

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor Professor Dr. med. H. W. Seyberth

Titel der Dissertation:

Einfluß der parenteralen Gabe von langkettigen Fettsäuren auf den
Prostanoidstoffwechsel bei septischen Patienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin dem
Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Martin Zwingmann
aus Karlsruhe
Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
10.07.2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereich
Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. H. W. Seyberth
Korreferent: PD Dr. C. Opper

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. H. W. Seyberth für die Überlassung des Themas meiner Dissertation. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. A. Leonhardt für die Betreuung, die Hilfe bei der Diskussion der Ergebnisse und der Durchsicht des Manuskriptes. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Schweer für die Durchsicht des Kapitels der Prostanoidbestimmungen ganz herzlich bedanken. Ebenfalls gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Eikosanoidlabors der Kinderklinik der Universität Marburg.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

1 Einleitung	6
2 Literaturübersicht	9
2.1 Totale parenterale Ernährung	9
2. 1. 1 Definition.....	9
2. 1. 2 Bestandteile der totalen parenteralen Ernährung.....	9
2. 1. 3 Fettemulsionen in der totalen parenteralen Ernährung.....	10
2. 1. 3. 1 Geschichtlicher Überblick	10
2. 1. 3. 2 Zusammensetzung gebräuchlicher Fettemulsionen.....	11
2. 1. 3. 3 Indikationen zur Gabe von Fettemulsionen.....	12
2. 1. 3. 4 Kontraindikationen der Gabe von Fettemulsionen.....	12
2. 1. 3. 5 Metabolisierung von Fettemulsionen	13
2. 2 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	14
2. 2. 1 Biochemie der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.....	14
2. 2. 2 Stoffwechsel der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.....	15
2. 2. 3 Regulation der Spiegel der freien Fettsäuren	17
2. 2. 4 Diätetische Manipulation des Fettsäuremusters in den Phospholipiden	17
2. 3 Eikosanoide	18
2. 3. 1 Die Entdeckung der Eikosanoide	18
2. 3. 2 Biosynthese der Eikosanoide.....	19
2. 3. 3 Biologische Wirkungen der Eikosanoide	19
2. 3. 3. 1 Biologische Wirkungen von PGE ₂	20
2. 3. 3. 2 Biologische Wirkungen von TxA ₂	20
2. 3. 3. 3 Biologische Wirkungen von PGI ₂	21
2. 3. 4 Cyclooxygenasestoffwechsel	21
2. 3. 5 Abbau der Cyclooxygenase-Produkte	22
2. 3. 6 Analytik und Messung von Eikosanoiden.....	22
2. 3. 6. 1 Analytische Probleme.....	22
2. 3. 6. 2 Methodik der Eikosanoidbestimmung.....	24
2. 4 Sepsis und septischer Schock	25
2. 4. 1 Definition.....	25
2. 4. 2 Epidemiologie der Sepsis	26
2. 4. 3 Ätiologie der Sepsis.....	27
2. 4. 4 Pathophysiologie des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	27
2. 4. 5 Pathophysiologie der Sepsis	29
2. 4. 6 Metabolische Veränderungen beim SIRS	30
2. 4. 7 Fettstoffwechsel bei der Sepsis	30
2. 4. 7. 1 Stoffwechsel der freien Fettsäuren bei der Sepsis.....	31
2. 4. 7. 2 Stoffwechsel der Triacylglycerine bei der Sepsis	31
2. 4. 8 Fette in der Ernährung von septischen Patienten	31
3 Fragestellung der Studie	32
4 Patienten und Methoden	33
4. 1 Patientenauswahl	33
4. 2 Patientenbeschreibung.....	34
4. 3 Studiendesign	35
4. 3. 1 Kurzzeitstudie.....	35

4. 3. 2 Langzeitstudie.....	36
4. 4 Prüfpräparat	36
4. 5 Dosierung	36
4. 5. 1 Kurzzeitstudie.....	36
4. 5. 2 Langzeitstudie.....	37
4. 6 Eikosanoïdbestimmungen.....	38
4. 6. 1 Gemessene Eikosanoïde	38
4. 6. 2 Probengewinnung	38
4. 6. 2. 1 Urinsammlung	38
4. 6. 2. 2 Plasmasammlung	38
4. 6. 3 Assay zur Bestimmung von TxB ₂ und 2,3-dinor-TxB ₂ im Urin	39
4. 6. 3. 1 Probenvorbereitung	39
4. 6. 3. 2 Phenylboronsäure-Säulenextraktion.....	39
4. 6. 3. 3 Extraktive Alkylierung	39
4. 6. 3. 4 Extrelut-Säulenchromatographie.....	39
4. 6. 3. 5 Dünnschichtchromatographie.....	40
4. 6. 3. 6 Elution	40
4. 6. 3. 7 Derivatisierung	40
4. 6. 4 Assay zur Bestimmung von 2, 3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im Urin.....	40
4. 6. 4. 1 Probenvorbereitung	40
4. 6. 4. 2 Säulenchromatographie	41
4. 6. 4. 3 Zweiphasen-Extraktion mit Natriumborat-Puffer	41
4. 6. 4. 4 Methoximierung	41
4. 6. 4. 5 Veresterung.....	41
4. 6. 4. 6 Dünnschichtchromatographie.....	42
4. 6. 4. 7 Extraktion aus dem Kieselgel.....	42
4. 6. 5 Assay zur Bestimmung von 11-dehydro-TxB ₂ im Plasma	42
4. 6. 5. 1 Probenaufbereitung.....	42
4. 6. 5. 2 C18-Säulenchromatographie	42
4. 6. 5. 3 Veresterung.....	43
4. 6. 5. 4 Dünnschichtchromatographie.....	43
4. 6. 6 Assay zur Bestimmung von PGE-M im Urin.....	43
4. 6. 6. 1 Probenvorbereitung	43
4. 6. 6. 2 Methoximierung	44
4. 6. 6. 3 Veresterung.....	44
4. 6. 6. 4 Dünnschichtchromatographie.....	44
4. 6. 7 Gaschromatographie/Massenspektrometrie	44
4. 6. 7. 1 GC-Parameter:.....	44
4. 6. 7. 2 MS-Bedingungen:.....	45
4. 6. 7. 3 Fragmente und Tochterionen:.....	45
4. 7 APACHE III Prognostic System	45
4. 8 Statistik	50
5 Ergebnisse.....	51
5.1 Kurzzeitstudie.....	51
5. 1. 1 Meßwerte für TxB ₂ im 24h-Urin	51
5. 1. 1. 1 Medianverläufe für TxB ₂	51
5. 1. 1. 2 Verläufe für TxB ₂ alle Patienten der Fettgruppe	53
5. 1. 1. 3 Verläufe für TxB ₂ alle Patienten der Kontrollgruppe.....	54
5. 1. 2 Meßwerte für 2,3-dinor-TxB ₂ im 24h-Urin.....	55
5. 1. 2. 1 Medianverläufe für 2,3-dinor-TxB ₂	55
5. 1. 2. 2 Verläufe für 2,3-dinor-TxB ₂ alle Patienten der Fettgruppe	57

5. 1. 2. 3 Verläufe für 2,3-dinor-TxB ₂ alle Patienten der Kontrollgruppe.....	58
5. 1. 3 Meßwerte für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im 24h-Urin	60
5. 1. 3. 1 Medianverläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α}	60
5. 1. 3. 2 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} alle Patienten der Fettgruppe.....	61
5. 1. 3. 3 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} alle Patienten der Kontrollgruppe.....	62
5. 1. 4 Meßwerte für PGE-M im 24h-Urin	63
5. 1. 4. 1 Medianverläufe für PGE-M.....	63
5. 1. 4. 2 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Fettgruppe.....	64
5. 1. 4. 3 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Kontrollgruppe.....	65
5. 1. 5 Meßwerte für 11-dehydro-TxB ₂ im Plasma	66
5. 1. 5. 1 Medianverläufe für 11-dehydro-TxB ₂	67
5. 1. 5. 2 Verläufe für 11-dehydro-TxB ₂ alle Patienten der Fettgruppe	68
5. 1. 5. 3 Verläufe für 11-dehydro-TxB ₂ alle Patienten der Kontrollgruppe	69
5. 1. 6 Eikosanoidverläufe der Patienten der Fettgruppe	70
5. 1. 6. 1 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 2.....	70
5. 1. 6. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 3.....	72
5. 1. 6. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 5.....	73
5. 1. 6. 4 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 7.....	75
5. 1. 6. 5 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 9.....	77
5. 1. 6. 6 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 12	79
5. 1. 7 Eikosanoidverläufe der Patienten der Kontrollgruppe	81
5. 1. 7. 1 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 1.....	81
5. 1. 7. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 4.....	83
5. 1. 7. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 6.....	85
5. 1. 7. 4 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 8.....	87
5. 1. 7. 5 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 10	89
5. 1. 7. 6 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 11	91
5. 1. 8 APACHE-Score.....	93
5. 1. 8. 1 Medianverläufe des APACHE-Score	93
5. 1. 8. 2 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	94
5. 1. 8. 3 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	95
5. 1. 9 Triglyceride im Plasma.....	96
5. 1. 9. 1 Medianverläufe der Triglyceride im Plasma	96
5. 1. 9. 2 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe.....	97
5. 1. 9. 3 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	98
5. 1. 10 Cholesterinester im Plasma:	99
5. 1. 10. 1 Medianverläufe der Cholesterinester im Plasma.....	99
5. 1. 10. 2 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe.....	100
5. 1. 10. 3 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	101
5. 1. 11 Linolsäure in den Cholesterinestern des Serums:.....	102
5. 1. 11. 1 Medianverläufe der Linolsäure.....	102
5. 1. 11. 2 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	103
5. 1. 11. 3 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	104
5. 1. 12 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien	104
5. 1. 12. 1 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien der Fettgruppe	105
5. 1. 12. 2 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien der Kontrollgruppe.....	105
5. 1. 13 Kreatinin im Serum	106
5. 1. 13. 1 Medianverläufe der Kreatininwerte.....	106
5. 1. 13. 2 Kreatinin-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	107
5. 1. 13. 3 Kreatinin-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	108

5. 1. 14 Kreatinin-clearance	109
5. 1. 14. 1 Medianverläufe der Kreatinin-clearance	109
5. 1. 14. 2 Kreatinin-clearance alle Patienten der Fettgruppe	110
5. 1. 14. 3 Kreatinin-clearance alle Patienten der Kontrollgruppe	111
5. 1. 15 Urinmengen	112
5. 1. 15. 1 Urinmengen aller Patienten der Fettgruppe	112
5. 1. 15. 2 Urinmengen aller Patienten der Kontrollgruppe	112
5. 2 Langzeitstudie	113
5. 2. 1 Meßwerte für TxB ₂ im 24h-Urin	113
5. 2. 1. 1 Verläufe für TxB ₂ alle Patienten der Fettgruppe	113
5. 2. 1. 2 Verläufe für TxB ₂ alle Patienten der Kontrollgruppe	113
5. 2. 2 Meßwerte für 2,3-dinor-TxB ₂ im 24h-Urin	114
5. 2. 2. 1 Verläufe für 2,3-dinor-TxB ₂ alle Patienten der Fettgruppe	114
5. 2. 2. 2 Verläufe für 2,3-dinor-TxB ₂ alle Patienten der Kontrollgruppe	114
5. 2. 3 Meßwerte für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im 24h-Urin	115
5. 2. 3. 1 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} alle Patienten Fettgruppe	115
5. 2. 3. 2 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} alle Patienten Kontrollgruppe	116
5. 2. 4 Meßwerte für PGE-M im 24h-Urin	116
5. 2. 4. 1 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Fettgruppe	116
5. 2. 4. 2 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Kontrollgruppe	117
5. 2. 5 Meßwerte für 11-dehydro-TxB ₂ im Plasma	118
5. 2. 5. 1 Verläufe für 11-dehydro-TxB ₂ alle Patienten der Fettgruppe	118
5. 2. 5. 2 Verläufe für 11-dehydro-TxB ₂ alle Patienten der Kontrollgruppe	118
5. 2. 6 Eikosanoidverläufe der Patienten der Fettgruppe	119
5. 2. 6. 1 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 14	119
5. 2. 6. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 15	121
5. 2. 6. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 17	123
5. 2. 7 Eikosanoidverläufe der Patienten der Kontrollgruppe	125
5. 2. 7. 1 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 13	125
5. 2. 7. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 16	127
5. 2. 7. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 18	129
5. 2. 8 APACHE-Score	131
5. 2. 8. 1 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	131
5. 2. 8. 2 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	131
5. 2. 9 Triglyceride im Plasma	132
5. 2. 9. 1 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	132
5. 2. 9. 2 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	133
5. 2. 10 Cholesterinester im Plasma	134
5. 2. 10. 1 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	134
5. 2. 10. 2 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	134
5. 2. 11 Linolsäure in den Cholesterinestern des Serums:	135
5. 2. 11. 1 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe	135
5. 2. 11. 2 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe	135
5. 2. 12 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien	136
5. 2. 13 Kreatinin im Serum	136
5. 2. 14 Kreatinin-clearance	137
5. 2. 15 Urinmengen	138
5. 3 Relation APACHE-Score/Eikosanoide aller Patienten	138
5. 4 Zusammenfassung Ergebnisse Kurzzeitstudie	144
5. 5 Zusammenfassung Ergebnisse Langzeitstudie	145

6 Diskussion	146
6. 1 Sepsis und Eikosanoidproduktion	146
6. 2 Parenterale langkettige Triglyceride und Eikosanoidproduktion bei der Sepsis..	146
6. 3 Parenterale langkettige Triglyceride und Eikosanoidproduktion beim SIRS	147
6. 4 Parenterale langkettige Triglyceride und Eikosanoidproduktion.....	147
6. 5 Enterale langkettige Triglyceride und Eikosanoidproduktion.....	148
6. 6 Verstoffwechslung der infundierten Fette	149
6. 7 Verfügbarkeit an Linolsäure.....	150
6. 8 Enzymsysteme des Linolsäurestoffwechsels.....	151
6. 8. 1 Die Rolle der Desaturasen	151
6. 8. 2 Möglichkeit der Verstoffwechslung in andere Eikosanoide	153
6. 8. 3 Die Rolle der Phospholipase	153
6. 8. 4 Die Cyclooxygenase mit ihren zwei Isoformen	153
6. 8. 5 Abbau der Eikosanoide.....	154
6. 9 Diskussion der Fehlermöglichkeiten	154
6. 9. 1 Aussagekraft der angewandten statistischen Verfahren.....	154
6. 9. 2 Vergleichbarkeit der Patienten untereinander	154
6. 9. 3 Verlässlichkeit der angewandten Eikosanoidbestimmungen	155
7 Zusammenfassung	157
8 Abbildungsverzeichnis	159
9 Tabellenverzeichnis	160
10 Abkürzungsverzeichnis	161
11 Literaturverzeichnis.....	163

1 Einleitung

Die Inzidenz der Sepsis und des septischen Schocks hat während der letzten 40 Jahre stetig zugenommen [Frey & Pacheco, 1992]. In den USA wird jährlich bei 400000 Patienten ein septischer Schock diagnostiziert, von denen die Hälfte verstirbt [Jeremy et al., 1994]. Der septische Schock ist heute die häufigste Todesursache von Patienten auf nichtchirurgischen Intensivstationen [Parrillo et al., 1990; Niederman & Fein 1990]. Als Ursache für die steigende Inzidenz der Sepsis gelten die häufigere Anwendung von invasiven Überwachungsmaßnahmen, die Verabreichung von Chemotherapeutika und Immunsuppressiva, sowie eine höhere Anzahl von Patienten mit hohem Lebensalter und oder erhöhtem Infektionsrisiko aufgrund neoplastischer, metabolischer oder immunsupprimierender Grunderkrankungen [Bone, 1991].

In zahlreichen tierexperimentellen Studien [Camporesi et al., 1989; Kreimeier et al., 1992] sowie auch in klinischen Studien [Oettinger et al., 1987; Halushka et al., 1985; Reines et al., 1982] konnte gezeigt werden, dass bei Patienten im septischen Schock die Eikosanoidspiegel stark erhöht sind. Ursache dieser gesteigerten Eikosanoidsynthese ist eine vermehrte Freisetzung von Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembran, welche die Vorstufe der Eikosanoide darstellt. Diese vermehrte Freisetzung von Arachidonsäure aus dem zellulären Phospholipidpool wird zum einen durch Zytokine wie z.B. TNF_α und Interleukine, sowie über Thrombin, Bradykinin, Komplementfaktoren, Histamin, Serotonin, Angiotensin II und über eine Aktivierung des Lipasesystems [Suchner & Senftleben, 1994], zum anderen durch Endo- und Exotoxine, Gewebshypoxie oder Gewebeerstörung verursacht [Neuhof, 1993].

Die Pathophysiologie der Sepsis ist durch drei wesentliche Teilaspekte gekennzeichnet. Zum einen kommt es zu einer Aktivierung des Neuroendokrins mit entsprechender Ausschüttung von Stresshormonen wie Katecholaminen, Steroiden und Glukagon [Lawler, 1994]. Zum anderen kommt es zu einer Aktivierung von Neutrophilen und Makrophagen, einer Freisetzung von Zytokinen wie z.B. TNF_α und Interleukin-1, Eikosanoiden, Komplementfaktoren, proteolytischen Enzymen und toxischen Sauerstoffradikalen [Zimmermann & Ringer, 1992]. Als letzter Teilaspekt sind die Veränderungen der Zirkulation, insbesondere der Mikrozirkulation zu erwähnen. Während es in der frühen Phase der Sepsis zu einem hyperdynamen Kreislaufzustand mit vermindertem systemischen Widerstand und erhöhtem Herzzeitvolumen kommt, ist die späte Phase durch einen hypodynamen Kreislaufzustand mit verringertem

Herzzeitvolumen und mangelhafter Sauerstoffversorgung des Gewebes gekennzeichnet, was schließlich zur irreversiblen Gewebeerstörung führt [Menger et al., 1994]. Folge dieser hormonellen Milieuerschiebungen und der Mediator- bzw. Zytokinfreisetzungen ist eine hypermetabole Stoffwechsellage, die in den einzelnen Organsystemen des Körpers unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann und sich in einer Mobilisierung aller Substratdepots (Fett, Glykogen, Muskeleiweiß) äußert [Hartl & Jauch, 1994; Schrickler et al., 1993]. Die anabole Wirkung des Insulins wird durch antiinsulinäre Hormone unterdrückt, und es kommt zu einer Insulinresistenz des Gewebes. Die somit verminderte periphere Glukoseaufnahme und die erhöhte hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse führen zu Hyperglykämien [Herrmann et al., 1994], die auch durch die zusätzliche Gabe von Insulin nicht verhindert werden können [Eckart et al., 1989]. Es kommt zu einer ausgeprägten Katabolie der Körperproteine [Shaw & Koea, 1993], die sich in einer negativen Stickstoffbilanz manifestiert [Schricker et al., 1993], da die Proteinabbaurate die Proteinsyntheserate überwiegt [Hartl & Jauch 1994]. Ein primäres Ziel der parenteralen Ernährung bei Sepsis muß deshalb in der adäquaten Energieversorgung des Patienten liegen [Schricker et al., 1993].

Fette besitzen mit 9 kcal/g eine doppelt so hohe Energiedichte wie Glukose und stellen eine isotonische Kalorienquelle dar. Ihre Gabe gewährleistet die Zufuhr von essentiellen Fettsäuren und erleichtert die Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen [Gottschlich, 1992]. Gerade bei der Sepsis, bei der es zu Störungen des Glukosestoffwechsels kommt, ist es deshalb sinnvoll Fette zusätzlich zu einem glukosehaltigen Ernährungsregime zu geben. In den bislang zur parenteralen Ernährung verwendeten Fettemulsionen stellen die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA = Polyunsaturated Fatty Acids) meist den quantitativ bedeutendsten Anteil an Fettsäuren dar [Suchner & Senfleben, 1994]. Besonders der Gehalt an Linolsäure ist in herkömmlichen Nährlösungen sehr hoch, was insofern von Bedeutung ist, als die Linolsäure durch Desaturasen und Elongasen unter anderem in die Arachidonsäure umgewandelt wird, welche das Substrat der Eikosanoide der 2-er Serie und der Leukotriene der 4-er Serie darstellt [Schricker, 1993]. Eikosanoide und Leukotriene wiederum gelten als potente Modulatoren der Entzündungsantwort und können in hohen Konzentrationen zum Teil auch immunsupprimierende Wirkungen entfalten [Kinsella & Lokesh, 1990]. Aus zahlreichen in vitro und in vivo Studien weiß man, dass durch die diätetische Zufuhr von PUFA's die Zusammensetzung der Phospholipide in den Zellmembranen beeinflusst werden kann [Cinader et al., 1983]. Somit sollte die diätetische Gabe von

Fettemulsionen, die einen hohen Linolsäuregehalt aufweisen, bei septischen Patienten eine Steigerung der Eikosanoidproduktion bewirken. Dies wurde in der vorliegenden Studie auf der septischen Intensivstation des Zentralklinikums Augsburg untersucht.

In einer Kurzzeitstudie mit jeweils 6 Patienten pro Gruppe und einer Dauer von 4 Tagen, und in einer Langzeitstudie mit jeweils 3 Patienten pro Gruppe und einer Dauer von 10 Tagen wurde der Einfluss von Liposyn[®] 20%, einer Fettemulsion die zum größten Teil mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthält, auf den Eikosanoidstoffwechsel von septischen Patienten untersucht. Folgende Indexmetabolite der Eikosanoide wurden täglich mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie in dem Eikosanoidlabor der Kinderklinik der Universität Marburg bei Herrn Professor Dr. Seyberth bestimmt:

- 11-dehydro-Thromboxan B₂ (11-dehydro-TxB₂) im Plasma als Maß für phasische Schwankungen der systemischen Thromboxan A₂ (TxA₂)-Produktion [Schweer et al., 1987],
- Thromboxan B₂ (TxB₂) im 24h-Urin als Maß für die renale TxA₂-Produktion [Fitzgerald et al., 1987],
- 2,3-dinor-Thromboxan B₂ (2,3-dinor-TxB₂) im 24h-Urin als Maß für die systemische TxA₂-Produktion [Roberts et al., 1981; Vesterqvist, 1988],
- 2,3-dinor-6-keto-Prostaglandin F_{1α} (2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}) im 24h-Urin als Maß für die systemische Prostacyclin (PGI₂)-Produktion [Fitzgerald et al., 1983; Rosenkranz et al., 1980],
- Prostaglandin E-M (PGE-M) im 24h-Urin als Maß für die systemische Prostaglandin E₂ (PGE₂)-Produktion [Seyberth et al., 1976].

Ebenfalls wurden täglich die Triglyzeridspiegel und die Cholesterinester im Plasma zur Kontrolle bestimmt, ob die zugeführten Fettemulsionen regelrecht eliminiert und verstoffwechselt wurden. Die Linolsäure wurde in den Cholesterinestern im Plasma bestimmt. Zu Studienbeginn wurde zur Beurteilung des Linolsäureanteils im Fettgewebe bei jedem Patienten eine Fettgewebsbiopsie entnommen. Täglich wurden kleines Blutbild, Nierenwerte, Leberwerte, Elektrolyte, Blutzucker, Gerinnungsstatus und Blutgase bestimmt. Am ersten und letzten Studientag erfolgte bei jedem Patienten ein Differentialblutbild. Zur Vergleichbarkeit der Patienten in Hinblick auf ihre Erkrankungsschwere untereinander wurde nachträglich bei jedem Patienten der APACHE III-Score [Knaus et al., 1991] für jeden Studientag ermittelt.

Mit Hilfe beschreibender statistischer Verfahren wurde untersucht ob die Gabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren einen Einfluß auf die Eikosanoidsynthese bei

septischen Patienten besitzt und ob sich dieser Einfluß im Sinne einer Erhöhung der gemessenen Eikosanoide äußert.

2 Literaturübersicht

2.1 Totale parenterale Ernährung

2.1.1 Definition

Totale parenterale Ernährung (TPN) bedeutet die an eine gegebene Stoffwechselsituation angepaßte intravenöse Zufuhr aller Komponenten der täglichen Ernährung, ohne dass eine zusätzliche orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme notwendig ist. Von zentraler Bedeutung dabei ist die Adaptation der Nährstoffzusammensetzung an die individuell vorliegende Stoffwechselsituation des Patienten [Schrickler et al, 1993].

Indiziert ist die TPN bei Patienten, die zu einer adäquaten oralen Nahrungszufuhr nicht in der Lage sind sowie bei Patienten, bei denen eine absolute Ruhigstellung des Darmes und der benachbarten Organe erforderlich ist. Ebenfalls kann eine TPN in Fällen, in denen eine Obstruktion des oberen Gastrointestinaltraktes besteht, indiziert sein. [Schusdziarra, 1991].

2.1.2 Bestandteile der totalen parenteralen Ernährung

Sinn und Zweck der TPN ist eine ausreichende Versorgung des Organismus mit Flüssigkeit, Nährstoffen (Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fett), Elektrolyten, wasser- und fettlöslichen Vitaminen sowie Spurenelementen.

Als Kohlenhydrate stehen hierbei Glukose, Fruktose, Sorbitol und Xylit zur Verfügung. In der Literatur werden Mischinfusionen aus Glukose und Xylit empfohlen, da Xylit im Gegensatz zu Glukose insulinunabhängig genutzt werden kann [Schrickler et al., 1997]. Als Fettemulsionen standen bislang die sogenannten LCT-Lösungen (Long-Chain-Triglyceride) zur Verfügung, deren Bestandteil Triglyceride langkettiger ω -6 Fettsäuren (C_{16} - C_{20}) sind. In den letzten Jahren wurden Fettmischlösungen aus Triglyceriden mittelkettiger (C_6 - C_{12}) Fettsäuren (MCT = Medium-Chain-Triglyceride) und langkettiger Fettsäuren, im Verhältnis von MCT zu LCT = 1:1 eingeführt [Zanea-Wangler & Troidl, 1985].

