

Ernährungstherapie – eine Standortbestimmung

Chirurgischer Metabolismus

K.-W. Jauch

Klinik und Poliklinik für Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. K.-W. Jauch), Klinikum der Universität Regensburg

Surgical metabolism

Summary. Trauma, operative interventions, infection and other disturbances of homeostasis lead to a uniform reaction of the body, namely release and activation of hormones and cytokines. Profound alterations of substrate flow result, with mobilization of energy stores and degradation of structural and functional proteins of vital organs like the gut mucosa. Due to these reactions the energy demands of the organs are met and energy-consuming synthesis of substrates is indicated. Clinically, hypermetabolism, hyperglycemia, lipolysis and increased urea production with negative nitrogen balance can be observed. The metabolic reactivity is reached by an increased substrate cycling. To avoid negative consequences such as organ dysfunction, a rational situation-adapted substrate supply is warranted as well as reduction of catabolic stimuli and stimulation of anabolic factors. The metabolic care of the surgical patient is still a basic and important task.

Key words: SIRS – Nutrition – Catabolic state – Surgical metabolism.

Zusammenfassung. Auf die Störung der Homöostase durch Trauma, Operation oder Infektion reagiert der Organismus uniform mit einer endokrinen Umstellung und Freisetzung von Cytokinen. Als Folge der Immobilisation sowie der Mediatoren- und Hormonausschüttung kommt es zu grundlegenden Veränderungen im Substratmetabolismus mit Mobilisation der endogenen Energiereserven, aber auch Abbau von Struktur- und Funktionsproteinen wichtiger Organe wie der Darmschleimhaut. Hierdurch wird einerseits der Energiebedarf der Organe gedeckt, andererseits wichtige energieverbrauchende Syntheseleistungen ermöglicht. An klinischen Parametern resultiert ein Hypermetabolismus, eine Hyperglykämie, Lipolysesteigerung und eine erhöhte Harnstoffproduktion mit negativer Eiweißbilanz. Die metabolische Reaktionsfähigkeit wird durch erhöhtes Zirkulieren der Substrate mit Energieverbrauch er-

halten. Um negative Auswirkungen bis hin zum Organversagen zu vermeiden, sind neben einer rationalen situationsadaptierten Substratzufuhr die Reduktion der katabolen und Stimulation anaboler Faktoren anzustreben. Die metabolische Betreuung und Behandlung des chirurgischen Patienten stellt einen grundlegenden Pfeiler der Behandlung dar, der nicht vernachlässigt werden darf.

Schlüsselwörter: Postaggressionsstoffwechsel – Katabolie – künstliche Ernährung – Gesamtkörperinflammationssyndrom.

Definition, Historischer Rückblick

Unter dem Begriff chirurgischer Metabolismus werden die Stoffwechselveränderungen beim chirurgischen Patienten zusammengefaßt. Im Zentrum stehen dabei uniforme Reaktionen im Rahmen einer Verletzung oder eines geplanten operativen Eingriffs. Aber auch die Stoffwechselveränderungen bei Entzündungen, Sepsis, Tumorerkrankungen bis hin zur Kachexie, bei Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) und nach Eingriffen im GI-Trakt zeigen Homologien zum postoperativen Stoffwechsel auf, dessen Veränderungen daher Gegenstand der nachfolgenden Ausführungen sind.

Jede plötzliche Störung der Homöostase, insbesondere Schock, Trauma oder Operation, führt zu typischen Reaktionen der unterschiedlichen Organsysteme, die im Rahmen der Evolution das Überleben in diesen Situationen begünstigen. Abhängig von der individuellen Ausgangssituation, dem Schweregrad des Traumas und der Reaktionsfähigkeit des Individuums können die hämodynamischen, immunologischen und metabolischen Veränderungen in ihrer Intensität und Zeitdauer variieren. Als Ergebnis resultiert bei adäquater Antwort eine Adaptation mit Wiederherstellung der Homöostase im Rahmen eines Heilungsprozesses. Bei in Relation zum Trauma unzureichender oder überschießender Reakti-

on kann es aufgrund der Traumaschwere oder autodestruktiver Prozesse zur Defektheilung oder zum Tode kommen.

Die Betrachtungsweise der Homöostasestörung wandelte sich mit den pathophysiologischen Kenntnissen, den klinisch-wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden und Interventionsmöglichkeiten. Im Hinblick auf die Stoffwechselveränderungen können 3 Zeitperioden unterschieden werden. In einer ersten Periode von der Erstbeschreibung der posttraumatischen Blutzuckererhöhung durch Bernard 1877, über die traumabedingte Erhöhung der Eiweißverluste durch Bürger 1922 und Cuthbertson 1932 stand die sympathoadrenerge Notfallreaktion nach Cannon (1929) im Mittelpunkt des Interesses. In einer zweiten Periode wurden die komplexen Veränderungen im Stoffwechsel bis hin zur Beschreibung des Hypermetabolismus mit Steigerung des Energieumsatzes durch Kinney 1961 in ihrem zeitlichen Verlauf weiter aufgeklärt und als entscheidende Ursache die komplexe Änderung des hormonellen Milieus herausgestellt. Für diese Periode stehen die Begriffe Postaggressionssyndrom und Operationskrankheit von Leriche 1937 und Adaptionssyndrom von Selye 1946. Francis D. Moore hat in dem 1959 erschienen Buch „The metabolic care of the surgical patient“ den Wissensstand umfassend dargestellt und dabei schon methodisch neue Ansätze bis hin zur Isotopentechnik in die klinische Forschung eingeführt. Seit dieser Zeit sind die amerikanischen Chirurgen auf diesem Forschungsfeld führend.

Mit Einführung molekularbiologischer Methoden und Kenntnis der Cytokine und sekundärer Mediatoren begann Mitte der 70er Jahre die dritte Periode, die zur heute akzeptierten Auffassung führte, daß Cytokine und andere Mediatoren, vornehmlich des Arachidonsäuremetabolismus, neben hormonellen Änderungen entscheidend zum Postaggressionstoffwechsel beitragen. Deshalb wird heute auch von einem Gesamtkörperinflammationssyndrom (GIS) oder „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) gesprochen [7].

