

## **Grundlagen der klinischen Ernährungstherapie und die Anwendung von Aminosäurenlösungen\*)**

**A. Grünert**

Universitätsklinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität Ulm  
(Leiter: Prof. Dr. F. W. Ahnefeld, Prof. Dr. Dr. A. Grünert)

**Zusammenfassung:** Der hohe Stellenwert der klinischen Ernährungstherapie ist in der heutigen polypragmatischen Therapie schwerkranker und zum Teil sehr alter Patienten mit eingeschränkter Kompensationsfähigkeit unbestritten. Das Einsatzfeld der klinischen Ernährungstherapie hat dadurch eine starke Differenzierung und einen hohen Komplizitätsgrad erreicht. Diese Wechselbeziehung des pathologischen Ablaufs im Stoffwechsel nach äußeren und inneren Belastungen und den einzelnen Substraten betrifft im hohen Maße die Anwendung von Aminosäuren. Durch die enorme Zunahme der analytischen Leistungsfähigkeit ist das Erkenntnismaterial im Bereich der Aminosäurenversorgung zwar stark angewachsen, aber die Interpretation des komplexen Zusammenhangs der Aminosäuren keineswegs in gleicher Weise verbessert worden.

In der vorliegenden Arbeit wird auf dem grobskizzierten Hintergrund physiologischer und pathologischer Stoffwechselzusammenhänge der Einsatz von Aminosäuren dergestalt abgehandelt, daß über eine plausible Interpretation der komplexen analytischen Daten die Indikation, Kontraindikation und Überwachung der Aminosäurenapplikation verständlich wird. Vor allem die Bedeutung der Regulation durch die Leber, der Zusammenhang mit der Harnstoffproduktionsrate sowie die differente Bedeutung der mikromolaren und relativen Aminosäurenmuster im Plasma werden so abgehandelt, daß sie für die Interpretation auch schwerkranker Zustände herangezogen werden können.

**Summary:** The high value of clinical nutrition as an important component in polypragmatic therapy of severely ill patients with increasing age and restricted compensatory capacity is today unquestioned.

The areas of interest and applications have reached a high degree of complexity by many differentiations. The metabolic interrelations under pathological conditions influence especially the application of amino acids. By the enormously increased standards of analytical procedures and instruments huge amounts of data have been gathered but methods and tools for interpreting the complex analytical results have not been developed to the same degree. Considering physiological, pathological biochemical, and biophysical alterations, this review discusses application of amino acids, evaluation and interpretation procedures, as well as indications, contraindications, and effective monitoring. The important regulatory function of the liver in connection with the urea production rate, and the physiological pattern and concentrations of amino acids in plasma are both discussed in detail. Also discussed is the therapeutic advantage of determining total concentration and

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

relative composition of the amino acid pool in plasma, especially in severely ill patients.

**Schlüsselwörter:** Klinische Ernährungstherapie; Aminosäurenlösungen, Aminogramme

**Key words:** Clinical nutrition; amino acids, analytical interpretation

## 1 Einleitung

Beim Einsatz von Aminosäuren und Peptiden ist es wichtig, das metabolische Umfeld zu definieren. Es ist ein großer Unterschied, ob man Aminosäuren zuführt zum Zwecke der Ernährung gesunder Menschen oder in Zuständen, bei denen der Stoffwechsel nur bestimmte biochemische Reaktionen zuläßt. Ob eine Aminosäure gut vertragen wird oder ihr vielleicht sogar negative Wirkungen angelastet werden, ist sorgfältig zu analysieren, denn das Problem der Nebenwirkungen wird in der klinischen Forschung in der Tat häufig mißverstanden. Nebenwirkungen entpuppen sich nach genauer Analyse als Folgen falscher Dosierungen oder von Kontraindikationen. Diese Fehlinterpretationen findet man gerade in der klinischen Ernährungstherapie bei allen Substraten.

Ein wichtiges Beispiel: Wenn man beim Erwachsenen am Tag mehr als 500 g Kohlenhydrate infundiert, entwickelt sich eine Fettleber. Diese Erscheinung wurde lange Zeit als eine naturgegebene Nebenwirkung und Folge der parenteralen Ernährung angesehen. Erst allmählich verdichtete sich das Datenmaterial für die Erkenntnis, daß hier nicht eine Nebenwirkung vorliegt, sondern eine Überdosierung. Diesem Problem begegnet man im Aminosäuren- und Peptidbereich ebenfalls.

Im ersten Teil des Referats wird daher ein wenn auch grobes Bild von der biochemischen Situation der Patienten gezeichnet, welche häufig vorliegt, wenn Aminosäuren im Rahmen der Ernährungstherapie zugeführt werden. Im zweiten Teil wird gezeigt, aufgrund welcher Kenngrößen und Verfahren Aminosäurenanalysen interpretiert werden. Man muß in der Klinik Richtlinien festlegen, um zu entscheiden, wann Aminosäuren indiziert sind, wie sie sich auswirken und anhand welcher Kenngrößen erkannt werden kann, ob die Therapie fortgesetzt werden darf oder nicht. Im letzten Teil werden einige Anwendungsbeispiele dargestellt und erläutert.

Aminosäuren werden einerseits als Komponente des gesamten Ernährungskonzeptes bei an sich stoffwechselgesunden Leuten eingesetzt, die beispielsweise einen Autounfall erlitten haben, oder bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Andererseits gibt es aber auch spezifische Einsatzbereiche, wie zum Beispiel beim Kurzdarmsyndrom oder bei Enteritiden.

