

Ausgleich belastungsbedingter L-Carnitinverluste mit der Nahrung schützt vor vielfältigen Funktionsstörungen

Dietary compensation of exercise-induced L-carnitine losses prevents manifold functional disorders

Luppa, D.

Institut für Sportmedizin der Universität Leipzig (Leiter: Prof. Dr. med. M. Busse)

Zusammenfassung

Luppa D. Ausgleich belastungsbedingter L-Carnitinverluste mit der Nahrung schützt vor vielfältigen Funktionsstörungen. *Klinische Sportmedizin/Clinical Sports Medicine – Germany (KCS) 2002, 3(3): 61-67.*

Der menschliche Organismus kann L-Carnitin synthetisieren. Die Kapazität der Synthese ist jedoch begrenzt. Insbesondere der Anstieg der L-Carnitinverluste im Harn und Schweiß infolge hoher körperlicher Belastungen kann zur Überforderung führen. Die individuellen belastungsinduzierten täglichen L-Carnitinverluste können aus dem Kalorienverbrauch im Training näherungsweise berechnet werden. So verliert ein Langläufer mit 70 kg Körpergewicht, der für die Marathonstrecke 42 kcal/kg benötigt, mehr als 1 mmol oder 160 mg L-Carnitin im 24-Stunden-Harn. Der Ausgleich muss mit der Nahrung oder durch Supplemente erfolgen. Die wichtigste Quelle in der Nahrung ist Fleisch.

Die grundlegende Funktion des L-Carnitins besteht in der Einschleusung langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrienmatrix, wo die β -Oxidation und der Tricarbonsäurezyklus ablaufen. Außerdem erniedrigt L-Carnitin das Acetyl-CoA/CoA-Verhältnis und erhöht damit die aerobe Glucoseverwertung. Neuere Untersuchungen und der erfolgreiche Einsatz von L-Carnitin in der Prävention und Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen liefern Beweise für weitere Effekte des L-Carnitins, insbesondere auf die Struktur und Funktion von Membranen. In zahlreichen Studien wird berichtet, dass die Verfügbarkeit von L-Carnitin eine Schlüsselrolle für die Funktionen des Herzkreislauf-, Nerven- und Immunsystems spielt. L-Carnitin ist keine Wunderdroge, sondern ein nachweislich vielfältiger Wirkstoff. Eine bedarfsgerechte Zufuhr mit der Nahrung oder Supplementen sichert die körperliche Leistungsfähigkeit und schützt vor vielfältigen Funktionsstörungen.

Schlüsselwörter: Ernährung, L-Carnitin, Fettstoffwechsel

Summary

Luppa D. Dietary compensation of exercise-induced L-carnitine losses prevents manifold functional disorders. *Klinische Sportmedizin/Clinical Sports Medicine – Germany (KCS) 2002, 3(3): 61-67*

The human organism is able to synthesize L-carnitine. However the capacity of synthesis is limited. Especially, the increase of L-carnitine excretion through urine and sweat because of strenuous exercise can result in overcharge. The individual daily loss can be approximately calculated from caloric costs of training times per day. Thus, a distance runner with 70 kg body weight who requires for running a marathon race about 42 kcal/kg loses after that more than 1 mmol or 160 mg L-carnitine in 24-hours urine. The compensation must be made with diet or supplements. The most important source of L-carnitine in the nutrition is meat.

The basic function of L-carnitine is the transport of longchain fatty acids through the inner mitochondrial membrane to the matrix where the β -oxidation and the tricarboxylic acid cycle take place. In addition, L-carnitine decreases the acetyl CoA/ CoA ratio, thus enhancing the aerobic utilization of glucose. Previous investigations and the successful application of L-carnitine in prevention and therapy of numerous different diseases have shown several additional effects of L-carnitine on structure and function of membranes. Numerous studies reported that availability of L-carnitine plays a key role in the functions of cardiovascular, nervous and immunological system. L-carnitine is not a miracle drug, but a provable manifold active substance as has been proved. An uptake according to needs with diet or supplements ensures the physical performance and prevents manifold functional disorders.

Key words: nutrition, L-carnitine, lipometabolism

Einleitung

Nur wenigen Inhaltsstoffen unserer Nahrung wurde in den vergangenen drei Jahrzehnten so große Aufmerksamkeit geschenkt wie dem L-Carnitin. Über 8000 wissenschaftliche Veröffentlichungen weltweit belegen das Interesse an dieser auf den Stoffwechsel wie ein Vitamin wirkenden Substanz. Die Geschichte des L-Carnitins beginnt bereits im Jahre 1905, als es nahezu gleichzeitig und unabhängig voneinander von russischen und deutschen Forschern aus Muskel bzw. Liebig's Fleischextrakt als weißes, in

Wasser gut lösliches Pulver isoliert wurde [19,23]. Neben seiner schon frühzeitig erkannten katalytischen Funktion, insbesondere beim Abbau der Fette, werden dem L-Carnitin nach dem derzeitigen Erkenntnisstand eine Schlüsselrolle in der gesamten Energiebereitstellung und eine maßgebliche Beeinflussung membranassoziierter Prozesse im Organismus zugewiesen. Obwohl L-Carnitin im Organismus gebildet wird, kann unzureichende Zufuhr mit der Nahrung zu verminderter Leistungsfähigkeit und

