen Verlauf mit der Funktion $f'_{\text{mk}\beta}$ errechnet.

In Abbildung 14 ist der zeitliche Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung zu sehen, sowie das Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung von 8.3 % Dosis/h bei 165 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit liegt. Zu diesem Messzeitpunkt wiesen die Probanden den größten prozentualen Anteil des verabreichten und verstoffwechselten ^{13}C in ihrer Exhalationsluft auf.

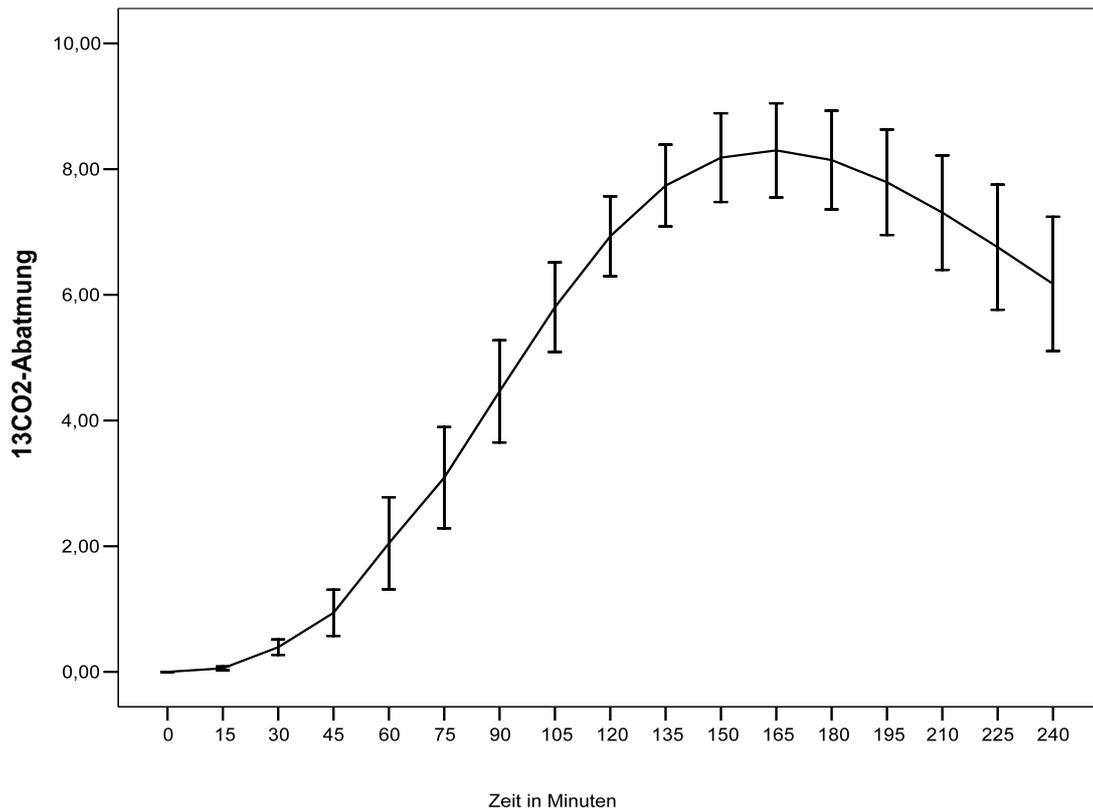


Abbildung 14: Für die Darstellung wurden die Gruppen-Mittelwerte mit Standardabweichungen der Magenentleerungsdauer aller Probanden im zeitlichen Verlauf herangezogen. Die Basismessungen erfolgten bei den Probanden im **Sitzen** und unter **Normalbedingungen**, also mit einem Salzgehalt von 200 mmol/ Tag. Gemessen wurde die prozentuale ¹³CO₂-Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten.

3.1.2 Messergebnisse der ¹³C-Atemtests in der Interventionsphase

3.1.2.1 Bedrest, niedriger Salzgehalt (NS)

Die Messungen erfolgten in der Interventionsphase am 8. Tag des HDT-Bedrests nach Verabreichung der ¹³C-Oktansäure-haltigen Testmahlzeit. In Abbildung 15 sind die Messwerte der Magenentleerung zu sehen, nachdem die Probanden in den vergangenen 7 Tagen Nahrung mit niedrigem NaCl-Gehalt von genau 50 mmol/ Tag erhalten hatten.

Die Abbildung „Bedrest, salzarme Ernährung“ (Abb. 15) zeigt einen steileren Verlauf im Vergleich zur Kurve der Abbildung „Bedrest, salzreiche Ernährung“ (Abbildung 16) mit einem Maximum von 6,7 % ¹³CO₂-Abatmung/ h nach 165 Minuten.

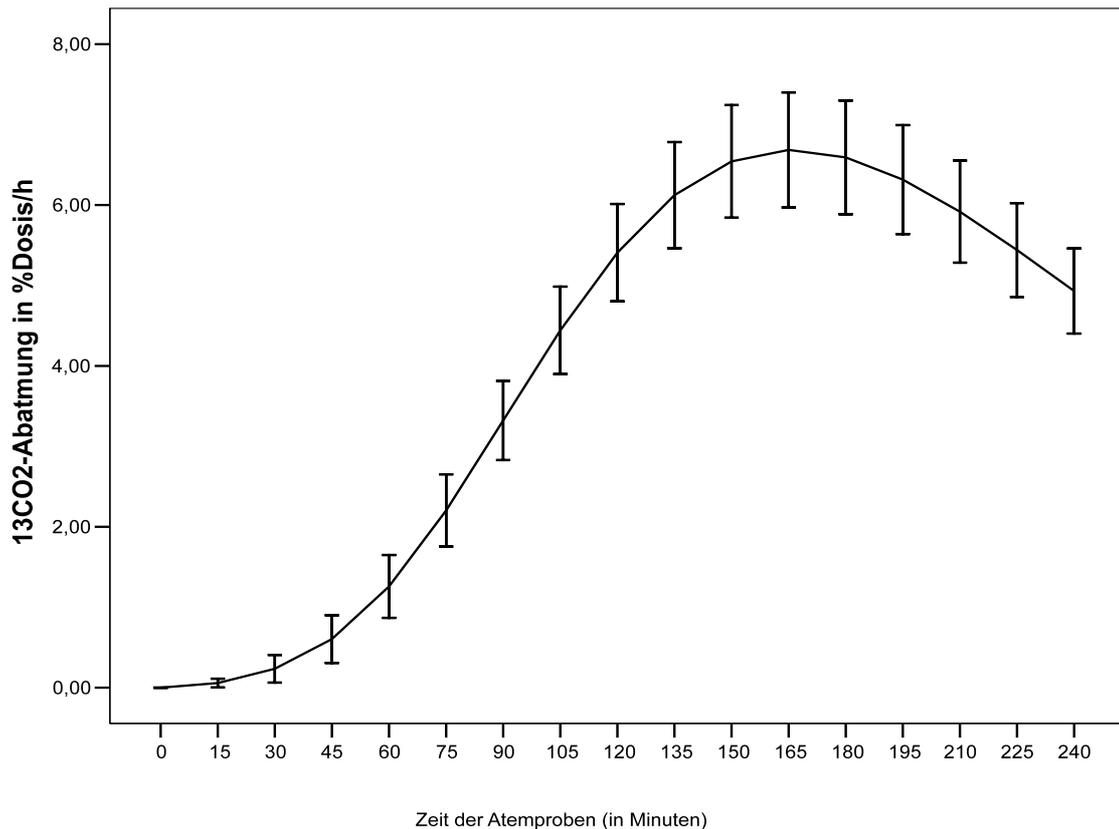


Abbildung. 15 *Bedrest, salzarme Ernährung (NS): Mittelwerte mit Standardabweichungen der Magenentleerungsdauer aller Probanden im zeitlichen Verlauf, während des Bedrests und bei salzarter Ernährung (NS). Gemessen wurde die prozentuale ¹³CO₂-Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit einer Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten.*

3.1.2.2 Bedrest, hoher Salzgehalt (HS)

Die Messungen erfolgten ebenfalls am 8. Tag des HDT-Bedrests. Der Kurvenverlauf in Abb. 16 zeigt die ¹³CO₂-Abatmung nach Einnahme der Testmahlzeit. In den vergangenen 7 Tagen hatten die Probanden eine genau kontrollierte Kochsalzzufuhr von 550 mmol/Tag erhalten. Unter den Bedingungen der Interventionsphase „Bedrest, salzreiche Ernährung“ (Abb. 16) zeigt sich eine vergleichsweise flachere Kurve, die ihr Maximum von ca. 6,4 % ¹³CO₂-Abatmung/ h nach 180 Minuten hat.

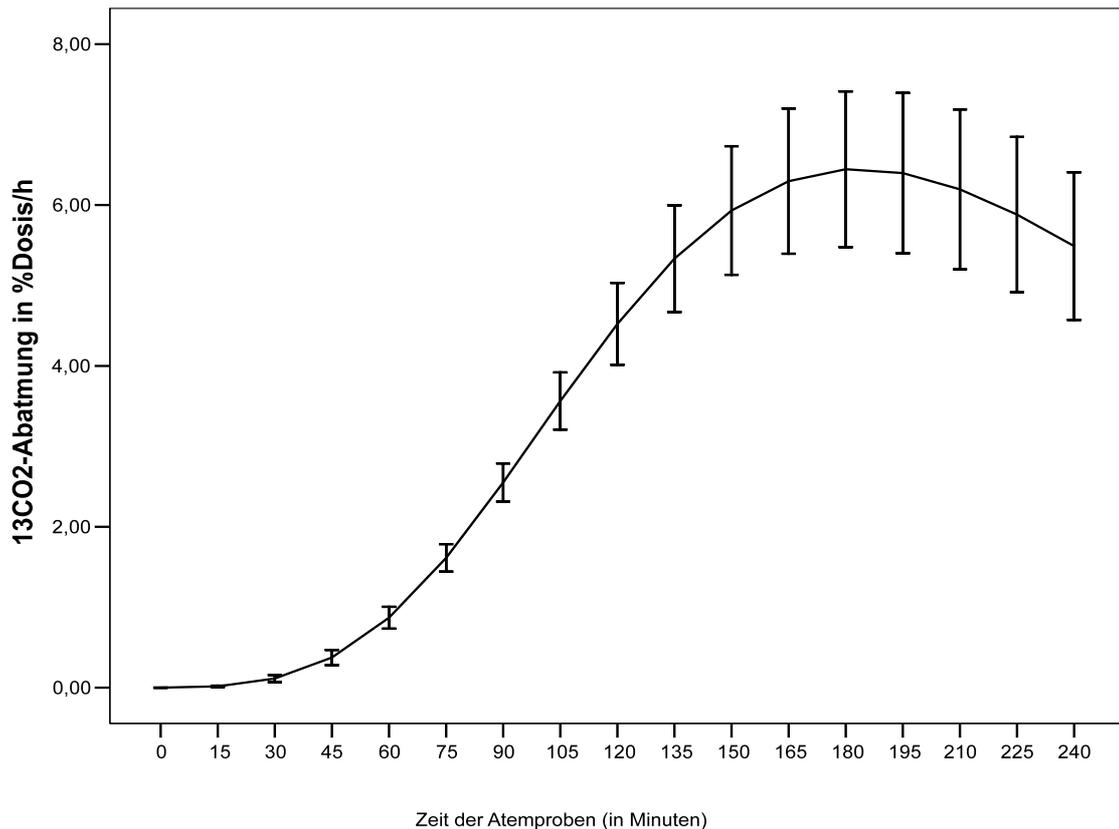


Abbildung.16: Bedrest, salzreiche Ernährung (HS): Mittelwerte der Magenentleerungsdauer im zeitlichen Verlauf aller Probanden. Dargestellt sind die Werte %Dosis pro Stunde mit Standardabweichungen. Gemessen wurde die prozentuale ¹³CO₂-Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit einer Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten.

Beim Vergleich der beiden Kurvenverläufe, die die Mittelwerte ± Standardabweichungen der ¹³CO₂-Abatmung aller Probanden zeigen, wird die verzögerte ¹³CO₂-Abatmung und somit verlangsamte Magenentleerung im Liegen unter erhöhtem NaCl-Gehalt der Nahrung deutlich. Die blaue Kurve in Abbildung 17 zeigt den zeitlichen Verlauf der prozentualen ¹³CO₂-Abatmung während der Bedrestphase und bei salzarmer Ernährung. Sie weist einen steileren Anstieg und ein höheres Maximum der %/Dosis/ h im Vergleich zur roten Kurve (Bedrest, salzreiche Ernährung) auf.

