Rémy Meier

Aminosäuremangel

Klinische Symptomatik und Ursachen

Die Aminosäuren sind die unentbehrlichen Bausteine der Proteine. Zum Aufbau aller Proteine sind lediglich 20 Aminosäuren notwendig. Für die langfristige Aufrechterhaltung des Stickstoffgleichgewichtes und der Proteinsynthese ist die exogene Zufuhr von lediglich 8 Aminosäuren notwendig. Die restlichen 12 Aminosäuren können vom Organismus selbst gebildet werden. Aminosäuren bestehen generell aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff (ca. 16%). Einige Aminosäuren enthalten noch Schwefel und Selen. Nach der neusten Nomenklatur werden Aminosäuren in die Kategorien entbehrliche, unentbehrliche und bedingt unentbehrliche Aminosäuren unterteilt (Tab. 1). Neben der Zufuhr der 8 unentbehrlichen (essenziellen) Aminosäuren müssen weitere 6 Aminosäuren (bedingt unentbehrlich) sowie Glycin unter bestimmten Umständen ebenfalls supplementiert werden. Bei verschiedenen Erkrankungen können diese nicht in ausreichenden Mengen synthetisiert werden oder werden vermehrt verbraucht. Aminosäuren kommen nur zu einem kleinen Anteil (0,05%) in freier Form vor. Den grössten Anteil der freien Aminosäuren findet man in der Skelettmuskulatur. Täglich wird der Plasmapool an freien Aminosäuren circa 300 Mal umgesetzt. Für die Regulation des Aminosäuregleichgewichtes ist vor allem die Leber verantwortlich. Wenn vom Pfortaderblut zuviele Aminosäuren in die Leber gelangen, dann werden sie gespeichert und verstoffwechselt. Im Fastenzustand werden sie dann wiederum kontinuierlich freigesetzt.

Der grösste Anteil der Aminosäuren liegt in Form von Muskelproteinen vor. Wenn eine hohe Energie- und Aminosäurezufuhr vorliegt, kommt es zu-

Die Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine. Zum Aufbau aller Proteine sind 20 Aminosäuren notwendig. Die Synthese der Proteine erfolgt aus den im Körper vorhandenen freien Aminosäuren. Für die langfristige Aufrechterhaltung des Stickstoffgleichgewichtes und der Proteinsynthese ist die Zufuhr von lediglich 8 Aminosäuren notwendig. Die anderen 12 Aminosäuren können im Organismus selbst gebildet werden. Aus diesem Grund werden die Aminosäuren heute in entbehrliche, unentbehrliche und sogenannte bedingt unentbehrliche unterteilt. Bei den bedingt unentbehrlichen Aminosäuren besteht eine unzureichende endogene Synthese oder ein vermehrter Verbrauch bei bestimmten Erkrankungen. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Aminosäuren vom Organismus selbst gebildet werden können, sind Mangelzustände sehr selten. Es gibt nur wenige Erkrankungen, welche mit einem isolierten Aminosäuremangel einhergehen. Unter bestimmten Bedingungen (meist schwere Erkrankungen) können gewisse Aminosäuren wie Arginin, Cystein, Glutamin, Histidin, Serin und Tyrosin bedingt unentbehrlich werden. Die Zufuhr dieser Aminosäuren kann unter solchen Umständen sich im Verlauf einer Erkrankung positiv auswirken.

