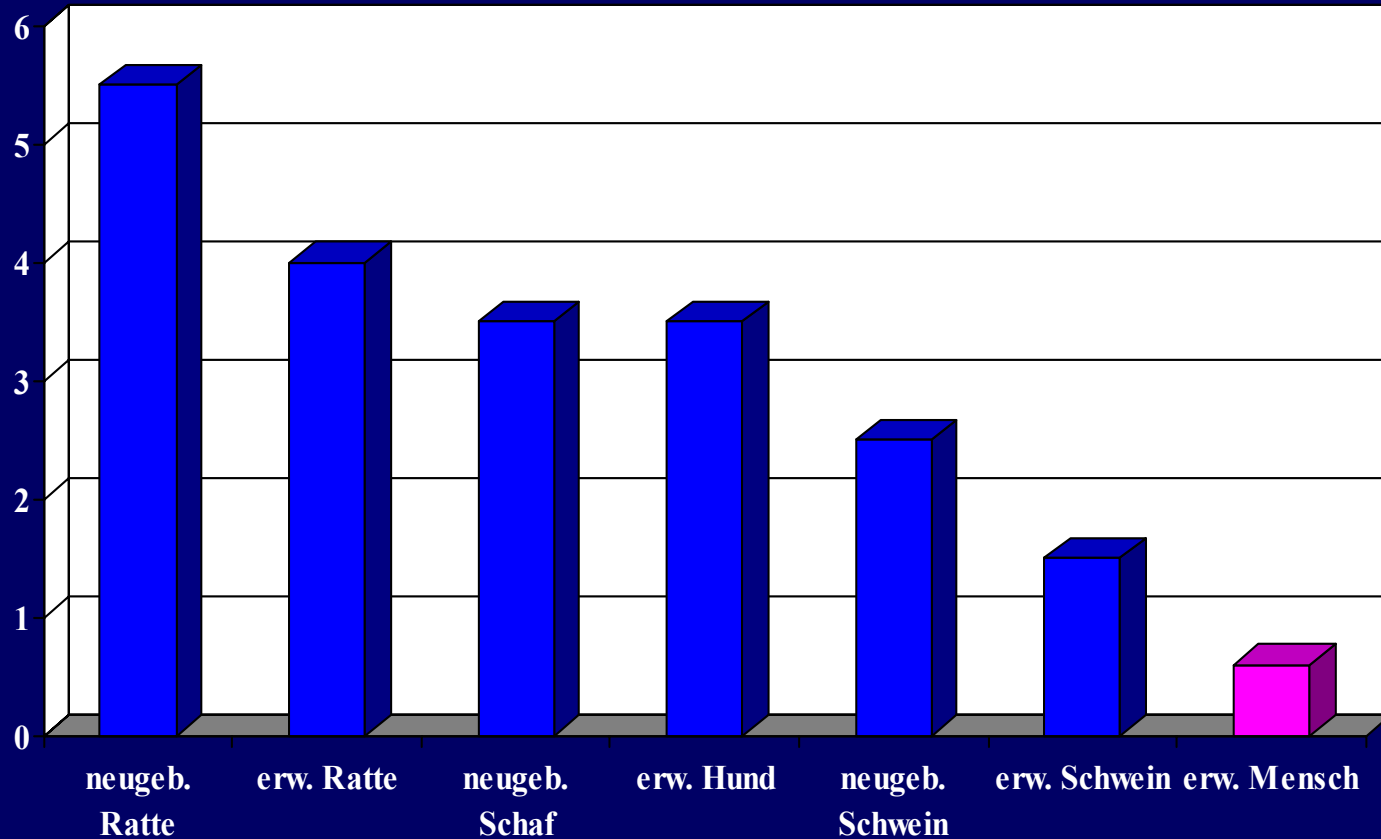


## **Beeinflußt die Ernährungstherapie den Stoffwechsel der intestinalen Mukosa ?**

- **Speziesspezifität**
- **Methodenabhängigkeit**
- **Multiple Kompartments**

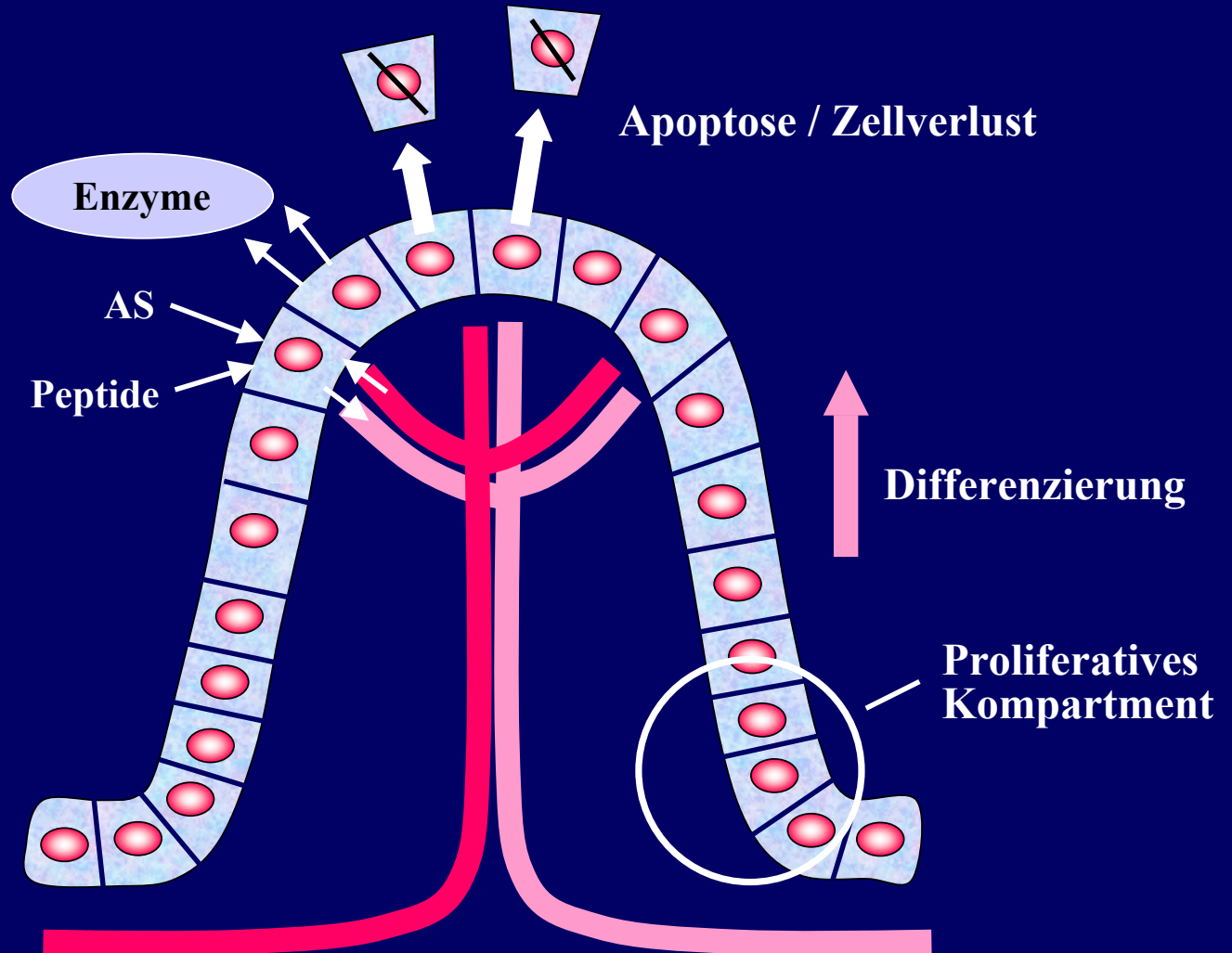
# Artenabhängige Dünndarmproteinsynthese

