

# L-Carnitin als Nahrungsergänzungsmittel

Zentrale Funktion im Energiestoffwechsel, aber Indikationen vor allem bei Mangelzuständen

Bei Patienten mit primärem oder mit bestimmten Formen eines sekundären Carnitinmangels sollte L-Carnitin zur Pharmakotherapie verabreicht werden. Als Nahrungsmittelzusatz scheint Carnitin dagegen weniger geeignet zu sein, denn aus heutiger Sicht ist es nicht möglich, bei Personen ohne Carnitindefizit den Carnitingehalt in Geweben und Muskelmasse signifikant zu erhöhen. Effekte auf die Leistungsfähigkeit sind deshalb auch bei Langzeiteinnahme und hohen Dosen von L-Carnitin nicht zu erwarten.

STEPHAN KRÄHENBÜHL

## Metabolismus und physiologische Funktionen von L-Carnitin

L-Carnitin – die natürlich vorkommende Form des Carnitins – ist ein einfach aufgebautes Molekül, das als Grundstruktur eine Buttersäure aufweist, die in Position 3 eine Hydroxylgruppe und in Position 4 eine trimethylierte Aminogruppe trägt (*Abbildung 1*). Unter physiologischen Bedingungen (pH-Wert um 7,3) ist L-Carnitin deshalb ein Zwitterion, der Stickstoff ist positiv geladen und die Säure deprotoniert. Das C-Atom in Position 3 ist optisch aktiv. L-Carnitin wird grösstenteils durch die Nahrung zugeführt (ca. 400 µmol oder

50 mg pro Tag), ein Viertel der täglichen Zufuhr wird jedoch – ausgehend von der Aminosäure Lysin – im Körper biosynthetisiert (ca. 100 µmol pro Tag). Dazu wird Lysin im Bereich der basischen Aminogruppe zuerst trimethyliert, um dann via Decarboxylierung und Umaminierung in mehreren Schritten zu Butyrobetain umgewandelt zu werden (1, 2). Butyrobetain wird beim Menschen vor allem in der Niere zu Carnitin hydroxyliert (*Abbildung 1*). Die Plasmakonzentration von L-Carnitin beträgt etwa 40 bis 60 µmol pro Liter, ist also viel tiefer als die Konzentration in den meisten Geweben, die knapp im millimolaren Bereich liegt. Die Substanz wird glomerulär filtriert und hauptsächlich proximal tubulär rückresorbiert, die Ausscheidung beträgt im Steady State etwa 400 µmol pro Tag (*Abbildung 2*).

Die Funktion von L-Carnitin beruht grösstenteils auf der möglichen Veresterung der Hydroxylgruppe über Carnitin-Acyltransferasen, wobei je eine Acyltransferase für langkettige, mittellangkettige und kurzkettige Fettsäuren beschrieben wird. Die Hauptfunktion von L-Carnitin besteht im Transport langkettiger Fettsäuren in die mitochondriale Matrix. Langkettige Fettsäuren können die innere mitochondriale Membran nur als Carnitinester passieren (2, 3). Darüber hinaus sorgt die Substanz auch für die wichtige Pufferung des Acetylcoenzym-A-Pools (4). Da der Carnitingehalt in den Zellen etwa 1000-fach höher ist als jener von Coenzym A (4), können Acylgruppen (insbesondere Acetylgruppen) einfach vom Coenzym A in den Carnitin-Pool verschoben werden, was die Bereitstellung von freiem Coenzym A ermöglicht. Bei Bedarf können sie aber auch wieder zurück in den Coenzym-A-Pool transportiert werden.