## 2 Physiologische Grundlagen

Die Begründung der Ernährungstherapie liegt in der Permanenz des Stoffwechsels. Diese Tatsache wird bisweilen übersehen. Es herrscht

nicht selten die Meinung vor, daß der Stoffwechsel Pausen einlege. Dem ist aber nicht so. Es findet ein permanenter Energieumsatz statt, der einen permanenten Substrateinsatz erfordert. Wenn man keine Substrate für die Energiebereitstellung zuführt, muß man die Konsequenz akzeptieren, daß der Körper von seiner eigenen Substanz lebt, also an Masse abnimmt. Das ist ein Naturgesetz. Dahinter steckt die Summe unzähliger Stoffwechselvorgänge mit der Quintessenz, daß Substrate unter Einsatz von Sauerstoff letzten Endes für die ATP-Synthese oxidiert werden. Über die energetischen Aspekte herrscht im Detail oft große Unsicherheit. Substrate werden zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert. Dabei wird zwar ATP als chemischer Energiespeicher gebildet, die Höhe des als Wärme verlorengehenden Energieanteils ist aber unbekannt und variabel.

Man kann den Stoffwechsel zwar so steuern, daß der gesamte Energieinhalt als Wärme freigesetzt wird. Der Patient hat dann zwar einen hohen Substratumsatz und einen hohen Sauerstoffverbrauch, was aber seine Energieversorgung nicht abdeckt. Er ist energetisch unversorgt. Dies muß erwähnt werden, weil die Prozesse der Energiebereitstellung mit dem Stoffwechsel der Aminosäuren eng verknüpft sind.

Bei diesen Vorgängen wirkt ein Grundprinzip: Wenn der Stoffwechsel nicht mit Substraten energetisch versorgt ist, werden alle Substanzen mit Priorität zur Energiebereitstellung herangezogen. Der Mensch kann hierbei unter Einsatz seiner eigenen Körpersubstanzen sogar verhungern. In den Zellen werden alle Substrate oxidiert, ohne Rücksicht darauf, welche Funktionen sie sonst haben. Werden die Energiebereitstellung und Proteinsynthese nicht ausgewogen substituiert, können große Mengen teurer Substrate durch Oxidation fehlverwertet werden, so auch Aminosäuren. Das an zahlreichen Zentren noch praktizierte Verfahren, ausschließlich isotone Aminosäurenlösungen zur parenteralen Ernährung einzusetzen, ist daher äußerst fragwürdig, da die Substrate unter diesen Bedingungen meist quantitativ über die Glukoneogenese in die Oxidationsprozesse einmünden.

Zusätzlich wird der Körper dabei noch belastet mit der Produktion größerer Mengen Harnstoff: Die Energiebereitstellung hat absolute Priorität. Es ist eine Illusion, zu glauben, daß nur durch die Infusion von Aminosäuren bereits die Proteinsynthese gesteigert werden könnte. Der Stoffwechsel dient mit Priorität der Energieversorgung.

Eine weitere Schwierigkeit in der Auswahl und Bemessung der Substrate liegt in der großen Variationsbreite der Spezies *Homo sapiens*. Man muß sich deshalb auch vor allzu starren Regimen und Patentrezepten hüten. Das Spektrum reicht eben von halbverhungerten kleinen Kindern oder kachektischen Erwachsenen mit Anorexia nervosa bis zu vielen 100 kg schweren Kolossen.

Ein Grundprinzip der Medizin, das Fließgleichgewicht (steady state), wird bestimmt durch Zufuhr und Abfluß. Führt man dem Körper mehr Substrat zu, als er oxidiert oder in Synthesen umsetzt, wird der Überschuß keineswegs ausgeschieden, sondern als Fett gespeichert. Nur wenn man weniger Substrate zuführt als verbraucht werden, nimmt die Körpermasse ab. Fehlernährung führt zu Fettansatz. Nur durch die Betrachtung des gesamten Umfeldes wird deutlich, wie kompliziert die Zusammenhänge sind. Aminosäurenbedarfzahlen können deshalb individuell nicht

stimmen. Es sind Orientierungszahlen, die manchmal noch nicht einmal Orientierungscharakter besitzen.

Das Grundprinzip, daß die körpereigene Masse abnimmt, wenn man die oxidierten Substrate nicht substituiert, gilt für alle Substanzklassen im Körper, sowohl für die energiebereitstellenden Kohlenhydrate und Fette wie auch für die Aminosäuren, Peptide und Proteine. Die Stickstoffverluste bei an sich gesunden fettleibigen Personen, die keine Substrate bekommen, sind anfangs beachtlich und gehen in Größenordnungen von 13–15 g/Tag. Das Besondere an den Aminosäuren ist aber dabei, daß diese Substratkasse im Körper nicht bevorraten wird. Es ist ein Irrtum, zu glauben, daß ein Schwergewichtler mit dicken Muskelpaketen, vielleicht wegen eines Traumas stoffwechselgesund in die Klinik aufgenommen und mit der besten Ernährung und den besten Aminosäuren der Welt versorgt, bei Immobilisierung etwa seine Muskulatur behielte. Nach vier Wochen Inaktivität ist er nur noch fett. Ein Protein wird im Körper nur synthetisiert, wenn ein Bedarf dafür vorhanden ist. In anderen Worten: Ein abgemagerter kachektischer Karzinompatient, der einen Infekt erleidet, wird noch lange Gammaglobuline synthetisieren, ob man ihm Aminosäuren zuführt oder nicht, und der gesunde Sportler mit dicken Muskelpaketen und der Zufuhr der optimalen Aminosäurengemische wird deshalb keineswegs mehr Gammaglobuline machen, wenn er keinen Infekt erleidet. Proteine werden nur synthetisiert, wenn ein Bedarf dafür vorhanden ist.

