

Aus dem Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Effekte der L-Carnitinsupplementierung
auf das metabolische Profil adipöser und insulinresistenter Ponys
im Verlaufe einer mehrwöchigen Körpergewichtsreduktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig**

eingereicht von

Uta Sophie Schmengler
aus Homburg Saar

Leipzig, 2013

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan **Prof. Dr. Uwe Truyen**

Betreuer **PD Dr. Ingrid Vervuert**

Gutachter **PD Dr. Ingrid Vervuert**, Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. Christine Iben, Institut für Tierernährung und funktionelle Pflanzenstoffe, Veterinärmedizinische Universität Wien

Tag der Verteidigung: 2.April 2013

**Meinen besten Freunden:
Meinen Eltern**

Veröffentlichungen

Wissenschaftliche Zeitschriften

Schmengler U, Ungru J, Boston R, Coenen M, Vervuert I: The effects of L-carnitine supplementation on body weight losses and metabolic profile in obese and insulin resistant ponies during a several weeks lasting body weight reduction programme. Submitted Equine Vet Journal.

Kongressbeiträge/Proceedings für Wissenschaftliche Veranstaltungen

Schmengler U, Ungru J, Schulz A, Vermeulen D, Ayecke-Thun M, Von Heimendahl E, Coenen M, Vervuert I (2011): The effects of L-carnitine supplementation on metabolic profile in obese ponies. Proceedings of the 15th Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition, 14.-15.09.2011, Zaragoza, Spanien, 159.

Ungru J, Schmengler U, Schulz A, Raila J, Coenen M, Blüher M, Vervuert I (2011): Effects of body weight reduction on adipocytokines and macrophage activation marker in adipose tissue in ponies. Proceedings of the 15th Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition, 14.-15.09.2011, Zaragoza, Spanien, 61.

Schmengler U, Ungru J, Schulz A, Ayecke-Thun M, Von Heimendahl E, Boston R, Coenen M, Vervuert I (2012): The effects of L-carnitine supplementation on metabolic profile in obese ponies during a several weeks lasting body weight reduction programme. 66. Tagung der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie, Göttingen, 20.-22.03.2011. In: Proc Soc Nutr Physiol.21,126.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	2
2.1	Das "Equine Metabolische Syndrom" (EMS)	2
2.1.1	Definition	2
2.1.2	Ursachen	2
2.2	Diagnose des EMS	3
2.2.1	Anamnese und klinische Untersuchung	3
2.2.2	Bestimmung der Insulinresistenz (IR)	4
2.3	Auswirkungen des EMS	8
2.3.1	Adipositas	8
2.3.2	Insulinresistenz	9
2.3.3	Hufrehe	11
2.4	Therapieansätze EMS	12
2.4.1	Medikamentöse Therapie	12
2.4.2	Energierestriktion in Kombination mit Bewegung	13
2.4.3	Futterergänzungen	15
2.5	L-Carnitin	17
2.5.1	Chemische Definition und biochemische Eigenschaften	17
2.5.2	Vorkommen	17
2.5.3	Biosynthese	17
2.5.4	Carnitinstoffwechsel	19
2.5.5	L-Carnitin und seine Schlüsselfunktion	23
2.5.6	L-Carnitin und IR	24

3	Tiere, Material und Methoden	28
3.1	Versuchsziel	28
3.2	Versuchsaufbau	28
3.3	Versuchstiere	28
3.4	Unterbringung und Fütterung	29
3.4.1	Unterbringung	29
3.4.2	Fütterung	30
3.5	Versuchsdurchführung	32
3.5.1	Adaptationsphase	32
3.5.2	FSIGTT	32
3.5.3	Supplementierungsphase	33
3.5.4	Supplementierung von L-Carnitin	34
3.5.5	Bewegungsprogramm	34
3.6	Messungen und Wägungen	35
3.6.1	Körpergewicht	35
3.6.2	Body Condition Score (BCS)	35
3.6.3	Cresty Neck Score (CNS)	35
3.6.4	Carnitindosierung	37
3.6.5	Heurationierung	37
3.7	Probengewinnung	38
3.7.1	FSIGTT	38
3.7.2	Blutentnahmen während der Supplementierungsphase	38
3.7.3	Futterproben	39
3.8	Analyse biochemischer Parameter	39
3.8.1	Insulin	39
3.8.2	Glucose	40
3.8.3	Freie Fettsäuren (FFS) und Triacylglyceride (TAG)	40
3.8.4	Harnstoff	41

3.8.5	Ketonkörper	41
3.8.6	Carnitin	41
3.9	Analysen zu Futtermitteln	42
3.9.1	Bestimmung der Rohnährstoffe	42
3.9.2	Bestimmung der Gerüstsubstanzen	43
3.10	Statistik	44
4	Ergebnisse	45
4.1	Gesundheitsstatus der Ponys	45
4.2	Einfluß auf das Verhalten	45
4.3	Körpergewicht	45
4.4	Veränderungen im BCS	47
4.5	Veränderungen im CNS	47
4.6	Glucose im Plasma	48
4.6.1	Messungen der basalen Glucosekonzentration	48
4.6.2	Glucose im FSIGTT	50
4.6.3	Korrelation zwischen Körpermasseverlust und basalem Plasma-Glucosespiegel	51
4.7	Insulin im Serum	52
4.7.1	Wöchentliche Messungen der basalen Insulinaktivität	52
4.7.2	Insulin im FSIGTT	53
4.7.3	Korrelation zwischen Körpermasseverlust und basaler Insulinaktivität	55
4.7.4	Entwicklung der Insulinsensitivität	56
4.8	Freie Fettsäuren im Serum	57
4.8.1	Verlauf der Konzentration der FFS	57
4.8.2	Korrelation zwischen Körpermasseverlust und Konzentration der FFS	57
4.9	Triacylglyceride (TAG) im Serum	58
4.9.1	Verlauf der TAG-Konzentration	58
4.9.2	Korrelation Körpermasseverlust und Konzentration der TAG	58

4.10 Harnstoff und β -Hydroxybutyrat	60
4.10.1 Harnstoff im Serum	60
4.10.2 β -Hydroxybutyrat (BHB) im Serum	60
4.10.3 Carnitingehalt im Plasma	61
4.11 Zusammenfassung der Ergebnisse	62
5 Diskussion	63
5.1 Kritik der Methode	63
5.1.1 Auswahl der Ponys	63
5.1.2 Versuchsdurchföhrung	63
5.1.3 Auswahl der Untersuchungsparameter	66
5.2 Diskussion der Ergebnisse	67
5.2.1 K6rpermasseverlust	67
5.2.2 Insulinsensitivit6t	69
5.2.3 L-Carnitinsupplementierung	70
5.3 Schlussfolgerungen	72
6 Zusammenfassung	73
7 Summary	75
8 Literaturverzeichnis	77
9 Anhang	98

Abkürzungsverzeichnis

Neben den Abkürzungen für Einheiten des internationalen Einheitensystems und den Symbolen der chemischen Elemente wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ADF	acid detergent fiber (saure Detergens-Faser)
AIRg	Akute insulinämische Antwort auf Glucose
α -HBDH	alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
ASAT	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the curve
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Ces.	Cesar (Ponynamen)
CK	Creatinkinase
Cin.	Cindy (Ponynamen)
d	Tag
DE	digestible energy (Verdauliche Energie)
Δ	Differenz
Δ abs.	Differenz absolut
Δ rel.	Differenz relativ
DI	Dispositionsindex
EMS	Equines metabolisches Syndrom
<i>et al.</i>	<i>et altera</i>
Fa.	Firma
FFS	Freie Fettsäuren
FSIGTT	Frequently sampled intravenous glucose tolerance test
ggr.	geringgradig
g0	Glucosekonzentration zur Minute 0
G_C	Carnitingruppe
G_P	Placebogruppe
Han.	Hansi (Ponynamen)
Hei.	Heidi (Ponynamen)

Fortsetzung auf nächster Seite ...

Fortsetzung

Abkürzung	Bedeutung
HF	Herzfrequenz
HTK	Hämatokrit
IR	Insulinresistenz
i.v.	intravenös
KM	Körpermasse
lg	Logarithmus
LDH	Lactatdehydrogenase
Lig	Lignin
Lis	Lissy (Ponynome)
MW	Mittelwert
Mic.	Micky (Ponynome)
min	Minute
N	Anzahl
NDF	neutral detergent fiber (neutrale Detergens-Faser)
NfE	Stickstoff-freie Extraktionsstoffe
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest
oS	organische Substanz
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p2	Rückgang der Insulinaktivität nach Clearance aus dem peripheren Gewebe (min ⁻¹)
p3	Rate des Insulineintritts in das Interstitium (min ⁻¹)
Pan.	Pancho (Ponynome)
Peg.	Peggy (Ponynome)
p.o.	per os
Pum.	Pumuckl (Ponynome)
pH	potentia hydrogenii (Wasserstoffkonzentration)
r ²	Korrelationskoeffizient
Ra	Rohasche
Rfa	Rohfaser
Rfe	Rohfett
Rp	Rohprotein
Sal.	Sally (Ponynome)
San.	Sancho (Ponynome)
Sch.	Schneckerl (Ponynome)
SD	Standardabweichung

Fortsetzung auf nächster Seite ...

Fortsetzung

Abkürzung	Bedeutung
SI	Insulinsensitivitätsindex
Sin.	Sina (Ponynome)
She.	Sherry (Ponynome)
Sis.	Sissi (Ponynome)
sg	Glucoseeffektivität
Std.	Stunde
Sul.	Sulaika (Ponynome)
Tab.	Tabelle
TS	Trockensubstanz
T (%)	Trockenmasse
uS	ursprüngliche Substanz
V.jug.	Vena jugularis
Wo	Woche

1 Einleitung

Das "Equine Metabolische Syndrom" (EMS) ist definiert als eine endokrine Erkrankung, die mit dem Symptomenkomplex Adipositas, Insulinresistenz und Hufrehe einhergeht (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Ursächlich liegt dem EMS eine Kombination aus genetischer Prädisposition und bedarfsübersteigender, hochkalorischer Fütterung zugrunde (zitiert nach JOHNSON *et al.* 2004). Adipositas in Folge einer dauerhaften positiven Energiebilanz scheint eine direkte Konsequenz von Domestikation und modernen Haltungsmethoden zu sein (zitiert nach SCHEIBE und STREICH 2003), deren Verbreitung eine ähnliche Bedeutung gewinnt wie beim Menschen. Studien zufolge sind nahezu 50 % der Pferde in den westlichen Zivilisationen betroffen (SILLENCE *et al.* 2002; THATCHER *et al.* 2007; WYSE *et al.* 2008; ARGO, 2009). ANON (1985) definiert Adipositas als "den überschüssigen Körperfettgehalt, der eine Beeinträchtigung darstellt für gesundheitliche und körperliche Funktionen". Tatsächlich besteht eine Assoziation zwischen Adipositas, einem proinflammatorischen Zustand und der Entwicklung einer Insulinresistenz, die sowohl beim Menschen (HOTAMISLIGIL *et al.* 1995; KERN *et al.* 2001; YOU *et al.* 2005) als auch beim Pferd (TREIBER *et al.* 2006; VICK *et al.* 2007; GEOR *et al.* 2008) nachgewiesen werden konnte.

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass Energierestriktion und körperliche Bewegung mit dem Ziel der Körpergewichtsreduktion wesentlich zur Verbesserung der Insulinresistenz beitragen (TOLEDO *et al.* 2007; MOLFINO *et al.* 2010). Auch beim Pferd wurden durch eine restriktive Fütterung in Kombination mit einem Trainingsprogramm positive Effekte auf Körpermasseverlust und Insulinsensitivität erzielt (PRATT *et al.* 2006; STEWART-HUNT *et al.* 2010).

Zudem konnte in der Humanmedizin der positive Effekt einer L-Carnitinsupplementierung auf die Insulinsensitivität insulinresistenter Patienten beobachtet werden (MINGRONE *et al.* 1999; MOLFINO *et al.* 2010; GALLOWAY *et al.* 2011). Eine Studie am Pferd zeigte ebenfalls erfolgsversprechende Ergebnisse bezüglich des Einsatzes von L-Carnitin (VAN WEYENBERG *et al.* 2009): So führte eine orale L-Carnitinsupplementierung bei gesunden Ponys zu einem signifikanten Abfall der Glucosekonzentration und Insulinaktivität im Blutplasma, als Folge einer verbesserten Glucosetoleranz.

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der L-Carnitinsupplementierung bei adipösen und insulinresistenten Ponys in Kombination mit Energierestriktion und einem moderaten Bewegungsprogramm. Gegenstand vorliegender Untersuchung ist der Einfluß auf die Körpergewichtsreduktion, Insulinsensitivität und Parameter des Fettstoffwechsels.

2 Literaturübersicht

2.1 Das "Equine Metabolische Syndrom" (EMS)

2.1.1 Definition

Das "Equine Metabolische Syndrom" ist die Bezeichnung für einen Symptomenkomplex, der mit den Leitsymptomen Adipositas, Insulinresistenz und Hufrehe einhergeht. In Anlehnung an die World Health Organisation (WHO), die 1999 den Begriff "Humanes Metabolisches Syndrom" (HMS) festgelegt hatte, wurde in der Pferdemedizin 2002 durch JOHNSON die Bezeichnung EMS eingeführt. Nach der aktuellen Definition handelt es sich beim EMS um eine endokrine Erkrankung, die durch eine regionale oder generalisierte Adipositas, eine periphere Insulinresistenz und das Auftreten einer akut oder chronisch verlaufenden Hufreheerkrankung gekennzeichnet ist (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Das klinische Bild ist geprägt durch abnorme Fettansammlungen im Bereich des Mähnenkamms, der Schulter- und Lendenregion, an Kruppe und Schweifansatz, sowie Euter bzw. Präputium. Hinzu kommen rezidivierende Hufreheschübe ungeklärter Genese und bei Stuten gegebenenfalls das Auftreten von Infertilität aufgrund gestörter Zyklusfunktionen. Anzeichen von Polyurie und Polydipsie sowie ein lethargisches Verhalten bei ausgesprochener Polyphagie können das klinische Bild kompletieren (zitiert nach JOHNSON *et al.* 2004).

2.1.2 Ursachen

Die Ursache für die Entstehung des EMS ist in einer Kombination aus genetischer Prädisposition, bedarfsübersteigender, hochkalorischer Fütterung und Bewegungsmangel zu suchen (zitiert nach JOHNSON *et al.* 2004). Prädisponiert sind Ponys und Pferderassen vom "leichtfuttrigen Typ" wie beispielsweise American Saddlebreeds, Araber, Barockpferderassen, Europäische Warmblüter, Gangpferde, Mustangs und Morgans (zitiert nach JOHNSON *et al.* 2002). REAVEN (1988) vertrat die Hypothese, dass die genetische Prädisposition für eine Insulinresistenz beim Menschen durch eine kohlenhydratreiche Ernährung verstärkt werden kann. HOFFMANN *et al.* (2003) konnten belegen, dass auch Pferde unter einer stärke- und zuckerreichen Fütterung eine geringere Insulinsensitivität aufweisen, als Pferde unter einer fett- und faserreichen Fütterung. Futtermittel, die leicht verdauliche, wasserlösliche Kohlenhydrate enthalten - die sogenannten "non-structural soluble carbohydrates" (NSC) - weisen einen hohen glykämischen Index auf. Unter die NSC fallen beispielsweise Monosaccharide, Stärke und Fruktane, vorkommend in Getreideprodukten, Melasse sowie im Gras beziehungsweise im Heu. Der Gehalt an NSC in der Futtermischung sollte idealerweise unter 10% der Trocken-

masse betragen (COTTRELL *et al.* 2005). In Abhängigkeit von der Pflanzenart und den Wachstumsbedingungen kann Weidegras aber bis zu 30% Fruktane enthalten (KRONFELD *et al.* 2005). In einer Studie von TREIBER *et al.* (2005) mit gesunden Vollblutfohlen wurde der Gewöhnungseffekt einer stärke- und zuckerreichen Fütterung auf das Glucose-Insulin-Regulationssystem getestet. Verglichen mit der Kontrollgruppe, die unter einer fett- und faserreichen Fütterung aufwuchs, zeigte sich in der stärke- und zuckerreich gefütterten Gruppe eine um 37% geringere Insulinsensitivität, begleitet von Anzeichen pankreatischer Kompensationsmechanismen, wie einer Erhöhung der basalen Insulinaktivität und einer vergrößerten Insulinfläche.

2.2 Diagnose des EMS

2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Bei der Diagnose des EMS spielen eine ausführliche Anamnese sowie die sorgfältige klinische Untersuchung eine große Rolle. Typischerweise befinden sich betroffene Pferde im Alter zwischen 6 und 20 Jahren (FRANK *et al.* 2010). Neben einer generalisierten Adipositas sind Ausprägung und Verteilung für das EMS charakteristischer Fettdepots zu beachten, die insbesondere im Bereich des Mähnenkamms, hinter den Schulterblättern, an Kruppe und Schweifansatz sowie Euter bzw. Präputium lokalisiert sind. Die Bestimmung des Body Condition Scores (BCS) und des Cresty Neck Scores (CNS) sollte im Rahmen der allgemeinen klinischen Untersuchung stattfinden. Nach TREIBER *et al.* (2006) gehört ein BCS von > 6 /Skala 1-9 zu den Risikofaktoren des EMS. Durch rassespezifische phänotypische Ausprägungen im BCS ergeben sich allerdings gewisse Schwierigkeiten bei der Übertragung der "Scores" von Rasse zu Rasse. Da Pferde und Ponys mit EMS häufig die besonders auffällige Ausprägung eines Fettdepots im Bereich des Mähnenkamms aufweisen und diese wiederum mit einem erhöhten Risiko für IR und Laminitis korrelieren, postulierten CARTER *et al.* (2009) ein Cresty neck scoring-System. Bei einem CNS > 3 /Skala 0-5 können IR und erhöhtes Laminitisrisiko assoziiert werden (CARTER *et al.* 2009).

Akute oder chronische Hufrehschübe gehören zum klinischen Bild oder in den Vorbericht. Auch beim Fehlen deutlicher klinischer Anzeichen können chronische Veränderungen wie eine verbreiterte weiße Linie, divergierende Wachstumsringe in der Hufwand, Abflachung der Hufsohle sowie röntgenologische Veränderungen des Hufbeins (Rotation, Absenkung, Osteopenie oder Osteitis der Hufbeinspitze) den Hinweis auf subakute bis chronische Hufrehe liefern (JOHNSON *et al.* 2004). Bei Stuten sollten Zyklusstand und ggf. die Konzeptionsrate abgeklärt werden. SESSIONS *et al.* (2004) vermuten als Ursache für die häufige Infertilität von

EMS-Pferden eine durch die Hyperinsulinämie ausgelöste Störung in der ovariellen Follikelentwicklung und Gelbkörperphase.

2.2.2 Bestimmung der Insulinresistenz (IR)

Um bei labordiagnostischen Untersuchungen den Einfluß der Fütterung ausschließen zu können, sollte die Probenentnahme nach einer mindestens sechsstündigen Nüchterungsphase erfolgen, idealerweise zwischen 8-10 Uhr am Morgen (zitiert nach FRANK *et al.* 2010); weiterhin sollte Streß als Einflußfaktor vermieden werden, weshalb darauf zu achten ist, dass die beprobten Pferde frei von akuten, schmerzhaften Hufrehschüben sind. Aufgrund des hyperglykämischen Effekts der Thiazinderivate sollte der Einsatz von alpha-2 -Agonisten zum Zwecke der Sedation während der Probennahmen vermieden werden (zitiert nach FRANK *et al.* 2010).

Messung der Basalen Glucosekonzentration Eine Hyperglykämie wird selten bei Pferden mit EMS festgestellt, da die Tiere im Zuge der IR eine noch kompensierend wirkende Insulinantwort entwickeln. Häufig liegen die Glucosewerte aber im oberen Grenzbereich (Referenzbereich für Glucose: 3,1-5,3 mmol/l). Im Falle einer persistierenden Hyperglykämie sollte differentialdiagnostisch ein Diabetes mellitus abgeklärt werden (zitiert nach FRANK *et al.* 2010).

Messung der Basalen Insulinaktivität Die Insulinaktivität beim fastenden Pferd liegt nach RALSTON *et al.* (2002) bei $< 5-20 \mu\text{U/ml}$. Eine Insulinaktivität von $> 20 \mu\text{U/ml}$ als Nüchternwert und von $> 30 \mu\text{U/ml}$ bei Heufütterung sprechen nach DURHAM *et al.* (2009) für das Vorliegen einer IR. KRONFELD *et al.* (2005) bemerkten, dass bei Pferden im späten Stadium einer IR eine inadäquate Kompensation des Pankreas vorliegen kann, so dass keine Hyperinsulinämie diagnostiziert wird. Wenn bisher auch noch keine definitiven Referenzwerte für das Pferd festgelegt wurden, so kann doch eine Serum-Insulinaktivität von $20 \mu\text{U/ml}$ als der obere Grenzwert bei gesunden Pferden und Ponys angenommen werden (zitiert nach FRANK *et al.* 2010).

Bestimmung von Proxies Die Effizienz der Messung der basalen Insulin- und Glucosekonzentrationen als alleiniges diagnostisches Mittel wird angezweifelt, da beim Pferd starke individuelle Schwankungen in relativ kurzen Zeitspannen existieren (zitiert nach TREIBER *et al.* 2005, 2006) und infolge der pankreatischen Kompensationsmechanismen häufig keine Anzeichen eines gestörten Glucosemetabolismus festgestellt werden. In der Humanmedizin

hat sich die Kalkulation von "Proxies" aus der basalen Glucose- und Insulinkonzentration etabliert, zur Bestimmung von Insulinsensitivität, IR und pankreatischer β -Zellantwort (siehe Tabelle 1). Es handelt sich um standardisierte Meßgrößen, die ohne großen Aufwand in der Durchführung eine Aussage über den (chronischen) Zustand der Insulinsensitivität liefern. TREIBER *et al.* (2005) führten eine Studie an 46 Pferden durch, in der sie die Anwendung zweier Proxies (RISQI und MIRG) untersuchten und mit den Variablen des Minimalmodells verglichen. Die Resultate wurden statistisch überprüft auf Sensitivität, Spezifität und Äquivalenz der Ergebnisse. Es ergab sich eine lineare Beziehung zwischen jedem Proxy und seinem Minimalmodellparameter, mit einzelnen individuellen Unterschieden in Abhängigkeit zu Pferd und Probe. Nach TREIBER *et al.* (2005) ist der Gebrauch der basalen Proxies insbesondere dann geeignet, wenn eine große Probenanzahl (z.B. in sehr großen Testpopulationen) gewonnen werden soll und die zeitlichen Umstände aufwendige Testmethoden wie Clamp-Techniken oder Minimalmodellanalytik ausschließen.

Clamp-Techniken Die Clamp-Technik wurde von DE FRONZO *et al.* (1979) entwickelt und gilt als Goldstandard in der diagnostischen Auswertung pharmakodynamischer Studien in der Diabetes-Forschung (zitiert nach HOMPESCH und RAVE, 2008). Bei der Methodik der Euglykämischen-Hyperinsulinämischen Clamp (EHC) wird unter Aufrechterhaltung eines konstanten Zustandes der Hyperinsulinämie die Infusionsrate an Glucose gemessen, die benötigt wird um einen stabilen Glucosespiegel (Euglykämie) zu erhalten. Unter diesen Bedingungen entspricht die verabreichte Infusionsmenge der Glucoseaufnahme des verstoffwechselnden Gewebes und ist somit ein verlässlicher Index für die Insulinsensitivität des Gewebes gegenüber exogenem Insulin. Von POWELL *et al.* (2002) wurden die Clamp-Techniken auch für das Pferd beschrieben. RIJNEN und VAN DER KOLK (2003) untersuchten die Anwendung der EHC nach ELMAHDI *et al.* (1998) an gesunden Pferden und Ponys mit dem Ziel der Referenzwerterstellung und stellten eine geringere Insulinsensitivität der Ponys im Vergleich zu den untersuchten Warmblütern fest.

Dynamische Testmethoden Dynamische Testmethoden bieten die Möglichkeit, über kontinuierliche Messungen eine Verlaufskontrolle der Insulinaktivität und der Glucosekonzentration zu erhalten. Der orale und intravenöse Glucose- oder Stärketoleranztest dient der Steigerung des Glucosespiegels und infolgedessen auch der Insulinaktivität. Neben der Bestimmung der Höhe und Weite der resultierenden Glucose- und Insulinkurve erlaubt die Flächenberechnung unter der Kurve für Insulin die beste und genaueste Methode zur Auswertung der Glucosetoleranz (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Der kombinierte Glucose-Insulintests (CGITT = combined glucose-insulin tolerance test) wurde von EILER *et al.* (2005) entwi-

Tabelle 1: Verschiedene Proxies, ihre Akronyme und Kalkulationsformeln

Proxy für	Testname	Acronym	Formel
IR	Nüchtern-Insulin-Homöostase Modell zur Bestimmung der IR	HOMA-IR	$\frac{\text{N.-Insulin} * \text{N.-Glucose}}{22,5}$
Insulinsensitivität	Quantitativer Insulinsensitivitätstest-Index	QUICKI	$\frac{1}{\log(\text{N.-Ins}) + \log(\text{N.-Glu})}$
	Verhältnis Nüchtern-Glucose zu Nüchtern-Insulin	FGIR	$\frac{\text{N.-Glucose}}{\text{N.-Insulin}}$
	Reziprokes inverses Quadrat von Insulin	RISQI	$\frac{1}{\text{Insulin}^{-0,5}}$
Pankreatische β -Zell-Funktion	Homeostase-Modell zur quantit. Einschätzung d. β -Zellfunktion	HOMA-B %	$\frac{20 * \text{N.-Insulin}}{\text{N.-Glucose} - 3,5}$
	modifiziertes Verhältnis von Insulin zu Glucose	MIRG	$\frac{800 - 0,3 * (\text{Ins} - 50)^2}{\text{Glu} - 30}$
	Verhältnis Nüchtern-Insulin zu Nüchtern-Glucose	Verhältnis Ins:Glu	$\frac{\text{N.-Insulin}}{\text{N.-Glucose}}$

N. = Nüchtern , Ins = Insulin, Glu = Glucose

ckelt und beschreibt die insulinämische und glykämische Antwort nach exogener Zufuhr von Glucose und kurz darauffolgendem Insulinbolus. Der heute etablierte **Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIGTT)** nach TOTH *et al.* (2009) ist für das Pferd validiert. Durch Senkung der Glucosedosis von 300 mg/kg auf 100 mg/kg KM konnte eine deutliche Reduktion der Harnglucoseausscheidung erzielt werden. Zur Erhaltung optimaler Testergebnisse für die Minimalmodellanalyse wird daher eine Verabreichung von 100 mg/kg KM Glucose i.v. empfohlen, der zwanzig Minuten später ein Bolus schnellwirksamen Insulins (20 mU/kg KM i.v.) folgt.

Mit der Anwendung des **Minimalmodells** (nach BERGMAN *et al.* 1979; modifiziert nach BOSTON *et al.* 2003) auf die Daten des FSIGTT entwickelte sich eine Methodik zur quantitativen Darstellung und Auswertung der Insulinsensitivität, deren Durchführung weniger auf-

wendig und invasiv ist als die der Clamp-Technik. Anwendung beim Pferd fanden FSIGTT und Minimalmodell bei HOFFMANN *et al.* (2003), die Erfahrungswerte aus der Humanmedizin aufs Pferd übertrugen. PRATT *et al.* (2006) konnten in einer Studie eine geringere Wiederholgenauigkeit in den Testergebnissen des FSIGTT gegenüber denen der Clamp-Technik feststellen. Dennoch handelt es sich beim FSIGTT um eine Testmethode, die eine Fülle wesentlicher Informationen liefert: neben der Insulinsensitivität (SI) auch Meßgrößen der pankreatischen Funktion, wie die Glucoseeffektivität (Sg) und die Akute Insulinantwort auf Glucose (acute insulin response to glucose = AIRg) (zitiert nach TREIBER *et al.* 2005). BERGMAN *et al.* (1979, 1997) beschreiben das Minimalmodell als ein mathematisches Modell, das den Glucosestoffwechsel einteilt in die Glucoseeffektivität (oder Fähigkeit der Glucose ihre Speicherung unabhängig von der Insulinwirkung zu regulieren) und die Insulinsensitivität (oder Fähigkeit des Insulins die Glucoseaufnahme ins Gewebe zu bewirken). TREIBER *et al.* (2005) zufolge basiert das Minimalmodell auf dem physiologischen Glucose- und Insulinsystem und wurde bereits extensiv angewandt, sowohl in der Humanmedizin, als auch beim Rind (STANLEY *et al.* 2002), Schaf (WILLIAMS *et al.* 2002), Miniaturschwein (BREHME 1996) und Pferd (HOFFMAN *et al.* 2003).

Tabelle 2: Kenngrößen des Minimalmodells und ihre Formulatur nach BERGMANN (1997), modifiziert nach BOSTON (2003)

Kenngröße	Akronym	Formel	Kalkulationsparameter
Glucoseeffektivität	Sg	$G'(t) = - (X + Sg) * (Sg * Gb)$	$G'(t)$ = Rate der Glucoseclearance im Plasma (min^{-1}), X = Insulinaktivität, $G(t)$ = Plasmaglucose (mg/dl) zur Zeit t, Gb = basale Plasmaglucose (mg/dl), aufrechterhalten durch die hepatische Produktion
Insulinsensitivität	SI	$SI = \frac{p3}{p2}$	p3 = Rate des Insulineintritts in das Interstitium (min^{-1}), p2 = Rückgang der Insulinaktivität nach Clearance aus dem peripheren Gewebes (min^{-1})
Akute insulinämische Antwort auf Glucose	AIRg	$AIRg = \int [I(t) - Ib] * dt$	$I(t)$ = Insulinaktivität zur Zeit t, Ib = basale Insulinaktivität
Dispositions-Index	DI	$DI = AIRg * Si$	s.o.

2.3 Auswirkungen des EMS

2.3.1 Adipositas

Adipositas ist definiert als ein überschüssiger Körperfettgehalt, der sich beeinträchtigend auf die gesundheitlichen und körperlichen Funktionen auswirkt (zitiert nach ANON *et al.* 1985). Beim EMS stellt sich eine lokalisierte oder generalisierte Fettleibigkeit ein, die mit der Ausprägung spezieller Fettdepots im typischen Verteilungsmuster einhergeht. Weißem Fettgewebe wird nicht länger nur die Funktion als Energiespeicher zugeschrieben, sondern als ein eigenständiges endokrines Organ besitzt es durch Produktion der sogenannten Adipokine eine hormonelle Aktivität (zitiert nach RASOULI und KERN 2008). Adipokine werden von Adipozyten und den das Fettgewebe infiltrierenden Makrophagen sezerniert. Zu den Adipokinen gehören beispielweise: Leptin, Resistin, Adiponektin, Visfatin, Apelin sowie die proinflammation-

torischen Zytokine Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin 1 (IL 1), Interleukin 6 (IL 6) und das macrophage chemoattractant protein 1 (MCP-1). Zu dem heutigen Zeitpunkt wird TNF α als der wichtigste Vertreter der proinflammatorischen Zytokine angesehen (zitiert nach FULOP *et al.* 2006). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass durch die Zunahme an weißem Fettgewebe ein Zustand chronischer Entzündung herbeigeführt wird, der nach SUMMERS (2006) mit der erhöhten Makrophageninfiltration und einer gesteigerten Adipokinsynthese in Verbindung steht. Kommt es infolge einer Überschreitung der Speicherkapazität des Fettgewebes zur Fettakkumulation in den peripheren Geweben, tritt ein weiterer begünstigender Umstand ein, der einen Zusammenhang herstellt zwischen Fettleibigkeit und Insulinresistenz. Das Fett lagert sich in anderen Organsystemen ein, wie beispielsweise in Skelettmuskulatur, Leber und Pankreas, wodurch es zu einer Beeinträchtigung des Insulinsignalweges kommen kann (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). HOTAMISIGIL *et al.* (1994) erforschten im humanen Fettgewebe den Zusammenhang zwischen Adipositas, Insulinresistenz und der Expression von TNF α . Es zeigte sich, dass die Expression von TNF α -mRNA im Fettgewebe übergewichtiger Personen signifikant höher ausfällt als bei Normalgewichtigen. Dieses Ergebnis war von einem Anstieg der TNF α -Proteinproduktion im adipösen Individuum begleitet. Zusätzlich wurde eine enge Korrelation zwischen der TNF α -Expression im Fettgewebe und einer Hyperinsulinämie (als indirekte Messung der IR) verzeichnet. Infolge einer Körpergewichtsreduktion zeigte sich neben einer sinkenden TNF α -Expression auch eine Verbesserung der Insulinresistenz. Spätere Studien am Menschen von KERN *et al.* (2001), YOU *et al.* (2005) sowie RASOULI und KERN (2008) konnten die Korrelation zwischen Insulinresistenz und einer erhöhten TNF α -Expression bestätigen.

VICK *et al.* (2007) untersuchten den Zusammenhang von Adipositas, der Wirkung proinflammatorischer Zytokine und einer herabgesetzten Insulinsensitivität beim Pferd. Es zeigte sich im Ergebnis eine positive Korrelation zwischen steigender Fettleibigkeit und einer erhöhten Konzentration an TNF α -Protein, bei einer negativen Korrelation zur Insulinsensitivität. Mit einer Zunahme des BCS und des prozentualen Körperfettgehaltes, kam es zu einem Anstieg der Konzentration an TNF α -Protein und IL 1, womit eine Abnahme der Insulinsensitivität assoziiert war.

2.3.2 Insulinresistenz

Der Begriff Insulinresistenz (IR) beschreibt einen Zustand, in welchem eine normale Aktivität von Insulin im Blut eine verminderte biologische Reaktion hervorruft (zitiert nach KAHN, 1978), was sich in einer herabgesetzten Glucoseaufnahme in den insulinabhängigen Geweben (Leber, Muskel, Fettgewebe) manifestiert. Nach Meinung des Autors sei die Ur-

sache hierfür an drei verschiedenen Lokalisationen zu suchen: Vor dem "Wirkort" Rezeptor, am Rezeptor selbst, nach der Wirkung am Rezeptor. Im physiologischen Zustand bewirkt Insulin durch Bindung am Rezeptor die Aktivierung der Insulinrezeptorthyrosinkinase, wodurch eine Reaktionskaskade abläuft, deren weitere Folge eine Aktivierung des PI3-Kinase- und MAP-Kinase-Signalweges ist. Der PI3-Kinase-Signalweg führt zur Translokation eines Glucosetransportproteins in die Zellmembran (in Muskulatur und Fettgewebe: GLUT4) und bewirkt damit eine Stimulierung der Glycogen- und Proteinsynthese sowie antilipolytische Effekte. Der MAP-Kinase-Signalweg löst mitogene Effekte aus. Durch den bei der IR beeinträchtigten PI3-Kinase-Signalweg sinkt die Glucoseaufnahme in den insulinabhängigen Geweben, von denen insbesondere die Muskulatur und das Fettgewebe betroffen sind (zitiert nach WILCOX 2005, zitiert nach KASHYAP und DE FRONZO 2007). SUMMERS (2006) führt zwei Theorien auf, die einen Bezug zwischen IR und Fettleibigkeit herstellen. Die eine betrifft die Fettakkumulation in den peripheren Geweben, die infolge einer Überschreitung der Speicherkapazität des Fettgewebes entsteht. Das Fett lagert sich in anderen Organsystemen ein, wie beispielsweise in Skelettmuskulatur, Leber und Pankreas, wodurch es zu einer Beeinträchtigung des Insulinsignalweges kommen kann (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Die zweite Theorie besteht in der Annahme, dass es durch eine Zunahme an Fettgewebe auch zu einer Erhöhung der Zytokinproduktion der Adipozyten sowie zu einer verstärkten Makrophageninfiltration des Fettgewebes kommt. Zudem stellten SUAGEE *et al.* (2011) fest, dass die Induktion einer Hyperinsulinämie bei gesunden Pferden in einer reduzierten GLUT4 und GLUT1-Expression im Fettgewebe resultiert, sowie in einer erhöhten Expression von GLUT1-Protein in der Muskulatur, bei einer Erniedrigung der GLUT4-Proteinmenge. Die dadurch herabgesetzte insulinstimulierte Glucoseverteilung fördert nach Meinung der Autoren möglicherweise einen insulinresistenten Zustand. Nach KRONFELD *et al.* (2005) bewirken eine reduzierte Insulinsensitivität und dadurch bedingte Hyperglykämie initial eine kompensatorische Reaktion, die sich bemerkbar macht in einer erhöhten Insulinfreisetzung durch die pankreatischen β -Zellen oder einem Anstieg der glucosevermittelten Glucoseaufnahme ins Gewebe. Eine nichtkompensierte IR liegt vor, wenn die β -Zellen nicht mehr in der Lage sind einer Hyperglykämie entgegenzuwirken. Im Unterschied zum Menschen kommt beim Pferd eine Erschöpfung der Inselzellen des Pankreas selten vor (zitiert nach JOHNSON *et al.* 2004), wodurch anhaltend weiter Insulin produziert wird, ohne damit dessen Effektivität steigern zu können (REEVES *et al.* 2001; MC GOWAN *et al.* 2004). Nach ASPLIN *et al.* (2007) können beim Pferd Insulinaktivitäten erreicht werden, die bis zu 100-fach über dem Basalwert liegen.

Adipositas beim Pferd und Pony wird in der Literatur vielfach mit einer reduzierten Insulinsensitivität in Zusammenhang gebracht. HOFFMAN *et al.* (2003) stellten bei fettleibigen Pferden eine ungefähr 80% niedrigere Insulinsensitivität fest als bei normalgewichtigen. Durch

einen Körpermasseverlust von 1% pro Woche konnte die Insulinsensitivität adipöser Shetlandponys hingegen signifikant verbessert werden, wie eine Studie von VAN WEYENBERG *et al.* (2008) belegte. Dabei wurde der Körpermasseverlust ausschließlich durch Energierestriktion erzielt, initial auf 70% des Erhaltungsbedarfs, im weiteren Verlauf der Studie auf 50% und 35% des Erhaltungsbedarfs, um konstante Körpermasseverluste zu erhalten. Im Ergebnis zeigte sich analog zu einem Körpermasseverlust von 18,2% eine signifikante Erniedrigung der Insulin- und Glucosefläche.

