

Verwertbarkeit verschiedener Cysteinderivate bei langfristiger parenteraler Ernährung*)**)

S. Böhler und M. Neuhäuser-Berthold

Physiologisch-Chemisches Institut, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, FRG

Zusammenfassung: Die Stickstoffbilanz wachsender Ratten diente als Kriterium zur Beurteilung der biologischen Effizienz möglicher Cysteinvorstufen für die parenterale Ernährung. N,N-Bis-Acetylcystin und Bis-Acetylglycyl-cystin sind nicht als Substrate geeignet. Als gut verwertbare Cysteinquellen erwiesen sich N-Acetylcystein, Glutathion-Disulfid und L-Thiazolidincarbonsäure-(4).

Summary: Utilization of cysteine derivatives for parenteral nutrition was established by means of nitrogen balance of growing rats. N,N-bis-acetylcystine and bis-acetyl-glycyl-cystine were not utilized as substrates. N-acetylcysteine, glutathione disulfide, and L-thiazolidine-(4)-carboxylic acid gave evidence as suitable cysteine sources for parenteral nutrition.

Schlüsselwörter: Cysteinderivate; parenterale Ernährung

Key words: cysteine derivatives; parenteral nutrition

Einleitung

Die schwefelhaltige proteinogene Aminosäure L-Cystein (CYS) zählt in der Humanernährung zu den nichtessentiellen Aminosäuren. In der gesunden Leber findet eine als Transsulfurierung bezeichnete Cysteinsynthese aus Methionin statt (4, 18, 19). Dieser Syntheseweg ist bei der Homocystinurie und der cystathioninurie gestört, und Cystein wird essentiell (6, 9). Frühgeborene und Säuglinge verfügen noch nicht über die vollständige Enzymausstattung für die Cysteinsynthese aus Methionin, so daß ihnen CYS mit der Nahrung zugeführt werden muß (5, 14, 17, 20). In der parenteralen Ernährung wird CYS als semiessentiell diskutiert, weil die Erstpassage von Methionin aus dem Dünndarm über die Vena portae zur Leber fehlt und die CYS-Synthese nicht in ausreichendem Umfang stattfinden kann (18). Dafür spricht das Absinken des Cystinspiegels im Plasma parenteral ernährter Patienten (3, 7, 8, 15). CYS kann beim Erwachsenen den minimalen Methioninbedarf bis zu 89 % verringern,

*) Herrn Prof. Dr. med. Karl Heinz Bässler zum 65. Geburtstag gewidmet.

**) Die Arbeit enthält Teile der Dissertation von M. Schneider.

Tab. 1. Einteilung der Versuchsgruppen.

Gruppe	CYS-Derivat	Anzahl der Tiere	Referenz
1	N-Acetylcystein	4	(11)
2	N,N-Bis-Acetylcystin	6	(2)
3	Bis-Acetylglycyl-cystin	8	(16)
4	Glutathion-Disulfid	6	(12)
5	L-Thiazolidincarbonsäure-(4)	6	(1)
6	Glycin	18	(2, 11, 16)
7	Methionin	6	(11)

offenbar weil die Umwandlung in CYS dann überflüssig wird und Methionin voll für seine anderen Stoffwechselfunktionen zur Verfügung steht (13). Die zentrale Stoffwechselbedeutung des Cysteins als Proteinbaustein sowie als struktureller und funktioneller Bestandteil von Peptidhormonen und Enzymen macht seine Zufuhr im Rahmen einer optimalen parenteralen Ernährung wünschenswert. Wegen seiner oxidationsempfindlichen freien Sulfhydrylgruppe ist Cystein jedoch nicht für Infusionszwecke geeignet. Sein Disulfid Cystin ist nahezu wasserunlöslich und kann ebenfalls nicht infundiert werden. Das einzige derzeit in Aminosäuren-Infusionslösungen gebräuchliche Cysteinderivat, N-Acetylcystein (Ac-CYS), zeigt beim Sterilisieren nicht die gewünschte Stabilität und sollte durch ein geeignetes Derivat ersetzt werden. Die vorliegende Arbeit faßt die Ergebnisse der bisher am Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Mainz an Ratten durchgeföhrten Untersuchungen über die biologische Effizienz möglicher Cysteinvorstufen für die parenterale Ernährung zusammen (1, 2, 11, 12, 16).