2. 1. 3 Fettemulsionen in der totalen parenteralen Ernährung

2. 1. 3. 1 Geschichtlicher Überblick

Colle (1628) und Wren (1656) waren die ersten, die intravenöse Infusionen zum Zwecke der parenteralen Ernährung versuchten, nachdem Harvey 1628 den Blutkreislauf entdeckt hatte. Die ersten Versuche mit der intravenösen Applikation von Fetten unternahm im Jahre 1679 Courten, der einem Hund warmes Olivenöl intravenös injizierte, mit dem Ergebnis, dass dieser innerhalb weniger Stunden verstarb. Die erste parenterale Fettapplikation beim Menschen erfolgte 1869 durch Wentzel und Perco. Nach vorgeschalteten Tierexperimenten erhielt ein Patient mit einer Wirbelsäurenkaries subkutan Fett. Die schweren Schmerzen, die durch diese Injektion und bei ähnlichen Therapieversuchen anderer Arbeitsgruppen auftraten, verhinderten die weitere Anwendung dieser Technik. Hodder führte schwerkranken Cholerakranken 1873 Kuhmilch intravenös zu und verabreichte damit zum ersten Mal nicht nur eine Fettemulsion, sondern gleichzeitig Fett und Eiweiß beim Menschen. Schwere Nebenwirkungen, die in erster Linie auf die mehrmalige Fremdeiweißgabe zurückgeführt werden müssen, zwangen zum Absetzen der Therapie. Versuche Anfang dieses Jahrhunderts, Fortschritte auf dem Gebiet der parenteralen Fettgabe zu erzielen blieben ergebnislos, führten aber zu der Erkenntnis, dass Fett nur in Form einer Emulsion gegeben werden kann, welche der natürlichen Lymphe gleicht. 1920 gelang es erstmals japanischen Forschungsgruppen um Yamakawa, Nomura und Sato eine parenterale Ernährung mit Fett durchzuführen. Sie erzielten mit der von ihnen hergestellten Fettemulsion Yanol, die neben Eilezithin Kabeljau-Lebertran und Cholesterin in wässriger Glukoselösung enthielt, für die damalige Zeit bemerkenswerte Ergebnisse. Angeregt durch die japanischen Arbeiten wurden in der Folgezeit, allerdings mit unbefriedigendem klinischen Erfolg, Untersuchungen in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Bedeutung, die man während des zweiten Weltkrieges der künstlichen Ernährung bei der Behandlung Schwerverletzter zunehmend beimaß, veranlasste neue Aktivitäten auf dem Gebiet der Fettforschung. Die Forschungsgruppe um Mc. Kibbin berichtete 1943 über Untersuchungen mit Pflanzenölen, die durch Sojaphosphatide stabilisiert waren. Meng, Geyer und Shafiroff führten daraufhin in den USA umfangreiche Studien mit Fettemulsionen durch. Die schwedische Arbeitsgruppe um Wretling entwickelte 1961 die erste Fettemulsion auf der Basis von Sojaöl (entnommen aus Eckart: Entwicklung und Stand der Fettemulsionen für die exogene

Zufuhr von Fett bei stoffwechselgesunden und stoffwechselgestörten Patienten. [Eckart, 1993]).

2. 1. 3. 2 Zusammensetzung gebräuchlicher Fettemulsionen

Jede Fettemulsion besteht aus einem pflanzlichen Öl, einem Emulgator, Wasser und zur Herstellung der Isotonie einem Glycerin- oder niederprozentigen Kohlenhydratanteil [Eckart, 1993]. Die heute verwendeten Fettemulsionen enthalten in der Regel als Fett- bzw. Ölanteil langkettige Triglyceride (LCT), welche aus Soja- bzw. Safloröl gewonnen werden. So besteht der Fettanteil von Liposyn® zu 50 % aus Sojaöl und zu 50 % aus Safloröl, wohingegen der Fettanteil von Intralipid® zu 100 % aus Sojaöl besteht [Jarnberg, 1991]. Soja- und Safloröl enthalten einen hohen Anteil an den essentiellen Fettsäuren Linolsäure und α -Linolensäure. Die genaue Zusammensetzung von Soja- und Safloröl ist in Tabelle 1 dargestellt.

Fettquelle	Sojaöl	Safloröl
Glycerinanteil in %	2,25	2,25
Partikelgröße in μm	0,3	0,4
Gehalt an Linolsäure in %	54	77
Gehalt an α -Linolensäure in %	8	< 0,5
Gehalt an Ölsäure in %	26	13
Gehalt an Palmitinsäure in %	9	7
Osmolarität in mosm/l	280	300

Tabelle 1: Zusammensetzung von Soja- und Safloröl [Skeie et al., 1988]

Mit Hilfe von Emulgatoren werden die wasserunlöslichen Fettmoleküle in eine Form gebracht, welche eine Infusion in das wässrige Milieu des Blutes erlauben. Dazu werden die Triglyceride mit einer Schicht von Phospholipiden überzogen [Hansen, 1982]. Als solche Emulgatoren werden heute ausschließlich Ei- oder Sojalezithin eingesetzt [Sailer, 1982], wobei in den meisten handelsüblichen Präparaten ausschließlich Eilezithin verwandt wird [Eckart, 1993]. Es wird allgemein empfohlen Fettemulsionen mit einem niedrigen Phospholipidanteil als Emulgator zu verwenden, da es sonst zu Störungen des Fettstoffwechsels kommen kann [Carpentier et al., 1997]. Die Blutisotonie der Emulsionen wird durch Zusatz von Glycerin oder niedermolekularen Kohlenhydraten wie Xylit erreicht [Kleinberger, 1986]. Nachdem sich zeigte, dass Triglyceride aus mittelkettigen Fettsäuren schneller aus dem Blutstrom

eliminiert werden als Triglyceride aus langkettigen Fettsäuren, kam man auf den Gedanken, die LCT teilweise durch MCT zu ersetzen [Deckelbaum et al., 1986; Berg et al., 1976; Jansing et Reinauer, 1978]. Seit einigen Jahren gibt es nun Fettemulsionen, die langkettige und mittelkettige Triglyceride im Verhältnis 1 : 1 enthalten. Fettemulsionen aus Fischölen, welche ω -3 Fettsäuren, und Nährlösungen, welche sogenannte strukturierte Lipide enthalten, sind zur Zeit noch in der Phase der klinischen Erprobung [Carpentier et al., 1997; Dahn, 1995].

2. 1. 3. 3 Indikationen zur Gabe von Fettemulsionen

Fette haben gegenüber Kohlenhydraten einen mehr als doppelt so großen Brennwert (Fett: 9,3 kcal/g ; Kohlenhydrate: 4,2 kcal/g), was gerade bei Patienten mit kataboler Stoffwechsellaage, wie sie bei der Sepsis besteht, von Bedeutung ist [Mertes et al., 1989]. Fettemulsionen stellen die Versorgung des Organismus mit essentiellen Fettsäuren sicher, reduzieren die im Rahmen der parenteralen Ernährung auftretenden hepatischen Nebenwirkungen und reduzieren die CO₂-Produktion im Organismus [Bell et al., 1997]. Aufgrund der für den Postaggressionsstoffwechsel typischen katabolen Stoffwechsellaage mit Steigerung der Lipolyse und der Gefahr der Hyperglykämien aufgrund peripherer Insulinresistenz, werden Fettemulsionen heute als integraler und physiologischer Bestandteil der Energiebedarfsdeckung angesehen und gegenüber reinen Glukoseregimens bevorzugt [Herrmann et al., 1994].

2. 1. 3. 4 Kontraindikationen der Gabe von Fettemulsionen

Kontraindikationen für die parenterale Fettzufuhr sind nach Druml et al. Hyperlipidämien, Schock, Gerinnungsstörungen wie die Verbrauchskoagulopathie, schwere azidotische Stoffwechsellaagen und hypoxische Zustände [Druml et al., 1998]. Schusdziarra zählt zusätzlich noch Schwangerschaft, die Akutphase des Herzinfarktes bzw. des Schlaganfalls, die intrahepatische Cholestase, die Hämolyse sowie schwere septische Zustände mit Azidose und Hypoxämie zu den Kontraindikationen der Fettgabe im Rahmen der TPN [Schusdziarra, 1991]. Ob bei der Sepsis die Gabe von Fettemulsionen kontraindiziert ist, ist Gegenstand der derzeitigen Diskussion. Einige Forschungsgruppen fanden eine verminderte Hydrolyse der zugeführten Triglyceride durch Endotoxin [Bagby et al., 1987] sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Verstoffwechslung von Fetten aufgrund von Störungen der Mikrozirkulation, wie sie bei der Sepsis auftreten [Katz et al., 1991]. Im Gegensatz dazu wurde von anderen Forschungsgruppen eine normale Elimination der zugeführten Fette beobachtet. Die

Oxidation der zugeführten Fette war ebenfalls nicht beeinträchtigt, sondern sogar noch gesteigert, so dass von diesen Forschungsgruppen die Gabe von Fettemulsionen im Rahmen der TPN bei der Sepsis empfohlen wird [Druml et al., 1998; Nordenström et al., 1983; Robin et al., 1980].

2. 1. 3. 5 Metabolisierung von Fettemulsionen

Fettemulsionen bestehen aus Partikeln, welche reich an Triglyceriden sind und als künstliche Chylomikronen bezeichnet werden. Ein Kern aus Triglyceriden wird hierbei von einer Schicht aus Phospholipiden ummantelt. Der Durchmesser dieser künstlichen Chylomikronen beträgt 200-500 nm. Neben diesen Chylomikronen enthalten die Fettemulsionen phospholipidreiche Partikel, welche Liposomen genannt werden und aus dem überschüssigen Emulgator in der Emulsion bestehen. Der Durchmesser dieser Liposomen beträgt weniger als 80 nm [Ferezou et al., 1999]. Der Metabolismus der zugeführten sogenannten künstlichen Chylomikronen ähnelt sehr dem Metabolismus der endogenen Chylomikronen. Sehr rasch nach Infusion der Chylomikronen in die Blutbahn erfolgt die Bindung an Apoproteine, vornehmlich an Apo C-II, Apo C-III und Apo E aus den HDL und VLDL. Hierdurch wird die Bindung der Chylomikronen an die endothelständige Lipoproteinlipase und deren Aktivierung ermöglicht [Carpentier et al., 1997]. Nun werden die Triglyceride der künstlichen Chylomikronen durch die Lipoproteinlipase hydrolisiert. Es kommt zu einer Freisetzung von freien Fettsäuren, welche von den umgebenden Geweben weiter verstoffwechselt werden. Aus den künstlichen Chylomikronen entstehen durch die Hydrolyse ihrer Triglyceride sogenannte Remnants. Dies sind kleine Partikel, die reich an Cholesterin sind und nach Loslösung von den Apoproteinen und der Lipoproteinlipase rasch in der Leber durch die hepatische Lipase verstoffwechselt werden [Ferezou et al., 1999]. Neben den künstlichen Chylomikronen enthalten die Fettemulsionen die sogenannten Liposomen. Diese werden ähnlich wie die Chylomikronen über Apoproteine an die Lipoproteinlipase gebunden. Es kommt zu einer geringen Hydrolyse durch die Lipoproteinlipase. Die Liposomen nehmen Cholesterin auf und es kommt zu einem Phospholipidaustausch mit den umgebenden Partikeln (Lipoproteine und künstliche Chylomikronen) und Zellmembranen. Wenn die Fettemulsion zu schnell infundiert wird, kommt es zur Akkumulation der Liposomen im Plasma. Diese nehmen dann weiter Cholesterin auf und es entsteht Lipoprotein-X, welches eine Halbwertszeit von 2-3 Tagen im Plasma aufweist. Als Folge kommt es zu einer Hypercholesterinämie. Aus

diesem Grund ist es wichtig Fettemulsionen langsam und mit einem geringen Anteil an Liposomen zu verabreichen [Ferezou et al., 1999].

2. 2 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

2. 2. 1 Biochemie der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Fettsäuren sind lineare Ketten von Kohlenstoffatomen mit einer Carboxylgruppe am Anfang der Kette und einer Methylgruppe an ihrem Ende. Sie unterscheiden sich in ihrer Kettenlänge sowie der Anzahl und Position der Doppelbindungen voneinander. Fettsäuren ohne Doppelbindung werden als gesättigt bezeichnet. Einfach ungesättigte Fettsäuren haben eine Doppelbindung und mehrfach ungesättigte Fettsäuren haben zwei oder mehr Doppelbindungen. Bei den meisten Tieren und beim Menschen werden diese mehrfach ungesättigten Fettsäuren nicht de novo synthetisiert, sondern als essentielle Fettsäuren mit der Nahrung zugeführt. Es gibt drei große Gruppen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (siehe Abb.1), die anhand der Position ihrer letzten Doppelbindung vor dem Methylende unterschieden werden. Dabei gibt "ω" die Nummer des Kohlenstoffatoms an - vom Methylende aus gezählt - an welchem die letzte Doppelbindung endet.

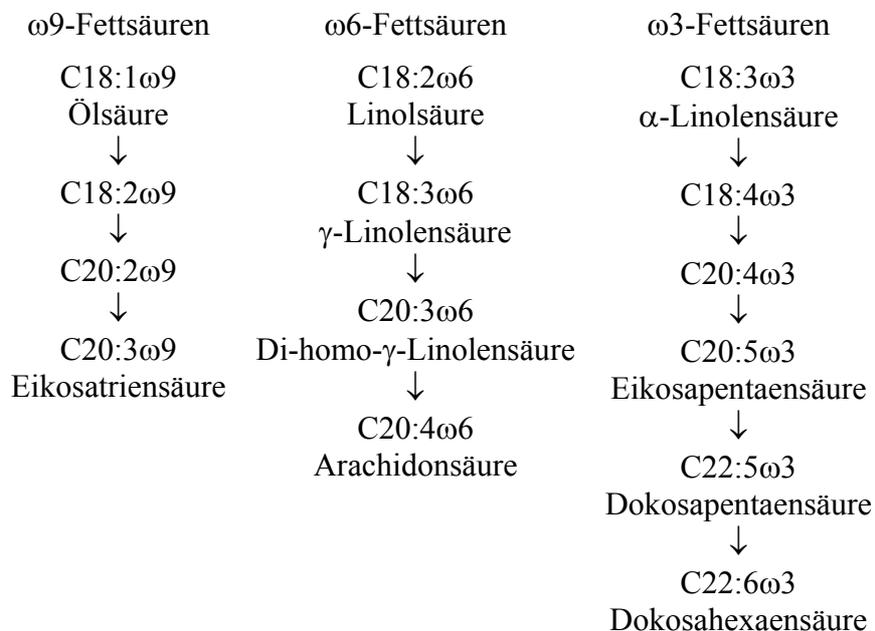


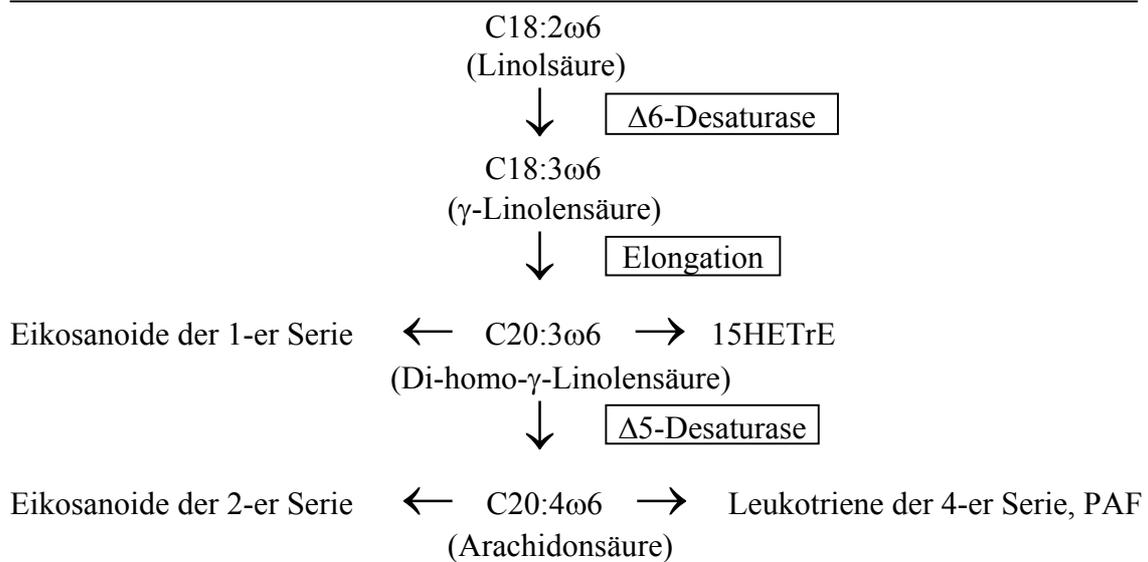
Abb.1: Stoffwechsel der ω-Fettsäuren

Die Fettsäuren der verschiedenen ω-Familien sind in den natürlich vorkommenden Ölen in unterschiedlichen Konzentrationen vorhanden. So wird die Ölsäure (ω9-Familie) in hohen Konzentrationen in Olivenöl gefunden. Sonnenblumenöl und Sojaöl sind reich an

Linolsäure und α -Linolensäure findet sich in beträchtlichen Mengen in Leinöl. Fischöle enthalten viel Dokosahexaen - und Eikosapentaensäure, jedoch nur geringe Mengen an Fettsäuren der ω 6-Familie. Die Öle von Tropenfischen enthalten bedeutende Mengen an Fettsäuren der ω 6- und der ω 3-Familien. Der menschliche Organismus kann nicht aus einer Fettsäure der einen Gruppe eine Fettsäure der anderen synthetisieren. Dies ist insofern von Bedeutung als die verschiedenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren unterschiedliche Eikosanoide mit einer unterschiedlichen Anzahl von Doppelbindungen in ihrer Seitenkette bilden. Die Anzahl der Doppelbindungen kann hierbei eine entscheidende Rolle in Bezug auf die physiologische Funktion des betreffenden Eikosanoids spielen. So besitzt z.B. TxA_2 zwei Doppelbindungen und ist ein starker Vasokonstriktor und Plättchenaggregator, während TxA_3 drei Doppelbindungen besitzt. TxA_3 wirkt zwar wie TxA_2 auch vasokonstriktorisch; in Hinblick auf die Thrombozyten entfaltet es jedoch antiaggregatorische Wirkungen [Mascioli, 1989].

2. 2. 2 Stoffwechsel der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Die heutzutage verwendeten Fettemulsionen enthalten als langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren die Linolsäure und in geringen Anteilen auch die α -Linolensäure. Aus Linolsäure entsteht durch die Wirkung der Δ 6-Desaturase und weitere Elongation die Di-homo- γ -Linolensäure, welche als Substrat der Eikosanoide der 1-er Serie und der 15-HETrE dient.



15HETrE = 15-(S)-hydroxy-8,11,13-Eikosatriensäure

Abbildung 2: Stoffwechsel der Linolsäure (modifiziert nach Fan & Chapkin, 1998)

Wie aus der Abbildung 2 ersichtlich kann die Di-homo- γ -Linolensäure aber auch weiter durch die Wirkung der $\Delta 5$ -Desaturase zu Arachidonsäure umgewandelt werden, welche das Substrat der Eikosanoide der 2-er Serie und der Leukotriene der 4-er Serie sowie des Platelet-Acivating-Factors (PAF) darstellt [Fan & Chapkin, 1998].

$\Delta 6$ -Desaturase und $\Delta 5$ -Desaturase sind die geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme in der Umwandlung der Linolsäure zur Di-homo- γ -Linolensäure bzw. zur Arachidonsäure [Melin & Nillson, 1997]. Diese Desaturasen wandeln nicht nur die $\omega 6$ -Fettsäuren, sondern auch die $\omega 3$ und $\omega 9$ -Fettsäuren in ihre weiteren Metabolite um. Von Bedeutung ist hierbei, dass die einzelnen Fettsäuren um die Desaturasen konkurrieren, wobei die $\omega 3$ Fettsäuren bevorzugt vor den $\omega 6$ und zuletzt den $\omega 9$ Fettsäuren von den Desaturasen verstoffwechselt werden [Horrobin, 1983].

Die weitere Umwandlung der Arachidonsäure und der Di-homo- γ -Linolensäure erfolgt zum einen durch Wirkung der Cyclooxygenase 1 und 2 in ihre Eikosanoide; zum anderen durch die Lipoxygenase in die 15HETrE und die Leukotriene sowie PAF [Fan & Chapkin, 1998]. Die α -Linolensäure, welche zu den $\omega 3$ -Fettsäuren zählt, wird unter Wirkung des gleichen Enzymsystems, welches die $\omega 6$ -Fettsäuren umwandelt, zur Eikosapentaensäure umgewandelt [Fischer, 1989]. Auch die Ölsäure, eine $\omega 9$ -Fettsäure, welche allerdings vom Organismus synthetisiert werden kann, und somit nicht essentiell ist, wird von dem Enzymsystem der $\omega 6$ -Fettsäuren zur Eikosatriensäure umgewandelt [Suchner & Senftleben, 1994].

2. 2. 3 Regulation der Spiegel der freien Fettsäuren

Die Abspaltung der Fettsäuren aus den Triglyceriden der Chylomikronen als auch der VLDL erfolgt durch die Lipoproteinlipasen des Kapillarenendothels vieler Organe. Im Plasma werden die freien Fettsäuren dann an Albumin gebunden. Sie werden nun entweder über die β -Oxidation als Energiequelle verwendet, oder in den Fettzellen wieder zu Triglyceriden aufgebaut und gespeichert. Ebenfalls können sie in der Leber zur Energiegewinnung verbrannt oder erneut zu Triglyceriden synthetisiert werden [Silbernagl & Despopoulos, 1988]. Durch Acyl-Transferasen werden die freien Fettsäuren in die Phospholipide der Zellmembranen eingebaut. Die Freisetzung der freien Fettsäuren aus den Phospholipiden wiederum erfolgt durch Phospholipasen. Es wird angenommen, dass es viele verschiedene Acyl-Transferasen und Phospholipasen gibt, die sich stark in ihrer Bevorzugung der einzelnen FFS und Phospholipide unterscheiden [Horrobin, 1983].

Die Freisetzung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembranen erfolgt durch die Phospholipase A_2 [Kinsella & Lokesh, 1990]. Diese wird nicht mehr als geschwindigkeitsbestimmend in der Eikosanoidsynthese angesehen [Fan & Chapkin, 1998]. Vielmehr wird durch Gewebeverletzung die Phospholipase A_2 aktiviert [Sane et al., 1999].

2. 2. 4 Diätetische Manipulation des Fettsäuremusters in den Phospholipiden

Über die Gabe von diätetisch zugeführten Fettsäuren kann das Fettsäuremuster der Zellmembranen beeinflusst werden. [Kinsella & Lokesh, 1990; Sane et al., 1999; Dahlan et al., 1992]. Die Auswertung von am Menschen durchgeführter Studien zeigte allerdings, dass die diätetische Gabe von Linolsäure zwar zu einem Anstieg der Linolsäure in den Plasmaphospholipiden führt, es aber nicht ebenfalls zu einem Anstieg der Linolsäuremetaboliten in den Phospholipiden kommt. Eine sehr schlüssige Erklärung für den fehlenden Anstieg der DGLA und der AA unter Gabe von Linolsäure ist, dass die Desaturasen, welche die Umwandlung der Linolsäure in ihre Metaboliten vermitteln, als geschwindigkeitsbestimmende Schritte gelten [Porta et al., 1994; Manku et al., 1988; Horrobin, 1983]. Selbst die Gabe von Linolsäure über Wochen führte zu keinem Ansteigen der Metaboliten der Linolsäure. Im Gegenteil konnten Manku et al. sogar einen statistisch signifikanten Abfall der DGLA und der AA unter Linolsäurezufuhr nachweisen [Manku et al., 1988]. Auch Sane et al. konnten zeigen,

dass die Gabe von Fettemulsionen mit einem hohen Linolsäuregehalt bei Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen keinen Anstieg der Arachidonsäure in den Phospholipiden bewirkt. Im Gegenteil kam es sogar zu einem Abfall der Arachidonsäurespiegel im Plasma und in den neutrophilen Granulozyten [Sane et al., 1999]. Eine Erklärung für diese erniedrigten Arachidonsäurespiegel könnte nach Meinung der Autoren die im Rahmen von großen operativen Eingriffen auftretende Freisetzung von Kortison, ACTH und Adrenalin sein, welche die Aktivität der $\Delta 5$ - und $\Delta 6$ Desaturase zusätzlich hemmen.

2. 3 Eikosanoide

2. 3. 1 Die Entdeckung der Eikosanoide

Prostaglandine, Thromboxane, Prostacycline und die Leukotriene sind Metaboliten der mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit bedeutenden biologischen Wirkungen. All diese Stoffe werden unter dem Begriff "Eikosanoide" zusammengefasst. Battezz und Poulet zeigten schon 1913 die blutdrucksenkende Wirkung eines Extraktes aus frischer menschlicher Prostata. Ende 1920 stellten Kurzrock und Lieb fest, dass menschliches Sperma Uterusmuskulatur zur Kontraktion anregen kann. Goldblatt injizierte Tieren menschliches Sperma intravenös und konnte einen dadurch verursachten Blutdruckabfall feststellen. Von Euler war der Meinung, dass wahrscheinlich die Prostata die Hauptquelle dieser Substanzen sei und prägte deshalb 1935 den Begriff der „ Prostaglandine". 1960 isolierten Bergström und Sjövall Prostaglandin E (PGE) und Prostaglandin F (PGF) aus der Prostata des Schafes und drei Jahre später wurde die Struktur dieser Prostaglandine von Bergström und seiner Forschergruppe mittels Gaschromatographie / Massenspektrometrie aufgeklärt. 1964 gelang den Gruppen von Van Dorp und von Bergström unabhängig voneinander die Biosynthese von PGE₂ aus der Arachidonsäure. Seitdem wurde eine Vielzahl anderer Metaboliten der Arachidonsäure entdeckt. 1975 beschrieb die Forschungsgruppe um Hamberg die Thromboxane; 1977 entdeckte man Prostacyclin im Gefäßendothel und 1979 definierten Samuelsson und seine Gruppe die Leukotriene als die aktive Form der Slow Reacting Substanz bei der anaphylaktischen Reaktion. Den klinischen Bezug stellte 1971 Vane her, der herausfand, dass nichtsteroidale Antiphlogistika die Prostaglandinsynthese über eine Hemmung der Cyclooxygenase unterdrücken [Seyberth & Kühl, 1988].

