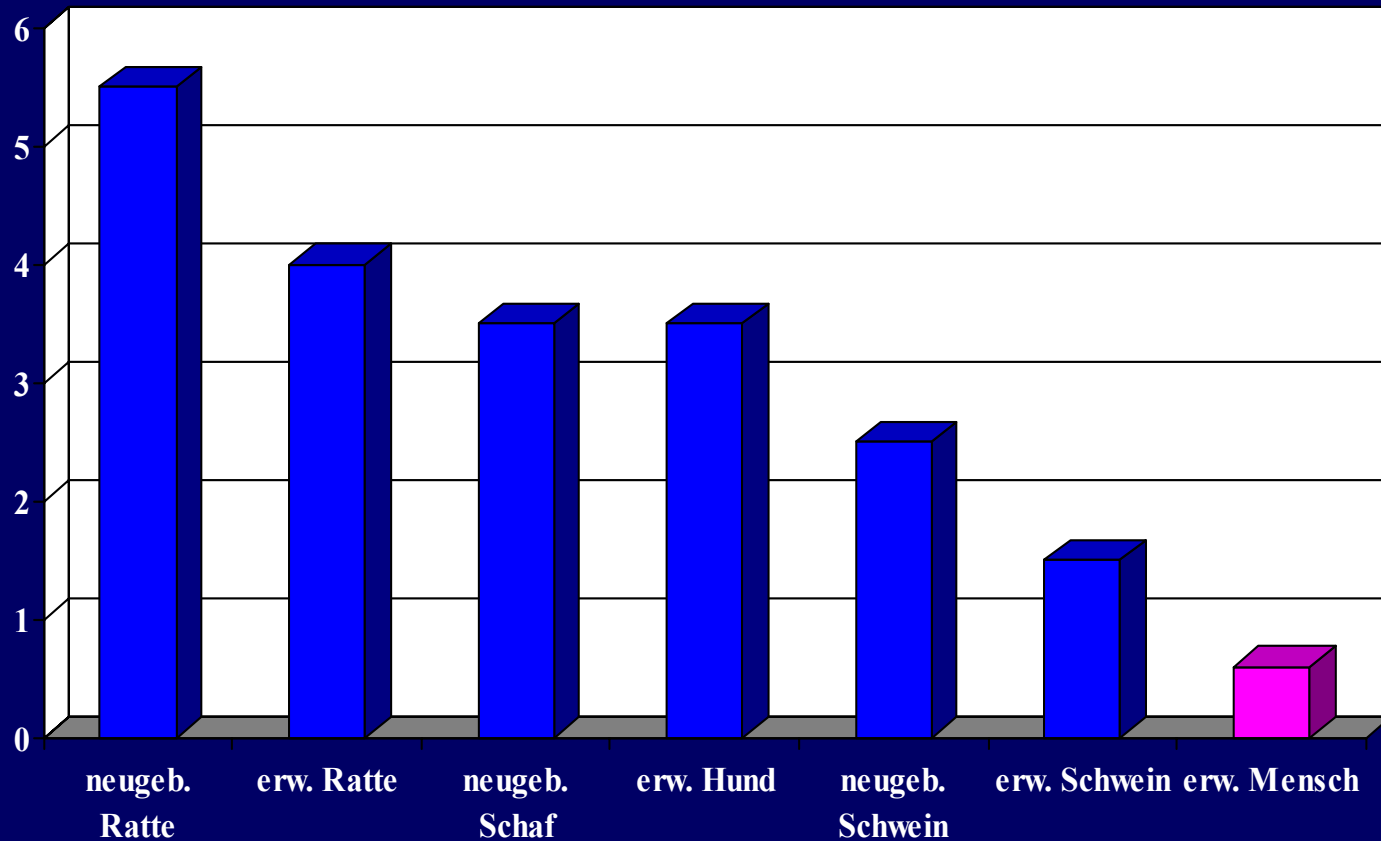


Beeinflußt die Ernährungstherapie den Stoffwechsel der intestinalen Mukosa ?

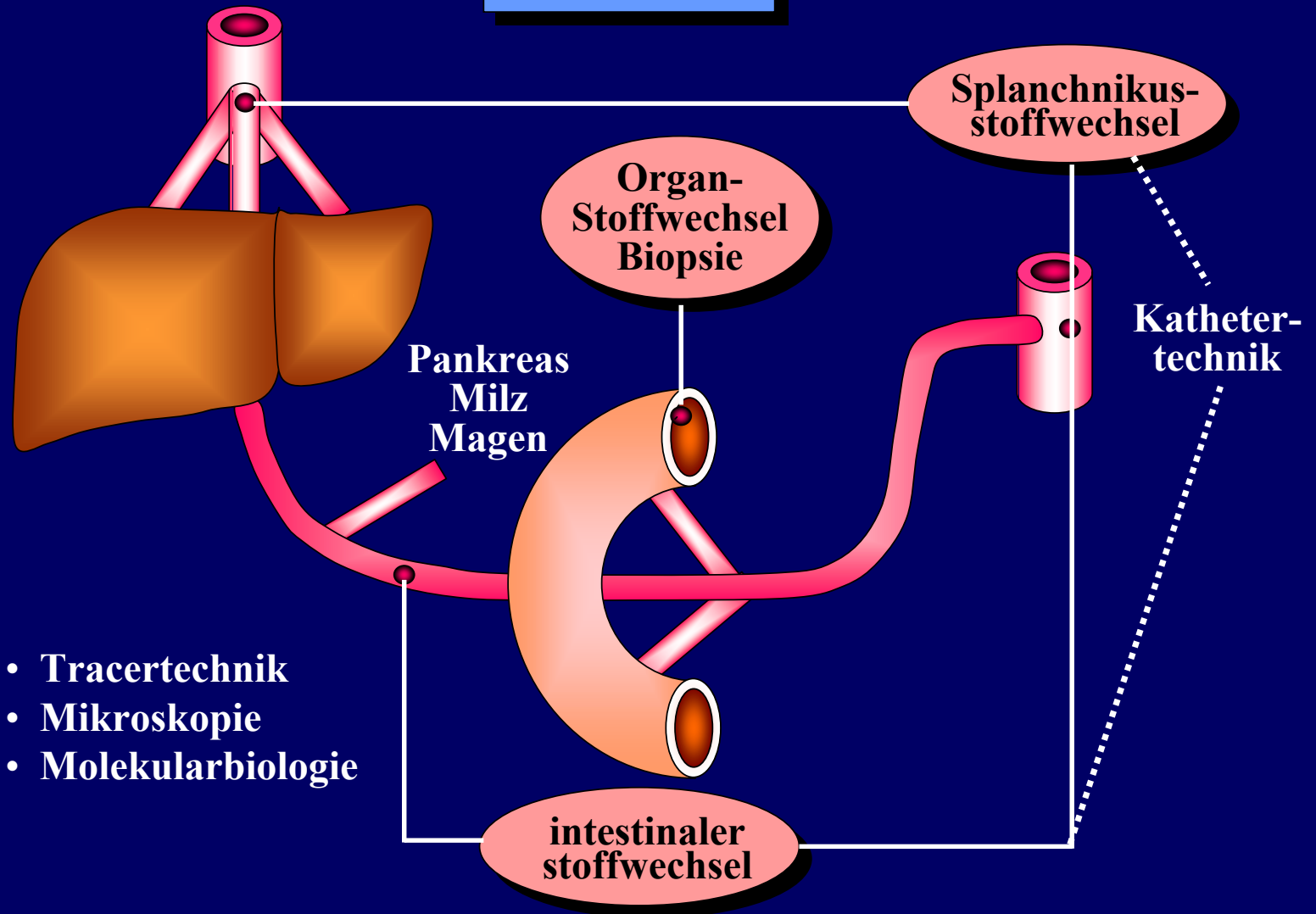
- **Speziesspezifität**
- **Methodenabhängigkeit**
- **Multiple Kompartments**

