

L-Arginin-Gabe bei chirurgischen Patienten – ist das gefährlich?

Die proteinogene Aminosäure L-Arginin (ARG) ist die zentrale Aminosäure des Harnstoffzyklus. Sie dient der Funktionsprüfung der Hypophyse, wirkt immunmodulierend und beeinflusst als bedeutendste Vorstufe von Stickoxid (nitric oxid: NO) eine Reihe von Zell- und Organsystemen. ARG-haltige Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung sind schon seit Jahrzehnten sowohl beim chirurgischen als auch beim Intensiv-Patienten in Verwendung; es gibt jedoch keine kommerziell erhältlichen Lösungen zur parenteralen oder enteralen Ernährung, die ARG als Monosubstanz enthalten. Nebenwirkungen dieser Lösungen sind bei bestimmungsgemässer Anwendung nicht bekannt. Freies ARG ist ausserdem in sogenannten enteralen Immunonutritionpräparaten enthalten, denen als Immunomodulatoren vielfach noch Omega-3-Fettsäuren, Nukleotide und teilweise Glutamin zugesetzt wird. Die Verwendung dieser Lösungen ergab

eine Verringerung der Komplikationsrate beim prä- und postoperativen Einsatz und auch beim Intensivpatienten.

Erich Roth*, Barbara Wessner*
und Klara Jadrna**

Die Aminosäure L-Arginin (ARG) enthält vier Stickstoffatome pro Molekül und ist somit die Aminosäure mit dem grössten Massenanteil an Stickstoff. Als proteinogene Aminosäure ist ARG ein Baustein der Proteine. ARG ist die zentrale Aminosäure des Harnstoffzyklus, bei dem Harnstoff als Endprodukt entsteht, der über den Urin ausgeschieden wird. Die Bedeutung des Harnstoffs als Endprodukt des humanen Proteinstoffwechsels ist daraus ersichtlich, dass der Harnstoff 80 bis 90 Prozent des ausgeschiedenen Stickstoffs ausmacht.

ARG wird vom Körper synthetisiert und ist deswegen keine essenzielle Aminosäure. Einige Autoren weisen ARG bei Neugeborenen, Kindern und bei hohem Stickstoffbedarf (chirurgische Patienten) als semiessenzielle Aminosäure aus. Gleichfalls gibt es Studien, die zeigen, dass ARG parenteralen Aminosäurelösungen zugesetzt werden sollte, da so die Stickstoffhomöostase verbessert wird. Wichtige Produkte des ARG-Intermediärstoffwechsels sind die Aminosäuren Ornithin, Prolin, Glutamin sowie die Polyamine und Kreatin.

Eine neue Dimension erhielt die Bedeutung des ARG-Stoffwechsels, als erkannt wurde, dass ARG die Vorstufe von Stickoxid (nitric oxide, NO), dem ersten nachgewiesenen gasförmigen Zellmodulator, darstellt. NO wirkt vasodilatierend und beeinflusst eine Reihe von Organfunktionen. NO kann aber auch zellschädigende Wirkungen haben, denn es bildet in Verbindung mit dem Superoxidradikal (O_2^-) eine zelltoxische Verbindung, nämlich das Peroxynitrit. Allerdings konnten wir anhand eines Reperfuisionsmodells zei-

gen, dass es bei Argininmangel zu einer vermehrten Bildung von Superoxidradikal in der unmittelbaren Reperfuisionsphase kommt. Diese Ergebnisse wurden inzwischen mehrfach bestätigt und insofern ergänzt, als ein Mangel an ARG eine Entkopplung der konstitutiven NO-Synthase (NOS) bewirkt, die dadurch die induzierbare NOS stimuliert. In anderen Worten bewirkt ein Argininmangel also eine vermehrte Bildung des Superoxidradikals, das in weiterer Folge zu einer vermehrten Produktion des zellschädigenden Peroxynitrits führt. Das heisst, ein L-Arginin-Mangel muss nicht primär zu einer verringerten Bildung von Peroxynitrit führen.