Fraktionelle Syntheserate (%/h)





# Kompartimentierung



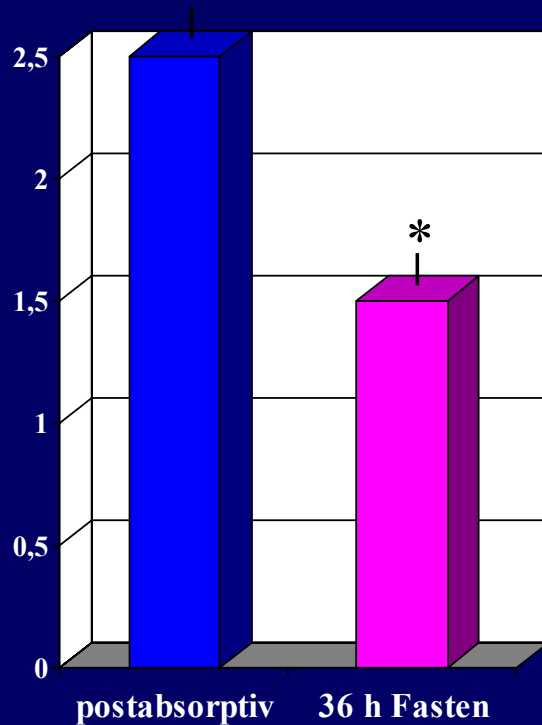
# **Eiweiß-Stoffwechsel des Intestinaltrakts**

## **Einfluß von**

- Mangelernährung**
- oraler / enteraler Ernährung**
- parenteraler Ernährung**
- Glutamin / Insulin**

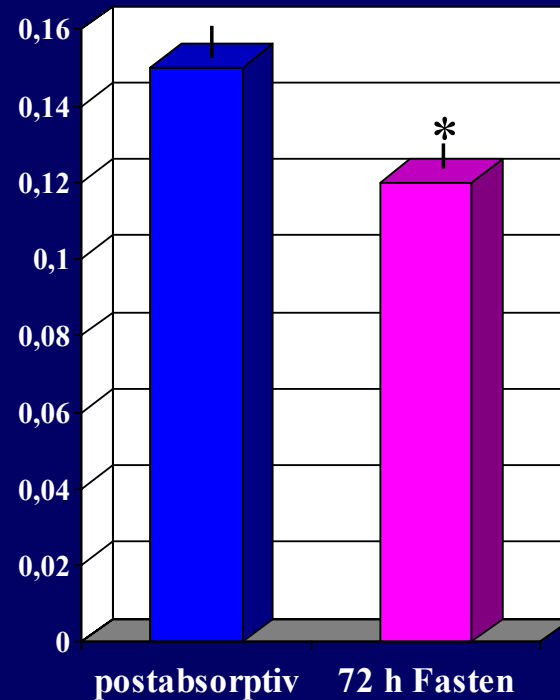
# Einfluss einer kurzzeitigen Nahrungskarenz auf die Dünndarmmukosa des Menschen

**Duodenum**  
Fraktionelle Proteinsyntheserate (%/h)



Bouteloup-Demange AJP 1998  
Nakshabendi AJP 1995

**Duodenum**  
Proteingehalt (mg/mg Naßgewicht)



Ahlmann Clin Sci 1994

# **Einfluss einer kurzzeitigen Nahrungskarenz auf die Dünndarmmukosa**

**2 Wochen Nulldiät** (Adibi, Gastroenterology 1970) -

**keine  
Mangelernährung**

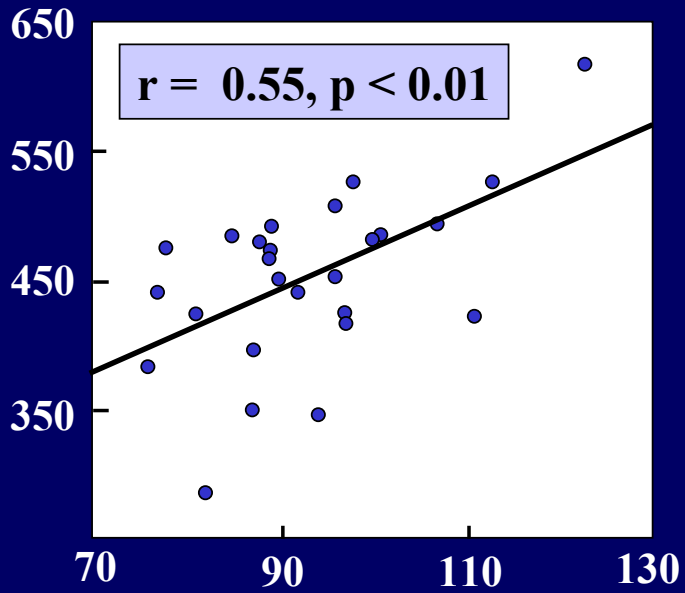
- **verringerte Aminosäurenabsorption**
  - **Normalbefunde für Mukosamorphologie (Histologie und Elektronenmikroskopie)**
- **selektive Funktionseinschränkung durch reduzierte Enzym / Carrier – Synthese**
- **Weitgehende Bewahrung des Eiweißbestandes durch verringerten Eiweiß - Abbau**

## **Einfluß der Mangelernährung auf die Dünndarmmukosa**

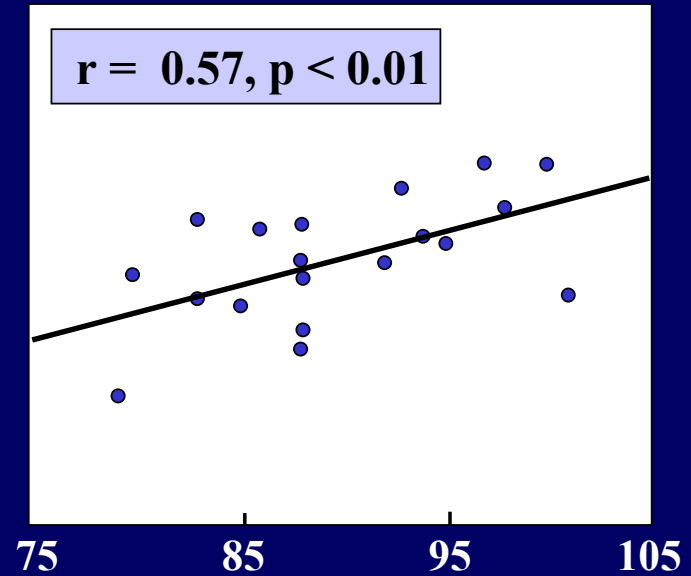
- **Abnahme der Zottenhöhe**
- **Verkürzte Enterozytenlebensdauer  
Mit Erhöhung der Proliferation**