Schlüsselwörter: Aminosäuren, Proteine, Aminosäuremangel, klinische Symptome, Ursachen

Aminoacid Deficiency

Clinical symptoms and causes

Amino acids are the precursors of all proteins. To synthesize all proteins, only 20 amino acids are necessary. All proteins are synthesized in the organisms from the free amino acid pool. For a normal nitrogen balance and a sufficient protein synthesis, only 8 amino acids have to be supplied by exogenous protein intake. The other 12 amino acids can be synthesized by the organism. Today, amino acids are classified as non-essential amino acids, essential amino acids and conditionally essential amino acids. For the conditionally essential amino acids, there is either a decreased endogenous synthesis or an increased demand in specific diseases. Due to the fact that most of the amino acids can be synthesized by the organism, specific isolated amino acid deficiencies are very seldom. There are only few diseases with an isolated amino acid deficiency. In catabolic diseases, some of the amino acids (arginine, cysteine, glutamine, histidine, serine and tyrosine) can become conditionally essential. The supplementation of these amino acids has been shown to have a positive effect on clinical outcome under specific conditions.

Key words: aminoacids, proteins, aminoacid deficiency, clinical symptoms, causes

sammen mit anabolen Hormonen (z.B. Insulin, Testosteron) zur Zunahme der Muskelproteinmasse. Die Aminosäuren werden vor allem in der Leber abgebaut. Ausnahmen sind Leucin, Isoleucin und Valin, die von der Skelettmuskulatur, der Herzmuskulatur oder in der Niere abgebaut werden. Besteht ein Protein- oder Energiemangel, dann

werden in der Leber vermehrt Aminosäuren abgebaut, was zu einer negativen Stickstoffbilanz führt. Unter normalen Umständen besteht eine Aminosäurehomeostase, da die Stickstoffaufnahme dem Stickstoffverlust entspricht.

Neben dem Aufbau von Proteinen haben Aminosäuren viele andere

Tab. 1. Einteilung der proteinogenen Aminosäuren

unentbehrlich (essenziell)	entbehrlich (nicht essenziell)	bedingt unentbehrlich
Isoleucin	Alanin	Arginin
Leucin	Asparagin	Cystein
Lysin	Asparaginsäure	Glutamin
Methionin	Glutaminsäure	Histidin
Phenylalanin	Glycin	Serin
Threonin	Prolin	Tyrosin
Tryptophan		
Valin		

wichtige Funktionen. Sie spielen als Vorstufen für die Biosynthese von Wachstumsfaktoren, Neurotransmittern, Hormonen und Antioxidantien eine zentrale Rolle [1, 2].

Generelle Aminosäure-Mangelzustände

Ein genereller Protein-/Aminosäuren-mangel kann auftreten, wenn zu wenig Proteine und Kalorien zugeführt werden oder wenn Proteine vermehrt verbraucht werden. Die wesentlichen Ursachen sind eine schwere Protein-Mangelernährung, eine stark verminderte Kalorienzufuhr und eine Kachexie bei Tumorpatienten. Bei den Tumorpatienten sind häufig ein vermehrter Verbrauch und eine verminderte Zufuhr vorhanden. Im Weiteren können Frühgeborene und Kinder in der Wachstumsphase betroffen sein. Eine schwere Anorexia nervosa oder Malassimilations-Syndrome bei gastrointestinalen Erkrankungen können auch zu einem Protein-/Aminosäurenmangel führen. Der Aminosäure-Haushalt wird auch beim Postaggressions-Syndrom stark verändert. Dieses Syndrom bezeichnet einen Stoffwechselzustand, welcher bei schwerem Trauma, grossen Operationen, sowie schweren Infektionen auftritt. Neben dem Proteinkatabolismus findet man hier noch eine Glukoseverwertungsstörung sowie eine gesteigerte Lipolyse. Initial werden vor allem die Proteine mit einer kurzen Halbwertszeit verbraucht. Nach der Akutphase werden die Aminosäuren aus der Skelettmuskulatur mobilisiert, welches zu einer negativen Stick-

stoffbilanz führt. Es kommt rasch zu einem Verlust an freien Aminosäuren in den Muskelzellen. Die meistbetroffenen Aminosäuren sind Glutamin, Asparagin und Alanin. Bei einem ausgeprägten Postaggressions-Syndrom können bis zu 40 g Stickstoff pro Tag verloren gehen. Dies bedeutet ca. 250 g Proteinverlust und somit 1000 g Muskelmasse pro Tag [3]. Diese Veränderungen führen rasch zu einer Abnahme der Immunkompetenz und zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität.

