

Aus der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. D. Haffner

**Der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation und die
gesundheitsbezogene Lebensqualität von leicht übergewichtigen
Senioren**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Carolin Griesheim
aus Erfurt

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0021-8

Rostock, September 2007

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Historische Entwicklung	6
1.2	Biochemie und Physiologie des L-Carnitins	6
1.3	Bedeutung von L-Carnitin im Stoffwechsel	9
1.4	Ziel der Studie.....	12
2	MATERIAL UND METHODEN.....	13
2.1	Probanden.....	13
2.2	Methodik.....	15
2.2.1	¹³ CO ₂ -Atemgastest	15
2.2.1.1	Prinzip	15
2.2.1.2	Probenanalyse	16
2.2.1.3	Berechnungen.....	18
2.2.2	Fragebogen SF-36v2	19
2.2.2.1	Aufbau	19
2.2.2.2	Berechnung der 8 Einzelkriterien	20
2.2.2.3	Berechnung des physischen und psychischen Gesamtkriteriums	22
2.3	Studiendesign und Versuchsdurchführung	23
2.3.1	Versuchsdurchführung mit 1,5 g L-Carnitin	23
2.3.2	Versuchsdurchführung mit 3 g L-Carnitin	24
2.4	Kapselinhalt	24
2.5	Ernährung	24
2.6	Statistische Auswertung	24

3	ERGEBNISSE	25
3.1	$^{13}\text{CO}_2$-Atemgastest	25
3.1.1	Darstellung der Ergebnisse mit 1,5 g L-Carnitin	25
3.1.1.1	$^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit aller Probanden	25
3.1.1.2	Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden	26
3.1.1.3	Darstellung der Ergebnisse mit 1,5 g L-Carnitin getrennt nach Geschlechtern	27
3.1.1.3.1	Frauen	27
3.1.1.3.2	Männer	28
3.1.2	Darstellung der Ergebnisse mit 3 g L-Carnitin	30
3.1.2.1	$^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit aller Probanden	30
3.1.2.2	Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation	33
3.2	Fragebogen SF-36v2	36
3.2.1	Darstellung der Ergebnisse aller Probanden mit 1,5 g L-Carnitin	36
3.2.1.1	Darstellung der 8 Einzelkriterien und der 2 Gesamtkriterien	36
3.2.1.2	Darstellung der Ergebnisse getrennt nach Geschlechtern	37
3.2.1.2.1	Frauen	37
3.2.1.2.2	Männer	38
3.2.2	Darstellung der Ergebnisse aller Probanden mit 3 g L-Carnitin	40
4	DISKUSSION	41
4.1	$^{13}\text{CO}_2$-Atemgastest	41
4.1.1	$^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit beider Studienteile	41
4.1.2	Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation beider Studienteile	43
4.2	Fragebogen	49
4.3	Schlussfolgerungen	51
5	ZUSAMMENFASSUNG	53

6 LITERATURVERZEICHNIS	55
7 THESEN.....	62
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	64
TABELLENVERZEICHNIS.....	65
ANLAGE: FRAGEBOGEN	66
ERKLÄRUNG.....	72
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	73
LEBENS LAUF.....	74
DANKSAGUNG.....	75

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Im Jahr 1905 wurde Carnitin zeitgleich von den russischen Wissenschaftlern Gulewitsch und Krimberg sowie davon unabhängig von dem Marburger Wissenschaftler Kutscher im Liebig'schen Fleischextrakt entdeckt (1, 2). Man gab der Struktur den Namen Carnitin, abgeleitet von dem lateinischen Wort *carnis* für Fleisch. Es dauerte mehr als ein halbes Jahrhundert, bis die chemische Struktur und Konfiguration von Carnitin endgültig von Kaneko und Yoshida geklärt und eine Unterscheidung zwischen D- und L-Carnitin ermöglicht wurde (3).

Die physiologische Funktion von Carnitin blieb lange Zeit unklar. Im Jahre 1948 stießen Fraenkel et al. bei der Untersuchung der B-Vitamine am Modell des Mehlwurms *Tenebrio Molitor* auf ein neues und unbekanntes Vitamin, das essentiell für die Fettverbrennung und die Metamorphose des Mehlwurms ist. Sie nannten es Vitamin B_T. Carter et al. identifizierten 1952 das Vitamin B_T als Carnitin (4). Friedmann und Fraenkel beobachteten im Jahre 1955 die reversible Übertragung von aktivierten Acetylgruppen zwischen Carnitin und dem Coenzym A. Im gleichen Jahr entdeckte Fritz die entscheidende Bedeutung von L-Carnitin bei der Verbrennung von Fettsäuren in den Mitochondrien (5).

1.2 Biochemie und Physiologie des L-Carnitins

Bei dem L-Isomer des Carnitins handelt es sich um γ -Trimethyl-amino- β -hydroxybutyrat (Abbildung 1). Es ist eine am Stickstoff-Atom alkylierte Hydroxycarbonsäure (6).

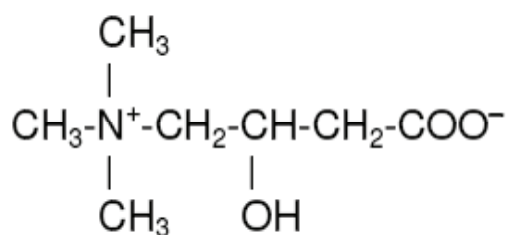


Abbildung 1: Strukturformel von L-Carnitin

Der menschliche Körper kann auf zwei Wegen seinen täglichen Bedarf an L-Carnitin decken. Zum einem kann er L-Carnitin aus den essentiellen Aminosäuren Lysin und Methionin endogen synthetisieren. Alle hierfür erforderlich Enzyme sind ubiquitär im Körper verteilt, bis auf das letzte Enzym der Synthesereihe. Dieses Enzym, die γ -Butyrobetainhydroxylase ist beim Menschen nur in der Leber, in den Nieren und im Gehirn nachweisbar, nicht aber in Skelettmuskel oder Herzmuskel (7, 8). Als weitere Cofaktoren zur endogenen Synthese bedarf es der Vitamine C, B3, B6, sowie Eisen (6, 9). Die endogene Syntheserate wird auf 1-2 $\mu\text{mol/ kg Körpergewicht/ Tag}$ geschätzt, womit der Körper etwa 25% des täglichen L-Carnitin Bedarfs deckt. Vegetarier können hingegen bis zu 90% des täglichen Bedarfs über die endogene Synthese bereitstellen (8). Aufgrund der endogenen Synthesemöglichkeit für L-Carnitin wird es nicht als ein essentielles Nahrungsbestandteil angesehen.

Die zweite L-Carnitin Quelle für den Körper ist die Aufnahme von L-Carnitin mit der täglichen Nahrung (6). Vor allem Muskelfleisch ist besonders reich an L-Carnitin. (Tabelle 1)

Tabelle 1: L-Carnitingehalt in ausgewählten Nahrungsmitteln (10)

Lebensmittel	L-Carnitingehalt (mg/ 100 g)	Lebensmittel	L-Carnitingehalt (mg/ 100 g)
Rindfleisch (Lende)	65,0	Butter	1,3
Hühnchenfleisch	10,4	Milch 4% Fett	2,3
Putenfleisch	21,2	Camembert	14,4
Lammfleisch	40,5	Parmesan	0,7
Schweinefleisch	21,1	Joghurt	12,2
Kalbsfleisch (Lende)	132,8	Apfel	0,2
Kalbsfleisch (Leber)	6,5	Banane	0,2
Thunfisch	1,5	Erbse	5,7
Muscheln	2,6	Zwiebel	0,7
Lachs	5,8	Erdnuss	0,2
Dorsch	1,8	Kartoffeln	0
Garnelen	0,7	Nudeln	0

Etwa 54-87% des mit der Nahrung zugeführten L-Carnitin wird im Duodenum und im Jejunum über aktive und passive Transportmechanismen resorbiert (7, 11). Von dort gelangt L-Carnitin über die Pfortader in die Leber, wo es entweder gespeichert oder über den Blutweg zu Organen transportiert wird, die nicht zur Synthese befähigt sind. Insbesondere Skelett- und Herzmuskulatur speichern mehr als 96% des

Gesamtkörpercarnitinbestands, was 3000-5000 nmol Carnitin pro Gramm Feuchtgewicht Skelettmuskulatur entspricht (12).

In diese Gewebe wird L-Carnitin durch einen aktiven, natriumabhängigen Transporter (sodium dependent organic cation transporter: OCTN2) geschleust. Dieser Transporter ist auch mitverantwortlich für die renale Reabsorption von L-Carnitin (8, 13).

L-Carnitin wird hauptsächlich über die Nieren als freies oder verestertes L-Carnitin ausgeschieden. Allerdings wird unter normalen Bedingungen nur etwa 5% des filtrierten L-Carnitins renal eliminiert, der Rest wird erfolgreich durch den oben schon erwähnten Transporter OCTN2, der in dem Bürstensaum des proximalen Tubulus lokalisiert ist, reabsorbiert (7). Beim Menschen beträgt die tägliche renale Carnitinausscheidung 100-300 μmol (14).

1.3 Bedeutung von L-Carnitin im Stoffwechsel

Eine der Hauptaufgabe von L-Carnitin ist der Transport von aktivierten langkettigen Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran in die Mitochondrienmatrix, um sie dort der β -Oxidation zuzuführen.

Für diesen Prozess werden 3 Enzyme benötigt (6).

Carnitinpalmitoyltransferase I (CPT I)

Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)

Carnitinpalmitoyltransferase II (CPT II)

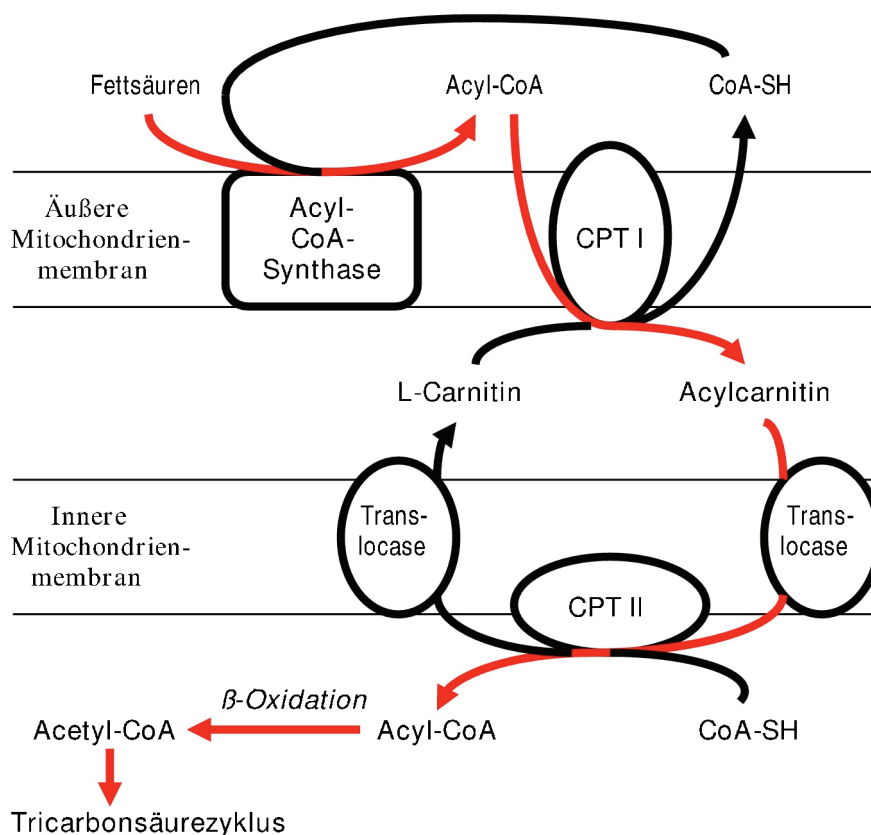


Abbildung 2: Aktivierung langkettiger Fettsäuren und Transport über die innere Mitochondrienmembran (Nachdruck durch Autor genehmigt (15))

Im Cytosol werden die langkettigen Fettsäuren durch die Acyl-CoA-Synthetase aktiviert. Das so entstandene Acyl-CoA dringt durch die äußere Mitochondrienmembran. Das Durchdringen der inneren Mitochondrienmembran wird durch das Carnitinsystem ermöglicht. An der Innenseite der äußeren Mitochondrienmembran ist die CPT I lokalisiert. Sie spaltet das Coenzym A ab und

verestert den Acyl-Rest mit L-Carnitin. Der Transport des so entstandenen Acyl-Carnitins durch die innere Mitochondrienmembran wird durch die CACT im Austausch mit freiem Carnitin ermöglicht. In der Mitochondrienmatrix erfolgt dann durch die membrangebundene CPT II die Umkehrreaktion der CPT I. Das Carnitin wird abgespalten und der entstandene Acyl-Rest wird wieder mit Coenzym aktiviert und als Acyl-CoA der β -Oxidation zugeführt (16, 17).

Die Regulation der Fettsäureoxidation erfolgt u.a. über den Malonyl-CoA Spiegel der Zelle. Malonyl-CoA ist das erste Zwischenprodukt der Fettsäuresynthese und wird durch die Hormone Insulin und Glukagon beeinflusst. Malonyl-CoA ist ein kompetetiver Inhibitor der CPT I. Das bedeutet, dass bei anaboler Stoffwechsellage, in der die Insulinkonzentrationen erhöht und Glukagonkonzentrationen erniedrigt sind, der Malonyl-CoA Spiegel der Zelle erhöht ist und somit die CPT I gehemmt wird. Dadurch wird, zum Beispiel bei postprandialen Zuständen, ein sinnloser Kreislauf zwischen Fettsäuresynthese und Fettsäureabbau verhindert (18, 19).

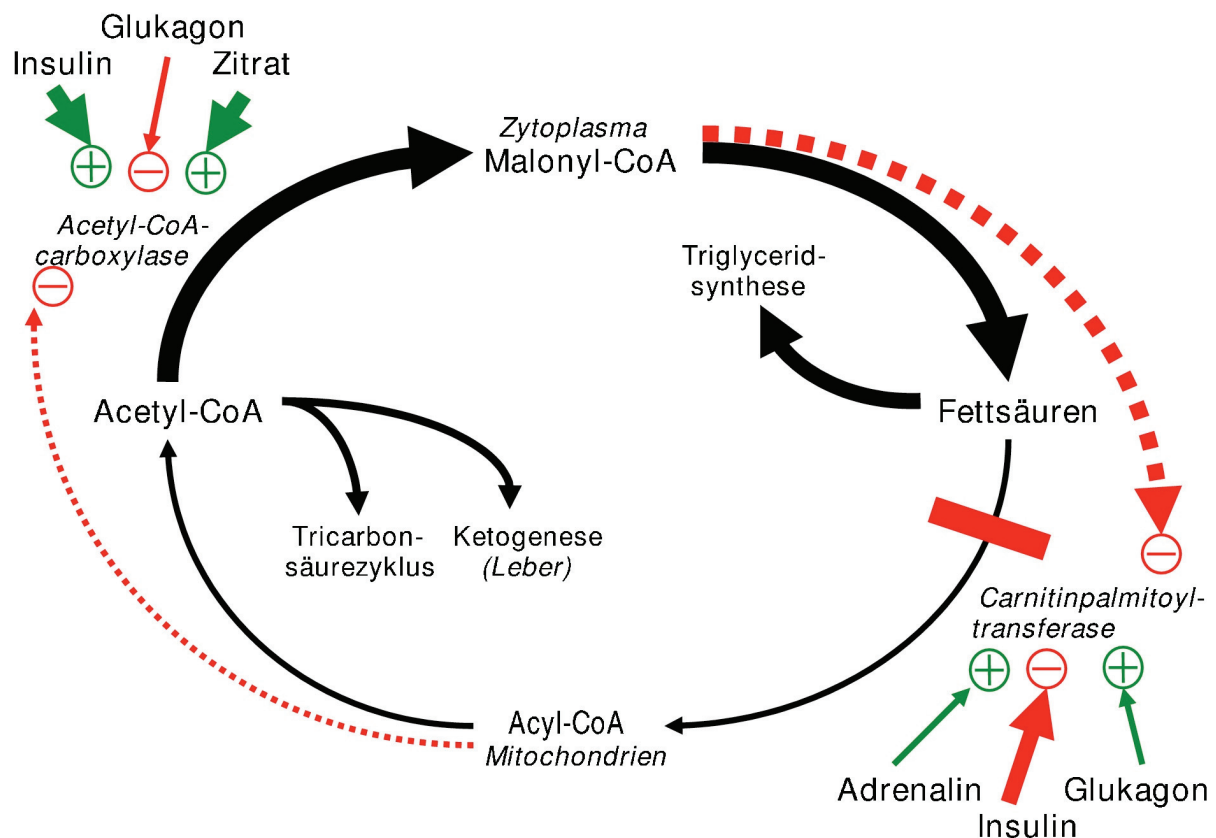


Abbildung 3: Hormonelle Beeinflussungsmöglichkeiten von Malonyl-CoA und Acyl-CoA (Nachdruck durch Autor genehmigt (15))

Basierend auf der biochemischen Funktion des L-Carnitins wurden verschiedene Studien durchgeführt, um einen positiven Effekt einer L-Carnitin-Supplementierung auf die Fettsäureoxidation nachzuweisen. Vor mehr als 25 Jahren beobachteten Maebashi et al. bei Patienten mit Typ IV Hyperlipidämie einen lipidsenkenden Effekt von L-Carnitin. Als Ursache vermuteten sie eine erhöhte Oxidation von freien Fettsäuren im Gewebe, ausgelöst durch das erhöhte Carnitinangebot (20). Avogaro et al. konnten an neun Probanden nach einer intravenösen L-Carnitin-Gabe zeigen, dass es nach der Injektion zu einem signifikanten Abfall der freien Fettsäuren und einem Anstieg der Ketonkörper im Blut kam (21). Einen Anstieg an Ketonkörpern im Plasma fand auch Cederblad nach Gabe von L-Carnitin bei vier Probanden, allerdings konnte er keinen Effekt an der Oxidation exogen zugeführter Triglyceride nachweisen (22). Lurz und Fischer zeigten an 100 adipösen Patienten, dass eine Diät kombiniert mit der Einnahme von L-Carnitin den Body Mass Index (BMI) signifikant mehr senkte, als eine alleinige Diät. Außerdem fiel in der L-Carnitin Gruppe ein günstigerer LDL/ HDL Quotient auf, welcher ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist (23). Eine der ersten Studien die mittels $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastestes eine Wirkung von L-Carnitin belegte, ist die von Müller et al. Sie zeigten, dass eine 10-tägige Zufuhr von L-Carnitin die Oxidation von Palmitinsäure steigert (24). Lorenz konnte an 12 leicht übergewichtigen Probanden, wieder mittels eines $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastestes, beweisen, dass eine Zufuhr von L-Carnitin auch die Oxidation eines Lipidgemisches aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren steigert (25).