Artenabhängige Dünndarmproteinsynthese

Fraktionelle Syntheserate (%/h)

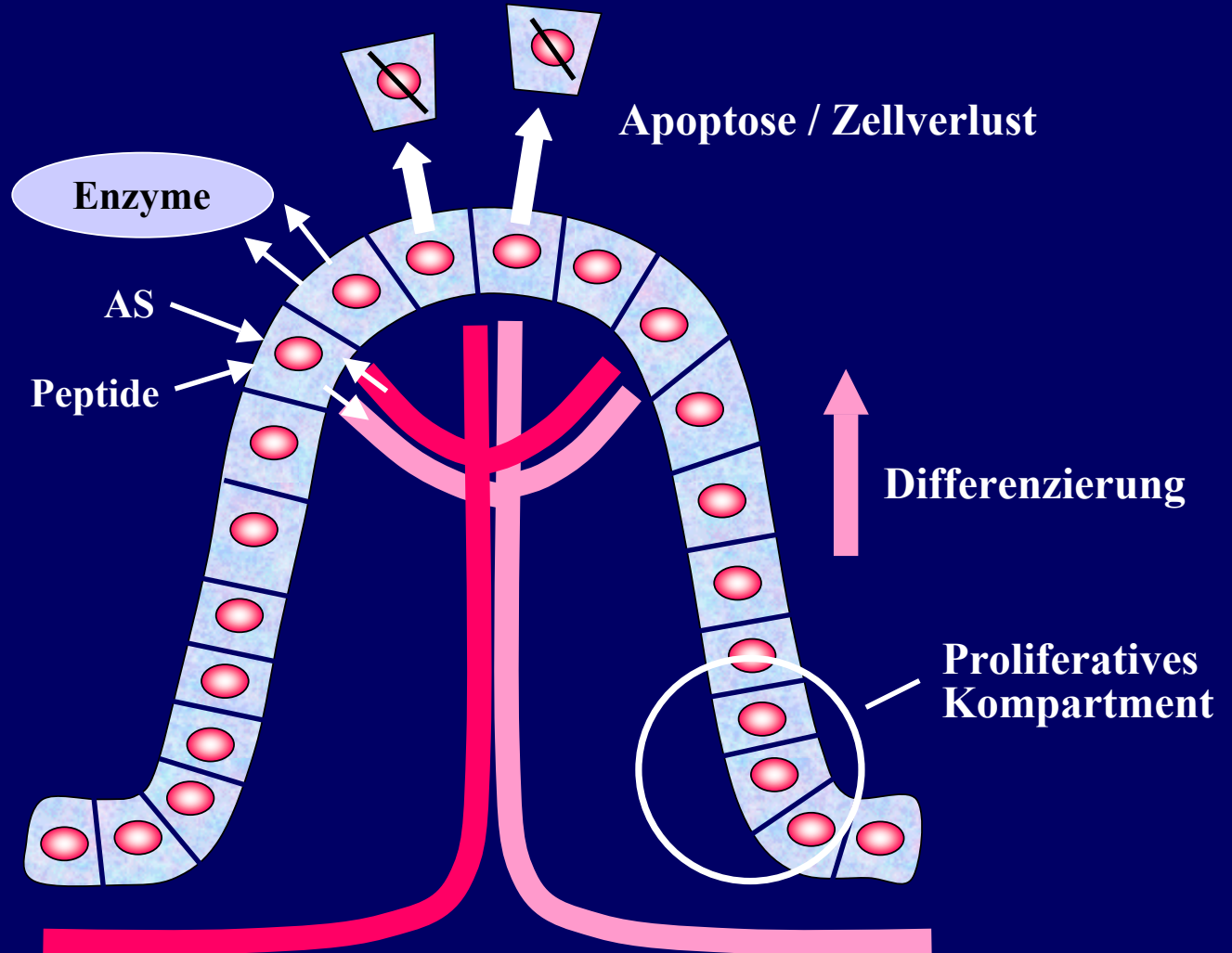


Methodik



- **Tracertechnik**
- **Mikroskopie**
- **Molekularbiologie**

Kompartimentierung



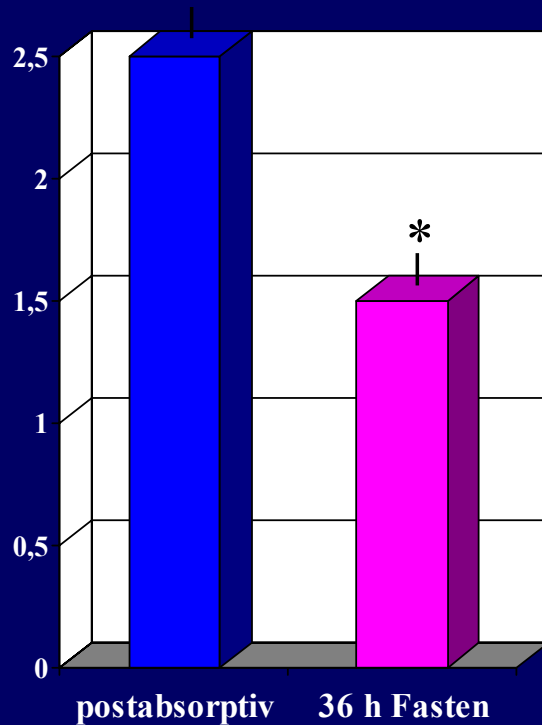
Eiweiß-Stoffwechsel des Intestinaltrakts

Einfluß von

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

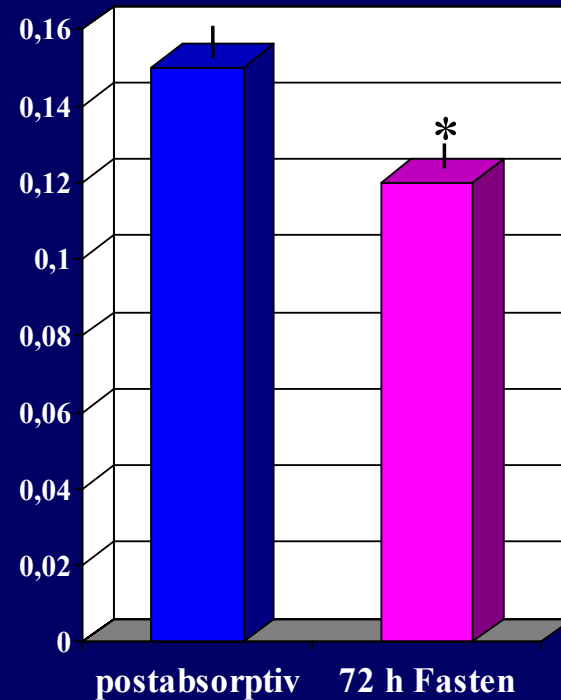
Einfluss einer kurzzeitigen Nahrungskarenz auf die Dünndarmmukosa des Menschen

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**

