

ÜBERSICHTSARBEIT

L-Arginin schützt vor nitrosativem Stress

Stickstoffmonoxid als endogener Regulator des nitrosativen Stoffwechsels

Burkhard Poeggeler

Center for Systems Neuroscience, Goettingen Research Campus

PERFUSION 2012; 25: 40–43

L-Arginin wird in der naturheilkundlichen Praxis mittlerweile weit verbreitet in der Therapie von Bluthochdruck, Arteriosklerose und gestörter Gefäßfunktion, z.B. bei Diabetes mellitus, eingesetzt. In diesem Zusammenhang taucht in Fachkreisen immer wieder die Frage auf, ob die Einnahme von L-Arginin zur Förderung der Gefäßgesundheit durch die vermehrte Produktion von NO auch nitrosativen Stress auslöst. Die Antwort lautet eindeutig nein. Im Gegenteil: L-Arginin schützt sogar vor nitrosativem Stress.

L-Arginin ist das endogene Substrat der Stickstoffmonoxid-Synthasen, die Stickstoffmonoxid (NO) bilden. Aufgrund eines Mangels an Arginin können diese Enzyme entkoppelt werden und statt des protektiven Stickstoffmonoxids die gefährlichen Superoxidationradikale und damit nitrosativen Stress generieren. Eine Supplementation mit L-Arginin kann dem vorbeugen und so den Organismus wirksam schützen.

Freie Radikale als Signalmoleküle mit hoher Reaktivität

Freie Radikale und reaktive Verbindungen sind wichtige Signalmoleküle im menschlichen Körper. Sie optimieren die Energiestoffwechseffizienz durch die Steuerung der Aktivität und Bildung der Mitochondrien. NO ist der entscheidende mitochondriale Regulator [7]. Daher spielt L-Arginin als Nährstoff und Vorstufe dieses Botenstoffes eine essenzielle Rolle als

Zusammenfassung

Als endogenes Substrat für die Enzyme, die im Körper NO bilden, fungiert L-Arginin als mitochondrialer Nährstoff, der die Effizienz des Energiestoffwechsels verbessert und die Zellen so vor oxidativem Stress wirksam schützen kann. Die Versorgung mit L-Arginin ist von entscheidender Bedeutung für die Vermeidung von nitrosativem Stress, da dieser durch ein Ungleichgewicht von NO und Superoxidationradikalen verursacht wird. Als endogener Regulator der Endothelfunktion ist diese Aminosäure für eine ausreichende Bildung von NO essenziell und verringert damit die Freisetzung von Superoxidationradikalen, die unter Verbrauch von NO gefährliche reaktive Verbindungen und Radikale bilden können.

Schlüsselwörter: L-Arginin, Mitochondrien, NO, oxidativer Stress, Protektion, Radikale

Summary

As the endogenous substrate of the enzymes that generate NO within our bodies, the mitochondrial nutrient L-arginine assures a high efficacy of our energy metabolism and thereby protects all cells against oxidative stress. The availability of arginine is of great importance in preventing nitrosative stress, a condition that is caused by an imbalance of NO and superoxideanion radicals. As the endogenous regulator of vascular function, this amino acid is necessary to generate sufficient amounts of NO and to prevent the formation of superoxideanion radicals that otherwise can react with NO and thereby contribute to oxidative stress.

Keywords: L-arginine, mitochondria, NO, oxidative stress, protection, radicals

gesundheitsfördernde und -erhaltende Aminosäure.

Eine zu starke Bildung oder gestörte Entgiftung von reaktiven Verbindungen und freien Radikalen führt jedoch zu oxidativem und nitrosativem Stress. Dieser Stress kann gefährliche Folgen für den Organismus haben und durch die Schädigung von Molekülen und

Zerstörung der Mitochondrien den Körper und seine Zellen irreversibel schädigen. Diesen degenerativen Prozessen gilt es durch entsprechende Maßnahmen präventiv und regenerativ entgegenzuwirken.

