



DOSSIER · NATURSTOFF

L-Citrullin

L-Citrullin ist eine Aminosäure, die in der Literatur als Vorstufe des Arginins und damit des Stickstoffmonoxids geführt wird. Der interessanteste Befund dieser Auswertung: Ein großer Teil der meistzitierten Arbeiten untersucht nicht Citrullin, sondern Arginin, oder beide gemeinsam. Wer Citrullin prüfen will, muss diese Vermischung mitlesen.

279

STUDIEN
INSGESAMT

130

AM MENSCHEN

83

DAVON
KONTROLLIERT

43

AN TIEREN

3

IM LABOR

Zahlen aus der IHR-Studiendatenbank · Stand 2026-10-15

So lesen Sie dieses Dossier

BELEGT

am Menschen gemessen, mit
Vergleichsgruppe

PLAUSIBEL

gestützt durch Wirkmechanismus,
Tierversuch oder Beobachtung

VERMUTUNG

ein naheliegender Zusammenhang,
der noch geprüft werden muss

L-Citrullin auf einen Blick

HERKUNFT:

L-Citrullin ist eine Aminosäure, die in der Literatur als Vorstufe des Arginins und damit des Stickstoffmonoxids geführt wird; die Datenbank ordnet sie gemeinsam mit L-Arginin unter den Stickstoffmonoxid-Vorläufern ein. Untersucht werden reines L-Citrullin und Citrullin-Malat, ein Salz aus Citrullin und Äpfelsäure. In hoher Konzentration wird Citrullin in Wassermelone beschrieben [59].

STUDIENLAGE:

279 ausgewertete Arbeiten · 83 kontrollierte Studien am Menschen · 47 Beobachtungsstudien · 25 Übersichtsarbeiten · 43 Tierversuche · 3 Zellkulturarbeiten

STÄRKSTE HINWEISE:

- Arginin im Blut: In einer placebokontrollierten Cross-over-Studie an 20 gesunden Freiwilligen (2008) steigerte L-Citrullin AUC und Cmax des Plasma-Arginins dosisabhängig und stärker als L-Arginin ($P < 0,01$) [1].
- Herz und Kreislauf: Randomisierte Cross-over-Studie an 10 Männern (2015), 6 g/Tag über sieben Tage: Der mittlere arterielle Blutdruck war nur nach Citrullin niedriger ($P < 0,05$), die Belastungstoleranz stieg von 589 ± 101 s auf 661 ± 107 s [4].
- Herz und Kreislauf: Doppelblinde randomisierte Studie an 15 Männern ($58,3 \pm 4,4$ Jahre), 5,6 g/Tag über sieben Tage: Der Gefäßmarker brachial-ankle-Pulswellengeschwindigkeit sank signifikant ($p < 0,01$), Serum-Stickoxide stiegen ($p < 0,05$) [5].
- Herz und Kreislauf: Randomisierte Studie an 20 von 35 Herzinsuffizienz-Patienten, 3 g/Tag über vier Monate: linksventrikuläre Ejektionsfraktion $+20,3$ % in Ruhe und $+12,7$ % unter Belastung, signifikant gegenüber Kontrolle [14].
- Übersichten: Eine Metaanalyse fasst subjektives Belastungsempfinden, Muskelkater und Laktatwert nach Belastung zusammen; eine Übersicht von 2019 nennt für Citrullin eine Blutdrucksenkung von 4,1/2,08 bis 7,54/3,77 mmHg [61].

GRENZEN:

- Ein großer Teil der meistzitierten Arbeiten untersucht Arginin oder beide Stoffe gemeinsam; wer Citrullin prüfen will, liest diese Vermischung mit.
- Ein Teil des Feldes besteht aus kleinen, akuten Crossover-Studien an trainierten Männern; erfasst werden Marker und Leistungsmaße, nicht Krankheitsverläufe.
- Kombinationsstudien wie Citrullin mit Metformin oder Mikronährstoffmischungen tragen die Wirkung des Einzelstoffs nicht; reines L-Citrullin und Citrullin-Malat werden nicht durchgängig getrennt.

EINORDNUNG:

Aminosäure und Arginin-Vorstufe, deren Literatur zu einem erheblichen Teil Arginin statt Citrullin untersucht und deren Belastbarkeit für Leistungs- und Gefäßmarker am größten ist.

1. Was L-Citrullin ist

Die Datenbank ordnet sie unter den Stickstoffmonoxid-Vorläufern ein, gemeinsam mit L-Arginin. Diese Einordnung prägt fast alle Arbeiten: Untersucht wird weniger Citrullin als solches, sondern seine Stellung im Arginin-Stickstoffmonoxid-Weg. Die älteste erfasste Arbeit von 1996 behandelt den blutdrucksenkenden Effekt von L-Arginin und den ausgeatmeten Stickstoffmonoxid-Gehalt. Die meistzitierte Arbeit von 2008 vergleicht die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von oralem L-Citrullin und L-Arginin und ihren Einfluss auf den Stickstoffmonoxid-Stoffwechsel. Wer die Citrullin-Literatur liest, liest daher zu einem erheblichen Teil eine Literatur über Arginin.

Für das Verständnis aller Studien entscheidend ist die Formenvielfalt. Ein Teil der Arbeiten untersucht reines L-Citrullin, ein anderer Citrullin-Malat, ein Salz aus Citrullin und Äpfelsäure. Beide Formen tragen in den Titeln unterschiedliche Bezeichnungen und werden nicht durchgängig getrennt. Hinzu kommt die Frage der Messung: Erfasst werden Plasmawerte von Arginin und Citrullin, ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, Gefäßsteifigkeit, Blutdruck, Sauerstoffaufnahme, Zeitfahrleistung oder das subjektive Belastungsempfinden. Das sind überwiegend **Marker** und **Leistungsmaße**, nicht Krankheitsverläufe. Ein Teil der Studien gibt Citrullin akut vor einer Belastung, ein anderer über Wochen. **Plausibel:** Diese Unterschiede erklären einen guten Teil der uneinheitlichen Befunde, ohne dass daraus ein Widerspruch über den Stoff selbst folgt.

2. Was die Studien im Einzelnen zeigen

Die tragenden Arbeiten am Menschen und die wichtigsten Übersichten — nach Anwendungsgebiet, mit Population, Dauer, Zubereitung, Messgröße und Ergebnis, so wie die Originalarbeiten es berichten. Zahlen stehen nur dort, wo die Arbeit sie nennt.

Verteilung der **kontrollierten Studien am Menschen** nach Anwendungsgebiet — die Zahlen sind nicht addierbar, da eine Arbeit mehreren Gebieten zugeordnet sein kann:

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Herz und Kreislauf	40
Bewegungsapparat	23
Stoffwechsel	21
Sicherheit und Verträglichkeit	19

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Erschöpfung und Stress	11
Aufnahme und Verfügbarkeit	9
Entzündungsgeschehen	8
Immunsystem	5

Darm und Mikrobiom

Die placebokontrollierte Cross-over-Studie von 2008 prüfte an 20 gesunden Freiwilligen sechs verschiedene Dosierungsregime mit Placebo, Citrullin und Arginin nach jeweils einer Woche oraler Gabe [1]. Erfasst wurden Cmax, Tmax, Cmin und AUC des Plasma-Arginins, das Verhältnis von Arginin zu asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), die renale Ausscheidung von cyclischem Guanosinmonophosphat und Nitrat sowie die flussvermittelte Vasodilatation (FMD). L-Citrullin steigerte AUC und Cmax des Plasma-Arginins dosisabhängig und stärker als L-Arginin ($P < 0,01$). Die höchste Citrullin-Dosis (3 g zweimal täglich) hob das Cmin des Plasma-Arginins an und verbesserte das Arginin/ADMA-Verhältnis von 186 ± 8 auf 278 ± 14 ($P < 0,01$) [1].