2. 3. 2 Biosynthese der Eikosanoide

Eikosanoide werden nicht im Gewebe gespeichert. Infolge verschiedener Stimuli werden sie neu synthetisiert und schnell wieder aufgrund ihrer Instabilität oder durch Enzyme inaktiviert [Seyberth & Kühl, 1988]. Im Prinzip werden die Eikosanoide aus drei verschiedenen Fettsäuren synthetisiert:

Di-homo- γ -Linolensäure (C20 : 3 ω 6): Substrat der Eikosanoide der 1-er Serie und der 15HETrE [Fan & Chapkin, 1998],

Arachidonsäure (C20 : 4 ω 6): Substrat der Eikosanoide der 2-er Serie und der Leukotriene der 4-er Serie [Seyberth & Kühl, 1988],

Eicosapentaensäure (C20 : 5 ω 3): Substrat der Eikosanoide der 3-er Serie und der Leukotriene der 5-er Serie [Seyberth & Kühl, 1988].

Zwei wichtige enzymatische Stoffwechselwege sind hierbei von Bedeutung: der Cyclooxygenase- und der Lipoxygenase-Stoffwechselweg.

Die hierbei synthetisierten Eikosanoide sind in Abbildung 3 im einzelnen aufgeführt.

I Produkte des Cyclooxygenasestoffwechsels = Eikosanoide

- | | |
|--------------------|--|
| 1. Prostaglandine: | PGE ₁ , PGE ₂ , PGE ₃
PGF _{2α} , PGF _{3α}
PGD ₂
PGI ₂ , PGI ₃ = Prostacykline |
| 2. Thromboxane: | TxA ₂ , TxB ₂ , TxA ₃ |

II Produkte des Lipoxygenasestoffwechsels

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Leukotriene: | LTA ₃
LTB ₄ , LTB ₅
LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , LTF ₄ |
| 2. Hydroxyeikosatetraensäuren: | 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE |
| 3. Lipoxine: | Lipoxin A, Lipoxin B |
-

Abb.3: Eikosanoide [Seyberth & Kühl, 1988]

2. 3. 3 Biologische Wirkungen der Eikosanoide

Eikosanoide sind Teil eines komplexen Regulationssystems. Sie wirken als Mediatoren und Modulatoren vieler im Organismus ablaufender Stoffwechselforgänge. Die für die Synthese der Eikosanoide verantwortlichen Enzymsysteme finden sich in nahezu allen Zellen der Säugetiere. Eikosanoide entfalten ihre Wirkungen in nahezu jedem Organsystem des Organismus; dazu gehören der Fortpflanzungsapparat, der Verdauungsapparat, das Herz-Kreislaufsystem, die Nieren, das Immunsystem, das Nervensystem und der Atmungsapparat [Murphy, 1989]. Im Gegensatz zu den klassischen Hormonen ist die Wirkung der Eikosanoide meistens lokal und beinahe alle

Zellen des Organismus sind zur Eikosanoidfreesetzung fähig. Allerdings werden von bestimmten Zellen in Abhängigkeit vom vorhandenen Enzymapparat bestimmte Eikosanoide bevorzugt gebildet [Dubois et al., 1998]. So wird TxA_2 von Thrombozyten produziert, während PGI_2 das wesentliche Produkt der Gefäßendothelzellen darstellt [Jeremy et al., 1994]. Die einzelnen Eikosanoide zeigen beträchtliche, z.T. gegensätzliche Unterschiede in Bezug auf ihre biologischen Wirkungen. So besitzt z.B. TxA_2 gefäßverengende Wirkungen und fördert die Thrombozytenaggregation. Genau entgegengesetzt dazu bewirkt PGI_2 eine Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation [Jeremy et al., 1994]. Auch zeigen die aus den einzelnen Fettsäurefamilien gebildeten Eikosanoide beträchtliche Unterschiede in ihrer biologischen Wirksamkeit. So zeigt TxA_3 , welches aus der Eikosapentaensäure gebildet wird, wesentlich geringere vasokonstriktorische und thrombozytenaggregierende Wirkung als TxA_2 . PGI_2 und PGI_3 hingegen unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer vasodilatierenden und aggregationshemmenden Eigenschaften. Die Eikosapentaensäure gehört zu den ω -3 Fettsäuren, welche v.a. in Fischölen vorhanden sind. Man erklärt sich so die beobachteten antithrombotischen Wirkungen der Fischöle [Heller & Koch, 1996].

Nachfolgend werden die biologischen Wirkungen der in der vorliegenden Arbeit gemessenen Eikosanoide aufgeführt.

2. 3. 3. 1 Biologische Wirkungen von PGE_2

Prostaglandin E_2 (PGE_2) ist ein potenter Vasodilatator, mit Ausnahme einer vasokonstriktorischen Wirkung auf die Umbilikalarterie. Auf die Bronchialmuskulatur wirkt es dilatierend, auf die Thrombozyten aggregierend oder aggregationshemmend [Seyberth & Kühl, 1988]. PGE_2 besitzt potente immunsupprimierende Wirkungen und signifikant erhöhte PGE_2 -Spiegel wurden im Plasma bei septischen Patienten nachgewiesen [Faist et al., 1987]. PGE_2 unterdrückt die Interleukin-2 Produktion und die T-Zell-Aktivierung [Miller-Graziano et al., 1988]. Weiter wird die Differenzierung der neutrophilen Granulozyten sowie die Bildung von TNF_α durch Makrophagen und Monozyten unterdrückt [Fukushima et al., 1994]. Außerdem wirkt PGE_2 direkt auf den Hypothalamus und verursacht dadurch Fieber [Bone, 1991b].

2. 3. 3. 2 Biologische Wirkungen von TxA_2

Thromboxan A_2 (TxA_2) wird hauptsächlich in den Thrombozyten aus der Arachidonsäure gebildet [Oates et al., 1988]. Es ist ein potenter Vasokonstriktor und Thrombo-

zytenaggregator [Jeremy et al., 1994]. Außerdem bewirkt es eine Bronchokonstriktion [Seyberth & Kühl, 1988]. Erhöhte TxA_2 -Spiegel konnten im Plasma von Patienten im septischen Schock nachgewiesen werden [Oettinger et al., 1987]. Durch TxA_2 wird auch die Gefäßpermeabilität erhöht [Bone, 1991b].

2. 3. 3. 3 Biologische Wirkungen von PGI_2

Prostacyclin (PGI_2) wird hauptsächlich von den Gefäßendothelzellen gebildet. Es ist ein potenter Vasodilatator und Hemmer der Thrombozytenaggregation. [Seyberth & Kühl, 1988]. Erhöhte PGI_2 -Spiegel konnten im Plasma von Patienten im septischen Schock nachgewiesen werden [Oettinger et al., 1987]. PGI_2 bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur [Bone, 1991b].

2. 3. 4 Cyclooxygenasestoffwechsel

Eikosanoide werden aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren, welche 20 Kohlenstoffatome besitzen, synthetisiert. Das Schlüsselenzym dieses Stoffwechselwegs ist die Cyclooxygenase (COX), welches die Umwandlung von Arachidonsäure (oder anderen 20-C-Fettsäuren) in Prostaglandin G_2 (PGG_2) und Prostaglandin H_2 (PGH_2) katalysiert. Sie wird deswegen auch PGH -Synthetase genannt. PGH_2 wird sofort zu einer Vielzahl von Eikosanoiden umgewandelt, zu denen PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 und TxA_2 zählen [Dubois et al., 1998]. Die Cyclooxygenase (COX) existiert in zwei Isoformen, welche als COX-1 und COX-2 bezeichnet werden [Cirino, 1998; Dubois et al., 1998]. Beide Enzyme unterscheiden sich in Funktion und Lokalisation im Organismus. Vereinfacht gesagt nimmt man an, dass COX-1 für die physiologische Bildung der Eikosanoide verantwortlich ist, welche für die Aufrechterhaltung der Homöostase im Organismus verantwortlich sind. COX-2 hingegen wird im Rahmen der Entzündungsreaktion durch Zytokine wie Interleukin-1, TNF_α , LPS und Wachstumsfaktoren induziert und ist anscheinend für die pathologische Eikosanoidbildung verantwortlich [Cirino, 1998; Dubois et al., 1998]. COX-1 findet sich in den meisten Zellen und Geweben. So ist COX-1 im Gastrointestinaltrakt verantwortlich für die Bildung von schleimhautprotektiven Eikosanoiden [Shoup et al., 1998]. Die Rollen dieser beiden Isoenzyme COX-1 und COX-2 sowohl für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus als auch in der Entstehung von Krankheiten ist momentan Gegenstand weiterer Forschung [Dubois et al., 1998].

2. 3. 5 Abbau der Cyclooxygenase-Produkte

Eine Vielzahl von Enzymen ist an der Umwandlung der biologisch aktiven Eikosanoide in inaktive Metabolite beteiligt. Eine weitere Metabolisierung kann aber auch nichtenzymatisch erfolgen. So ist TxA_2 in wässriger Lösung sehr instabil (Halbwertszeit von 30-40 sec.) und wird spontan zu TxB_2 hydrolysiert. Im Plasma oder in Gegenwart von Albumin ist TxA_2 wesentlich länger stabil, etwa 10 min.. Als Ursache hierfür wird eine kovalente Bindung an Plasmaalbumin angenommen [Schrör, 1984]. Die wichtigsten Metaboliten von TxB_2 sind im Urin 2,3-dinor- TxB_2 und 11-dehydro- TxB_2 [Seyberth & Kühl, 1988].

PGI_2 hydrolysiert ebenfalls innerhalb von 3-5 min. in wässriger Lösung nichtenzymatisch zum inaktiven 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ [Schrör, 1984]. 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ wird weiter zu 2,3-dinor-6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ und 2,3-dinor-6,15-di-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ verstoffwechselt, welche als wichtigste Prostacyclinmetaboliten im Urin auftauchen [Seyberth & Kühl, 1988].

PGE_2 wird hauptsächlich durch eine 15-Hydroxyprostaglandindehydrogenase inaktiviert, indem die 15-Hydroxylgruppe oxidiert wird, wobei ein 15-Keto-Derivat entsteht. Das Enzym kommt in zwei Formen vor; einer NAD^+ - und einer NADP^+ abhängigen Form, wobei erstere von größerer Bedeutung ist [Schrör, 1984]. Anschließend wird die Doppelbindung zwischen C13 und C14 enzymatisch reduziert, und die Seitenkette der Prostan Säure der β - und ω -Oxidation unterworfen. Dies führt zu polarerer Metaboliten, die mit dem Urin ausgeschieden werden können. Der wichtigste Metabolit für PGE_2 ist PGE-M [Seyberth & Kühl, 1988].

2. 3. 6 Analytik und Messung von Eikosanoiden

2. 3. 6. 1 Analytische Probleme

In der Vergangenheit wurden viele Forschungsergebnisse in der Eikosanoidforschung durch fehlerhafte Meßmethoden wertlos [Fischer, 1989]. In klinischen Studien ist es erforderlich die in vivo Eikosanoidaktivitäten zu messen. Dabei sind folgende Probleme zu berücksichtigen:

1. Biologisch aktive Eikosanoide haben eine sehr geringe Halbwertszeit und kommen nur in sehr niedrigen Konzentrationen vor. Dies stellt hohe Anforderungen an die Sensitivität der Meßmethode.
2. Es sind bereits sehr viele Metabolite der primären Eikosanoide bekannt und es werden immer neue entdeckt. Diese Derivate unterscheiden sich in ihrer Struktur nur

gering, was ihre Auftrennung bei der Probenaufbereitung sehr erschwert. In ihrer biologischen Aktivität hingegen zeigen sie große Unterschiede.

3. Die Synthesekapazität von Geweben und von zellhaltigen Körperflüssigkeiten wie z.B. Blut übersteigt die in vivo Syntheseleistung bei weitem. Stimuli wie z.B. mechanische Reizung oder Inkubation können den Arachidonsäurestoffwechsel ankurbeln, und somit die Proben kontaminieren [Seyberth & Kühl, 1988].
4. Einige Eikosanoide ändern ihre Struktur in Abhängigkeit vom pH-Wert und damit auch ihr physiochemisches Verhalten [Fischer, 1989].

Aus diesen Gründen versucht man die stabileren Metaboliten der Eikosanoide zu messen. Diese Metaboliten werden Indexmetabolite genannt. Die Anforderungen die an diese gestellt werden sind nach Fischer [Fischer, 1989]:

- lange Halbwertszeit,
- möglichst hohe Konzentration in den Proben,
- chemische Stabilität,
- gleichbleibende, möglichst große Fraktion des in vivo produzierten primären Eikosanoids,
- keine Artefakte durch ex vivo-Produktion (während der Probensammlung oder Probenaufbewahrung),

Die Messung von Indexmetaboliten im Urin ist ein Maß für die Gesamtsynthese des zugehörigen primären Eikosanoides im Organismus. Man erhält allerdings keine Informationen darüber in welchem Gewebe oder Organ die Eikosanoidsynthese stattfindet [Vesterqvist, 1988]. Dahingegen gibt die Messung von Indexmetaboliten im Plasma Aufschluß über akute phasische Veränderungen der Produktion des betreffenden Eikosanoides [Seyberth & Kühl, 1988]. Zu beachten ist jedoch, dass im Rahmen der Blutentnahme und der weiteren Probenverarbeitung erhebliche Mengen an Eikosanoiden zusätzlich gebildet werden können, welche das Messergebnis nicht unerheblich verfälschen würden [Vesterqvist, 1988].

In der vorliegenden Studie wurden folgende Indexmetabolite gemessen:

-TxB ₂ im 24h Urin:	Maß für die renale TxA ₂ -Produktion [Fitzgerald et al., 1987]
-2,3-dinor-TxB ₂ im 24h Urin:	Maß für die systemische TxA ₂ -Produktion [Roberts et al., 1981; Vesterqvist, 1988]
-2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im 24h Urin:	Maß für die systemische PGI ₂ -Produktion [Fitzgerald et al., 1983; Rosenkranz et al., 1980]
-PGE-M im 24h Urin:	Maß für die systemische PGE ₂ -Produktion [Seyberth et al., 1976]
-11-dehydro-TxB ₂ im Plasma:	Maß für die phasische TxA ₂ –Produktion im Plasma [Catella et al., 1986; Schweer et al., 1987]

Tabelle 2: Indexmetaboliten der primären Eikosanoide

2. 3. 6. 2 Methodik der Eikosanoidbestimmung

Prinzipiell gibt es drei verschiedene Methoden der Eikosanoidbestimmung:

- 1.) Bioassay,
- 2.) Immunoassay,
- 3.) Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS).

Von diesen Verfahren hat sich die GC/MS als die Referenzmethode erwiesen. Sie ist sehr sensitiv und sehr spezifisch und es lassen sich mit ihr alle Metaboliten der Eikosanoide messen. In den letzten Jahren wurde diese Technik weiterentwickelt und optimiert, so dass man die GC/MS mittlerweile routinemäßig einsetzen kann. Nachteile dieser Methode sind der große Geräteaufwand und die sehr hohen Anschaffungskosten. Der Bioassay hat eine große Bedeutung in der Erforschung der biologischen Aktivität von Eikosanoiden. Für Eikosanoidbestimmungen in klinischen Studien erweist er sich aber eher als ungeeignet, weil er nicht sensitiv genug ist und vor allem nicht die biologisch inaktive Indexmetaboliten messen kann. Der Immunoassay ist spezifischer als der Bioassay, es können aber durch Kreuzreaktionen falsche Werte gemessen werden. Aus diesem Grund muß der Immunoassay auf jeden Fall mit der GC/MS validiert werden [Seyberth & Kühl, 1988].

2. 4 Sepsis und septischer Schock

2. 4. 1 Definition

In der Vergangenheit gab es immer wieder Schwierigkeiten mit der Definition des Begriffes "Sepsis". Die Interpretation und Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Forschergruppen wurde durch den Gebrauch unterschiedlicher Definitionen für solche Begriffe wie: Infektion, Bakteriämie, Sepsis, Septikämie, Sepsis- Syndrom und septischer Schock erschwert [ACCP/SCCM Consensus Conference, 1992]. Nachdem einzelne Forschergruppen durch die Festlegung neuer Definitionen versucht hatten, der terminologischen Verwirrung entgegenzutreten [Bone, 1991] und dabei nicht nur auf Akzeptanz stießen [Sibbald et al., 1991; Sprung, 1991], traf man sich im August 1991 zur "American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM)", um gemeinsam neue, einheitliche Definitionen des Begriffes "Sepsis" festzulegen. Diese sind nachfolgend aufgeführt [ACCP/SCCM Consensus Conference, 1992]:

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS):

Die systemische Entzündungsantwort des Organismus auf eine Vielzahl schwerer pathologischer Ereignisse. Dazu gehören nicht nur infektiöse Auslöser sondern auch nichtinfektiöse wie: Pankreatitis, Ischämie, Polytrauma und Gewebeerletzung, hämorrhagischer Schock, immunvermittelte Organschädigung und die Gabe mutmaßlicher Mediatoren des Entzündungsprozesses wie TNF_{α} und anderer Zytokine. Diese Entzündungsantwort sollte sich durch mindestens zwei der unten genannten Zeichen klinisch manifestieren:

- Körpertemperatur $> 38^{\circ}C$ oder $< 36^{\circ}C$,
- Herzfrequenz $> 90 / \text{min.}$,
- Atemfrequenz $> 20 / \text{min.}$ oder $PaCO_2 < 4.3 \text{ kPa}$,
- Leukozyten $> 12.000 / \text{mm}^3$, $< 4000 / \text{mm}^3$, oder mehr als 10% undifferenzierte Zellen.

Sepsis:

Die systemische Entzündungsantwort des Organismus auf eine Infektion. Die Sepsis stellt eine Sonderform des SIRS mit Nachweis der auslösenden Keime dar. Die Entzündungsantwort sollte sich durch die gleichen Zeichen wie beim SIRS manifestieren:

- Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$,
- Herzfrequenz $> 90 / \text{min.}$,
- Atemfrequenz $> 20 / \text{min.}$ oder $\text{PaCO}_2 < 4.3 \text{ kPa}$,
- Leukozyten $> 12.000 / \text{mm}^3$, $< 4000 / \text{mm}^3$, oder mehr als 10% undifferenzierte Zellen.

Schwere Sepsis:

Sepsis verbunden mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Hypoperfusion und Perfusionsabnormalitäten können in Form einer Laktatazidose, einer Oligurie oder einer akuten Veränderung des Bewußtseins auftreten, sind auf diese aber nicht beschränkt.

Septischer Schock:

Sepsis mit trotz entsprechender Flüssigkeitsgabe persistierender Hypotension, verbunden mit der Anwesenheit von Perfusionsabnormalitäten. Diese können eine Laktatazidose, eine Oligurie oder eine akute Veränderung des Bewußtseins beinhalten, sind auf diese aber nicht beschränkt. Patienten, die mit inotropischen oder vasokonstriktorisches Medikamenten behandelt werden, können zu dem Zeitpunkt, an dem Perfusions-Abnormalitäten gemessen werden, nicht hypotonisch sein.

Infektion:

Ein mikrobielles Phänomen, welches durch ein Entzündungsgeschehen - als Antwort auf die Gegenwart oder Invasion von Mikroorganismen in normalerweise keimfreiem Gewebe - charakterisiert ist.

Bakteriämie:

Die Gegenwart von lebensfähigen Bakterien im Blut. Die Gegenwart von Viren, Pilzen, Parasiten usw. sollte in ähnlicher Weise beschrieben werden (d.h.: Virämie, Fungiämie, Parasitämie usw.) [ACCP/SCCM Consensus Conference, 1992].

2. 4. 2 Epidemiologie der Sepsis

Die klinischen Merkmale der Sepsis wurden schon 400 v. Chr. von Hippokrates erkannt, der feststellte, dass „bei akuten Erkrankungen die Abkühlung der Extremitäten ein schlechtes Zeichen darstellt“ [Davies & Hagen, 1997].

Heutzutage ist die Sepsis eines der am häufigsten auftretenden Probleme im klinischen Alltag [Parker & Parillo, 1983]. Nach Bone hat die Anzahl der Fälle von Sepsis und septischem Schock während der letzten 40 Jahre stetig zugenommen [Bone et al., 1989].

Nach Schätzungen aus den USA muß mit jährlich 300.000 bis 400.000 Sepsisfällen pro Jahr allein in den USA gerechnet werden. Der septische Schock ist heute die häufigste Todesursache von Patienten auf Intensivstationen [Parrillo et al., 1990]. Als Ursache für die höhere Inzidenz der Sepsis gelten die häufigere Anwendung von invasiven Überwachungsmaßnahmen wie intravaskuläre Verweilkatheter und Blasendauerkatheter, der vermehrte Gebrauch stärkerer und breiter wirkender Antibiotika sowie eine höhere Anzahl von Intensivpatienten mit immunsuppressiver Therapie oder mit erhöhtem Infektionsrisiko wie z.B. Diabetes mellitus, Malignomen oder hohem Lebensalter [Parker et al., 1983; ACCP/SCCM Consensus Conference, 1992].

2. 4. 3 Ätiologie der Sepsis

Als Ursache einer Sepsis gelten Infektionen mit gramnegativen Bakterien, grampositiven Keimen, pathogenen Viren, Pilzen sowie Rickettsien. Mit Abstand am häufigsten finden sich gramnegative Bakterien als Auslöser einer Sepsis. Bei Intensivpatienten werden in 60 - 85 % der Fälle gramnegative Erreger als Sepsisursache gefunden [Ziegler et al., 1991]. Man schätzt, dass 20-50 % aller septischen Todesfälle durch gramnegative Keime verursacht werden. Der prozentuale Anteil von gramnegativen Infektionen ist allerdings in den letzten Jahren zurückgegangen. Dies liegt an einem Anstieg der viralen, fungiämischen und grampositiven Infektionen [Bone, 1991 b].

Während bei Patienten auf Allgemeinstationen der Harntrakt die häufigste Eintrittspforte für Erreger ist, sind auf Intensivstationen Infektionen der Atemwege am häufigsten die Ursache einer Sepsis [Ackerman, 1994].

2. 4. 4 Pathophysiologie des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Osler hat gesagt: „Patienten sterben nicht an ihrer Krankheit, sondern an den physiologischen Abnormalitäten ihrer Erkrankung“ [Bone, 1996].

Die lokale Entzündungsreaktion ist eine physiologische Schutzreaktion des Körpers, welche normalerweise durch die Kontrolle des Organismus streng auf den Ort der Schädigung begrenzt wird. Verliert der Organismus diese Kontrolle folgt daraus eine übersteigerte systemische Entzündungsreaktion, welche als SIRS bezeichnet wird. Auslöser dieser generalisierten Entzündungsreaktion können hierbei entzündliche

(Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) oder nichtentzündliche Ursachen sein, wie Trauma, Verbrennung, Pankreatitis und Autoimmunreaktionen. Bone erwähnt drei Stufen in der Entwicklung des SIRS [Bone, 1996].

In Stadium I kommt es als Antwort auf ein schädigendes Ereignis in der Umgebung zu einer lokalen Produktion von Entzündungsmediatoren, mit dem Ziel eine Entzündungsantwort zu initiieren, Zellen des Retikuloendothelialen Systems zu aktivieren und die Wundheilung zu fördern.

In Stadium II werden geringe Mengen von Zytokinen in den Kreislauf freigesetzt, um die lokale Entzündungsantwort zu unterstützen. Es kommt zur Aktivierung von Thrombozyten und Makrophagen. Durch eine gleichzeitige Verminderung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und der gleichzeitigen Ausschüttung von endogenen Antagonisten der Entzündungsreaktion wird die Entzündungsreaktion im weiteren Verlauf vom Organismus moduliert und kontrolliert. Dies setzt sich solange fort, bis die Wunde geheilt ist, die Infektion überwunden und die Homöostase wieder hergestellt ist.

Wird die Homöostase nicht wieder hergestellt entwickelt sich Stadium III; eine ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion beginnt. Die Zytokine entfalten statt ursprünglich protektiver jetzt destruktive Wirkungen. Es kommt zu einer Überschwemmung des Organismus mit Entzündungsmediatoren aus der eine Aktivierung zahlreicher humoraler Kaskaden resultiert. Auch das RES bleibt aktiviert was zu Störungen der Mikrozirkulation und Schädigungen aller Organe führt. Zwar wird durch die Veränderungen der Gefäßpermeabilität und des Blutflusses das lokale Nährstoffangebot erhöht; die unkontrollierte systemische Vasodilatation bewirkt jedoch einen Abfall des systemischen Widerstandes, was zur Hypotension führt. Gleichzeitig kommt es durch die erhöhte Gefäßpermeabilität zu einem Volumenverlust in das Gewebe. Die Vasodilatation und der Volumenverlust in den Extravasalraum machen die Bemühungen des Organismus, das Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten, zunichte. Das Versagen des Organismus, diese gegensätzlichen Antworten physiologisch zu korrigieren, resultiert in einer Hypoperfusion der Organe, Ödembildung, Aktivierung anaerober Stoffwechselforgänge und schließlich im Funktionsverlust der Organe [Bone, 1996].