Die oben genannten Studien untermauern die These, dass L-Carnitin die Fettsäureoxidation steigert. Im Gegensatz dazu gibt es auch einige Studien, die diese These anzweifeln. Lundholm et al. konnten bei Patienten unter chronischer Hämodialyse und subnormalen Carnitinspiegel im Blut zeigen, dass nach einwöchiger Carnitin-Gabe die Werte im Blut auf supranormale Werte anstiegen, dies aber keine Steigerung der Fettoxidation nach sich zog (26). Bei 36 übergewichtigen Frauen unter aeroben Training konnten Villani et al. keinen Einfluss von L-Carnitin auf das Gewicht sowie auf die Körperzusammensetzung der Frauen feststellen (27). Palm kam bei 12 normalgewichtigen Probanden zu dem gleichen Ergebnis (28). Abramowicz und Galloway haben bei 12 Probanden eine 14-tägige mit einer einmaligen Carnitin-Gabe verglichen. Sie konnten bei anschließender einstündiger Trainingsphase ebenfalls keine gesteigerte Fettoxidation messen (29).

Bei Senioren ist die Wirkung von L-Carnitin auf den Fettstoffwechsel noch nicht so intensiv untersucht worden. Allerdings wurden positive Effekte auf Krankheiten beobachtet, die besonders im höheren Lebensalter auftreten. So konnte man bei Patienten mit Morbus Alzheimer zeigen, dass L-Carnitin das Ansprechen der Patienten auf Cholinesterasehemmer von 38% auf 50% anhob (30), außerdem reduziert es die Fatigue Symptomatik bei Senioren (31). Des Weiteren konnte man bei Patienten nach einem cerebrovaskulären Insult zeigen, dass eine L-Carnitin Gabe das neurologische Outcome verbessert (32).

Die Reduktion von oxidativem Stress ist eine weitere wichtige Eigenschaft von Carnitin. Darüber kann es einen positiven Einfluss auf das Altern von Mitochondrien nehmen (33-35).

1.4 Ziel der Studie

Auch mehr als hundert Jahre nach der Entdeckung von Carnitin ist das wissenschaftliche Interesse an dieser Substanz groß. Es gibt viele Veröffentlichungen, die sich mit L-Carnitin und dessen Einfluss auf die Fettsäureoxidation befassen. Die Ergebnisse dieser Studien divergieren stark. Viele davon haben allerdings eines gemeinsam, sie befassen sich selten mit der Gruppe Menschen, die in unserer Gesellschaft stark zunimmt und auch durch das Problem Übergewicht und dessen Folgen sehr geprägt ist, nämlich den Senioren, also die Gruppe der über 65-Jährigen. Außerdem sind Ergebnisse von jüngeren Probanden nicht ohne weiteres auf Ältere zu übertragen, weil bei Senioren Stoffwechselprozesse oft verändert ablaufen.

Die Probleme und Herausforderungen des „Alterns“ spielen auch in der 2007 ins Leben gerufenen Exzellenzinitiative des Rektors der Universität Rostock unter der Profillinienvorgabe „Aging Science and Humanities“ eine wichtige Rolle.

Ziel dieser Studie war es bei Senioren, mittels eines $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests die Wirkung von zwei verschiedenen L-Carnitin-Dosierungen auf die Fettsäureoxidation zu untersuchen.

Darüber hinaus sollten bei diesen Senioren auch Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen speziellen Fragebogen erfasst werden. Bei dialysepflichtigen Patienten konnte gezeigt werden, dass sich das subjektive Wohlbefinden einiger Patienten unter L-Carnitin-Gabe verbesserte (26).

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Für die Teilnahme an dieser Studie haben sich 26 leicht übergewichtige Senioren bereit erklärt; 17 Frauen und 9 Männer.

Sie mussten bestimmte Kriterien erfüllen. Ein Alter über 65 Jahren und ein BMI zwischen 23 und 29 kg/ m² waren Voraussetzung. Alle waren körperlich aktiv und in der Lage, die Aufgaben des täglichen Lebens zu meistern sowie sich selbst zu versorgen. Bei keinem bestand eine Pflegebedürftigkeit. Außerdem sollten die Probanden nicht an Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen leiden. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Probanden stoffwechselbeeinflussende Medikamente einnahm. In jedem dieser Fälle bestand die Medikation schon längere Zeit vor Studienbeginn und wurde auch während der Studienphase nicht verändert.

Im Mittel waren die Probanden 71 Jahre alt und hatten einen mittleren BMI von 26,8 kg/ m². In der folgenden Tabelle sind ihre Daten aufgelistet.

Tabelle 2: Darstellung von Geschlecht, Alter, Größe und BMI aller Probanden
(die rot markierten Probanden haben zusätzlich am zweiten Teil der Studie teilgenommen)

Proband	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [m]	Gewicht [kg]	BMI [kg/ m ²]
1	w	78	1,72	74,0	25,0
2	w	73	1,66	73,5	26,7
3	w	74	1,57	65,0	26,4
4	w	70	1,69	71,0	24,9
5	w	71	1,60	69,0	27,0
6	w	66	1,64	69,0	25,7
7	w	66	1,67	73,0	26,2
8	w	68	1,49	60,0	27,0
9	w	68	1,54	55,0	23,2
10	w	65	1,68	73,0	25,9
11	w	73	1,63	77,5	29,2
12	w	68	1,76	78,0	25,2
13	w	65	1,60	60,5	23,6
14	w	83	1,54	63,0	26,6
15	w	69	1,68	82,0	29,1
16	w	72	1,61	72,0	27,8
17	w	66	1,68	66,5	23,6
Mittelwert (w)		70,3	1,63	69,5	26,0
SD (w)		4,7	0,1	6,9	1,7
18	m	67	1,71	83,5	28,6
19	m	74	1,72	75,0	25,4
20	m	68	1,72	86,0	29,1
21	m	80	1,78	75,0	23,7
22	m	81	1,76	80,8	26,1
23	m	65	1,80	84,0	25,9
24	m	65	1,86	100,5	29,0
25	m	71	1,72	78,0	26,4
26	m	72	1,78	85,0	26,8
Mittelwert (m)		71,4	1,76	83,1	26,8
SD (m)		5,6	0,1	7,3	1,7
Mittelwert alle		70,7	1,68	74,2	26,3
SD alle		5,1	0,1	9,6	1,7

2.2 Methodik

2.2.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest

2.2.1.1 Prinzip

Der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest ist eine nicht invasive Methode und geeignet, verschiedenste Stoffwechselprozesse im menschlichen Organismus zu erfassen und zu beschreiben. Mit Hilfe ^{13}C markierter Substrate können Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, aber auch Leberfunktionsstörungen erkannt werden. Weitere Anwendungsgebiete sind die Bestimmung der Magenentleerungszeit sowie der Nachweis einer Infektion mit *Helicobacter pylori*. Im Rahmen dieser Studie wurde der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest zur Bestimmung der Fettoxidation genutzt.

Am Tag des Tests wurde den Probanden ein universell ^{13}C markiertes Algenlipidgemisch (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA USA) in einer Dosierung von 0,668 mg ^{13}C pro kg Körpergewicht als Einmalpulsmarkierung verabreicht. Das Lipidgemisch besteht aus einer gesättigten und drei ungesättigten Fettsäuren (Abbildung 4). Somit enthält es die vier am häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Fettsäuren und ist als repräsentativ für den Gesamtfettstoffwechsel anzusehen (36, 37).

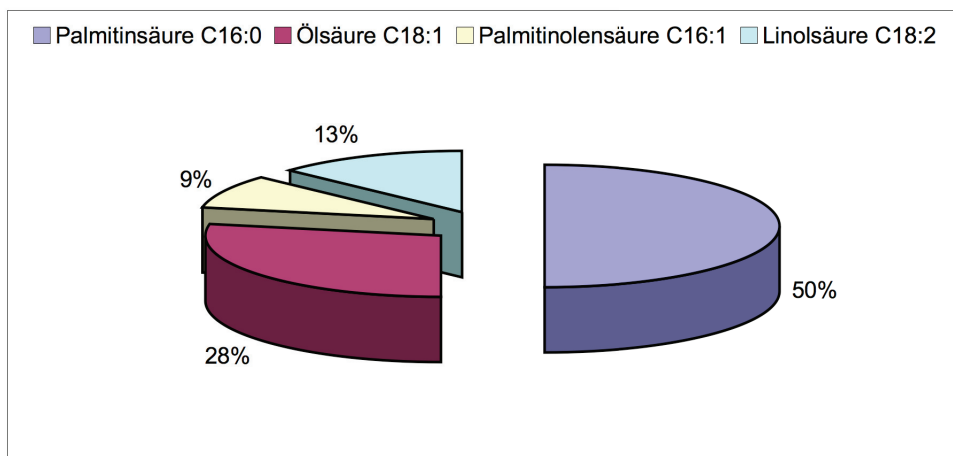


Abbildung 4: Zusammensetzung des universell ^{13}C -markierten Algenlipid-Gemisches (25)

Neben der repräsentativen Verteilung der Fettsäuren ist auch die Markierung jedes einzelnen Kohlenstoffatoms ein Vorteil, da demzufolge nur eine sehr geringe Menge an Tracer appliziert werden muss.

In dieser Studie wurde der Tracer zusammen mit dem Frühstück aufgenommen, resorbiert und so wie die anderen Nahrungsfette über die β -Oxidation in den Citratzyklus eingespeist, wo er unter anderem zu CO_2 abgebaut und dann über die Lunge abgeatmet wurde.

Durch Messung der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit in der Atemluft können dann Rückschlüsse auf die Fettsäureoxidation im menschlichen Körper gezogen werden (38-41). Aus diesem Grund wurden von den Probanden über 14 Stunden Atemproben gesammelt, erst halbstündlich und in den letzten zwei Stunden stündlich.

2.2.1.2 Probenanalyse

Zur Auswertung der gesammelten Atemproben wurde das ^{13}C -Atemgastestgerät *Fanci2* der Firma Fischer ANALYSEN Instrumente GmbH verwendet. Das Gerät arbeitet mit einem Zweistrahl NDIR Betriebsphotometer ohne dispersive Elemente (NDIR- nichtdispersive Infrarot- Spektroskopie), und ist in der Lage, das Verhältnis der stabilen Isotope ^{13}C und ^{12}C im CO_2 mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Durch das Photometer wird eine breitbandige Infrarotstrahlung erzeugt, die als Strahlenbündel wechselweise durch die Mess- bzw. Vergleichskammer der Meßküvetten gesandt wird und dann in Form der beiden modulierten Strahlenbündel in die Infrarotdetektoren eintritt. Die Infrarotdetektoren sind Zweischicht-Durchstrahldetektoren mit vorderer und hinterer Kammer, die beide mit der zu messenden Gaskomponente gefüllt sind. Der Messeffekt beruht auf der Resonanzabsorption gasspezifischer Schwingungsrotationsbanden von ^{12}C und ^{13}C im Spektralbereich der mittleren Infrarotstrahlung zwischen 2,5 und 8 μm Wellenlänge. Dadurch wird die Infrarotstrahlung in der Messkammer der Meßküvette abgeschwächt und tritt dann in die vordere Kammer des Empfängers ein, wodurch das Strahlungsgleichgewicht zwischen Mess- und Vergleichsstrahl gestört wird. Es entsteht eine Energiedifferenz (Temperaturänderung), die sich als Druckschwankung in der vorderen Kammer auswirkt. Diese Druckschwankung wird vom Membrankondensator in eine Kapazitätsänderung umgeformt, was ein entsprechendes periodisches Wechselspannungssignal erzeugt.

Die Infrarot- Absorptionsbanden der beiden Isotopengase $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ überlappen sich teilweise. Deshalb wurde vor dem $^{13}\text{CO}_2$ -Detektor ein $^{12}\text{CO}_2$ -Filter angebracht, um die resultierende Querempfindlichkeit zu reduzieren. Durch den Einbau des Moduls in ein luftdicht abgeschlossenes Gehäuse und eine geregelte Beheizung auf 50 °C werden die Einflüsse der Umgebungsluft und der Temperatur unterdrückt (42, 43).

Die Änderung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses ergibt eine Aussage über den zu untersuchenden Stoffwechselprozess. Der Basiswert, der für dieses Verhältnis festgelegt wurde, ist der PDB-Standard (Pee Dee Belemnite Carbonat- eine Felsformation in South Carolina). Dieser Standard entspricht einen $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis von 0,01123686 bei einer Anreicherung von 1,11123 Atom% ^{13}C (44).

Die Änderung des gemessenen $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses gegenüber dem PDB-Standard ist sehr gering, so dass man sich auf eine relative Darstellung geeinigt hat, den Delta Wert δ in ‰, der wir folgt berechnet wird (45).

$$\delta^{13}\text{C} = \frac{^{13}\text{C}/^{12}\text{C}_{\text{Probe}} - (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{Standard}}}{(^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{Standard}}} \cdot 1000$$

2.2.1.3 Berechnungen

Zur Berechnung der kumulativen ^{13}C -Delta-Werte ($\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}}$) und der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate ($^{13}\text{CO}_2\text{ER}$) aus dem durch das ^{13}C -Atemgastestgerät Fanci2 ermittelten Werte wurden die von Brösicke und Radke et al. (46, 47) beschriebenen Formeln benutzt.

- Berechnung des DOB-Wertes (delta over baseline)

Der DOB Wert ist die Differenz aus dem aktuellen Messwert t_i und dem Leerwert t_0

$$\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i} = \text{DOB}[\text{‰}] = \delta^{13}\text{C}_{t_i} - \delta^{13}\text{C}_{t_0}$$

- Berechnung von Δ delta kumulativ

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

- Berechnung der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate

Die $^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ entspricht dem ^{13}C -Anteil in %, der von der ursprünglich zugeführten ^{13}C -Menge in der Atemluft wieder gefunden wird. Sie wird berechnet aus dem Produkt der $\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}}$, dem $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis des PDB-Standards von 0,0112372, der angenommen endogenen CO_2 -Produktionsrate (CO_2PR) von $300\text{mmol}/\text{m}^2/\text{h}$ (48, 49), sowie der Körperoberfläche (KO) des Probanden in m^2 , geschätzt nach der Näherungsformel von Dubois (36), dividiert durch die ^{13}C -Dosis (D) des applizierten Tracers in mmol multipliziert mit zehn (25).

$$^{13}\text{CO}_2\text{ER} = \frac{\text{CO}_2\text{PR} \cdot \Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}} \cdot \left(\frac{^{13}\text{C}}{^{12}\text{C}} \right)_{\text{standard}} \cdot \text{KO}}{10 \cdot D}$$

2.2.2 Fragebogen SF-36v2

2.2.2.1 Aufbau

Der SF-36v2 (Short Form-36 version 2) der Firma QualityMetric Incorporated USA ist ein Fragebogen, der hauptsächlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der letzten 4 Wochen erfragt. Es ist ein häufig eingesetzter Fragebogen in diesem Bereich. Er besteht aus 36 Fragen, von denen 35 Fragen in 8 gesundheitsbezogenen Kriterien zusammengefasst werden. Die Skalierung erfolgte anhand der Likert Methode. Diese Kriterien, meist zusammengesetzt aus 2 bis 10 Fragen, umschließen sowohl physische als auch psychische Eigenschaften. Die Aufteilung der einzelnen Fragen auf die Kriterien ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Aufteilung der Fragen auf die einzelnen Kriterien

Kriterium	Frage
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	3a- 3j
Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung (RP)	4a- 4d
Schmerzen (BP)	7,8
Allgemeiner Gesundheitszustand (GH)	1, 11a- 11d
Vitalität und körperliche Energie (VT)	9a,9e,9g,9i
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	6,10
Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung (RE)	5a- 5c
Seelische Funktionsfähigkeit (MH)	9b, 9c, 9d, 9f ,9h
Veränderung des Gesundheitszustands (HT)	2

Das Kriterium körperliche Funktionsfähigkeit (PF) setzt sich aus 10 Fragen zusammen, die vor allem die körperliche Belastbarkeit abfragen. Das Kriterium Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung (RP) besteht aus 4 Fragen und ermittelt, inwieweit sich möglicherweise eine eingeschränkte Belastbarkeit auf die täglichen Aufgaben und Aktivitäten auswirkte. Das Schmerzkriterium (BP) wird aus 2 Fragen gebildet und erfasst, ob Schmerzen bestanden und ob sie das tägliche Leben beeinträchtigt haben. Das Kriterium allgemeiner Gesundheitszustand (GH), bestehend aus 5 Fragen, stellt dar, wie die Patienten ihre eigene Gesundheit einschätzen. Das Kriterium Vitalität und körperliche Energie (VT) setzt sich aus 4 Fragen zusammen und erfasst das subjektive

Wohlbefinden der Probanden in den letzten 4 Wochen. Zwei Fragen beschäftigen sich mit der sozialen Funktionsfähigkeit (SF) und zeigen, in welchem Maße psychische oder emotionale Probleme in den letzten 4 Wochen soziale Interaktionen beeinträchtigt haben. In eine ähnliche Richtung geht auch das nächste Kriterium, Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung (RE), bestehend aus 3 Fragen. Es klärt, inwieweit emotionale Faktoren das tägliche Leben einschränken. Das letzte Kriterium, seelische Funktionsfähigkeit (MH), bestehend aus 5 Fragen, zeigt die Gefühlslage der letzten 4 Wochen auf.

Frage Nummer 2 lässt sich in keines dieser Kriterien einordnen. Sie gibt Auskunft darüber, ob sich der Gesundheitszustand der Probanden im letzten Jahr verändert hat, und wird in die Auswertung nicht einbezogen.

Zusätzlich kann man die 8 Einzelkriterien in 2 übergeordnete Kriterien zusammenfassen und sie ergeben somit ein psychisches und physisches Gesamtkriterium (PCS/ MCS).