Symptomatologie des postoperativen Stoffwechsels und Substratfluß

Das Verständnis über die Zusammenhänge des Substratflusses zwischen den Organen und dessen Regulation ist für die rationale klinische Ernährungstherapie nach Trauma, bei Intensivpatienten, Mangelernährung und Tumorkachexie eine Voraussetzung (Abb.1). Herausragende und uniforme Veränderungen des Stoffwechsels nach Trauma sind:

- Hyperglykämie mit Gluconeogenesesteigerung,
- Hypermetabolismus,
- erhöhter Stickstoffverlust,
- Abbau der Speicherdepots (Lipolyse, Glykogenolyse, Proteolyse).

Der Organismus verfügt lediglich über beschränkte Kohlenhydratreserven in Form von Glykogen in der Leber und im Muskel in Höhe von 225 g oder 900 cal sowie

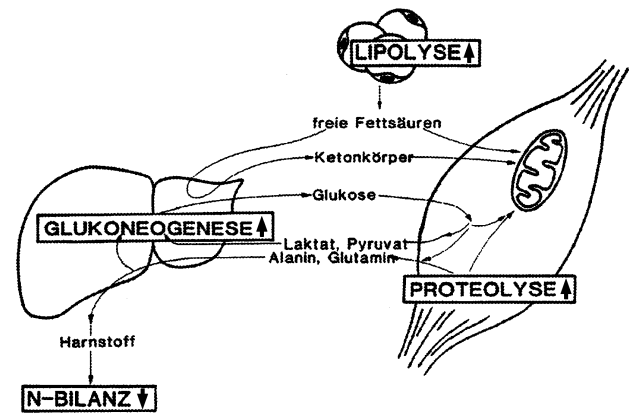


Abb.1. Substratfluß und Hauptmerkmale des Postaggressionstoffwechsels

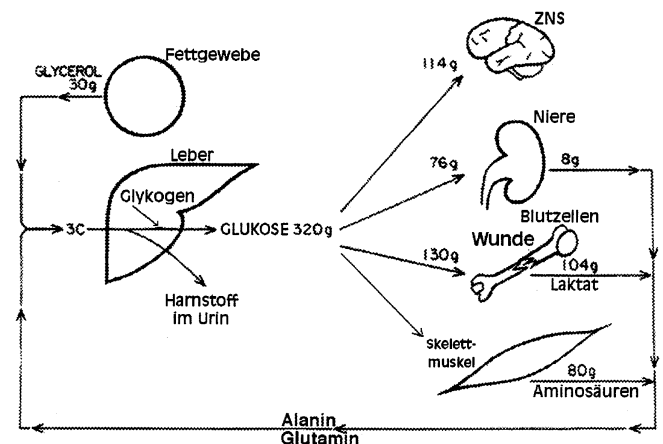


Abb.2. Glucosebildung und Glucoseverwertung im Postaggressionzustand

Eiweißdepots von 6 kg entsprechend 24 000 cal. Den Hauptenergiespeicher stellt die Fettmasse mit 15 kg oder 141 000 cal dar.

Somit ist die Energiebereitstellung in Form von freien Fettsäuren und Glycerin durch die Lipolyse, sowie in Form von Ketonkörpern aus der hepatischen Ketogenese bei Nahrungskarenz von höchster Bedeutung. Den Ketonkörpern kommt dabei als alternatives Substrat für das Nervensystem, Herz und Muskulatur im Fasten eine hohe Bedeutung zur Begrenzung des Eiweißabbaus zu. Im Postaggressionstoffwechsel spielen sie keine wesentliche Rolle [6]. Die freien Fettsäuren werden in den Mitochondrien überwiegend der β -Oxidation und der Energiegewinnung zugeführt. Sie können jedoch auch unter dem Einfluß von Glucose und Insulin nach Transport zur Leber reverestert werden. Während Fettsäuren nahezu ubiquitär als Energiesubstrat genutzt werden, dient Glycerol in der Leber als ein „precursor“ der Gluconeogenese.

Die ausreichende Neuproduktion von Glucose in der Leber und in der Niere ist wegen der geringen Glykogenspeicher, die innerhalb von 24 Std verbraucht sind, von zentraler Bedeutung im Intermediärstoffwechsel (Abb.2). Glucose dient vor allem dem Nervensystem,

Immunzellen, Erythrocyten, Nebennieren und dem Wundgewebe zur Energiedeckung. Im Wundgewebe wird – bedingt durch die Entzündungszellen, aber auch proliferierende Fibroblasten wie in der Muskulatur – vermehrt Glucose anaerob verstoffwechselt, also nicht endoxidiert, sondern als Lactat und Pyruvat wieder zur Leber rezirkuliert und der Gluconeogenese zur Verfügung gestellt. Dieser Glucose-Lactat-Glucose-Zyklus auch Cori-Zyklus genannt ist energetisch ungünstig mit einem ATP-Gewinn von 2 Mol beim Glucoseabbau und einem Verbrauch von 6 ATP bei der Gluconeogenese. Der Organismus räumt dem Funktionserhalt Priorität gegenüber dem Strukturerhalt ein, um seine Reaktionsfähigkeit zu garantieren. Der größte Teil der Glucose Neubildung erfolgt jedoch aus glucoplastischen Aminosäuren aus der Proteolyse.