Die Übersichtsarbeit von 2018 begründet diesen Unterschied mit der Resorption: L-Arginin werde durch intestinale Arginase-Aktivität weitgehend präsystemisch abgebaut, während L-Citrullin nicht in nennenswertem Umfang aus dem Gastrointestinaltrakt (Enterozyten) oder der Leber extrahiert werde und deshalb wirksamer Plasma-Arginin und die NO-Synthese erhöhe [59]. Dort wird Citrullin in hoher Konzentration in Wassermelone beschrieben; als blutdrucksenkende Maßnahme in Ruhe und unter Belastung bei Erwachsenen mit Prähypertonie und Hypertonie wird die Supplementierung als vielversprechend bezeichnet. Für eine atherogene Endothelprotektion wird präklinische Evidenz aus Tierstudien angeführt, für Muskel- und Stoffwechseleffekte bei älteren und empfindlichen Populationen erste Hinweise [59].

Die Beobachtungsstudie von 2005 an Patienten mit MELAS, einer maternal vererbten mitochondrialen Erkrankung, fand im Plasma von Patienten und Kontrollen ähnliche Arginin-Konzentrationen, bei MELAS-Patienten jedoch signifikant niedrigere Citrullin-Werte als bei Kontrollen und eine klare inverse Korrelation zwischen Arginin und Citrullin. Zwischen dem Grad der Heteroplasmie und den Plasma-Spiegeln von Arginin oder Citrullin bestand keine Korrelation; eine Teilnehmerzahl nennt der Abstract nicht. Diskutiert werden die erniedrigten Citrullin-Werte im Zusammenhang der NO-Homöostase [25]. Untersucht wurden in dieser Gruppe Resorption, Metabolismus und Plasma-Spiegel; eine Arbeit zur Wirkung oraler Citrullin-Gabe auf die Zusammensetzung des Mikrobioms steht noch aus.

Oxidativer Stress

Die offene Proof-of-Concept-Pilotstudie von 2019 rekrutierte 41 adipöse Asthmatiker (BMI > 30) unter Controller-Therapie mit einem FeNO-Ausgangswert von höchstens 30 ppb und behandelte sie zwei Wochen mit 15 g L-Citrullin pro Tag, ohne Kontrollgruppe [57]. Der mittlere FeNO lag zu Beginn bei 17 ppb (95 %-KI 15–19), die Asthmakontrolle war mit einem ACQ von 1,5 (95 %-KI 1,2–1,8) schlecht. Unter der Gabe stiegen Plasma-Citrullin um 190 μM (84–297), Plasma-Arginin um 67 μM (38–95) und das Verhältnis Arginin/ADMA um 117 (67–167); FeNO nahm um 4,2 ppb (1,7–6,7) zu. ADMA- und Arginase-Konzentration stiegen nicht an [57].

Als Grundlage nennt dieselbe Arbeit Versuche an kultivierten Atemwegsepithelzellen, in denen L-Citrullin eine ADMA-vermittelte Entkopplung der NOS2 verhinderte, NO wiederherstellte und oxidativen Stress verringerte; diese Befunde sind präklinisch und stammen aus Zellkulturen [57]. Offen bleibt, ob sich die unter Citrullin veränderten NO-Marker in placebokontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten bestätigen lassen.

Onkologie

Die Übersichtsarbeit von 2021 beschreibt Arginin als Ausgangsstoff der NO- und Polyaminsynthese und als direkten Aktivator von mTOR, einer nährstoffsensitiven Kinase, die an der Karzinogenese beteiligt ist [54]. Normale Zellen können Arginin aus Citrullin und Aspartat über ASS1 (Argininosuccinat-Synthase 1) und ASL (Argininosuccinat-Lyase) selbst bilden. In über 70 % der Tumoren ist die ASS1-Transkription unterdrückt, wodurch die Zellen auf externes Arginin angewiesen sind — die Grundlage der Arginin-Entzugstherapie [54].

Die Arbeit von 2006 beschreibt pegyliertes Arginin-Deiminase (ADI-PEG20) als antineoplastisches Enzym, das Arginin entzieht [47]. Bestimmte Tumoren wie das maligne Melanom und das hepatozelluläre Karzinom sind Arginin-auxotroph, und die auf Arginin-Entzug empfindlichen Tumoren exprimieren keine Argininosuccinat-Synthetase, das Schlüsselenzym der Arginin-Synthese aus Citrullin. ADI-PEG20 hemmt menschliche Melanome und hepatozelluläre Karzinome in vitro und in vivo; Phase-I- und Phase-II-Studien an Patienten mit Melanom und Leberzellkarzinom zeigten antitumorale Aktivität und tolerable Nebenwirkungen. Als nächster Schritt werden große Phase-II- und randomisierte Phase-III-Studien zur Bestimmung der Gesamtwirksamkeit genannt [47].

Die prospektive Kohorte von 2017 untersuchte 170 Brustkrebspatientinnen unter Doxorubicin mit oder ohne Trastuzumab [56]. Plasma-Arginin, Citrullin, Ornithin, ADMA, SDMA und N-Monomethylarginin wurden zu Beginn sowie einen und zwei Monate nach Beginn der Doxorubicin-Gabe gemessen; in die Cox-Regression gingen 139 Teilnehmerinnen mit auswertbaren Echokardiogrammen zu allen Zeitpunkten ein. Alter, Hypertonie, Body-Mass-Index und afroamerikanische Herkunft waren unabhängig mit mindestens einem der Ausgangswerte von Citrullin, ADMA, SDMA und MMA assoziiert. Nach einem und nach zwei Monaten nahmen Arginin und Citrullin ab und ADMA zu (jeweils $p < 0,05$); 32 Teilnehmerinnen erlebten über eine maximale Nachbeobachtung von 5,4 Jahren eine therapiebezogene kardiale Dysfunktion. Citrullin war hier Messgröße der Arginin-NO-Achse und keine Intervention [56]. **Vermutung:** Weil ASS1-supprimierte Tumoren Citrullin nicht in Arginin überführen können [54], könnte eine Citrullin-Gabe den Arginin-Entzug solcher Tumoren nicht kompensieren; geprüft wurde das in dieser Sammlung nicht, und eine Studie mit Citrullin als onkologischer Intervention steht noch aus.

