



Acetyl-L-Carnitine Orthomoleculaire therapie

WERKING

Acetyl-L-carnitine is een aan L-carnitine verwante stof die echter een aantal unieke eigenschappen heeft op met name het centrale zenuwstelsel, die L-carnitine zelf niet heeft. Een belangrijk verschil met L-carnitine is dat ALC zeer gemakkelijk de bloed-hersensbarrière passeert. ALC speelt dan ook een belangrijke rol in de hersenstofwisseling. Acetyl-L-carnitine kan in de mitochondriën van de hersenen, lever en nieren worden aangemaakt uit het aminozuur L-carnitine en een acetylgroep afkomstig van acetyl-co-enzym-A. Het enzym dat de vorming van ALC katalyseert is carnitine acetyltransferase. Naarmate we ouder worden, dalen de acetyl-L-carnitineniveaus. De enige voedingsbron is dierenhersenen, waardoor we naarmate we ouder worden, we op supplementen aangewezen zijn om de acetyl-L-carnitinespiegels weer op peil te brengen. ALC uit voedingssupplementen wordt gesynthetiseerd uit andere aminozuren en is dus geschikt voor vegetariërs.

Na orale inname wordt acetyl-L-carnitine (net als L-carnitine) snel en gemakkelijk geabsorbeerd in de dunne darm (in het jejunum, door diffusie). ALC gaat gemakkelijk en snel door de bloed-hersensbarrière, en heeft een aantal metabolische en regulerende effecten op hersenweefsel. Bij patiënten met dementie stijgen de hersenconcentraties significant, zowel na orale toediening als na toediening per injectie.

ALC heeft verschillende werkingen op het hersenweefsel:

- **Donor van acetylgroepen:** In de cel fungeert ALC als donor van acetylgroepen. De acetylgroep is essentieel voor een groot aantal celfuncties, waaronder productie van neurotransmitters. Via acetylatie worden een groot aantal celproteïnen, en enzymen en andere verbindingen gereguleerd. Zo verhoogt ALC de productie van Nerve Growth Factor (een sleutelstof voor de groei van zenuwweefsel), evenals van bèta-endorfine.
- **Verbetering neurotransmitterproductie (acetylcholine):** Acetyl-L-carnitine kan zijn acetylgroep ook doneren aan choline voor de productie van acetylcholine, de belangrijkste neurotransmitter voor geheugen- en denkprocessen. De activiteit van het enzym dat acetylcholine maakt uit de acetylgroep en choline neemt af met toenemende leeftijd, met lagere acetylcholineniveaus tot gevolg. Dit proces speelt waarschijnlijk een belangrijke rol bij de afname van de hersenfuncties op latere leeftijd. Bij de ziekte van Alzheimer kan een daling van de hoeveelheid acetylcholine tot wel 90% optreden.
- **Mitochondriale stofwisseling/cellulaire energie:** Eén van de belangrijkste processen die op cellulair niveau een rol speelt bij veroudering is een verminderde functie van de mitochondriën. In de mitochondriën vindt alle oxidatieve verbranding in de cel plaats, en daarmee het grootste deel van de energieproductie. Omdat aërobe (=oxidatieve) verbranding zeer veel efficiënter is in de vorming van ATP (adenosine trifosfaat, en daarmee de cellulaire energie) dan anaërobe verbranding, bepaalt de mitochondriënfunctie in grote mate de hoeveelheid energie die geproduceerd kan worden, en daarmee het verloop van diverse chemische processen die van voldoende energie afhankelijk zijn. Zo zijn detoxificatie, reparatiesystemen, DNA-replicatie, handhaving van de osmotische balans, maar ook hogere-orde processen zoals die van het geheugen allen afhankelijk van voldoende ATP. Daarom is behoud van goed functionerende mitochondriën belangrijk voor de algehele gezondheid tijdens verouderen. De stofwisseling van mitochondriën is niet volledig efficiënt en normaal gesproken wordt ongeveer 1-3% van de verbruikte zuurstof daar omgezet in schadelijke superoxideradicalen. Echter, met stijgende leeftijd neemt de efficiëntie af (evenals de antioxidatieve bescherming), waardoor in de mitochondriën meer en meer schade kan optreden aan mitochondriaal DNA, RNA, eiwitten en membranen. Als gevolg van deze beschadigingen wordt zuurstof minder goed gereduceerd, waardoor weer meer vrije radicalen worden geproduceerd, evenals schadelijke bijproducten van vetzuurperoxidatie, zoals aldehyden (bijvoorbeeld malondialdehyde) die de mitochondriën verder beschadigen. Dit kan leiden tot een vicieuze cirkel van verminderde mitochondriale efficiëntie en daardoor verhoogde beschadiging, waardoor de efficiëntie nog verder afneemt. Dit heeft een negatief effect op de ATP-genererende capaciteit in de mitochondriën, vooral in tijden van een vergrote energiebehoefte. Acetyl-L-carnitine blijkt, met name wanneer het samen wordt ingezet met alfaliponzuur, in staat de leeftijdsgebonden afname in mitochondriale stofwisseling tenminste gedeeltelijk terug te dringen. ALC transporteert, net als L-carnitine, lange-keten-vetzuren en acetyl-coënzym-A de mitochondriën in. Eenmaal in de mitochondriën worden de vetzuren afgebroken door "bèta-oxidatie" en acetylgroepen verder geoxideerd in de citroenzuurcyclus, een proces waarbij (zeker in vergelijking met de anaërobe stofwisseling) veel ATP vrijkomt. Acetyl-L-carnitine voorkomt (net als L-carnitine) toxische ophopingen van vetzuren in het cytoplasma en van acetyl-CoA in de mitochondriën, terwijl ze acetyl-CoA verschaffen aan de mitochondriën voor de energieproductie. Met stijgende leeftijd nemen een aantal stoffen die belangrijk zijn voor de energieproductie in de mitochondriën af. Eén ervan is het fosfolipide cardiolipine, welke een belangrijke co-factor is voor het