Das in der Peripherie abgebaute Eiweiß liefert Aminosäuren für die Oxidation im peripheren Organ. Der freiwerdende Stickstoff wird auf Pyruvat und Oxalacetat transferiert (Enzyme GOT, GPT), wodurch Alanin und Glutamin entstehen. Ein Teil der Aminosäuren wird für den Proteinneuaufbau in der Peripherie genutzt. Daneben werden Aminosäuren in das Plasma abgegeben und stehen in der Leber zur Neusynthese von Funktionsproteinen im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion zur Verfügung. Der Abbau von Eiweiß insbesondere von Muskelmasse als wichtigstes Proteindepot ist somit Voraussetzung für die Synthese neuer Proteine und entspricht ebenfalls einem sinnvollen Adaptationsprozeß zur Erhöhung der Abwehrkräfte (Funktionsproteine) und Reparationsprozesse im Wundgebiet. Ein Großteil der abgebauten Aminosäuren wird jedoch als Alanin und Glutamin zur Leber transportiert. Dort erfolgt zum einen die Einschleufung des Stickstoffs in die Harnstoffsynthese mit resultierender erhöhter Stickstoffausscheidung im Urin. Zum anderen dient das Kohlenstoffskelett der Gluconeogenese. Hierbei kann ein Glucose-Pyruvat-Alanin-Glucose-Zyklus oder auch Ball-Zyklus beschrieben werden, dem ähnliche Funktionen wie dem Cori-Zyklus zugeschrieben werden. Die quantitativen Verhältnisse des Glucosestoffwechsels sind in Abb.2 dargestellt. Insgesamt gehen etwa 50 % des hepatischen Energieverbrauchs zu Lasten der Gluconeogenese. Neben den beschriebenen Interorgan-Glucose-Zyklen gibt es auch ein Glucose-Cycling in der Leber selbst, wie es Wolfe [27] beschrieb und quantifizieren konnte. Glucose wird hierbei über das Enzym Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat umgewandelt. Dies stellt den ersten Schritt der Glykolyse zu Pyruvat dar. Gleichzeitig oder parallel hierzu katalysiert die Glucose-6-Phosphatase die Dephosphorylierung von Glucose-6-Phosphat zu Glucose als Schlußprozeß der Gluconeogenese (Abb.3). Diese parallel ablaufenden Stoffwechselprozesse sind in der Leber zonal compartmentiert. Funktionell konnte mit stabilen Isotopen der Anteil des Glucose-Cycling auf etwa 20–30% des Glucoseumsatzes geschätzt werden. Dieser vorwiegend durch Glucagon stimulierte Mechanismus wird zwar als „futile-cycle“ bezeichnet, ermöglicht jedoch eine höhere Reaktionsmöglichkeit von Glykolyse und Gluconeogenese auf akute Anforderungen, worin der telologische Sinn zu sehen ist.

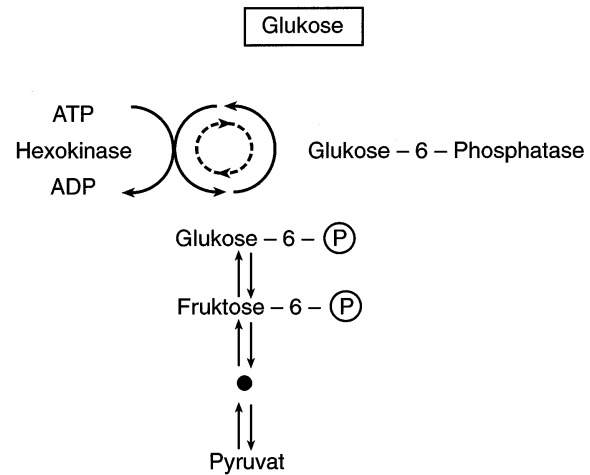


Abb. 3. Hepatisches Glucose-Cycling nach Wolfe [26] zwischen Glucose und Glucose-6-Phosphat

Mit der Erhöhung der hepatischen Glucoseproduktion geht eine Reduktion der muskulären Glucoseaufnahme einher, so daß eine Hyperglykämie resultiert. Diese korreliert in ihrem Ausmaß mit der Schwere eines Traumas oder einer Sepsis. Sie kann auch erstes Zeichen einer Infektion oder anderweitigen Komplikation beim operierten oder kritisch kranken Patienten darstellen.

Pathophysiologische Auslösemechanismen und Regulation des Stoffwechsels

Der beschriebene Substratfluß beruht auf neuroendokrinen Veränderungen, Mediatorenwirkung und Substratregulationsmechanismen.

Verschiedenste Stimuli wie Angst, Schmerz, Volumenmangel, Hypoxie, Kälte- und Wärmereiz führen zur Aktivierung der hypothalamo-hypophysären-adrenalen Achse mit Ausschüttung von Releasingfaktoren und Hormonen wie ADH, CRF, ACTH, um nur einige zu nennen. Im Endeffekt kommt es zur Freisetzung der katabol wirkenden Hormone Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und Glucagon. Diese werden bei Sepsis und Trauma abhängig vom Schweregrad in einem typischen zeitlichen Verlaufsmuster freigesetzt und sind für die Mobilisierung der Energiedepots mitverantwortlich. So führt Noradrenalin über die Aktivierung der hormonsensitiven Lipase zur Lipolyse. Glucagon und Catecholamine stimulieren die Gluconeogenese, und Cortisol und Glucagon fördern die Proteolyse. Bei Probanden werden durch Infusion dieser 3 Hormone mit Erreichen von Plasmaspiegeln wie bei Traumapatienten eine Hyperglykämie bei erhöhter Glucoseproduktion und verminderter muskulärer Glucoseaufnahme, eine Steigerung des Eiweißumsatzes mit vermehrter Aminosäureabgabe aus der Muskulatur und erhöhter hepatischer Aminosäureclearance sowie weitere Veränderungen simuliert. Als Beispiel sind in Tabelle 1 einige Veränderungen bei Hormoninfusion in Untersuchungen von Bessey bei Probanden aufgeführt [1].