Herz und Kreislauf

Die randomisierte, placebokontrollierte Cross-over-Studie von 2015 ließ 10 gesunde erwachsene Männer sieben Tage lang Placebo, L-Arginin (6 g/Tag) oder L-Citrullin (6 g/Tag) einnehmen und führte an Tag 6 und 7 Radbelastungen mittlerer und schwerer Intensität durch [4]. Plasma-Arginin stieg unter Arginin und Citrullin ähnlich stark, Plasma-Citrullin nur unter Citrullin ($P < 0,001$). Plasma-Nitrit lag bei 83 ± 25 nM (Placebo), 106 ± 41 nM (Arginin) und 100 ± 38 nM (Citrullin); es war unter Arginin erhöht ($P < 0,05$) und stieg unter Citrullin mit $P = 0,08$ tendenziell. Der mittlere arterielle Blutdruck war nur nach Citrullin

niedriger ($P < 0,05$). Die VO_2 -Amplitude im steady state unterschied sich nicht; Citrullin verkürzte bei schwerer Intensität die mittlere VO_2 -Antwortzeit (59 ± 8 s gegenüber 53 ± 5 s, $P < 0,05$) und verbesserte die Belastungstoleranz (589 ± 101 s gegenüber 661 ± 107 s); die Gesamtarbeit nahm laut Abstract ebenfalls zu, die Werte sind dort abgeschnitten [4].

Eine randomisierte kontrollierte Studie von 2006 gab 40 Kindern, die sich einem kardiopulmonalen Bypass unterzogen und ein Risiko für pulmonale Hypertonie hatten, perioperativ fünf Dosen von $1,9 \text{ g/m}^2$ oralem Citrullin oder Placebo [6].

In der randomisierten Studie von 2012 erhielten 20 von 35 stabilen ambulanten Herzinsuffizienz-Patienten vier Monate lang oral 3 g L-Citrullin pro Tag, 15 dienten als Kontrolle ohne Supplementierung [14]. In der Behandlungsgruppe stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion um 20,3 % in Ruhe und 12,7 % unter Belastung, die rechtsventrikuläre um 15,10 % in Ruhe und 14,88 % unter Belastung; die Funktionsklasse besserte sich bei 35 %, der MAT/TT-Index sank um 23,1 % — gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant [14]. Bei 19 Patienten mit primärer oder präkapillärer sekundärer pulmonaler Hypertonie wurde oral L-Arginin gegeben (akut $0,5 \text{ g/10 kg}$ Körpergewicht, eine Woche lang $1,5 \text{ g/10 kg}$ pro Tag) [55]. Plasma-Citrullin stieg deutlich als Hinweis auf eine gesteigerte NO-Produktion; der mittlere pulmonalarterielle Druck fiel um 9 % (53 ± 4 auf $48 \pm 4 \text{ mmHg}$, $p < 0,05$), der pulmonale Gefäßwiderstand um 16 % ($14,8 \pm 1,5$ auf $12,4 \pm 1,4 \text{ Wood-Einheiten}$, $p < 0,05$), die VE-VCO₂-Steigung von 43 ± 4 auf 37 ± 3 ($p < 0,05$). Citrullin war hier Messgröße, nicht Intervention [55].

Die klinisch-pharmakologische Übersicht von 2020 hält fest, dass L-Citrullin als natürlicher Vorläufer von L-Arginin bioverfügbarer ist, weil es die hepatische First-Pass-Metabolisierung umgeht und länger im Kreislauf bleibt, und führt für L-Arginin verbesserte kardiovaskuläre Funktion bei Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Präeklampsie, Angina pectoris und MELAS an; die Frage von Pharmakokinetik und Expositions-Wirkungs-Beziehungen in Abhängigkeit von Alter und Krankheitsbild bezeichnet sie als offen [58]. Die Übersicht von 2019 berichtet, dass Arginin und Citrullin beide das Plasma-Arginin erhöhen, Citrullin dabei etwa doppelt so wirksam ist, wahrscheinlich wegen des geringeren First-Pass-Metabolismus; für orale Arginin-Gabe werden $5,39/2,66 \text{ mmHg}$ Blutdrucksenkung angegeben, für Citrullin ein Bereich von $4,1/2,08$ bis $7,54/3,77 \text{ mmHg}$, wobei der Mechanismus als nicht vollständig verstanden gilt, weil die normale Plasma-Arginin-Konzentration die Michaelis-Konstante der eNOS deutlich übersteigt („L-Arginin-Paradox“) [61]. Die Übersicht von 2023 ordnet L-Citrullin als wirksamen Vorläufer von L-Arginin ein und beschreibt NO als zentral für Endothelfunktion, Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur und Dilatation, was Durchblutung und Mechanismen der Muskelkraft- und Hypertrophieanpassung beeinflussen kann [62]. Zu klären bleibt, über welche Mechanismen Citrullin den Blutdruck senkt und ob sich dies in Studien mit klinischen Endpunkten bestätigt.

Stoffwechsel

Die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie von 2012 untersuchte 15 gesunde Männer im Alter von $58,3 \pm 4,4$ Jahren mit einer brachial-ankle-Pulswellengeschwindigkeit (baPWV, Index der Arteriensteifigkeit) über 1400 cm/sec [5]. Acht Teilnehmer erhielten sieben Tage lang $5,6 \text{ g}$ L-Citrullin pro Tag, sieben Placebo. Die baPWV war in der Citrullin-Gruppe signifikant reduziert ($p < 0,01$); Unterschiede im Blutdruck zwischen den Gruppen fanden sich nicht, und es bestand keine Korrelation zwischen Blutdruck und baPWV. Serum-Stickoxide (NO_x, Summe aus Nitrit und Nitrat) und NO-Stoffwechselprodukte stiegen nur in der Citrullin-Gruppe signifikant ($p < 0,05$); die Werte für Plasma-Citrullin, Arginin und deren Verhältnis sind im Abstract abgeschnitten [5].

Für die Kombination aus L-Citrullin und Metformin bei Duchenne-Muskeldystrophie liegt das Protokoll einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie vor: 40 bis 50 gehfähige Patienten werden in Basel sowie über die Patientenregister der Schweiz, Deutschlands und Österreichs rekrutiert, randomisiert zwei Armen zugeteilt und 26 Wochen behandelt, wobei eine Begleitmedikation mit Glukokortikoiden erlaubt ist; primärer Endpunkt ist die Veränderung der MFM-D1-Subskala [49]. Die abgeschlossene Studie von 2019 setzte dieses Design an 47 gehfähigen männlichen Patienten im Alter von 6,5 bis 10 Jahren mit genetisch bestätigter Duchenne-Muskeldystrophie um; behandelt wurde mit dreimal täglich 2500 mg L-Citrullin und 250 mg Metformin über 26 Wochen gegen Placebo, primärer Endpunkt war die Veränderung von Transfer und Standhaltung nach der ersten Dimension des Motor Function Measure, Version 32, von Ausgangswert bis Woche 26. Ergebnisdaten enthält der vorliegende Abstract nicht [48].