Schon früh in der Entwicklung der Gesamtkörperinflammation (SIRS) lagern sich Leukozyten in großer Anzahl an die aktivierten Endothelzellen der Gefäße an und führen zu Störungen der Mikrozirkulation. Ursache dieser Leukozytenanlagerung an die

Endothelien ist eine vermehrte Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen. TNF_α , Interleukin-1 und viele andere Entzündungsmediatoren triggern die Bildung von diesen Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen. Die aktivierten Leukozyten schädigen die Endothelzellen und die umgebenden Gewebe. TNF_α und Interleukin-1 gelten hierbei als primäre Mediatoren der Entzündungsreaktion und induzieren die Bildung einer Vielzahl von sogenannten sekundären Entzündungsmediatoren, die Chemokine genannt werden. Aktivierte Endothelzellen produzieren eine Vielzahl an Mediatoren wie z.B. TxA_2 , welche eine gerinnungsfördernde Wirkung entfalten. Zusätzlich verstärkt TNF_α die Gerinnung über eine Aktivierung des extrinsischen Systems. Endotoxin verstärkt sowohl die Gerinnung wie auch die Fibrinolyse. Folge dieser aktivierten Gerinnung und der Schädigung der Endothelzellen ist die massive Bildung von Mikrothromben, welche zu einer weiteren Verstärkung der lokalen Minderperfusion und damit zum Funktionsverlust der Endorgane führt. All diese systemischen und regionalen Veränderungen im Rahmen des SIRS (erhöhte periphere Vasodilatation und mikrovaskuläre Permeabilität, verstärkte Bildung von Mikrothromben und Aktivierung der Leukozyten und Endothelzellen) führen zu grundlegenden pathophysiologischen Veränderungen in den verschiedenen Organen, als deren Folge sich der septische Schock, Verbrauchskoagulopathie, ARDS und andere Funktionsstörungen der Endorgane entwickeln, welche letztendlich im MODS resultieren. Zu diesen Schädigungen der Endorgane kommen die metabolischen Effekte der vermehrten Ausschüttung von Zytokinen welche Fieber, Katabolie und Veränderungen im Fett-, Glukose- und Mineralstoffwechsels bewirken [Davies & Hagen, 1997].

2. 4. 5 Pathophysiologie der Sepsis

Wie schon weiter oben erläutert stellt die Sepsis eine Sonderform des SIRS dar, nämlich eine Gesamtkörperinflammation mit Nachweis eines Entzündungsherdes im Organismus [ACCP/SCCM Consensus Conference, 1992]. In 40 % der Fälle wird die Sepsis durch gramnegative Erreger ausgelöst, welche in ihrer Zellwand das sogenannte Endotoxin enthalten. Endotoxin ist ein hitzestabiles Toxin, welches aus Lipopolysacchariden der Zellwand gramnegativer Bakterien besteht und bei deren Zerfall freigesetzt wird [Frey et al., 1990]. Endotoxin gilt als hochpotenter Trigger der Entzündungsreaktion. Es löst die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus, von denen TNF_α , Interleukin-1 und Interleukin-6 als die wichtigsten gelten [Samra et al.,

1996]. Bei Probanden führte die Infusion von kleinsten Mengen von Endotoxin (4 ng/kg KG) zu den klinischen Zeichen einer Sepsis und zur Freisetzung von primären Mediatoren der Entzündungsreaktion wie TNF_α und Interleukin-1 [Michie et al., 1988]. Endotoxin kann im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten wie z.B. dem Liquor von vielen Patienten mit gramnegativer Sepsis gemessen werden. Die gemessenen Konzentrationen korrelieren mit der Schwere und der Prognose der Erkrankung [Jafari et al., 1992].

Als Endotoxinquelle sind nicht nur von außen eindringende Keime, sondern vor allem der menschliche Darm anzusehen. Normalerweise wird die Invasion von Bakterien aus dem Darm durch die Darmschleimhaut verhindert. Infolge von entzündlichen Darmerkrankungen, hämorrhagischem Schock, Verletzungen oder Reperfusionsschädigungen kann es jedoch zu einer erhöhten Durchlässigkeit der geschädigten Darmschleimhaut für Bakterien und deren Toxine kommen [Samra et al., 1996]. Die in das Blut- und Lymphsystem eingedrungenen Bakterien werden durch das RES phagozytiert und die Anteile ihrer Zellwände werden in den Kreislauf freigesetzt, als dessen Folge es zur Endotoxinämie kommt [Storck & Faist, 1992].

Anstelle von Endotoxin können aber auch andere Stoffe wie: Enterotoxin, Toxic Shock Syndrome Toxin-1, Zellwandbestandteile von Hefen oder grampositiven Bakterien und Antigene von Viren oder Pilzen, die Freisetzung von Entzündungsmediatoren bewirken [Bone, 1991b].

2. 4. 6 Metabolische Veränderungen beim SIRS

Im Rahmen des SIRS kommt es zu charakteristischen metabolischen Veränderungen. Der Grundumsatz ist erhöht, es kommt zum Abbau von Fetten und Proteinen, einer negativen Stickstoffbilanz, Hyperglykämien, erhöhter Glukoseproduktion in der Leber und insgesamt einer katabolen Stoffwechsellage [Kinney, 1995].

2. 4. 7 Fettstoffwechsel bei der Sepsis

Fette sind die bevorzugte Energiequelle bei Patienten mit Sepsis [Shaw & Wolfe, 1987]. Der erhöhte Grundumsatz bei Sepsis ist begleitet von einem erhöhten Umsatz von freien Fettsäuren und Glycerin [Pitkanen et al., 1991]. Das Maß der Fettoxidation ist abhängig von der Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma, welche wiederum abhängig von der Fettmobilisation ist [Groop et al., 1991]. Bei septischen Patienten überwiegt die Fettmobilisation deutlich gegenüber der Fettoxidation [Nordenström et al., 1983].

2. 4. 7. 1 Stoffwechsel der freien Fettsäuren bei der Sepsis

Freie Fettsäuren werden aus dem peripheren Fettgewebe freigesetzt, um als Substrat für den Energiestoffwechsel zu dienen. Bei Patienten mit Sepsis sind die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren erhöht [Lefevre et al., 1988]. Endotoxin bewirkt im Tierversuch einen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma [Wolfe et al., 1985]. Erklärt wird dies über die Wirkung von Endotoxin auf die Freisetzung von Zytokinen und lipolytischen Hormonen. Adrenalin, Noradrenalin und Cortison stimulieren die Lipolyse und führen damit zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma [Kurpad et al., 1994]. Somit führt bei Patienten mit Sepsis die erhöhte Lipolyse und die erhöhte Durchblutung des Fettgewebes zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma [Samra et al., 1996].

2. 4. 7. 2 Stoffwechsel der Triacylglycerine bei der Sepsis

Die Sepsis kann hauptsächlich über erhöhte VLDL-Spiegel zur Hyperlipidämie führen [Rouzer & Cerami, 1980]. Dieser Anstieg von an VLDL gebundenen Triglyceriden im Plasma scheint zum einen durch eine vermehrte Produktion von Triglyceriden in der Leber sowie durch einen verringerten Abbau von VLDL im peripheren Gewebe bedingt sein [Samra et al., 1996]. Man nimmt an, dass bei der Sepsis ein Großteil der Fettsäuren in der Leber eher erneut zu Triglyceriden verestert wird als oxidiert zu werden, mit der Folge einer erhöhten Produktion von an VLDL gebundenen Triglyceriden [Wolfe et al., 1985]. Man hat in Biopsien aus Fettgewebe und Muskulatur von septischen Patienten eine reduzierte Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) nachgewiesen [Robin et al, 1981]. Ursache hierfür ist eine Verminderung der LPL-Aktivität durch TNF_{α} , welcher durch Endotoxineinwirkung vermehrt produziert wird [Bagby et al., 1986]. Somit kommt es zu einer verminderten Lipolyse der VLDL im peripheren Gewebe. Diese verminderte Aktivität der LPL könnte auch zu der Annahme führen, dass die Elimination von Fetten bei der Sepsis reduziert sei. Infusionsstudien mit Fetten haben jedoch gezeigt, dass die Fettelimination bei der Sepsis gesteigert ist [Nordenström et al., 1982]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass bei septischen Patienten die Durchblutung der peripheren Gewebe erhöht ist, und somit auch trotz verminderter LPL-Aktivität die Fettelimination durch die Muskulatur und das Fettgewebe unterm Strich erhöht ist.

2. 4. 8 Fette in der Ernährung von septischen Patienten

Der erhöhte Nährstoffbedarf bei septischen Patienten kann über Fettsäuren, welche mittels Fettemulsionen zugeführt werden, gedeckt werden [Nordenström et al., 1982]. Der hohe Vorteil von Fettemulsionen gegenüber anderen Energiequellen ist ihr hoher

Energiegehalt und ihre Isotonie [Samra et al., 1996]. Wie auch Glukose verringert die Gabe von Fett den Stickstoffverlust; sie führt jedoch nicht wie Glukose zu einer erhöhten CO₂-Produktion [Nordenström et al., 1983]. Fettemulsionen können ebenfalls die Phospholipidzusammensetzung der Zellmembranen verändern, was sich auf das physiologische Verhalten dieser Membranen auswirken kann [Dahlan et al., 1992]. Auf alle Fälle können Fettemulsionen die bei der Sepsis auftretende Hypertriglyzeridämie verstärken und somit zu noch höheren Plasmaspiegeln an freien Fettsäuren führen [Samra et al., 1996]. Diese Hypertriglyzeridämie kann zu Störungen der Lungenfunktion [Skeie et al., 1988; Venus et al., 1988] und des RES führen [Seidner et al., 1989]. Die Herzfunktion kann durch eine Hypertriglyzeridämie beeinträchtigt werden und hohe Plasmaspiegel von freien Fettsäuren können zu Herzrhythmusstörungen führen [Oliver & Opie, 1994].

3 Fragestellung der Studie

In einer Kurzzeitstudie (4 Tage) und einer Langzeitstudie (10 Tage) wurde untersucht, ob die parenterale Gabe einer Fettemulsion, welche als langkettige Fettsäuren v.a. Linolsäure enthielt, einen Einfluß auf den Eikosanoidstoffwechsel bei septischen Patienten besitzt. Wir postulierten, dass eine vermehrte Zufuhr von Linolsäure, als Substrat der Eikosanoide, eine Erhöhung der Eikosanoidproduktion zur Folge haben müsste.

Mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie wurden TxB₂, 2,3-dinor-TxB₂, 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} und PGE-M im 24h-Urin, sowie 11-dehydro-TxB₂ im Plasma bestimmt.

Zur Vergleichbarkeit der Patienten, im Hinblick auf ihre Erkrankungsschwere untereinander, wurde täglich der APACHE III-Score bestimmt.

Die regelrechte Elimination und Verstoffwechslung der verabreichten Fette wurde durch die tägliche Bestimmung von Triglyceriden, Cholesterinestern und der Linolsäure im Plasma untersucht. Das Fettsäuremuster wurde vor Studienbeginn durch eine Fettgewebspunktion bestimmt

Ebenfalls wurde die Nierenfunktion durch Messung von Kreatinin, Kreatininclearance und der Urinausscheidung überwacht, um Fehler bei der Bestimmung der systemischen Eikosanoidproduktion im 24h-Urin zu vermeiden.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientenauswahl

Die Untersuchungen wurden auf der septischen Intensivstation des Zentralklinikums Augsburg durchgeführt. Es wurde eine Kurzzeitstudie mit 12 Patienten über 4 Tage, und eine Langzeitstudie mit 6 Patienten über 10 Tage durchgeführt. Die Kurzzeitstudie dauerte vom 03.05.1988 bis zum 25.02.1989; die Langzeitstudie vom 28.03.1990 bis zum 05.09.1990.

Einschlusskriterien (in Anlehnung an Bone [Bone et al., 1987]):

1. Klinische Zeichen einer Infektion,
2. Fieber ($> 38,3$ °C, rektal) oder Hypothermie ($< 35,6$ °C, rektal),
3. Tachykardie (> 90 Schläge / min.),
4. Tachypnoe (> 20 Atemzüge / min. bei spontaner Atmung),
5. mindestens eines der folgenden Anzeichen einer ungenügenden Organversorgung bzw. Organfunktionsstörung:
 - a) Bewußtseinsstörungen
 - b) Hypoxämie ($\text{PaO}_2 < 75$ mm Hg bei Inhalation von Raumluft ohne erkennbare Lungenerkrankung als Ursache)
 - c) Laktatanstieg (Werte über der hausinternen Norm)
 - d) Oligurie (weniger als 30 ml Urin bzw. 0,5 ml / kg in 1 Stunde).

An der Studie sollten nur Patienten im Alter zwischen 18-60 Jahren teilnehmen.

Ausschlußkriterien:

- Hämofiltration und Hämodialyse,
- Zustand nach extrakorporaler Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine) innerhalb der letzten 48 Stunden,
- Schock (ausgenommen hyperdynamer Schock),
- Hypoxämie $\text{PaO}_2 < 10$ kpa (bzw. < 75 mm Hg),
- Akutphase des Herzinfarktes oder Schlaganfalls,
- ketoazidotisches Koma oder Präkoma diabeticum,
- menstruierende Frauen,
- massiver Harnwegsinfekt,
- hochgradig atherosklerotische Patienten,
- Hypertriglyzeridämie > 3 mmol / l vor Studienbeginn,

- enterale Ernährung während der Studientage bzw. innerhalb der letzten 24 h vor Studienbeginn,.
- Einnahme von Azetylsalizylsäure innerhalb der letzten 10 Tage.

4. 2 Patientenbeschreibung

An der Kurzzeitstudie nahmen 12 Patienten im Alter zwischen 19 und 81 Jahren teil.

9 Patienten waren männlich, 3 Patienten waren weiblich.

An der Langzeitstudie nahmen 6 Patienten im Alter zwischen 36 und 75 Jahren teil.

5 Patienten waren männlich, 1 Patient war weiblich.

Alle Patienten wurden spätestens am zweiten Tag der Sepsis in die Studie aufgenommen.

Zur weiteren Charakterisierung der Patienten siehe Tabellen 3 und 4.

Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Größe / Gewicht	Fettgabe	Diagnosen	Krankheitstage	Ausgang
1	M	36	180 cm / 75 kg	Nein	Subarachnoidalblutung	10 - 13	letal
2	M	46	178 cm / 75 kg	Ja	Polytrauma	10 - 13	überlebt
3	M	54	180 cm / 83 kg	Ja	SHT und Thoraxtrauma	5 - 8	überlebt
4	M	81	170 cm / 68 kg	Nein	Polytrauma	21 - 24	letal
5	M	47	180 cm / 75 kg	Ja	Polytrauma	8 - 11	überlebt
6	M	46	175 cm / 85 kg	Nein	Gastrointestinale Blutung	20 - 23	letal
7	M	59	168 cm / 77 kg	Ja	Pankreaskopf – CA	7 - 10	letal
8	M	47	172 cm / 75 kg	Nein	Coecumperforation nach Coloskopie	4 - 7	überlebt
9	M	21	180 cm / 60 kg	Ja	Schwerstes SHT	13 - 16	überlebt
10	W	37	173 cm / 65 kg	Nein	Polytrauma	13 - 16	überlebt
11	W	19	168 cm / 66 kg	Nein	Polytrauma	13 - 16	überlebt
12	W	47	166 cm / 60 kg	Ja	Magenperforation	9 - 12	überlebt

Tabelle 3: Patienten der Kurzzeitstudie

Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Größe / Gewicht	Fettgabe	Diagnosen	Krankheitstage	Ausgang
13	M	38	163 cm / 79 kg	nein	Polytrauma	13 - 22	überlebt
14	W	51	168 cm / 72 kg	ja	Nekrotisierende Pankreatitis	15 - 24	überlebt
15	M	60	178 cm / 76 kg	ja	Ösophagus-CA	8 - 17	überlebt
16	M	36	180 cm / 65 kg	nein	Polytrauma	8 - 17	letal
17	M	63	172 cm / 70 kg	ja	Ösophagus-CA	18 - 27	letal
18	M	75	168 cm / 75 kg	nein	Infrarenales Aortenaneurysma	11 - 20	überlebt

Tabelle 4: Patienten der Langzeitstudie

4. 3 Studiendesign

4. 3. 1 Kurzzeitstudie

Offene kontrollierte Prüfung mit randomisierter Zuteilung von 6 Patienten zur Gruppe mit Lipidinfusionen und 6 Patienten zur Gruppe ohne Lipidinfusionen.

4. 3. 2 Langzeitstudie

Offene kontrollierte Prüfung mit randomisierter Zuteilung von 3 Patienten zur Gruppe mit Lipidinfusionen und 3 Patienten zur Gruppe ohne Lipidinfusionen.

4. 4 Prüfpräparat

Geprüft wurde Liposyn® 20 % , eine Lipidemulsion die zu 50 % aus Sojaöl und zu 50 % aus Safloröl besteht. Der Fettsäuregehalt setzt sich folgendermaßen zusammen:

- Linolsäure: 65,8 %,
- α -Linolensäure: 4,2 %,
- Ölsäure: 17,0 %,
- Palmitinsäure: 9,0 %,
- Stearinsäure: 3,4 %.

Liposyn® wird von den Abbott Laboratories in Chicago, Illinois, USA hergestellt und in Deutschland als Abbolipid® vertrieben.

4. 5 Dosierung

4. 5. 1 Kurzzeitstudie

Die Patienten ohne Fettinfusionen (Kontrollgruppe) erhielten an allen vier Tagen ihren Bedarf an 30 kcal./kg KG Nichteiweißkalorien ausschließlich in Form eines Kohlenhydratgemisches. Die Patienten mit Fettinfusionen (Fettgruppe) erhielten an Tag 1 und Tag 4 das gleiche Ernährungsregime wie die Kontrollgruppe; an Tag 2 und Tag 3 wurden 50 % der Nichteiweißkalorien durch Liposyn®, und 50% durch ein Kohlenhydratgemisch bereitgestellt. In beiden Gruppen erhielt jeder Patient zusätzlich 100 g Aminosäuren pro Tag.

Tag	1	2	3	4
Eikosanoidbestimmung	Ja	ja	Ja	ja
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.4: Ernährungsregime Kurzzeitstudie

4. 5. 2 Langzeitstudie

Die Patienten ohne Fettinfusionen erhielten an allen zehn Tagen ihren Bedarf an 30 kcal./kg KG Nichteiweißkalorien ausschließlich in Form eines Kohlenhydratgemisches. Die Patienten mit Fettinfusionen erhielten an den Tagen 1, 2, und 10 das gleiche Ernährungsregime wie die Kontrollgruppe; an den Tagen 3 bis 9 wurden 50 % der Nichteiweißkalorien durch Liposyn[®], und 50% durch ein Kohlenhydratgemisch bereitgestellt. In beiden Gruppen erhielt jeder Patient zusätzlich 100 g Aminosäuren pro Tag. In beiden Studien begannen die Infusionen jeweils um 6.00 Uhr morgens und wurden kontinuierlich über 24 h verabreicht.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eikosanoidbestimmung	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.5: Ernährungsregime Langzeitstudie

4. 6 Eikosanoidbestimmungen

4. 6. 1 Gemessene Eikosanoide

Es wurden folgende Eikosanoide bzw. deren Indexmetabolite bestimmt:

Indexmetabolit	primäres Eikosanoid	Referenzwerte
11-dehydro-TxB ₂ im Plasma	phasische systemische TxA ₂ -Produktion	< 10 pg/ml.
TxB ₂ im 24h-Urin	renale TxA ₂ -Produktion	2,1 – 10,2 ng/h/1,73 m ²
2,3-dinor-TxB ₂ im 24h-Urin	systemische TxA ₂ -Produktion	8,3 – 17,5 ng/h/1,73 m ²
2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im 24h-Urin	systemische PGI ₂ -Produktion	8,4–19 ng/h/1,73m ²
PGE-M im 24h-Urin	systemische PGE ₂ -Produktion	148 - 515 ng/h/1,73 m ²

Tabelle 5: Referenzwerte Eikosanoide

Die Referenzwerte der Eikosanoide wurden im Eikosanoidlabor von Herrn Prof. Dr. H.W. Seyberth an 26 gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 17 und 37 Jahren ermittelt. In der Kurzzeitstudie wurden die Eikosanoide täglich bestimmt. In der Langzeitstudie erfolgten die Eikosanoidbestimmungen an den Tagen: 1, 3, 5, 7 und 10.

4. 6. 2 Probengewinnung

4. 6. 2. 1 Urinsammlung

Der Urin wurde über 24 Stunden gesammelt (Beginn: 6.00 Uhr morgens) und bis zum Ende einer 24-stündigen Sammelperiode in einem sauberen Gefäß bei 4 °C aufbewahrt. Nach Abschluß einer Sammelperiode wurde die Gesamturinmenge notiert und zwei Portionen a 50 ml wurden bei - 80 °C eingefroren. Innerhalb von 14-21 Tagen erfolgte dann der Probenversand auf Trockeneis zur Durchführung der Messungen.

4. 6. 2. 2 Plasmasammlung

Die Blutabnahmen erfolgten unter der laufenden Infusion 4 Stunden nach Infusionsbeginn. Es wurden 20 ml Blut abgenommen, die sofort in ein mitgeführtes Eisbad gestellt und nach ca. 5 min. abzentrifugiert wurden. Von dem Plasma wurden 7 ml bei - 80 °C eingefroren und auf Trockeneis zur Durchführung der Messungen verschickt.

4. 6. 3 Assay zur Bestimmung von TxB₂ und 2,3-dinor-TxB₂ im Urin

4. 6. 3. 1 Probenvorbereitung

5 ml Urin (bei trübem Urin wird 1 ml auf 5 ml mit H₂O verdünnt) werden in ein Polypropylenröhrchen gegeben. Dazu werden 10 µl deuterierte TxB₂-Standardlösung [10 ng ²H₄-TxB₂) und 10 µl deuterierte 2,3-dinor-TxB₂-Standardlösung [10 ng ²H₄-2,3-dinor-TxB₂] als interner Standard gegeben. 0,125 g Methoxamin-HCL werden in 1,5 ml Na-Acetat-Puffer (1,5 molar, pH 5) gelöst und zu der Probe gegeben.

4. 6. 3. 2 Phenylboronsäure-Säulenextraktion

Die Säule wird zuerst mit 3 ml Methanol, dann mit 3 ml HCl (0.1 N) und zuletzt mit 3 ml H₂O konditioniert. Dann wird zuerst der Leerwert (5 ml H₂O), anschließend die Probe und zuletzt der DC-Vergleich-Standard (20 µg TxB₂) auf die Säulen gegeben. Nun wird die Säule zuerst mit 1 ml H₂O, dann mit 2 ml NaCl-Lösung (1M NaCl : 0.1 M HCl = 1:1) und zuletzt mit 1 ml Methanol gewaschen. Zum Schluß wird die Probe mit 4 ml (0.1 N NaOH : Methanol = 1:1) von der Säule eluiert. Wichtig ist dass die Säule bei allen Arbeitsgängen niemals trocken läuft. Das Eluat wird nun einrotiert und so auf 1 ml Restlösung konzentriert.

4. 6. 3. 3 Extraktive Alkylierung

2,55 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden in 250 ml H₂O gelöst. Pro Probe wird 1 ml dieser Lösung mit NaOH auf pH 7 eingestellt und in ein Polypropylenröhrchen gegeben (die eingestellte Lösung ist nur 2 Tage verwendbar). Dazu kommen nun das Eluat der Probe, 10 µl Pentafluorobenzylbromid und 3 ml Dichlormethan. Das Ganze wird für 15 min. geschüttelt und anschließend bei 1000 g zentrifugiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen.

4. 6. 3. 4 Extrelut-Säulenchromatographie

Eine mit etwas silanisierter Glaswolle gestopfte silanierte Glaspipette wird ca. 3 cm hoch mit Extrelut gefüllt. Anschließend wird die Säule mit 2 ml Dichlormethan gewaschen. Die Probe wird auf die Säule gegeben und mit 1 ml Dichlormethan in einen kleinen Eppendorfcup eluiert. Das Lösungsmittel wird mit Stickstoff abgeblasen, und die Probe wird in 20 µl Methanol erneut gelöst.

4. 6. 3. 5 Dünnschichtchromatographie

Als Laufmittel werden 85 ml Ethylacetat, 65 ml Isooctan und 10 ml H₂O in einen Scheidetrichter gegeben und geschüttelt. Die mit H₂O gesättigte organische Phase wird in eine DC-Kammer gegeben. Nun werden Probe, DC-Vergleichstandard und Leerwert auf DC-Platten (Silica) mit 10 µl Kapillaren aufgetragen, wobei DC-Vergleichstandard und Leerwert zusammen auf eine eigene Platte gegeben werden. Die Platten werden für ca. 35 min in der DC-Kammer entwickelt. Danach werden die Platten unter dem Abzug getrocknet und die Standard/Leerwert-Platte wird mit Molybdätophosphatreagenz besprüht und vorsichtig erwärmt; dadurch werden Standard und Leerwert sichtbar gemacht. Nun wird auf der Probenplatte die korrespondierende Bande abgekratzt und in einen kleinen Eppendorfcup überführt.

4. 6. 3. 6 Elution

Zu dem abgekratzten Silicagel werden 800 µl Ethylacetat gegeben und kräftig geschüttelt. Dann werden 50 µl H₂O zugegeben, wieder kräftig geschüttelt und anschließend für 1 min in einer Tischzentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wird in einen kleinen Eppendorfcup überführt und das Lösungsmittel mit Stickstoff abgeblasen.

4. 6. 3. 7 Derivatisierung

Zu der nun völlig trockenen Probe werden 25 µl N,O-bis-Trimethylsilyltrifluoroacetamid hinzugefügt und geschüttelt. Anschließend kommt die Probe für 2 Stunden bei 40 °C in den Heizblock. Danach erfolgt die quantitative Messung der Proben mittels Gaschromatographie / Massenspektrometrie.