Methoden

Junge männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von $177,5 \pm 4,0$ g wurden nach der standardisierten Methode von Neuhäuser et al. (10) 15 Tage ausschließlich parenteral ernährt. Die Infusionslösungen stellten ein komplettes Nährstoffgemisch aus essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren, Fett, Elektrolyten, Vitaminen und Glucose dar. Sie wurden täglich frisch aus ihren Einzelkomponenten zusammengestellt und in sterile, lichtgeschützte Flaschen gefüllt. Die tägliche Stickstoffzufuhr betrug 1 g N pro kg Körpergewicht (10). Als Basislösung für die Infusion diente ein Aminosäurengemisch, dessen Methioningehalt auf ein Drittel der für die Ratte optimalen Menge reduziert war (Pfrimmer + Co., Erlangen). Anstelle der fehlenden zwei Drittel enthielten die Lösungen der einzelnen Versuchsgruppen die jeweilige Cysteinquelle. Eine Kontrollgruppe bekam einen entsprechenden Anteil Glycin, die zweite Kontrollgruppe den vollen Methioningehalt. Es wurden folgende Cysteinderivate getestet: N-Acetylcystein (Ac-CYS), N,N-Bis-Acetylcystin (Ac-CYS)2, N,N-Bis-Acetylglycyl-cystin (Ac-GLY-CYS)2, Glutathion-Disulfid (GSSG), L-Thiazolidincarbonsäure-(4) (TAC) sowie in den Kontrollgruppen Glycin (GLY) und Methionin (MET). Tabelle 1 zeigt die Gruppeneinteilung der Tiere.

Die Stickstoffausscheidung der Tiere im 24-Stunden-Urin wurde mit Hilfe eines Stickstoffanalysators (Antek Instruments, Düsseldorf) nach der Pyro-Chemilumineszenz-Methode bestimmt (21).

Tab. 2. Kumulative Stickstoffbilanzen der einzelnen Gruppen.

Gruppe	CYS-Derivat	kumulative N-Bilanz	Anzahl d. Tiere	Referenz
1	N-Acetylcystein	1,60 ± 0,09	4	(11)
2	N,N-Bis-Acetylcystin	1,28 ± 0,08	6	(2)
3	Bis-Acetylglycyl-cystin	1,22 ± 0,11	8	(16)
4	Glutathion-Disulfid	1,59 ± 0,07	6	(12)
5	L-Thiazolidincarbonsäure-(4)	1,88 ± 0,10	6	(1)
6	Glycin	1,12 ± 0,11	18	(2, 11, 16)
7	Methionin	1,84 ± 0,13	6	(11)

Als empfindlicher Parameter für die Qualitätsbeurteilung der einzelnen Aminosäurenlösungen diente die kumulative Stickstoffbilanz der Tiere. Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte nach Student's t-Test.

Ergebnisse und Diskussion

Die kumulativen Stickstoffbilanzen der Tiere sind in Tabelle II zusammengefaßt. Der statistische Vergleich der Versuchsgruppen mit der MET-Kontrollgruppe ergab signifikante Unterschiede bei GLY, (Ac-CYS)2 und (Ac-GLY-CYS)2 ($p < 0,001$, $p < 0,0025$ und $p < 0,001$), der Vergleich mit der GLY-Kontrollgruppe dagegen bei Ac-CYS, GSSG und TAC ($p < 0,001$, $p < 0,001$ und $p < 0,0005$).

Die N-Bilanzen der Tiere zeigen, daß Cystein aus Ac-CYS, GSSG und TAC gut verfügbar ist. Diese Cysteinderivate sind dazu geeignet, das Methionindefizit der Infusionslösungen auszugleichen. GSSG und TAC könnten als Ersatz für Ac-CYS in Aminosäuren-Infusionslösungen eingesetzt werden, wobei allerdings GSSG wegen seines hohen Marktpreises weniger von praktischer Bedeutung sein dürfte. Aus (Ac-CYS)2 und dem homologen Peptid (Ac-GLY-CYS)2 wird kaum Cystein freigesetzt, so daß diese Derivate nicht als Cysteinquelle für die parenterale Ernährung geeignet sind.