Da der L-Carnitin-Gehalt in den Geweben etwa 100-fach höher ist als im Plasma (4), muss die Substanz aktiv in die Gewebe transportiert werden. Dies geschieht insbesondere über einen natriumabhängigen Transporter (5), der 1998 von einer japanischen Gruppe kloniert und OCTN2 genannt wurde (6). OCTN2 wird beim Menschen vor allem in der Niere exprimiert (6) und ist für die Rückresorption von Carnitin aus dem Urin essenziell (7, 8). Der Transport von L-Carnitin in andere Gewebe (wie z.B. die Muskulatur) wurde bis jetzt nicht molekular charakterisiert, funktionell sind aber in der Ratte für den Transport in den Muskel Unterschiede zum OCTN2 beschrieben worden (9). Sowohl OCTN2 wie auch der Transporter in die Muskulatur zeigen Km-Werte um 10 µmol/l (9, 10), das heisst, sie sind unter physiologischen Bedingungen (Plasmakonzentration von Carnitin um 30 µmol/l) gesättigt und transportieren L-Carnitin praktisch mit Maximalgeschwindigkeit.

## Merksätze

- ❖ Carnitin ist essenziell für den Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien, wo sie verstoffwechselt werden.
- ❖ Bei Patienten mit einem primären oder sekundären Carnitinmangel kann die Carnitingabe lebensrettend sein oder zumindest die Symptome positiv beeinflussen.
- ❖ Bei gesunden Personen oder Patienten ohne Carnitinmangel bleibt eine Carnitingabe in der Regel dagegen ohne nachweisbare Wirkung.
- ❖ Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit Hyperaktivitäts- oder Chronic-Fatigue-Syndrom sowie die Prävention von Muskelschmerzen nach physischer Aktivität.

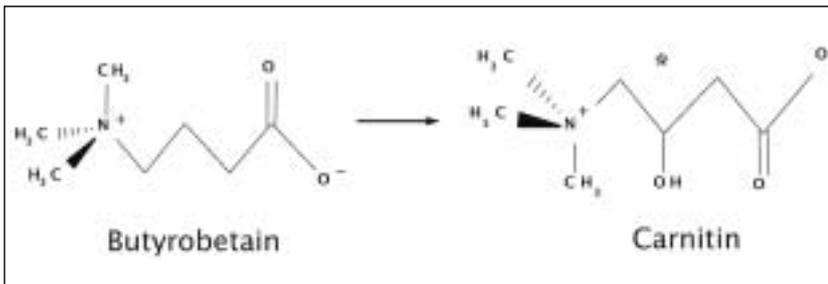


Abbildung 1: Struktur von L-Carnitin. Der letzte Schritt der Biosynthese von Carnitin ist die Hydroxylierung von Butyrobetain in Position 3, welches beim Menschen vor allem in der Niere vorkommt. Carnitin ist unter physiologischen Bedingungen ein Zwitterion: positive Ladung auf dem Stickstoff in Position 4 und deprotonierte Carboxylgruppe in Position 1.