2.3.3 Hufrehe

JOHNSON *et al.* (2004) definieren den Begriff der "endokrinopathischen Hufrehe" als eine Form der Laminitis, die durch hormonelle Faktoren ausgelöst wird. Der Pathogenese liegen vermutlich drei Mechanismen zugrunde, die im Zusammenhang mit einer IR stehen: Eine gestörte Glucoseaufnahme in die Zelle, Effekte von Insulin auf das Gefäßsystem und die proinflammatorische Wirkung von Insulin (zitiert nach MC GOWAN, 2008). TREIBER *et al.* (2005) konnten anhand eines intravenösen Glucosetoleranztestes einen Zusammenhang zwischen einer bestehenden IR und dem Auftreten von Hufrehe nachweisen. Ponys, welche an Hufrehe erkrankt waren, zeigten eine deutlich reduzierte Insulinsensitivität und reagierten mit einer stärkeren Insulinantwort auf die intravenöse Verabreichung von Glucose. Auch die Basalaktivität von Insulin lag bei klinisch gesunden Ponys in einem deutlich niedrigeren Bereich als bei den Ponys, die an Hufrehe erkrankt waren (zitiert nach TREIBER *et al.* 2005 d). In einer Studie von ASPLIN *et al.* (2007) zeigte sich, dass durch Induktion einer Hyperinsulinämie bei gesunden Ponys eine histopathologisch nachweisbare Hufrehe auslösbar ist. Somit liegt die Vermutung nahe, dass Insulin eine zentrale Rolle in der Entstehung der Hufrehe spielt und als der entscheidende systemische Auslöser anzusehen ist (zitiert nach MC GOWAN, 2007), was sich unter anderem durch die vasoregulatorische Funktion des Insulins erklären läßt (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass es bei einer IR zu einer selektiven Hemmung des Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Signalweges kommen kann, woraus eine verminderte Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) aus den Endothelzellen resultiert (MUNYAPPA *et al.* 2007). Während NO in seiner Funktion als Vasodilatator gehemmt ist, ist der Mitogen-aktivierte-Proteinkinase (MAPK)-Signalweg ungestört oder durch eine kompensatorische Hyperinsulinämie sogar überstimuliert. Es resultiert eine vermehrte Freisetzung von Endothelin 1 (ET1), welches eine Vasokonstriktion bewirkt (MUNYAPPA *et al.* 2007; CUSI *et al.* 2000). Über diesen Mechanismus läßt sich auch die Vasokonstriktion beim insulinresistenten Tier erklären sowie der Zusammenhang von IR und Laminitis (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Der von ASPLIN *et al.* (2007) durch eine 72-stündige Insulingabe hervorgerufenen Hufrehe wird folgender Pathomechanismus zugrun-

degelegt: 1) Die steigende Insulinaktivität erhöht den vaskulären Blutfluß und die dadurch vermittelte Glucosezufuhr, woraus eine glucotoxische Endotheliopathie resultieren kann (zitiert nach JOHNSON *et al.* 2004, ASPLIN *et al.* 2007). 2) Eine durch Insulin vermittelte gesteigerte Endothelin-1- Expression führt zur digitalen Vasokonstriktion mit den Folgen einer anschließenden lamellären Hypoperfusion und Hypoxie (zitiert nach ASPLIN *et al.* 2007). 3) Durch die hämodynamischen Veränderungen kommt es zu einer gesteigerten Expression von Matrix Metalloproteinasen (MMP) (zitiert nach ASPLIN *et al.* 2007), deren chemische Aktivierung eine Zerstörung verankernder Filamente zwischen Epidermis und Dermis bewirkt (zitiert nach FRENCH and POLLITT 2004).

2.4 Therapieansätze EMS

2.4.1 Medikamentöse Therapie

Bei **Metformin** handelt es sich um ein Biguanid aus der Gruppe der "Insulin-Sensitizer". Seine Wirkung beruht auf der positiven Verstärkung der Insulinaktivität am Rezeptor durch eine Aktivierung der AMP-abhängigen Phosphokinase in der Leber (ZHOU *et al.* 2001). Darüber werden Glucoseaufnahme und -metabolisierung gesteigert sowie Lipo- und Glucoseogenese vermindert. Die Bioverfügbarkeit von Metformin stellte sich beim Pferd als sehr gering heraus (HUSTACE *et al.* 2009, TINWORTH *et al.* 2010). DURHAM *et al.* (2008) verzeichnete positive Effekte auf Insulinsensitivität und β -Zellantwort insulinresistenter Pferde und Ponys durch die perorale Gabe von Metformin (15 mg/kg KM zweimal täglich). VICK *et al.* (2003) konnten nach Metforminverabreichung eine Verbesserung der Insulinsensitivität insulinresistenter, übergewichtiger Stuten nachweisen. In einer Folgestudie führte der Einsatz von Metformin (3 g/d) über einen Zeitraum von 30 Tagen zu einer deutlichen Verminderung der Merkmale einer IR, wobei dieses Ergebnis nicht über eine verlängerte Zeitspanne von 60 Tagen abgesichert werden konnte (VICK *et al.* 2007).

Durch den Einsatz von **Levothyroxin**, dem synthetischen Schilddrüsenhormon Thyroxin (T₄) kann über eine Steigerung der Stoffwechselrate die Gewichtsabnahme unterstützt werden und die Insulinsensitivität nachweislich verbessert werden. Das belegen Studien von FRANK *et al.* (2005, 2008), die die Effekte von Levothyroxin Natrium auf die Glucosedynamik beim gesunden Pferd untersuchen. Die Dosis für Pferde und Ponys über 350 kg KM beträgt 48 mg/Tag über eine Behandlungsdauer von 3-6 Monaten, unterstützend zur restriktiven Fütterung und Bewegungsprogramm. Ponys sollten nur die halbe Dosis (entsprechend 24 mg/Tag) erhalten. Obwohl sich nach Aussage des Autors die gemessenen Serum-T₄-Werte der behandelten Pferde häufig in supraphysiologischen Bereichen bewegten (zwischen 40-100 ng/ml), zeigte keines der Pferde unter der Behandlung klinische Symptome eines Hyperthyreoidismus

(zitiert nach FRANK *et al.* 2005, 2008). Nach Erreichen des idealen Körpergewichts wird empfohlen, die Levothyroxinmenge für zwei Wochen auf die Hälfte der Dosis zu reduzieren und daraufhin noch einmal die Hälfte davon für zwei weitere Wochen zu verabreichen bis zum Absetzen (FRANK *et al.* 2010).

2.4.2 Energierestriktion in Kombination mit Bewegung

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von EMS-Pferden ist ein verändertes Fütterungsmanagement. Das umfaßt nicht nur eine quantitative Beschränkung der Futtermenge, sondern auch die Beachtung der Auswahl der Futtermittel. Eine Ration für EMS-Pferde sollte einen niedrigen Gehalt an verdaulicher Energie (DE) sowie an löslichen Kohlenhydraten (NSC) enthalten, um die glykämische und insulinämische Antwort nach der Fütterung möglichst gering zu halten (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Die Autoren empfehlen eine reine Heudiät, mit Mineralstoff- und Vitaminergänzung und Verzicht auf Weidegang - oder zumindest eine Limitierung desselben -, da die Grasaufnahme nicht quantifizierbar ist im Hinblick auf die Energieaufnahme und zudem ein erhöhtes Hufreherisiko darstellt. Die Heuauswahl sollte sich nach dem Gehalt an NSC richten (zitiert nach FRANK *et al.* 2010). Nach COTTRELL *et al.* (2005) sollte der Gehalt an NSC idealerweise weniger als 10% der Trockenmasse betragen. Bei höheren Gehalten empfiehlt der Autor das Wässern des Heus über 60 Minuten, was eine Reduktion des NSC-Anteils bewirkt. Bei der Fütterung von EMS-Pferden empfehlen FRANK *et al.* (2010) die tägliche Gabe von 1,0-1,5 kg Heu/100 kg KM, gemessen am idealen Körpergewicht.

Beim Menschen gilt bei Diätprogrammen die generelle Empfehlung zur Bewegungsleistung, um eine Erhaltung der Muskelmasse zu gewährleisten (ROSS 2000). Auch beim Pferd finden entsprechende Trainingsprogramme Anwendung, die sowohl einer Erhöhung des Energieverbrauches dienen, als auch den Aspekt der Muskelerhaltung berücksichtigen (zitiert nach DUGDALE *et al.* 2010). Durch ein Bewegungsprogramm, das eine regelmäßige moderate Bewegungsleistung vorsieht, kann in Verbindung mit Gewichtsverlust die Insulinsensitivität adipöser und insulinresistenter Patienten verbessert werden. Das belegen nicht nur Studien aus der Humanmedizin (HOUMARD *et al.* 2004, BAJPEYI *et al.* 2009), sondern auch aus dem Pferdebereich. Es wird vermutet, dass körperliche Bewegung die Insulinsensitivität über drei Mechanismen verbessert: 1) Durch Reduktion des Glycogengehalts in Muskulatur und Leber; 2) die Steigerung der Insulinbindung an seinen Rezeptor; 3) eine gesteigerte Glucoseaufnahme durch die Glucosetransporter in der Muskelzelle (STERNLICHT *et al.* 1989, POWELL *et al.* 1992). FREESTONE *et al.* (1992) führten eine Studie an 10 hyperinsulinämischen Ponys durch, die eine rationierte Diät über 12 Wochen erhielten und in eine

Trainingsgruppe (N=5) und eine Kontrollgruppe (ohne Training, N=5) eingeteilt waren. Bei der Bestimmung der Insulin- und Glucoseantwort im oralen Glucosetoleranztest (OGTT) zeigte sich bereits nach zwei Wochen Training ein signifikanter Abfall des Insulinpeaks und eine Verkleinerung der Insulin- und Glucosefläche. Nach weiteren zwei Wochen zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen beiden Gruppen, obgleich es bei allen Ponys zum Körpermasseverlust und einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität kam. Der positive Effekt auf die Insulinsensitivität in der trainierten Gruppe ließ sich auch während der folgenden 6-wöchigen Ruhephase nachweisen. POWELL *et al.* (2002) berichten aus ihrer Studie, dass 7 aufeinanderfolgende Tage leichtes Training (15 min/Tag leichter Trab) bereits eine bis zu 60%ige Steigerung der Insulinsensitivität adipöser Stuten bewirkt. MC CUTCHEON *et al.* (2002) konnten belegen, dass ein 6-wöchiges Training einen signifikanten Anstieg an GLUT-4-Protein - dem Haupttransportprotein für Glucose im Skelettmuskel - bewirkt. Die Verbindung zwischen Insulinsensitivität und Glucosetransport im Skelettmuskel schaffen STEWART-HUNT *et al.* (2006) mit ihrem Nachweis, dass ein 7-tägiges Ausdauertraining eine Steigerung der Insulinsensitivität in allen Körpergeweben bewirkt sowie zu einem Anstieg des GLUT-4-Proteingehalts und einer gesteigerten Aktivität der Hexokinase und Glycogensynthese führt, welche Schlüsselenzyme in der Regulation der Glucosespeicher sind. Aufgrund dieser Tatsache fällt auch unter Fütterung eines hohen NSC-Gehaltes, der prinzipiell eine IR begünstigt, die SI gearbeiteter Pferde signifikant höher aus, als während der vorangegangenen Ruhephase (zitiert nach PRATT *et al.* 2006, STEWART-HUNT *et al.* 2010). In den Versuchen der beiden zuletzt zitierten Autoren erfolgte nach einer Startperiode mit einheitlicher Fütterung (Phase 1) die Adaptation an eine NSC-reiche bzw. NSC-arme Fütterung (Phase 2) für einen Zeitraum von 6 Wochen. Anschließend fand unter selbiger Diät für weitere 7 Wochen ein Bewegungsprogramm (Phase 3) statt. Dabei setzte sich das Training aus Bewegung in der Führmaschine (2 mal/Woche, 15-20 min bei 4 m/s) und Bewegung auf dem Laufband (3 mal/Woche 16 min Trab in über die Wochen ansteigender Intensität mit 35%, 50%, 75% VO_{2peak}) zusammen. Dagegen zeigte sich in einer Studie von CARTER *et al.* (2010), dass ein moderates Trainingsprogramm alleine, d.h. ohne eine Energierestriktion unterhalb des Erhaltungsbedarfs, nicht ausreichend ist, um die Insulinsensitivität insulinresistenter, adipöser Pferde zu verbessern. In dieser Studie absolvierten 8 von 12 Araberwallachen ein Trainingsprogramm mit steigender Intensität (Woche 1-4: 4 x/Woche Führmaschine, je 10 min Schritt, 30 min Trab; Woche 5-8: zusätzlich 2x/Woche Laufbandtraining: 10 min Schritt, 10 min Trab, 20 min Galopp), während mit den restlichen vier Pferden kein Bewegungsprogramm durchgeführt wurde. Im Ergebnis zeigten die trainierten Pferde einen Körpermasseverlust von 2% je vier Wochen Trainingseinheit. Verglichen mit den Ausgangswerten, zeigte sich nach den ersten vier Trainingswochen ein Fettmasseverlust von 21% und nach weiteren 4 Wochen in

steigender Trainingsintensität ein Fettmasseverlust von 34%. Bezüglich der Insulinsensitivität (FSIGTT vor und zwei 48 h nach Beendigung des Trainings) ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den trainierten Pferden und der Kontrollgruppe feststellen. FRANK *et al.* (2010) empfehlen in Abhängigkeit vom Trainingszustand des Pferdes ein mindestens 3-5 tägliches Training in der Woche von jeweils 20-30 Minuten, mit der Tendenz zur Leistungssteigerung.

2.4.3 Futterergänzungen

Chrom Dem Spurenelement Chrom wird eine positive Wirkung auf die Insulinsensitivität zugeschrieben, die aus einer verstärkten Insulinbindung am Rezeptor, einer Erhöhung der Rezeptoranzahl und einer vermehrten Rezeptorphosphorylierung resultiert (FIRSHMAN und VALBERG, 2007). Beim Menschen konnten durch Chromsupplementierung positive Effekte bei Patienten in verschiedenen Stadien der Glucoseintoleranz verzeichnet werden (ANDERSON 1997). In einer Studie beim gesunden Pferd führte die Supplementierung einer Cr-L-Methionin-Verbindung zu einer 30-57%ig verminderten Insulinsekretion bei gleichbleibender Glucosekonzentration (RALSTON *et al.* 2002). Versuche an insulinresistenten Pferden konnten bisher keine eindeutigen Erfolge sichern. CARTMILL *et al.* (2003) untersuchten die Effekte einer Chrompropionatzulage von ca. 8 µg/kg KM über einen Versuchszeitraum von 30 Tagen auf mögliche Veränderungen der Insulinsensitivität bei Pferden mit Übergewicht, Hyperleptinämie, Hyperglycämie und Hyperinsulinämie. Nach Ende der Supplementierungsphase konnte keine Verbesserung der Insulinsensitivität bei den untersuchten Pferden verzeichnet werden. VERVUERT *et al.* (2006) erprobten den Einsatz von Chromhefen bei insulinresistenten Pferden und Ponys in einer placebokontrollierten Studie. Nach einer vierwöchigen Supplementierungsphase konnte bei den Tieren die eine Chromzulage erhielten eine deutlichere Reduktion der Insulinreaktion beobachtet werden als bei den Kontrolltieren, die nur eine Reduktionsdiät erfuhren.

Magnesium Magnesium unterstützt durch Beeinflussung der Thyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors und der Signalweiterleitung auf Postrezeptorebene wesentliche Parameter der glykämischen Kontrolle (BARBAGALLO *et al.* 2003, 2007; RESTLICH *et al.* 1990). Ein Mangel an Magnesium erhöht das Risiko eine IR bzw. einen Diabetes mellitus zu entwickeln, was durch zahlreiche epidemiologische Studien gezeigt werden konnte (CORICA *et al.* 2006, GUERRERO-ROMERO *et al.* 2008, KAO *et al.* 1999, LARSSON *et al.* 2007, LOPEZ-RIDAURA *et al.* 2004, SONG *et al.* 2004). Therapiestudien bei hypomagnesiämischen Diabetikern und Probanden mit IR belegen die Wirksamkeit einer oralen Mg-Substitution hinsicht-

lich einer Senkung des Nüchtern-Blutzuckers und einer Verbesserung der IR (GUERRERO-ROMERO *et al.* 2004, MOOREN *et al.* 2011, RODRIGUEZ-MORAN *et al.* 2003). CHAME-ROY *et al.* (2011) untersuchten die Effekte einer Magnesium- und Chromsupplementierung auf die SI adipöser Pferde mit Hufrehe, konnten aber in dieser Studie keine positiven Ergebnisse verzeichnen.

Zimt Der Zimtextrakt MHCP (Methylhydroxychalcone Polymer) wird verantwortlich gemacht für eine stimulierende Wirkung auf die Insulinaktivität (QUIN *et al.* 2003) und eine verbesserte Funktion der Insulinrezeptoren (IMPARL-RADOSEVICH *et al.* 1998, JARVILL-TAYLOR *et al.* 2001). Versuche am Diabetesmodell mit Ratten konnten zeigen, dass eine Verabreichung von MHCP die Senkung des Blutglucosespiegels und einen Abfall der Triglycerid- und Cholesterolkonzentration bewirkte (QUIN *et al.* 2003, KIM *et al.* 2006). Ähnliche Effekte konnten durch KHAN *et al.* (2003) und MANG *et al.* (2006) auch beim Menschen nachgewiesen werden. Trotz der positiven Effekte auf die Insulinsensitivität, die über die Zimtsupplementierung berichtet werden, mangelt es beim Pferd derzeit noch an wissenschaftlichen Ergebnissen in diesen Bereichen um aus den bisher durchgeführten Untersuchungen allgemeingültige Empfehlungen ableiten zu können (zitiert nach FRANK *et al.* (2010)). EARL *et al.* (2012) führten eine orale Zimtsupplementierung an 10 Stuten mit reduzierter Insulinsensitivität durch. In der placebokontrollierten Studie wurden keine signifikanten Effekte auf die Insulinaktivität und die Plasmaleptinkonzentration verzeichnet.

L-Carnitin Aus der Humanmedizin ist der Einsatz von **L-Carnitin** bekannt, neben Untersuchungen zur Leistungssteigerung im Sport existieren auch Arbeiten aus dem Bereich der Adipositas- und Diabetes-Forschung (siehe Kapitel 2.5.6). Erste Versuche beim Pferd zeigten erfolgsversprechende Ergebnisse bezüglich des Einsatzes von L-Carnitin. So führte eine orale L-Carnitinsupplementierung bei gesunden Ponys als Folge einer verbesserten Glucosetoleranz zu einem signifikanten Abfall der Glucose- und Insulinkonzentration im Blutplasma (VAN WEYENBERG *et al.* 2009). Klärungsbedarf besteht nun bezüglich der Effektivität des Einsatzes von L-Carnitin beim adipösen und insulinresistenten Pony.

2.5 L-Carnitin

2.5.1 Chemische Definition und biochemische Eigenschaften

L-Carnitin ist eine β -Hydroxy- η -Trimethyl-Aminobuttersäure, die in Form einer quarternären Ammoniumverbindung mit Zwitterionenstruktur vorliegt.

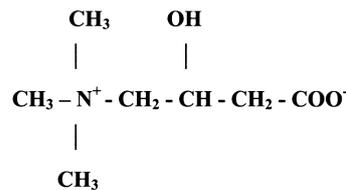


Abbildung 1: Strukturformel von L-Carnitin (β -Hydroxy- η -Trimethyl-Aminobuttersäure)

Mit seinen vier verschiedenen Liganden am C-Atom der Hydroxylgruppe handelt es sich bei Carnitin um eine optisch aktive Substanz. Es kommen die Isomere D- und L-Carnitin vor. Jedoch handelt es sich nur bei L-Carnitin um eine körpereigene, biologisch wirksame Form (zitiert nach CERETELLI und MARCONI 1990; MEIER *et al.* 1987). Durch die große Polarität seiner dissoziierten Gruppen und einem geringen Molekulargewicht von 161 zeichnet sich L-Carnitin durch eine gute Wasserlöslichkeit aus. In seiner Reinform liegt L-Carnitin als weißes, stark hygroskopisches Pulver vor (zitiert nach DI LISA *et al.* 1995).

2.5.2 Vorkommen

Ein hohes Vorkommen von L-Carnitin ist in Fleisch-, Fisch- und Milchprodukten zu finden, während pflanzliche Bestandteile wenig bis keinen Carnitingehalt aufweisen. Das Pferd als Pflanzenfresser ist somit auf endogene Biosynthese angewiesen. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über den L-Carnitingehalt in verschiedenen pflanzlichen und tierischen Futtermitteln.

2.5.3 Biosynthese

Beim Pferd ist die Leber der Hauptsyntheseort von L-Carnitin. Die Biosynthese erfolgt über mehrere Reaktionsschritte aus den beiden essentiellen Aminosäuren Lysin und Methionin. Hierbei liefert Lysin das Kohlenstoffgerüst, während Methionin als Methylgruppendonator fungiert (BREMER 1961, LINDSTEDT u. LINDSTEDT 1961). Als Co-Faktoren sind Ascorbat, Niacin, Pyridoxin (Vitamin B₆) und Fe⁺⁺ an der Reaktionskette beteiligt (NEUMANN 1996). Abbildung 2 veranschaulicht detailliert die Vorgänge der L-Carnitinbiosynthese.

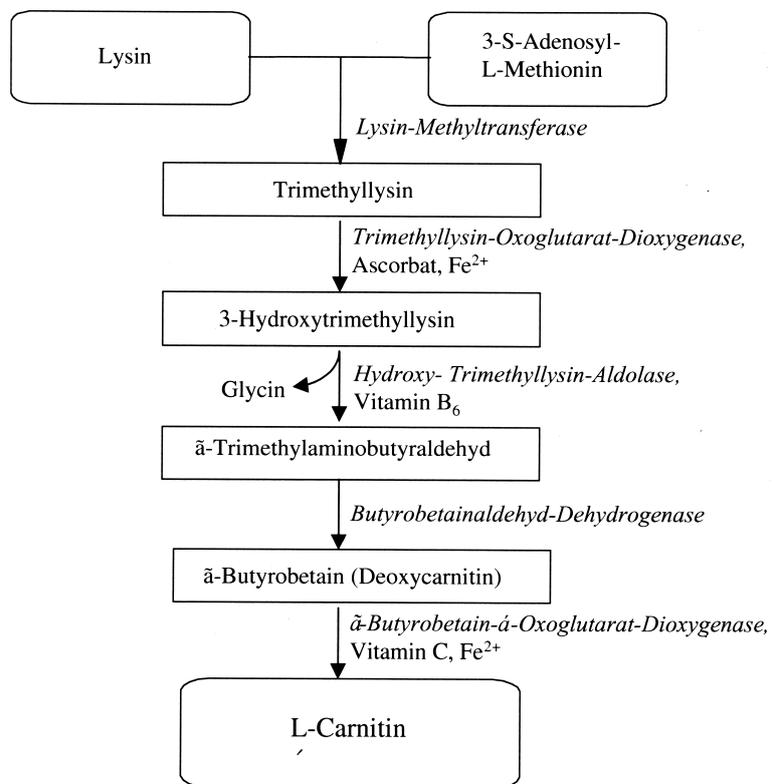


Abbildung 2: Biosynthese von L-Carnitin (entnommen CHROBOK 2000)

Tabelle 3: L-Carnitingehalte in Futtermitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft (mg/kg uS) nach HARMEYER *et al.* (1998)

Pflanzliche Produkte	L-Carnitingehalt	Tierische Produkte	L-Carnitingehalt
Winterweizen	3,1	Milchaustauscher	223-236
Maismehl	4,1	Fischmehl	61
Wintergerste	2,8	Molkepulver	430-920
Sojaextr.schrot	9,7	Schweinefleisch	353-733
Weizenkleie	7,4	Pferdefleisch	270-1250

2.5.4 Carnitinstoffwechsel

Absorption und Elimination Die Absorption oral aufgenommenen Carnitins - beim Pferd neben der körpereigenen Biosynthese nur ein geringer Anteil- erfolgt im Dünndarm (HARRIS *et al.* 1995 a,b). Über den Mechanismus der intestinalen Resorption beim Pferd liegen bisher keine Untersuchungen vor. Versuche an anderen Spezies zeigten, dass die Carnitinabsorption im Duodenum und proximalen Jejunum sowohl durch passive Diffusion, als auch durch einen aktiven Natrium-abhängigen Transport erfolgt (SCHAW *et al.* 1983, GUDJONSSON *et al.* 1985 a,b, LI *et al.* 1992). Im Ileum findet nur noch eine passive Diffusion statt (SCHAW *et al.* 1983). Auf dem Blutweg gelangt das resorbierte Carnitin zu den verschiedenen Organsystemen. Die Leber ist sowohl Synthese- als auch Speicherort für L-Carnitin. Zu einem geringen Anteil kann es über die Galle wieder in den Dünndarm gelangen und dort über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert werden (GUDJOHNSON *et al.* 1985 b). Während die Carnitinausscheidung über die Fäces beim Menschen mit weniger als 1 $\mu\text{mol}/\text{Tag}$ sehr gering ist (SCHEK 1994), ist der Hauptausscheidungsweg die renale Elimination (RUDMAN *et al.* 1977, MITCHEL 1978, BREMER 1983). L-Carnitin und Carnitinester sind in den Glomeruli frei filtrierbar. Freies Carnitin wird beim Menschen zu mehr als 98% rückresorbiert (ENGEL *et al.* 1981, LI *et al.* 1992). Bei steigenden Plasmakonzentrationen geht die tubuläre Resorption von L-Carnitin allerdings prozentual zurück (CARLIN *et al.* 1986, BIEBER 1988). Daher kommt es bei Carnitinzulagen zu einem Anstieg der renalen Elimination (BAKER *et al.* 1993). Nach BRASS (2000) überschreitet eine Konzentration von 60-100 μmol Carnitin/l beim Menschen das renale Reabsorptionsmaximum. FOSTER *et al.* (1988) testeten die orale Verabreichung steigender L-Carnitinmengen (Dosierung von 0, 10, 20, 40, 60 g/d). Fraktionen von 3,5 bis 7,5% der supplementierten Dosis wurden innerhalb der ersten 24 Stunden wieder im Urin eliminiert. Daraus wurde abgeleitet, dass die Absorptionsfähigkeit von oral supplementiertem L-Carnitin beim Pferd gering ist. In weiteren Versuchen von HARRIS *et al.* (1995 b) kam es bei oraler Verabreichung von 10 g L-Carnitin/d nur zu einem geringen Anstieg der

renalen Ausscheidung. Bis zu dieser Dosis schien die Nierenschwelle nicht überschritten worden zu sein. Bei einer intravenösen Applikation von 10 g Carnitin wurden 80-90% der Dosis renal eliminiert. In diesem Falle kam es zur Überschreitung der Nierenschwelle. Ab welcher Plasmakonzentration es beim Pferd zu einer erhöhten renalen Ausscheidung von L-Carnitin kommt ist derzeit noch nicht bekannt. Die relative Bioverfügbarkeit, die die Menge der am Wirkort verfügbaren Dosis beschreibt, wurde auf 7% geschätzt (HARRIS *et al.* 1995 b).

Carnitinstatus beim Pferd Beim Pferd liegt die Plasmakonzentration von L-Carnitin zwischen 15 und 55 $\mu\text{mol/l}$ (FOSTER *et al.* 1988, 1989; FOSTER und HARRIS 1989 a, 1992; LAMBERTZ 1999; CHROBOK 2000). Dabei liegen 70-80% des Gesamtcarnitins als freies Carnitin vor (FOSTER *et al.* 1988, HARRIS *et al.* 1995 a). Einigen Untersuchungen zufolge unterliegt der Plasmacarnitinspiegel beim Pferd einer circadianen Rhythmik (FOSTER *et al.* 1988, LAMBERTZ 1999). Demnach steigt die Konzentration des Gesamtcarnitins im Laufe des Tages an und erreicht am späten Nachmittag ihre Höchstwerte. Des Weiteren wiesen FOSTER und HARRIS (1989 a) beim Pferd eine Altersabhängigkeit des Carnitingehaltes im Plasma nach: Ein Vergleich der Plasmacarnitingehalte von Fohlen, Jährlingen und adulten Pferden zeigte, dass die Carnitinkonzentration der Jungpferde nur 50% der Konzentration der Adulten beträgt. Beim Pferd ist die bedarfsdeckende Eigensynthese erst ab einem Alter von drei Jahren gewährleistet. Die Plasmakonzentration und auch der Carnitingehalt in der Muskulatur steigen bis zum dritten Lebensjahr an (ZEYNER und HARMEYER, 1999).

Supplementierung von L-Carnitin Mit der Fragestellung, welche Dosierung bei einer oralen L-Carnitinsupplementierung beim Pferd sinnvoll ist, beschäftigten sich FOSTER und HARRIS (1989). Über einen Zeitraum von 50 Tagen wurde der Einsatz täglicher Dosen L-Carnitin von jeweils 15, 30 und 60 g/d getestet. Die orale Verabreichung erfolgte dabei verteilt auf drei Tagesdosen. Im Vergleich der drei verschiedenen hohen L-Carnitinzulagen zeigte sich, dass sich bei der Gabe von 30 g und 60 g/d nur geringfügig höhere Plasmacarnitinspiegel einstellten, als bei der Verabreichung von 15 g/d. Nach Meinung der Autoren ist somit eine niedrigere Dosis in häufigerem Dosierungsintervall empfehlenswert.

Tabelle 4: Übersicht über eine Auswahl verschiedener Carnitin-Studien am Pferd

Autor	Einsatzgebiete	Dosierung L-Carnitin	verzeichnete Effekte
VAN WEYENBERG <i>et al.</i> 2008	Einfluß auf Glucosestoffwechsel und Leptinproduktion	4 g/d über 16 Wochen	↓ Plasmaglucoese, ↓ Seruminulin, ↑ Serumleptin
NIEMEYER 2005	Einfluß auf Herzfrequenz und Laktatentwicklung	10 g/d über 12 Wochen	keine signifikanten Effekte
STRADAIOLI 2004	Einfluß auf Spermienmotilität beim Zuchthengst	20 g/d über 60 Tage	↑ Spermienmotilität, ↑ Carnitin im Spermienplasma, ↑ Pyruvat und Lactat im Spermienplasma, keine positiven Effekte bei Normospermie
RIVERO <i>et al.</i> 2002	Einfluß auf Leistungsparameter	10 g/d über 5 Wochen	nach 5 Wochen: ↑ Anteil Typ-II Fasern, ↑ Atrophie Typ-I Fasern, ↑ Kapillar/Faser-Verhältnis, ↑ intrafibrilläres Glykogengehalt)
CHROBOK 2000	Einfluß auf Leistungsparameter und Muskelcarnitingehalt	10 g/d über 5 Wochen	↓ Lactat, ↓ HF, ↓ Plasmaglucoese, ↓ FFS, ↔ Ruheglycogengehalt
ZEYNER und LENGWENAT 1997	Einfluß auf Leistungsparameter bei Rennpferden	5 g/d über 5 Wochen	in Ruhe: ↓ Lactat, nach Belastung ↑ TAG, Cholesterol, ↓ FFS, bei Kombination von 5 g L-Carnitin mit 300 g MCT/l: höchste Renngeschwindigkeit erreicht
FEHLEISEN 1997	Einfluß auf Leistungsparameter bei Sportpferden	5 g/d über 1 Woche	↔ Lactat, HTK, FFS, Pulsfrequenz

Fortsetzung auf nächster Seite ...

Tabelle 4 – Fortsetzung

Autor	Einsatzgebiete	Dosierung L-Carnitin	verzeichnete Effekte
HERFEN <i>et al.</i> 1997	Einfluß auf Spermienqualität beim Zuchthengst	12 g/d über 6 Monate	Spermienmotilität ↑
ACS <i>et al.</i> 1996	Einfluß auf Fohlenentwicklung	10 g/d über 78 Tage	↑ Glucose, Harnstoff im Blut, ↓ TAG, Steigerung der Körpergewichtszunahme bei geringerem Umsatz von DE und vRp
FALASCHINI und TROMBETTA 1994	Einfluß auf Leistungsparameter bei Trabern	1 bzw. 6 g/d über 20 Tage	in Ruhe: ↓ Beta-Hydroxybutyrat, nach Belastung: ↓ Lactat, ↑ FFS, ↑ Glucoseerholung im Plasma (bei 6 g/d)
IBEN <i>et al.</i> 1992	Einfluß auf einige Blut- und Leistungsparameter	5 g/d über 6 Monate	in Ruhe: ↑ Creatinin, nach Belastung: ↓ Lactatanstieg, ↓ Enzymaktivitäten(LDH, alpha-HBDH, ASAT, CK)
FOSTER und HARRIS 1989	Einfluß steigender Carnitindosen auf den Plasmacarnitingehalt	15, 30, 60 g/d über 50 Tage	über 15 g nur ggr. erhöhte Plasmaspiegel, ↔ Körpermassenentwicklung

↑ = steigend , ↓ = fallend, ↔ = gleichbleibend

2.5.5 L-Carnitin und seine Schlüsselfunktion

Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die Schlüsselrolle von Carnitin im Energiestoffwechsel entdeckt. CARTER *et al.* (1952) bemerkten während der Aufzucht von Mehlkäferlarven (*Tenebrio molitor*), dass bei diesen Organismen, die einen intensiven Fettstoffwechsel aufweisen, Carnitin einen essentiellen Nahrungsbestandteil bildet. FRAENKEL und FRIEDMAN (1957) konnten belegen, dass unter exogenem Carnitinmangel aufwachsende Mehlwurmlarven zur Energiebereitstellung nicht auf ihre körpereigenen Fettspeicher zurückgreifen konnten, sondern vielmehr an Verfettung starben. Etwa zur gleichen Zeit wurden auch Ergebnisse zur Bedeutung von Carnitin beim Säugetier bekannt. FRITZ *et al.* (1955) entdeckte, dass eine Zugabe von Carnitin zu Muskelextrakten die Oxidation von Palmitat stimulierte. Diese Beobachtung war grundlegend für die 1961 von BREHMER veröffentlichte Entdeckung zur Carrierfunktion von L-Carnitin für freie Fettsäuren ins Mitochondrium, dem Ort der β -Oxidation. FRIEDMAN und FRAENKEL (1955) wiesen noch eine weitere Funktion von L-Carnitin nach: die Coenzym-A-abhängige reversible Acetylierung von L-Carnitin, die essentiell für den Transfer aktivierter Fettsäuren ins Mitochondrium ist.

Durch seine Transportfunktion für Acylgruppen vom Cytosol in die Mitochondrienmatrix, ist L-Carnitin ein wesentlicher Initiator der β -Oxidation. Der Translokationsprozeß wird katalysiert durch drei carnitinabhängige Enzyme, die zusammen das Carnitin-Shuttle-System repräsentieren: Die Carnitin-Palmitoyltransferase 1 (CPT1) katalysiert die reversible Transesterifizierung von Acyl-CoA mit Carnitin. Das entstandene langkettige Acyl-Carnitin wird mittels der Carnitin-Acylcarnitintranslokase durch die innere Mitochondrienmembran geschleust, wo die auf der Matrixseite der Mitochondrienmembran gelegene Carnitin-Palmitoyltransferase 2 (CPT2) die Rückreaktion von Acyl-Carnitin zu Acyl-CoA und Carnitin katalysiert. Im Austausch gegen die eingeschleuste Acylgruppe kann mittels der Carnitinacetyltransferase (CRAT) ein Acetylrest auf das frei gewordene Carnitinmolekül übertragen und ins Cytosol transportiert werden (zitiert nach KERNER *et al.* 2000).

Neben Einführung der langkettigen Fettsäuren in den Zyklus der β -Oxidation, dessen Endprodukt Acetyl-CoA ist, nimmt Carnitin somit auch Einfluß auf das intramitochondriale Acetyl-CoA/CoA-Verhältnis. Auf diesem Weg spielt L-Carnitin auch eine wesentliche Rolle im Glucosemetabolismus, denn die Verhinderung der Akkumulation der Endprodukte der β -Oxidation wirkt wiederum einer Hemmung der Pyruvatdehydrogenase entgegen (zitiert nach NOLAND *et al.* 2009). Durch die erhöhte Verfügbarkeit an freiem Coenzym A werden die katabolen Stoffwechselvorgänge gefördert, Pyruvat kann weiter zu Acetyl-CoA umgesetzt werden, was eine Senkung des Lactatspiegels und die Steigerung des oxidativen Glucosestoffwechsels im Citratcyclus zur Folge hat (zitiert nach MINGRONE *et al.* 2004, POWER *et*

al. 2007). Innerhalb der Zelle fungiert L-Carnitin als Acetylpuffer: Das sich ansammelnde Acetyl-CoA wird abhängig von der Verfügbarkeit von freiem Coenzym A zu Acetylcarnitin umgewandelt und in der Folge aus der Zelle heraustransportiert. Durch diesen Mechanismus kann einer intrazellulären Akkumulation von Acetyl-CoA vorgebeugt werden (zitiert nach RINGEIS *et al.* 2012).

Des Weiteren wird eine L-Carnitin abhängige Steuerung der Genexpression von Schlüsselenzymen des oxidativen Energiestoffwechsels (CPT1, CPT2, CRAT) beschrieben (GODAROVA *et al.* 2005, KARLIC *et al.* 2003).

2.5.6 L-Carnitin und IR

Eine Insulinresistenz scheint u.U. mit einer mitochondrialen Dysfunktion verbunden zu sein (zitiert nach PETERSEN *et al.* 2003), woraus eine ineffiziente oxidative Phosphorylierung und letztlich eine ungenügende Oxidation von Fettsäuren resultiert. Die Folge sind oxidativer Stress und eine Akkumulation von Triacylglyceriden im Skelettmuskel, was eine Reduktion der Insulinsensitivität bewirkt (zitiert nach MANCO *et al.* 2004). Ursächlich kann diese mitochondriale Dysfunktion mit einer reduzierten Aktivität der Carnitin-Palmitoyltransferase (CPT) in Zusammenhang gebracht werden (zitiert nach MANCO *et al.* 2004). In vitro Studien zeigten, dass ein Mangel an L-Carnitin eine "Down-Regulation" der mRNA-Expression der Carnitin-Acyltransferasen (CPT-1A, CPT-2) und Carnitin-Acetyltransferase (CRAT) bewirkt. Durch eine exogene L-Carnitinzufuhr kann dieser "Down"-Regulation entgegengewirkt werden und die Genexpression um ein vielfaches gesteigert werden, wie es in der Studie von GODAROVA *et al.* (2005) belegt werden konnte. Seitdem die intrazelluläre Akkumulation von Acetyl-CoA in der Zelle im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Insulinresistenz diskutiert wird, hat die Rolle einer Carnitinsupplementierung in der Behandlungs- bzw. Präventionstrategie von IR und Diabetes mellitus Typ II an Bedeutung gewonnen (zitiert nach MINGORANCE *et al.* 2011). Untersuchungen beim Menschen mit Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus Typ II haben gezeigt, dass die Zulage von L-Carnitin den Glucose- und Fettstoffwechsel positiv beeinflussen kann. Nach MINGRONE *et al.* (2004) scheinen zwei Mechanismen dafür verantwortlich zu sein: Der erste ist die Regulation von Transportvorgängen von Acetyl- und Acylresten innerhalb der Zelle zur Gewährleistung der Energiebereitstellung, der zweite ist eine Steuerung der Genexpression der Schlüsselenzyme von Glykolyse und Gluconeogenese.

In einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erprobten MINGRONE *et al.* (1999) den L-Carnitineinsatz bei Diabetes Typ II- Patienten im Vergleich zu klinisch gesunden Menschen. Eine intravenöse L-Carnitinzufuhr führte zu einer signifikanten Steigerung der SI sowohl beim insulinresistenten, als auch beim gesunden Probanden. In der Diabetikergruppe kam es zu

einer signifikanten Steigerung der Glucoseoxidation bei einer Senkung des Plasmalaktatspiegels.

LIANG *et al.* (1998) untersuchten die Effekte einer L-Carnitinbehandlung auf den Lipidmetabolismus und Körperfettgehalt bei Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus. In der placebokontrollierten Studie erhielten 23 Patienten über 12 Wochen eine orale L-Carnitinergänzung (3 g/d). Im Ergebnis zeigten sich signifikante Effekte bezüglich einer Reduktion des Taillen-Hüftverhältnisses, des prozentualen Körperfettgehaltes sowie eine Erniedrigung der Triacylglyceride im Serum. In dieser Studie zeigten sich aber keine zusätzlichen positiven Effekte auf die Glucosetoleranz, wie die Bestimmung selektiver Parameter (Nüchtern-Glucosespiegel, HbA1c-Gehalt, Serum-Insulinspiegel und Konzentration des Serum-C-Peptid) ergab.

Dagegen kombinierten MOLFINO *et al.* (2010) die orale L-Carnitinzulage (4 g/2xd) mit der Durchführung einer hypokalorischen Diät. Bei den 16 Patienten war entweder ein Diabetes Typ II oder zumindestens ein dauerhaft erhöhter Nüchternglucosespiegel diagnostiziert worden. Nach zufälliger Einteilung in zwei Versuchsgruppen erstreckte sich die Testperiode über 10 Tage, in denen die Patienten zusätzlich zu einer hypokalorischen Diät entweder eine orale L-Carnitinzulage oder ein Placebo erhielten. Die Überprüfung der Insulinsensitivität erfolgte vor und nach der Supplementierungsphase mittels OGTT und HOMA-IR. Nach Versuchsende wurde in beiden Gruppen eine signifikant erniedrigte Reaktion im OGTT festgestellt, ohne signifikante Behandlungsunterschiede. Allerdings zeigte sich in der L-Carnitingruppe ein signifikanter Abfall des basalen Plasmainsulinspiegels im Vergleich zu den Ausgangswerten und analog dazu ein signifikant erniedrigtes Ergebnis des HOMA-IR. Diese deutliche Veränderung in der Insulinsensitivität wurden in der Placebogruppe nicht nachgewiesen.

In einer Studie von GONZALEZ-ORTIZ *et al.* (2008) wurde der Effekt einer oralen L-Carnitin-Supplementierung über eine Versuchszeit von 4 Wochen getestet. Sechs der 12 insulinresistenten Patienten (Diabetes Typ II) erhielten eine L-Carnitin-Zulage (1 g/3xd), die anderen sechs Personen ein Placebo. Vor und nach der Behandlung wurde die Insulinsensitivität mittels EHC und das Lipidprofil bestimmt, im Ergebnis konnten aber keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

BLOOMER *et al.* (2009) untersuchten den Einfluß einer Acetyl L-Carnitin Arginat (ALCA)-Zulage auf das metabolische Profil sowie auf die Marker des oxidativen Stresses bei 29 prädiabetischen Versuchsteilnehmern. Die Probanden (eingeteilt in Carnitin- und Placebogruppe) nahmen vor und nach der Supplementierungsphase eine hochkalorische, fett- und kohlenhydratreiche Mahlzeit ein. Nach der 8-wöchigen Supplementierungszeit zeigte sich ein signifikanter Anstieg im Verhältnis Nitrat/Nitrit und zudem eine leichte (statistisch nicht signifikante)

Verbesserung der Glucosetoleranz resultierend in einem geringeren Anstieg des HOMA-IR und der HbA1c-Werte.

GALLOWAY *et al.* (2011) führten einen Versuch zur L-Carnitinsupplementierung bei nicht insulinresistenten, schlanken Probanden (N=8) im Vergleich zu stark übergewichtigen/adipösen Menschen (N=8) durch. Beide Gruppen nahmen zunächst über 14 Tage ein Placebo (3 g Glucose/d) ein und in den darauffolgenden 14 Tagen L-Carnitin (3 g/d, verteilt auf drei Einzeldosen). Während die Plasmaglukosekonzentration nach der L-Carnitinsupplementierung in der Gruppe der schlanken Probanden signifikant gesunken war (30 min nach OGTT) im Vergleich zum Ergebnis nach der Placebogabe, zeigte sich bei den übergewichtigen Probanden ein signifikanter Anstieg der Plasmaglukose (90 min nach OGTT) nach der L-Carnitinsupplementierung.

In einem Versuch an adipösen Zuckerratten, als Tiermodell für das metabolische Syndrom, erforschten MINGORANCE *et al.* (2011) den Einfluß einer Zulage von Propionyl-L-Carnitin (PLC) auf Körpermassezunahme, Lipidprofil, Insulinresistenz sowie auf die vaskuläre und endotheliale Funktion. 10 adipöse Zuckeratten und eine Kontrollgruppe aus 10 weiteren dünnen Tieren dienten als Testtiere über 20 Wochen. Beide Gruppen waren nochmals unterteilt in jeweils eine Carnitingruppe (200 mg/kg/d über das Trinkwasser) und eine Placebogruppe (reines Wasser). Im Ergebnis wurde bei den adipösen Tieren, die eine PLC-Zulage erhalten hatten, eine signifikante Reduktion der KM-Zunahme und Abnahme des viszeralen Fettgewebes verzeichnet. Außerdem zeigte sich bei den adipösen Tieren der PLC-Gruppe nach der Behandlung ein signifikanter Abfall der basalen Insulinaktivität sowie des HOMA-IR. Diese Effekte wurde bei den dünnen Tieren trotz PLC-Behandlung nicht festgestellt.

POWER *et al.* (2007) belegten die Relevanz einer L-Carnitinzulage am Diabetesmodell in einer Studie an adipösen Mäusen mit genetisch- bzw. fütterungsbedingter Insulinresistenz. Eine Carnitinsupplementierung über 8 Wochen verbesserte sowohl die insulinstimulierte Glucosespeicherung als auch die Glucoseoxidation in signifikanter Weise. Die positive Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels korrespondierte mit einem 2-3-fachen Anstieg des Acetyl-Carnitingehalts im Plasma sowie einem erhöhten Gehalt an Acyl-Carnitin in Plasma und Geweben.

Tabelle 5: Auswahl von Studien zur L-Carnitinsupplementierung beim Menschen mit metabolischer Dysfunktion

Autor	Einsatzgebiete	Dosierung L-Carnitin	verzeichnete Effekte
BLOOMER <i>et al.</i> 2009	prädiabetische Probanden	1,35 g über 8 Wo	↓ AUC_{GLU} , ↓ HOMA-IR
DEROSA <i>et al.</i> 2003	Diabetes mellitus Typ II	2 g p.o. über 24 Wo	↓ Nüchtern-Glucosespiegel
GALLOWAY <i>et al.</i> 2011	Glucoseregulation normalgewichtiger und übergewichtiger Probanden	3 g p.o. über 2 Wo	schlanker Proband: ↓ Plasmagluco- se nach 30 min im OGTT, adipöser Proband: ↑ Plasmagluco- se nach 90 min im OGTT
GONZALEZ-ORTIZ <i>et al.</i> 2008	Effekte auf Insulinsensitivität und Lipidprofil beim Diabetes mellitus Typ II	3 g p.o. über 4 Wo	↔Nüchtern-Glucosespiegel
LIANG <i>et al.</i> 1998	insulinunabhängige Diabetes Patienten	3g p.o. über 12 Wo	↔Nüchtern-Glucosespiegel, ↔Nüchtern-Insulinspiegel
MALAGUARNERA <i>et al.</i> 2010	Glucosetoleranz von Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis	2 g p.o. über 24 Wo	↓ Nüchtern-Glucosespiegel, ↓ Nüchtern-Insulinspiegel, ↓ HOMA-IR
MINGRONE <i>et al.</i> 1999	Diabetes mellitus Typ II	45 μ g/kg KM /min i.v.	↑ Insulinsensitivität, ↑ Glucoseoxidation, ↓ Plasmlaktatspiegel
MOLFINO <i>et al.</i> 2010	Diabetes Typ II	4 g p.o. 2 Wo	↓ basaler Plasmainsulinspiegel, ↓ HOMA-IR
RAHBAR <i>et al.</i> 2005	Diabetes Typ II	3 g p.o. über 12 Wo	↓ Nüchtern-Glucosespiegel
RUGGENENTI <i>et al.</i> 2009	Patienten mit herabgesetzter SI	2 g p.o. über 24 Wo	↓ AUC_{GLU} , ↓ AUC_{INS}

↑ = steigend , ↓ = fallend, ↔ = gleichbleibend

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Versuchsziel

In dieser Studie wurde geprüft, welchen Einfluß die Supplementierung von L-Carnitin in oraler Formulierung in Kombination mit einer Körpergewichtsreduktion auf das metabolische Profil von adipösen und insulinresistenten Ponys ausübt.

3.2 Versuchsaufbau

Der Versuch wurde als Doppelblindstudie mit zwei Gruppen von je 8 Tieren ($N = 8$) durchgeführt, die nach Zufallsprinzip (Losung) der jeweiligen Gruppe zugeteilt wurden. Während der einen Gruppe innerhalb der 14-wöchigen Versuchszeit L-Carnitin supplementiert wurde, erhielt die andere Gruppe ein Placebo in Form einer Kieselsäureverbindung. Zudem wurde an sechs Tagen in der Woche ein Bewegungsprogramm durchgeführt, das täglich 25 Minuten Bewegung im Schritt und 15 Minuten Bewegung im Trab beinhaltete. Vor Beginn und nach Beendigung des Versuches wurde die Insulinsensitivität der Ponys mittels eines kombinierten Glucose-Insulin-Tests (FSIGTT = Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test, modifiziert nach TOTH *et al.* 2009) überprüft. Innerhalb der Versuchsperiode wurden zu festgelegten Zeitpunkten Blutproben zur Bestimmung der Parameter Insulin, Glucose, Freie Fettsäuren, Triacylglyzeride, Harnstoff, Ketonkörper und Carnitin entnommen.

3.3 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 16 adipöse Ponys, darunter fünf Wallache und elf Stuten im Alter zwischen drei und zwanzig Jahren. 8 Tiere waren vorberichtlich an Hufrehe erkrankt. Alle Ponys wiesen im Mittel einen Body Condition Score (BCS) von mindestens 7 (bestimmt nach der Methode von HENNEKE *et al.* 1983) auf, sowie einen Cresty neck score (CNS) von mindestens 3 (eingeteilt nach CARTER *et al.* 2009). Detaillierte Angaben zu den einzelnen Tieren sind Tabelle 6 zu entnehmen. Vor Beginn der Adaptationsphase wurden die Ponys entwurmt und gegen Tetanus geimpft.

Tabelle 6: Informationen zu Rasse, Geschlecht, Alter (Jahre), Körpermasse (kg), Stockmaß (cm), BCS und CNS

Pony	Rasse	Geschlecht	Alter	Größe	KM	BCS	CNS
Peggy	Reitpony	Stute	3	116	240	8	4
Sally	Classic-Shetty	Stute	4	102	168	8	3
Hansi	Minishetty	Wallach	6	88	119	7	3
Pancho	Reitpony	Wallach	6	122	116	8	4
Micky	Shetlandpony	Wallach	7	108	229	9	5
Sissi	Classic-Shetty	Stute	8	103	142	7	3
Lissy	Minishetty	Stute	9	87	162	9	3
Heidi	Minishetty	Stute	10	85	141	8	3
Sherry	Shetlandpony	Stute	10	100	182	9	4
Cindy	Reitpony	Stute	11	119	310	9	5
Sina	Shetlandpony	Stute	11	99	200	9	3
Cesar	Shetlandpony	Wallach	13	97	181	9	3
Sancho	Shetlandpony	Wallach	15	102	161	3	2
Pumuckl	Shetlandpony	Stute	17	102	190	7	2
Sulaika	Reitpony	Stute	19	120	299	9	5
Schneckerl	Classic-Shetty	Stute	20	95	138	7	5

3.4 Unterbringung und Fütterung

3.4.1 Unterbringung

Die Studie wurde am Lehr- und Versuchsgut Oberholz der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig durchgeführt. Die Ponys waren in Einzelboxen bzw. zu zweit untergebracht, wobei in letzterem Fall die Fütterung unter Anbindung erfolgte, um eine kontrollierte Futterraufnahme zu gewährleisten. Während der Adaptationszeit und den ersten fünf Versuchswochen waren die Boxen mit Strohpellets eingestreut. Ab der sechsten Woche wurde die Einstreu aufgrund unkontrollierter Strohpelettaufnahme entfernt und die Tiere wurden auf Gummimatten gehalten.

3.4.2 Fütterung

Adaptationsphase Die Fütterung mit Heu (Heu einer Charge, Analysenwerte siehe Tabelle 8) erfolgte während der Adaptionsphase ad libitum. Wasser stand sowohl in den Boxen als auch auf dem Paddock zur freien Verfügung. Ein Salzleckstein war auf dem Paddock vorhanden.

Versuchsphase Mit Beginn des Versuchs wurde die Fütterung restriktiv durchgeführt: die Heufütterung erfolgte in zwei Rationen am Tag, wobei die tägliche Menge Heu innerhalb der 14 Versuchswochen zwischen 1,2 kg/100 kg KM/Tag und 1,0 kg/100 kg KM/Tag lag, entsprechend einer mittleren täglichen Energieaufnahme von 7,01 - 8,35 MJ DE/100 kg KM. Genauere Angaben hierzu siehe Tabelle 7. Die morgendliche Ration wurde auf 0,5 kg/100 kg KM, die abendliche auf 0,7 kg/100 kg KM (bei 1,2 kg/100 kg KM) bzw. entsprechend auf 0,5 kg/100 kg KM (bei 1,0 kg/100 kg KM) festgesetzt.

Tabelle 7: Energieaufnahme (verdauliche Energie MJ DE/100 kg KM) in Abhängigkeit der gefütterten Heumenge und das Verhältnis vRp/DE jeweils als MW \pm SD

Versuchswoche	kg Heu/100 kg	DE/100 kg KM	vRp/DE
1	1,2	8,35 \pm 0,12	5,71 \pm 0,06
2	1,2	8,34 \pm 0,12	5,71 \pm 0,06
3	1,2	8,34 \pm 0,12	5,71 \pm 0,06
4	1,2	8,34 \pm 0,12	5,71 \pm 0,05
5	1,2	7,02 \pm 0,12	5,75 \pm 0,06
6	1,0	6,99 \pm 0,12	5,83 \pm 0,07
7	1,0	8,32 \pm 0,13	5,80 \pm 0,06
8	1,2	8,32 \pm 0,13	5,80 \pm 0,06
9	1,2	7,01 \pm 0,13	5,84 \pm 0,07
10	1,0	7,02 \pm 0,13	5,84 \pm 0,07
11	1,0	7,03 \pm 0,14	5,85 \pm 0,07
12	1,0	7,03 \pm 0,14	5,85 \pm 0,08
13	1,0	7,04 \pm 0,14	5,86 \pm 0,08
14	1,0	7,06 \pm 0,15	5,86 \pm 0,08

Die Verabreichung des L-Carnitins bzw. des Placebos erfolgte zweimal täglich, wobei die Ergänzung jeweils unter eine Portion Grünmehl (50 g /Pony, Analysenwerte siehe Tabelle 9) gemischt wurde, das zuvor mehrere Stunden in Wasser eingeweicht wurde. Die Fütterung er-

folgte unter Aufsicht, um die vollständige Futterraufnahme zu kontrollieren. Zusätzlich wurde den Tieren ein Mineralfuttergranulat (Horsal Basis, Firma Schaumann, Pinneberg, Deutschland), siehe Tabelle 10 und ab der 9. Woche im Austausch gegen den Salzleckstein Vihsalz verabreicht.

Tabelle 8: Futtermittelanalyse - vom eingesetzten Heu im Versuchszeitraum

Rohnährstoffe in der T (%)	Heu 24.8.-30.9.2010	Heu 1.10.-5.12.2010
Ra	5,65	5,98
oS	94,35	94,02
Rp	7,77	7,92
Rfa	35,26	37,14
Rfe	1,07	0,98
NfE	50,25	47,98
NDF	63,33	63,39
ADF	37,15	38,63
Zellulose	33,43	33,48
Lignin	3,72	5,40

Tabelle 9: Futtermittelanalyse - Grünmehl und Strohpeletts

Rohnährstoffe in der T (%)	Grünmehl	Strohpeletts
Ra	12,80	9,34
Rp	12,52	5,97
Rfa	25,19	39,79
Rfe	2,27	0,68
NfE	47,21	44,23
NDF	52,81	79,30
ADF	30,39	49,32
Zellulose	25,39	41,61
Lignin	5,01	7,71

Tabelle 10: Mineralstoff- und Vitamingehalte im Mineralfutter

Parameter	Angabe in % oder pro kg	Parameter	Angabe pro kg
Calcium	12%	Vit.D3	40.000 I.E.
Phosphor	3 %	Folsäure	50.000 I.E.
Natrium	4 %	Vit.E	5.000 mg
Magnesium	2 %	Vit. B1	150 mg
Zink	2800 mg	Vit. B2	300 mg
Mangan	1000 mg	Vit. B6	100 mg
Kupfer	500 mg	Vit. B12	500 mcg
Iod	20 mg	Biotin	3.000 mcg
Selen	10 mg	Niacin	1000 mg
Kobalt	10 mg	Cholinchlorid	500 mg
		Vit.A	500.000 I.E.

3.5 Versuchsdurchführung

3.5.1 Adaptationsphase

Nach der Aufstallung der 16 Versuchstiere im Lehr- und Versuchsgut Oberholz der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig begann die achtwöchige Adaptationszeit. Die Ponys wurden zweifach entwurmt, gegen Tetanus geimpft und es erfolgte die Gewöhnung an einheitliche Ausgangsbedingungen. Die Tiere hatten täglich mehrstündigen Auslauf auf einem Sandpaddock und erhielten Heu und Wasser ad libitum.

3.5.2 FSIGTT

Zu Beginn sowie nach Beendigung des Versuchs erfolgte die Ermittlung der Insulinsensitivität mittels FSIGTT = Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test nach TOTH *et al.* (2009). Hierzu wurde den Ponys nach einer Nüchternungsphase von zwölf Stunden ein Venenkatheter in die linke oder rechte Jugularvene gelegt und nach einem Probenprotokoll (siehe Tabelle 11) zu festgelegten Zeiten Blutproben entnommen. Über das selbe Kathetersystem erfolgte eine Glucosegabe (100 mg Glucose/kg, Dextrose 40%) und nach Spülen des Katheters (NaCl 0,9%) wurden im Minutenabstand Blutproben bis zur zwanzigsten Minute nach der ersten Probennahme gewonnen. In der zwanzigsten Minute erfolgte durch den selben Katheter die Applikation der exogenen Insulingabe (20 μ U/kg KM Insuman^(R) Rapid, 100

I.E./ml) unter anschließendem Spülen (NaCl 0,9%) des Katheters. Das anschließende Probenahmeintervall begann im Zwei-Minuten-Abstand und endete im 30-minütigen Intervall zur 180. Minute nach Testbeginn. Eines der Ponys konnte nicht in den FSIGTT miteinbezogen werden, da sich der Venenkatheter weder in der linken, noch der rechten Jugularvene platzieren ließ.

Tabelle 11: Probenprotokoll des FSIGTT

Zeitpunkte	Blutproben	Zeitpunkte	Blutproben
-10	x	22	x
-5	x	23	x
-1	x	24	x
0	Glucosegabe 100mg/kg KM	25	x
1	x	27	x
2	x	30	x
3	x	35	x
4	x	40	x
6	x	50	x
7	x	60	x
8	x	70	x
10	x	80	x
12	x	90	x
14	x	100	x
16	x	120	x
19	x	150	x
20	Insulingabe 20 μ U/kg KM	180	x

3.5.3 Supplementierungsphase

Nach Durchführung des FSIGTT startete die sich über vierzehn Wochen erstreckende Supplementierungsphase von L-Carnitin bzw. des Placebos als Doppelblindstudie. Die Einteilung in die beiden Versuchsgruppen zu N=8 erfolgte nach dem Zufallsprinzip über Losverfahren. L-Carnitin (Dosierung 1,3 g/100 kg KM 2xtgl.) bzw. das Placebo wurden in Grünmehl eingemischt und morgens und abends unter Sichtkontrolle den Ponys verfüttert. Anschließend wurde die tägliche Heuration, aufgeteilt in eine morgendliche (0,5 kg/kg KM) und eine abendliche Portion (0,7 kg/ kg KM bis Woche 6, 0,5 kg/ kg KM ab Woche 6-10) im Heunetz

angeboten. Die berechneten Heurationen wurden der Gewichtsentwicklung der Tiere während des Versuchs wöchentlich angepaßt.

3.5.4 Supplementierung von L-Carnitin

Die Supplementierung von L-Carnitin erfolgte in oraler Formulierung (Carniking^R, Firma Lohmann, Cuxhafen, Deutschland) in einer Dosierung von 1,3 g L-Carnitin/100 kg KM/2xtäglich. Die je Pony wöchentlich neu errechnete Dosis an Carniking^R-Pulver wurde mit Grünmehl und Mineralfutter vermischt und den Versuchstieren (N=8) zweimal am Tag unter Aufsicht verfüttert. Die Kontrollgruppe (N=8) erhielt ein Placebo (Kieselsäure). Die Supplementierungsphase erstreckte sich insgesamt über vierzehn Wochen.

3.5.5 Bewegungsprogramm

Das Bewegungsprogramm der Ponys wurde an sechs Tagen in der Woche durchgeführt und startete jeweils zwei Stunden nach der morgendlichen Fütterung. Hierzu waren die Ponys in drei Gruppen eingeteilt, von denen jede vierzig Minuten geführt wurde, davon fünfundzwanzig Minuten im Schritt und fünfzehn Minuten im Trab. Die täglich zurückgelegte Strecke maß ca.3,5 km. Im Anschluß an das Bewegungsprogramm stand den Tieren für weitere drei Stunden ein Sandpaddock zur freien Bewegung zur Verfügung. Um eine kompensatorische Sandaufnahme zu verhindern, trugen die Ponys auf dem Paddock einen Maulkorb. Am siebten Tag der Woche fand kein Bewegungsprogramm statt, aber die Tieren hatten mehrstündigen Auslauf auf dem Paddock. Eine Übersicht des Tagesablaufes während der Versuchsphase ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Versuchsablauf während der Supplementierungsphase

Uhrzeit	Aktivität
07:30	Fütterung
Bewegungsprogramm	
09:30-10:30	Gruppe 1
10:30-11:30	Gruppe 2
11:30:12:30	Gruppe 3
12:30-15:30	Auslauf im Sandpaddock
15:30	Fütterung

3.6 Messungen und Wägungen

3.6.1 Körpergewicht

Die Gewichtsentwicklung der Ponys wurde vor und während des Versuchs einmal wöchentlich überprüft und dokumentiert. Genutzt wurde hierfür ein Viehwaagesystem mit zwei Stahlwiegebalken und einer Wiegegenauigkeit von 1 kg (iconix FX1, Firma Texas trading, Windach, Deutschland).

3.6.2 Body Condition Score (BCS)

Der Ernährungszustand der Ponys wurde wöchentlich anhand des "Body Condition Scoring" nach HENNEKE *et al.* (1983) beurteilt. Tabelle 13 zeigt das Einteilungsschema nach HENNEKE *et al.* (1983).

3.6.3 Cresty Neck Score (CNS)

Neben dem "Body Condition Score" diente die Ermittlung des "CNS" = Cresty Neck Score zur Evaluierung des Verfettungsgrades der Ponys unter Nutzung der Einteilungskriterien von CARTER *et al.* (2009). Einmal wöchentlich wurden die Nackenkammfülle und -konsistenz bei jedem Pony bestimmt. Abbildung 3 stellt die Einteilungskriterien des "Cresty Neck Scoring" nach CARTER *et al.* (2009) dar, die entsprechende Beschreibung zu den einzelnen Graden ist Tabelle 14 zu entnehmen.



Abbildung 3: Cresty Neck Scoring nach CARTER *et al.* (2009)

Tabelle 13: Body Condition Score nach HENNEKE *et al.* (1983)

Benennung/Grad	Aspektions- und Palpationsbefunde
1 = ausgezehrt	extreme Auszehrung; Spinalfortsätze, Rippen, Schweifansatz, Hüft- u. Sitzbeinhöcker treten dtl. hervor; die Struktur des Widerrists, der Schultern u. des Nackens sind mühelos wahrnehmbar; kein Fettgewebe fühlbar
2 = sehr dünn	Auszehrung; leichter Fettüberzug über den Spinalfortsätzen; Abrundung über den Transversalfortsätzen der Lendenwirbel; Spinalfortsätze, Rippen, Schweifansatz, Hüft- und Sitzbeinhöcker treten hervor; Struktur des Widerrists, der Schultern und des Nackens sind sichtbar
3 = dünn	Spinalfortsätze teilw. mit Fett abgedeckt, aber noch sichtbar; Transversalfortsätze nicht fühlbar; leichter Fettüberzug über den Rippen; der Schweifansatz tritt deutlich hervor; Sitzbeinhöcker nicht sichtbar; Widerrist, Schultern u. Nacken stellen sich akzentuiert dar
4 = moderat dünn	leichte Kammbildung über dem Rücken; Rippenkonturen sichtbar; fühlbare Fettauflagerungen am Schweifansatz; die Hüfthöcker sind nicht zu sehen; Widerrist, Schultern u. Nacken sind unauffällig
5 = moderat	flacher Rücken; Rippen nicht erkennbar, jedoch fühlbar; lockeres Fettgewebe um den Schweifansatz; abgerundeter Widerrist über den Spinalfortsätzen
6 = moderat fleischig	Rückenpartie leicht gebogen; lockere Fettabdeckung über den Rippen; Fettablagerungen seitlich des Widerrists, hinter den Schultern u. entlang des Nackens
7 = fleischig	Rückenpartie gebogen; einzelne Rippen fühlbar, Fettablagerungen zwischen den Rippen; weiches Fettgewebe am Schweifansatz; Fettpolster entlang des Widerrists, hinter den Schultern und entlang des Nackens
8 = fett	Biegung der Rückenpartie; Rippen schwer fühlbar, sehr weiches Fettgewebe um den Schweifansatz; die Partie um den Widerrist ist mit Fett abgedeckt; deutliche Verdickung des Nackens; Fettauflagerungen an den Innenschenkeln
9 = extrem fett	sichtbare Biegung der Rückenpartie; ungleichmäßige Fettauflagerungen über den Rippen; Anfüllung des Schweifansatzes mit Fett sowie entlang des Widerrists, des Nackens u. hinter den Schultern; die Fettpolster der Innenschenkel reiben aneinander; die Flanke ist mit Fett aufgefüllt

Tabelle 14: Cresty Neck Score nach CARTER *et al.* (2009)

Score/Grad	Beschreibung
0	keine sichtbare Ausprägung eines Kammes (Gewebe in Region des Lig. nuchae sichtbar, kein Kamm fühlbar)
1	keine sichtbare Ausprägung eines Kammes, aber geringe Füllung bei Palpation feststellbar
2	sichtbare Ausprägung eines Kammes, das Fett ist gleichmäßig verteilt vom Nacken bis zu den Schultern. Der Kamm ist leicht mit einer Hand zu umfassen und von Seite zu Seite zu verbiegen
3	Der Kamm ist erweitert und verdickt, das Fett ist besonders stark in Mitte des Nackens abgelagert und bildet eine Erhebung. Der Kamm füllt die umfassende Hand und beginnt an Beweglichkeit zu verlieren
4	Der Kamm ist stark erweitert und verdickt und kann nicht länger von einer Hand umfaßt werden oder von Seite zu Seite verbogen werden. Der Kamm bildet Falten entlang der Oberlinie des Nackens
5	Der Kamm ist so umfangreich, daß er permanent auf eine Seite des Halses hängt

3.6.4 Carnitindosierung

Die berechnete Menge an L-Carnitin wurde portionsweise abgewogen mit der Analysenwaage PG 5002 Delta Range^(R) (Firma Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) bei einer Wiegegenauigkeit von 0,01 g.

3.6.5 Heurationierung

Die tägliche Heuration (1,0 bzw. 1,2 kg/100kg KM) eingeteilt in eine morgendliche und eine abendliche Portion wurde in Heunetzen abgewogen mit einer Präzisionswaage "Spider SW", Firma Mettler Toledo, Gießen, Deutschland.

3.7 Probengewinnung

3.7.1 FSIGTT

Zu Beginn und nach Beendigung der Supplementierungsphase wurde der FSIGTT (nach TOOTH *et al.* (2009)) durchgeführt. Es wurden 33 Blutproben aus der Jugularvene gewonnen. Verwendet wurde hierfür eine Kombination aus Braunüle (50 Braunüle^(R) MT, G12, 5cm) und Katheterschlauch Cavafix^(R) 16G sowie ein Verlängerungsschlauch (Firma Braun, Melsungen, Deutschland). Je 10 ml venöses Blut wurde in Serum-Monovetten^(R) mit Gerinnungsaktivator (Firma Sahrstedt, Nürnberg, Deutschland) bzw. 3 ml in S-Monovetten^(R) 2,6 ml FE (stabilisiert mit Natrium-Fluorid = NaF, Firma Sahrstedt, Nürnberg, Deutschland) gesammelt. Das NaF-stabilisierte Blut wurde sofort, die Serumröhrchen nach einer dreißigminütigen Standzeit bei Raumtemperatur für 12 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert (Rotanta S, Firma Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland). Anschließend wurden Serum bzw. Plasma in Eppendorfgläser pipettiert (Pipette Research^(R) variabel 1000, Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland) und bei minus 20 °C tiefgefroren gelagert.

3.7.2 Blutentnahmen während der Supplementierungsphase

Innerhalb der vierzehnwöchigen Supplementierungsphase wurde den Ponys in festgelegten Intervallen (Woche 0, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14) über Punktion der Jugularvene Blut abgenommen (Kanüle Sterican^(R) 18G, Firma Braun, Melsungen, Deutschland). Es handelte sich um Serum und NaF-Blut, das in Serummonovetten^(R) mit Gerinnungsaktivator bzw. Plasmamonovetten^(R) 2,6 ml FE gewonnen wurde. Das NaF-stabilisierte Blut wurde sofort, die Serumröhrchen nach einer dreißigminütigen Standzeit bei Raumtemperatur für 12 Minuten bei 3000 U/min (2012 ref) zentrifugiert (Rotanta S, Firma Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland). Anschließend wurden Serum bzw. Plasma in Eppendorfgläser pipettiert (Pipette Research^(R) variabel 1000, Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland) und bei minus 20 °C tiefgefroren gelagert. Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Probengewinnung im Versuchszeitraum.

Tabelle 15: Probengewinnung pro Pony im Versuchszeitraum

Parameter	Art der Probe	Entnahme	Zeitpunkt	Anzahl
Glucose	NA-F Plasma	Venenkatheter	FSIGTT	33
Insulin	Serum	Venenkatheter	FSIGTT	33
Glucose	Na-F Plasma	Punktion der V. jug.	0,1,3,5,6,7,9,11,12,14	10
Insulin	Serum	Punktion der V. jug.	0,1,3,5,6,7,9,11,12,14	10
FFS	Serum	Punktion der V. jug.	0,1,3,5,6,7,9,11,12,14	10
TAG	Serum	Punktion der V. jug.	0,1,3,5,6,7,9,11,12,14	10
Carnitin	Plasma	Punktion der V. jug.	0,6,12	3
Harnstoff	Serum	Punktion der V. jug.	0,6,14	3
Ketonkörper	Serum	Punktion der V. jug.	0,6,14	3

3.7.3 Futterproben

Das während des Versuchs gefütterte Heu stammte aus zwei verschiedenen Chargen. Täglich wurde eine Stichprobe (ca. 0,10 kg) entnommen und zu einer Sammelprobe pro Charge für den gesamten Versuchszeitraum hinzugeführt. Die Lagerung erfolgte bei -20°C.

Grünmehl und Stroheletts entstammten einer Charge und wurden als einmalige Stichprobe (je ca. 500 g) entnommen.

3.8 Analyse biochemischer Parameter

3.8.1 Insulin

Die Insulinkonzentration im Serum wurde bestimmt unter Nutzung des "Coat-A-Count R Insulin" (Firma Siemens, Deutschland). Es handelt sich hierbei um einen Festphasen Radioimmunoassay mit beschichteten Polypropylenröhrchen zur quantitativen Bestimmung von Insulin im Serum, validiert für das Pferd nach REIMERS *et al.* (1982). Zur Methodik: Beim Insulin Coat-A-Count-RIA konkurriert 125 I-markiertes Insulin eine vorgegebene Zeit mit dem Insulin im Serum um die Antikörperbindungsstellen auf der Innenwand von den Polypropylenröhrchen. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird der Überstand abgegossen und die an die Antikörper gebundene Fraktion in einem Gamma-Counter gemessen. Hierbei verhalten sich die gemessenen Counts umgekehrt proportional zu den Konzentrationen. Durch Vergleich mit unter gleichen Bedingungen behandelten Standards läßt sich die Konzentration des Insulins im Serum aus der Standardkurve ablesen.

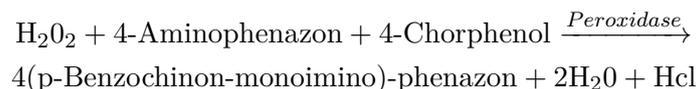
3.8.2 Glucose

Der quantitative Glucosenachweis im NaF-Plasma erfolgte über die kombinierte Glucoseoxidase-Peroxidase-Reaktion und anschließende Messung der Extinktion am Spektralphotometer LS 500 (Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland). Es handelt sich hierbei um eine chemische Nachweismethode, bei der zunächst die Oxidation der Glucose über die sauerstoffabhängige Glucoseoxidase erfolgt. Gluconolakton und Wasserstoffperoxid sind die Produkte dieser Reaktion. Während Gluconolakton zu Gluconsäure zerfällt, wird Wasserstoffperoxid in nachgeschalteter Farbreaktion durch die Peroxidase zu Wasser umgewandelt. Über Messung der Extinktion dieser Farbreaktion und Vergleich mit Standards erfolgt die Quantifizierung der im Plasma enthaltenen Glukose.

3.8.3 Freie Fettsäuren (FFS) und Triacylglyceride (TAG)

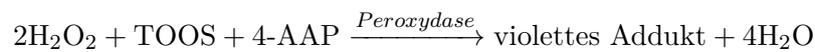
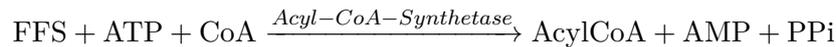
Die Untersuchung der Parameter FFS und TAG erfolgte mit einem "Hitachi 912" (Roche/Hitachi, Firma Boehringer, Mannheim, Deutschland). Die quantitative Bestimmung der TAGs im Serum erfolgte über einen enzymatischen *in vitro* Test unter Einsatz der GPO-PAP-Reaktion basierend auf der Arbeit von WAHLEFELD *et al.* (1974). Unter Verwendung einer Lipoproteinlipase werden Triacylglyceride vollständig zu Glycerin hydrolysiert. Es folgt die Oxidation zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid, welches unter der katalytischen Wirkung der Peroxidase mit 4-Aminophenazon und 4-Chlorphenol in einer Endpunktreaktion einen roten Farbstoff bildet.

Reaktionsgleichung:



Die Konzentration der FFS im Serum wurde über einen enzymatischen Farbttest (Firma Randox laboratories GmbH, Krefeld, Deutschland) bestimmt. In einer ATP-abhängigen Reaktion wird der Acylrest der FFS durch eine Acyl-CoA-Synthetase auf das Coenzym-A übertragen.

Das entstandene Acyl-CoA wird nachfolgend über die Acyl-CoA-Oxidase zum 2,3,-trans-Enoyl-CoA und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Dieser reagiert in der folgenden Farbreaktion mit N-Ethyl-N-(2hydroxy-3-sulphopropyl)-m-toluidin = TOOS und 4-Aminoantipyrin = 4-AAP, katalysiert durch eine Peroxidase, zu einem violetten Addukt. Reaktionsgleichung:



3.8.4 Harnstoff

Die Konzentration von Harnstoff im Serum wurde mit einem "Hitachi 912" (Roche/Hitachi, Firma Boehringer, Mannheim, Deutschland) mithilfe des kinetischen UV-Tests gemessen. Hierbei handelt es sich um einen zweifach zusammengesetzten enzymatischen UV-Test, in dessen erster Reaktion die Spaltung des Harnstoffs mittels des Enzyms Urease erfolgt. Darauf folgt die Indikatorreaktion mittels GLDH (Glutamatdehydrogenase). Die bei der Spaltung des Harnstoffs freigewordenen Ammoniumionen werden mit Oxyglutarat und NADH mittels der GLDH in Glutamat, NAD⁺ und H₂O überführt. Die Abnahme der NADH-Konzentration pro Zeiteinheit ist der Harnstoffkonzentration proportional und wird photometrisch bestimmt.

3.8.5 Ketonkörper

Die Bestimmung der Ketonkörper im Serum erfolgte mit dem "Hitachi 912" (Roche/Hitachi, Firma Böhlinger, Mannheim, Deutschland) unter Anwendung der UV-Methode (Fa. Randox).

3.8.6 Carnitin

Die Bestimmung der Konzentration von freiem und Gesamtcarnitin im Plasma erfolgte unter Anwendung eines modifizierten, auf Radioisotopen basierenden Enzymtests nach MC GARRY und FOSTER (1976). Hierbei wird das freie Carnitin in der Plasmaprobe durch Zusatz von Tritium markiertem Acetyl-CoA enzymatisch zu ³H-Acetylcarnitin umgesetzt. Diese Reaktion wird von der Carnitinacyltransferase (CAT) durch folgende Gleichung vermittelt:



Die Zugabe von Acetyl-CoA erfolgt bei dieser Methode im Überschuß, um eine vollständige Umsetzung von Carnitin in der Probe zu gewährleisten. Nach Abschluß der Reaktion wird das entstandene CoA mittels eines Thiolreagenzes (N-ethylmaleimid) gebunden. Noch vorhandenes ^3H -Acetyl-CoA wird mit Hilfe eines Anionenaustauschers aus dem Gemisch entfernt. Als Maß für den Carnitingehalt in der Probe dient die Aktivität des im Überstand vorliegenden ^3H -Acetyl-Carnitins, die mittels Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen wird. Die Umrechnung der gemessenen Radioaktivität in die entsprechende Carnitinmenge erfolgt anhand einer Eichkurve.