**Van der Hulst, Nutrition 1998**

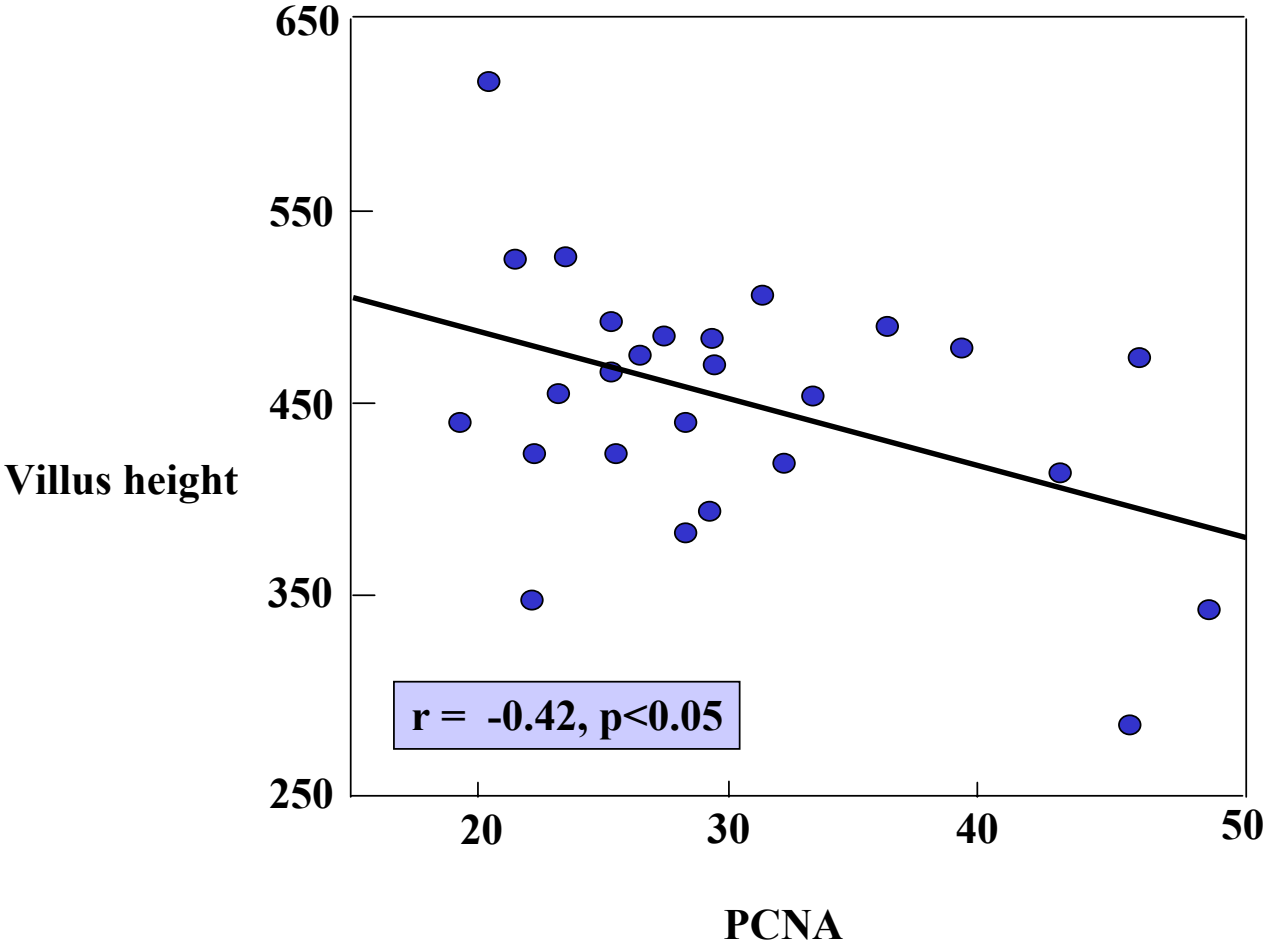
villus height ( $\mu\text{m}$ )



percentage of ideal weight



percentage of fat free mass



# **Einfluß der schweren Mangelernährung auf die Dünndarmmukosa**

## **Marasmus ( balanciertes Kalorien / Eiweiß – Defizit )**

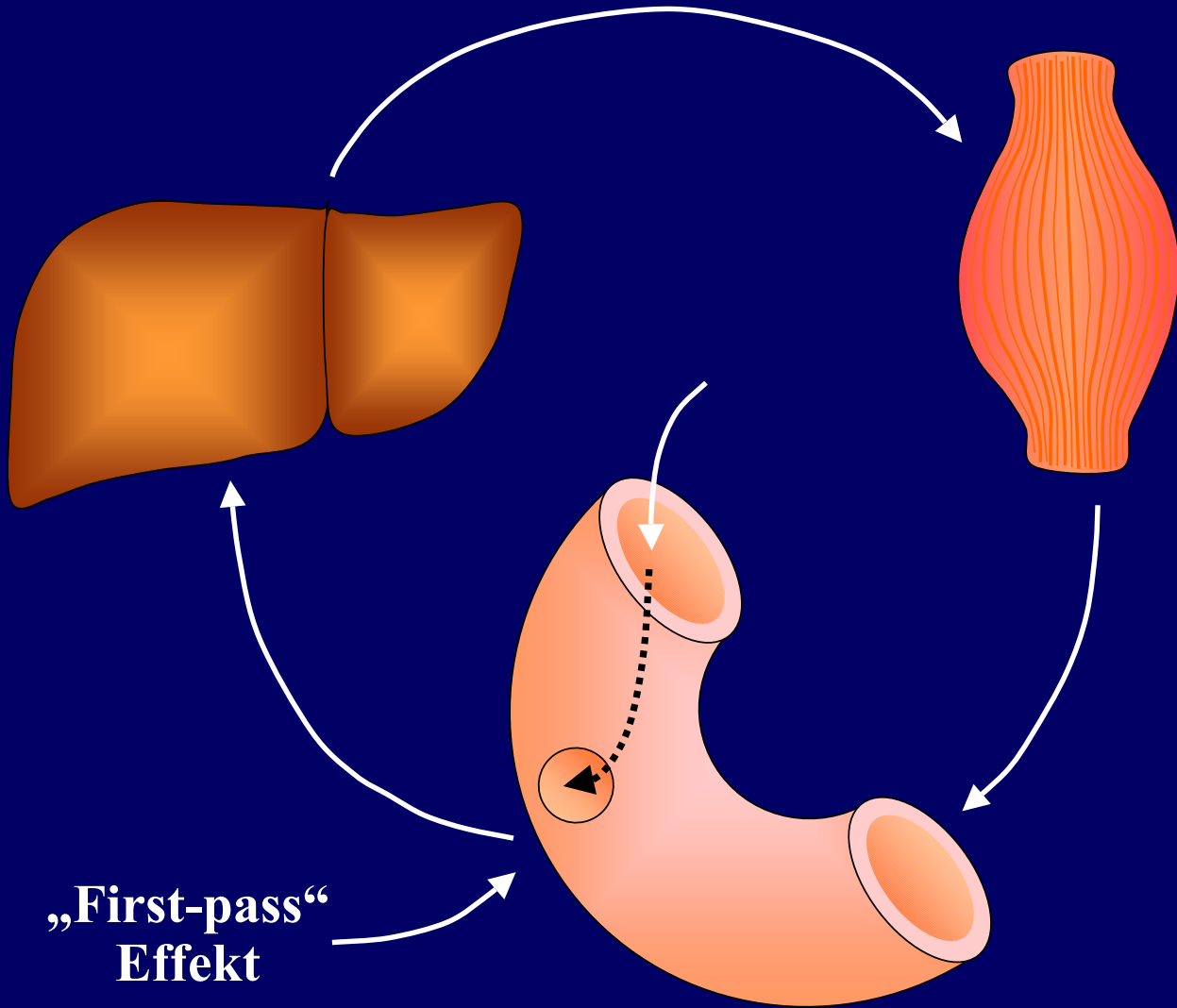
- **verringerte Zottenhöhe / erhöhte Kryptentiefe**
- **verringerte Mukosadicke**
- **verringerte Enterozytenproliferation / Zelldifferenzierung**
- **leichte funktionelle Veränderungen**