transport van diverse stoffen in de mitochondriën en voor het goed functioneren van de electronentransportketen. ALC blijkt de leeftijdgebonden afname van cardiolipine terug te kunnen dringen en te kunnen herstellen naar de niveaus op jonge leeftijd, met als gevolg dat de onderzochte oudere dieren meer energie hadden en actiever waren.

- **Oxidatieve bescherming:** Deze verhoging van de mitochondriale energieproductie heeft echter een prijs. De elektronentransportketen "lekt" altijd een bepaald percentage elektronen, waardoor een klein deel van de verbruikte zuurstof daar wordt omgezet in schadelijke superoxideradicalen. Een verhoging van de energieproductie betekent dus ook een verhoging van de productie van reactieve zuurstofdeeltjes. Dit effect blijkt echter alleen bij hoge doseringen van ALC meetbaar en is alleen in de lever waargenomen. Paradoxaal genoeg zijn er juist sterke aanwijzingen dat ALC hersenweefsel kan beschermen tegen beschadiging door superoxideradicalen. Toediening van ALC verlaagde de oxidatieve stressniveaus in diverse hersengebieden van 24 maanden oude ratten naar die van 18 maanden oude dieren. Oxidatieve schade aan hersenweefsel is een belangrijke factor in veroudering en neuronale degeneratieve ziektebeelden als Alzheimer en Parkinson. Idealiter zou ALC echter gecombineerd moeten worden met een goed antioxidant en de laatste jaren wordt er daarom onderzoek gedaan naar de combinatie van ALC met alfa-liponzuur, een belangrijke co-factor voor mitochondriale enzymen en tevens (in gereduceerde vorm) een krachtig antioxidant, inductor van glutathion en recycler van andere belangrijke antioxidanten. Net als ALC beweegt alfaliponzuur zich gemakkelijk door membranen. Deze combinatie blijkt een zeer krachtige: in onderzoek bij oudere ratten kon deze combinatie de mitochondrionfunctie in de hippocampus zodanig herstellen dat de membraanpotentiaal, een belangrijke indicator voor de mitochondrionfunctie, niet meer verschilde van die van jonge dieren.
- **Terugdringen van lipofuscine-ophoping:** Ophoping van het zogenaamde ouderdoms-pigment lipofuscine kan ook worden teruggedrongen door ALC. Lipofuscine is een onoplosbaar complex van gecrosslinkte eiwitten, geoxideerde vetten en andere afvalproducten van oxidatieve stress. Ophoping van lipofuscine in de hersenen is een belangrijke factor in de veroudering van de hersenen. Wanneer de normale celfuncties teveel verstoord worden door lipofuscine gaan de aangedane cellen dood (apoptose), waardoor op den duur de hersenfuncties worden verstoord. De bruine pigmentvlekken op de handen van sommige ouderen bestaan uit lipofuscine en zijn indicatief voor lipofuscine-ophoping in het lichaam, met name in hart, lever, hersenen en ooglenzen.
- **Stabilisatie van cellulaire membranen:** Membranen zijn het werkoppervlak van iedere cel, waar de essentiële functies van cellulaire communicatie en hormonale signaaloverdracht plaatsvinden. Zenuwcellen zijn afhankelijk van een gezonde celmembranen voor een normale neurotransmitterstofwisseling. Humaan onderzoek heeft aangetoond dat ALC de vloeibaarheid van de membraan kan stabiliseren.
- **Groei en differentiatie van neuronen:** Naarmate zenuwcellen ouder worden, neemt het vermogen om uitlopers te vormen, evenals het contactoppervlak met andere zenuwcellen af. Toediening van ALC aan oudere ratten gedurende 6-22 maanden kon deze achteruitgang deels weer terugdraaien. ALC kon in oud hersenweefsel de vorming van een belangrijke groeifactor van zenuwen (Nerve Growth Factor) weer herstellen en (op termijn) ook de groei en differentiatie van zenuwweefsel stimuleren.
- **Verbetering neuronale receptorfuncties:** Van veel receptorsystemen in het centrale zenuwstelsel neemt het aantal receptoren af met stijgende leeftijd, zoals het NMDA-receptor-systeem, NGF-receptoren, glucocorticoïde-receptoren en receptoren voor andere neuro-transmitters. ALC kan deze receptor-reductie terugdraaien, wat weer de signaal-overdracht tussen zenuwcellen verbetert.
- **Regulator van glucose en glycogeenmetabolisme:** ALC verbetert de vetzuur- en glucose-afbraak, waardoor de cognitieve functies toenemen, wat mogelijk effecten heeft op het psychologisch welbevinden.
- **Immuunversterking:** ALC blijkt een sterke immuunversterker te zijn, waardoor het nu in de belangstelling staat in de HIV-therapie. Dit effect hangt waarschijnlijk samen met het vermogen de gezondheid van het zenuwstelsel te verbeteren, wat op zijn beurt de activiteit van het immuunsysteem bepaalt.
- **Alcoholvergiftiging:** ALC heeft een beschermende werking tegen de toxische werking van alcohol. Zo was bij 55 chronische alcoholici een significante verbetering van de cognitieve vermogens te bespeuren na gebruik van ALC gedurende 90 dagen. Ook werd (bij ratten) een beschermend effect van acetyl-L-carnitine gevonden op hersenbeschadigingen van de foetus door alcoholgebruik van de moeder tijdens de zwangerschap.

