

4 Aminosäuren

Arbeitsgruppe

J. Stein (AG-Leiter), H.-J. Böhles, I. Blumenstein, C. Goeters, R. J. Schulz

Schlüsselwörter

- Aminosäuren
- verzweigt-kettige Aminosäuren
- Dipeptide
- Aminosäurenmetabolismus

Key words

- amino acids
- branched chain amino acids (BCAA)
- dipeptide
- amino acid metabolism (first pass)

Aminosäurezufuhr



Einleitung

Neben der Deckung des Energiebedarfs gilt als weiteres wichtiges Ziel einer PE die *strukturelle und funktionelle Aufrechterhaltung lebenswichtiger Organe*. Einerseits soll der Proteinkatabolismus vermindert, andererseits sollen die Voraussetzungen für anabole Stoffwechselprozesse geschaffen werden.

Die hierzu eingesetzten Aminosäuren gliedern sich in unentbehrliche, entbehrliche und bedingt entbehrliche Aminosäuren sowie Vorläufer von bedingt entbehrlichen Aminosäuren (○ **Tab. 1**). Problematisch bei der Empfehlung von Bedarfswerten bei parenteraler Ernährung ist, dass die hierfür als Grundlage dienenden Bedarfswerte auf einer oralen/enteralen Zufuhr beruhen (○ **Tab. 2**). Sowohl tierexperimentelle Daten [1–3] als auch Daten aus klinischen Studien [4] weisen jedoch auf eine unterschiedliche Verfügbarkeit der jeweiligen Aminosäuren bei enteraler Aufnahme hin (first pass).

Indikationen/Kontraindikation



Indikation und Kontraindikation

- ▶ Bei PE sollten stets Aminosäuren infundiert werden (A).
- ▶ Kontraindikationen gegen eine Infusion von Standardaminosäurelösungen sind angeborene Stoffwechselstörungen der Aminosäuren (z. B. Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit, Zystinurie) sowie schwere Aminosäureverwertungsstörungen (z. B. schwere Leberfunktionsstörungen). Hier müssen gegebenenfalls spezifisch adaptierte Aminosäurelösungen eingesetzt werden (A).

Kommentar

Zur Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Stickstoffhomöostase sind Aminosäurelösungen essenzieller Bestandteil einer vollständigen PE [5].

Kontraindikationen gegen eine Infusion von Standardaminosäurelösungen sind angeborene Stoffwechselstörungen der Aminosäuren (s. Kapitel „Neonatalogie/Pädiatrie“) sowie schwere Aminosäureverwertungsstörungen bei schweren Leberfunktionsstörungen (s. Kapitel „Gastroenterologie/Hepatology“) oder Nierenfunktionsstörungen (s. Kapitel „Parenterale Ernährung bei Patienten mit Nierenversagen“). Hier müssen gegebenenfalls spezifisch adaptierte Aminosäurelösungen eingesetzt werden.

Zusammensetzung



Aminosäurelösungen

- ▶ Keine der derzeit erhältlichen Aminosäurelösungen erfüllt bezüglich ihres Gehaltes an entbehrlichen und unentbehrlichen Aminosäuren alle physiologischen Anforderungen.

Kommentar

In der PE werden derzeit kristalline Aminosäurelösungen in Konzentrationen von 3,5–15% (Osmolarität 450–1450 mosmol/l) eingesetzt (○ **Tab. 3** u. ○ **Tab. 4**). Keine der derzeit erhältlichen Lösungen ist bezüglich ihres Gehalts an unentbehrlichen und entbehrlichen Aminosäuren optimal konzipiert [6], was auf der schlechten Löslichkeit einzelner Aminosäuren (Tyrosin, Zystein) oder fehlender Stabilität in wässrigen Lösungen beruht (z. B. Glutamin, das zu Pyroglutamat und Ammoniak zerfällt), sodass nicht jede beliebige Mischung konservierbar ist. Erst die seit Kurzem verfügbaren Dipeptidlösungen ermöglichen entweder in Form von Komplettlö-

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951863
 Aktuel Ernaehr Med 2007; 32, Supplement 1: S13–S17
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1862-0736

