

*I. Medizinische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg  
(Chefarzt Prof. Dr. G. Schwarz)*

## **Totale parenterale Ernährung Frühgeborener: Über die metabolischen Wirkungen exogener Zuführen von L-Asparaginsäure und L-Glutaminsäure**

*P. Jürgens, C. Panteliadis und G. Fondalinski*

(Eingegangen am 22. März 1982)

In den vergangenen 10 Jahren wurden von uns (16, 17, 34) mittels Stickstoffbilanz-Studien und Bestimmung der freien Aminosäuren im Serum der Aminosäurenbedarf stoffwechselgesunder Frühgeborener unter den Bedingungen der totalen parenteralen Ernährung, welche Ernährungsform stets ausschließlich wegen schwerer pulmonaler Störungen oder Erkrankungen zwingend erforderlich war, bestimmt. Hierbei ergab sich für die klassischen essentiellen Aminosäuren einschließlich Histidin eine gute Übereinstimmung mit den von Snyderman et al. (13, 29) bei oralen Ernährungen an älteren Säuglingen ermittelten Bedarfszahlen. Es ist heute kaum strittig (4, 8, 12, 14, 25, 28, 31) und konnte durch unsere Studien (16, 17, 34) weiter belegt werden, daß metabolisch und ernährungsphysiologisch befriedigende totale parenterale Ernährung junger Kinder nur mit solchen Aminosäurelösungen möglich sind, in denen L-Arginin, L-Tyrosin, L-Cystin, L-Prolin, L-Alanin und Glycin in jeweils spezifischen Proportionen zu den 9 essentiellen Aminosäuren des Kindes enthalten sind. Strittig ist hingegen die toxikologische (24, 30), metabolische (Übers. b. 8, 19, 22) und ernährungsphysiologische (6, 15, 33, Übers. b. 8, 19, 22) Bedeutung der freien Dicarbonsäuren, insbesondere der L-Glutaminsäure. Im Rahmen klinisch erforderlicher totaler parenteraler Ernährungen Frühgeborener haben wir daher vergleichend die ernährungsphysiologische Bedeutung solcher Mengen an L-Asparaginsäure und L-Glutaminsäure zu einer kompletten L-Aminosäurenlösung geprüft, die auf Grund von Literaturangaben (Übers. b. 19, 22) und früheren eigenen Untersuchungen (16, 17, 34) gesichert innerhalb der jeweils zugeordneten endogenen Umsatzkapazität gelegen waren und somit nachweislich atoxisch sind.

### **Material und Methodik**

8 männliche, annähernd eutrophe Frühgeborene (Tab. 1), die wegen schwerer Störungen oder Erkrankungen der Atemorgane nicht enteral ernährt werden und bei denen angeborene Stoffwechselanomalien ausgeschlossen werden konnten, wurden randomisiert nach 2 Ernährungsprogrammen total parenteral ernährt.

Tabelle 1. Daten der Frühgeborenen.

Kinder	Ge- schlecht	Gestations- zeit (Wochen)	Körper- größe (cm)	Körper- gewicht (g)	Kopf- umfang (cm)	Infusions- programm	Serie
1. W. A.	♂	28	36	940	20,0	2	2
2. T. B.	♂	33	42	1400	28,0	2	2
3. E. J.	♂	35	43	2000	30,0	1	1
4. A. K.	♂	34	42	1740	31,0	1	1
5. K. K.	♂	34	41	1485	29,0	1	1
6. H. M.	♂	37-38	44	1900	31,5	2	2
7. B. R.	♂	36	44	1670	32,5	1	1
8. C. W.	♂	38	45	2380	33,5	2	2
arithmetischer Mittelwert							
Serie 1	4♂	35	42,5	1724	31	4 × 1	4 × 1
Serie 2	4♂	34	42	1655	28	4 × 2	4 × 2

Diese unterschieden sich im Gehalt an den Dicarbonsäuren und damit, um annähernd konstante E/T-Ratios (Serie 1: 2,4; Serie 2: 2,2) zu erreichen, zugleich in der Zusammensetzung der übrigen nichtessentiellen Aminosäuren (Tab. 2).

Die Zufuhr aller anderen Nährstoffe (Tab. 3) war hingegen in beiden Ernährungsprogrammen annähernd identisch.

Alle wasserlöslichen Vitamine wurden täglich in jeweils gleichen, sicher bedarfsdeckenden Mengen intravenös zugeführt. Die beiden totalen parenteralen Ernährungsprogramme (Ernährungsprogramm 1 = Serie 1; Programm 2 = Serie 2) wurden jeweils für 5-11 Tage durchschnittlich 8 Tage durchgeführt.

Die parenterale Ernährung wurde stets innerhalb der ersten 24 Lebensstunden nach vorherigem Ausgleich einer in Einzelfällen vorliegenden Azidose begonnen. Dabei wurden die Sojabohnen-Fettemulsionen in 6stündigen Intervallen jeweils über 10-15 Minuten diskontinuierlich, alle übrigen Nahrungsbestandteile mittels Infusionspumpen kontinuierlich über jeweils 24 Stunden intravenös infundiert.

Alle Kinder wurden auf einer speziellen intensivgepflegten Frühgeborenen-Abteilung in Inkubatoren betreut.

Stets wurde vor Beginn der totalen parenteralen Ernährung das Körpergewicht sowie die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Elektrolyten, Calcium und freien Aminosäuren (Ionenaustauschchromatographie, Apparat BC 200, Firma Biocal; Serum-Enteifung mittels Pikrinsäure nach Hamilton et al. (10)) gemessen. An allen Tagen der totalen parenteralen Ernährung wurden das Körpergewicht sowie Volumen, Gesamtstickstoff (Kjeldahl) und Kreatinin im 24-Stunden-Urin, welcher mittels Überstreifkatheter quantitativ gewonnen wurde, und der Gesamtstickstoff im 24-Stunden-Stuhl (Kjeldahl) bestimmt. In 2-3tägigen Intervallen - tägliche Untersuchungen waren wegen der benötigten Blutmengen nicht möglich - wurden die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Elektrolyten, Calcium und den freien Aminosäuren registriert. Diese Untersuchungen erfolgten jeweils parallel zu der kontinuierlichen totalen parenteralen Ernährung durch Punktion einer kontralateralen Vene.

Die unter den 2 Infusionsernährungsprogrammen registrierten Konzentrationen freier Aminosäuren im Serum wurden mit den jeweils zugeordneten Werten eines im selben Laboratorium mit derselben Analytik erarbeiteten Normkollektivs von 114 gesunden Kindern (18) verglichen, die mit physiologischer Kost oral ernährt wurden. Die Aminosäurebestimmung erfolgte dabei  $90 \pm 15$  min nach der ersten morgendlichen Nahrungsaufnahme aus peripheren Venen.

Tabelle 2. Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung Frühgeborener und Aminosäuregehalt reifer Muttermilch (26).

	Aminosäurelösung 1		Aminosäurelösung 2		Reife Muttermilch	
	mmol/l	mmol/kg Körpergew.	mmol/l	mmol/kg Körpergew.	mmol/l	mmol/kg Körpergew. (360 mg N)
Asparaginsäure	✓	✓	13,6	1,14	7,418	2,02
Threonin	10,17	0,89	7,56	0,64	3,982	1,08
Serin	11,24	0,98	4,47	0,38	4,588	1,25
Glutaminsäure	✓	✓	25,69	2,16	11,5	3,13
Prolin	22,61	1,97	20,41	1,71	8,359	2,27
Glycin	28,0	2,44	25,04	2,1	3,329	0,91
Alanin	71,91	6,26	62,29	5,23	4,418	1,20
Cystin-Halbe	0,25	0,02	0,12	0,01	4,024	1,09
Valin	10,51	0,91	9,3	0,78	4,659	1,27
Methionin	6,78	0,59	6,5	0,55	1,071	0,29
Isoleucin	12,06	1,05	11,36	0,95	4,182	1,14
Leucin	13,13	1,14	13,26	1,11	7,971	2,17
Tyrosin	1,44	0,13	1,49	0,13	3,259	0,89
Phenylalanin	6,91	0,60	6,84	0,57	3,071	0,84
Lysin	8,77	0,76	9,3	0,78	5,153	1,40
Histidin	5,16	0,45	3,22	0,27	1,571	0,43
Tryptophan	2,45	0,21	1,96	0,16	0,482	0,13
Arginin	13,91	1,21	12,28	1,03	2,318	0,63
Summe	225,3	19,61	234,69	19,7	81,355	22,14

Tabelle 3. Nährstoffzufuhr bei Frühgeborenen während totaler parenteraler Ernährung.