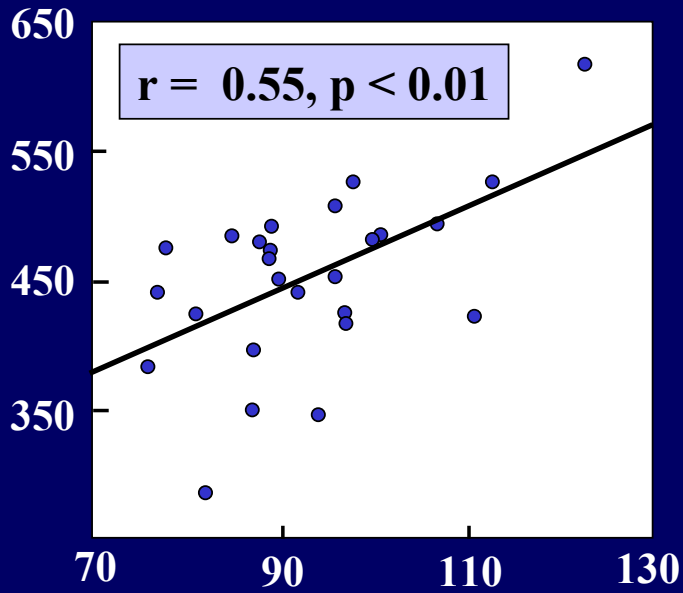
- **verringerte Aminosäurenabsorption**
 - **Normalbefunde für Mukosamorphologie (Histologie und Elektronenmikroskopie)**
- **selektive Funktionseinschränkung durch reduzierte Enzym / Carrier – Synthese**
- **Weitgehende Bewahrung des Eiweißbestandes durch verringerten Eiweiß - Abbau**

Einfluß der Mangelernährung auf die Dünndarmmukosa

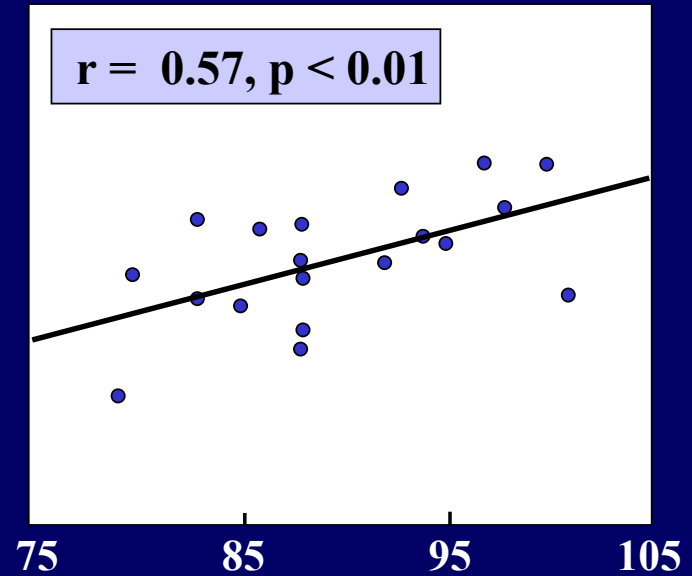
- **Abnahme der Zottenhöhe**
- **Verkürzte Enterozytenlebensdauer
Mit Erhöhung der Proliferation**