Belastbarkeit sowie zu gravierenden gesundheitlichen Störungen führen. Dementsprechend wird L-Carnitin gegenwärtig zur Supplementierung im Sport sowie zur Therapie zahlreicher und unterschiedlichster Erkrankungen eingesetzt. Eine Steigerung des Stoffwechselumsatzes, insbesondere bei sportlichen Belastungen oder Erkrankungen, erhöht den Bedarf, dem sich die L-Carnitinsynthese nur sehr träge anzupassen vermag. Eine unzureichende Anpassungsfähigkeit, die auch genetisch bedingt sein kann, führt unter diesen Bedingungen zu einer negativen L-Carnitinbilanz. Bemerkenswert ist, dass bei körperlichen Belastungen langer Dauer und hoher Intensität nicht nur die Anforderungen seitens des

Stoffwechsels, sondern auch die L-Carnitinverluste über die Niere deutlich ansteigen. Wenn das so entstehende Defizit im L-Carnitinbestand des Organismus nicht durch die Zufuhr mit der Nahrung bzw. mit Supplementen ausgeglichen wird, kommt es zu Mangelerscheinungen, die zahlreiche Organe sowie das Nerven- und Immunsystem betreffen können. Für den Sportler hat demnach die bedarfsgerechte Versorgung mit L-Carnitin einen hohen Stellenwert. Die Aufnahme mit der Nahrung erfolgt fast ausschließlich mit Fleisch, in dem es reichlich enthalten ist. Der lateinische Begriff carne für Fleisch war auch für die Namensgebung ausschlaggebend.

1. Biosynthese, Bestand und Bilanz des L-Carnitins im Organismus

L-Carnitin zählt nicht zu den Vitaminen, weil es im menschlichen Organismus gebildet wird. Ausgangsstoffe sind die essentiellen Aminosäuren Lysin und Methionin [6]. Als freie Aminosäure aufgenommenes Lysin kann jedoch nicht genutzt werden, da freies Lysin im Stoffwechsel des Menschen nicht in das für die L-Carnitinsynthese erforderliche Trimethyllysin umgewandelt werden kann. Die Methylierung mit den vom Methionin stammenden Methylgruppen erfolgt posttranslational nur an proteingebundenem Lysin [15]. Trimethyllysin, das durch proteolytische Spaltung freigesetzt wird, ist reichlich in Myosin enthalten. Muskelfleisch ist demnach nicht nur der Hauptlieferant für L-Carnitin, sondern auch für die Bausteine der körpereigenen L-Carnitinsynthese. Für die Synthese sind außerdem drei Vitamine (Pyridoxin, Niacin und Ascorbinsäure) sowie das Spurenelement Eisen, das ebenfalls überwiegend mit tierischer Nahrung aufgenommen wird, erforderlich. Einige Wirkungen von Vitamin C sind auf seinen stimulierenden Effekt auf die L-Carnitinsynthese zurückzuführen, und die ersten Anzeichen von Skorbut sind L-Carnitinemangelsymptome, die sich in erhöhter Muskelermüdung äußern [22].

An den einzelnen Reaktionsschritten der L-Carnitinsynthese sind verschiedene Organe beteiligt. Die letztlich carnitinbildende γ -Butyrobetainhydroxylase kommt aber nur in Niere, Leber und Gehirn vor [32]. Sie wird durch L- oder D-Carnitin, beispielsweise bei hoher Zufuhr mit der Nahrung, gehemmt [21]. Funktionsstörungen der Leber und Niere können die Bildung von L-Carnitin beeinträchtigen und Mangelerscheinungen verursachen.

Die Syntheseaktivität wird nicht allein durch den Bedarf geregelt, sondern ist auch vom Alter und dem hormonellen Status abhängig [3]. Nach der Geburt ist das Synthesystem noch nicht voll ausgebildet. Das Neugeborene nimmt täglich bis zu 7 mg L-Carnitin mit der Muttermilch auf [35]. Die Mutter verliert dabei viel L-Carnitin und kann bei unzureichender Zufuhr mit der Nahrung an L-Carnitin verarmen, was sich an Muskelschwäche und Müdigkeit bemerkbar macht. Hinzu kommt, dass sich bereits während der Schwangerschaft die Konzentration von L-Carnitin im Blut der Mutter erniedrigt. Streng vegetarische Kost der Mutter, parenterale Ernährung oder Nahrung auf Sojabasis können Gedeihstörungen und andere schwere Mangelerscheinungen beim Säugling verursachen. Die normale L-Carnitinkonzentration im Muskel wird im Alter von sechs Monaten

erreicht. Der L-Carnitinbestand eines gesunden Erwachsenen beträgt 15–20 g und ist bei Frauen niedriger als bei Männern. Der Gehalt in den einzelnen Organen weist erhebliche Unterschiede auf. Etwa 98 % des Gesamtbestandes befinden sich im Skelettmuskel. Die höchste Konzentration wird jedoch im Herzmuskel gemessen. L-Carnitin wird bei den Stoffwechselvorgängen im Körper kaum verändert und nur sehr langsam abgebaut. Die Halbwertszeit wird mit 90 Tagen angegeben [38]. Die Ausscheidung erfolgt mit Muttermilch [35], Schweiß [24] und größtenteils mit dem Urin [26]. Schweiß enthält durchschnittlich 7,0 $\mu\text{mol/l}$, mit einer Schwankungsbreite von 3,7 bis 11,7 $\mu\text{mol/l}$. Während eines Marathonlauf gehen mit dem Schweiß etwa 45 μmol (7,3 mg) verloren. Demgegenüber wird im Harn bedeutend mehr ausgeschieden. Die Verluste über die Niere als freies oder verestertes L-Carnitin variieren erheblich in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Nahrungszufuhr und körperlicher Belastung. Sie sind tagsüber höher als in der Nacht. Bei Mischkost werden etwa 30 mg täglich ausgeschieden. An vegetarische Ernährung mit geringer Fettzufuhr passt sich der Stoffwechsel durch Senkung der Ausscheidung auf bis zu 16 mg pro Tag an. Bei Kindern ist die Ausscheidung geringer als bei Erwachsenen, bei Männern höher als bei Frauen. Bei intensiven körperlichen Belastungen ist eine erhebliche Zunahme der Verluste im Harn zu verzeichnen, sobald der tägliche über den Grundumsatz hinausgehende Energieumsatz 20 kcal pro kg Körpermasse übersteigt [24]. Untersuchungen an Sportlern unterschiedlicher Sportarten im Ausdauer-, Schnelligkeits- und Kraftbereich ergaben die in Abb. 1 dargestellte Beziehung zwischen der L-Carnitinausscheidung und dem Energieverbrauch im Training. Näherungsweise kann die bei hohen Trainingsbelastungen ausgeschiedene L-Carnitinmenge pro kg Körpermasse nach der Formel