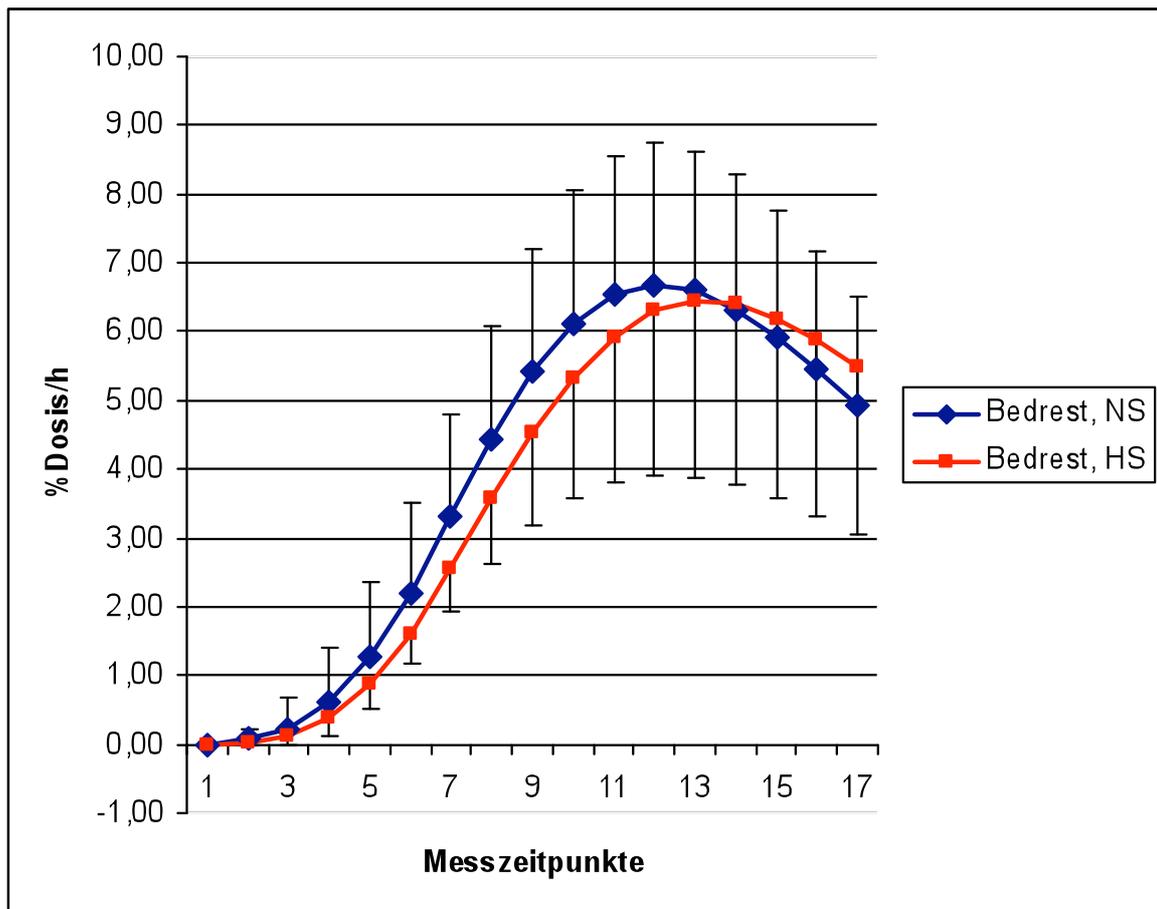


Abbildung 17: Vergleich Bedrest, salzarm und Bedrest, salzreich: Es sind die Verläufe der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in %Dosis/h beider Messreihen im HDT-Bedrest dargestellt. Die rote Kurve zeigt die verzögerte Abatmung der ^{13}C -Moleküle als Folge der verlangsamteten Magenentleerung im HDT-Bedrest bei langfristiger salzreicher Ernährung (HS).

3.1.3 Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung während der Adaptations- und Interventionsphase

Abbildung 18 zeigt den Verlauf der Magenentleerung der Adaptationsphase (grüne Kurve) im Vergleich zur Interventionsphase mit niedrigem Salzgehalt (blaue Kurve) der Nahrung. In der Adaptationsphase verläuft die Nahrungsentleerung aus dem Magen schneller, was sich in dem steileren Kurvenanstieg und der schnelleren Abatmung des $^{13}\text{CO}_2$ zeigt.

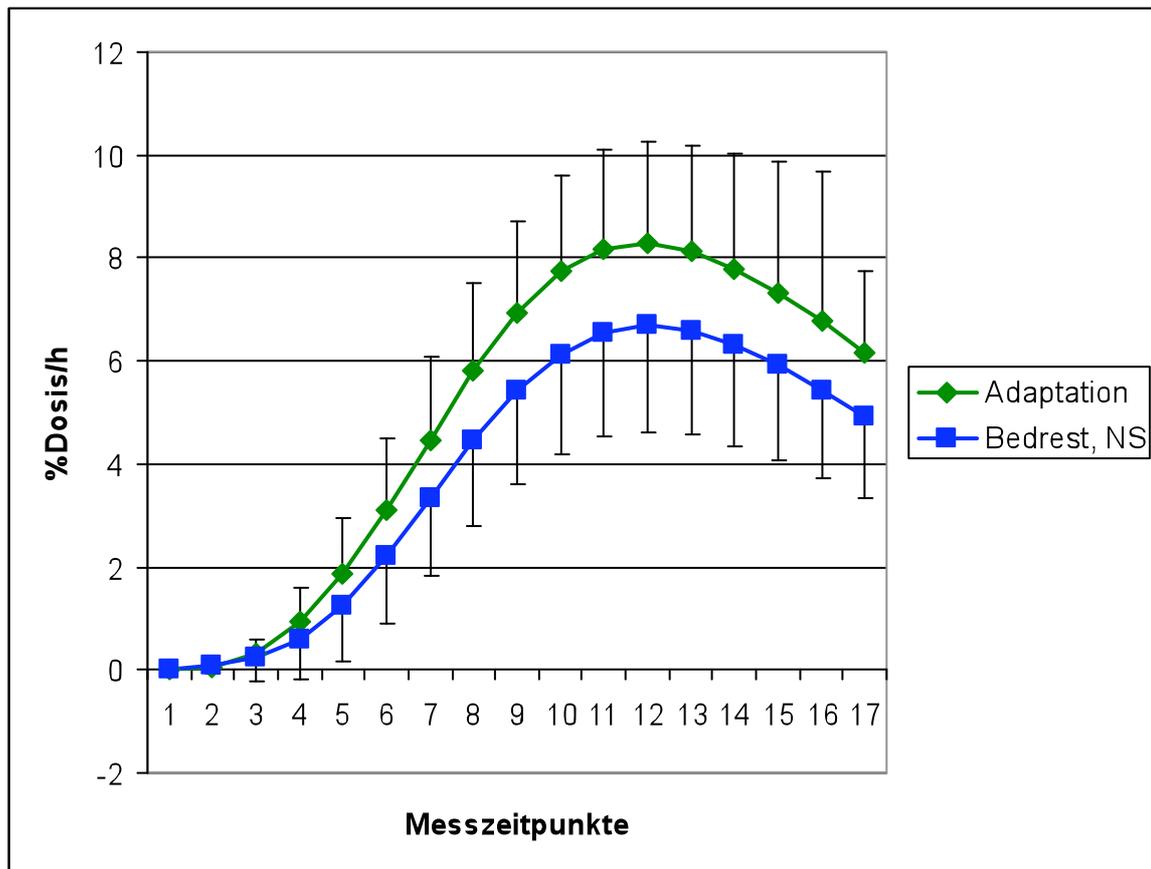


Abbildung 18: Vergleich Adaptation und Bedrest, salzarme Ernährung: Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in der Adaptationsphase, in der die Probanden saßen und Nahrung mit einem Salzgehalt entsprechend der Normalernährung erhielten und der Bedrest-Phase (Interventionsphase), während der salzarmen Ernährung (NS). Es sind der Leerwert (1. Messzeitpunkt) und die 16 Messzeitpunkte (2.-17. Messzeitpunkt) des ^{13}C -Oktansäureatemtests dargestellt.

Der Verlauf der Magenentleerung bei salzreicher Ernährung (rote Kurve) im Vergleich zur Adaptationsphase (grüne Kurve) ist in Abbildung 19 zu sehen. Hier zeigt sich die langsamere $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung und Magenentleerung in der flacheren roten Kurve (Bedrest, salzreiche Ernährung) im Vergleich zur $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung während der Adaptationsphase

Mittels ANOVA konnte eine signifikant niedrigere relative $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung pro Stunde während des Bedrests im Vergleich zur Adaptationsphase unabhängig vom Salzgehalt der Nahrung gezeigt werden ($p=0.001$).

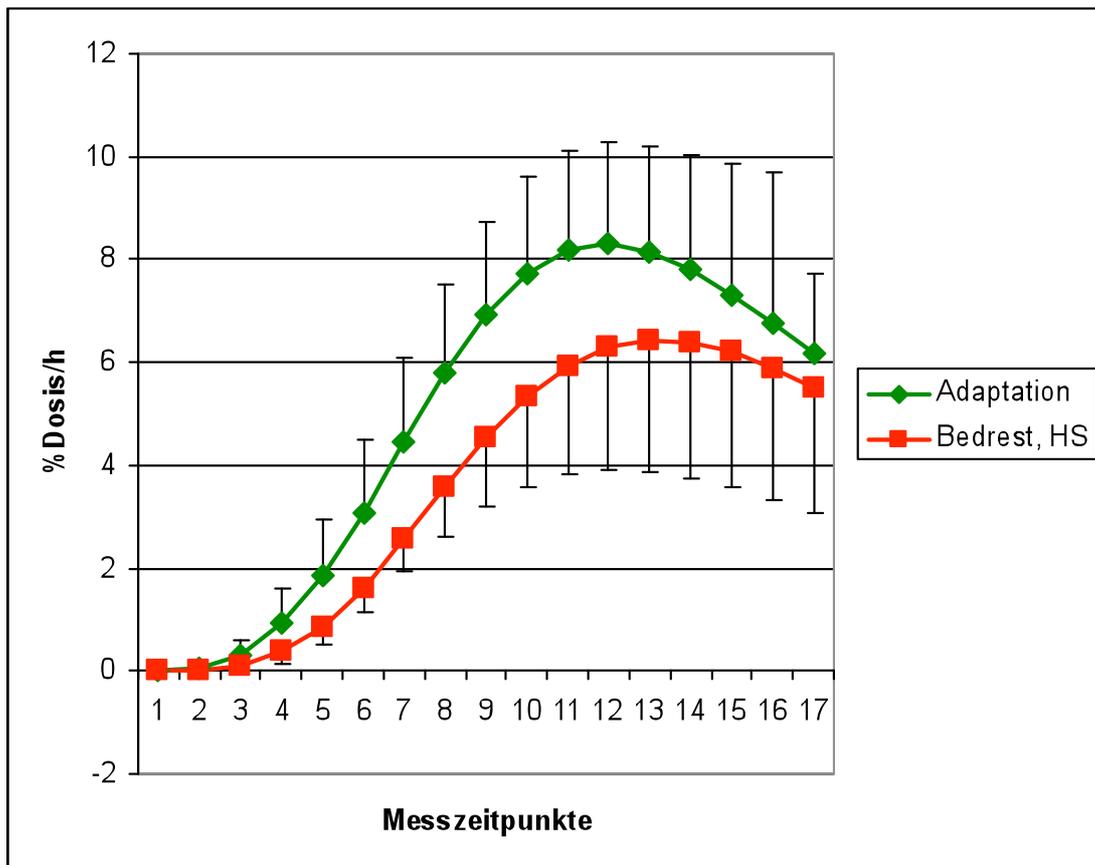


Abbildung 19: Vergleich Adaptation und Bedrest, salzreich: Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in der Adaptationsphase, in der die Probanden saßen und Nahrung mit einem Salzgehalt entsprechend der Normalernährung erhielten und der Bedrest-Phase (Interventionsphase), während der salzreichen Ernährung (HS). Es sind der Leerwert (1. Messzeitpunkt) und die 16 Messzeitpunkte (2.-17. Messzeitpunkt) des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests dargestellt.

3.2 Halbwertzeit der Magenentleerung

3.2.1 Halbwertzeit der Magenentleerung, Einzelwerte

Die Halbwertzeit $t_{1/2}$ ist der Wert, bei dem die Hälfte der Testmahlzeit aus dem Magen entleert ist, bzw. die Hälfte der verabreichten ^{13}C -Oktansäure abgeatmet ist.

In Tabelle 1 ist aufgeführt, wie sich die Halbwertzeit der Magenentleerungsgeschwindigkeit unter den verschiedenen Messbedingungen und bei den einzelnen Probanden ändert. Die ersten beiden Spalten (Adaptation 1 und 2) zeigen die Messwerte der Probanden während der Adaptationsphase im Sitzen bei Ernährung mit normalem Salzgehalt. Während der Interventionsphase kommt es zu einer signifikanten Verzögerung der

Magenentleerung bei salzreicher Ernährung und nach 7 Tage andauerndem Bedrest (Tabelle 3, Intervention NS; Intervention HS).