Der Fragebogen ist im Anhang beigelegt. Er ist auf keine Altersgruppen, Krankheiten oder Behandlungsmethoden standardisiert, und ist somit großflächig einsetzbar. Verschiedene internationale Arzneimittelzulassungsbehörden wie die FDA (Food and Drug Administration, USA) empfehlen den Einsatz des SF-36, um die Effektivität verschiedener Therapieformen zu beurteilen (50).

2.2.2.2 Berechnung der 8 Einzelkriterien

Das Ziel der Berechnungen ist, eine durch Lineartransformation die Ergebnisse auf einen Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 zu skalieren. Je höher die Werte sind, je besser ist der Gesundheitsstatus. Nach der Dateneingabe erfolgte die Bearbeitung in 4 Stufen. Zu jeder Frage gab es 2 bis 10 Antwortmöglichkeiten, denen jeweils ein bestimmter Punktwert zugeordnet wurde. Bei den Fragen 1, 6, 7, 8, 9a, 9d, 9e, 9h, 11b, 11d wurde dieser Punktwert modifiziert. Danach wurden entsprechend der Zugehörigkeit der Fragen zu den Kriterien die Punktwerte summiert (Rohwerte).

Jeder Fragebogen wurde vollständig ausgefüllt, sodass auf die Berechnung fehlender Werte nicht eingegangen werden muss.

Nachdem aus den Fragebögen der Probanden die Rohwerte jedes einzelnen Kriteriums berechnet wurden, folgte als nächstes die Transformierung dieser Werte auf einen Skalenbereich zwischen 0 und 100.

$$\text{transformierte Skala} = \frac{\text{aktueller Rohwert} - \text{tiefstmöglicher Rohwert}}{\text{mögliche Spannweite des Rohwertes}} \cdot 100$$

Tabelle 4: Fragebogenrohwerte und deren Spannweite

Kriterium	niedrigster und höchstmöglicher Rohwert	Spannweite der Rohwerte
PF	10, 30	20
RP	4, 20	16
BP	2, 12	10
GH	5, 25	20
VT	4, 20	16
SF	2, 10	8
RE	3, 15	12
MH	5, 25	20

In den nächsten zwei Schritten werden die einzelnen Skalen mit Hilfe der linearen z-Wert Transformation auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 normiert. Der Mittelwert und die Standardabweichung, die zum Normieren notwendig sind, entstammen einer umfangreichen Befragung der amerikanischen Bevölkerung von 1998. Für Europa gibt es keine eigenen Untersuchungen. Es konnte aber gezeigt werden, dass die amerikanischen Daten auf Westeuropa übertragbar sind (51). Hier, gezeigt am Kriterium körperliche Funktionsfähigkeit, wird zuerst von der transformierte Skala der Mittelwert von 1998 abgezogen und durch die dazugehörige Standardabweichung dividiert.

$$PF_z = \frac{PF_{\text{transformiert}} - \text{Mittelwert}}{\text{Standardabweichung}}$$

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Kriterien in der Referenzbevölkerung (USA 1998)

Kriterium	Mittelwert	Standardabweichung
PF	83,29	23,8
RP	82,51	25,5
BP	71,33	23,7
GH	70,85	21,0
VT	58,31	20,0
SF	84,30	22,9
RE	87,40	21,4
MH	74,98	17,8

Danach wird der vorher für jedes der acht Kriterien ermittelte z-Wert mit 10 multipliziert und 50 addiert. So erreicht man einen normierten Maßstab (Norm Based). Hier wieder am Kriterium körperliche Funktionsfähigkeit gezeigt.

$$PF = 50 + (PF_z \cdot 10)$$

2.2.2.3 Berechnung des physischen und psychischen Gesamtkriteriums

Die Berechnung der zwei Gesamtkriterien macht eine Gewichtung der 8 Einzelkriterien notwendig, entsprechend ihrer Bedeutung für das physische und psychische Gesamtkriterium (Physical Component Summary PCS; Mental Component Summary MCS). Die Faktoren zur Gewichtung basieren auf Daten der amerikanischen Bevölkerung von 1990. Dazu werden die z-Werte der Einzelkriterien mit den 1990 ermittelten Faktoren multipliziert und danach addiert (PCS_{Sum} ; MCS_{Sum}).

$$PCS_{Sum} = (PF_z \cdot 0,42402) + (RP_z \cdot 0,35119) + (BP_z \cdot 0,31754) + (GH_z \cdot 0,24954) + (VT_z \cdot 0,02877) + (SF_z \cdot (-0,00753)) + (RE_z \cdot (-0,19206)) + (MH_z \cdot (-0,22069))$$

$$MCS_{Sum} = (PF_z \cdot (-0,22999)) + (RP_z \cdot (-0,12329)) + (BP_z \cdot (-0,09731)) + (GH_z \cdot (-0,01571)) + (VT_z \cdot 0,23534) + (SF_z \cdot 0,26876) + (RE_z \cdot 0,43407) + (MH_z \cdot 0,48581)$$

Anschließend werden die beiden Gesamtkriterien analog zu den Einzelkriterien wieder auf einen gemeinsamen Maßstab transformiert, mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Dazu werden die gewichteten und summierten Gesamtkriterien (PCS_{Sum} und MCS_{Sum}) mit 10 multipliziert und 50 addiert (52).

$$PCS = 50 + (PCS_{Sum} \cdot 10)$$

$$MCS = 50 + (MCS_{Sum} \cdot 10)$$

2.3 Studiendesign und Versuchsdurchführung

2.3.1 Versuchsdurchführung mit 1,5 g L-Carnitin

Die Studie wurde als Doppelblindstudie an 26 Senioren durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 6 Wochen.

In einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurden die Probanden über die Wirkung des L-Carnitins und den Versuchsablauf informiert. Durch Würfeln wurden sie in 2 Gruppen aufgeteilt. Bei einer ungeraden Zahl erfolgte die Zuordnung in Gruppe A und sie begannen mit Kapsel A, bei einer geraden Zahl in Gruppe B, sie starteten also mit Kapsel B. Die Kapseln nahmen sie 3-mal täglich, jeweils zu den Mahlzeiten über 14 Tage ein. Nach einer zweiwöchigen wash-out-Phase erhielten die Probanden dann im cross-over-Verfahren über weitere 14 Tage die jeweils anderen Kapseln verabreicht.

Am 14. Tag und am 42. Tag der Kapseleinnahme fand der Atemgastest zur Bestimmung der Fettsäureoxidation statt. Zu definierten Zeitpunkten wurden dazu von den Probanden luftdichte Beutel mit Atemluft gefüllt, die später im Labor analysiert wurden. Der Tag gestaltete sich so, dass die Probanden vor dem Frühstück den Leerwert beatmeten und um 8:00 Uhr, während des Frühstücks, den auf ihr Gewicht berechneten Tracer zu sich nahmen. Bis 20:00 Uhr wurden halbstündlich Atemproben genommen und ab dann stündlich bis 22:00 Uhr.

Nach dem Frühstück füllten die Probanden den Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität aus.

2.3.2 Versuchsdurchführung mit 3 g L-Carnitin

Der zweite Teil der Studie wurde als einfach verblindete Studie durchgeführt und es nahmen von den ursprünglich 26 Probanden nochmals 16 Probanden teil, 9 Frauen und 7 Männer. Sie nahmen über einen Zeitraum von 14 Tagen die doppelte Dosierung L-Carnitin zu sich, insgesamt täglich eine Dosis von 3 g L-Carnitin. Am 14. Tag fand wieder der unter 2.3.1. beschriebene Atemgastest statt, außerdem füllten die Probanden nochmals den Fragebogen aus.

2.4 Kapselinhalt

Nach Abschluss des ersten Teils der Studie erfolgt die Entblindung der Studie, und es zeigte sich, dass Kapsel A das Placebo Cellulose + 236 mg L-Tartrat enthielt und dass sich in Kapsel B L-Carnitin L-Tartrat (500 mg L-Carnitin) befand.

Im ersten Teil nahmen die Probanden täglich drei Kapseln entsprechend 1,5 g L-Carnitin zu sich. Im zweiten Teil wurde den Probanden pro Tag sechs Kapseln entsprechend 3 g L-Carnitin verabreicht.

2.5 Ernährung

Ein spezieller Kostplan wurde für die Probanden nicht entworfen. Sie wurden angewiesen, sich, soweit möglich, in den Wochen der Kapseleinnahme ähnlich zu ernähren und keine besonderen Diäten einzuhalten. An dem Tag vor und an dem Tag des $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest waren die Probanden angehalten, sich identisch zu ernähren.

2.6 Statistische Auswertung

Im Rahmen der statistischen Auswertung der ermittelten Ergebnisse werden Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Zur Signifikanzbestimmung kam, nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov Test zur Überprüfung der Normalverteilung, der t-Test für gepaarte Stichproben bei Normalverteilung zur Anwendung. Bei den nicht normalverteilten Stichproben und beim Stichprobenumfang kleiner als 15 Probanden wurde der Wilcoxon Test angewendet. Das Signifikanzniveau beider Tests liegt bei 5% ($p < 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest

Der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest konnte in beiden Studienteilen von allen teilnehmenden Probanden ausgewertet werden.

3.1.1 Darstellung der Ergebnisse mit 1,5 g L-Carnitin

3.1.1.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit aller Probanden

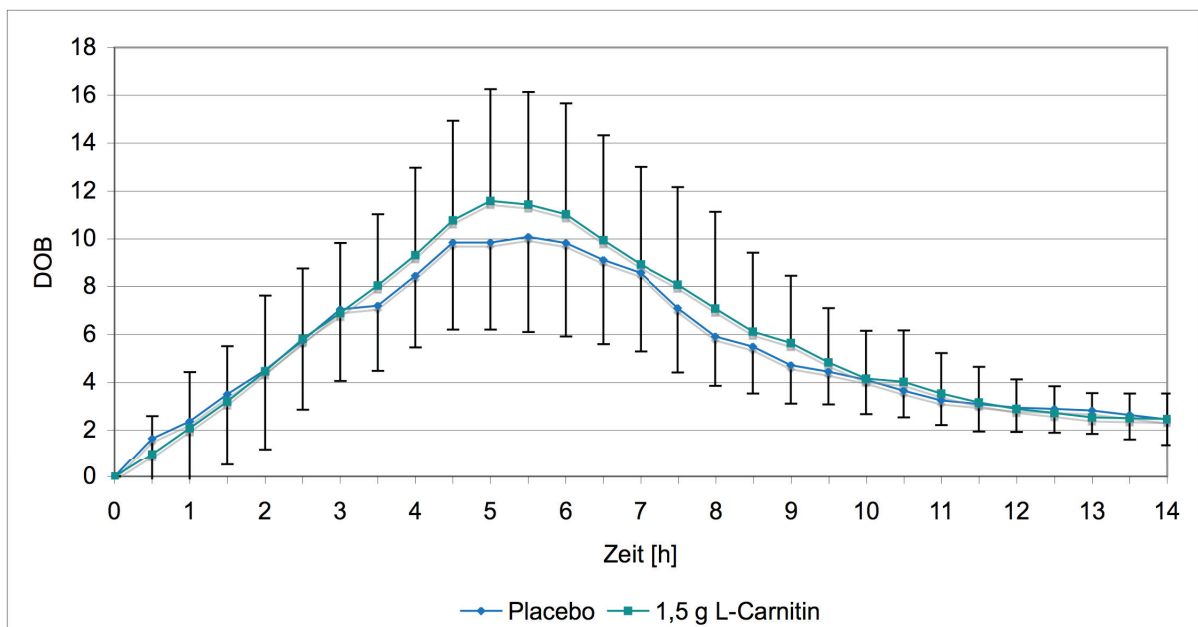


Abbildung 5: $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeits-Zeit-Kurve

Die gemessene $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit der exhaliierten Atemluft mit und ohne L-Carnitin-Supplementierung wurde in Abbildung 5 über einen Zeitraum von 14 Stunden aufgetragen. Bei beiden Graphen ist kurz nach Applikation des universell ^{13}C -markierten Fettsäuregemisches ein Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit zu sehen, bis ein Maximalwert erreicht ist. Der Peak unter L-Carnitin erreicht mit 11,59 DOB einen etwas höheren Wert als der des Placebos mit 10,09 DOB. Sie erreichen ihre Maximalwerte um eine halbe Stunde versetzt, L-Carnitin nach 5 Stunden und das Placebo nach 5,5 Stunden. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit fällt bei beiden Graphen in der Folgezeit wieder ab, allerdings erreicht keiner der Graphen den Ausgangswert.

3.1.1.2 Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden

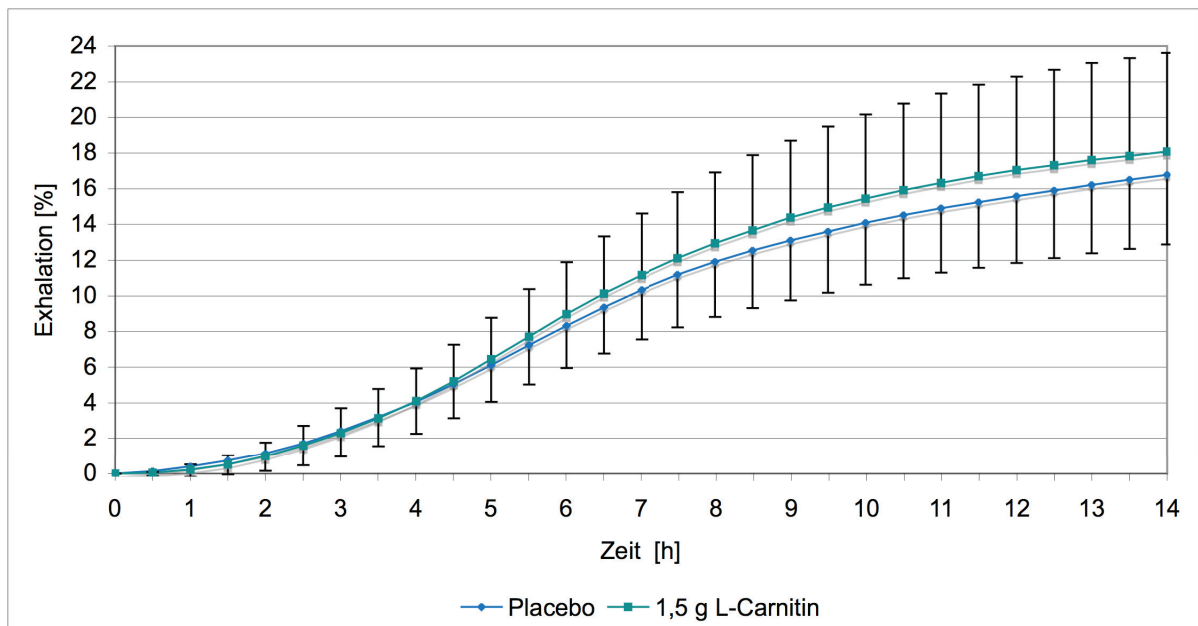


Abbildung 6: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden

In Abbildung 6 ist die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation unter Placebo beziehungsweise 1,5 g L-Carnitin in Abhängigkeit der Zeit aufgetragen. In den ersten 4 Stunden verlaufen die Kurven fast identisch, danach steigt die Kurve der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation in der L-Carnitin-Gruppe stärker an als in der Placebo-Gruppe. Am Ende des Atemgastests lagen die Werte, die unter L-Carnitin gemessen wurden, im Mittel bei 18,08% (SD 5,5) und die unter Placeboeinnahme bei 16,79% (SD 3,9). Damit ergibt sich eine Differenz von 1,29%. Dieser Unterschied ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,279$ statistisch nicht signifikant. Die Auflistung der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der einzelnen Probanden ist in Tabelle 8 dargestellt.

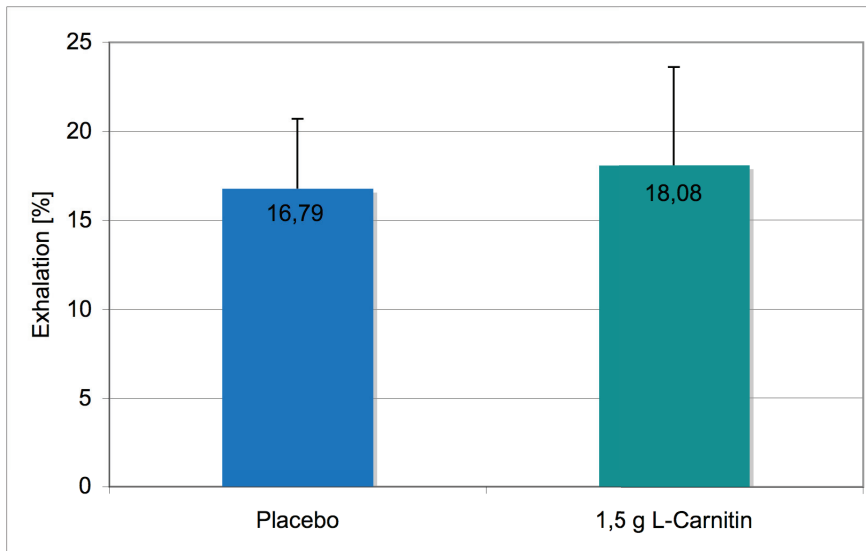


Abbildung 7: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation aller Probanden

3.1.1.3 Darstellung der Ergebnisse mit 1,5 g L-Carnitin getrennt nach Geschlechtern

3.1.1.3.1 Frauen

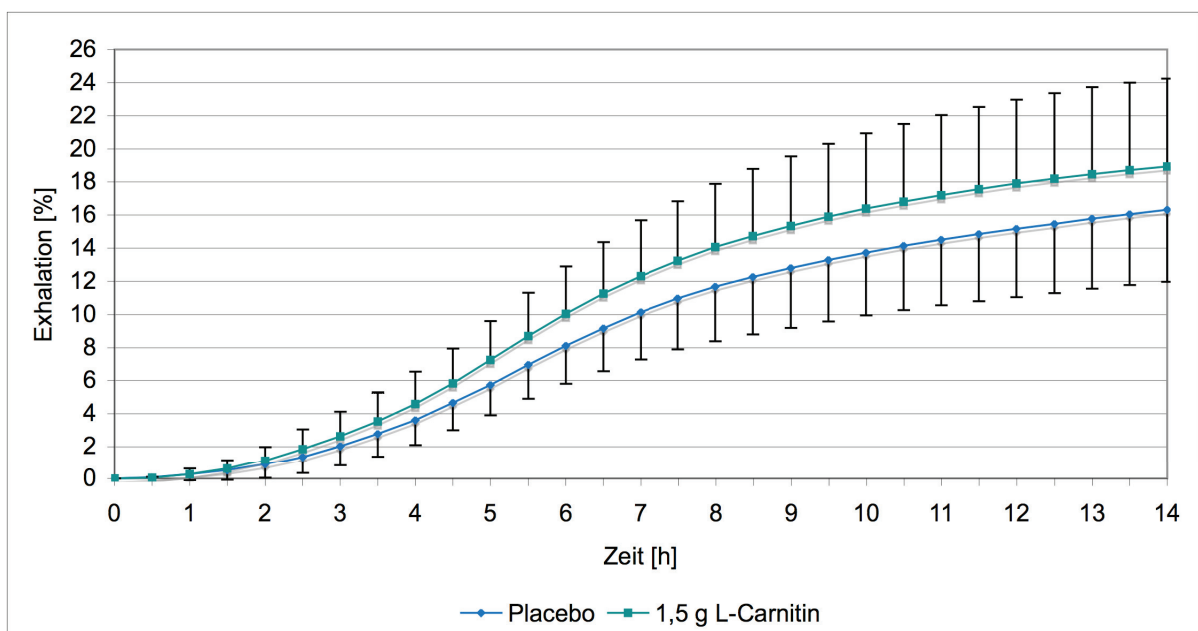


Abbildung 8: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der Frauen

Die Abbildung 8 bildet die Ergebnisse der insgesamt 17 Frauen ab. Im Vergleich zur Kurve aller Probanden zeigt sich, dass sich die Kurven früher trennen. Nach 3,5 Stunden steigt die Kurve unter L-Carnitin stärker an als die unter Placebo-Gabe. Bei

Versuchssende lagen die Werte unter L-Carnitin-Gabe bei 18,95% (SD 5,3) und die unter Placebo-Gabe bei 16,31% (SD 4,3). Somit ergibt sich eine Differenz von 2,6% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,061$ und ist damit statistisch nicht signifikant (Abbildung 9).