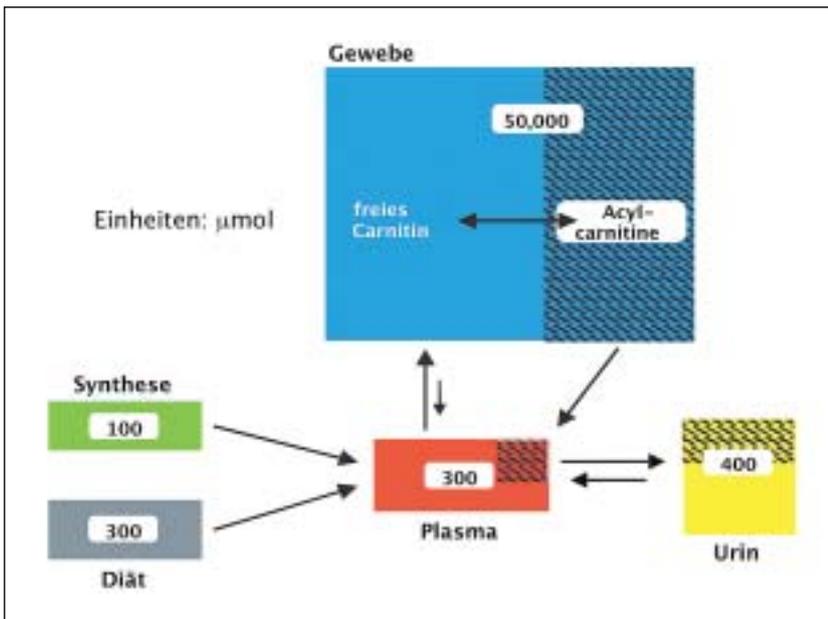


Abbildung 2: Metabolismus von L-Carnitin im Menschen. Die tägliche Zufuhr liegt bei zirka 400  $\mu\text{mol}$ , davon werden etwa 100  $\mu\text{mol}$  biosynthetisiert. Die Plasmakonzentration beträgt gesamthaft (freies und Acylcarnitin) 40 bis 60  $\mu\text{mol/l}$ , der Plasma-pool etwa 300  $\mu\text{mol}$ . Das meiste Carnitin ist im Gewebe lokalisiert, vorwiegend in der Muskulatur. Die Konzentration beträgt dort zirka 2 bis 4  $\text{mmol/kg}$ ; L-Carnitin muss also aktiv in den Muskel transportiert werden. L-Carnitin wird glomerulär filtriert und via OCTN2 proximal tubulär zu > 95 Prozent rückresorbiert.

## L-Carnitin als Medikament:

### Behandlung von Carnitinmangelzuständen

L-Carnitin wird bei vielen Indikationen empfohlen, was aufgrund der zentralen Funktion im Energiestoffwechsel nicht erstaunlich ist. Gut belegt sind die parenterale und orale Applikation bei Patienten mit primärem Carnitinmangel, wo die Substitution lebensrettend ist (Abbildung 3). Diese Krankheit ist selten und findet sich bei Kindern mit gewissen Mutationen im OCTN2-Gen, was zu einer fehlenden oder verminderten Aktivität von OCTN2 führt (7, 8). Solche Kinder verlieren L-Carnitin über die Nieren und zeigen einen Carnitinmangel im Plasma sowie in allen Geweben (11) (Abbildung 3). Nach peroraler Zufuhr von L-Carnitin lassen sich genügend hohe Plasmaspiegel erreichen, sodass Carnitin auch in die Gewebe transportiert werden kann (11). Dies

könnte auch durch Diffusion erfolgen, da die Carnitinkonzentration in den Geweben dieser Kinder sehr tief ist. Bei diesen genetisch bedingten Mangelerscheinungen ist die ständige Carnitinzufuhr überlebensnotwendig.

Von diesem primären Carnitinmangel sind die sogenannten sekundären Formen zu unterscheiden. So kommt es beispielsweise bei Dialysepatienten zu einem Carnitinmangel, da dem Körper durch die Hämodialyse ständig Carnitin und Acylcarnitine entzogen werden (12, 13). Durch eine Carnitingabe lassen sich die Erythrozyten so stabilisieren, dass der Einsatz von Erythropoietin reduziert werden kann (14, 15). Zudem gibt es Fallberichte, dass Patienten mit Myopathien unter Hämodialyse auf die Gabe von Carnitin ansprechen können (16, 17). Studien haben ebenfalls gezeigt, dass die Carnitinkonzentration in der Skelettmuskulatur bei langfristig hämodialysierten Patienten langsam sinkt, was mit einer Abnahme der physischen Leistungsfähigkeit verbunden ist (18). Bis jetzt fehlen in dieser Patientengruppe jedoch gross angelegte, randomisierte, kontrollierte Studien, die den Nutzen von Carnitin belegen.

Auch Patienten mit einer organischen Azidurie können zu tiefe Carnitinspiegel aufweisen. Eine organische Azidurie tritt bei Störungen im Bereich des Fett- oder Aminosäurenmetabolismus auf, wobei es zu einer Anreicherung organischer Säuren wie Propionat oder Methylmalonat kommt (19, 20). Diese werden zu Acylcoenzym-A-Derivaten aktiviert und können durch Carnitinacyltransferasen in die entsprechenden Carnitinester überführt werden. Im Gegensatz zu den Acylcoenzym-A-Derivaten können Acylcarnitine aus den Zellen transportiert und via Niere eliminiert werden. Dadurch gehen dem Körper jedoch grosse Mengen an L-Carnitin verloren, sodass es in der Regel zu einer sekundären Carnitindefizienz kommt. Die Gabe von L-Carnitin kann bei solchen Patienten den Energiemetabolismus

in der Leber sowie gewisse klinische Symptome verbessern (21, 22).