Tabelle 1. Effekt von Cortisol, Glucagon und Noradrenalininfusion bei Probanden (nach [1])

	Vorphase	Hormonphase
Energieumsatz [cal/qm/Std]	32,2 ± 1,0	38,4 ± 1,3
N-Bilanz [g/d]	-0,2 ± 0,4	-3,2 ± 0,4
Glucose [mg/dl]	94 ± 2	133 ± 4
endogene Glucoseprod. [mg/kg/min]	2,1 ± 0,1	2,6 ± 0,1
insulinstimulierter Glucoseumsatz [mg/kg/min]	8,6 ± 0,5	3,2 ± 0,5
insulinstimulierte Muskelglucoseaufnahme [ng/100 g/min]	1,0 ± 0,1	0,5 ± 0,1

Tabelle 2. Nachteile und Risiken einer Hyperglykämie (Blutzucker über 250 mg/dl)

- Risiko der Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
- Gefahr der Leberverfettung
- Stimulation der sympathoadrenalen Achse, Catecholamin-erhöhung (metabolischer Streß)
- Erhöhung der Kohlendioxidproduktion
- Beeinträchtigung der Phagozytosekapazität, Erhöhung der Infektrate
- Erhöhung der Letalität bei cerebraler Ischämie und kardio-pulmonaler Reanimation

Erst durch das Zusammenwirken dieser Hormone resultieren die typischen Reaktionen des Postaggressionsstoffwechsels im vollen Ausmaß. Dabei variieren die Spiegel und Wirkungen der Hormone von Organ zu Organ, Stoffwechselweg zu Stoffwechselweg und Zeitpunkt zu Zeitpunkt. Im Endergebnis resultieren die zuvor beschriebenen Änderungen im Substratfluß mit Mobilisation der Energiedepots und dem Ziel des Funktionserhaltes vor dem Strukturverlust, was letztlich bis zum sog. Autokannibalismus (Cerra 1981) beim septischen Patienten führen kann, wenn der Organabbau zur Organdysfunktion und zum Organversagen in der hypodynamen Sepsisphase führt, in welcher der Patient verstirbt.

Diese Hormone werden als katabole Hormone den anabolen Hormonen Insulin und humanes Wachstumshormon gegenübergestellt. Die Imbalanz zwischen diesen Hormonen führt zu einer Stoffwechselsituation wie bei Diabetes mellitus Typ II mit Erhöhung des Nüchternblutzuckers um etwa 20%. Gleichzeitig findet sich ein erhöhter Insulinspiegel mit weitgehend erhaltener pankreatischer Insulinsekretion. Die somit offenbar verminderte Wirksamkeit von Insulin führte zur Verwendung der Begriffe „postoperativer Diabetes“ und „Insulinresistenz“ als wesentliche Charakteristika des Metabolismus nach Trauma.

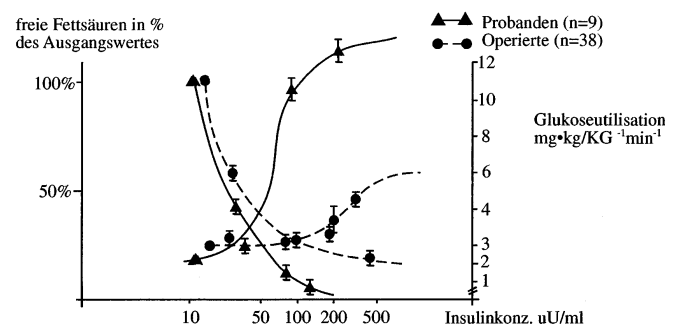
Bei massivem Gewebetrauma, Ischämie-Reperfusionsschäden und Infektionen sind jedoch seit Anfang der 80er Jahre, die aus immunkompetenten Zellen freigesetzten Cytokine, als wesentliche Faktoren der Stoffwechselveränderungen erkannt. In Probandenuntersuchungen konnte die Arbeitsgruppe um Wilmore [21, 25] zeigen, daß Endotoxin, TNF und Interleukin-1 zu

den typischen Symptomen des Postaggressions-syndroms mit Fieber, Leukocytose, Hormonfreisetzung, Hyperglykämie und negativer Stickstoffbilanz führt. TNF stimuliert über die Cyclooxygenaseaktivität die Synthese von Arachidonsäurederivaten mit Erhöhung der katabolen Hormone und nachfolgendem Proteinabbau, welcher durch TNF-Antikörper oder Cyclooxygenaseinhibitoren geblockt werden kann. Im Gegensatz hierzu wirkt Interleukin-1 über einen noch nicht geklärten Mechanismus direkt stimulierend auf den Proteinabbau im Muskel und Gesamtkörper (zit. in [7]).

Bedeutung der postoperativen Insulinresistenz

Mit Hilfe moderner Untersuchungsmethoden wie Kathetertechniken, stabilen Isotopenuntersuchungen und der Glucose-Klemm-Technik kann die Insulinresistenz der verschiedenen Stoffwechselschritte differenziert untersucht und beschrieben werden. Wie in Tabelle 1 aufgeführt besteht eine verminderte Insulinwirkung auf den Glucoseumsatz des Gesamtorganismus und auf die Glucoseaufnahme des Skelettmuskels. Ebenso wird eine verminderte Hemmung der hepatischen Glucoseproduktion gefunden. Im selben Sinn haben eine exogene Glucose- oder Fettzufuhr mit Insulinfreisetzung eine verminderte Wirkung auf die Glucoseverwertung und Glucoseproduktion.

In Abb.4 sind eigene Untersuchungen zur Insulinwirksamkeit bei Probanden und postoperativen Patienten am ersten Tag nach Abdominaleingriffen wiedergegeben. Mit Hilfe der Glucose-Klemm-Technik wurde bei unterschiedlich dosierten Insulingaben ein konstanter Insulinspiegel eingestellt und der Blutzucker durch ein künstliches Pankreas und variable Glucoseinfusion im euglykämischen Bereich stabil gehalten. Somit können Dosiswirkungskurven für Insulin unabhängig vom Glucosespiegel entsprechend biochemischen Enzymkinetiken erstellt werden. Die Reduktion der Fettsäurenkonzentration in Relation zum Ausgangswert als Maß der Lipolyse zeigt beim Vergleich von Probanden und Operierten einen erhaltenen Hemmeffekt von Insulin mit halbmaximaler Wirkung in physiologischen Konzentrationsbereichen von etwa 25 µU/ml und nahezu

**Abb. 4.** Insulinresistenz der Lipolyse gemessen am Abfall der freien Fettsäuren und der Glukoseutilisation während euglykämischer Insulin-Klemm-Technik bei Probanden und Operierten (Mittelwert ± SEM)