Van der Hulst, Nutrition 1998

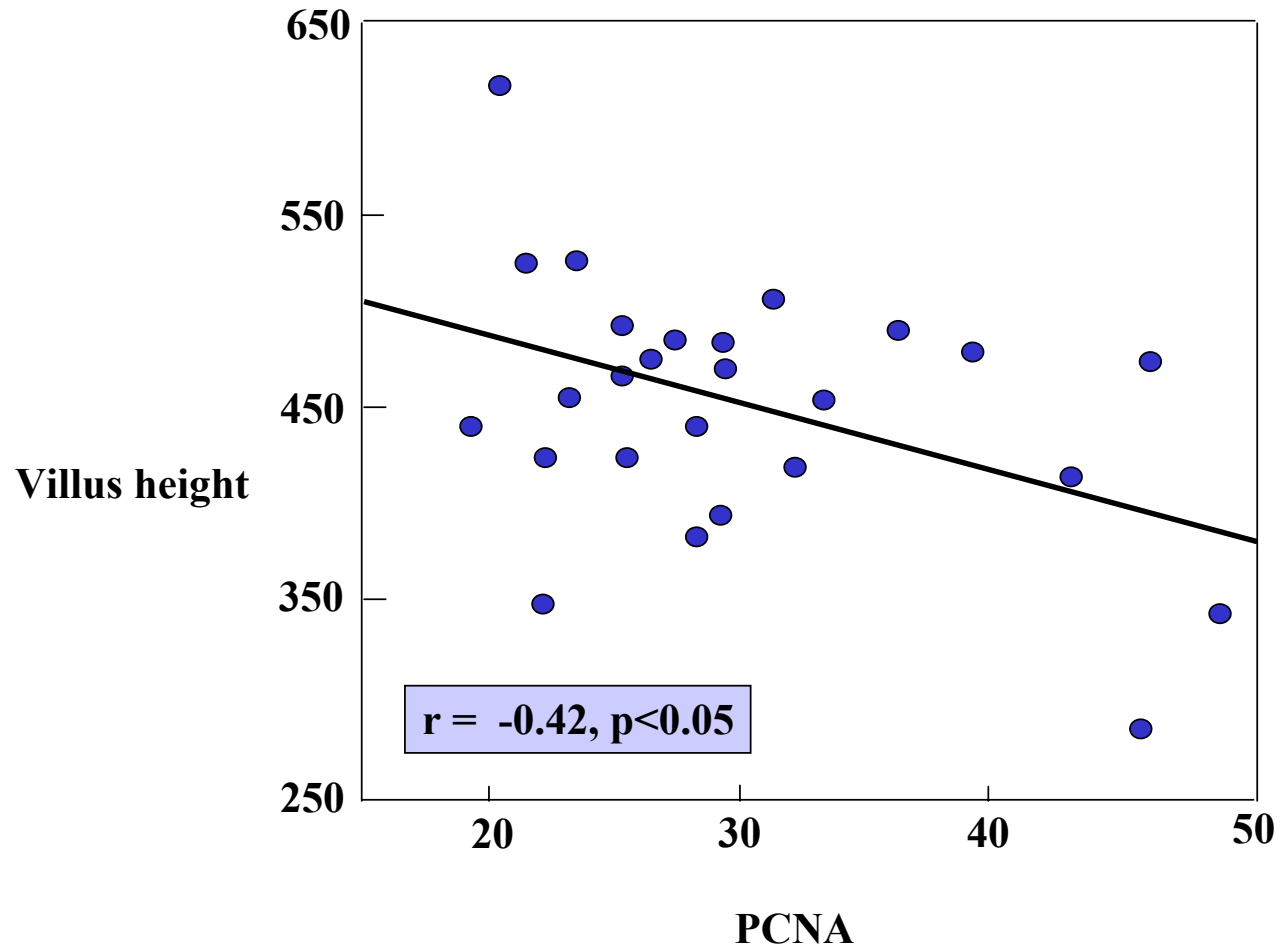
villus height (μm)



percentage of ideal weight



percentage of fat free mass



Einfluß der schweren Mangelernährung auf die Dünndarmmukosa

Marasmus (balanciertes Kalorien / Eiweiß – Defizit)