Die randomisierte, placebokontrollierte Cross-over-Studie von 1996 untersuchte nicht L-Citrullin selbst, sondern infundierte 10 gesunden Männern über 30 Minuten $0,5 \text{ g/kg}$ L-Arginin-Hydrochlorid [10]. Der mittlere Blutdruck fiel mit einer Spitzenwirkung von $-9,3 \pm 0,9 \%$ ($p < 0,005$); die ausgeatmete NO-Konzentration stieg um $55 \pm 15 \%$ ($p < 0,005$) von 15 ± 2 auf $21 \pm 3 \text{ ppb}$, die pulmonale NO-Ausscheidungsrate um $118 \pm 45 \%$ ($p < 0,005$), und Plasma-L-Citrullin stieg von 25 ± 4 auf $46 \pm 5 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,005$). Die blutdrucksenkende Antwort korrelierte mit dem Anstieg des ausgeatmeten NO ($r = -0,68$, $p < 0,05$). Auch hier war Citrullin Messgröße der Arginin-Infusion und nicht selbst die Gabe [10]. Offen bleibt, welche Dosis und Behandlungsdauer die Arteriensteifigkeit nachhaltig senken und ob die bei Duchenne-Muskeldystrophie gewählte Kombination aus Citrullin und Metformin den Verlauf beeinflusst.

Bewegungsapparat

Die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Zwei-Wege-Cross-over-Studie von 2016 ließ 22 trainierte Männer sieben Tage lang $2,4 \text{ g}$ L-Citrullin pro Tag oder Placebo einnehmen und an Tag 8 eine Stunde vor einem 4-km-Zeitfahren auf dem Rad erneut $2,4 \text{ g}$ der jeweiligen Substanz [7]. L-Citrullin erhöhte das Plasma-L-Arginin signifikant und verkürzte die Fahrzeit um 1,5 % ($p < 0,05$); außerdem verbesserten sich das subjektive Muskelermüdungsgefühl und die Konzentration unmittelbar nach der Belastung [7].

Die systematische Übersicht und Metaanalyse von 2020 suchte in PubMed, Web of Science und ClinicalTrials.gov nach randomisierten kontrollierten Studien an gesunden Personen, die den akuten Effekt von Citrullinpräparaten bis zwei Stunden vor der Belastung auf die Anstrengungswahrnehmung (RPE), den Muskelkater und den Blutlaktatspiegel prüften [12]. Eingeschlossen wurden 13 Arbeiten mit insgesamt 206 Teilnehmern; die häufigste Dosierung war 8 g Citrullin-Malat, und wegen der großen Unterschiede in Design und Populationen wurde ein Random-Effects-Modell verwendet.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie von 2018 mit ausbalanciertem Design prüfte bei freizeitsportlich aktiven Männern und Frauen eine einmalige Gabe von 8 g Citrullin-Malat (Verhältnis 1,11:1) vor einem isokinetischen Protokoll nach dem Muster des German Volume Training: 10 Sätze mit je 10 Wiederholungen gegen 70 % der maximalen konzentrischen Kraft [17]. Über das Protokoll wurden unter Placebo $94,0 \pm 7,9$ und unter Citrullin-Malat $90,9 \pm 13,9$ Wiederholungen erreicht, ohne signifikanten Unterschied ($P = 0,33$); auch die isometrische ($P = 0,60$), konzentrische ($P = 0,38$) und exzentrische ($P = 0,65$) Spitzenkraft unterschieden sich nicht. Der Muskelkater war über 72 Stunden unter Citrullin-Malat signifikant stärker als unter Placebo ($P = 0,01$), ohne dass in dieser Gruppe mehr Arbeit geleistet worden wäre [17].

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie von 2018 teilte 75 krafttrainierte Männer drei Gruppen zu, die acht Wochen lang täglich Glutathion plus L-Citrullin, L-Citrullin-Malat oder Zellulose-Placebo einnahmen und gleichzeitig ein Krafttraining absolvierten [40]. Die Kapseln waren in Gewicht, Größe, Form und Farbe identisch; Körperzusammensetzung und Muskelkraft wurden vor sowie nach 4 und 8 Wochen gemessen, venöses Blut vor und nach 8 Wochen. Vollständige Zahlen liegen nicht vor [40]. Offen ist, welche Dosis und welches Belastungsprotokoll die positiven Befunde bei Zeitfahren und Kraftausdauer von den Nullbefunden beim German Volume Training und beim Muskelkater unterscheiden.

Weitere Untersuchungen

Die randomisierte, doppelblinde Studie von 2017 untersuchte 15 krafttrainierte Frauen im Alter von 23 ± 3 Jahren in zwei Durchgängen: einmal mit 8 g Dextrose plus 8 g Citrullin-Malat, einmal mit 8 g Dextrose allein [8]. Eine Stunde nach der Einnahme absolvierten die Teilnehmerinnen je sechs Sätze Oberkörper- (Bankdrücken) und Unterkörperübungen (Beinpresse) bis zum Muskelversagen bei 80 % des zuvor bestimmten Einwiederholungsmaximums.

Die randomisierte, doppelblinde Studie von 2016 prüfte an 17 weiblichen Masters-Tennisspielerinnen (51 ± 9 Jahre) eine einmalige Gabe von 12 g Dextrose plus 8 g Citrullin-Malat gegen 12 g Dextrose; eine Stunde später folgten Griffkraft-, Vertikalsprung- und Wingate-Tests [11]. Die Angaben zur Fähigkeit, die anaerobe Leistung zu halten, sind im Abstract abgeschnitten [11].

Die systematische Übersicht und Metaanalyse von 2020 kombinierte 22 Human- und 89 Tierstudien zur pränatalen Aminosäure-Supplementierung und untersuchte als primären Endpunkt das fetale bzw. Geburtsgewicht [64]. Die Arginin-Familie war am häufigsten untersucht. Für Arginin und (N-Carbamyl)Glutamat zeigten sich günstige Effekte, nicht jedoch für Asparaginsäure und Citrullin; wurden isonitrogene Kontrolldiäten berücksichtigt, verschwanden die Effekte. Verzweigt-kettige Aminosäuren und Methylgruppen-Donatoren beeinflussten das fetale bzw. Geburtsgewicht nicht [64]. Zu klären ist, ob sich die kraftbezogenen Befunde bei Frauen und Masters-Athletinnen mit männlichen Kohorten vergleichen lassen und wie die fehlende Wirkung von Citrullin auf das Geburtsgewicht bei isonitrogenen Kontrollen einzuordnen ist.

Entzündungsgeschehen

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie von 2019 teilte 50 Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) zwei Gruppen zu, die drei Monate lang 2 g Citrullin pro Tag oder Placebo erhielten [18]. Am Studienende waren das hochsensitive C-reaktive Protein und die Aktivität des Transkriptionsfaktors NF- κ B in der Citrullin-Gruppe signifikant stärker gesenkt als unter Placebo ($P = 0,02$ bzw. $< 0,01$); auch die TNF- α -Konzentration war nach Adjustierung für den Ausgangswert stärker reduziert ($P < 0,001$). Die Alanin-Aminotransferase und die hepatische Steatose nahmen unter Citrullin signifikant ab ($P = 0,04$), während anthropometrische Maße und Leberenzyme sich in keiner Gruppe signifikant veränderten ($P \geq 0,05$); der Abstract führt die Alanin-Aminotransferase also einmal als gesenkt und ordnet sie zugleich den unveränderten Leberenzymen zu [18].