Isolierte Aminosäure-Mangelzustände

Primäre Aminosäuren-Mangelzustände sind sehr selten. Dies gilt vor allem für die entbehrlichen Aminosäuren Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin und Prolin, da sie im Körper synthetisiert werden können.

Gewisse Ausnahmen bestehen für Glycin beim Nierenversagen und für Prolin bei schweren Verbrennungen. Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Omithin- α -Ketoglutarat, einer Vorstufe von Prolin, die Wundheilung beschleunigen kann [4]. Ein isolierter Tyrosin-Mangel kommt bei der Phenylketonurie vor. Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin gestört ist. Ohne Tyrosinzufuhr und eine phenylalaninarmer Kost kommt es zu schweren neurologischen Störungen. Obwohl Lysin und Threonin unentbehrliche Aminosäuren sind, kommen isolierte Mangelzustände praktisch nie vor. Die restlichen unentbehrlichen Aminosäuren

ren Methionin, Tryptophan, Phenylalanin, Leucin, Isoleucin und Valin können unter bestimmten Bedingungen vermindert sein. Methionin ist wichtig in der Synthese von Carnitin, Cholin, Epinephrin und Melatonin. Methionin wird zu S-Adenosyl-Methionin umgewandelt. Ein Mangel an diesem Metaboliten im ZNS wird mit einer Lethargie, vermehrter depressiver Verstimmung und vermehrter Irritierbarkeit in Zusammenhang gebracht. Tryptophan ist eine Vorstufe für Serotonin, welches im ZNS wie auch im Gastrointestinaltrakt als Neurotransmitter und Hormon wirkt. Serotonin wird in Melatonin umgewandelt. Melatonin wie auch Serotonin haben einen Einfluss auf die allgemeine Stimmungslage, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Nahrungsaufnahme und die Schmerzverarbeitung. Erniedrigte Spiegel wurden mit einem aggressiveren Verhalten assoziiert [5]. Ein ausgeprägter Tryptophan- und Nikotinsäuremangel führt zur Pellagra mit den Hauptsymptomen Dermatitis und Diarrhoe. Die sogenannten verzweigtkettigen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin und Valin) sind für den Stoffwechsel im Skelettmuskel wesentlich. Wenn der Muskel ruht, werden diese Aminosäuren gespeichert. Bei Muskelaktivität werden sie abgebaut. Bei schwerer Leberinsuffizienz sind die verzweigtkettigen Aminosäuren im Blut und im Liquor reduziert und auf der anderen Seite die aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin) vermehrt. Bei der hepatischen Enzephalopathie werden die aromatischen Aminosäuren bevorzugt ins ZNS aufgenommen und zu sogenannten «falschen Neurotransmittern» umgewandelt. Die Gabe von verzweigtkettigen Aminosäuren wurde lange zur Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie vorgeschlagen. Gewisse Verbesserungen wurde bei der leichtgradigen Enzephalopathie beschrieben [6]. Die Wirkung besteht wahrscheinlich in einer Verdrängung der aromatischen Aminosäuren an den Transportproteinen der Blut-Hirn-Schranke und der Ammoniakentgiftung im ZNS durch Leucin. Obwohl eine Metaanalyse eine trendweise Verbesserung bei der hepatischen Enzephalopathie zeigte,

ist die Therapie mit verzweigtkettigen Aminosäuren immer noch kontrovers [7].

Aminosäuren-Mangelzustände bei bestimmten generalisierten Erkrankungen

Verschiedene Zustände wie z.B. Polytrauma, grosse Operationen oder eine Sepsis führen zu einem spezifischen Mangel an ganz bestimmten Aminosäuren. Entweder werden sie bei diesen Erkrankungen vermehrt verbraucht oder zu wenig zugeführt. Es handelt sich hier hauptsächlich um die bedingt unentbehrlichen Aminosäuren. Von besonderer Bedeutung sind hier Arginin, Glutamin, Cystein/Taurin, Histidin, Serin und Tyrosin. Arginin, Glutamin, Cystein und Taurin, das aus dem Abbau von Cystein entsteht, sind Aminosäuren mit immunregulatorischen Eigenschaften.