Sehr ähnlich ist der Mechanismus der Hypocarnitinämie bei Patienten, die mit Valproinsäure behandelt werden. Die Valproinsäure wird zu verschiedenen organischen Säuren abgebaut (z.B. Pentanoat und Propionat), die primär in aktivierter Form (als Coenzym-A-Derivat) vorliegen und zu den entsprechenden Carnitineestern umgewandelt werden können (23). Auch hier werden diese Acylcarnitine durch die Niere eliminiert, sodass dem Körper massive Mengen an Carnitin verloren gehen. Bei den meisten über längere Zeit mit Valproat behandelten Patienten kommt es deshalb zu einer Hypocarnitinämie (24, 25), die mit einer Hyperammoniämie und begleitenden ZNS-Symptomen vergesellschaftet sein kann. Auch bei solchen Patienten lassen sich auftretende Symptome durch die Gabe von Carnitin bessern.

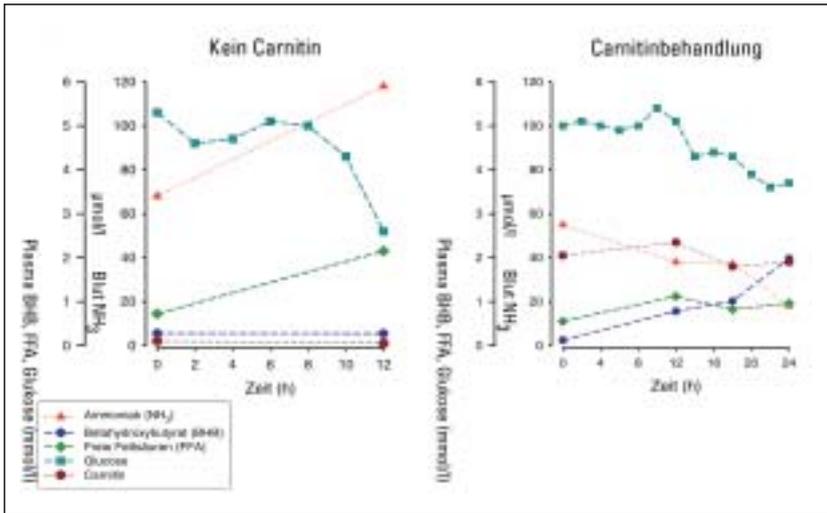


Abbildung 3: Carnitinmetabolismus und Behandlung mit L-Carnitin bei einem Patienten mit primärem Carnitinmangel, der 12 Stunden gefastet hat (nach Treem et al. [11]). Ohne Behandlung mit L-Carnitin hat der Patient eine kaum messbare Carnitinkonzentration. Das Betahydroxybutyrat (Endprodukt der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren) steigt durch Fasten nicht an; es kommt zu einem Anstieg der Fettsäuren und des Ammoniaks und zu einem Glukoseabfall. Unter Gabe von L-Carnitin werden höhere Carnitinspiegel beobachtet. Der Patient kann während des Fastens Betahydroxybutyrat bilden, das Ammoniak steigt nicht an, und die Glukosekonzentration fällt weniger schnell und weniger stark ab.