Table 3: *Halbwertzeiten der Magenentleerung: in den ersten beiden Spalten sind die $t_{1/2}$ der Messreihen der Adaptationsphase dargestellt. Die beiden letzten Spalten zeigen die Werte der Halbwertzeiten in HDT-Bedrest unter Variation des Salzgehaltes der Nahrung. Die niedrige (NS) bzw. hohe Salzdosis (HS) wurde den Probanden jeweils seit sieben Tagen verabreicht. Es zeigt sich insgesamt eine signifikante Verzögerung der Magenentleerung bei salzreicher Ernährung während des HDT-Bedrests.*

Proband	$t_{1/2}$ Adaptation 1 (in Min.)	$t_{1/2}$ Adaptation 2 (in Min.)	$t_{1/2}$ Intervention NS (in Min.)	$t_{1/2}$ Intervention HS (in Min.)
A	103,45	159,76	123,53	123,61
B	162,78	159,17	114,59	141,48
C	145,00	130,00	117,13	133,20
D	113,90	117,68	145,17	157,27
E	94,67	102,12	101,43	128,14
F	106,86	125,27	131,74	143,96
G	129,56	113,18	116,50	124,20
H	139,61	129,83	131,39	144,27

3.2.1.1 Adaptationsphase

Intraindividuell sind Variationen der Halbwertzeit $t_{1/2}$ zwischen den beiden Messungen im Sitzen während der Adaptationsphase zu beobachten. Bei vier von acht Probanden ist ein Unterschied der $t_{1/2}$ von mehr als 15 Minuten gemessen worden. Bei einem Proband (A) wurde ein Unterschied von ca. 56 Minuten berechnet.

3.2.1.2 Vergleich von Adaptationsphase zu HDT-Bedrest

Es konnte eine Änderung der Messwerte beim Vergleich von $t_{1/2}$ der Adaptationsphase zu $t_{1/2}$ des HDT-Bedrest, salzarme Nahrung ($p = 0.996$) bzw.

salzreiche Nahrung ($p = 0.868$) nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine generell verzögerte Magenentleerung während des Bedrests.

3.2.1.3 Vergleich von HDT-Bedrest, salzarm zu HDT-Bedrest, salzreich

Bei den Messungen während der Interventionsphase konnte bei allen 8 Probanden ein Anstieg der Werte von $t_{1/2}$ unter HDT-Bedrest und salzreicher Ernährung beobachtet werden, im Vergleich zu den Werten unter HDT-Bedrest und salzarmer Ernährung. In der Tabelle 1 ist zu sehen, dass es bei keinem der 8 Probanden zu einer Verzögerung der $t_{1/2}$ der Magenentleerung kam. Bei 2 Probanden lag die Zunahme des Parameters $t_{1/2} < 10$ min, bei 3 Probanden zwischen 10 und 15 min, bei einem Proband zwischen 15 und 20 min und bei 2 Probanden > 25 min.

3.2.2 Halbwertszeit der Magenentleerung, Mittelwerte

3.2.2.1 Mittelwerte $t_{1/2}$ in der Adaptationsphase

In der Adaptationsphase wurde zum 1. Messzeitpunkt ein Mittelwert $t_{1/2}$ von 125.57 ± 20.86 Minuten und zum 2. Messzeitpunkt von 129.68 ± 23.87 Minuten gemessen. Der Gruppenwert beträgt 127.63 ± 22.37 Minuten. Der Unterschied der gemessenen Mittelwerte war nicht signifikant.

Abbildung 20 zeigt den heterogenen Verlauf der Messwerte, die während der Adaptationsphase zur Bestimmung der Basalwerte im Sitzen und bei salznormaler Ernährung entnommen wurden.

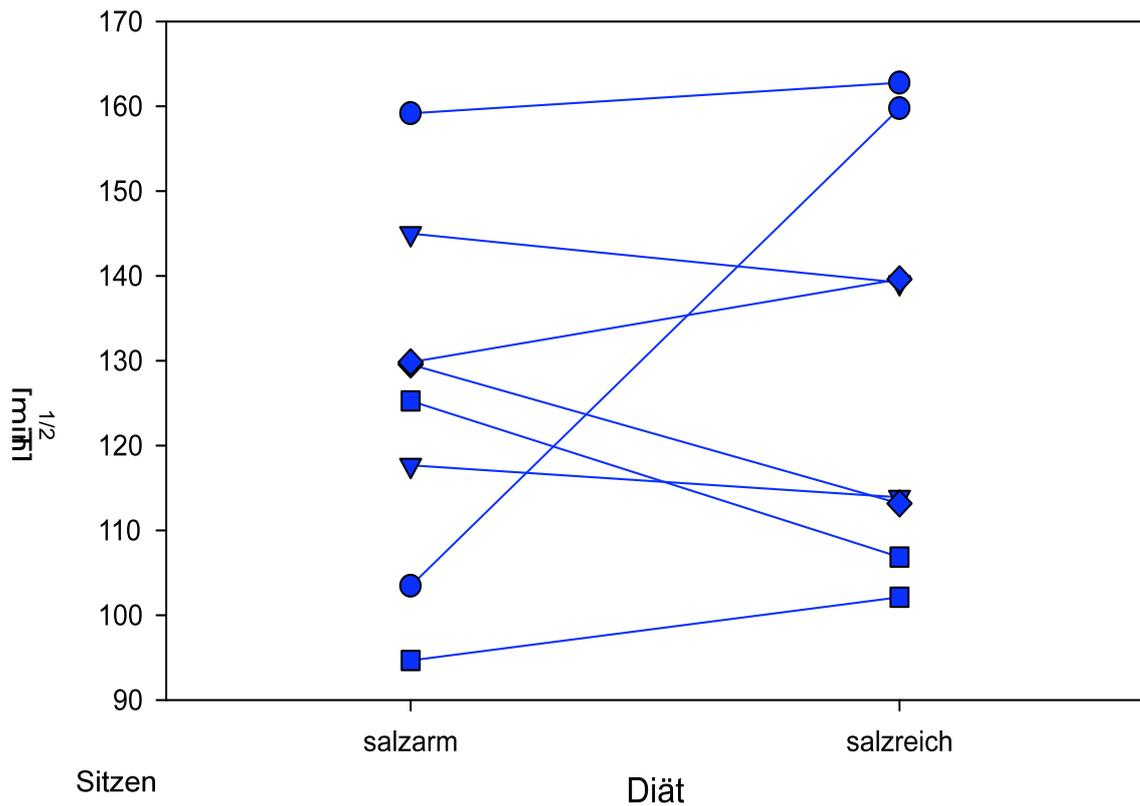


Abbildung 20: Halbwertszeit $t_{1/2}$ der Magenentleerung zum 1. und 2. Messzeitpunkt während der Adaptationsphase.

3.2.2.2 Mittelwerte $t_{1/2}$ in der Interventionsphase

Die Mittelwerte von $t_{1/2}$ im HDT-Bedrest wiesen unter Variation des NaCl-Gehalts der Nahrung einen signifikanten Unterschied auf: Bei niedrigem Salzgehalt betrug die $t_{1/2}$ $122,68 \pm 13,36$ min, bei hohem Salzgehalt $137,02 \pm 11,76$ min ($p = 0,003$). Die durchschnittliche Zunahme von $t_{1/2}$ bei Erhöhung des Salzgehaltes in der Nahrung betrug $14,3 \pm 9$ min. Die Zunahme von $t_{1/2}$ jedes einzelnen Probanden wird in Abbildung 21 gezeigt.

Die einheitliche Tendenz der verzögerten Magenentleerung einhergehend mit einem signifikanten Anstieg der $t_{1/2}$ Werten nach Erhöhung des Salzgehaltes der Nahrung auf das 11-fache der Menge im Vergleich zum HDT-Bedrest bei salzarmer Nahrung, ist in Abbildung 21 zu sehen.

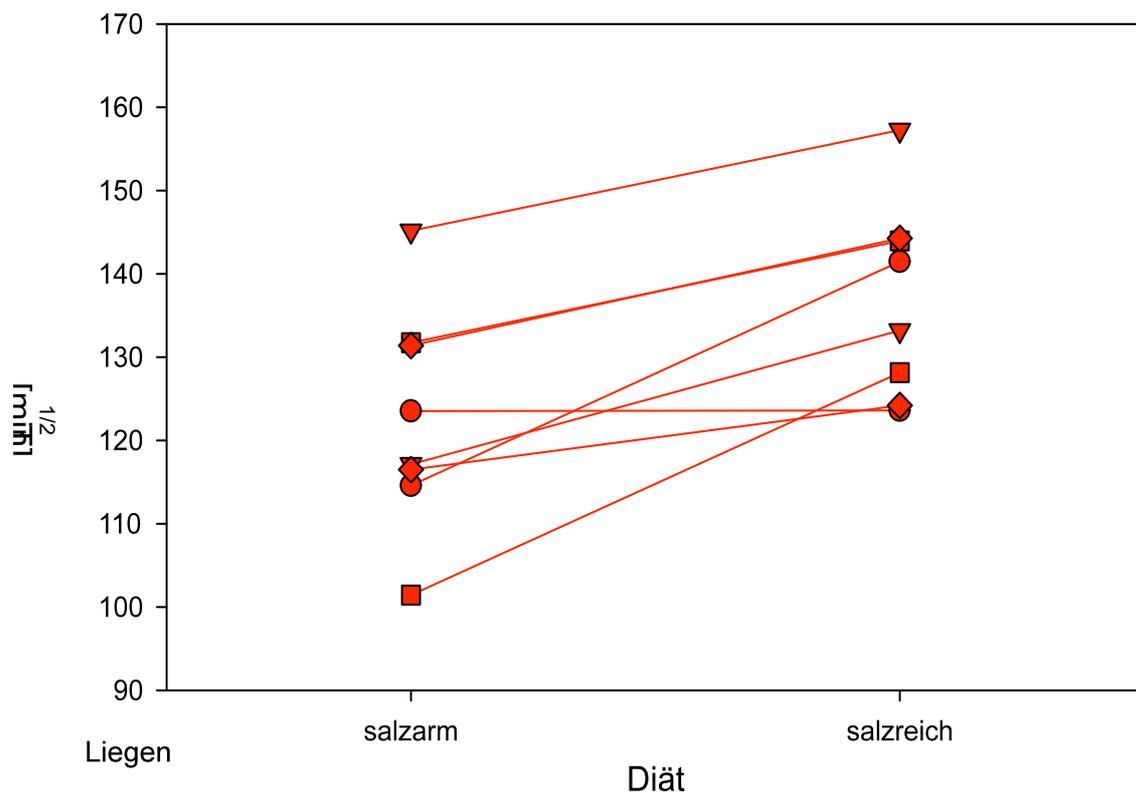


Abbildung 21: Übersicht über den Messwertverlauf: Mittelwerte von $t_{1/2}$ aller acht Probanden während der Interventionsphase. Die einheitliche Tendenz der verzögerten Magenentleerung, einhergehend mit einem Anstieg der $t_{1/2}$ Werten ist in der Abbildung zu sehen.

Eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der Halbwertzeiten unter den verschiedenen Messbedingungen (Adaptation, Bedrest/ salzarm, Bedrest/ salzreich) ist in Abbildung 22 dargestellt. Die Mittelwerte von $t_{1/2}$ der Adaptationsphase zeigten keine signifikanten Änderungen der Magenentleerungsgeschwindigkeit, weder im Vergleich zu den Messwerten der Interventionsphase bei salzarmer Nahrung, noch zu denen der Interventionsphase bei salzreicher Nahrung. Es konnte eine signifikant verlängerte Magenentleerungszeit zwischen salzarmer (NS) und salzreicher (HS) Ernährung während des Bedrest gemessen werden [in Abbildung 22 mit * markiert].