$$\text{L-Carnitinverlust in } \mu\text{mol/kg} = 3,5 \mu\text{mol/kg} + 0,5 \mu\text{mol/kcal} \times (\text{Leistungszuschlag in kcal/kg} - 20 \text{ kcal/kg})$$

eingeschätzt werden. Die so berechnete Ausscheidungsmenge entspricht den experimentellen Befunden, sofern keine besonders L-carnitinreichen Nahrungsmittel bzw. Supplemente aufgenommen wurden. Beispielsweise wurden innerhalb von 24 Stunden nach einem Marathonlauf durchschnittlich mehr als 1 mmol bzw. 160

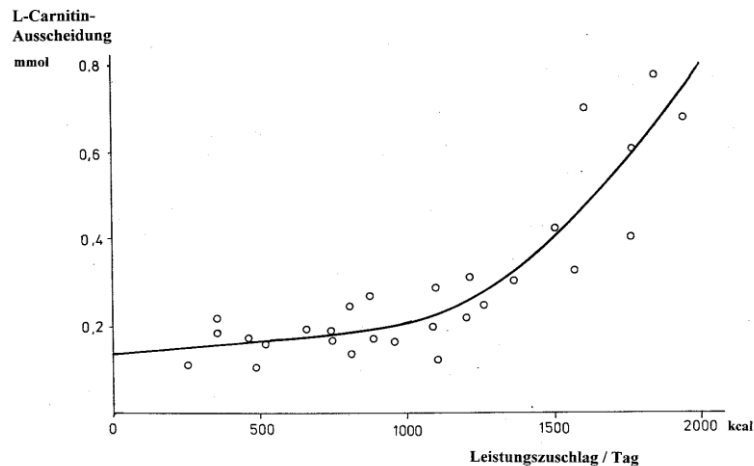


Abbildung 1

Auf 80 kg Körpermasse bezogene Ausscheidung von L-Carnitin im 24-Stunden-Urin in Trainingsperioden in Abhängigkeit vom Energieumsatz.

mg L-Carnitin im Urin nachgewiesen. Entsprechende Werte wurden bei Triathleten und Kraftsportlern in Trainingsperioden mit einem täglichen Leistungszuschlag über 3000 kcal gefunden.

Die für eine ausgeglichene Bilanz erforderliche L-Carnitinzufuhr mit der Nahrung richtet sich maßgeblich nach der Ausscheidung im Urin. Die Frage, inwieweit beim Erwachsenen die Kapazität der körpereigenen Synthese ausreicht, um die durchschnittlichen Verluste von etwa 40 mg pro Tag zu decken, wird derzeit noch unterschiedlich beantwortet. Möglicherweise bestehen erhebliche individuelle Schwankungen in der Kapazität der Synthesysteme. Wesentliche Einflussfaktoren sind die genetischen Voraussetzungen (bzw. deren Schwachstellen) sowie die ausreichende Bereitstellung der Bausteine und Cofaktoren. In der Regel bleibt beim gesunden Erwachsenen ohne hohe körperliche Belastung eine Differenz

von 50-100 mg, die mit der Nahrung zu begleichen wäre. Diese Menge stimmt mit der durchschnittlichen Zufuhr eines sich von gemischter Kost ernährenden Erwachsenen überein. Absolut defizitär ist die Zufuhr bei Vegetariern einzuschätzen.

Aber auch Hungerkuren und Reduktionsdiäten erhöhen die Ausscheidung und führen zu einer negativen Bilanz. Bei angeborenen oder erworbenen Stoffwechselstörungen, die mit erniedrigten Plasmakonzentrationen von L-Carnitin verbunden sind, ist eine entsprechend höhere Zufuhr zu gewährleisten [30]. Im höheren Alter sollte dem Nachlassen der Synthesekapazität Rechnung getragen werden, um einem Absinken der L-Carnitinkonzentration im Plasma vorzubeugen [25]. Übermäßige Zufuhr in Form von Präparaten hat keine ernstesten Nebenwirkungen und die dadurch ausgelöste Hemmung der Eigenproduktion ist nicht nachhaltig.

2. Wirkungen des L-Carnitins

Die Effekte des L-Carnitins im menschlichen Organismus lassen sich in drei Kategorien unterteilen:

- Stoffwechseleffekte auf die Verwertung der Kohlenhydrate, Fette und Proteine
- Membranassoziierte Effekte an Plasmamembranen und intrazellulären Membranen
- Neurologische Effekte über Rezeptoren an Synapsen im zentralen und peripheren Nervensystem

Während die Stoffwechseleffekte seit langem bekannt sind, wächst die Zahl der Publikationen zu den weiteren Effekten des L-Carnitins derzeit ständig.