## **Kwashiorkor ( schweres Eiweiß – Defizit )**

- **Mukosaverletzungen**
- **abgeflachte Zellen / verringerte Proliferation**
- **Zellzerstörung**
- **häufig Malabsorption / Steatorrhoe**

## **Einfluß luminaler Substratzufuhr**

**Was passiert beim Essen ?**



**„First-pass“  
Effekt**

# Intestinaler Stoffwechsel unter enteraler / oraler Ernährung beim Gesunden

„First – Pass“ Verwertung luminaler Substrate ( % der Zufuhr )

	Splanchnikusgebiet ( Mensch )	Intestinum ( Schwein )
Leuzin	26	33
Phenylalanin	39	42
Glutamin	53	67
Glutamat	88	96
Glukose	5	?
Fette	?	?

Reeds, Nutrition 2000

Livesey, AJP 1998

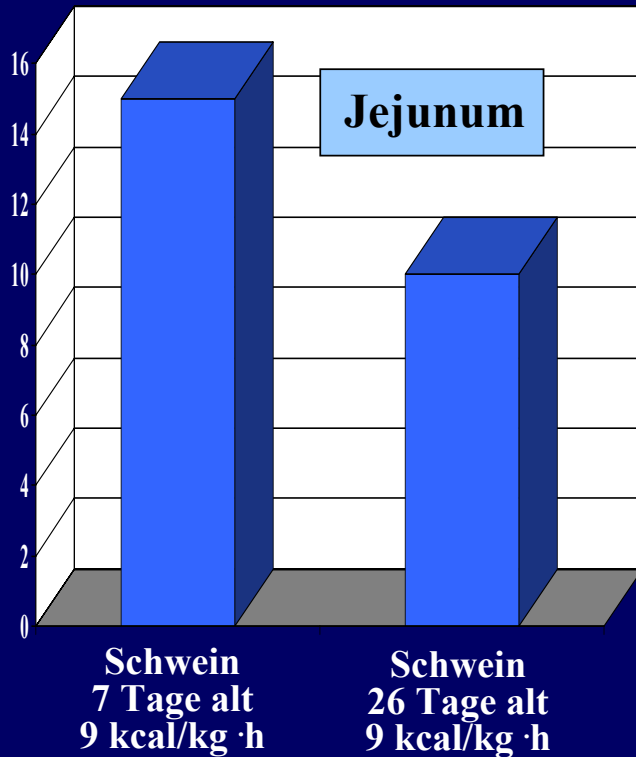
## Intestinaler Stoffwechsel unter enteraler / oraler Ernährung beim kranken Menschen

Design	Zeitraum	Organ	Krankheit	Effekt	Autor
orale Ernährung nach Langzeit TPN	2 Mon.	Duodenum	Colitis / DD-Fistel	Villushöhe ↑ Proliferation ↑	Pironi 1994
orale Ernährung (incl. 100g Protein / d)	3 Mon.	Duodenum	Mangelernährung	Villusatrophie ↓	Tandon 1968

- welche Substrate ?
- welche Mechanismen ?

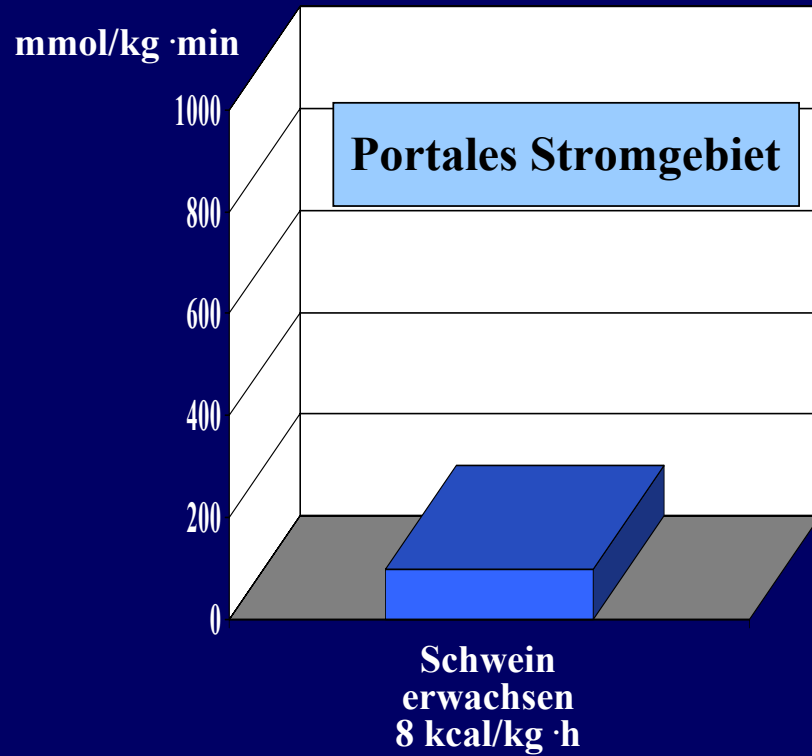
# Einfluß luminaler Kalorien ( Eiweiß / Kohlenhydrate ) auf den Eiweiß – Stoffwechse der gesunden Mukosa