### 3 Voraussetzungen für die klinische Ernährungstherapie

Mit den Voraussetzungen zur Ernährungstherapie werden häufig auch die Indikationskriterien nicht beachtet. Man kann einen suffizienten Stoffwechsel und eine adäquate Proteinsynthese nur erwarten, wenn die Voraussetzungen bei dem Patienten erfüllt sind und die vitalen Funktionen suffizient ablaufen. Die Atmung muß suffizient sein, denn der Körper braucht zur Substratoxidation und Energiebereitstellung Sauerstoff. Bei Sauerstoffmangel ist auch das beste Ernährungskonzept nutzlos. Beim Vorliegen einer Blutung ist die Zirkulation und damit die Transportfunktion aufgrund der Hämorrhagie nicht intakt. Dadurch können auch die besten Substrate nicht dahin gelangen, wo sie benötigt werden, nämlich in die Zelle. Eine Voraussetzung für die Ernährung des Patienten im Schock ist die Schockbehandlung zum Beispiel durch Korrektur des Wasser- und Elektrolytstatus. Der Organismus betreibt Biochemie, die aber nur dann abläuft, wenn die enzymgesteuerten Reaktionen ein richtiges Reaktionsmilieu vorfinden. Wenn der Wasser- und Elektrolytstatus nicht den Enzymbedingungen entspricht, können die Reaktionen nicht ablaufen. Beispielsweise können die meisten biochemischen Reaktionen nicht ablaufen, wenn der pH-Wert stark abfällt oder wenn das Reaktionsmilieu keinen Sauerstoff zur Verfügung hat. In diesem Falle nützen auch die besten Ernährungsregimes und die besten Aminosäuren nichts.

Es muß ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen abbauenden und aufbauenden Prozessen herrschen. Nur dann kann man von einem Steady state sprechen. Dieser dynamische Zustand wird oft unberechtigterweise als etwas a priori besonders Gutes angesehen. Das muß nicht unbedingt

der Fall sein. Steady state heißt nur, daß über eine bestimmte Zeit gesehen ein konstanter Zustand beibehalten wird. Er kann sich dabei auf einem sehr niedrigen Level befinden. Ein hungernder, kachektischer Mensch hat auch für einen gewissen Zeitraum einen stabilen Steady state.

Unter physiologischen Bedingungen wird im Hungerzustand der Energieumsatz bestimmt durch die unterbrochene oder mangelhafte Zufuhr von Substraten. Unter Hungerbedingungen wird die Glucosekonzentration im arteriellen Blut abfallen. Wenn sie unter 3,5 mmol/l sinkt, triggert sie die Mobilisierung von alternativen Substraten. Im Fettgewebe überwiegt die Lipolyse. Fettsäuren werden freigesetzt, die anstelle der mangelnden Glucose oxidiert werden. Wenn man unter diesen physiologischen Bedingungen einem gesunden Menschen Glucose anbietet, wird der Organismus umschalten und Glucose oxidieren; d. h. also, der Oxidationsprozeß ist durch das Substrat manipulierbar.

#### 4 Pathophysiologische Grundlagen

Der Stoffwechsel beim posttraumatischen oder gestreßten Patienten reagiert anders.

Nach einer Verletzung wird der Energieumsatz bestimmt durch eine spezielle hormonelle Konstellation, die die Möglichkeit der Substratmanipulation nicht mehr zuläßt.

Hierbei findet man aufgrund der hormonellen Konstellation ein Paradoxon.

Wenn man einen gesunden Menschen hungrig läßt, fällt die Plasmaglucosekonzentration wie oben beschrieben ab; es wird Fett mobilisiert, und die Fettsäuren decken die Oxidationsprozesse ab. Ganz anders reagiert der Stoffwechsel nach einer Schädigung. Ein variabler hormoneller Push bestimmt den Stoffwechsel. Die Glucose wird schlechter verwertet, die Glucosekonzentration steigt an. Der Patient entwickelt eine Hyperglykämie. Er hat gleichzeitig, obwohl nun im zirkulierenden Blut genügend Glucose vorhanden ist, durch den hormonellen Push eine erhöhte Lipolyse und eine erhöhte Plasmakonzentration an freien Fettsäuren. Beim Gesunden sind Glucose oder Fettsäuren alternative Energiequellen, im postoperativen, posttraumatischen Zustand aber nicht. Die Konzentrationen von Glucose und Fettsäuren sind beide hoch. Oxidiert werden in dieser Situation vorwiegend freie Fettsäuren. Wenn in diesem Fall der vorwiegenden Fettsäureoxidation Glucose appliziert wird, wird nicht die Lipolyse gedämpft, sondern eine Hyperglykämie provoziert. Bei Sepsis kann das ganze Reaktionsspektrum zusätzlich durch den mikrobiellen Prozeß auf zellulärer Ebene kompliziert werden. Bei jedem Trauma läuft in variabler Quantität die gleiche Reaktionskaskade ab, welche man in Erwägung ziehen muß, um auch das metabolische Schicksal von Aminosäuren beurteilen zu können. Bei diesem pathobiochemischen Vorgang kommt es zunächst zu einem schnellen Katecholamin-Push. Die Katecholamine, Adrenalin und Noradrenalin, haben dabei nicht nur Organwirkungen, sondern auch direkte biochemische Wirkungen. An der Bauchspeicheldrüse führen sie zum Beispiel zu einer Depression der Insulinsekretion und zu einer Stimulierung der Freisetzung von Glucagon. Das Glucagon regt in der Leber und Niere die Gluconeogenese an, welche Reaktion

bis heute nicht recht beeinflußbar ist. Wenn keine Kompensation erfolgt, fließen in diesen Prozeß mehr oder weniger große Mengen Aminosäuren. Hauptsubstrate sind dabei Alanin und u. a. Threonin. Durch die Gluconeogenese werden am Tag etwa 150 g Glucose produziert. Dazu würden etwa 220 g Aminosäuren benötigt. Daher wird man therapeutische Mittel suchen, diesen Fehlverwertungsprozeß der Aminosäuren zu reduzieren oder gar zu blocken. In dieser Phase nutzt die alleinige Zufuhr von Aminosäuren wenig. Sie erhöhen nur die Glucoseneubildung und belasten außerdem den Organismus durch eine zwangswise gesteigerte Harnstoffsynthese, die energetisch aufwendig ist: Sechs Moleküle ATP werden pro Molekül Glucose benötigt, wenn aus Alanin Glucose gebildet wird.