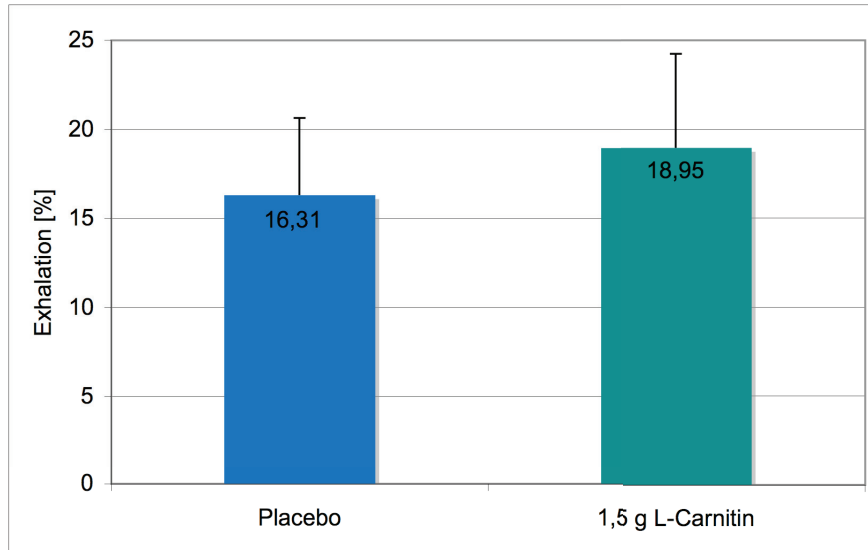


Abbildung 9: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der Frauen

3.1.1.3.2 Männer

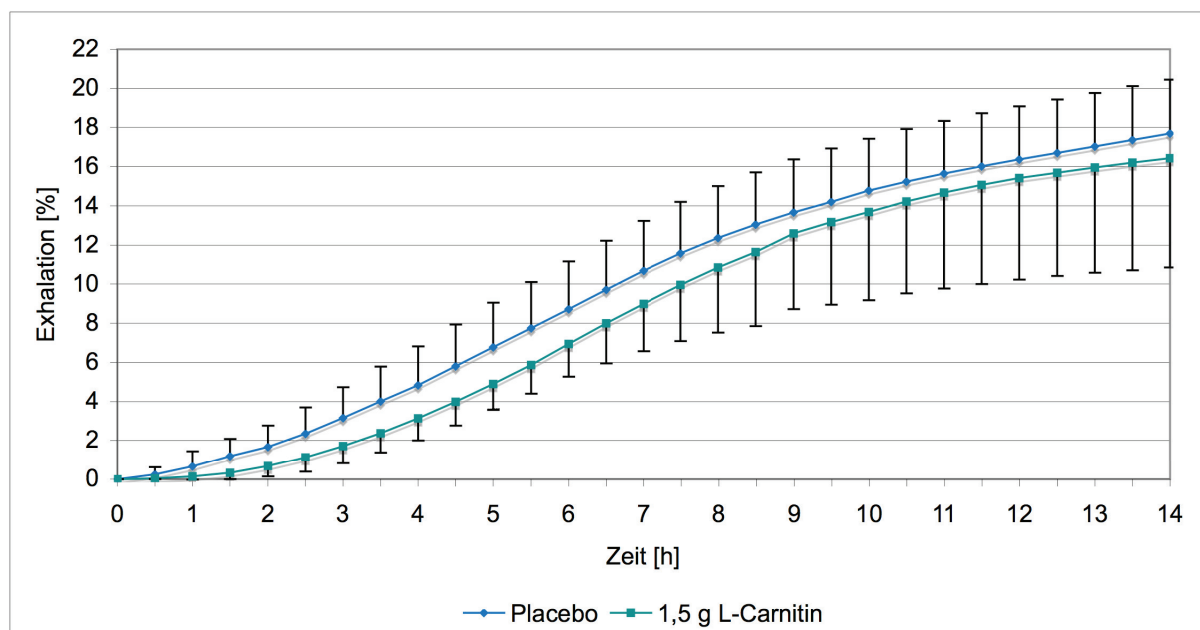


Abbildung 10: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der Männer

Die Abbildung 10 bildet die Ergebnisse der insgesamt 9 Männer ab. Im Vergleich zur Kurve aller Probanden zeigt sich, dass die Kurve unter Placebo von Beginn der

Messung oberhalb der Kurve unter L-Carnitin-Gabe liegt. Sie schneiden sich nicht im Verlauf. Bei Versuchsende lagen die Werte unter L-Carnitin-Gabe bei 16,44% (SD 5,6) und die unter Placebo-Gabe bei 17,69% (SD 2,8). Somit ergibt sich eine Differenz von 1,25% zugunsten des Placebos und ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,576$ statistisch nicht signifikant (Abbildung 11)

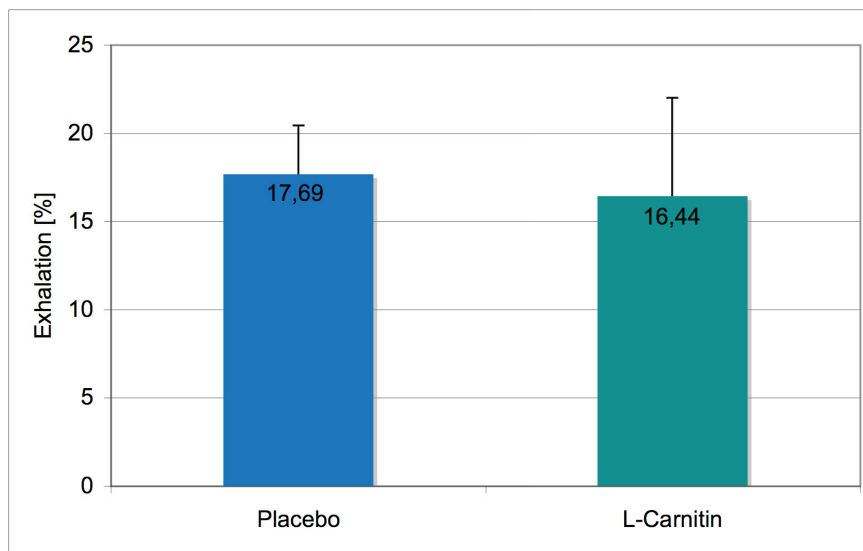


Abbildung 11: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der Männer

3.1.2 Darstellung der Ergebnisse mit 3 g L-Carnitin

Im zweiten Teil der Studie mit täglich 3 g L-Carnitin nahmen nochmals 16 der ursprünglich 26 Probanden teil. Ihre Ergebnisse sind im folgenden aufgelistet. Wichtig ist, dass diesen 16 Probanden eine separate Placebokurve zugeordnet werden muss. Deshalb sind in den folgenden Abbildungen immer 2 Placebokurven dargestellt. Außerdem sind zur Übersichtlichkeit nur die Standardabweichungen der Ergebnisse des zweiten Studienteils dargestellt. Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, weshalb auf eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse verzichtet wurde

3.1.2.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit aller Probanden

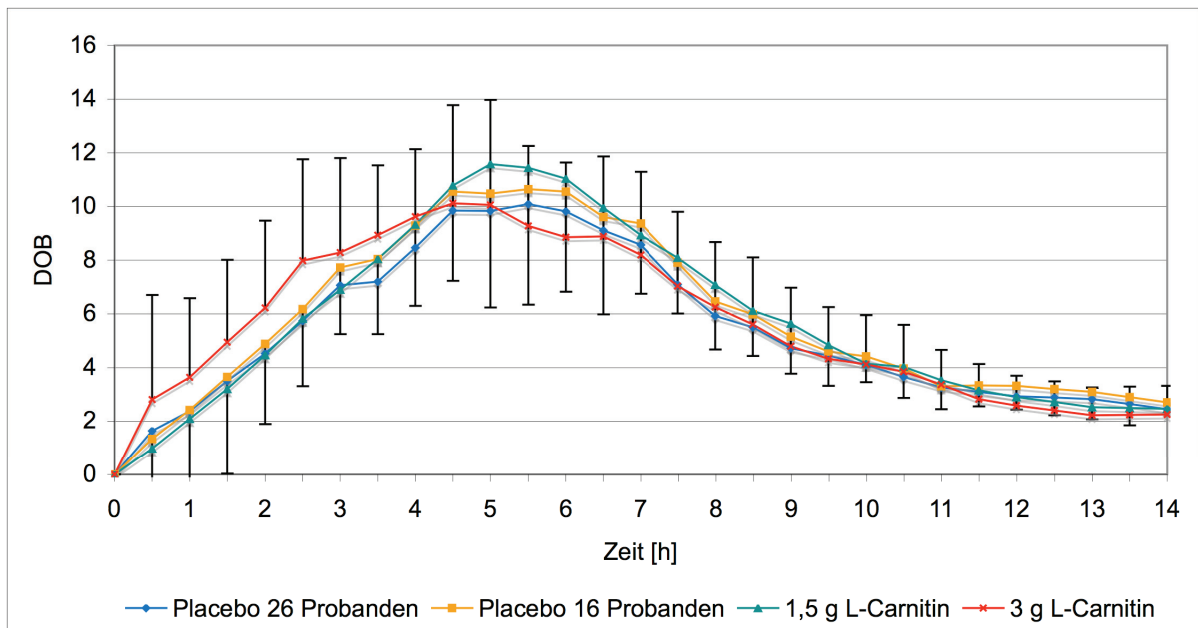


Abbildung 12: Zeitpunktbezogene $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitskurve beider Studienteile

In der Graphik (12) und der nachfolgenden Tabelle (6) sind die über alle Probanden zu einem Zeitpunkt gemittelte $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeits-Werte dargestellt, die grün markierten Zahlen in der Tabelle geben den jeweiligen Peak der Mittelwertskurve an. Bei der Betrachtung fällt auf, dass bei 1,5 g L-Carnitin der Peak eine halbe Stunde vor dem der Referenzkurve des Placebos auftritt und bei 3 g L-Carnitin eine Stunde vorher.

Tabelle 6: Zeitpunktbezogene Mittelwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitswerte
(grün sind die jeweiligen Peaks markiert)

Zeit in [h]	Placebo 26 Probanden in [DOB]	1,5 g L-Carnitin in [DOB]	Placebo 16 Probanden in [DOB]	3 g L-Carnitin in [DOB]
0	0	0	0	0
0,5	1,64	0,97	1,34	2,81
1,0	2,37	2,08	2,42	3,64
1,5	3,50	3,20	3,65	4,94
2,0	4,52	4,47	4,89	6,23
2,5	5,75	5,82	6,18	7,99
3,0	7,06	6,90	7,73	8,28
3,5	7,21	8,05	8,05	8,94
4,0	8,46	9,33	9,29	9,62
4,5	9,85	10,78	10,55	10,12
5,0	9,84	11,59	10,48	10,06
5,5	10,09	11,44	10,64	9,28
6,0	9,82	11,04	10,56	8,85
6,5	9,12	9,95	9,61	8,89
7,0	8,57	8,94	9,36	8,19
7,5	7,10	8,09	7,90	7,04
8,0	5,93	7,08	6,46	6,25
8,5	5,50	6,12	5,98	5,61
9,0	4,72	5,65	5,16	4,80
9,5	4,45	4,83	4,60	4,33
10,0	4,11	4,15	4,42	4,12
10,5	3,65	4,03	3,98	3,84
11,0	3,26	3,53	3,31	3,37
11,5	3,10	3,16	3,34	2,83
12,0	2,94	2,90	3,32	2,59
12,5	2,89	2,72	3,21	2,41
13,0	2,83	2,53	3,10	2,23
13,5	2,64	2,50	2,91	2,24
14,0	2,45	2,47	2,71	2,26

Um eine Aussage über die Signifikanz des zeitlichen Abweichens der durchschnittlichen Dauer bis zum Erreichen des Peaks machen zu können, werden in einer zweiten Betrachtung die Verläufe der probandenindividuellen $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitskurven für jeden Studienteil (Dosierung) analysiert und der Zeitpunkt des jeweiligen Maximums bestimmt (Tabelle 7). Diese werden nun für eine

Mittelwertbildung über alle Probanden verwendet; es ergibt sich also die mittlere Zeit, die bis zum Erreichen der jeweiligen Maxima verstreicht.

Das zeitliche Abweichen der Maxima ist statistisch nicht signifikant. (1,5 g L-Carnitin: 4,9 vs 5,2 p=0,518; 3 g L-Carnitin: 4,6 vs 4,2 p=0,388)

Tabelle 7: Probandenbezogene Maxima der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitskurve

Proband	Placebo	1,5 g L-Carnitin	Placebo	3 g L-Carnitin
	26 Probanden in [h]	in [h]	16 Probanden in [h]	in [h]
1	5,5	4,5	5,5	6,0
2	6,5	4,5		
3	4,5	3,5	4,5	4,5
4	0,5	4,5	0,5	6,5
5	6,0	7,0	6,0	4,5
6	5,0	6,0	5,0	0,5
7	5,5	4,0		
8	3,0	6,0	3,0	1,0
9	5,5	5,0		
10	6,0	5,0	6,0	6,5
11	5,5	5,0	5,5	5,0
12	5,5	4,5	5,5	7,0
13	6,0	5,5		
14	3,0	6,0		
15	4,0	7,5	4,0	3,5
16	4,5	6,0	4,5	5,0
17	1,5	6,0	1,5	2,5
18	4,5	5,0	4,5	4,0
19	4,5	6,5	4,5	4,0
20	7,0	8,0	7,0	2,5
21	6,0	6,0	6,0	4,5
22	6,5	3,5		
23	6,5	2,0		
24	5,5	5,0		
25	3,0	3,0		
26	5,0	5,5		
Mittelwert	4,87	5,19	4,59	4,22
SD	1,6	1,3	1,7	1,8

3.1.2.2 Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation

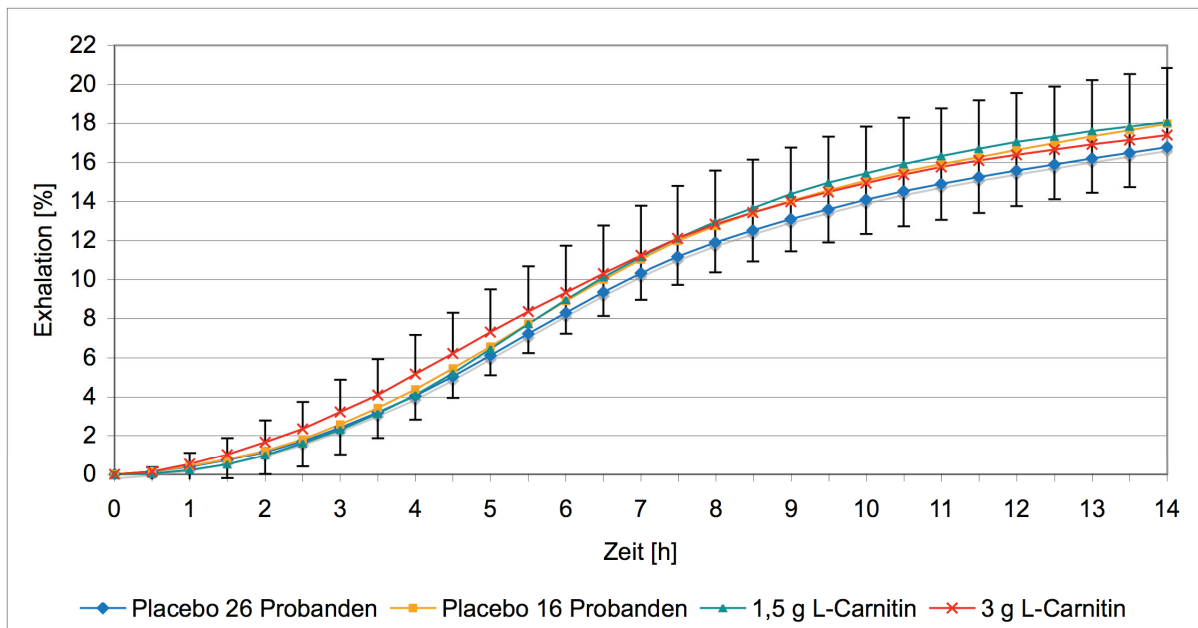


Abbildung 13: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation beider Studienteile

In Abbildung 13 und 14 sind die Ergebnisse beider Studienteile graphisch dargestellt. Der unter 1,5 g L-Carnitin gefundene Trend eines nicht signifikanten Anstiegs der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation zugunsten von Carnitin konnte mit einer Dosierung von 3 g L-Carnitin pro Tag nicht bestätigt werden. Bei der höheren L-Carnitin Dosierung fand sich eine prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 17,41% (SD 3,4) und der Placebowert der 16 Probanden lag bei 17,98% (SD 2,9). Damit ergibt sich eine Differenz von 0,57% zugunsten des Placebos die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,631$ statistisch nicht signifikant ist.