2.1. Stoffwechseleffekte

Nachdem vor fast 40 Jahren Bremer [7] und Fritz [17] das Enzym Carnitin-Palmitoyltransferase (CPT) entdeckten, ist der stimulierende Einfluß von L-Carnitin auf die Oxidation langkettiger Fettsäuren bekannt. CPT katalysiert die reversible Übertragung von aktivierten Fettsäuren zwischen Coenzym A und L-Carnitin. Sie wirkt

außerdem regulierend auf den gesamten Fettstoffwechsel. Ihre Inaktivierung durch Malonyl-CoA verhindert bei hohem Fettsäureangebot in den Zellen einen sinnlosen Kreislauf zwischen Fettsäureabbau und -synthese. 1975 wurde der L-Carnitincarrier, die Carnitin-Acylcarnitin-Translokase, nachgewiesen [28,31]. Diese ist essentiell für den Transport langkettiger Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran. In der Leber ist bei hohem Fettsäureangebot (z. B. unter Hungerbedingungen) infolge der Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase durch Acyl-CoA die Malonyl-CoA-Konzentration so niedrig, daß die Aktivität des L-Carnitin-Transportsystems nicht gehemmt wird. Im Hunger kommt es außerdem durch hohe Glukagon- und niedrige Insulinkonzentrationen zu einer weiteren Aktivierung der CPT und damit des Fettsäuretransports. Auf die Verwertung der Fettsäuren in den Lebermitochondrien im Hunger, u. a. für die Ketogenese, hat demnach das Transportsystem wahrscheinlich keinen limitierenden Einfluß. Damit ist die

Versorgung des Gehirns mit Ketonkörpern gesichert. Im Muskel kann dagegen die Kapazität des L-Carnitin-transportes bei mit hohem Energieverbrauch verbundener lipolytischer Stoffwechsellage (z. B. bei Ausdauerbelastungen) gegenüber den üblicherweise limitierenden Faktoren, wie Fettsäureangebot, NAD/NADH- und ADP/ATP-Quotient, für die Fettsäureverwertung bestimmend werden.

L-Carnitin begünstigt aber nicht nur die Verwertung der langkettigen Fettsäuren bzw. des Kohlenstoffgerüsts bestimmter Aminosäuren, sondern auch den Glukosestoffwechsel. Insbesondere im Sport trägt eine bessere Nutzung der Fette für die Energiebereitstellung bei Belastungen mäßiger Intensität zur Schonung der Glykogenreserven und Verringerung des Proteinabbaus bei. Dadurch kann es zu höherer Leistungsfähigkeit im Ausdauerbereich kommen. Ein anderer Wirkmechanismus des L-Carnitins, der zur Verzögerung der Ermüdung infolge Übersäuerung der arbeitenden Muskulatur führt, besteht in der Verschiebung der Relation zwischen Acetyl-CoA und freiem CoA zugunsten des freien Coenzym. Dieser auch als Acetyl-Pufferwirkung bezeichnete Mechanismus beruht auf der Fähigkeit des L-Carnitins Acetylgruppen von Acetyl-CoA zu übernehmen und mit diesen die Mitochondrien und die Muskelfasern zu verlassen. Acetyl-L-Carnitin aus dem Muskel wird gegen freies L-Carnitin aus dem Plasma ausgetauscht. Dies erklärt den Befund, dass bei körperlichen Belastungen sowie im Hungerzustand, wo die Lipolyse ebenfalls aktiviert ist, die Ausscheidung von L-Carnitinstern im Urin ansteigt [4]. Entscheidend ist, dass damit innerhalb der Muskelfasern freies CoA als Voraussetzung für den Ablauf der Pyruvatdehydrogenase-Reaktion und damit der Laktat- bzw. aeroben Glukoseverwertung bereitgestellt wird. Außerdem wird durch Erniedrigung des Acetyl-CoA/CoA-Quotienten die Produkthemmung der Pyruvatdehydrogenase durch Acetyl-CoA gesenkt [8]. So kann das während intensiver Belastungen infolge anaerober ATP-Resynthese intrazellulär akkumulierte Laktat über Pyruvat und den Tricarbonsäurezyklus zwischenzeitlich abgebaut und zur Energiebereitstellung genutzt werden. Das für die Ermüdung verantwortliche Absinken des intrazellulären pH-Wertes wird hinausgezögert. Die Supplementierung mit L-Carnitin wird inzwischen von vielen Sportlern zur Leistungssteigerung eingesetzt. Der Effekt zumindest auf die Ausdauerleistungsfähigkeit wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen [Übersichten bei 5, 10]. Eine vorteilhafte Wirkung im Schnelligkeits- und Schnellkraftbereich ist denkbar, da der durch Wegfall der Pyruvatdehydrogenase-Hemmung mögliche vollständige Abbau von Glucose (bzw. Lactat) nicht nur die Lactatbildung reduziert, sondern auch mit einer gegenüber der Fettsäureverwertung höheren Energieausbeute pro Liter Sauerstoffverbrauch verbunden ist.