Nach alkalischer Hydrolyse der Probe, die eine Überführung des an Acyl- bzw. Acetylreste gebundenen Carnitins in die freie Form bewirkt, erfolgte die Bestimmung des Gesamtcarnitin-Gehaltes, der aus der Summe von freiem Carnitin und den Carnitinstern gebildet wird.

3.9 Analysen zu Futtermitteln

Die eingesetzten Futtermittel Heu und Grünmehl sowie die als Einstreumaterial genutzten Strohpeletts wurden einer Futtermittelanalyse unterzogen. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über durchgeführte Analysen und angewandte Methodik.

Tabelle 16: Futtermittelanalysen

Durchgeführte Analysen	Methode	Bestimmte Parameter
Vollanalyse der Rohnährstoffe	Weender Futtermittelanalyse nach NAUMANN <i>et al.</i> (1976)	TS, Ra, Rp, Rfe, Rfa
Bestimmung der Gerüstsubstanzen	nach GOERING und VAN SOEST (1970)	NDF, ADF, ADL, Cellulose, Lignin

3.9.1 Bestimmung der Rohnährstoffe

Trockensubstanz (TS): Von der gemahlene Futterprobe (1 mm Siebdurchgang) wurden je 3 g in geöffnete Aluschälchen eingewogen und bei 105 °C drei Stunden im Trockenschrank (Thermocenter TC 100, Rotkreuz, Schweiz) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Rohasche (Ra): 3-5 g der Futterprobe wurden in Porzellantiegel eingewogen und im Muffelofen (Fa. Nab ertherm, Lilienthal, Deutschland) bei 600 °C über sechs Stunden verascht.

Organische Substanz (oS): Der Anteil der organischen Substanz an der Trockensubstanz läßt sich bei Kenntnis des Rohaschegehaltes rechnerisch ermitteln über folgende Gleichung:
oS=TS-Ra

Rohprotein (Rp): Je 0,5 g der Futterprobe wurden in Stahltiegel eingewogen und der Stickstoffgehalt im vollautomatischen Stickstoffanalysator (Macro N, Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) bestimmt. Grundlage der Bestimmung ist die oxidative Aufschlußmethode im Dumas-Verfahren: In einer mit O₂ angereicherten CO₂-Athmosphäre wird durch oxidative Verbrennung das zu analysierende Substrat aufgeschlossen und über eine hochempfindliche Wärmeleitfähigkeitsmesszelle quantitativ erfaßt. Anhand der Stickstoffbestimmung kann durch Multiplikation mit dem Faktor 6,25 der Proteingehalt der Futterprobe ermittelt werden.

Rohfett (Rfe): 1 g der Futterprobe wurde 30 Minuten lang in 4n HCL hydrolysiert (Hydrolyseeinheit des Soxtec System^(R), Firma Foss, Rellingen, Deutschland) im Anschluß filtriert und über 12 Stunden getrocknet. Darauf folgte für weitere 70 Minuten die Heißextraktion mit Petroläther (Extraktionseinheit des Soxtec Systems, Fa. Foss).

Rohfaser (Rfa): Je 0,8-1 g der Futterprobe wurden in die zum Gerät gehörigen Glastiegel eingewogen (Heißextraktionseinheit des Fibertec ^(R), Fa. Tectator, Rellingen, Deutschland) und je 30 Minuten lang zunächst in 1,25 %iger H₂SO₄ und daraufhin in 1,25 %iger KOH gekocht. Im Zwischenschritt wurde mehrfach mit heißem destillierten Wasser gespült. Anschließend erfolgte die Überführung in die Kaltextraktionseinheit und das Waschen mit Aceton. Der Filtrationsrückstand wurde getrocknet und ausgewogen (W1) und nach Veraschung im Muffelofen erneut gewogen (W2). Die Berechnung des Rohfaseranteils erfolgte nach folgender Gleichung: %Rohfaser = $\frac{W1-W2}{\text{Einwaage} \cdot 100}$

3.9.2 Bestimmung der Gerüstsubstanzen

Neutral detergent fiber (NDF): 0,8-1 g der Futterprobe wurden mit neutraler Detergentienlösung (Reagenzien zur Herstellung von 1L Lösung: 30 g Na-dodecylsulfat, 18,61 g Na₂EDTA * H₂O, 6,81g Na-Borat * 10 H₂O, 4,56g Na₂HPO₄, 10ml Ethylenglycolmonoehtyläther und 1L destilliertes Wasser) in der Heißextraktionseinheit des Fibertec^(R) (Fa. Tectator, Rellingen, Deutschland) eine Stunde gekocht und anschließend mit heißem destilliertem Wasser gewaschen und filtriert. Nach Überführung in die Kaltextraktionseinheit erfolgte die Waschung mit Aceton. Daran schlossen Trocknung, Wägung und Veraschung an.

Acid detergent fiber (ADF): 0,8-1g der Futterprobe wurden mit saurer Detergentienlösung (2%ige Lösung von Cetyltrimethylammoniumbromid in 1n H₂SO₄) in der Heißextraktionseinheit des Fibertec^(R) gekocht und nach einer Stunde mit heißem destilliertem Wasser gewaschen und filtriert. Im Kaltextraktionsgerät erfolgte die Waschung mit Aceton, daraufhin folgten Trocknung, Wägung und Erkaltung im Exsikkator.

Acid detergent lignin (ADL): Der aus der ADF-Analyse gewonnene Rückstand der zu analysierenden Futterprobe wurde mit 72%iger H₂SO₄ übergossen und 3 Stunden inkubiert. Daraufhin folgten Absaugen des Rückstandes und Waschung mit destilliertem Wasser sowie Trocknung und Veraschung.

Cellulose: Die Cellulose wurde rechnerisch ermittelt aus der Fraktion ADF abzüglich ADL.
Cellulose = ADF – ADL

Stickstofffreie Extraktstoffe (NfE): Die NfE wurden ebenfalls rechnerisch abgeleitet nach folgender Formel: $NfE = TS - (Ra + Rp + Rfe + Rfa)$ Hinweis: Die NfE enthalten α -glykosidisch gebundene Polysaccharide, lösliche Zucker sowie lösliche Teile von Cellulose, Hemicellulosen, Lignin und Pektinen.

3.10 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde zurückgegriffen auf das Statistik Softwareprogramm Statistica^(R) (Firma Statsoft^(R), Hamburg, Deutschland) sowie auf die Statistikfunktionen von Microsoft Excel 2003^(R) (Firma Microsoft, Redmond, USA). Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung untersucht. Zur Untersuchung eines Zeit- und Behandlungseffektes wurden normalverteilte Daten einer Zweifaktoriellen-Varianzanalyse (ANOVA/MANOVA) unterzogen. Bei signifikanten Effekten wurde der Least-Significant Difference Test als Post hoc Test durchgeführt. Nicht normalverteilte Daten wurden mit nicht-parametrischen Methoden, dem Kruskal-Wallis ANOVA bzw. Mann-Whitney-U Test untersucht. Die Ergebnisse wurden in den Tabellen als Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Die Grenze für statistische Signifikanz liegt bei $p < 0,05$. Die Werte der $AUC_{Insulin\ 0-19}$ und $AUC_{Glucose\ 0-19}$ aus dem FSIGTT wurden durch einfache nichtüberlappende Polygone sowie über die Flächenkalkulation über der Basislinie analysiert. Die SI aus der Minimalmodellanalytik wurde mit dem Computerprogramm MINMOD nach BOSTON *et al.* (2004) kalkuliert.

4 Ergebnisse

4.1 Gesundheitsstatus der Ponys

Zur Durchführung des Bewegungsprogramms wurden 13 Ponys Hufeisen beziehungsweise Hufeisen angepaßt, da sie in Abhängigkeit der Bodenverhältnisse eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Sohlenfühlbarkeit zeigten. Zwei Ponys entwickelten zwischenzeitlich einen Hufabsatz, der unter Sedation (Detomidin, i.v.) eröffnet wurde. Während der zweiten Hälfte des 14-wöchigen Versuchszeitraumes zeigten fünf Ponys Durchfallerscheinungen in unterschiedlicher Ausprägung und Dauer. Die Behandlung erfolgte mit Arbocell (50g/Tier/Tag). Zwei Ponys fielen einmalig mit Koliksymptomen auf. Die Behandlung erfolgte konservativ (Sisi: Butylscopolamin i.v., Flunixin oral; Sally: Metamizol i.v., orale Gabe von Paraffinöl per Nasenschlundsonde). Bei sechs Ponys wurde ein serömuköser Nasen- beziehungsweise Augenausfluß beobachtet, der zum Teil von Husten begleitet wurde. Eine halbstündige Wässerung des Heus führte zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik.

4.2 Einfluß auf das Verhalten

Während der ersten fünf Versuchswochen konnte bei allen Ponys eine kompensatorische Einstreuaufnahme (Strohpeletts) beobachtet werden, weshalb die Haltung auf Gummimatten umgestellt wurde. In der 6. Versuchswoche fiel eine unverhältnismäßige Salzaufnahme über den frei zugänglichen Salzleckstein auf, weswegen anstelle dessen Viehsalz (5 g/100 kg/Tag) supplementiert wurde. Ab der 8. Versuchswoche wurde auf dem Paddock bei mehreren Ponys die Aufnahme von Sand bemerkt. Eines der Tiere entwickelte die Symptomatik einer Sandkolik. Die letzten fünf Versuchswochen trugen alle Ponys während des Auslaufes auf dem Paddock Maulkörbe.

4.3 Körpergewicht

Innerhalb der 14-wöchigen Versuchszeit verloren die Ponys 1-3% an Körpermasse pro Woche wie Tabelle 17 zu entnehmen ist. Signifikante Behandlungsunterschiede zwischen der Carnitinsupplementierung und der Placebogabe konnten nicht abgesichert werden (Behandlung $p=0,79$). Abbildung 4 veranschaulicht die relativen Körpermasseverluste in Abhängigkeit zur Energieaufnahme im Versuchszeitraum. Aus dem Diagramm wird deutlich, dass in den Versuchswochen 1 - 5, sowie 8 - 9 bei einer Energieaufnahme von 8,33 MJ DE/100 kg KM annähernd kein relativer, mittlerer KM-Verlust festgestellt werden konnte. Bei einer Energie-

aufnahme von 7 MJ DE/100 kg KM in den Versuchswochen 6 - 7 sowie 10 - 14 wurde ein relativer, mittlerer KM-Verlust von 1,39 - 2,87 % verzeichnet.

Tabelle 17: Körpermasseverlust (absolute und relative Differenz) in Abhängigkeit der Carnitinsupplementierung (N=8) oder Placebogabe (N=8)

Pony	Behandlung	Beginn KM (kg)	Ende KM (kg)	Δ absolut (kg)	Δ relativ (%)
Cesar	Carnitin	181	153	28	16
Hansi	Carnitin	119	101	18	15
Heidi	Carnitin	141	118	24	17
Lissy	Carnitin	162	150	13	8
Micky	Carnitin	229	189	41	18
Peggy	Carnitin	240	204	36	15
Sina	Carnitin	200	180	21	10
Sulaika	Carnitin	299	267	32	11
MW		196 ^a	170 ^b	26	14
SD		59	52	10	4
Cindy	Placebo	310	254	56	18
Pancho	Placebo	316	185	31	10
Pumuckl	Placebo	190	167	24	12
Sally	Placebo	168	147	22	13
Sancho	Placebo	161	138	23	14
Schneckerl	Placebo	138	111	27	20
Sherry	Placebo	182	157	25	14
Sissi	Placebo	142	124	19	13
MW		201 ^a	173 ^b	28	14
SD		72	63	12	3

Unterschiedliche Kleinbuchstaben kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Zeile

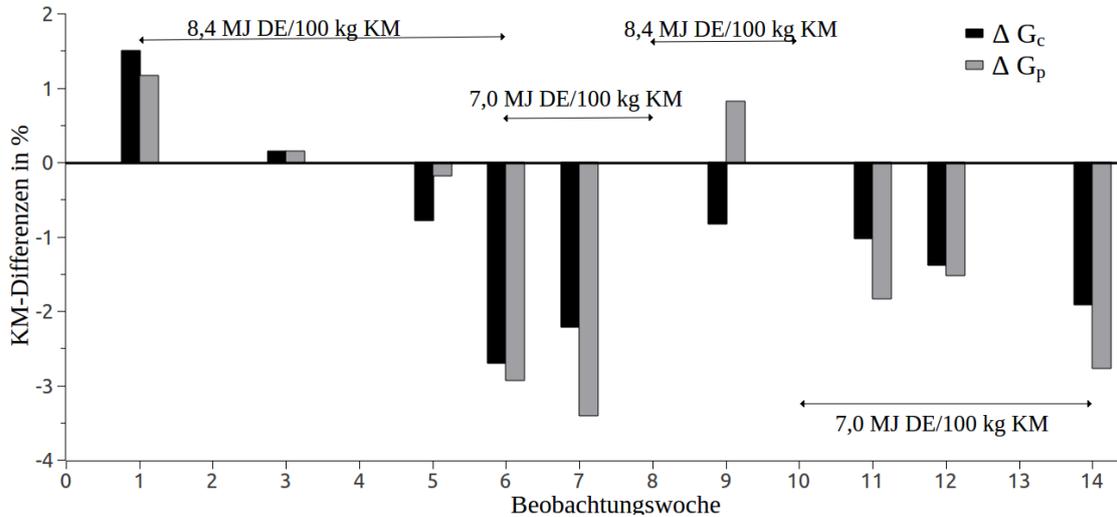


Abbildung 4: Körpermassedifferenzen (%) in Abhängigkeit zur Energieaufnahme (MJ DE/100 kg /KM) im Versuchszeitraum vergleichend für G_C (N=8) und G_P (N=8)

4.4 Veränderungen im BCS

Zu Beginn der Versuchsperiode wiesen die Ponys der Carnitingruppe G_C einen mittleren BCS von 9 ± 1 auf. Für die Ponys aus der Placebogruppe (G_P) wurde ein mittlerer BCS von $7,1 \pm 1,8$ verzeichnet. Zum Versuchsende war der mittlere BCS in beiden Versuchsgruppen signifikant niedriger (G_C : $6,1 \pm 1,4$ und G_P : $4,1 \pm 1,7$). Am Versuchsende zeigte sich zudem eine signifikante Erniedrigung des mittleren BCS in G_P im Vergleich mit G_C . Die Differenz, um die sich der BCS von Versuchsbeginn zu Versuchsende verringerte, unterschied sich dabei nicht und betrug in beiden Versuchsgruppen 3 Einheiten.

4.5 Veränderungen im CNS

Zu Beginn des Versuches wurde in beiden Versuchsgruppen ein mittlerer CNS von 4 ± 1 festgestellt. Am Versuchsende zeigte sich der mittlere CNS in beiden Versuchsgruppen signifikant erniedrigt (G_C : $2,6 \pm 1,4$ und G_P : $2,1 \pm 1,6$). Ein Vergleich der Mittelwerte beider Versuchsgruppen in Woche 14 ergab eine signifikante Erniedrigung des CNS in G_P . Die Differenz, um die sich der CNS von der ersten bis zur 14. Woche verringerte, betrug in G_C 1,4 und in G_P 1,9 Einheiten. Der Verlauf der Entwicklung von BCS und CNS läßt sich in Tabelle 18 nachvollziehen.

Tabelle 18: Entwicklung des BCS und CNS (MW \pm SD) für G_C und G_P innerhalb des Versuchszeitraumes bei Darstellung der absoluten Differenz (Δ abs.)

Woche	1	6	14	Δ abs.
BCS (G_C)	9,0 \pm 1,0 ^{a*}	8,5 \pm 0,8 ^{a*}	6,1 \pm 1,4 ^{b*}	3 \pm 0,3
BCS (G_P)	7,1 \pm 1,8 ^{a*}	6,8 \pm 2,1 ^{a*}	4,1 \pm 1,7 ^{b#}	3 \pm 0,1
CNS (G_C)	4,0 \pm 1,0 ^{a*}	3,1 \pm 1,2 ^{a*}	2,6 \pm 1,4 ^{b*}	1,4 \pm 0,3
CNS (G_P)	4,0 \pm 1,0 ^{a*}	3,1 \pm 1,4 ^{a*}	2,1 \pm 1,6 ^{b#}	1,9 \pm 0,4

Unterschiedliche Kleinbuchstaben kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Zeile zum Bezugspunkt Woche 1. Unterschiedliche Symbole kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Spalte

4.6 Glucose im Plasma

4.6.1 Messungen der basalen Glucosekonzentration

Innerhalb des 14-wöchigen Beobachtungszeitraumes zeigte sich im Verlauf der Plasma-Glucosekonzentration ein Absinken der mittleren Glucosewerte in beiden Versuchsgruppen. Dieser zeitliche Effekt konnte mit $p < 0,01$ abgesichert werden. Zu Beginn und zum Versuchsende hin wurden numerisch höhere Glucosekonzentrationen festgestellt für G_C (Beginn: 4,5 \pm 0,3 mmol/l vs. Ende: 4,2 \pm 0,3 mmol/l) im Vergleich zu G_P (Beginn: 4,3 \pm 0,6 mmol/l vs. Ende: 3,9 \pm 0,3 mmol/l). Dieser Effekt konnte als Trend abgesichert werden mit $p=0,1$. Tabelle 19 stellt den Verlauf der Glucosekonzentrationen und Insulinaktivitäten innerhalb des 14-wöchigen Beobachtungszeitraumes dar. Abbildung 5 veranschaulicht den Verlauf der Glucosekonzentration über die 14 Versuchswochen.

Tabelle 19: Entwicklung der Glucosekonzentration (mmol/l, MW \pm SD) und Insulinaktivitäten (μ U/ml, MW \pm SD) während der 14 Versuchswochen für G_C und G_P

Woche	Glucose G_C	Glucose G_P	Insulin G_C	Insulin G_P
0	4,50 \pm 0,32 ^{a*}	4,34 \pm 0,62 ^{a*}	23,71 \pm 32,77 ^{a*1}	13,55 \pm 12,67 ^{a*1}
1	4,57 \pm 0,42 ^{a*}	4,30 \pm 0,29 ^{a*}	19,10 \pm 21,80 ^{a*}	6,68 \pm 6,74 ^{a#}
3	4,41 \pm 0,36 ^{a*}	4,16 \pm 0,24 ^{a*}	15,89 \pm 15,59 ^{a*}	5,99 \pm 4,58 ^{a*}
5	4,11 \pm 0,33 ^{b*}	4,06 \pm 0,33 ^{a*}	13,61 \pm 15,77 ^{b*}	5,32 \pm 4,85 ^{a1*}
6	4,20 \pm 0,14 ^{b*}	4,13 \pm 0,43 ^{a*}	6,77 \pm 7,15 ^{b*}	2,88 \pm 1,75 ^{b*}
7	4,11 \pm 0,36 ^{b*}	3,82 \pm 0,34 ^{b*}	5,64 \pm 4,9 ^{b*}	3,30 \pm 2,67 ^{b*}
9	4,12 \pm 0,40 ^{b*}	3,78 \pm 0,18 ^{b*}	4,13 \pm 3,75 ^{b*}	2,48 \pm 2,62 ^{b*}
11	3,98 \pm 0,67 ^{b*}	3,70 \pm 0,15 ^{b*}	3,32 \pm 2,78 ^{b*}	1,36 \pm 1,24 ^{b*}
12	3,90 \pm 0,43 ^{b*}	3,71 \pm 0,19 ^{b*}	3,52 \pm 3,99 ^{b*}	3,71 \pm 0,19 ^{b*}
14	4,21 \pm 0,61 ^{a1*}	3,86 \pm 0,34 ^{b*}	3,67 \pm 3,94 ^{b*}	1,01 \pm 1,09 ^{b*}

Unterschiedliche Kleinbuchstaben kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Spalte zum Bezugspunkt Woche 0. Unterschiedliche Symbole kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Zeile. Glucose: a1*=0,06, Insulin: a1*=0,06, a*1=0,07

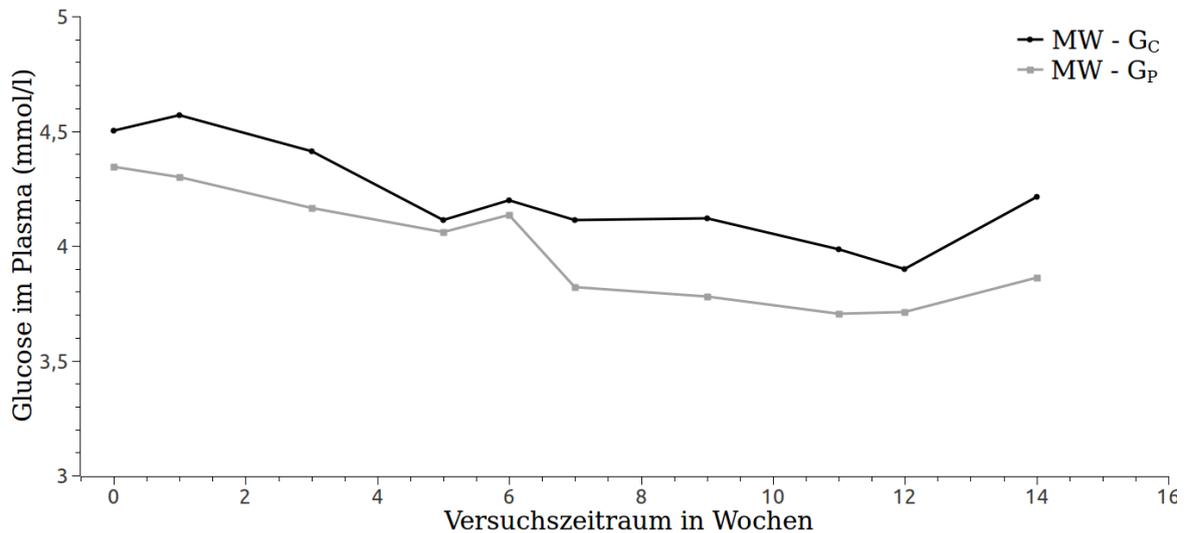


Abbildung 5: Entwicklung der Plasma-Glucosekonzentration (mmol/l, MW) während der 14 Versuchswochen vergleichend für G_C (N=8) und G_P (N=8)

4.6.2 Glucose im FSIGTT

Beim FSIGTT am Versuchsbeginn lag die mittlere Ausgangskonzentration in Minute -10 für G_C bei $4,88 \pm 0,64$ mmol/l und G_P bei $4,86 \pm 0,38$ mmol/l. Die Reaktion auf den Glucosebolus in Minute 0 war ein mittlerer maximaler Anstieg der Glucosekonzentration in Minute 1 (G_C $11,4 \pm 1,64$ mmol/l vs. G_P $9,85 \pm 2,45$ mmol/l), was mit $p < 0,05$ abgesichert werden konnte. Daraufhin erfolgte ein signifikanter Abfall der Glucosewerte bis zur Minute 180 (G_C $4,56 \pm 0,52$ mmol/l vs. G_P $4,56 \pm 0,42$ mmol/l). Beim FSIGTT am Versuchsende lag die mittlere Glucosekonzentration in Minute -10 bei G_C $4,12 \pm 0,60$ mmol/l vs. G_P $3,86 \pm 0,31$ mmol/l. In Minute 1 erfolgte im Anschluß an die exogene Glucosapplikation ein signifikanter Anstieg der mittleren Glucosewerte (G_C $12,62 \pm 2,09$ mmol/l vs. G_P $11,25 \pm 1,87$ mmol/l). Daraufhin konnte ein konstanter Abfall der Glucosekonzentration verzeichnet werden, bis in Minute 180 die Ausgangswerte wieder erreicht wurden (G_C $4,31 \pm 0,42$ mmol/l und G_P $3,88 \pm 0,73$ mmol/l). Dieser zeitliche Effekt wurde mit $p < 0,05$ abgesichert. Die Glucosekonzentration am Versuchsende verlief, mit Ausnahme des in Minute 1 erreichten mittleren Maximalwertes, unterhalb der Glucosekonzentration zu Versuchsbeginn. Dieser Behandlungseffekt konnte mit $p < 0,05$ abgesichert werden. Abbildung 6 und 7 veranschaulichen den Verlauf der Glucosekurven beim FSIGTT im Vergleich für Versuchsbeginn und Versuchsende.

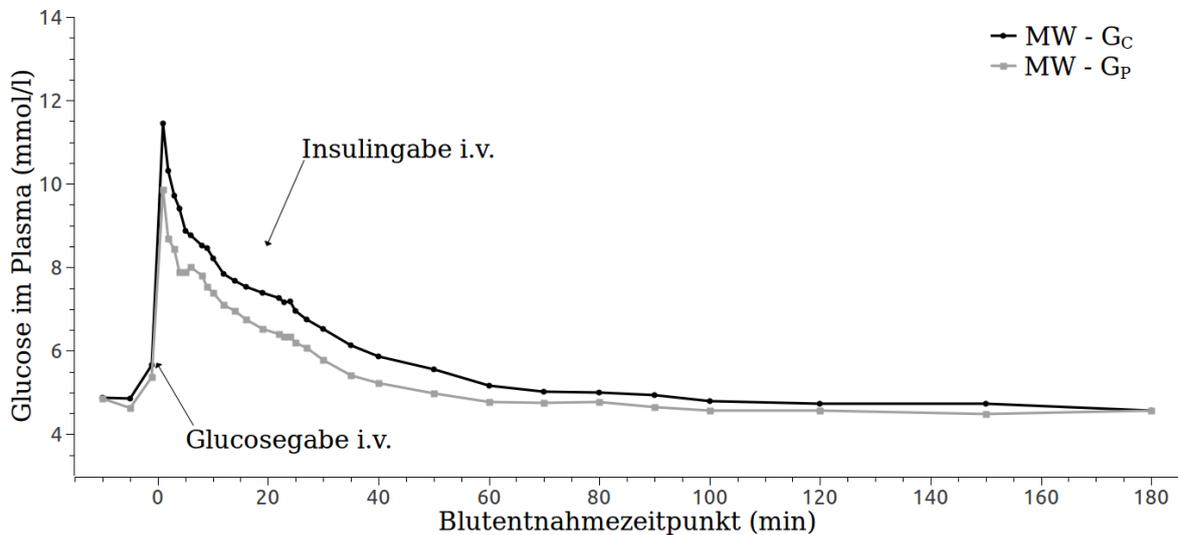


Abbildung 6: Verlauf der Glucosekurve (mmol/l, MW) im FSIGTT zu Versuchsbeginn vergleichend für G_C (N=7) und G_P (N=8)

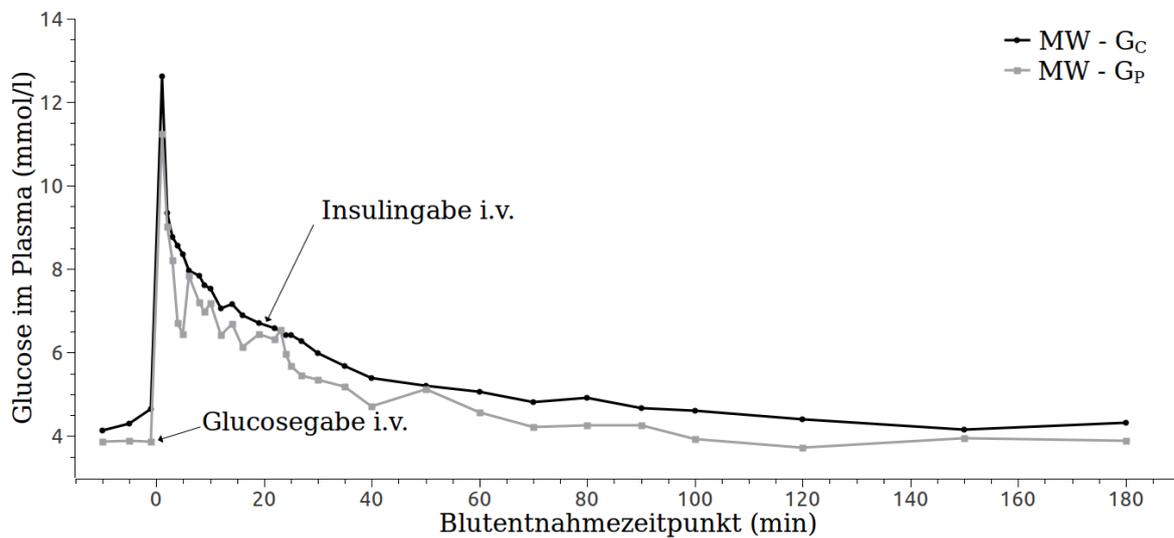


Abbildung 7: Verlauf der Glucosekurve (mmol/l, MW) im FSIGTT zum Versuchsende vergleichend für G_C (N=7) und G_P (N=8)

4.6.3 Korrelation zwischen Körpermasseverlust und basalem Plasma-Glucosespiegel

Bezüglich der basalen Plasma-Glucosekonzentration und dem relativen Körpermasseverlust der Ponys konnte keine signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Mit steigendem prozentualem Körpermasseverlust wurde eine Abnahme der basalen Plasma-Glucosekonzentration festgestellt, was mit einem Korrelationskoeffizienten von $R^2 (G_C) = 0,033$ und $R^2 (G_P) = 0,210$ abgesichert werden konnte.

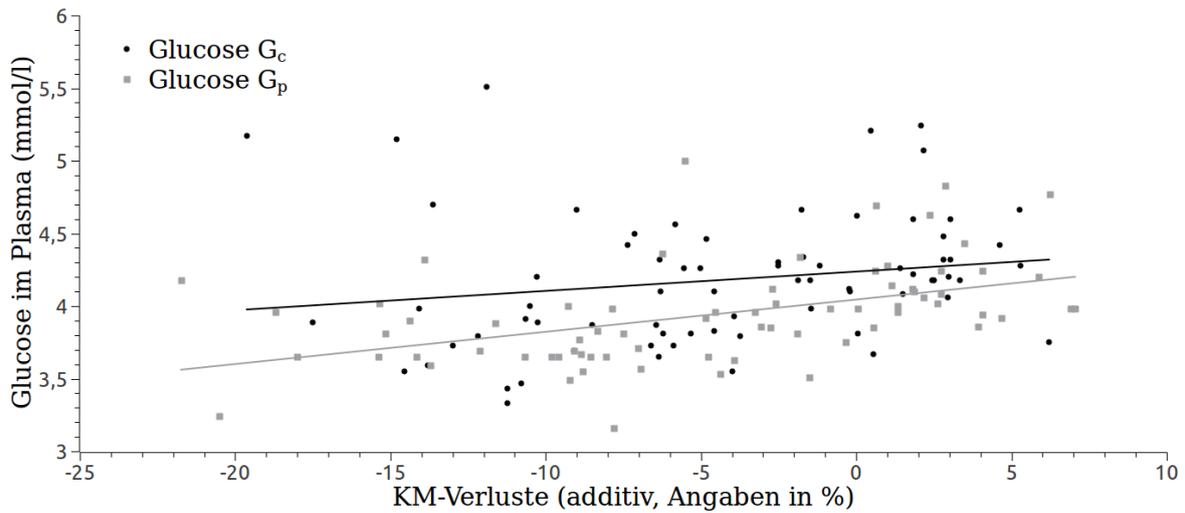


Abbildung 8: Beziehung der Plasma-Glucosekonzentration (mmol/l, MW) und des relativen Körpermasseverlustes (%), (G_C : $y = 0,01x + 4,24$ $R^2 = 0,03$; G_P : $y = 0,02x + 4,05$ $R^2 = 0,2$)

4.7 Insulin im Serum

4.7.1 Wöchentliche Messungen der basalen Insulinaktivität

Über den 14-wöchigen Beobachtungszeitraum zeigten sich deutliche zeitabhängige Veränderungen bezüglich der basalen Insulinaktivität (Zeit: $p < 0,01$). Zu Beginn des Versuches zeigten sich zwischen G_C und G_P höhere Differenzen in den mittleren basalen Insulinaktivitäten (G_C $23,71 \pm 32,77$ $\mu\text{U/ml}$ vs. G_P $13,55 \pm 12,67$ $\mu\text{U/ml}$) als sie zum Versuchsende hin festgestellt werden konnten (G_C $3,67 \pm 3,94$ $\mu\text{U/ml}$ vs. G_P $1,0 \pm 1,09$ $\mu\text{U/ml}$). Tabelle 19 zeigt den Verlauf der Insulinaktivität aus den wöchentlichen Blutentnahmen. Die größere Differenz in der Entwicklung der Insulinaktivität für die Carnitinzulage konnte allerdings nicht mit $p < 0,05$ ($p=0,15$) abgesichert werden.

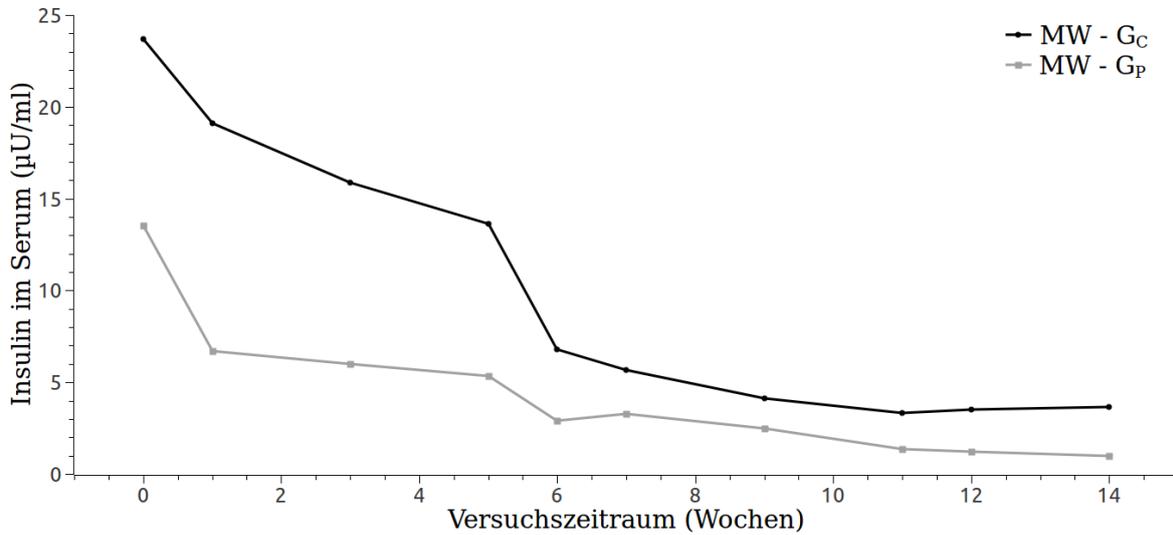


Abbildung 9: Entwicklung der Insulinaktivitäten ($\mu\text{U}/\text{ml}$, MW) vergleichend für G_C (N=8) und G_P (N=8)

4.7.2 Insulin im FSIGTT

Zu Versuchsbeginn lagen die mittleren Insulinaktivitäten im Serum in Minute -10 bei G_C $19,2 \pm 20,7 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $11,4 \pm 10,3 \mu\text{U}/\text{ml}$. Von Minute 1-3 erfolgte ein Anstieg der mittleren Insulinaktivität (G_C $149 \pm 118 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $111 \pm 63,4 \mu\text{U}/\text{ml}$). Daraufhin kam es zum Absinken der mittleren Insulinaktivitäten bis zur Minute 19 (G_C $76,9 \pm 67,04 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $43,0 \pm 30,0 \mu\text{U}/\text{ml}$). Als Reaktion auf die Insulinapplikation in Minute 20 zeigte sich eine mittlere maximale Insulinaktivität (G_C $275 \pm 87,9 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $231 \pm 98,8 \mu\text{U}/\text{ml}$). Darauf folgte ein signifikanter Abfall der mittleren Insulinaktivitäten bis zur Annäherung an den Ausgangswert zur 180. Minute (G_C $22,5 \pm 29,6 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $11,8 \pm 13,5 \mu\text{U}/\text{ml}$). Im FSIGTT am Versuchsende beliefen sich die mittleren Insulinaktivitäten in Minute -10 auf G_C $3,32 \pm 2,00 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $1,32 \pm 0,78$. Von Minute 1 bis Minute 3 erfolgte ein Anstieg der mittleren Insulinaktivitäten (G_C $50,8 \pm 28,0 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $48,8 \pm 23,6 \mu\text{U}/\text{ml}$) mit einem anschließenden Abfall bis zur 19. Minute auf die Werte G_C $19,8 \pm 11,7 \mu\text{U}/\text{ml}$ und G_P $45,0 \pm 52,2 \mu\text{U}/\text{ml}$. Als Reaktion auf den Insulinbolus in Minute 20 stellten sich in Minute 22 Maximalwerte ein (G_C $250 \pm 85,8 \mu\text{U}/\text{ml}$ und G_P $155 \pm 71,5 \mu\text{U}/\text{ml}$). Dieser zeitliche Effekt konnte mit $p < 0,05$ abgesichert werden. Daraufhin erfolgte ein kontinuierlicher Abfall der mittleren Insulinaktivitäten bis zum Erreichen der Minimalwerte (G_C $2,88 \pm 2,51 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs. G_P $0,95 \pm 1,27 \mu\text{U}/\text{ml}$) zur 180. Minute. Zum Versuchsende stellte sich eine Insulinkurve dar, deren mittlere Insulinaktivitäten deutlich unter den Insulinaktivitäten zu Versuchsbeginn lagen. Dieser Behandlungseffekt konnte mit $p < 0,05$ abgesichert werden.