Literatur

1. Böhler S (1988) L-Thiazolidincarbonsäure-(4) als Cysteinquelle in der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 15:52-57
2. Böhler S, Neuhäuser-Berthold M, Wagner K, Virmani K, Bässler KH (1988) Cystein in der parenteralen Ernährung: Vergleichende Studien über N-Acetylcystein und N,N-Diacetylcystin am Modell der Ratte. Infusionstherapie 15:89-92
3. Chawla RK, Lewis FW, Kutner MH, Bate DM, Roy RGB, Rudman D (1984) Plasma cysteine, cystine, and glutathione in cirrhosis. Gastroenterology 87:770-776
4. Cooper AJL (1983) Biochemistry of sulfur-containing amino acids. Ann Rev Biochem 52:187-222
5. Gaull GE, Struman JA, Räihä CR (1972) Development of mammalian sulfur metabolism: Absence of cystathionase in human fetal tissue. Pediatr Res 6:538-547

6. Gaull GE, Struman JA, Schaffner F (1974) Homocystinurie due to cystathionine synthase deficiency: Enzymatic and ultrastructural studies. *J Pediatr* 84:381–390
7. Grünert A (1980) Untersuchungen zum Aminosäurenstoffwechsel in der post-operativen Phase. In: Heberer, Schultis, Günther (Hrsg) Postaggressionsstoffwechsel II. Schattauer Verlag Stuttgart, S 133–144
8. Hutchinson ML, Clemans GW, Detter J (1984) Abnormal plasma amino acid profiles in patients undergoing bone marrow transplant. *Clin Nutr* 3:133–139
9. Lester L, Spaeth GL, Madd HS (1965) Homocystinurie due to cystathionine synthase deficiency. *Ann Intern Med* 63:1117–1142
10. Neuhäuser M, Göttmann U, Bässler KH (1984) Experimentelles Modell für Langzeitversuche zur parenteralen Ernährung an der wachsenden Ratte. *Infusionstherapie* 11:175–180
11. Neuhäuser M, Grötz K, Wandira JA, Bässler KH (1986) Utilization of methionine and N-acetylcysteine during long-term parenteral nutrition in the growing rat. *Metabolism* 35:869–873
12. Neuhäuser M, Kuhfus A, Böhler S, Bässler KH (1986) Utilization of glutathione disulfide (GSSG) as cysteine source during long-term parenteral nutrition in the growing rat. (Abstract) European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Paris
13. Rose WC, Wixom RL (1955) The amino acid requirement of man. XIII. The sparing effect of cystine on the methionine requirement. *J Biol Chem* 216:763–773
14. Rubaltelli FF, Stramentinoli G, Chiozza ML, Saia OS, Cantarutti F (1978) Postnatal changes in blood S-adenosyl methionine concentration. Some observations in hyaline membrane disease. *Biol Neonate* 33:278–282
15. Rudman D, Williams PJ (1985) Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition. *Nutr Rev* 43:1–13
16. Schneider M (1988) Dissertation am Fachbereich Humanmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (noch nicht publiziert)
17. Stegingk LD, Baker GT (1971) Infusion of protein hydrolysates in the newborn infant. Plasma amino acid concentration. *J Pediatr* 78:595–600
18. Stegingk LD, Den Besten L (1972) Synthesis of cysteine from methionine in normal adult subjects: Effect of route of alimentation. *Science* 178:514–516
19. Stipanuk MH (1986) Metabolism of sulfur-containing amino acids. *Ann Rev Nutr* 6:179–209
20. Struman JA, Gaull GE, Räihä NCR (1970) Absence of cystathionase in human fetal liver. Is cystine essential? *Science* 169:74–74
21. Ward MWN, Owens CWI, Rennie MJ (1980) Nitrogen estimation in biological samples by use of chemiluminescence. *Clin Chem* 26:1336–1339

Eingegangen 17. Januar 1989

Für die Verfasser:

S. Böhler, Physiologisch-Chemisches Institut, Johannes-Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz