

Aus der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. D. Haffner

**Der Einfluss der L-Carnitin-Dosis auf die
Magenentleerung und die orozökale Transitzeit bei
gesunden Erwachsenen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Martin Dürr

aus

Stuttgart

Rostock, im September 2007

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0025-1

Widmung

Für meine lieben Eltern
Sigrid und Werner Dürr

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Physiologie und Anatomie des Magen-Darm-Traktes	1
1.2	L-Carnitin	3
1.2.1	Entdeckung	3
1.2.2	Biosynthese, Absorption und Bedarf	3
1.2.3	Funktion	5
1.3	Transitzeiten	6
1.3.1	Methoden zur Bestimmung der Magenentleerungszeit	7
1.3.1.1	Radioszintigraphie	7
1.3.1.2	Sonographie	7
1.3.1.3	Magnetresonanztomographie (MRT)	8
1.3.1.4	Natrium- ^{13}C azetat-Atemtest	8
1.3.2	Methoden zur Bestimmung der orozökalen Transitzeit	8
1.3.2.1	Röntgen	8
1.3.2.2	Szintigraphie	9
1.3.2.3	Magnetresonanztomographie	9
1.3.2.4	Wasserstoffatemtest	9
1.3.2.5	Laktose- ^{13}C ureid-Atemtest	10
1.4	Stabile Isotope	10
1.4.1	Definition	10
1.4.2	Bedeutung in Forschung und Diagnostik	11
1.5	$^{13}\text{CO}_2$-Atemtests	12
1.5.1	Prinzip	13
1.5.2	Anwendung	13
1.5.3	Vor- und Nachteile	14
1.6	Ziele der Arbeit	15
2	Material und Methodik	16
2.1	Probanden	16

2.2	Studiendurchführung	17
2.3	Material	19
2.3.1	Natrium-[¹³ C]azetat	19
2.3.2	Laktose-[¹³ C]ureid	19
2.4	Messmethode	21
2.4.1	Continuous flow-isotope ratio mass spectrometry (CF-IRMS)	21
2.4.2	Nichtdispersive Infrarotspektroskopie (NDIRS)	23
2.5	Berechnung und Statistik	23
2.5.1	Bestimmung der Halbwertszeit der Magenentleerung mittels der prozentualen kumulativen ¹³ CO ₂ -Exhalationsrate	23 23
2.5.2	Bestimmung der orozökalen Transitzeit mittels Delta over baseline-Wert (DOB)	24 24
3	Ergebnisse	25
3.1	Die Halbwertszeit der Magenentleerung	26
3.1.1	Placebo	26
3.1.2	L-Carnitin-Dosis: 1,5 g/d	27
3.1.3	L-Carnitin-Dosis: 3 g/d	29
3.1.4	Übersicht	30
3.2	Die orozökale Transitzeit	31
3.2.1	Placebo	31
3.2.2	L-Carnitin-Dosis: 1,5 g/d	32
3.2.3	L-Carnitin-Dosis: 3 g/d	34
3.2.4	Übersicht	35
4	Diskussion	36
4.1	Versuchsaufbau	36
4.1.1	Probanden	36
4.1.2	Physische Belastung	37
4.1.3	Ernährung	37
4.2	Ergebnisse	37
4.2.1	Magenentleerung	38

4.2.2	Orozökale Transitzeit	41
4.2.3	L-Carnitin-Wirkung auf die Magen-Darm-Passage	43
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
7	Thesen	57
8	Abbildungsverzeichnis	58
9	Tabellenverzeichnis	59
	Anhang	60
	Selbstständigkeitserklärung	68
	Danksagung	69

1 Einleitung

Die Magen-Darm-Passage unterliegt einer komplexen Regulation. Zur Messung der Passagezeit im Magen und Dünndarm liegen verschiedene Methoden vor. Der Einfluss von L-Carnitin auf diese Passagezeit wurde bisher nicht untersucht.

1.1 Physiologie und Anatomie des Magen-Darm-Traktes

Der Magen-Darm-Trakt stellt eine komplexe funktionelle Einheit dar. Nur durch eine genaue Abstimmung des Transports des Speisebreis, der Reservoirfunktion, der Verdauung und der Resorption kann er seine Aufgabe optimal erfüllen.

Diese besteht in der Umwandlung der aufgenommenen Nahrung in resorbierbare Anteile und in deren anschließender Aufnahme.

Die Koordination elementarer motorischer und sekretorischer Funktionen geschieht hauptsächlich durch das enterische Nervensystem, bestehend aus Plexus myentericus (Auerbach) und Plexus submucosus (Meißner). Das stimulierende parasympathische und das hemmende sympathische Nervensystem wirken lediglich modulierend. Verschiedene Hormone und Peptide nehmen zusätzlich Einfluss auf die gastrointestinalen Vorgänge (1,2).

Die Steuerung der Motilität erfolgt durch rhythmische Spontandepolarisationen von so genannten Schrittmacherzellen. Diese erzeugen langsame Potentialwellen, die Muskelkontraktionen auslösen. Postprandial setzen Aktivitätsmuster ein, die zum einen nichtpropulsive Peristaltik zur Durchmischung des Speisebreis erzeugen, zum anderen propulsive Peristaltik zum aboralen Transport zur Folge haben. Tonische Dauerkontraktionen der Sphinkteren trennen die funktionell verschiedenen Räume, Ösophagus, Magen und Duodenum voneinander.

In der interdigestiven Phase führt eine periodisch wiederkehrende Motoraktivität zu Kontraktionen mit abnehmenden Frequenzen vom Magen (10-12/min), über den proximalen (6-8/min) bis zum unteren Dünndarm (2/min) und sorgt so für

eine „Reinigung“ des Darmes von Nahrungsresten, Bakterienansammlungen und Fremdkörpern. Daher wird dieser wandernde Motorkomplex auch als „house keeper“ bezeichnet (3,4).

Der Weg der Nahrung beginnt mit der Aufnahme der Speise in die Mundhöhle, in der die Speise durch den Kauakt zerkleinert, mit Speichel verflüssigt und somit als Bolus in einen schluckfähigen Zustand versetzt wird. Der Schluckakt wird zunächst willkürlich eingeleitet. Danach wird der Bolus durch unwillkürliche peristaltische Wellen im Ösophagus in den Magen transportiert.

Im proximalen Teil des Magens findet die Speicherung des Speisebreis statt, ermöglicht durch die Anpassung des Tonus an den Füllungszustand des Magens. Im mittleren Korpusdrittel erfolgt die Homogenisierung des Inhaltes, indem dieser durch peristaltische Aktivität gegen den nur für Flüssigkeiten und Kleinstpartikel (<2 mm) durchlässigen Pylorus gepresst und von dort wieder nach proximal geschoben wird („Magenmühle“) (4).

Hauptsächlich durch den Nervus vagus vermittelt, wird die Magenentleerung gesteuert. Ebenfalls Einfluss nehmen Hormone wie Gastrin, Motilin, Cholezystokinin (CCK), Sekretin oder das gastrische inhibitorische Peptid (GIP). Außerdem wird die Rate der Magenentleerung (Abnahme des Volumens pro Zeiteinheit) durch das Füllungsvolumen, dem Druckgradienten zwischen Magen und Dünndarm und Chemorezeptoren (pH-Wert, Osmolarität, Fett-/Eiweiß-/Kohlenhydratanteil) im Dünndarm beeinflusst.

Im aus Duodenum, Jejunum und Ileum bestehenden Dünndarm, geschieht die Durchmischung des Chymus mit Galle und den Verdauungsenzymen des Pankreas. Der Dünndarm ist Hauptort der Resorption von Wasser, Elektrolyten, Vitaminen und den resorbierbaren Abbauprodukten von Fetten, Kohlenhydraten und Eiweißen. Zum einen erfolgt der Weitertransport durch peristaltische, sich nach distal ausbreitende Wellen, sowie durch den oben beschriebenen Frequenzgradienten der ungerichteten Kontraktionen, die auf der Automatie des enterischen Nervensystems beruhen (1-3).

Ein Sphinkter im Ileum regelt mit tonisch kontrahierender Ringmuskulatur den Übertritt des Speisebreis in das Zökum. Bei Druckerhöhung im Ileum dilatiert,

bei Druckerhöhung im Zökum kontrahiert der Sphinkter. So entstehen Drücke im Ileum bis 20 mmHg und im Zökum bis 40 mmHg.

Gesteuert durch myogene Automatie, deren Frequenz, im Gegensatz zum Dünndarm, nach aboral zunimmt, wird im proximalen Kolon der Darminhalt vorwiegend durch Segmentationen durchmischt und eingedickt. Dadurch entsteht eine nichtpropulsive Kolonmotilität (Pendelbewegungen). Die Aufgabe des distalen Kolon besteht hauptsächlich in der Speicherfunktion und der kontrollierten Entleerung. Für den Transport bis ins Rektum sind propulsive Massenbewegungen verantwortlich, die unter Sistieren der Segmentationen 3-4 mal täglich nach Mahlzeiten auftreten (1-4).

1.2 L-Carnitin

1.2.1 Entdeckung

Entdeckt wurde Carnitin im Muskel von Gulewitsch und Krimberg im Jahr 1905. Erst 1927 gelang es Tomita und Sendju die chemische Struktur von L-Carnitin zu entschlüsseln.

Zufällig bemerkten Fraenkel et al. 1950 bei Versuchen mit Mehlkäferlarven einen Einfluss von Carnitin (von Fraenkel als Vitamin B_T bezeichnet) auf den Fettstoffwechsel (5).

Von 1955 bis 1963 konnte Fritz dann nachweisen, dass Carnitin in Leberextrakten zu einer gesteigerten Fettverbrennung in den Mitochondrien führt (6,7).

1.2.2 Biosynthese, Absorption und Bedarf

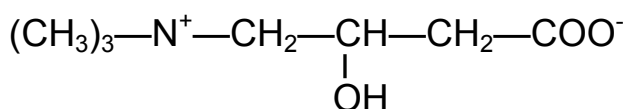


Abbildung 1: Strukturformel von L-Carnitin

Die körpereigene Synthese von L-Carnitin erfolgt aus den essentiellen Aminosäuren Methionin und Lysin. Diese werden aus der Proteolyse von

Eiweißen gewonnen. Aus den beiden Aminosäuren entsteht durch Methylierung des Lysins Trimethyllysin. Trimethyllysin wird in vier weiteren Syntheseschritten, durch Hydroxylierung, Glyzinabspaltung, Oxidation, und einer weiteren Hydroxylierung in das Endprodukt L-Carnitin umgewandelt. Für die einzelnen Schritte werden außerdem Vitamin C, Pyridoxalphosphat, Eisen, α -Ketoglutarat und Sauerstoff benötigt. Die Synthese erfolgt hauptsächlich in Leber, Niere, Gehirn, Herz und Skelettmuskel. Allerdings kann der letzte Schritt in Herz und Muskel nicht durchgeführt werden. Deshalb muss L-Carnitin aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten aus dem Plasma in diese Gewebe, die besonders viel L-Carnitin enthalten (Muskel und Herz zusammen etwa 96 %), transportiert werden (8,9) (Tabelle 1).

Gewebe	L-Carnitin-Gehalt [mg/kg]	L-Carnitin-Gehalt [mg]
Skelettmuskel	640	10.000
Leber	470	650
Herz	770	220
Niere	160	60
Gehirn	50	80
Blutplasma	8	30
Immunzellen	160	
Erythrozyten	38	
Muttermilch	12	

Tabelle 1: L-Carnitin-Gehalt einiger Organe (10)

Der Anteil des synthetisierten L-Carnitins hängt von der Nahrung ab - je nach Angaben geht man davon aus, dass etwa 75 % des L-Carnitins im Körper aus exogener Zufuhr stammen (9).

Aufgrund des meist höheren Gehaltes an L-Carnitin in fleischhaltigen Lebensmitteln gegenüber pflanzlicher Nahrung (Tabelle 2) gibt es zwischen Vegetariern und Gemischtköstlern Unterschiede in körpereigener Synthese und intestinaler Resorption (11,12). Daher variiert die orale Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung und dem L-Carnitin-Gehalt im Körper (13). Hier liegen die Angaben zwischen 15 % (8), 54-87 % (13) und sogar 100 % (14), was einer täglichen Aufnahme von 6-15 $\mu\text{mol/kg}$ Körpergewicht (KG) bei gemischter Kost entspricht (13). Die Resorptionsorte befinden sich im Duodenum und Jejunum. Über die Pfortader

gelangt das L-Carnitin zunächst in die Leber und wird von dort aus in andere Organe verteilt.

Ein nur geringfügig niedrigerer Plasmacarnitinspiegel bei Vegetariern resultiert aus einer höheren Syntheserate und einer reduzierten renalen Ausscheidung (13,15).

Nahrungsmittel	L-Carnitin-Gehalt [mg/100g]
Rindfleisch	45-143
Kalbfleisch	70-105
Schweinefleisch	14-27
Putenfleisch	13-14
Hähnchenfleisch	6-8
Fisch	1,6-13
Kuhmilch	3-4
Obst	0,2-0,3
Gemüse	0,4-0,5
Nudeln	0,0-0,07
Reis	0,0-0,03
Brot	0,0-0,4

Tabelle 2: L-Carnitin-Gehalt verschiedener Lebensmittel (11,12)

1.2.3 Funktion

Eine wichtige Aufgabe des L-Carnitins ist der Transport, als Carrier, der langkettigen Fettsäuren vom Zytosol in die Mitochondrien, dem Ort der β -Oxidation. Reguliert wird dieser Vorgang durch drei Enzyme: Carnitin-Palmitoyltransferase I (CPT-I), Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT) und Carnitin-Palmitoyltransferase II (CPT-II). CPT-I, die in der äußeren Membran des Mitochondriums liegt, katalysiert die Reaktion der aktivierten Fettsäuren zu Acylcarnitin. Dann erfolgt der Transport durch die innere Mitochondrienmembran mit Hilfe der CACT. Auf der Innenseite der Membran ist die CPT-II lokalisiert, die zur Freisetzung der Fettsäure als CoA-Ester führt und damit in die β -Oxidation eingeschleust wird (8,9,13,16).

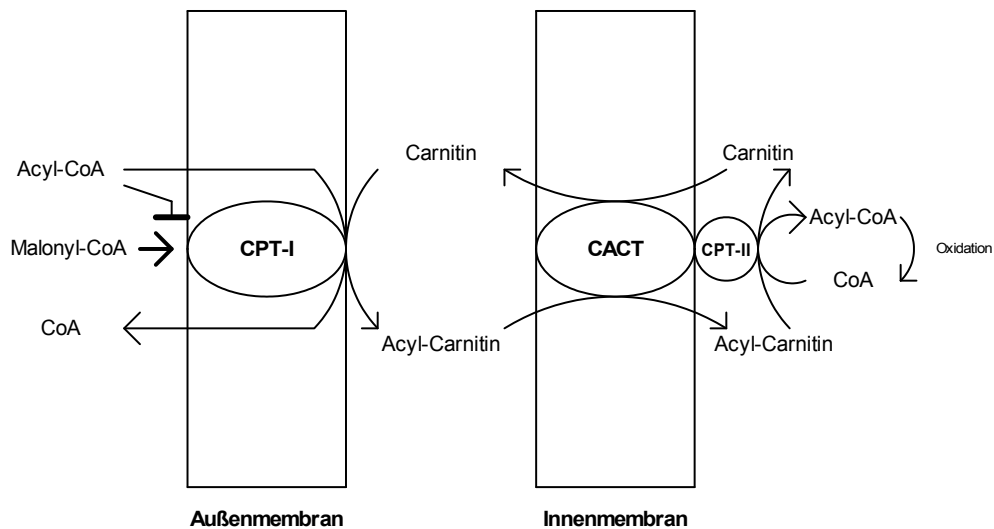


Abbildung 2: Wirkungsmechanismus von L-Carnitin (17)

Die Regulation des Quotienten freies CoA / Acyl-CoA ist ein wichtiger Mechanismus zum Schutz der Zellmembran vor schädlichem Acyl-CoA, das unter Ischämiebedingungen vermehrt entsteht und als Acylcarnitin aus der Zelle ausgeschleust werden kann. Deshalb wird L-Carnitin auch zur Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie) eingesetzt (8,9,16-19).

1.3 Transitzeiten

Die Ermittlung von Transitzeiten diene zunächst der Erforschung von Physiologie und Pathophysiologie der gastrointestinalen Motilität, stellt mittlerweile aber einen wichtigen Teil der Diagnostik dar (20). Diese Untersuchungen ermöglichen es, objektive und quantitative Aussagen über den Einfluss von Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln (wie z.B. L-Carnitin) und anderen Faktoren (wie z.B. Stress, Operationen, Neuropathien) auf die Motilität oder die Verdauungsfunktion des Magen-Darm-Traktes zu machen. Von besonderer Bedeutung und Interesse sind die Halbwertszeit der Magenentleerung (**HWZ_{ME}**) und die orozökale Transitzeit (**OZTZ**).

Die wichtigsten Anforderungen an derartige Untersuchungsmethoden sind, dass die zu messenden Parameter durch die Untersuchung nicht beeinflusst werden, und möglichst nicht invasiv sind. Außerdem sollten sie reproduzierbar, einfach durchzuführen und wenig kostenintensiv sein.

Die relevantesten und am häufigsten angewendeten Methoden sollen nun kurz mit Vor- und Nachteilen beschrieben werden.

1.3.1 Methoden zur Bestimmung der Magenentleerungszeit

1.3.1.1 Radioszintigraphie

Bei der szintigraphischen Methode wird dem Patienten eine Mahlzeit verabreicht, die mit einem radioaktiven Marker versehen ist. Typische Marker sind: ^{99m}Tc -Kolloid, ^{111}In -DTPA (diethyltriamine pentaacetic acid) und $^{111}\text{InCl}_3$.

Danach erfolgt sofort die Messung der Radioaktivität mit einer γ -Kamera. Zunächst erfolgen Messungen in Abständen von 10 Minuten während der ersten halben Stunde, danach werden die Intervalle für 3-4 Stunden auf eine Stunde ausgedehnt. So kann der Verlauf des Speisebreis nach aboral ohne einen invasiven Eingriff relativ exakt bestimmt werden.

Nachteile dieser Untersuchung sind die Strahlenbelastung, was vor allem die Einsatzmöglichkeit bei Schwangeren und Kindern betrifft, die schwierige Reproduzierbarkeit, der hohe technische Aufwand und die Belastung für den Patienten, der über einen langen Zeitraum für die Untersuchung zur Verfügung stehen muss (3,4,20-22).

1.3.1.2 Sonographie

Die Messung des Durchmessers des Antrums vor Nahrungsaufnahme und nach einer halben Stunde erfolgt sonographisch. Die Zeit bis zum Wiedererlangen des Ausgangswertes stellt die Magenentleerungszeit dar.

Vorteilhaft sind der geringe apparative und finanzielle Aufwand, sowie die Möglichkeit, die Untersuchung mehrmals zu wiederholen.

Da meist Überlagerungen durch Darmschlingen vorliegen, können oft nur erfahrene Untersucher eine sichere Beurteilung gewährleisten (3,4,20,23,24).

1.3.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Patienten nehmen eine markierte Testflüssigkeit zu sich. Oft handelt es sich um den Marker Gd-DOTA (gadolinium-tetraazacyclododecane tetraacetic acid). Somit kann die Passage der Flüssigkeit durch den Magen-Darm-Trakt mittels MRT verfolgt werden. In einem Abstand von 15 Minuten werden Bilder im Transaxial- und Coronarschnitt angefertigt, aus denen sich die Zeit der Magenentleerung und die oroökale Transitzeit bestimmen lassen.

Bei dieser Methode besteht keine Strahlenbelastung, sie ist nicht invasiv und damit für den Patienten wenig belastend. Außerdem werden die Ergebnisse durch die Untersuchung selbst nicht verfälscht.

Allerdings ist diese Diagnostik mit einem hohen Aufwand an Gerätschaften zurzeit routinemäßig nicht durchzuführen. Des Weiteren bestehen Einschränkungen bei Personen mit Metallimplantaten (z.B. Herzschrittmacher).
(25)

1.3.1.4 Natrium-[¹³C]azetat-Atemtest

Der ¹³C-markierte Tracer Natrium-[¹³C]azetat wird oral aufgenommen, passiert mit der Nahrung unverändert den Magen, wird im Dünndarm sofort aufgespalten und resorbiert. ¹³CO₂ gelangt über das Blut in die Lunge und wird abgeatmet. Die ¹³CO₂-Konzentration wird in der ausgeatmeten Luft bestimmt und die Magenentleerungszeit kann berechnet werden.