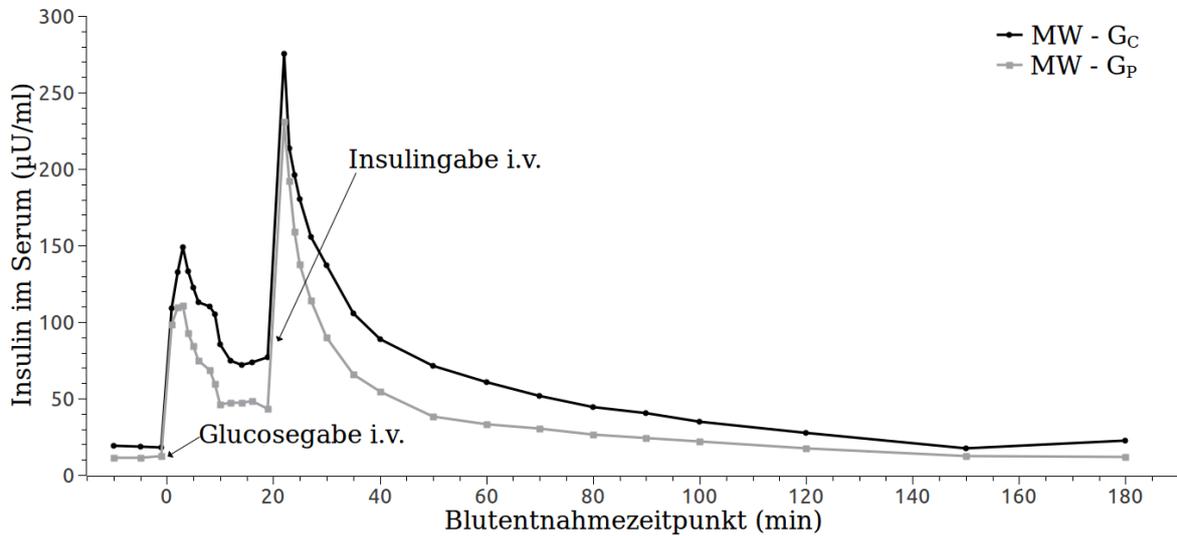


Abbildung 10: Verlauf der Insulinaktivitäten ($\mu\text{U}/\text{ml}$, MW) im FSIGTT zu Versuchsbeginn vergleichend für G_C (N=7) und G_P (N=8)

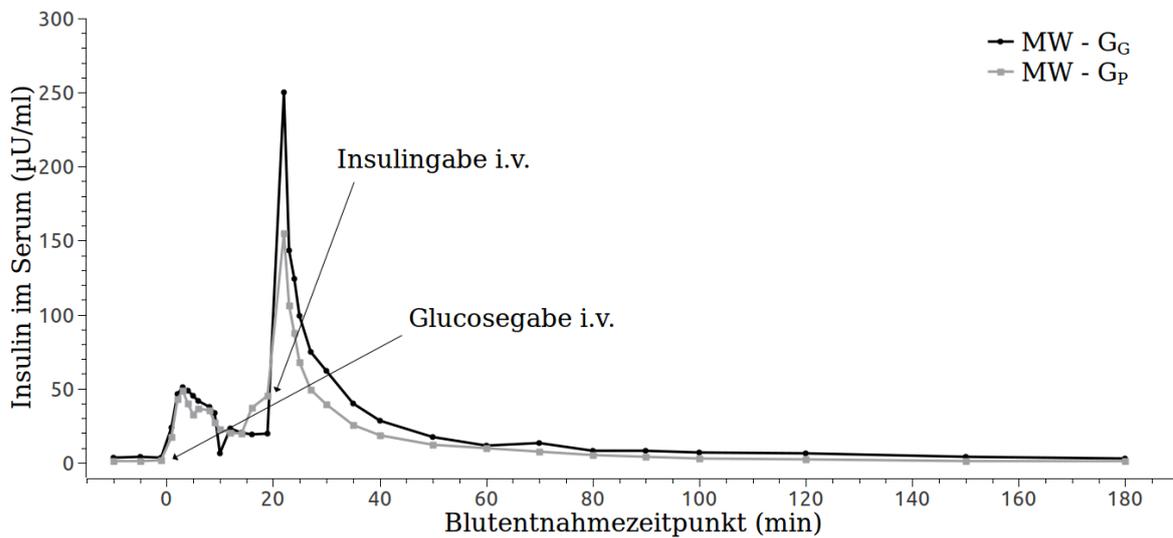


Abbildung 11: Verlauf der Insulinaktivitäten ($\mu\text{U}/\text{ml}$, MW) im FSIGTT zum Versucheende vergleichend für G_C (N=7) und G_P (N=8)

4.7.3 Korrelation zwischen Körpermasseverlust und basaler Insulinaktivität

Zwischen der basalen Insulinaktivität und dem relativen Körpermasseverlust der Ponys konnte kein straffer Zusammenhang nachgewiesen werden. Mit steigendem prozentualem Körpermasseverlust wurde eine Abnahme der Insulinaktivität festgestellt, was mit einem Korrelationskoeffizienten von $R^2 (G_C) = 0,15$ und $R^2 (G_P) = 0,17$ abgesichert werden konnte.

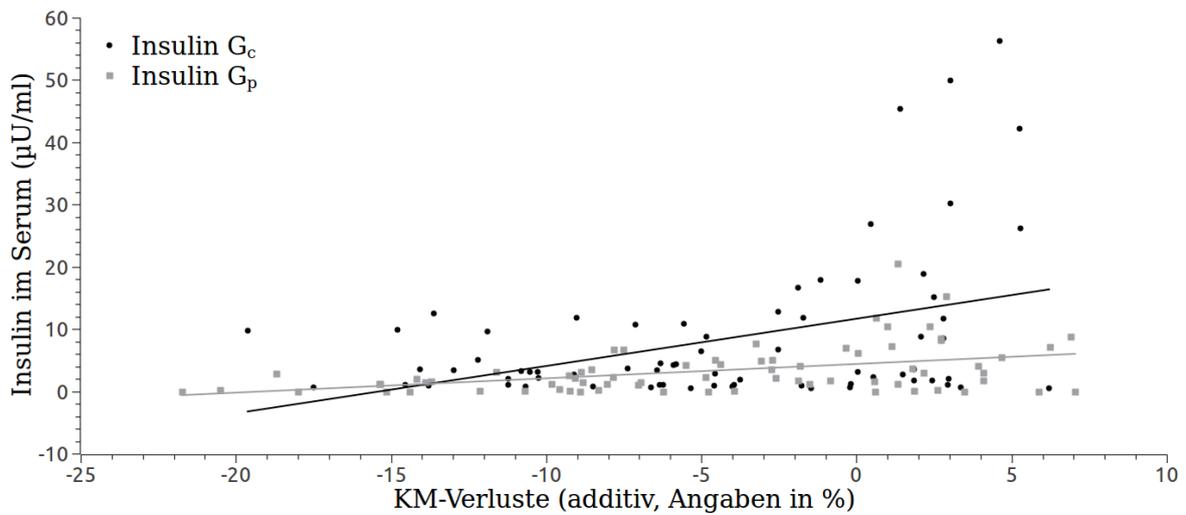


Abbildung 12: Korrelation der Insulinaktivität im Serum ($\mu\text{U}/\text{ml}$, MW) und des relativen Körpermasseverlustes (%), (G_C : $y = 0,76x + 11,6$ und $R^2 = 0,15$; G_P : $y = 0,23x + 4,42$ und $R^2 = 0,17$)

4.7.4 Entwicklung der Insulinsensitivität

Als insulinresistent gelten Ponys mit einem $SI < 1,0 \text{ l/min}/\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$, als insulinsensitiv solche mit einem $SI > 1,5 \text{ l/min}/\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$ (BURNS *et al.* 2010). Demnach konnten 7 Ponys der Versuchsgruppe als insulinresistent, 8 Ponys als insulinsensitiv beurteilt werden. Bei Betrachtung der mittleren SI-Werte von G_C vs. G_P fällt der deutlich niedrigere SI-Wert in G_C ($SI = 0,76 \pm 0,88 \text{ l/min}/\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$) auf. Gegen Ende der Studie stiegen die SI-Werte in beiden Gruppen auf signifikante Weise an, in G_C um das 7-fache, in G_P um das 4-fache der Ausgangswerte.

Bei der Berechnung der Flächengröße unter der Insulinkurve im FSIGTT, vergleichend Beginn und Ende der Studie, zeigte sich am Versuchsende eine signifikant verkleinerte Fläche unter der Kurve für Insulin. Beim Vergleich der Glucoseflächen wurde ebenfalls eine Erniedrigung der Flächengröße verzeichnet, aber die Veränderung erwies sich nicht als signifikant. Genauere Angaben sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Veränderung der SI und AUC für Insulin und Glucose bis zur Minute 19 des FSIGTT, vergleichend Versuchsbeginn und Versuchsende

Zeitpunkt	Beginn Studie		Ende Studie	
	G_C	G_P	G_C	G_P
SI, $\text{l/min}/\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$	$0,76 \pm 0,88^a$	$1,61 \pm 1,31^a$	$5,45 \pm 0,81^b$	$6,08 \pm 2,98^b$
$AUC_{\text{Insulin } 0-19}$	1460 ± 1309^a	968 ± 484^a	477 ± 289^b	504 ± 290^b
$AUC_{\text{Glucose } 0-19}$	79 ± 29^a	71 ± 31^a	63 ± 11^a	60 ± 22^a

Unterschiedliche Kleinbuchstaben kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Zeile

4.8 Freie Fettsäuren im Serum

4.8.1 Verlauf der Konzentration der FFS

Zu Versuchsbeginn lag die Ausgangskonzentration der FFS bei Mittelwerten von G_C $157 \pm 94,6$ $\mu\text{mol/l}$ vs. G_P $113 \pm 62,8$ $\mu\text{mol/l}$. Ab der 6. Behandlungswoche reagierten beide Versuchsgruppen mit einem signifikanten Anstieg der FFS (G_C 601 ± 152 $\mu\text{mol/l}$ vs. G_P 643 ± 113 $\mu\text{mol/l}$). In den Wochen 9-11 verlief die Konzentration der FFS auf einem gleich bleibenden Niveau, bis es ab Woche 12 zu einem weiteren Anstieg der FFS kam. In Woche 14 wurden die Höchstwerte erreicht (G_C 731 ± 184 $\mu\text{mol/l}$ vs. G_P 686 ± 142 $\mu\text{mol/l}$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Carnitinsupplementierung und Placebogabe verzeichnet werden.

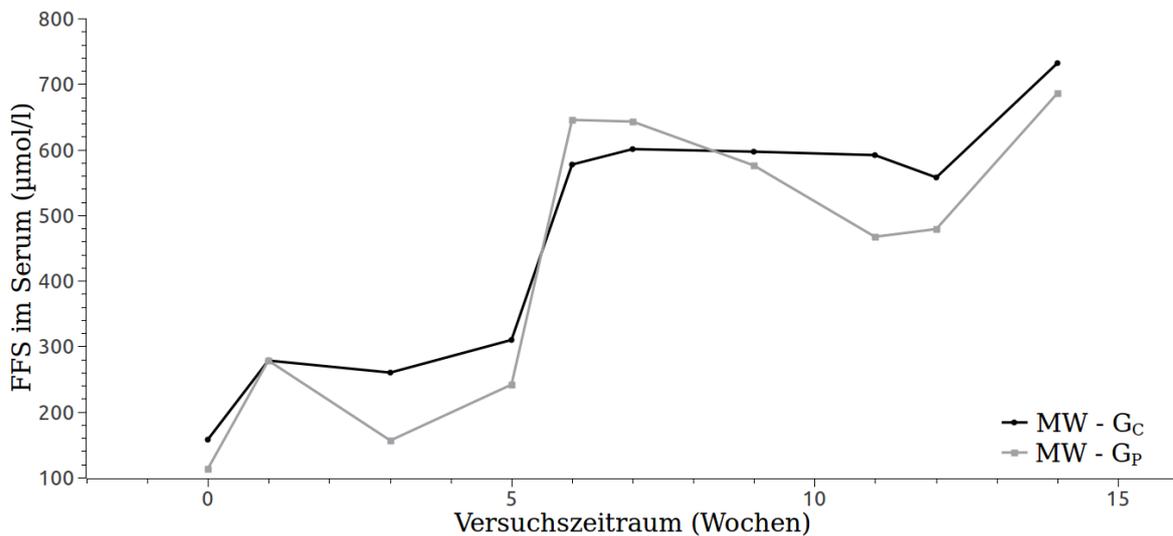


Abbildung 13: Verlauf der Konzentration der FFS ($\mu\text{mol/l}$, MW) im Serum vergleichend für G_C ($N=8$) und G_P ($N=8$)

4.8.2 Korrelation zwischen Körpermasseverlust und Konzentration der FFS

Die Konzentration der FFS im Serum korrelierte mit dem relativen KM-Verlust der Ponys. Ein steigender prozentualer KM-Verlust führte zu einem Anstieg der FFS im Serum, unterstrichen durch einen Korrelationskoeffizienten von $R^2 (G_C) = 0,416$ und $R^2 (G_P) = 0,309$.

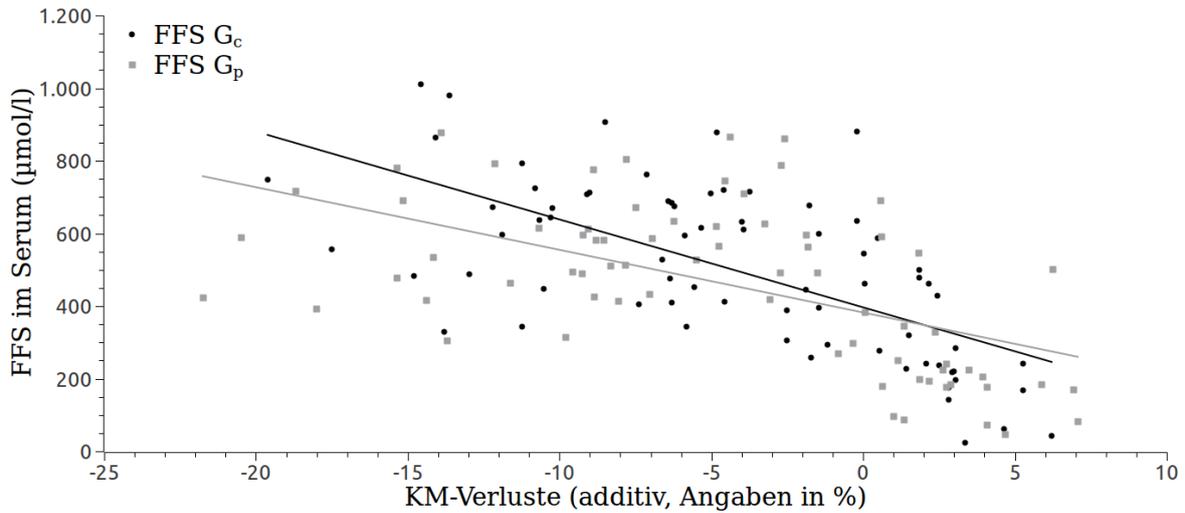


Abbildung 14: Korrelation der Konzentration der FFS im Serum ($\mu\text{mol/l}$, MW) und des relativen Körpermasseverlustes (%), (G_C : $y = -24,1x + 396$ und $R^2 = 0,42$; G_P : $y = -17,3x + 383$ und $R^2 = 0,30$)

4.9 Triacylglyceride (TAG) im Serum

4.9.1 Verlauf der TAG-Konzentration

Die mittleren TAG-Konzentrationen im Serum lagen zu Versuchsbeginn bei G_C $0,53 \pm 0,28$ mmol/l vs. G_P $0,45 \pm 0,24$ mmol/l. Ab der 6. Versuchswoche stellte sich ein signifikanter Anstieg der mittleren TAG-Konzentrationen ein auf Höchstwerte in der 7. Woche von G_C $1,09 \pm 0,77$ mmol/l vs. G_P $0,96 \pm 0,24$ mmol/l. Daraufhin erfolgte ein Abfall der Werte bis Woche 9 (G_C $0,81 \pm 0,34$ mmol/l vs. G_P $0,68 \pm 0,25$ mmol/l). Der Versuch endete in Woche 14 mit TAG-Konzentrationen von G_C $0,94 \pm 0,61$ mmol/l vs. G_P $0,64 \pm 0,25$ mmol/l. Die Ponys, die eine Carnitinzulage erhielten, wiesen gegen Ende des Versuches höhere TAG-Konzentrationen auf als die Tiere aus der Placebogruppe, wobei dieser Behandlungseffekt als Trend mit $p=0,09$ abgesichert werden konnte.

4.9.2 Korrelation Körpermasseverlust und Konzentration der TAG

Ein steigender prozentualer KM-Verlust führte zu einem deutlichen Anstieg der Konzentration der Serum-TAG, wobei sich die Korrelation der Konzentration der TAG im Serum und dem KM-Verlust als nicht signifikant erwies, was untermauert wurde durch die Korrelationskoeffizienten von $R^2 (G_C) = 0,088$ und $R^2 (G_P) = 0,066$.

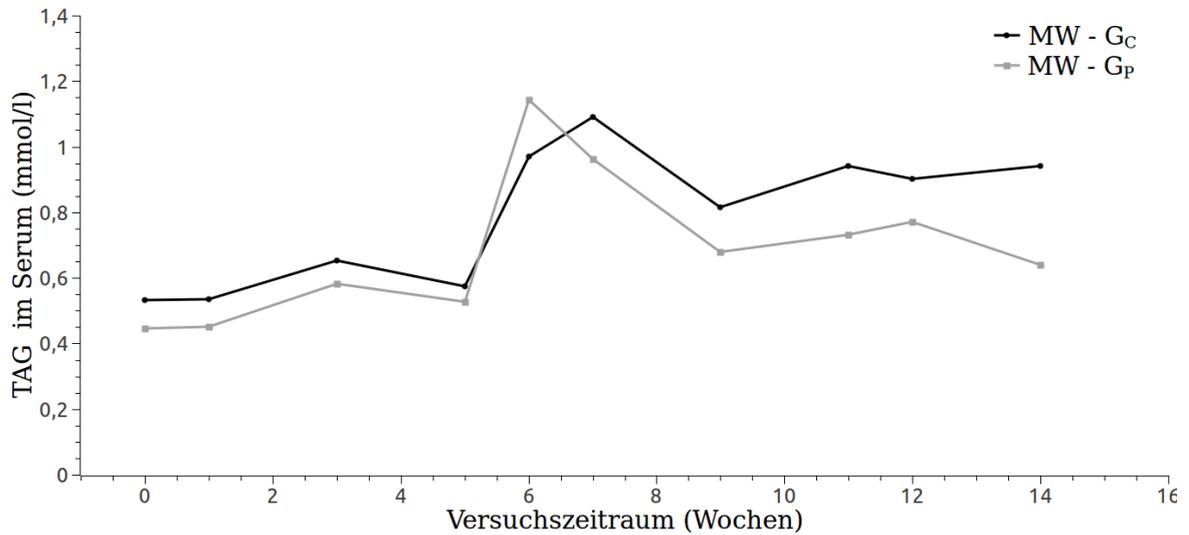


Abbildung 15: Verlauf der TAG-Konzentration (mmol/l, MW) vergleichend für G_C (N=8) und G_P (N=8)

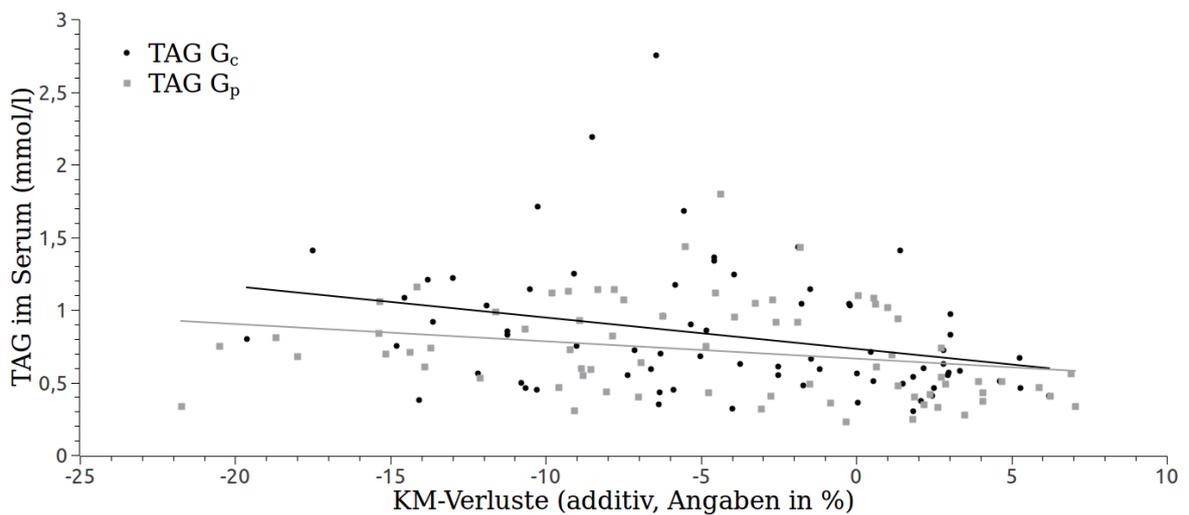


Abbildung 16: Korrelation der Konzentration der TAG im Serum (mmol/l, MW) und des relativen Körpermasseverlustes (%), (G_C : $y = -0,02x + 0,73$ und $R^2 = 0,08$; G_P : $y = -0,01x + 0,66$ und $R^2 = 0,06$)

Tabelle 21: Verlauf der Konzentration der FFS ($\mu\text{mol/l}$, $\text{MW}\pm\text{SD}$) und der TAG-Konzentration (mmol/l , $\text{MW}\pm\text{SD}$) für G_C und G_P

Woche	FFS G_C	FFS G_P	TAG G_C	TAG G_P
0	157±95 ^{a*}	113±63 ^{a*}	0,53±0,28 ^{a*}	0,45±0,23 ^{a*}
1	278±148 ^{b*}	279±173 ^{b*}	0,53±0,16 ^{a*}	0,45±0,22 ^{a*}
3	260±182 ^{a*}	156±54 ^{a*}	0,65±0,16 ^{a*}	0,58±0,21 ^{a*}
5	310±160 ^{b*}	241±99 ^{b*}	0,57±0,34 ^{a*}	0,53±0,27 ^{a*}
6	577±226 ^{b*}	645±201 ^{b*}	0,97±0,32 ^{b*}	1,14±0,43 ^{b*}
7	601±152 ^{b*}	643±113 ^{b*}	1,09±0,77 ^{b*}	0,96±0,24 ^{b*}
9	597±146 ^{b*}	575±107 ^{b*}	0,81±0,34 ^{b*}	0,68±0,25 ^{a*}
11	591±137 ^{b*}	467±95 ^{b*}	0,94±0,44 ^{b*}	0,73±0,24 ^{b*}
12	558±222 ^{b*}	479±101 ^{b*}	0,90±0,32 ^{b*}	0,77±0,27 ^{b*}
14	731±138 ^{b*}	686±142 ^{b*}	0,94±0,61 ^{b*}	0,64±0,25 ^{a*}

Unterschiedliche Kleinbuchstaben kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Spalte zum Bezugspunkt Woche 0. Unterschiedliche Symbole kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Zeile

4.10 Harnstoff und β -Hydroxybutyrat

4.10.1 Harnstoff im Serum

Zu Beginn der 14-wöchigen Beobachtungsperiode lag die mittlere Ausgangskonzentration von Harnstoff bei G_C $3,47\pm 0,73$ mmol/l vs. G_P $3,71\pm 0,79$ mmol/l. In Woche 6 zeigte sich in G_C bereits ein Anstieg der Harnstoffwerte, während es in G_P zunächst zu einem Abfall der Harnstoffkonzentration kam. Von der 7.-14. Versuchswoche zeigte sich in beiden Versuchsgruppen ein Anstieg der Harnstoffkonzentration. Während es sich in G_C um einen numerischen Anstieg handelte, konnte für G_P eine signifikante Erhöhung des Serumharnstoffes verzeichnet werden. Tabelle 22 zeigt die Harnstoffkonzentration zu den drei Meßzeitpunkten vergleichend für G_C und G_P .

4.10.2 β -Hydroxybutyrat (BHB) im Serum

Die Ausgangskonzentration für BHB lag zu Versuchsbeginn im Mittel bei G_C $0,20\pm 0,034$ mmol/l und G_P $0,22\pm 0,04$ mmol/l. Zur Woche 6 kam es in G_C zu einem moderaten Abfall der BHB-Konzentration, worauf zur 14. Woche hin wieder ein Anstieg der Werte erfolgte, bis am Versuchsende die Ausgangskonzentration von Woche 0 erreicht wurde. In G_P wurde ab

der 6. Woche ein signifikanter Abfall der BHB-Konzentration verzeichnet, der sich bis zum Versuchsende in Woche 14 fortsetzte. Tabelle 22 zeigt die Konzentration von BHB zu den drei Meßzeitpunkten vergleichend für G_C und G_P .

Tabelle 22: Verlauf der Konzentration von Harnstoff (mmol/l, MW \pm SD) und β -Hydroxybutyrat (mmol/l, MW \pm SD) für G_C und G_P

Woche	Harnstoff G_C	Harnstoff G_P	BHB G_C	BHB G_P
0	3,47 \pm 0,73 ^{a*}	3,71 \pm 0,79 ^{a*}	0,20 \pm 0,034 ^{a*}	0,22 \pm 0,04 ^{a*}
6	4,02 \pm 1,08 ^{a*}	3,67 \pm 0,77 ^{ab*}	0,16 \pm 0,04 ^{a*}	0,17 \pm 0,07 ^{b*}
14	4,31 \pm 1,06 ^{a*}	4,9 \pm 1,23 ^{b*}	0,20 \pm 0,06 ^{a*}	0,15 \pm 0,02 ^{b#}

Unterschiedliche Kleinbuchstaben kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Spalte zum Bezugspunkt 0. Woche. Unterschiedliche Symbole kennzeichnen signifikante Effekte innerhalb einer Zeile

4.10.3 Carnitingehalt im Plasma

Der mittlere Gesamtcarnitingehalt im Plasma belief sich zu Versuchsbeginn in G_C auf 55,2 \pm 23,2 μ mol/l und in G_P auf 50,5 \pm 18,0 μ mol/l. In G_C stieg der Gesamtcarnitingehalt im Plasma zum Versuchsende mit 78,9 \pm 35,0 μ mol/l signifikant an, wohingegen er in G_P konstant blieb mit 57,7 \pm 18,0 μ mol/l. Der Gehalt des freien Carnitins im Serum lag zu Versuchsbeginn in G_C im Mittel bei 31,0 \pm 8,68 μ mol/l und in G_P im Mittel bei 35,3 \pm 11,5 μ mol/l. Am Versuchsende wurde für G_C ein mittlerer Gehalt freien Carnitins verzeichnet von 45,3 \pm 22,2 μ mol/l und für G_P von 34,0 \pm 18,2 μ mol/l, die Carnitinzulage hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe des freien Carnitins im Plasma.

4.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse, die nach dem 14-wöchigen Körpermassereduktionsprogramm für die untersuchten Parameter verzeichnet werden konnten, sind in Tabelle 23 dargestellt, unterteilt in einen Supplementierungseffekt (L-Carnitin) und einen zeitabhängigen Effekt.

Tabelle 23: Effekte auf Körpermasseentwicklung, SI, Gesamtcarnitingehalt im Plasma und ausgewählte Stoffwechselfparameter

Parameter	Zeiteffekt	Supplementierungseffekt
KM (kg)	↓	↔
BCS	↓	↔
CNS	↓	↔
SI (l/min/ μ U)	↑	↔
Carnitin _{ges} G_C (μ mol/l)	↑	↑
Glucose (mmol/l)	↓	↔
Insulin (μ U/ml)	↓	↔
FFS (μ mol/l)	↑	↔
TAG (mmol/l)	↑	↔
Harnstoff (mmol/l)	↑	↔
BHB (mmol/l)	↔ bis ↓	↔

↓ = Abfall, ↑ = Anstieg, ↔ = unverändert

5 Diskussion

5.1 Kritik der Methode

5.1.1 Auswahl der Ponys

Als Versuchstiere dienten 16 Shetlandponys bzw. Shetlandpony-Mixe, darunter 9 Stuten und 7 Wallache. Das Alter der Ponys lag zwischen drei und 20 Jahren. Die Tiere wiesen einen BCS von 7-9 auf, gemessen an einer Skala von 1-9 (die Ausnahme bildete ein Pony mit einem BCS von 3) und einen CNS von 2-5, gemessen an einer Skala von 0-5. Es handelte sich insofern um eine heterogene Gruppe, was Geschlecht, Alter und BCS/CNS betraf. 8 Tiere waren vorberichtlich an Hufrehe erkrankt, bei sechs Ponys zeigte sich während der Adaptationsphase noch eine entsprechende Symptomatik, die im Laufe der Versuchszeit unter der restriktiven Fütterung verschwand. Zu Versuchsbeginn wurden 8 Ponys als insulinresistent ($SI > 1,5 \text{ l/min}/\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$) und 7 Tiere als insulinresistent ($SI < 1,0 \text{ l/min}/\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$) getestet. Nach Einteilung in die beiden Versuchsgruppen befanden sich 5 insulinresistente Ponys in G_C und 4 insulinresistente Ponys in G_P . Aufgrund der unterschiedliche Ausgangslage in der Insulinsensitivität in G_C liegt die Vermutung nahe, dass Effekte der Carnitinzulage bei einer Insulinresistenz anders ausfallen könnten als bei den insulinresistenten Tieren. Diese Vermutung konnte aber in der Folge nicht bestätigt werden. Es stellte sich eine deutliche Erhöhung der SI-Werte innerhalb beider Versuchsgruppen ein, die veranschaulichte, dass eine Verbesserung der SI-Werte in verschiedenen Stadien der Insulinsensitivität (sowohl im Stadium der Insulinresistenz als auch der Insulinsensitivität) herbeigeführt werden konnte. Nach Durchführung des Körpermassereduktionsprogrammes wurde in beiden Versuchsgruppen eine signifikante Steigerung der Insulinsensitivität festgestellt. Es kam zu einem Angleich der mittleren SI-Werte von G_P und G_C , so dass in der 14. Woche beide Versuchsgruppen als insulinresistent einzustufen waren.

5.1.2 Versuchsdurchführung

Um eine Objektivität in der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde der Versuch als Doppelblindstudie durchgeführt. Die 16 Ponys wurden per Losverfahren in zwei Gruppen eingeteilt ($N=8$). Die **L-Carnitin-Zulage** ($1,3 \text{ g}/100 \text{ kg KM}/2\text{xd}$) bzw. das Placebo (Kieselsäureverbindung, gleiche Dosierung) wurden morgens und abends in einem Gemisch mit Grünmehl ($50 \text{ g}/2\text{xd}$) und Mineralfutter (nach Bedarf) verabreicht. Die Fütterung erfolgte unter Sichtkontrolle, um eine vollständige Futteraufnahme zu gewährleisten. Dabei erstreckte sich die Supplementierungsphase über einen Zeitraum von 14 Wochen.

Die Dosierung der Zulagenhöhe orientierte sich an den Studien von FOSTER *et al.* (1988 und 1989b), BENAMOU und HARRIS (1993), HARRIS *et al.* (1995a), CHROBOK (2000), NIEMEYER (2005), die eine Dosierung von 1,6-2,0 g L-Carnitin/100 kg KM/Tag für gesunde Großpferde wählten und an den Ergebnissen von VAN WEYENBERG *et al.* (2008), die bei gesunden Shetlandponys zweimal täglich eine Dosis von 1,4 g L-Carnitin/100 kg KM einsetzten.

In einem Vergleich verschiedener Zulagenhöhen von L-Carnitin (2,5 g, 5 g und 10 g/100 kg KM) konnten FOSTER und HARRIS (1989) bei der täglichen Gabe von 5 g und 10 g Carnitin nur geringfügig höhere Plasmacarnitinspiegel feststellen als bei einer Zulagenhöhe von nur 2,5 g Carnitin/100 kg KM. Die Autoren empfahlen daher die niedrigere, jedoch mehrmalige Supplementierung von L-Carnitin.

In der vorliegenden Studie wurde eine Dosierung von 1,3 g/100 kg KM/2xd eingesetzt. Zu bemerken ist, dass es sich bei den Ponys um adipöse und zum Teil insulinresistente Tiere handelte, für die bisher noch keine Literatur zur Dosierung von L-Carnitin vorliegt. Parallel zur Supplementierungsphase wurde ein **Körpermassereduktionsprogramm** durchgeführt. In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze zum Thema Körpermasseverlust durch Energierestriktion: Einige Autoren beziehen sich für die Einschätzung des Energiebedarfs auf das aktuelle Körpergewicht (DUGDALE *et al.* 2010), andere auf das geschätzte, ideale Körpergewicht (VAN WEYENBERG *et al.* 2008, FRANK *et al.* 2010) der Pferde bzw. Ponys. Die Ermittlung des idealen Körpergewichtes läßt sich in der Praxis schwer realisieren, insbesondere bei Ponys und deren Mischrasen, bei denen ein ideales Körpergewicht nicht klar definiert ist. In unserer Studie nahmen wir daher Bezug zum aktuellen Körpergewicht der Ponys, das sich im Mittel auf 175 kg KM belief und visierten einen Körpermasseverlust von mindestens 1 % pro Woche an.

Gemessen an den Mindestempfehlungen für Raufutter, die für eine bedarfsorientierte Fütterung mindestens 1,5 kg Heu/100 kg KM vorsehen, ergibt sich bei einer restriktiven Fütterung mit dem Ziel der Körpergewichtsreduktion eine erhebliche Diskrepanz: In der Literatur beschriebene Erfahrungswerte liegen bei 1,0 kg/100 kg KM (VAN WEYENBERG *et al.* 2008, DUGDALE *et al.* 2010). In diesem Versuch beschränkte sich die Raufuttergabe auf 1,0 bzw. 1,2 kg Heu/100 kg KM/Tag, wobei die Menge zur Erprobung eines praxistauglichen Modells über die Versuchswochen variiert wurde (1,2 kg/100 kg KM in den Wochen 1 - 5 sowie 8-9 und 1,0 kg/100 kg KM in den Wochen 6-7 sowie 10-14). In Abhängigkeit von der täglichen Heumenge und unter Berücksichtigung der 100 g Grünmehl/Tag betrug die tägliche Energieaufnahme 7 bzw. 8,4 MJ DE/100 kg KM. Deutliche Körpermasseverluste wurden nur bei einer täglichen Energieaufnahme von 7 MJ DE/100 kg KM verzeichnet. Allerdings zeigten sich bei der entsprechenden Raufutterbeschränkung auf 1 kg Heu/100 kg KM bei den Ponys

Verhaltensauffälligkeiten, bedingt durch den Umstand, dass das physiologische Kaubedürfnis der Tiere mit dieser Heumenge nicht befriedigt wurde. In der Literatur werden kompensatorische Verhaltensmuster beschrieben, wie eine vermehrte Wasseraufnahme (DUGDALE *et al.* 2010), Koprophagie (VERVUERT 2008) und stereotype Verhaltensmuster (MC GREEVY *et al.* 1995, MURRAY und EICHHORN 1996, REDBO *et al.* 1998, ANON 2007). In der hier vorliegenden Studie wurde innerhalb der ersten fünf Versuchswochen die Aufnahme von Einstreumaterial (Strohpeletts) bemerkt. Die Haltung musste daraufhin auf Gummimatten umgestellt werden. Des Weiteren fiel eine unverhältnismäßige Nutzung des Salzlecksteins auf dem Paddock auf, weswegen dieser entfernt und stattdessen Viehsalz zum Mineralfutter ergänzt wurde. Während der letzten 4-6 Versuchswochen konnte die Aufnahme von Sand auf dem Paddock beobachtet werden. Eines der Tiere entwickelte die Symptomatik einer Sandkolik, weshalb allen Ponys prophylaktisch Maulkörbe während des täglichen Auslaufes aufgesetzt wurden.

Das **Bewegungsprogramm** wurde an sechs Tagen in der Woche über die Versuchszeit von 14 Wochen durchgeführt. Die Tiere wurden täglich über eine Strecke von 3,5 km geführt, davon wurden 25 Minuten im Schritt und 15 Minuten im Trab zurückgelegt, was einem sehr moderaten Energiemehrbedarf entspricht. Aufgrund der Tatsache, dass eine Vielzahl der Tiere zu Versuchsbeginn noch eine Hufrehesymptomatik zeigten, war kein intensiveres Bewegungsprogramm für die Gesamtheit der Versuchstiere realisierbar. Insgesamt wurden 13 Ponys Hufeisen bzw. Hufeisen angepaßt, da sie in Abhängigkeit der Bodenbeschaffenheit eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Sohlenfühlbarkeit zeigten.

Beim Menschen gilt bei Diätprogrammen die generelle Empfehlung zur Bewegungsleistung, um eine Erhaltung der Muskelmasse zu gewährleisten (ROSS 2000). Auch beim Pferd finden entsprechende Trainingsprogramme Anwendung, die neben der Erhöhung des Energieverbrauches auch den Aspekt der Muskelerhaltung berücksichtigen (zitiert nach DUGDALE *et al.* 2010). Durch die gleichzeitige Durchführung von Bewegungsprogramm und Energierestriktion ließen sich in der vorliegenden Studie keine getrennten Effekte ermitteln im Sinne eines reinen Bewegungseffektes und eines Effektes nur durch den Körpermasseverlust. Da der Energieaufwand in unserem Bewegungsprogramm aber insgesamt nur ein sehr moderater war, ist seine Bedeutung bezüglich des Körpermasseverlustes nur als gering einzustufen.

Ein viel diskutierter Aspekt ist weiterhin die positive Auswirkung körperlichen Trainings auf die Insulinsensitivität. Den Ergebnissen von POWELL *et al.* (2002) zufolge bewirkten bereits ein leichtes Training (15 min/Tag leichter Trab) an 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine bis zu 60%ige Steigerung der Insulinsensitivität adipöser Stuten. Inwieweit sich das Bewegungsprogramm in unserer Studie positiv auf die Insulinsensitivität ausgewirkt hat, kann in diesem Rahmen nicht abschließend beurteilt werden.

5.1.3 Auswahl der Untersuchungsparameter

BCS und CNS Zur Beurteilung des Körpermasseverlustes wurden wöchentliche Wägungen sowie die Bestimmung von BCS und CNS durchgeführt. Die Bestimmung von BCS und CNS wurde dabei stets von den gleichen beiden Personen durchgeführt, um subjektive Abweichungen in der visuellen Beurteilung zu vermeiden.

Da das System der BCS-Bestimmung nach HENNEKE *et al.* (1983) anhand einer Studie an Quarter Horses entwickelt wurde, bestehen gewisse Einschränkungen in der Übertragung der "Scores" auf Rassetypen mit einem anderem Fettverteilungsmuster (zitiert nach CARTER *et al.* 2009). Insbesondere Ponys weisen häufig einen anderen Phänotyp auf, wodurch sich Abweichungen ergeben zu den Einteilungskriterien des BCS nach HENNEKE *et al.* (1983). Beim EMS-Pferd bzw. Pony ist die Adipositas nicht immer generalisiert ausgeprägt, sondern es können auch nur regionale subkutane Fettdepots vorhanden sein, wie beispielsweise eine typische lokale Fettansammlung im Bereich des Mähnenkamms. Mit der Einführung des CNS entwickelten CARTER *et al.* (2009) ein System, das diese Ausprägung der lokalen Adipositas berücksichtigt und zudem ein wichtiges Kriterium für die Einschätzung des Risikos eine Insulinresistenz und Hufreherkrankung zu entwickeln darstellt (JOHNSON, 2002; TREIBER *et al.* 2006).