Tab. 1 Klassifikation der Aminosäuren bei Erwachsenen und Schulkindern

unentbehrliche AS	entbehrliche AS	bedingt entbehrliche AS (Vorläufer)
Isoleuzin	Alanin	Arginin (Glutamat, Aspartat)
Leuzin	Asparaginsäure	Zystein (Methionin, Serin)
Lysin	Asparagin	Glutamin (Glutaminsäure, Ammoniak)
Methionin	Glutaminsäure	Histidin (Serin, Cholin)
Phenylalanin	Glyzin	Serin (Glutamat)
Threonin	Prolin	Tyrosin (Phenylalanin)
Tryptophan		
Valin		

sungen oder Supplementen eine Verbesserung der intravenösen Gabe größerer Mengen der genannten Aminosäuren (s. u.).

Bedarf



Basisbedarf Erwachsene

- Für den erwachsenen, total parenteral ernährten Patienten in ausgeglichenem Stoffwechsellzustand und normaler Organfunktion wird unabhängig von Alter, Geschlecht eine Aminosäurezufuhr von 0,8 g/kg/Tag empfohlen (B). Je nach metabolischen Erfordernissen kann diese auf 1,2 – 1,5 (A), in Ausnahmefällen auch auf 2,0 bzw. 2,5 g/kg/Tag (C) gesteigert werden.
- Zur Gewährleistung einer optimalen Utilisation von Aminosäuren sollten ausreichend *Nichtstickstoffenergieträger* zugegeben werden. Bei normalem Stoffwechsel wird ein Stickstoff-Kalorien-Verhältnis von 1 : 130 bis 1 : 170 (g N/kcal) bzw. 1 : 21 – 1 : 27 (g AS/kcal) empfohlen (A).

Tab. 2 Referenzwerte für die enterale Proteinzufuhr nach den D-A-C-H-Referenzwerten [55]

Alter	g/kg KG/Tag		g/Tag	
	m	w	m	w
19 – < 25 Jahre	0,8		59	48
25 – < 51 Jahre	0,8		59	47
51 – < 65 Jahre	0,8		58	46
≥ 65 Jahre	0,8		54	44
Schwangere ab 4. Monat			58	
Stillende			63	

Tab. 3 Altersabhängige empfohlene Zufuhr für unentbehrliche Aminosäuren (mg/kg KG/Tag; [55])

	≥ 19 J.	Schwangere	Stillende
Histidin	14	18	19
Isoleuzin	19	25	30
Leuzin	42	56	62
Lysin	38	51	52
Methionin + Zystein	19	25	26
Phenylalanin + Tyrosin	33	44	51
Threonin	20	26	30
Tryptophan	5	7	9
Valin	24	31	35

Kommentar

Basierend auf der kürzlich veröffentlichten Metaanalyse aller Stickstoffbilanzuntersuchungen zum Proteinbedarf *gesunder Erwachsener* wird unabhängig von Alter, Geschlecht eine orale Proteinzufuhr von 0,8 g/kg/Tag empfohlen [5].

Ziel einer parenteralen Ernährungstherapie bei kritisch Kranken ist es, den Verlust der fettfreien Körperzellmasse zu minimieren. In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes sollte der oben genannte, für gesunde Erwachsene geltende Proteinbedarf

Tab. 4 Verfügbare parenterale Aminosäurelösungen für Erwachsene (g/l) (Stand 05/2004)