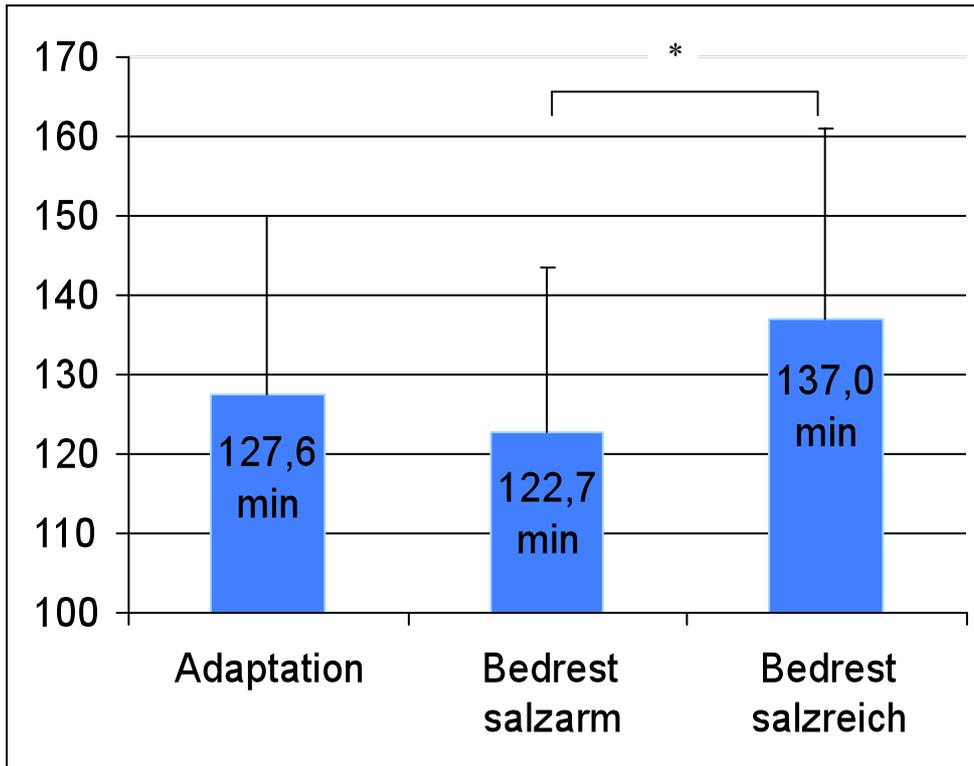


Abbildung 22: Vergleich der durchschnittlichen Halbwertszeit der Magenentleerung im Sitzen (Adaptationsphase) und im HDT-Bedrest bei salzreicher und salzarmer Ernährung (Interventionsphase) in Minuten. Es konnte eine signifikant verlängerte Magenentleerungszeit zwischen salzarmer (NS) und salzreicher (HS) Ernährung während des Bedrest gemessen werden [mit * markiert].

3.3 Latenzphase t_{lag} der Magenentleerung

3.3.1 Latenzphase der Magenentleerung, Einzelwerte

Die lag-Phase (t_{lag}) bezeichnet die Latenzzeit, nach der es zur Magenentleerung nach Nahrungsaufnahme kommt. Sie ist vor allem bei der Entleerung fester Nahrung von Bedeutung, da es bei dieser zu einer initialen Verzögerung nach Aufnahme der Nahrung kommt.

In Tabelle 2 sind die Latenzphasen jedes Probanden zu jedem Messzeitpunkt und unter den verschiedenen Messbedingungen dargestellt. Es zeigt sich keine signifikante Verzögerung der Latenzphase im Vergleich von Adaptation zu Bedrest bzw. beim Vergleich von Bedrest bei salzreicher Ernährung zu Bedrest bei salzarmer Ernährung.

Table 4: Latenzphasen der Magenentleerung: in den ersten beiden Spalten sind die t_{lag} der Messreihen der Adaptationsphase dargestellt. Die beiden letzten Spalten zeigen die Werte der Halbwertzeiten in HDT-Bedrest unter Variation des Salzgehaltes der Nahrung. Die niedrige (NS) bzw. hohe Salzdosis (HS) wurde den Probanden jeweils seit sieben Tagen verabreicht. Es zeigt sich keine signifikante Verzögerung der Latenzphase im Vergleich von Adaptation zu Bedrest bzw. beim Vergleich von Bedrest bei salzreicher Ernährung zu Bedrest bei salzarmer Ernährung.

Proband	t_{lag} Adaptation 1 (in Min.)	t_{lag} Adaptation 2 (in Min.)	t_{lag} Intervention NS (in Min.)	t_{lag} Intervention HS (in Min.)
A	104,30	127,20	108,48	111,58
B	143,47	128,80	81,00	137,80
C	119,05	113,67	109,90	127,10
D	93,69	114,28	136,63	150,29
E	85,21	95,71	96,44	99,70
F	108,49	114,97	121,91	134,76
G	111,63	97,57	111,63	115,86
H	129,90	116,96	128,40	126,38

3.3.2 Latenzphase der Magenentleerung, Mittelwerte

3.3.2.1 Mittelwerte der Adaptationsphase

Im Sitzen bei normalem Salzgehalt der Nahrung beträgt die lag-Phase (t_{lag}) beider Messungen während der Adaptationsphase, also die Zeitspanne, nach der die eigentliche Magenentleerung beginnt, durchschnittlich 112.8 Minuten.

3.3.2.2 Mittelwerte der Interventionsphase

Im HDT-Bedrest bei salzarmer Nahrung beträgt t_{lag} durchschnittlich 111.8 ± 17.7 min und im Liegen bei salzreicher Ernährung beträgt der Mittelwert von t_{lag}

124.1± 17.8 min. Beim Vergleich der Variablen konnten kein signifikanter Unterschied der Parameter t_{lag} festgestellt werden (Tabelle 4).

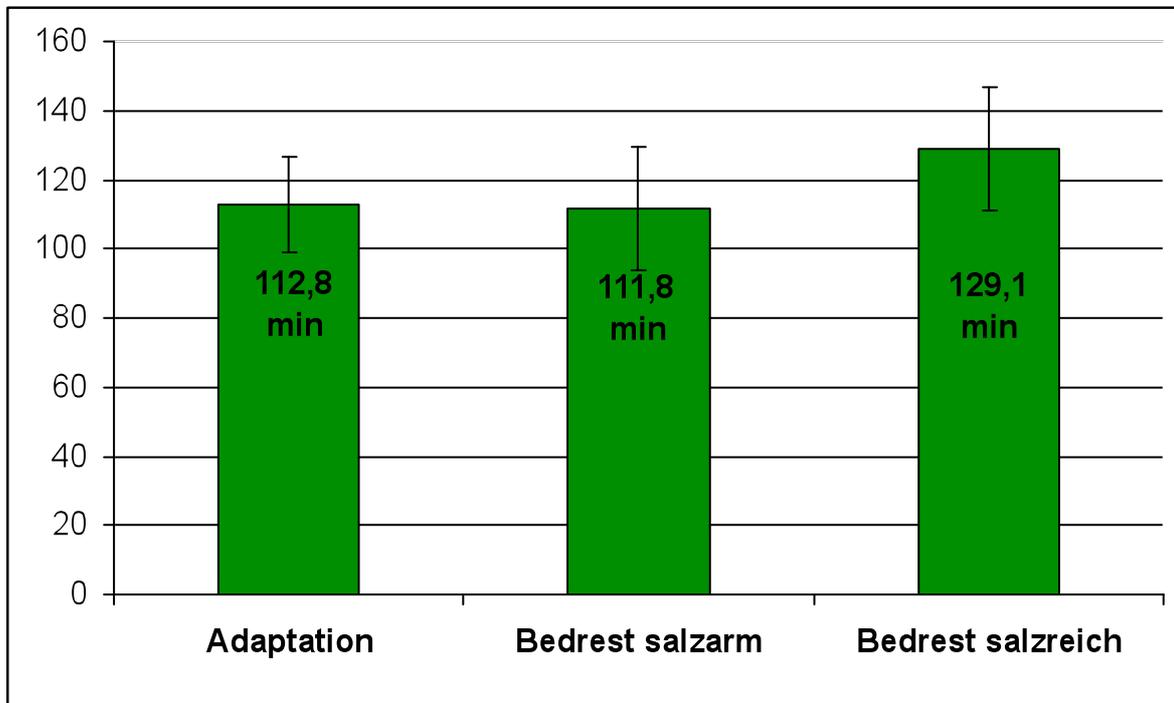


Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichungen der *lag-Phase*. Beim Vergleich von HDT-Bedrest unter salzärmer (NS) und salzreicher (HS) Ernährung kommt es zu einer nicht signifikanten Zunahme der t_{lag} von 12.3 min. (alle Messwerte in Minuten).

4 Diskussion

Zur Messung der Magenentleerungsdauer wurde den 8 Probanden der SaltyLife7-Studie die mit ^{13}C -Oktansäure markierte Testmahlzeit verabreicht.

Die Kurven der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in % Dosis pro Stunde (Abbildung 14, 15, und 16) zeigen den zeitlichen Verlauf der Magenentleerung unter den verschiedenen Versuchsbedingungen Sitzen, Bedrest und salzarme Ernährung, Bedrest und salzreiche Ernährung.

Als repräsentative Marker der Magenentleerung wurden die Parameter $t_{1/2}$ und t_{lag} errechnet, die in den folgenden Abschnitten die Grundlage der Diskussion bilden.

4.1 Messergebnisse der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung

Während der Adaptationsphase am 3.Tag der Bedrest-Studie wurden die Basismessungen der Magenentleerung unter Normalbedingungen, also im Sitzen und bei normalem Salzgehalt der Nahrung durchgeführt.

Die Variation der Studienbedingungen erfolgte in der Interventionsphase: Zum 1. Messzeitpunkt erhielten die Probanden salzarme Kost (50 mmol/Tag) in HDT-Bedrest. Zum 2. Messzeitpunkt wurde der Salzgehalt der Nahrung um das 11-fache auf 550 mmol/Tag erhöht. Die Probanden befanden sich zu beiden Messzeitpunkten am 8.Tag des HDT-Bedrests. Durch das Crossover-Design der Studie wurde bei allen Probanden während der Interventionsphasen sowohl die Magenentleerung bei salzreicher wie auch bei salzarmer Kost gemessen.

4.1.1 Vergleich Adaptation und Bedrest

Die ^{13}C -Abatmung verlief bei beiden Messzeitpunkten der Adaptationsphase zügiger im Vergleich zu denen des HDT-Bedrests, was sich in einem steileren Anstieg der Kurven äußert. Auch die Maximalwerte des abgeatmeten $^{13}\text{CO}_2$ pro Stunde als prozentualer Anteil des insgesamt verabreichten ^{13}C , zeigen die schnellere Magenentleerung. Nach 165 Minuten beträgt der durchschnittliche

Wert der sitzenden Probanden 8.3 % Dosis/h und ist damit höher als die gemessenen %Dosis/h während des Bedrests, die 6.7 % (nach 165 Minuten) bzw. 6.4 % (nach 180 Minuten) betragen. Somit ist auch die insgesamt gemessene Menge des abgeatmeten ^{13}C während der 4-stündigen Messdauer im Sitzen höher, als die Menge von ^{13}C im HDT-Bedrest.

Es kann beobachtet werden, dass Bedrest die insgesamt ^{13}C -Abatmung und somit die Magenentleerung verzögert, unabhängig davon ob die Probanden eine salzärmere Ernährung oder eine salzreichere Ernährung im Vergleich zur Magenentleerung im Sitzen erhielten.

Forschungsarbeiten, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die Körperposition einen Einfluss auf die Magenentleerungsgeschwindigkeit hat, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Doran et al. (1998) kamen zu dem Schluss, dass die Magenentleerung von festen Mahlzeiten im Sitzen wie in Linksseitenlage keinen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf aufweist. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten Jones et al. (2006), die die Magenentleerung nach Aufnahme einer flüssigen, kalorienreichen Testmahlzeit im Sitzen und im Liegen szintigraphisch maßen. Es konnte kein Effekt auf die Geschwindigkeit der ME bei Variation der Körperposition festgestellt werden.

Bei der 2006 von Treier et al. durchgeführten Studie kam es zu ähnlichen Ergebnissen: die Körperposition (Sitzend vs. Liegen in Rechtsseitenlage) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Magenmotorik und -entleerung, auf das postprandiale Magenvolumen und die Magenaktivität. Die Daten der Studie belegen sogar ein etwas längeres Verbleiben der Testmahlzeit im Magen in sitzender Position.

Zu gegensätzlichen Ergebnissen gelangten Asada et al. mit einer Untersuchung aus dem Jahr 1975. Sie beobachteten eine signifikant verlängerte Magenentleerungsdauer im Liegen nach Einnahme einer festen Testmahlzeit. Als Tracer wurde ein Antibiotikum, Sulfamethoxazol, benutzt. Moore et al. zeigten 1988 ebenfalls eine signifikant langsamere Magenentleerung von ca. 50 % im Liegen im Vergleich zu sitzender und stehender Position. Die Probanden bekamen eine mit Technetium markierte Testmahlzeit, die Messungen erfolgten mittels Gamma-Kamera.

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2000 von Spiegel et al. beschreibt ebenfalls eine um 32 % verlängerte Halbwertszeit und um 39 % verlangsamte Magenentleerung bei Probanden in Rückenlage im Vergleich zum Sitzen.

Die Vergleichsmöglichkeit zwischen der SL7-Studie und anderen Studien ist eingeschränkt. Zum einen variieren die Testmahlzeiten (Zusammensetzung und Viskosität) und Messmethoden. Zudem fand keine dieser Studien während länger dauerndem Liegen statt, wie dies bei der SL7-Studie der Fall war. Durch den HDT-Bedrest kommt es im Organismus zu weiter reichenden Auswirkungen, zum Beispiel zu Veränderungen des Elektrolythaushaltes und der Innervation (Blanc et al. 2000) und Durchblutung (Gandia et al., 2003) des Gastrointestinaltrakts.