Weiteres wird in Kapitel 1.5.1 und Kapitel 2.3.1 beschrieben.

1.3.2 Methoden zur Bestimmung der oroökalen Transitzeit

1.3.2.1 Röntgen

Nach einer oralen Gabe von Bariumsulfat als Kontrastmittel kann der Weg durch den Magen-Darm-Trakt bis in das Zökum mittels Röntgenaufnahmen verfolgt werden. Mit dieser Methode kann somit außer einer morphologischen Beurteilung auch die Bestimmung der OZTZ durchgeführt werden.

Eine routinemäßige Transitzeitbestimmung ist aufgrund der erheblichen Strahlenbelastung nicht sinnvoll, vor allem, wenn Wiederholungsuntersuchungen nicht auszuschließen sind. Oft ist die exakte Berechnung durch

Überlagerungen und Bariumanheftungen an der Darmwand ebenfalls schwierig. Die osmotische Eigenschaft des Bariums wirkt sich sogar verfälschend aus. Die Volumenzunahme durch zusätzliche Flüssigkeit im Darm kann zu einer Beschleunigung der Passage führen (26).

Eine etwas elegantere Methode wird mit bariumimprägnierten Kunststoffmarkern durchgeführt (4).

1.3.2.2 Szintigraphie

Wurde in Kapitel 1.3.1.1 beschrieben und ist analog der Bestimmung der Magenentleerungszeit anwendbar.

1.3.2.3 Magnetresonanztomographie

Wurde in Kapitel 1.3.1.3 beschrieben und ist analog der Bestimmung der Magenentleerungszeit anwendbar.

1.3.2.4 Wasserstoffatemtest

Wasserstoff (H_2) kann vom menschlichen Organismus nicht produziert werden. Lediglich die Bakterien der physiologischen Dickdarmflora können aus Kohlenhydraten H_2 bilden. Dieser Umstand wird bei dem H_2 -Atemtest ausgenutzt. Oral verabreichte Laktulose wird im Darmtrakt nicht resorbiert, sondern gelangt unverändert in den Dickdarm. Hier findet die Aufspaltung durch Bakterien statt. Der freigesetzte H_2 diffundiert in die Blutbahn und wird aufgrund seiner geringen Löslichkeit bei der Lungenpassage fast vollständig abgeatmet. Somit zeigt ein Anstieg des H_2 -Anteils in der Ausatemluft den Übertritt der Laktulose in den Dickdarm an und die Zeit ab der oralen Aufnahme stellt die OZTZ dar.

Je nach Autor und Studie werden verschiedene Dosierungen für Laktulose (10-20 g) sowie verschiedene Definitionen für die Transitzeit angegeben (Anstieg der H_2 -Konzentration um 5-20 ppm über 2-3 Werte).

Diese Untersuchungsmethode ist nicht invasiv und mit keiner Strahlenbelastung verbunden, belastet den Patienten also nicht, ist mit geringem Aufwand durchzuführen, wenig kostenintensiv und somit zur Routinediagnostik gut geeignet.

Ein großer Nachteil stellt die osmotische Eigenschaft der Laktulose dar, die zur Beschleunigung der Passage und damit zu Verfälschung der Werte führt. Aufgrund dieser Eigenschaft wird Laktulose sogar als Therapeutikum bei Darmträgheit eingesetzt. Weitere Nachteile sind die Abhängigkeit der H₂-Produktion vom pH-Wert, die Tatsache, dass es Personen gibt, die kein oder wenig H₂ produzieren (Non-/Low-Producer) sowie einige weitere interindividuelle Unterschiede, die vergleichende Messungen erschweren (26-30).

1.3.2.5 Laktose-[¹³C]ureid-Atemtest

Der ¹³C-markierte Tracer Laktose-[¹³C]ureid (¹³C-LU) wird oral aufgenommen, mit der Nahrung bis ins Zökum transportiert und dort durch Darmbakterien gespalten. Das freigesetzte ¹³CO₂ gelangt über das Blut in die Lunge und wird dort abgeatmet. In der ausgeatmeten Luft kann nun die ¹³CO₂-Konzentration bestimmt und die OZTZ berechnet werden.

Weiteres wird in Kapitel 1.5.1 und Kapitel 2.3.2 beschrieben.

Die Herstellung von ¹³C-LU erfolgte im Forschungslabor der Universitätskinderklinik Rostock. Zunächst werden 50 Gramm Laktosemonohydrat in 100 ml kochendem Wasser gelöst und danach auf 50°C abgekühlt. Bei einem pH-Wert von 1,6 werden 25 Gramm ¹³C-markierter Harnstoff hinzu gegeben und für 9 Tage bei 42°C belassen. Über Nacht wird die Lösung auf 4°C abgekühlt, hierbei beginnt ¹³C-LU zu kristallisieren. Unter Verwendung von heißem Wasser und Ethanol wird das Substrat umkristallisiert.

1.4 Stabile Isotope

1.4.1 Definition

Alle Atome eines Elements bestehen in ihrem Kern aus derselben Anzahl Protonen. Die Anzahl der Neutronen kann variieren. Die meisten chemischen Elemente stellen eine Mischung mehrerer stabiler Isotope dar, die nicht radioaktiv sind.

Durch die Protonen wird die Ordnungszahl, und somit der Platz im Periodensystem („isos topos“ = derselbe Ort) festgelegt.

Eine unterschiedliche Anzahl an Neutronen verändert die Masse und damit vorwiegend die physikalischen, in bestimmtem Umfang aber auch die chemischen und biochemischen Eigenschaften eines Isotops mit demzufolge verändertem Verhalten in Kinetik und Thermodynamik, den so genannten Isotopieeffekten. Im Körper spielen diese Effekte nur dann eine Rolle, wenn Isotope an enzymatisch katalysierten Reaktionen beteiligt sind, oder Atomverbindungen gespalten und größere Energiemengen aufgebracht werden müssen.

Aufgrund eher geringerer Unterschiede im Metabolismus von $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ gegenüber beispielsweise Wasserstoff/Deuterium (wegen des geringeren Gewichtsquotienten), eignen sich mit ^{13}C markierte Verbindungen hervorragend zur Untersuchung verschiedener chemischer und biologischer Prozesse (31,32).

1.4.2 Bedeutung in Forschung und Diagnostik

Stabile Isotope sind seit über 50 Jahren bekannt. Zunehmende Verwendung finden sie wegen der problematischen Handhabung der radioaktiven Isotope. Zur Strahlenbelastung kommt die lange Halbwertszeit mancher radioaktiven Isotope hinzu, die eine Entsorgung erschweren. Außerdem können stabile Isotope bedenkenlos bei Kindern und in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Der Einsatz von stabilen Isotopen erlaubt es, mehrere Marker mit verschiedenen Isotopen gleichzeitig einzusetzen und verschiedene Metabolisierungswege zu untersuchen. Von manchen Elementen existieren für die Diagnostik aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit nur unbrauchbare radioaktive Isotope (33,34). Mit der Verwendung von stabilen Isotopen ergeben sich so neue Möglichkeiten. Gewonnene Proben mit stabilen Isotopen lassen sich über längere Zeit aufbewahren und zur Auswertung in dafür ausgerüstete Labore verschicken (35).

Da stabile Isotope auch in der Natur und damit im menschlichen Organismus vorkommen (Tabelle 3), können nur eine relative Zunahme der Konzentration eines stabilen Isotops (zum Beispiel einer in Atemgasprobe) und keine absoluten Werte bestimmt werden (31). Dadurch ist es notwendig vor Testbeginn einen individuellen Basalwert zu messen und während des Tests

Standardmahlzeiten zu verabreichen (33). Eine Standardisierung ist außerdem nötig, da Lebensmittel sich in ihrem ^{13}C -Gehalt unterscheiden. Die Ursache hierfür liegt in zwei verschiedenen Wegen der Photosynthese. Das ist zum einen der C_3 -Weg (Calvin-Benson-Weg), bei dem während der Photosynthese CO_2 in einem C_3 -Carbonsäure-Zwischenprodukt fixiert wird und im Vergleich zum CO_2 der Atmosphäre relativ geringe Mengen ^{13}C eingebaut werden. Zum anderen ist es der C_4 -Weg (Hatch-Slack-Weg), bei dem relativ hohe Mengen ^{13}C fixiert werden. Pflanzen mit hohem ^{13}C -Gehalt sind Zuckerrohr, Mais und Hirse. Eher weniger ^{13}C enthalten Weizen, Reis, Kartoffeln und Sojabohnen. Bedingt durch unterschiedliche Ernährung in verschiedenen Ländern und auf den Kontinenten resultieren unterschiedliche ^{13}C -Werte im menschlichen Organismus (36-38).

Vorkommen	^1H	^2H	^{12}C	^{13}C	^{14}N	^{15}N	^{16}O	^{18}O
in der Natur [%]	99,85	0,015	98,90	1,108	99,63	0,366	99,75	0,204
im menschlichen Körper [g/kg]	99,80	0,015	176,00	1,980	30,20	1,110	635,00	1,300
in der tägl. Nahrung [g]								
100 g Protein	8,00	0,001	50,00	0,554	18,00	0,066	23,00	0,047
100 g Fett $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$	13,00	0,002	76,00	0,842			11,00	0,022
300 g KH $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	20,00	0,003	120,00	1,330			160,00	0,326
1500 g Wasser	167,00	0,025					1333,00	2,719
Luftsauerstoff							535,00	1,090
Gesamtaufnahme [g]	208,00	0,031	246,00	2,730	18,00		2062,00	4,204

Tabelle 3: Vorkommen stabiler Isotope (33)

Ein wichtiges Einsatzgebiet der stabilen Isotope ist die gastroenterologische Forschung und Diagnostik. Dort finden insbesondere $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests Verwendung, die im folgenden Kapitel beschrieben werden.

1.5 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests

In dieser Arbeit wurde mit einem $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest gearbeitet. Darum soll im nächsten Abschnitt näher darauf eingegangen werden, wobei das Prinzip, die

Anwendungsbereiche und vor allem die Vorteile dieser Methode aufgezeigt werden.

1.5.1 Prinzip

Die Gemeinsamkeit aller $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests ist, dass den Patienten ein Tracer verabreicht wird, bei dem in einer funktionellen Gruppe ein ^{12}C -Atom gegen das stabile Isotop ^{13}C ausgetauscht bzw. markiert wurde. Die funktionelle Gruppe wird dann je nach Tracer metabolisiert. Dies geschieht entweder beim Transport durch den Gastrointestinaltrakt, während der Absorption oder während der weiteren Metabolisierung, zum Beispiel in der Leber. Bei der vollständigen Metabolisierung entsteht als Stoffwechselendprodukt $^{13}\text{CO}_2$. Wichtig für diese Vorgänge ist, dass die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion direkt mit der Freisetzung von $^{13}\text{CO}_2$ verknüpft ist. Das entstandene $^{13}\text{CO}_2$ wird in die Blutbahn aufgenommen, vermischt sich mit dem Bicarbonat-Pool des Körpers und wird dann über die Lunge abgeatmet (33,39,40).

Im speziellen Fall des Natrium- ^{13}C azetat-Atemtests zur Bestimmung der HWZ_{ME} wird der Tracer im Dünndarm resorbiert und zügig metabolisiert, was zur Freisetzung von $^{13}\text{CO}_2$ führt (41,42).

Beim Laktose- ^{13}C ureid-Atemtest zur Bestimmung der OZTZ gelangt der Tracer unverändert bis in das terminale Ileum und das Zökum. Erst dort erfolgt die mikrobielle Aufspaltung unter Freisetzung von $^{13}\text{CO}_2$ (28,43-46).

1.5.2 Anwendung

Die verschiedenen $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests sind vielseitig einsetzbar - hauptsächlich in der Gastroenterologie. Mögliche Bereiche sind die Untersuchung von Enzymsystemen, pharmakologischer Diagnostik, Stoffwechselfvorgängen, sowie die Ermittlung von Transitzeiten und Motilitätsstörungen. Zusätzlich sind Untersuchungen im Bereich der bakteriellen Diagnostik von Fehl- und Überbesiedlungen durchführbar.

Leberfunktion

- Demethylierung und Oxidation → ^{13}C Aminopyrin
- Lebermasse → ^{13}C Galaktose

Gastrointestinaltrakt: Transitzeitbestimmung

- Magenentleerung → [¹³C]Natriumazetat und [¹³C]Oktansäure
- Orozökale Transitzeit → [¹³C]Laktoseureid

Fehlbesiedlung im Magen-/Darmtrakt

- Helicobacter pylori*-Nachweis → [¹³C]Harnstoff
- Überbesiedlung im Dünndarm → [¹³C]Xylose

Verdauung, Resorption und Stoffwechsel

- Kohlenhydratstoffwechsel → [¹³C]Kohlenhydrate
- Fettstoffwechsel → [¹³C]Triglyceride
- Eiweißstoffwechsel → [¹³C]Proteine
- Laktasemangel → [¹³C]Laktose

Tabelle 4: Anwendungsmöglichkeiten für ¹³CO₂-Atemtests (39)**1.5.3 Vor- und Nachteile**

Schon in Kapitel 1.4.2 wurden die stabilen Isotope mit den radioaktiven Isotopen verglichen. Hieraus resultieren die wesentlichen Vor- und Nachteile der stabilen Isotope.

Zusätzlich zu erwähnen ist die einfache Durchführung der Untersuchungen. Nach ausführlicher Einweisung der Patienten sind diese meist selbst in der Lage die Tracereinnahme und die folgenden Atemgasentnahmen durchzuführen. Die Testdurchführung kann also in einer bequemen Haltung zu Hause erfolgen (39).

Relativ hohe Kosten für die Synthese der Tracersubstanzen und der verwendeten Massenspektrometer wirken sich negativ aus (3,32,37,39).

Der Vorteil ¹³CO₂-Atemtests besteht darin, dass sie für die Probanden wenig aufwendig und nicht-invasiv sind. Zusätzlich bleiben die durch die Atemtests gemessenen Parameter unbeeinflusst. Das Forschungslabor der Universitätskinderklinik Rostock verfügt außerdem über sehr gute Erfahrungen und Routine mit diesen Tests. Zur Bestimmung der HWZ_{ME} und der OZTZ wurden die Tracer Natrium-[¹³C]azetat und Laktose-[¹³C]ureid ausgewählt.

1.6 Ziele der Arbeit

Die Funktion des L-Carnitins im Fettsäurestoffwechsel ist lange bekannt. L-Carnitin ist essentiell und bei einem Mangel treten schnell Erkrankungen auf, die einer L-Carnitin-Supplementierung bedürfen. In den letzten Jahren wurde vermehrt nach Substanzen gesucht, die beispielsweise das Abnehmen erleichtern oder sogar Leistungssteigerungen im Sport bewirken können. Durch die bedeutende Rolle des L-Carnitins im Fettstoffwechsel und bei der Energiebereitstellung, auch im Muskel, wurde es als Nahrungsergänzungsmittel zur Gewichtsreduktion und als Muskelaufbaupräparat propagiert.

Verschiedene Studien und Untersuchungen zu diesen Themen zeigten keine einheitlichen, meistens sogar keine Effekte auf den Körperfettgehalt und Muskelmasse (10,18,47-50).

Bei einigen Untersuchungen wurden interessanterweise gastrointestinale Beschwerden und Diarrhö als Nebenwirkungen einer L-Carnitin-Supplementierung vermutet. Diese Tatsache könnte möglicherweise die Ursache für eine Reduktion des Körpergewichts durch Malabsorption oder Körperwasserverlust durch Osmose sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Bestimmung der HWZ_{ME} und der OZTZ mittels $^{13}CO_2$ -Atemgastests unter verschiedenen hohen L-Carnitin-Supplementierungen (Placebo; 1,5 g/d; 3 g/d). Damit sollen objektive Daten über eine mögliche beschleunigte Magen-Darm-Passage im Vergleich zu einer Placebo-Gabe gewonnen werden.

2 Material und Methodik

2.1 Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurden zwölf freiwillige, gesunde Personen im Alter von 22 bis 27 Jahren untersucht. Darunter waren sieben weibliche und fünf männliche Probanden. In der Anamnese zeigten sich bei keinem der Probanden gastrointestinale Vorerkrankungen oder Operationen. Lediglich die orale Kontrazeptionsbehandlung war, nach Rücksprache mit dem Hersteller der L-Carnitin-Kapseln, als Dauermedikation zugelassen, da es keine eindeutigen Hinweise eines Einflusses auf die gastrointestinale Transitzeit gibt.

Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Körperoberfläche werden in Tabelle 5 aufgelistet.

$$\text{KO [m}^2\text{]} = \frac{\text{Gewicht}^{0,425} \text{ [kg]} \times \text{Größe}^{0,725} \text{ [cm]} \times 71,84 \text{ [m}^2\text{/kg} \times \text{cm]}}{10000}$$

Formel [1] zur Berechnung der Körperoberfläche nach Dubois

Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte zur Berechnung der prozentualen kumulativen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Formel [2] zur Berechnung des Body-Mass-Index

Proband	Geschlecht	Alter [Jahren]	Größe [m]	Gewicht [kg]	KOF [m ²]	BMI [kg/m ²]
01. MD	m	25	1,74	74	1,88	24,44
02. CJ	w	22	1,69	59,00	1,68	20,66
03. NZ	w	22	1,70	75,00	1,86	25,95
04. AB	w	23	1,72	57,00	1,67	19,27
05. JB	w	24	1,73	65,00	1,78	21,72
06. MV	w	26	1,72	65,00	1,77	21,97
07. KM	w	27	1,60	54,00	1,55	21,09
08. TB	m	26	1,88	85,00	2,11	24,05
09. MM	m	24	1,80	83,00	2,03	25,62
10. PK	m	25	1,70	67,00	1,78	23,18
11. AZ	w	25	1,67	72,00	1,78	25,82
12. FZ	m	26	1,80	100,00	2,20	30,86
MW		24,58	1,73	71,33	1,84	23,72
SD		1,62	0,07	13,22	0,19	3,13

Tabelle 5: Demographische Daten der Probanden

2.2 Studiendurchführung

Die vorliegende Studie wurde in drei Abschnitte aufgeteilt. Jeder Proband erhielt zunächst für jeweils zehn Tage ein Placebo, im Anschluss dann eine niedrige Dosis L-Carnitin (1,5 g/d) und danach eine hohe Dosis L-Carnitin (3 g/d) ebenfalls über 10 Tage. Diese ansteigende Dosierung erfolgte, um zu vermeiden, dass eine in hoher Dosierung auftretende L-Carnitin-Wirkung noch Auswirkungen auf die gemessenen Werte unter niedriger L-Carnitin-Dosis hat. Am neunten Tag wurde eine Induktion mit 3 x 200 mg unmarkiertem Laktoseureid durchgeführt, die Einnahmen erfolgten um 12, 16 und 20 Uhr. Wutzke und Glasenapp fanden heraus, dass man durch eine Induktion präzisere Ergebnisse bei der Bestimmung der OZTZ erhält (51). Am zehnten Tag erfolgte die Durchführung des Atemtests zur Bestimmung der HWZ_{ME} und der OZTZ.

Am Testtag wurden um 7.30 Uhr Atemgas-Leerwertproben genommen. Danach wurde das standardisierte Frühstück bis 8.00 Uhr, bestehend aus einem Weizenbrötchen mit Butter und Marmelade sowie einer Tasse Kaffee, eingenommen. Um 7.45 Uhr wurden die beiden Tracer (siehe Kapitel 2.3) eingenommen. Ab 8.00 Uhr wurden die Atemgassammlungen bis 10.00 Uhr im Abstand von 15 Minuten, danach alle 30 Minuten und ab 20.00 bis 22.00 stündlich durchgeführt.