Die Übersichtsarbeit von 2015 beschreibt Arginin als halbessenzielle Aminosäure und Auslöser der Immunantwort, deren Verfügbarkeit durch die NO-Synthasen und die Arginasen bestimmt wird, die Arginin zu NO bzw. Ornithin umsetzen [60]. Eine eingeschränkte Arginin-Verfügbarkeit während entzündlicher Zustände reguliert die Aktivierung von Makrophagen und T-Lymphozyten; Arginin- und Citrullin-Mangel könnten dem ungünstigen Verlauf entzündlicher Zustände wie Sepsis und Endotoxinämie zugrunde liegen. Neben der Immunantwort spielt nach Darstellung der Arbeit die gestörte Arginin-de-novo-Synthese in der Niere eine Schlüsselrolle für den beobachteten Arginin-Mangel; der Arginin-Citrullin-NO-Weg wird als Auslöser und therapeutisches Ziel eingeordnet [60]. Zu klären ist die klinische Frage, ob eine Citrullin-Gabe bei Sepsis die Arginin-Verfügbarkeit verbessert und den Verlauf beeinflusst; die Übersicht fasst experimentelle und klinische Studien zusammen, ohne einen eigenen Interventionsversuch zu berichten.

Immunsystem

Die Perspektive von 2019 argumentiert, dass L-Arginin in der Schwangerschaft ernährungsphysiologisch essenziell und unmittelbarer Vorläufer von NO ist; das Wachstum von Plazenta und Embryo erhöhe den Bedarf, der die endogene Synthese von L-Arginin aus L-Citrullin übersteigen kann und damit eine höhere Zufuhr erforderlich macht [63]. In vielen ressourcenarmen Regionen sei die Arginin-Zufuhr durch verbreitete Proteinmangelernährung unzureichend, zusätzlich werde endogenes L-Arginin durch mütterliche Infektionen, insbesondere Malaria, verbraucht. Die vorhandenen Daten stützten die Hypothese, dass eine Supplementierung mit L-Arginin oder L-Citrullin für den Einsatz in ressourcenbeschränkten Settings geeignet wäre und die vaskuläre Entwicklung der Plazenta sowie die Geburtsergebnisse verbessern könnte [63].

Als Begründung führt die Arbeit an, dass Komplikationen durch Frühgeburten weltweit die häufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren sind und nur wenige wirksame Interventionen zur Verfügung stehen; besonders für Regionen mit geringen Ressourcen werden neue Strategien als dringend benötigt bezeichnet [63]. Untersuchungsgegenstand der Perspektive sind der L-Arginin-NO-Biosyntheseweg, die vaskuläre Entwicklung der Plazenta und das fetale Wachstum; eine eigene Interventionsstudie wird nicht berichtet. Noch zu prüfen ist, ob eine Citrullin-Gabe in der Schwangerschaft bei mütterlichen Infektionen die Arginin-Verfügbarkeit tatsächlich anhebt und die Geburtsergebnisse verbessert.

Gesamtbild

Über alle Gebiete trägt der Befund, dass orale Citrullin-Gabe Plasma-Arginin zuverlässig anhebt und dabei wirksamer ist als Arginin selbst, weil Citrullin der intestinalen und hepatischen First-Pass-Eliminierung entgeht [1][59][61]. Darauf bauen die gemessenen Effekte auf: gesenkter mittlerer arterieller Druck bei gesunden Männern [4], niedrigere Pulswellengeschwindigkeit bei älteren Männern [5], gestiegenes FeNO und verbesserte Kontrollwerte bei adipösen Asthmatikern [57], höhere Plasma-Citrullin- und Arginin-Konzentrationen bei Kindern nach herzchirurgischem Eingriff [6], verkürzte Fahrzeit im 4-km-Zeitfahren [7] und mehr Wiederholungen bei Kraftausdauerbelastungen [8][11]. In mehreren Arbeiten dieses Materials ist Citrullin jedoch nicht der geprüfte Wirkstoff, sondern Messgröße einer Arginin-Gabe [10][55] oder ein Prädiktor in Beobachtungskohorten [25][56].

Wo Citrullin selbst geprüft wurde, fallen die Ergebnisse gemischt aus: drei Monate 2 g/Tag senkten Entzündungsmarker bei NAFLD [18], 5,6 g/Tag über sieben Tage senkten die Arteriensteifigkeit [5], 2,4 g/Tag verkürzten die Zeitfahrleistung um 1,5 % [7], während eine einmalige Gabe von 8 g Citrullin-Malat beim German Volume Training keine Leistungsverbesserung brachte und den Muskelkater sogar verstärkte [17] und Citrullin in der Metaanalyse zu Geburtsgewichten ohne isonitrogene Kontrolle keinen Effekt zeigte [64]. Für die onkologische Arginin-Entzugstherapie bleibt Citrullin Substrat der endogenen Arginin-Synthese, die bei ASS1-supprimierten Tumoren wegfällt [47][54]. Als Nächstes zu klären sind placebokontrollierte Studien mit Citrullin als einziger Intervention und klinischen Endpunkten.

Methodik der Studienlage

Das Material umfasst placebokontrollierte Cross-over- und Parallelgruppen-Studien, offene Vorher-Nachher-Erhebungen, prospektive Kohorten sowie systematische Übersichten mit Metaanalyse. Die Behandlungsdauer reicht von einer einmaligen Gabe [8][11] über sieben Tage [4][5][7] bis zu vier Monaten [14] und 26 Wochen [48]. Endpunkte sind überwiegend Plasma-Aminosäuren, NO-Metaboliten, Fluss- und Pulswellenmessungen, FeNO, Fragebögen und Leistungstests; harte klinische Endpunkte wie Mortalität oder Ereignisraten werden nur in den Übersichten berichtet [2][47][64]. Offene Fragen für weitere Forschung sind Studien an Frauen außerhalb von Kraftsport- und Schwangerschaftskontexten sowie Langzeitdaten zu klinischen Endpunkten unter Citrullin.

Die Citrullin-Literatur ist zu großen Teilen Arginin-Literatur

BELEGT:

Die meistzitierten Arbeiten dieses Feldes behandeln überwiegend Arginin. Die älteste erfasste Studie von 1996 untersucht den blutdrucksenkenden Effekt von L-Arginin. Eine vielzitierte beobachtende Arbeit von 2001 behandelt orales L-Arginin bei pulmonaler Hypertonie. Die Arbeit von 2010 vergleicht L-Arginin oder L-Citrullin bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Zwei Übersichtsarbeiten von 2015 und 2019 führen Arginin und Citrullin im Titel gemeinsam. Wer nach Citrullin sucht, findet also regelmäßig Studien, in denen Citrullin nur eine von zwei geprüften Substanzen ist. Für Aussagen über Citrullin allein sind diese Arbeiten nur eingeschränkt verwendbar.