	Amino-plasmal®	Aminoven®	Intrafusin®	Parentamin®	Synthamin V10	Thomaeamin® n
Aminosäure:						
Konzentration:	10%/15%	10%/15%	10%/15%	10%/15%	10%	10%/15%
Tryptophan	1,8/2,1	2/1,6	1,4/2,1	1,8/2,1	1,8	1,2/1,8
Isoleuzin	5,1/5,85	5/5,2	2,8/4,2	5,16/4,2	6	3,8/5,7
Leuzin	8,9/11,4	7,4/8,9	3,8/5,7	8,88/5,7	7,3	6,6/9,9
Valin	4,8/7,2	6,2/5,5	3,1/4,7	4,8/4,7	5,8	4,1/6,15
Lysin	5,6/7,95	6,6/11,1	6,73/6,73	5,6/6,73	5,8	6,6/9,9
Methionin	3,8/5,7	4,3/3,8	3,6/5,5	3,8/5,5	4	2,8/4,2
Phenylalanin	5,1/5,7	5,1/5,5	2,7/4,1	5,16/4,1	5,6	4,1/6,15
Threonin	4,1/5,4	4,4/8,6	3,6/5,4	4,08/5,4	4,2	4,6/6,9
Arginin	9,2/16,05	12/20	9,3/14	9,2/14	11,5	9,2/13,8
Histidin	5,2/5,25	3/7,3	2,3/3,5	5,2/3,5	4,8	4,4/6,6
Glyzin	7,9/19,2	11/18,5	10,4/15,6	10,4/15,6	10,3	7,7/11,55
Alanin	13,7/22,35	14/25	17,3/26	13,68/26	20,7	14,3/21,45
Glutaminsäure	4,6/16,2	–	16,97/22,07	9,2/22,07	–	9,9/14,85
L-Asparagin	9,3/0	–	–	–	–	–
Asparaginsäure	1,3/7,95	–	–	–	–	1,8/2,7
Prolin	8,9/7,35	11,2/17	9,4/14,1	8,88/14,1	6,8	9,2/13,8
Serin	2,4/3	6,5/9,6	9,4/14,1	2,4/14,1	5	5,9/8,85
Tyrosin	1,3/0,5	0,4/0,4	1,22/1,83	1,28/1,827	0,4	0,3/0,3
Zystein	0,5/0,37	–	0,52/0,52	–	–	0,7/1,05
Ornithin	2,5/0	–	–	–	–	2,5/3,75
Taurin	–	1/2	–	–	–	–

angepasst werden. Bei nicht hyperkatabolen Patienten mit akutem Nierenversagen bzw. während der polyurischen Erholungsphase nach einem akuten Nierenversagen wurde eine Proteinzufuhr von 1,0–1,3 g/kg KG/Tag ermittelt, um eine ausgeglichene Stickstoffbilanz zu erreichen [7]. Bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis wird die Zufuhr von 1,2–1,5 g/kg KG/Tag empfohlen [8]. Bei schwerst katabolen kritisch Kranken kann die bisher vorgeschlagene Obergrenze von 1,5 g/kg KG/Tag in Abhängigkeit vom Energiebedarf überschritten werden. Insbesondere bei Verbrennungspatienten ohne Nieren- und Leberinsuffizienz sowie bei kritisch Kranken mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurde von einigen Autoren eine Zufuhr von bis zu 2,5 g/kg KG/Tag zur Erlangung einer positiven Stickstoffbilanz empfohlen [9–11]. Auch bei mangelernährten Patienten ist eine Anpassung der Proteinzufuhr > 1,5 g/kg KG/Tag sinnvoll [12]. Die Obergrenze wird entsprechend dem Konzept einer umsatzorientierten Substratzufuhr bei einem Serumharnstoffwert um die obere Normalgrenze gesehen.

Zur Gewährleistung einer optimalen Utilisation von Aminosäuren sollten ausreichend *Nichtstickstoffenergieträger* zugegeben werden [13]. Bei normalem Stoffwechsel wird ein Stickstoff-Kalorien-Verhältnis von 1 : 130 bis 1 : 170 (g N/kcal) bzw. 1 : 21 – 1 : 27 (g AS/kcal) empfohlen (A)

Im Vergleich zu oralen/enteralen Proteinquellen existieren bezüglich eines optimalen Verhältnisses von unentbehrlichen/Gesamtamino-säuren (E/T-Ratio) keine Daten.

Bedingt unentbehrliche Aminosäuren



Neuere Untersuchungen stellen zunehmend infrage, ob die klassische Einteilung in *unentbehrliche* und *entbehrliche* Aminosäuren in der klinischen Ernährungstherapie noch Gültigkeit besitzt (s. o.). So weisen zahlreiche Daten darauf hin, dass beim Erwachsenen einige der so genannten entbehrlichen Aminosäuren in bestimmten Krankheitssituationen als *bedingt unentbehrlich* einzustufen sind [14] und somit exogen zugeführt werden müssen [15].