Insulinsensitivität Die Insulinsensitivität wurde anhand des "Frequently sampled intravenous glucose tolerance test" (FSIGTT, modifiziert nach TOTH *et al.* 2009) ermittelt. Diese dynamische Testmethode ist validiert für das Pferd und bietet anhand der Minimalmodellkalkulation (nach BERGMANN *et al.* 1979, modifiziert nach BOSTON *et al.* 2003) eine Kalkulation der Insulinsensitivität (SI), der Glucoseeffektivität (Sg) und der pankreatischen Funktion in Form der "Akuten Insulinantwort auf Glucose". BERGMAN *et al.* (1979, 1997) beschreiben das Minimalmodell als ein mathematisches Konstrukt, das den Glucosestoffwechsel einteilt in die Glucoseeffektivität oder die Fähigkeit der Glucose, ihre Speicherung unabhängig von der Insulinwirkung zu regulieren und die Insulinsensitivität oder die Fähigkeit des Insulins, die Glucoseaufnahme ins Gewebe zu bewirken. Es ist somit möglich, sowohl den insulinabhängigen als auch den insulinunabhängigen Glucoseregulationsmechanismus zu prüfen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Körpermasseverlust

Eine tägliche Energieaufnahme von 7 MJ DE/100 kg KM führte zu einem signifikanten Körpermasseverlust, während eine tägliche Energieaufnahme von 8,4 MJ DE/100 kg KM keine Auswirkungen auf die Gewichtsentwicklung hatte. Es wurde kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Carnitin- und Placebosupplementierung nachgewiesen. Während der 14-wöchigen Versuchszeit verloren die Ponys 1-3 % ihrer Körpermasse pro Woche, was im Mittel einem totalen Körpermasseverlust von $14 \pm 3,5$ % über die gesamte Versuchsperiode entsprach. Dies stimmt mit den Ergebnissen von VAN WEYENBERG *et al.* (2008) überein, in deren Studie die Ponys einen mittleren Körpermasseverlust von insgesamt 18,2% innerhalb des 17-wöchigen Versuches erreichten.

In unserer Versuchszeit zeigten sich auch in der Veränderung von BCS und CNS ab der sechsten Woche signifikante Effekte. Zum Versuchende verringerte sich der BCS in beiden Versuchsgruppen um eine mittlere Differenz von drei Einheiten. Mit der Entwicklung des BCS reduzierte sich auch der CNS in beiden Versuchsgruppen um ca. zwei Einheiten mit einer höheren Differenz in G_P (Differenz $G_C=1,4$ vs. $G_P=1,9$). Ein Vergleich der Mittelwerte von BCS und CNS beider Versuchsgruppen ergab zudem signifikant erniedrigte Werte in Woche 14 für G_P . Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Tiere aus G_P trotz zufälliger Einteilung der beiden Versuchsgruppen, schon zu Versuchsbeginn einen niedrigeren mittleren BCS aufwiesen, verglichen mit den Ponys aus G_C , so dass beide eine ähnliche Differenz in BCS und CNS aufwiesen.

In der Studie von VAN WEYENBERG *et al.* (2008) wurde ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Reduktion des BCS erzielt, mit einer Differenz im BCS um 4 Einheiten bis zum Ende der 17-wöchigen Versuchszeit, ausgehend von einem mittleren BCS von 8-9 (Skala 1-9).

Demgegenüber stehen die Ausführungen von DUGDALE *et al.* (2010), dass die Bestimmung des BCS nicht geeignet sei zur frühen Dokumentation des Körpermasseverlustes und wonach während einer 12-wöchigen Energierestriktion, trotz eines KM-Verlustes von 12%, keine Veränderung im BCS beobachtet wurden. Anzumerken ist aber, dass die Studie von DUGDALE *et al.* (2010) mit der Ausgangslage eines mittleren BCS von 7 (Skala 1-9) startete. Ein BCS von 7 entspricht den Einteilungskriterien nach HENNEKE *et al.* (1983) zufolge einer Körperkondition, die als "fleischig", aber noch nicht als "fett" beurteilt wird. Möglicherweise ist das Ausbleiben einer Veränderung im Body Condition Score in dieser Studie durch die bei BCS 7 (Skala 1-9) nur geringgradige Ausprägung einer Fettansammlung an den bevorzugten Stellen zu erklären.

Ab dem Zeitpunkt, zu dem in unserer Studie ein signifikanter Körpermasseverlust nachgewiesen wurde, konnte in beiden Versuchsgruppen auch ein signifikanter Anstieg in der Konzentration der FFS verzeichnet werden, wobei kein Behandlungsunterschied zwischen G_C und G_P festgestellt wurde. In Abhängigkeit zum Körpermasseverlust zeigte der Konzentrationsverlauf der FFS deutliche Schwankungen auf, was sich durch die unterschiedliche Energiezufuhr in den einzelnen Versuchswochen erklären lässt. In den Versuchswochen 1-5 sowie 8-9 war die tägliche Energieaufnahme mit 8,4 MJ DE/100 kg KM (analog zu einer Heumenge von 1,2 kg Heu/100 kg KM/ d) höher als in den Versuchswochen 6-7 und 10-14, in denen sie sich auf nur 7 MJ DE/100 kg KM belief (tägliche Heumenge von 1,0 kg/100 kg KM).

Analog zum Verlauf der FFS fiel bei der TAG-Konzentration im Serum bei allen Ponys ab der sechsten Woche ein signifikanter Anstieg der TAG im Serum auf. Die Erhöhung von FFS und TAG im Serum infolge einer negativen Energiebilanz stimmt mit den Ergebnissen von VAN WEYENBERG *et al.* (2008) überein, die bei erhöhtem Gewichtsverlust einen signifikanten Anstieg der TAG und FFS verzeichneten. DUGDALE *et al.* (2010) beschreiben in ihrer Studie wiederum nur einen Anstieg der FFS, während sich die Konzentration der TAG unverändert zeigte.

Im Zuge einer negativen Energiebilanz stellt sich eine Stoffwechselsituation ein, in der Fett den Hauptenergielieferanten darstellt. Ein Schlüsselenzym zur Mobilisierung der Fettreserven ist die Hormon Sensitive Lipase (HSL) im Fettgewebe, die die Hydrolisierung der gespeicherten Triacylglyceride in den Adipozyten steuert, die in der Folge als FFS in den Blutkreislauf abgegeben werden (GONZALES YANES *et al.* 2006). Dabei ist die Konzentration der TAG abhängig von einem Gleichgewicht der Lipidproduktion, der Lipidaufnahme durch die Leber und dem Ablauf der β -Oxidation. Bei einem Überschuss an FFS kommt es zur Reesterifizierung zu TAG in der Leber und zu einer Erhöhung der TAG im Serum. In unserer Studie führte weder die Erhöhung der Konzentration der FFS noch die Erhöhung der TAG im Serum zum Übersteigen des physiologischen Referenzbereiches. Bei keinem der Ponys wurden Anzeichen einer Hyperlipidämie festgestellt.

Als Kontrollparameter des Energiestoffwechsels während des Körpermassereduktionsprogrammes dienten des Weiteren die Parameter Harnstoff und BHB. Es stellt sich die Frage bei der restriktiven Energiezufuhr, ob eine bedarfsdeckende Proteinversorgung des Pferdes sichergestellt wird, bzw. ab welchem Zeitpunkt während der Körpermassereduktion ein erhöhter Proteinbedarf besteht. In der Arbeit von DUGDALE *et al.* (2010) wird die Notwendigkeit einer Protein-Supplementierung sowie eines Bewegungsprogrammes während der Körpermassereduktion diskutiert, beides mit dem Ziel einem Abbau von Muskelprotein entgegenzuwirken. Obgleich sich die Harnstoffwerte in der vorliegenden Studie bis zum Versuchsende innerhalb des physiologischen Referenzbereiches bewegten, konnte ab der 6. Woche in beiden Versuchs-

gruppen eine Erhöhung des Serum-Harnstoffs festgestellt werden. Der Vergleich der Harnstoffkonzentration der beiden Versuchsgruppen zeigte außerdem signifikant erhöhte Werte in G_P . CONNYSSON *et al.* (2010) beschreiben einen Anstieg der Harnstoffkonzentration bei Nahrungskarenz, der durch einen verstärkten Muskelkatabolismus verursacht wird um der Energiegewinnung zu dienen. Auch in der vorliegenden Studie ist die Erhöhung des Serum-Harnstoffs als Resultat eines forcierten Abbaus von Muskeleiweiß zu interpretieren, was vermutlich einen nicht gedeckten Proteinbedarf der Ponys reflektiert.

Beim Pferd scheint die Bildung von Ketonkörpern im Gegensatz zum Wiederkäuer nur eine untergeordnete Rolle im Hungerstoffwechsel zu spielen. Bereits LUCKE and HALL (1980) maßen der Beteiligung der Ketonkörper im Energiestoffwechsel des Pferdes nur eine geringe Bedeutung bei. Das bestätigen auch die Ergebnisse von ROSE *et al.* (1982), die nach einer Nüchternphase von 72- 96 Stunden und einem Ausdauertraining über 80 km nur einen geringfügigen Anstieg der BHB-Konzentration feststellen konnten. In der vorliegenden Studie zeigten sich im Laufe der Versuchszeit moderate Schwankungen in der Konzentration von BHB, aber trotz des Abfalls des basalen Glucosespiegels schien die Energieversorgung ausreichend zu sein, um eine kritische Bildung von Ketonkörpern zu verhindern.

5.2.2 Insulinsensitivität

In vorangegangenen Studien wurde eine negative Korrelation zwischen Körpermasse und Ausprägung der Insulinsensitivität belegt. So stellten HOFFMAN *et al.* (2003) bei fettleibigen Pferden eine ungefähr 80% niedrigere Insulinsensitivität fest als bei normalgewichtigen. In ihrer Studie an adipösen Shetlandponys belegten VAN WEYENBERG *et al.* (2008), dass ein Körpermasseverlust von 1% pro Woche einen signifikanten Einfluß auf die Verbesserung der Insulinsensitivität hat. Auch in der vorliegenden Studie führte ein Körpermasseverlust von ca. 1-3% pro Woche zu einer signifikant verbesserten Insulinsensitivität in beiden Versuchsgruppen. Das zeigte sich in einem signifikanten Abfall der basalen Insulinaktivität beider Versuchsgruppen. Die Insulinsensitivität verbesserte sich dabei nicht nur in der Gruppe G_C , die einen hohen Anteil insulinresistenter Tiere aufwies, sondern es kam auch unter den "insulinsensitiven" Tieren zu einer weiteren Verbesserung der Insulinsensitivität. Die zu Versuchsbeginn ausgeprägten numerischen Differenzen in der basalen Insulinaktivität zwischen G_C und G_P waren am Versuchsende weitgehend ausgeglichen. Ein Vergleich der Insulinkurven aus dem FSIGTT von Versuchsbeginn und -ende ergab eine signifikante Erniedrigung der Insulinkurven für G_C und G_P am Ende des Versuches. Dabei fiel die insulinämische Antwort als Reaktion auf den Glucosebolus ($AUC_{Insulin\ 0-19}$) am Versuchsende signifikant erniedrigt aus und die Annäherung an die basalen Ausgangswerte erfolgte deutlich früher im Vergleich

zum Versuchsbeginn. Das Ergebnis einer verbesserten Insulinsensitivität wurde durch die Kalkulation des SI-Wertes im Minimalmodell unterstrichen. Nach BURNS *et al.* (2009) sind Pferde mit einem SI-Wert $< 1,0 \text{ l/min}/\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$ als insulinresistent zu betrachten, während Pferde mit einem SI $> 1,5 \text{ l/min}/\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$ als insulinsensitiv einzustufen sind. Während sich die SI-Werte der beiden Versuchsgruppen zu Beginn des Versuches signifikant unterschieden (G_C : $0,76\pm 0,88 \text{ l/min}/\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$ vs. G_P : $1,61\pm 1,31 \text{ l/min}/\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$), zeigte sich nach Abschluß des Versuches in G_C eine 7-fache Erhöhung und in G_P eine vierfache Erhöhung des Ausgangswertes (G_C : $5,45\pm 0,81 \text{ l/min}/\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$ vs. G_P : $6,08\pm 2,98 \text{ l/min}/\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$). Folglich waren beide Versuchsgruppen als insulinsensitiv einzustufen und es war am Versuchsende zu einer Annäherung der mittleren SI-Werte von G_C und G_P gekommen.

VICK *et al.* (2007) konnten einen Zusammenhang nachweisen zwischen dem Grad der Adipositas, der Wirkung proinflammatorischer Zytokine und einer herabgesetzten Insulinsensitivität beim Pferd: Eine Zunahme des BCS und prozentualen Körperfettgehaltes führte zum Anstieg von TNF α -Protein und IL 1, womit eine Abnahme der Insulinsensitivität assoziiert war. Die diätetische Beeinflussung der Körpermasse bzw. des Körperfettgehaltes stellt also eine effektive Methodik dar um den Grad der Insulinsensitivität zu beeinflussen. In der Studie von ADAMS *et al.* (2009) konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung des Körperfettgehaltes adipöser Pferde eine Steigerung der Insulinsensitivität bewirkte und zudem eine Senkung in der Produktion inflammatorischer Zytokine, insbesondere von TNF α -Protein, herbeiführte. Es besteht demnach ein causaler Zusammenhang zwischen dem Gehalt an Entzündungsmediatoren und einer Adipositas-assoziierten Insulinresistenz: Ein hoher Gehalt an TNF α hemmt die Autophosphorylierung des Insulinrezeptors und die daran anschließende Insulinsignalkaskade. Zudem steigert TNF α die Fetteinlagerung in die Lipidspeicherorte bei einer Hemmung der Lipidmobilisierung (zitiert nach RUAN and LODISH, 2003). Hinsichtlich der Bedeutung des chronischen Entzündungsstatus des Fettgewebes sind beim Pferd noch Fragen offen. UNGRU *et al.* (2012) maßen dem Zustand des Fettgewebes in diesem Zusammenhang keine überragende Bedeutung zu und postulierten, dass hinsichtlich einer erhöhten Adipokinproduktion möglicherweise auch anderen Organen, wie beispielsweise der Leber eine zentrale Bedeutung zukommt. Es wird auch in Betracht gezogen, dass das Fettgewebe auf einen akuten Stimulus, wie beispielsweise der Hufrehe, reagiert.

5.2.3 L-Carnitinsupplementierung

Seitdem die intrazelluläre Akkumulation von Acetyl-CoA in der Zelle im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Insulinresistenz diskutiert wird, hat in der Behandlungs- bzw. Präventionstrategie von IR und Diabetes mellitus Typ II die Rolle einer Carnitinsupplementierung

an Bedeutung gewonnen (zitiert nach MINGORANCE *et al.* 2011). Studien aus der Humanmedizin suggerieren deutliche positive Effekte auf die Insulinsensitivität und Glucosetoleranz bei Patienten mit diabetogener Stoffwechsellage (MINGRONE *et al.* 1999, MOLFINO *et al.* 2010, RINGEIS *et al.* 2012).

In diesem Zusammenhang wird beschrieben, dass durch eine L-Carnitinzulage die Glucoseaufnahme in die Zellen erhöht und die Glucoseoxidation gesteigert wird. Der Effekt von L-Carnitin auf die Glucoseoxidation ist vermutlich zurückzuführen auf seine Auswirkung auf das intramitochondriale Acetyl-CoA/Co A Verhältnis. L-Carnitin transportiert Acylreste ins Mitochondrium, wo diese auf CoA übertragen werden. Auf das freigewordene Carnitin können Acetylreste übertragen werden und ins Cytosol transportiert werden. Durch diesen Mechanismus steigt der intramitochondriale Gehalt an freiem Co A an, was sich wiederum begünstigend auf eine Aktivierung der Pyruvatdehydrogenase auswirkt: Pyruvat kann weiter zu Acetyl-CoA umgesetzt werden, was eine Senkung des Lactatspiegels bewirkt, die oxidativen Stoffwechselfvorgänge (Citratcyclus) hingegen begünstigt (zitiert nach MINGRONE *et al.* 2004, POWER *et al.* 2007). Der Studie von VAN WEYENBERG *et al.* (2008) zufolge konnte auch beim Pony eine Verbesserung der Insulinsensitivität herbeigeführt werden, allerdings erfolgte in dieser Studie die L-Carnitinsupplementierung bei gesunden, normalgewichtigen Ponys. Der Fokus unseres Versuches richtete sich auf die Auswirkungen L-Carnitins auf das metabolische Profil adipöser und insulinresistenter Ponys.

In unserer Studie konnten beim Pony keine signifikanten Effekte durch die L-Carnitinzulage verzeichnet werden. Es unterschieden sich weder die Variablen der Minimalmodellkalkulation noch die basale Insulinaktivität und Glucosekonzentration zwischen G_C und G_P voneinander. Nach ZEYNER und HARMEYER (1999) ist eine bedarfsdeckende Eigensynthese von L-Carnitin aus Lysin und Methionin beim Pferd ab einem Alter von drei Jahren gegeben. Die Plasmacarnitinkonzentration liegt dabei zwischen 15 und 55 $\mu\text{mol/l}$ (FOSTER *et al.* 1988, 1989; FOSTER und HARRIS 1989 a, 1992; LAMBERTZ 1999; CHROBOK 2000). In der vorliegenden Studie belief sich die mittlere Plasmacarnitinkonzentration zu Versuchsbeginn auf $52,9 \pm 20,5 \mu\text{mol/l}$ und nach Beendigung der Supplementierungsphase auf $68,3 \pm 26,5 \mu\text{mol/l}$.

Die Tatsache, dass es trotz der L-Carnitinsupplementierung zu keinem Behandlungsunterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen kam, führt zu der Annahme, dass die Eigensynthese von L-Carnitin beim Pferd offensichtlich auch im Zustand der Insulinresistenz gewährleistet ist und ausreicht um die obligatorischen Funktionen L-Carnitins im Energiestoffwechsel zu erfüllen. Die Frage, inwieweit eine Dosiserhöhung beim insulinresistenten Pferd oder Pony den Effekt einer L-Carnitinzulage erhöhen würde, bleibt noch offen für weitere Untersuchungen.

5.3 Schlussfolgerungen

Generell kann postuliert werden, dass die Energierestriktion (7 MJ DE/100 kg KM) in Kombination mit einem moderaten Bewegungsprogramm eine deutliche Gewichtsreduktion bewirkt und zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität führt. Eine bemerkenswerte Verbesserung der klinischen Symptomatik untermauerte zudem die Ergebnisse unserer Studie: Unter der restriktiven Fütterung wurden keinerlei Hufreheschübe mehr beobachtet, wohingegen dies in der Phase der Adaptation, in der Heu zur freien Verfügung stand, ein häufigeres Problem bei den Ponys war. Der KM-Verlust führte zu einer deutlichen Mobilisierung von FFS und einem Anstieg der TAG im Serum, verursachte aber keine negative gesundheitliche Folgen einer Hyperlipidämie. Der Anstieg von Harnstoff im Serum -weiterhin im physiologischen Referenzbereich- gegen Ende des Versuches reflektiert vermutlich einen erhöhten Abbau von Muskeleiweiß, eine Situation, die ungünstig einzuschätzen ist und für die Notwendigkeit einer Proteinsupplementierung unter der restriktiven Fütterung spricht.

Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um eine bedarfsorientierte Proteinversorgung unter restriktiver Energiezufuhr zu überprüfen. Die Eignung einer Proteinzulage in Form von Grünmehl oder Sojaextraktionsschrot zur Ergänzung energie- und proteinarmer Futtermittel sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Für die Optimierung des Körpermassereduktionsprogrammes ist die Erprobung noch energieärmerer Raufuttersorten zu fokussieren, wie beispielsweise Heu aus dem Grassamenbau oder Anteile von Stroh, um durch Erhöhung der Raufuttermenge nachteiligen kompensatorischen Verhaltensmustern durch die Raufutterbeschränkung entgegenzuwirken. Mit der Durchführung einer Körpermassereduktion ergibt sich zudem die Frage, wie das Fütterungsmanagement solcher Pferde aussehen sollte, die erfolgreich an Körpermasse verloren haben und nun auf ihren Erhaltungsbedarf eingestellt werden sollen.

Ein signifikanter Effekt der L-Carnitinzulage auf die Insulinsensitivität konnte in dieser Studie nicht belegt werden. Es ist anzunehmen, dass die endogene L-Carnitinsynthese des Pferdes bzw. Ponys ausreichend ist, um die L-Carnitin abhängigen Funktionen im Lipid- und Glucosestoffwechsel zu erfüllen.

6 Zusammenfassung

Uta Schmengler

Effekte der L-Carnitinsupplementierung auf das metabolische Profil adipöser und insulinresistenter Ponys im Verlaufe einer mehrwöchigen Körpergewichtsreduktion

Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im September 2012

76 S., 16 Abb., 23 Tab., 169 Lit., Anhang

Schlüsselwörter: L-Carnitin, Pferd, Pony, Equines metabolisches Syndrom (EMS), Insulinresistenz

Einleitung Das "Equine Metabolische Syndrom" ist gekennzeichnet durch eine regionale oder generalisierte Adipositas, eine periphere Insulinresistenz sowie akute oder chronische Hufreheschübe. Die Ursache ist in einer bedarfsübersteigenden, hochkalorischen Fütterung und einem relativen Bewegungsmangel zu suchen, wobei auch der genetischen Prädisposition spezieller Rassen eine gewisse Bedeutung zukommt. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Effekte einer L-Carnitinsupplementierung in Kombination mit einer restriktiven Fütterung und täglicher moderater Bewegung auf Körpermasseverlust, Insulinsensitivität und ausgewählte Parameter des Energiestoffwechsels adipöser und insulinresistenter Ponys.

Material und Methoden Für die placebokontrollierte Doppelblindstudie wurden 16 adipöse Ponys per Losverfahren in zwei Gruppen (N=8) eingeteilt. Zu Versuchsbeginn wiesen die Ponys einen mittleren Body Condition Score von $8,0 \pm 2,0$ (Skala 1-9) und einen mittleren Cresty Neck Score von $4,0 \pm 1,0$ (Skala 0-5) auf. Während des 14-wöchigen Körpermassereduktionsprogramms wurden die Ponys restriktiv gefüttert mit 1 - 1,2 kg Heu/100 kg KM/d. Zusätzlich erhielten 8 Ponys eine L-Carnitin-Zulage (1,3 g/100 kg KM/2d) und 8 Tiere ein Placebo in Form einer Kieselsäureverbindung (1,3 g/100 kg KM/ 2d). Die Ergänzungen wurden in einem Gemisch aus Grünmehl (50 g/2d) und Mineralfutter verabreicht. Über die 14-wöchige Versuchszeit wurde ein Bewegungsprogramm an sechs Tagen in der Woche durchgeführt, das 25 Minuten Schritt und 15 Minuten Trab beinhaltete. Zu Versuchsbeginn und nach Versuchsende wurde mit beiden Versuchsgruppen ein Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIGTT) zur Überprüfung der Insulinsensitivität durchgeführt. Über die gesamte Versuchszeit wurden wöchentlich Blutproben gewonnen zur Bestimmung der basalen Serum-Insulinaktivität und Plasma-Glucosekonzentration sowie der Konzentration der

Freien Fettsäuren (FFS), Triacylglyceride (TAG), Harnstoff und Betahydroxybutyrat (BHB) im Serum. Die Körpermasseverluste wurden über wöchentliche Wägungen sowie Ermittlung von BCS und CNS kontrolliert. Die statistische Überprüfung wurde anhand parametrischer (ANOVA) und nicht-parametrischer Tests (Wilcoxon signed rank test) durchgeführt, die Kalkulation der Insulinsensitivität erfolgte über das Minimalmodell anhand eines Computerprogramms (MINMOD).

Ergebnisse Im Mittel verloren die Ponys über den Versuchszeitraum von 14 Wochen 1-3% ihrer Körpermasse pro Woche (Zeit: $p < 0,01$, Behandlung: $p=0,79$), was einem totalen Körpermasseverlust von $14,3\pm\%$ entsprach. Der BCS reduzierte sich in beiden Versuchsgruppen um eine Differenz von 3 Einheiten, der CNS verringerte sich in der Carnitingruppe (G_C) um eine Differenz von 1,4 und in der Placebogruppe (G_P) um eine Differenz von 1,9 Einheiten. Der Körpermasseverlust war von einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität (Zeit $p < 0,01$, Behandlung: $p=0,39$) begleitet. Die Kalkulation der Insulinsensitivität im Minimalmodell zeigte eine signifikante Erhöhung der SI-Werte am Versuchsende in beiden Versuchsgruppen (Beginn Studie G_C : $0,76\pm 0,88$ l/min/ $\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$ und G_P : $1,61\pm 1,31$ l/min/ $\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$; Ende Studie G_C : $5,45\pm 0,81$ l/min/ $\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$ und G_P : $6,08\pm 2,98$ l/min/ $\mu\text{U}\cdot 10^{-4}$). Signifikante, zeitabhängige Veränderungen wurden auch für die metabolischen Parameter beobachtet: Plasma-Glucose und Serum-Insulin reagierten mit einem signifikanten Abfall (Glucose G_C : $4,5\pm 0,32$ mmol/l vs. $4,21\pm 0,61$ mmol/l und Glucose G_P : $4,34\pm 0,62$ mmol/l vs. $3,86\pm 0,34$ mmol/l; Insulin G_C : $23,71\pm 32,77$ $\mu\text{U}/\text{ml}$ vs. $3,67\pm 3,94$ $\mu\text{U}/\text{ml}$ und G_P : $13,55\pm 12,67$ $\mu\text{U}/\text{ml}$ vs. $1,01\pm 1,09$ $\mu\text{U}/\text{ml}$). Dabei kam es zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Harnstoffs (G_C : $3,47\pm 0,73$ mmol/l vs. $4,31\pm 1,06$ mmol/l und G_P : $3,71\pm 0,79$ mmol/l vs. $4,9\pm 1,23$ mmol/l) sowie der Serum-FFS (G_C : 157 ± 95 $\mu\text{mol}/\text{l}$ vs. 731 ± 138 $\mu\text{mol}/\text{l}$ und G_P : 113 ± 63 $\mu\text{mol}/\text{l}$ vs. 686 ± 142 $\mu\text{mol}/\text{l}$) und Serum-TAG (G_C : $0,53\pm 0,28$ mmol/l vs. $0,94\pm 0,61$ mmol/l und G_P : $0,45\pm 0,23$ mmol/l vs. $0,64\pm 0,25$ mmol/l). Bezüglich der L-Carnitinsupplementierung wurden keine weiteren Effekte verzeichnet.

Schlussfolgerungen Die restriktive Energiezufuhr von 7 MJ DE/100 kg KM entsprechend einer Heuzulage von 1 kg/100 kg KM führte zu KM-Verlusten von 1-3 %. Eine Körpermassereduktion zeigte deutliche Auswirkungen auf den Glucose- und Lipidmetabolismus und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität, wohingegen die L-Carnitinsupplementierung keine weiteren Effekte auf den Glucosstoffwechsel herbeiführte. Eine bedarfsdeckende Eigensynthese von L-Carnitin ist beim Pony offensichtlich auch im Zustand der Insulinresistenz gewährleistet und reicht aus um die obligatorischen Funktionen L-Carnitins im Energiestoffwechsel zu erfüllen.

7 Summary

The effects of L-carnitine supplementation on body weight losses and metabolic profile in obese and insulin resistant ponies during a several weeks lasting bodyweight reduction programme

Uta Schmengler

Institute of Animal Nutrition, Nutrition Diseases and Dietetics, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in September 2012

76 p., 16 fig., 23 tab., 169 ref., appendix

keywords: L-carnitine, horse, pony, equine metabolic syndrome (EMS), insulin resistance

Introduction Insulin resistance, local or general adiposity and the predisposition towards acute or chronic laminitis are components of the equine metabolic syndrome. Contributing factors for this syndrome are the intake and the quality of a high caloric feed by a lack of physical exercise. However, the genetic predisposition of so called "easy keepers" seems to play a role in pathogenesis. The objective of this study was to investigate the effects of L-carnitine supplementation in combination with a body weight reduction programme (BWRP) on body weight (BW) losses, insulin sensitivity and selected metabolic parameters in obese and insulin resistant ponies.

Material and methods 16 obese ponies (mean BCS = 8.0 ± 2.0 , mean CNS = 4.0 ± 1.0) were assigned to a randomized double blind, placebo-controlled study. The ponies were divided into two equal groups (N=8). During a 14 weeks lasting BWRP the ponies were fed 1.0-1.2 kg hay/100 kg BW daily. Additionally, 8 ponies were supplemented with L-carnitine (1.3g/100 kg BW) and 8 ponies were supplemented with a placebo (1.3g/100 kg BW). The supplements were offered in a mixture of 50 g grass meal and 50 g of a commercial mineral mixture, twice a day. During BWRP ponies were exercised a low-intensity protocol 6 days a week (daily 25 min walk and 15 min trot across the countryside). A frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIGTT) was undertaken in order to assess insulin sensitivity at the beginning and the end of the study. Routine blood samples were collected for analysis of plasma glucose, serum insulin, free fatty acids (FFA), triglycerides (TG), urea and beta-hydroxybutyrate (BHB). Ponies were weighed weekly after 12 h of feed restriction by using an electronic scale for large animals. BCS and CNS were recorded weekly by the same 2 observers throughout the study. The statistical analysis was performed by parametric

and non-parametric tests (ANOVA and Wilcoxon ranked test). The minimal model calculation of insulin sensitivity (SI) from FSIGTT was calculated by the computer programme (MINMOD).

Results Ponies lost 1-3% BW per week over the BWRP (time $P < 0.01$, L-carnitine supplementation $P = 0.79$), meaning a total body weight loss of 14.3%. BCS decreased in both groups with a difference of three points and CNS was reduced with a difference of 1.4-1.9 points. BW losses were accompanied by a significant improvement in insulin sensitivity (Time: $P < 0.01$, L-carnitine supplementation: $P = 0.39$). The calculation for SI-values by the minimalmodell showed a significant increase in L-carnitine group (G_C) and placebo group (G_P) in the end of the study. (G_C : 0.76 ± 0.88 L/min/ $\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$ to 5.45 ± 0.81 L/min/ $\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$, G_P : 1.61 ± 1.31 L/min/ $\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$ to 6.08 ± 2.98 L/min/ $\mu\text{U} \cdot 10^{-4}$).

Significant time related decreases were observed for plasma glucose (G_C : 4.5 ± 0.32 mmol/L to 4.21 ± 0.61 mmol/L, G_P : 4.34 ± 0.62 mmol/L to 3.86 ± 0.34 mmol/L) and serum insulin (G_C : 23.71 ± 32.77 $\mu\text{U}/\text{mL}$ to 3.67 ± 3.94 $\mu\text{U}/\text{mL}$, G_P : 13.55 ± 12.67 $\mu\text{U}/\text{mL}$ to 1.01 ± 1.09 $\mu\text{U}/\text{mL}$). A significant increase was observed for serum urea (G_C : 3.47 ± 0.73 mmol/L to 4.31 ± 1.06 mmol/L, G_P : 3.71 ± 0.79 mmol/L to 4.9 ± 1.23 mmol/L), FFA (G_C : 157 ± 95 $\mu\text{mol}/\text{L}$ to 731 ± 138 $\mu\text{mol}/\text{L}$ und G_P : 113 ± 63 $\mu\text{mol}/\text{L}$ to 686 ± 142 $\mu\text{mol}/\text{L}$) and TG (G_C : 0.53 ± 0.28 mmol/L to 0.94 ± 0.61 mmol/L, G_P : 0.45 ± 0.23 mmol/L to 0.64 ± 0.25 mmol/L) during BWRP. There was no further improvement in metabolic responses by L-carnitine supplementation.

Conclusions Energy intake of 7 MJ DE/100 kg BW leads to bodyweight losses of 1-3%, hereby improving insulin sensitivity and glucose metabolism. L-carnitine supplementation does not further improve glucose or fat metabolism, suggesting that endogenous L-carnitine synthesis was sufficient to facilitate energy metabolism in obese and insulin resistant ponies.

8 Literaturverzeichnis

ACS M, Hausenblasz J, Petri A, Mezes M. Effect of L-carnitine on various metabolic parameters in foals. *Allattenyesztes es takarmanyozas* 1996;45:397-403.

Adams AA, Katepalli MP, Kohler K, Reedy SE, Stilz JP, Vick MM, Fitzgerald BP, Lawrence LM, Horohov DW. Effect of body condition, body weight and adiposity on inflammatory cytokine responses in old horses. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009; 127 (3-4):286-294.

Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system. *Chromium. J Am Coll Nutr.* 1997;16:404-410.

Anon. Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med.* 1985;103:1073-1077.

Anon NRC. National Research Council Nutrient Requirements of Horses, 6th edn., National Academy Press, Washington DC; 2007.

Argo C Mc G. Appraising the portly pony: Body condition scores and adiposity. *Vet J.* 2009;179:158-160.

Asplin KE, Sillence MN, Pollitt CC, MC Gowan CM. Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Vet J.* 2007;174:530-535.

Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med.* 2003;24(1-3):39-52.

Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Archives Bioch Biophys* 2007;458:40-47.

Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, MC Cartney JS, Hickner RC, Kraus WE, Houmard JA. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol.* 2009;106:1079-1085.

Baker H, Frank O, Deangelis B, Baker ER. Absorption and excretion of L-carnitine during single or multiple dosings in humans. *Int J Vitam Nutr Res.* 1993;63:22-26.

Benamou AE, Harris RC. Effect of carnitine supplement to the dam on plasma carnitine concentration in the sucking foal. *Equine Vet J* 1993;25:49-52.

Bergmann RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol.* 1979;236:E667-E677.

Bergmann RN. The minimal model: Yesterday, today and tomorrow. Pages 3-50 in *The Model Approach and determinants of Glucose tolerance.* RN Bergmann and JC Lovejoy, ed Louisiana State Univ Press 1997, Baton Rouge.

Bieber LL. Carnitine. *Ann Rev Biochem.* 1988; 57:261-283.

Bloomer JR, Fisher-Wellmann KH, Tucker PS. Effect of oral acetyl L-carnitine arginate on resting and postprandial blood biomarkers in pre-diabetics. *Nutr Metab.(Lond)* 2009;6:25.

Boston RC, Stefanovski D, Moate PJ, Sumner AE, Watanabe RM, Bergmann RN. MINMOD Millennium: A computer program to calculate glucose effectiveness and insulin sensitivity from frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5:1003-1015.

Brass BP. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000, Suppl. 77, S. 618-692.

Brehme MT. Dietary fish oil enhances insulin sensitivity in miniature pigs. *J Nutr.* 1996;126:1549-1553.

Bremer J. Biosynthesis of carnitine in vivo. *Biochem Biophys.* 1961 Acta 48, 622-624.

- Bremer J. Carnitine precursors in the rat. *Biochem Biophys. 1962 Acta* 57, 327-335.
- Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol. review* 1983; 63:1420-1480.
- Burns TA, Geor RJ, Mudge MC, Mc Cutcheon LJ, Hinchcliff KW, Belknap JK. Proinflammatory cytokine and chemokine gene expression profiles in subcutaneous and visceral adipose tissue depots of insulin-resistant and insulin-sensitive light breed horses. *J Vet Intern Med.* 2010; 24(4):932-939.
- Carlin JI, Reddar WG, Saniak M, Hodach R. Carnitine metabolism during prolonged exercise and recovery in humans. *J Appl Physiol.* 1986;61(4):1275-1278.
- Carter HE, Bhattacharyya PK, Weidmann KR, Fraenkel G. Chemical studies on vitamin BT isolation and characterization as Carnitine. *Arch Biophys.* 1952;38:405-416.
- Carter RA, Geor RJ, Staniar W, Cubitt T, Harris PA. Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Vet J.* 2009; 179:204-210.
- Carter RA, Mc Cutcheon LJ, Valle E, Meilahn EN, Geor RJ. Effects of exercise training on adiposity, insulin sensitivity, and plasma hormone and lipid concentrations in overweight or obese, insulin-resistant horses. *Am J Vet Res.* 2010;71(3):314-321.
- Cartmill JA, Thompson DLJr, Storer WA, Gentry LR, Huff NK. Endocrine responses in mares and geldings with high body condition scores grouped by high vs. low resting leptin concentrations. *J Anim Sci.* 2003;81(9):2311-2321.
- Cartmill JA, Thompson DLJr, Storer WA, Crowley JC, Huff NK, Waller CA. Effect of dexamethasone, feeding time and insulin infusion of leptin concentrations in stallions. *J Anim Sci.* 2005; 83:1875-1881.
- Ceretelli P, Marconi C. L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int J Sports Med.* 1990;11:1-14.

Chameroy KA, Frank N, Elliott SB, Boston RC. Effects of a supplement containing chromium and magnesium on morphometric measurements, resting glucose, insulin concentrations and insulin sensitivity in laminitic obese horses. *Equine Vet J.* 2011;43(4):494-499.

Chrobok C. Effekt einer L-Carnitinzulage auf Leistungsparameter und den Muskelcarnitingehalt bei jungen Trabern im Laufe eines Trainings. [Dissertation med. vet.] Hannover: Tierärztliche Hochschule; 2000.

Connysson M, Essen-Gustavsson B, Lindberg JE, Jansson A. Effects of feed deprivation on standardbred horses fed a forage-only diet and a 50:50 forage-oats diet. *Equine Vet J.* 2010; 42(38):335-340.

Corica F, Corsonello A, Ientile R, Cucinotta D, Di Benedetto A, Perticone F, Dominguez LJ, Barbagallo M. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:210-215.

Cottrell E, Watts K, Ralston S. Soluble sugar content and glucose/insulin responses can be reduced by soaking chopped hay in water. Proceedings of the Nineteenth Equine Sci Soc Symp 2005, Tucson, AZ. 393-298.

Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pranawatapatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino L. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase pathways of insulin receptor signaling in human muscle. *JCI* 2000;105:311-320.

De Fronzo RA, Jacot E, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique; A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-E223.

Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Mugellini A, Ciccarrelli L, Fogari R. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2003;25:1429-1439.

Di Lisa F, Barbato R, Menabo R, Silprandi N. Carnitine and carnitine esters in mitochondrial metabolism and function. In: De Jong J W, Ferrari R.(Eds.): *The Carnitine System; A New Therapeutical Approach to Cardiovascular Diseases*. Dordrecht, Boston: Kluwer Academic Publishers 162; *Developments Cardiovascular Medicine* 1995: 21-38

Dugdale AH, Curtis GC, Cripps P, Harris PA, Argo CM. Effect of dietary restriction on body condition, composition and welfare of overweight and obese pony mares. *Equine Vet J*. 2010;42:600-610.

Durham AE, Rendle DI, Newton JE. The effect of metformin on measurements of insulin sensitivity and beta cell response in 18 horses and ponies with insulin resistance. *Equine Vet J*. 2008;40:493-500.

Durham AE, Hughes KH, Cottle HJ, Rendle DI, Boston RC. Type II diabetes mellitus with pancreatic b-cell dysfunction in 3 horses confirmed with minimal model analysis. *Equine Vet J*. 2009;41(9):924-929.