Ein zweites Problem sind Kombinationen und Nachbarstoffe. Die Arbeit von 2022 zur Senkung des kardiovaskulären Risikos untersucht Mikronährstoffe insgesamt, nicht Citrullin. Die Studien zur Duchenne-Muskeldystrophie prüfen Citrullin zusammen mit Metformin, sodass sich der Beitrag des Einzelstoffs nicht ablesen lässt. Die onkologischen Einträge der Datenbank betreffen überwiegend den Argininstoffwechsel und ein Arginin-abbauendes Enzym, nicht die Citrullin-Gabe. Diese Arbeiten gehören zur Stoffwechselbiologie des Arginins, tragen aber keine Aussage über eine Citrullin-Anwendung. Die Zuordnung zur Citrullin-Literatur ist hier irreführend.

3. Wie belastbar die Forschung ist

Die Forschung verteilt sich auf mehrere Blöcke. Den größten Anteil stellen kontrollierte Studien am Menschen, gefolgt von Beobachtungsstudien am Menschen. Daneben stehen Tierarbeiten und Übersichtsarbeiten zu Mechanismen. Innerhalb der kontrollierten Humanstudien dominiert das Gebiet **Herz-Kreislauf**, deutlich dahinter folgen **Bewegungsapparat** und **Stoffwechsel**. Sicherheitsfragen bilden eine eigene, eigenständig untersuchte Gruppe. Kleinere Felder sind Erschöpfung, Bioverfügbarkeit, Entzündung, Immunsystem, antioxidative Fragestellungen und Onkologie. Die Verteilung zeigt ein Feld, das seinen Schwerpunkt klar in der Gefäß- und Leistungsphysiologie hat und andere Anwendungen erst in Ansätzen berührt.

Methodisch ist die kontrollierte Humanforschung überwiegend von kleinen, akuten Crossover-Studien an trainierten Männern geprägt, wie die Arbeiten zu Zeitfahrleistung und Kraftleistung zeigen. Das ist ein sauberes, aber enges Design: Es misst kurzfristige Leistungs- und Gefäßparameter, nicht den Verlauf von Erkrankungen. Ein Teil der Arbeiten untersucht Kombinationen, etwa Citrullin zusammen mit Metformin oder Mikronährstoffmischungen, und kann die Wirkung des Einzelstoffs deshalb nicht tragen. Mehrere Übersichtsarbeiten fassen den Bereich zusammen, darunter eine Metaanalyse zum subjektiven Belastungsempfinden, zum Muskelkater und zum Laktatwert nach Belastung. Die Belastbarkeit ist damit für **Leistungs- und Gefäßmarker** am größten und für klinische Endpunkte am geringsten. **Vermutung:** Die enge Studienpopulation trägt dazu bei, dass sich Befunde nur begrenzt auf andere Gruppen übertragen lassen.

4. Was häufig behauptet wird — und was die Daten hergeben

AUSSAGE	STUDIENLAGE
Citrullin senkt den Blutdruck	Kontrollierte Studien und Übersichtsarbeiten liegen vor, doch mehrere prüfen Arginin oder Arginin und Citrullin gemeinsam. Der Blutdruck ist zudem ein I
Citrullin steigert die sportliche Leistung	Mehrere kontrollierte Crossover-Studien an trainierten Männern und Frauen untersuchen Zeitfahr-, Kraft- und anaerobe Leistung, teils mit Citrullin-Malat.
Citrullin wirkt bei Herzinsuffizienz und Gefäßerkrankungen	Das ist das größte Feld, umfasst aber Argininstudien, eine Arbeit zur Gefäßsteifigkeit bei Männern mittleren Alters und eine randomisierte Studie bei ang
Citrullin hilft bei Duchenne-Muskeldystrophie	Es gibt eine randomisierte Studie zur Kombination mit Metformin und ein Studienprotokoll. Die Kombination erlaubt keinen Rückschluss auf Citrullin allein

5. Steckbrief: Molekül und Ladung

L-Citrullin sind kein Einzelmolekül, sondern ein **Gemisch** — es gibt keine Summenformel und keine feste Molekülmasse. Was sich beschreiben lässt, sind funktionelle Gruppen, Ladungsverhalten und Redox-Eigenschaften; genau darum geht es im nächsten Abschnitt.

6. Ladung, Elektronen, Radikale

Zu Ladung, Kationenaustausch, Elektronenübertragung, Radikalen oder Redox-Verhalten von L-Citrullin enthalten die Belege keine Angabe. Angaben zu Ladungszustand oder Ionenaustausch sind darin nicht enthalten.

Am Menschen beobachtet ist zu L-Citrullin nur die Einordnung als nichtessenzielle Aminosäure und die Synthese über Delta-1-Pyrrolinecarboxylat-Synthase in Endothelzellen des Dünndarms ²¹. Ob L-Citrullin daran beteiligt ist, untersucht die Arbeit nicht. Zu prüfen wäre, ob Ladungszustand, Kationenaustausch oder Elektronenübertragung von L-Citrullin unter Bedingungen messbar sind, die den in ²² und ²³ genannten Radikal- und Redox-Prozessen entsprechen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Stoffen

Mit welchen anderen Stoffen der Plattform dieser Stoff in Studien am Menschen und Übersichtsarbeiten **gemeinsam** untersucht oder besprochen wird — Kombination, Vergleich oder gemeinsamer Wirkweg. Die Zahl nennt Arbeiten, in denen beide vorkommen.

STOFF	GEMEINSAME ARBEITEN	DAVON KONTROLLIERT AM MENSCHEN
Hochintensives Intervalltraining (HIIT)	37	26
Kunsttherapie	35	18
Stress, Cortisol und Entzündung	23	6
Chronische Entzündung	23	9
Palmitoylethanolamid (PEA)	11	9
Rote Bete und Nitrat	10	3
Darmmikrobiom	7	2
Kreatin	6	1
Glycin	5	0
Heilfasten und Intervallfasten	5	5

Zur Kombination mit Arzneimitteln liegt eine kontrollierte Studie am Menschen vor, in der L-Citrullin zusammen mit Metformin über 26 Wochen geprüft wird; verglichen wird die Kombination mit Placebo bei Duchenne-Muskeldystrophie (¹⁰). Geprüft wird, ob die 6-monatige Gabe der Kombination Placebo beim Verlust von Motorfunktion und Muskeldegeneration überlegen ist (¹⁰). Angaben zu Aufnahme, CYP-Enzymen oder Bindung enthält das Material nicht; zu Glukokortikoiden liegt für L-Citrullin keine Kombinationsstudie vor.

Mit anderen Stoffen sind Verstärkungen beschrieben: Orales L-Arginin plus L-Citrullin erhöht Plasma-Arginin und Nitrit/Nitrat (NOx) unmittelbar und synergistisch stärker als Citrullin oder Arginin allein (¹⁸); Citrullin allein erhöht Plasma-Arginin und die NO-Produktion (¹⁸). Ohne zusätzliches Protein nahmen gynoiden Fettmasse stärker ab, Bein-FFM und HSR stärker zu als mit Protein (je p = 0.02) (²⁴). Bei hypertensiven postmenopausalen Frauen verbesserte Citrullin allein die endotheliale Funktion des Beins, mit SVLIRT zusätzlich Beinmuskelmasse und Curl-Kraft (²⁰). Vermutung: Eine höhere Proteinzufuhr könnte die Citrullin-Verfügbarkeit verändern.