Nitrosativer Stress bezeichnet eine Sonderform des oxidativen Stresses. Er geht von reaktiven Sauerstoff- und

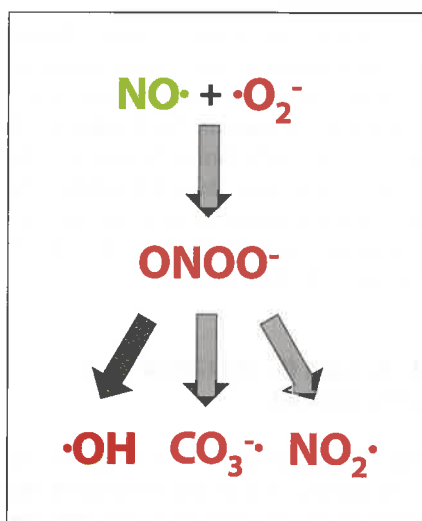


Abbildung 1: Reaktionsmechanismus der Peroxynitritbildung. Die entstehenden Radikale können alle Biomoleküle oxidieren und damit die Struktur und Funktion der Grundbestandteile des Körpers zerstören

Stickstoffverbindungen aus, die als freie Radikale aus dem Peroxynitrit (ONOO^-) entstehen (Abb. 1). Der Begriff beruht auf dem griechisch-lateinischen Wort nitrogenium für Stickstoff und dem lateinischen Wort stringere für ziehen, schnüren, zusammendrücken [6].

Nitrosativer Stress macht krank

Stark erhöhter chronischer nitrosativer Stress kann zu Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Reaktionen, Störungen der Magen-Darm-Funktion, Herzinfarkt, Schlaganfall, neurodegenerativen Prozessen, psychosomatischen Problemen und sogar zu verschiedenen Krebserkrankungen führen [6]. Auch das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS), die Fibromyalgie (FM), die multiple Chemikalienempfindlichkeit (MCS) und die posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) werden zunehmend mit gesteigertem nitrosativem Stress in Verbindung gebracht [6]. Durch die Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion kann es zu einem chronischen Energiedefizit mit schweren Stoffwechselstörungen kommen.

Nitrosativer Stress kann zu einer verstärkten Endothelzelldegeneration,

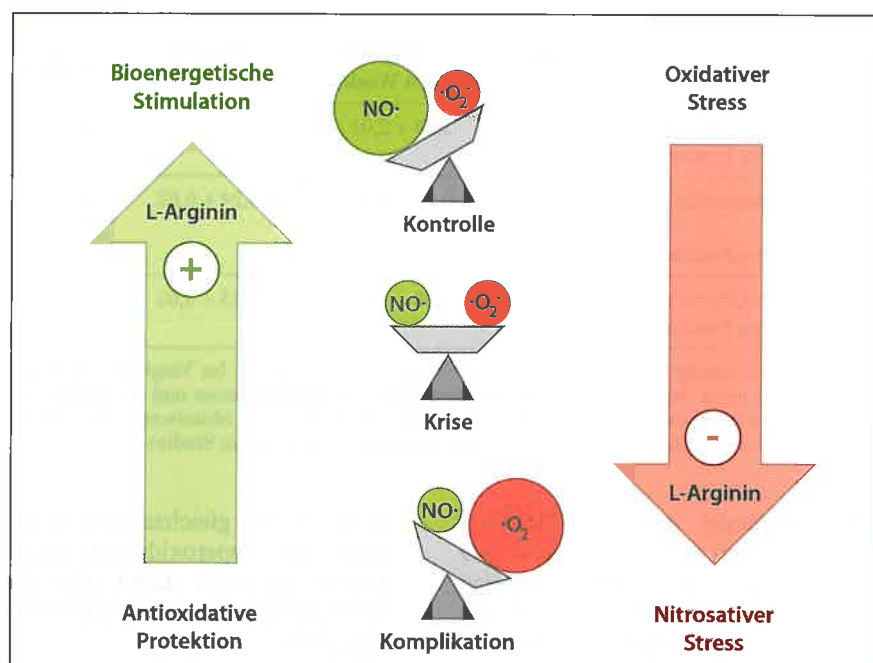


Abbildung 2: Schutzwirkung und Kontrolle des nitrosativen Stresses durch Arginin

zum Verlust von Telomeraseaktivität und zu einer Telomerverkürzung führen, kurz zu all jenen Prozessen, die mit einer vorzeitigen Alterung einhergehen [4, 5, 8, 9, 10, 12]. Da es ganz entscheidend auf das physiologische Gleichgewicht zwischen NO und anderen endogenen freien Radikalen ankommt (Abb. 2), begünstigt jede Störung dieser feinen Balance das Voranschreiten des Alterungsprozesses, der mit einem schrittweisen Zusammenbruch des mitochondrialen Energiestoffwechsels einhergeht.