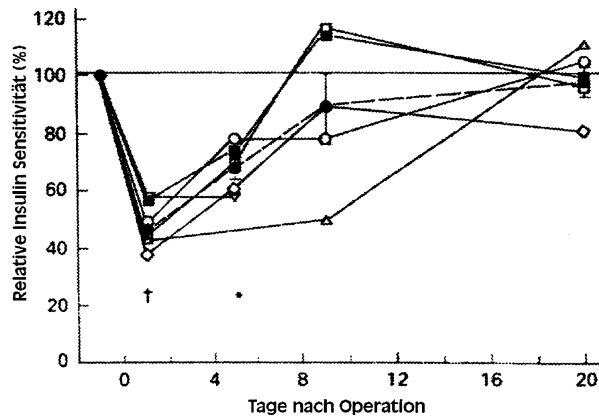


Abb. 5. Abnahme der relativen Insulinsensitivität in der postoperativen Phase bei einzelnen Patienten (nach [23]). Die Insulinsensitivität wurde mit der euglykämischen Insulin-Klemm-Technik bestimmt

voll erhaltener Suppression der Lipolyse bei $80 \mu\text{U/ml}$. Somit ist die Insulinsensitivität des Fettgewebes postoperativ erhalten und eine niedrig dosierte Glucoseinfusion kann bereits zur Hemmung der endogenen Lipolyse führen, wie auch mit Hilfe stabiler Isotope inzwischen von Schrickler [17] nach Herzoperationen eindrucksvoll bestätigt werden konnte. Diese Tatsache führte mit zur Favorisierung von Zuckeraustauschstoffen gegenüber Glucose bei hypokalorischen Ernährungskonzepten, wobei im klinischen Ansatz mit länger dauernder Substratzufuhr und Umstellung des Organismus dieser Effekt wohl nicht mehr so zum Tragen kommt [10]. Im Gegensatz zur Insulinwirkung am Fettgewebe ist die Wirkung auf die Glucoseverwertung deutlich herabgesetzt. Der maximale Effekt ist vermindert und die Insulinkonzentration für den halbmaximalen Effekt ist von physiologischen Insulinkonzentrationen um $80 \mu\text{U/ml}$ auf über $200 \mu\text{U/ml}$ angehoben, was für eine massive Insulinresistenz auf Postrezeptorebene spricht. Nach Untersuchungen von Essen und Thorell [3, 24] wird diese Insulinresistenz selbst durch kleine Eingriffe wie laparoskopische Cholecystektomie und Hernienoperation hervorgerufen, korreliert mit der Schwere des Eingriffs und hält dabei, wie in Abb. 5 dargestellt, für wenige Tagen bis zu 2 Wochen an. Dies bedeutet andererseits, daß Insulin als Anabolicum erst in solch hohen Konzentrationen sinnvoll wird, daß die hierbei auftretenden Nebenwirkungen, wie vor allem hepatische Fettablagerung, den Einsatz von Insulin verbieten, solange nicht ein Insulinmangel wie bei diabetischen Patienten vorliegt.

Die Insulinresistenz ist auch für das Verständnis der Auswirkungen einer Ernährungstherapie von Relevanz. Während beim Gesunden die Zufuhr von Glucose die endogene Glucoseproduktion um etwa den selben Betrag hemmt, ist diese Hemmwirkung auf die endogene Glucoseproduktion beim Sepsispatienten aufgehoben. So fand Shaw [18] bei septischen Patienten im Vergleich zu Freiwilligen eine Verdoppelung der endogenen Glucoseproduktion auf etwa 5 mg/kg/min entsprechend 530 g Glucose über 24 Std bei 75 kg Körpergewicht. Da-

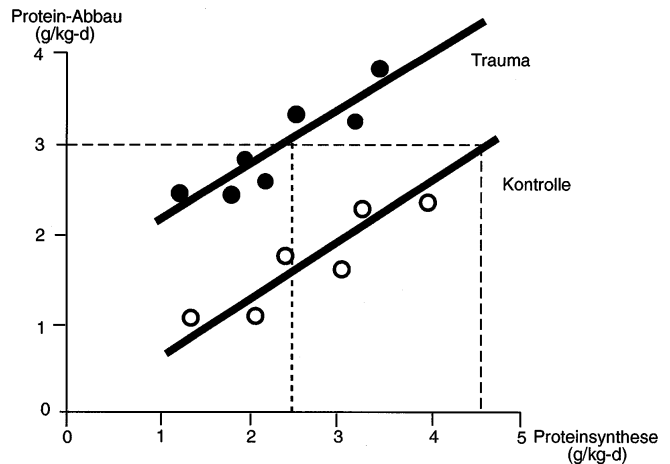


Abb. 6. Verhältnis von Proteinabbau und Proteinsynthese bei Probanden und Traumatapatienten (nach [12])

bei stammte auch doppelt soviel Glucose aus der Alaningluconeogenese. Eine Glucoseinfusion von 4 bzw. 8 mg/kg/min führte zur Reduktion der endogenen Glucoseproduktion bei Freiwilligen, aber nicht bei Septikern. Dasselbe gilt für die Glucosebildung aus Alanin, wodurch bei Sepsis ein erhöhter Glucosegesamtanfall mit Hyperglykämie bei Glucosezufuhr resultiert. Zwar ist die Glucoseoxidation absolut gesteigert, aber nur im gleichen Verhältnis wie der Glucoseumsatz, weshalb ein großer Anteil Glucose nicht oxidativ verwertet werden muß und hauptsächlich als Triglycerid in der Leber abgelagert wird. Demgegenüber wird der Zuckeraustauschstoff Xylit insulinunabhängig in der Leber metabolisiert und führt bis zu einer Zufuhr von 300 g/d zu keiner Hyperglykämie. Verbunden hiermit konnte eine Senkung der hepatischen Glucoseproduktion, eine nicht suppressierte Fettsäureoxidation und somit eine Senkung des Energieverbrauchs auf dem Boden der ungünstigen Glucosezyklen gezeigt werden [16].