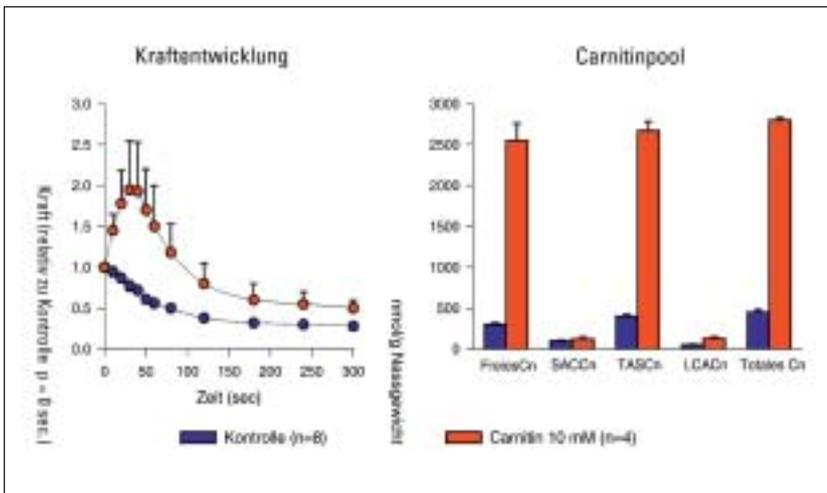


Abbildung 4: Kraftentwicklung und Carnitingehalt von isolierten, mit L-Carnitin behandelten Skelettmuskeln der Ratte (nach Brass et al. [47]). Die Behandlung mit Carnitin (Pufferlösung mit 10 mM Carnitin) führt zu einer Zunahme des L-Carnitins im Muskel, am ehesten via Diffusion. Dies führt nach tetanischer Reizung des Muskels zu einer höheren und länger andauernden Kraftentwicklung.

Auch Vegetarier weisen oft tiefe Carnitinspiegel auf (26, 27). Bis jetzt ist nicht bekannt, ob sich die Leistungsfähigkeit bei Vegetariern durch eine Carnitinsubstitution anheben lässt.

**L-Carnitin als Nahrungsmittelzusatz:  
Verabreichung bei Personen ohne Carnitinmangel**

Bei Patienten oder Gesunden ohne Carnitinmangel dürfte es wesentlich schwieriger sein, die Substanz in die Gewebe zu transportieren als bei bestehendem Carnitinmangel. Wie oben ausgeführt, liegt das Km für den Transport von L-Car-

nitin in die Skelettmuskulatur im Bereich von 10  $\mu\text{mol/l}$  (9); die Transportproteine sind deshalb unter physiologischen Bedingungen gesättigt und funktionieren mit maximaler Geschwindigkeit. Die Carnitinkonzentration in der Skelettmuskulatur beträgt beim Menschen 2 bis 4 mmol/kg (4), die Substanz muss also aktiv in die Muskulatur transportiert werden. Dementsprechend konnten Brass und Kollegen zeigen, dass die intravenöse Verabreichung hoher Einzeldosen von L-Carnitin die Carnitinkonzentration in der Skelettmuskulatur nicht signifikant beeinflusst (28). Auch eine über drei Monate dauernde Zufuhr hoher oraler Dosen zeigte keinen signifikanten Effekt auf den Carnitingehalt in der Skelettmuskulatur gesunder Probanden (29). Es erstaunt daher nicht, dass die Gabe von L-Carnitin (weder repetitiv noch als Einzeldosis) in den meisten Studien keinen Einfluss auf die kurz- oder langfristigen körperlichen Leistungen gesunder Probanden zeigte (29–32). Allerdings gibt es auch Studien, die unter solchen Bedingungen eine Leistungsverbesserung zeigen konnten (33); der Mechanismus für diese Leistungssteigerung ist jedoch nicht bekannt. Mögliche Angriffspunkte könnten Blutzellen oder auch die Endothelien sein, da Carnitin, wie bereits erwähnt, die Zusammensetzung der Erythrozytenmembran beeinflusst (34). Bekannt ist zudem, dass Carnitin zu einer Gefässdilatation führen kann (35, 36). Interessanterweise wurde kürzlich in einer Studie bei gesunden Probanden ein Effekt von Carnitin auf Muskelschmerzen nach physischer Aktivität beschrieben, was möglicherweise auf solchen Phänomenen beruht (37). Bevor L-Carnitin jedoch für diese Indikation empfohlen werden kann, sollten diese Ergebnisse erst in weiteren Studien bestätigt werden. Darüber hinaus wurde die Substanz auch zur Gewichtsreduktion empfohlen, da sie für die Betaoxidation langkettiger Fettsäuren unerlässlich ist – entsprechende Studien zeigten allerdings keine signifikanten Wirkungen (38).