Es ist wichtig, diese Grundlagen zu erwägen, um im Anwendungsspektrum der Aminosäuren keinen Fehler zu machen. Die Wichtigkeit erkennt man sehr deutlich bei Patienten der Intensivmedizin. Deren Energieumsatz ist nahezu physiologisch, weil in der Intensivmedizin heute leistungsfähige Verfahren wie Sedierung, Beatmung, Schmerzbekämpfung usw. angewandt werden, die den Energieumsatz normalisieren. Die Harnstoffproduktion ist aber bei diesen Patienten hoch, und die Glucosekonzentration liegt dabei über dem Referenzbereich. Wenn in dieser Situation im Überschuß Aminosäuren infundiert werden, erhöht man nur die Harnstoffproduktionsrate, ohne daß die Proteinsynthese wesentlich verstärkt wird.

Die hormonellen Reaktionen lassen sich heute sehr gut belegen:

In Abbildung 1 sind Veränderungen bei gesunden Kindern, die nur einen kleinen chirurgischen Eingriff erdulden mußten, dargestellt. Selbst bei diesen kleinen Eingriffen stieg das Glucagon stark an (1). Bei erwachsenen Patienten waren die Veränderungen noch dramatischer. Der Referenzbereich für Glucagon liegt zwischen 80 und 120 Picogramm/ml; das Hormon stieg bei einigen Patienten über 2000–3000 pg/ml an (2). Diese

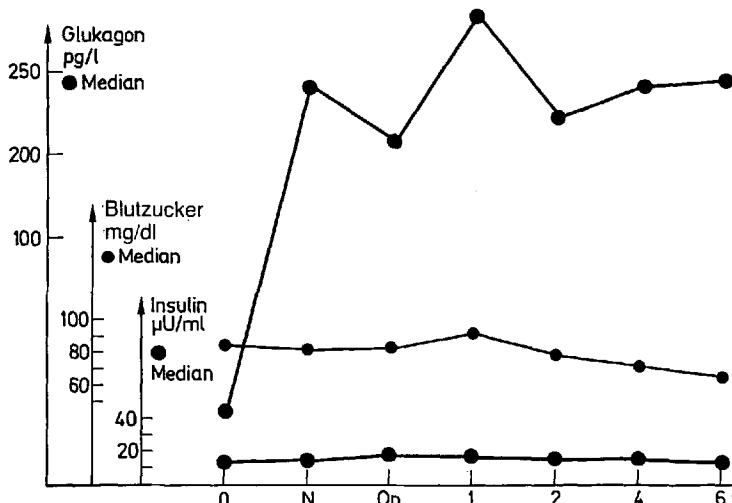


Abb. 1. Konzentrationsveränderungen im Plasma von Glukagon, Insulin und Glukose bei Kindern.

Reaktionen machen deutlich, daß das Insulin als Gegenspieler überhaupt nicht kompensieren kann. Wenn in dieser Situation nur Aminosäuren infundiert werden, wird lediglich die Gluconeogenese unterstützt und die Harnstoffproduktion erhöht, die Proteinsynthese aber keineswegs erhöht. Der therapeutische Ansatz muß daher so geartet sein, daß Ersatzstoffe eingesetzt werden, die aufgrund ihrer chemischen Natur in die Gluconeogenese einfließen. Da dieser Prozeß u. a. in der Leber stattfindet, muß die Substanz auch dort verfügbar sein. In dieser Phase kommt nur der Xylit als Alternative in Frage. Xylit ist eine endogene Substanz. Der Xylit fließt in die Gluconeogenese ein, wird also in der Leber verstoffwechselt und spart so Aminosäuren. Konsequenterweise ist eine alleinige Aminosäureninfusion als isotone Lösung auf dieser Basis ein Fehler, weil eine Fehlverwertung unvermeidlich ist, die darüber hinaus, wie oben gezeigt, hormonell bedingt und nicht manipulierbar ist. Betroffen ist im übrigen eine große Hormonpalette, so auch die Schilddrüsenhormone. Die T<sub>3</sub>-Konzentrationen liegen bei fast allen untersuchten Patienten unter dem Referenzbereich. Unter diesen Bedingungen besteht aus vielen Gründen eine schlechte ATP-Ausbeute, obwohl möglicherweise ein hoher Substratdurchsatz vorliegt. Das heißt demnach, daß der gemessene Sauerstoffverbrauch nichts darüber aussagt, wie gut die energetische Versorgungslage ist. Der Patient kann einen hohen Sauerstoffverbrauch haben, viel Substrat durchsetzen und energetisch dennoch unversorgt sein, weil die Atmungskette entkoppelt ist. Werden nur Wasser und Elektrolyte zugeführt, werden am Tag etwa 100 g Protein oxidiert, neben 180 g Fett und 100 g Kohlenhydraten.