L-Arginin als Zell- und Immunmodulator

Klinische Bedeutung erlangte ARG erstmals, als erkannt wurde, dass es die Sekretion anaboler Hormone wie Wachstumshormon, Prolaktin und Insulin-like growth factor-1 stimuliert. Aus diesem Grund wird eine ARG-Gabe dazu verwendet, die Funktionsfähigkeit der Hypophyse zu überprüfen. ARG ist darüber hinaus die erste Aminosäure, die als immunregulierend beschrieben wurde. So werden das Thymusgewicht, die Lymphozytenzahl und -proliferation, die zytolytische Kapazität von Makrophagen und NK-Zellen sowie die Bildung von Interleukin-1 in Lymphozyten erhöht. Weiter stimuliert ARG die Freisetzung von T-Helfer-Zytokinen, wie Interleukin-2 und Interferon- α , und dient als Vorstufe der Polyaminsynthese, deren Substanzen für Zellwachstum, Differenzierung und Proliferationsstimulierung gebraucht werden.

L-Arginin und Organfunktion

Eine Hypoargininämie ist vergesellschaftet mit einer Hyperammonämie, einer erhöhten Häufigkeit eines Respiratory-Distress-Syndroms und einem vermehrten Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis. Dieses Eingangstatement lässt erkennen, dass ein ARG-Mangel sehr wohl schwerwiegende klinische Folgen haben kann.

*Chirurgische Universitätsklinik,
Forschungslabor, Medizinische Universität Wien
**Hanusch Krankenhaus Wien

Tabelle: Arginingehalt gängiger Aminosäurelösungen
entnommen dem Austria Codex 2004/05

Infusionslösung	Hersteller	Arginin [g/1000 ml]
Standard-AS-Lsg. +/- G +/- Elektrolyte		
*AminoMel 3,5% G	Fresenius Kabi	3,78
*AminoMel 5% G	Fresenius Kabi	5,60
*AminoMel 7% G	Fresenius Kabi	7,84
*AminoMel 10% G	Fresenius Kabi	11,20
*Aminoplasmal 5% KH-frei	B. Braun	4,60
*Aminosäurelösung «Clintec» 3% G 10% E	Baxter	6,32
*Aminoven 3,5% Glucose/Elektrolyte	Fresenius Kabi	4,20
Aminoven 5%	Fresenius Kabi	6,00
Aminoven 10%	Fresenius Kabi	12,00
*Intrafusin 10%	Fresenius Kabi	9,30
*Intramin G	Fresenius Kabi	3,25
*Mayfusin 3,5% G 6% E	Mayrhofer	3,25
*Mayfusin 10%	Mayrhofer	9,30
*Mayfusin 15%	Mayrhofer	14,00
Vamin (bzw. mit Glucose) (7%)	Fresenius Kabi	3,30
Vamin elektrolytfrei 14 g N/l (8,5%)	Fresenius Kabi	8,40
Vamin elektrolytfrei 18 g N/l (11,4%)	Fresenius Kabi	11,30
spezielle AS-Lsg.		
*AminoMel nephro	Fresenius Kabi	8,20
*Amino-steril-N-Hepa 5%	Fresenius Kabi	6,70
Amino-steril-N-Hepa 8%	Fresenius Kabi	10,72
Glavamin	Fresenius Kabi	11,30
Zweikammerbeutel		<i>(Arg-Gehalt pro 1000 ml Lsg. nach Mischen)</i>
Aminomix 1	Fresenius Kabi	6,0
Aminomix 2	Fresenius Kabi	6,0
*Clinimix 3% GE	Baxter	3,16
Clinimix 5% GE	Baxter	5,75
Nutriflex peripher-venös 35 g/l	B. Braun	2,36
Nutriflex plus	B. Braun	3,24
Nutriflex spezial	B. Braun	4,73
Dreikammerbeutel		
Nutriflex lipid peri	B. Braun	2,16
Nutriflex lipid plus	B. Braun	2,59
Nutriflex lipid spezial	B. Braun	3,78
OliClinomel 2,2% GF-E	Baxter	2,53
OliClinomel 3,4% GF-E	Baxter	3,91
OliClinomel 4% GF bzw. GF-E	Baxter	4,60
*OliClinomel 5% GF	Baxter	5,75
Struktokabiven	Fresenius Kabi	6,09
*Struktokabiven peripher	Fresenius Kabi	3,81
*Trimix isokal	Fresenius Kabi	4,00
*Trimix perikal	Fresenius Kabi	2,00

* nicht in der Schweiz im Handel

Die Niere synthetisiert täglich etwa zwei Gramm L-Arginin aus dem vom Dünndarm angelieferten Zitrullin. Eine L-Arginin-Zufuhr erwies sich als schädlich bei einer experimentellen Glomerulonephritis. Hingegen gab es positive Effekte in verschiedenen Modellen mit chronischer Nierenerkrankung, wie bei Nierenentfernung, Urethra-Obstruktion, bei Nephropathie als sekundärer Diabetesfolge sowie bei einer salzsensitiven Hypertension.