Arginin ist ein wichtiges Zwischenprodukt im Harnstoffzyklus und wird für die Polyaminsynthese gebraucht. Diese spielen eine wichtige Rolle in der Zellteilung und so auch bei der Lymphozytenproliferation [8]. Zudem wird aus Arginin Stickstoffmonoxid gebildet, welches ein wichtiger Metabolit bei entzündlichen und immunologischen Prozessen ist.

Aufgrund der möglichen Verbesserung der Immunantwort wird Arginin vor allem in enteralen Nährlösungen zusammen mit Nukleotiden (RNA) und Omega-3-Fettsäuren zur Ernährung bei Patienten perioperativ eingesetzt. In mehreren Arbeiten und Metaanalysen wurde eine signifikante Reduktion der postoperativen infektiösen Komplikationen, der Anastomoseninsuffizienzen und des Spitalaufenthaltes gezeigt [9]. Glutamin ist die wichtigste und meist vorkommende freie Aminosäure im menschlichen Organismus. Bei katabolen Zuständen wird Glutamin aus dem Skelettmuskel mobilisiert und es kommt zum raschen Abfall der intrazellulären Glutaminkonzentration im Skelettmuskel. Glutamin ist der wesentliche Stickstofftransporter zwischen verschiedenen Organen. Glutamin ist ebenfalls ein wichtiges

Energiesubstrat für die Enterozyten. Immunologisch aktiv ist Glutamin durch die Wachstumsstimulierung der Lymphozyten sowie der Steigerung der Makrophagen- und Phagozytenaktivität [10]. Glutamin ist auch neben Glycin und Cystein/Taurin an der Synthese des Glutathion beteiligt [11]. Glutathion ist das wichtigste endogene Antioxidans. Es wurde gezeigt, dass die Glutaminsupplementierung Vorteile beim metabolischen Stress sowohl bei der enteralen wie bei der parenteralen Gabe bringt. Durch die Supplementierung kann die Glutaminmobilisierung in der Skelettmuskulatur reduziert werden und der vermehrte Verbrauch durch den katabolen Zustand kompensiert werden. Mit einer enteralen wie auch parenteralen Glutaminverabreichung verbessert sich die reduzierte Immunantwort beim metabolischen Stress und zeigte so einen rascheren Heilungsverlauf sowie eine Reduktion der Morbidität und Mortalität. Positive Studien sind für Intensivpatienten (Polytrauma, Verbrennungen, postoperativ und bei der akuten Pankreatitis bekannt [12–15]. Cystein und das aus ihr entstehende Taurin sind neben Glutamin wichtig für die Bereitstellung des antioxidativ wirkenden Glutathion. Glutathion ist der wesentliche endogene Kompensator für freie Radikale. Glutathion reduziert die oxidativen Schädigungen im Organismus durch Binden der freien Radikale [8, 16]. Taurin ist bekannterweise bei Polytrauma und schweren Infektionen und Cystein bei schwerer Leberinsuffizienz vermindert. Eine adäquate Supplementierung kann auch hier sinnvoll sein.

Niedrige Histidin- und Serinspiegel werden bei Nierenerkrankungen gefunden [17]. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Histidin bei urämischem Patienten die Stickstoffbalance verbessert [18].

Tyrosin ist klassischerweise bei der Phenylketonurie und bei Synthesestörungen bei Frühgeborenen, Nieren- und Leberinsuffizienz sowie bei septischen Zuständen vermindert. Hier empfiehlt sich die Gabe von Glycin-Tyrosin-Dipeptiden.