Nitrosativer Stress beruht vor allem auf der Bildung von hochreaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen (ROS und RNS als „reactive oxygen species“ und „reactive nitrogen species“). Diese reaktiven und damit hochgiftigen Verbindungen gehen fast alle aus ONOO^- hervor. Diese an sich schon hochreaktive Substanz kann bei unzureichender Entgiftung durch endogene protektive Mechanismen durch die Bildung freier Radikale für den Organismus gefährlich werden.

Die Hemmung der Bildung von endothelialelem und neuronalem Stickstoffmonoxid durch nitrosativen Stress und insbesondere durch das entstehende ONOO^- [4, 6, 10] kann die Gefäßge-

sundheit und Hirnleistungsfähigkeit dramatisch einschränken und so zu schweren Stoffwechselstörungen mit degenerativen Erkrankungen führen.

Peroxynitrit bildet hochreaktive Radikale

ONOO^- entsteht im Körper aus dem Stickstoffmonoxid, auch kurz Stickoxid oder NO genannt, und den Sauerstoffanionradikalen ($\cdot\text{O}_2^-$). $\cdot\text{O}_2^-$ reagiert sofort mit allem verfügbarem NO, das in dieser Reaktion verbraucht und zur potenziell gefährlichen reaktiven Stickstoffverbindung ONOO^- verstoffwechselt wird [11]. ONOO^- kann folgende reaktive und toxische freie Radikale bilden:

- das Hydroxylradikal ($\cdot\text{OH}$)
 - das Carbonatradikal ($\text{CO}_3^{\cdot-}$)
 - die Stickstoffdioxidradikale ($\text{NO}_2 \cdot$)
- Zwar wird nur ein verschwindend geringer Teil von Peroxynitrit zu diesen hochreaktiven Radikalen umgesetzt, aber selbst dieser kleine Prozentsatz von 1–2% reicht schon aus, um Biomoleküle im Körper irreversibel zu oxidieren und damit zu zerstören [11]. Die Bildungsrate von ONOO^- ist ausschließlich von der Konzentration der nicht entgifteten Superoxidanionra-

Nitrosativer Stress	Ausgangswert	L-Arginin (3 g/d, 6 Wochen)	Placebo (3 g/d, 6 Wochen)	p-Wert
Stickstoffmonoxid (NO) [nmol/min/mg Protein]	1,95 ± 1,14	5,94 ± 2,01	1,73 ± 0,93	p<0,05
Superoxidationradikal (O_2^-) [nmol/min/mg Protein]	0,26 ± 0,04	0,11 ± 0,07	0,24 ± 0,02	p<0,05
Peroxynitrit (ONOO ⁻) [nmol/min/mg Protein]	0,18 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,15 ± 0,01	p<0,05

Tabelle 1: Die Zufuhr von L-Arginin schützt vor nitrosativem Stress: Im Vergleich zur Placebogabe steigt unter der L-Arginin-Supplementation die NO-Konzentration und die Spiegel der hochreaktiven Radikale O_2^- und ONOO⁻ nehmen signifikant ab (n=11, Mittelwert ± SD; Quelle: eigene bisher unveröffentlichte Daten aus einer prospektiven, klinischen Studie)

dikale abhängig, da diese diffusionskontrolliert mit allem verfügbaren NO sofort reagieren und dabei den an sich protektiven Botenstoff [5, 7, 8] in das potenziell gefährliche Peroxynitrit und damit auch in die von dieser reaktiven Stickstoffverbindung ausgehenden zerstörerischen hochreaktiven Radikale überführen können [4, 7, 9, 10, 11]. Zwar ist NO ein Ausgangspunkt dieser Reaktionen, aber häufig wird völlig übersehen, dass NO dabei verbraucht wird. Da NO immer in weit höheren Konzentrationen vorliegt als die für die Bildung von ONOO⁻ geschwindigkeitsbestimmenden Superoxidationradikale (O_2^-), ist die NO-Konzentration nie entscheidend, sondern ausschließlich die endogen vorhandene O_2^- -Konzentration [4, 7, 9, 10, 11].