Zwei weitere Aspekte: Die hormonelle Fixierung des Stoffwechsels ist so stark, daß der Energieumsatz oft nicht manipulierbar ist, gleichgültig, welche Substrate infundiert werden. Die Untersuchungsergebnisse in Abb. 2 veranschaulichen diesen Zusatz sehr eindringlich: Eine Versuchsguppe erhielt nur Wasser und Elektrolyte. Die zweite nur Kohlenhydrate. Die dritte Gruppe wurde normal ernährt mit Aminosäuren und Kohlenhy-

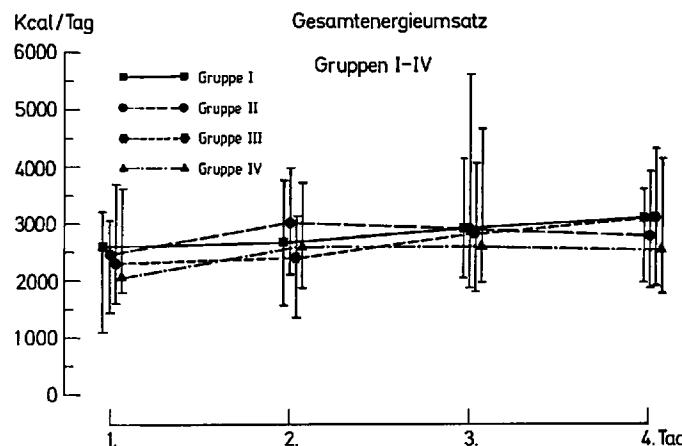


Abb. 2. Energieumsatz bei erwachsenen intensivmedizinischen Patienten unter verschiedenen Infusionstherapiekonzepten.

draten, die vierte hat von allem das Doppelte bekommen. Auch ohne statistische Testverfahren ist zu erkennen, daß keine großen Abweichungen erfolgen. Dieses Ergebnis darf allerdings nicht zur Fehlinterpretation führen. Hinter dem Energieumsatz verbirgt sich natürlich ein hoher Substratumsatz. Der Körper nimmt das Material dabei von seiner eigenen Masse, wenn nicht entsprechend substituiert wird. Man muß die Verluste ersetzen, um im Steady state zu bleiben.

Neben dem Energieumsatz aggraviert sich in relevanter Weise das Stickstoffproblem mit zunehmender Schwere der Verletzung. Je schwerer verletzt ein Mensch ist, je schwerer krank er ist, um so größer ist der Stickstoffverlust, in schweren Fällen weit über 30 g Stickstoff pro Tag. Bei einem Patienten, der 200 kg wiegt, ist das in bezug auf das Gewicht nicht dramatisch. Bei onkologischen Patienten, zum Beispiel bei geplanten Knochenmarktransplantationen, ist die Situation heikel. Für diese Therapie müssen die Patienten immunostatisch vorbehandelt werden. Der Stickstoffverlust beträgt dabei bis zu 40 g. Das sind aber äquivalent 260–280 g Protein oder 1 kg Körpermasse! Wird dieser Verlust nicht ersetzt durch Aminosäureninfusionen, dann hat der Patient keine Chance, zu überleben.

Mit einer umsatzorientierten Infusionstherapie und hoher Gewichtung der Aminosäuren werden heute 70 % der Patienten kurativ geheilt. Die Stammzellen wachsen neu an, und dank der Infusionstherapie gibt es kaum Körperegewichtsverluste.

Im Gegensatz zu den rasanten Gewichtsverlusten von 25–30 kg kann das Körperegewicht heute relativ konstant gehalten werden.

Am Plasmaspiegel der Gesamtaminosäuren zeigt sich, daß es bereits eine Stunde nach Unterbrechung der Aminosäureninfusion zu einem deutlichen Abfall der Konzentration der Aminosäuren kommt, weil diese Patienten eben einen hohen Umsatz haben. Man kann leicht einsehen, daß dieser Verlust lebensgefährlich werden kann, wenn er nicht substituiert wird.

## 5 Die klinische Anwendung von Aminosäuren

Aminosäuren und Peptide haben vielfältige metabolische Funktionen. Es ist keineswegs damit getan, die Aminosäuren nur als Bausteine in der Proteinsynthese zu sehen. Neben der Enzymsbildung sind auch die Strukturen von großer Bedeutung, vor allem in Verbindung mit anderen Substraten wie Lipiden und Polysacchariden. Aminosäuren sind zum Beispiel in Verbindung mit Fettsäuren für die Membranbildung außerordentlich wichtig. Die Hälfte dieser Strukturen besteht zwar aus Proteinen, aber die andere Hälfte sind Lipide. Die Proteine betreffen auch Transportmechanismen, Regulationen, Motilitäten – ganz besonders wichtig in der Atonie des Darms nach Operationen. Sie dienen der Protektion, zum Beispiel durch Antikörperbildung im allgemeinen, oder durch Mediatoren, Modulatoren, Transmitter.

Das schwierigste Problem in der praktischen Aminosäurentherapie liegt darin, aufgrund der übergroßen Datenmengen mit einem sogenannten Plasmaaminogramm eine verlässliche Information zu bieten, ob Aminosäuren substituiert werden müssen, wann und wie. Die Analytik muß

dabei so umgesetzt werden, daß der Anwender daraus verlässliche Interpretationen ableiten kann. Die Analysen werden in der Regel in Mikrogramm pro Milliliter oder in Mikromol pro Liter angegeben. Die Standardversion besteht darin, auf einer logarithmischen Skala die Konzentrationen der Einzelaminosäuren aufzutragen und nach abfallenden Werten zu sortieren. Daraus resultiert ein Referenzbereich absoluter Konzentrationen (Abb. 3). Wichtiger ist aber eine Darstellung der relativen Zusammensetzung, also des prozentualen Anteils einer einzelnen Aminosäure am Gesamtgehalt. Man kommt dann zu einem anderen Referenzbereich (Abb. 4). Es ergab sich die wichtige Frage, welcher Referenzwert zugrunde gelegt und bei der klinischen Arbeit eingesetzt werden sollte. Um zu entscheiden, wie die Aminosäuren zusammengesetzt sein sollen, bestand ein relevanter Unterschied, ob die mikromolare Konzentration oder die relative Darstellung zugrunde gelegt wurden. Der biophysikalische Hintergrund ist dabei einleuchtend. Es gibt 20 relevante Aminosäuren für die Proteinsynthese, aber nur insgesamt etwa sieben aktive Transportmechanismen für die Aufnahme dieser Aminosäuren in die Zellen. Auf dem Weg der Aminosäuren in die Zelle ist daher die Konkurrenzsituation ein bedeutsamer Faktor. Allein daher muß das Pattern physiologisch zusammengesetzt sein, damit nicht falsche Relationen zu falschen Aufnahmengen in die Zelle führen.