Protein- und Aminosäurestoffwechsel

Das Überwiegen des Proteinabbaus über die Proteinsynthese mit resultierender Nettoproteinkatabolie stellt die kritische Größe des Postaggressionsstoffwechsels dar. Das Ausmaß der Proteinkatabolie kann beim kritisch Kranken am Schwund der Muskelmasse im Bereich der Extremitäten leicht erkannt werden. Dabei wird der echte Muskelabbau noch unterschätzt, da der Muskel teilweise durch Fett ersetzt wird. Mit Hilfe der stabilen Isotopentechnik kann die Proteinsynthese und der Proteinabbau für unterschiedliche Kompartimente im zeitlichen Verlauf differenziert werden. Im Vergleich zu Gesunden ist nach Untersuchungen von Jeevanandam [12] (Abb. 6) regelmäßig der Proteinabbau überproportional erhöht. Darüber hinaus ist die Erhöhung der Proteolyse über Wochen erhöht und wird selbst in der sog. Flow-Phase nach 3 Wochen noch nicht von der Synthesesteigerung ausgeglichen. Dies trifft vor allem für die Skelettmuskulatur zu, während im Bereich der

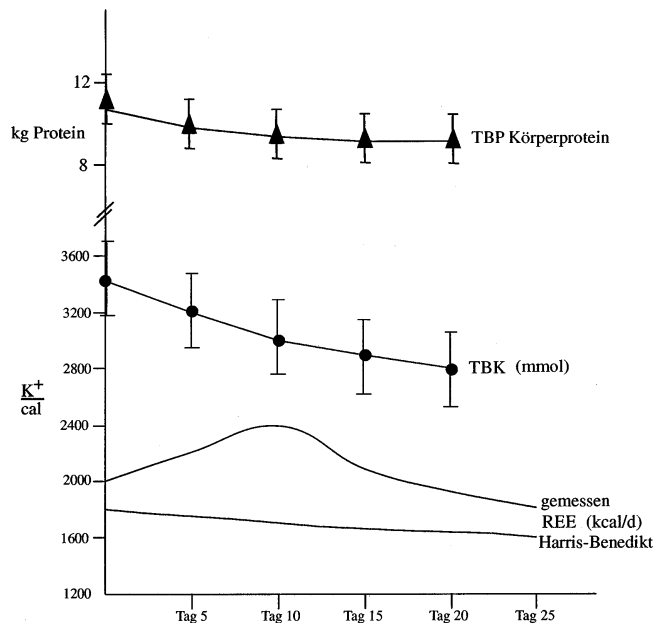
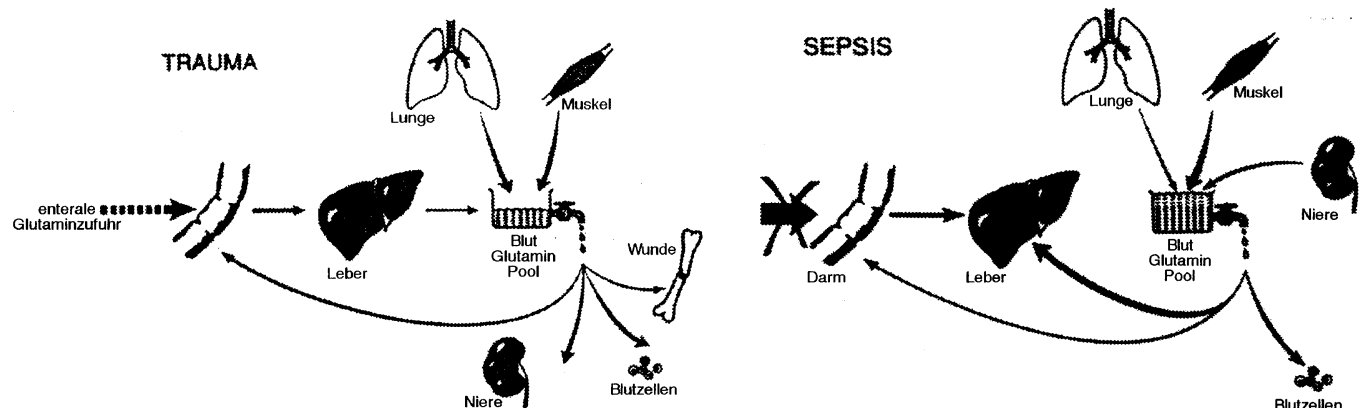


Abb. 7. Verlauf des Gesamtkörperproteingehalts (TBP), des Gesamtkörperkaliums (TBK) und des Ruheenergieumsatzes (REE) nach Trauma (nach [13])

Leberproteinsynthese eine Steigerung der Akut-Phase-Protein-Synthese durch Cytokin-vermittelte Aktivierung der Translation zu beobachten ist. Im Muskel hingegen ist die Proteinsynthese über Wochen beeinträchtigt, wie die Arbeitsgruppe um Wernermann durch Bestimmung der Ribosomenkonzentration in Muskelbiopsien zeigen konnte (zit. in [7]). Gemessen am Gesamtkörper kann nach elektivem Eingriff nach etwa 2 Wochen, bei ausreichender Substratzufuhr und Mobilisation, eine ausgeglichene Proteinbilanz erzielt werden. In der Klinik kann diese anhand der Harnstoffproduktion oder Urin-Stickstoff-Bilanz ausreichend genau bestimmt werden. Als neues Verfahren kann die Körperzellmasse mit der Impedanzmessung bestimmt werden. Wie aus neueren Untersuchungen von Monk [13] hervorgeht, korreliert der Abbau der Körperzellmasse mit

Abb. 8. Interorgan-Glutaminfluß nach Trauma und während Sepsis (nach [20])



dem Abbau des Gesamtkörperproteins, intracellulärem Wasser und dem Gesamtkörperkalium (Abb. 7). Durch Ernährungstherapie können die Körperzellmasse und andere oben genannte Parameter nicht erhalten werden, wohl aber die Körperfettmasse. Gemessen an der Proteinsynthese mit stabilen Isotopen ist hierbei eine Zufuhr von 1,5 g Aminosäuren/kg/Tag optimal und bei Erhöhung der Eiweißzufuhr ist keine Besserung der Syntheseleistung zu erwarten [19].