Bei den Atemgassammlungen waren die Probanden angehalten worden, zunächst einzuatmen, die Luft kurz anzuhalten, ein wenig auszuatmen und erst dann mit dem endexpiratorischen Reservevolumen die Behälter zu füllen. Dies ermöglicht eine exaktere Auswertung, da endexpiratorische Atemluft eine höhere CO₂-Konzentration enthält. Im ersten Teil der Studie (Probanden 1-7) dienten Exetainer™ zur Asservierung der Proben, die durch Schraubverschluss mit Dichtung bis zur Messung im Massenspektrometer (siehe Kapitel 2.4.1) aufbewahrt werden konnten. Mit einem Trinkhalm wurden jeweils zwei Exetainer™ beatmet. Der zweite Teil (Probanden 8-12) wurde zur Aufbewahrung und Auswertung mit Aluminium-Beuteln durchgeführt, da hier die Messung mit einem Infrarot-Spektrometer (siehe Kapitel 2.4.2) erfolgte.

Während der Atemtests war eine weitere Nahrungsaufnahme erst ab 12.00 Uhr gestattet. Die Probanden wurden aufgefordert, sich an den Testtagen nahezu identisch zu ernähren sowie körperliche Anstrengung zu vermeiden.

Um eine einheitliche Ernährung der Teilnehmer zu erreichen, erhielten die Probanden einen individuell abgestimmten Ernährungsplan, der auf einem Internet-Programm der Bayrischen Landesanstalt für Ernährung basiert und auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung beruht (52).

2.3 Material

2.3.1 Natrium-[¹³C]azetat

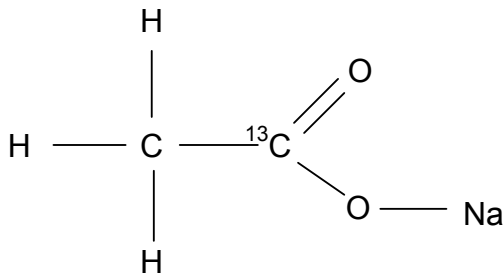


Abbildung 3: Strukturformel Natrium-[¹³C]azetat

Natrium-[¹³C]azetat wurde schon 1994 von Mossi et al. und 1995 von Braden et al. zur HWZ_{ME}-Bestimmung benutzt. Der Tracer löst sich schnell in der wässrigen Phase der Nahrung und vermischt sich mit der Testmahlzeit. Im Magen erfolgt keine Resorption, sondern der Tracer wird erst im Dünndarm aufgenommen, zur Leber transportiert und dort metabolisiert, was zur ¹³CO₂-Freisetzung führt (41,42,53).

Die Probanden erhielten Natrium-[¹³C]-Azetat (Campo Scientific, Berlin) in einer Dosierung von 50 mg, die während des Frühstücks eingenommen wurde.

2.3.2 Laktose-[¹³C]ureid

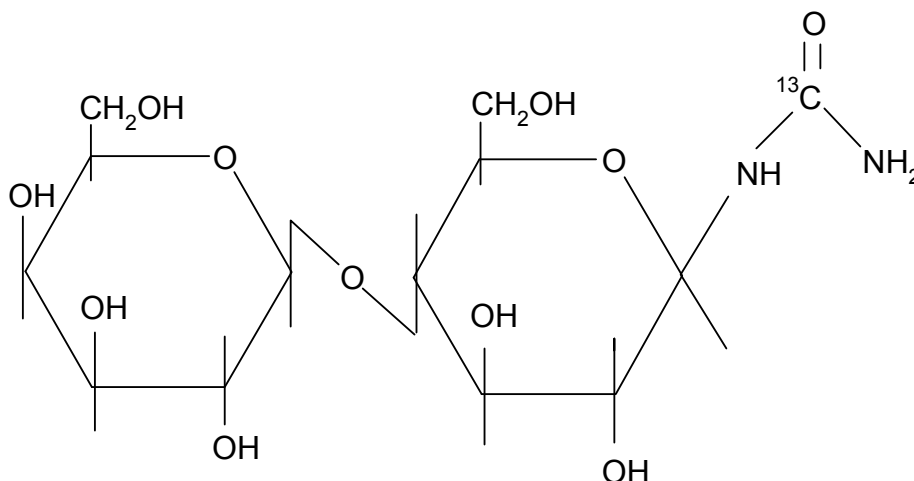


Abbildung 4: Strukturformel Laktose-[¹³C]ureid

Zur Bestimmung der OZTZ wurde ^{13}C -LU in einer Dosierung von 500 mg während des Frühstücks eingenommen. Einen Tag vor dem Test erhielten die Probanden eine 3-malige Dosis von 200 mg unmarkiertem Laktoseureid zur Induktion des glukoseureid-spaltenden Bakteriums *Clostridium innocuum*. Dieses Bakterium gehört zur natürlichen Dickdarmflora. Erst hier erfolgt, nach Spaltung des ^{13}C -LU in Glukose- ^{13}C ureid und Galaktose im Dünndarm, die Spaltung des Glukose- ^{13}C ureids in Glukose und ^{13}C Harnstoff. Dies geschieht durch die Glukoseureidhydrolase von *Clostridium innocuum* (46). Dies wurde von Mohr et al. 1999 entdeckt, nachdem man lange davon ausgegangen war, dass Glykosylureide durch die Allantoin-Aminohydrolase von Darmbakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* und *Staphylococcus aureus* gespalten werden (54). Durch ureasehaltige Bakterien des Kolons erfolgt die Spaltung des ^{13}C Harnstoffs und damit die Freisetzung von $^{13}\text{CO}_2$ (40). Während der Dünndarmpassage findet keine Veränderung oder wesentliche Resorption des markierten Ureidanteils des Tracers statt (43,44,55,56).

Nach der Spaltung erscheinen etwa 35 % des ^{13}C in der Ausatemluft, 15 % im Urin und 20 % in den Faeces. Die übrigen 30 % gehen wahrscheinlich in den Metabolismus der Bakterien ein, werden als Methan ausgeschieden, verbleiben im Bikarbonatpool des Körpers oder werden auf andere Weise verstoffwechselt (28).

Durch Laktoseureid wird die OZTZ nicht beschleunigt.

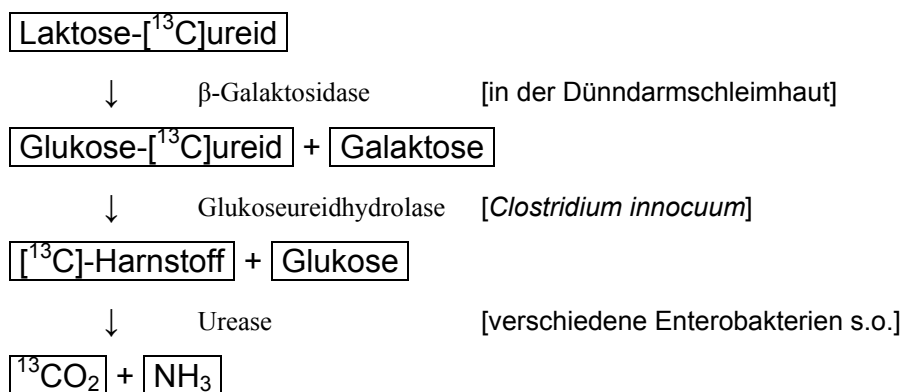


Abbildung 5: Metabolisierung Laktose- ^{13}C ureid

2.4 Messmethode

Aus labortechnischen Gründen und durch die Möglichkeit, die moderne Methode der Infrarotspektrometrie einzusetzen, wurden die zwei folgenden Verfahren zur Messung der Atemgasproben benutzt. In mehreren Studien zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der neuen Infrarot-Messmethode mit der etablierten Methode der Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) (53,57-59).

2.4.1 Continuous flow-isotope ratio mass spectrometry (CF-IRMS)

Bei diesem Verfahren kam das Gerät Tracermas [20-20] der Firma Europa Scientific, Crewe, UK zur Anwendung.

Die bereits oben erwähnten ExetainerTM wurden zur Atemgasaufbewahrung eingesetzt. Jeweils zwei ExetainerTM wurden beatmet, um Schwankungen durch Mittelwertbildung ausgleichen zu können, oder bei beschädigten oder nicht sachgemäß verschlossenen ExetainerTM den Verlust von Messwerten zu vermeiden.

Die ExetainerTM werden zur Auswertung in den Autosampler einsortiert. Dort gelangen die Atemgasproben über eine doppelumige Nadel in die Vakuumkammer des Massenspektrometers. Durch Elektronenbestrahlung wird das CO₂ ionisiert. Eine angelegte Spannung beschleunigt und fokussiert die ¹³CO₂⁺- und ¹²CO₂⁺-Ionen. Die resultierende Geschwindigkeit der Ionen wird mit der folgenden Formel [3] berechnet.

$$v = \sqrt{\frac{q \times U \times 2}{m}}$$

Formel [3]

q = Ladung

U = Spannung

m = Masse

v = Geschwindigkeit

Der Ionenstrahl wird in ein starkes Magnetfeld geleitet, in dem die Ionen entsprechend ihrer Masse und Geschwindigkeit durch die wirkende Lorentzkraft nach Formel [4] abgelenkt werden.

$$F = q \times v \times B \quad \text{Formel [4]}$$

F = Lorentzkraft

q = Ladung

v = Geschwindigkeit

B = magnetische Induktion

Schwere, langsamere Moleküle werden weniger abgelenkt als leichte, schnellere. Die unterschiedliche Ablenkung bewirkt ein nach Massen getrenntes Auftreffen der Ionen auf selektiv platzierte Kollektoren, woraus ein Strom erzeugt und über einen Verstärker in ein Signal umgewandelt wird (33). Durch den ständigen Abgleich mit einem Standardgas kann so das Verhältnis von schweren $^{13}\text{CO}_2^+$ -Ionen zu leichteren $^{12}\text{CO}_2^+$ -Ionen mit einer hohen Präzision von 0,0001 Atomprozent ermittelt werden (60).

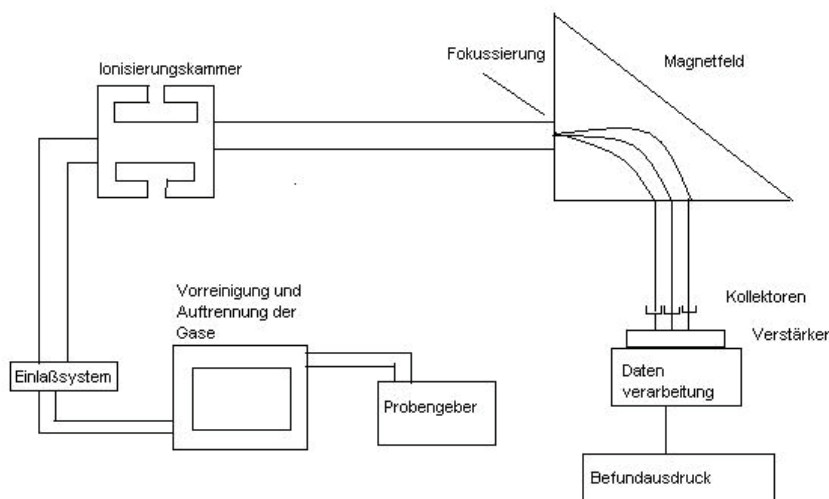


Abbildung 6: Isotopenverhältnis-Massenspektrometer (33)

Als Standardgas wird der aus einem Kalziumkarbonat bestimmte Pee Dee Balemnite (PDB) Weltstandard verwendet, welcher ein $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis von 0,0112372 besitzt (28).

2.4.2 Nichtdispersive Infrarotspektroskopie (NDIRS)

Bei diesem Verfahren wurde das Gerät FANci2 der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH eingesetzt.

Die Atemgasproben wurden in aluminiumbeschichtete Plastikbeutel mit einem Fassungsvermögen von 300 ml gesammelt, die direkt mit dem Spektrometer verbunden und innerhalb weniger Minuten ausgewertet werden (59).

Die Arbeitsweise des Infrarotspektrometers beruht auf der spezifischen Absorption von Infrarotstrahlung im mittleren Spektralbereich, der zwischen 2 und 8 μm Wellenlänge liegt. Die Intensitätsmessung erfolgt durch Infrarotempfänger, die mit dem jeweiligen Gas ($^{13/12}\text{CO}_2$) befüllt sind. Dadurch wird eine hohe Selektivität erreicht. Außerdem wird ein $^{12}\text{CO}_2$ -Filter im $^{13}\text{CO}_2$ -Kanal eingesetzt, um die Querempfindlichkeit zu reduzieren.

Um eine hohe Genauigkeit zu erhalten wird im gesamten optischen System die Temperatur konstant gehalten und gasdicht abgeschirmt.

Durch Anschluss an einen PC wird das Spektrometer mit einer speziellen Software angesteuert (61-63).

2.5 Berechnung und Statistik

Zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurden die Programme Excel und SPSS eingesetzt.

Der Wilcoxon-Test wurde für die Signifikanzbestimmung angewendet (Signifikanz bei $p < 0,05$).

2.5.1 Bestimmung der Halbwertszeit der Magenentleerung mittels der prozentualen kumulativen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate

Die folgenden Formeln zur Berechnung der prozentualen kumulativen ^{13}C -Exhalationsrate ($\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$) wurden bereits von Brösicke et al. und Radke et al. beschrieben (64,65).

$$\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}} = \sum_{n=1}^n \frac{1}{2} (\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_{i-1}} + \Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i}) \times (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Formel [5]}$$

Dabei bedeutet $\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}}$ die ^{13}C -Anreicherung zum Zeitpunkt t_i als Differenz des gemessenen $\delta^{13}\text{C}_{t_i}$ -Wertes zum Zeitpunkt t_i und der ^{13}C -Null-Exhalation zum Zeitpunkt $t_0 = 0$ (48).

$$\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER} = (\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}} \times (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{std}} \times \text{CO}_2\text{PR} \times \text{KO}) / \text{D} \times 10 \quad \text{Formel [6]}$$

Die $\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ ist das Produkt von Δ delta kumulativ, dem $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis des Standardgases, der angenommenen endogenen CO_2 -Produktionsrate (CO_2PR) von $300 \text{ mmol}/\text{m}^2/\text{h}$ sowie der Körperoberfläche (KO) des jeweiligen Probanden in m^2 , dividiert durch die ^{13}C -Dosis (D) des applizierten Tracers in mmol multipliziert mit zehn (48).

Mit der $\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ lässt sich zu einem bestimmten Zeitpunkt der Anteil des verabreichten Isotops bestimmen, der abgeatmet wurde. Trägt man die errechneten Werte in ein Diagramm ein, erhält man eine Kurve, die zunächst einen Gipfel aufweist, dann abfällt, um sich anschließend wieder asymptotisch bei $\lim \Delta t \rightarrow \infty$ einem Y_{max} anzunähern.

Definition HWZ_{ME} :

Zur Bestimmung der HWZ_{ME} wurde die Kurve der $\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ über die Zeit benutzt. Es erfolgte eine errechnete Auftrennung in zwei Abschnitte. Diese zwei Maxima stellen die Exhalation des markierten $^{13}\text{CO}_2$ aus Natrium- ^{13}C]azetat und ^{13}C -LU dar. Somit wird das Ablesen der HWZ_{ME} ermöglicht.

Die HWZ_{ME} ist die Zeitdauer bis zum Erreichen der Hälfte der $\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ des ersten Peaks.

2.5.2 Bestimmung der orozökalen Transitzeit mittels Delta over baseline-Wert (DOB)

Der aktuelle Messwert wird als Deltawert ausgedrückt, man ermittelt ihn durch folgende Berechnung: $\delta = \text{R}_{\text{Probe}} - \text{R}_{\text{Standard}} / \text{R}_{\text{Standard}}$, wobei $\text{R} = ^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$.

Das heißt, er wird aus den Isotopenverhältnissen von Probe und Standardgas (siehe Kapitel 2.4.1) ermittelt.

Der DOB-Wert ist die Differenz aus aktuellem Messwert (MW) und dem als erstes bestimmten Leerwert (LW), somit gilt: $\text{DOB} = \delta_{\text{MW}} - \delta_{\text{LW}}$.

Die so bestimmten DOB-Werte wurden in einem Diagramm über die Zeit aufgetragen. Daraus ergab sich eine Kurve mit zwei Maxima (Y_{max}). Der erste Peak stellt sich mit sehr steilem Anstieg dar. Der zweite ist im Anstieg nicht so steil und nähert sich dann zum Zeitpunkt „unendlich“ der x-Achse an.

Definition der OZTZ:

Die Zeitspanne von der Gabe des ^{13}C -LU bis zum kontinuierlichen Ansteigen der Kurve um 1 DOB, nach Erreichen des Minimums zwischen den beiden Peaks, wird als OZTZ festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden sowohl die aus den Mittelwertkurven abgelesenen Werte als auch die Werte aufgeführt, die durch Mittelwertbildung der einzelnen gemessenen Zeiten der Probanden gewonnen wurden. Diese unterscheiden sich zumeist. Die Differenz kommt durch die unterschiedliche Mittelwertbildung zustande. Die Werte der Kurven enthalten schon gemittelte Prozent- oder DOB-Angaben aller Probanden, aufgetragen über die Zeit. Danach wird die HWZ_{ME} oder OZTZ bestimmt. Bei der Berechnung mit den einzelnen Probandenwerten erfolgt zunächst die Berechnung von HWZ_{ME} oder OZTZ des einzelnen Probanden und danach die Mittelwertbildung.

3.1 Die Halbwertszeit der Magenentleerung

3.1.1 Placebo

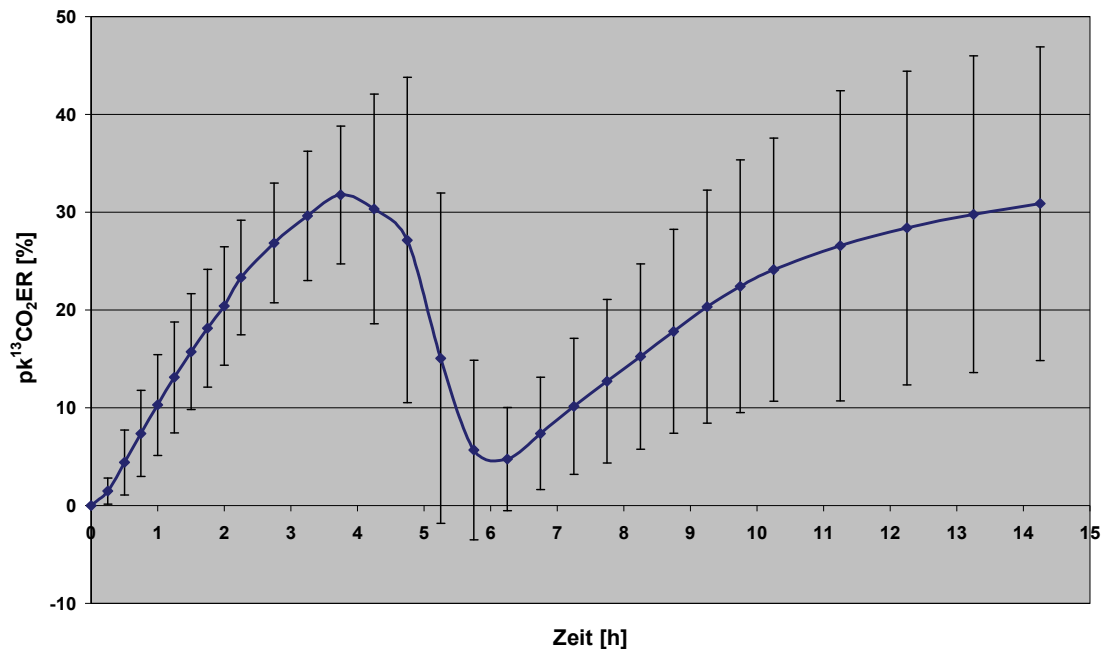


Abbildung 7: Mittlere prozentuale kumulative ¹³CO₂-Exhalation unter Placebo

Abbildung 7 zeigt die $pk^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ nach 10-tägiger Placebo-Einnahme. Der erste, steiler ansteigende Peak repräsentiert die $^{13}\text{CO}_2$ -Freisetzung aus Natrium- ^{13}C azetat. Die zweite, sich asymptotisch einem Maximum nähernde Steigung, entsteht durch die Verstoffwechslung des markierten ^{13}C -LU. Zur Bestimmung der HWZ_{ME} wird die maximale $pk^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ des ersten Maximums halbiert und die entsprechende Zeit von 1,5 Stunden abgelesen.