Glutamin

Bei katabolen Erkrankungen (z.B. elektive Chirurgie, Trauma, Pankreatitis, Verbrennungen Hochdosischemotherapie) kommt es zu einem massiven intrazellulären Glutaminmangel in der Muskulatur. Belegt durch mehrere Studien kann angenommen werden, dass Glutamin von Muskelgewebe und Lunge freigesetzt wird, um für andere Organe (Darm, Niere) und Immunzellen verfügbar zu sein. Damit stellt Glutamin die wichtigste Aminosäure für den Stickstofftransport zwischen Organen und Organsystemen dar.

- ▶ Kritisch kranke Patienten ohne enterale Ernährung (inkl. Verbrennungs- und Traumapatienten), sollten im Rahmen der PE in ausreichendem Maße Glutamin-Dipeptid (0,3–0,4 g/kg KG/Tag = 0,2–0,26 g Glutamin/kg KG/Tag) erhalten (A).
- ▶ Zum Einsatz bei akuter Pankreatitis kann aufgrund der derzeit vorliegenden Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen werden (C).
- ▶ Eine Empfehlung zu V_m Einsatz von Glutamin in der PE von Patienten nach KMT (Knochenmarkstransplantation) sowie beim Neugeborenen kann aufgrund der uneinheitlichen und begrenzten Datenlage nicht gegeben werden (C).

Kommentar

Derzeit liegen zwölf prospektiv randomisierte Studien sowie zwei Metaanalysen [16,17] zur Wirksamkeit von glutaminhaltiger PE bei chirurgischen [18–24] und nichtchirurgisch kritisch kranken Patienten vor [25–28].

Für chirurgisch kritisch Kranke zeigt sich eine *dosisabhängige* Reduktion der infektiösen Komplikationen und eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer. Beim nichtchirurgischen Krankengut findet sich eine ebenfalls *dosisabhängige* signifikante Reduktion von Komplikationen und der Mortalität.

Zur Wirkung von Glutamin bei Patienten mit akuter Pankreatitis sind zwei randomisierte Studien publiziert [29,30]. Aufgrund der jeweils kleinen Patientenzahl kann jedoch keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Zum Einsatz von Glutamin in der PE von Patienten nach KMT liegen wenige prospektiv-randomisierte z. T. widersprüchliche Studien vor [31–33].

- ▶ Glutamin sollte parenteral, wenn indiziert, in Form von Peptiden verabreicht werden (A).

Kommentar

Wegen ihrer geringen Löslichkeit oder ihrer Instabilität enthalten Aminosäurelösungen nur geringe Mengen an Zystein, Tyrosin oder Glutamin. Diese Aminosäuren gelten in definierten Situationen zumindest als semiessenziell. Zwischenzeitlich wurden jedoch Di- und Tripeptide von Zystein, Glutamin und Tyrosin synthetisiert, die schnell hydrolysiert werden und die jeweiligen Aminosäuren verfügbar machen können.

Aufgrund der geringen Löslichkeit in wässriger Lösung und dem Abbau zu Pyroglutamat mit Freisetzung von Ammoniak müssen glutaminhaltige parenterale Lösungen frisch und unter strengen aseptischen Bedingungen bei 4 °C zubereitet werden. Außerdem sollte die Menge an zugesetztem Glutamin nur 1–1,5% [w/v] betragen, um ein Ausfällen zu verhindern. Da wegen der geringen Löslichkeit von Glutamin größere Mengen Flüssigkeit infundiert werden müssten, ist der Einsatz eingeschränkt.

Arginin

- ▶ Der Einsatz von Arginin als Supplement in der PE beim Erwachsenen ist derzeit nicht gerechtfertigt (C).

Kommentar

Studien zur gezielten parenteralen Gabe von Arginin liegen nur vereinzelt vor. Es wird angenommen, dass Arginin beim kritisch kranken Patienten eine günstige Wirkung auf die Funktion von Immunzellen und auf den Verlauf der Wundheilung hat [34]. Arginin nimmt eine Schlüsselrolle in der Stickstoffhomöostase und bei der Bildung von Kreatin sowie den Polyaminen ein und ist das wichtigste Substrat für die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO). So konnte bei Verbrennungspatienten gezeigt werden, dass es infolge einer gesteigerten Ornithinsynthese (Ausgangssubstrat der Polyaminsynthese) zu einem deutlichen Abfall der Serumargininkonzentration kommt [34,35]. Die Steigerung der Argininzufuhr von 5 auf 7% der Gesamtamino-säuren kann offenbar eine Immunmodulation bewirken [34–36].