4.1.2 Vergleich Bedrest, salzarm und Bedrest, salzreich

Beim Vergleich der Magenentleerung zwischen salzarmer und salzreicher Ernährung während des HDT-Bedrest wurde der unterschiedliche Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemung beobachtet. Bei salzreicher Ernährung kam es zu einer signifikant verzögerten $^{13}\text{CO}_2$ -Atemung (Abbildung 17, Ergebnisteil) und zu einer Verlangsamung der Magenentleerung.

Da die Testmahlzeiten bei allen Messreihen immer den gleichen, der Normalernährung entsprechenden Salzgehalt enthielten, ist ein lokaler Einfluss der Testmahlzeit auf die Prozesse der Magenentleerung nicht zu anzunehmen. Vielmehr zeigt dies, dass der erhöhte Salzgehalt im Organismus indirekt auf die Dauer der Magenentleerung einwirkt und nicht lokal auf die Wirkung der Testmahlzeit im Magen. Damit kann ein Einfluss der dauerhaft erhöhten Salzzufuhr auf die Magenentleerung vermutet werden. Es ist anzunehmen, dass es durch die strikte hohe Salzzufuhr über eine Woche zu einer systemischen Akkumulation von Natrium im Organismus der Probanden kam. Die parallel durchgeführten Blutuntersuchungen zeigten niedrige Bikarbonat-Werte ($p=0.025$) und negative Basenüberschuss-Werte ($p=0.017$) im Blut. Niedrige Bikarbonat-Werte verbunden mit einem negativen Basenüberschuss (BE) sind die Zeichen einer metabolischen Azidose des Organismus. Dabei ist die Konzentration der H^+ -Ionen im Blut erhöht, was einen Verbrauch des

Bikarbonat-Puffers und der Basen der Nichtbikarbonat-Puffer zur Folge hat. Der erniedrigte Basenüberschuss ist ein Indikator für die Menge der verbrauchten Säureäquivalente bei einer metabolischen Störung zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes im Blut (Scheid et al., 2003).

Die Probanden entwickelten eine leichte metabolische Azidose, die vermutlich auf die hohe NaCl-Zufuhr während der Interventionsphase zurückzuführen ist (Frings et al., 2007). Bei der metabolischen Azidose ist die Konzentration der H^+ -Ionen im Blut und somit im Organismus erhöht. Die Messung des pH-Werts im Blut gibt einen Mittelwert des pH-Werts aller im Körper mit Blut durchströmten Gewebe. So kann aus der Verschiebung des Blut-pH-Werts möglicherweise auch eine Verschiebung des Gewebe-pH-Werts abgeleitet werden, der auch den Gastrointestinaltrakt betreffen könnte.

4.2 Halbwertzeiten der Magenentleerung

4.2.1 Halbwertzeiten während der Adaptationsphase

Während der Adaptationsphase zeigten die durchschnittlichen Halbwertzeiten der beiden Basismessreihen wie erwartet keinen signifikanten Unterschied. Zum 1. Messzeitpunkt betrug die $t_{1/2}$ 125.57 ± 20.86 min, zum 2. Messzeitpunkt 129.68 ± 23.87 min.

Die Messwerte $t_{1/2}$ in der Adaptationsphase verhalten sich insgesamt heterogen. Bei einer Hälfte der Probanden wird eine Zunahme des Parameters beobachtet, bei der anderen Hälfte eine Abnahme von $t_{1/2}$. Hierbei wird deutlich, dass die Probanden am 3. Tag nach Aufnahme ins Forschungslabor intraindividuell unterschiedliche Geschwindigkeiten der Magenentleerung zeigten, die auf die Variationsbreite der Essgewohnheiten und Umweltbedingungen der Probanden zurückzuführen ist und die die noch nicht statt gefundene Vereinheitlichung der Studienbedingungen widerspiegelt.

Die Wirkung der standardisierten Ernährung zeigt sich in der Abnahme der Größe der Standardabweichung (SD). Während der Adaptationsphase ist die SD der Halbwertzeit $t_{1/2}$ mit 22.37 Minuten wesentlich höher als die SD während der Interventionsphase von 13.36 Minuten und 11.76 Minuten. Hier wird der Effekt der streng kontrollierten, einheitlichen Studienbedingungen der SL7-

Studie sichtbar, der sich in den geringeren Standardabweichungen der Messwerte nach längerem Aufenthalt in der AMSAN zeigt. Die Probanden wurden zum Messzeitpunkt seit 11 Tagen streng einheitlich ernährt und waren nahezu identischen Umwelteinflüssen ausgesetzt.

Auffällig ist die Halbwertszeit $t_{1/2}$ von Proband A, bei dem es zu einem extremen Messunterschied der Magenentleerung zwischen den 2 Basismessungen in der Adaptationsphase kam. Ursachen für die stark voneinander abweichenden Messergebnisse könnten eine zusätzliche Anreicherung von ^{13}C im Organismus des Probanden sein, zum Beispiel durch die Aufnahme von Maisstärke oder Rohrzucker vor Studienbeginn. Diese sind natürlicherweise reich an ^{13}C und lagern sich für mehrere Tage im Gewebe an (Keller et al., 2005).

4.2.2 Halbwertszeiten während der Interventionsphase

Die Daten der Interventionsphase zeigen einen signifikanten Unterschied der Magenentleerung (s. Tabelle 2 und Abbildung 22) zwischen salzarmer Ernährung mit 122.68 ± 13.36 min zu 137.02 ± 11.76 min bei salzreicher Ernährung ($p=0.003$).

Aufgrund der hohen Gabe von Salz im Rahmen der Interventionsphase wird von einer Anreicherung von Natrium im Organismus ausgegangen, der sich auf den Elektrolyt-Haushalt des Körpers auswirkt. In der SL-7 Studie wurde festgestellt, dass salzreiche Kost den Bikarbonat- und Basenüberschuss-Wert im Blut senkt, es also zu einer milden metabolischen Azidose kommt. Möglicherweise wirkt sich der niedrige systemische pH-Wert auf den Gastrointestinaltrakt aus und bewirkt auch dort eine Azidose. Der pH-Wert des Speisebreis wird im proximalen Duodenum von Chemosensoren erfasst. Ist er niedrig, wird über verschiedene Hormone ein Signal gesendet, das die Magenmotilität hemmt und gleichzeitig den Magenpförtner zu einer stärkeren Kontraktion anregt. Die Magenentleerung wird bei niedrigem pH-Wert verlangsamt, was eine mögliche Erklärung für die hier gemessene Zunahme der Halbwertszeit bei salzreicher Ernährung sein könnte.

Einzigste Ausnahme bildet auch hier Proband A, der in der Liegephase bei hoher und niedriger Salzdosis eine nahezu identische ME-Geschwindigkeit und $t_{1/2}$ von

123.53 bzw. 123.61 Minuten aufweist. Der Proband zeigte keine Reaktion der Magenentleerung auf die veränderte Salzdosis. Die zusätzlich erhobenen Daten der SL7-Studie zeigten, dass der Proband zwar eine Erniedrigung des Basenüberschusses und Bikarbonatwerts im Blut hat, er war jedoch der einzige Proband, der kein Natrium im Organismus gespeichert hatte. Bei den anderen Probanden der Studie kam es nachweislich zur Natriumeinlagerung und zur Verzögerung der Magenentleerung. Dies lässt vermuten, dass zwischen Natriumspeicherung und Magenentleerung ein Zusammenhang besteht.

Der Eintritt von HCl in den proximalen Dünndarm ist ein Signal zur Hemmung der Magenentleerung und bewirkt eine Abschwächung der Magenmotilität. Die lokale Wirkung von HCl im Magen wurde von Holzer et al. (2003) in einer Untersuchung an der Ratte durchgeführt. Dafür wurde die Magenmukosa der Ratte direkt mit HCl unterschiedlicher Konzentration behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass HCl im Magen die intragastrische Druckanpassung verändert und die Motilität einschränkt. Vermittelt werden diese Reaktionen über die Nn. splanchnici, den N. vagus und über NO (Stickoxid). Holzer et al. (2003) ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass die gastropylorische Motilitätsänderung, induziert durch die luminale Säuregabe, eine Auswirkung auf die Magenmotilität bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie hat.

Ähnliche Effekte könnte die metabolische Azidose auch bei den Probanden der Bedrest-Studie gehabt haben, obwohl der niedrige pH-Wert hier systemisch vorhanden war: eine Absenkung des Magen-pHs bewirkte bei den Probanden eine Veränderung der Magenmotilität, was zu einer verzögerten Magenentleerung führte.

4.3 Latenzphase der Magenentleerung

Die Werte der lag-Phase sind in Tabelle 2 dargestellt. Sie zeigten keine signifikanten Veränderungen, weder im Vergleich von Adaptationsphase zu Interventionsphase mit Veränderung der Körperposition, noch bei Variation des Salzgehaltes der Nahrung in der Interventionsphase.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Studie von Spiegel et al. (2000) zur Auswirkung der Körperposition auf die Magenentleerung überein. t_{lag} blieb auch

hier im Liegen unverändert, obwohl sich die Halbwertszeit $t_{1/2}$ vergrößerte und die Magenentleerungsgeschwindigkeit verlangsamte.

Daraus kann gefolgert werden, dass weder lang dauernder Bedrest noch eine Verabreichung hoher bzw. niedriger Salzdosen einen Einfluss auf die Dauer der vor der Magenentleerung stattfindenden Latenzphase haben.

Die Magenentleerung der Probanden wurde einerseits von der salzreichen Ernährung beeinflusst, zudem wirkte sich der lang dauernde HDT-Bedrest auf die Magenentleerung aus. Es lässt sich nicht eindeutig differenzieren, welchen Einfluss die salzreiche Nahrung mit nachfolgender Natriumeinlagerung in den Organismus der Probanden und die lang dauernde Immobilisation in Kopftieflage der Hauptauslöser für die verzögerte Magenentleerung darstellte. Aufgrund der Ergebnisse der SL7-Studie wird von einer generellen Verzögerung der Magenentleerung im Liegen ausgegangen, deren Effekt durch salzreiche Ernährung verstärkt werden konnte.

Die Forschungsarbeit von Da Silva et al. (2002) beschäftigt sich mit dem Phänomen der „Weltraum-Anorexie“, die durch verminderte Nahrungsaufnahme, vermehrter Kohlenhydrat-Aufnahme, verzögerte Magenentleerung und Gewichtsverlust der Astronauten gekennzeichnet ist. Dafür sind verschiedene Faktoren ursächlich: die Reisekrankheit, die mit Übelkeit und Erbrechen einhergeht, verhindert eine adäquate Nahrungsaufnahme. Neurovestibuläre Stimulation regt die Magensaftsekretion an und stört so das Elektrolyt-Gleichgewicht und damit die Magenentleerung. Die Durchblutung des Körpers verändert sich in der Schwerelosigkeit und damit auch die Durchblutung des Splanchnikus-Gebiets. Durch den Einfluss von Stress während eines Weltraumaufenthaltes können veränderte Hormonkonzentrationen im Blut der Astronauten nachgewiesen werden.

Auch im Tiermodell konnte der Einfluss von Hormonen auf den Appetit und die Magenentleerung beobachtet werden. Deshalb wurden in der Studie von Da Silva (2002) Ratten durch eine Art „Kopftieflage“ in eine simulierte Schwerelosigkeit gebracht, indem sie am Schwanz in einem Winkel von 30 Grad vom Boden mit den Hinterbeinen abgehoben wurden. Dies hat außer der anti-orthostatischen Wirkung auch einen moderaten Stress-Effekt auf die Tiere. Die so behandelten Ratten zeigten eine verminderte Nahrungsaufnahme und eine

Absenkung des Körpergewichts. Außerdem kam es zu einer Erhöhung des relativen Mageninhalts im Vergleich zur aufgenommenen Nahrungsmenge und der H^+ -Konzentration des Mageninhalts. Wenn auch Studiendesign und untersuchte Spezies stark voneinander abweichen, sind trotzdem Parallelen bezüglich der Magenentleerung zu beobachten. In simulierter Schwerelosigkeit kommt es zu verzögerter Magenentleerung und ein Anstieg der H^+ -Ionen-Konzentration bewirkt ein Absinken der HCO_3^- -Konzentration und einen negativen Basenüberschuss. Bei den Ratten wurde die Azidose vermutlich vor allem durch den Stress verursacht, bei den Probanden durch die hohe NaCl-Gabe während der Interventionsphase. Die Folgen waren bei beiden untersuchten Spezies (Ratten, SL7-Probanden) eine längere Verweildauer der Nahrung im Magen und eine Azidose.