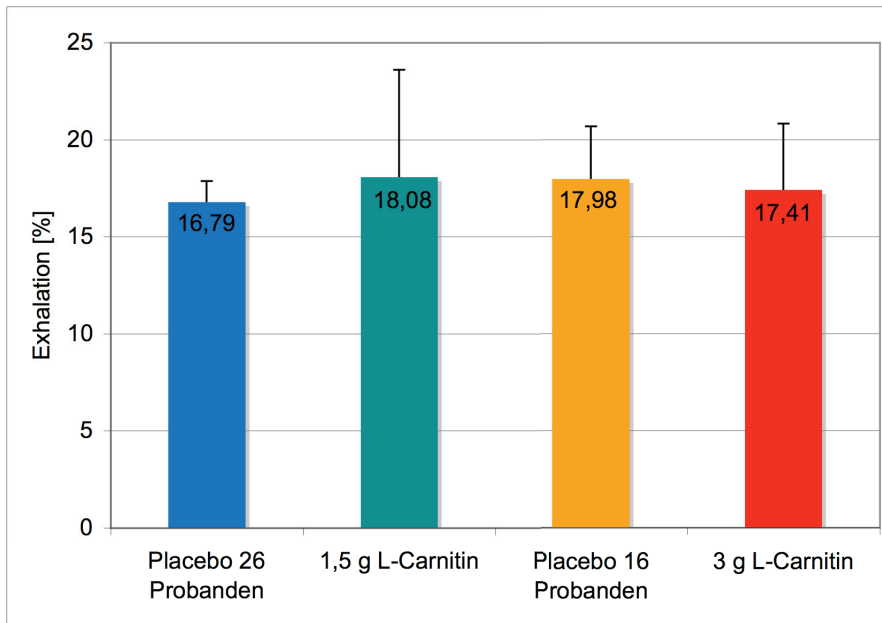


Abbildung 14: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation beider Studienteile

Tabelle 8: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der einzelnen Probanden pro Studienteil

Proband	Geschlecht	Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation			
		Placebo	1,5 g L-Carnitin	Placebo	3 g L-Carnitin
1	w	21,73	19,10	21,73	17,57
2	w	13,90	19,93		
3	w	16,26	12,07	16,26	17,24
4	w	12,53	25,19	12,53	16,37
5	w	18,83	19,13	18,83	16,01
6	w	21,11	27,52	21,11	15,97
7	w	14,85	14,29		
8	w	13,98	14,69	13,98	12,51
9	w	7,73	22,61		
10	w	21,24	29,30	21,24	21,48
11	w	19,01	19,31	19,01	21,86
12	w	16,32	11,82	16,32	19,96
13	w	17,52	19,65		
14	w	13,41	13,75		
15	w	14,91	17,41		
16	w	9,43	12,10		
17	w	24,50	24,30		
	Mittelwert (w)	16,31	18,95	17,89	17,66
	SD (w)	4,3	5,3	3,1	2,8
18	m	21,30	20,94	21,30	18,79
19	m	13,40	22,32	13,40	23,92
20	m	15,41	17,25	15,41	15,10
21	m	20,07	10,38	20,07	9,45
22	m	19,14	14,75	19,14	17,90
23	m	19,90	27,12	19,90	18,41
24	m	17,45	13,52	17,45	16,06
25	m	13,50	11,34		
26	m	19,03	10,34		
	Mittelwert (m)	17,69	16,44	18,10	17,09
	SD (m)	2,8	5,6	2,6	4,1
	Mittelwert alle	16,79	18,08	17,98	17,41
	SD alle	3,9	5,5	2,9	3,4

3.2 Fragebogen SF-36v2

Der Fragebogen SF-36v2 wurde von den Probanden in beiden Studienteilen vollständig ausgefüllt.

3.2.1 Darstellung der Ergebnisse aller Probanden mit 1,5 g L-Carnitin

3.2.1.1 Darstellung der 8 Einzelkriterien und der 2 Gesamtkriterien

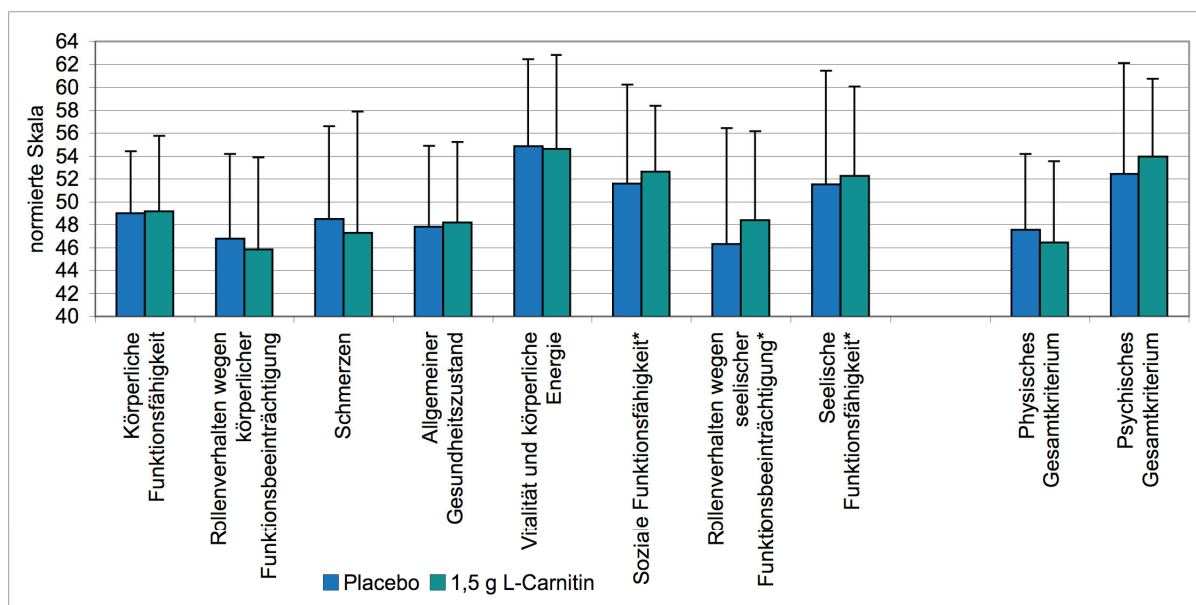


Abbildung 15: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen aller Probanden

In Abbildung 15 und Tabelle 9 werden die Ergebnisse der 26 Probanden in den Einzel- und Gesamtkriterien dargestellt. In drei der psychischen Einzelkriterien (mit * markiert) konnte ein leichter nicht signifikanter Anstieg um mehr als 0,5 auf der normierten Skala gefunden werden, dieses Ergebnis schlägt sich in dem psychischen Gesamtkriterium nieder, aber auch hier nicht signifikant. In zwei der physischen Einzelkriterien stellt sich ein leichter nicht signifikanter Abfall um mehr als 0,5 auf der normierten Skala unter L-Carnitin dar. Dieser Trend bestätigt sich auch im Gesamtkriterium.

In den folgenden Darstellungen der Ergebnisse wird zur Trendbeschreibung die gleiche willkürlich gewählte Differenz von mehr als 0,5 auf der normierten Skala zu Grunde gelegt.

Tabelle 9: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen aller Probanden

Kriterium	Placebo	SD	1,5 g L-Carnitin	SD	Signifikanz
Körperliche Funktionsfähigkeit	49,02	5,4	49,18	6,6	p=0,965
Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung	46,77	7,4	45,83	8,0	p=0,600
Schmerzen	48,50	8,1	47,29	10,6	p=0,862
Allgemeiner Gesundheitszustand	47,82	7,1	48,19	7,0	p=0,903
Vitalität und körperliche Energie	54,85	7,6	54,61	8,2	p=0,862
Soziale Funktionsfähigkeit*	51,60	8,6	52,65	5,7	p=0,354
Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung*	46,31	10,1	48,40	7,8	p=0,223
Seelische Funktionsfähigkeit*	51,52	9,9	52,28	7,8	p=0,482
Physisches Gesamtkriterium	47,55	6,6	46,44	7,1	p=0,487
Psychisches Gesamtkriterium	52,43	9,7	53,95	6,8	p=0,469

3.2.1.2 Darstellung der Ergebnisse getrennt nach Geschlechtern

3.2.1.2.1 Frauen

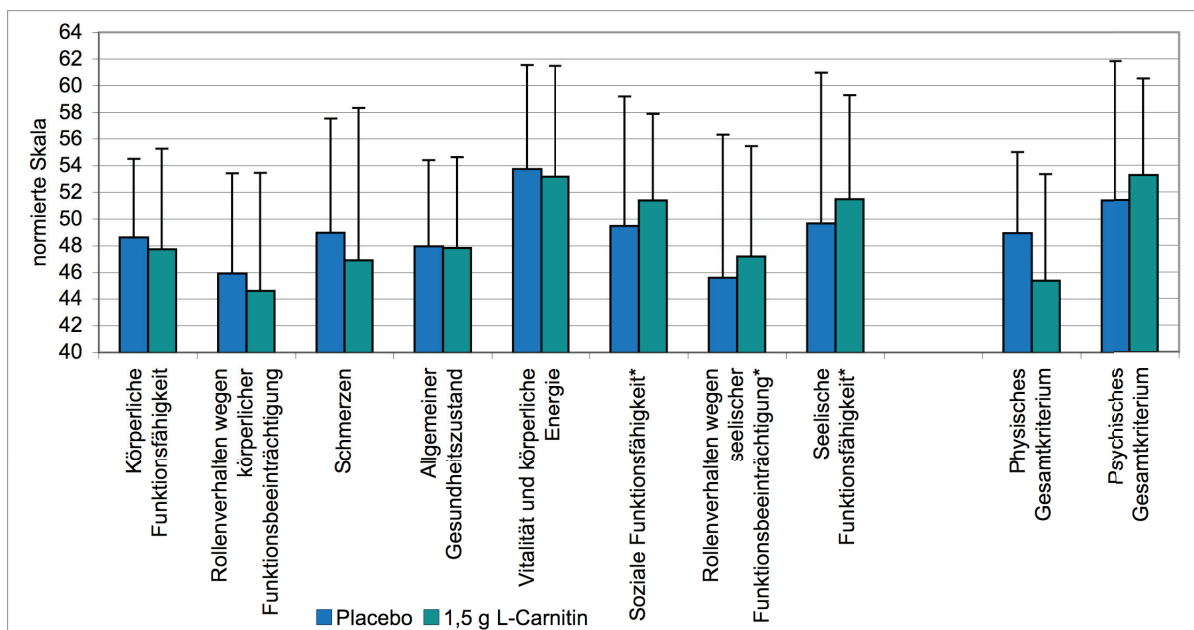


Abbildung 16: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen der Frauen

Bei Auswertung der weiblichen Probanden konnte in 3 psychischen Einzelkriterien (mit * markiert) ein geringer nicht signifikanter Anstieg gezeigt werden. In gleicher Weise wird das psychische Gesamtkriterium beeinflusst. Die Daten sind in Abbildung

16 und Tabelle 10 aufgezeigt. Ein gegenteiliger Trend zeigt sich wieder beim körperlichen Gesamtkriterium und 3 dazugehörigen Einzelkriterien.

Tabelle 10: Gemittelte Ergebnisse der Fragebogen der Frauen

Kriterium	Placebo	SD	1,5 g L-Carnitin	SD	Signifikanz
Körperliche Funktionsfähigkeit	48,61	5,9	47,75	7,5	p= 0,610
Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung	45,90	7,5	44,61	8,9	p= 0,504
Schmerzen	48,97	8,6	46,90	11,4	p= 0,506
Allgemeiner Gesundheitszustand	47,97	6,5	47,83	6,8	p= 0,874
Vitalität und körperliche Energie	53,74	7,8	53,19	8,3	p= 0,692
Soziale Funktionsfähigkeit*	49,47	9,7	51,40	6,5	p= 0,316
Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung*	45,59	10,7	47,19	8,3	p= 0,426
Seelische Funktionsfähigkeit*	49,68	11,3	51,50	7,8	p= 0,243
Physisches Gesamtkriterium	48,93	6,1	45,38	8,0	p= 0,087
Psychisches Gesamtkriterium	51,38	10,4	53,28	7,3	p= 0,227

3.2.1.2.2 Männer

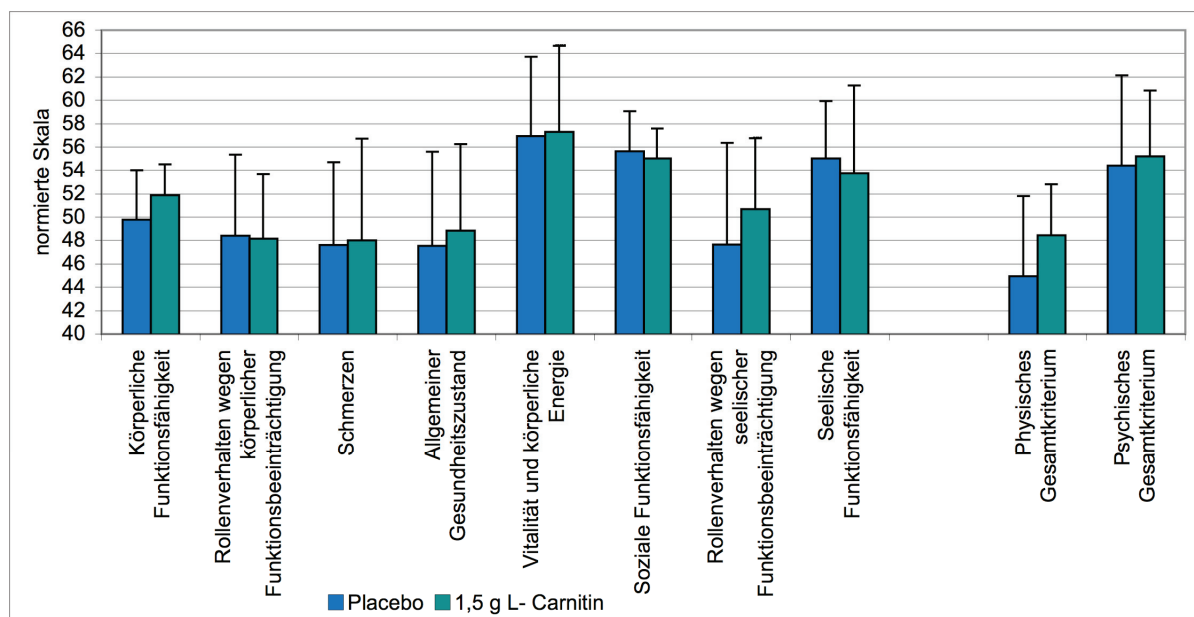


Abbildung 17: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen der Männer

Abbildung 17 und Tabelle 11 stellen die Ergebnisse der männlichen Probanden dar. Betrachtet man die Einzelkriterien, zeigt sich ein signifikanter Anstieg unter L-Carnitin bei dem Kriterium körperliche Funktionsfähigkeit von 49,78 auf 51,89 ($p= 0,024$). Ansonsten zeigt sich noch bei den Kriterien allgemeiner Gesundheitszustand und

Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung eine leicht positive Verbesserung unter L-Carnitin-Gabe. Bei den Gesamtkriterien fällt auf, dass es bei dem physischen Gesamtkriterium zu einem relativ starken Anstieg von 44,94 auf 48,45 kommt, der aber bei $p = 0,173$ nicht signifikant ist.

Tabelle 11: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen der Männer

Kriterium	Placebo	SD	1,5 g L-Carnitin	SD	Signifikanz
Körperliche Funktionsfähigkeit	49,78	4,2	51,89	2,6	$p = 0,024$
Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung	48,42	6,9	48,15	5,6	$p = 0,913$
Schmerzen	47,61	7,1	48,03	8,7	$p = 0,599$
Allgemeiner Gesundheitszustand	47,53	8,1	48,86	7,4	$p = 0,551$
Vitalität und körperliche Energie	56,95	6,8	57,29	7,4	$p = 0,564$
Soziale Funktionsfähigkeit	55,64	3,4	55,03	2,6	$p = 0,705$
Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung	47,67	8,7	50,70	6,1	$p = 0,491$
Seelische Funktionsfähigkeit	55,01	4,9	53,76	7,5	$p = 0,497$
Physisches Gesamtkriterium	44,94	6,9	48,45	4,4	$p = 0,173$
Psychisches Gesamtkriterium	54,40	7,7	55,20	5,6	$p = 0,441$

3.2.2 Darstellung der Ergebnisse aller Probanden mit 3 g L-Carnitin

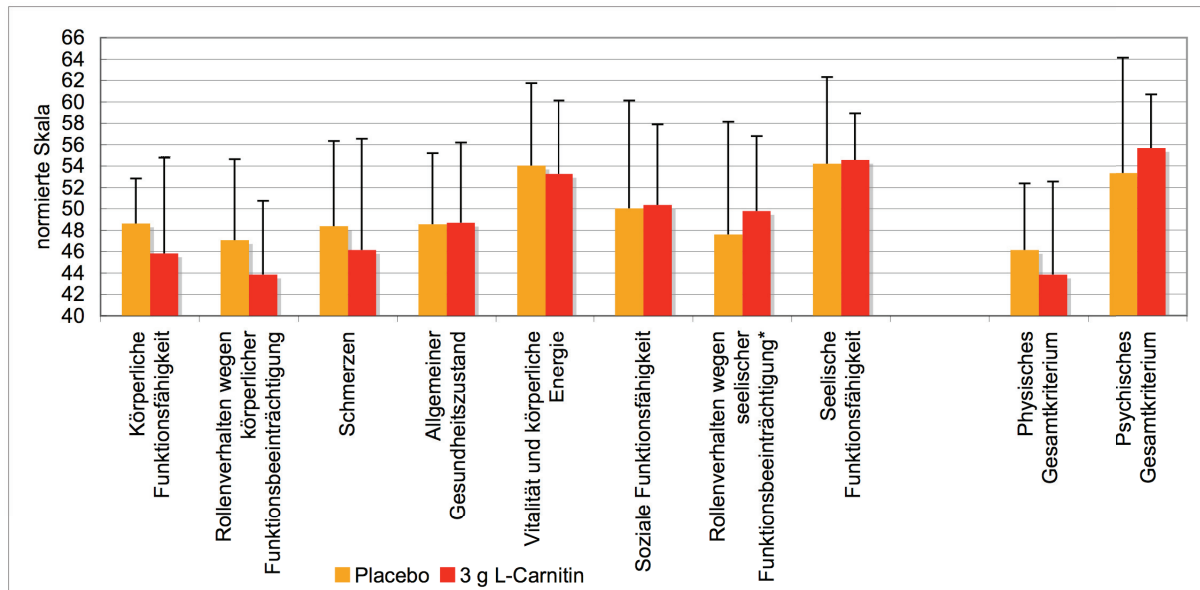


Abbildung 18: Gemittelte Ergebnisse des Studienteils mit 3 g L-Carnitin pro Tag

Die Ergebnisse unter 3 g L-Carnitin sind in Abbildung 18 und Tabelle 12 dargestellt. Lediglich in einem psychischen Einzelkriterium (mit * markiert) konnte eine leichte, nicht signifikante positive Wirkung von L-Carnitin ermittelt werden. Daraus ergibt sich auch in dem psychischen Gesamtkriterium ein positiver Trend. In 4 der 5 Einzelkriterien für das körperliche Gesamtkriterium konnte ein negativer Trend beobachtet werden, der sich auch in dem Gesamtkriterium niederschlägt.