L-Arginin erwies sich auch als nützlich bei einem ischämischen Nierenfehler.

NO stellt einen wichtigen endogenen Faktor des vaskulären Endothels dar. NO wird aus ARG durch das Enzym Nitric-oxide Synthase (NOS), welches in drei Isoenzymen vorliegt, gebildet. NO ist ein potenter Vasodilatator. Aus diesem Grund ist es nahe liegend zu untersuchen, inwieweit eine ARG-Zufuhr das kardiovaskuläre System beeinflussen kann. In der Tat verbessert

eine ARG-Zufuhr die Endothelfunktion, was sowohl bei verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie und mit Arteriosklerose nachgewiesen wurde. Zurzeit wird der Effekt einer ARG-Gabe bei koronaren Herzerkrankungen und bei peripherer arterieller Erkrankung untersucht.

In der Leber stimuliert eine ARG-Zufuhr sowohl den portalen Leberfluss

als auch die Mikrozirkulation. Die Leber ist das Organ mit der höchsten Arginase-Konzentration, einem Enzym, das ARG in Ornithin und Harnstoff spaltet. Deswegen ist im Zytoplasma auch kein ARG zu finden, was heisst, dass der endogene ARG-Stoffwechsel ausschliesslich über aus dem Plasma aufgenommenes ARG abläuft.

An dieser Stelle sei auf einen Argininmetaboliten, nämlich das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA), hingewiesen, einen endogenen Inhibitor der NO-Synthase, der als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt. ADMA verursacht eine lokale Vasokonstriktion. In der Tat sind bei Patienten mit Hypercholesterinämie, Arteriosklerose, Hypertension, chronischem Nierenversagen oder chronischem Herzversagen die ADMA-Werte erhöht. Jüngste Hypothesen sehen eine erhöhte ADMA-Konzentration auch als mögliche pathogene Ursache für die Entwicklung eines Multiorganversagens. Die erhöhten ADMA-Konzentrationen werden heute auch dazu verwendet, das so genannte «Arginin-Paradoxon» zu erklären, das darin besteht, dass exogenes L-Arginin die NO-medierten Funktionen offenbar steigert, obwohl die endogene L-Arginin-Konzentration ungefähr 25-mal höher ist, als für die maximale Aktivität der NO-Synthase benötigt würde.

Wundheilung, Unfalltrauma, Knochenregenerierung

ARG stimuliert die Wundheilung über eine verbesserte Kollagenbildung. Ausserdem zeigen jüngste Ergebnisse, dass die Zufuhr von ARG die Heilung stabilerer diaphysärer Knochendefekte beschleunigt. Als Wirkmechanismus dieser verbesserten Knochenheilung wird eine durch die Gabe von ARG vermehrte NO-Bildung hypothesiert. Die Arbeitsgruppe um J.B. Ochoa beschäftigte sich intensiv mit dem Verhältnis von Argininstoffwechsel und der Arginaseaktivität nach Unfalltrauma. Die Gruppe konnte zeigen, dass Patienten mit einem Polytrauma verringerte Plasmaargininkonzentrationen aufgrund eines Anstiegs der Arginaseaktivität in den mononuklearen Zellen aufwiesen. Dieser Aktivitätsanstieg ist offenbar die Folge einer vermehrten posttraumatischen Bildung von T-Helfer-Zytokinen. Ochoa betrachtet deswegen eine ARG-Zufuhr bei Traumapatienten als unumgänglich.