Proband	pk ¹³ CO ₂ ER/2 [%]	HWZME [h]
MD	19,57	1,50
CJ	15,17	1,30
NZ	16,04	2,30
AB	16,75	0,80
JB	19,20	1,80
KM	25,04	2,00
MV	16,63	1,50
TB	17,93	1,80
MM	12,57	1,70
PK	22,40	2,80
AZ	12,99	2,30
FZ	11,53	2,30
Mittelwert	17,15	1,84
SD	4,00	0,54

Tabelle 6: Halbwertszeit der Magenentleerung der Probanden unter Placebo

In Tabelle 6 werden die einzelnen HWZ_{ME} und entsprechenden 50%-igen pk¹³CO₂ER der Probanden aufgelistet. Daraus ergibt sich eine mittlere HWZ_{ME} aller Probanden unter Placeboeinnahme von 1,84 (SD 0,54) Stunden.

3.1.2 L-Carnitin-Dosis: 1,5 g/d

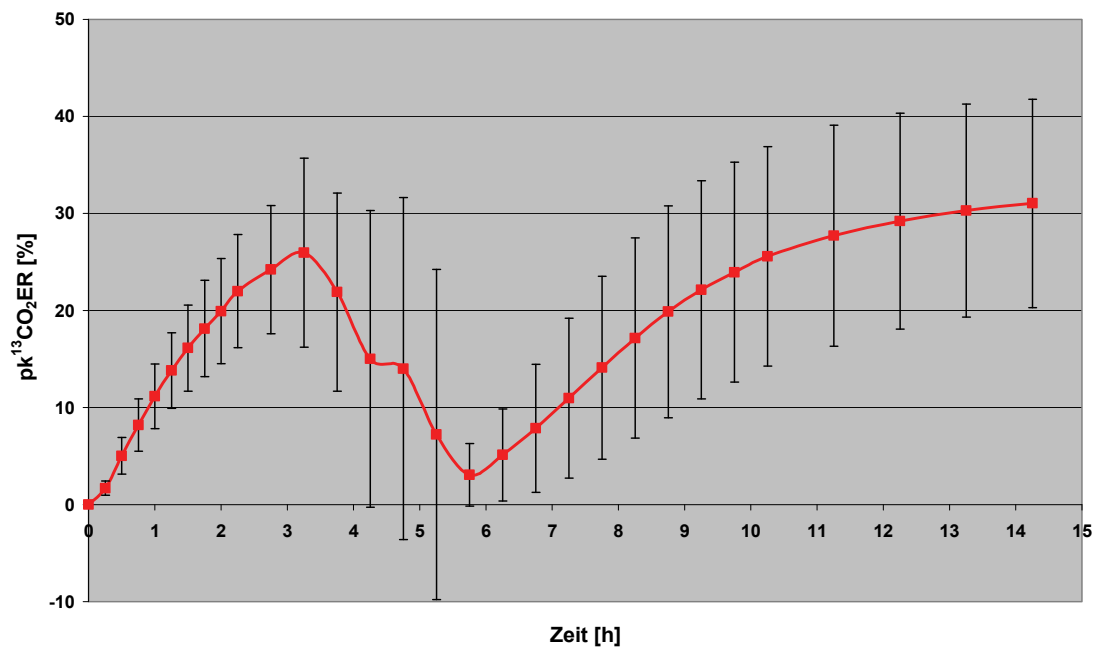


Abbildung 8: Mittlere prozentuale kumulative ¹³CO₂-Exhalation unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag

Die in Abbildung 8 dargestellte Kurve der $pk^{13}CO_2ER$ wurde nach Einnahme von 1,5 g L-Carnitin pro Tag über 10 Tage bestimmt. Die maximale $pk^{13}CO_2ER$ aus dem markierten Natriumazetat liegt bei 3,25 Stunden. Hieraus lässt sich eine HWZ_{ME} von 1,25 Stunden ablesen (Abbildung 8).

Proband	$pk^{13}CO_2ER/2$ [%]	HWZ_{ME} [h]
MD	28,14	2,50
CJ	18,26	1,50
NZ	13,18	1,50
AB	14,25	1,30
JB	14,34	1,20
KM	12,49	1,20
MV	10,69	1,10
TB	14,45	1,40
MM	11,96	1,00
PK	11,99	1,40
AZ	14,94	1,30
FZ	6,46	2,80
Mittelwert	14,26	1,52
SD	4,98	0,53

Tabelle 7: Halbwertszeit der Magenentleerung der Probanden unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag

In Tabelle 7 ergibt sich für die Dosierung des L-Carnitins mit 1,5 g pro Tag eine mittlere HWZ_{ME} von 1,52 Stunden (SD 0,53).

3.1.3 L-Carnitin-Dosis: 3 g/d

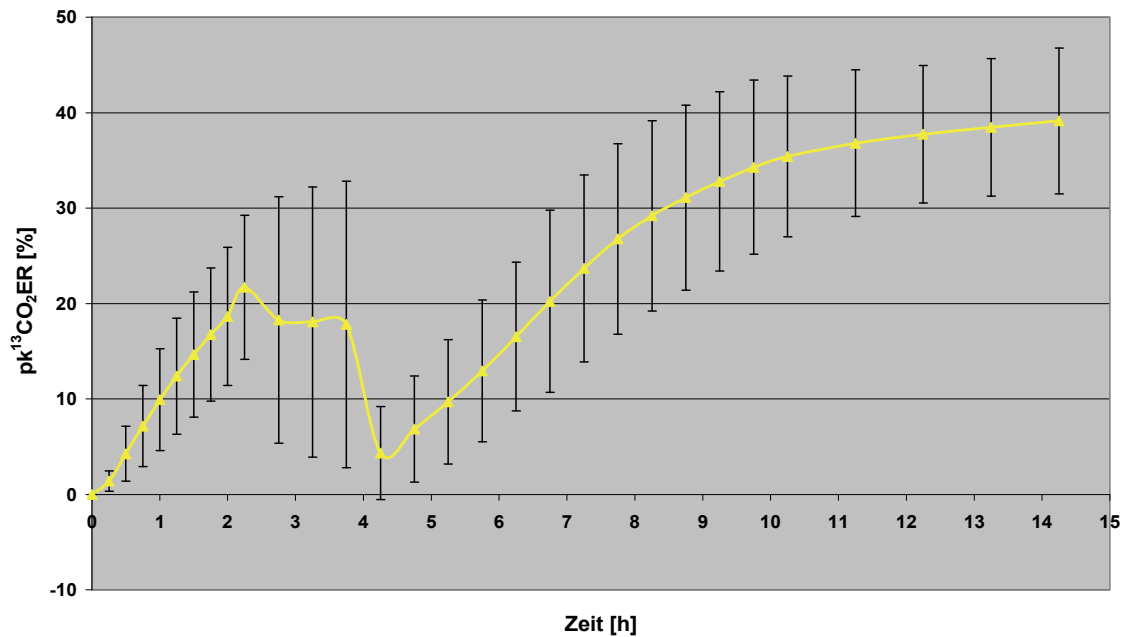


Abbildung 9: Mittlere prozentuale kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation unter 3 g L-Carnitin pro Tag

Bei einer L-Carnitin-Dosierung von 3 g/Tag ergibt sich aus Abbildung 9 bei einer maximalen $\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ des ersten Peaks nach 2,25 Stunden eine HWZ_{ME} von 1,00 Stunden.

Proband	$\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}/2$ [%]	HWZ_{ME} [h]
MD	24,08	1,48
CJ	12,58	1,13
NZ	10,17	2,00
AB	13,34	2,00
JB	16,68	1,24
KM	14,61	1,21
MV	15,76	1,25
TB	16,37	2,15
MM	8,39	1,10
PK	11,25	1,12
AZ	8,15	1,75
FZ	7,26	2,20
Mittelwert	13,22	1,55
SD	4,53	0,42

Tabelle 8: Halbwertszeit der Magenentleerung der Probanden unter 3 g L-Carnitin pro Tag

Nach Auswertung der Ergebnisse der einzelnen Probanden wurde eine HWZ_{ME} von 1,55 Stunden berechnet (SD 0,42), dargestellt mit den entsprechenden prozentualen Exhalationswerten in Tabelle 8.

3.1.4 Übersicht

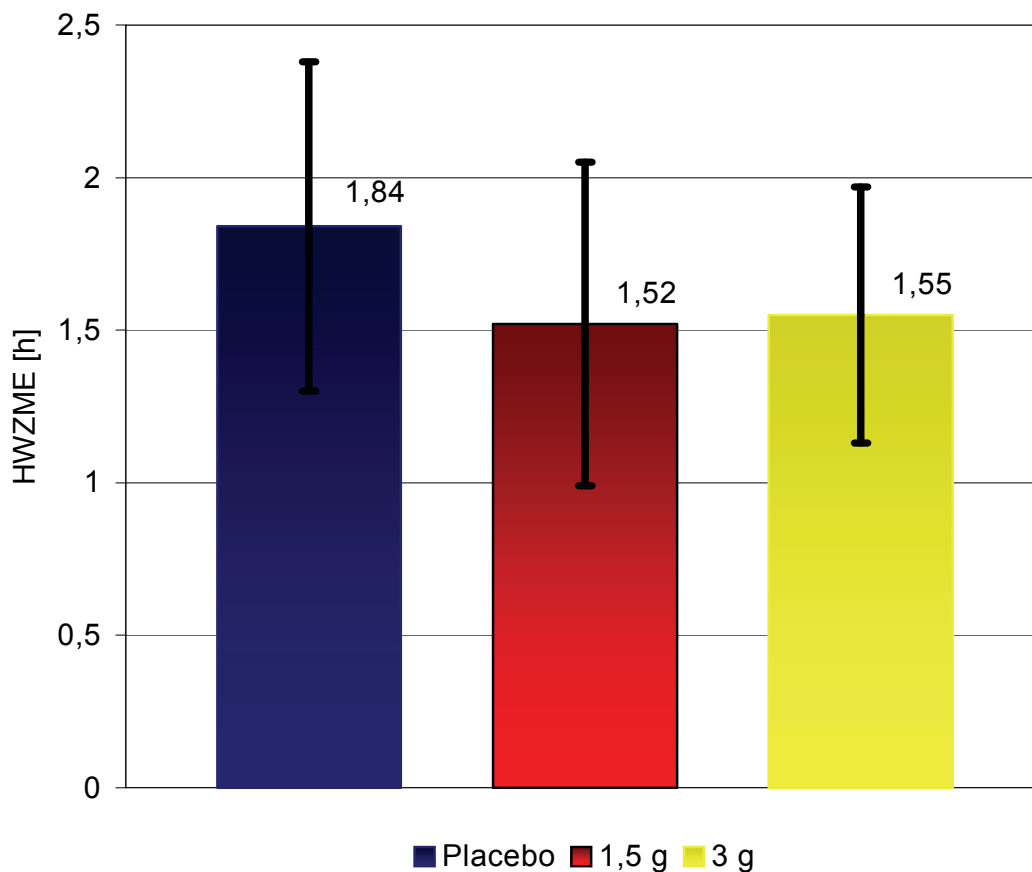


Abbildung 10: Halbwertszeit der Magenentleerung nach Placebo, 1,5 g L-Carnitin und 3 g L-Carnitin pro Tag

Vergleicht man die HWZ_{ME} für Placebo, 1,5 g L-Carnitin und 3 g L-Carnitin pro Tag (1,84 h, 1,52 h und 1,55 h), lässt sich dabei keine Tendenz erkennen (dargestellt in Abbildung 10). Dies bestätigt die Signifikanzbestimmung.

L-Carnitin-Dosis	Signifikanz [p]
Placebo vs. 1,5 g/d	0,146
1,5 g/d vs. 3 g/d	0,583
Placebo vs. 3 g/d	0,084

3.2 Die orozökale Transitzeit

Nach Auftragung der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit über die Zeit erhält man eine Kurve mit zwei Gipfeln, wobei auch hier wieder der erste Gipfel durch das ^{13}C -markierte Natriumazetat und der zweite durch ^{13}C -LU generiert wird. Die OZTZ ist als der Zeitpunkt definiert, an dem die Kurve, nach Erreichen des Minimums, wieder kontinuierlich ansteigt.

3.2.1 Placebo

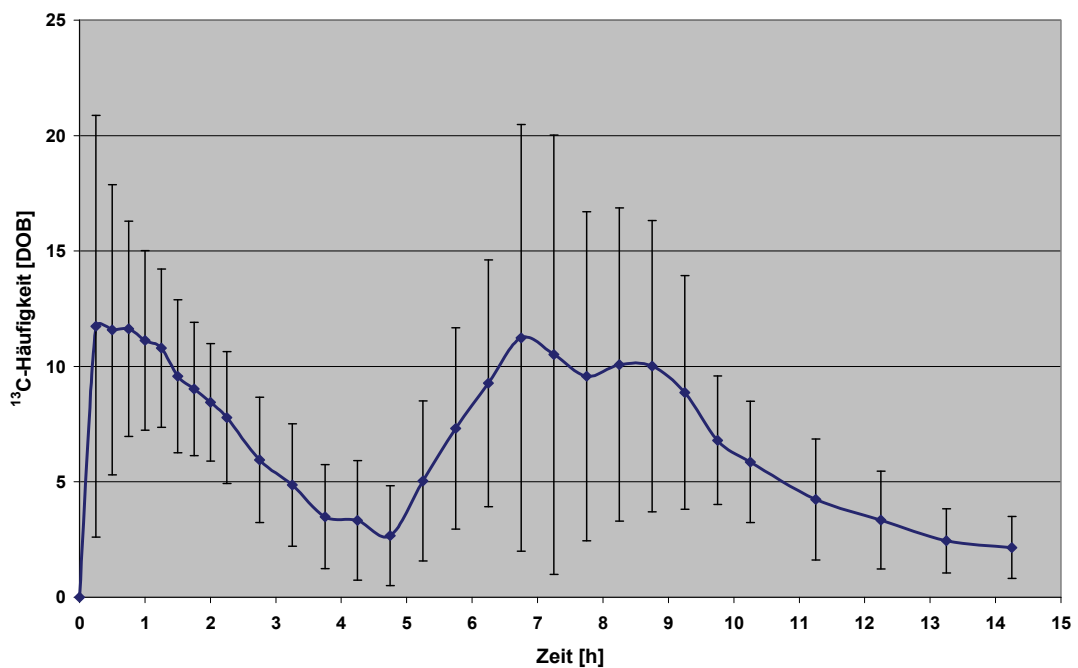


Abbildung 11: Mittlere $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit unter Placebo

In Abbildung 11 ist die $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit im Atemtest unter Placebo dargestellt. Das Minimum wird dort nach 4,75 Stunden erreicht. Somit wird die OZTZ beim nächsten Messzeitpunkt von 5,25 Stunden abgelesen.

Proband	OZTZ [h]
MD	5,75
CJ	6,25
NZ	5,75
AB	4,25
JB	5,25
KM	5,25
MV	5,25
TB	4,75
MM	5,25
PK	6,25
AZ	10,25
FZ	4,75
Mittelwert	5,75
SD	1,54

Tabelle 9: Orozökale Transitzeit der Probanden unter Placebo

Nach der 10-tägigen Placebo-Einnahme erhält man eine mittlere OZTZ aller Untersuchten von 5,75 Stunden (SD 1,54), veranschaulicht in Tabelle 9.

3.2.2 L-Carnitin-Dosis: 1,5 g/d

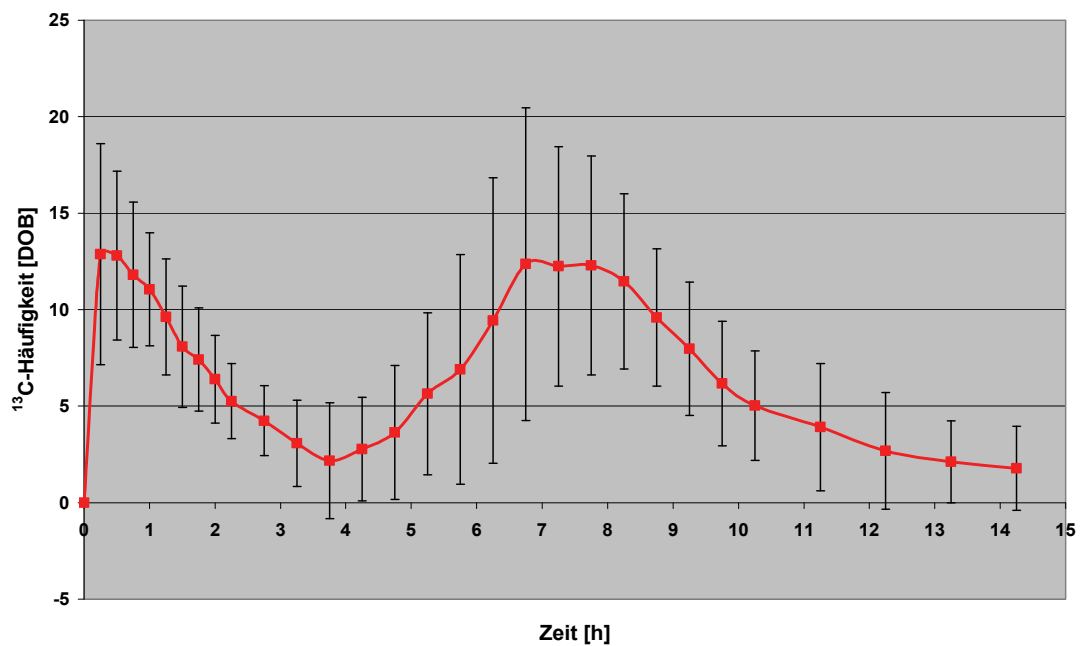


Abbildung 12: Mittlere ¹³CO₂-Häufigkeit unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag

Die Abbildung 12 zeigt die über die Zeit aufgetragenen Werte für die $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit nach der Testphase mit einer L-Carnitin-Dosis 1,5 g pro Tag. Dabei zeigt sich ein Minimum bei 3,75 Stunden. Somit liegt die OZTZ bei 4,25 Stunden.

Proband	OZTZ [h]
MD	5,75
CJ	5,25
NZ	4,25
AB	4,25
JB	3,25
KM	5,25
MV	5,50
TB	4,75
MM	4,25
PK	4,75
AZ	-
FZ	4,75
Mittelwert	4,73
SD	0,71

Tabelle 10: Orozökale Transitzeit der Probanden unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag

In Tabelle 10 sind die gemessenen Zeiten der einzelnen Probanden aufgeführt. Die OZTZ liegt mit einem DOB-Wert von 3,33 bei einer Zeit von 4,73 Stunden (SD 0,71). Diese Zeit wurde nur aus den Werten von 11 Probanden ermittelt, da es bei einer Probandin zu keinem $^{13}\text{CO}_2$ -Signal nach Gabe von ^{13}C -LU im Atemtest kam.

3.2.3 L-Carnitin-Dosis: 3 g/d

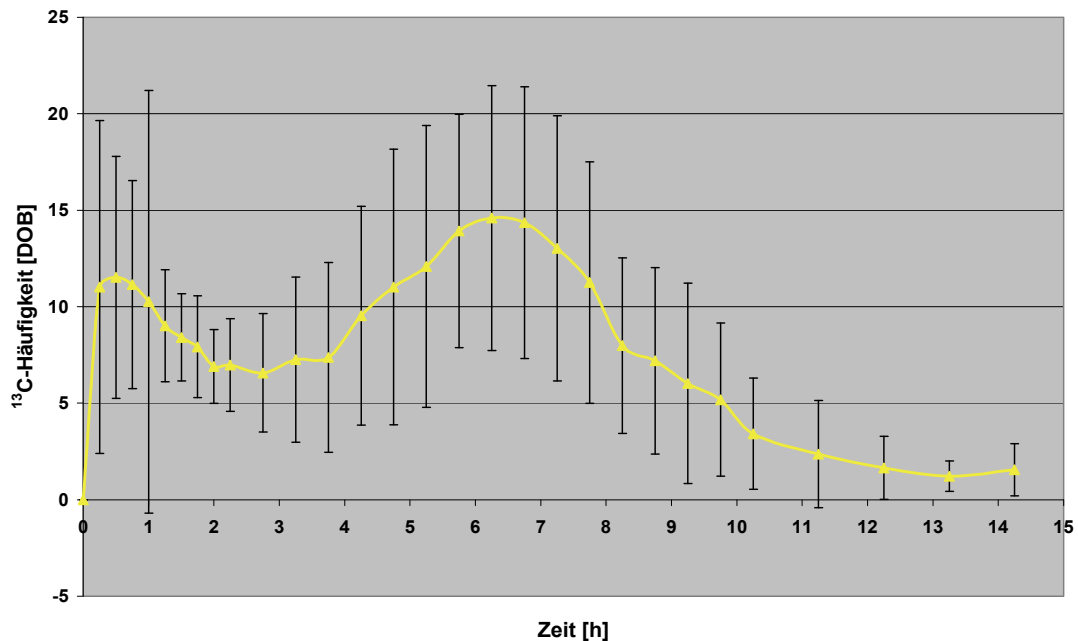


Abbildung 13: ¹³CO₂-Häufigkeit unter 3 g L-Carnitin pro Tag

In Abbildung 13 lässt sich die OZTZ, nach dem Minimum bei 2,75 Stunden, bei 3,25 Stunden ablesen. Diese Messung erfolgte nach 10-tägiger Einnahme von 3 g L-Carnitin pro Tag.