Nährstoff	Maßeinheit pro kg Kgw./Tag	Lösung 1	Lösung 2
Wasser	ml	173	182
Stickstoff	mg	371	361
Glucose	g	7,6	8,1
Sorbit	g	4,5	4,5
Xylit	g	4,5	4,5
Fett, insgesamt	g	0,5	0,32
Linolsäure	g	~ 0,25	~ 0,16
Energie*), insgesamt	kj	315	316
Natrium	mmol	1,8	1,9
Kalium	mmol	2,6	2,9
Magnesium	mmol	0,22	0,22
Calcium	mmol	0,66	0,65
Chlorid	mmol	3,0	1,8
Phosphat	mmol	0,75	0,93
Acetat	mmol	1,8	0,82
Malat	mmol	2,4	1,29

\*) Die Aminosäurezufuhr wurde nur in der Höhe bei der Energiezufuhr berücksichtigt, welche jeweils katabol metabolisiert wurde (Tab. 6).

Alle Ergebnisse wurden mit statistischen Methoden überprüft. Die Überprüfung der Varianzen erfolgte mit dem Bartlett-Test. Bei gleichen Varianzen wurden die Mittelwerte durch Einsatz des üblichen t-Tests, bei ungleichen Varianzen durch Einsatz des Aspen-Welch-Tests verglichen.

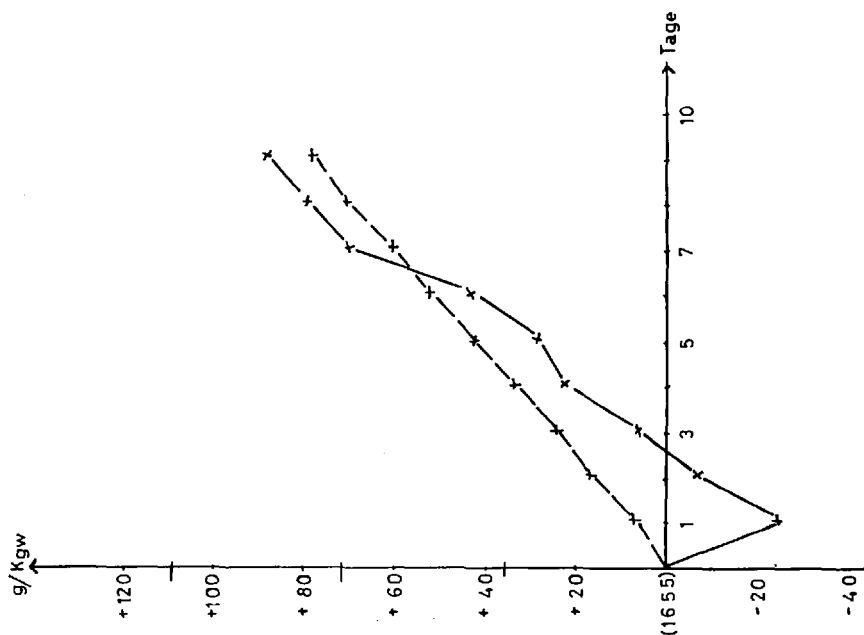
### Ergebnisse

Das Frühgeborene W. A. der Serie 2 verstarb am 5. Lebenstag. Autoptisch wurde als Todesursache ein Haematocephalus communicans internus, Subarachnoidal- und Subduralblutungen in der hinteren Schädelgrube gesichert. Alle bei diesem Kind bis zum Todestag gemessenen metabolischen Daten stimmten mit denen der Überlebenden überein.

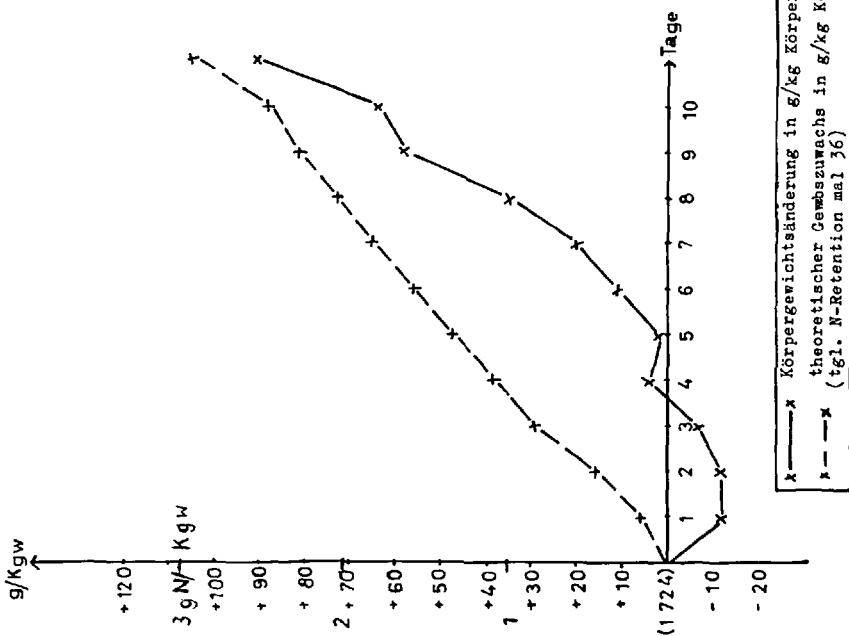
Nach Gewichtsverlusten mit einem Maximum nach 24 Stunden (Abb. 1) erreichten alle Kinder unter beiden Infusionsprogrammen spätestens am 5. Lebenstag wieder das Geburtsgewicht. Der durchschnittliche Gewichtsgewinn betrug bei den Kindern der Serie 1 = 8, bei den Kindern der Serie 2 = 10 g/kg Körpergewicht und Tag (Tab. 4).

Die Meßwerte des Wasser- und Elektrolythaushaltes einschließlich statistischer Berechnung sind für beide Serien in den Tabellen 4 und 5 zusammengefaßt. Trotz Wasserzufuhren von 173 bzw. 182 ml/kg Körpergewicht und Tag sind die Wasserbilanzen aller Kinder bis zum 2., von Einzelkindern beider Serien bis zum 5. Lebenstag negativ. Unerwünschte Wasserretentionen wurden bei keinem Kind beobachtet.

Serie 2



Serie 1



Vergleich zwischen gemessener Änderung des Körpergewichtes und dem aus der Stickstoffretention gerechneten Gewebszuwachs (2,667 g N = ~ 100 g Gewebe, Allison (1)) bei Frühgeborenen unter totaler parenteraler Ernährung (in g/kg Körpergewicht).

Tab. 4. Wasserbilanz bei Frühgeborenen während totaler parenteraler Ernährung (Wasser in ml/kg Körpergewicht und Tag).

Versuchsgruppe	Zahl der Kinder	Bilanz-tage	Wasserzufuhr arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Urinausscheidung arithm. Mittelwert	Standardabweichung	Wasser-verlust durch Stuhl	Änderung des Kgw. g/kg + Tag	Errechneter Wasserverlust durch Per-spiratio in-sensibilis
Lösung 1	4	38	173	± 26	125	± 26	~ 10	+ 8	38
Lösung 2	4	28	182	± 28	108	± 34	~ 10	+ 10	54

Tab. 5. Elektrolyte, Calcium und Harnstoff im Serum Frühgeborener unter totaler parenteraler Ernährung.

Ver-suchsgruppe	Zahl der Kinder	Bilanz-tage	Natrium mmol/l arithm. Mittel	Standard-abwei-chung	Kalium mmol/l arithm. Mittel	Standard-abwei-chung	Chlor mmol/l arithm. Mittel	Standard-abwei-chung	Calcium mmol/l arithm. Mittel	Standard-abwei-chung	Harnstoff mg/dl arithm. Mittel	Standard-abwei-chung
Lösung 1	4	38	139	± 5	4,7	± 1,5	101	± 5	2,01	± 0,34	21	± 12
Lösung 2	4	28	138	± 3	5,4	± 0,6	98	± 6	2,19	± 0,29	27	± 11

Tab. 6. Ausscheidung stickstoffhaltiger Metaboliten während totaler parenteraler Ernährung von Frühgeborenen (in mg/kg Körpergewicht + Tag).

Versuchs- serie	Zahl der Kinder	Bilanz- tage	Urin-Ausscheidung		Kreatinin		Stuhl- Gesamt-N*)	Gesamt-N-Ausscheidung	
			arithm. Mittel	Standard- abweichung	arithm. Mittel	Standard- abweichung		arithm. Mittel	Standard- abweichung
Lösung 1	4	38	134	± 56	11	± 4	~ 10	144	± 57
Lösung 2	4	28	119	± 62	18	± 7	~ 10	129	± 62

\*) Da der Stuhl nur teilweise quantitativ gewonnen werden konnte, mußte die Stuhlmenge für den anderen Teil der Analysen abgeschätzt werden.