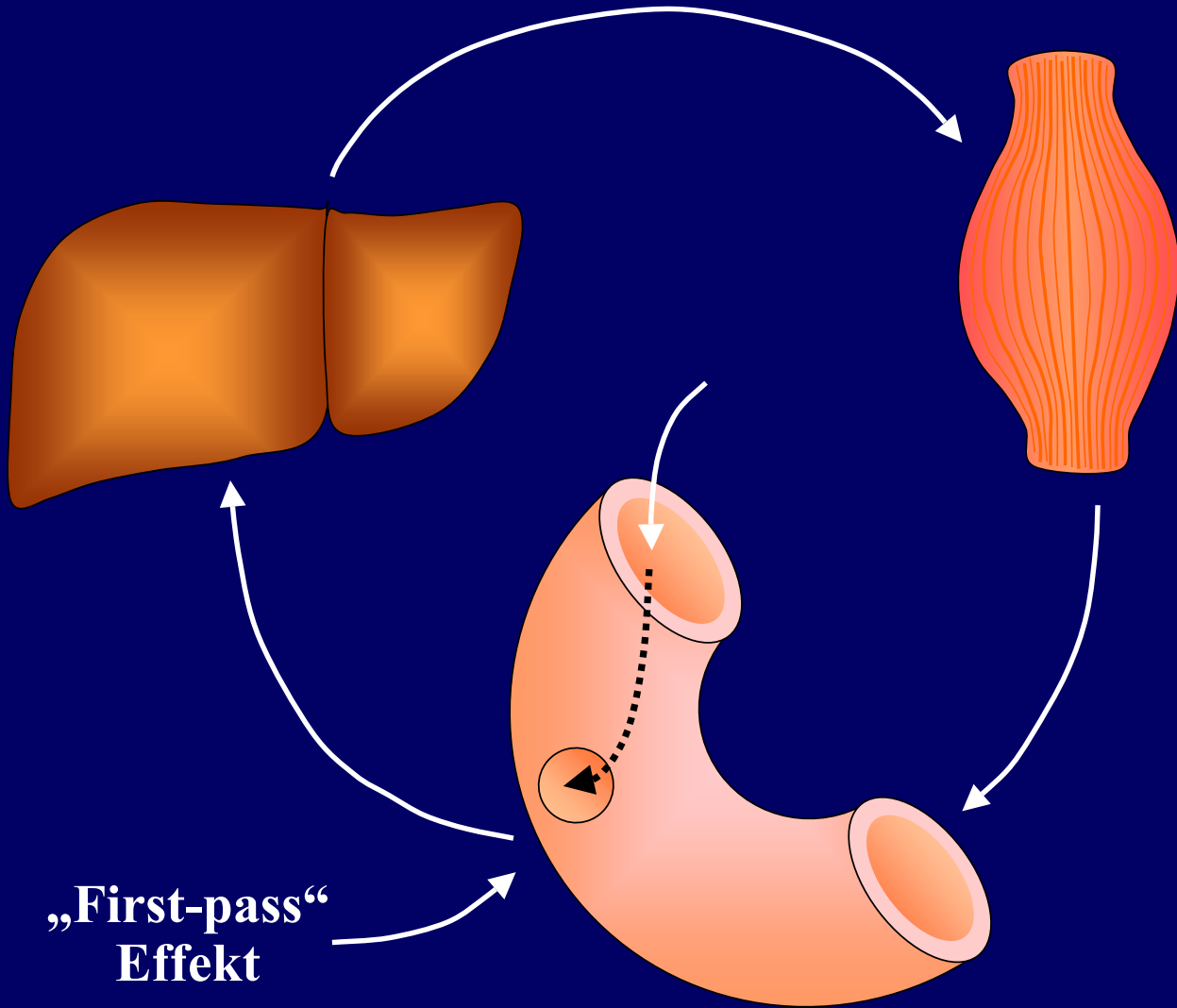
- **verringerte Zottenhöhe / erhöhte Kryptentiefe**
- **verringerte Mukosadicke**
- **verringerte Enterozytenproliferation / Zelldifferenzierung**
- **leichte funktionelle Veränderungen**

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

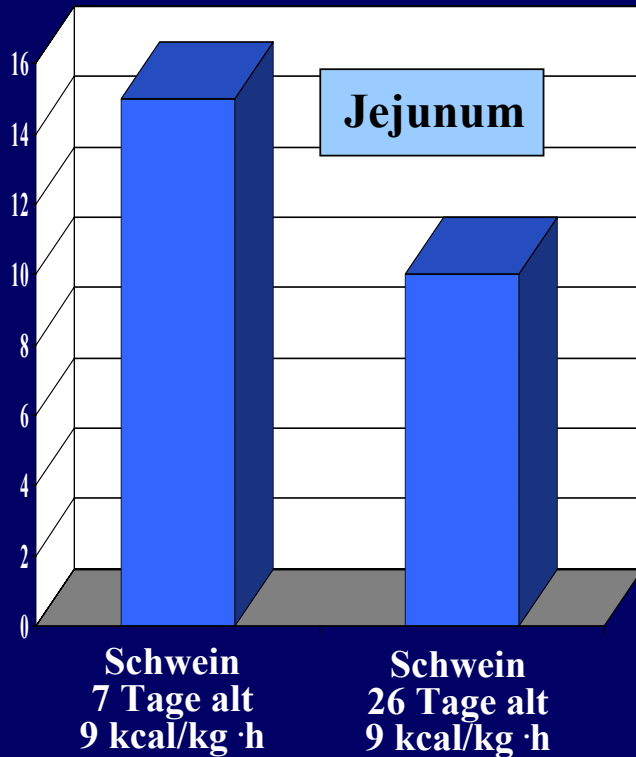
Intestinaler Stoffwechsel unter enteraler / oraler Ernährung beim kranken Menschen

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 ?

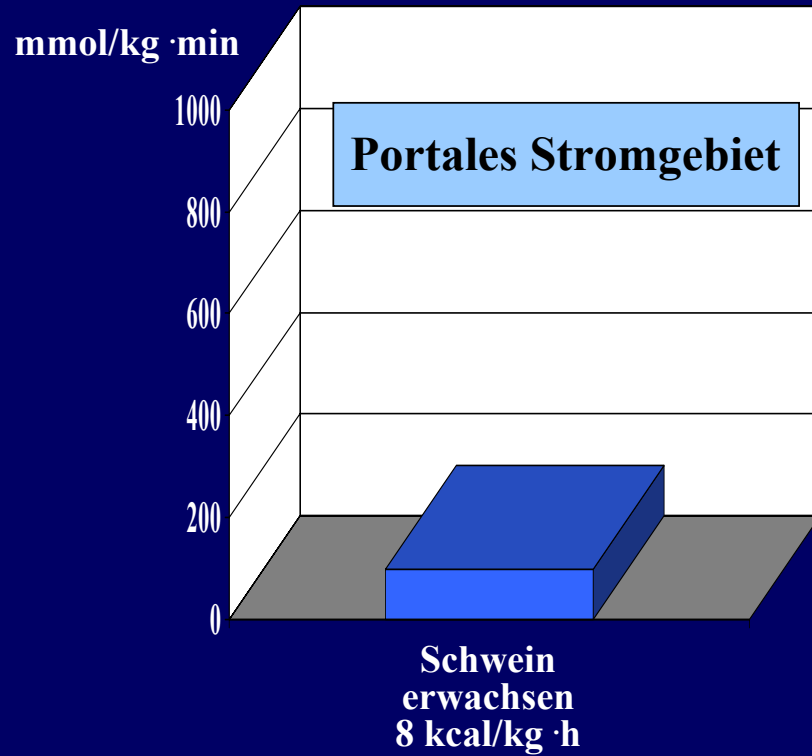
Einfluß luminaler Kalorien (Eiweiß / Kohlenhydrate) auf den Eiweiß – Stoffwechse der gesunden Mukosa