Earl LR, Thompson DL, Mitcham PB. Factors Affecting the Glucose Response to Insulin Injection in Mares: Epinephrine, Short- and Long-Term Prior Feed Intake, Cinnamon Extract, and Omega-3- Fatty Acid Supplementation. *J Equine Vet Sci*. 2012;32:15-21.

Eiler H, Frank N, Andrews FM, Oliver JW, Fecteau KA. Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. *Am J Vet Res*. 2005;66:1598-1604.

Elmahdi B, Sallmann HP, Fuhrmann H, Von Engelhardt W, Kaske M. Comparative aspects of glucose tolerance in camels, sheep, and ponies. *Comp Biochem Physiol A Physiol*. 1997;118:147-151.

Engel AG, Rebouche CJ, Wilson DM, Glasgow AM, Romshe CA, Cruse RP. Primary systemic carnitine deficiency. II. Renal handling of carnitine. *Neurology*. 1981;31:819-825.

Falaschini A, Trombetta MF. Use of diets containing oil and L-carnitine in Trotting-horses. *Zoot Nutr Anim*. 1994;20:253-262.

Fehleisen B. Einsatz von Carnitin im Training von Sportpferden. [Dissertation med. vet.] Wien: Vet Med Univers Wien; 1997.

Firshmann AM, Valberg SJ. Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses. *Equine Vet J.* 2007;39:567-575.

Foster CVL, Harris RC, Snow DH. The effect of oral L-carnitine supplementation on the muscle and plasma concentrations in the Thoroughbred horse. *Comp Biochem Physiol.* 1988;91A:827-835.

Foster CVL, Harris RC. Plasma carnitine concentrations in the horse following oral supplementation using a triple dose regime. *Equine Vet. J.* 1989;21:376-377.

Foster CVL, Harris RC. Survey of plasma free carnitine levels in 74 Thoroughbred horses at stud and in training. *Equine Vet J.* 1989a;21:139-41.

Foster CVL, Harris RC, Pouret EJ. Effect of L-carnitine on its concentration in the plasma of yearling Thoroughbred horses. *Vet Rec.* 1989b;125:125-128.

Foster CVL, Harris RC. Total carnitine content of the middle gluteal muscle of Thoroughbred horses: normal values, variability and effect of acute exercise. *Equine Vet J.* 1992;24:52-57

Frank N, Sommardahl CS, Eiler H, Webb LL, Denhart JW, Boston RC. Effects of oral administration of levothyroxine sodium on serum concentrations of thyroid gland hormones and responses to injections of thyrotropin-releasing hormone in healthy adult mares. *Am J Vet Res.* 2005;66:1025-1031.

Frank N, Elliott SB, Brandt LE *et al.* Physical characteristics, blood hormone concentrations and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228:1383-1390.

Frank N, Elliot SB, Boston RC. Effect of long-term oral administration of levothyroxine sodium on glucose dynamics in healthy adult horses. *Am J Vet Res.* 2008;69(1):76-81.

Frank N, Geor RJ, Baily SR, Durham AE, Johnson PJ. Equine metabolic syndrome. *J Vet Intern Med.* 2010;24:467-475.

Fraenkel G, Friedmann S. Carnitine. Harris RS, Marrian GF, Thilman KV (Eds.): *Vitamins and Hormons.* Academic Press 1957;XV:73-118.

French KR and Pollitt CC. Equine laminitis: loss of hemidesmosomes in hoof secondary epidermal lamellae correlates to dose in an oligofructose induction model: an ultrastructural study. *Equine Vet J.* 2004;36:230-235.

Freestone JF, Beadle R, Shoemaker K, Bessin RT, Wolfsheimer KJ, Church C. Improved insulin sensitivity in hyperinsulinaemic ponies through physical conditioning and controlled feed intake. *Equine Vet J.* 1992;24:187-190.

Friedmann S, Fraenkel G. Reversible enzymatic acetylation of carnitine. *Arch Biochem Biophys.* 1955;59:491-501.

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.

Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol.(Paris)* 2006;54:375-386.

Galloway SD, Craig TP, Cleland SJ. Effects of oral L-carnitine supplementation on insulin sensitivity indices in response to glucose feeding in lean and overweight/obese males. *Amino Acids* 2011;41:507-515.

Geor RC. Metabolic predisposition to laminitis in horses and ponies : obesity, insulin resistance and metabolic syndrome. *J Equine Vet Sci.* 2008;28:753-759.

Godarova A, Litzlbauer E, Brunner S, Agu AC, Lohninger A, Hofbauer RL. Carnitine Regulates mRNA Expression Levels of the Carnitine Acyltransferases – CPT1A, CPT2 and CRAT. *Monatshefte für Chemie* 2005;136:1349–1363.

Goering HK and Van Soest PJ. Forage fiber analyses (apparatus, reagents, procedures and some applications. *Agr Handbuch* 1970, 379; ARS, USDA, Washington, D.C.

Gonzales-Ortiz M, Hernandez-Gonzalez SO, Hernandez-Salazar E, Martinez-Abundis E. Effect of oral L-carnitine administration on insulin sensitivity and lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *Ann Nutr Metab.* 2008;52:335-338.

Gonzales-Yanes C, Sanchez-Margalet V. Signalling mechanism regulasting lipolysis. *Cellular signalling* 2006;18:401-408.

Gudjonsson H, Li BUK, Shug AL, Olsen WA. In vivo studies of intestinal carnitine absorption in rats. *Gastroenterology* 1985a;88:1880-1887.

Gudjonsson H, Li BUK, Shug AL, Olsen WA. Studies of carnitine metabolism in relation to intestinal absorption. *Am J Physiol.* 1985b;248:306-319.

Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, Gonzalez-Gonzalez G, Salinas-Martinez AM, Montes-Villarreal J, Trevino-Ortiz JH, Rodrigues-Moran M. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.* 2004;30:253-258.

Gutmann I, Wahlefeld AW. (1974) L-Lactat: Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD+. In: Bergemeyer HU: *Methoden der enzymatischen Analyse*, 3.Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1974, S 1510-1514.

Harmeyer J. Die physiologische Rolle von L-Carnitin, Auswirkungen von Mangel und Zulagen bei Haustieren. *Lohmann Information* 1, 1998, S 19-28.

Harmeyer J, Schlumbohm C. Die physiologische Bedeutung von L-Carnitin und Effekte von Carnitinzulagen bei Haustieren. In: Schubert R, Flachowsky G, Bitsch R, Jahreis G

(Eds.): Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier. Buch- und Kunstdruckerei Kessler GmbH, Weimar 1997, S 42-61.

Harmeyer J, Schlumbohm C, Baumgartner M. Der Gehalt an L-Carnitin in Futter- und Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft und der Einfluß von Herstellungsverfahren auf dessen Gehalt. In: Einfluß von Erzeugung und Verarbeitung auf die Qualität landwirtschaftlicher Produkte. Ed VDLUFA Verlag, Darmstadt 1998, S 489-492.

Harris PA, Bailey SR, Elliott J, Longland A. Countermeasures for pasture-associated laminitis in ponies and horses. *J Nutr.* 2006;136:2114-2121.

Harris RC, Foster CVL, Snow DH. Plasma carnitine concentrations and uptake into muscle following oral and intravenous administration. *Equine Vet J.* 1995a;18:382-387.

Harris R.C., Foster C.V.L., Snow, D.H. Muscle carnitine content and plasma concentration in Thoroughbred horse following oral and intravenous administration. *Equine Vet J.* 1995b,18:42

Henneke DR, Potter GD, Kreider JL, Yeates BF. Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Vet J.* 1983;15:371-372.

Herfen H, Harmeyer J, Bostedt H, Baumgartner M. The impact of carnitine on sperm quality of stallions. *Reprod Domest Anim.* 1997;32:77.

Hoffmann RM, Boston RC, Stefanowski D, Kronfeld DS, Harris PA. Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in thoroughbred geldings. *J Am Sci.* 2003;81:2333-2342.

Hompesch M, Rave K. An analysis of how to measure glucose during glucose clamps: Are glucose meters ready for research? *J Diabetes Sci. Technol* 2008; 2(5)893-896.

Hotamisigil GS, Spiegelmann BM. Tumor necrosis factor alpha; A key component of obesity/diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-1278.

Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, Mc Cartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):101- 106.

Hustace JL, Firshman AM, Mata JE. Pharmacokinetics and bioavailability of metformin in horses. *Am J Vet Res.* 2009;70(5):665-668.

Iben C, Bergmeister G, Sadila E, Leibetseder J. Einfluß von oralen Carnitingaben auf einige Blut- und Leistungsparameter beim Pferd. *Pferdeheilkd.* 1992 (Sonderausgabe), 150-152.

Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, Graves DJ. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signalling. *Horm Res.* 1998;50(3):177-82.

Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(4):327-36.

Jeffcott LB, Field JR. Current concepts of hyperlipaemia in horses and ponies. *Vet Rec.* 1985;116:461-6.

Jeffcott LB, Field JR, Mc Lean JG, O'Dea K. Glucose tolerance and insulin sensitivity in ponies and Standardbred horses *Equine Vet J.* 1986;18:97-101.

Johnson PJ. The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2002;18:271-293.

Johnson PJ, Messer NT, Slight SH, Wiedmeyer C, Buff P, Ganjam VK. Endocrinopathic Laminitis in the Horse. *Clin Tech Equine Pract.* 2004;3:45-56.

Johnson PJ, Scotty NC, Wiedmeyer C. Diabetes mellitus in a domesticated Spanish mustang. *J Am Vet Med Ass.* 2005;226:584-588.

Kahn CR. Insulin resistance, insulin sensitivity and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978;27:1893-1902.

Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med.* 1999;159(18):2151-2159.

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.

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.

Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3215-3218.

Keller J, Ringeis R, Priebe S, Guthke R, Kluge H, Eder K. Dietary L-carnitine alters gene expression in skeletal muscle of piglets. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55:419-29.

Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(5):E745-51.

Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95:2111-2119.

Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochem Biophys Acta* 2000;14486:1-17.

Kim JK, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunctions: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;11:1888-1904.

King C, Mansmann RA. Preventing laminitis in horses: Dietary strategies for horse owners. *Clin Tech Equine Pract.* 2004;3:96-102.

Kronfeld DS, Treiber KH, Geor RV. Computerisiert of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;225:712-9.

Kronfeld DS. Strong evidence and the systematic review. *J Equine Vet Sci.* 2005;20:231-2.

Kronfeld DS, Treiber KH, Hess T, Boston RC. Insulin resistance syndromes in the horse: definition, detection and dietetics. *J Anim Sci.* 2005;83:E22-31.

Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a metaanalysis. *J Intern Med.* 2007;262(2):208-214.

Lambertz A. Untersuchungen zum L-Carnitinstoffwechsel beim Pferd. [Dissertation med. vet.] Hannover: Tierärztliche Hochschule; 1999.

Liang Y, Yanbing L, Shan J, Yu B, Ho Z. The effects of oral L-carnitine treatment on blood lipid metabolism and the body fat content in the diabetic patient. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1998;7:192-195.

Li BUK, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA. The effect of enteral carnitine administration in humans. *Amer J Clin Nutr.* 1992;55:838-845.

Lindstedt G, Lindstedt S. On the Biosynthesis and degradation of carnitine. *Biochem Biophys Res Comm.* 1961;6:319-323.

Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care.* 2004;27(1):134-40.

Lucke JN, Hall GM. Long distance exercise in the horse: Golden horseshoe Ride 1978. *Vet Rec.* 1980;106(18-20):405-407.

Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, Avitabile T, Li Volti G, Galvano F. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis - a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1338-1345.

Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004;6(6):402-413.

Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(5):340-4.

Mc Cutcheon L, Geor R, Hinchcliff K. Changes in skeletal muscle GLUT-4 content and muscle membrane glucose transport following 6 weeks of exercise training. *Equine Vet J.* 2002;34:199-204.

Mc Garry JD, Guest MJ, Foster DW. Maternal-fetal carnitine relationship and neonatal ketosis in the rat. *J Biol Chem.* 1976;251(19):6007-6012.

Mc Gowan CM, Frost R, Pfeiffer DU and Neiger R. Serum insulin concentration in horses with Equine Cushing's syndrome: prognostic value and response to a cortisol inhibitor. *Equine Vet J.* 2004;36(3):295-8.

Mc Gowan CM. The role of insulin in endocrinopathic laminitis. *J Equine Vet Sci.* 2008;28(10):603-607.

Mc Gowan TW, Geor R, Evans H, Sillence M, Munn K, Mc Gowan CM. Comparison of 4 assays for serum insulin analysis in the horse. *ACVIM Abstract. J Vet Intern Med.* 2008;22:734-735.

McGreevy PD, Cripps PJ, French NP, Green LE, Nicol CJ. Management factors associated with stereotypic and redirected behaviour in the Thoroughbred horse. *Equine Vet J.* 1995;27(2):86-91.

MEIER PJ. D-Carnitin, harmlos? Gitzelmann R, Baerlocher K, Steinmann B. (Eds.) Carnitin in der Medizin. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 1987; 101-104, ISBN 3-7945-1115-8.

Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, Justo ML, Alvarez de Sotomayor M, Herrera MD. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:169-76.

Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Giancaterini A, De Gaetano A, Gasbarrini G. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *JH Am Coll Nutr.* 1999;18(1):77-82.

Mingrone G. Carnitine in typ 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1033:99-107.

Mitchell ME. Carnitine metabolism in human subjects. I. Normal metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(2):293-306.

Molfino A, Cascino A, Conte C, Ramaccini C, Rossi Fanelli F, Laviano A. Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism. *J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:295-9.

Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):281-284.

Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:685-711.

Murray MJ, Eichorn ES. Effects of intermittent feed deprivation, intermittent feed deprivation with ranitidine administration, and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1996;57(11):1599-1603

Naumann K, Bassler R, Seibold R, Barth K. Methodenbuch III: Die chemische Untersuchung von Futtermitteln. 3. Auflage, 1976; Melsungen.

Neumann. Wirkung von L-Carnitin auf die sportliche Leistungsfähigkeit. Leipziger Carnitin-Symposium 27.-28. März 1996.

Niemeyer, A. Effekte der L-Carnitinsupplementierung auf die Herzfrequenz- und Lactatentwicklung im Verlaufe eines standardisierten Trainings beim Pferd. [Dissertation med. vet.] Hannover: Tierärztliche Hochschule; 2005.

Noland RC, Koves TR, Seiler SE, Lum H, Lust RM, Ilkayeva O, Stevens RD, Hegardt FG, Muoio DM. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *J Biol Chem* 2009;284:22840-22852.

Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, Di Pietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300:1140-1142.

Powell DM, Reedy SE, Session DR *et al.* Effect of shortterm exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares. *Equine Vet J Suppl.* 2002;34:81-84.

Power RA, Hulver MW, Zhang JY, Dubois J, Marchand RM, Ilkayeva O, Muoio DM, Mynatt RL. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia* 2007;50:824-32.

Pratt SE, Geor RJ, Mc Cutcheon LJ. Effects of dietary energy source and physical conditioning on insulin sensitivity and glucose tolerance in Standardbred horses. *Equine Vet J Suppl.* 2006;36:579-584.

Quin B, Nagasaki M, Ren M *et al.* Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62:139-148.

Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and a update in dogs, cats and horses. *Vet Clin Pathol.* 2009;38:136-156.

Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N, Taleban F, Pordal A, Gollestan B. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:592-596.

Ralston SL. Insulin and glucose regulation. *Vet Clin N Amer Equine Pract.* 2002;18:295-304.

Rasouli N and Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl.1):64-73.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.

Redbo I, Redbo-Torstensson P, Odberg FO, Henderdahl A, Holm J. Factors affecting behavioral disturbances in racehorses. *Anim Sci.* 1998;66:475-481.

Reeves HJ, Lees R, Mc Gowan CM. Measurement of basal insulin concentration in the diagnosis of Cushing's disease in ponies. *Vet Rec* 2001;149:449-452.

Reimers TJ, Cowan RG, Mc Cann JP, Ross MW. Validation of rapid solid-phase radioimmunoassay for canine, bovine and equine insulin. *Am J Vet Res.* 1982;43:1274-1278.

Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, Alderman MH, Altura BM. Intracellular and extracellular magnesium depletion in typ 2 (non-insulin-dependet) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993, 36767-36770.

Rijnen KH, Van der Kolk JH. Determination of reference range values indicative of glucose metabolism and insulin resistance by use of glucose clamp techniques in horses and ponies. *Am J Vet Res.* 2003;64:1260-1264.

Ringeis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr.* 2012;51:1-18.

Rivero JL, Sporleder HP, Quiroz-Rothe E, Vervuert I, Coenen M, Harmeyer J. Oral L-carnitine combined with training promotes changes in skeletal muscle. *Equine Vet J Suppl.* 2002;34:269-74.

Rodriguez-Moran M, Guerro-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:1147-1152.

Rose RJ, Sampson D. Changes in certain metabolic parameters in horses associated with food deprivation and endurance exercise. *Res Vet Sci.* 1982;32:198-202.

Rose RJ, Hodgson DR. Hematology and biochemistry. In: *The Athletic Horse* (Ed. Hodgson DR and Rose RJ) WB Saunders company, Philadelphia, USA:1994;63-78.

Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Am Intern Med.* 2000; 133:133-192.

Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: Direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor review* 2003;14:447-455.

RUDMAN D, SEWELL CW, ANSLEY JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J. Clin. Invest.* 1977;60:716-723.

Ruggenti P, Cattaneo D, Loriga G, Ledda F, Motterlini N, Gherardi G, Orisio S, Remuzzi G. Ameliorating hypertension and insulin resistance in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L-carnitine therapy. *Hypertension* 2009;54:567-574.

Shaw RD, Li BUK, Hamilton JW, Shug AL, Olsen WA. Carnitine transport in rat small intestine. *Am J Phys.* 1983;245(G):376-381.

Scheibe KM und Streich WJ. Annual rhythm of body weight change in Przewalski horses (*Equus ferus przewalskii*). *Biol Rhythm Res.* 2003;34:383-395.

Schek A. L-Carnitin: Sinn u. Unsinn der Substitution e. körpereigenen Substanz. Teil 1: Ernähr.-Umschau 1994;41:9-15.

Sessions, DR, Reedy SE, Vick MM, Murphy BA, Fitzgerald BP. Development of a model for inducing transient insulin resistance in the mare: Preliminary implications regarding the estrous cycle. *J Anim Sci.* 2004;82:2321-2328.

Sillence M, Noble G, Mc Gowan C. Fast food and fat fillies: the ills of western civilisation. *Vet J.* 2002;172:396-397.

Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27(1):59-65.

Stanley CC, Williams CC, Jenny BF, Fernandes JM, Bateman HG, Nipper WA, Lovejoy JC, Gantt DT Goodler GE. Effects of feeding milkreplacer once versus twice daily on glucose metabolism in Holstein and Jersey calves. *J Dairy Sci* 2002;85:2335-2343.

Sternlicht E, Baranard RJ, Grimditch GK. Exercise and insulin stimulate skeletal muscle glucose transport through different mechanisms. *Am J Physiol.* 1989;256:E227-230.

Stewart-Hunt L, Geor RJ, Mc Cutcheon LJ. Effects of short-term training on insulin sensitivity and skeletal muscle glucose metabolism in Standardbred horses. *Equine Vet J Suppl.* 2006;36:226-232.

Stewart-Hunt L, Pratt-Phillips S, Mc Cutcheon LJ, Geor RJ. Dietary energy source and physical conditioning affect insulin sensitivity and skeletal muscle glucose metabolism in horses. *Equine Vet J Suppl.* 2010;38:355-360.

Stradaoli G, Sylla L, Zelli R, Chiodi P, Monaci M. Effect of L-carnitine administration on the seminal characteristics of oligoasthenospermic stallions. *Theriogenology* 2004;62:761-777.

Suagee JK, Corl BA, Hulver MW, Mc Cutcheon LJ, Geor RJ. Effects of hyperinsulinemia on glucose and lipid transporter expression in insulin-sensitive horses. *Domest Anim Endocrinol.* 2011;40(3):173-181.

Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leucoc Biol.* 2010;88:33-39.

Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res.* 2006;45:42-72.

Thatcher C, Pleasant R, Geor R, Elvinger F, Negrin K, Franklin J, Gay L, Were S. Prevalence of obesity in mature horses: an equine body condition study. *Amer Acad of Vet Nutr 7th Ann Clin Nutr Res Symp.* 2007; Seattle; p 6.

Tinworth KD, Edwards S, Harris PA. *et al.* Pharmacokinetics of metformin after enteral administration in insulin-resistant ponies. *Am J Vet Res.* 2010;71:1201-1206.

Toledo FG, Menshikowa EV, Ritov VB, Azuma K, Radikova Z, DeLany J, Kelley DE. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007 Aug;56(8):2142-2147.

Toth F, Frank N, Elliott SB, Perdue K, Geor RJ, Boston RC. Optimisation of the frequently sampled intravenous glucose tolerance test to reduce urinary glucose spilling in horses. *Equine Vet J.* 2009;41:844-851.

Treiber KH, Kronfeld DS, Hess TM, Boston RC. Insulin sensitivity and pancreatic β -cell response in the horse: screening proxies and reference quintiles assessed by the minimal model. *Am J Vet Res.* 2005;66:2114-21.

Treiber KH, Kronfeld DS, Hess TM, Byrd BM, Splan RK, Staniar WB. Evaluation of genetic and metabolic predisposition and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *J Am Vet Med Assoc.* 2006, 228:1538-45.

Unguru J, Blüher M, Coenen M, Raila J, Boston R, Vervuert I.: Effects of body weight reduction on blood adipokines and subcutaneous adipose tissue adipokine mRNA expression profiles in obese ponies. *Vet Rec* 2012 Nov 24; 171(21):528 doi 10.1136/vr.100911.

Van Weyenberg S, Hesta M, Buyse J, Janssen GPJ. The effect of weight loss by energy restriction on metabolic profile and glucose tolerance in ponies. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2008;92:538-545.

Van Weyenberg S, Buyse J, Janssen GPJ. Increased plasma leptin through L-carnitine supplementation is associated with an enhanced glucose tolerance in healthy ponies. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2009;93:203-208.

Vervuert I. Ausgewählte nutritiv bedingte Probleme beim Pferd – Teil 1: Zusammenhang zwischen Fütterung und Atemwegserkrankungen, Auswirkungen der Adipositas und Bedeutung von Fruktanen. *Tierärztl Prax.* 2008;G(36):131–139.

Vervuert I, Cuddeford D, Coenen M. Effects of chromium supplementation on selected metabolic responses in resting and exercising horses. *Equine Comp. Exerc. Physiol.* 2006;3:19-27.

Vick MM, Adams AA, Murphy BA, Sessions DR, Horohov DW, Cook RF, Shelton BJ, Fitzgerald BP. Relationship among inflammatory cytokines, obesity and insulin sensitivity in the horse. *J Anim Sci.* 2007;85:1144-1155.

Williams CC, Calmes KJ, Fernandez JM, Stanley CC, Lovejoy JC, Bateman HG, Gentry LR, Gantt DT, Harding GD. Glucose metabolism and insulin sensitivity in Gulf Coast and Suffolk ewes during late gestation and early lactation. *J Anim Sci.* 2002; 80(1):351 (Abstract)

Williams CC, Calmes KJ, Fernandez JM, Stanley CC, Lovejoy JC, Bateman HG, Gentry LR, Gantt DT, Harding GD. Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in Gulf Coast Native and Suffolk Ewes During Late Gestation and Early Lactation. *Small Ruminant Research* 2004;54:167-171.

Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26:19-39.

Wyse CA, Mc Nie KA, Tannahil VJ, Murray JK, Love S. Prevalence of obesity in riding horses in Scotland. *Vet Rec.* 2008;162:590-591.

You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(4):E 741-747.

Zeyner A, Harmeyer J. Metabolic functions of L-carnitine and its effects as feed additive in horses. A review. *Arch Tierernähr.* 1999;52:115-38.

Zeyner A und Lengwenat O. Untersuchungen zur oralen Gabe von mittelkettigen Triglyceriden und Sojalecithin sowie von L-Carnitin an Gallopprennpferde. In: Schubert R, Flachowski G, Bitsch R und Jahreis G.(Eds.): *Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier*, 1997;42-61.

Zhou G, Meyers R, Li Y *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action . *J Clin Invest.* 2001;108:1167-1174.

Anhang Tab. 1: KM-Entwicklung (kg) der Carnitingruppe im Beobachtungszeitraum

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Wo 0	181	119	141	162	229	240	200	299	196	59
Wo 1	185	122	144	163	230	240	203	307	199	60
Wo 2	186	122	145	165	234	245	203	313	202	61
Wo 3	186	123	145	165	230	246	206	315	202	62
Wo 4	186	126	143	166	229	242	205	312	201	60
Wo 5	183	126	139	166	229	240	201	315	200	61
Wo 6	180	120	140	168	223	237	200	302	196	58
Wo 7	177	117	135	162	218	228	197	295	191	57
Wo 8	171	112	132	159	213	226	193	291	187	57
Wo 9	173	111	130	162	212	228	194	291	188	57
Wo 10	170	111	129	162	209	225	192	291	186	57
Wo 11	162	109	126	160	207	217	189	280	181	55
Wo 12	162	106	127	156	203	215	188	280	179	55
Wo 13	158	106	123	155	200	212	187	277	177	54
Wo 14	162	106	121	150	187	208	185	274	174	53
Wo 15	155	102	118	149	188	208	180	269	171	53
Wo 16	153	101	118	150	189	204	180	267	170	52
Wo 17	156	101	116	149	181	207	178	261	168	51
Δ abs.	28	18	24	13	41	36	21	32	26	6
Δ rel.	16	15	17	8	18	15	10	11	13	11

Anhang Tab. 2: KM-Entwicklung (kg) der Placebogruppe im Beobachtungszeitraum

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Wo 0	310	316	190	168	161	138	182	142	201	72
Wo 1	306	321	194	171	159	139	184	148	203	71
Wo 2	314	329	195	172	166	140	187	151	207	73
Wo 3	313	331	194	169	170	141	187	152	207	73
Wo 4	311	331	195	164	172	140	188	150	206	73
Wo 5	310	329	193	173	172	137	184	148	206	73
Wo 6	302	324	189	168	170	134	181	149	202	71
Wo 7	293	313	185	165	161	132	177	143	196	68
Wo 8	282	307	183	160	150	127	169	139	190	67
Wo 9	286	308	182	158	147	124	172	138	189	69
Wo 10	286	306	181	162	146	128	173	140	190	68
Wo 11	271	301	176	160	138	124	167	136	184	66
Wo 12	275	294	173	153	138	120	167	130	181	66
Wo 13	268	291	171	154	133	118	165	129	178	65
Wo 14	263	293	172	147	134	117	159	126	176	66
Wo 15	256	288	168	144	128	112	156	123	172	65
Wo 16	254	285	167	147	138	111	157	124	173	63
Wo 17	256	284	163	141	144	108	153	121	171	64
Δ abs.	54	32	28	28	17	30	29	21	30	8
Δ rel.	186	110	95	95	57	102	100	72	102	27

Anhang Tab. 3: Entwicklung des BCS in der Carnitingruppe im Beobachtungszeitraum

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Wo 0	9	7	8	9	9	8	9	9	9	1
Wo 1	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 2	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 3	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 4	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 5	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 6	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 7	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 8	9	7	8	9	9	8	9	9	8,5	0,8
Wo 9	8	7	8	9	9	8	9	9	8,4	0,7
Wo 10	8	7	8	9	9	8	9	9	8,4	0,7
Wo 11	8	6	7	9	9	7	9	9	8,0	1,2
Wo 12	8	5	6	9	9	7	9	8	7,6	1,5
Wo 13	7	5	6	8	8	6	8	8	7,0	1,2
Wo 14	7	5	5	8	8	6	8	7	6,8	1,3
Wo 15	7	4	5	7	7	5	8	6	6,1	1,4
Wo 16	7	4	5	7	7	5	8	6	6	1
Wo 17	7	4	5	7	7	5	8	6	6,1	1,4
Δ abs.	2	3	3	2	2	3	1	3	2	1
Δ rel.	13	8	10	13	13	10	15	12	12	3

Anhang Tab. 4: Entwicklung des BCS in der Placebogruppe im Beobachtungszeitraum

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Wo 0	8	8	7	8	3	7	9	7	7	2
Wo 1	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 2	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 3	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 4	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 5	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 6	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 7	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 8	8	8	7	8	3	7	9	7	7,1	1,8
Wo 9	8	8	7	7	2	7	9	6	6,8	2,1
Wo 10	8	8	7	7	2	7	9	6	6,8	2,1
Wo 11	7	7	7	7	2	7	8	6	6,4	1,8
Wo 12	7	7	7	6	2	5	8	4	5,8	2,0
Wo 13	7	6	6	6	2	5	7	4	5,4	1,7
Wo 14	6	6	6	5	2	4	7	4	5,0	1,6
Wo 15	6	5	5	4	1	3	6	3	4,1	1,7
Wo 16	6	5	5	4	1	3	6	3	4	2
Wo 17	6	5	5	4	1	3	6	3	4,1	1,7
Δ abs.	2	3	2	4	2	4	3	4	3	1
Δ rel.	8	6	6	5	1	4	8	4	5	2

Anhang Tab. 5: Entwicklung des CNS in der Carnitingruppe im Beobachtungszeitraum

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Wo 0	3	3	3	3	5	4	3	5	4	1
Wo 1	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 2	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 3	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 4	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 5	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 6	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 7	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 8	3	3	3	3	5	4	3	5	3,6	0,9
Wo 9	2	2	2	3	5	3	3	5	3,1	1,2
Wo 10	2	2	2	3	5	3	3	5	3,1	1,2
Wo 11	1	2	2	3	4	3	3	5	2,9	1,2
Wo 12	1	2	2	2	4	3	3	5	2,8	1,3
Wo 13	1	2	1	2	4	3	3	5	2,6	1,4
Wo 14	1	2	1	2	4	3	3	5	2,6	1,4
Wo 15	1	2	1	2	4	3	3	5	2,6	1,4
Wo 16	1	2	1	2	4	3	3	5	3	1
Wo 17	1	2	1	2	4	3	3	5	2,6	1,4
Δ abs.	2	1	2	1	1	1	0	0	1	1
Δ rel.	1	2	1	2	4	3	3	5	3	1

Anhang Tab. 6: Entwicklung des CNS in der Placebogruppe im Beobachtungszeitraum

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Wo 0	5	4	2	3	2	5	4	3	4	1
Wo 1	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 2	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 3	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 4	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 5	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 6	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 7	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 8	5	4	2	3	2	5	4	3	3,5	1,2
Wo 9	4	4	2	3	1	5	4	2	3,1	1,4
Wo 10	4	4	2	3	1	5	4	2	3,1	1,4
Wo 11	4	4	2	3	0	5	4	1	2,9	1,7
Wo 12	4	4	2	2	0	4	4	1	2,6	1,6
Wo 13	4	4	2	2	0	4	4	1	2,6	1,6
Wo 14	4	4	1	1	0	4	4	1	2,4	1,8
Wo 15	4	3	1	1	0	4	3	1	2,1	1,6
Wo 16	4	3	1	1	0	4	3	1	2	2
Wo 17	4	3	1	1	0	4	3	1	2,1	1,6
Δ abs.	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1
Δ rel.	3	2	1	1	0	3	2	1	2	1

Anhang Tab. 7: Entwicklung der Glucosekonzentration (mmol/l) der einzelnen Ponys der aus Carnitingruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
0	5,04	4,32	4,74	4,50	4,64	4,04	4,18	4,56	4,50	0,32
1	4,60	4,06	4,48	4,60	5,07	5,24	4,08	4,42	4,57	0,42
3	4,32	4,18	4,32	4,22	5,21	4,18	4,20	4,66	4,41	0,36
5	4,26	3,75	4,34	4,18	4,62	3,81	3,67	4,28	4,11	0,34
6	4,18	4,18	4,10	4,12	4,46	4,26	3,98	4,28	4,20	0,14
7	4,26	3,81	3,87	4,66	4,50	3,73	3,79	4,30	4,11	0,36
9	4,56	3,81	3,69	4,10	4,66	4,32	3,55	4,28	4,12	0,41
11	4,00	3,33	3,89	3,93	5,51	3,47	3,65	4,10	3,98	0,67
12	3,73	3,43	3,59	3,83	4,70	3,79	3,73	4,42	3,90	0,43
14	5,15	3,55	3,89	3,87	5,17	3,98	3,91	4,20	4,22	0,61

Anhang Tab. 8: Entwicklung der Glucosekonzentration (mmol/l) der einzelnen Ponys aus der Placebogruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
0	3,86	4,14	3,79	4,32	4,51	5,77	4,20	4,16	4,34	0,62
1	3,96	4,24	4,02	4,63	4,43	4,12	4,24	4,77	4,30	0,29
3	4,28	3,92	4,10	4,69	4,20	4,06	4,08	3,98	4,16	0,24
5	3,98	3,94	4,00	4,83	3,98	3,75	4,14	3,86	4,06	0,33
6	5,00	3,98	4,02	4,34	4,24	3,53	4,12	3,85	4,13	0,43
7	4,00	3,85	3,63	3,96	4,36	3,16	3,81	3,81	3,82	0,34
9	3,98	3,86	3,65	3,96	3,77	3,57	3,92	3,51	3,78	0,18
11	3,88	3,71	3,49	3,67	3,90	3,59	3,83	3,55	3,70	0,16
12	3,86	3,65	3,57	3,63	4,06	3,43	3,85	3,65	3,71	0,20
14	3,96	3,69	3,69	3,81	4,18	3,24	4,02	4,32	3,86	0,34

Anhang Tab. 9: Entwicklung der Insulinaktivität (μ U/ml) der einzelnen Ponys aus der Carnitingruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
0	99,7	1,85	26,9	2,68	28,3	6,69	1,24	22,4	23,7	32,8
1	49,9	1,04	11,7	3,58	18,9	8,71	2,75	56,3	19,1	21,8
3	30,2	0,58	8,47	1,73	26,8	15,1	2,00	42,2	15,9	15,6
5	45,4	0,43	11,8	1,79	17,8	3,18	2,33	26,2	13,6	15,8
6	16,6	0,47	2,85	0,60	8,72	6,44	0,52	17,9	6,77	7,16
7	10,8	0,49	3,36	0,93	10,8	4,24	1,82	12,7	5,64	4,98
9	4,29	1,11	2,67	1,12	11,9	4,48	0,76	6,74	4,13	3,75
11	3,16	2,00	2,08	1,00	9,57	3,21	1,06	4,46	3,32	2,78
12	3,40	1,04	0,96	0,93	12,6	5,00	0,67	3,64	3,52	3,99
14	9,81	0,99	0,57	0,75	9,77	3,49	0,80	3,16	3,67	3,94

Anhang Tab. 10: Entwicklung der Insulinaktivität ($\mu\text{U}/\text{ml}$) der einzelnen Ponys aus der Placebogruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Cin.	Pan.	Pum.	Sally	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
0	14,9	5,19	1,93	32,5	0,00	27,4	22,7	3,73	13,5	12,7
1	20,5	3,01	0,24	10,4	0,00	3,66	8,55	7,10	6,68	6,74
3	10,5	5,50	0,10	11,9	0,00	3,04	8,29	8,72	6,00	4,58
5	6,14	1,78	1,19	15,2	0,00	6,99	7,25	4,06	5,33	4,85
6	4,21	1,72	2,21	4,04	0,00	4,29	5,00	1,57	2,88	1,75
7	2,59	3,58	0,12	5,04	0,00	6,70	6,64	1,72	3,30	2,67
9	2,33	4,96	0,00	7,65	0,00	1,48	2,28	1,13	2,48	2,62
11	3,05	1,11	0,14	3,15	0,00	1,61	0,26	1,53	1,36	1,24
12	2,05	1,15	0,14	3,51	0,00	1,21	1,16	0,38	1,20	1,15
14	2,79	2,19	0,12	0,00	0,00	0,24	1,19	1,52	1,01	1,09

Anhang Tab. 11: Verlauf der Konzentration der Freien Fettsäuren ($\mu\text{mol}/\text{l}$) der einzelnen Ponys aus der Carnitingruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
0	164	31	62	269	240	204	56	234	158	95
1	283	217	143	499	461	241	319	62	278	148
3	197	24	175	479	586	236	219	167	260	182
5	227	43	257	428	545	462	276	242	310	160
6	444	396	413	880	879	709	599	293	577	226
7	451	616	688	677	761	593	715	306	601	152
9	343	674	707	634	712	685	631	387	597	146
11	448	794	669	611	596	725	476	409	591	138
12	487	343	329	720	979	673	527	405	558	222
14	483	1011	556	906	749	865	636	644	731	184

Anhang Tab. 12: Verlauf der Konzentration der Freien Fettsäuren ($\mu\text{mol}/\text{l}$) der einzelnen Ponys aus der Placebogruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
0	155	65,0	42,0	100	40,0	128	214	164	114	62,8
1	87,0	74,0	226	328	226	546	241	501	279	173
3	96,0	47,0	199	181	185	193	177	171	156	54,6
5	384	177	346	184	83,0	298	251	207	241	98,8
6	527	271	862	563	591	866	789	690	645	201
7	489	493	709	745	634	804	672	597	643	113
9	514	419	565	627	777	586	621	493	575	107
11	465	432	596	427	417	306	511	582	467	94,9
12	536	414	616	583	393	477	315	495	479	101
14	718	614	793	690	423	589	781	878	686	142

Anhang Tab. 13: Verlauf der Konzentration der Triacylglyceride (mmol/l) der einzelnen Ponys aus der Carnitingruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
0	1,15	0,25	0,62	0,53	0,55	0,30	0,33	0,53	0,53	0,28
1	0,83	0,55	0,63	0,30	0,60	0,37	0,49	0,51	0,54	0,16
3	0,97	0,58	0,72	0,54	0,71	0,46	0,57	0,67	0,65	0,16
5	1,41	0,41	0,48	0,41	0,56	0,36	0,51	0,46	0,57	0,34
6	1,43	1,14	1,36	1,04	0,86	0,68	0,66	0,59	0,97	0,32
7	1,68	0,90	2,75	1,04	0,72	0,45	0,63	0,55	1,09	0,77
9	1,17	0,96	1,25	1,03	0,75	0,43	0,32	0,61	0,81	0,34
11	1,14	0,85	1,71	1,24	1,03	0,50	0,35	0,70	0,94	0,44
12	1,22	0,83	1,21	1,34	0,92	0,56	0,59	0,55	0,90	0,32
14	0,75	1,08	1,41	2,19	0,80	0,38	0,46	0,45	0,94	0,61

Anhang Tab. 14: Verlauf der Konzentration der Triacylglyceride (mmol/l) der einzelnen Ponys aus der Placebogruppe innerhalb der 14 Versuchswochen