Tab. 7. Stickstoffbilanz bei Frühgeborenen unter totaler parenteraler Ernährung (N in mg/kg Körpergewicht + Tag).

Versuchs- gruppe	Zahl der Kinder	Bilanz- tage	N-Zufuhr		N-Ausscheidung		N-Bilanz		N-Retentionsrate in % der N-Zufuhr		Zunahme der Körper- gewichte in g/kg + Tag	
			arithm. Mittel- wert	Standard- abwei- chung	arithm. Mittel- wert	Standard- abwei- chung	arithm. Mittel- wert	Standard- abwei- chung	arithm. Mittel- wert	Standard- abwei- chung	theoret. (1) (gN-Re- tent. × 36)	gemessen
Lösung I	4	38	371	± 61	144	± 57	+ 227	± 74	61	± 15	9	8
Lösung II	4	28	361	± 60	129	± 62	+ 232	± 78	64	± 17	9	10

Sämtliche bei allen Kindern während beider Infusionsernährungen gemessenen Serum-Harnstoffwerte waren, und zwar vergleichbar, im Normbereich gelegen (Tab. 5). Die Gesamt-Stickstoffausscheidung im 24-Stunden-Urin und 24-Stunden-Stuhl sowie die zugehörigen statistischen Berechnungen sind für beide Serien in Tabelle 6 zusammengestellt. Unter kontinuierlicher intravenöser Zufuhr von 371 (Serie 1) bzw. 361 mg Stickstoff/kg Körpergewicht und Tag (Serie 2) errechnen sich für alle Kinder an allen Infusionstagen positive Stickstoffbilanzen (Abb. 1). Dabei sind arithmetische Mittel und Standardabweichungen der Stickstoffbilanzen mit  $+227 \pm 74$  mg N/kg Körpergewicht und Tag in Serie 1 sowie  $+332 \pm 78$  mg N/kg Körpergewicht und Tag in Serie 2 annähernd gleich (Tab. 7).

Die Stickstoff-Retentionsrate (= Stickstoffretention in Prozenten der Stickstoffzufuhr) betrug in Serie 1 = 61, in Serie 2 = 64 % der Stickstoffzu-

Tab. 8. Aminosäurekonzentrationen im Serum ( $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ ) am 1. Lebenstag nüchtern.

	Normwerte (N)				Serie 1 (S1)	
	n	arithm. Mittel	Streuung	Standardabweichung	n	arithm. Mittel
Cysteinsäure	101	0,89	0,06– 2,49	$\pm 0,47$	3	1,38
Taurin	7	46,34	6,4 – 60,72	$\pm 19,02$	3	38,83
Methioninsulfoxid	7	4,06	2,18– 9,33	$\pm 2,73$	3	2,48
Hydroxyprolin	28	2,29	0,92– 3,97	$\pm 1,07$	3	2,39
Asparaginsäure	100	5,98	1,13– 15,79	$\pm 2,63$	3	3,14
Threonin	41	21,16	11,93– 40,08	$\pm 7,05$	3	19,77
Serin	111	24,26	5,81– 42,57	$\pm 7,42$	3	18,67
Asparagin	7	4,16	0,76– 7,8	$\pm 2,57$	3	4,27
Glutamin	63	23,26	1,23– 51,92	$\pm 13,55$		
Glutaminsäure	63	31,87	3,54– 85,78	$\pm 17,6$		
Glutamin+Glut.acid	63	55,13	17,81–124,02	$\pm 18,1$	3	50,61
Prolin	16	21,71	9,3 – 34,61	$\pm 8,69$	3	22,0
Citrullin	88	1,26	0,06– 4,69	$\pm 0,86$	3	1,5
Glycin	109	41,16	10,13– 90,8	$\pm 14,65$	3	46,58
Alanin	71	67,34	10,56–114,61	$\pm 17,17$	3	56,4
$\beta$ -Amino-n-Buttersäure	100	1,75	0,1 – 4,47	$\pm 0,87$	3	1,94
Cystin-Halbe	7	5,95	2,16– 10,79	$\pm 3,16$	3	6,28
Valin	16	14,34	5,04– 20,75	$\pm 6,06$	3	12,31
Methionin	63♂	2,08	0,13– 7,11	$\pm 1,54$	3	2,53
Isoleucin	16	5,64	3,21– 11,76	$\pm 2,29$	3	4,66
Leucin	12	8,84	4,96– 19,31	$\pm 3,96$	3	7,35
Tyrosin	57	8,5	1,88– 20,17	$\pm 3,64$	3	7,68
Phenylalanin	7	9,2	4,97– 15,45	$\pm 3,69$	3	7,76
$\beta$ -Alanin	56♂	2,81	0,22– 5,84	$\pm 1,23$	2	1,91
Ornithin	89	11,41	5,0 – 27,73	$\pm 4,54$	3	9,4
Lysin	7	22,09	7,12– 34,59	$\pm 9,99$	3	15,5
Histidin	7	7,48	5,55– 12,71	$\pm 2,77$	3	7,42
Arginin	32	3,9	0,75– 14,02	$\pm 2,7$	3	3,89



fuhr (Tab. 7). Auch diese Werte sind mit statistischen Mitteln nicht unterscheidbar.

Die am 1. Lebenstag bei den Frühgeborenen beider Serien gemessenen Konzentrationen freier Aminosäuren im Serum sind in Tabelle 8 den jeweils zugeordneten Werten unseres Normkollektivs gesunder junger Säuglinge unter physiologischer oraler Ernährung (18) gegenübergestellt. Zwar sind in Serie 2 die Serumkonzentrationen von Cysteinsäure, Asparaginsäure und alpha-Amino-n-buttersäure signifikant höher gelegen als jene des Normkollektivs, doch liegen alle Einzelwerte dieser Aminosäuren innerhalb der zugeordneten physiologischen Streuung.

Die unter den 2 Infusionsernährungen bei den Frühgeborenen registrierten Serum-Aminosäurenkonzentrationen sind in den Tabellen 9 und 10 den jeweils zugeordneten Werten unseres Normkollektivs gesunder

Serie 2 (S2)							
Streuung	Standard- abweichung	Statistik N/S1P=	n	arithm. Mittel	Streuung	Standard- abweichung	Statistik N/S2P=
0,53- 1,95	± 0,75		4	1,53	0,65- 2,49	± 0,77	< 0,01
6,4 -58,16	± 28,26		4	52,02	40,4 - 60,72	± 9,51	
2,18- 2,85	± 0,34		4	4,83	2,67- 9,33	± 3,13	
1,15- 3,05	± 1,08		2	1,07	0,92- 1,22		
1,2 - 5,41	± 2,12		4	9,42	5,49- 12,48	± 3,06	< 0,02
17,56-21,68	± 2,08		4	23,93	15,55- 33,7	± 8,56	
14,86-21,62	± 3,46		4	25,00	14,86- 37,62	± 9,48	
0,76- 7,8	± 3,52		4	4,16	1,77- 7,27	± 2,29	
27,67-77,07	± 24,85		4	62,84	44,56-105,37	± 28,57	
11,22-33,3	± 11,05		4	19,37	11,57- 29,9	± 8,04	
1,2 - 1,89	± 0,35		3	0,74	0,63- 0,86	± 0,12	
33,47-63,33	± 15,26		4	47,93	16,4 - 66,4	± 22,23	
30,67-93,48	± 32,91		4	49,39	23,82- 89,78	± 30,08	< 0,01
1,36- 3,01	± 0,93		3	3,46	2,43- 4,47	± 1,02	
3,13-10,79	± 4,01		4	5,75	2,17- 9,0	± 3,05	
5,04-18,38	± 6,75		4	18,36	10,51- 26,75	± 6,91	
1,21- 3,62	± 1,22		4	1,28	0,47- 2,42	± 0,82	
3,89- 6,03	± 1,19		4	5,36	3,21- 9,54	± 2,89	
5,57- 9,62	± 2,07		4	11,28	7,25- 19,31	± 5,45	
1,88-12,98	± 5,57		4	8,23	4,7 - 12,43	± 3,29	
4,97- 9,27	± 2,42		4	10,33	5,33- 15,45	± 4,43	
0,22- 3,6			3	2,92	1,91- 4,04	± 1,07	
5,23-12,05	± 3,65		4	14,05	8,11- 23,03	± 6,36	
7,12-27,53	± 10,68		4	27,04	17,88- 34,59	± 6,89	
5,81-10,0	± 2,26		4	7,55	5,55- 12,71	± 3,45	
2,13- 6,67	± 2,44		3	2,91	1,61- 4,83	± 1,70	