L-Arginin-Zufuhr beim chirurgischen Patienten

Wie oben angeführt, beeinflusst eine ARG-Zufuhr verschiedene Organfunktionen. Aus diesem Grund ist es nicht erstaunlich, dass ARG auch als Infusions- und Ernährungssubstrat beim chirurgischen Patienten von Bedeutung ist.

Die täglich über die Nahrung aufgenommene L-Arginin-Menge liegt zwischen 2 und 6 g in Abhängigkeit vom aufgenommenen Protein. Die meisten wissenschaftlichen Studien auf dem Gebiet der Wundheilung und Immunstimulation verwendeten eine L-Arginin-Zufuhr von 9 g/70 kg/Tag; in einigen Studien wurden auch geringere Supplementierungen mit 4 bis 5 Gramm durchgeführt, in anderen lag die Zufuhr bei bis zu 25 g/Tag über einen Zeitraum von zwei Wochen, ohne negative Effekte zu zeitigen.

ARG ist in den meisten parenteralen Aminosäurelösungen enthalten (*siehe Tabelle*) und wird den Patienten in einer Menge zwischen 2 und 14 g (bezogen auf 1000 ml Aminosäurelösung) zugeführt. Diese Lösungen sind schon seit Jahrzehnten auf dem Markt und gehören zum Standardrepertoire der Infusionstherapie. Eine registrierte Infusionslösung, die ausschliesslich ARG zuführt, gibt es nicht. ARG ist als freie Aminosäure auch in einigen enteralen Ernährungspräparaten enthalten und hier vor allem in solchen, die als «Immunonutrition» bezeichnet werden und neben ARG noch andere immunmodulierende Substanzen, wie Omega-3-Fettsäuren, Nukleotide oder einen erhöhten Anteil an antioxidativen Substanzen (Vitamine, Selen) enthalten. So sind in einem auf dem Markt befindlichen, gut untersuchten Präparat¹ beispielsweise 12 g ARG, bezogen auf 1000 ml Lösung, enthalten. Studien mit diesem Präparat, zu dem bis heute die weitaus meisten Patientendaten vorliegen, haben ergeben, dass es postoperativ eingesetzt zu einer Verringerung der Komplikationen, der Beatmungstage und des Krankenhausaufenthaltes beiträgt, nicht aber die Mortalitätsrate beeinflusst.

In experimentellen Immunonutrition-Lösungen, wo Nebeneffekte zu sehen waren (siehe Arbeit Bertolini), sind nur 6 g ARG enthalten. Die in dieser Arbeit beschriebenen Nebenwirkungen können somit schwerlich dem ARG-Gehalt zugeordnet werden. Inwiefern unerwünschte Wirkungen von ex-

perimentellen Präparaten (die nicht auf den Markt gekommen sind), die mehrere immunmodulierende Substrate enthalten, der einen oder der anderen dieser Substanzen zugeschrieben werden können, wird erst zu klären sein, wenn Untersuchungen mit den entsprechenden Einzelsubstanzen vorliegen.

Die Diskussion um die Sinnhaftigkeit einer enteralen Gabe von freiem ARG begann nach der Veröffentlichung der kanadischen Richtlinien von Heyland, in denen ARG als potenziell schädliche Substanz dargestellt wurde, ohne dass entsprechende Daten vorgelegt worden wären oder vorlagen. In experimentellen Untersuchungen, bei denen ausschliesslich ARG infundiert wurde, konnte eine Gruppe aus Maastricht (YC Luiking, NE Deutz) zeigen, dass nicht ARG, sondern ein NO-Inhibitor – also eine Substanz, die den Arginin-NO-Stoffwechselweg blockiert – für eine höhere Mortalität verantwortlich war. Das heisst, dass im experimentellen septischen Zustandsbild nicht eine ARG-Zufuhr, sondern ein Mangel an ARG schädlich bis letal sein kann. Die Ungefährlichkeit einer ARG-Gabe wurde in ersten humanen Untersuchungen bestätigt, bei denen zweistündige ARG-Infusionen durchgeführt wurden, ohne dass Nebenwirkungen auftraten. Langzeituntersuchungen in derselben Patientengruppe sind derzeit im Gange. Darüber hinaus haben einige Studien gezeigt, dass auch die präoperative Gabe einer Immunonutrition die postoperative Komplikationsrate und Morbidität sinken lässt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ARG immer in Kombination mit anderen Substraten gegeben wird und keinerlei Nebenwirkungen der parenteralen Argininzufuhr, weder bei chirurgischen noch bei Intensivpatienten, bekannt geworden sind. ARG ist seit Jahrzehnten in parenteralen Aminosäurelösungen enthalten und wurde dort immer als ein notwendiger, teilweise semiessenzieller Bestandteil der Ernährungstherapie beim chirurgischen und beim Intensivpatienten angesehen. Warum ARG, wenn es diesen Patientengruppen auf enteralem Weg verabreicht wird, eine negative Wirkung haben soll, ist unverständlich. Die Diskussion um enteral zugeführtes freies ARG (der Intermediärstoffwechsel kann natürlich nicht zwischen parenteral und enteral zugeführtem ARG unterscheiden) entstand aus einer Hy-