Anstieg der Proteinsyntheserate
(%/h) nach 3h



Davies 1996

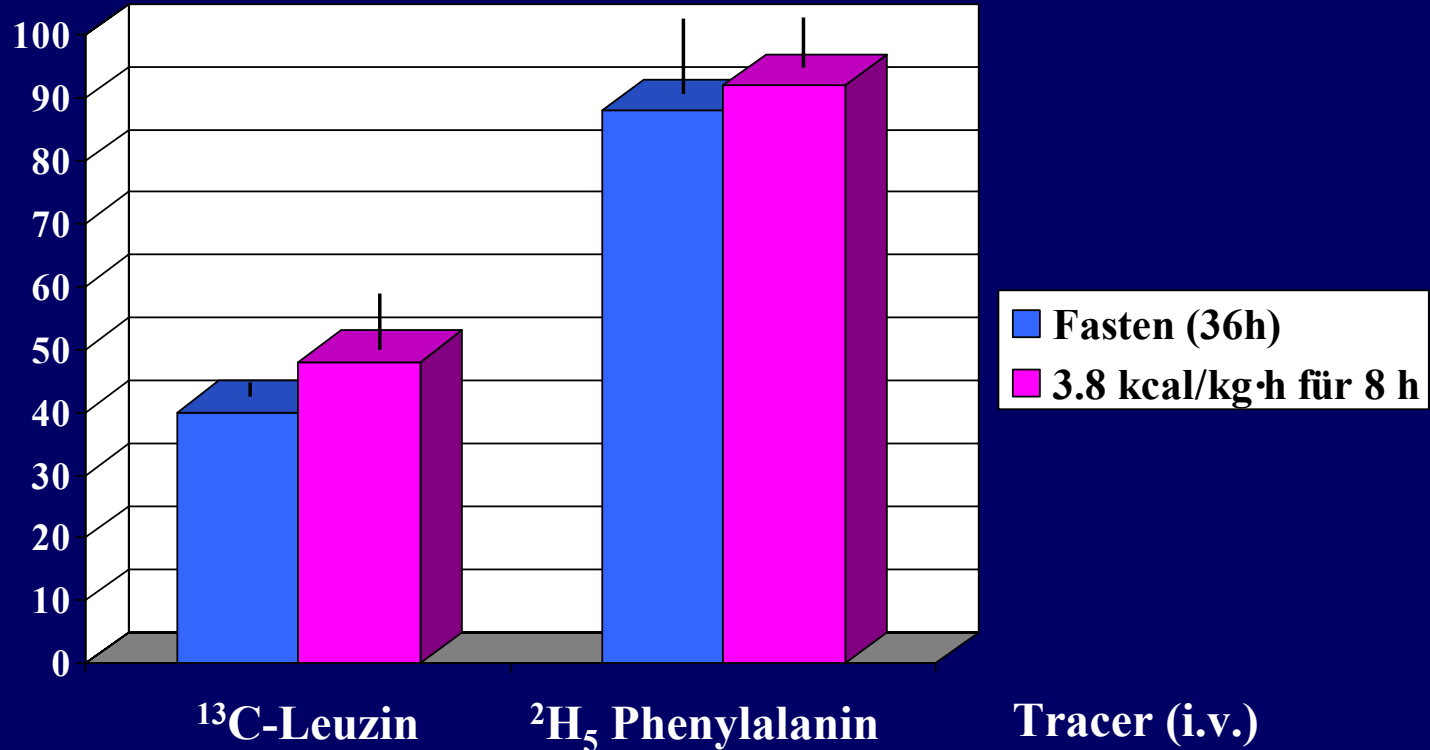
Veränderung der Phe - Inkorporation
nach 2h



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

Disaccharidase

Aktivität zunehmend

Mensch

Schwein

Greene 1975 / Rosensweig 1969

Flores 1988

unverändert

Proteingehalt (-30d)

Aminosäure – Bilanz (-4h)

Villus Morphologie (-5d)

Schwein

Hund

Mensch

Flores 1988

Bloomgarden 1981

Greene 1975

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

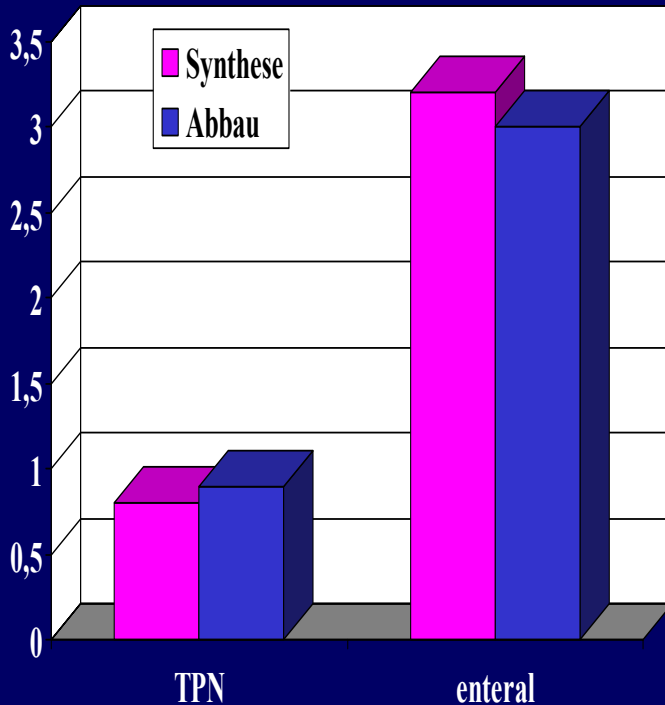
➔ Effekte bei Mangelernährung / Katabolie ?

Einfluß parenteraler Substratzufuhr

Vergleich zur enteralen Zufuhr

Vergleich enterale / parenterale Ernährung – Mukosastoffwechsel

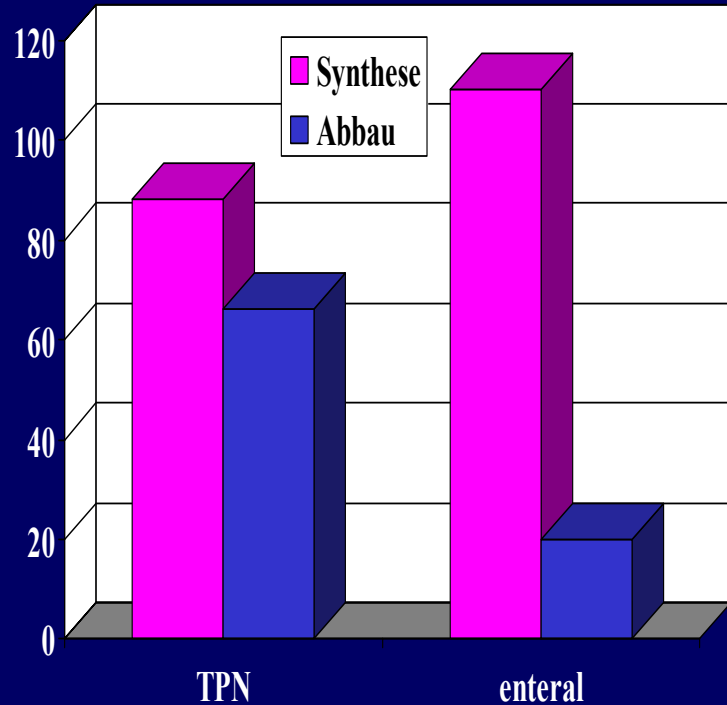
g / day nach 7 Tagen (Jejunum)



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

Stoll 2000

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

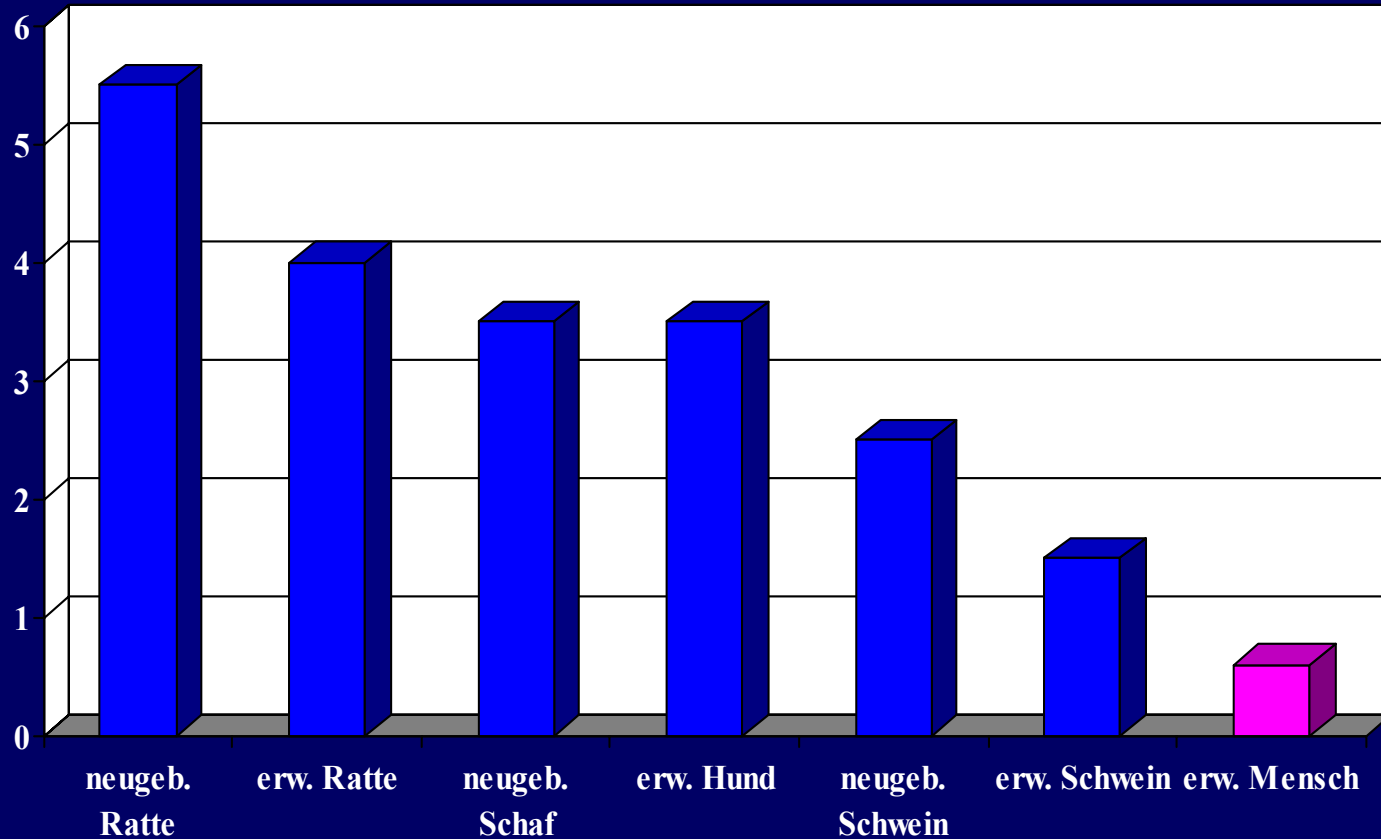


0,24 g AS / kg · h (6 h, Hund)

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. (μ U / 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