junger Kinder gegenübergestellt (18). Bei gegenüber der Aminosäurezusammensetzung von Muttermilch (26) deutlich erhöhter Zufuhr von Alanin und Glycin plus Serin sind die Serumkonzentrationen dieser Aminosäuren in Serie 1 statistisch signifikant erhöht, bei entsprechend niedriger Zufuhr von Valin und Tyrosin sowie fehlender Zufuhr der Dicarbonsäuren die Serumkonzentrationen von Valin, Tyrosin, Asparaginsäure und Asparagin statistisch signifikant erniedrigt (Tab. 9, 10). Die extrazelluläre Homöostase von Glutaminsäure und Glutamin wurde in Serie 1 durch die fehlende Zufuhr freier Dicarbonsäuren nicht beeinflusst (Tab. 9). In Serie 2 wurden bei gegenüber der Aminosäurezusammensetzung von Muttermilch hoher Zufuhr von Glycin statistisch signifikant geringgradig erhöhte Glycin-Serumkonzentrationen, bei entsprechend niedriger Zufuhr von Valin, Leucin, Lysin und Tyrosin statistisch signifikant erniedrigte Serumkonzentrationen dieser Aminosäuren gemessen (Tab. 9, 10).

Bei Asparaginsäurezufuhren von 1140  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht und Tag wurden in Serie 2 Serumkonzentrationen von Asparaginsäure konstant

Tabelle 9. Aminosäurekonzentrationen im Serum gesunder Kinder 90 Minuten nach oraler physiologischer Ernährung und bei Frühgeborenen unter totaler parenteraler Ernährung ( $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ ).

	Normwerte (N)				Serie 1 (S1)	
	n	arithm. Mittel	Streuung	Standardabweichung	n	arithm. Mittel
Cysteinsäure	101	0,89	0,06–2,49	$\pm 0,47$	15	0,93
Taurin <sup>1)</sup>	90	26,85	7,92–60,32	$\pm 9,25$	15	11,48
Methioninsulfoxid	78	5,33	1,03–14,06	$\pm 2,55$	10	4,25
Asparaginsäure	100	5,98	1,13–15,79	$\pm 2,63$	10	3,79
Threonin	41	21,16	11,93–40,08	$\pm 7,05$	14	32,46
Serin	111	24,26	5,81–42,57	$\pm 7,42$	14	29,84
Asparagin	51♂	5,75	0,76–12,35	$\pm 2,27$	14	1,88
Glutamin	63	23,26	1,23–51,92	$\pm 13,55$	13	22,82
Glutaminsäure	63	31,87	3,54–85,78	$\pm 17,6$	8	29,91
Citrullin	88	1,26	0,06–4,69	$\pm 0,86$	14	1,65
Glycin	109	41,16	10,13–90,80	$\pm 14,65$	14	70,15
Alanin	38	45,9	16,29–89,33	$\pm 16,84$	14	74,94
$\beta$ -Amino-n-Buttersäure	100	1,75	0,10–4,47	$\pm 0,87$	13	1,68
Cystin-Halbe	62♂	4,01	2,5–21,58	$\pm 1,83$	14	4,27
Methionin	63♂	2,08	0,13–7,11	$\pm 1,54$	14	5,51
Leucin	26	16,01	8,85–25,57	$\pm 4,96$	15	14,1
Phenylalanin	105	9,44	4,06–19,88	$\pm 3,01$	14	11,11
$\beta$ -Alanin	56♂	2,81	0,22–5,84	$\pm 1,23$	12	3,11
Lysin	25	27,42	6,58–75,89	$\pm 14,18$	14	20,17
Histidin	101	7,67	1,03–16,13	$\pm 2,58$	15	9,91
Arginin	32	3,90	0,75–14,02	$\pm 2,7$	14	13,59

<sup>1)</sup> Zufuhr von freiem Taurin<sup>1)</sup> in Muttermilch =  $\sim 34\text{ }\mu\text{mol}/100\text{ ml}$  (2)

im Normbereich und parallel statistisch signifikant erniedrigte Serumkonzentrationen von Asparagin gemessen (Tab. 9).

Bei parallelen Glutaminsäurezufuhren von 2160  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht und Tag sind in Serie 2 die Serumkonzentrationen von Glutaminsäure konstant im Normbereich, von Glutamin geringgradig, statistisch nicht zu sichern, erhöht im Bereich der Standardabweichungen (S-1-Bereich) gelegen, wobei in beiden Serien je ein Einzelwert, Serie 1 = 56,41, Serie 2 = 61,72  $\mu\text{mol/dl}$ , oberhalb der physiologischen Streuung (1,23–51,92  $\mu\text{mol/dl}$ ) gemessen wurde.

Unter nahezu identischer Zufuhr von Methionin und Cystin mit beiden Infusionsernahrungen wurden nur in Serie 1, und zwar parallel, statistisch signifikant erniedrigte Serumkonzentrationen von Taurin und statistisch signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von Methionin gemessen (Tab. 9). 7 der 15 in der Serie 1 gemessenen Taurin-Serumkonzentrationen sind dabei unterhalb der physiologischen Streuung des Normkollektivs gelegen.

Bei einer gegenüber Serie 2 = 18 % höheren Argininzufuhr wurden in Serie 1 sehr ausgeprägte, gegenüber dem Normkollektiv (18) und Serie 2 statistisch signifikant erhöhte Arginin-Serumkonzentrationen gemessen (Tab. 9).

Serie 2 (S2)

Streuung	Standardabweichung	Statistik N/S1 P=	n	arithm. Mittel	Streuung	Standardabweichung	Statistik N/S2	S1/S2
0,24–	2,07	$\pm 0,63$	9	1,48	0,3 – 3,01	$\pm 0,89$		
2,32–	47,86	$\pm 11,88$	< 0,001	10	25,09	6,87–51,62	$\pm 12,15$	< 0,02
2,0 –	7,64	$\pm 1,83$	6	6,06	3,82– 9,94	$\pm 2,55$		
1,28–	9,84	$\pm 2,81$	< 0,005	10	7,59	2,4 –21,26	$\pm 5,48$	< 0,05
8,98–	66,57	$\pm 14,46$	< 0,001	10	22,75	7,81–38,87	$\pm 8,81$	
8,47–	54,04	$\pm 11,81$	< 0,02	10	25,4	6,18–38,73	$\pm 9,13$	
0,61–	4,24	$\pm 1,09$	< 0,001	10	3,33	2,19– 4,24	$\pm 0,68$	< 0,005
0,0 –	56,41	$\pm 18,32$	6	33,10	0,0 –61,72	$\pm 16,63$		< 0,005
3,51–	84,61	$\pm 18,89$	6	38,26	24,4 –54,17	$\pm 15,02$		
0,4 –	6,62	$\pm 1,90$	3	1,22	0,68– 1,39	$\pm 0,17$		
19,85–	166,9	$\pm 40,13$	< 0,001	10	52,22	13,72–74,46	$\pm 21,18$	< 0,05
16,05–	249,7	$\pm 67,71$	< 0,02	10	46,13	12,57–95,06	$\pm 24,8$	
0,39–	4,85	$\pm 1,15$	8	1,75	0,87– 2,52	$\pm 0,68$		
1,33–	14,69	$\pm 3,37$	10	3,95	1,46– 9,86	$\pm 2,33$		
1,14–	13,4	$\pm 4,11$	< 0,001	9	2,75	0,6 – 6,23	$\pm 1,94$	
2,59–	45,43	$\pm 10,65$	10	10,44	3,58–16,62	$\pm 4,35$	< 0,01	
4,96–	25,54	$\pm 5,44$	10	7,45	3,45–12,17	$\pm 2,91$	< 0,05	
1,01–	5,16	$\pm 1,22$	9	4,71	1,8 – 6,51	$\pm 1,57$	< 0,001	< 0,03
4,51–	48,98	$\pm 12,97$	10	13,68	5,88–24,97	$\pm 6,02$	< 0,01	
2,90–	20,30	$\pm 5,85$	< 0,02	10	6,25	1,10–10,76	$\pm 2,90$	
2,41–	41,1	$\pm 11,5$	< 0,001	8	4,13	1,55–13,26	$\pm 3,85$	< 0,03

Tab. 10. Aminosäurekonzentrationen im Serum gesunder Kinder 90 Minuten nach oraler physiologischer Ernährung und bei Frühgeborenen unter totaler parenteraler Ernährung ( $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ ).