Fazit

Zusammenfassend kann man sagen, dass einzelne primäre Aminosäuren-Mangelzustände sehr selten sind. Verschiedene Krankheiten führen aber zu verschiedenen Aminosäurenmängeln. Interessant ist hier die neue Literatur, die zeigt, dass die Zufuhr von verschiedenen bedingt unentbehrlichen Aminosäuren zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs führen kann. Mangelzustände für einzelne unentbehrliche Aminosäuren zu erfassen sind schwierig. Es gibt aber einzelne Symptome, die durch einen bestimmten Aminosäurenmangel verursacht werden können und bei denen zum Teil die Supplementierung gewisse Symptome mildern kann.

Literatur

1. Bauer B. Parenterale und enterale Ernährung neurochirurgischer Intensivpatienten. In: Jahrbuch der Neurochirurgie Walter W, Krenkel W. (Hrsg.), Biermann Verlag, Zülrich, 1990.
2. Dröge W, Eck HP. Immunologisch relevante metabolische Veränderungen bei Krebspatienten: In: Ernährung und Tumorerkrankungen, Schauder P. (Hrsg.), Karger, Basel 1991.
3. Hackl JM. Leitfaden Künstliche Ernährung, E: Substrate – Makronutrients, W. Zuckerschwerdt Verlag München 1999, 3. Auflage.
4. Cynober L: Ornithin- α -ketoglutarate in nutritional support. Nutrition 1991;7:313–322.
5. Bjork JM, Dougherty DM, Moeller FG, Cherek DR, Swann AC. The effects of tryptophan depletion and loading on laboratory aggression in men: time course and food-restricted control. Psychopharmacology (Berl) 1999; 142: 24–30.
6. Higuchi K, Shimizu Y, Nambu S, Miyabayashi C, Takahara T, Saito S, Hoiki O, Kuwabara Y, Watanabe A. Effects of an infusion of branched-chain amino acids on neurophysiological and psychometric testings in cirrhotic patients with mild encephalopathy. J Gastroenterol Hepatol 1994; 9: 366–372.
7. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched chain amino acids in hepatic encephalopathy: a metaanalysis. Gastroenterology 1989; 97: 1033–1042.
8. Stehle P. Immunonutrition – Nährstoffe mit immunmodulierender Wirkung. Teil 1: Aminosäuren. Ernähr-Umschau 2000; 47: 216–222.
9. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 2001; 286: 944–953.
10. Calder PC, Newsholm P. Glutamin and the immune system. In: Calder PC, Field CJ, Gill HS, eds. Nutrition and immune function. Wallingford, New York: CAB International; 2002: 109–132.
11. Wernerman J, Hammarqvist F. Modulation of endogenous glutathione availability. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 487–492.

12. Houdijk APJ, Rijnsburger ER, Jansen J, Wessdorp RIC, Weiss JK, McCamish MA, Teerlink T, Meuwissen SGM, Haarman HJThM, Thijs LG, van Leeuwen PAM. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772–776.
13. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, Bone HG. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30(9): 2032–2037.
14. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30(9): 2022–2028.
15. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, Manns MP, Bischoff SC. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21(5): 409–416.
16. Grimbble RF. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice. *New Horizon* 1994; 2: 175–185.
17. Bergström J, Alvestrand A, Fürst P. Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition. *Kidney Int* 1990; 38: 108–114.
18. Fürst P. Amino acid metabolism in uremia. *J Am Coll Nutr* 1989; 8: 310–323.

Weiterführende Literatur:

Reuter P, Hägele J. Aminosäuren-Kompendium: Ein Leitfaden für die klinische Praxis. 1. Auflage 2001. Verlag Hygieneplan, Bad Homburg.

Anschrift des Autors:

PD Dr. med. Rémy Meier
Leitender Arzt Gastroenterologie,
Hepatology und Ernährung
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal, CH-4410 Liestal
remy.meier@ksli.ch