Es zeigte sich in den Untersuchungen, daß tatsächlich die relativen Aminosäurenkonzentrationen entscheidend sind. Bei einem Patienten mit niedrigem Plasmaaminosäurenspiegel von zum Beispiel 1,75 mmol/l erweckt die logarithmische Auftragung den Eindruck, daß es sich um eine Mangelsituation handelt mit Unterversorgung. Auf der relativen Skala aufgezeichnet erkennt man aber, daß es sich um ein physiologisches

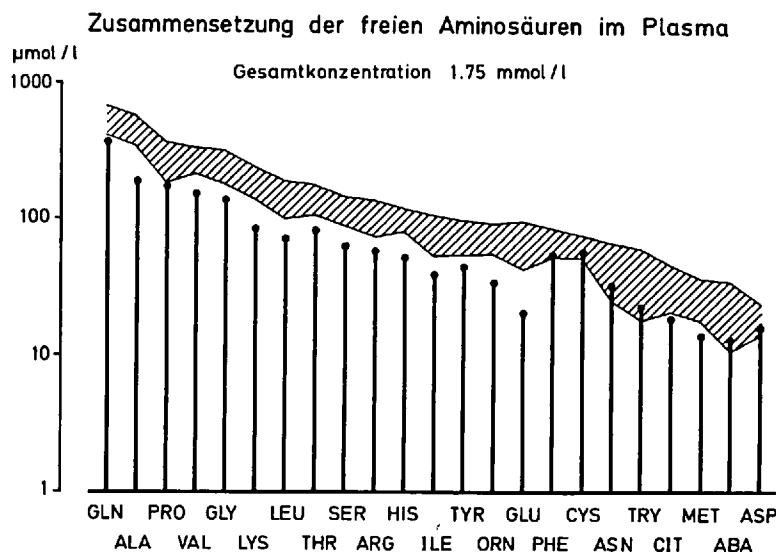


Abb. 3. Aminogramm der mikromolaren Konzentration der Aminosäuren mit absolutem Konzentrationsreferenzbereich.

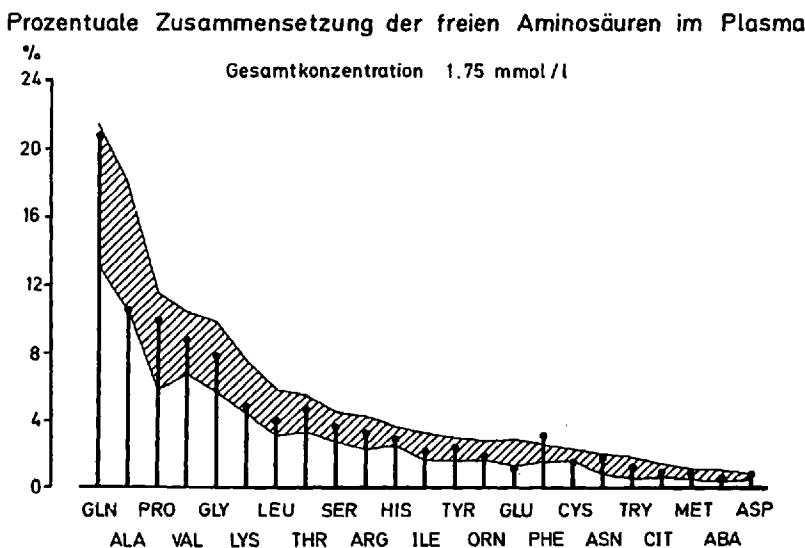


Abb. 4. Aminogramm der prozentualen Anteile der Einzelaminoäuren an der Gesamtkonzentration mit prozentualem Referenzbereich.

Muster handelt, obgleich die Gesamtkonzentration tief lag. Als Gegenstück wurde ein Patient mit sehr hohem Plasmaaminoäurenspiegel untersucht. Er ist keinesfalls mit Aminoäuren überversorgt, wie aus der logarithmischen Darstellung der absoluten Konzentrationen vermutet werden könnte. Die Gesamtkonzentration war zwar hoch, aber die Relativwerte lagen dennoch im Rahmen der Varianzbreite. Die relative Darstellung der Aminoäuren ist eine Neuerung, die die Interpretation sehr erleichtert.

Ein weiteres Problem betrifft die Dosierung. Die Dosierung ist aus pharmakokinetischen Gründen bedeutsam. Für die Aminoäuren gab es keine Richtlinien. Noch schlimmer war die Situation bei den FettEmulsionen, wo die Angaben zwischen 1 g/kg/Tag und 10 g/kg/Tag schwankten. Mit einem neuen pharmakokinetischen Modell konnte das Problem sowohl bei den Aminoäuren als auch den Fetten bearbeitet werden. Die zugrundeliegende Überlegung ist einfach. Es war zu vermuten, daß ein Zusammenhang zwischen der Dosierung und dem erreichten Plasmakonzentrationswert besteht. Die Beziehung ist bei niedrigen Dosierungen weitgehend linear. Wenn man die Kurve auf Nulldosierung extrapoliert, wird der Konzentrationswert gefunden, der im Blut vor der Infusion vorliegt. Durch Extrapolation durch den Nullpunkt läßt sich dann die Dosierung errechnen, die notwendig wäre, um die physiologische Grundkonzentration zu erreichen. Sie liegt für die Aminoäuren bei etwa 2 g. Da die Aminoäuren sehr streng geregelte Größen sind und der Linearitätsbezug zu Dosierung nur in sehr niedrigen Dosierungsbereichen gilt, ist das Modell nur annähernd gültig. Mit diesen Untersuchungen kann die Standarddosierung von 1 g/kg/24 Std. belegt werden. Für den Erwachsenen resultiert daraus eine Tageszufuhr von etwa 70–100 g Aminoäuren. Bei

Kindern geht die Dosierung bis 2,5 g, bei alten Menschen etwas unter 1 g/kg/24 Std.