	Lebens- tag	n	Normwerte (N)			Serie 1 (S1)	
			arithm. Mittel	Streuung	Stan- dard- abweichung	n	arithm. Mittel
Hydroxyprolin	2.- 3.	28	2,29	0,92- 3,97	$\pm 1,07$	3	2,75
	4.-12.	15	5,72	3,13- 9,31	$\pm 1,91$	8	2,87
Prolin	2.- 3.	16	21,71	9,3 -34,61	$\pm 8,69$	4	34,27
	4.-12.	72	34,83	17,22-58,09	$\pm 8,69$	10	53,58
Valin	2.- 3.	16	14,34	5,04-26,75	$\pm 6,06$	4	12,46
	4.-12.	62	26,46	9,57-48,03	$\pm 7,94$	11	18,23
Isoleucin	2.- 3.	16	5,64	3,21-11,76	$\pm 2,29$	4	7,03
	4.-12.	22	8,84	4,12-13,89	$\pm 2,74$	11	12,46
Tyrosin	2.- 3.	57	8,50	1,88-20,17	$\pm 3,64$	4	3,29
	4.-12.	33	12,36	6,35-24,48	$\pm 4,03$	10	5,20
Ornithin	2.- 3.	89	11,42	5,00-27,73	$\pm 4,54$	4	10,88
	4.-12.	16	20,73	5,15-36,06	$\pm 9,31$	11	14,87

### Diskussion

Ogleich die physiologischen Nahrungsproteine sowohl junger Säuglinge als auch Erwachsener zu 20-30 g% aus Dicarbonsäuren bestehen, welche Zufuhren annähernd der Zusammensetzung unserer körpereigenen Proteine entsprechen, ist die Zufuhr freier Dicarbonsäuren bei allen chemisch definierten Diäten ernährungsphysiologisch und metabolisch strittig. Im Gegensatz zu Befunden zur Essentialität der Bausteinamino-säuren bei jungen Säuglingen (13) und Erwachsenen (27) konnten Watts et al. (33) an gesunden Erwachsenen bei experimentellen Ernährungen, deren Stickstoffzufuhr aus einem bilanzierten Gemisch der klassischen essentiellen Aminosäuren und - als einzige Quelle nichtessentiellen Stickstoffs - jeweils einer nichtessentiellen Aminosäure gedeckt wurde, nachweisen, daß nur unter Zufuhr von L-Glutaminsäure positive, unter Zufuhr aller anderen nichtessentiellen Aminosäuren hingegen mehr oder weniger ausgeprägt negative Stickstoffbilanzen erzielt werden können. Dieser Befund wurde von uns in parenteralen Ernährungsstudien an stoffwechselgesunden Erwachsenen bestätigt (6, 15).

Diesen ernährungsphysiologischen Ergebnissen stehen metabolische und toxikologische Befunde anderer Autoren (5, 24, 30, Übers. b. 19, 22) zu den freien Dicarbonsäuren gegenüber, deren Ausdeutung bekanntlich bis zu Verbots der Zufuhr freier Dicarbonsäuren in Arzneimitteln geführt haben.

In die Diskussion um die Toxizität freier Dicarbonsäuren (5, 24, 30, Übers. b. 19, 22) müssen die experimentell gesicherten Toxizitäten anderer physiologischer Baustein- und Funktionsamino-säuren (Übers. b. 3, 8) vergleichend einbezogen werden. So konnten Gullino et al. (9) in experi-

Serie 2 (S2)

Streuung	Standard- abweichung	Statistik N/S1P=	n	arithm. Mittel	Streuung	Standard- abweichung	Statistik N/S 2 P=S1/S2P=
1,91- 3,74	± 0,93		3	2,49	1,30- 4,65	± 1,87	
1,07- 5,72	± 1,52	< 0,05	2	4,27	3,05- 5,49	± 1,73	
8,34- 76,69	± 30,64		4	27,77	16,5 -44,55	± 12,42	
17,72-112,12	± 34,98	< 0,001	6	18,3	6,17-30,75	± 8,86	< 0,001 < 0,05
5,72- 17,93	± 5,07		4	18,12	14,08-23,64	± 4,63	
6,91- 26,21	± 6,35	< 0,001	6	13,19	5,04-20,15	± 5,21	< 0,001
3,89- 10,14	± 2,56		4	10,94	4,12-17,61	± 5,93	< 0,001
0,99- 36,82	± 10,01		6	6,04	3,05-10,14	± 2,21	< 0,05
1,05- 5,63	± 1,93	< 0,01	4	8,04	4,14-10,76	± 3,03	< 0,05
1,55- 8,77	± 2,5	< 0,001	6	4,19	2,04- 6,18	± 1,31	< 0,001
4,77- 13,47	± 4,1		4	17,25	14,15-20,13	± 2,44	< 0,02 < 0,05
3,33- 41,16	± 10,51		6	15,29	7,04-27,92	± 7,26	

mentellen Studien an Ratten mit intraperitonealen Stoßbelastungen nachweisen, daß alle überprüften physiologischen Aminosäuren dosisabhängig toxisch sind, wobei L-Tryptophan mit einer LD<sub>50</sub> von ca. 7,8 mmol/kg Körpergewicht die höchste Toxizität aufweist. Die LD<sub>50</sub> von L-Glutaminsäure wurde bei ähnlichen tiexperimentellen Studien anderer Autoren (5) mit 25 mmol/kg Körpergewicht bestimmt. Um durch Zufuhr freier Dicarbonsäuren neurotoxische Schäden auszulösen, waren in den Untersuchungen von Olney et al. (24) und Stegink et al. (30) an wenige Tage alten Mäusen subkutane Stoßinjektionen von mindestens solchen Mengen an Eiweiß-Hydrolysat-Lösungen erforderlich, die 410-2180 µmol L-Glutaminsäure plus 360-570 µmol L-Asparaginsäure/kg Körpergewicht enthielten. Das Auftreten neurotoxischer Schäden war dabei streng mit Konzentrationsänderungen der Dicarbonsäuren im Serum korreliert (30): Erst bei Ansteigen der Serumkonzentration von L-Glutaminsäure um mindestens den Faktor 10 und von L-Asparaginsäure um mindestens den Faktor 20 gegenüber Vergleichswerten unter Infusion physiologischer Kochsalzlösung konnten neurotoxische Schäden nachgewiesen werden.

Die Toxizität jeder einzelnen physiologischen Aminosäure sollte daher primär weniger als ein quantitatives, sondern vielmehr als ein jeweils spezifisches quantitatives Problem betrachtet werden. Denn alle physiologischen Aminosäuren sind in jedem Lebensalter und jeder metabolischen Situation gesichert atoxisch, solange ihre Zufuhren innerhalb der jeweils zugeordneten aktuellen endogenen Umsatzkapazität gelegen sind, d. h., Zufuhrgrößen eingehalten werden, die keine extra- und/oder intrazelluläre Aminosäurenhomöostasestörungen bedingen.

In der jetzt vorliegenden vergleichenden randomisierten Studie totaler parenteraler Ernährungen wurden daher ausschließlich die Wirkungen

fehlender bzw. solcher Mengen an L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure in kompletten L-Aminosäurenlösungen (Tab. 2) überprüft, die auf Grund vorangegangener Untersuchungen (16, 17, 34) nachweislich keine Störungen der extrazellulären Homöostase von Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure und Asparagin bedingen – also gesichert atoxisch sind – und den Zufuhrgrößen in handelsüblichen Aminosäurelösungen entsprechen.

Da in beiden Kindergruppen sowohl die anthropometrischen (Tab. 1) und metabolischen Daten am ersten Lebenstag (Tab. 8) gut übereinstimmen als auch die Zufuhr aller übrigen Nahrungsstoffe/kg Körpergewicht und Tag (Tab. 2, 3) sowie die stationäre Betreuung in Inkubatoren auf einer speziellen Intensivstation gleich waren, müssen alle in dieser Studie registrierten metabolischen Befunde ausschließlich auf die jeweils gewählte qualitativ und quantitativ unterschiedliche Aminosäurezufuhr (Tab. 2) bezogen werden.

Snyderman et al. (28) wiesen in einer experimentellen oralen Ernährungsstudie an jungen Säuglingen nach, daß unterschiedliche quantitative Zufuhren nichtessentiellen Stickstoffs die Stickstoffretention entscheidend beeinflussen können. Da somit eine primär erwünschte monofaktorielle Änderung in der Zufuhr von L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure allein über die parallele Änderung der E/T-Ratio die Stickstoffretentionsrate entscheidend verändern konnte, mußte die additive Zufuhr von L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure in Serie 2 durch eine annähernd äquimolare Reduktion in der Zufuhr von L-Prolin, L-Alanin, L-Serin und Glycin ausgeglichen werden, wodurch mit 2,4 bzw. 2,2 in beiden Serien vergleichbare E/T-Ratios erreicht wurden.

Zur Erfassung möglicher metabolischer Wirkungen von L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure war daher in dieser Studie ein Prüfsystem erforderlich, mit dem nicht nur summarische Veränderungen des Stickstoffhaushaltes, sondern spezifisch die durch die veränderte Zufuhr jeder einzelnen Aminosäure bedingten metabolischen Wirkungen ausreichend sicher differenziert werden konnten. In den vergangenen Jahren wiesen mehrere Autorengruppen (6, 7, 16, 20, 21) zweifelsfrei nach, daß bei konstanter Stoffwechselsituation Fehlbilanzierungen einzelner oder mehrerer Aminosäuren jeweils spezifische Veränderungen der Aminosäurehomöostase im Serum bewirken und somit direkt qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden können.

Da an allen Tagen der totalen parenteralen Ernährung bei allen Kindern dieser Studie alle Meßwerte des Stickstoff- und Aminosäurenstoffwechsels mit Ausnahme von Hydroxyprolin, Prolin, Valin, Isoleucin, Tyrosin und Ornithin, deren Serum-Homöostase physiologischerweise in den ersten Lebenstagen verändert wird (18), jeweils serienspezifisch (Abb. 1) gleich waren, kann eine jeweils serienspezifisch konstante Stoffwechselphase für alle Kinder unter beiden Infusionsernährungen als gesichert angenommen werden. Somit ermöglicht u. E. die durchgeführte Aminosäureanalytik des Serums trotz der notwendigerweise multifaktoriell variablen Aminosäurezufuhr qualitativ und quantitativ gesicherte Aussagen über die ernährungsphysiologischen und metabolischen Wirkungen auch von L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure im Rahmen dieser totalen parenteralen Ernährungsstudie Frühgeborener.

Der Tod des Frühgeborenen W. A. (Tab. 1) am 5. Lebenstag bedarf vorweg einer kurzen gesonderten Diskussion. Bei einerseits metabolischen Meßdaten, insbesondere Serumkonzentrationen aller freien Aminosäuren einschließlich L-Glutaminsäure, L-Glutamin, L-Asparaginsäure und L-Asparagin bis zum Todestag ausschließlich innerhalb der physiologischen Streuung, andererseits autoptisch gesicherter Todesverursachung durch Haematocephalus internus communicans, subdurale und subarachnoidale Blutungen in die hintere Schädelgrube kann eine metabolische Verursachung dieses Todes mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Trotz erheblich differenter Zusammensetzung insbesondere der nicht-essentiellen Aminosäuren bewirkten beide Aminosäurenlösungen in beiden Serien annähernd gleiche, auch mit mathematisch-statistischen Methoden nicht unterscheidbare Konzentrationen von Serumharnstoff (Tab. 5), Stickstoffbilanzen (Tab. 6, 7) und Stickstoff-Retentionsraten (Stickstoffretention in Prozent der Stickstoffzufuhr). Aus diesen Ergebnissen könnte eine identische Nahrungswertigkeit der beiden verwandten Aminosäurenlösungen und damit zugleich eine fehlende ernährungsphysiologische Spezifität der verwandten nichtessentiellen Aminosäuren abgeleitet werden. Indes haben wir bereits in vorangegangenen parenteralen Ernährungsstudien an Frühgeborenen nachgewiesen (16, 17), daß die summarische Stickstoffretention weder durch Zufuhr disproportionierter Aminosäurenlösungen mit Ausbildung erheblicher Aminosäurehomöostasestörungen (16, 17), noch präfinal statistisch signifikant eingeschränkt wird. Offensichtlich ist die Aktivität der Proteinsynthese bei Früh- und Neugeborenen so hoch eingestellt und metabolisch dominant, daß die Stickstoffbilanz-Methodik für vergleichende Ernährungsstudien in diesem Lebensabschnitt nur bedingt geeignet ist.

Auch in dieser Studie lassen sich zwischen der qualitativen und quantitativen Bedarfsdeckung einerseits und den Serumkonzentrationen andererseits für die überwiegende Mehrzahl freier Aminosäuren und deren Metaboliten direkte Korrelationen nachweisen. So können die statistisch signifikant veränderten Serumkonzentrationen von Alanin (Serie 1), Glycin (Serie 2), Glycin plus Serin (Serie 1), Valin (Serie 1 plus 2), Leucin (Serie 2), Lysin (Serie 2) und Tyrosin (Serie 1 plus 2) (Tab. 9, 10) entscheidend auf die konkordant gegenüber Muttermilchprotein (26) veränderten Zufuhrgrößen dieser Aminosäuren in den beiden Aminosäurenlösungen bezogen werden. Obgleich der Umfang dieser Aminosäurehomöostasestörungen gering ist – nur Einzelwerte von Alanin, Glycin, Serin und Tyrosin in Serie 1, Leucin, Lysin und Tyrosin in Serie 2 waren jeweils konkordant zur Änderung der Zufuhr außerhalb der physiologischen Streuung gelegen –, sollten u. E. aus metabolischen Gründen weitere gerichtete Korrekturen in der Zufuhr dieser Aminosäuren in Aminosäurenlösungen zur parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen angestrebt werden.

Bei der engen metabolischen Beziehung zwischen Glycin und Serin müssen die statistisch signifikant erhöhten Serin-Serumkonzentrationen in Serie 1 trotz einer in bezug auf Muttermilch (26) proportionierten Serinzufuhr (Tab. 2) auf die summarisch überproportional hohe Zufuhr von Glycin plus Serin bezogen werden. Um Homöostasestörungen zu vermei-

den, sollte die summarische Zufuhr von Glycin plus Serin 2,5 mmol/kg Körpergewicht und Tag nicht überschreiten.

Als Ursache der unter Infusion der Dicarbonsäure-freien Aminosäurenlösung (Serie 1) statistisch signifikant erniedrigten Serumkonzentrationen von Asparaginsäure und Asparagin – die Summe der Serumkonzentrationen von Asparaginsäure plus Asparagin beträgt in Serie 1 nur 5,67 statt 11,73  $\mu\text{mol/dl}$  unter physiologischer Ernährung (Tab. 9) – muß eine unzureichende endogene Synthese von Asparaginsäure und Asparagin angenommen werden. Eine exogene Deckung dieses Bedarfs an Asparaginsäure erscheint geboten. Die in Serie 2 gewählten Asparaginsäurezufuhren von 1140  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht und Tag führten parallel zu konstanten Serumkonzentrationen von Asparaginsäure und statistisch geringgradig erniedrigten Serumkonzentrationen von Asparagin und sind somit nicht nur nachweislich innerhalb des zugeordneten physiologischen Regelungsbereichs Frühgeborener gelegen – und damit gesichert atoxisch –, sondern decken ungefähr den Bedarf an dieser Aminosäure.

Bei trotz fehlender Zufuhr freier Dicarbonsäuren unveränderter Homöostase von Glutaminsäure und Glutamin in Serie 1 (Tab. 9) kann eine zwingende Notwendigkeit zur exogenen Zufuhr von L-Glutaminsäure im Rahmen totaler parenteraler Ernährung Frühgeborener auch aus dem Verhalten der Serumkonzentrationen von Glutaminsäure und Glutamin nicht abgeleitet werden. Bei homöostatischen Serumkonzentrationen von Glutaminsäure und nur geringgradig, statistisch nicht gesichert erhöhten, innerhalb der Standardabweichung des Normkollektivs gelegenen Serumkonzentrationen von Glutamin sind die in Serie 2 gewählten Glutaminsäurezufuhren von 2160  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht und Tag in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (16, 17, 34) innerhalb des physiologischen Regelungsbereichs, d. h. außerhalb toxischer Dosierbereiche, gelegen. Nach Untersuchungen an Menschen (Übers. bei 19, 22) muß mit solchen Glutaminsäure-Intoxikationen bei Glutaminsäurezufuhren über 20 bis 68  $\mu\text{mol L-Glutaminsäure/kg}$  Körpergewicht und Minute gerechnet werden, d. h. bei Zufuhren, die um mehr als eine Zehnerpotenz höher gelegen sind als die von uns gewählten Glutaminsäurezufuhren von 1,5  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht und Minute.