INDICATIES

De diverse effecten van ALC op zenuwweefsel hebben een aantal onderzoekers gemotiveerd om onderzoek te doen naar het effect van ALC op een aantal mentale aandoeningen:

- **Dementie en Alzheimer:** Verschillende studies hebben de werkzaamheid van ALC aangetoond bij het verbeteren van de cognitieve vermogens van patiënten met dementie van het Alzheimer-type evenals bij patiënten met lichte dementie. Deze studies duurden meestal 3 tot 6 maanden en de gebruikte doses varieerden van 1 tot 3 gram per dag. Hoewel de resultaten verschilden, waren de belangrijkste verbeteringen te zien bij ruimtelijke oriëntatie, korte-termijngeheugen, aandacht en verbale vermogens. Bij gebruik gedurende langere tijd (een jaar) was ook een verbetering te zien van het lange-termijngeheugen. ALC is het meest effectief in de vroege stadia van de ziekte. Zo kon in een longitudinaal onderzoek bij 334 Alzheimerpatiënten ALC de progressie vertragen bij patiënten jonger dan 61 jaar. Het exacte werkingsmechanisme van ALC bij de ziekte van Alzheimer is nog onduidelijk. Er zijn ook aanwijzingen dat ALC kan helpen bij de ziekte van Parkinson.
- **Depressies bij geriatrische patiënten:** Een ander belangrijk toepassingsgebied van ALC is de behandeling van depressieve geriatrische patiënten. Een belangrijk werkingsmechanisme bij deze indicatie is dat ALC de energieniveaus van hersencellen verbetert. Acetyl-L-Carnitine verhoogt eveneens niveaus van stoffen als acetylcholine, wat belangrijk is voor stemming en geheugenfunctie. Een ander belangrijk werkingsmechanisme is het gunstige effect van ALC op de structuur en functie van de celmembranen. Verstoringen van de membraanfuncties (o.a. receptoren, ionentransport, second-messengersystemen,

fosfolipase-activiteit) spelen een belangrijke rol bij depressies.

In een onderzoek bij 24 depressieve patiënten die ouder waren dan 70 jaar bleek 1 gram ALC gedurende een maand zeer effectief bij het verlichten van de symptomen. Een ander onderzoek bij 28 oudere mannen (66 tot 79 jaar) bleek eenzelfde dosis gedurende 40 dagen ook in staat om de cortisolsecretie te normaliseren. Bij zwaar depressieve patiënten bleek het bioritme van de cortisolsecretie gestoord te zijn, waardoor bij deze patiënten sterk verhoogde cortisolspiegels voorkomen. Dit is waarschijnlijk een gevolg van activatie van de hypo-thalamus/hypofyse/bijnieras (Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical axis = HPA-as). In twee humane studies blijkt ALC een regulerend effect op de HPA-as te hebben, waardoor bij depressieve ouderen de cortisol-gehalten dalen en de depressie in veel gevallen spectaculair verbetert. Later (en groter) onderzoek bevestigde het gunstige effect van ALC (3 gram per dag gedurende 2 maanden) op geriatrische depressie.

- **Zenuwbeschadiging (waaronder diabetische neuropathie en cerebrale ischemie):** Uit diersmodellen van zenuw schade blijkt dat ALC de genezingsnelheid van zenuwen dramatisch versnelt en uitval van zenuwfuncties na beschadiging kan voorkomen. Acetyl-L-carnitine is daarom te overwegen in alle gevallen waar fysieke beschadiging van neuronen is opgetreden, zoals hersenbeschadigingen na bijvoorbeeld een auto-ongeluk. Deze regeneratieve eigenschappen zijn onder andere toe te schrijven aan de unieke eigenschap van Acetyl-L-Carnitine om acetylgroepen te doneren voor de energieproductie in de mitochondriën, evenals aan het stimuleren van de productie van zenuwgroeifactoren. Onderzocht zijn onder meer hersenbeschadigingen die optreden na cerebrale ischemie. Maar ook bij de zenuwbeschadiging die bij een groot deel van de diabetespatiënten kan optreden (diabetische neuropathie) kan verbeteren door ALC. Onderzoek wijst op zware deficiënties van L-Carnitine en Acetyl-L-Carnitine bij diabetes. Alle humane studies naar het effect van ALC bij diabetische neuropathie zijn gedaan met injecties van deze stof. De effecten waren vermindering van de pijn en verbetering van de zenuwfunctie.
- **Herstel na beroerte:** Een groep van 160 patiënten die minimaal een jaar geleden een beroerte hadden gehad kregen acht weken lang 1,5 gram ALC per dag. Dit leidde tot een versneld herstel evenals een verbeterde stemming en aandachtsvermogen. In een ander onderzoek kregen 10 patiënten die recent een beroerte hadden gehad intraveneus ALC toegediend, wat resulteerde in een acute verbetering van de bloedtoevoer naar de aangedane gebieden.
- **Chronische vermoeidheid:** Veel chronisch vermoeide patiënten hebben lage serumspiegels van ALC. Wanneer er tijdelijk herstel optreedt, zijn de ALC-spiegels ook hoger. Patiënten met het chronisch vermoeidheids-syndroom hebben vaak abnormale cortisolspiegels. ALC-toediening kan dan zinvol zijn om de HPA-as te normaliseren via feedbackmechanismen en de spierpijnen te reduceren door inductie van bèta-endorfine.
- **Mentale achteruitgang:** Het effect van acetyl-L-carnitine op mentale achteruitgang bij ouderen uit zich niet alleen bij dementie. Juist de vroege verschijnselen van de aandoening en de "gewone" mentale achteruitgang bij ouderen kunnen veel baat hebben bij ALC. Bij een groep van 236 ouderen die dagelijks 1,5 gram ALC nam gedurende 45 dagen verbeterde duidelijk de cognitieve functies, geheugenfuncties en het constructief denken.
Bij ratten kan ALC-suppletie de ALC-niveaus herstellen tot die van jonge dieren en de mitochondriën van hart en lever nemen structureel en functioneel een jongere toestand aan. Combinatie van ALC met alfa-liponzuur versterkt dit effect nog meer. Ook kon in een andere studie een aantal typische verouderingsverschijnselen in het dopaminesysteem van de hersenen worden teruggedrongen.

CONTRA-INDICATIES

In de aanbevolen doseringen zijn van acetyl-L-carnitine geen contra-indicaties bekend.

BIJWERKINGEN

Acetyl-L-Carnitine wordt beschouwd als veilig. In doseringen van 1-3 gram zijn nooit serieuze bijwerkingen gevonden, ook niet bij langdurige inname (langer dan een jaar). Vanwege het stimulerende effect van Acetyl-L-Carnitine op de mentale energie kan het soms raadzaam zijn het niet 's avonds meer in te nemen.

INTERACTIES

Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke interacties met reguliere- of natuurgeneesmiddelen.

DOSERING

Voor de meeste aandoeningen liggen therapeutische doses Acetyl-L-Carnitine 300 in de orde van 1 tot 3 gram per dag, verdeeld over meerdere doses per dag, bij de maaltijd in te nemen. Bij verbetering van mentale energie, verlichting van depressie en immuunversterking zijn doses van 500 mg tot 2 gram per dag toereikend. Voor toepassing bij de ziekte van Alzheimer en bij herstel van beschadigd zenuwweefsel zijn hogere doses (1,5-3 gram) nodig. Het kan meer dan een maand duren voor het eerste herstel zich openbaart. Het effect op de mentale energie en focus daarentegen kan al snel, soms al na 20 minuten, optreden.

SYNERGISME

Er zijn diverse nutriënten die synergistisch kunnen werken op acetyl-L-carnitine. De laatste tijd staat vooral de combinatie acetyl-L-carnitine en alfa-liponzuur erg in de belangstelling. Daarnaast zijn ook vitamine B-complex, lecithine (bevat fosfatidylcholine en fosfatidylserine) en omega-3 vetzuren goede synergisten.

REFERENTIES

1. *Atamna H, Ames BN, Liu J. Delaying aging with mitochondrial micronutrients and antioxidants. ScientificWorldJournal. 2001 Jan 1;1(1 Suppl 3):81-2.*
2. *Beal MF. Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003;53 Suppl 3:S39-47; discussion S47-8.*

3. Beckman KB, Ames BN. Mitochondrial aging: open questions. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 20;854:118-27.
4. Brevetti G, di Lisa F, Perna S, Menabo R, Barbato R, Martone VD, Siliprandi N. Carnitine-related alterations in patients with intermittent claudication: indication for a focused carnitine therapy. *Circulation.* 1996 May 1;93(9):1685-9.
5. Brooks JO 3rd, Yesavage JA, Carta A, Bravi D. Acetyl L-carnitine slows decline in younger patients with Alzheimer's disease: a reanalysis of a double-blind, placebo-controlled study using the trilinear approach. *Int Psychogeriatr.* 1998 Jun;10(2):193-203.
6. Dam van, A.C. De oudere vergetende mens, *Van Nature* 2003.
7. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2002;3(4):223-31.
8. Furlong JH. Acetyl-L-Carnitine: Metabolism and applications in clinical practice. *Altern Med Rev* 1996;1:85-93.
9. Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Apr;959:491-507.
10. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, Wehr CM, Ingersoll RT, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames BN. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19;99(4):1870-5.
11. Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. *Altern Med Rev.* 2000 Dec;5(6):502-29.
12. Kidd PM. A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern Med Rev.* 1999 Jun;4(3):144-61.
13. Liu J, Atamna H, Kuratsune H, Ames BN. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Apr;959:133-66.
14. Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, Cotman CW, Ames BN. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19;99(4):2356-61.
15. Liu J, Killilea DW, Ames BN. Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19;99(4):1876-81.
16. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 Mar;18(2):61-71.
17. Patrick L. Nutrients and HIV: part three - N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine, and L-carnitine. *Altern Med Rev.* 2000 Aug;5(4):290-305.
18. Quatraro A, Roca P, Donzella C, Acampora R, Marfella R, Giugliano D. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 1995 Jan;38(1):123. Thal LJ, Calvani M, Amato A, Carta A. A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6):805-10.
19. Sorbi S, Forleo P, Fani C, Piacentini S. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with L-acetylcarnitine in patients with degenerative cerebellar ataxia. *Clin Neuropharmacol.* 2000 Mar-Apr;23(2):114-8.
20. Spagnoli A, Lucca U, Menasce G, Bandera L, Cizza G, Forloni G, Tettamanti M, Frattura L, Tiraboschi P, Comelli M, et al. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991 Nov;41(11):1726-32.
21. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, Ferris SH, Friedland RP, Petersen RC, Pettegrew JW, Pfeiffer E, Raskind MA, Sano M, Tuszynski MH, Woolson RF. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology.* 1996 Sep;47(3):705-11.
22. Turpeinen AK, Kuikka JT, Vanninen E, Yang J, Uusitupa MI. Long-term effect of acetyl-L-carnitine on myocardial 123I-MIBG uptake in patients with diabetes. *Clin Auton Res.* 2000 Feb;10(1):13-6.