Mangel an L-Arginin fördert nitrosativen Stress

L-Arginin fungiert als endogenes Substrat für die Enzyme, die NO im Körper bilden. Bei einem Mangel an Arginin können diese Enzyme entkoppelt werden. Das bedeutet, dass diese Enzyme dann statt dem protektiven NO die gefährlichen Superoxidationradikale bilden, indem sie Elektronen auf den Sauerstoff übertragen [4, 7, 9, 10, 11]. Damit wird nitrosativer Stress erst ermöglicht. Er ist charakterisiert durch:

- niedrige Argininkonzentration und damit niedrige NO-Spiegel [10]
- hohe Konzentrationen an asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), welches die NO-Bildung noch wei-

ter herabsetzt; gleichzeitig wird dadurch die Superoxidationradikalkonzentration und damit auch der Peroxynitritspiegel noch stärker erhöht [10]

- eine fortschreitende Oxidation und damit Zerstörung wichtiger Kofaktoren der NO-Bildung [4, 9, 10]
- eine ausgeprägte Hemmung der Argininaufnahme und Argininverwertung durch die NO bildenden Enzyme [12]
- eine vermehrte Oxidation sowie Elimination von Arginin [12]
- die Entkopplung der Enzyme, die NO bilden und nun aufgrund des Argininmangels nicht mehr ihr natürliches Substrat, Arginin, verwerten können. Die NO-Bildung wird damit weiter verringert und daher die Elektronen direkt auf den Sauerstoff übertragen, wobei weitere Superoxidationradikale entstehen, die nun ihrerseits die nitrosative Kaskade weiter anheizen [4, 9, 10].

Nitrosativer Stress ist also immer mit einem ausgeprägten Mangel an Arginin und damit auch mit der unzureichenden Bildung des protektiven Botenstoffs NO verbunden [5, 8, 10]. Dagegen steigen die Spiegel von Peroxynitrit und der daraus hervorgehenden hochreaktiven Radikale kontinuierlich an [10]. Eine Arginin-Supplementation korrigiert dieses gefährliche Ungleichgewicht und kann daher dem nitrosativen Stress erfolgreich entgegenwirken. Dies belegen die Ergebnisse einer eigenen prospektiven Studie (Tab. 1). Die Zufuhr von Arginin steigert die NO-Bildung und senkt den nitrosati-

ven Stress, der durch erhöhte Superoxidationspiegel und Peroxynitritkonzentrationen gekennzeichnet ist. Alle 3 Parameter wurden in den Haarwurzeln der Studienteilnehmer bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass oral verabreichtes Arginin bereits in niedriger physiologischer Dosierung den nitrosativen Stress signifikant hemmt.

L-Arginin für die Gesundheit entscheidend

Die Verfügbarkeit von Arginin ist also von entscheidender Bedeutung für das Gleichgewicht zwischen NO und den Superoxidationradikalen und damit für die Vermeidung von nitrosativem Stress. Da NO in der Reaktion mit überschüssigen Superoxidationradikalen verbraucht wird, steht dieser wichtige Botenstoff nicht mehr ausreichend zur Verfügung, um Hirnleistungsfähigkeit, Gefäßgesundheit und Stoffwechseleffizienz zu gewährleisten. Der durch nitrosativen Stress ausgelöste Mangel an Arginin und NO führt daher zu einer erheblichen Beeinträchtigung wichtiger Strukturen und Funktionen des Organismus [1, 2, 8].

So kann es unter nitrosativem und oxidativem Stress zu einer ausgeprägten endothelialen Dysfunktion mit Bluthochdruck kommen [2, 4, 9, 12]. Die vermehrte Zufuhr von Arginin mit erhöhter Bildung von NO ist dagegen mit einer Normalisierung und Verbesserung der Gefäßgesundheit sowie einer Verringerung von oxidativem und nitrosativem Stress verbunden. Dies belegen 3 unabhängige große Meta-Analysen, in denen gezeigt wurde, dass Arginin als sehr gut verträglicher Nährstoff die Endothelfunktion verbessert, den Bluthochdruck wirksam senkt und die Gesundheit der Patienten entscheidend verbessert [1, 2, 3].

Arginin ist aktuell Gegenstand vieler neuer Forschungsprojekte in verschiedensten Anwendungsbereichen und wird zukünftig mehr und mehr in Standardtherapien Einzug halten*. □

* Diätetische Arginin-Produkte wie Telcor Arginin plus und Pascovasan sind im deutschen Markt verfügbar und werden bereits in der Praxis eingesetzt.