Auf Grund der zentralen Stellung des Acetyl-CoA im Intermediärstoffwechsel ist verständlich, daß sich durch L-Carnitin verursachte Konzentrationsveränderungen auf das Gesamtverhältnis zwischen anabolen und katabolen Stoffwechselwegen auswirken können. Bei Mangel an L-Carnitin erhöht sich zwangsläufig die intrazelluläre Konzentration der Fettsäureester des CoA. Dies führt

nicht nur zur Hemmung der Acetyl-CoA-Synthetase, sondern weiterer Stoffwechselwege, auf die Acyl-CoA als potenter Inhibitor wirkt [36]. Hiervon betroffen sind u. a. so wichtige Enzyme wie die Adennukleotidtranslocase in der inneren Mitochondrienmembran, die NAD(P)-Transhydrogenase, die Glutamatdehydrogenase und die Na,K-ATPase [14].

2.2. Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Der überwiegende Teil der wissenschaftlichen Publikationen zum L-Carnitin beschäftigt sich mit dieser Thematik. Dies ist verständlich, denn der aerob arbeitende Herzmuskel deckt den überwiegenden Teil seines Energiebedarfs durch den Abbau von Fettsäuren und unterdrückt damit die Glukoseverwertung [9]. Einschränkungen bei der Oxidation der Fettsäuren führen zu erheblichen Störungen der Herzfunktion. Infolge der unzureichenden Sauerstoffzufuhr bei Ischämie übersteigt das Angebot an Fettsäuren die eingeschränkte Möglichkeit ihrer Verwertung. In der kompensatorisch gesteigerten anaeroben Glykolyse wird Glukose in Laktat umgewandelt mit entsprechend niedrigerer ATP-Ausbeute. Intrazellulär kommt es zur Akkumulation zytotoxischer, langkettiger Ester des Coenzym A und L-Carnitins sowie zu einer bis zu 60 % erniedrigten Konzentration von freiem L-Carnitin [33]. Die langkettigen Acyl-CoA- und Acyl-L-Carnitin-Verbindungen stellen wesentliche Faktoren in der Pathogenese ischämischer Herzerkrankungen dar. Sie reagieren mit mitochondrialen und anderen zellulären Membranstrukturen und verändern deren Permeabilitäten [16]. Damit entstehen Unregelmäßigkeiten im Ladungstransfer und bei der Potentialbildung, und es kommt zu Störungen der Reizleitung mit schweren Herzrhythmusstörungen. Die Schädigungen der Membranen können zu deren Auflösung führen und Gewebsektosen zur Folge haben. Je nach Schwere der ischämischen Störung treten chronische Herzleistungsschwäche und Angina pectoris bis hin zum Myokardinfarkt auf [1,18].

Zahlreiche klinische Studien ergaben positive Ergebnisse nach Applikation von L-Carnitin bei chronisch ischämischer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz verschiedener Genese, beim Schock und bei Vaskulopathien [Übersicht bei 18]. L-Carnitin ist kein Kardiakum im engeren Sinne. Über seine als physiologisch zu bezeichnenden Wirkungen trägt es aber zur besseren Funktionsfähigkeit des gesunden und zu nachhaltigen Verbesserungen des geschädigten Herzens bei.

2.3. Wirkungen auf das Immun- und Nervensystem

Abwehrreaktionen stellen auf Grund der damit verbundenen hohen Zellteilungs- und Syntheseraten überdurchschnittliche Ansprüche an die Energiebereitstellung. Einen ersten Hinweis auf die Bedeutung des L-Carnitins für das Immunsystem hat die Beobachtung geliefert, daß Leukozyten relativ viel davon enthalten [13]. Seitdem konnten in zahlreichen In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen positive Effekte von L-Carnitin auf das Immunsystem nachgewiesen werden.

Immunologische Prozesse sowie alle im Nervensystem ablaufenden Vorgänge sind besonders anfällig gegenüber Unregelmäßigkeiten in der Funktionsweise der Membranstrukturen. L-Carnitin, Acetyl-L-Carnitin und die Acyl-L-Carnitine entfalten unterschiedliche membranmodulierende Wirkungen [16]. Sie beeinflussen Oberflächenladungen und modifizieren Permeabilitäts- und Fluiditätseigenschaften der Membranen [16,40]. Neben elektrostatischen Wechselwirkungen werden strukturelle Ähnlichkeiten mit Acetylcholin und Lecithin als Ursachen diskutiert. Es gibt Hinweise, daß L-Carnitin auf die Freisetzung von Cytokinen und die Rezeptorinteraktionen von Neurotransmittern, Lektinen und anderen Messengern modifizierend wirkt [39]. Opsoninartige Membraneffekte, die zu beschleunigter Phagozytose führen, konnten bisher an Phagozyten, T- und B-Lymphozyten und NK-Zellen sowie an Bakterien und anderen Targetzellen nachgewiesen werden [40].

Generell schützt L-Carnitin die Membranen und fördert Reparationsprozesse. Beispielsweise wird mit der Unterstützung antioxidativer Mechanismen durch L-Carnitin die Bildung von Peroxiden in Lipidmembranen verringert. Alternsbedingte Veränderungen der Proteinsynthese werden auf Transkriptionsebene beeinflusst. Ausreichende Versorgung mit L-Carnitin verzögert das Nachlassen der Funktionsfähigkeit des Immun- und Nervensystems im Alter. Es überrascht daher nicht, daß mit L-Carnitin Erfolge bei der Behandlung einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, an denen das Immun- und das Nervensystem entscheidend beteiligt sind, erzielt werden konnten. Hierzu zählen auch Morbus Alzheimer [11] und AIDS [12].