Tabelle 12: Gemittelte Ergebnisse des Studienteils mit 3 g L-Carnitin pro Tag

Kriterium	Placebo	SD	3 g L-Carnitin	SD	Signifikanz
Körperliche Funktionsfähigkeit	48,61	4,2	45,85	8,9	p= 0,218
Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung	47,06	7,6	43,84	6,9	p= 0,103
Schmerzen	48,38	8,0	46,16	10,4	p= 0,396
Allgemeiner Gesundheitszustand	48,55	6,7	48,70	7,5	p= 0,940
Vitalität und körperliche Energie	54,04	7,7	53,26	6,9	p= 0,570
Soziale Funktionsfähigkeit	50,03	10,1	50,37	7,5	p= 0,858
Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung*	47,62	10,5	49,80	7,0	p= 0,360
Seelische Funktionsfähigkeit	54,23	8,1	54,58	4,3	p= 0,950
Physisches Gesamtkriterium	46,15	6,2	43,86	8,7	p= 0,412
Psychisches Gesamtkriterium	53,34	10,8	55,66	5,0	p= 0,469

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, wie sich eine L-Carnitin-Supplementierung in zwei verschiedenen Dosierungen auf die Fettsäureoxidation und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Senioren auswirkt. Zu diesem Zweck nahmen 26 Probanden an einer 42-tägigen Studie mit 1,5 g L-Carnitin teil. Sechzehn Probanden dieser Gruppe wurden zusätzlich in eine zeitlich versetzte, zweite Studie einbezogen, in der sie über 14 Tage 3 g L-Carnitin einnahmen. Es wurden der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest zur Bestimmung der Fettsäureoxidation sowie der Fragebogen SF-36v2 zur Überprüfung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den Probanden angewendet.

4.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest

Der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest ist unter Verwendung geeigneter Tracer eine gute Methode, quantitative Aussagen über die Fettverbrennung im menschlichen Körper zu machen. Aus diesem Grund kam er schon bei verschiedensten Studien zur Anwendung (24, 25, 28, 37, 38, 53, 54).

Wie auch in der Vorgängerstudie von Lorenz (25) wurde in dieser Studie ein universell ^{13}C -markiertes Algenlipidgemisch verwendet. Es hat den Vorteil, durch seine Zusammensetzung den menschlichen Fettstoffwechsel besser zu repräsentieren als die einfach ^{13}C -markierte Fettsäure, wie sie von Müller et al. verwendet wurde. Ein weiterer Vorteil ist, dass im Gegensatz zu Müller et al. (24) durch die universelle Markierung der C-Atome des Algenlipidgemisch eine relativ kleine Menge Tracer pro Kilogramm Körpergewicht pro Proband verabreicht werden kann.

4.1.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit beider Studienteile

Die im Ergebnisteil dargestellten $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeits-Zeitkurven sind in ihren Kurvenverlauf vergleichbar mit denen anderer Studien, die mit der gleichen Methode und dem gleichen oder einem ähnlichen Tracer durchgeführt wurden (25, 28, 38, 55). Allen Kurven ist ein ähnlicher Verlauf gemeinsam. Nach der Tracerapplikation steigen die Kurven an, nach Erreichen eines Peaks fallen sie wieder ab und

erreichen im Beobachtungszeitraum nicht wieder ihren Ausgangswert. Der Peak ist bei allen etwas zeitversetzt.

Im ersten Studienteil (1,5 g L-Carnitin pro Tag), lag der Peak der Placebo Kurve bei 5,5 Stunden und der von 1,5 g L-Carnitin bei 5 Stunden. Beim zweiten Teil der Studie (3 g L-Carnitin pro Tag) war der Peak unter Placebo-Gabe ebenfalls bei 5,5 Stunden und der unter L-Carnitin bei 4,5 Stunden.

Das könnte ein indirekter Hinweis auf eine Beschleunigung der orozökalen Transitzeit durch eine L-Carnitin-Gabe sein, erklärbar durch den erhöhten osmotischen Druck, der durch die gesteigerte Dosierung hervorgerufen wird.

Diesen Trend vermutete schon Palm (28), der auch ein früheres Auftreten des $^{13}\text{CO}_2$ -Peaks unter L-Carnitin-Gabe beobachtete. Allerdings berichteten auch 2 seiner Probanden über Diarrhöen, worüber die Probanden dieser Studie nicht klagten.

Um genaue Aussagen zu diesem Thema machen zu können, wurde in dem Forschungslabor der Kinder- und Jugendklinik Rostock eine Studie durchgeführt, die den Einfluss von L-Carnitin auf die Magenentleerung und die orozökale Transitzeit (OCTT) mit Hilfe des Lactose- ^{13}C ureid- $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests untersuchte. Die Studie wurde mit 2 verschiedenen Dosierungen durchgeführt, mit 1,5 g und 3 g L-Carnitin pro Tag. Dabei zeigte sich, dass beide Dosierungen keinen Einfluss auf die Magenentleerung haben, die OCTT bei der höheren Dosierung mit 3 g L-Carnitin pro Tag aber signifikant beschleunigt war. Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht veröffentlicht.

Die in dieser Studie verwendete Methode ist allerdings nicht geeignet, spezifische Aussagen zur orozökalen Transitzeit zu treffen, da nicht das Maximum der Resorption, sondern das zeitlich versetzte Maximum der Verstoffwechselung des Tracers ermittelt wird.

Bei Betrachtung der im Ergebnissteil dargestellten Tabellen 6 und 7 ist ersichtlich, dass das Maximum der zeitpunktbezogenen Mittelwertkurve (Tabelle 6) von der durchschnittlichen Dauer bis zum Erreichen des $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeits Peak (Tabelle 7) in den jeweiligen Studienteilen abweicht. Dafür verantwortlich ist, dass zur Bestimmung der Mittelwerte verschiedene Bezugsgrößen bzw. Merkmale (Zeitpunkt vs. Proband) verwendet wurden. Für eine Beurteilung der Beschleunigung der orozökalen Transitzeit durch L-Carnitin erweist sich der probandenbezogene Mittelwert als aussagekräftiger.

Ein signifikantes Abweichen der durchschnittlichen Dauer bis zum Erreichen des $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeits Peak der einzelnen Studienteile konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

4.1.2 Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation beider Studienteile

Die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation unter Placebo ergab bei den 26 Probanden 16,8%. Der Placebowert der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der 16 Probanden, die auch am zweiten Teil der Studie teilnahmen, lag im Mittel bei 18,0%. Diese Werte liegen damit etwas höher als bei vergleichbaren Studien. Palm fand bei jungen Erwachsenen eine Endexhalation von 13,9% und Lorenz eine $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 15,8% bei leicht übergewichtigen jungen Erwachsenen. Bei einer Untersuchung mit Hay'scher Trennkost ermittelten Wutzke et al. eine $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 15,4%. In diesen Studien wurde ein universell ^{13}C -markiertes Lipidgemisch als Tracer verwendet. Im Gegensatz dazu ermittelte Müller et al. eine relativ niedrige $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 5,1% bei Verwendung einer einzelnen ^{13}C -markierten Lipidsäure (24, 25, 28, 37).

Die prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation unter 1,5 g L-Carnitin lag im Mittel bei 18,1%, damit ergibt sich ein geringer statistisch nicht signifikanter Anstieg um 1,3% zugunsten des L-Carnitins. Mit 3 g L-Carnitin konnte eine mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 17,4% gemessen werden. Das ergibt einen kleinen statistisch nicht signifikanten Anstieg der Endexhalation zugunsten des Placebos um 0,6%.

Einen Steigerung der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation bei L-Carnitin supplementierten Probanden ist auch schon in früheren Studien beschrieben wurden. Lorenz fand bei 13 leicht übergewichtigen jungen Erwachsenen ($\bar{\varnothing}$ BMI 25,5 kg/ m²) unter einer 10-tägigen oralen L-Carnitin-Gabe von 3 g pro Tag einen statistisch signifikanten Anstieg um 3,5%. Auch Müller et al. konnten bei einer 10-tägigen L-Carnitin-Supplementierung von 3 g pro Tag einen statistisch signifikanten Anstieg von 5,1% auf 7,1% nachweisen (24, 25).

Palm zeigte in seiner Studie an 12 normalgewichtigen jungen Erwachsenen ($\bar{\varnothing}$ BMI 22,7 kg/ m²) und einer 10-tägigen L-Carnitin-Gabe von 1,5 g einen statistisch nicht signifikanten Anstieg der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 13,9% auf 15,5%. Auch eine Unterteilung der Gruppen in zwei verschiedene BMI Bereiche (Gruppe I BMI > 22,3; Gruppe II BMI < 22,3) erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der

$^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation, allerdings zeigte sich in der Gruppe I ein etwas größerer Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation von 13,5% auf 15,2% als in der Gruppe II (14,3% vs. 15,7%). Aufgrund dieses Ergebnisses wurde vermutet, dass bei Personen mit einem höheren BMI der Einfluss einer L-Carnitin Substitution größer ist, als bei einem geringen BMI (28).

Lorenz konnte bei einem durchschnittlichen BMI von 25,6 kg/ m² und einer Dosierung von 3 g L-Carnitin pro Tag bei jungen Erwachsenen einen statistisch signifikanten Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation nachweisen. Inwieweit diese Resultate auf stark übergewichtige Erwachsene übertragbar sind, wird zurzeit im Forschungslabor der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock untersucht.

Eine weitere Erklärung für den von Lorenz und Palm gefundenen Trend könnte eine Dosissteigerung von L-Carnitin sein (1,5 g/ Tag bei Palm vs. 3 g/ Tag bei Lorenz).

In der vorliegenden Studie an Senioren wurde trotz eines höheren BMI im Vergleich zu den Vorgängerstudien ($\bar{\text{BMI}}$ der 26 Probanden 26,3 kg/ m²) bei einer Dosierung von 1,5 g L-Carnitin pro Tag kein signifikanter Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation beobachtet und es zeigte sich sogar eine erhöhte $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation unter Placebo-Gabe im Vergleich zum L-Carnitin bei der Dosierung mit 3 g L-Carnitin.

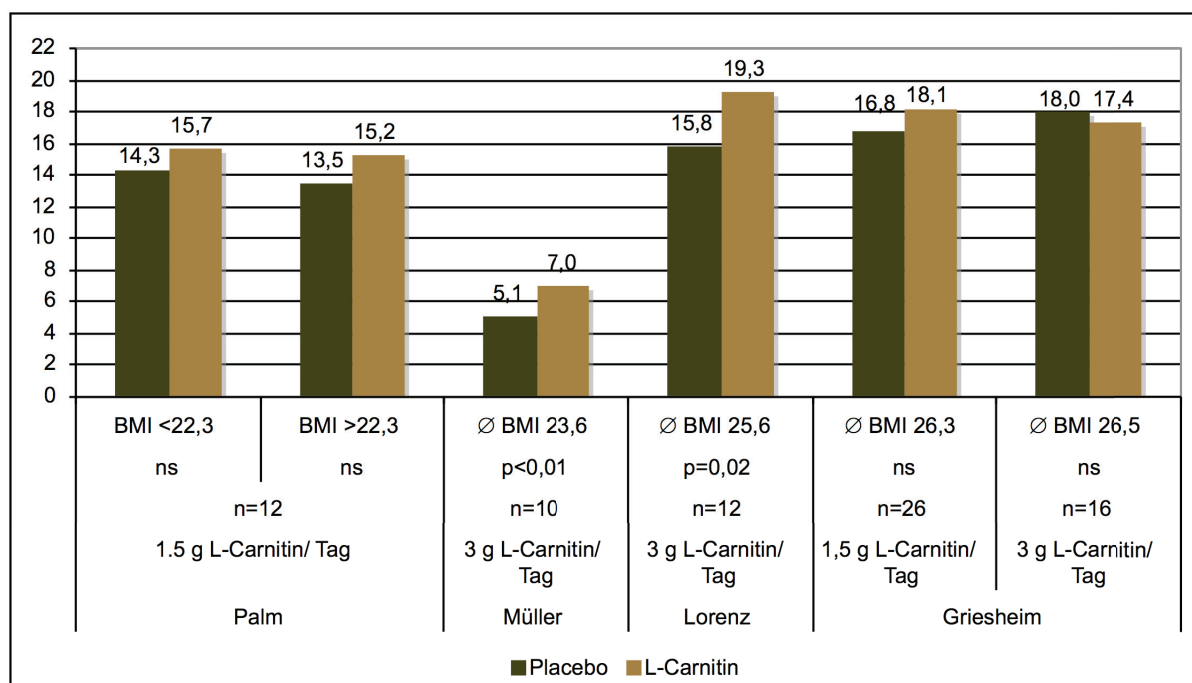


Abbildung 19: Darstellung der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation verschiedener Studien (24, 25, 28)

Die Frage war nun, wie sich eine L-Carnitin-Supplementierung auf den Fettstoffwechsel von Senioren auswirken könnte.

Wie in der Einleitung ausführlicher beschrieben, hat L-Carnitin im Fettstoffwechsel die Funktion, langkettige Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran zu schleusen. Aufgrund dieser Eigenschaft wurde vermutet, dass eine zusätzliche L-Carnitin-Gabe zu einer vermehrten Oxidation von Fettsäuren führen könnte (56).

Als Erstes stellt sich die Frage, inwieweit sich die Carnitinkonzentrationen in Muskel und Serum im „Alterungsprozess“ verändern und ob eine zusätzliche L-Carnitin-Gabe überhaupt zu einer Steigerung dieser Konzentrationen führt.

Costell et al. (57) zeigten an Mäusen, dass es im Alter zu einer starken Reduktion des Muskelcarnitingehalts kommt. Das gleiche konnten sie auch beim Menschen beiderlei Geschlechts feststellen. Beim Serumcarnitingehalt stellten sie hingegen keinen altersbedingten Abfall fest. Sie konnten sogar nachweisen, dass es bei Frauen zu einem kleinen Anstieg kommt. Auch Gonzalez-Crespo et al. (58) fanden einen ähnlichen Trend. Sie untersuchten Muskelbiopsien von 54 Patienten, älter als 65 Jahre, die sich einer chirurgischen Intervention bei Schenkelhalsfraktur unterzogen. Auch sie konnten bei 85% der Patienten eine Abnahme des freien Muskelcarnitins ermitteln. Starling et al. (59) konnten das in ihren Versuchen nicht bestätigen. Allerdings bezogen sie nur Männer in die Studie ein und unterteilten sie in Gruppen, jünger beziehungsweise älter als 40 Jahre. Deshalb sind die Ergebnisse dieser Studie nicht unmittelbar vergleichbar mit den zuvor genannten Studien. Zuletzt versuchten Opalka et al. alters- und geschlechtsspezifische Einflüsse auf den Carnitingehalt im Muskel und im Serum zu finden. Sie fanden heraus, dass Männer eine um 25% höhere Serumcarnitinkonzentration haben als Frauen. Diese Differenz verkleinert sich zunehmend im Alter durch einen kontinuierlichen Anstieg der Serumcarnitinkonzentration der Frauen, die sich bei den etwa 80-jährigen egalisiert. Allerdings sind die Serumwerte abhängig von der endogenen Carnitinsynthese, der intestinalen Resorption und der renalen Exkretion. Außerdem sind etwa 98% des Carnitins im Muskel gebunden, weshalb man davon ausgeht, dass der intramuskuläre Carnitingehalt repräsentativer für den Gesamtcarnitinbestand des Körpers ist. Im Gegensatz zum Serum fanden sie im Muskel eine signifikante altersabhängige Abnahme des Carnitingehaltes bei Männern (60).

Es ist unklar, ob die gezeigten Effekte nur Anzeichen altersbedingter Veränderungen der Aufnahme und Verteilung von L-Carnitin sind oder ob sich dahinter eine wirkliche funktionelle Beeinträchtigung verbirgt, die durch eine L-Carnitin-Gabe reversibel ist. Es konnte an Ratten gezeigt werden, dass eine dauerhafte frühzeitige Carnitinapplikation an junge Ratten die Veränderung der L-Carnitin-Spiegel im Gewebe aufhält, und im Alter die substituierten Ratten ähnliche L-Carnitin-Spiegel im Gewebe hatten wie die Jungen (61). Das könnte bedeuten, dass im Alter die intestinale Resorption und zelluläre Aufnahme noch intakt ist.

Die sich daran anschließende Frage ist, ob eine 14-tägige L-Carnitin-Gabe überhaupt Einfluss auf den Carnitingehalt der Zelle hat.