Anstieg der Proteinsyntheserate  
(%/h) nach 3h



Davies 1996

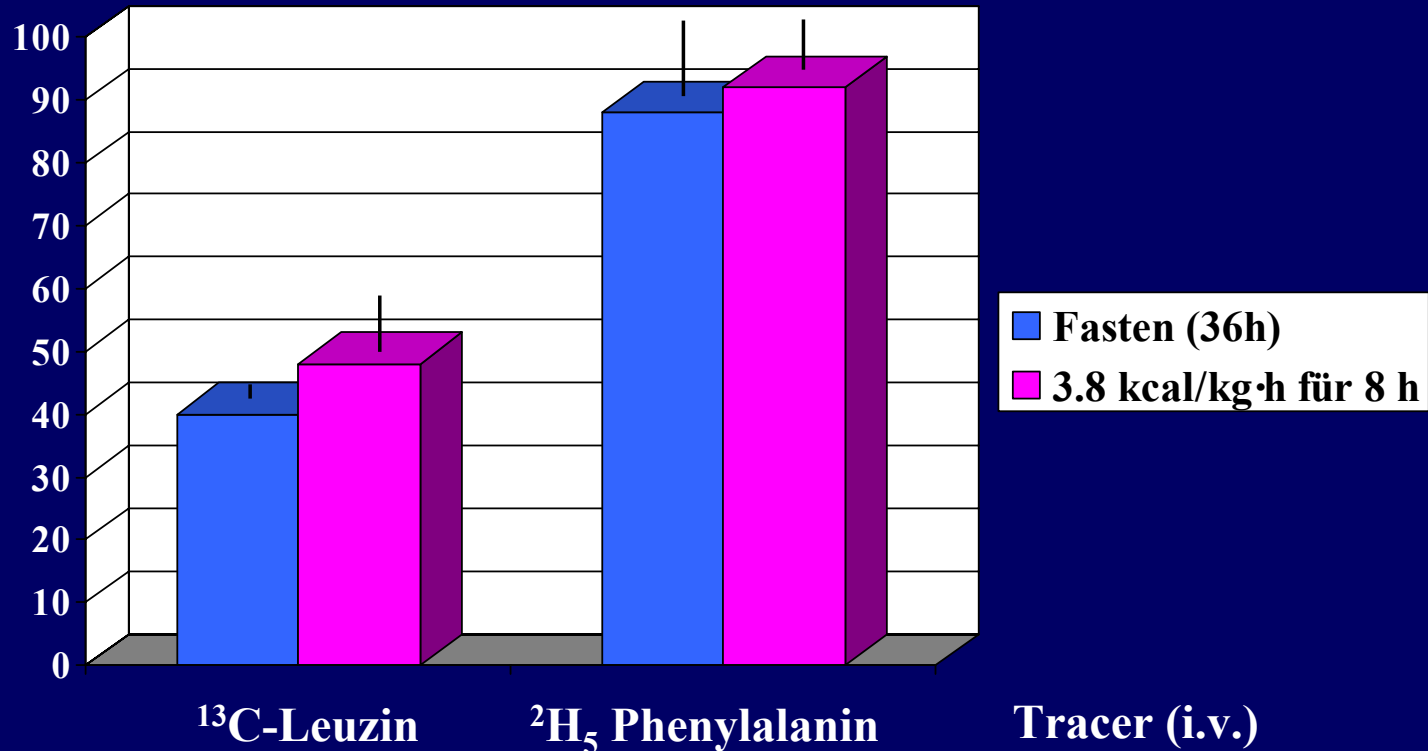
Veränderung der Phe - Inkorporation  
nach 2h



Deutz 1998

# Einfluß luminaler Kalorien auf den Eiweißstoffwechsel der gesunden Mukosa

Proteinsynthese Duodenum (%/d)



## **Einfluß luminaler Ernährung auf den Eiweiß – Stoffwechsel der Mukosa**

- **Anabolie durch Senkung der Proteolyse / Protein-  
verlustrate beim Gesunden ( zeitliche Dynamik ? )**
- **Mechanismen beim Kranken ?**

# **Einfluß luminaler Kohlenhydrate auf den Eiweiß – Stoffwechsel der gesunden Mukosa**

<b>Disaccharidase</b>	<b>Mensch</b>	<b>Greene 1975 / Rosensweig 1969</b>
<b>Aktivität zunehmend</b>	<b>Schwein</b>	<b>Flores 1988</b>

## **unverändert**

<b>Proteingehalt (-30d)</b>	<b>Schwein</b>	<b>Flores 1988</b>
<b>Aminosäure – Bilanz (-4h)</b>	<b>Hund</b>	<b>Bloomgarden 1981</b>
<b>Villus Morphologie (-5d)</b>	<b>Mensch</b>	<b>Greene 1975</b>

**Kranke ?**

# Einfluß von Proteinen auf den Eiweiß – Stoffwechsel der gesunden Mukosa

Protein – Mahlzeit ( 0,5 g/kg 6h ) → positive intestinale Aminosäuren – Bilanz ( Hund )  
Bloomgarden 1981

## Mechanismus

- Proteinsynthese unbeeinflußt ( außer Neugeborene )
  - Reduktion des Proteinabbaus / Protein – Verlusts
- |                |              |
|----------------|--------------|
| Hund           | Yu 1990      |
| junges Schwein | Adegoke 2003 |
| Mensch ( ? )   | Stoll 1997   |

# Einfluß von freien enteralen Aminosäuren auf die Proteinsynthese der gesunden Mukosa

## Dosis / Zeiteffekt

0,38 g / kg ( über 1,25 h )

PS unverändert / ↓

junges Schwein

Adegoke 2003

1,44 g / kg ( über 6 h )

PS ( Dünndarm ) ↑

Hund

Yu 1990

0,96 g / kg ( über 8 h )

PS ( Duodenum ) ↑  
jedoch: Protein-  
abbau unverändert

Mensch

Coeffier 2003



**Mechanismus: höhere intraluminale Konzentration von AS als bei Proteinzufuhr ?**

# Einfluß von enteralem Glutamin auf die Proteinsynthese der gesunden Mukosa

## Dosiseffekt

<u>niedrig</u>	20 mg / kg · h ( 14d )	Villus- / Mikrovillus- morphologie / Entero- zytenproliferation unverändert	Mensch	Buchmann 1996
	20 mg / kg · h ( 4h )	Proteinsynthese unverändert	Mensch (Steroid- therapie)	Bouteloup- Demange 2000
<u>hoch</u>	168 mg / kg · h ( 9h )	Proteinsynthese ↑	Hund	Humbert 2002
	117 mg / kg · h ( 8h )	Proteinsynthese ↑	Mensch	Coeffier 2002