4.4 Probleme der Studie

Im Rahmen dieser Datenerhebung konnte nicht geklärt werden, wie sich die Magenentleerung im Sitzen bei hoher und niedriger Salzzufuhr verändert hätte. Man hätte beispielsweise während statt einer 3 Tage andauernden Adaptationsphase eine 10-tägige Adaptationsphase mit entsprechenden Messungen der Magenentleerung einplanen können. Wäre die Nahrung der Probanden nach 3 Tagen schon auf salzarm oder -reich umgestellt worden, so hätte man vor Beginn der Interventionsphase, beispielsweise am 7. Tag nach Beginn der salzreichen Ernährung, die Magenentleerungsgeschwindigkeit bei körperlich normaler Aktivität (Sitzen) messen können. Möglicherweise würde sich bereits bei salzreicher Ernährung im Sitzen eine verzögerte Magenentleerung zeigen, so hätte man Messergebnisse zur Verfügung, die es ermöglichen würden über den Einflussfaktor „Salz“ auf die Magenentleerung eine Aussage zu treffen. Dies wäre von Interesse gewesen, um eine bessere Differenzierung der Einflüsse der Körperposition und des Salzgehaltes der Nahrung auf die Magenentleerung zu ermöglichen.

Durch die aufwändige Versuchsanordnung und den großen organisatorischen Aufwand der SL7-Studie war dies jedoch schlecht realisierbar. Zudem hatten die anderen wissenschaftlichen Fragestellungen während der SL-7 Studie ihren

Schwerpunkt in der Beobachtung und Messung der physiologischen Veränderungen während der Interventionsphase. Dieser Studienaufbau wäre also bei gleich großem Aufwand für eine kleinere Forschungsgruppe von Interesse gewesen.

Aus oben genannten finanziellen und personellen Gründen wurden auch auf weitere Messungen der Magenentleerungsgeschwindigkeit am Ende der Interventionsphase nach 14 Tagen Bedrest verzichtet. Ein zusätzlicher Messzeitpunkt hätte ermöglicht eine Aussage über den Verlauf der Magenentleerung nach einer weiteren Woche Bedrest und salzreicher bzw. salzarmer Diät zu machen. So wäre eventuell eine weitere Verlangsamung der Magenentleerung durch Akkumulation von NaCl im Organismus zu beobachten gewesen.

Um Abweichungen der Messergebnisse wie beispielsweise bei Proband A (der keine Veränderung der Magenentleerungszeit bei salzreicher oder -armer Nahrung zeigte und in den Adaptationsphasen stark unterschiedliche Magenentleerungszeiten aufwies) besser einschätzen und in einen kausalen Zusammenhang bringen zu können, wäre es sinnvoll gewesen, im Vorfeld der SL-7 Studie die Essgewohnheiten der Probanden zu explorieren. Dabei hätte ein Schwerpunkt sein können, speziell nach Nahrungsmittel zu fragen, die Einfluss auf die Messwerte des Atemtest haben (z.B. Maisstärke). Auch sollten die Gewohnheiten der Probanden bezüglich des Salzgehaltes ihrer Nahrung im Vorfeld einer Studie erfragt werden, beispielsweise mit einem standardisierten Fragebogen oder mithilfe verschieden stark gesalzener Probemahlzeiten. Der subjektiv wahrgenommene Salzgehalt könnte Rückschlüsse auf das Geschmacksempfinden und Gewohnheiten der Probanden und damit die tägliche Salzaufnahme geben. So hätte eine eventuelle erhöhte Salzaufnahme vor der Studie in die Interpretation der Messwerte einfließen können.

Interessant wäre auch eine Erfassung der Essgewohnheiten der Probanden zwischen den beiden Terminen der Studie. Möglicherweise hätte man so Hinweise bekommen, inwieweit das Essverhalten, vor allem bezüglich des Salzgehaltes der Nahrung, weitere Auswirkungen auf den Verdauungsapparat und die Magenentleerung der Probanden hatte.

Insgesamt bestätigt die Studie das, was Forscher (Moore et al., 1988; Asada et al., 1975; Spiegel et al., 2000) in der Vergangenheit bereits zeigen konnten. Längerfristiges Liegen führt, in Verbindung mit salzreicher Kost wie hier untersucht, zu einer signifikanten Verzögerung der Magenentleerung. Die Ursachen dafür liegen vermutlich in einer Absenkung des pH-Werts im Organismus und damit auch im Gastrointestinaltrakt, sie müssen aber noch genauer erforscht werden. Diese Befunde sind für die Weltraumforschung und praktische Anwendung interessant, indem beispielsweise Astronauten eher mit salzarmer bzw. salznormaler Nahrung gepflegt werden sollten, um so Symptomen wie Dyspepsie vorbeugen zu können. Im Bereich der klinischen Anwendung zeigen diese Ergebnisse, dass ein hoher Salzgehalt der Nahrung nicht nur negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel hat und die arterielle Hypertonie begünstigt, sondern auch im Zusammenhang mit Bettlägerigkeit zu verzögerter Magenentleerung führen kann. Dies sollte gerade bei Patienten, die bereits gastrointestinale Funktionsstörungen aufweisen, in Bezug auf die Ernährungsweise berücksichtigt werden

Diese Ergebnisse können sowohl für die klinische Forschung im Bereich der gastrointestinalen Funktionsstörungen ein Anstoß für weitere Forschungen sein, sowie Anwendung im klinischen Alltag finden. Außerdem können sie im Bereich der Weltraumforschung ein weiterer Schritt im Verständnis der gastrointestinalen Anpassungsreaktionen von Astronauten sein.

5 Zusammenfassung

Expeditionen ins Weltall stellen für den Menschen eine körperliche Ausnahmesituation dar. Astronauten verlieren in der Schwerelosigkeit je nach Dauer des Weltraumfluges an Körpergewicht. Ursachen dafür sind eine negative Energiebilanz und eine Veränderung der Physiologie durch den Zustand der Schwerelosigkeit, unter anderem wird eine Verlangsamung der Magenentleerung vermutet. In der Salty-Life7-Studie sollen die zusätzlichen Wirkungen einer salzreichen und salzarmen Ernährung auf die Magenentleerung während der simulierten Schwerelosigkeit gemessen werden, weil beobachtet wurde, dass Astronauten besonders hohe Mengen an Salz aufnehmen. Als Modell für Schwerelosigkeit diente der 6° Head Down Tilt Bedrest.

Es wurden 8 männliche Probanden (Alter 26.12 ± 3.94 Jahre) untersucht, die sich zu zwei Terminen (Oktober 2005 und März 2006) für jeweils 3 Wochen im Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin des DLR in Köln unter streng kontrollierten Laborbedingungen aufhielten. In diesem Zeitraum wurden während einer 3-tägigen Adaptationsphase Basismessungen vorgenommen, die die Magenentleerung im Sitzen und bei normalem Salzgehalt (200 mmol NaCl/Tag) der Nahrung maßen. In einer Interventionsphase wurde der Salzgehalt der Nahrung variiert (NS, salzarm: 50 mmol NaCl/Tag; HS, salzreich: 550 mmol NaCl/Tag), während sich die Probanden im insgesamt 14 Tage dauernden HDT-Bedrest befanden.

Mittels ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde die Magenentleerung der Probanden über einen Zeitraum von 240 Minuten gemessen, wobei alle 15 Minuten Atemproben entnommen wurden. Vorher wurde eine standardisierte mit ^{13}C -Oktansäure markierte Testmahlzeit verabreicht. Die Atemproben wurden mittels nichtdispersiver Isotopenspektroskopie analysiert.

Alle Messungen folgten einem streng kontrollierten Studiendesign.

Die Basismessungen der prozentualen ^{13}C -Abatmung über 240 Minuten Messdauer zeigten eine durchschnittlich kürzere Magenentleerungsdauer im Sitzen im Vergleich zu den Messungen im HDT-Bedrest (Sitzen: 8.3 % Dosis/h

nach 165 Minuten; Bedrest: 6.7 % Dosis/h nach 165 Minuten bzw. 6.4 % Dosis/h nach 180 Minuten).

Während der Adaptationsphase wiesen die Messungen der Halbwertszeit $t_{1/2}$, bei der die Hälfte der verabreichten Oktansäure abgeatmet ist, keinen signifikanten Unterschied auf (125.57 ± 20.86 min; 129.68 ± 23.87 min).

Unter Variation des Salzgehaltes während der Interventionsphase wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt: die $t_{1/2}$ bei salzarmer Ernährung betrug 122.68 ± 13.36 min, bei salzreicher Ernährung 137.02 ± 11.76 min ($p = 0.003$). Die Berechnungen erfolgten mittels t-Test für abhängige Variablen (angepasst an $\alpha/3 = 0.05/3 = 0.16$).

Die Untersuchungen ergaben, dass längerfristiger HDT-Bedrest in Kombination mit salzreicher Nahrung die Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ verringert und eine verlängerte Magenentleerung bewirkt. Die genauen Ursachen für diesen Effekt sind nicht endgültig erforscht, jedoch könnte die nachweisbare Natriumspeicherung im Organismus der Probanden mit einhergehender Senkung des Bikarbonat- und Basenüberschuss-Werts ursächlich für die verzögerte Magenentleerung sein, da ein niedriger pH-Wert eine Hemmung der Magenmotilität und -entleerung bewirken kann (Holzer et al., 2003).

Zu den Wirkungen der Körperposition in Bezug auf die Magenentleerung gibt es in der Literatur widersprüchliche Untersuchungsergebnisse, die entweder keine Wirkung, eine Verlangsamung oder eine Beschleunigung der Magenentleerung nachwiesen (Asada et al., 1975; Moore et al., 1988; Siegel et al., 1988; Treier et al., 2006; Doran et al., 1998; Jones et al., 2006).

Die Ergebnisse zeigen, dass HDT-Bedrest und salzreiche Ernährung die Magenentleerung signifikant verzögern. Die langsame Magenentleerung könnte ein möglicher Faktor für den Gewichtsverlust der Astronauten im Weltall sein, da dadurch die Symptome der Dyspepsie verstärkt würden. Die zugrunde liegenden Mechanismen sollten weiterhin im Interesse der Weltraumforschung, aber auch zum Verständnis der Physiologie des Menschen erforscht werden.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Versuchsanordnung der SL7-Studie. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Phasen der Studie bei dem jeweils die Hälfte der Probanden zu einem Messzeitpunkt der Versuchsbedingung 1 „hohe Kochsalzzufuhr“ und die andere Hälfte der Versuchsbedingung 2 „niedrige Kochsalzzufuhr“ zugeordnet waren.....29

Tabelle 2: Zeitlicher Verlauf der Atemtests. Nach einer 12-stündigen Fastenperiode wurden am Morgen die beiden Atemproben (Leerproben) zur Messung der Ausgangswerte genommen. Nach Verzehr der Testmahlzeit wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden genau alle 15 Minuten eine Atemprobe entnommen.....32

Tabelle 3: Halbwertzeiten der Magenentleerung: in den ersten beiden Spalten sind die $t_{1/2}$ der Messreihen der Adaptationsphase dargestellt. Die beiden letzten Spalten zeigen die Werte der Halbwertzeiten in HDT-Bedrest unter Variation des Salzgehaltes der Nahrung. Die niedrige (NS) bzw. hohe Salzdosis (HS) wurde den Probanden jeweils seit sieben Tagen verabreicht. Es zeigt sich insgesamt eine signifikante Verzögerung der Magenentleerung bei salzreicher Ernährung während des HDT-Bedrests.....45

Tabelle 4: Latenzphasen der Magenentleerung: in den ersten beiden Spalten sind die t_{lag} der Messreihen der Adaptationsphase dargestellt. Die beiden letzten Spalten zeigen die Werte der Halbwertzeiten in HDT-Bedrest unter Variation des Salzgehaltes der Nahrung. Die niedrige (NS) bzw. hohe Salzdosis (HS) wurde den Probanden jeweils seit sieben Tagen verabreicht. Es zeigt sich keine signifikante Verzögerung der Latenzphase im Vergleich von Adaptation zu Bedrest bzw. beim Vergleich von Bedrest bei salzreicher Ernährung zu Bedrest bei salzarmer Ernährung.....50

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2: Proband in Kopftieflage in einem Winkel von -6° . Das gesamte Bett ist kopfwärts nach unten geneigt.

Abbildung 2: Die Anatomie des Magens. Die Unterteilungen in Fundus, Korpus und Antrum sind markiert. Im proximalen Magen erhalten vagovagale Reflexe die Wandspannung aufrecht, im distalen Magen erhöht ein Dehnungsreflex die Aktivität. Im Duodenum prüfen Chemosensoren die Zusammensetzung der Nahrung und regulieren so die Magenentleerung.

Abbildung 3: Funktionsskizze des nicht-dispersiven Infrarotspektrometers, mit dem die Analyse der Atemproben erfolgt, indem das Isotopenverhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ gemessen wird (Abbildung aus Schommartz, 2002).

Abbildung 4: Die Testmahlzeit, bestehend aus 250ml Apfelsaft, einer Scheibe Weißbrot, 10 Gramm Butter, einem Spiegelei und $100\mu\text{l}$ ^{13}C -Oktansäure.