Außerdem ergeben die durch L-Carnitin verursachten stabilisierenden und stimulierenden Effekte auf die gesamte Immunabwehr in Verbindung mit den gleichzeitigen neurologischen Wirkungen über ein Netzwerk psychoneuroimmunologischer Prozesse eine Verbesserung der Stressresistenz [2].

2.4. Wirkungen auf weitere Organe und Gewebe

Nach dem heutigen Kenntnisstand ist anzunehmen, daß sich die Stoffwechsel- und Membraneffekte des L-Carnitins auf alle Zelltypen vorteilhaft auswirken können. An der Leber schützt es vor den negativen Auswirkungen der Alkoholzufuhr, reduziert die Tendenz zur Fettleber und stimuliert die Regeneration von Leberzellen. Die bei Adipositas ermittelten erhöhten L-Carnitinkonzentrationen in der Leber stellen offensichtlich einen Kompensationsversuch des Organismus dar, um den Fettsäureabbau zu verbessern, die VLDL-Bildung zu senken und eine Triglyceridämie zu verhindern [20]. Außerdem werden an L-Carnitin gebundene Fettsäuren vermehrt über die Niere ausgeschieden und nicht in den Fettdepots abgelagert. Durch erhöhte L-Carnitinzufuhr kann der Abbau der Fettdepots bei zur Gewichtsreduktion durchgeführtem sportlichem Training unterstützt werden. Der Einsatz von L-Carnitin als Schlankheitsmittel ohne gleichzeitige körperliche Belastungen ist jedoch wirkungslos, da es die Mobilisation der Triglyceride des Fettgewebes nicht beeinflusst. Eine erhöhte Fettsäurebereitstellung als Voraussetzung für die Wirksamkeit des L-Carnitins kann

nur durch Aktivierung der cAMP-abhängigen Fettgewebslipase erfolgen, z. B. durch Zufuhr von Phosphodiesterasehemmern, wie Coffein, oder Steigerung des Sympathikotonus durch sportliche Aktivitäten.

Im Blut werden neben den Immunzellen die Erythrocyten stabilisiert. Durch Verbesserung der Membranfunktion steigt ihre Lebensdauer. In den Gefäßwänden wurde eine antiatherosklerotische Wirkung auf die Endothelzellen beschrieben, die mit einem durch L-Carnitin vermittelten Anstieg des HDL-Cholesterols im Zusammenhang steht [34].

Der Einsatz von L-Carnitin in der Infertilitätstherapie läßt sich aus seinem Einfluß auf die Spermatogenese ableiten. Androgene bewirken eine Anreicherung des L-Carnitins im Epididymalplasma der Nebenhoden, die sich vorteilhaft auf die Gesamtzahl und Motilität der Spermien auswirkt [27].

3. L-Carnitinmangelzustände und Supplementierung

Der primäre L-Carnitinmangel ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die systemisch oder muskulär auftreten kann. Ursache ist in den meisten Fällen ein genetischer Defekt des L-Carnitintransports durch die Plasmamembran. Er äußert sich vor allem als Myopathien oder Kardiomyopathien bei Kindern [3]. Häufiger ist der sekundäre L-Carnitinmangel, der in Folge vielfältiger Organfunktionsstörungen, wie chronischen Nierenerkrankungen oder degenerativen Lebererkrankungen, auftreten kann und die eigentlichen Krankheitsbilder zusätzlich kompliziert. Behandlungsbedingt sind die Mangelzustände bei Hämodialysepatienten oder bei Einnahme bestimmter Medikamente wie Valproinsäure bei Epilepsie oder Anthrazyklinen bei der Chemotherapie.

Sekundärer L-Carnitinmangel kann aber auch durch erhöhte Verluste und verminderte Aufnahme entstehen. Hohe körperliche Belastungen oder vegetarische Ernährungsweise sind die Hauptursachen. Ein geringfügig erniedrigter L-Carnitinbestand des Organismus ist bei Menschen, die niedrigen körperlichen Belastungen ausgesetzt sind, nicht erkennbar und wird von keinerlei Krankheitssymptomen begleitet. Erst längerer Hunger, Reduktionsdiäten, Diabetes Typ I oder mit ähnlichen Stoffwechsellumstellungen einhergehende extreme Ausdauerbelastungen lassen Nachteile deutlich werden. Zur Diagnose eines L-Carnitinmangelzustandes empfiehlt sich die Bestimmung des totalen und freien L-Carnitingehalts im Plasma und in einzelnen Geweben. Die Plasmakonzentration des freien L-Carnitins sinkt aus physiologischen Gründen bereits nach kurzfristigem Fasten (12 Stunden) und ist daher im morgendlichen Nüchternplasma erniedrigt, während sich das Gesamt-L-Carnitin nicht verändert.

L-Carnitin ist weder akut, noch bei mehrjähriger permanenter Verabreichung toxisch. Aus der bisher mehr als 30-jährigen Anwendung in der klinischen Praxis sind keine relevanten oder belästigenden Nebenwirkungen noch Spätfolgen bekannt geworden. Es liegen weder Berichte noch Vermutungen über kanzerogene oder teratogene Effekte vor. Es gibt keine Indikationseinschränkungen und klinisch relevanten Interaktionen mit Arzneimitteln. Gegen

die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillperiode bestehen keinerlei Vorbehalte.