Verschiedene Studien haben das untersucht. Vukovich et al. konnten nach einer 14-tägigen L-Carnitin-Gabe von 6 g pro Tag keinen Anstieg des Muskelcarnitins beobachten (62). Auch Barnett et al. (63) fanden keinen Anstieg des Carnitins im Muskel nach einer Substitution von 4 g L-Carnitin über 14 Tage, ebenso wie Soop et al. nach einer 5-tägigen Substitution von 5 g L-Carnitin (64). Alle beobachteten einen Anstieg der Serumcarnitinkonzentration.

Einen positiven Einfluss einer längeren L-Carnitin Einnahme bewiesen Arenas et al. (65). Sie zeigten nach einer 6-monatigen Gabe von 1g L-Carnitin bei Freizeitsportlern einen signifikanten Anstieg des Muskelcarnitins. Ebenfalls beobachteten Brevetti et al. (66) nach einer 3-wöchigen Einnahme von 2 g L-Carnitin bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Anstieg des Muskelcarnitingehalts.

Es ist unklar, ob in der vorliegenden Studie mit einer Carnitin-Supplementierung von 1,5 g bzw. 3 g pro Tag wirklich eine Steigerung des Muskelcarnitingehalts erreicht wurde, und ob eine Verlängerung der Supplementierungszeit eine Ergebnisveränderung bewirkt hätte.

Ob sich eine L-Carnitin-Gabe positiv auf den Fettstoffwechsel von Senioren auswirkt, hängt auch davon ab, inwieweit der Alterungsprozess Schäden am Carnitinsystem hinterlässt und ob diese durch eine L-Carnitin-Gabe reversibel sind.

Mitochondrien verlieren im Alter zunehmend die Fähigkeit, genügend Energie für die Zelle bereitzustellen (67). Odiet et al. machten dafür unter anderem eine verminderte Aktivität der CPT I verantwortlich (68). Sie untersuchten, ob eine 2-wöchige Carnitin-Supplementierung an Mäusen zu einer Steigerung der CPT I Aktivität führt. Sie fanden heraus, dass eine frühzeitige Gabe von Carnitin an mittelalten Mäusen (18 Monate) eine signifikante Steigerung der CPT I Aktivität zur Folge hat, und dass die

erreichte Aktivität vergleichbar war mit der von jungen Ratten (2 Monate). Sie zeigten ebenfalls, dass eine Carnitin-Gabe, die erst bei älteren Mäusen (26 Monate) beginnt, keinen Einfluss auf die CPT I Aktivität mehr hat. Daraus könnte man schließen, dass altersbedingte Einschränkungen der CPT I Aktivität bis zu einem bestimmten Alter durch eine Carnitin-Supplementierung reversibel sind, im höheren Alter aber nicht mehr. Andererseits zeigten Karlic et al. an alten Ratten (21 Monate), die 3 Monate mit Carnitin gefüttert wurden, eine signifikante Steigerung der Transkription und Aktivität der CPT I im Vergleich zu nicht substituierten Tieren (69).

Unklar ist, wie sich tierexperimentell gewonnene Daten auf den menschlichen Organismus übertragen lassen. Immerhin konnten Karlic et al. (70) zeigen, dass bei gesunden älteren Menschen die CPT I, CPT II, CACT und OCTN2 Transkriptionsrate in mononuklearen Zellen reduziert war. Inwieweit eine L-Carnitin-Supplementierung darauf Einfluss hat, ist beim Menschen bisher nicht untersucht. Ausgehend von den Tierexperimenten könnte man schlussfolgern, dass in dieser Studie die Supplementierungsphase zu kurz war, um einen Effekt auf die Aktivität und Transkriptionsrate der CPT I zu haben. Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass kein signifikanter Anstieg der Fettsäureoxidation unter L-Carnitin beobachtet werden konnte.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des ersten Studienteils mit 1,5 g L-Carnitin pro Tag fällt ein Unterschied der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation unter L-Carnitin zwischen den Geschlechtern auf. Bei den Männern ist kein positiver Effekt der L-Carnitin-Gabe auf die Fettsäureoxidation zu erkennen, wohingegen bei den Frauen ein nicht signifikanter Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation unter L-Carnitin um 2,6% gegenüber dem Placebo messbar ist. Dieses Ergebnis ist bei einer Dosierung mit 3 g L-Carnitin pro Tag nicht reproduzierbar.

Es ist schwierig, eine Erklärung hierfür zu finden. In verschiedenen Studien hat man gezeigt, dass die Fettoxidation bei älteren Menschen im Vergleich zu Jüngeren generell reduziert ist. Es zeigte sich auch bei älteren Frauen im Vergleich zu älteren Männern eine stärkere Reduktion der Fettsäureoxidation (71, 72). Es werden verschiedene Ursachen dafür diskutiert. Ein reduzierter Fitnessstatus bei älteren Frauen und die damit verbundene Abnahme der fettfreien Körpermasse führt zu einer verminderten Fähigkeit der Muskulatur, Fett zu oxidieren (73). Außerdem konnte bei

übergewichtigen Frauen eine verminderte Aktivität der CPT I nachgewiesen werden (74). Nach diesen Befunden ist bei den älteren, leicht übergewichtigen Frauen dieser Studie eine stärkere Reduktion der Fettsäureoxidation gegenüber den Männern zu erwarten. Diese Frauen profitieren scheinbar von der L-Carnitin-Supplementierung. Hieraus ergeben sich einige Fragen, die im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden konnten. Über welchen Weg aktiviert das zugeführte L-Carnitin hier die Fettsäureoxidation? Gibt es weitere geschlechtsspezifische oder hormonelle Einflüsse auf die Fettsäureoxidation, die hier zur Wirkung kommen? Ob unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten männlicher und weiblicher Senioren (z.B. der Fleischverzehr, die Vitamin C-Zufuhr) die Studienergebnisse beeinflusst haben, ist unklar.

Eine Dosissteigerung auf 3 g L-Carnitin pro Tag führte nicht zu einem Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation. Eine mögliche Erklärung findet sich in der Arbeit von Long et al. Sie zeigten an verschiedenen Geweben, tierischen und menschlichen Ursprungs, dass ab einem bestimmten gewebespezifischen Carnitingehalt eine Erhöhung der Carnitinkonzentration nicht zu einer Erhöhung der Fettoxidation führt (75). Ob mit einer Dosierung von 3 g L-Carnitin pro Tag bei Senioren diese Sättigung erreicht wurde, konnte im Rahmen dieser Studie ebenfalls nicht geklärt werden.

4.2 Fragebogen

Um eine mögliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter L-Carnitin-Gabe bei den Probanden zu messen, wurde der Fragebogen SF-36v2 angewendet. Die Ergebnisse sind in 8 Einzelkriterien dargestellt, zusätzlich werden aus den 8 Einzelkriterien zwei Gesamtkriterien gebildet. Die Skalen sind anhand der Werte der amerikanischen Bevölkerung von 1998 geeicht.

Generell kann man bei der Betrachtung der Ergebnisse sagen, dass die Senioren dieser Studie im Vergleich zur Standardpopulation von 1998 keine wesentlich schlechteren Punktwerte erreichten. Es zeigt sich aber, dass sie in den Kriterien, die die körperliche Funktionen abfragen, etwas schlechter abschneiden, erklärbar durch die eingeschränkte Fitness im Alter. In den Kriterien, die das psychische Wohlbefinden abfragen, sind die Werte etwas besser. Keine Unterschiede ergeben sich im Vergleich mit Referenzwerten für eine Population über 65 Jahren (52).

In dieser Studie konnte weder bei einer Dosierung mit 1,5 g noch mit 3 g L-Carnitin pro Tag ein signifikanter Einfluss auf das physische und das psychische Gesamtkriterium ermittelt werden. Bei den Männern mit 1,5 g L-Carnitin ergab sich in dem Einzelkriterium körperliche Funktionsfähigkeit ein signifikanter Unterschied zugunsten von L-Carnitin. Dieser setzte sich jedoch im physischen Gesamtkriterium nicht durch.

Lundholm et al. beschrieben bereits 1988 eine subjektive Verbesserung des körperlichen Allgemeinbefindens bei L-Carnitin-Gabe. Sie untersuchten an Hämodialyse-Patienten, ob eine L-Carnitin-Supplementierung die Fettoxidation steigert. Sie konnten keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Fettoxidation zeigen, allerdings berichteten einige ihrer Probanden über eine Verbesserung der Muskelstärke (26). Die meisten Studien, in denen versucht wurde, eine Verbesserung der Lebensqualität durch L-Carnitin nachzuweisen, fanden an Hämodialyse-Patienten statt (35, 76, 77). Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche L-Carnitin Zufuhr zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führte. Zusätzlich benötigten die Probanden weniger Erythropoetin. Sloan et al. versuchten ebenfalls einen Effekt der Carnitin-Supplementierung auf die Lebensqualität zu untersuchen. Sie konnten nachweisen, dass eine 3-monatige Gabe von 1 g L-Carnitin zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei

den Patienten führte. Sie zeigten aber auch, dass eine Gabe darüber hinaus bis zu 6 Monaten zu keiner weiteren Verbesserung der Lebensqualität führt (78).

Hiatt et al. wendeten an Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen ähnlichen Fragebogen, wie in dieser Studie, an. Ihre Probanden nahmen über 6 Monate 2 g Carnitin zu sich. Sie konnten neben einer Zunahme der Gehdistanz bei den Patienten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Kriterien Schmerzen und Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung feststellen (79).

Die oben genannten Studien sind an Patienten durchgeführt wurden, die an chronischen Erkrankungen litten, bei denen die Substitution von Carnitin auch einen Einfluss auf Probleme der Grunderkrankung hatte. Das könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass in dieser Studie an weitestgehend gesunden Senioren kein Einfluss von L-Carnitin auf die Lebensqualität gezeigt werden konnte. Außerdem war im Rahmen dieser Studie die Substitutionszeit relativ kurz im Gegensatz zu anderen Studien. Eine Überprüfung der Ergebnisse an gesunden Senioren mit einem längeren Einnahmeintervall wäre sinnvoll.

4.3 Schlussfolgerungen

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse zeigen für die Fettoxidation bei Senioren keinen statistisch signifikanten Einfluss von L-Carnitin, weder bei einer Dosierung mit 1,5 g noch bei 3 g pro Tag. Bei der Aufteilung der Probanden in die verschiedenen Geschlechter ließ sich bei einer Dosierung mit 1,5 g L-Carnitin pro Tag eine Tendenz der gesteigerten $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation bei den Frauen beobachten. Diese ist statistisch ebenfalls nicht signifikant.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass L-Carnitin bei Senioren nicht zu einer Steigerung der Fettoxidation führt, könnte eine im Alter reduzierte Transkription und Aktivität der Carnitinpalmitoyltransferase I sein. Unklar ist, ob sie beim Menschen durch L-Carnitin-Gabe reversibel ist.

In dieser Studie konnte kein Effekt einer Dosissteigerung von 1,5 g auf 3 g L-Carnitin pro Tag auf die Fettoxidation nachgewiesen werden.

Außerdem spricht ein Vergleich mit anderen Studien für eine Verlängerung der Supplementierungsphase.

Eine durch L-Carnitin verursachte Beschleunigung der oroökalen Transitzeit wie in dieser Studie vermutet, ist inzwischen durch den Lactose- ^{13}C ureid- $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest für 3 g L-Carnitin pro Tag im Rahmen einer anderen Studie bestätigt worden.

Ein positiver Einfluss von L-Carnitin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Senioren konnte nicht gesichert werden. Bei den Männern konnte in einem physischen Kriterium ein statistisch signifikanter Anstieg nachgewiesen werden. Das physische Gesamtkriterium war allerdings nicht signifikant angestiegen.

Es sollten weiterhin intensive Bemühungen erfolgen, um den Einfluss von L-Carnitin auf die Fettsäureoxidation bei verschiedenen Alters- und BMI-Gruppen zu untersuchen. Ziel dieser Studien sollte die Suche nach Parametern sein, die eine

positive Wirkung einer L-Carnitin-Supplementierung auf die Fettoxidation unterstützen.

Besonderes Augenmerk sollte auf die Aufklärung der verminderten Aktivität der Carnitinpalmityltransferase I bei Senioren gelegt werden, und wie sie beeinflusst werden kann.

Zurzeit wird im Forschungslabor der Universitätskinder- und Jugendklinik an stark übergewichtigen Probanden der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation untersucht.

5 Zusammenfassung

Der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation erfährt im zunehmenden Maße das Interesse der Bevölkerung. Daher ist eine weitere Erforschung geeigneter Anwendungsgebiete von großem wissenschaftlichen und kommerziellen Nutzen. Die zahlenmäßig immer stärker werdende Gruppe der Senioren sollte dabei besonders berücksichtigt werden, wozu auch die dritte Profillinie der Exzellenzinitiative (2007) des Rektors der Universität Rostock „Aging Science and Humanities“ auffordert

In dieser Studie wurde mittels eines $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests und eines Fragebogens der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei leicht übergewichtigen Senioren ermittelt. Als Tracer für die Atemgasmessung wurde ein universell ^{13}C -markiertes Algenlipidgemisch verwendet, welches in seiner Zusammensetzung gut die im menschlichen Fettgewebe am häufigsten vorkommenden Fettsäuren repräsentiert. Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kam der Fragebogen SF-36v2 zur Anwendung.

Die Studie wurde mit 2 verschiedenen L-Carnitin Dosierungen durchgeführt. Insgesamt nahmen 26 Senioren mit einem mittleren Alter von 70 Jahren und einem mittleren BMI von $26,3 \text{ kg/m}^2$ an dem doppelblinden Studienteil mit 1,5 g L-Carnitin pro Tag teil. Jeweils über 14 Tage nahmen die Probanden entweder Placebo oder 1,5 g L-Carnitin pro Tag zu sich.

Für einen zweiten Studienteil mit 3 g L-Carnitin pro Tag erklärten sich nochmals von den ursprünglich 26 Probanden 16 zur Teilnahme bereit. Die Einnahme erfolgte wieder über 14 Tage.

Am jeweils 14. Tag fand der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest statt.

Den Probanden wurde kein spezieller Kostplan vorgeschrieben. Sie waren angehalten sich an den Tagen unmittelbar vor den $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests identisch zu ernähren.

Die L-Carnitin-Supplementierung führte in beiden Dosierungen nicht zu einem statistisch signifikanten Anstieg der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt bei 1,5 g L-Carnitin pro Tag ein stärkerer Anstieg der prozentualen- $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation bei den Frauen im Vergleich zu den Männern auf.

In der Literatur ist eine Abnahme der Aktivität der Carnitinpalmitoyltransferase I bei älteren Menschen beschrieben worden. Im Tierexperiment konnte eine Steigerung der Aktivität durch längerfristige L-Carnitin-Gaben gezeigt werden. Unklar ist, ob beim Menschen eine 2-wöchige Supplementierung ausreicht, um die L-Carnitin Spiegel im Gewebe anzuheben, und um auf die Aktivität der Carnitinpalmitoyltransferase I Einfluss zu nehmen.

Ebenso konnte bei der Auswertung der Fragebögen kein Einfluss von L-Carnitin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Senioren nachgewiesen werden. Lediglich bei Männern ist unter 1,5 g L-Carnitin pro Tag im Kriterium körperliche Funktionsfähigkeit ein signifikanter Einfluss von L-Carnitin zu beobachten, das physische Gesamtkriterium ist aber nicht signifikant angestiegen.

Um die biochemischen Veränderungen aufzuklären, die eine L-Carnitin-Supplementierung bei Senioren bewirkt, sind weitere Studien notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. Gulewitsch W, Krimberg R: Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. 2. Mitteilung über das Carnitin. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 1905;45:326-330.
2. Kutscher F: Über Liebigs Fleischextrakt. Mitteilung I. Z Unters Nahr Genußm. 1905;10:528-537.
3. Kaneko T, Yoshida R: On the absolute configuration of L-carnitine (vitamin B_T). Bull Chem Soc Jpn 1962;35:1153-1155.
4. Carter HE, Bhattacharyya PK, Weidman KR, Fraenkel G: Chemical studies on vitamin B_T isolation and characterization as carnitine. Arch Biochem Biophys 1952;38:405-416.
5. 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.
6. Böhles H: Carnitin- Biochemie und Klinik. Infusionstherapie 1985;12:60-69.
7. Rebouche CJ: Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Ann N Y Acad Sci 2004;1033:30-41.
8. Vaz FM, Wanders RJ: Carnitine biosynthesis in mammals. Biochem J 2002;361:417-429.
9. Rebouche CJ: Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. Am J Clin Nutr 1991;54[Suppl 6]:1147-1152.
10. Demarquoy J, Georges B, Rigault C, Royer MC, Clairet A, Soty M, Lekounougou S, Le Borgne F: Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. Food Chem 2004;86:137-142.
11. Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA: The effect of enteral carnitine administration in humans. Am J Clin Nutr. 1992;55:838-845.
12. Cerretelli P, Marconi C: L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. Int J Sports Med. 1990;11:1-14.
13. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL: Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. Mol Aspects Med 2004;25:455-473.
14. Scheck A: Sinn und Unsinn der Substitution einer körpereigenen Substanz. Ernähr Umschau 1994;41:9-15.

15. Lupp D: Beteiligung von L-Carnitin an der Regulation des Fett- und Kohlenhydratsstoffwechsels. *Klin Sportmed* 2004;5:25-34
16. Carter AL, Abney TO, Lapp DF: Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995;10[Suppl 2]:3-7.
17. Hoppel C: The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41[Suppl 4]:4-12.
18. Bieber LL: Carnitine. *Ann Rev Biochem* 1988;57:261-283
19. Rasmussen BB, Holmback UC, Volpi E, Morio-Liondore B, Paddon-Jones D, Wolfe RR: Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2002;110:1687-1693.
20. Maebashi M, Kawamura N, Sato M, Imamura A, Yoshinaga K: Lipid-lowering effect of carnitine in patients with type-IV hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1978;2:805-807.
21. Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G, Rorai E: Acute effects of L-carnitine on FFA and beta-OH-butyrate in man. *Pharmacol Res Commun* 1981;13:443-450.
22. Cederblad G: Fat metabolism following an intravenous bolus dose of a fat emulsion and carnitine. *Clin Physiol* 1984;4:159-168.
23. Lurz R, Fischer R: Carnitin zur Unterstützung der Gewichtsabnahme bei Adipositas. *Ärztz Naturheilver* 1998;39:12-15.
24. Müller DM, Seim H, Kiess W, Loster H, Richter T: Effects of oral L-carnitine supplementation on in vivo long-chain fatty acid oxidation in healthy adults. *Metabolism* 2002;51:1389-1391.
25. Lorenz L: Der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation, den Proteinturnover und die Körperzusammensetzung bei leicht übergewichtigen Erwachsenen. Medizinische Dissertation Universität Rostock; 2004.
26. Lundholm K, Persson H, Wennberg A: Whole body fat oxidation before and after carnitine supplementation in uremic patients on chronic haemodialysis. *Clin Physiol* 1988;8:417-426.
27. Villani RG, Gannon J, Self M, Rich PA: L-Carnitine supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000;10:199-207.