Abbildung 5: Ökotrophologin in der Küche der AMSAN bei der Zubereitung einer Mahlzeit für die Probanden. Die Nährstoffzufuhr der Probanden war während der gesamten Dauer des Experiments standardisiert, genau abgewogen und wurde strikt kontrolliert.

Abbildung 6: Das IRIS Infrarotspektrometer, mit dem die Atemgasanalysen durchgeführt wurden.

Abbildung 7: Übersicht über die Räume der Arbeitsmedizinischen Simulationsanlage (AMSAN) des DLR in Köln (der Homepage des DLR entnommen).

Abbildung 8: Probanden im Esszimmer der AMSAN während der Adaptationsphase.

Abbildung 9: Proband in seinem Zimmer beim Verzehr einer Mahlzeit im Liegen während der Interventionsphase.

Abbildung 10: Probanden beim Atemtest während der Adaptationsphase, im Sitzen und bei einem Salzgehalt der Nahrung innerhalb der Richtlinien der Normalernährung.

Abbildung 11: Proband beim Atemtest während der Interventionsphase im HDT-Bedrest. Der Proband füllt gerade den Probenbeutel mit seiner Ausatemluft, die später isotopenspektrometrisch auf ihren $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt analysiert wird.

Abbildung 12: Messwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemung (in ml/ min) bei Proband C vom 17.3.2006 nach Einnahme der Testmahlzeit.

Die Rohwerte sind als Quadrate dargestellt, die durchgezogene Linie zeigt die kontinuierliche Schätzung aus der Funktion $f_{m\beta k}(t) = m \cdot k \cdot \beta \cdot e^{-kt} \cdot (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$.

Abbildung 13: Messwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung, dargestellt ist die kumulative % Dosis, die sich im Zeitverlauf der Wiederfindung m annähert. Beispiel anhand der Messdaten von Proband C am 17.3.06 (Messung in HDT-Bedrest, salzreiche Ernährung von 550mmol/Tag seit 7 Tagen).

Abbildung 14: Für die Darstellung wurden die Gruppen-Mittelwerte mit Standardabweichungen der Magenentleerungsdauer aller Probanden im zeitlichen Verlauf herangezogen. Die Basismessungen erfolgten bei den Probanden im **Sitzen** und unter **Normalbedingungen**, also mit einem Salzgehalt von 200 mmol/ Tag. Gemessen wurde die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten.

Abbildung 15: **Bedrest, salzarme Ernährung (NS)**: Mittelwerte mit Standardabweichungen der Magenentleerungsdauer aller Probanden im zeitlichen Verlauf, während des Bedrests und bei salzarmen Ernährung (NS). Gemessen wurde die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit einer Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten.

Abbildung 16: **Bedrest, salzreiche Ernährung (HS)**: Mittelwerte der Magenentleerungsdauer im zeitlichen Verlauf aller Probanden. Dargestellt sind die Werte %Dosis pro Stunde mit Standardabweichungen. Gemessen wurde die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung über einen Zeitraum von 240 Minuten mit einer Entnahme der Atemproben alle 15 Minuten.

Abbildung 17: **Vergleich Bedrest, salzarm und Bedrest, salzreich**: Es sind die Verläufe der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in %Dosis/h beider Messreihen im HDT-Bedrest dargestellt. Die rote Kurve zeigt die verzögerte Abatmung der ^{13}C -Moleküle als Folge der verlangsamten Magenentleerung im HDT-Bedrest bei langfristiger salzreicher Ernährung (HS).

Abbildung 18: **Vergleich Adaptation und Bedrest, salzarme Ernährung**: Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in der Adaptationsphase, in der die Probanden saßen und Nahrung mit einem Salzgehalt entsprechend der Normalernährung erhielten und der Bedrest-Phase (Interventionsphase), während der salzarmen Ernährung (NS). Es sind der Leerwert (1. Messzeitpunkt) und die 16 Messzeitpunkte (2.-17. Messzeitpunkt) des ^{13}C -Oktansäureatemtests dargestellt.

Abbildung 19: **Vergleich Adaptation und Bedrest, salzreich**: Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung in der Adaptationsphase, in der die Probanden saßen und Nahrung mit einem Salzgehalt entsprechend der Normalernährung erhielten und der Bedrest-Phase (Interventionsphase), während der salzreichen Ernährung (HS). Es sind der Leerwert (1. Messzeitpunkt) und die 16 Messzeitpunkte (2.-17. Messzeitpunkt) des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests dargestellt.

Abbildung 20: Halbwertszeit $t_{1/2}$ der Magenentleerung zum 1. und 2. Messzeitpunkt während der Adaptationsphase.

Abbildung 21: Übersicht über den Messwertverlauf: Mittelwerte von $t_{1/2}$ aller acht Probanden während der Interventionsphase. Die einheitliche Tendenz der verzögerten Magenentleerung, einhergehend mit einem Anstieg der $t_{1/2}$ Werten ist in der Abbildung zu sehen.

Abbildung 22: Vergleich der durchschnittlichen Halbwertszeit der Magenentleerung im Sitzen (Adaptationsphase) und im HDT-Bedrest bei salzreicher und salzarmer Ernährung (Interventionsphase) in Minuten. Es konnte eine signifikant verlängerte Magenentleerungszeit zwischen salzarmer (NS) und salzreicher (HS) Ernährung während des Bedrest gemessen werden [mit * markiert].

Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichungen der **lag-Phase**. Beim Vergleich von HDT-Bedrest unter salzarmer (NS) und salzreicher (HS) Ernährung kommt es zu einer nicht signifikanten Zunahme der t_{lag} von 12.3 min. (alle Messwerte in Minuten).

7 Literaturverzeichnis

Asada T, Sako Y, Fukushima Y, Kita T, Miyake T: Effect of body position on gastric emptying of solid food- a study using a sulfamethizole capsule food method. Arch Dis Child 50 (7) 500-504, 1975.

Benini L, Castellani G, Brighenti F, Heaton KW, Brentegani MT, Casiraghi MC, Sembenini C, Pellegrini N, Fioretta A, Minniti G: Gastric emptying of a solid meal is accelerated by the removal of dietary fibre naturally present in food. Gut 36, 825-830, 1995.

Blanc S, Normand S, Pacchiaudi C, Fortrat JO, Laville M, Gharib C: Fuel homeostasis during physical inactivity induced by bed rest. J Clin Endocrinol Metab 85, 2223-2233, 2000.

Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P: Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. Z Gastroenterol 32, 675- 678, 1994.

Bragulat E, de la Sierra A: Salt intake, endothelial dysfunction, and salt-sensitive hypertension. J Clin Hypertens 4, 41-46, 2002.

Calbet JA, McLean DA: Role of caloric content on gastric emptying in humans. J Physiol 498, 553- 559, 1997.

Cohen AJ, Roe FJ: Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. Food Chem Toxicol 38, 237-253, 2000.

Craig H: Isotope Standards for carbon and oxygen and correction factors for mass spectrometric analysis of carbon dioxide. Geochim Cosmochim Acta 12, 133- 149, 1957.

Da Silva MS, Zimmermann PM, Meguid MM, Nandi J, Ohinata K, Xu Y, Chen C, Tada T: Anorexia in space and possible etiologies: an overview. *Nutrition* 18,10, 803-13, 2002.

Doran S, Jones KL, Andrews JM, Horowitz M: Effects of meal volume and posture on gastric emptying of solids and appetite. *Am J Physiol* 275, 1712-1718, 1998.

Drummer C, Gerzer R, Baisch F, Heer M: Body fluid regulation in micro-gravity differs from that on earth: an overview. *Pflugers Arch* 441, 66-72, 2000.

Drummer C, Norsk P, Heer M: Water and sodium balance in space. *Am J Kidney Dis* 38, 684-690, 2001.

Ehrenpreis ED, Zaitman D: Improved computer analysis of solid phase gastric emptying scans. *Am J Gastroenterol* 91, 674- 679, 1996.

Elmann-Larsen B, Schmitt D: Staying in bed to benefit ESA's astronauts and European's citizens. *ESA Bull* 113, 34-39, 2003.

Enck P, Müller-Sacks E, Holtmann G, Wegmann H: Gastrointestinal problems in airline crew members. *Z Gastroenterol* 33, 513-516, 1995.

Flanagan LM, Verbalis JG, Stricker EM: Effects of anorexigenic treatments on gastric motility in rats. *Am J Physiol* 256, 955-961, 1989.

Fortrat JO, Sigaud D, Hughson RL, Maillet A, Yamamoto Y, Gharib C: Effect of prolonged head-down bed rest on complex cardiovascular dynamics. *Auton Neurosci* 86, 192-201, 2001.

Frings P, Baecker N, Heer M: High sodium chloride intake exacerbates immobilisation induced bone loss. *The FASEB Journal* 21, 548.7, 2007.

Gaetgens P: Das Kreislaufsystem. In: Klinker R, Silbernagel S, Lehrbuch der Physiologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 166-175, 2003.

Gandia P, Bareille MP, Saivin S, Le-Traon AP, Lavit M, Guell A, Houin G: Influence of simulated weightlessness on the oral pharmacokinetics of acetaminophen as gastric emptying probe in man: a plasma and saliva study. *J Clin Pharmacol* 43, 1235-1243, 2003.

Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 104, 1640-1647, 1993.

Harm D, Sandoz GR, Stern RM: Changes in Gastric Myoelectric Activity During Space Flight. *Digestive Diseases and Sciences* 47, 1737- 1745, 2002.

Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH: Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr* 93, 62-66, 1978.

Heer M: Nutritional interventions related to bone turnover in European space missions and simulation models. *Nutrition* 18, 853-856, 2002.

Heer M, Baisch F, Kropp J, Gerzer R, Drummer C: High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *American journal of physiology* 278, 585- 595, 2000.

Hinninghofen H, Musial F, Kowalski A, Enck P: Gastric emptying of dietary fiber during 8 hours at two simulated cabin altitudes. *Aviat Space Environ Med* 77, 121-123, 2006.

Holzer P, Painsipp E, Jovic M, Heinemann A: Acid challenge delays gastric emptying and stimulates gastric fluid secretion in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 15, 45-55, 2003.

Hunt JN, Smith JL, Jiang CL: Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology* 89(6), 1326- 1330, 1985.

Jones KL, O'Donovan D, Horowitz M, Russo A, Lei Y, Hausken T: Effects of posture on gastric emptying, transpyloric flow, and hunger after a glucose drink in healthy humans. *Dig Dis Sci* 51, 1331-1338, 2006.

Kanda S, Yamaguchi S, Sekiguchi C, Yumikura S, Dol M, Ito M, Miyamoto A, Yajima K: Some issues on japan's space food development and relating preliminary experimental study. *Jap J Aerospace and Environ Med* 30, 127-133, 1993.

Kawanabe K, Kawashima A, Sashimoto I, Takeda I, Sato Y, Iwamoto J: Effect of whole-body vibration exercise and muscle strengthening, balance and walking exercises on walking ability in the elderly. *Keio J Med* 56, 28-33, 2007.

Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J: Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik- Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Gastroenterology* 1071-1090, 2005.

Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH: Inhibition of gastric emptying by acids depends on pH, titratable acidity, and length of intestine exposed to acid. *Am J Physiol* 259, 1025-1030, 1990.

Marzio L, Formica P, Fabiani F, LaPenna D, Vecchiotti L, Cucurullo F: Influence of physical activity on gastric emptying of liquids in normal human subjects. *Am J Gastroenterol* 86, 1433- 1436, 1991.

Melander O, von Wowern F, Frandsen E, Burri P, Willsteen G, Aurell M, Hulthén UL: Moderate salt restriction effectively lowers blood pressure and degree of salt sensitivity is related to baseline concentration of renin and N-terminal atrial natriuretic peptide in plasma. *J Hypertens* 25, 619-627, 2007.

Mester AF, Doty RL, Shapiro AA, Frye RE: Influence of body tilt within the sagittal plane on odor identification performance. *Aviat Space Environ med* 59, 734-737, 1988.

Metges CC, Wolfram G: Medium and long-chain triglycerides labeled with ¹³C: a comparison of oxidation after oral and parenteral administration in humans. *J Nutr* 121, 31- 36, 1991.

Moore JG, Datz FL, Christian PE, Greenberg E, Alazraki N: Effect of body posture on radionuclide measurements of gastric emptying. *Gastroenterology* 25, 104-109, 1988.

Olabi AA, Lawless HT, Hunter JB, Levitsky DA, Halpern BP: The effect of microgravity and space flight on the chemical senses. *J Food Sci* 67, 468-478, 2002.

Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J: From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol* 101, 143-194, 2007.

Pei J, Chang L, Liu Z, Zhang J, Wang C, Song K: Observation of EGG parameters during -6 degrees head- down bedrest for 21 days. *Space Med Eng (Beijing)* 10, 413- 416, 1997.

Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, Peshock RM, Weatherall PT, Levine BD: Cardiac atrophy after bedrest and spaceflight. *J Appl Physiol* 91, 645- 653, 2001.

Platen P, Lebenstedt M, Schneider M, Boese A, Heer M: Increased urinary excretion rates of serotonin and metabolites during bedrest. *Acta Astronaut* 56, 801-808, 2005.

Rice BL, Vickers ZM, Rose MS: Fluid shift during head-down bedrest do not influence flavor sensitivity. *Aerospace Med Assn*, 242, 1996.

Sanaka M, Nakada K, Nosaka C, Kuyama Y: The Wagner-Nelson method makes the [13C]-breath test comparable to radioscintigraphy in measuring gastric emptying of a solid/liquid mixed meal in humans. Clin Exp Pharmacol Physiol 34, 641-644, 2007.

Scheid P: Säure-Basen-Gleichgewicht. In: Klinke R, Silbernagel S, Lehrbuch der Physiologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 273-286, 2003.

Schmitt D, Elmann-Larsen B: Bedrest Studies for the International Space Station. Esa bulletin 108, 94-98, 2001.

Schommartz B: Der 13C- Oktansäure- Atemtest zur Messung der Magenentleerungszeit: Anwendung, Analytik, Auswertung. Dissertation 2002.

Schwabe AD, Bennett LR, Bowman LP: Octanoic acid absorption and oxidation in humans. J Appl Physiol 19, 111- 115, 1964.

Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Schoenau E: Preliminary results on the mobility after whole body vibration in immobilized children and adolescents. J Musculoskelet Neuronal Interact 7, 77-81, 2007.

Shreeve WW, Cerasi E, Luft R: Metabolism of [2-¹⁴]pyruvate in normal, acromegalic and HGH-treated human subjects. Acta Endocrinol 65, 155-169, 1970.

Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, Charkes ND, Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, Fisher RS, Malmud LS: Biphasic nature of gastric emptying. Gut 29, 85-89, 1988.

Smith SM, Zwart SR, Block G, Rice BL, Davis-Street JE: The Nutritional Status of Astronauts is Altered after Long-Term Space Flight Aboard the International Space Station. J Nutr 135, 437-443, 2005.

Smith SM, Wastney ME, O'Brien KO, Morukov BV, Larina IM, Abrams SA, Davis-Street JE, Oganov V, Shackelford LC: Bone markers, calcium metabolism and calcium kinetics during extended-duration space flight on the mir space station. *J Bone Miner Res* 20, 208-218, 2005.

Sorva A, Valimaki M, Risteli J, Risteli L, Elfving S, Takkunen H, Tilvis R: Serum ionized calcium, intact PTH and novel markers of bone turnover in bedridden elderly patients. *European Journal of Clinical Investigation* 24, 806-812, 1994.

Spiegel TA, Fried H, Hubert CD, Peikin SR, Siegel JA, Zeiger LS: Effects of posture on gastric emptying and satiety ratings after a nutritive liquid and solid meal. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279, 684-694, 2000.

Teucher B, Fairweather-Tait S: Dietary sodium as a risk factor for osteoporosis: where is the evidence? *Proc Nutr Soc* 62, 859-866, 2003.

Tothill P, McLoughlin GP, Heading RC: Techniques and errors in scintigraphic measurements of gastric emptying. *J Nucl Med* 19, 256-261, 1978.

Treier R, Steingoetter A, Weishaupt D, Goetze O, Boesiger P, Fried M, Schwizer W: Gastric motor function and emptying in the right decubitus and seated body position as assessed by magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 23, 331-338, 2006.

Verhagen MA, Luijk HD, Samsom M, Smout AJ: Effect of meal temperature in the frequency of gastric myoelectrical activity. *Neurogastroenterol Motil* 10, 175-181, 1998.

Vickers ZM, Rice BL, Rose MS, Lane HW: Simulated microgravity [bed rest] has little influence on taste, odor or trigeminal sensitivity. *J Sens Stud* 16, 23-32, 2001.

Welch IM, Davison PA, Worlding J, Read NW: Effect of ileal infusion of lipid on jejunal motor patterns after a nutrient and nonnutrient meal. Am J Physiol 255, G800-806, 1988.

Young JA, Cook DI, Lingard JM, Van Lennep EW, Wegmann EA: Funktionen des Magen-Darm-Trakts.

In: Klinke R, Silbernagel S, Lehrbuch der Physiologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 393- 441, 2003.

8 Anhang

8.1 Abkürzungen

ABB.	Abbildung
AMSAN	Arbeitsmedizinische Simulationsanlage
BE	Base excess
CCK	Cholezystokinin
DLR	Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt
GIP	Glucose-depending insulin-releasing Peptide
HCl	Chlorwasserstoff
HDT	HeadDownTilt
HS	hoher Salzgehalt
IRIS	Infrarotspektrometer
Lag-Phase	Latenzphase
LTBR	LongTerm-Bedrest
ME	Magenentleerung
MMC	Migrating motor complex
NaCl	Natriumchlorid
NS	niedriger Salzgehalt
MTBR	Medium Term-Bedrest
SD	Standard deviation; Standardabweichung
SL-7	Salty-Life 7
STBR	Short Term-Bedrest
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{lag}	Latenzphase
ZNS	Zentralnervensystem

8.2 Messdaten

Messwerte ¹⁸C-Oktansäureatentest Proband A

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-25	-25,15	-25,85	-25,75
15	-25,2	-25	-25,8	-25,1
30	-24,2	-24	-25,4	-25,1
45	-24,6	-23	-24,3	-24,7
60	-23,9	-22,7	-23,9	-24,5
75	-23	-21,8	-23,1	-23,7
90	-21,2	-21,1	-21,4	-23,6
105	-19,7	-20,2	-19,7	-22,7
120	-17,6	-19,7	-18,9	-22
135	-15,1	-19,2	-19	-22,1
150	-13,3	-18,3	-18	-22,1
165	-13,9	-18	-17,1	-22
180	-15,6	-17,5	-19	-22,2
195	-15,9	-17,7	-18,8	-22,5
210	-16,9	-18,2	-19	-22,7
225	-18,4	-19,3	-19,3	-22,2
240	-19,1	-19,5	-19,9	-23,4

Messwerte ¹⁸C-Oktansäureatentest Proband B

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-24,9	-25,95	-25,05	-26,8
15	-25,3	-26	-24,6	-26,8
30	-25	-24,3	-23,7	-25,6
45	-24,3	-23,9	-22,1	-26,1
60	-23,7	-23,5	-21,7	-25,4
75	-22,9	-23	-20,9	-24,6
90	-21,8	-21,9	-20,8	-24,2
105	-20,5	-21,6	-20	-24,4
120	-19,3	-20,1	-19,3	-22,5
135	-17,4	-18,5	-18,9	-21,2
150	-17,1	-18,5	-19,5	-19,8
165	-17,6	-18,3	-19,5	-18
180	-18,2	-18,9	-19,3	-18
195	-18,1	-19,1	-20,1	-18,3
210	-18	-19,1	-20,6	-18,7
225	-18,5	-19	-20,9	-19,6
240	-15,6	-19,7	-21,3	-20

**Messwerte ¹³C-Oktansäureatemtest
Proband C**

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-27,15	-24,85	-25,9	-25,35
15	-26,3	-24,8	-26,8	-25,5
30	-25,8	-24	-24,2	-24,9
45	-24,7	-23,9	-25,9	-24,7
60	-24	-23,2	-25,5	-24,4
75	-23	-22,6	-23,5	-24,3
90	-21,8	-22,2	-22,6	-23,2
105	-20,5	-21,3	-20,7	-21,7
120	-19,5	-21	-20	-21,8
135	-17,9	-20,9	-19,4	-20,7
150	-18,1	-20,3	-18,6	-19,5
165	-17,5	-20,1	-18,9	-18,9
180	-17,7	-20,2	-19	-19,1
195	-17,8	-20,3	-19,5	-19,2
210	-18,4	-19,1	-19,9	-19,5
225	-18,9	-19,1	-20,2	-20
240	-19,7	-18,4	-20,5	-20,7

**Messwerte ¹³C-Oktansäureatemtest
Proband D**

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-27,15	-24,25	-25,2	-26,85
15	-26,5	-24,2	-25,3	-26,7
30	-25,4	-23,8	-24,8	-26,3
45	-23,5	-23,7	-24,8	-26,3
60	-23	-23,4	-24,4	-24,8
75	-22,4	-23,2	-23,8	-24,8
90	-20,1	-22	-23,3	-24,1
105	-19,1	-21	-23,1	-23,7
120	-17,5	-19,4	-22,1	-22,3
135	-16,5	-18,4	-22,1	-20,3
150	-16,3	-17,6	-20,4	-19
165	-16	-17,9	-20,2	-17,5
180	-18	-18,8	-19,8	-17,5
195	-17,9	-18,2	-19,8	-16,1
210	-19	-18,5	-20,4	-17,2
225	-19,7	-19,2	-21	-17,8
240	-20,3	-19,8	-21	-18,4

**Messwerte ¹³C-Oktansäureatemtest
Proband E**

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-26,9	-24,1	-26,1	-25,7
15	-26,3	-24,9	-26,1	-25,4
30	-25,1	-24,4	-25,4	-24,9
45	-25,2	-23,8	-24,9	-25,2
60	-24,4	-22,9	-24,1	-25
75	-22,7	-21,8	-24,1	-24,9
90	-21,2	-21,2	-22,8	-24,6
105	-18,8	-20,6	-21,3	-24,6
120	-17	-18,5	-19,6	-23,7
135	-17,5	-18,8	-18,2	-23,9
150	-18	-18,3	-18,6	-23,8
165	-18,1	-18,6	-19	-24
180	-18,9	-19	-19,5	-24,2
195	-19,6	-19,6	-20,2	-23,7
210	-20,3	-20	-20,9	-24,3
225	-21,3	-20,4	-21,5	-24,7
240	-21,7	-20,7	-21,6	-24,3

**Messwerte ¹³C-Oktansäureatemtest
Proband F**

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-26,55	-25,05	-25,5	-26,65
15	-26,7	-25,4	-25,2	-26,5
30	-26,2	-25	-25,3	-25,9
45	-26,5	-24,7	-24,9	-26,4
60	-25,6	-24,3	-25	-25,4
75	-25,1	-23,5	-25	-25,2
90	-23,4	-22,4	-24,6	-25,2
105	-21,8	-21,5	-24	-23,7
120	-19,3	-20,6	-23,1	-22,8
135	-17,6	-20,1	-23,1	-20,9
150	-15,9	-19,5	-22,8	-21
165	-15,4	-20,1	-22,6	-21
180	-16,6	-19,7	-23,1	-20,6
195	-17,7	-20,2	-23,2	-20,8
210	-18,3	-20,6	-23,1	-21
225	-19,7	-20,4	-23,1	-21,1
240	-20,6	-20,6	-23,1	-21,1

**Messwerte ¹³C-Oktansäureatentest
Proband G**

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-24,85	-24,05	-26,2	-25,15
15	-25,2	-24,5	-26,1	-24,9
30	-24,2	-23,6	-25,4	-24,4
45	-23,9	-23,4	-25,6	-24,4
60	-22	-22,4	-25,6	-24,4
75	-20,8	-21	-24,9	-22,9
90	-19,9	-20,1	-23,7	-22,4
105	-18,8	-18,5	-22,4	-20,6
120	-17,6	-17,9	-21,1	-19
135	-16,3	-17,9	-18,9	-17,3
150	-16,8	-18,3	-19,6	-17,6
165	-15,9	-18,5	-19,6	-18,2
180	-15,8	-18,5	-20,6	-18,1
195	-16,6	-18,9	-20,5	-18,5
210	-17,4	-19	-20,8	-18,5
225	-17,8	-18,7	-20,7	-18,6
240	-17,9	-19,6	-20,9	-19

**Messwerte ¹³C-Oktansäureatentest
Proband H**

Zeit (min)	delta 13C Adaptation 1	delta 13C Adaptation 2	delta 13C Bedrest salzarm	delta 13C Bedrest salzreich
0	-26,9	-24,8	-25	-25,5
15	-27,6	-25	-25	-26
30	-26,8	-24,7	-24,4	-26,3
45	-26,3	-23,7	-24,6	-24,1
60	-25,4	-22,9	-23,8	-24,1
75	-24,4	-22,2	-23,3	-23,9
90	-22,7	-20,6	-22,3	-22,9
105	-22,2	-19,5	-21,5	-22
120	-21,2	-18,3	-20,2	-21,3
135	-20,3	-16,9	-18,9	-21
150	-18,7	-17	-16,7	-19,8
165	-17,7	-16,9	-15,9	-20,1
180	-16,6	-16,5	-16,5	-20,7
195	-17,3	-16,3	-16,9	-20,3
210	-18,3	-17,3	-16,9	-20,4
225	-19,7	-18,1	-17,5	-20,7
240	-19,5	-18,4	-18,6	-20,8