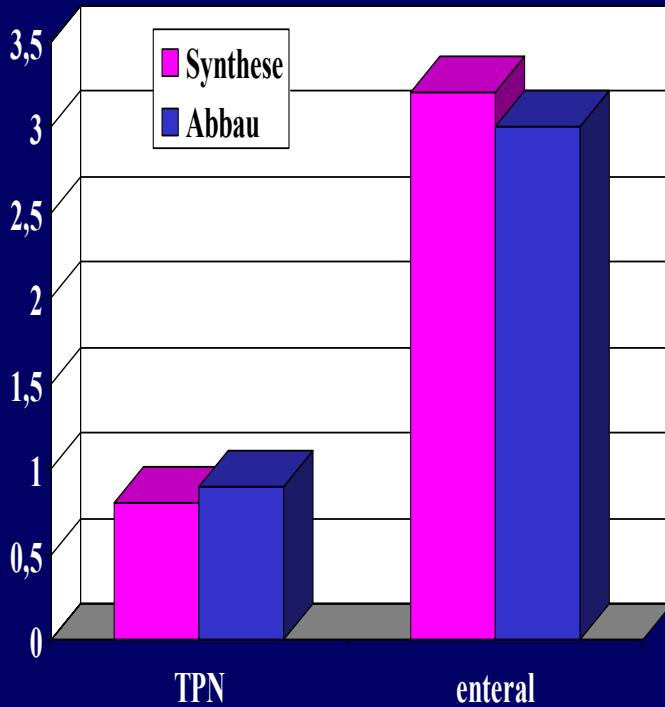
➔ Effekte bei Mangelernährung / Katabolie ?

# **Einfluß parenteraler Substratzufuhr**

**Vergleich zur enteralen Zufuhr**

# Vergleich enterale / parenterale Ernährung – Mukosastoffwechsel

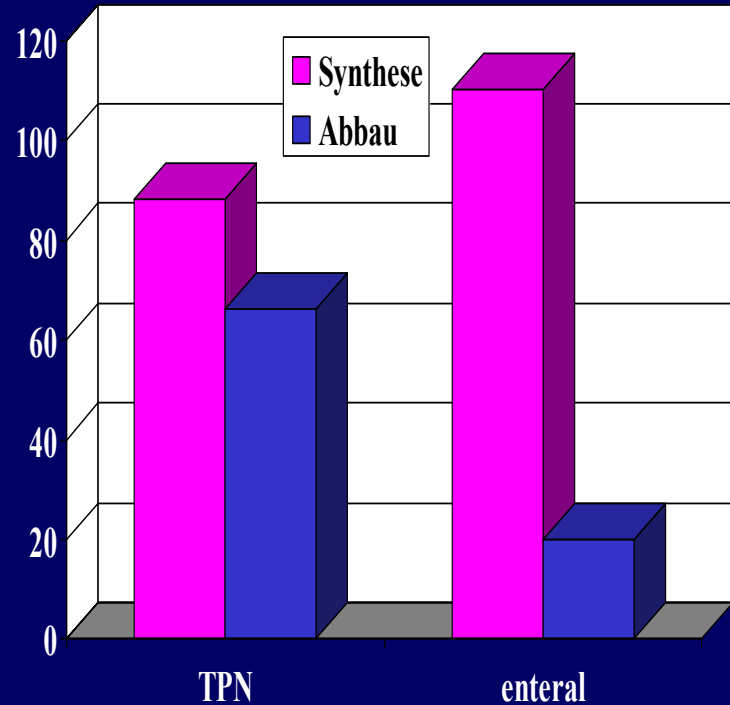
g / day nach 7 Tagen ( Jejunum )



9 kcal / kg · h ( 7 Tage, neugeb. Schwein )

Stoll 2000

$\mu\text{mol} / \text{kg} \cdot \text{h}$  ( Dünndarm )

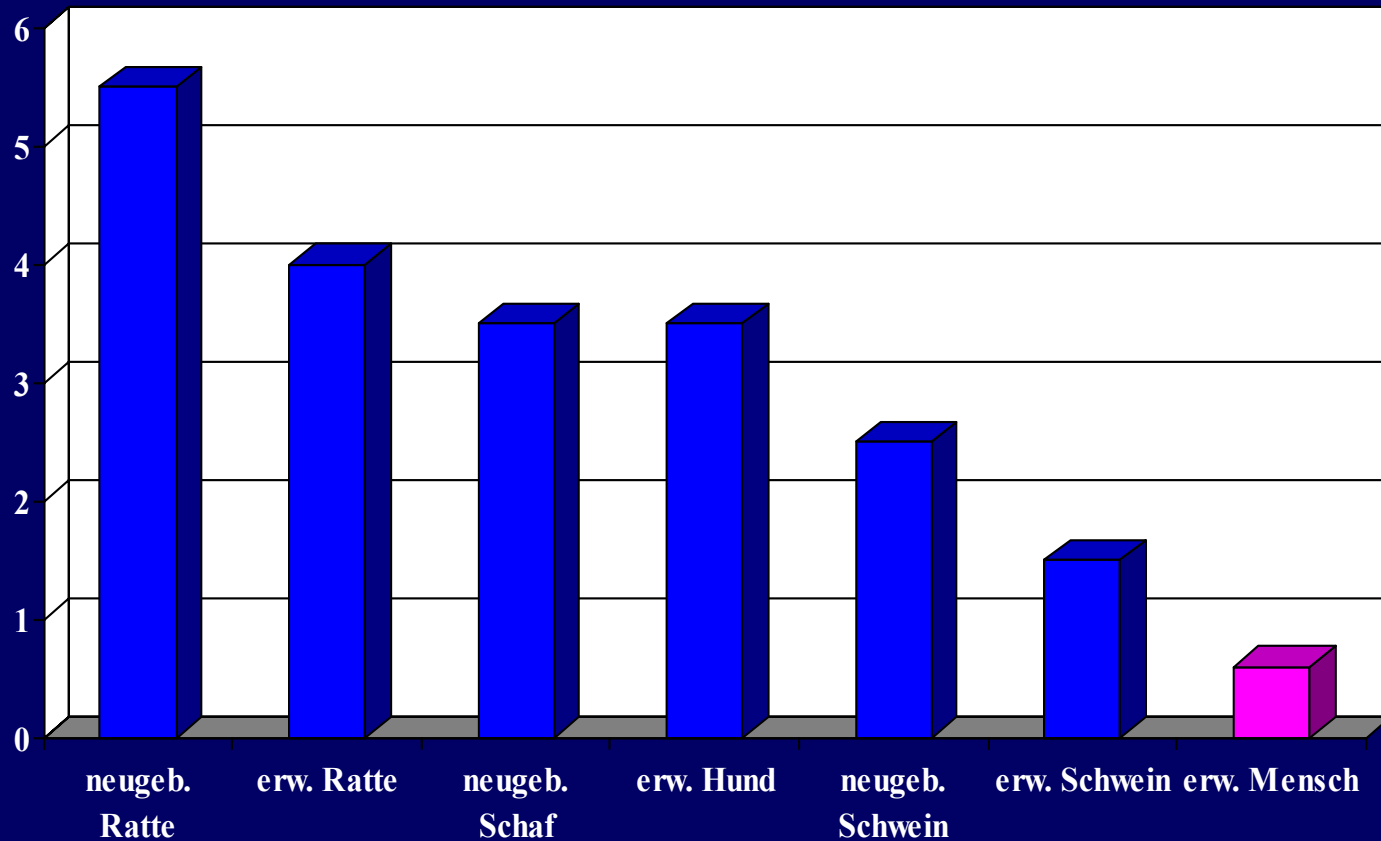


0,24 g AS / kg · h ( 6 h, Hund )