4. 6. 4 Assay zur Bestimmung von 2, 3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im Urin

4. 6. 4. 1 Probenvorbereitung

5 ml Urin werden in ein Polypropylenröhrchen gegeben. Als interner Standard werden 10 µl [1ng ²H₄-2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}] eingesetzt. Dann werden 3- 4 Tropfen 10 N NaOH (pH ca. 12) zugegeben, um den Lactonring zu öffnen. Die Probe wird für 10 min. bei Raumtemperatur equilibriert. Anschließend wird durch Zugabe von 6-7 Tropfen konzentrierter Salzsäure der pH- Wert auf einen Wert zwischen 2-3 eingestellt, wodurch der Lactonring wieder geschlossen wird.

4. 6. 4. 2 Säulenchromatographie

Die Probe wird auf eine Chem-Elut-Säule gegeben. Dann wird die Säule mit 5 ml Dichlormethan gespült. Nachdem man 3 min gewartet hat wird die Säule nun mit weiteren 5 ml Dichlormethan in ein Polypropylenröhrchen eluiert.

4. 6. 4. 3 Zweiphasen-Extraktion mit Natriumborat-Puffer

5 ml Natriumboratpuffer (50 mM mit konz. HCl auf pH 8 eingestellt) werden auf die Probe gegeben. Die Probe wird geschüttelt und die wässrige Phase wird verworfen. Der Puffer darf nie länger als 5 min. auf den Proben belassen werden. Dieser Extraktionsschritt wird dreimal durchgeführt. Dann wird das Lösungsmittel mit Stickstoff abgeblasen, und der Rückstand wird in 50 µl Pyridin gelöst, um den Lactonring zu öffnen. Nachdem die Probe geschüttelt wurde werden 2 ml Natriumboratpuffer zugegeben und für 10 min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nun werden 8 ml Ethylacetat zugegeben, geschüttelt, zentrifugiert (bei 1000 g) und die obere organische Phase abgetrennt und verworfen. Dieser Schritt wird zweimal durchgeführt. Danach werden 30 µl 4 N HCl zur Probe gegeben und geschüttelt. Der pH-Wert soll nun kleiner 3 sein. Nun werden 4 ml Dichlormethan zugegeben, geschüttelt und die wässrige Phase wird verworfen. Dann wird die Probe zweimal mit je 1 ml H₂O gewaschen, und danach das Lösungsmittel bis auf einen Rest von ca. 1 ml einrotiert, welcher in einen kleinen Eppendorfcup überführt wird. Zu der Probe werden nun 24 µl Pyridin, 24 µl H₂O und 2 µl Triethylamin gegeben und vorsichtig geschüttelt. Nachdem die Probe für 10 min bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde, wird sie mit Stickstoff abgeblasen bis sie völlig trocken ist.

4. 6. 4. 4 Methoximierung

Zusätzlich zu der Probe werden 10 µg 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} als DC-Vergleichsstandard methoximiert. Zur Methoximierung werden 100 µl 0.5 % Methoxyamin-HCL / Pyridin (20 mg / 4 ml) zugegeben und geschüttelt. Die Probe und der Standard werden nun wahlweise über Nacht bei Raumtemperatur oder für 1h bei 70 °C im Heizblock stehengelassen und danach mit Stickstoff trockengeblasen.

4. 6. 4. 5 Veresterung

Zu dem Rückstand werden 40 µl Acetonitril, 10 µl N,N-Diisopropylethylamin und 4 µl Pentafluorbenzylbromid gegeben. Nachdem die Probe geschüttelt wurde wird sie für maximal 25 min. bei 40 °C in den Heizblock gestellt. Danach wird die Probe mit Stickstoff trocken geblasen.

4. 6. 4. 6 Dünnschichtchromatographie

Die Probe wird in 25 µl Methanol aufgelöst und mit einer 10 µl Kapillare auf die Dünnschichtplatte aufgetragen. Standard und Leerwert werden zusammen als externer DC-Vergleich auf eine gesonderte Platte aufgetragen. Das Laufmittel ist 5% Methanol / Ethylacetat und die Laufzeit beträgt ca. 35 Minuten. Die Platten werden aus der DC-Kammer entnommen und unter dem Abzug getrocknet. Die Standard/Leerwert-Platte wird mit Molybdätophosphat-Reagenz besprüht und zur Sichtbarmachung der Banden vorsichtig erwärmt. Auf der Proben-Platte wird die dem Standard entsprechende Bande markiert, das entsprechende Kieselgel abgekratzt und in einen Eppendorfcup gegeben.

4. 6. 4. 7 Extraktion aus dem Kieselgel

In den Eppendorfcup mit dem Kieselgel werden 800 µl Ethylacetat gegeben und gut geschüttelt. Dann werden 50 µl H₂O dazugegeben, geschüttelt und abzentrifugiert. Das Extraktionsmittel wird in einen neuen Eppendorfcup dekantiert und mit Stickstoff trocken geblasen. Danach werden 50 µl N,O-bis-Trimethylsilyltrifluoroacetamid zugegeben. Die Probe kann nun wahlweise über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen werden, oder für 1 h bei 80 °C in den Heizblock gestellt werden. Zuletzt wird das N,O-bis-Trimethylsilyltrifluoroacetamid mit Stickstoff abgeblasen und die trockene Probe wird wiederum in 10 µl N,O-bis-Trimethylsilyltrifluoroacetamid gelöst. Nach ca. 3 Stunden kann die Probe mit NICI-GC/MS gemessen werden.

4. 6. 5 Assay zur Bestimmung von 11-dehydro-TxB₂ im Plasma

4. 6. 5. 1 Probenaufbereitung

5 ml Plasma werden in einen 50 ml Teflon-Erlenmeyerkolben pipettiert und mit 10 ml H₂O verdünnt. Zu der Probe werden 1 ng ²H₄-11-dehydro-TxB₂-Standard gegeben und anschließend mit 10 %-iger Ameisensäure auf pH 3.2 eingestellt. Dann wird die Probe zum Equilibrieren für 30 min bei Raumtemperatur stehen gelassen.

4. 6. 5. 2 C18-Säulenchromatographie

Die C18-Säule wird mit 5 ml Methanol und anschließend mit 20 ml H₂O konditioniert. Die Probe wird auf die Säule gegeben und mit 10 ml H₂O gespült. Die Säule darf dabei nicht trockenlaufen. Mit einer Milliporeglasspritze wird 1 ml Hexan durch die Säule gedrückt, um das Wasser zu verdrängen. Dann wird die Probe mit 20 ml Ethylacetat in einen silanisierten Glaskolben eluiert, abrotiert und mit 3 x 1 ml Trichlormethan in

einen kleinen Eppendorfcup überführt. Die Probe wird mit Stickstoff abgeblasen bis sie völlig trocken ist.

4. 6. 5. 3 Veresterung

Zusätzlich zu den Proben werden DC-Vergleichstandard und der Leerwert verestert. Für den Standard werden 20 µg PGD₂; für den Leerwert 10 µl Ethanol in einen Eppendorfcup gegeben und mit Stickstoff trockengeblasen. In beide Eppendorfcups werden 100 µl 0,5% Methoxim / Pyridin (20 mg / 4 ml) gegeben und für 1h bei 80 °C methoximiert. Zu Proben, Standard und Leerwert werden 70 µl Acetonitril, 20 µl N,N-Diisopropylethylamin und 7 µl Pentafluorobenzylbromid gegeben und anschließend für 25 min. bei 40°C zur Derivatisierung in den Heizblock gestellt. Danach wird das überschüssige Reagenz mit Stickstoff abgeblasen.

4. 6. 5. 4 Dünnschichtchromatographie

Die Proben in 30 µl Methanol lösen und punktförmig auf die DC-Platte auftragen. Die Probe und der Leerwert/Vergleichstandard erhalten jeweils eine eigene DC-Platte. Die Platten in Methanol vorlaufen lassen und dann in einer DC-Kammer für 30 min in Ethylacetat / Hexan (90 ml / 10 ml) entwickeln. Die Platte mit dem Leerwert und dem Vergleichstandard wird zur Sichtbarmachung der Banden mit Molybdätdi-phosphat besprüht und vorsichtig erwärmt. Auf der Probenplatte werden die korrespondierenden Banden abgekratzt und in einen Eppendorfcup überführt. In den Eppendorfcup werden nun 800 µl Ethylacetat gegeben und kräftig geschüttelt. Dann werden 50 µl H₂O zugegeben, wieder geschüttelt und für 5 min in der Tischzentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wird in einen kleinen Eppendorfcup dekantiert und mit Stickstoff trockengeblasen. Zuletzt werden 50 µl N,O-bis-Trimethylsilyltrifluoroacetamid auf die Probe gegeben und für mindestens 2 h bei 40 °C in den Heizblock gestellt. Anschließend werden die Proben mit Gaschromatographie / Massenspektrometrie gemessen.

4. 6. 6 Assay zur Bestimmung von PGE-M im Urin

4. 6. 6. 1 Probenvorbereitung

1 ml Urin wird in ein Polypropylenröhrchen pipettiert, 20 ng ²H₇-PGE-M-Standard in wässriger Lösung werden zugegeben und die Probe wird mit 10 % Ameisensäure auf pH 3,2 eingestellt.

4. 6. 6. 2 Methoximierung

0,13 g Methoxim werden in 1,5 ml Na-Acetat-Puffer (1.5 molar, pH5) gelöst. Von dieser Lösung werden 500 µl zu der Probe gegeben und 5 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird die Probe mit 50 % Ameisensäure auf pH 2,5 eingestellt. Es werden zweimal je 3 ml Ethylacetat / Hexan (70:30) zugegeben und geschüttelt. Die Probe wird beides mal zentrifugiert und die organische Phase wird in einem 10 ml Spitzkolben gesammelt. Zum Verdampfen des Lösungsmittels wird die Probe einrotiert, anschließend mit zweimal 1 ml Trichlormethan in einen Eppendorfcup überführt und dann mit Stickstoff abgeblasen bis sie völlig trocken ist.

4. 6. 6. 3 Veresterung

Zu der Probe werden 70 µl Acetonitril, 20 µl N,N-Diisopropylethylamin und 7 µl Pentafluorbenzylbromid zugegeben. Für 25 min wird die Probe bei 40 °C inkubiert und anschließend mit Stickstoff abgeblasen.

4. 6. 6. 4 Dünnschichtchromatographie

Die Probe wird in 25 µl Methanol gelöst und mit einer 10 µl Kapillare auf die Platte aufgetragen. Dann wird die Platte in Ethylacetat / Hexan (9:1) entwickelt. Bei einem R_f -Wert von 0.54 wird eine 3 cm breite Zone abgekratzt und in einen Eppendorfcup gegeben. Zur Extraktion aus dem Kieselgel werden 800 µl Ethylacetat / Hexan (70:30) zugegeben und geschüttelt. Anschließend werden 50 µl H₂O hinzugefügt, geschüttelt und zentrifugiert. Die organische Phase wird in einen Eppendorfcup gegeben und mit Stickstoff abgeblasen. Dann werden 25 µl N,O-bis-Trimethylsilyltrifluoroacetamid zugegeben und die Probe für 1 h bei 40 °C inkubiert. Danach kann die Probe mit Gaschromatographie / Massenspektrometrie gemessen werden.

4. 6. 7 Gaschromatographie/Massenspektrometrie

4. 6. 7. 1 GC-Parameter:

- Gaschromatograph der Firma MAT Finnigan Modell 9611,
- Quarzkapillarsäule DB-1 (= chemisch gebundene Dimethylpolysiloxanphase):
 - Länge: 30 m
 - Innendurchmesser: 0.25 mm
 - Filmdicke: 0.25 µm
- Trägergas: Helium
- Gasdruck: 100 kPa

- Temperaturprogramm: Die Anfangstemperatur von 100 °C (2 min.) wird zuerst um 25 K / min. auf 250 °C und anschließend um 5 K / min. auf 310 °C erhöht. Diese Endtemperatur wird 2 min. lang aufrechterhalten (Ausheizung).

4. 6. 7. 2 MS-Bedingungen:

- Temperatur der Ionenquelle: 120°C
- Elektronenenergie: 70 eV
- Ionenstromstärke: 0.2 mA
- Sekundärelektronenvervielfacher: 1200 - 1800 V (MS)
2400 - 3000 V (MS/MS)
- Gasdruck des Methans (CI) : 50 Pa
- Kollisionsgasdruck (Argon) : 1.5 - 2.0 mTorr
- Kollisionsenergie (CI) : 10 eV - 24 eV

4. 6. 7. 3 Fragmente und Tochterionen:

- 2,3-dinor-TxB₂: m/z : 586,3 ; Tochterion : 240,2
- 2,3-[²H₄]-dinor-TxB₂: m/z : 590,3 ; Tochterion : 244,2
- 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}: m/z : 586,3 ; Tochterion : 240,2
- 2,3-[²H₄]-dinor-6-keto-PGF_{1α}: m/z : 590,3 ; Tochterion : 244,2
- TxB₂: m/z : 614,4 ; Tochterion : 268,2
- [²H₄]-TxB₂: m/z : 618,4 ; Tochterion : 272,2
- 11-dehydro-TxB₂: m/z : 511,3 ; Tochterion : 243,2
- 11-[²H₄]-dehydro-TxB₂: m/z : 515,3 ; Tochterion : 247,2
- PGE-M: m/z : 637,4 ; Tochterion : 349,3
- [²H₇]-PGE-M: m/z : 644,4 ; Tochterion : 356,3

4. 7 APACHE III Prognostic System

Um die Patienten, die an der Studie teilnahmen in Hinblick auf die Schwere ihrer Erkrankung besser miteinander vergleichen zu können, wurde an jedem Studientag für jeden Patienten nachträglich der "Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation" (APACHE III)-Score bestimmt [Knaus et al., 1991]. Der APACHE III-Score ist die Weiterentwicklung des APACHE- und des APACHE II-Score. Er wurde aus den Daten von 17440 Neuzugängen auf Intensivstationen in 40 US-Hospitälern entwickelt. In ihm werden Zeichen der Vitalfunktionen, Laborparameter, Alter und Vorerkrankungen des

Patienten berücksichtigt. Der ursprüngliche Gedanke des APACHE-Score ist, bei Aufnahme des Patienten eine Aussage über dessen Prognose machen zu können. Zu diesem Zweck soll der Score einmalig innerhalb der ersten 24h des Patienten auf der Intensivstation erhoben werden. Die Entwickler des APACHE-Score haben aber auch darauf hingewiesen, dass mit ihm Patientengruppen mit der gleichen Grunderkrankung in Hinblick auf die Schwere ihrer Erkrankung miteinander verglichen werden können. Pilz hat bei täglichen Messungen über mehrere Tage hinweg bei septischen Patienten für den APACHE II-Score im Vergleich mit anderen Scoring-Systemen die beste Sensitivität, Spezifität und Voraussagekraft festgestellt [Pilz et al., 1990]. Der APACHE III-Score setzt sich aus folgenden Parametern zusammen, für die bestimmte Punktzahlen vergeben werden.

Herzfrequenz [Herzschläge/min]:

Hf	< 39	40-49	50-99	100-109	110-119	120-139	140-154	> 155
Punkte	8	5	0	1	5	7	13	17

Mittlerer Blutdruck [mmHg]:

RR	< 39	40-59	60-69	70-79	80-99	100-119	120-129	130-139	>140
Punkte	23	15	7	6	0	4	7	9	10

Körpertemperatur [°C]:

Temp.	< 32.9	33-33.4	33.5-33.9	34-34.9	35-35.9	36-39.9	>40
Punkte	20	16	13	8	2	0	4

Atemfrequenz [Atemzüge/min.] (bei maschinell beatmeten Patienten sollen für eine Atemfrequenz von 6 -12 keine Punkte gegeben werden):

Frequenz	<5	6-11	12-13	14-24	25-34	35-39	40-49	>50
Punkte	17	8	7	0	6	9	11	18

PaO₂ [mmHg]:

PaO ₂	<49	50-69	70-79	>80
Punkte	15	5	2	0

A-aDO₂ (dieser Wert soll bei beatmeten Patienten mit einem FIO₂ > 0,5 anstelle von PaO₂ verwendet werden):

A-aDO ₂	<100	100-249	250-349	350-499	>500
Punkte	0	7	9	11	14

Hämatokrit [%]:

Hämatokrit	<40,9 %	41-49 %	>50 %
Punkte	3	0	3

Leukozyten [n/nl]:

Leukozyten	< 1,0	1,0-2,9	3,0-19,9	20-24,9	>25
Punkte	19	5	0	1	5

Kreatinin [mg/dl] ohne Vorliegen eines akuten Nierenversagens:

Kreatinin	<0,4	0,5-1,4	1,5-1,94	>1,95
Punkte	3	0	4	7

Kreatinin [mg/dl] bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens (definiert als Kreatinin >1,5 mg/dl und zugleich Urinausscheidung < 410 ml/Tag bei bislang nicht bestehender Dialysepflichtigkeit):

Kreatinin	<1,4	>1,5
Punkte	0	10

Tägliche Urinausscheidung [ml]:

Urinmenge	399	400-599	600-899	900-1499	1500-1999	2000-3999	>4000
Punkte	15	8	7	5	4	0	1

Harnstoff [mg/dl]:

Harnstoff	<16,9	17-19	20-39	40-79	>80
Punkte	0	2	7	11	12

Natrium [mmol/l]:

Natrium	<119	120-134	135-154	>155
Punkte	3	2	0	4

Albumin [g/l]:

Albumin	<19	20-24	25-44	>45
Punkte	11	6	0	4

Bilirubin [mg/dl]:

Bilirubin	<1,9	2,0-2,9	3,0-4,9	5,0-7,9	>8
Punkte	0	5	6	8	16

Glukose [mg/dl]:

Glukose	<39	40-59	60-199	200-349	>350
Punkte	8	9	0	3	5

Anm.: die Vergabe von 9 Punkten für 40-59 mg/dl stimmt, auch wenn man hier einen niedrigeren Wert vermuten würde.

Säure-Basen-Status:

PCO ₂ [mmHg]	<25	25-<30	30-<35	35-<40	40-<45	45-<50	50-<55	55-<60	>60
PH									
<7,15	12						4		
7,15-<7,2	12						4		
7,2-<7,25	9		6		3		2		
7,25-<7,3	9		6		3		2		
7,3-<7,35	9		0			1			
7,35-<7,4	5		0			1			
7,4-<7,45	5		0			1			
7,45-<7,5	5		0		2	12			
7,5-<7,55	3				12				
7,55-<7,6	3				12				
7,6-<7,65	0		3		12				
<7,65	0		3		12				

Zusätzlich werden Punkte für den neurologischen Status vergeben.

Neurologischer Status, Hämatokrit- und Albuminwerte wurden nicht erhoben, bzw. waren nachträglich nicht mehr verfügbar und wurden deshalb in der Studie nicht berücksichtigt, was nach Angaben der Entwickler des Scores zulässig ist.

Alter und Vorerkrankungen

Laut Entwicklern des Score sollen die Vorerkrankungen nur gewichtet werden, wenn es sich bei den Patienten um Notfälle handelt. Bei Intensivzugängen nach Elektiveingriffen sollen die Vorerkrankungen nicht in den Score mit einfließen. Da es sich bei den Patienten dieser Studie auch um Patienten nach Elektiveingriffen handelte, wurden für die Vorerkrankungen keine Punkte vergeben.

Es wurde für jeden Studientag aus allen Werten der Score errechnet. Gab es für einen Wert an demselben Tag mehrere Werte, wurde (nach Anweisung der Entwickler des Scores) nur der schlechteste Wert, d.h. der Wert mit der höchsten Punktzahl genommen.

4. 8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomathematik der Universität Marburg Herr Dr. Prinz. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen wurde eine beschreibende Statistik durchgeführt.

In der Kurzzeitstudie mit einer Gruppengröße von 6 Patienten je Gruppe wurden die Medianverläufe ermittelt.

In der Langzeitstudie mit einer Gruppengröße von 3 Patienten je Gruppe wurden die Werte für jeden einzelnen Patienten im Verlauf dargestellt und untereinander verglichen.

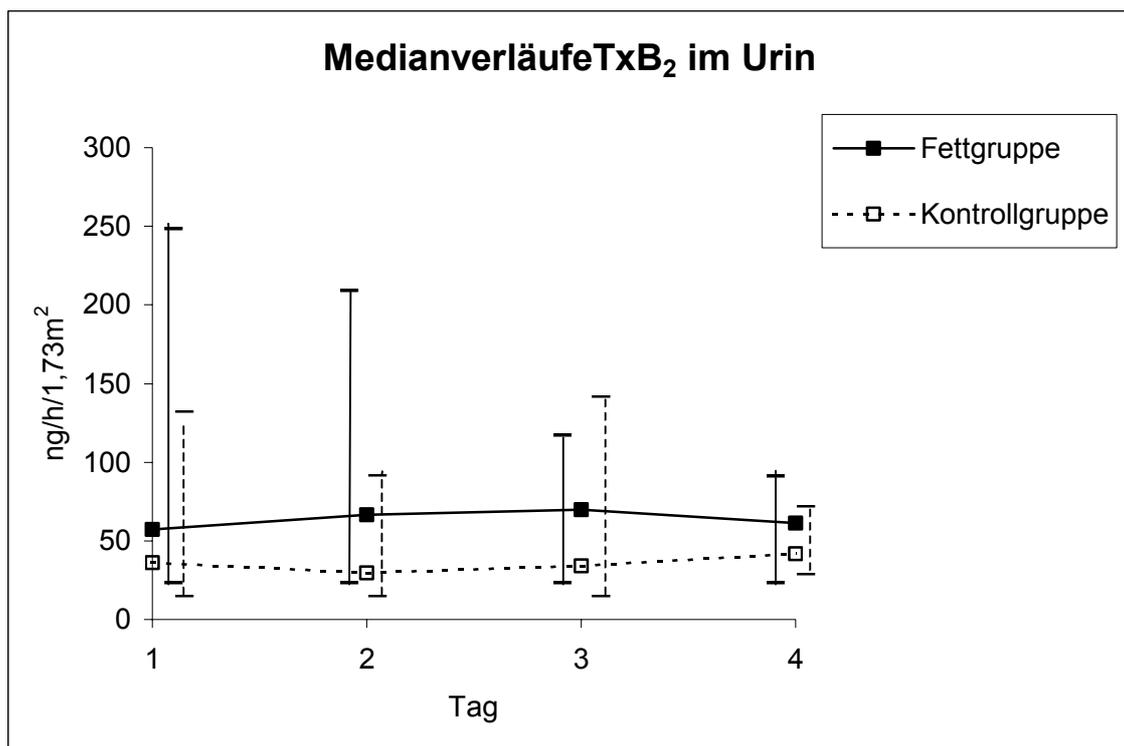
5 Ergebnisse

5.1 Kurzzeitstudie

5.1.1 Meßwerte für TxB₂ im 24h-Urin

Der Normalbereich für TxB₂ im 24h-Urin liegt bei 2,1 – 10,2 ng/h/1,73 m².

5.1.1.1 Medianverläufe für TxB₂



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.6: Medianverläufe TxB₂ im 24h-Urin (Spannweite Fettgruppe durchgezogenes Barthaar, Spannweite Kontrollgruppe gestricheltes Barthaar)

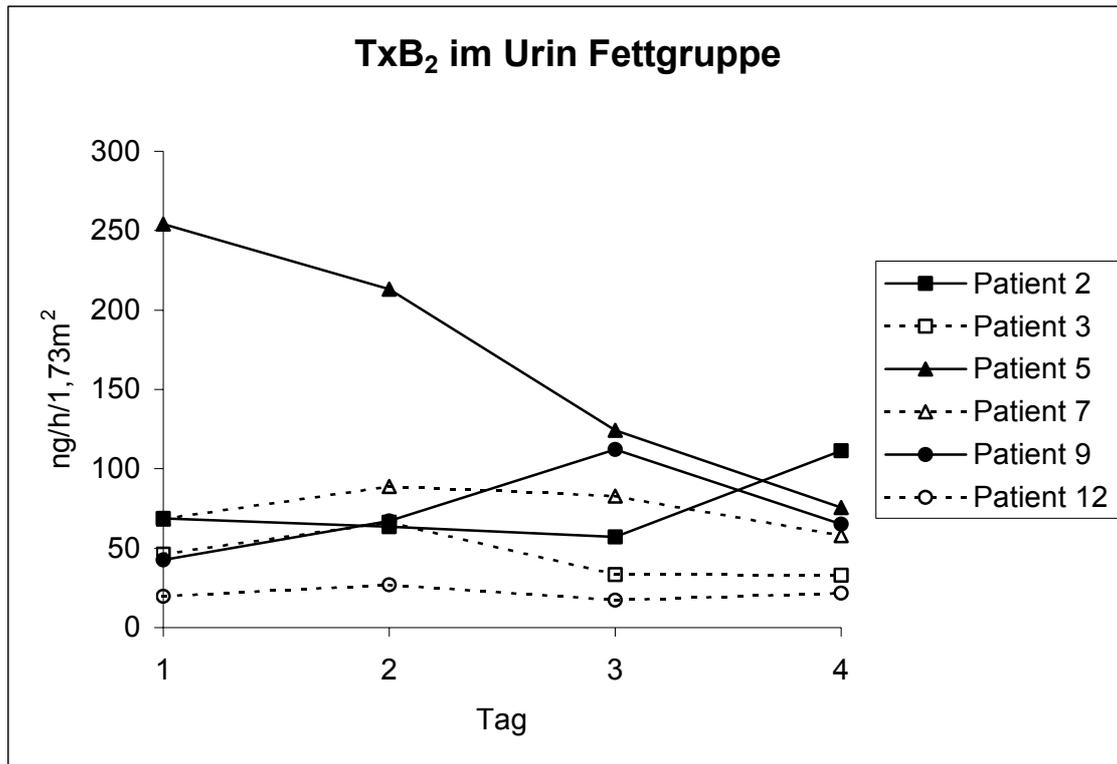
Beim Betrachten der Medianverläufe sieht man, dass die Mediane der Fettgruppe sowie die Mediane der Kontrollgruppe über den Normwerten liegen. Am ersten Tag liegt bei gleichem Ernährungsregime der Median der Fettgruppe deutlich über dem der Kontrollgruppe. Unter Fettgabe kommt es in der Fettgruppe bis Tag 3 zu einem Anstieg der Werte; in der Kontrollgruppe fallen die Werte zunächst ab, um dann parallel zur

Fettgruppe ebenfalls anzusteigen. In den letzten 24 Stunden des Beobachtungszeitraumes fallen die Werte unter fettfreiem Ernährungsregime in der Fettgruppe ab, wohingegen sie in der Kontrollgruppe weiter ansteigen.