28. Palm F: Der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation und die Körperzusammensetzung beim gesunden Erwachsenen. Medizinische Dissertation Universität Rostock; 2004.
29. Abramowicz WN, Galloway SD: Effects of acute versus chronic L-carnitine L-tartrate supplementation on metabolic responses to steady state exercise in males and females. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005;15:386-400.
30. Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M: Effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease patients unresponsive to acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003;19:350-353.
31. Malaguarnera M, Di Mauro A, Gargante PM, Rampello L: L-carnitine reduces severity of physical and mental fatigue and improves daily activities in the elderly. *South Med J* 2006;99:315-316.
32. Arrigo A, Casale R, Buonocore M, Ciano C: Effects of acetyl-L-carnitine on reaction times in patients with cerebrovascular insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990;10:133-137.
33. Ames BN: A role for supplements in optimizing health: the metabolic tune-up. *Arch Biochem Biophys* 2004;423:227-234.
34. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C: Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001;36:1713-1726.
35. Irat AM, Aktan F, Ozansoy G: Effects of L-carnitine treatment on oxidant/antioxidant state and vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:1389-1395.
36. Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Einheiten im Meßwesen, Körperflüssigkeiten, Organe, Energiehaushalt, Ernährung. 8. Aufl. Ciba-Geigy: Basel, 1985:1-252.
37. Wutzke KD, Heine WE, Koster D, Muscheites J, Mix M, Mohr C, Popp K, Wigger M: Metabolic effects of HAY's diet. *Isotopes Environ Health Stud* 2001;37:227-237.
38. Wutzke KD, Radke M, Breuel K, Gurk S, Lafrenz JD, Heine WE: Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: a comparison between different ¹³C-labeled tracer substances. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:148-54.
39. Swart GR, van den Berg JW: ¹³C breath tests in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol* 1998;33[Suppl 225]:13-18.

40. Amarri S, Harding M, Coward WA, Evans TJ, Weaver LT: ^{13}C Carbon mixed triglyceride breath test and pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1997;76:349-351.
41. Murphy JL, Jones A, Brookes S, Wootton SA: The gastrointestinal handling and metabolism of [^{13}C]palmitic acid in healthy women. Lipids 1995;30:291-298.
42. Fanci2-Benutzerhandbuch: Fischer ANalysen Instrumente GmbH, 1-20.
43. Jager F, Wagner G, Meijer HA, Kerstel ER: Measuring delta ^{13}C of atmospheric air with non-dispersive infrared spectroscopy. Isotopes Environ Health Stud 2005;41:373-8.
44. Braden B, Lembcke B, Caspary WF: Stabile Isotope in Diagnostik und Forschung. Neue Möglichkeiten der nicht-invasiven Gastroenterologie und Stoffwechselforschung. Dtsch Med Wschr 1991;116:1721-1727.
45. Barrie A, Davis JE, Park AJ, Workman CT: Continuous-flow stable isotope analysis for biologists. Spectroscopy 1989;4:42-52.
46. Brösicke H: Bestimmung der Fettsäureoxidation Frühgeborener mit dem $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest während kontinuierlicher ^{13}C -Triolein Infusion. In: Ahnefeld F, Hartig W, Holm E, Kleinberger G (eds.): Klinische Ernährung. Zuckschwerdt: München, Bern, Wien, San Franzisko, 1987:4-17.
47. 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.
48. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoo YF, Hiele MI: Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. Gastroenterology 1989;96:1126-1134.
49. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD: Clinical diagnosis with the stable isotope ^{13}C in CO_2 breath tests: methodology and fundamental considerations. J Lab Clin Med 1977;90:412-421.
50. Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1998.
51. Ware JE Jr, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M, Thunedborg K. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and

- country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1167-70.
52. Ware JE, Kosinski MA, Dewey JE: How to score version 2 of the SF-36 health survey. Lincoln RI Quality Metric Inc 2000.
 53. Jakobs C, Kneer J, Martin D, Boulloche J, Brivet M, Poll-The BT, Saudubray JM: In vivo stable isotope studies in three patients affected with mitochondrial fatty acid oxidation disorders: limited diagnostic use of ^{13}C fatty acid breath test using bolus technique. *Eur J Pediatr* 1997;156[Suppl 1]:78-82.
 54. Demmelmair H, Sauerwald T, Koletzko B, Richter T: New insights into lipid and fatty acid metabolism via stable isotopes. *Eur J Pediatr* 1997;156[Suppl 1]:70-74.
 55. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C, Richter I, Gulzow HU, Hobusch D: Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose- ^{13}C , ^{15}N ureide $^{13}\text{CO}_2$ - and the lactulose H_2 -breath test in humans. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:11-19.
 56. 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.
 57. Costell M, O'Connor JE, Grisolia S: Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:1135-1143.
 58. Gonzalez-Crespo MR, Arenas J, Gomez-Reino JJ, Campos Y, Borstein B, Martin MA, Cabello A, Garcia-Rayó R, Ricoy JR: Muscle dysfunction in elderly individuals with hip fracture. *J Rheumatol* 1999;26:2229-2232.
 59. Starling RD, Costill DL, Fink WJ: Relationships between muscle carnitine, age and oxidative status. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995;71:143-146.
 60. Opalka JR, Gellerich FN, Zierz S: Age and sex dependency of carnitine concentration in human serum and skeletal muscle. *Clin Chem* 2001;47:2150-2153.
 61. Maccari F, Arseni A, Chiodi P, Ramacci MT, Angelucci L: Levels of carnitines in brain and other tissues of rats of different ages: effect of acetyl-L-carnitine administration. *Exp Gerontol* 1990;25:127-134.

62. Vukovich MD, Costill DL, Fink WJ: Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1122-1129.
63. Barnett C, Costill DL, Vukovich MD, Cole KJ, Goodpaster BH, Trappe SW, Fink WJ: Effect of L-carnitine supplementation on muscle and blood carnitine content and lactate accumulation during high-intensity sprint cycling. *Int J Sport Nutr* 1994;4:280-288.
64. Soop M, Bjorkman O, Cederblad G, Hagenfeldt L, Wahren J: Influence of carnitine supplementation on muscle substrate and carnitine metabolism during exercise. *J Appl Physiol* 1988;64:2394-2399.
65. Arenas J, Ricoy JR, Encinas AR, Pola P, D'Iddio S, Zeviani M, Didonato S, Corsi M: Carnitine in muscle, serum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training, and L-carnitine administration. *Muscle Nerve* 1991;14:598-604.
66. Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, Policicchio A, Nevola E, Rossini A, Attisano T, Ambrosio G, Siliprandi N, Angelini C: Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation* 1988;77:767-773.
67. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN: Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:10771-10778.
68. Odiet JA, Boerrigter ME, Wei JY: Carnitine palmitoyl transferase-I activity in the aging mouse heart. *Mech Ageing Dev* 1995;79:127-136.
69. Karlic H, Lohninger S, Koeck T, Lohninger A: Dietary L-carnitine stimulates carnitine acyltransferases in the liver of aged rats. *J Histochem Cytochem* 2002;50:205-212.
70. Karlic H, Lohninger A, Laschan C, Lapin A, Bohmer F, Huemer M, Guthann E, Rappold E, Pfeilstocker M: Downregulation of carnitine acyltransferases and organic cation transporter OCTN2 in mononuclear cells in healthy elderly and patients with myelodysplastic syndromes. *J Mol Med* 2003;81:435-442.
71. Levadoux E, Morio B, Montaurier C, Puissant V, Boirie Y, Fellmann N, Picard B, Rousset P, Beaufrere B, Ritz P: Reduced whole-body fat oxidation in women and in the elderly. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:39-44.

72. Melanson KJ, Saltzman E, Russell RR, Roberts SB: Fat oxidation in response to four graded energy challenges in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:860-866.
73. Calles-Escandon J, Poehlman ET, Garcia-Rubi E: Lipolysis in elderly postmenopausal women. *Metabolism* 1997;46:1312-1315.
74. Kim JY, Hickner RC, Cortright RL, Dohm GL, Houmard JA: Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:1039-1044.
75. Long CS, Haller RG, Foster DW, McGarry JD: Kinetics of carnitine-dependent fatty acid oxidation: implications for human carnitine deficiency. *Neurology* 1982;32:663-666.
76. Steiber AL, Davis AT, Spry L, Strong J, Buss ML, Ratkiewicz MM, Weatherspoon LJ: Carnitine treatment improved quality-of-life measure in a sample of Midwestern hemodialysis patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:10-15.
77. Rathod R, Baig MS, Khandelwal PN, Kulkarni SG, Gade PR, Siddiqui S: Results of a single blind, randomized, placebo controlled clinical trial to study the effect of intravenous L-carnitine supplementation on health-related quality of life in Indian patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Med Sci* 2006;60:143-152.
78. Sloan RS, Kastan B, Rice SI, Sallee CW, Yuenger NJ, Smith B, Ward RA, Brier ME, Golper TA: Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:265-272.
79. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, Gorbunov GN, Isner J, Lukjanov YV, Tsitsiashvili MS, Zabelskaya TF, Amato A: Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-622.

7 Thesen

1. L-Carnitin ist verantwortlich für den Transport von langkettigen Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran um sie dort der β -Oxidation zuzuführen.
2. Die Supplementierung von L-Carnitin könnte bei leicht übergewichtigen Senioren eine Steigerung der Fettoxidation bewirken.
3. Durch die vermehrte Fettoxidation könnte es zu einer Steigerung der Muskelstärke kommen und somit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Senioren resultieren.
4. Eine Verdoppelung der L-Carnitin Dosierung könnte zu einer Verstärkung des Effekts auf die Fettoxidation und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen.
5. Mit Hilfe des $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests unter Verwendung von stabilen Isotopen kann man differenzierte Aussagen über den Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation machen.
6. Für die Ermittlung der Fettoxidation stellt das universell ^{13}C -markierte Algenlipidgemisch, durch die dem menschlichen Fettgewebe ähnliche Zusammensetzung, einem geeigneten Tracer dar.
7. Der Fragebogen SF-36v2 ist gut geeignet, um Aussagen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu machen.
8. In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation und somit kein Einfluss auf die Fettoxidation bei Senioren unter L-Carnitin Substitution nachgewiesen werden.

9. Bei der Auswertung der Fragebögen konnte kein signifikanter Einfluss von L-Carnitin auf die zwei Gesamtkriterien gezeigt werden.
10. Eine Dosissteigerung führte nicht zu einer signifikanten Veränderung der Ergebnisse.
11. Die Auswertung der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit zeigt indirekt Hinweise auf eine Beschleunigung der orozökalen Transitzeit bei einer Dosierung mit 3 g L-Carnitin.
12. Bei Senioren wird eine verminderte Aktivität der Carnitinpalmitoyltransferase I vermutet.
13. Der Einfluss von L-Carnitin auf die Carnitinpalmitoyltransferase I beim Menschen ist unklar und müsste in weiteren Studien untersucht werden.
14. Eine Verlängerung der Carnitin-Supplementierung bei Senioren könnte sich positiv auf die Ergebnisse des $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von L-Carnitin

Abbildung 2: Aktivierung langkettiger Fettsäuren und Transport über die innere Mitochondrienmembran (Nachdruck durch Autor genehmigt (15))

Abbildung 3: Hormonelle Beeinflussungsmöglichkeiten von Malonyl-CoA und Acyl-CoA (Nachdruck durch Autor genehmigt (15))

Abbildung 4: Zusammensetzung des universell ^{13}C -markierten Algenlipid-Gemisches (25)

Abbildung 5: $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeits-Zeit-Kurve

Abbildung 6: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden

Abbildung 7: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation aller Probanden

Abbildung 8: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der Frauen

Abbildung 9: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der Frauen

Abbildung 10: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der Männer

Abbildung 11: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der Männer

Abbildung 12: Zeitpunktbezogene $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitskurve beider Studienteile

Abbildung 13: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation beider Studienteile

Abbildung 14: Mittlere prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation beider Studienteile

Abbildung 15: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen aller Probanden

Abbildung 16: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen der Frauen

Abbildung 17: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen der Männer

Abbildung 18: Gemittelte Ergebnisse des Studienteils mit 3 g L-Carnitin pro Tag

Abbildung 19: Darstellung der prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation verschiedener Studien (24,25,28)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: L-Carnitingehalt in ausgewählten Nahrungsmitteln (10)

Tabelle 2: Darstellung von Geschlecht, Alter, Größe und BMI aller Probanden (die rot markierten Probanden haben zusätzlich am zweiten Teil der Studie teilgenommen)

Tabelle 3: Aufteilung der Fragen auf die einzelnen Kriterien

Tabelle 4: Fragebogenrohwerte und deren Spannweite

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Kriterien in der Referenzbevölkerung (USA 1998)

Tabelle 6: Zeitpunktbezogene Mittelwerte der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitswerte (grün sind die jeweiligen Peaks markiert)

Tabelle 7: Probandenbezogene Maxima der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeitskurve

Tabelle 8: Prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation der einzelnen Probanden pro Studienteil

Tabelle 9: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen aller Probanden

Tabelle 10: Gemittelte Ergebnisse der Fragebogen der Frauen

Tabelle 11: Gemittelte Ergebnisse der Fragebögen der Männer

Tabelle 12: Gemittelte Ergebnisse des Studienteils mit 3 g L-Carnitin pro Tag

Anlage: Fragebogen

Ihre Gesundheit und Ihr Wohlbefinden

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen das Kästchen der Antwortmöglichkeit an, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	Etwa so wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

3. Die folgenden Fragen beschreiben Tätigkeiten, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
▼	▼	▼

- a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen,
schwere Gegenstände heben,
anstrengenden Sport treiben..... ☐₁ ☐₂ ☐₃
- b mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen
Tisch verschieben, staubsaugen,
kegeln, Golf spielen ☐₁ ☐₂ ☐₃
- c Einkaufstaschen heben oder tragen..... ☐₁ ☐₂ ☐₃
- d mehrere Treppenabsätze steigen ☐₁ ☐₂ ☐₃
- e einen Treppenabsatz steigen ☐₁ ☐₂ ☐₃
- f sich beugen, knien, bücken ☐₁ ☐₂ ☐₃
- g mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen..... ☐₁ ☐₂ ☐₃
- h mehrere hundert Meter zu Fuß gehen ☐₁ ☐₂ ☐₃
- i einhundert Meter zu Fuß gehen ☐₁ ☐₂ ☐₃
- j sich baden oder anziehen ☐₁ ☐₂ ☐₃

4. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Immer ▼	Meis- tens ▼	Manch- mal ▼	Selten ▼	Nie ▼
a Ich konnte nicht <u>so lange</u> wie üblich tätig sein.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
b Ich habe <u>weniger geschafft</u> als ich wollte.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
c Ich konnte <u>nur bestimmte Dinge</u> tun.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
d Ich hatte <u>Schwierigkeiten</u> bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen).....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

5. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Immer ▼	Meis- tens ▼	Manch- mal ▼	Selten ▼	Nie ▼
a Ich konnte nicht <u>so lange</u> wie üblich tätig sein.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
b Ich habe <u>weniger geschafft</u> als ich wollte.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
c Ich konnte nicht so <u>sorgfältig</u> wie üblich arbeiten.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer ▼	Meis- tens ▼	Manch- mal ▼	Selten ▼	Nie ▼
a voller Leben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b sehr nervös?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e voller Energie?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g erschöpft?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h glücklich?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i müde?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Immer ▼	Meistens ▼	Manchmal ▼	Selten ▼	Nie ▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	Trifft ganz zu	Trifft weit- gehend zu	Weiß nicht	Trifft weit- gehend nicht zu	Trifft über- haupt nicht zu
a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Ich bin genauso gesund wie andere Menschen, die ich kenne.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Ich erwarte, dass meine Gesundheitszustand sich verschlechtert	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mein Gesundheitszustand ist ausgezeichnet	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Vielen Dank für die Beantwortung dieser Fragen!

Erklärung

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen eines Drittmittelprojektes zwischen der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock und der Lonza AG/ Basel gefördert.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Carolin Griesheim
Geburtsdatum: 09.03.1982
Geburtsort: Erfurt
Familienstand: ledig
Wohnort: Augustenstraße 47
18055 Rostock
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1988 - 1994 Gesamtschule „Paul Dessau“, Zeuthen
1994 - 2001 Humboldt Gymnasium, Eichwalde
1998 - 1999 Boronia Heights Secondary College, Melbourne/ Australien

Studium

ab 2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
2003 Ärztliche Vorprüfung
ab 2006 Praktisches Jahr - Kantonsspital Thun, Schweiz (Chirurgie)
- Universität Rostock (Anästhesie und Intensivmedizin)
- Brown University, Providence, USA (Innere Medizin)

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Professor Dr. rer. nat. habil. K. D. Wutzke, Leiter des Forschungslabors der Universitätskinder- und Jugendklinik, sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie die stets hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung dieses Promotionsvorhabens danken.

Mein weiterer Dank gilt Frau Schläfke für ihre Hilfe und Geduld bei der Auswertung der Atemgasproben.

Der Firma Lonza, Schweiz, danke ich für die Finanzierung der Studie im Rahmen eines Drittmittel-Forschungsvertrages mit der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

Besonders möchte ich mich bei meinen Probanden für die Teilnahme an der Studie bedanken, die sie durch ihre Einsatzbereitschaft erst ermöglicht haben.

Mein persönlicher Dank für die immerwährende großartige Unterstützung gilt meiner Familie und meinem Freund, die mich durch alle Höhen und Tiefen des Studiums und auch dieser Arbeit begleitet haben, und es immer geschafft haben, mich zum Weitermachen zu motivieren.