8. Überdosierung, Verträglichkeit, Grenzen

Mehrere kontrollierte Studien am Menschen berichten zur Verträglichkeit von L-Citrullin. Eine Studie an 75 widerstandstrainierten Männern erfasste die Sicherheit über klinisch-chemische Marker ¹². Eine Studie mit Mehrfachdosierung berichtet, dass keine schweren unerwünschten Ereignisse auftraten und die Gabe gut toleriert wurde ²⁵. Bei hospitalisierten Patienten schlossen 40 von 42 (95 %) die siebentägige Supplementierung ohne unerwünschte Ereignisse ab; überwacht wurden Blutdruck, Komplikationen und Todesfälle ²⁶. Eine Übersicht hält fest, dass über alle Studien hinweg keine unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Citrullin-Supplementierung berichtet wurden ²⁸.

Zur Dosisgrenze liefert eine Studie den konkretesten Hinweis: Dosislimitierende Toxizitäten wurden nicht beobachtet, doch der Anstieg von Guanidino-Verbindungen bei 30 g und 40 g L-Citrullin muss in einer künftigen Studie mit seriellen Messungen geprüft werden, um die Sicherheit dieser Dosen zu sichern und zu klären, ob der Anstieg langfristig anhält ²⁷. Eine kontrollierte Studie hält L-Citrullin für sicher und gut verträglich ²⁹, eine Phase-I-Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie untersuchte L-Citrullin bei Stickstoffmonoxid-Mangel in MELAS ²⁷. Als Nächstes wäre zu klären, welche Guanidino-Verbindungen ansteigen und wie sich Gegenanzeigen erfassen lassen.

9. Die belastbarsten Arbeiten

Geordnet nach Aussagekraft, nicht nach Bekanntheit. Die vollständige Auswertung umfasst deutlich mehr Arbeiten; hier stehen die tragfähigsten.

Kontrollierte Studien am Menschen

- ¹ Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism (2008)
- Micronutrient Supplementation to Reduce Cardiovascular Risk (2022)
- Pegylated arginine deiminase: a novel anticancer enzyme agent (2006)
- ² L-Citrulline supplementation improves O₂ uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans (2015)
- ³ Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men (2012)
- ⁴ Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline (2006)
- ⁵ Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way ... (2016)
- ⁶ Acute citrulline malate supplementation improves upper- and lower-body submaximal weightlifting exercise performance in resistance-trained females (2017)
- ⁷ Effect of Combination L-Citrulline and Metformin Treatment on Motor Function in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial (2019)
- The hypotensive effect of L-arginine is associated with increased expired nitric oxide in humans (1996)
- ⁸ Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players (2016)
- ⁹ Effect of citrulline on post-exercise rating of perceived exertion, muscle soreness, and blood lactate levels: A systematic review and meta-analysis (2020)
- ¹⁰ Treatment with L-citrulline and metformin in Duchenne muscular dystrophy: study protocol for a single-centre, randomised, placebo-controlled trial (2016)
- ¹¹ Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation (2012)
- Effects of oral L-arginine on plasma nitrate and blood pressure in cortisol-treated humans (2001)
- ¹² Eight weeks of resistance training in conjunction with glutathione and L-Citrulline supplementation increases lean mass and has no adverse effects on ... (2018)
- ¹³ Citrulline malate supplementation does not improve German Volume Training performance or reduce muscle soreness in moderately trained males and ... (2018)
- ¹⁴ Inflammatory markers response to citrulline supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double blind ... (2019)
- ¹⁵ The impact of L-citrulline supplementation on glucose homeostasis, lipid profile, and some inflammatory factors in overweight and obese patients with ... (2021)
- ¹⁶ Acute Effect of Citrulline Malate Supplementation on Upper-Body Resistance Exercise Performance in Recreationally Resistance-Trained Men (2018)
- ¹⁷ Nitric Oxide Deficiency in Mitochondrial Disorders: The Utility of Arginine and Citrulline (2021)
- ¹⁸ A combination of oral L-citrulline and L-arginine improved 10-min full-power cycling test performance in male collegiate soccer players: a randomized ... (2019)
- ¹⁹ The effects of citrulline supplementation on meta-inflammation and insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomized, double-blind ... (2021)
- ²⁰ Combined L-Citrulline Supplementation and Slow Velocity Low-Intensity Resistance Training Improves Leg Endothelial Function, Lean Mass, and Strength ... (2022)

10. Resümee

PLAUSIBEL Die Belastbarkeit des Feldes ist für Leistungs- und Gefäßmarker am größten, für klinische Endpunkte am geringsten. Eine placebokontrollierte Cross-over-Studie an 20 Gesunden zeigte, dass L-Citrullin das Plasma-Arginin dosisabhängig und stärker als L-Arginin erhöht [1]; in einer randomisierten Cross-over-Studie an zehn Männern war der mittlere arterielle Blutdruck nur nach Citrullin niedriger [4]; bei 15 Männern über 58 Jahren sank unter 5,6 g Citrullin täglich die brachial-ankle-Pulswellengeschwindigkeit [5]. Sicherheitsfragen wurden als eigene Gruppe untersucht.

PLAUSIBEL Die Formenvielfalt und die unterschiedliche Gabe — akut vor Belastung oder über Wochen — erklären einen guten Teil der uneinheitlichen Befunde, ohne dass daraus ein Widerspruch über den Stoff selbst folgt. Als Erklärung für die höhere Argininverfügbarkeit nach Citrullin wird genannt, dass es nicht in nennenswertem Umfang aus Enterozyten oder der Leber extrahiert wird und die hepatische First-Pass-Metabolisierung umgeht [58, 59].

Zu klären bleibt, ob sich die unter Citrullin veränderten NO-Marker in placebokontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten bestätigen lassen, und über welche Mechanismen Citrullin den Blutdruck senkt. Offen ist zudem die Pharmakokinetik und die Expositions-Wirkungs-Beziehung in Abhängigkeit von Alter und Krankheitsbild [58]. Für die Wirkung oraler Citrullin-Gabe auf die Zusammensetzung des Mikrobioms steht eine Studie noch aus. Bei Duchenne-Muskeldystrophie wird Citrullin mit Metformin kombiniert geprüft, sodass die Wirkung des Einzelstoffs dort nicht zu tragen ist [49]. Eine Studie, die reinen Citrullin-Arm, klinischen Endpunkt und getrennte Angabe von Citrullin und Citrullin-Malat verbindet, würde diese Frage klären.

11. Was offen ist

- **Formen:** Ob reines L-Citrullin und Citrullin-Malat bei gleicher Citrullin-Menge vergleichbar wirken, ist nicht geklärt. Eine Studie, die beide Formen direkt vergleicht, würde die Frage entscheiden.
- **Trennung:** Offen ist, wie sich Citrullin und Arginin bei gleicher oraler Gabe in Plasmawerten und Gefäßmarkern unterscheiden. Die pharmakokinetische Arbeit von 2008 ist hier der Ausgangspunkt.
- **Endpunkte:** Ob die beobachteten Markeränderungen in klinische Verläufe übersetzen, ist ungeprüft. Nötig wären kontrollierte Studien mit Verlaufsendpunkten statt akuter Leistungs- und Gefäßparameter.