Yu 1992

# Artenabhängige Dünndarmproteinsynthese

Fraktionelle Syntheserate (%/n)



# Einfluß der TPN ( Gln – frei ) auf den Stoffwechsel der menschlichen Mukosa

Dauer	Krankheit	Villus- höhe	Mikrovillus- höhe	Enzyme	Prolife- ration	Protein- gehalt	Autor
10d	Colitis / TU	↗					Sedmann 1995
12d	Colitis / TU	↓(-10%)	↗		↗		Van der Hulst 1993/1997
14d	gesund	↓(-20%)			↗	↗	Buchmann 1995
28d	Crohn / Colitis	↗	↓	↓			Guedon 1986
1 Mon.	Colitis / Kurz- darm (Kinder)	↗			↗		Rossi 1993
2-3 Mon.	Colitis / Kurz- darm	↓			↗		Pironi 1994
>9 Mon.	Colitis / Kurz- Darm (Kinder)	Atrophie			↓		Rossi 1993

# Einfluss intravenöser Glukose auf den intestinalen Stoffwechsel

**0,3 – 1,0 g / kg · h ( 1 – 4 h ) max. Insulin < 25 µU / ml**

**Proteinsynthese  
unverändert**

**Duodenum**

**Mensch**

**O'Keefe 1998**

---

**Leuzinbilanz  
unverändert**

**Splanchnikus-  
gebiet**

**Mensch**

**Eriksson 1993**

**portales  
Stromgebiet**

**Hund**

**Hamada 1999**

**Effekte bei Kranken ?**

# Einfluss von Insulin auf den intestinalen Stoffwechsel ( I )

Insulinkonz. ( $\mu\text{U} / \text{ml}$ )	Spezies	Organ	AS-Bilanz	Protein- synthese	Protein- abbau	Autor
< 30	Mensch	Splanchnikus	↗	↗	↗	Nygren 2003
	Hund	Darm	↗			Abumrat 1982
> 30	Mensch	Splanchnikus	↓	↓	↗	Meek 1998
	Mensch	Splanchnikus	↓			Alvestrand 1988
	Hund	Darm	↗	↓ (Utilisation)	↓ (Produkt.)	Hourani 1990

Ursache: Aminosäuredefizit unter Insulin

# Einfluss von Insulin auf den intestinalen Eiweiß – Stoffwechsel ( II )

## Zeitgleiche AS – Substitution + Hyperinsulinämie

Spezies	Organ	Leuzinbilanz	Proteinsynthese	Proteinabbau	Autor
Mensch	Splanchnikus	↑ (→ KIK?)	~>	~>	Nygren 2003
Schwein (7/26 Tg alt)	Jejunum				
	a) Defizit nicht essentielle Aminosäuren		~>		Davies 2001
	b) komplette Eu-Aminoacidämie ( incl. Gln )		~>		Davies 2002

# Einfluss von Insulin auf den intestinalen Eiweiß - Stoffwechsel

Effekt der Insulinsubstitution beim Typ I Diabetiker ( Euglykämie )

---

Splanchnikusgebiet

Protein-  
abbau ↓

Protein-  
synthese ↓

AS-Bilanz ↓

Nair  
1995

Duodenum

Normalisier. (↑)  
der Proteinsynthese

Charlton  
2000

➔ intestinaler Insulineffekt bereits maximal unter basalen Konzentrationen

Insulineffekte bei Kranken ?

## **Einfluss von intravenösen Aminosäuren auf den intestinalen Stoffwechsel**

**Unter AS – Zufuhr ( 0,08 – 0,2 g / kg · h ):**

---

- **positive Aminosäurenbilanz am menschlichen Splanchnikusgebiet ( 50 – 70 % First – pass Retention )**
- **Leuzin – Aufnahme ↑ , Leuzin – Abgabe ↓**  
**Gelfand 1986 / 88 ( gesunde Probanden )**  
**Gil 1985 ( mangelernährte Patienten )**

**Leber ↔ Darm ?**

# Einfluss von intravenösen Aminosäuren auf den intestinalen Stoffwechsel

## Hund

AS – Dosis	Organ	Leuzin- bilanz	Protein- synthese	Protein- abbau	Autor
0,5 g / kg h (1h)	portales Stromgebiet	↑			Hamada 1999
0,5 g / kg h (3h)	portales Stromgebiet	↑ (30% der Gesamtaufn.)			Ferrannini 1988
0,24 g / kg h (6h)	Dünn- darm		↑	↑ (incl. Zellverlust)	Yu 1992 1990

# Einfluss von intravenösen Aminosäuren auf den intestinalen Stoffwechsel

## Schwein

Alter	AS – Dosis	Organ	Protein- synthese	Protein- abbau	Autor
7 d	0,5 g / kg h (3h)	Jejunum	~>		Davis 2002
26 d	0,5 g / kg h (3h)	Jejunum	~>		Davis 2002
36 d	0,9 g / kg h (1,5h)	Jejunum	~>	↓	Adegoke 2003

# **Einfluss von intravenösen Aminosäuren auf den intestinalen Stoffwechsel**

**Mensch**

**0,08 g / kg h (4h) Duodenum**

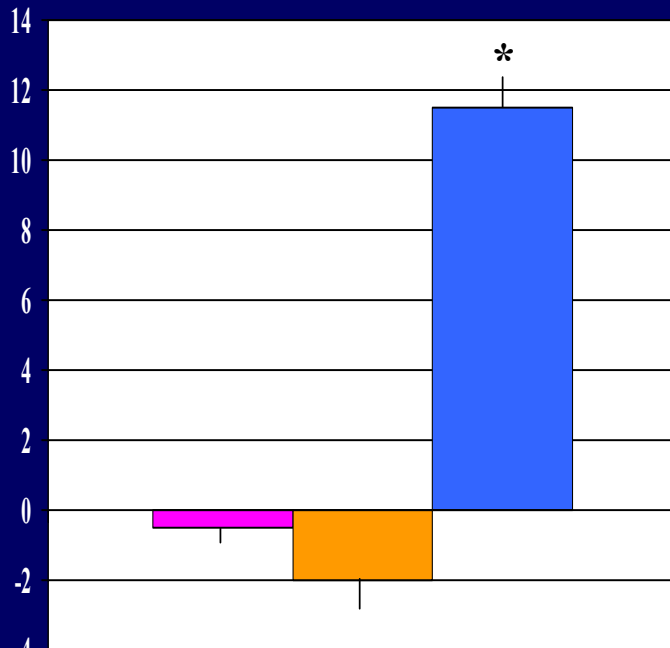
**→ Proteinsynthese unverändert ! O`Keefe 1998**