Nach der derzeit gültigen Definition des Dopingbegriffs ist L-Carnitin kein Dopingmittel, da es nicht zu „einer unphysiologischen Steigerung der Leistungsfähigkeit des Sportlers“ führt. Eine Supplementierung von Nährstoffen (Proteine, Kohlenhydrate) und Wirkstoffen (Vitamine, Mineralien), die physiologischerweise ohnehin Bestandteil der Nahrung sind, in Form von Konzentraten oder speziellen Zubereitungen ist im Sport erlaubt, insbesondere wenn durch die Belastungen ein erhöhter Verbrauch oder Verlust gegeben ist. L-Carnitin ist daher nicht in der gegenwärtig vorliegenden Liste von über 1000 Dopingsubstanzen zu finden und lässt sich auch nicht unter die vielen Substanzen vorsorglich folgende Formulierung „und verwandte Verbindungen“ einordnen. Im Gegensatz zu vielen Dopingsubstanzen, die zu gesundheitlichen Schäden führen können, wird durch einen belastungsbedingt verursachten L-Carnitinmangel und den Verzicht auf Supplementierung die Entstehung einer Reihe von Erkrankungen begünstigt.

Schlussfolgerung

Es gibt keinen Beweis, dass L-Carnitin bei normalen intrazellulären Konzentrationen den Fettsäureabbau limitiert. Damit ist eine Leistungssteigerung über die Stimulierung des Fettstoffwechsels durch erhöhte Zufuhr nur dann zu erwarten, wenn es vorher zum Absinken der L-Carnitinkonzentration in den Muskelfasern infolge einer negativen Bilanz gekommen ist. Die Wahrscheinlichkeit eines Defizits steigt im Sport mit zunehmender Intensität und Dauer der Belastungen. Aufgrund der derzeitigen Erkenntnisse ist anzunehmen, dass von einem L-

Carnitinmangel nicht nur die mitochondriale Oxidation von Fettsäuren betroffen ist, sondern dass es zu Störungen bei einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen und weiteren Funktionen in verschiedenen Organen und Geweben mit erheblichen Auswirkungen auf das Wohlbefinden und die Gesundheit kommen kann. Ein erhöhter Bedarf kann über die Nahrung gedeckt werden, sofern nicht auf Fleisch als Hauptlieferant für L-Carnitin verzichtet wird. Lammfleisch steht mit über 200 mg/100 g in Bezug auf den L-Carnitingehalt an der Spitze [37]. Aber auch Rindfleisch (70 mg/100 g) und Schweinefleisch (30 mg/100 g) sind gute Quellen. In Fleischextrakten kann der Gehalt über 30 g/kg betragen. Nahrungsmittel pflanzlicher Herkunft enthalten im allgemeinen nur wenig L-Carnitin. Avocados sind mit 1,25 mg/100 g die carnitinreichsten Pflanzen [29]. Eine familiäre Disposition mit verminderter Synthesekapazität bleibt bei ausreichendem Fleischkonsum und mäßiger körperlicher Belastung in der Regel unbemerkt. Aus der L-Carnitinkonzentration im Blut lassen sich keine eindeutigen Schlüsse auf den momentanen intrazellulären Bestand in der Muskulatur ziehen. Es bleibt nur der Versuch, den Einfluss einer Mehraufnahme von L-Carnitin auf die eigene Leistungsfähigkeit zu testen. Sollte keine Notwendigkeit für eine Supplementierung bestehen, ist eine zusätzliche Zufuhr von 1 g/Tag nicht nur völlig unbedenklich, sondern aufgrund der nachgewiesenen positiven Wirkungen des L-Carnitins auf das Herz-Kreislauf-, Immun- und Nervensystem in der Regel als gesundheitlich vorteilhaft einzuschätzen.

Literatur

1. Atar D, Spiess M, Mandinova A, Cierpka H, Noll G, Lüscher TF (1997) Carnitine – from cellular mechanisms to potential clinical applications in heart disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 27: 973–976
2. Bidzinska B, Petraglia F, Agioni S, Genazzani AD, Criscuolo M, Ficarra G, Gallinelli A, Trentini GP, Genazzani AR (1993) Acetyl-L-carnitine effect on pituitary and plasma β -endorphin responsiveness to different chronic stressors. *J. Neuroendocrin.* 5:151–155
3. Böhles H (1985) Carnitin – Biochemie und Klinik. *Infusionstherap. Klin. Ernähr.* 12:60–69
4. Borum PR, Fisher KD (1983) Health effects of dietary carnitine. Report of the Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Maryland
5. Brass EP, Hiatt WR (1998) The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J. Amer. Coll. Nutr.* 17: 207–215
6. Bremer J (1961) Biosynthesis of carnitine in vivo. *Biochem. Biophys. Acta* 48: 622–624
7. Bremer J (1963) Carnitin in intermediary metabolism. – The biosynthesis of palmitoylcarnitine by cell subfractions. *J. Biol. Chem.* 238: 2774–2579
8. Bremer J (1967) Pyruvate dehydrogenase, substrate specificity and product inhibition. *Eur. J. Biochem.* 8:535–540
9. Bremer J, Hokland B (1987) Role of carnitine-dependent metabolic pathways in heart disease without primary ischemia. *Z. Kardiol.* 76 (Suppl. 5):9–13
10. Cerretelli P, Marconi C (1990) L-Carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int. J. Sports Med.* 11:1–14
11. Costa A, Martignoni E, Bono G, Sinfiorani E, Petraglia F, Genazzani AR, Nappi G (1993) Pituitary-adrenal function and cognitive performance in demented patients on acetyl-L-carnitine treatment. *Med. Sci. Res.* 21: 589–591
12. De Simone C, Moretti S, Marcellini S, Trinchieri V, Boschini A, Famularo G (1997) L-Carnitine, a modulator of immunometabolic homeostasis in subjects infected with the immunodeficiency virus. In: De Simone C, Famularo G (eds) *Carnitine today*. Springer, Heidelberg: 215–231
13. Deufel T (1990) Determination of L-Carnitine in biological fluids and tissues. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 28:307–311
14. Dhalla NS, Kolar F, Shah KR, Ferrari R (1991) Effects of some L-carnitine derivatives on heart membrane ATPases. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 5 (Suppl. 1): 25– 30