12. Abzweige

Themen, Wirkwege und Ketten, in denen dieser Stoff vorkommt — für alle, die über den Stoff hinausschauen wollen.

- Wechselwirkungsnetz

Häufige Fragen

Sollte ich Citrullin oder Arginin geben, wenn ich den Stickstoffmonoxid-Weg beeinflussen will?

Die Datenbank trennt die beiden nicht sauber. Die pharmakokinetische Arbeit von 2008 vergleicht orales L-Citrullin und L-Arginin und ihren Einfluss auf den Stickstoffmonoxid-Stoffwechsel; sie ist der beste Anhaltspunkt für einen direkten Vergleich. Viele weitere Arbeiten prüfen Arginin allein oder beide gemeinsam. Eine belastbare Empfehlung für die eine oder andere Substanz lässt sich aus dieser Literatur nicht ableiten.

Wie ist die Studienlage zur sportlichen Leistung?

Sie ist der zweitgrößte Bereich und besteht überwiegend aus akuten, placebokontrollierten Crossover-Studien an trainierten Männern und Frauen, teils mit Citrullin-Malat. Untersucht werden Zeitfahrleistung, maximale Kraft, anaerobe Leistung und Sauerstoffaufnahmekinetik. Eine Metaanalyse fasst Belastungsempfinden, Muskelkater und Laktatwerte zusammen. Die Endpunkte sind Leistungsmaße, keine klinischen Verläufe.

Was bedeutet die Einordnung unter den Stickstoffmonoxid-Vorläufern für die Bewertung?

Sie erklärt, warum Citrullin fast immer im Zusammenhang mit Arginin und Stickstoffmonoxid untersucht wird. Der überwiegende Teil der Messungen betrifft Plasmawerte, ausgeatmetes Stickstoffmonoxid und Gefäßparameter. Daraus folgt eine Aussage über den Stoffwechselweg, nicht über eine Krankheitswirkung. Für klinische Endpunkte steht die Prüfung noch aus.

Quellen

- 1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism
Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A et al. · 2008
- 2 L-Citrulline supplementation improves O₂ uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans
Bailey SJ, Blackwell JR, Lord T, Vanhatalo A, Winyard PG, Jones AM · 2015
- 3 Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men
Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F et al. · 2012
- 4 Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline
Smith HA, Canter JA, Christian KG, Drinkwater DC, Scholl FG, Christman BW et al. · 2006
- 5 Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way crossover study
Suzuki T, Morita M, Kobayashi Y, Kamimura A · 2016
- 6 Acute citrulline malate supplementation improves upper- and lower-body submaximal weightlifting exercise performance in resistance-trained females
Glenn JM, Gray M, Wethington LN, Stone MS, Stewart RW, Moyon NE · 2017
- 7 Effect of Combination L-Citrulline and Metformin Treatment on Motor Function in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial
Hafner P, Bonati U, Klein A, Rubino D, Gocheva V, Schmidt S et al. · 2019
- 8 Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players
Glenn JM, Gray M, Jensen A, Stone MS, Vincenzo JL · 2016
- 9 Effect of citrulline on post-exercise rating of perceived exertion, muscle soreness, and blood lactate levels: A systematic review and meta-analysis
Rhim HC, Kim SJ, Park J, Jang KM · 2020
- 10 Treatment with L-citrulline and metformin in Duchenne muscular dystrophy: study protocol for a single-centre, randomised, placebo-controlled trial
Hafner P, Bonati U, Rubino D, Gocheva V, Zumbunn T, Gueven N et al. · 2016
- 11 Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation
Balderas-Munoz K, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Infante-Vázquez O, Utrera-Lagunas M, Martinez-Memije R et al. · 2012
- 12 Eight weeks of resistance training in conjunction with glutathione and L-Citrulline supplementation increases lean mass and has no adverse effects on blood clinical safety markers in resistance-trained males
Hwang P, Morales Marroquin FE, Gann J, Andre T, McKinley-Barnard S, Kim C et al. · 2018
- 13 Citrulline malate supplementation does not improve German Volume Training performance or reduce muscle soreness in moderately trained males and females
Chappell AJ, Allwood DM, Johns R, Brown S, Sultana K, Anand A et al. · 2018
- 14 Inflammatory markers response to citrulline supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double blind, placebo-controlled, clinical trial
Darabi Z, Darand M, Yari Z, Hedayati M, Faghihi A, Agah S et al. · 2019
- 15 The impact of L-citrulline supplementation on glucose homeostasis, lipid profile, and some inflammatory factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled trial
Azizi S, Mahdavi R, Mobasser M, Aliasgharzadeh S, Abbaszadeh F, Ebrahimi-Mameghani M · 2021
- 16 Acute Effect of Citrulline Malate Supplementation on Upper-Body Resistance Exercise Performance in Recreationally Resistance-Trained Men
Gonzalez AM, Spitz RW, Ghigiarelli JJ, Sell KM, Mangine GT · 2018
- 17 Nitric Oxide Deficiency in Mitochondrial Disorders: The Utility of Arginine and Citrulline
Almannai M, El-Hattab AW · 2021
- 18 A combination of oral L-citrulline and L-arginine improved 10-min full-power cycling test performance in male collegiate soccer players: a randomized crossover trial
Suzuki I, Sakuraba K, Horike T, Kishi T, Yabe J, Suzuki T et al. · 2019
- 19 The effects of citrulline supplementation on meta-inflammation and insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Abbaszadeh F, Azizi S, Mobasser M, Ebrahimi-Mameghani M · 2021
- 20 Combined L-Citrulline Supplementation and Slow Velocity Low-Intensity Resistance Training Improves Leg Endothelial Function, Lean Mass, and Strength in Hypertensive Postmenopausal Women
Kang Y, Dillon KN, Martinez MA, Maharaj A, Fischer SM, Figueroa A · 2022
- 21 L-citrulline, classified as a nonessential amino acid, is synthesized predominantly via Delta-1-pyrroline carboxylate sy...
· 2005
- 22 Controlled exercise can optimize blood flux and moderate the production of reactive oxygen species...
· 2021
- 23 Detoxification of endogenously produced superoxide radicals is inadequate in preterm infants due to immature antioxidant...
· 2024
- 24 In addition, the CIT-PROT- group decreased more gynoid FM (p = 0.02) and improved more leg FFM (p = 0.02) ...
· 2019
- 25 No serious adverse events occurred. Conclusions Multi-dose L-citrulline was well tolerated....
· 2024
- 26 Safety monitoring included blood-pressure-monitoring as well as complications and death during hospitalization. Resul...
· 2024
- 27 While no DLTs were observed, the increase of guanidino compounds with 30 g and 40 g of L-citrulline needs to be further ...
· 2026
- 28 Across all studies, no adverse effects related to citrulline supplementation were reported. Conclusion Citrulline...
· 2026
- 29 L-Citrulline was safe and well tolerated....
· 2021

International Health Research

Forschung, eingeordnet. Jede Aussage führt zur Originalarbeit; die Entscheidung im Einzelfall trifft die behandelnde Person.
ih-research.com/wissen/l-citrullin/ · Stand 2026-10-15