In ersten Studien bei Patienten mit Chronic-Fatigue-Syndrom (ohne nachgewiesenen Carnitinmangel) liessen sich positive Effekte nach Carnitingabe beobachten (39). Grössere Studien sind kürzlich auch mit Acetylcarnitin durchgeführt worden, die ebenfalls eine günstige Wirkung auf die Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Chronic-Fatigue-Syndrom zeigten (40, 41). Eine weitere mögliche Indikation im psychiatrischen Bereich stellt das Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) dar, zu dem in letzter Zeit positive Studienergebnisse im Zusammenhang mit der Gabe von Acetylcarnitin veröffentlicht worden sind (42). Bei beiden Indikationen ist allerdings der Wirkmechanismus von L-Carnitin unklar. Auch hier müssen sich die positiven

Effekte erst in grossen Studien bestätigen, bevor die Substanzen L-Carnitin oder Acetylcarnitin für diese Indikationen empfohlen werden können.

Studien gibt es auch bei Patienten mit Kardiopathien, insbesondere bei Koronarerkrankungen mit oder ohne Herzinsuffizienz. In kleineren Studien wurden positive Effekte auf die Angina-pectoris-Symptomatik beschrieben (43, 44). In einer grossen Studie mit Patienten nach Myokardinfarkt konnten zwar signifikante Effekte auf das Remodelling des linken Ventrikels gezeigt werden, aber nicht auf die Mortalität oder die Angina-pectoris-Symptomatik (45).

### Konklusionen

Bei Patienten mit primärem Carnitinmangel und bei Patienten mit bestimmten Formen eines sekundären Carnitinmangels ist Carnitin lebensrettend oder führt zu einer Verbesserung der Symptome. Bei solchen Patienten sollte L-Carnitin zur Pharmakotherapie verabreicht werden. Als Nahrungsmittelzusatz scheint Carnitin dagegen weniger geeignet zu sein, denn es wird in solchen Fällen von Personen eingenommen, die einen normalen Carnitinstoffwechsel sowie normale Plasma- und Gewebespiegel haben. Aus heutiger Sicht ist es nicht möglich, bei Personen ohne Carnitindefizit den Carnitingehalt in Geweben und Muskelmasse signifikant zu erhöhen. Effekte auf die Leistungsfähigkeit sind deshalb auch bei Langzeiteinnahme und hohen Dosen von L-Carnitin nicht zu erwarten. Eine mögliche Ausnahme stellen Muskelschmer-

zen nach körperlicher Aktivität sowie Krankheiten aus dem psychiatrischen Bereich dar, wozu grössere Studien vorliegen. Der exakte Wirkmechanismus für diese Effekte ist nicht klar. Bei der Wirkung auf die Muskelschmerzen könnte allenfalls die antioxidative Aktivität von Carnitin eine Rolle spielen (46). Eine Erhöhung der Carnitinkonzentration in der Skelettmuskulatur korreliert in vitro mit einer höheren Leistung entsprechender Muskeln (47) (*Abbildung 4*). Um diesen Effekt zu nutzen, müsste L-Carnitin allerdings erst gezielt in die Muskulatur transportiert werden können, was allenfalls durch den Einsatz von Carnitinsternern gelingen könnte, die im Skelettmuskel physiologischerweise nicht vorkommen (z.B. Propionylcarnitin). Solange dafür keine überzeugenden klinischen Studien vorliegen, ist der Einsatz von L-Carnitin als Nahrungsmittelzusatz zur Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit nicht sinnvoll. ❖

### Korrespondenzadresse:

**Prof. Dr. Stephan Krähenbühl**  
Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Universitätsspital, 4031 Basel  
Tel. 061-265 47 15  
Fax 061-265 45 60  
E-Mail: [kraehenbuehl@uhbs.ch](mailto:kraehenbuehl@uhbs.ch)

Literatur zum Artikel auf [www.arsmedici.ch](http://www.arsmedici.ch) abrufbar.