15. Dunn WA (1981) Carnitine biosynthesis in vivo. *J. Biol. Chem.* 256:12437–12444
16. Fritz IB, Arrigoni-Martelli E (1993) Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system. Interactions with membranes. *Trends Pharmacol. Sci.* 14:355–360
17. Fritz IB, Yue KTN (1963) Long chain acylcarnitine transferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine. *J. Lipid Res.* 4:279–288
18. Gürtler AK, Löster H (1996) Carnitin und seine Bedeutung bei der Pathogenese und Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen. Ponte Press, Bochum
19. Gulewitsch VS, Krimberg R (1905) Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 45:326–330
20. Harper P, Wadström C, Backman L, Cederblad G (1995) Increased liver carnitine content in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 61:18–25
21. Holme E, Lindstedt S, Nordin I (1982) Uncoupling in the γ -Butyrobetain hydroxylase reaction by D- and L-carnitine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 107:518–524
22. Johnston CS, Solomon RE, Corte C (1996) Vitamin C depletion is associated with alterations in blood histamine and plasma free carnitine in adults. *J. Amer. Coll. Nutr.* 15:586–591
23. Kutscher F (1905) Über Liebigs Fleischextrakt. *Z. Unters. Nahr. Genußm.* 10:528–537
24. Luppá D (1996) L-Carnitine losses through urine and sweat in athletes in dependence of energy expenditure during training. In: Seim H, Löster H (eds.) *Carnitine - Pathobiochemical basics and clinical application.* Ponte Press, Bochum:278–279
25. Maebashi M, Kawamura N, Sato M, Yoshinaga K, Suzuki M (1976) Urinary excretion of carnitine in man. *J. Lab. Clin. Med.* 87:760–766
26. Mitchell ME (1978) Carnitine metabolism in human subjects. II. Values of carnitine in biological fluids and tissues of „normal“ subjects. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31:481 – 491
27. Müller-Tyl E, Lohninger A, Fischl F, Legenstein E, Staniek H, Kaiser E (1988) Wirkung von Carnitin auf Spermienzahl und Spermienmotilität. *Fertilität* 4:1-4
28. Pande SV (1975) A mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase system. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72:883–887
29. Panter RA, Mudd JB (1969) Carnitine levels in some higher plants. *FEBS Lett.* 5:169–174
30. Plöchl E, Plöchl W, Wermuth B, Roscher AA (2001) Varianten angeborener Stoffwechselstörungen mit spätem Beginn, aber bedrohlichem Verlauf. *Klin. Pädiatr.* 213:261-265
31. Ramsay RR, Tubbs PK (1975) The mechanism of fatty acid uptake by heart mitochondria: an acylcarnitine-carnitine exchange. *FEBS Lett.* 54:21–25
32. Rebouche CJ, Engel AG (1980) Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim. Biophys. Acta* 630:22–29
33. Regitz-Zagrosek V, Fleck E (1995) Myocardial carnitine deficiency in human cardiopathia. In: De Jong JW, Ferrari R (eds.) *The carnitine system – A new therapeutical approach to cardiovascular diseases.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht:145–166
34. Richter V, Rassoul F, Würzberger G, Seim H (1996) Hyperlipoproteinaemias and carnitine: animal experiments and clinical investigations. In: Seim H, Löster H (eds.) *Carnitine - Pathobiochemical basics and clinical application.* Ponte Press, Bochum: 195–203
35. Scholte HR, De Jonge PC (1987) Metabolism, function and transport of carnitine in health and disease. In: Gitzelmann R, Baerlocher K, Steinmann B (eds.) *Carnitin in der Medizin.* Schattauer, Stuttgart, New York: 21–59
36. Scholte HR, Rodrigues Pereira R, De Jonge PC, Luyt-Houwen IEM, Verduin MHM, Ross JD (1990) Primary Carnitine deficiency. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 28:351–357
37. Snoswell AM, Koundakjian P (1972) Relationships between carnitine and coenzyme A esters in tissues of normal and alloxan-diabetic sheeps. *Biochem. J.* 127:133 – 136
38. Strack E, Bemm H, Rotzsch W (1963) Trimethylamin und Trimethylaminoxid im Urin nach Zufuhr von ¹⁴N- und ¹⁵N-markiertem Carnitin. *Acta Biol. Med. Germ.* 11:14–28
39. Uhlenbruck G (1996) L-Carnitine and the immune system: from the mode of metabolism to the modulation of membranes. In: Seim H, Löster H (eds.) *Carnitine - Pathobiochemical basics and clinical application.* Ponte Press, Bochum: 47–60
40. Uhlenbruck G, van Mil A (1992) Immunologische Experimente mit L-Carnitin: Neue, sportmedizinisch relevante Aspekte? *Dtsch. Z. Sportmed.* 43:1–7

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dietmar Luppá
Institut für Sportmedizin der Universität Leipzig
Jahnallee 59, D-04109 Leipzig
e-mail: luppa@rz.uni-leipzig.de Fax: -49341-9731649; Tel.: -49341-9731665