Proband	OZTZ [h]
MD	4,75
CJ	2,75
NZ	4,75
AB	3,75
JB	4,25
KM	3,25
MV	4,50
TB	4,25
MM	3,25
PK	2,75
AZ	6,75
FZ	3,25
Mittelwert	4,02
SD	1,13

Tabelle 11: Orozökale Transitzeit der Probanden unter 3 g L-Carnitin pro Tag

Bildet man den Mittelwert der Probanden nach L-Carnitin- Dosis von 3 g pro Tag, erhält man die in Tabelle 11 gezeigte OZTZ von 4,02 Stunden (SD 1,13) bei einem DOB-Wert von 6,4.

3.2.4 Übersicht

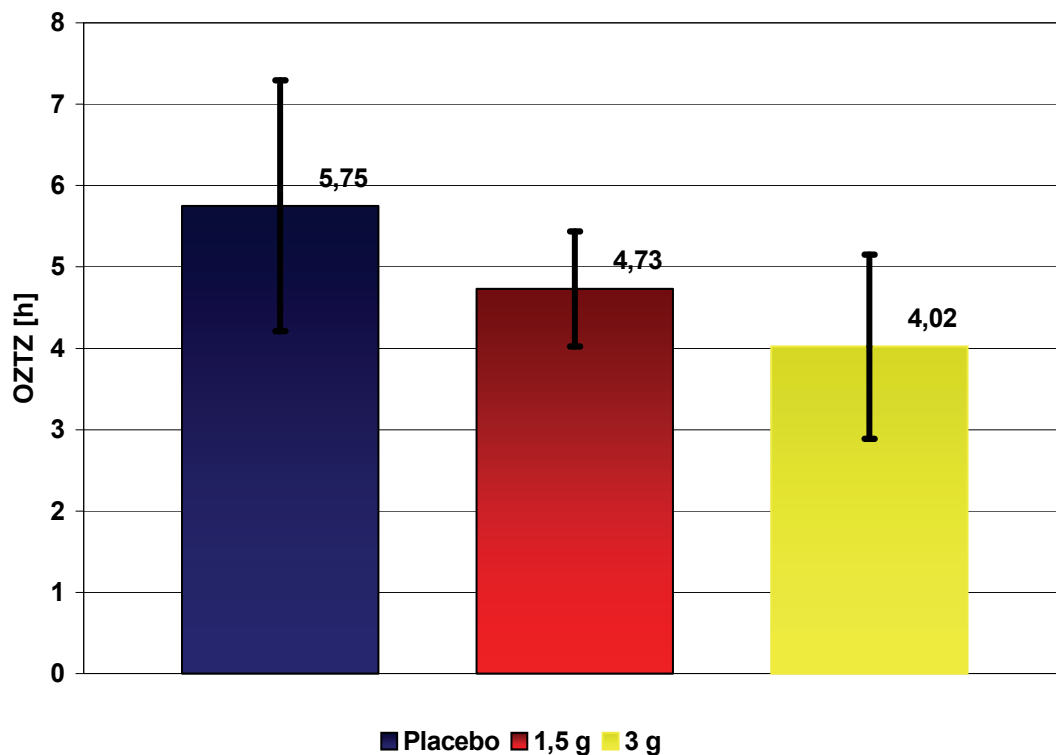


Abbildung 14: Orozoale Transitzeit nach Placebo, 1,5 g L-Carnitin und 3 g L-Carnitin pro Tag

Vergleicht man die in Abbildung 14 dargestellten OZTZ aus den Kurven, erkennt man eine Tendenz zur Abnahme der Zeiten (5,75 Stunden, 4,73 Stunden und 4,02 Stunden). Es zeigt sich eine statistisch hohe Signifikanz mit $p=0,002$ im Vergleich des Placebo gegenüber der höheren L-Carnitin-Dosis. Auch der Vergleich von Placebo mit mittlerer L-Carnitin-Dosis ($p=0,045$) und mittlerer L-Carnitin-Dosis mit hoher L-Carnitin-Dosis ($p=0,022$) stellt sich in den Werten als statistisch signifikant dar.

L-Carnitin-Dosis	Signifikanz [p]
Placebo vs. 1,5 g/d	0,045
1,5 g/d vs. 3 g/d	0,022
Placebo vs. 3 g/d	0,002

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob und in welcher Dosierung sich L-Carnitin auf Transitzeiten des Magen-Darm-Traktes auswirkt. Dazu wurden die HWZ_{ME} und die OZTZ nach jeweils 10-tägiger Einnahme eines Placebo, 1,5 g L-Carnitin pro Tag und 3 g L-Carnitin Tag, mittels $^{13}CO_2$ -Atemtests untersucht.

4.1 Versuchsaufbau

4.1.1 Probanden

Um die Ergebnisse auf eine möglichst große Grundgesamtheit anwenden zu können, wurden nur Probanden ausgewählt, die volljährig waren und maximal das 60. Lebensjahr erreicht hatten.

Die Probanden hatten keine Operationen des Magen-Darm-Traktes in ihrer Anamnese und litten nicht an chronischen Krankheiten. Da für neuropathische Krankheiten oder chronische Ulzera, sowie Operationen, zum Beispiel Vagotomie oder (partielle) Gastrektomie, eine Beeinflussung der Transitzeiten bekannt ist, wurden Probanden mit diesen Krankheiten bzw. Operationen ausgeschlossen (3). Dies wird auch von Hutchinson et al. beschrieben, die eine Beschleunigung der OZTZ beim chronischen Reizdarm-Syndrom feststellen konnten (66). Chang et al. zeigten, dass eine Gastrektomie und das Fehlen des Pylorus zu einer beschleunigten Magen-Darm-Passage führt (67). Auch Schilddrüsenerkrankungen können zu beschleunigter Magenentleerung führen. Auf der anderen Seite führen beispielsweise Stenosen verschiedenen Ursprungs, Magenulzera, Gastritis, Kollagenosen und Anorexia nervosa zu einer verspäteten Entleerung des Magens (68).

Außer der oralen Kontrazeption wurde zudem keine vorübergehende oder Dauermedikation zugelassen, da etliche Medikamente, wie etwa Opiate und Metoclopramid, sich auf Magen- und Darmmotilität auswirken (3,67). Der Einfluss der Kontrazeptiva auf die Transitzeiten wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Probert et al. zeigten, dass orale Kontrazeptiva die Transitzeit des gesamten Darmes verzögern (69), wohingegen Degen und

Phillips herausfanden, dass die Hormone während der Menstruation keinen Einfluss auf die gastrointestinale Transitzeit haben (70). Aufgrund der Schwierigkeiten, weibliche Probandinnen zu finden, die nicht die „Pille“ einnahmen, war dies kein Ausschlusskriterium. In der gängigen Literatur ist kein Einfluss der Kontrazeptiva auf den L-Carnitin-Stoffwechsel beschrieben. Nach zusätzlicher Rücksprache mit dem L-Carnitin-Hersteller wurde diese Medikation zugelassen.

Da der Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht auf die Magen-Darm-Passage nicht eindeutig geklärt ist (71-76), wurde versucht bezüglich dieser Parameter eine möglichst repräsentative Probandenauswahl zu treffen.

4.1.2 Physische Belastung

Belastungen physischer Art sollten möglichst vermieden werden, da für körperliche Anstrengungen eine Auswirkung auf die OZTZ und die HWZ_{ME} gefunden werden konnte (77,78).

4.1.3 Ernährung

Hunt et al. sowie Leitzmann et al. wiesen einen Einfluss der Nahrungszusammensetzung auf die Transitzeiten nach. Beispielsweise wird so die Magenentleerung durch höherkalorische oder fettreiche Mahlzeiten verzögert. Ein Vollkornfrühstück hingegen verkürzt die OZTZ (40,79,80).

Um Schwankungen in der Nahrungszusammensetzung zu vermeiden, wurde für die Probanden ein Ernährungsplan nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für die Studiendauer erstellt (52).

Die Unterscheidung zwischen C_3 - und C_4 -Pflanzen wurde bereits in Kapitel 1.4.2 dargestellt. Durch den relativ hohen ^{13}C -Gehalt der C_4 -Pflanzen und den niedrigeren ^{13}C -Gehalt der C_3 -Pflanzen war es wichtig, dass die Probanden ein einheitliches standardisiertes Frühstück zu sich nahmen, aufgeführt in Kapitel 2.2.

4.2 Ergebnisse

Die Untersuchung des Einflusses von L-Carnitin auf Transitzeiten des Magen-Darm-Traktes stellt ein Novum dar. Dazu wurden die Tracer Natrium- $[^{13}C]$ azetat

und ^{13}C -LU gewählt. Es war dadurch möglich, die HWZ_{ME} und die OZTZ in ein und derselben Untersuchung zu ermitteln. Zudem sind bereits gute Erfahrungen durch Leitzmann et al. im selben Forschungslabor gemacht worden (40).

Wie im Abschnitt *Ziele der Arbeit* (Kapitel 1.6) beschrieben, erfolgten bereits mehrere Untersuchungen mit dem Ziel, den Einfluss einer L-Carnitin-Supplementierung auf den Fettstoffwechsel und damit auf eine eventuelle Gewichtsreduktion zu ermitteln. Unter anderem sind die Arbeiten von Wutzke und Lorenz (81), Lurz und Fischer (82) und Müller et al. (83) zu nennen. Nur Lurz et al. konnten dabei jedoch eine Reduktion des Gewichtes feststellen.

In einer Arbeit von Palm (48) mit ähnlicher Fragestellung klagten Probanden über Diarrhö. Villani et al. beobachteten in einer Studie über die Kombination von Sport und L-Carnitin zur Gewichtsreduktion, dass die Hälfte ihrer Probandinnen über Übelkeit und Diarrhö berichteten, vier Patientinnen sogar über chronische Diarrhö, die erst nach Absetzen der Dosis von 4 g/d sistierten (47). Auch in der oben erwähnten Studie von Lurz und Fischer wurde bei drei Probanden Durchfall beschrieben.

Da Diarrhö oder auch nur beschleunigte Transitzeiten zu Abnahme des Körpergewichtes führen können - zum einen durch Verlust von Wasser zum anderen durch reduzierte Resorption von Nährstoffen - galt es, objektive Messwerte zu erhalten.

4.2.1 Magenentleerung

In Abbildung 15 sind die drei Kurven der $\text{pk}^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ dargestellt. Mit ihnen erfolgt die Bestimmung der HWZ_{ME} . Man erkennt, dass die Zeiten sich nur geringfügig unterscheiden. Die Deformierung des ersten Peaks der Kurve mit 3 g L-Carnitin pro Tag entsteht durch das sehr frühe Signal des ^{13}C -LU (besser erkennbar in der ^{13}C -Häufigkeitszeitkurve in Abbildung 17) und der damit verbundenen schwierigen rechnerischen Trennung der zwei Abschnitte der Kurve.

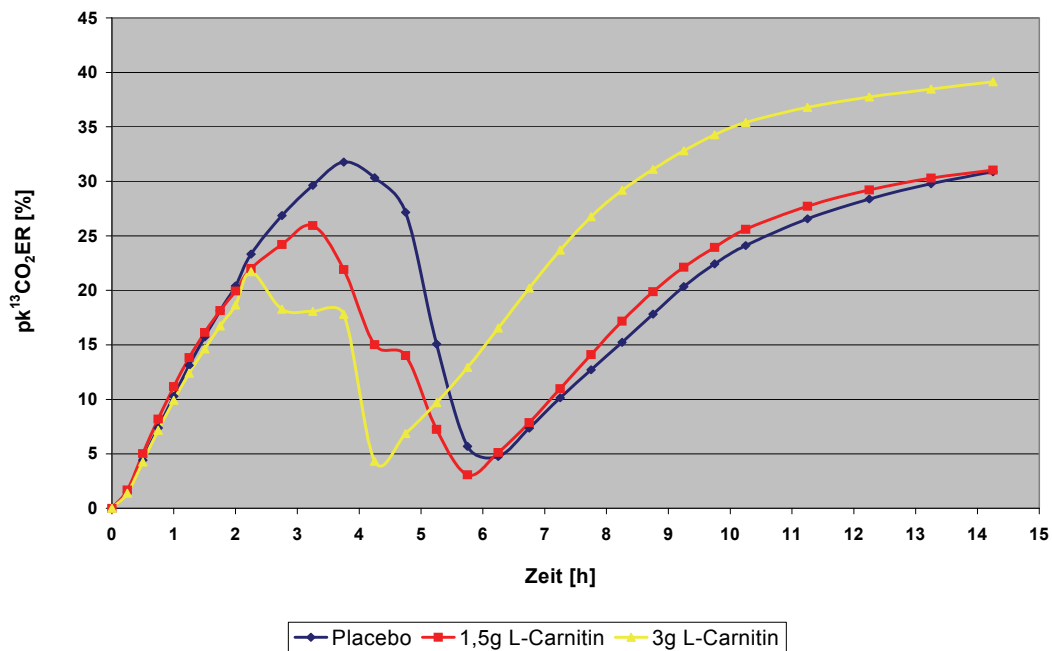


Abbildung 15: Mittelwertkurven der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation

Bei der Bestimmung der HWZ_{ME} ergaben sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den Werten nach Placebo-Einnahme, der geringeren L-Carnitin-Dosierung und der höheren L-Carnitin-Dosierung (s. Kap. 3.1.4).

Die ermittelten Werte für die HWZ_{ME} unter Placebo: 1,84 h, 1,5 g L-Carnitin pro Tag: 1,52 h und 3 g L-Carnitin pro Tag: 1,55 h zeigen keine Tendenz. Diese Zeiten liegen im Bereich von physiologischen Schwankungen. Daraus folgt, dass L-Carnitin keinen Einfluss auf die Magenentleerung hat.

Erklärbar ist dies durch die Tatsache, dass L-Carnitin wasserlöslich ist, sich in Folge dessen mit dem Nahrungsbrei vermischt und erst im Dünndarm resorbiert wird. Denn nur im Darm sind entsprechende Transportmechanismen vorhanden. L-Carnitin wird entweder durch einen Natrium-Carnitin-Cotransport über einen aktiv erzeugten Natriumgradienten in die Mukosazelle transportiert, oder bei entsprechend hohen L-Carnitin-Mengen im Darm auch über eine passive Diffusion aufgenommen (13,15). In der aktuellen Literatur wird des Weiteren über eine Resorption durch spezielle Membranvesikel des Bürstensaums diskutiert (84).

Die ermittelten Halbwertszeiten lassen sich gut in die in der Literatur beschriebenen Werte einordnen.

Leitzmann et al. (40) bestimmten, ebenfalls mit dem Tracer Natrium- ^{13}C azetat, nach Einnahme eines speziellen Vollkornfrühstücks eine HWZ_{ME} von 1,7 h und 1,6 h.

Maes et al. (85) benutzten für ihre Untersuchungen den Marker ^{13}C Oktansäure zur Messung der Magenentleerung fester Mahlzeiten. Der ohne weitere Zusatzstoffe gemessene Wert von 1,2 h wurde durch die vorhergehende Gabe von Erythromycin auf 0,6 h beschleunigt und durch Verabreichung von Propantheline auf 2,4 h verlängert.

Geboes et al. untersuchten mit ^{13}C - und ^{14}C - Atemtests den Einfluss von Magnesiumchlorid auf den Lipid- und Proteinstoffwechsel sowie auf die Magenentleerung. Die HWZ_{ME} verlängerte sich nach Gabe von 800 mg Magnesiumchlorid von 1,4 h um 3,7 h auf 5,1 h (86).

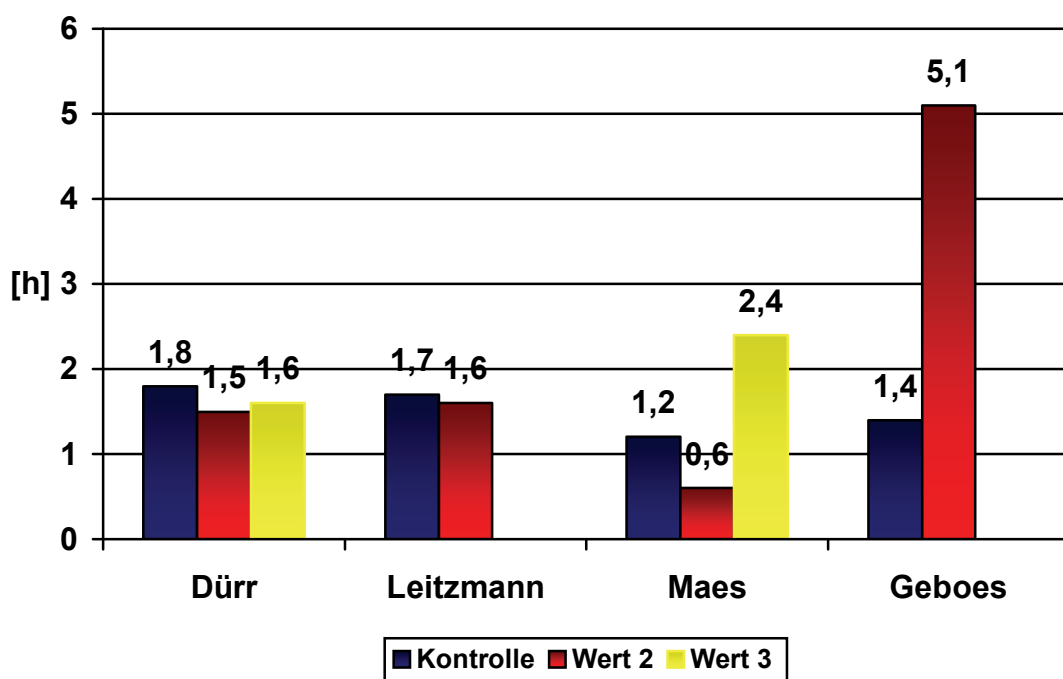


Abbildung 16: Halbwertszeiten der Magenentleerung verschiedener Studien

4.2.2 Orozökale Transitzeit

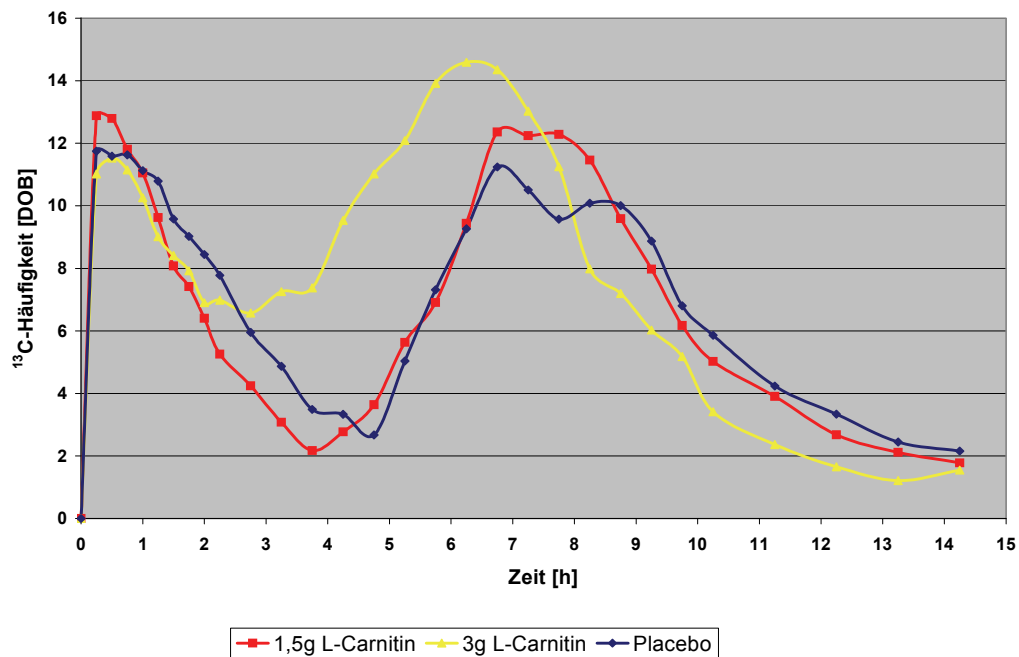


Abbildung 17: Mittelwertkurven der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit

In Abbildung 17 sind nochmals die drei Kurven der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit der einzelnen Tests gemeinsam dargestellt. Eine Tendenz durch Dosissteigerung lässt sich sehr gut erkennen. Der zweite Peak, der durch den Tracer $^{13}\text{C-LU}$ ausgelöst wird, erscheint früher, bei der Dosierung von 3 g/d sogar so früh, dass der Tiefpunkt nicht so deutlich ausfällt wie in den beiden anderen Kurven. Mit den einzelnen OZTZ (Placebo: 5,75 h, 1,5 g L-Carnitin pro Tag: 4,73 h und 3 g L-Carnitin pro Tag: 4,02 h) stellt sich eine signifikante Beschleunigung von Placebo zu 1,5 g/d ($p=0,045$), von 1,5 g/d zu 3 g/d ($p=0,022$) und von Placebo zu 3 g/d ($p=0,002$) eine sehr signifikante Beschleunigung dar. Demzufolge hat L-Carnitin in hoher Dosierung eine beschleunigte OZTZ zur Folge. Gründe und mögliche Folgen werden unten diskutiert.