Beim Betrachten der Spannweite fällt auf, dass die Werte in der Fettgruppe deutlich breiter als in der Kontrollgruppe gestreut sind. Nur am dritten Tag des Beobachtungszeitraumes sind die Spannweiten für beide Gruppen annähernd gleich. Weiter fällt auf, dass die Spannweite in der Fettgruppe im Verlauf deutlich kleiner wird, wohingegen die Spannweite in der Kontrollgruppe an- und absteigt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die TxB_2 -Werte in der Fettgruppe unter Fettgabe leicht gegenüber der Kontrollgruppe ansteigen. Dies ist besonders am dritten Studientag zu sehen ist, an dem der Median der Fettgruppe gegenüber der Kontrollgruppe, bei annähernd gleichen Spannweiten, erhöht ist.

5. 1. 1. 2 Verläufe für TxB₂ alle Patienten der Fettgruppe



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

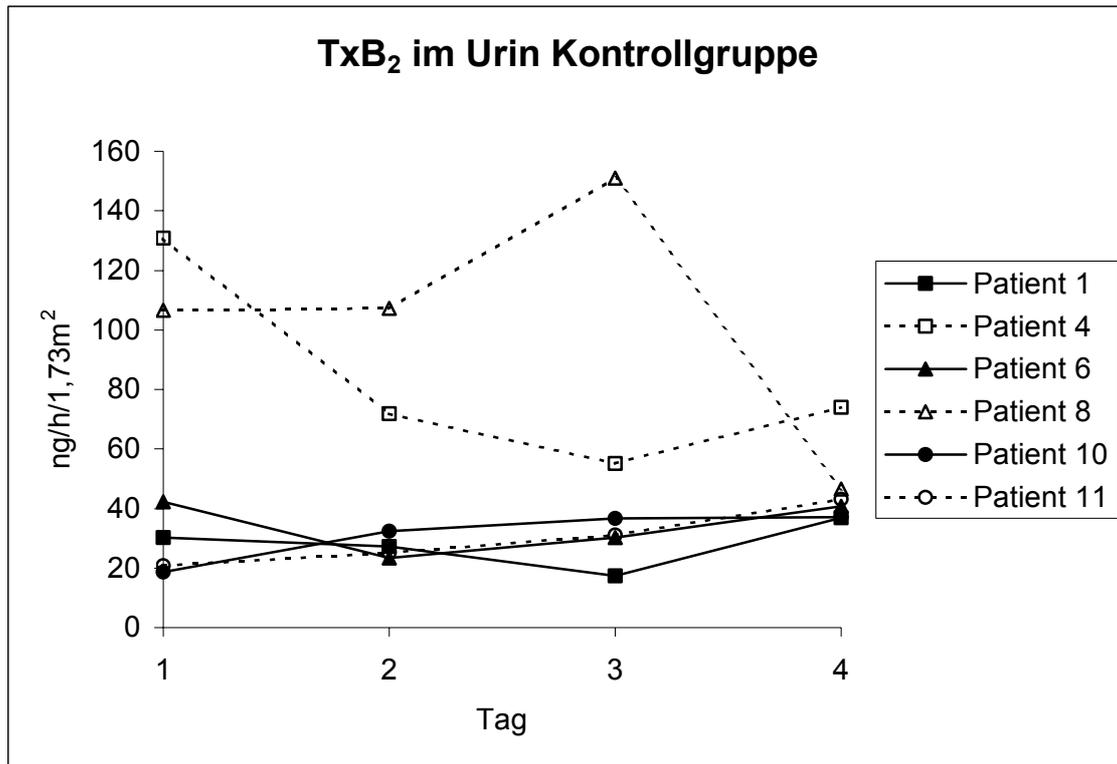
KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.7: TxB₂-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Die TxB₂-Werte liegen für die Patienten 2,3,7,9 und 12 zwischen 20 und 110 ng/h/1,73 m² und sind damit erhöht. Die niedrigsten Werte weist Patientin Nr. 12 mit Werten um 20 ng/h/1,73 m² für den gesamten Beobachtungszeitraum auf. Diese Patientin hatte als Grunderkrankung eine Magenperforation. Bei den Patienten 2,3,7 und 9 bewegen sich die Werte in unregelmäßigen Verläufen zwischen 30 und 110 ng/h/1,73 m².

Interessant ist Patient Nr. 5, bei dem als Grunderkrankung ein Polytrauma bestand. Der TxB₂-Wert beträgt bei diesem Patienten in den ersten 24h über 250 ng/h/1,73 m² und fällt dann im Laufe des Beobachtungszeitraumes trotz Fettgabe auf einen Wert von 75 ng/h/1,73 m² ab.

5. 1. 1. 3 Verläufe für TxB₂ alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

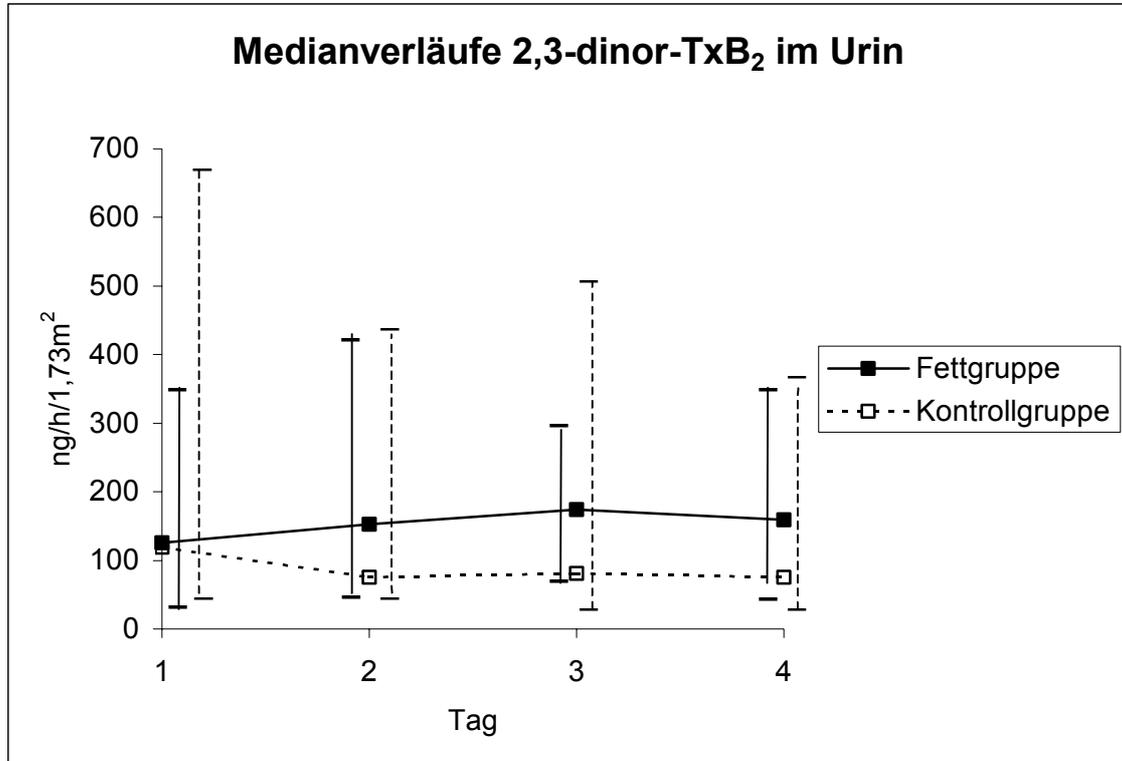
Abb.8: TxB₂-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Die TxB₂-Werte liegen für die Patienten 1,6,10 und 11 zwischen 18 ng/h/1,73 m² und 45 ng/h/1,73 m² und sind damit erhöht. Die Werte zeigen im Verlauf keine großen Schwankungen. Patient Nr.4 bei dem als Grunderkrankung ein Polytrauma bestand, weist am ersten Studientag mit 131 ng/h/1,73 m² einen deutlich erhöhten TxB₂-Wert auf, der in den folgenden 48h auf einen Wert von 55 ng/h/1,73 m² absinkt und dann in den letzten 24h wieder auf 74 ng/h/1,73 m² ansteigt. Patient Nr.8, bei dem als Grunderkrankung eine Coecumperforation nach Koloskopie bestand, zeigt bis zum zweiten Studientag Werte um 107 ng/h/1,73 m², steigt dann in den folgenden 24h auf einen TxB₂-Wert von 150 ng/h/1,73 m² an und fällt dann in den letzten 24h des Beobachtungszeitraumes auf einen Wert von 47 ng/h/1,73 m² ab. Ein Zusammenhang zwischen dem fettfreien Ernährungsregime und den Eikosanoidverläufen lässt sich nicht erkennen.

5. 1. 2 Meßwerte für 2,3-dinor-TxB₂ im 24h-Urin

Der Normbereich für 2,3-dinor-TxB₂ im 24h-Urin liegt bei 8,3 – 17,5 ng/h/1,73 m².

5. 1. 2. 1 Medianverläufe für 2,3-dinor-TxB₂



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

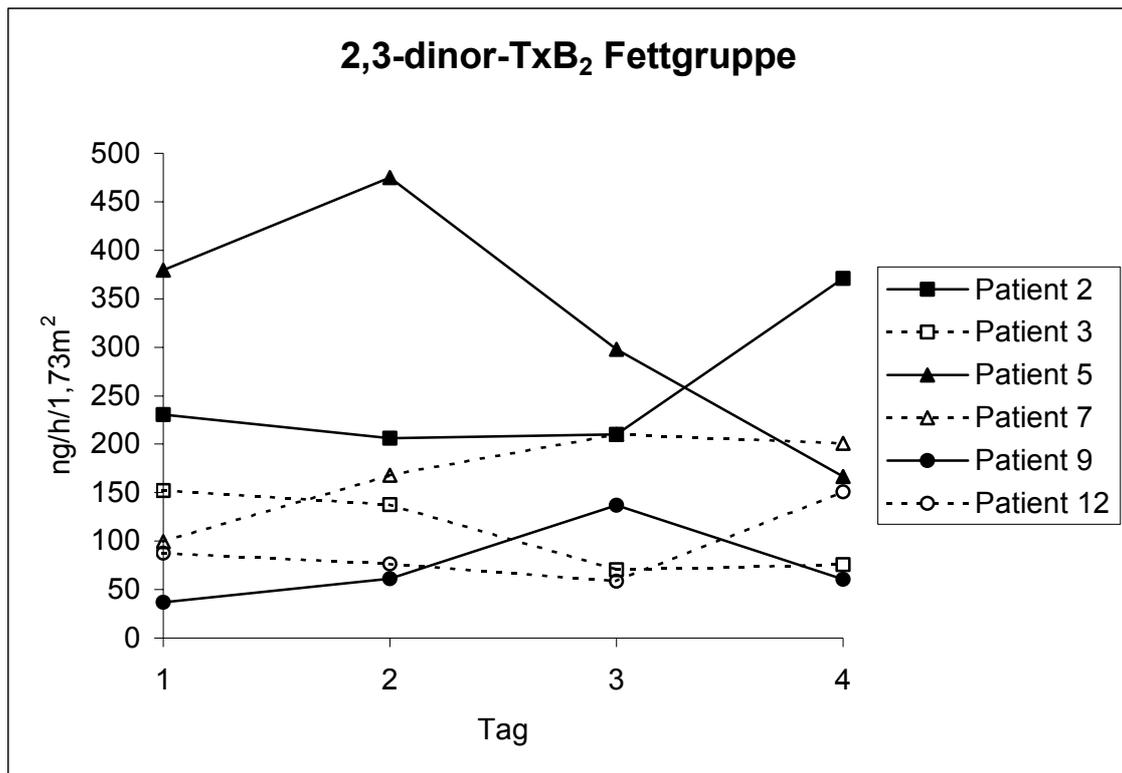
Abb.9: Medianverläufe 2,3-dinor-TxB₂ im 24h-Urin (Spannweite Fettgruppe durchgezogenes Barthaar, Spannweite Kontrollgruppe gestricheltes Barthaar)

Die Mediane zeigen einen ganz ähnlichen Verlauf wie bei den TxB₂-Werten. In beiden Gruppen liegen die Mediane deutlich über der Norm. Am ersten Studientag liegt der Median in beiden Gruppen bei gleichem Ernährungsregime um 120 ng/h/1,73m². In der Fettgruppe steigt der Median in den folgenden 48h unter fetthaltiger Ernährung kontinuierlich auf 174 ng/h/1,73 m² an und fällt in den wieder fettfreien letzten 24h auf 159 ng/h/1,73 m² ab. In der Kontrollgruppe fällt der Median bei gleichbleibendem Ernährungsregime in den ersten 24h von 119 ng/h/1,73 m² auf 75 ng/h/1,73 m² ab und verändert sich in den letzten 48h nicht mehr wesentlich.

Am ersten Tag des Beobachtungszeitraumes ist die Spannweite der Kontrollgruppe fast doppelt so groß wie die der Fettgruppe. In den nächsten 24h ist die Spannweite in beiden Gruppen ungefähr gleich groß. Am dritten Studientag ist die Spannweite der Kontrollgruppe wieder doppelt so groß wie die der Fettgruppe und in den letzten 24h sind die Werte in beiden Gruppen wieder annähernd gleich breit gestreut.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mediane der Fettgruppe unter fetthaltigem Ernährungsregime ansteigen und höher sind als in der Kontrollgruppe, bei breiterer Spannweite in der Kontrollgruppe. Dies ist besonders am dritten Studientag zu sehen, an dem die Spannweite in der Kontrollgruppe größer ist als in der Fettgruppe. Somit kommt es hier zu einem Anstieg von 2,3-dinor-TxB₂ unter dem fetthaltigen Ernährungsregime.

5. 1. 2. 2 Verläufe für 2,3-dinor-TxB₂ alle Patienten der Fettgruppe



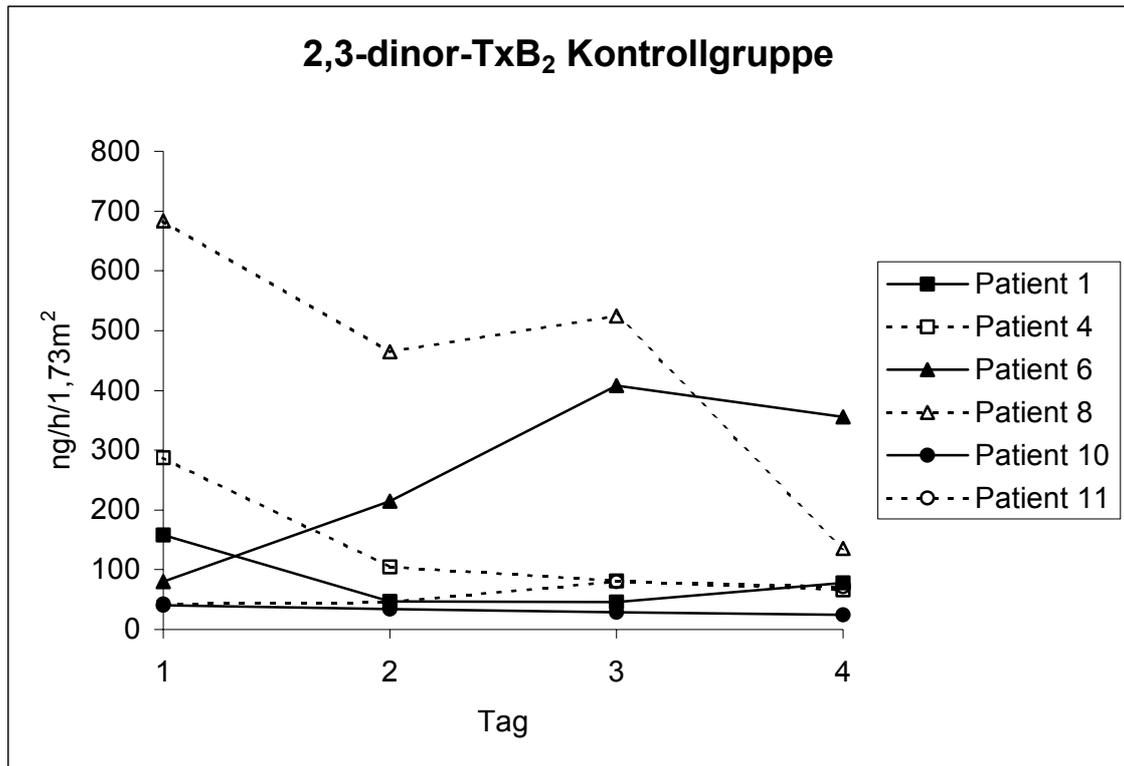
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.10: 2,3-dinor-TxB₂-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Patient Nr. 9 mit der Diagnose eines sehr schweren Schädelhirntraumas und Patient Nr. 7 mit einem Pankreaskopfkarcinom als Grunderkrankung zeigen einen Anstieg der 2,3-dinor-TxB₂-Werte unter dem fetthaltigen Ernährungsregime. Bei den Patienten Nr.3 und 12 kommt es unter der fetthaltigen Ernährung zu einem Abfall der 2,3-dinor-TxB₂-Werte, wobei es bei dem Patienten Nr.12 in den letzten 24h wieder zu einem starken Anstieg der Werte auf 150 ng/h/1,73 m² kommt. Patient Nr.2 mit der Diagnose eines Polytraumas zeigt am ersten Studientag schon einen Wert von 230 ng/h/1,73 m², der sich unter dem fetthaltigen Ernährungsregime kaum verändert. Am fettfreien letzten Studientag kommt es jedoch zu einem starken Anstieg auf einen Wert von 371 ng/h/1,73 m². Patient Nr.5 mit einem Polytrauma als Grunderkrankung liegt zu Beginn bei 380 ng/h/1,73 m², steigt dann in den zweiten 24h unter Fett auf 475 ng/h/1,73 m² an und fällt dann in den letzten 48h rapide auf einen Wert von 167 ng/h/1,73 m² ab.

5. 1. 2. 3 Verläufe für 2,3-dinor-TxB₂ alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.11: 2,3-dinor-TxB₂-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

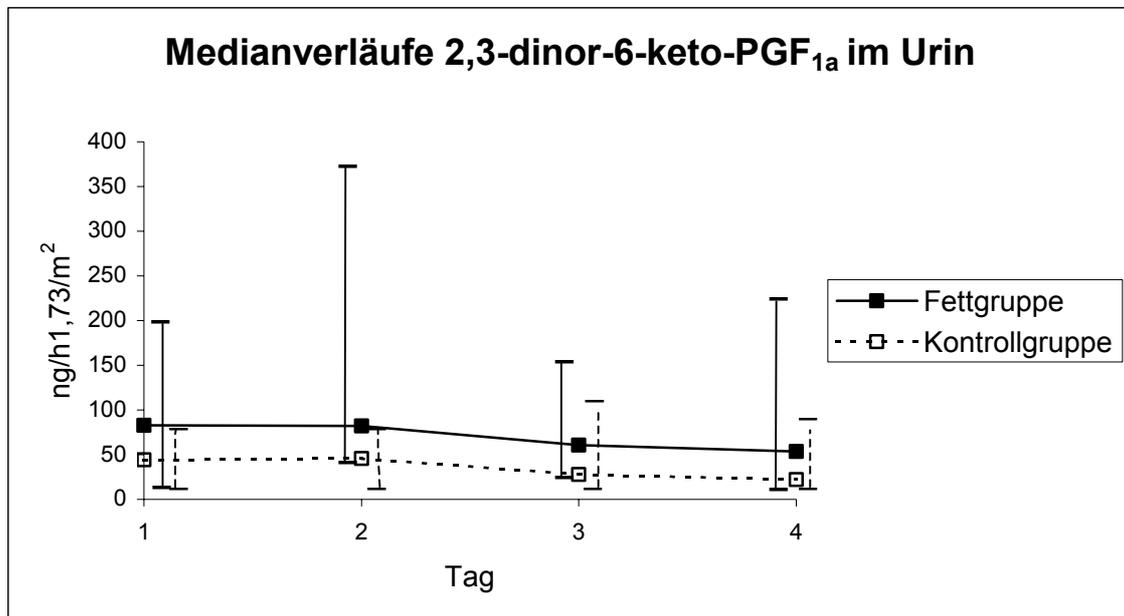
Die 2,3-dinor-TxB₂-Verläufe von Patient Nr.10 und Nr.11 beginnen beide bei Werten um 40 ng/h/1,73 m² und zeigen im weiteren Verlauf keine großen Veränderungen. Patient Nr.1 mit der Diagnose einer Subarachnoidalblutung weist zu Studienbeginn einen Wert von 158 ng/h/1,73 m² auf, fällt dann auf Werte um 45 ng/h/1,73 m² ab und steigt in den letzten 24h wieder auf 78 ng/h/1,73 m². Patient Nr.4 mit einem Polytrauma als Grunderkrankung zeigt am ersten Studientag einen Wert von 287 ng/h/1,73 m² und fällt in den zweiten 24h auf einen Wert von 100 ng/h/1,73 m² ab. Im weiteren Verlauf fällt der Wert nur noch leicht bis auf 67 ng/h/1,73 m². Mit einem Wert von 683 ng/h/1,73 m² zu Studienbeginn fällt Patient Nr.8 mit der Diagnose einer Coecumperforation nach Koloskopie deutlich aus dem Rahmen. In den folgenden 24h fällt dieser Wert deutlich auf 465 ng/h/1,73 m² ab. Am dritten Studientag steigt der 2,3-dinor-TxB₂-Wert wieder leicht an auf 525 ng/h/1,73 m², um dann am letzten Studientag

rapide auf 135 ng/h/1,73 m² abzufallen. Patient Nr.6 mit der Diagnose einer gastrointestinalen Blutung ist der einzige Patient in dieser Gruppe der einen Anstieg der 2,3-dinor-TxB₂-Werte vorweist. Ausgehend von 80 ng/h/1,73 m² zu Beginn steigen die Werte in den folgenden 48h auf 408 ng/h/1,73 m² an und fallen in den letzten 24h wieder auf einen Wert von 356 ng/h/1,73 m².

5. 1. 3 Meßwerte für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im 24h-Urin

Der Normbereich für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im 24h-Urin liegt bei 8,4–19 ng/h/1,73m².

5. 1. 3. 1 Medianverläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

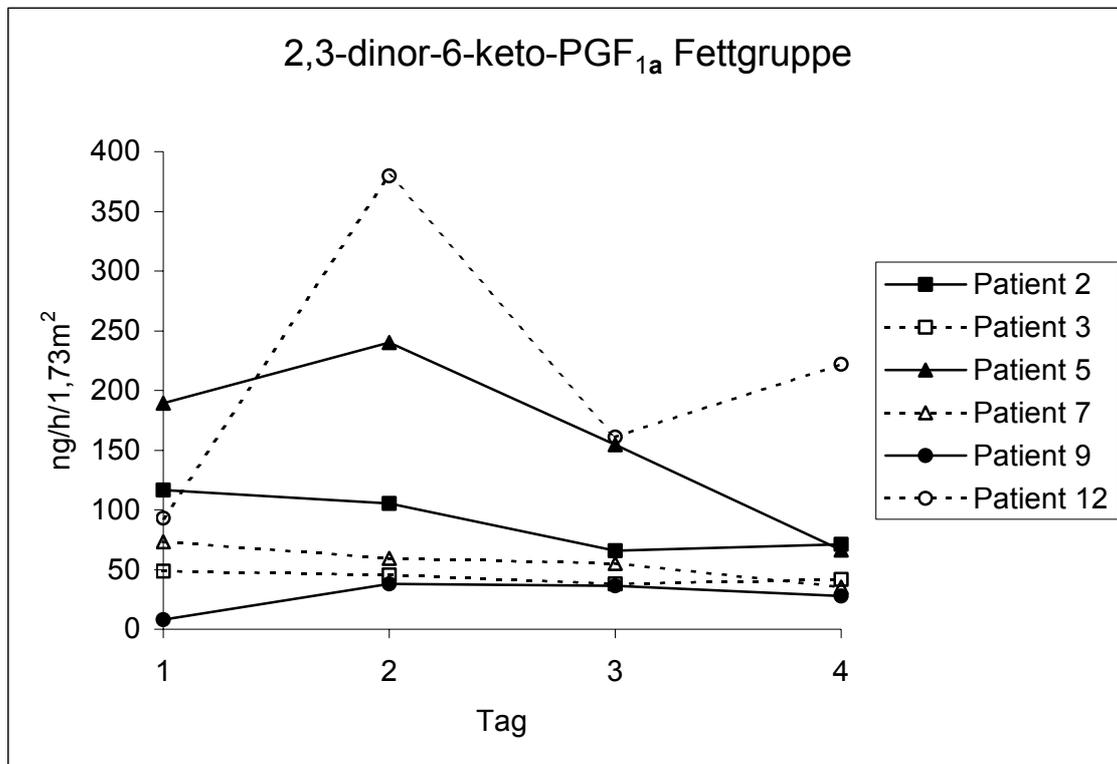
Abb.12: Medianverläufe 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im 24h-Urin (Spannweite Fettgruppe durchgezogenes Barthaar, Spannweite Kontrollgruppe gestricheltes Barthaar)

Die Mediane beider Gruppen liegen deutlich über der Norm. Der Median der Fettgruppe liegt zu Beginn bei 83 ng/h/1,73 m², der der Kontrollgruppe bei 45 ng/h/1,73 m². Diese Werte ändern sich in den folgenden 24h nicht. In den dritten 24h fallen die Werte in beiden Gruppen etwas ab. Bei Studienende beträgt der 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}-Wert in der Fettgruppe noch 54 ng/h/1,73 m², in der Kontrollgruppe 22 ng/h/1,73 m². Auffallend ist der parallele Verlauf der beiden Mediane.