Trotz dieses komplexen Hintergrundes kann die Frage nach einer Indikation für die Aminosäuren klar beantwortet werden. Bei jeder Unterbrechung der physiologischen Zufuhr muß die Menge substituiert werden, die verlorengeht, wenn man erreichen will, daß der Körperbestand erhalten bleibt. Denn jede Unterbrechung bedeutet, daß der körpereigene Bestand abnimmt. Proteinmangel tritt besonders bei Katabolismus in der postoperativen und posttraumatischen Phase bei Intensivpatienten durch den erhöhten Proteinumsatz auf, bedingt durch die hormonelle Situation, die Fehlernährung, insbesondere bei Kachexie. Karzinopatienten, die nicht kurativ geheilt nach Hause geschickt werden, versterben meist nicht unmittelbar an Krebs, sondern durch Hunger.

Neben der analytischen Kontrolle der Aminosäuren, d. h. der Ermittlung der Konzentration und des Plasmapatterns, wird zusätzlich daher die Stickstoffbilanz und die Harnstoffproduktionsrate gemessen. Diese ist ein Maß dafür, welche Mengen an Aminosäuren pro Tag oxidiert werden, denn die Aminogruppen werden letzten Endes in Harnstoff umgewandelt.

Einige weitere, zunächst verwirrende Beispiele: Es existiert die oft publizierte Auffassung, nach der ein Intensivpatient einen erhöhten Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren bekommen sollte. Wenn die Indikation der verzweigtkettigen Aminosäuren nur aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt wird, sieht man zum Beispiel bei untersuchten septischen Patienten, die verzweigtkettige Aminosäuren erhielten, daß nicht nur die Gesamtkonzentration über dem physiologischen Bereich liegt, sondern ganz besonders auch die der verzweigtkettigen Aminosäuren selbst. Die generelle Indikation bei Sepsis ist also sicher eine falsche Indikation. Der klinische Aspekt erlaubt hierbei keine Aussage über die Indikation für die Verzweigtkettigen. Diese ist nur auf der Basis einer exakten Analyse möglich. Als Musterbeispiel einer schwierigen Indikation kann das akute Leberversagen dienen. Bei finalen Zuständen eines Leberversagens entwickelt sich das Krankheitsbild der hepatogenen Enzephalopathie, bei dem Aminosäuren eine große Rolle spielen. Dieser Zustand ist dadurch charakterisiert, daß die Patienten komatos werden. Die Lehrmeinung ist, daß das Koma u. a. ausgelöst sei durch eine vermehrte, falsche Aufnahme aromatischer Aminosäuren in das Gehirn, weil die Plasmakonzentrationen der auf demselben Transportweg transportierten verzweigtkettigen Aminosäuren abfallen, was zur Bildung falscher Neurotransmitter führt. Neueste Untersuchungen zeigen aber dagegen, daß bei hepatogener Enzephalopathie die absoluten Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren ansteigen.

Die Erklärung des Widerspruchs ist einfach: Bei klassischen Darstellungen mikromolarer Konzentrationen liegen alle Aminosäuren drastisch über dem Referenzbereich – auch die der verzweigtkettigen Aminosäuren (Abb. 5). Man kommt damit zu einer falschen Beurteilung. Bei Darstellung im Relativdiagramm erst wird klar, daß Valin, Leucin und Isoleucin dabei tatsächlich stark abgefallen sind. Absolut gesehen, stieg Leucin von 100 auf 1000 Mikromol/l. Aber die Gesamtaminosäurenkonzentration stieg eben auch von 1 auf über 20 mmol/l, d. h., nur die relativen Pattern entzerrten eigentlich den pathophysiologischen Hintergrund. Für die Indi-