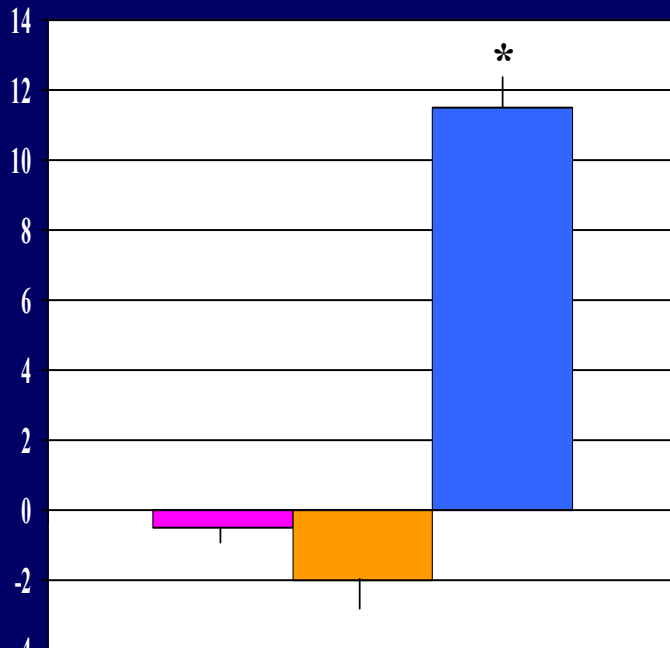
→ Proteinsynthese unverändert ! O`Keefe 1998

Proteinabbau ? Effekte bei Kranken ?

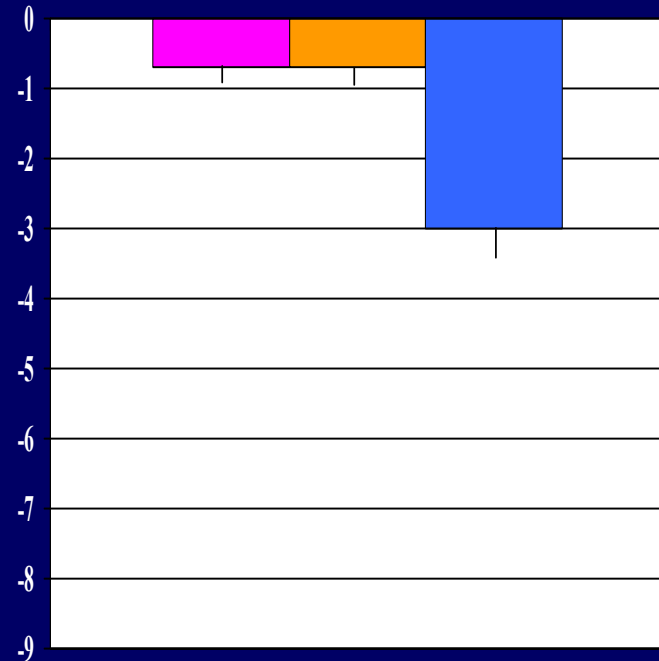
Einfluss von Hyperaminoacidämie / Hyperinsulinämie auf den intestinalen Stoffwechsel

Splanchnikusgebiet

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



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



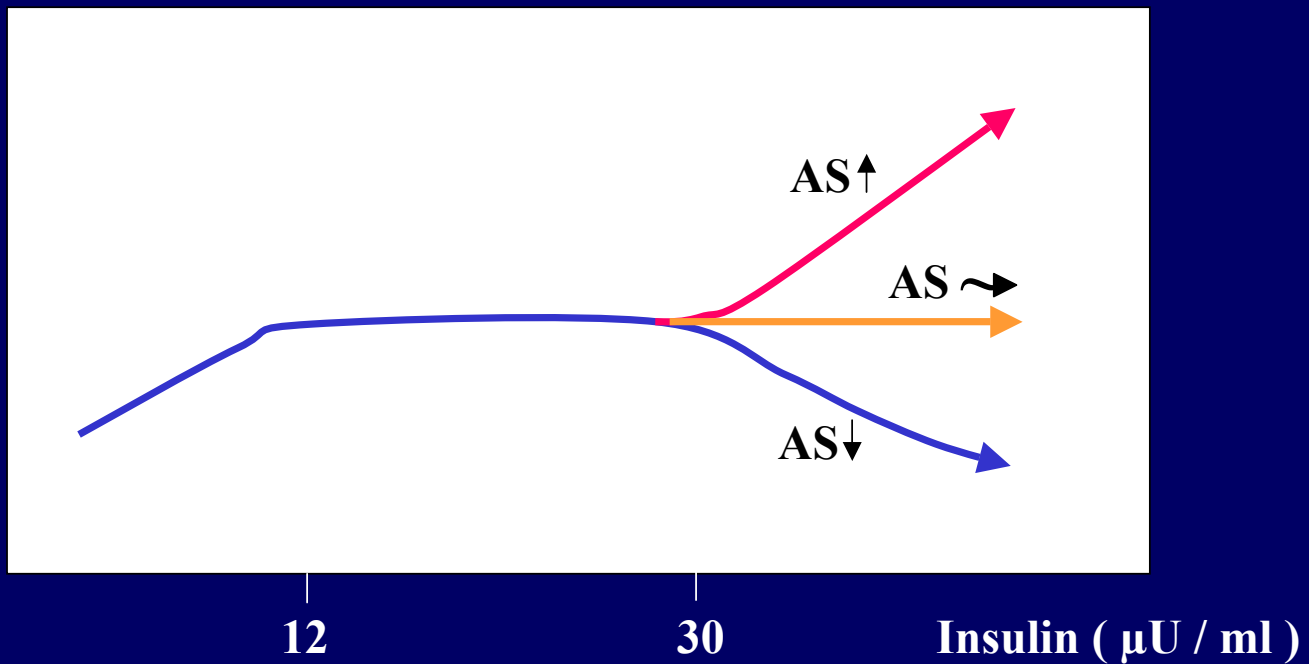
basal Insulin Insulin
(30 $\mu\text{U}/\text{ml}$) + AS \uparrow
(0,15g/kg h)

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