Verglichen mit in anderen Studien ermittelten OZTZ zeigt sich eine gute Übereinstimmung.

Leitzmann et al. (40) bestimmten eine OZTZ von 5,3 h bei Einnahme eines normalen Frühstücks und 4,2 h nach einem von Kollath entwickelten Vollkornfrühstück.

Wutzke et al. (28) führten eine Studie zum Vergleich von ^{13}C -LU als Tracer und dem H_2 -Atemtest durch. Die gemessenen OZTZ sind 3,02 h nach ^{13}C -LU-Gabe, 1,84 h nach Lactulose-Gabe. Hierbei lässt sich deutlich erkennen, dass durch die H_2 -Freisetzung aus großen Mengen Lactulose die OZTZ beschleunigt wird. Deswegen wurde auch in der vorliegenden Arbeit die genauere Methode des $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests gewählt. Aufgrund der Tatsache, dass bei Wutzke et al. der Tracer nach dem Frühstück und nicht währenddessen gegeben wurde, erklärt den niedrigen Wert von 3,02 h im Vergleich zur Literatur und den Werten in dieser Arbeit.

Geypens et al. (43) führten zur Validierung der ^{13}C -LU-Atemtest-Methode zur Bestimmung der OZTZ eine Studie durch, die diese neue Methode mit dem bisherigen Goldstandard der szintigraphischen Untersuchung vergleicht. Dabei bestimmten sie Transitzeiten von 4,87 h für die ^{13}C -LU-Untersuchung und 4,72 h für die Szintigraphie und bestätigten damit die Eignung des $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests.

Der Einfluss von Metoclopramid und Loperamid auf die OZTZ wurde von Heine et al. untersucht (56). Als Tracer dienten verschiedene Glycosyl- ^{13}C ureide z.B. ^{13}C -LU. Sie ermittelten eine Beschleunigung der OZTZ unter Metoclopramid (10 mg) von 1,6 h und eine Verzögerung unter Loperamid (16 mg) von 2,1 h, während die OZTZ ohne Zusatzmedikation bei 6,0 lag.

Wutzke und Glasenapp (51) arbeiteten ebenfalls mit verschiedenen Glycosyl- ^{13}C ureiden und bestimmten eine OZTZ von 4,4 h mit Zellobiose- ^{13}C ureid und 4,8 h mit Glukose- ^{13}C ureid.

Van Den Driessche et al. (44) untersuchten Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren und ermittelten mit dem Tracer ^{13}C -LU eine durchschnittliche OZTZ von 4,25 h.

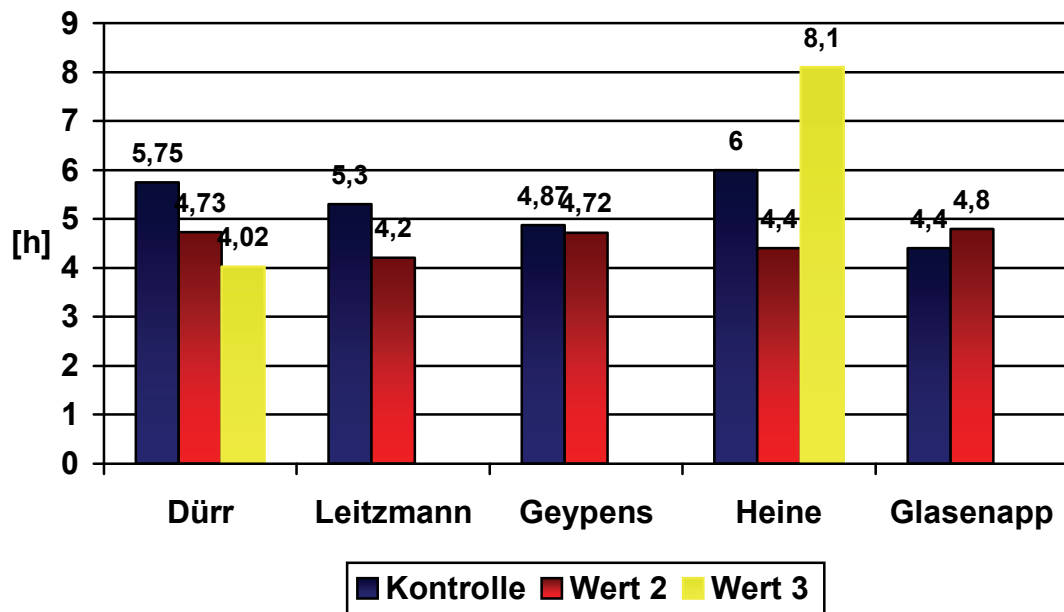


Abbildung 18: Orozoale Transitzeiten verschiedener Studien

4.2.3 L-Carnitin-Wirkung auf die Magen-Darm-Passage

Im Gegensatz zur HWZ_{ME} wird nur die OZTZ durch L-Carnitin verändert. Die beschleunigte Magen-Darm-Passage beruht daher ausschließlich auf einer Verkürzung des Dünndarmtransits.

Durch die beschleunigte OZTZ ließe sich möglicherweise die von Lurz et al. (82) beschriebene Gewichtsabnahme auf einem anderen Wege erklären. Zum einen könnten bei einer kürzeren Kontaktzeit des Nahrungsbreis mit der Darmschleimhaut weniger Nährstoffe resorbiert werden und so zur Gewichtsreduktion geführt haben. Zum anderen könnte es durch einen osmotischen Effekt des L-Carnitins zur vermehrten Flüssigkeitsretention im Darmlumen gekommen sein. Hierdurch würde die Transitzeit beschleunigt und der Körper verlore Wasser und Gewicht.

Auf eine Bestimmung des Gewichts der Probanden am Ende der Studie wurde bei der Entwicklung des Studiendesigns verzichtet, da bei einem ähnlichem Studienaufbau von Wutzke und Lorenz (81) kein Effekt auf das Körpergewicht entdeckt werden konnte. Zurückblickend hätte für eine Bekräftigung der oben genannten Überlegung dies dennoch durchgeführt werden sollen.

Ein osmotischer Effekt von L-Carnitin wurde von Peluso et al (87) beschrieben. Allerdings wird hier das Potenzial von L-Carnitin geschildert, osmoprotektive Eigenschaften für eine Zelle zu besitzen. Das bedeutet, L-Carnitin besitzt die Fähigkeit, Wasser in der Zelle zu halten. Durch Regelung des L-Carnitin-Gehaltes in der Zelle kann somit der osmotische Druck konstant gehalten werden.

Durch diese Eigenschaft könnte es möglich sein, dass L-Carnitin in größeren Mengen im Darmlumen durch seine osmotische Wirkung Wasser ins Darmlumen zieht. Diese Funktion des L-Carnitins wird auch noch von weiteren Autoren im Bezug auf verschiedene Bakterienarten beschrieben. Auf diese Weise schützen sie sich Bakterien vor Osmolyse. Von Lucchesi et al. wurde diese Eigenschaft bei *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet (88).

Durch Azetylcholin werden nikotinerge (auf ganglionärer Ebene) und muskarinerge (auf Ebene der motorischen Endplatte) Rezeptoren in der Darmwand erregt, was zu einer Zunahme zu der Motilität der longitudinalen und zirkulären Muskulatur, sowie zur Erschlaffung der Sphinkteren, führt (3). Das heißt, die Transitzeit wird unter parasymphischem Einfluss mit dem Transmitter Azetylcholin verkürzt.

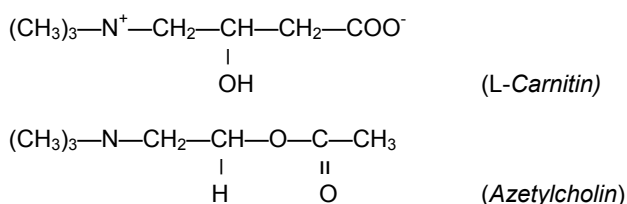


Abbildung 19: Strukturformeln von L-Carnitin und Azetylcholin

1950 konnten Strack und Försterling (89) nachweisen, dass Carnitin und einige andere Betaine (z.B. γ -Butyrobetain), vor allem in methylierter Form, cholinerge Eigenschaften besitzen.

Strack und Seim führten 1975 dann weitere Untersuchungen zu L-Carnitin als cholinomimetische Substanz durch (90). Sie konnten keinen cholinomimetischen Effekt für reines L-Carnitin nachweisen, jedoch entdeckten

sie, dass es durch Veresterung der Carboxylgruppe, zum Beispiel mit einer Methyl- oder Azetylgruppe, zu einem deutlichen cholinergen Effekt kommt.

Rebouche und Paulsen berichten über eine Azetylierung des L-Carnitins bei Resorption von bis zu 50% (15).

γ -Butyrobetain ist ein Metabolit des L-Carnitin. Strack und Seim zeigten erneut, dass das γ -Butyrobetain, wie oben erwähnt vor allem in veresterter Form, cholinerge Wirkung entfalten kann.

Dass es zur Bildung und Ausscheidung dieser Metabolite durch Darmbakterien kommt, konnten Rebouche (13) und Rebouche und Chenard (91) nachweisen.

Blum et al. konnten ebenfalls eine geringe cholinerge Aktivität für L-Carnitin und L-Azetylcarnitin feststellen (92).

Bei den Untersuchungen von Valoti et al. zeigte sich, dass der cholinomimetische Effekt auf der Hemmung der Azetylcholinesterase durch L-Carnitin und dessen Derivate beruht (93), wohingegen Blum et al. keinen Einfluss auf die Esterase erkennen konnten.

L-Carnitin wird auch als Wirkstoff im zentralen Nervensystem eingesetzt. Beispielsweise verursacht es dort eine Antinozizeption. Ghelardini et al. zeigten, dass diese Effekte auf einen Wirkmechanismus über muskarinerge Azetylcholinrezeptoren vermittelt wird (94).

Demzufolge ist zu erkennen, dass es verschiedene Ansatzmöglichkeiten zur Erklärung des transitzeitbeschleunigenden Effektes von L-Carnitin gibt. Für keine Möglichkeit gibt es feste Beweise, dennoch geben die durchgeführten Studien Anlass weitere Untersuchungen durchzuführen. Dies bezieht sich sowohl auf eine osmotische Wirkung in hoher Dosierung, als auch auf die durch Bakterienverstoffwechslung und im Darmmilieu entstehenden Metabolite des L-Carnitins und deren Wirkung auf die Motilität des menschlichen Darms.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde bei zwölf Probanden unter Verwendung eines $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests die HWZ_{ME} und die OZTZ untersucht. Die Tracer Natrium- ^{13}C azetat und ^{13}C -LU ermöglichten die gleichzeitige Bestimmung dieser Transitzeiten. Natrium- ^{13}C azetat wird im Dünndarm vollständig resorbiert, metabolisiert und als $^{13}\text{CO}_2$ über die Lunge abgeatmet. ^{13}C -LU erreicht unverändert mit dem Chymus das Zökum und wird dort von Bakterien gespalten und ebenfalls als $^{13}\text{CO}_2$ über die Lunge abgeatmet. Mittels eines Massenspektrometers wird die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration bestimmt und als Häufigkeit in DOB und als Exhalationsrate in Prozent dargestellt. Hieraus lassen sich dann die HWZ_{ME} und die OZTZ bestimmen.

Die Untersuchung des Einflusses von L-Carnitin auf Magenentleerung und Dünndarmtransit wurde bisher noch nicht untersucht, stellt also ein Novum dar. Hierfür wurden ein Placebo und die Dosierungen 1,5 und 3 g L-Carnitin pro Tag über jeweils zehn Tage verwendet.

Im Bezug auf die Magenentleerung ergeben sich unter L-Carnitin-Einnahme keine Veränderungen. Bei den gemessenen HWZ_{ME} von 1,84 h, 1,52 h und 1,55 h lässt sich keine Tendenz oder Signifikanz erkennen.

Anders verhält es sich bei der OZTZ. Eine deutliche Tendenz lässt sich bei den Zeiten von 5,75 h, 4,73 h und 4,02 h erkennen. Die Differenz der Werte von Placebo vs. 1,5 g/d und 1,5 g/d vs. 3 g/d L-Carnitin ist signifikant, der Vergleich von Placebo und 3 g/d sogar sehr signifikant.

Die gefundene Beschleunigung der Transitzeit stellt eine mögliche Ursache für die in verschiedenen Studien festgestellte Gewichtsabnahme dar. Ob die Ursache auf einem verstärkten Verlust von Körperwasser beruht oder auf verminderter Resorption von Nährstoffen, lässt sich in dieser Studie nicht erkennen.

Für die Erklärung der Beschleunigung könnten aus der Literatur zwei Ansätze herangezogen werden. Für einen Ansatz spricht der osmotische Effekt des L-Carnitin im Darmlumen, der mit einem erhöhten Flüssigkeitsverlust einhergehen würde. Der zweite Ansatz berührt die vermutete parasymphatische

Wirkung mit konsekutiver Motilitätszunahme und Erschlaffung der Sphinkteren, die jedoch in mehreren Studien unterschiedlich gewertet wurde und von der Verstoffwechslung des L-Carnitins durch die Darmflora abhängig zu sein scheint, da reines L-Carnitin keinen deutlichen cholinergen Effekt zeigt.

Die direkten Auswirkungen von L-Carnitin auf den menschlichen Darm wurden bisher noch nicht untersucht, stellen aber nach diesen Ergebnissen einen interessanten Ansatzpunkt dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Davenport HW. Physiology of the digestive tract. Year Book Medical Publishers, Chicago-London 1982;5. Auflage
2. Schmidt RF, Thewes G. Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin 1995;26. Auflage
3. Akkermans LMA, Johnson AG, Read RW. Gastric and gastroduodenal motility. Surgical Science Series-Praeger, New York 1984;4. Auflage
4. Goebell H. Gastroenterologie. Urban & Schwarzenberg, München 1992
5. Fraenkel G, Blewett M, Coles M. The nutrition of the meal worm, *tenebrio molitor* L. *Physiol Zool* 1950;23:92-108
6. Fritz IB. The effect of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955;34:367-385
7. Fritz IB, Yue KTN. Long chain carnitine acyltransferase derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine. *J Lipid Res* 1963;4:279-288
8. Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995;10[Suppl 2]:3-7
9. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004;25:455-473
10. Billigmann P, Siebrecht S. Gesellschaft für Ernährung e.v. Physiologie des L-Carnitins und seine Bedeutung für Sportler. Schlütersche Verlag, Hannover 2004
11. Gustavsen HSM. Bestimmung des L-Carnitingehaltes in rohen und zubereiteten pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln. Inauguraldissertation, Hannover, 2000
12. Götz C. Bestimmung von L-Carnitin und seiner Ester in Lebensmitteln. Dissertation, Frankfurt am Main, 1989
13. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:30-41

14. Schek A. L-Carnitin: Sinn und Unsinn der Substitution einer körpereigenen Substanz. *Ernähr Umschau* 1994;41:9-15 und 60-67
15. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann Rev Nutr* 1986;6:41-66
16. Foster DW. The role of carnitine system in human metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:1-16
17. De Simone C, Famularo G. Carnitine today. Capman & Hall, New York 1997
18. Schek A. L-Carnitin - ein Schlankheitsmittel? *Ernähr Umschau* 1998;45:131-132
19. Kressig R. L-Carnitin in der Behandlung stabiler Angina pectoris. *Ars Medici* 1995;85:200-204
20. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EMM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998;115:747-762
21. Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE, Shearman DJC. Gastric emptying in normal subjects – a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut* 1983;24:1117-1125
22. Ang ES, Lim TC, Goh AS, Toh HJ, Sundram FX. Radionuclide measurement of liquid and solid gastric emptying in normal subjects in singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1986;15:511-514
23. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Caletti T, Gaiani S, Labò G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1995;89:752-759
24. Desaga JF, Hixt U. Sonographische Bestimmung der Magenentleerung. *Utraschall* 1987;8:138-141
25. Fraser R, Schwizer W, Borovicka J, Asal K, Fried. Gastric motility measurement by MRI. *Dig Dis Sci* 1994;39[Suppl 12]:20-23
26. Hirakawa M, Iida M, Kohroggi N, Fujishima M. Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: comparison with barium meal study. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1361-1363

27. Wilberg S, Pieramico O, Malfertheiner P. Der H₂-Laktulose-Atemtest in der Diagnostik der intestinalen Transitzeit. *Leber Magen Darm* 1990;3:129-137
28. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Radke M, Mohr C, Richter I, Gülzow HU, Hobusch D. Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose [¹³C, ¹⁵N]ureide ¹³CO₂- and the lactulose H₂-breath test in humans. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:11-19
29. Miller MA, Parkman HP, Urbain JLC, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS. Comparison of scintigraphy and lactulose breath test for assessment of oro-cecal transit. Lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci* 1997;42:10-18
30. Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, Meryn S, Gangl A. Acidic colonic microclimate – possible reason for false negative hydrogen breath tests. *Gut* 1998;29:21-26
31. Koletzko B, Sauerwald T, Demmelmair H. Safety of stable isotope use. *Eur J Pediatr* 1997;156[Suppl 1]:12-17
32. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Kindermann A, Koletzko S, Sauerwald T, Szintanyi P. The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. *Eur Hum Develop* 1998;53[Suppl]:77-97
33. Braden B, Lembcke B, Caspary F. Stabile Isotope in Diagnostik und Forschung. Neue Möglichkeiten der nicht-invasiven Gastroenterologie und Stoffwechselforschung. *Dtsch Med Wschr* 1991;116:1721-1727
34. Pacy PJ, Cheng KN, Thompson GN, Halliday D. Stable isotopes as tracers in clinical research. *Ann Nutr Metab* 1989;33:65-76
35. Patterson KY, Veillon C. Stable isotopes of minerals as metabolic tracers in human nutrition research. *Exp Biol Med* 2001;226:271-282
36. Nakamura K, Schoeller DA, Winkler FJ, Schmidt HL. Geographical variations in the carbon isotope composition of the diet and hair in contemporary man. *Biomed Mass Spectrom* 1982;9:390-394