Wo	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
0	0,90	0,30	0,28	0,44	0,26	0,29	0,71	0,39	0,45	0,24
1	0,94	0,43	0,33	0,42	0,28	0,25	0,54	0,41	0,45	0,22
3	1,02	0,51	0,40	0,61	0,47	0,35	0,74	0,56	0,58	0,21
5	1,10	0,37	0,48	0,49	0,34	0,23	0,69	0,51	0,53	0,27
6	1,44	0,36	0,92	1,43	1,04	1,80	1,07	1,08	1,14	0,43
7	1,13	0,41	0,95	1,12	0,96	1,14	1,07	0,92	0,96	0,24
9	0,82	0,32	0,43	1,05	0,93	0,64	0,75	0,49	0,68	0,25
11	0,99	0,40	0,73	0,60	0,71	0,74	1,14	0,55	0,73	0,24
12	1,16	0,44	0,87	0,59	0,68	0,84	1,12	0,47	0,77	0,27
14	0,81	0,31	0,53	0,70	0,34	0,75	1,06	0,61	0,64	0,25

Anhang Tab. 15: Konzentrationsverlauf von Betahydroxybutyrat im Serum (mmol/l) zu den drei Blutentnahmezeitpunkten für die einzelnen Ponys aus der Carnitingruppe

Zeitpunkt	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Woche 0	0,23	0,20	0,22	0,16	0,20	0,25	0,15	0,20	0,20	0,03
Woche 6	0,18	0,15	0,14	0,17	0,13	0,22	0,12	0,21	0,17	0,04
Woche 12	0,17	0,23	0,25	0,31	0,15	0,16	0,16	0,17	0,20	0,06

Anhang Tab. 16: Konzentrationsverlauf von Betahydroxybutyrat im Serum (mmol/l) zu den drei Blutentnahmezeitpunkten für die einzelnen Ponys aus der Placebogruppe

Zeitpunkt	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Woche 0	0,26	0,18	0,20	0,22	0,22	0,28	0,24	0,16	0,22	0,04
Woche 6	0,16	0,18	0,13	0,13	0,16	0,34	0,14	0,15	0,17	0,07
Woche 12	0,13	0,10	0,16	0,16	0,14	0,18	0,16	0,15	0,15	0,02

Anhang Tab. 17: Konzentrationsverlauf von Harnstoff im Serum (mmol/l) zu den drei Blutentnahmezeitpunkten für die einzelnen Ponys aus der Carnitingruppe

Zeitpunkt	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Woche 0	3,50	5,06	4,41	3,03	3,61	2,82	3,96	3,54	3,74	0,73
Woche 6	3,46	4,80	6,26	3,46	4,04	3,62	3,81	2,73	4,02	1,08
Woche 12	3,54	5,43	6,06	4,02	4,59	4,35	3,78	2,72	4,31	1,06

Anhang Tab. 18: Konzentrationsverlauf von Harnstoff im Serum (mmol/l) zu den drei Blutentnahmezeitpunkten für die einzelnen Ponys aus der Placebogruppe

Zeitpunkt	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Woche 0	2,51	4,17	4,59	3,29	4,80	2,97	3,83	3,52	3,71	0,79
Woche 6	2,85	2,71	4,54	2,94	3,57	3,92	4,56	4,30	3,67	0,77
Woche 12	3,79	3,61	4,36	5,45	7,51	5,13	4,44	4,93	4,90	1,23

Anhang Tab. 19: Verlauf der Glucosekonzentration im Serum (mmol/l) im FSIGTT für die Ponys der Carnitingruppe zu Versuchsbeginn

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsbeginn								
-10	4,90	4,67	4,69	6,18	4,73	4,09	4,89	4,88	0,64
-5	4,66	4,39	4,86	6,26	4,71	4,23	4,82	4,85	0,66
-1	10,4	4,50	5,21	5,97	4,53	4,09	4,89	5,66	2,19
1	9,50	10,1	11,8	11,2	14,5	10,8	12,3	11,5	1,64
2	11,2	10,4	10,3	10,4	9,68	10,28	9,83	10,3	0,50
3	10,4	9,21	9,46	10,4	9,16	9,50	9,71	9,71	0,54
4	9,42	8,89	9,21	10,5	9,10	9,20	9,56	9,41	0,52
5	8,76	8,43	8,70	9,77	8,71	8,71	9,00	8,87	0,43
6	8,58	8,41	8,64	9,89	8,47	8,63	8,81	8,78	0,51
7	8,33	8,20	8,07	9,67	8,27	8,47	8,63	8,52	0,54
8	8,09	8,14	8,33	9,16	8,21	8,33	8,98	8,46	0,43
10	7,99	7,80	8,26	9,10	8,07	7,67	8,57	8,21	0,49
12	7,69	7,46	7,91	8,80	7,77	7,25	8,05	7,85	0,50
14	7,45	7,34	7,80	8,70	7,69	6,79	7,98	7,68	0,59
16	7,22	7,09	7,46	9,02	7,29	6,71	7,98	7,54	0,76
19	7,12	7,34	7,34	8,82	7,37	6,23	7,53	7,39	0,76
22	6,80	6,77	7,15	8,66	7,27	6,17	8,00	7,26	0,83
23	6,82	6,71	6,98	8,94	7,07	6,19	7,38	7,15	0,87
24	6,54	6,85	7,23	8,86	7,21	6,17	7,46	7,19	0,86
25	6,54	6,50	6,92	8,68	7,03	5,79	7,26	6,96	0,90
27	6,82	5,95	6,73	8,21	6,79	5,43	7,38	6,76	0,90
30	6,68	5,53	6,45	8,19	6,55	5,33	6,99	6,53	0,95
35	6,20	4,52	6,20	8,13	6,31	4,75	6,74	6,12	1,22
40	6,15	4,12	5,70	7,79	6,11	4,43	6,69	5,86	1,27
50	5,79	3,53	5,19	7,77	5,71	4,51	6,34	5,55	1,35
60	5,29	3,22	4,63	7,39	5,61	3,93	6,03	5,16	1,39
70	5,31	3,36	4,37	6,98	5,33	3,85	5,88	5,01	1,24
80	4,72	3,62	4,37	7,20	5,25	3,81	6,01	5,00	1,27
90	4,68	3,68	4,35	7,37	5,19	3,61	5,65	4,93	1,31
100	4,76	3,60	4,37	6,32	5,03	3,91	5,53	4,79	0,94
120	4,50	4,16	4,46	6,56	4,57	3,45	5,43	4,73	1,00
150	4,26	4,33	4,77	5,25	4,37	4,99	5,16	4,73	0,41
180	4,20	4,23	4,73	5,47	4,27	4,05	4,97	4,56	0,52
AUC – 19	144	66,6	59,8	64,3	72,7	71,9	71,4	78,6	29,1

Anhang Tab.20: Verlauf der Glucosekonzentration im Serum (mmol/l) im FSIGTT für die Ponys der Carnitingruppe am Versuchsende

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsende								
-10	4,48	3,82	4,01	5,06	3,19	3,82	4,48	4,12	0,61
-5	4,36	3,84	4,48	4,93	3,99	3,93	4,57	4,30	0,40
-1	4,40	3,84	4,08	4,91	4,09	3,90	7,33	4,65	1,24
1	12,4	15,6	12,0	13,7	11,4	14,1	9,11	12,6	2,09
2	9,69	9,73	9,14	9,58	8,69	9,91	8,62	9,34	0,53
3	9,18	9,01	8,80	8,39	8,10	9,19	8,64	8,76	0,41
4	8,75	8,35	8,56	8,47	8,37	9,21	8,19	8,56	0,34
5	8,67	8,22	8,39	8,24	8,08	8,69	8,15	8,35	0,24
6	8,28	8,18	7,92	8,16	6,89	8,14	8,19	7,97	0,49
7	8,05	7,79	7,69	7,89	7,83	7,71	7,94	7,84	0,13
8	7,86	7,62	7,49	7,56	7,46	7,42	7,92	7,62	0,20
10	7,73	7,24	7,22	7,95	7,77	7,03	7,72	7,52	0,35
12	7,37	7,17	7,02	7,38	6,66	6,10	7,74	7,06	0,54
14	7,26	7,02	6,98	7,38	7,13	6,62	7,76	7,16	0,36
16	7,09	6,62	6,90	7,25	7,01	6,02	7,43	6,90	0,47
19	6,94	6,51	6,45	7,28	6,86	5,78	7,19	6,72	0,52
22	7,19	6,40	6,26	6,76	6,91	5,39	7,11	6,58	0,63
23	6,96	6,23	6,32	7,03	6,68	5,41	6,98	6,52	0,58
24	6,75	6,17	5,98	7,11	6,68	5,14	7,08	6,41	0,70
25	6,60	6,06	6,32	6,64	6,58	5,38	7,41	6,43	0,62
27	6,75	5,93	6,11	6,72	6,45	5,28	6,68	6,27	0,54
30	6,51	5,38	5,76	6,66	6,10	4,77	6,76	5,99	0,73
35	6,08	5,08	5,32	6,13	5,80	4,73	6,61	5,68	0,66
40	5,70	4,97	5,32	5,84	4,97	4,42	6,53	5,39	0,69
50	5,64	4,53	5,04	5,45	5,30	4,17	6,31	5,20	0,71
60	5,10	4,59	4,87	5,47	5,14	4,01	6,29	5,07	0,71
70	5,00	4,27	4,63	5,10	5,04	3,76	5,88	4,81	0,68
80	4,82	4,25	4,63	5,24	4,93	4,69	5,82	4,91	0,50
90	4,65	4,16	4,44	5,10	4,99	3,68	5,65	4,67	0,65
100	4,68	4,10	4,18	5,12	4,87	3,88	5,43	4,61	0,58
120	4,46	4,03	4,06	4,91	4,07	3,86	5,45	4,41	0,58
150	4,21	4,12	3,97	3,45	4,93	3,76	5,14	4,22	0,61
180	4,14	4,01	3,91	4,79	4,34	4,03	5,00	4,32	0,42
AUC - 19	68,3	76,4	67,7	59,4	65,9	69,2	11,0	59,7	22,0

Anhang Tab. 21: Verlauf der Glucosekonzentration im Serum (mmol/l) im FSIGTT für die Ponys der Placebogruppe zu Versuchsbeginn

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsbeginn									
-10	4,73	4,45	4,52	5,28	4,86	4,52	4,66	4,77	4,72	0,27
-5	4,53	4,95	4,48	5,06	4,43	4,52	4,80	4,75	4,69	0,23
-1	4,63	4,66	4,52	5,18	4,51	4,79	10,0	5,02	5,42	1,88
1	9,68	11,3	10,2	11,8	10,2	10,8	10,3	10,7	10,6	0,68
2	9,14	10,1	9,72	10,4	8,92	6,41	10,2	10,2	9,40	1,32
3	8,83	9,58	9,95	9,99	8,52	7,48	9,16	10,34	9,23	0,94
4	8,59	9,27	8,94	9,68	7,55	5,59	9,00	9,76	8,55	1,38
5	8,35	8,86	9,44	9,29	8,11	6,96	8,84	9,15	8,62	0,81
6	8,35	8,63	8,47	9,00	7,82	8,24	8,76	9,70	8,62	0,56
7	8,09	8,46	8,12	8,74	7,80	7,99	8,48	9,23	8,36	0,46
8	7,99	8,17	9,09	8,72	7,26	7,70	8,31	8,47	8,21	0,58
10	7,81	7,96	7,63	8,24	6,86	7,99	7,83	8,68	7,87	0,52
12	7,45	7,61	7,57	7,81	6,57	7,57	7,79	8,37	7,59	0,50
14	7,23	7,30	6,97	7,69	6,24	7,27	7,97	8,20	7,36	0,61
16	7,33	7,03	6,50	7,73	5,70	7,09	7,49	7,91	7,10	0,72
19	7,03	6,67	6,31	7,44	5,26	7,00	7,49	7,77	6,87	0,80
22	6,91	6,28	6,04	7,34	5,11	7,17	7,16	7,61	6,70	0,83
23	7,31	6,38	5,88	7,22	4,49	7,02	7,22	7,42	6,62	1,01
24	6,81	6,51	5,86	7,34	4,59	6,83	7,43	7,54	6,61	0,99
25	6,73	6,09	5,80	7,07	4,59	6,71	7,28	7,40	6,46	0,93
27	6,77	5,68	5,49	6,83	4,24	6,58	7,16	7,54	6,29	1,08
30	6,45	5,26	4,73	6,93	3,55	6,43	6,96	7,01	5,92	1,27
35	6,09	4,70	4,01	6,29	3,10	6,03	6,82	6,52	5,44	1,34
40	6,11	4,07	3,43	6,19	2,56	6,12	6,60	6,15	5,15	1,55
50	5,97	3,60	2,78	5,92	2,29	5,70	6,30	6,00	4,82	1,65
60	5,77	3,41	2,92	5,84	2,39	5,36	5,91	5,55	4,64	1,47
70	5,57	3,60	3,06	5,76	2,72	5,21	5,79	5,39	4,64	1,29
80	5,43	3,64	fehlt	5,57	3,14	5,21	5,43	6,15	4,94	1,11
90	5,21	3,80	3,74	5,20	3,35	5,07	5,81	5,16	4,67	0,90
100	5,09	3,91	4,13	5,14	3,95	4,90	5,27	4,85	4,66	0,56
120	4,73	4,10	4,15	5,04	4,41	4,90	5,02	4,73	4,63	0,37
150	4,39	4,34	4,89	5,06	4,45	4,48	5,02	4,44	4,63	0,30
180	4,29	4,55	4,30	5,08	4,64	4,63	4,92	4,73	4,64	0,27
AUC -19	61,1	65,7	64,8	64,2	47,8	50,2	144	70,9	71,1	30,5

Anhang Tab. 22: Verlauf der Glucosekonzentration im Serum (mmol/l) im FSIGTT für die Ponys der Placebogruppe am Versuchsende

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsende									
-10	4,05	3,67	3,95	3,78	3,68	3,41	3,91	4,44	3,86	0,31
-5	4,05	3,71	3,64	3,78	4,03	3,93	3,73	4,26	3,89	0,21
-1	4,01	3,75	3,78	3,86	4,17	3,31	3,73	4,32	3,87	0,31
1	10,0	12,1	8,78	13,8	13,7	11,0	9,38	11,2	11,2	1,87
2	8,25	9,01	7,48	13,79	8,80	8,13	7,91	8,74	9,01	2,00
3	7,88	8,81	7,63	8,22	8,69	7,31	8,46	8,66	8,21	0,55
4	7,82	8,81	7,30	7,69	7,97	7,24	7,10	8,48	7,80	0,61
5	7,58	8,81	6,87	7,58	7,65	6,56	6,98	8,37	7,55	0,76
6	7,43	8,13	7,05	10,9	7,50	6,48	7,02	8,15	7,84	1,38
6	7,21	7,88	6,87	7,28	7,13	6,50	6,70	8,01	7,20	0,53
8	7,33	7,51	6,76	7,15	6,68	6,17	6,22	7,95	6,97	0,63
10	7,00	7,39	6,76	6,66	6,50	8,82	6,66	7,67	7,18	0,77
12	6,90	7,17	6,33	6,45	5,84	5,55	6,07	7,08	6,42	0,59
14	6,65	6,92	6,21	9,52	5,65	5,45	6,05	7,04	6,69	1,28
16	6,57	6,57	6,52	6,23	5,22	5,19	5,83	7,00	6,14	0,67
19	6,74	6,43	6,17	9,41	4,99	5,06	6,11	6,60	6,44	1,37
22	6,78	6,51	6,12	5,80	4,79	7,63	6,11	6,54	6,29	0,82
23	6,47	6,31	6,04	8,74	4,95	7,91	5,59	6,40	6,55	1,22
24	4,91	6,16	5,92	8,69	4,65	4,88	5,81	6,64	5,96	1,31
25	6,27	6,90	6,19	5,59	4,52	4,62	5,65	5,87	5,70	0,81
27	5,94	5,77	5,53	5,38	4,30	4,68	6,01	6,20	5,48	0,67
30	5,77	5,51	5,51	5,20	3,27	4,48	5,21	5,45	5,05	0,81
35	5,57	5,18	7,95	7,63	3,82	4,20	4,36	5,69	5,55	1,53
40	5,39	5,22	5,22	4,73	2,34	4,20	5,35	5,17	4,70	1,04
50	5,18	4,69	4,89	7,09	2,34	3,98	5,02	4,96	4,77	1,32
60	5,06	4,51	4,64	4,52	4,62	3,47	4,82	4,94	4,57	0,49
70	4,98	4,18	4,46	4,19	3,23	3,45	4,84	4,46	4,22	0,62
80	4,77	4,01	4,25	4,19	2,84	5,19	4,28	4,44	4,25	0,68
90	4,87	3,91	4,01	3,91	2,84	3,43	4,88	4,86	4,09	0,74
100	4,51	4,16	4,13	3,68	3,10	3,27	4,42	4,14	3,93	0,52
120	4,34	3,46	4,01	3,70	2,90	3,43	4,20	3,71	3,72	0,47
150	4,03	3,50	3,72	6,08	3,17	3,51	4,04	3,59	3,95	0,90
180	3,91	3,50	5,59	3,56	3,84	3,25	3,89	3,53	3,88	0,73
AUC -19	60,7	74,4	56,4	83,7	50,9	61,4	55,2	64,5	63,4	10,8

Anhang Tab. 23: Verlauf der Insulinaktivität ($\mu\text{U/ml}$) im FSIGTT zu Versuchsbeginn für die Ponys der Carnitingruppe

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsbeginn								
-10	21,9	0,45	9,63	56,5	8,39	0,98	36,2	19,2	20,7
-5	28,6	0,63	11,9	49,4	8,69	3,72	28,3	18,7	17,5
-1	25,8	0,62	8,61	53,0	10,6	1,38	24,9	17,8	18,5
1	360	4,58	32,5	181	82,4	24,4	80,1	109	125
2	286	10,7	66,5	171	89,5	88,0	218	133	96,1
3	336	9,45	65,4	167	92,4	95,1	276	149	119
4	289	8,96	64,8	160	76,2	82,0	251	133	104
5	279	9,61	53,1	147	70,8	68,7	230	123	99,9
6	246	7,58	43,0	129	64,2	75,5	225	113	91,6
7	238	6,74	48,6	126	55,1	60,7	235	110	93,2
8	233	6,60	49,0	117	56,0	44,7	227	105	91,6
10	187	4,46	34,5	106	48,3	45,0	173	85,5	71,4
12	167	4,12	35,2	86,6	38,4	38,8	155	75,0	63,5
14	170	3,65	34,8	88,4	36,6	29,6	139	71,7	62,5
16	175	3,82	36,7	84,8	37,1	27,9	150	73,6	65,6
19	173	4,09	38,1	121	35,5	23,5	143	77,0	67,0
22	346	131	249	293	239	259	410	275	87,9
23	287	74,5	180	246	178	156	372	213	97,2
24	272	55,6	174	224	163	122	364	196	101
25	279	51,1	138	223	123	122	327	180	98,3
27	271	32,6	118	190	101	78,3	300	156	101
30	260	24,8	85,0	182	78,2	66,0	262	137	97,1
35	219	10,8	58,1	160	57,0	35,0	201	106	85,1
45	206	4,64	43,8	149	46,1	19,3	154	88,9	78,8
50	174	1,36	24,5	136	38,2	6,95	117	71,2	69,8
60	146	0,64	10,8	140	30,4	2,95	105	62,3	65,8
70	108	0,61	10,9	117	27,1	1,89	107	53,1	54,4
80	77,9	0,34	8,58	100	23,4	1,44	99,3	44,5	46,2
90	65,4	0,58	12,3	105	22,1	1,29	77,6	40,7	41,8
120	46,0	0,29	5,98	59,8	13,6	0,62	65,6	27,4	28,7
150	27,9	1,73	6,54	39,3	8,15	1,36	38,8	17,7	17,1
180	21,9	0,00	7,13	40,4	6,24	0,60	81,1	22,5	29,6
AUC-19	3652	96,1	646	1231	811	868	2920	1460	1309

Anhang Tab. 24: Verlauf der Insulinaktivität ($\mu\text{U/ml}$) im FSIGTT am Versuchsende für die Ponys der Carnitingruppe

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
Zeit/min	Versuchende								
-10	4,10	0,53	2,40	5,33	5,75	1,19	3,97	3,32	2,00
-5	2,76	1,60	3,15	3,76	7,61	0,17	8,59	3,95	3,08
-1	2,09	0,87	1,61	4,59	6,62	0,46	5,74	3,14	2,47
1	38,8	0,97	7,64	81,2	10,9	8,23	16,6	23,5	28,2
2	52,7	14,3	30,6	64,1	39,2	83,4	39,4	46,2	22,7
3	59,2	13,8	31,1	45,4	39,2	101	66,7	50,8	28,0
4	52,1	15,5	29,5	41,2	35,3	104	62,1	48,5	28,6
5	50,9	8,24	24,4	33,5	33,2	102	64,3	45,2	30,9
6	48,8	10,9	21,7	26,7	28,7	92,1	61,6	41,5	28,1
7	47,5	10,3	22,6	21,3	27,4	72,9	62,6	37,8	23,5
8	40,3	11,0	20,8	17,9	23,0	63,8	56,2	33,3	20,4
10	33,7	8,17	17,0	17,4	18,5	41,9	52,1	27,0	15,9
12	35,7	5,97	15,7	16,6	15,0	29,6	44,1	23,2	13,5
14	28,1	4,70	13,5	16,3	15,3	22,1	41,9	20,3	12,0
16	27,6	4,34	12,2	16,5	14,3	18,1	41,6	19,2	12,1
19	33,5	3,59	14,2	17,8	17,2	14,7	37,3	19,8	11,7
22	158	171	219	365	188	338	310	250	85,8
23	125	94,8	150	130	144	153	207	143	34,4
24	119	68,9	139	119	112	125	185	124	34,7
25	101	57,5	121	78,9	91,9	86,6	159	99,4	32,7
27	79,8	41,1	82,3	57,6	72,3	80,8	109	74,7	21,4
30	70,5	26,8	52,9	37,6	49,8	100	97,6	62,2	28,5
35	49,7	12,1	32,2	21,0	31,1	68,1	67,3	40,2	22,0
40	40,3	6,31	21,9	14,6	21,0	45,5	48,1	28,3	16,3
50	27,1	2,82	12,5	9,90	15,8	13,2	38,5	17,1	11,9
60	19,5	1,45	9,27	8,16	9,73	3,51	28,2	11,4	9,36
70	13,8	0,90	6,42	7,08	8,10	33,1	24,6	13,4	11,5
80	13,5	0,32	5,44	7,43	7,35	2,51	20,8	8,20	6,96
90	8,47	0,00	3,14	8,05	6,59	11,8	18,2	8,04	5,89
100	5,25	0,27	3,32	6,43	7,11	10,5	16,5	7,05	5,23
120	4,06	0,98	3,98	5,45	8,16	10,7	11,9	6,46	3,95
150	2,93	0,48	0,84	5,34	5,16	2,48	10,1	3,90	3,31
180	1,96	0,36	0,88	4,40	4,18	1,11	7,30	2,88	2,51
AUC - 19	686	128	313	424	285	904	788	504	290

Anhang Tab. 25: Verlauf der Insulinaktivität im FSIGTT ($\mu\text{U/ml}$) zu Versuchsbeginn für die Ponys der Placebogruppe

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsbeginn									
-10	8,48	3,93	4,80	20,9	1,64	10,5	32,3	8,49	11,4	10,3
-5	9,60	4,21	4,23	18,0	1,46	10,5	35,5	8,19	11,5	11,0
-1	9,60	2,17	4,30	17,3	1,41	11,5	42,3	8,48	12,1	13,3
1	71,1	45,5	21,3	165	40,9	152	206	84,6	98,4	67,7
2	108	69,4	31,8	178	52,8	138	204	92,4	109	60,5
3	115	69,4	32,5	156	41,6	158	216	98,4	111	63,4
4	99,0	66,5	28,9	129	37,6	112	185	84,7	92,9	50,9
5	94,4	58,1	32,5	120	27,6	90,5	172	78,7	84,3	47,5
6	87,3	51,7	31,3	100	24,0	67,7	154	82,4	74,8	41,7
7	89,1	53,0	27,8	81,2	17,8	58,2	141	77,9	68,3	38,8
8	76,4	47,9	23,4	78,7	14,5	46,4	120	68,3	59,5	34,0
10	58,8	42,1	21,2	57,0	6,79	38,3	108	35,0	45,8	30,3
12	53,9	35,8	17,9	51,3	5,79	41,1	105	64,4	46,9	30,4
14	54,4	29,6	17,2	57,3	4,75	39,0	108	66,7	47,1	32,3
16	50,6	35,6	17,2	53,3	4,78	42,3	113	67,3	48,0	33,1
19	49,5	29,6	16,5	45,1	3,27	30,5	95,4	74,1	43,0	30,2
22	231	223	155	261	86,1	176	409	307	231	98,8
23	189	172	143	196	58,3	130	386	260	192	97,8
24	164	158	128	178	44,5	102	291	207	159	73,1
25	148	134	116	147	33,9	83,8	245	190	137	63,9
27	131	108	83,8	131	19,5	66,3	222	153	114	60,9
30	100	78,0	59,4	96,3	11,5	54,0	180	138	89,7	52,3
35	82,0	47,8	25,0	69,0	3,64	37,7	156	104	65,7	48,6
40	77,9	24,7	10,8	55,0	6,87	27,2	157	77,5	54,6	49,8
50	65,0	6,48	2,89	41,1	0,87	19,4	118	51,4	38,2	40,3
60	61,2	3,07	1,76	44,2	0,57	13,4	105	35,6	33,1	36,7
70	57,3	2,43	1,76	33,1	0,39	16,2	96,8	33,7	30,2	33,5
80	49,2	1,75	1,45	31,6	0,27	8,63	95,5	24,6	26,6	32,9
90	45,9	2,54	0,66	34,0	0,38	6,70	81,0	21,4	24,1	28,5
100	39,8	3,14	2,00	25,3	0,53	13,1	72,7	18,1	21,8	24,5
120	26,8	2,00	2,58	21,3	0,65	9,02	62,1	17,1	17,7	20,4
150	15,8	3,72	0,87	26,1	0,77	8,92	34,6	7,67	12,3	12,4
180	12,3	1,56	1,35	23,0	1,10	7,20	40,0	8,27	11,9	13,5
AUC - 19	1136	794	342	1260	289	1023	1745	1156	968	484

**Anhang Tab. 26: Verlauf der Insulinaktivität ($\mu\text{U/ml}$) im FSIGTT am Versuchsende für die Ponys
der Placebogruppe**

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
Zeit/min	Versuchsende									
-10	2,51	1,45	1,04	1,29	0,00	0,67	1,52	2,06	1,32	0,78
-5	2,89	0,73	0,00	1,54	0,00	0,11	2,33	2,25	1,23	1,17
-1	2,49	2,27	1,77	1,50	0,00	1,05	2,42	2,09	1,70	0,84
1	55,2	5,63	3,58	5,39	0,00	0,28	64,7	1,59	17,0	26,7
2	64,1	63,3	9,97	45,4	13,2	38,3	61,1	48,9	43,1	21,5
3	77,6	72,7	10,9	41,1	20,6	51,8	60,9	54,7	48,8	23,6
4	75,2	72,7	9,29	37,1	36,3	55,5	55,8	48,4	48,8	21,4
5	63,9	72,7	10,4	30,7	22,1	45,8	44,5	43,4	41,7	20,6
6	60,9	73,6	8,41	23,1	17,2	34,2	33,0	40,8	36,4	21,9
7	57,0	62,3	6,80	20,9	17,2	28,9	31,0	39,4	32,9	19,2
8	50,3	53,8	5,73	16,3	9,53	22,9	21,9	34,9	26,9	17,9
10	43,5	44,4	5,32	14,7	6,47	14,8	18,3	30,8	22,3	15,5
12	43,2	40,1	5,40	16,0	2,57	11,9	14,5	28,8	20,3	15,3
14	42,0	31,8	5,52	15,6	1,28	13,9	16,9	30,7	19,7	13,9
16	39,9	34,9	5,70	17,8	2,28	9,64	15,7	30,0	19,5	14,0
19	39,5	31,1	4,49	12,2	2,28	6,60	14,2	28,7	17,4	13,9
22	248	246	130	181	143	122	115	135	165	54,3
23	151	165	67,3	126	72,9	90,2	115	110	112	34,9
24	131	145	67,3	76,2	56,3	68,5	92,1	86,8	90,4	31,8
25	123	121	24,4	60,0	38,5	56,7	82,8	79,3	73,2	35,7
27	100	93,5	19,4	43,5	25,4	37,0	58,7	62,0	55,0	29,7
30	83,5	79,2	13,3	30,3	12,8	18,3	39,9	47,5	40,6	28,0
35	59,9	56,6	6,96	18,2	4,85	8,25	22,4	28,1	25,7	21,7
40	42,8	45,3	4,75	12,0	0,93	4,03	14,5	21,9	18,3	17,3
50	34,6	28,8	3,01	8,34	0,00	1,80	10,2	11,7	12,3	12,7
60	29,9	21,2	1,70	5,87	0,00	0,92	7,36	9,93	9,61	10,7
70	26,1	16,5	1,64	3,49	0,00	0,70	5,89	3,42	7,22	9,25
80	20,3	10,2	0,76	0,93	0,00	0,22	5,91	2,95	5,16	7,05
90	15,4	6,73	0,06	0,88	0,00	1,20	5,35	2,93	4,07	5,21
100	14,0	6,73	0,00	0,00	0,00	0,31	5,01	1,80	3,48	4,97
120	4,49	2,15	0,00	0,36	0,00	1,51	7,06	2,31	2,24	2,46
150	3,66	0,75	0,00	0,00	0,00	0,25	4,57	1,16	1,30	1,80
180	3,41	0,21	0,00	0,00	0,00	0,79	2,34	0,88	0,95	1,27
AUC - 19	900	828	88,7	356	171	386	499	590	477	289

Anhang Tab. 27: Kalkulation der Minimalmodellparameter für die Ponys der Carnitingruppe zu Versuchsbeginn

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
si	0,17	10,7	1,89		0,00	0,33	2,09	0,06	2,17	3,56
sg	0,02	0,02	0,02		0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,01
airg	2330	66,6	387		859	575	587	1747	936	748
di	399	711	732		1,23	190	1229	101	480	404
g0	161	157	161		194	156	166	164	166	11,9
p2	0,19	0,06	0,03		1,48	0,11	0,03	1,05	0,42	0,55
p3	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
r2	97,3	98,9	99,4		83,6	98,7	95,7	97,1	95,8	5,14

Anhang Tab. 28: Kalkulation der Minimalmodellparameter für die Ponys der Carnitingruppe am Versuchsende

Pferd	Ces.	Han.	Hei.	Lis.	Mic.	Peg.	Sin.	Sul.	MW	SD
si	1,37	2,22	0,21		32,1	1,71	0,49	0,02	5,45	10,9
sg	0,01	0,02	0,03		0,01	0,01	0,05	0,02	0,02	0,01
airg	416	89	193		314	204	695	452	337	188
di	572	198	40,6		10099	347	338	10,0	1658	3451
g0	138	146	149		142	137	153	152	145	6,16
p2	0,05	0,15	0,36		0,00	0,17	0,06	0,93	0,24	0,30
p3	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
r2	98,0	99,4	98,9		91,9	94,1	95,0	97,0	96,3	2,55

Anhang Tab. 29: Kalkulation der Minimalmodellparameter für die Ponys der Placebogruppe zu Versuchsbeginn

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
si	0,26	3,82	8,14	0,74	24,8	1,55	2,80	0,46	5,32	7,75
sg	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01	0,03	0,02	0,02	0,01
airg	749	495	220	927	257	782	1218	657	663	314
di	192	1892	1790	688	6364	1209	3415	301	1982	1924
g0	147	169	169	157	162	140	165	163	159	9,74
p2	0,39	0,05	0,05	0,13	0,06	0,03	0,00	0,06	0,10	0,12
p3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
r2	97,3	99,5	96,4	97,8	97,8	97,4	97,1	96,5	97,5	0,90

Anhang Tab. 30: Kalkulation der Minimalmodellparameter für die Ponys der Placebogruppe am Versuchsende

Pferd	Cin.	Pan.	Pum.	Sal.	San.	Sch.	She.	Sis.	MW	SD
si	0,43	0,83	8,20	0,07	39,14	2,34	5,44	25,28	10,22	13,41
sg	0,01	0,02	0,01	0,03	0,06	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01
airg	548	534	61	229	145	298	382	340	317	161
di	236	445	499	17	5665	698	2077	8598	2279	2953
g0	134	142	123	160	159	127	200	148	149	23,0
p2	35,2	0,06	0,02	0,03	0,02	0,18	0,39	0,00	4,49	11,61
p3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
r2	90,1	97,0	67,7	44,1	83,8	53,0	-250	95,7	35,2	109

Anhang Tab. 31: Serumcarnitingehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Abhängigkeit der Carnitin- bzw.- Placebobehandlung zu Versuchsbeginn und Versuchsende

Serumcarnitin ($\mu\text{g/ml}$)		freies Carnitin		Gesamtcarnitin	
Pferd	Behandlung	Wo 0	Wo 14	Wo 0	Wo 14
Cesar	Carnitin	6,10	7,11	5,48	7,52
Hansi	Carnitin	4,11	9,49	12,57	13,32
Heidi	Carnitin	2,75	4,63	7,98	14,73
Lissy	Carnitin	4,18	<2,00	4,98	<2,00
Micky	Carnitin	6,52	1,91	5,86	2,61
Peggy	Carnitin	6,30	11,84	7,35	15,69
Sina	Carnitin	<2,00	<2,00	14,59	16,88
Sulaika	Carnitin	5,11	8,86	12,42	18,38
MW		5,01	7,31	8,90	12,73
SD		1,40	3,58	3,74	5,65
Cindy	Placebo	5,29	3,44	6,84	8,52
Pancho	Placebo	5,08	<2,00	10,13	12,84
Pumuckel	Placebo	7,42	9,22	9,37	9,97
Sally	Placebo	7,12	7,61	7,06	10,13
Sancho	Placebo	7,63	7,43	12,4	12,61
Schneckerl	Placebo	<2,00	2,15	8,57	9,93
Sherry	Placebo	2,44	3,09	2,56	4,83
Sissi	Placebo	4,90	<2,00	8,24	5,60
MW		5,70	5,49	8,15	9,30
SD		1,85	2,94	2,87	2,91

Anhang Tab. 32: Übersicht über Rasse, Geschlecht, Alter (Jahre), Größe (cm), Körpermasse (kg), BCS, CNS und Hufrehevorgeschichte der einzelnen Ponys

Pony	Rasse	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	BCS	CNS	Hufrehe
Cesar	Shetlandpony	Wallach	13	97	181	9	3	ja
Cindy	Reitpony	Stute	11	119	310	9	5	ja
Hansi	Mini-Shetty	Wallach	6	88	119	7	3	nein
Heidi	Mini-Shetty	Stute	10	85	141	8	3	fraglich
Lissy	Mini-Shetty	Stute	9	87	162	9	3	nein
Micky	Shetlandpony	Wallach	7	108	229	9	5	ja
Peggy	Reitpony	Stute	3	116	240	8	4	nein
Pumuckl	Shetlandpony	Stute	17	102	190	7	2	nein
Sally	Classic-Shetty	Stute	4	102	168	8	3	nein
Sancho	Shetlandpony	Wallach	15	102	161	3	2	nein
Sina	Shetlandpony	Stute	11	99	200	9	3	nein
Sissi	Classic-Shetty	Stute	8	103	142	7	3	ja
Sherry	Shetlandpony	Stute	10	100	182	9	4	ja
Schneckerl	Classic-Shetty	Stute	20	95	138	7	5	nein
Sulaika	Reitpony	Stute	19	120	299	9	5	ja

Anhang Tab. 33: Übersicht über Hufschuhe und Hufeisen während des Bewegungsprogramms

Monat	Pony	Eisen/ Hufschuhe
August	Cesar	Vorne 2 Eisen
	Cindy	Vorne 2 Hufschuhe, hinten 2 Eisen
	Heidi	Vorne 2 Eisen
	Pancho	4 Eisen, vorne mit Polstern
	Sherry	Vorne 2 Hufschuhe
	Sulaika	4 Eisen, vorne mit Polstern
September	Cesar	Ersatz der Eisen durch Hufschuhe
	Cindy	Erneuerung der Hufschuhe
	Hansi	Vorne 2 Eisen
	Heidi	Ersatz der Eisen durch Hufschuhe
	Lissy	Vorne 2 Hufschuhe
	Pancho	Abnahme aller Eisen, vorne 2 neue Eisen
	Sally	Vorne 2 Hufschuhe
	Sancho	Vorne 2 Hufschuhe
	Sherry	Ersatz der Hufschuhe durch Eienen
	Sulaika	Abnahme aller Eisen, vorne 2 neue Eisen
	Oktober	Cindy
Micky		Vorne 2 Hufschuhe
Sally		Erneuerung der Hufschuhe
Sancho		Erneuerung eines Hufschuhs
Schneckerl		Vorne 2 Hufschuhe
November	Heidi	Erneuerung der 2 Hufschuhe
	Pumuckl	Hinten 2 Hufschuhe

Mein besonderer Dank gilt:

Frau PD Dr. Ingrid Vervuert für ihre außergewöhnlich engagierte und kompetente Betreuung während der gesamten Dissertationszeit

Herrn Prof. Dr. Manfred Coenen für seine Unterstützung bei der Dissertation und die Möglichkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut tätig zu sein

Meinen Mitstreiterinnen Julia Ungru und Anna-Katharina Schulz, die die langen Arbeitstage im Oberholz nie haben langweilig werden lassen

Frau Sabine Kleemann, die für uns und die Pferde eine unentbehrliche Gefährtin geworden ist

Prof Dr. R. Boston der Universität Pennsylvania für die Auswertung der Ergebnisse des FSIGTT's mittels Minimalmodell

dem Laborteam -insbesondere Frau Jana Tietke- für die zuverlässige und kompetente Probenauswertung

Herrn M. Wacker für die vielen langen Autofahrten bei der Abholung der Ponys

Dem Oberholzteam für seine Unterstützung

Den Verpächtern 6 unserer Ponys für das entgegengebrachte Vertrauen

Der Firma LAH Lohmann Animal Health aus Cuxhafen für die finanzielle Unterstützung des Carnitin-Projektes

Meinen Eltern für die unermüdliche Unterstützung in allen Lebenslagen, ohne die die Fertigstellung der Dissertation gar nicht möglich gewesen wäre

Meinem Freund und "Administrator" Martin für seine fachliche Kompetenz und Geduld bei der Einführung in das LaTeX- und Graphikprogramm und dafür, dass er klaglos über viele Monate erst an 17. Stelle (nach allen Ponys!) "anstand"

Unseren lieben kleinen Ponys für ihr Vertrauen und ihre Geduld!