Es fällt auf, dass die Spannweite für jeden Studientag in der Fettgruppe deutlich größer ist als in der Kontrollgruppe. Besonders in den zweiten 24h des Beobachtungszeitraumes ist die Spannweite in der Fettgruppe um ein sechsfaches so groß wie in der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es in der Fettgruppe sowie auch in der Kontrollgruppe im Verlauf zu einer leichten Abnahme der 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}-Werte kommt.

5. 1. 3. 2 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} alle Patienten der Fettgruppe



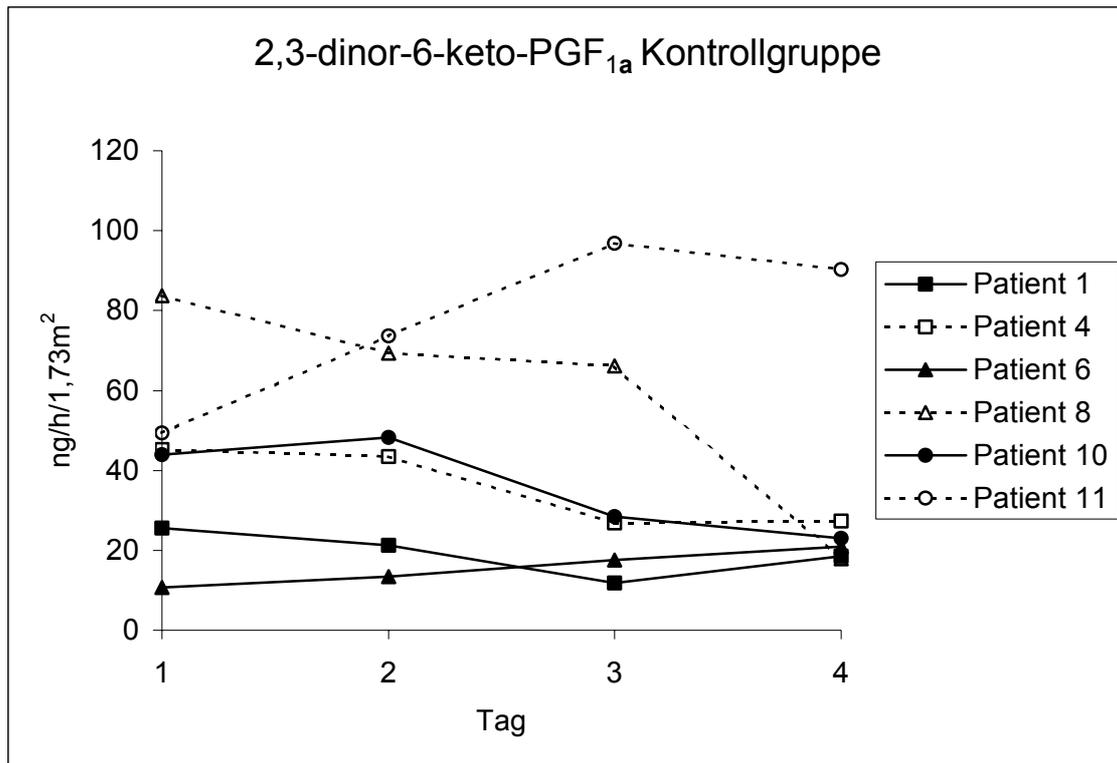
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.13: 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Zu Studienbeginn liegen die 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} -Werte der Patienten Nr.2, 3, 7, 9 und 12 im Bereich zwischen 10 und 110 ng/h/1,73 m². Bei den Patienten Nr.2, 3, 7 und 9 ändern sich die Werte im weiteren Verlauf nur unwesentlich. Patientin Nr.12, mit der Diagnose einer Magenperforation, zeigt in den zweiten 24h einen drastischen Anstieg auf 380 ng/h/1,73 m². In den dritten 24h fällt der Wert dann wieder auf 161 ng/h/1,73 m² ab, um dann am letzten Studientag wieder auf 222 ng/h/1,73 m² anzusteigen. Patient Nr.5, mit einem Polytrauma als Grunderkrankung, zeigt zu Beginn einen Wert von 189 ng/h/1,73 m², welcher in den zweiten 24h etwas ansteigt, um dann in den letzten 48h kontinuierlich auf 66 ng/h/1,73 m² abzufallen.

5. 1. 3. 3 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

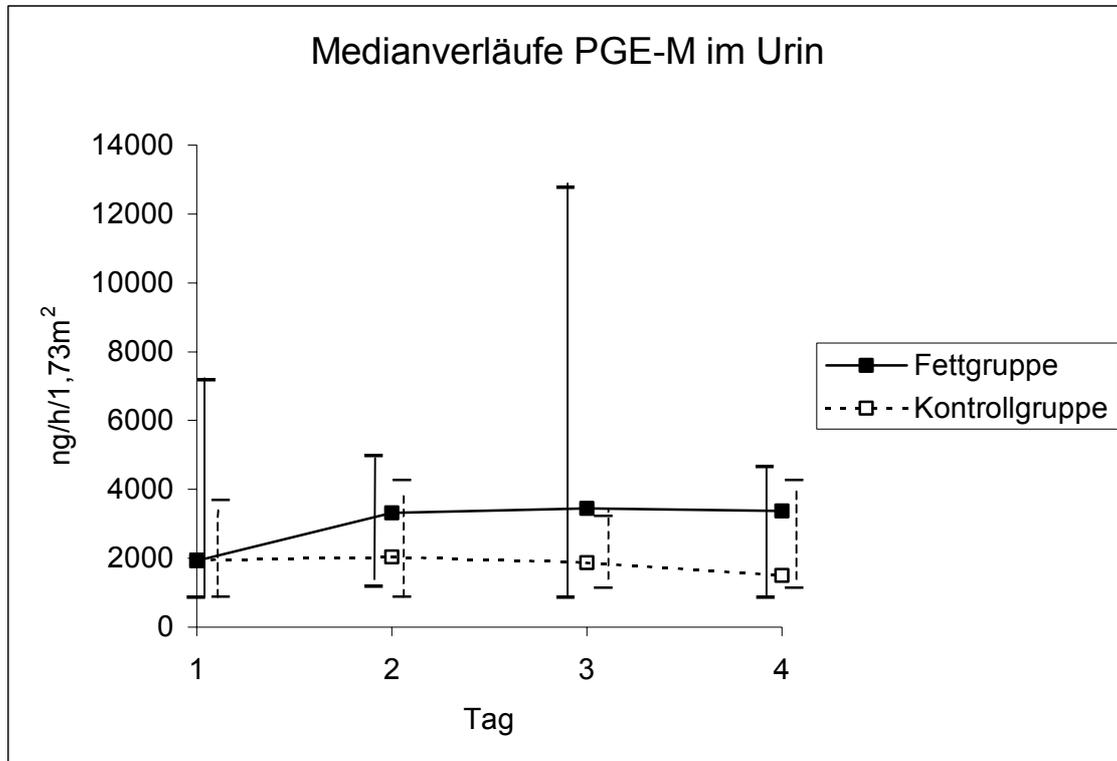
Abb.14: 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Die Werte aller Patienten liegen zu Studienbeginn zwischen 10 und 80 ng/h/1,73 m². Die Werte der Patienten Nr.1 und Nr.6 liegen während des gesamten Beobachtungszeitraumes immer um 20 ng/h/1,73 m². Die Patienten Nr.4 und 10 zeigen zu Beginn Werte um 45 ng/h/1,73 m², die am dritten Studientag auf Werte um 27 ng/h/1,73 m² abfallen und sich dann nicht mehr ändern. Die Patientin Nr.11, mit der Diagnose eines Polytraumas, steigt kontinuierlich von 49 ng/h/1,73 m² zu Beginn auf Werte von 96 ng/h/1,73 m² am dritten Studientag an und verändert sich in den letzten 24h nicht mehr wesentlich. Sie ist die einzige Patientin die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes mit den 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}-Werten ansteigt. Die höchsten Werte zu Beginn weist, mit 84 ng/h/1,73 m², der Patient Nr. 8 mit der Diagnose einer Coecumperforation auf. Diese fallen im weiteren Verlauf auf 18 ng/h/1,73 m² ab.

5. 1. 4 Meßwerte für PGE-M im 24h-Urin

Der Normalbereich für PGE-M im 24h-Urin liegt bei 148 - 515 ng/h/1,73 m².

5. 1. 4. 1 Medianverläufe für PGE-M



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

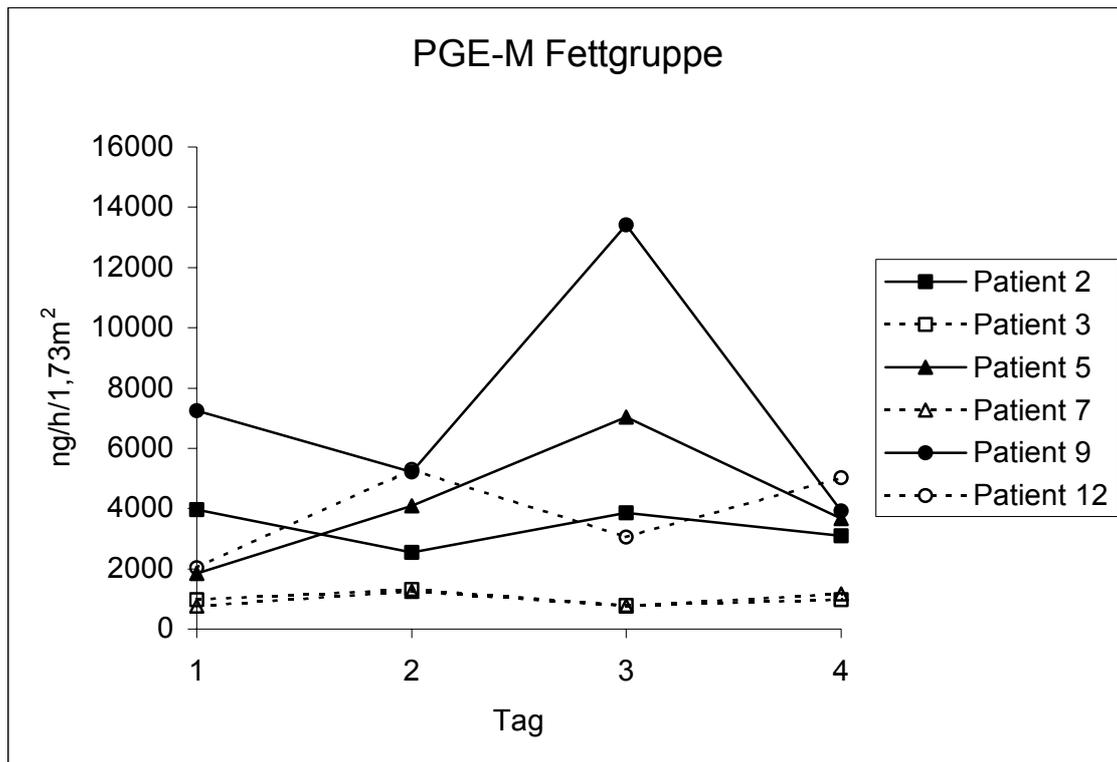
Abb.15: Medianverläufe PGE-M im 24h-Urin (Spannweite Fettgruppe durchgezogenes Barthaar, Spannweite Kontrollgruppe gestricheltes Barthaar)

Die Mediane beider Gruppen liegen deutlich über der Norm. Zu Studienbeginn liegen beide Gruppen bei gleichem Ernährungsregime bei 2000 ng/h/1,73 m². In den zweiten 24h steigt der Median der Fettgruppe unter fetthaltiger Ernährungsregime deutlich an auf 3325 ng/h/1,73 m², wohingegen sich der Median der Kontrollgruppe gegenüber vorher nicht verändert. In den letzten 48h des Beobachtungszeitraumes ändert sich der Median der Fettgruppe nicht mehr wesentlich; der Median der Kontrollgruppe fällt dagegen leicht ab auf 1500 ng/h/1,73 m².

Die Werte der Fettgruppe sind deutlich breiter gestreut, als die der Kontrollgruppe. Am zweiten und am vierten Studientag sind die Spannweiten allerdings annähernd gleich

groß, bei deutlichen Unterschieden in den Medianverläufen. In den dritten 24h beträgt die Spannweite der Fettgruppe allerdings ein siebenfaches der Spannweite der Kontrollgruppe. Zusammenfassend kann man sagen, dass unter Fettgabe die Werte der Fettgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ansteigen. Besonders deutlich ist dies für den zweiten Studientag zu sehen, an welchem die Spannweiten in beiden Gruppen ungefähr gleich groß sind.

5. 1. 4. 2 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Fettgruppe



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

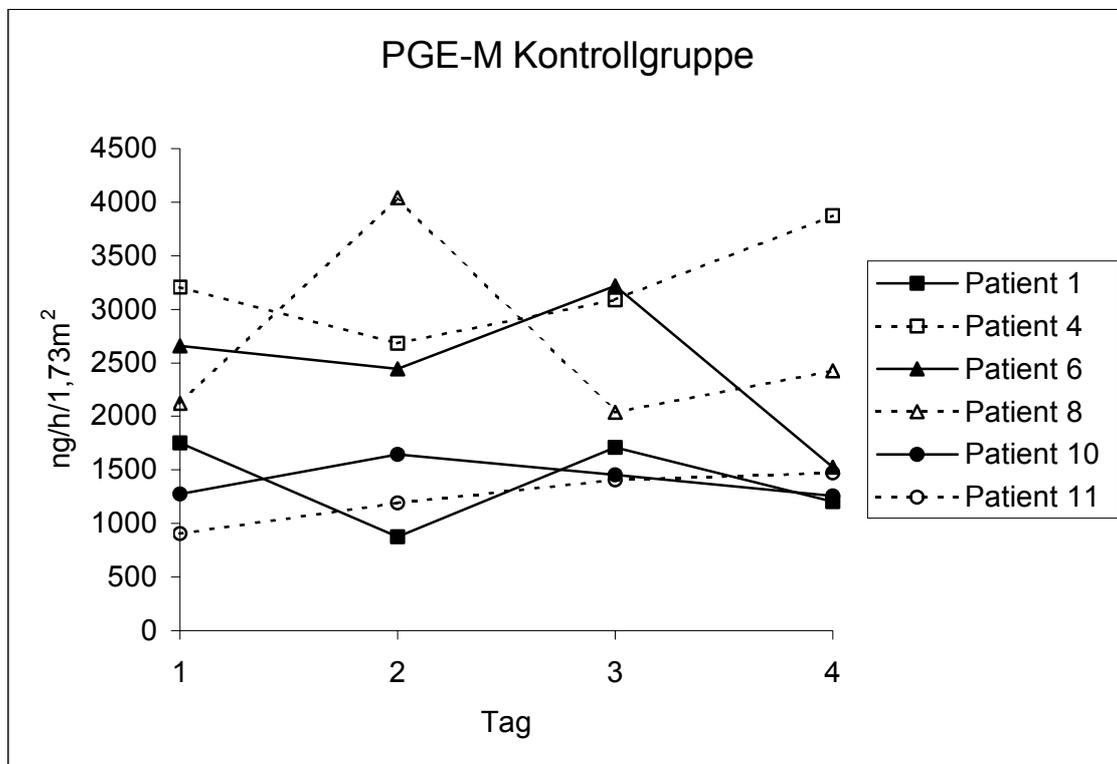
KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.16: PGE-M-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Patient Nr. 5, mit der Diagnose eines Polytraumas, ist der einzige Patient bei dem unter dem fetthaltigen Ernährungsregime ein deutlicher Anstieg der PGE-M-Werte zu erkennen ist. Ausgehend von 1840 ng/h/1,73 m² zu Beginn steigen die Werte bis zum dritten Studientag auf 7035 ng/h/1,73 m² an, um dann am letzten Studientag unter fettfreiem Ernährungsregime wieder auf 3660 ng/h/1,73 m² abzufallen. Die Patienten 3 und 7 zeigen einen parallelen gleichmäßigen Verlauf mit Werten um 900 ng/h/1,73 m².

Die Patienten Nr.2 und 9 zeigen, ausgehend von deutlich erhöhten Anfangswerten, in den zweiten 24 h einen deutlichen Abfall, um dann am dritten Studientag wieder deutlich anzusteigen. Patient Nr.9, bei dem als Grunderkrankung ein schwerstes Schädelhirntrauma vorlag, erreicht hierbei einen Wert von 13400 ng/h/1,73 m². Patient Nr.12, mit der Diagnose einer Magenperforation, steigt, ausgehend von 2030 ng/h/1,73 m², am folgenden Studientag unter Fett auf 5300 ng/h/1,73 m² an, fällt aber am dritten Studientag, unter weiterhin fetthaltigem Ernährungsregime, wieder auf 3050 ng/h/1,73 m² ab, um am letzten Studientag unter fettfreiem Ernährungsregime noch einmal auf 5030 ng/h/1,73 m² anzusteigen.

5. 1. 4. 3 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.17: PGE-M-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

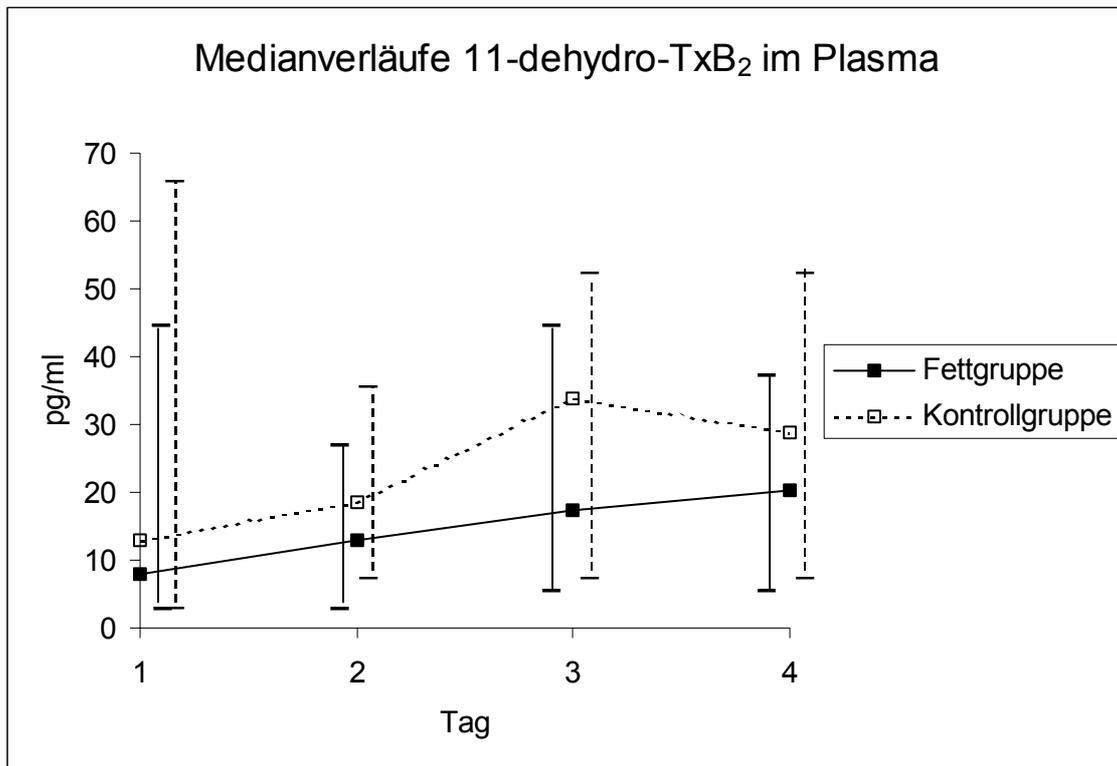
Im Vergleich zur Fettgruppe liegen hier die Werte über den ganzen Verlauf deutlich enger zusammen. Die höchsten Werte zeigen die Patienten Nr.4 und Nr.8. Die Patienten Nr.1, 10 und 11 liegen über den gesamten Zeitraum bei Werten zwischen 800 und 1800 ng/h/1,73 m². Der Patient Nr. 4, mit der Diagnose eines Polytraumas, zeigt Werte um

3000 ng/h/1,73 m², die in den letzten 48h kontinuierlich auf 3900 ng/h/1,73 m² ansteigen. Der Patient Nr.6, mit einer gastrointestinalen Blutung als Grunderkrankung, liegt an den ersten drei Studientagen zwischen 2500 und 3200 ng/h/1,73 m², um dann am letzten Studientag deutlich auf 1500 ng/h/1,73 m² abzufallen. Patient Nr.8, mit der Diagnose einer Coecumperforation, steigt, ausgehend von 2125 ng/h/1,73 m², am zweiten Studientag auf 4040 ng/h/1,73 m² an, fällt in den dritten 24h wieder auf 2040 ng/h/1,73 m² ab und verändert sich bis Studienende nicht mehr.

5. 1. 5 Meßwerte für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma

Der Normalbereich für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma liegt bei < 10 pg/ml.

5. 1. 5. 1 Medianverläufe für 11-dehydro-TxB₂



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

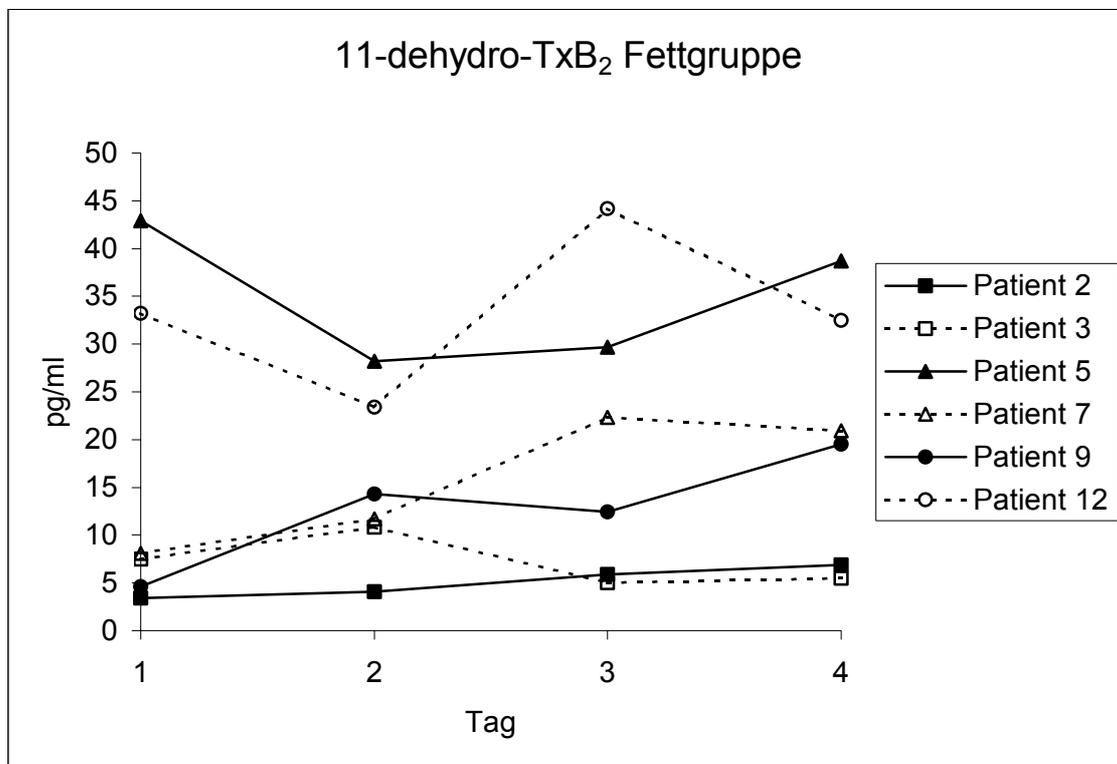
Abb.18: 11-dehydro-TxB₂ im Plasma (Spannweite Fettgruppe durchgezogenes Barthaar, Spannweite Kontrollgruppe gestricheltes Barthaar)

Es fällt auf, dass der Medianverlauf in der Kontrollgruppe höher ist als der der Fettgruppe. Bei allen anderen untersuchten Eikosanoiden ist genau das Gegenteil der Fall. Es handelt sich bei den hier dargestellten Werten um Einzelmessungen, die jeweils morgens 4h nach Beginn des parenteralen Ernährungsregime abgenommen wurden, und nicht, wie bei den anderen Eikosanoiden, um eine Messung der Gesamtproduktion über 24 Stunden. Die Werte der Fettgruppe befinden sich zu Beginn mit 8 pg/ml noch im Normbereich und steigen im weiteren Verlauf kontinuierlich auf 18 pg/ml an. Der Median der Kontrollgruppe steigt, ausgehend von 12 pg/ml am zweiten Studientag, auf 17 pg/ml an, um dann in den dritten 24h bei 43 pg/ml zu liegen. Am letzten Studientag fällt der 11-dehydro-TxB₂-Wert wieder auf 28 pg/ml ab.