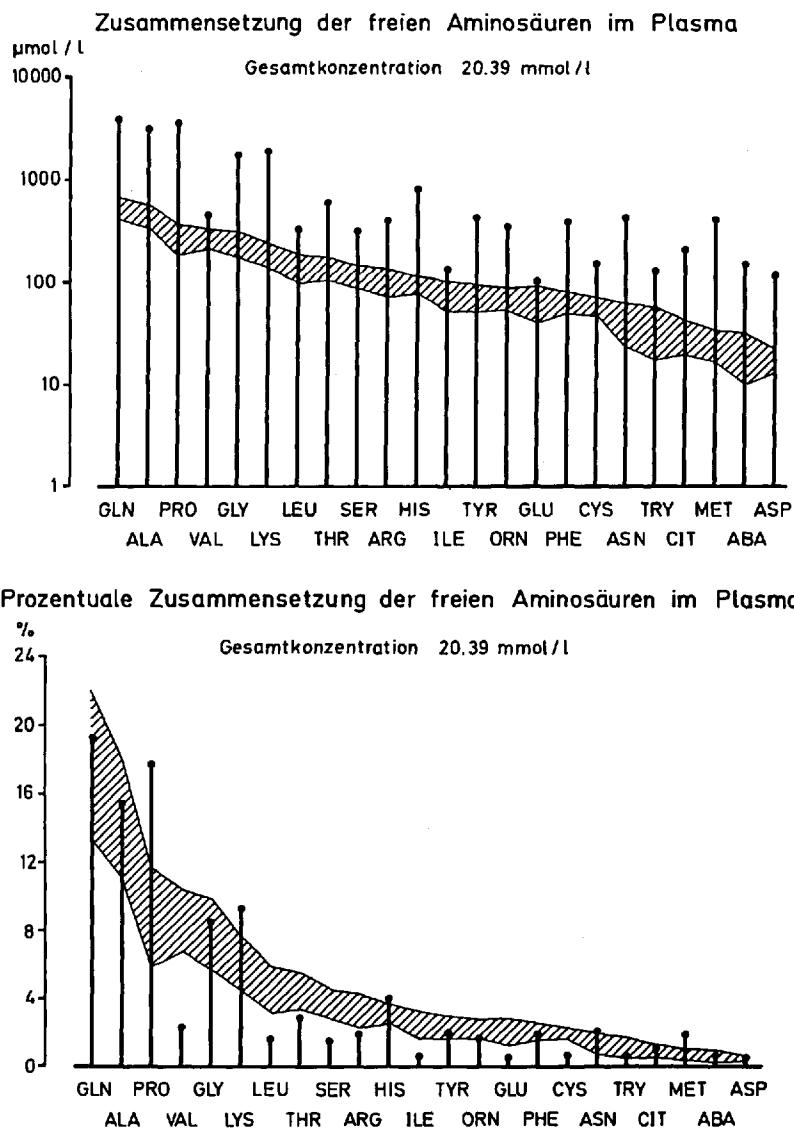


Abb. 5. Mikromolares und prozentuales Aminogramm eines Patienten mit finalem Leberversagen und hoher Gesamtkonzentration der Plasmaaminoäuren.

ktion entscheidend ist daher die Relativdarstellung. Man appliziert verzweigtketige Aminosäuren nur bei relativem Abfall, obgleich ihre absolute Konzentration hoch sein kann, damit sich das Verhältnis zu den aromatischen wieder normalisiert. Das Befinden der Patienten wird damit tatsächlich verbessert, und sie können aus dem Koma erwachen, ohne allerdings dabei eine Veränderung in der Leberfunktion zu erfahren.

Mit einer solchen Aminosäurenlösung kann der Patient zwar wiedererweckt werden, aber an seinem Leberzerfall ist damit überhaupt nichts zu ändern. Diese Lösungen heißen Leberlösungen, haben aber mit der Lebertherapie eigentlich nichts zu tun. Sie korrigieren das Pattern im Plasma, korrigieren die verfälschte Aufnahme von Aminosäuren ins Gehirn, machen den Menschen wieder wach. Man gewinnt allenfalls Zeit für eine mögliche Transplantation.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß das relative Plasmaaminosäurenpattern auch für andere Fälle als Basis für die Indikation von Aminosäuren anwendbar ist, zum Beispiel bei Sepsispatienten. Werden dem Sepsispatienten Aminosäurenlösungen infundiert, wird das Aminosäurenpattern normalisiert. Das heißt, man bringt eine verworrene Aminosäurenimbalance dadurch wieder ins Gleichgewicht, daß ein optimiertes Aminosäurenpattern infundiert und damit der Leber die Chance gegeben wird, nicht unmäßig korrigieren zu müssen. Damit ist eine Grundversorgung für die Proteinsynthese auch unter septischen Bedingungen gegeben.

## 6 Schlußfolgerungen

Die analytische Bestimmung freier Aminosäuren im Plasma zeigt eine hohe interindividuelle Varianz. Sie zeigt diese Varianz ganz besonders bei den Konzentrationsdarstellungen, zeigt sie aber nicht bei der konzentrationsprozentualen Darstellung. Unter physiologischen Bedingungen kann die Leber aufgrund ihrer hohen Kapazität Imbalanzen oxidierend ausgleichen. Viele Infusionslösungen beanspruchen eine hohe Qualität, weil die Aminosäurenkomposition dem physiologischen Pattern entspricht. Diesen Anspruch kann fast jede Lösung so lange erheben, solange diese in Patienten infundiert wird, die eine gesunde Leber haben. Die Leber erlaubt überhaupt nicht, daß ein falsches Pattern im Plasma entsteht. Sie oxidiert das, was nicht paßt, weg. Was aber zur Beurteilung der Qualität einer Lösung herangezogen werden muß, ist nicht nur der quantitative Aspekt der Konzentration und der qualitative Aspekt des relativen Patterns, sondern die Harmstoffproduktionsrate, die das Ausmaß der Leberoxidation ausweist, welches zur Korrektur des Patterns in physiologische Bereiche erforderlich ist. Besonders im finalen Stadium der Leberfunktion kann die Konzentrationsmessung allein fehlleitend sein.

### Literatur

1. Altemeyer KH, Breucking H, Feist H (1981) Spezielle perioperative Veränderungen der Blutzuckerregulation im Kindesalter. 30. Tagung der Südd. Kinderärzte 16./17. 5. 1981 in Garmisch-Partenkirchen
2. Schmitz JE, Wiedeck H, Altemeyer K-H, Seeling W, Konrad F, Dölp R (1986) Untersuchung zum Verhalten von Insulin, Glukagon, Kortisol und Schilddrüsenhormon im Plasma in der frühen posttraumatischen Phase ohne und mit Beeinflussung durch eine umsatzadaptierte parenterale Ernährungstherapie. Beitr Infusionstherapie klin Ernähr 16:77-91
3. Grünert A, Diesch R, Kilian J, Dölp R (1984) Untersuchungen zur parenteralen Applikation von Aminosäuren bei septischen Patienten. Anästhesist 33:11-19

4. Grünert A, Engels J, Seewald U, Dölp R, Ahnefeld FW (1984) Untersuchungen zur parenteralen Applikation von Aminosäuren. Infusionstherapie und klin Ernähr 11:12-15
5. Grünert A (1988) Enterale und parenterale Ernährung. In: Rahn, Meyer zum Büschchenfelde (Hrsg) Arzneimitteltherapie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart New York, S 271-286

Eingegangen 17. Januar 1989

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Dr. A. Grünert, Universitätsklinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität Ulm, Experimentelle Anästhesiologie, Oberer Eselsberg M23, 7900 Ulm