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenlage zur Effizienz und Sicherheit der parenteralen Gabe von Arginin kann der Einsatz nicht generell empfohlen werden.

N-azetylierte Aminosäuren

- ▶ Basierend auf den heute verfügbaren Daten muss angenommen werden, dass N-azetylierte Aminosäuren beim Men-

schen eingeschränkt verstoffwechselt werden und ihnen daher als alternative Aminosäurequellen in der klinischen Ernährung derzeit nur begrenzte Bedeutung zukommt (B).

- ▶ N-Azetylcystein wird zur Vermeidung der KM (kontrastmittel)-induzierten Nephropathie empfohlen (A).

Kommentar

Anfängliche tierexperimentelle Untersuchungen lieferten überzeugende Daten, dass die gut löslichen und stabilen N-azetylierten Aminosäuren Azetylcystein, Azetyltyrosin und Azetylglutamin effektiv deazetyliert und die freierwerdenden Aminosäuren gut verstoffwechselt werden [37]. Nachfolgende Studien am Menschen konnten diese Daten nicht belegen. So werden ca. 50% der Substrate unverändert über den Urin ausgeschieden. Im Vergleich zu Dipeptiden liegt die HWZ für Azetylcystein nach i. v. Gabe ca. 40fach höher [38, 39]. Dagegen gilt die Wirksamkeit von N-Azetylcystein (2-mal 600 mg i. v. 12 h vor und 12 h nach KM-Gabe) zur Prävention eines Nierenversagens nach KM-Gabe als erwiesen [40, 41].

Glyzin, verzweigt-kettige Aminosäuren, Ornithin- α -Ketoglutarat

- ▶ Für eine generelle Verwendung von Aminosäurelösungen mit einem erhöhten Gehalt von Glyzin und verzweigt-kettigen Aminosäuren (VKAS) wie auch für Ornithin- α -Ketoglutarat (OKG) besteht keine gesicherte Indikation (I).
- ▶ Die Wirksamkeit von Aminosäurelösungen mit erhöhtem Anteil an VKAS in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie (III–IV) gilt als erwiesen und wird daher empfohlen (A).

Kommentar

Die entbehrliche, gut wasserlösliche Aminosäure Glyzin ist die einzige natürlich vorkommende Aminosäure, die nicht chiral und nicht optisch aktiv ist. Sie ist Bestandteil von Skleroproteinen sowie Zwischenprodukt der Biosynthese von Porphyrinen, Purinen, Kreatinin und Gluthation. Glyzin dient als flexible Bindung für Proteine, die zur Helixformation notwendig sind und fungiert als extrazelluläres Signalprotein. Glyzin spielt eine zytoprotektive Rolle bei ischämischen Insulten, allgemeinen Hypoxien und Reperfusionsschäden [42]. Oral verabreichtes Glyzin in Konjugation mit Glutamin dient der Zellreparatur, der Stoffwechseladaptation und dem Schutz der Darmmukosa nach Darmresektion [43, 44]. Beim Einsatz hoher Glutaminglyzindosierungen wurde eine gute Verträglichkeit ohne toxische Nebenwirkungen bei Polytraumapatienten beschrieben [45].

Die Verwendung von parenteralen Aminosäurelösungen, die mit VKAS angereichert werden, gilt als ein schon sehr lange bekanntes Beispiel für eine Pharmakotherapie mit Nährstoffen. Als Anwendungsspektrum findet sich in der Literatur eine Vielzahl von Wirkungen einer VKAS-Supplementation. Dazu gehören Lebererkrankungen (insbesondere mit hepatischer Enzephalopathie), Sepsis, Trauma, Störungen der gastralen Motilität und die Prävention eines Versagens der Atemmuskulatur bei der Beatmung. Die Wirksamkeit verzweigt-kettiger Aminosäuren in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie wurde in sieben kontrollierten Studien untersucht, deren Einzelresultate zwar widersprüchlich sind, in einer Metaanalyse jedoch einen Vorteil der VKAS-angereicherten Lösungen hinsichtlich Verbesserung der Enzephalopathie, nicht aber der Überlebensrate zeigen [46]. Zwar liegen derzeit erste kleinere randomisierte Studien zum Einsatz von Aminosäurelösungen mit einem erhöhten Anteil