Die im Skelettmuskel aus der Proteolyse freigesetzten Aminosäuren werden unterschiedlich verwertet. Die verzweigt-kettigen sind das bevorzugte Substrat zur oxidativen Verwertung im Muskel, Glutamin und Alanin rezirkulieren zur hepatischen Gluconeogenese, zum Darm, zur Niere und zu den Entzündungszellen. Besonders am Abfall des muskulären Glutamingehalts und schließlich am Abfall des Serumglutamins kann das Ausmaß der Proteinkatabolie gemessen werden, da Glutamin mit etwa 50% der Körperamino-säuren quantitativ die wichtigste Aminosäure darstellt. In den vergangenen Jahren wurde von Souba [20], Fürst [4] und anderen die Bedeutung von Glutamin vor allem für den GI-Trakt und das Immunsystem sowie die Wundheilung herausgestellt. Glutamin stellt ein wichtiges Zwischenprodukt im Nucleotidstoffwechsel, in der Ammoniaksynthese und im Säure-Basen-Haushalt dar. Daneben regelt Glutamin die Proteinsynthese über die Regulation des cellulären Hydratationszustandes. Häussinger postuliert, daß die Zellschwellung das entscheidende Signal für Anabolie und Proliferation darstellt und Glutamin hierbei neben Hormonen eine zentrale Rolle einnimmt [8]. Desweiteren ist Glutamin neben kurz-kettigen Fettsäuren ein wesentliches Energiesubstrat der Darmmucosa. Im Postaggressionsstoffwechsel kommt es nach Untersuchungen von Souba (Abb. 8) [20] zu einem verstärkten intestinalen Glutaminbedarf, der durch die Glutaminfreisetzung aus Muskel und Leber gedeckt wird. Mit zunehmender Traumaschwere oder bei zusätzlicher Sepsis wird dieser Nachschub jedoch dem Bedarf nicht mehr gerecht. Nach der „Gut-injury-Hypothese“ kommt es durch Abbau der Darmmucosaproteine mit Darmbarriereschädigung zur Translokation von Bakterienbestandteilen (LPS, Endotoxin) zur Leber, wo diese nicht mehr ausreichend vom RES geklärt werden, sondern durch überschießende Freisetzung von Mediatoren zum SIRS und Multiorganversagen führen [22].

Glutamin war aufgrund fehlender Stabilität nicht parenteral zu verabreichen, wodurch es bei fehlender enteraler Ernährung im Tierversuch vor allem bei Sepsis zu einer Glutaminverarmung mit Atrophie der Darmmucosa, Einschränkung der Immunkompetenz und bakterieller Translokation kam. Nachdem dem Darm eine entscheidende Rolle im Rahmen des SIRS oder sog. Sepsissyndroms zugeschrieben wird, wurde dessen Stoffwechselbeeinflussung immer mehr Bedeutung zugemessen. Vor allem in der Ischämie muß hierbei auch die Verbindung von Durchblutung, oxidativem Stoffwechsel mit Sauerstoffverbrauch, Lactatproduktion und als Maß des cellulären Energiestatus dem mucosalen pH-Wert hervorgehoben werden. Die Zusammenhänge sind dabei noch weitgehend unbekannt und stellen zur Beherrschung des septischen Multiorganversagens eine große Herausforderung für den Kliniker und Stoffwechselforscher dar. Als klare Ansatzpunkte mit bereits klinisch mehrfach bestätigter Wirkung zeigt sich die enterale Substratzufuhr hinsichtlich septischer Komplikationen auf dem Boden der Translokation der parenteralen Ernährung klar überlegen [14].

Erste Untersuchungen zur parenteralen Zufuhr von Glutamindipeptid und dessen Auswirkung auf die Darmfunktion bei Intensivpatienten lassen diese Hypothese und den entsprechenden Therapieansatz klinisch relevant erscheinen [4, 5]. Ähnliches gilt auch für Arginin, das über die Stimulation der NO-Produktion die Durchblutung beeinflusst und für das Immunsystem eine essentielle Aminosäure darstellt [7].

Klinische Bedeutung

Der Kliniker hat sich bei seinen Patienten die Frage des Ernährungszustandes und der Stoffwechselsituation, der Indikation zur Ernährung und der Wahl der metabolischen Therapie zu stellen.

Bezüglich des Ernährungszustandes stellen bei Tumorkachexie, operierten Patienten und anderen Krankheitssituationen in der klinischen Routine nach wie vor die einfach meßbaren Parameter die entscheidenden Größen zur Abschätzung der Stoffwechselsituation dar. Als Prognoseparameter und zur Einschätzung der Morbidität kommt dem Ernährungszustand größte Bedeutung zu. Eine evtl. vorhandene Mangelernährung kann mit der Frage nach einer relevanten Gewichtsabnahme (10% in 3 Monaten), der Bestimmung des Albumins und der Lymphocyten zuverlässig und ausreichend bestimmt werden. Anthropometrische Daten, Immunstatus im Hauttest sowie Harnstoffproduktion und Funktionsproteine sind lediglich Zusatzinformation bei speziellen Fragestellungen.

Speziell nach Trauma ist der zeitliche Ablauf hinsichtlich der metabolischen Lage zu berücksichtigen. Üblicherweise unterscheiden wir eine kurzfristige Ebb-Phase von Stunden bis zu 2–3 Tagen, in welcher die akute Hormon- und Cytokinfreisetzung mit kardiovaskulären Symptomen im Vordergrund stehen. Der Ernährungstherapie kommt hier keine Rolle zu. Eine anschließende Flow-Phase über Tage bis hin zu 2–3 Wo-

chen zeigt die typischen, oben beschriebenen metabolischen Eigenheiten und wird nach Moore nach Überwinden des „turning point“ von einer lang anhaltenden Rekonvaleszenzphase gefolgt. Die Dauer und Bedeutung dieser dritten metabolischen Phase mit anhaltend erhöhtem Proteinabbau für die Rehabilitation wird oft unterschätzt.