Literatur

- 1 Bai Y, Sun L, Yang T, Sun K, Chen J, Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2009;89:77-84
- 2 Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, Zhang W. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:959-965
- 3 Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011;212:385-399
- 4 Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol* 2011;164:213-223
- 5 Jobgen WS, Fred SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem* 2006;17:571-588
- 6 Kate. Nitrosativer Stress. [http://www.symptome.ch/wiki/Nitrosativer Stress](http://www.symptome.ch/wiki/Nitrosativer_Stress), 2012
- 7 Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003;299:896-899
- 8 Pak YK, Jeong JH. Mitochondria: the secret chamber of therapeutic targets for age-associated degenerative diseases. *Biomol Ther* 2010;18:235-245
- 9 Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res* 2011;34:665-673
- 10 Seljeflot I, Nilsson BB, Westheim AS, Bratseth V, Arnesen H. The L-arginine-asymmetric dimethylarginine ratio is strongly related to the severity of chronic heart failure. No effects of exercise training. *J Cardiac Fail* 2011;17:135-142
- 11 Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:392-403
- 12 Venardos K, Zhang WZ, Lang C, Kaye DM. Effect of peroxynitrite on endothelial L-arginine transport and metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:2522-2527

Anschrift des Verfassers:
Dr. Burkhard Poeggeler
Eisenacher Straße 7
37085 Göttingen
E-Mail: bpoegge@gwdg.de

MITTEILUNGEN

Jetzt neu: ROTE LISTE 2012

Auch in diesem Jahr darf eine Neuauflage des dicken roten Wälzers nicht fehlen: Die ROTE LISTE® erscheint im April bereits zum 52. Mal. In den meisten Arztpraxen ist sie unverzichtbar für die tägliche Arbeit. Wenn auch digitale Ausgaben immer mehr an Bedeutung gewinnen, ist die Buchform doch weiterhin der Klassiker und wird von vielen geschätzt.

In der neuen, vollständig überarbeiteten Ausgabe ist ein Kapitel über das Grüne Rezept hinzugekommen. Außerdem werden die E-Nummern-Listen der Zusatzstoffe um die Bezeichnung der Zusatzstoffzulassungs- bzw. -verkehrsverordnung erweitert, wenn diese von den in der ROTE LISTE® verwendeten Stoffbezeichnungen abweichen.

Umfassende Informationen rund um Arzneimittel

Die ROTE LISTE® ist nach 88 Indikations- und/oder Wirkstoffgruppen (Hauptgruppen) gegliedert. Damit wird



Die ROTE LISTE® 2012 – Das Buch in Zahlen

- Auflage: 280.000
- Seitenanzahl: 2.224
- Präparateeinträge: 7.428
- Darreichungsformen: 9.087 (davon 5.457 rezeptpflichtige)
- Preisangaben: 29.241 von 460 Herstellern/Verteibern

dem Benutzer neben dem Gesamtüberblick über das deutsche/europäische Arzneimittelangebot sowie über bestimmte Medizinprodukte der Vergleich der aufgeführten Präparate aus pharmakologischtherapeutischer Sicht ermöglicht. Neben den Präparateeinträgen finden sich aber auch zahlreiche weitere Informationen, so etwa in den Sonderkapiteln über Doping und Arzneimittel, Impfpfehlungen, Empfehlungen zu Reiseimpfungen und zur Malariaprophylaxe und vielem mehr. Die ROTE LISTE® erscheint seit 1933 als Buch und seit 1990 zusätzlich in Form elektronischer Publikationen. Sie richtet sich an medizinisch-pharmazeutische Fachkreise, um diese über im Handel befindliche Präparate zu informieren. Sie wird Arztpraxen, Kliniken und Apotheken in gedruckter Form zugesandt. Im Internet steht sie allen Angehörigen der Fachkreise kostenlos zur Verfügung. Darüber hinaus ist sie in diverse Datenbanken, medizinische Informationssysteme, die Intranets großer Kliniken usw. integriert. Die Printversion wird einmal jährlich, die elektronischen Ausgaben werden zweimal jährlich aktualisiert.

Infos auf der Facebook-Seite

Seit Anfang Februar ist die Facebook-Seite der ROTE LISTE® online. Regelmäßig sollen dort interessante Informationen rund um die Produkte der Roten Liste Service GmbH veröffentlicht werden. Zusätzlich wird Angehörigen medizinischer und pharmazeutischer Fachkreise die Möglichkeit zum Austausch mit anderen Nutzern zu allen Themen rund um die ROTE LISTE® ermöglicht. Interessiert? Dann schauen Sie vorbei und werden Fan unter www.facebook.de/RoteListe. ■

B. S.

Die ROTE LISTE® 2012, ISBN-13: 978-3939192602, Preis: € 78,00 inkl. MwSt., zzgl. Versandkosten; zu bestellen bei: Rhenus Medien Logistik GmbH & Co. KG, „ROTE LISTE“, Justus-von-Liebig-Straße 1, 86899 Landsberg, Fax: 0800/76 83 32 9
E-Mail: kaufbestellung@rote-liste.de