Obgleich die Prolinzufuhr in beiden Serien (Tab. 2) im Bereich der Zufuhrgrößen unter vergleichbaren oralen Ernährungen mit Muttermilch (26) gelegen waren, wurden in Serie 1 statistisch signifikant erhöhte Prolin-Serumkonzentrationen (Tab. 10) gemessen. Parallel überrascht bei einer gegenüber Serie 2 nur um 20 % erhöhten Alaninzufuhr das Ausmaß der in Serie 1 gemessenen und statistisch gesicherten Hyperalaninämie (Tab. 9). Gesichert bedingte die in Serie 1 fehlende Zufuhr freier Dicarbonsäuren keinen gesteigerten Umsatz von Prolin und/oder Alanin. Eine Einschränkung der endogenen Umsatzraten dieser beiden nicht essentiellen Aminosäuren muß hingegen diskutiert werden (15).

Die ausschließlich in Serie 1 bei allen Kindern registrierten konstant erheblich erhöhten Serumkonzentrationen von Methionin und parallel konstant erheblich erniedrigten Serumkonzentrationen von Taurin (Tab. 9) – ca. 50 % aller gemessenen Taurinwerte waren in Serie 1 unterhalb der physiologischen Streuung des Normkollektivs gelegen – können bei annähernd identischen Zufuhren in beiden Serien primär weder auf



die Zufuhr schwefelhaltiger Aminosäuren (Tab. 2) noch auf die Zufuhr der wasserlöslichen Vitamine bezogen werden. Eine Störung des „transsulfuration-pathway“ erscheint wahrscheinlich. Eine unzureichende endogene Bereitstellung von Taurin muß angenommen werden (11, 32).

Es ist vermutet worden (32), daß Taurin (11) auch ein essentieller Nahrungsfaktor von Früh- und Neugeborenen sein könnte. Winters (35) beobachtete bei Früh- und Neugeborenen unter totaler parenteraler Ernährung mit Taurin- und Dicarbonsäure-freien Aminosäurenlösungen erniedrigte Serumkonzentrationen von Taurin, welchen Befund wir unter total parenteraler Ernährung mit ebenfalls Taurin-freien, stets Dicarbonsäure-haltigen Aminosäurenlösungen weder in früheren Serien (16, 17, 34) noch in der jetzigen Serie 2 jemals beobachten konnten; unter den letzteren Bedingungen waren die Taurin-Serumkonzentrationen stets während der gesamten Periode total parenteraler Ernährung konstant im Normbereich gelegen. Ein mittelbarer Zusammenhang zwischen physiologischer Funktion des „transsulfuration-pathway“ und ausreichender exogener Zufuhr von Asparaginsäure und/oder Glutaminsäure muß diskutiert werden.

Die in Serie 1 sowohl gegenüber Serie 2 als auch gegenüber unserem Normkollektiv mit  $13,59 \pm 11,5 \mu\text{mol/dl}$  (Tabl. 9) statistisch signifikant konstant erheblich erhöhten Serumkonzentrationen von Arginin können bei der nur geringgradig differenten Argininzufuhr sicher nicht entscheidend auf die gewählten Arginin-Zufuhrgrößen: Serie 1 = 1210, Serie 2 = 1030  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht, bezogen werden. Eine Störung des Krebs-Henseleit-Zyklus muß ursächlich angenommen werden. Eine Minderung der Arginaseaktivität erscheint wahrscheinlich (23). Ein Zusammenhang mit der in dieser Serie fehlenden Zufuhr von Asparaginsäure und/oder Glutaminsäure muß diskutiert werden.

Die statistisch gesicherten, z. T. schweren extrazellulären Homöostasestörungen von Asparaginsäure, Asparagin, Prolin, Methionin, Taurin sowie Arginin, die unter sonst identischen total parenteralen Ernährungen ausschließlich bei Verwendung einer Asparaginsäure- und Glutaminsäure-freien L-Aminosäurenlösung beobachtet wurden und somit direkt bzw. indirekt auf die fehlende exogene Zufuhr von Asparaginsäure und/oder Glutaminsäure bezogen werden müssen, sollten – sofern diese Befunde durch weitere Untersuchungen abgesichert werden können – u. E. die Zufuhr von Asparaginsäure und/oder Glutaminsäure in solchen Relativ- und Absolutmengen in L-Aminosäurenlösungen zur totalen parenteralen Ernährung junger Kinder obligatorisch machen, die gesichert innerhalb des physiologischen Regelungsbereichs für diese L-Aminosäuren gelegen sind. Solche Zufuhren von L-Asparaginsäure und L-Glutaminsäure ermöglichen bei total parenteralen Ernährungen von Frühgeborenen und jungen Säuglingen zugleich eine Deckung des summarischen Bedarfs an nichtessentiellem Stickstoff unter Einhaltung einer annähernd physiologisch proportionierten Zufuhr auch aller nichtessentiellen Aminosäuren. Es darf angenommen werden, daß das therapeutische Risiko entsprechend zusammengesetzter Dicarbonsäure-haltiger L-Aminosäurenlösungen zumindest nicht höher ist als jenes sonst üblicher Dicarbonsäure-freier L-Aminosäuren mit sowohl gegenüber der Zufuhr der essentiellen Aminosäuren als auch gegenüber den jeweils zugeordneten endo-

genen Umsatzraten disproportioniert hohen Einwaagen von Alanin, Prolin, Serin und/oder Glycin, welche bereits bei ernährungstherapeutisch erforderlichen Einflußraten solcher L-Aminosäurelösungen nachweislich zu statistisch signifikant erhöhten (Serie 1) Serumkonzentrationen dieser Aminosäuren führen, deren toxikologische und metabolische Wirkungen bei Früh- und Neugeborenen noch völlig unerforscht sind.

### *Zusammenfassung*

Im Rahmen klinisch erforderlicher totaler parenteraler Ernährung Frühgeborener wurden mittels Stickstoffbilanzstudien und Bestimmung der freien Aminosäuren im Serum in einer vergleichenden randomisierten Studie die metabolischen Wirkungen fehlender bzw. paralleler Zufuhren von 1,140 µmol L-Asparaginsäure plus 2,160 µmol L-Glutaminsäure/kg Körpergewicht und Tag in kompletten Aminosäurelösungen mit vergleichbarer E/T-Ratio bei identischen bedarfsdeckenden Zufuhren aller übrigen Bau- und Betriebsstoffe überprüft.

1. Das Stickstoffbilanzniveau wurde durch die fehlende bzw. parallele Zufuhr von Dicarbonsäuren nicht beeinflusst.
2. Summarische Zufuhren von mehr als 2,5 mmol Glycin plus Serin/kg Körpergewicht und Tag bedingen statistisch signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von Glycin und/oder Serin.
3. Fehlende Zufuhren von L-Asparaginsäure und L-Glutaminsäure verursachen parallel statistisch signifikant erniedrigte Serumkonzentrationen von Asparaginsäure und Asparagin sowie homöostatische Serumkonzentrationen von Glutaminsäure und Glutamin. Ausschließlich unter der Dicarbonsäure-freien Infusionsernährung wurden trotz nur 15–20 % höherer Zufuhr von Prolin, Alanin und Arginin, ansonsten identischer Zufuhr aller Bau- und Betriebsstoffe statistisch signifikant sehr deutlich erhöhte Serumkonzentrationen von Prolin, Alanin, Arginin und Methionin sowie statistisch signifikant sehr deutlich erniedrigte Serumkonzentrationen von Taurin gemessen. Unter der Dicarbonsäure-haltigen Infusionsernährung waren die Serumkonzentrationen dieser Aminosäuren ebenso wie von Asparaginsäure und Glutaminsäure ausschließlich im Normbereich gelegen.
4. Eine direkte bzw. indirekte Einwirkung der exogenen Zufuhr von Asparaginsäure und/oder Glutaminsäure auf die Homöostase von Asparaginsäure und Asparagin, den endogenen Umsatz von Prolin und Alanin sowie den physiologischen Ablauf des Krebs-Henseleit-Zyklus und des „transsulfuration-pathway“ muß diskutiert werden.
5. Da die in Serie 2 gewählten Zufuhren von L-Asparaginsäure plus L-Glutaminsäure bei kontinuierlicher Zufuhr über jeweils 24 Stunden nachweislich keine Aminosäurehomöostase-Störung bedingten, sind diese Zufuhren unter den gegebenen Ernährungsbedingungen gesichert innerhalb des jeweils zugeordneten physiologischen Regelungsbereiches gelegen und damit atoxisch.

### *Summary*

Within the scope of clinically indicated total parenteral nutrition of premature infants, a comparative randomized study was performed to examine – by means of nitrogen-balance studies and determination of the free amino acids in the serum – the metabolic effects of absent or parallel intake of 1.140 µmol L-aspartic acid plus 2.160 µmol L-glutamic acid per kg body weight per day in complete L-amino acid solutions with a comparative E/T-ratio and with identical intake of all other nutrients adapted to the requirement.