pothese über schädliche Wirkungen von ARG im Anschluss an die Beurteilung einer Metaanalyse im Zusammenhang mit den kanadischen Richtlinien. Doch selbst in dieser Publikation wird darauf hingewiesen, dass zurzeit keine Einzeldaten vorliegen, die eine schädliche Wirkung von ARG auf chirurgische Patienten belegen. Sieht man die ARG-Zufuhr als Teil einer enteralen Immunonutrition, so scheint festzustellen, dass diese sowohl bei chirurgischen als auch bei Intensivpatienten eine Reihe von klinischen Parametern verbessert, wobei aus rein pathophysiologischen Überlegungen eine Zufuhr dieser Immunonutrition beim septischen Patienten in einem hypodynamen Zustandsbild nicht als notwendig erscheint. Dieses Patientengut hat sicherlich andere, gravierendere Probleme als eine Ernährungstherapie oder eine Immunmodulation durch Ernährungssubstrate. ■

¹ Impact®

Korrespondenz:

Ao. Univ. Prof. Dr. Erich Roth
Universitätsklinik für Chirurgie /AKH
Forschungslaboratorien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Tel. +43-1-40400-6949
Fax +43-1-40400-6782
E-Mail: Erich.Roth@meduniwien.ac.at

Literatur:

1. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 29: 834–40; 2003.
2. Carcillo JA. Does arginine become a near essential amino acid during sepsis? *Crit Care Med* 31: 657–659, 2003.
3. Druml W, Jadrna K, Roth E. Empfehlungen für die enterale und parenterale Ernährung des Erwachsenen. Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung (AKE), 3. Auflage, Wien 2004.
4. Efron DT, Barbul A. Modulation of inflammation and immunity by arginine supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1: 531–538, 1998.
5. Gianotti L, Braga M, Nespoli L et al. A randomized Controlled Trial of Preoperative Oral Supplementation with a Specialized Diet in Patients With Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 122: 1763–70.
6. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286: 944–953, 2001.
7. Heyland DK, Rupinder D, Drover JW et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 27: 355–373, 2003.
8. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 229: 467–477, 1999.

9. Kdolsky RK, Mohr W, Savidis-Dacho H et al. The influence of orally administered L-arginine on fracture healing – an animal study. *Wien Klin Wochenschr*; in press.
10. Kreymann C, Ebener C, Hartl W et al. DGEM-Leitlinie Enterales Ernährung: *Intensivmedizin. Aktuel Ernaehr Med* 28, Suppl 1: S42–S50, 2003.
11. Kudsk KA, Minard G, Croce MA et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 224: 531–540, 1996.
12. Luiking YC, Poeze M, Dejong CH et al. Sepsis: An arginine deficiency state? *Crit Care Med* 32: 2135–2145; 2004.
13. Marik PE. Cardiovascular dysfunction of sepsis: A nitric oxide- and L-arginine-deficient state? *Crit Care Med* 31: 971–973, 2003.
14. Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien We et al. Arginase I Expression and Activity in Human Mononuclear Cells After Injury. *Ann Surgery* 233: 393–399, 2001.
15. Roth E and Kudsk KK. Immunonutrition: Back to Science. 28:278, 2004.
16. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immunomodulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 87 Suppl 1: S121–S132, 2002.
17. Traber DL. Arginine in shock, trauma and sepsis. *Crit Care Med* 30: 705–706, 2002.