von VKAS bei kritisch Kranken vor, die eine Verbesserung des klinischen Status zeigen [47–50]. Die begrenzte Patientenzahl rechtfertigt allerdings derzeit noch keine generelle Empfehlung. OKG besteht aus einem Molekül α -Ketoglutarat (AKG) und zwei Molekülen Ornithin. Es dissoziiert nach i. v. Gabe zu beiden Bestandteilen im Blut [51]. OKG ist gut verträglich, wird mit der Stimulation der Freisetzung von Insulin und Wachstumshormon in Verbindung gebracht und ist ein Substrat für die Polyamin-synthese. Weiterhin ist OKG durch seine beiden Bestandteile an der Glutaminbiosynthese beteiligt. Die i. v.-Gabe von OKG bei postoperativen Patienten und kritisch Kranken führte in kleinen Studien zur Proteinkonservierung, zur Stimulation der Proteinsynthese in der Muskulatur und zur Verminderung des Abbaus der muskulären Glutaminpools [52–54].

Literatur

- 1 Shoveller AK, Brunton JA, Pencharz PB, Ball RO. The methionine requirement is lower in neonatal piglets fed parenterally than in those fed enterally. *J Nutr* 2003; 133: 1390–1397
- 2 Elango R, Pencharz PB, Ball RO. The branched-chain amino acid requirement of parenterally fed neonatal piglets is less than the enteral requirement. *J Nutr* 2002; 132: 3123–3129
- 3 Bertolo RF, Chen CZ, Law G, Pencharz PB, Ball RO. Threonine requirement of neonatal piglets receiving total parenteral nutrition is considerably lower than that of piglets receiving an identical diet intragastrically. *J Nutr* 1998; 128: 1752–1759
- 4 Wykes LJ, Ball RO, Menendez CE, Ginther DM, Pencharz PB. Glycine, leucine, and phenylalanine flux in low-birth-weight infants during parenteral and enteral feeding. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 971–975
- 5 Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 109–127
- 6 Brunton JA, Ball RO, Pencharz PB. Current total parenteral nutrition solutions for the neonate are inadequate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 299–304
- 7 Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S89–S94
- 8 Meier R, Beglinger C, Lauer P et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Clin Nutr* 2002; 21: 173–183
- 9 Dickerson RN. Estimating energy and protein requirements of thermally injured patients: art or science? *Nutrition* 2002; 18: 439–442
- 10 Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 733–740
- 11 Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 909–916
- 12 Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 906–911
- 13 Shaw JH, Wildbore M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1987; 205: 288–294
- 14 Reeds PJ. Dispensable and indispensable amino acids for humans. *J Nutr* 2000; 130: 1835S–1840S
- 15 Obled C, Papet I, Breuille D. Metabolic bases of amino acid requirements in acute diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 189–197
- 16 Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 355–373
- 17 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: 2022–2029
- 18 Jacobi CA, Ordemann J, Zuckermann H, Docke W, Volk HD, Müller JM. The influence of alanyl-glutamine on immunologic functions and morbidity in postoperative total parenteral nutrition. Preliminary results of a prospective randomized trial. *Zentralbl Chir* 1999; 124: 199–205