1. The nitrogen balance level was not affected by the absent or parallel intake of the dicarbonic acids.

2. Intravenous intakes of glycine plus L-serine, which are higher than 2.5 mmol per kg body weight and day, caused statistically significant increased serum concentrations of glycine and L-serine. Such intakes are obviously above the physiologic regulation range.
3. The absent intake of L-aspartic acid and L-glutamic acid resulted in parallel, statistically significant reduced serum concentrations of aspartic acid and asparagine as well as in homeostatic serum concentrations of glutamic acid and glutamine. Despite the only 15–20 % higher intake of proline, alanine and arginine under the infusion regimen lacking dicarbonic acids, there was a parallel, statistically significant marked increase in the serum concentrations of proline, alanine, arginine and methionine as well as a statistically significant marked decrease in those of taurine. Under the infusion regimen containing dicarbonic acids exclusively, constant homeostatic serum concentrations of these amino acids as well as of aspartic acid and glutamic acid were measured.
4. A direct or indirect effect of the exogenous supply of L-aspartic acid and/or L-glutamic acid on the homeostasis of aspartic acid and asparagine, on the endogenous turnover of L-alanine and L-proline as well as on the physiologic course of the Krebs-Henseleit cycle and of the "transsulfuration pathway" must be discussed.
5. Since the supply rates of L-aspartic acid plus L-glutamic acid chosen in series 2 (when continuously administered during 24-hour periods) apparently do not cause any disturbance in amino-acid homeostasis, it is established that under the nutritional conditions given this intake lies within the respective physiologic regulation range and therefore is atoxic.

**Schlüsselwörter:** totale parenterale Ernährung, Frühgeborene, Dicarbonsäuren, Transsulfuration-pathway, Krebs-Henseleit-Zyklus

#### Literatur

1. Allison, J. B.: The nutritive value of dietary proteins. In: H. N. Munro, J. B. Allison: Mammalian protein metabolism, Vol. II, Academic Press (New York 1964).
2. Armstrong, M. D., K. N. Yates: Free amino acids in milk. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **113**, 680 (1963).
3. Berg, C. P.: Utilisation of D-amino acids. In: Albanese, A. A.: Protein and amino acid nutrition. Academic Press (New York 1959).
4. Bürger, U., H. Wolf: Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. *Europ. J. Pediat.* **12**, 1 (1976).
5. Czok, G., K. Lang: *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **227**, 214 (1955).
6. Dolif, D., P. Jürgens: Untersuchungen über den Stickstoffhaushalt bei parenteraler Ernährung. *Z. Ernährungswiss. Suppl.* **10**, 24 (1971).
7. Fischer, J. E., J. M. Funovics, A. Aguirre, J. H. James, J. M. Keane, R. L. C. Wesdorp, N. Yoshimura, T. Westman: The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery* **78**, 276 (1975).
8. Greenstein, J. P., M. Winitz: Amino acids in nutrition. In: Greenstein, J. P., M. Winitz: Chemistry of the amino acids. Vol. I, J. Wiley (New York 1961).
9. Gullino, P., M. Winitz, S. M. Birnbaum, J. Cornfield, M. C. Otey, J. P. Greenstein: Studies on the metabolism of amino acids and related compounds in vivo. I. Toxicity of essential amino acids, individual and in mixtures, and the protective effect of L-arginine. *Arch. Biochem. Biophys.* **64**, 319 (1956).
10. Hamilton, P. B., D. D. van Slyke: The gasometric determination of free amino acids in blood filtrates by the ninhydrin-carbondioxide method. *J. biol. Chem.* **150**, 231 (1943).

11. Hayes, K. C.: A review on the biological function of taurine. *Nutrition Rev.* **34**, 161 (1976).
12. Heird, W. C., J. F. Nicholson, J. M. Priscoll, J. N. Schullinger, R. W. Winters: Hyperammonemia resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic L-amino acids: A preliminary report. *J. Pediat.* **81**, 162 (1972).
13. Holt, L. E., P. György, E. L. Pratt, S. E. Snyderman, W. M. Wallace: Protein and amino acid requirements in early life. University Press (New York 1960).
14. Johnson, J. D., W. C. Albritton, P. Sunshine: Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. *J. Pediat.* **81**, 15 (1972).
15. Jürgens, P., D. Dolif, G. Fondalinski: Vergleichende Ernährungsstudien mit vier L-Aminosäurelösungen bei 25 stoffwechselgesunden Erwachsenen unter den Bedingungen der totalen parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* **5**, 3 (1978).
16. Jürgens, P., D. Dolif, C. Panteliadis, C. Hofert: Kontrollierte parenterale Ernährung von Frühgeborenen. *Z. Ernährungswiss., Suppl.* **15**, 69 (1963).
17. Jürgens, P., D. Dolif, C. Panteliadis, C. Hofert: Parenteral nutrition and utilisation of amino acids. In: Bode, H. H., J. B. Warshaw (Ed.): Parenteral nutrition in infancy and childhood. Plenum Press (New York 1974).
18. Jürgens, P., C. Panteliadis, G. Fondalinski: Einfluß intrauteriner Reifung, post-natalen Lebensalters, Körpergewicht und Geschlecht auf die Serumkonzentrationen freier Aminosäuren gesunder Kinder. *Z. Zt. im Druck*.
19. Klingmüller, V.: Biochemie, Physiologie und Klinik der Glutaminsäure. Editio Cantor (Aulendorf/Württ. 1955).
20. Longenecker, J. B., N. L. Hause: Relationship between plasma amino acids and composition of the ingested protein. *Arch. Biochem.* **84**, 46 (1959).
21. Longenecker, J. B., N. L. Hause: Relationship between plasma amino acids and composition of the ingested protein. II. A shortened procedure to determine plasma amino acid ratios. *Amer. J. clin. Nutr.* **9**, 356 (1961).
22. Meister, A.: Metabolism of glutamine. *Physiol. Rev.* **36**, 103 (1956).
23. Neuberger, A., F. F. Richards: Protein biosynthesis in mammalian tissues. In: Mammalian protein metabolism. Ed. H. N. Munro, J. B. Allison, Vol. I. Academic Press (New York 1964).
24. Olney, J. W., O. L. Ho, V. Rhee: Brain-damaging potential of protein hydrolysates. *New Engl. J. Med.* **289**, 391 (1973).
25. Pohlandt, F.: Cystin: A semi-essential amino acid in the newborn infant. *Acta paediat. scand.* **63**, 801 (1974).
26. Rassin, D. K., G. E. Gaull, K. Heinonen, N. C. R. Raiha: Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: II. Effect on selected aliphatic amino acids in plasma and urine. *Pediatrics* **59**, 407 (1977).
27. Rose, W. C.: The amino acid requirements of adult man. *Nutr. Abstr. Rev.* **27**, 631 (1957).
28. Snyderman, S. E., L. E. Holt, J. Dancis, E. Roitman, A. Boyer, M. E. Balis: "Unessential" nitrogen: a limiting factor for human growth. *J. Nutrition* **78**, 57 (1962).
29. Snyderman, S. E., P. H. Prose, L. E. Holt: Histidine, essential amino acid for infant. *Amer. J. Dis. Child.* **98**, 459 (1959).
30. Stegink, L. D., J. A. Shepherd, M. C. Brummel, L. M. Murray: Toxicity of protein hydrolysate solutions: correlation of glutamate dose and neuronal necrosis to plasma amino acid levels in young mice. *Toxicology* **2**, 285 (1974).
31. Sturman, J. A., G. Gaull, N. C. R. Raiha: Absence of cystationase in human fetal liver: is cystine essential? *Science* **169**, 74 (1970).
32. Sturman, J. A., D. K. Rassin, G. E. Gaull: Taurine in development: is it essential in the neonate? *Pediatric Res.* **10**, 415 (1976).
33. Watts, J. H., L. Bradley, A. N. Mann: Total N, urea and ammonia excretions of

human male subjects fed several nonessential amino acids singly as the chief source of non-specific N. *Metabolism* **14**, 504 (1965).

34. Wille, L., P. Jürgens, P. Lutz, C. Panteliadis: Untersuchungen über eine verbesserte L-Aminosäurenlösung zur Infusionstherapie in der Pädiatrie. *Mschr. Kinderheilk.* **125**, 540 (1977).
35. Winters, R. W. (1976): Persönliche Mitteilung. Congress of the European Society of Pediatric Research (Rotterdam 1976).

Für die Verfasser:

Dr. med. P. Jürgens, I. Medizinische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses  
St. Georg, Lohmühlenstraße 5, 2000 Hamburg 1