**Proteinabbau ? Effekte bei Kranken ?**

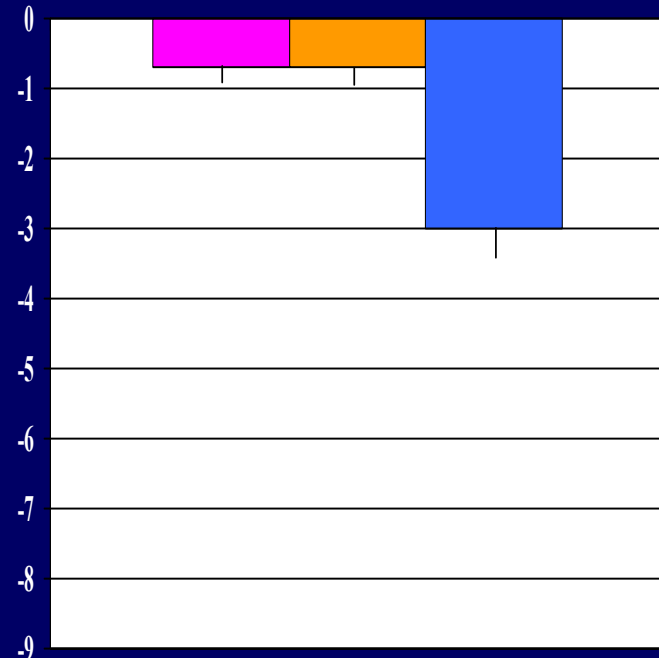
# Einfluss von Hyperaminoacidämie / Hyperinsulinämie auf den intestinalen Stoffwechsel

## Splanchnikusgebiet

$\mu\text{mol} / \text{min}$  Proteinsynthese



$\mu\text{mol} / \text{min}$  Proteinabbau



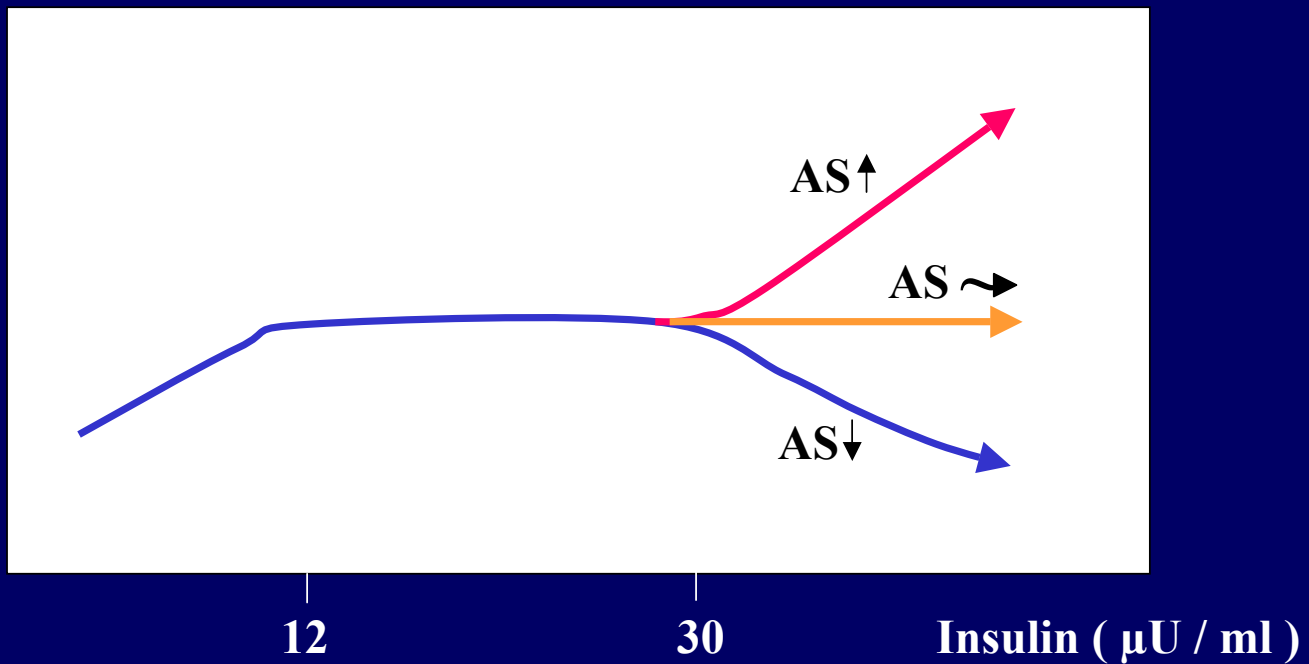
basal    Insulin    Insulin  
(30  $\mu\text{U}/\text{ml}$ )    + AS  $\uparrow$   
(0,15g/kg h)

basal    Insulin    Insulin  
+ AS  $\uparrow$

Nygren 2003

# Hypothetisches Modell der intestinalen Insulinwirkung am gesunden Menschen

## Proteinsynthese



# **Einfluss von intravenösem Glutamin auf den intestinalen Stoffwechsel ( I )**

**Im menschlichen Splanchnikusgebiet:**

---

**Dosierung 15 – 23 mg / kg h ( Gln, Gly – Gln, Ala – Gln )**

- **18 % der Gesamt – Dipeptidaufnahme**
- **Erhöhung der Glutamin – Bilanz**

**( Lochs 1990, 1992 )**

**Leber ↔ Darm ?**

# Einfluss von intravenösem Glutamin auf den intestinalen Stoffwechsel ( II )

Hund

Dosis	Substrat	Organ	Effekt	Autor
40 – 160 mg / kg h ( 1,5 h )	Ala – Gln Gly – Gln	Portales Stromgebiet	10% der Gesamt- aufnahme Glu Bilanz ~>	Abumrad 1989
140 mg / kg h ( 1h )	Ala – Gln	Portales Stromgebiet	8% der Gesamt- aufnahme Glu Bilanz ~>	Karner 1989
140 mg / kg h ( 4 h )	Gln	Duodenum	Proteinsynthese ~>	Marchini 1999

→ geringe Utilisierung

# Einfluss von intravenösem Glutamin auf den intestinalen Stoffwechsel ( III )

## Mensch

Dosis	Substrat	Organ	Effekt	Autor
10 mg / kg h ( 10 – 14 d )	Gly - Gln	Duodenum (Colitis, TU)	Gln – Konzentration ↑ Villushöhe ~→ Proliferation ~→	Van der Hulst 1993/96/97
15 mg / kg h ( 4 h )	Gly – Gln Ala – Gln	Colon (postoperativ)	Proteinsynthese ↓	Rittler

# Hypothetischer intestinaler Glutamineffekt postoperativ