Die Frage der Indikation zur Ernährung muß bei fehlender Mangelernährung und kurzer Nahrungskarenz neu definiert werden. Eine präoperative Ernährung ist nach den klaren Daten der Veterans Administration Hospitals nur bei ausgeprägter Mangelernährung sinnvoll [23]. Peri- bzw. postoperativ kann eine hypokalorische Ernährung [10] oder eine Zufuhr von 200 g Glucose nach Untersuchungen von Sandström [15] und Doglietto [2] offenbar für 1–2 Wochen einer total parenteralen Ernährung gleichwertig sein.

Bei Indikation zur total parenteralen Ernährung ist die Energiezufuhr zwischen Kohlenhydraten und Fetten ausgewogen zu gestalten und dem geschätzten oder gemessenen Energieumsatz anzupassen. Ein metabolischer Streß durch übermäßige Kalorien- oder Glucosezufuhr ist auf jeden Fall zu vermeiden. Glucose und Triglyceridspiegel dienen als Verlaufsparemeter. Aus metabolischer Sicht sind Xylit, mittelkettige Triglyceride und Glutamin als Substrate mitzuberücksichtigenden [9, 16].

Wenn immer möglich sollte dem enteralen Nahrungsaufbau Priorität eingeräumt werden, da hierdurch die beschriebenen negativen Auswirkungen auf den Darmtrakt reduziert werden können.

Unterstützend und als Basis einer metabolischen Versorgung sind die katabolen Stimuli zu reduzieren. Hierunter fallen Maßnahmen zur Schmerzausschaltung, ausreichende Volumenzufuhr zur Optimierung der Perfusion bis hin zur niedrigdosierten Catecholamingabe, Vermeidung bzw. Entfernung von Gewebenekrosen, Infektbekämpfung und Gabe nicht steroidaler Antiphlogistica [26]. Als neuer Ansatz steht in der ausgeprägten Katabolie auch die Gabe des anabolen humanen Wachstumshormons zur Verfügung, das sich in einigen Situationen als wirksam und auch als kosteneffektiv erwiesen hat [11, 26].

Literatur

1. Bessey PQ, Lowe KA (1993) Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma. *Ann Surg* 218: 476
2. Doglietto GB, Gallitelli L, Pacelli F, Bellantone R, et al (1996) Protein-sparing therapy after major abdominal surgery. *Ann Surg* 223: 357
3. Essen P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, et al (1995) Laproscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 222: 36
4. Fürst P, Stehle P (1995) Glutaminzufuhr in der parenteralen Ernährungstherapie. *Akt Ernährungsmed* 20: 89
5. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA (1996) Outcome and cost of intensive care patients given glutamine-supplemented nutrition. *Clin Nutr [Suppl 1]* 15: 20
6. Hartl W, Jauch KW, Kimmig R, Wicklmayr M, et al (1988) Minor role of ketone bodies in energy metabolism by skeletal muscle tissue during the postoperative course. *Ann Surg* 207: 95

7. Hartl W, Jauch K-W (1994) Postaggressionsstoffwechsel: Versuch einer Standortbestimmung. *Infusionsther Transfusionsmed* 21: 30
8. Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W (1993) Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet* 341: 1330
9. Hermann A, Jauch KW, Hailer S, Wolfram G (1994) Vergleichende Studie zur langfristigen parenteralen Ernährung mit mittelkettigen und langkettigen Triglyzeriden im Postaggressionsstoffwechsel. *Infusionsther Transfusionsmed* 21: 14
10. Jauch KW, Kröner G, Hermann A, Inthorn D, et al (1995) Postoperative Infusionstherapie: Elektrolytlösung im Vergleich zu hypokalorischen Glucose- bzw. Zuckeraustausch-Aminosäurenlösungen. *Zentralbl Chir* 120: 682
11. Jauch KW, Hermann A, Thiele V (1996) Einsatz von Wachstumshormon in der perioperativen Katabolie. In: *Jahrbuch der Chirurgie*. S 171
12. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR (1989) Endogenous protein synthesis efficiency in trauma victims. *Metabolism* 38: 967
13. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, et al (1996) Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg* 223: 395
14. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, et al (1992) Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. *Ann Surg* 216: 172
15. Sandstroem R, Drott C, Hylander A (1993) The effect of postoperative intravenous feeding on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 217: 185
16. Schrickler Th, Kugler B, Träger K, Anhäupl Th, Georgieff M (1993) Neue Aspekte der parenteralen Ernährung des septischen Patienten. *Zentralbl Chir* 118: 169
17. Schrickler Th, Groß G, Emde J, Georgieff M (1994) Einfluß intravenöser Zufuhr von Glukose versus Glukose-Xylit auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Trauma und während Sepsis. *Infusionsther Transfusionsmed* 21: 7
18. Shaw JHF, Klein S, Wolfe RR (1985) Assessment of alanine, urea, and glucose interrelationships in normal subjects and in patients with sepsis with stable isotopic tracers. *Surgery* 97: 557
19. Shaw JHF, Wildbore M, Wolfe RR (1987) Whole body protein kinetics in severely septic patients. *Ann Surg* 205: 288
20. Souba WW, Austgen TR (1990) Interorgan glutamine flow following surgery and infection. *JPEN* 14: 90S
21. Souba WW (1994) Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. *Current Probl Surg* 31: 579
22. Späth G (1994) Mikrobielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt – Pathophysiologisches Phänomen oder Motor des Multiorganversagens. *Zentralbl Chir* 119: 256
23. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group (1991) Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 325: 525
24. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungquist O (1994) Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 81: 59
25. Watters JM, Bessey PQ, Dinarello CA, Wolff SM, Wilmore DW (1986) Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host responses to sepsis. *Arch Surg* 121: 179
26. Wilmore DW (1991) Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. *NEJM* 325: 695
27. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M (1987) Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *NEJM* 317: 403

Prof. Dr. K.-W. Jauch
 Klinik und Poliklinik für Chirurgie
 Klinikum der Universität
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 D-93053 Regensburg