37. Klein PD, Klein ER. Applications of stable isotopes to pediatric nutrition and gastroenterology: Measurement of nutrient absorption and digestion using ^{13}C . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:9-19
38. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean WC. ^{13}C abundances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2375-2385
39. Ghooos Y, Geypens B, Rutgeerts P. $^{13}\text{CO}_2$ Breath tests and stable isotopes for investigating gastrointestinal functions. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;62:325-327
40. Leitzmann P, Heine W, Wutzke KD, von Bismarck P, Dorlöchter L, Miera O, Bühlren M, Cornelißen BW, Höcker C. Vergleichende Messung von Magenentleerung, Blutglukose und oroökaler Transitzeit nach einer konventionellen Morgenmahlzeit und einem Kollath-Frühstück. *Z Ernährungswiss* 1998;37:31-37
41. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hör G, Caspary WF. The ^{13}C -acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995;108:1048-1055
42. Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, Schwizer W, Fried M, Ajami A, Brignoli R. Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with ^{13}C acetate breath test. *Dig Dis Sci* 1994;39[Suppl 12]:107-109
43. Geypens B, Bennink R, Peeters M, Evenpoel P, Mortelmans L, Maes B, Ghooos Y, Rutgeerts P. Validation of the Lactose- ^{13}C ureide breath test for determination of orocecal transit time by szintigraphy. *J Nucl Med* 1999;40:1451-1455
44. Van Den Driessche M, Van Malderen N, Geypens B, Ghooos Y, Veereman-Wauters G. Lactose- ^{13}C -Ureide breath test: A new, noninvasive technique to determine orocecal transit time in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:433-438

45. Morrison DJ, Dodson B, Preston T, Weaver LT. Gastrointestinal handling of glycosyl ¹³C ureides. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1017-1024
46. Mohr C, Heine WE, Wutzke, KD. Clostridium inocuum: a glucosureide-splitting inhabitant of the human intestinal tract. *Biochim Biophys Acta* 1999;1472:550-554
47. Villani RG, Gannon J, Self M, Rich P. L-Carnitin supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *Int J Sport Nutr* 2000;10:199-207
48. Palm F. Der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation und die Körperzusammensetzung beim gesunden Erwachsenen. Inauguraldissertation, Rostock, 2002
49. Volek JS, Kraemer WJ, Rubin MR, Gómez AL, Ratamess NA, Gaynor P. L-Carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E474-E482
50. Gatti R, DePalo CB, Spinella P, DePalo EF. Free carnitine and acetyl carnitine plasma levels and their relationship with body muscular mass in athletes. *Amino Acids* 1998;14:361-369
51. Wutzke KD, Glasenapp B. The use of ¹³C-labelled glycosyl ureides for evaluation of oro-caecal transit time. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:568-572
52. Kibbler R, Bergmann G. Der ganz persönliche Ernährungsberater. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz. München, 2000
53. Hartmann D, Schilling D, Riemann JF. Neues Nichtdispersives Infrarotspektrometer in ¹³C-Harnstoff-Atemtest. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1645-1648
54. Hofmann E. Über den Abbau von Glucoseureid durch Bakterien. *Biochem Z* 1931;243:416-422
55. Rümmele FM, Heine WE, Keller KM, Lentze MJ. Metabolism of glycosyl ureides by human intestinal brush border enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1997;1336:275-280

56. Heine WE, Berthold HK, Klein PD. A novel stable isotope breath test: ^{13}C -labeled glycosyl ureides used as noninvasive markers of intestinal transit time. *Am J Gastroenterol* 1995;90:93-98
57. Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Ohara S, Hamada S, Nagashima R, Obara K, Suzuki M, Honda H, Asaka M, Toyota T. ^{13}C urea breath test using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry. *J Gastroenterol* 2004;39:629-634
58. Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, Braden B, Hengels K, Koletzko B, Hering P. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 1995;345:961-962
59. Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive infrared spectrometry for $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -measurements: A clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. *Z Gastroenterol* 1999;37:477-481
60. Stellard F, Geypens B. European interlaboratory comparison of breath $^{13}\text{CO}_2$ analysis. *Gut* 1998;43[Suppl 3]:2-6
61. Das $^{13/12}\text{CO}_2$ -Atemtestgerät FANci2. Fischer Analysen Instrumente GmbH, Leipzig
62. Haisch M, Hering P, Fabinski W, Zöchbauer M. Isotopenselektive Konzentrationsmessungen an Atemgasen mit einem NDIR-Spektrometer. *Tech Messen* 1996;63:322-328
63. Haisch M, Hering P, Fuss W, Fabinski W. A sensitive isotope selective nondispersive infrared spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ and $^{12}\text{CO}_2$ concentration measurements in breath samples. *Isotopes Environ Health Stud* 1994;30:247-251
64. Brösicke H. Bestimmung der Fettsäureoxidation Frühgeborener mit dem $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest während kontinuierlicher ^{13}C -Triolein-Infusion. In Ahnefeld FW, Hartwig W, Holm E, Kleinberger G (eds.). *Klinische Ernährung*. Zuckerschwerdt: München, Bern, Wien, San Francisco 1987: 4-17

65. Radke M, Heine W, Wutzke KD, Leitzmann P, Walther F. Tracer kinetic studies on a methionine-supplemented soy-based infant formula using ^{13}C - and ^{15}N -methionine as tracers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:209-214
66. Hutchinson R, Notghi A, Smith NB, Harding LK, Kumar D. Scintigraphic measurement of ileocaecal transit in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Gut* 1995;36:585-589
67. Chang FY, Lu CL, Chen CY, Lee SD, Doong ML, Wang PS. Distal stomach appears essential in the regulation of gastrointestinal transit. *J Gastroenterol* 2000;35:424-428
68. Minami H, McCallum W. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984;86:1592-1610
69. Probert CSJ, Emmett PM, Heaton KW. Some determinants of whole-gut transit time: a population-based study. *Quart J Med* 1995;88:311-315
70. Degen LP, Phillips SF. Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men. *Gut* 1996;39:299-305
71. Hermansson G, Sivertsson R. Gender-related differences in gastric emptying rate of solid meals. *Dig Dis Sci* 1996;41:1994-1998
72. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA, Bluck LJC, Coward WA, Jebb SA. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive ^{13}C -octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:264-270
73. Sadik R, Abrahamson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:36-42
74. Wisén O, Hellström PM. Gastrointestinal motility in obesity. *J Int Med* 1995;237:411-418
75. Hutson RW, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 1989;96:11-17
76. Hunt JN, Cash R, Newland P. Energy density of food, gastric emptying, and obesity. *Am J Clin Nutr* 1978;31:259-260

77. Meshkinpour H, Kemp C, Fairshter R. Effect of aerobic exercise on mouth-to-cecum time. *Gastroenterology*. 1989;96:938-4
78. Ramsbottom N, Hunt JN. Effect of exercise on gastric emptying and gastric secretion. *Digestion* 1974;10:1-8
79. Hunt JN, Knox MT. A relation between the chain length of fatty acids and the slowing of gastric emptying. *J Physiol* 1968;194:327-336
80. Hunt JN, Stubbs DF. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 1975;245:209-225
81. Wutzke KD, Lorenz H. The effect of L-carnitine on fat oxidation, protein turnover, and body composition in slightly overweight subjects. *Metabolism* 2004;53:1002-1006
82. Lurz R, Fischer. Carnitin zur Unterstützung der Gewichtsabnahme bei Adipositas. *Ärzte Z Naturheilverf* 1998;39:12-15
83. Müller DM, Seim H, Kiess W, Löster H, Richter T. Effects of oral L-carnitine supplementation on in vivo long-chain fatty acid oxidation in healthy adults. *Metabolism* 2001;51:1389-1391
84. Durán JM, Peral MJ, Calonge ML, Ilundáin AA. Functional characterization of L-carnitine transport. *J Membrane Biol* 2002;185:64-74
85. Maes BD, Ghos YF, Rutgeerts PJ, Hiele MI, Geypens B, Vantrappen G. ¹⁴C Octanoic breath test to measure gastric emptying rate of solids. *Dig Dis Sci* 1994;39[Suppl 12]:104-106
86. Geboes KP, Maes B, Luybaerts A, Evenpol P, Rutgeerts P, Ghos Y, Geypens B. Magnesium chloride slows gastric emptying, but does not effect digestive functions. *Aliment Pharmacol Therap* 2002;116:1571-1577
87. Peluso G, Barbarisi A, Savica V, Reda E, Nicolai R, Benatti P, Calvani M. Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role. *J Cell Biochem* 2000;80:1-10
88. Lucchesi GI, Lisa TA, Casale CH, Domenesch CE. Carnitine resembles choline in the induction of cholinesterase, acid phosphatase, and

- phospholipase C and in its action as an osmoprotectant. *Curr Microbiol* 1995;30:55-60
89. Strack E, Försterling K. Über die Reizkraft der Methylester einiger Betaine. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1950;285:207-216
90. Strack E, Seim H. L-Karnitin als Basis cholinomimetischer Substanzen. *Acta Biol Med Ger* 1976;35:645-656
91. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991;121:539-46
92. Blum K, Seifter E, Seifter J. The pharmacology of D- and L-carnitine and D- and L-acetylcarnitine: comparison with choline and acetylcholine. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;178:331-338
93. Valoti M, Benocci A, Marazova K, Mantovani P. Effects of carnitine and its derivatives on gastric acid secretion in rats. *Pharmacol Res* 1996;34:219-224
94. Ghelardini C, Galeotti N, Calvani M, Mosconi L, Nicolai R, Bartolini A. Acetyl-L-carnitine induces muscarinic antinociception in mice and rats. *Neuropharmacology* 2002;43:1180-1187

7 Thesen

1. Durch die Bestimmung der Halbwertszeit der Magenentleerung (HWZ_{ME}) und der oroökalen Transitzeit (OZTZ) lassen sich endogene und exogene Einflüsse auf den Magen-Darm-Trakt objektivieren.
2. Durch Kombination der Tracer Natrium- $[^{13}C]$ azetat und Laktose- $[^{13}C]$ ureid in einem $^{13}CO_2$ -Atemtest ist es möglich HWZ_{ME} und OZTZ korrekt und repräsentativ in einer einzigen Untersuchung zu ermitteln.
3. Durch Standardisierung des Studienprotokolls bezüglich Ernährung, Belastungen der Probanden während der Testphase und des Testablaufes lassen sich Ergebnisverfälschungen minimieren.
4. L-Carnitin ist durch seine Rolle als Fettsäure-Carrier in der Mitochondrienmembran wichtig für den Fettstoffwechsel.
5. Die HWZ_{ME} bleibt durch die Einnahme von L-Carnitin unbeeinflusst.
6. Die OZTZ wird durch die Einnahme von L-Carnitin, vor allem in hoher Dosierung, beschleunigt.
7. Es ist möglich, dass eine beobachtete Gewichtsreduktion durch L-Carnitin-Einnahme auf einer beschleunigten Darmassage beruht.
8. Es ist möglich, dass eine beobachtete Gewichtsreduktion durch L-Carnitin-Einnahme auf dem Verlust von Körperwasser beruht.
9. L-Carnitin, bzw. dessen Abbauprodukte, könnten cholinerge Wirkung auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes haben, somit die Darmassage beschleunigen und die Nährstoffresorption verringern.
10. L-Carnitin könnte durch osmotische Wirkung eine vermehrte Flüssigkeitsausscheidung bewirken.
11. L-Carnitin könnte durch osmotische Wirkung ein gesteigertes Volumen des Speisebreis bewirken. Dadurch entsteht eine Beschleunigung der Darmassage mit verminderter Nährstoffresorption.
12. Zur weiteren Beurteilung des transitzeitbeschleunigenden Effektes sollte ein osmotischer Effekt des L-Carnitins untersucht werden.
13. Zur weiteren Beurteilung des transitzeitbeschleunigenden Effektes sollte eine cholinerge Wirkung des L-Carnitins untersucht werden.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von L-Carnitin	3
Abbildung 2: Wirkungsmechanismus von L-Carnitin (17).....	6
Abbildung 3: Strukturformel Natrium-[¹³ C]azetat	19
Abbildung 4: Strukturformel Laktose-[¹³ C]ureid.....	19
Abbildung 5: Metabolisierung Laktose-[¹³ C]ureid	20
Abbildung 6: Isotopenverhältnis-Massenspektrometer (33)	22
Abbildung 7: Mittlere prozentuale kumulative ¹³ CO ₂ -Exhalation unter Placebo	26
Abbildung 8: Mittlere prozentuale kumulative ¹³ CO ₂ -Exhalation unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag	27
Abbildung 9: Mittlere prozentuale kumulative ¹³ CO ₂ -Exhalation unter 3 g L- Carnitin pro Tag	29
Abbildung 10: Halbwertszeit der Magenentleerung nach Placebo, 1,5 g L- Carnitin und 3 g L-Carnitin pro Tag.....	30
Abbildung 11: Mittlere ¹³ CO ₂ -Häufigkeit unter Placebo	31
Abbildung 12: Mittlere ¹³ CO ₂ -Häufigkeit unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag.....	32
Abbildung 13: ¹³ CO ₂ -Häufigkeit unter 3 g L-Carnitin pro Tag.....	34
Abbildung 14: Orozökale Transitzeit nach Placebo, 1,5 g L-Carnitin und 3 g L-Carnitin pro Tag	35
Abbildung 15: Mittelwertkurven der prozentualen ¹³ CO ₂ -Exhalation.....	39
Abbildung 16: Halbwertszeiten der Magenentleerung verschiedener Studien	40
Abbildung 17: Mittelwertkurven der ¹³ CO ₂ -Häufigkeit.....	41
Abbildung 18: Orozökale Transitzeiten verschiedener Studien.....	43
Abbildung 19: Strukturformeln von L-Carnitin und Azetylcholin.....	44

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: L-Carnitin-Gehalt einiger Organe (10)	4
Tabelle 2: L-Carnitin-Gehalt verschiedener Lebensmittel (11,12)	5
Tabelle 3: Vorkommen stabiler Isotope (33)	12
Tabelle 4: Anwendungsmöglichkeiten für $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests (39)	14
Tabelle 5: Demographische Daten der Probanden.....	17
Tabelle 6: Halbwertszeit der Magenentleerung der Probanden unter Placebo	27
Tabelle 7: Halbwertszeit der Magenentleerung der Probanden unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag	28
Tabelle 8: Halbwertszeit der Magenentleerung der Probanden unter 3 g L- Carnitin pro Tag	29
Tabelle 9: Orozökale Transitzeit der Probanden unter Placebo.....	32
Tabelle 10: Orozökale Transitzeit der Probanden unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag.....	33
Tabelle 11: Orozökale Transitzeit der Probanden unter 3 g L-Carnitin pro Tag.....	34

Anhang

Atemtestprotokoll (Der Einfluss der L-Carnitin-Dosis auf Magenentleerung und orozökale Transitzeit)**Doktorand:** Martin Dürr**Proband:** **Name, Vorname:****Gewicht:****Größe:****Ablauf am Tag des Atemgastests:**

7.30 Uhr: Nüchternatemgasprobe

7.30- 8.00 Uhr: Frühstück

7.45 : **Tracereinnahme**

8.00 : 1. Atemgasprobe

8.15 : 2.

8.30 : 3.

8.45 : 4.

9.00 : 5.

9.15 : 6.

9.30 : 7.

9.45 : 8.

10.00 : 9.

10.30 : 10.

11.00 : 11.

11.30 : 12.

12.00 : 13.

12.30 : 14.

13.00 : 15.

13.30 : 16.

14.00 : 17.

14.30 : 18.

15.00 : 19.

15.30 : 20.

16.00 : 21.

16.30 : 22.

17.00 : 23.

17.30 : 24.

18.00 : 25.

19.00 : 26.

20.00 : 27.

21.00 : 28.

22.00 : 29.

¹³CO₂-Häufigkeit [DOB] der 12 Probanden unter Placebo

t[h]	MD	AB	JB	CJ	NZ	KM	MV	TB	PK	MM	FZ	AZ	Mittelwert
0,25	15,20	37,46	10,39	24,92	3,14	5,24	10,21	4,90	5,20	0,80	1,00	1,30	9,98
0,50	14,29	22,59	14,08	13,20	3,16	15,95	11,01	8,40	8,10	5,10	1,80	2,90	10,05
0,75	13,12	18,60	13,42	11,03	3,24	17,11	11,81	10,20	9,20	8,60	3,10	9,60	10,75
1,00	12,27	13,26	12,88	9,98	3,21	17,10	12,61	10,00	10,80	9,20	4,20	7,70	10,27
1,25	11,35	9,97	10,38	8,92	4,66	17,14	13,41	11,40	10,50	10,20	4,80	7,60	10,02
1,50	11,01	3,76	9,27	8,46	6,74	16,16	12,03	10,20	10,60	7,60	5,20	7,30	9,03
1,75	9,15	3,86	9,32	7,93	8,58	15,39	10,63	9,00	9,80	6,60	6,00	6,20	8,54
2,00	8,31	4,27	8,17	7,17	10,60	13,64	8,59	8,50	9,40	5,80	6,40	5,20	8,00
2,25	7,41	3,95	7,21	5,86	10,80	13,20	7,07	7,10	10,70	4,50	6,30	4,30	7,37
2,75	5,97	2,61	3,99	4,27	7,83	12,06	5,88	5,60	8,10	3,20	5,60	2,60	5,64
3,25	2,97	2,56	4,90	2,10	6,14	11,05	4,48	4,50	7,60	2,40	4,80	2,10	4,63
3,75	1,87	0,52	4,25	1,86	3,24	7,31	2,85	2,70	8,10	2,20	4,10	2,10	3,42
4,25	1,54	1,39	4,60	0,34	2,07	7,73	2,61	2,30	8,80	2,80	3,10	1,40	3,22
4,75	1,54	4,64	4,41	0,60	0,90	5,53	1,22	3,20	7,30	1,40	4,10	1,30	3,01
5,25	1,23	7,99	6,09	0,45	0,54	9,53	2,19	8,80	6,70	1,50	5,50	1,10	4,30
5,75	1,96	13,34	7,47	0,02	4,76	12,69	2,16	9,10	6,70	5,70	8,10	0,90	6,07
6,25	2,84	12,76	16,91	0,16	8,59	9,70	2,98	12,50	8,00	12,40	11,10	1,10	8,25
6,75	4,03	32,70	23,41	0,31	14,34	13,85	5,03	15,60	9,30	13,30	11,90	1,90	12,14
7,25	3,91	40,35	18,64	0,91	16,64	12,48	5,74	12,70	9,60	14,50	11,50	1,50	12,37
7,75	5,36	27,82	15,67	2,50	15,05	11,28	5,70	11,90	11,00	13,60	12,50	1,20	11,13
8,25	5,53	23,19	12,91	3,06	22,52	8,33	7,10	10,40	14,60	12,50	11,30	1,50	11,08
8,75	7,16	17,89	11,30	3,29	24,21	6,55	7,23	9,80	16,40	9,90	9,80	2,20	10,48
9,25	7,96	15,78	6,41	3,65	17,93	5,63	8,72	8,20	16,00	10,30	9,00	1,40	9,25
9,75	9,61	9,56	4,65	4,85	7,46	5,03	6,90	6,90	11,40	8,60	8,00	1,10	7,00
10,25	11,81	8,29	4,41	5,95	5,87	4,37	3,95	5,60	7,70	6,40	5,30	1,10	5,89
11,25	11,59	6,01	2,19	5,73	4,48	3,10	4,04	3,40	4,40	2,80	2,50	2,00	4,35
12,25	7,70	7,96	1,78	4,59	3,07	2,86	3,62	2,70	4,90	2,20	1,90	2,30	3,80
13,25	5,03	5,03	1,56	3,71	1,58	2,28	3,69	1,80	3,30	1,50	1,30	3,90	2,89
14,25	2,56	3,50	1,28	4,50	0,54	2,72	4,07	2,50	2,30	1,10	2,00	4,70	2,65

¹³CO₂-Häufigkeit [DOB] der 12 Probanden unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag

t[h]	MD	AB	JB	CJ	NZ	KM	MV	TB	PK	MM	FZ	AZ	Mittelwert
0,25	14,06	13,68	12,91	16,86	7,85	16,29	15,47	10,90	0,70	12,20	0,40	16,60	11,49
0,50	15,27	14,41	16,54	15,64	7,83	14,74	8,93	9,70	10,00	13,70	1,40	13,60	11,81
0,75	12,88	13,33	15,98	14,22	8,94	12,46	7,61	10,90	12,60	10,30	1,60	12,40	11,10
1,00	12,47	12,04	13,88	12,55	9,44	9,24	11,86	10,00	12,90	9,40	2,70	11,10	10,63
1,25	12,20	11,15	12,39	11,99	10,02	6,41	7,21	9,50	11,00	6,50	2,50	10,10	9,25
1,50	11,50	11,16	10,04	10,59	9,52	4,92	3,85	8,20	10,30	4,90	2,40	8,70	8,01
1,75	10,74	10,21	8,87	9,61	8,62	4,76	4,66	7,40	7,60	3,80	2,60	6,20	7,09
2,00	9,44	8,33	7,30	7,94	8,00	4,09	4,33	7,10	6,90	2,60	2,90	5,10	6,17
2,25	8,49	6,95	6,10	6,62	6,19	3,65	2,44	5,20	6,30	3,20	2,60	3,80	5,13
2,75	8,91	4,52	4,51	5,13	4,79	4,40	2,55	3,10	5,10	2,40	3,30	2,30	4,25
3,25	10,06	2,76	4,51	3,81	3,36	2,05	1,45	2,80	2,60	3,00	4,20	2,10	3,56
3,75	10,52	1,05	7,41	2,88	0,58	2,29	1,20	1,20	1,90	1,80	4,30	1,60	3,06
4,25	9,04	3,93	6,84	2,02	0,86	2,79	1,05	0,60	0,10	3,30	3,70	1,30	2,96
4,75	8,73	10,54	5,97	1,56	0,95	2,34	0,24	1,10	0,10	3,00	4,70	0,60	3,32
5,25	6,44	14,01	5,17	2,59	0,93	11,40	2,95	3,80	1,20	6,60	5,00	0,10	5,01
5,75	8,35	18,41	17,44	2,34	1,48	13,96	6,72	7,70	1,50	10,40	6,90	-	8,65
6,25	10,47	26,46	19,69	4,03	2,12	12,61	6,43	12,20	2,60	13,30	9,10	-	10,82
6,75	12,45	27,35	22,13	4,38	2,69	16,43	5,26	16,50	4,40	17,70	10,30	-	12,69
7,25	14,71	23,08	12,52	5,80	3,95	14,90	3,98	17,10	6,10	16,20	10,70	-	11,73
7,75	18,31	17,85	9,68	5,26	8,54	8,84	3,52	18,90	6,00	16,80	10,80	-	11,32
8,25	16,03	15,80	6,59	6,12	12,29	6,08	5,50	16,60	8,00	15,30	11,40	-	10,88
8,75	11,87	12,96	4,81	5,19	13,10	4,17	5,07	11,20	6,80	11,00	10,40	-	8,78
9,25	8,13	9,39	3,52	5,19	14,81	2,44	4,45	9,40	8,20	7,70	8,90	-	7,47
9,75	6,45	7,41	3,01	4,87	12,40	1,38	2,98	5,90	8,60	5,80	9,80	-	6,24
10,25	3,85	4,78	2,53	4,35	10,53	1,19	2,71	4,90	8,70	3,60	7,50	-	4,97
11,25	1,84	1,97	1,57	3,41	10,48	0,00	3,65	2,40	8,90	1,30	1,70	-	3,38
12,25	0,44	1,72	1,40	3,76	6,62	0,00	4,02	0,90	9,70	1,00	1,10	-	2,79
13,25	0,24	1,61	0,99	3,62	4,68	0,00	5,51	0,60	5,10	0,60	0,70	-	2,15
14,25	0,18	1,05	0,60	3,66	3,64	0,00	6,97	0,00	3,20	1,00	1,10	-	1,94

¹³CO₂-Häufigkeit [DOB] der 12 Probanden unter 3 g L-Carnitin pro Tag

t[h]	MD	AB	JB	CJ	NZ	KM	MV	TB	PK	MM	FZ	AZ	Mittelwert
0,25	16,90	0,32	22,50	17,35	3,13	19,00	16,31	2,20	8,80	1,20	0,50	1,20	9,12
0,50	17,30	4,46	19,02	13,26	2,87	16,41	16,95	5,70	13,10	7,50	1,20	7,40	10,43
0,75	19,90	6,57	16,19	13,09	4,55	13,58	12,88	6,00	13,20	10,00	1,80	5,60	10,28
1,00	16,80	8,21	13,89	11,51	5,76	12,70	11,17	8,70	8,80	88,00	2,20	6,50	16,19
1,25	12,70	10,12	10,76	11,20	5,78	10,47	8,64	8,70	8,30	7,20	2,60	5,00	8,46
1,50	11,30	10,32	9,26	10,24	6,02	9,20	6,95	8,80	8,10	7,70	3,80	5,10	8,06
1,75	12,10	10,15	7,34	9,30	5,98	8,86	7,16	7,50	8,20	6,40	4,20	2,20	7,45
2,00	7,50	9,55	6,14	9,07	7,14	7,60	5,30	6,40	8,50	5,60	5,00	2,80	6,72
2,25	8,70	10,46	4,46	7,82	7,05	11,34	4,96	6,50	7,20	5,10	4,80	3,80	6,85
2,75	8,90	10,27	4,39	10,20	5,62	5,18	4,21	4,90	8,80	1,20	4,30	1,70	5,81
3,25	8,60	8,26	3,33	14,89	2,90	11,41	4,05	2,40	11,60	7,00	4,60	1,50	6,71
3,75	4,90	8,85	3,24	14,77	3,03	14,37	3,90	1,60	12,60	9,20	4,80	1,20	6,87
4,25	11,10	8,85	3,55	16,22	2,32	18,69	5,24	2,40	11,90	10,30	5,90	1,20	8,14
4,75	11,80	9,94	5,93	16,73	3,33	25,26	4,14	4,40	14,50	18,60	10,10	2,10	10,57
5,25	14,70	11,04	8,38	17,76	2,32	26,73	5,75	7,35	14,30	17,70	11,30	0,80	11,51
5,75	19,20	13,76	9,83	21,49	7,35	16,59	8,08	10,30	19,60	16,10	10,60	0,90	12,82
6,25	21,30	16,29	21,76	15,63	15,93	5,41	5,63	14,90	19,60	17,30	9,00	0,50	13,60
6,75	15,20	16,57	24,06	13,42	24,84	6,98	5,09	17,40	14,70	13,00	7,60	2,20	13,42
7,25	12,90	21,63	20,01	10,07	24,69	4,81	7,46	13,30	10,50	8,80	8,80	2,00	12,08
7,75	9,10	22,33	15,97	7,14	20,90	2,63	13,05	8,30	11,10	7,10	10,90	3,00	10,96
8,25	6,80	9,06	11,75	1,95	10,10	1,95	16,97	6,10	8,50	5,50	13,30	4,10	8,01
8,75	6,80	10,23	8,17	2,47	9,57	1,86	19,76	5,50	7,30	3,50	11,10	5,40	7,64
9,25	4,90	7,29	5,33	2,20	6,72	1,41	20,93	4,20	6,20	1,70	9,80	7,00	6,47
9,75	6,90	5,52	4,11	1,91	5,83	0,80	16,51	3,40	6,20	3,70	6,70	7,60	5,76
10,25	4,60	4,40	3,26	0,96	3,97	0,82	11,08	2,30	3,00	2,80	4,70	7,90	4,15
11,25	3,70	3,56	1,75	0,01	3,72	0,86	5,16	1,30	3,30	1,90	2,00	10,90	3,47
12,25	2,90	2,48	1,26	0,40	2,31	0,00	2,65	1,40	4,60	1,80	1,70	5,80	2,27
13,25	2,10	1,30	1,24	0,40	2,66	0,48	1,98	0,90	2,50	0,80	0,90	2,10	1,45
14,25	4,00	1,09	1,95	0,89	2,32	0,63	0,96	1,30	4,00	0,00	0,00	0,70	1,49

Prozentuale kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation [%] der 12 Probanden unter Placebo

t[h]	MD	AB	JB	CJ	NZ	KM	MV	TB	PK	MM	FZ	AZ	Mittelwert
0,25	2,07	4,52	1,33	2,98	0,42	0,59	1,31	0,74	0,66	0,11	0,16	0,17	1,25
0,50	6,10	11,77	4,46	7,52	1,27	2,98	4,02	2,74	2,35	0,95	0,59	0,70	3,79
0,75	9,84	16,75	7,97	10,41	2,14	6,72	6,93	5,55	4,55	2,90	1,35	2,29	6,45
1,00	13,30	20,49	11,34	12,92	3,01	10,58	10,06	8,59	7,10	5,43	2,49	4,49	9,15
1,25	16,52	23,39	14,31	15,17	4,07	14,44	13,38	11,82	9,80	8,19	3,89	6,43	11,79
1,50	19,57	25,05	16,82	17,25	5,61	18,20	16,63	15,07	12,49	10,72	5,45	8,33	14,27
1,75	22,32	25,97	19,20	19,20	7,67	21,76	19,53	17,97	15,08	12,74	7,20	10,05	16,56
2,00	24,70	26,95	21,44	21,00	10,26	25,04	21,99	20,61	17,52	14,50	9,13	11,50	18,72
2,25	26,85	27,94	23,40	24,11	16,04	28,06	23,99	25,31	20,08	17,43	11,10	12,70	21,42
2,75	30,49	29,53	26,26	26,52	21,07	33,77	27,30	29,14	24,86	19,62	14,81	14,46	24,82
3,25	32,94	30,77	28,54	28,04	24,84	38,98	29,95	32,18	28,85	21,21	18,05	15,65	27,50
3,75	34,26	31,52	30,88	28,99	27,37	43,13	31,82	34,35	32,85	22,52	20,82	16,72	29,60
4,25	35,18	0,16	33,14	29,51	28,81	46,52	33,22	35,86	37,14	23,94	23,07	17,61	28,68
4,75	36,02	0,87	35,44	29,73	19,61	49,51	34,19	0,47	41,24	25,14	0,62	18,30	24,26
5,25	36,78	2,35	0,76	29,98	30,00	1,05	0,27	2,23	44,80	0,21	2,07	18,91	14,12
5,75	0,59	4,85	2,44	30,21	0,77	3,48	0,81	4,85	0,83	1,20	4,13	19,42	6,13
6,25	1,22	7,92	5,47	0,02	2,52	5,94	1,45	8,02	2,65	3,70	7,04	19,93	5,49
6,75	2,13	13,25	10,49	0,08	5,53	8,52	2,44	12,13	4,78	7,26	10,52	20,69	8,15
7,25	3,19	21,82	15,71	0,22	9,59	11,41	3,78	16,28	7,12	11,10	14,06	21,55	11,32
7,75	4,42	29,82	19,98	0,61	13,75	14,02	5,20	19,89	9,67	14,98	17,70	22,24	14,36
8,25	5,86	35,81	23,53	1,26	18,68	16,17	6,79	23,15	12,83	18,59	21,30	22,93	17,24
8,75	7,54	40,63	26,54	1,99	24,82	17,80	8,58	26,11	16,66	21,68	24,50	23,87	20,06
9,25	9,55	48,53	28,74	2,80	30,35	19,14	10,56	28,75	20,67	24,48	27,34	24,78	22,97
9,75	11,88	54,48	30,11	3,78	33,68	20,30	12,50	30,96	24,06	27,09	29,92	25,42	25,35
10,25	14,72	58,67	31,24	5,04	35,43	21,33	13,85	32,79	26,42	29,16	31,93	25,98	27,21
11,25	20,93	62,02	32,88	7,75	38,14	22,97	15,83	34,11	29,41	31,70	34,29	0,49	27,54
12,25	26,01	65,30	33,86	10,14	40,12	24,28	17,73	35,01	31,71	33,09	35,62	1,56	29,54
13,25	29,42	68,35	34,69	12,06	41,34	25,41	19,55	35,67	33,74	34,11	36,59	3,09	31,17
14,25	31,43	70,35	35,37	13,97	41,90	26,50	21,48	36,30	35,12	34,83	37,59	5,22	32,50

Prozentuale kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation [%] der 12 Probanden unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag

t[h]	MD	AB	JB	CJ	NZ	KM	MV	TB	PK	MM	FZ	AZ	Mittelwert
0,25	1,90	1,65	1,66	2,01	1,06	2,18	1,98	1,64	0,09	1,74	0,06	2,15	1,51
0,50	5,86	5,04	5,45	5,89	3,18	6,02	5,10	4,73	1,45	5,44	0,34	5,95	4,54
0,75	9,66	8,39	9,63	9,45	5,44	9,09	7,21	7,82	4,32	8,87	0,81	9,26	7,50
1,00	13,08	11,45	13,47	12,64	7,92	11,54	9,70	10,95	7,76	11,69	1,48	12,25	10,33
1,25	16,41	14,25	16,84	15,57	10,55	13,30	12,14	13,88	10,61	13,96	2,29	14,94	12,89
1,50	19,60	16,95	19,73	18,26	13,18	14,58	13,55	16,53	13,31	15,59	3,05	17,33	15,14
1,75	22,59	19,53	22,16	20,67	15,63	15,67	14,64	18,87	15,59	16,83	3,83	19,23	17,10
2,00	25,31	21,76	24,24	22,77	17,88	16,67	15,78	21,05	17,43	17,75	4,69	20,66	18,83
2,25	27,73	23,61	25,96	26,24	19,79	18,42	17,51	22,89	19,11	19,40	5,54	21,80	20,67
2,75	32,43	26,38	28,69	29,04	22,76	20,23	18,79	25,38	22,01	21,00	6,46	23,35	23,04
3,25	37,55	28,13	0,56	31,18	24,95	21,69	19,81	27,15	23,97	22,55	8,80	24,47	22,57
3,75	43,10	29,05	2,05	32,77	26,02	22,67	20,49	28,35	23,97	23,92	11,45	25,41	24,10
4,25	48,38	0,71	3,83	33,94	0,27	23,82	21,06	28,89	23,97	0,46	13,94	26,15	18,78
4,75	53,18	2,40	5,44	34,79	0,50	24,97	21,39	0,16	0,01	1,33	0,71	26,63	14,29
5,25	57,27	5,28	6,83	0,66	0,75	1,25	0,37	0,88	0,17	2,67	1,47	26,81	8,70
5,75	1,10	9,09	9,65	1,23	1,06	4,03	1,57	2,55	0,51	5,03	2,51	x	3,48
6,25	3,56	14,36	14,29	1,97	1,54	6,95	3,20	5,45	1,01	8,32	3,89	x	5,87
6,75	6,57	20,67	19,53	2,95	2,17	10,14	4,66	9,64	1,88	12,63	5,45	x	8,75
7,25	10,14	26,59	23,86	4,12	3,04	13,57	5,80	14,54	3,18	17,33	7,07	x	11,75
7,75	14,47	31,39	26,64	5,41	4,67	16,18	6,74	19,79	4,67	21,92	8,71	x	14,60
8,25	18,98	35,34	28,67	6,73	7,41	17,82	7,86	24,97	6,40	26,38	10,43	x	17,36
8,75	22,64	38,72	30,10	8,04	10,74	18,94	9,17	29,02	8,23	30,03	12,01	x	19,78
9,25	25,26	41,34	31,14	9,24	14,40	19,66	10,35	32,03	10,09	32,63	13,35	x	21,77
9,75	27,17	43,31	31,95	10,41	17,97	20,08	11,28	34,26	12,16	34,50	14,84	x	23,45
10,25	28,53	44,74	32,64	11,47	20,98	20,37	11,98	35,83	14,30	35,81	15,97	x	24,78
11,25	30,02	46,33	33,16	13,27	26,50	20,63	12,77	37,96	16,48	37,17	16,49	x	26,43
12,25	30,62	47,19	33,90	14,94	30,98	20,63	13,73	38,93	21,08	37,81	16,82	x	27,87
13,25	30,79	47,97	34,49	16,65	33,95	20,63	14,91	39,93	24,74	38,25	17,03	x	29,03
14,25	30,90	48,59	34,89	18,33	36,13	20,63	16,46	39,54	26,79	38,70	17,37	x	29,85

Prozentuale kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation [%] der 12 Probanden unter 3 g L-Carnitin pro Tag

t[h]	MD	AB	JB	CJ	NZ	KM	MV	TB	PK	MM	FZ	AZ	Mittelwert
0,25	2,32	0,04	2,88	2,03	0,42	2,14	2,09	0,33	1,12	0,17	0,08	0,15	1,15
0,50	7,01	0,62	8,19	5,62	1,23	6,14	6,34	1,52	3,90	1,41	0,34	1,25	3,63
0,75	12,11	1,96	12,69	8,70	2,23	9,53	10,15	3,27	7,25	3,90	0,81	2,90	6,29
1,00	17,15	3,75	16,53	11,59	3,62	12,49	13,23	5,48	10,05	6,57	1,43	4,44	8,86
1,25	21,19	5,98	19,69	14,25	5,18	15,11	15,76	8,09	12,22	8,84	2,18	5,90	11,20
1,50	24,48	8,46	22,25	16,76	6,77	17,32	17,76	10,71	14,31	10,96	3,18	7,18	13,35
1,75	27,69	10,94	24,37	19,05	8,39	19,36	19,56	13,16	16,38	12,97	4,42	8,11	15,37
2,00	30,38	13,34	26,09	21,20	10,17	21,22	21,15	15,24	18,50	14,67	5,86	8,75	17,21
2,25	34,83	15,77	27,44	25,15	14,00	25,50	23,77	19,11	22,50	17,71	8,91	10,43	20,43
2,75	39,65	20,80	29,71	1,16	17,42	29,22	26,12	25,95	1,09	0,17	11,74	11,83	17,91
3,25	44,46	25,30	31,68	4,02	19,72	1,25	28,23	30,34	3,61	1,30	14,52	12,64	18,09
3,75	48,16	1,04	33,36	7,40	21,32	4,08	30,26	32,74	6,60	3,54	17,44	13,33	18,27
4,25	1,48	3,13	0,44	10,93	0,30	7,71	0,65	0,35	9,63	6,23	0,89	13,94	4,64
4,75	4,53	5,35	1,62	14,68	1,05	12,53	1,82	1,34	12,89	10,23	3,32	14,78	7,01
5,25	8,07	7,83	3,40	18,60	1,79	18,23	3,04	3,06	16,45	15,24	6,56	15,51	9,82
5,75	12,59	10,76	5,66	23,07	3,06	22,99	4,76	5,63	20,64	19,92	9,87	15,95	12,91
6,25	17,99	14,30	9,59	27,30	6,11	25,40	6,47	9,30	25,49	24,53	12,84	16,30	16,30
6,75	22,85	18,18	15,28	30,61	11,46	26,76	7,80	14,02	29,73	28,72	15,35	0,27	18,42
7,25	26,60	22,96	20,76	33,28	17,96	28,05	9,36	18,49	32,85	31,73	17,83	0,79	21,72
7,75	29,54	27,88	25,24	35,24	23,94	28,87	11,91	21,64	35,52	33,93	20,82	1,41	24,66
8,25	31,66	31,59	28,68	36,28	28,01	29,37	15,64	23,74	37,94	35,67	24,48	2,29	27,11
8,75	33,47	33,86	31,16	36,78	30,59	29,79	20,21	25,43	39,89	36,91	28,18	3,46	29,14
9,25	35,03	35,93	32,83	37,31	32,73	30,15	25,23	26,85	41,56	37,63	31,34	4,99	30,97
9,75	36,60	37,44	34,01	37,78	34,38	30,39	29,84	27,96	43,09	38,38	33,84	6,80	32,54
10,25	38,14	38,62	34,92	38,11	35,66	30,57	33,27	28,79	44,23	39,28	35,56	10,63	33,98
11,25	40,35	39,55	36,17	38,33	37,68	30,75	37,31	29,84	45,79	39,93	36,58	15,28	35,63
12,25	42,11	40,98	36,91	38,42	39,26	30,85	39,25	30,63	47,74	40,44	37,14	19,41	36,93
13,25	43,44	41,87	37,53	38,60	40,56	30,90	40,40	31,30	49,50	40,80	37,53	21,36	37,82
14,25	45,07	45,36	38,33	38,89	41,87	31,02	41,13	31,94	51,10	40,80	37,67	22,05	38,77

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. K.-D. Wutzke für die freundliche und jederzeit bereitwillige Unterstützung bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Frau Genzel und Frau Schläfke aus dem Forschungslabor der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock für ihre große Unterstützung.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Probanden für die disziplinierte Mitarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Und nicht zuletzt danke ich sehr herzlich meinen Eltern und allen anderen Freunden für die seelische Unterstützung und Geduld.

Martin Dürr