- 19 *Jian ZM, Cao JD, Zhu XG et al.* The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: S62 – S66
- 20 *Karwowska KA, Dworacki G, Trybus M, Zeromski J, Szulc R.* Influence of glutamine-enriched parenteral nutrition on nitrogen balance and immunologic status in patients undergoing elective aortic aneurysm repair. *Nutrition* 2001; 17: 475 – 478
- 21 *Mertes N, Schulzki C, Goeters C et al.* Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. *Clin Nutr* 2000; 19: 395 – 401
- 22 *Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P et al.* Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998; 227: 302 – 308
- 23 *Neri A, Mariani F, Piccolomini A, Testa M, Vuolo G, Cosmo L di.* Glutamine-supplemented total parenteral nutrition in major abdominal surgery. *Nutrition* 2001; 17: 968 – 969
- 24 *O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA et al.* Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 1994; 220: 212 – 221
- 25 *Goeters C, Wenn A, Mertes N et al.* Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2032 – 2037
- 26 *Griffiths RD, Jones C, Palmer TE.* Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295 – 302
- 27 *Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE et al.* A double blind, randomized, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45: 82 – 88
- 28 *Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J et al.* Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001; 29: 2075 – 2080
- 29 *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: 409 – 416
- 30 *Beaux AC de, O'Riordain MG, Ross JA, Jodozi L, Carter DC, Fearon KC.* Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis. *Nutrition* 1998; 14: 261 – 265
- 31 *Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi FF.* Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183 – 190
- 32 *Pytlík R, Benes P, Patorkova M et al.* Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 953 – 961
- 33 *Scheid C, Hermann K, Kremer G et al.* Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition* 2004; 20: 249 – 254
- 34 *Yu YM, Ryan CM, Castillo L et al.* Arginine and ornithine kinetics in severely burned patients: increased rate of arginine disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E509 – E517
- 35 *Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM.* Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 59 – 66
- 36 *Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ III, Daly JM.* Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998; 14: 611 – 617
- 37 *Neuhauser M, Bassler KH.* Biological availability of glutamine from N-acetyl-L-glutamine in intravenous administration. *Studies in the rat. Infusionsther Klin Ernahr* 1986; 13: 292 – 296
- 38 *Magnusson I, Ekman L, Wangdahl M, Wahren J.* N-acetyl-L-tyrosine and N-acetyl-L-cysteine as tyrosine and cysteine precursors during intravenous infusion in humans. *Metabolism* 1989; 38: 957 – 961
- 39 *Druml W, Lochs H, Roth E, Hubl W, Balcke P, Lenz K.* Utilization of tyrosine dipeptides and acetyltyrosine in normal and uremic humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E280 – E285
- 40 *Tepel M, Giel M van der, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180 – 184
- 41 *Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, Woude FJ van der, Braun C.* Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598 – 603
- 42 *Hall JC.* Glycine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 393 – 398
- 43 *Prabhu R, Thomas S, Balasubramanian KA.* Oral glutamine attenuates surgical manipulation-induced alterations in the intestinal brush border membrane. *J Surg Res* 2003; 115: 148 – 156
- 44 *Weingartmann G, Fridrich P, Mauritz W et al.* Safety and efficacy of increasing dosages of glycyl-glutamine for total parenteral nutrition in polytrauma patients. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 683 – 688
- 45 *Ziegler TR, Evans ME, Fernandez-Estivariz C, Jones DP.* Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 229 – 261
- 46 *Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP.* Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1033 – 1042
- 47 *Freund HR, Hanani M.* The metabolic role of branched-chain amino acids. *Nutrition* 2002; 18: 287 – 288
- 48 *Fürst P.* New developments in glutamine delivery. *J Nutr* 2001; 131: 2562S – 2568S
- 49 *Garcia-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M et al.* Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997; 25: 418 – 424
- 50 *Wang XY, Li N, Gu J, Li WQ, Li JS.* The effects of the formula of amino acids enriched BCAA on nutritional support in traumatic patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 599 – 602
- 51 *Cynober L.* Ornithine alpha-ketoglutarate in nutritional support. *Nutrition* 1991; 7: 313 – 322
- 52 *Coudray-Lucas C, Bever H Le, Cynober L, Bandt JP De, Carsin H.* Ornithine alpha-ketoglutarate improves wound healing in severe burn patients: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls. *Crit Care Med* 2000; 28: 1772 – 1776
- 53 *Hammarqvist F, Wernerman J, Decken A van der, Vinnars E.* Alpha-ketoglutarate preserves protein synthesis and free glutamine in skeletal muscle after surgery. *Surgery* 1991; 109: 28 – 36
- 54 *Wernerman J, Hammarqvist F, Ali MR, Vinnars E.* Glutamine and ornithine-alpha-ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism* 1989; 38: 63 – 66
- 55 *Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (D-A-CH).* Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt: Umschau Braus GmbH, 2000