Es fällt auf, dass die Werte in der Kontrollgruppe etwas breiter gestreut sind als in der Fettgruppe. Am dritten Studientag, an dem der Median der Kontrollgruppe einen drastischen Anstieg gegenüber der Fettgruppe zeigt, sind die Spannweiten allerdings in beiden Gruppen annähernd gleich groß.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es unter fetthaltigem Ernährungsregime in der Fettgruppe zwar zu einem leichten Anstieg der Werte kommt, gleichzeitig aber in der Kontrollgruppe ein noch größerer Anstieg als in der Fettgruppe zu sehen ist. Dies spricht gegen einen Einfluß der Fettinfusionen auf die Eikosanoidproduktion im Sinne einer Erhöhung der 11-dehydro-TxB₂-Werte im Plasma.

5. 1. 5. 2 Verläufe für 11-dehydro-TxB₂ alle Patienten der Fettgruppe



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

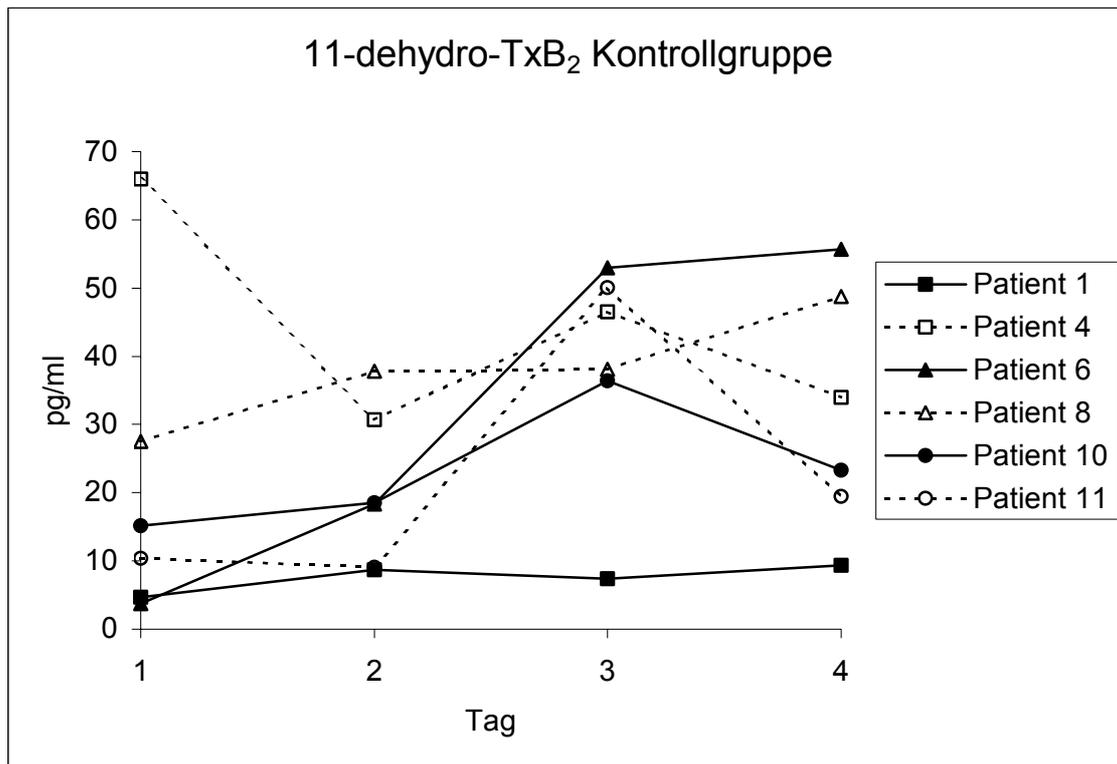
KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.19: 11-dehydro-TxB₂-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Der einzige Patient, der unter dem fetthaltigen Ernährungsregime einen Anstieg der 11-dehydro-TxB₂-Werte zeigt, ist Patient Nr.7 mit einem Pankreaskopfkarcinom als Grunderkrankung. Insgesamt liegen die Werte der Patienten Nr. 2, 3, 7 und 9 zwischen 3 und 20 pg/ml. Patient Nr.12, mit der Diagnose einer Magenperforation, fällt von 33

pg/ml in den zweiten 24h auf 23 pg/ml und steigt dann am dritten Studientag auf 44 pg/ml an, um zu Studienende wieder auf 33 pg/ml abzusinken. Patient Nr.5, mit einem Polytrauma als Grunderkrankung, zeigt mit 43 pg/ml den höchsten Anfangswert der Gruppe und fällt im weiteren Verlauf auf Werte um 30 pg/ml ab, um in den letzten 24h wieder auf 39 pg/ml anzusteigen.

5. 1. 5. 3 Verläufe für 11-dehydro-TxB₂ alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

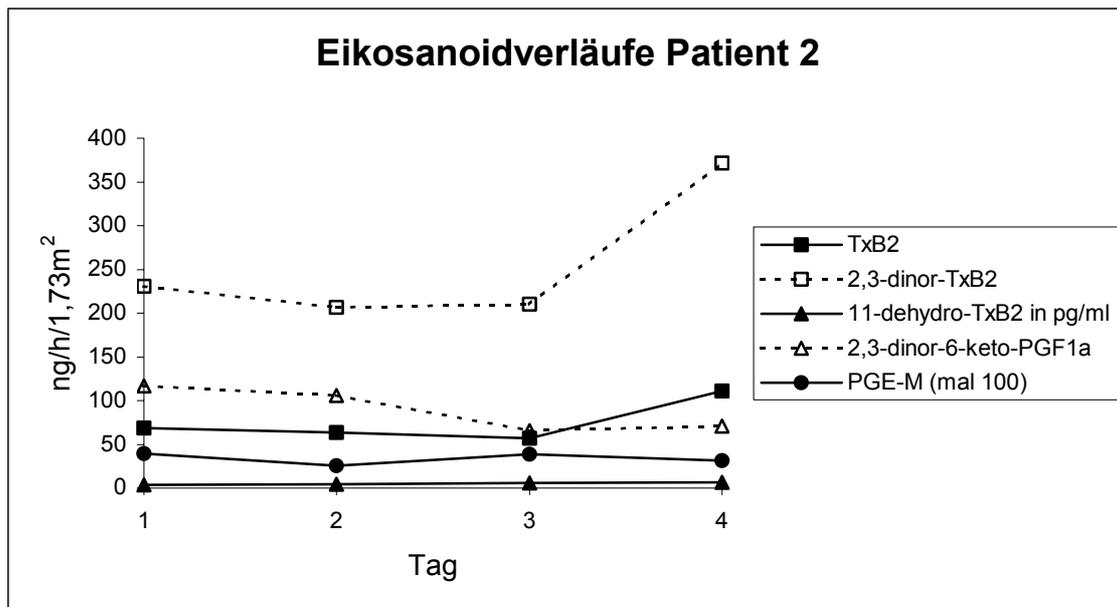
Abb.20: 11-dehydro-TxB₂ Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Der Patient Nr.1 mit der Diagnose einer Subarachnoidalblutung zeigt einen konstanten Verlauf mit Werten unter 10 pg/ml. Patient Nr.6, bei dem als Grunderkrankung eine gastrointestinale Blutung vorlag, ist der einzige Patient der im Beobachtungszeitraum einen konstanten deutlichen Anstieg, von 3,7 pg/ml zu Beginn, auf 56 pg/ml am Studienende aufweist. Einen leichten Anstieg der Werte zeigt Patient Nr.8, der im Verlauf von 28 auf 49 pg/ml ansteigt. Die Patienten Nr.10 und 11 liegen zu Beginn zwischen 10 und 15 pg/ml, steigen am dritten Studientag deutlich an und sind in den letzten 24h wieder auf Werte um 20 pg/ml abgesunken. Patient Nr.4, mit der Diagnose

eines Polytrauma, zeigt zu Beginn mit 66 pg/ml die höchsten Werte der Gruppe, fällt in den zweiten 24h dramatisch ab auf 31 pg/ml und liegt am letzten Studientag nach einem kurzen Anstieg auf 47 pg/ml bei 34 pg/ml.

5. 1. 6 Eikosanoidverläufe der Patienten der Fettgruppe

5. 1. 6. 1 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 2



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.21: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 2

Diagnosen:

- schwere beidseitige Lungenkontusion,
- beidseitige Rippenserienfrakturen mit Hämatorpneumothorax rechts,
- offene Unterarmfraktur links,
- Radiusfraktur rechts,
- Hüftluxation rechts,
- Commotio cerebri,
- Periphere Hypoglossus- und Rekurrensparese links,
- septisches Krankheitsbild bei Pneumonie ab 06.05.1988.

Operationen:

- Reposition der Hüftluxation, Monaldi-Drainage, Verplattung der Unterarmfraktur am 27.04.1988.

Studienteilnahme:

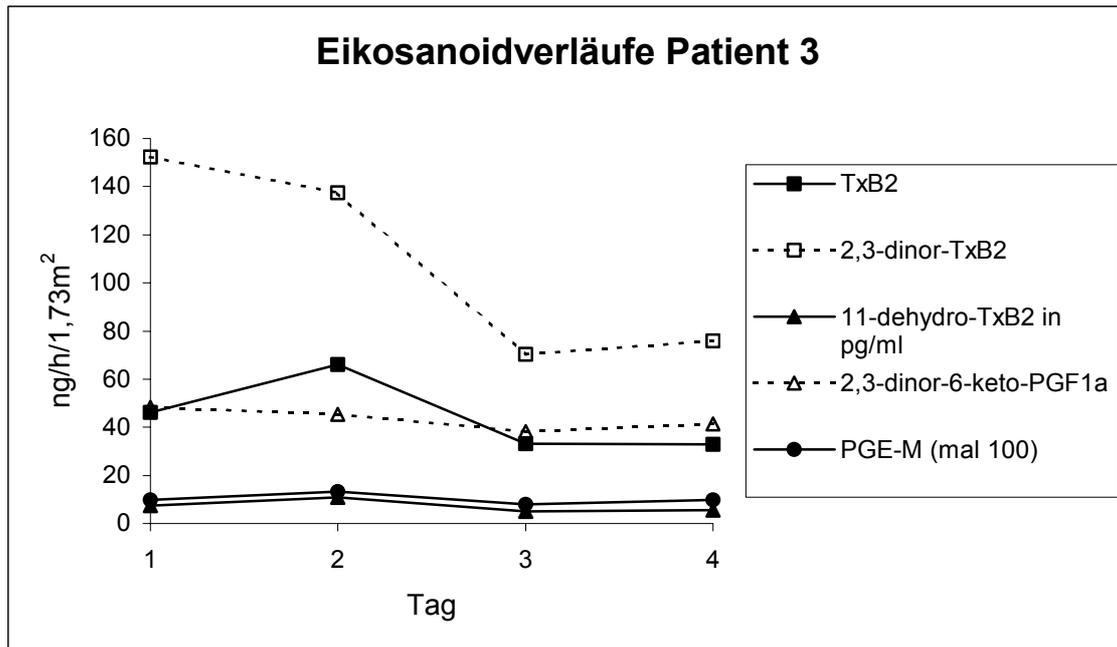
- 06.05.- 09.05.1988.

Es handelt sich um einen 46 Jahre alten Patienten, der am 27.04.1988 im Rahmen eines Verkehrsunfalls ein Polytrauma erlitt.

Am 27.04.1988 wurde nach Reposition der Hüftluxation und Legen einer rechtsseitigen Monaldi-Drainage die offene Unterarmfraktur primär operiert und der Patient postoperativ beatmet auf die operative Intensivstation verlegt. Am 06.05.1988 wurde der Patient aufgrund eines pulmonalen Infektes auf die septische Intensivstation verlegt. Unter testgerechter Antibiose mit Erythromycin konnte der Patient am 09.05.1988 bei ausreichender Lungenfunktion extubiert werden. Im weiteren Verlauf kam es zu einem erneuten Fieberanstieg bei röntgenologisch sichtbarer Verschattung des rechten Mittelfeldes. Nach Wechseln der Antibiose und Antimykose auf Zienam und Miconazol kam es am 21.05.1988 zur Entfieberung und deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens des Patienten. Am 25.05.1988 konnte der Patient auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt werden. Der Patient nahm vom 06.05- 09.05.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 10-13 entspricht.

Außer 2,3-dinor-TxB₂ zeigen alle Eikosanoide über den Beobachtungszeitraum hinweg einen relativ gleichmäßigen Verlauf. Unter Fettgabe zeigt keines der untersuchten Eikosanoide einen deutlichen Anstieg. Die Werte für 2,3-dinor-TxB₂ sind zu Beginn mit 230 ng/h/1,73 m² bereits deutlich erhöht, und steigen im letzten Studientag drastisch auf 370 ng/h/1,73 m² an.

5. 1. 6. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 3



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.22: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 3

Diagnosen:

- Schädel-Hirn-Trauma mit Hirnstammkontusion, Kalotten- und Felsenbeinfraktur rechts,
- Milzruptur und Zwerchfellruptur links,
- Thoraxtrauma mit linksseitiger Lungenkontusion und Rippenserienfraktur 5-7 links,
- septisches Krankheitsbild bei Aspirationspneumonie ab 21.05.1988.

Operationen:

- Laparotomie mit Zwerchfellnaht und Koagulation Milzblutung, Thoraxdrainage am 21.05.1988.

Studienteilnahme:

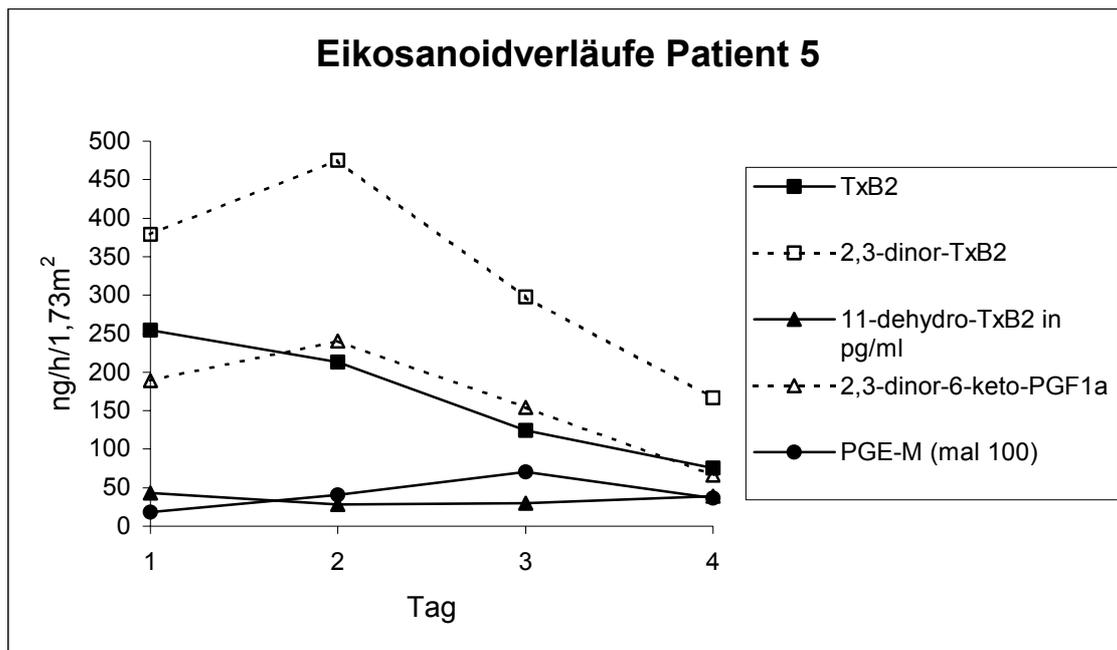
- 25.05.- 28.05.1988.

Der Patient Nr. 3 hat am 21.05.1988 im Rahmen eines Verkehrsunfalls ein Polytrauma erlitten. Nach Legen einer Thoraxdrainage und Laparotomie mit Zwerchfellnaht und Koagulation der Milzblutung wurde der Patient beatmet auf die Intensivstation verlegt.

Da es unter der Kolonisierungsprophylaxe mit Polymyxin B, Gentamicin und Nystatin bei eitrigem Bronchialsekret zu keiner Entfieberung kam, wurde am 23.05.1988 mit Cefotiam weiterbehandelt, worunter es allmählich zu einer Entfieberung des Patienten kam. Am 28.05.1988 konnte der Patient extubiert und 4 Tage später bei deutlich gebesserem Allgemeinzustand auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt werden. Der Patient nahm vom 25.05.-28.05.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 5-8 entspricht.

Wie bei Patient Nr. 2 zeigen auch hier alle Eikosanoide außer 2,3-dinor-TxB₂ über den Beobachtungszeitraum hinweg einen relativ gleichmäßigen Verlauf. Keines der untersuchten Eikosanoide zeigt unter Fettgabe einen deutlichen Anstieg. Der Anfangswert für 2,3-dinor-TxB₂ beträgt 152 ng/h/1,73 m² und fällt im dritten Studientag deutlich auf 70 ng/h/1,73 m² ab.

5. 1. 6. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 5



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.23: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.5

Diagnosen:

- stumpfes Bauchtrauma mit multiplen Mesenterialgefäßabrissen und Ischämie des terminalen Ileum,

- LWK-5 Kompressionsfraktur mit inkompletten Querschnitt sowie Luxation von LWK-4,
- Thoraxtrauma mit Lungenkontusion links und multiplen Rippenfrakturen,
- septisches Krankheitsbild ab 27.06.1988.

Operationen:

- Laparotomie mit Naht der Mesenterialeinrisse, Dekompression der LWK-5 Fraktur am 21.06.1988,
- Relaparotomie mit Ileocaecalresektion bei Nekrose des terminalen Ileum, Fixateur interne der LWS am 24.06.1988.

Studienteilnahme:

- 28.06.- 01.07.1988

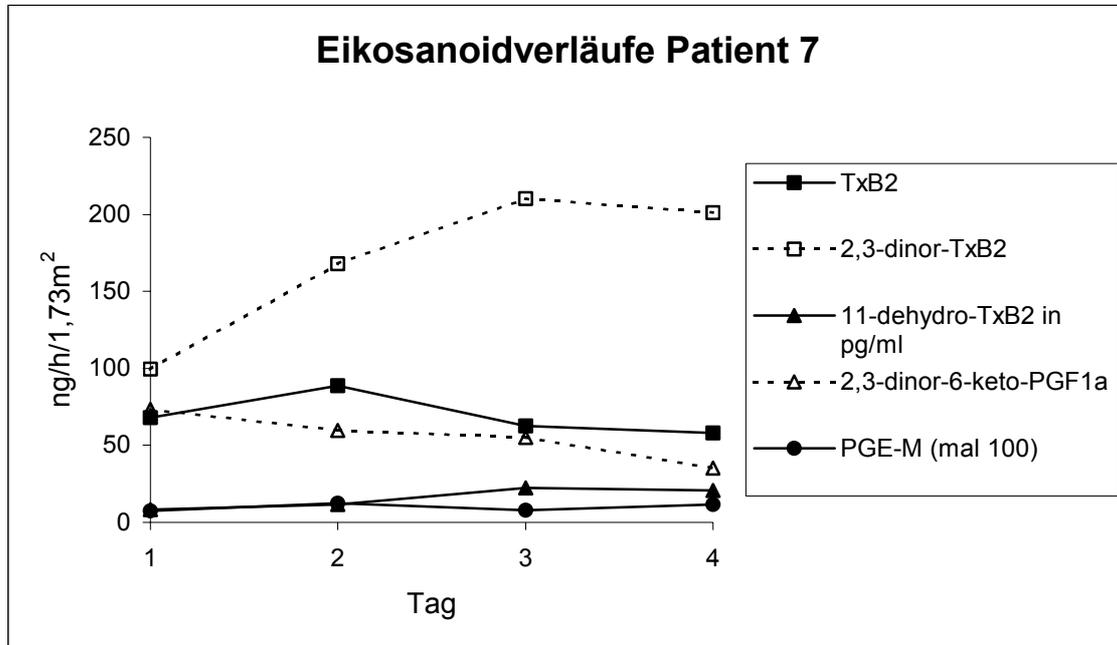
Der 47 Jahre alte Patient Nr. 5 hat am 21.06.1988 im Rahmen eines Arbeitsunfalls ein Polytrauma erlitten. Am 21.06.1988 wurde der Patient laparotomiert und die Mesenterialeinrisse übernäht. In gleicher Sitzung erfolgte die Dekompression der LWK-5 Fraktur. Am 24.06.1988 wurde die LWS durch einen Fixateur interne stabilisiert. Zusätzlich wurde im Rahmen einer Relaparotomie bei Nekrose des terminalen Ileum eine Ileocaecalresektion durchgeführt. Der Patient wurde nach der ersten notfallmäßigen operativen Versorgung beatmet auf die Intensivstation übernommen. Ab dem 27.06.1988 entwickelte der Patient unter antibiotischer Therapie septische Temperaturen. Nach Umstellen der Antibiose auf Cefotiam, Gentamicin und Metronidazol kam es im weiteren Verlauf zu einem allmählichen Rückgang der septischen Temperaturen und insgesamt zu einer deutlichen Besserung der Gesamtsituation des Patienten. Am 10.07.1988 konnte der Patient extubiert und am 12.07.1988 auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt werden. Der Patient nahm vom 28.06.-01.07.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 8-11 entspricht.

Der PGE-M-Wert steigt unter fetthaltigem Ernährungsregime von 1800 auf 4100 ng/h/1,73 m² in den zweiten 24h und auf 7030 ng/h/1,73 m² in den dritten 24h, um dann im letzten wieder fettfreien Studientag auf 3660 ng/h/1,73 m² abzusinken. Die deutlich erhöhten Anfangswerte für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} und 2,3-dinor-TxB₂ zeigen am zweiten Studientag unter Fett einen Anstieg der Werte, um dann in den letzten 48h deutlich auf Werte unter ihrem Anfangswert abzufallen.

TxB₂ im Urin fällt im Verlauf von anfangs 255 ng/h/1,73 m² kontinuierlich auf einen Endwert von 76 ng/h/1,73 m² ab. 11-dehydro-TxB₂ im Plasma zeigt einen relativ konstanten Verlauf mit deutlich erhöhten Werten zwischen 30 und 40 pg/ml.

Insgesamt sieht man, dass die Werte der einzelnen Eikosoide am Ende des Beobachtungszeitraumes näher beieinander liegen und gegenüber den Anfangswerten erniedrigt sind.

5. 1. 6. 4 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 7



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.24: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 7

Diagnosen:

- Pankreaskopfkarzinom,
- septisches Krankheitsbild ab 02.08.1988 bei Pankreasabszeß,
- Exitus letalis am 07.09.1988.

Operationen:

- OP nach Whipple am 29.07.1988,
- Relaparotomie bei Pankreasabszeß am 03.08.1988,
- Relaparotomie bei Pankreasnekrosen, Anastomoseninsuffizienz und retrokolischem Abszeß am 17.08.1988.

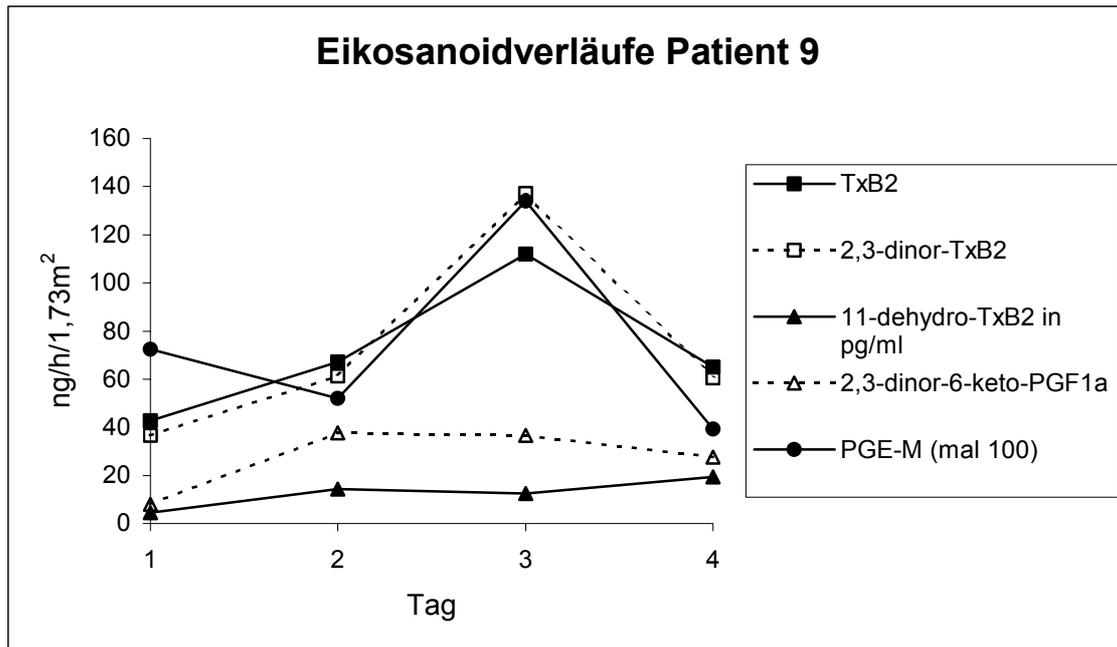
Studienteilnahme:

- 04.08 - 07.08.1988.

Am 29.07.1988 wurde bei dem Patient Nr.7 mit der Diagnose eines Pankreaskopfkarzinoms die OP nach Whipple durchgeführt. Bei zunächst unauffälligem postoperativem Verlauf und Extubation am Operationstag, entwickelte der Patient am 3 postoperativen Tag septische Temperaturen und eine progrediente Verschlechterung der pulmonalen Situation. Der Patient wurde deshalb reintubiert und auf die septische Intensivstation verlegt. Am 03.08.1988 wurde der Patient relaparotomiert. Hierbei fand sich ein Abszeß im Bereich der Pankreaticojejunostomie, welcher drainiert wurde. Unter anfänglicher Antibiose mit Metronidazol, Mezlocillin und Flucloxacillin, welches später testgerecht durch Gentamicin ersetzt wurde kam es allmählich zur Entfieberung des Patienten. Aufgrund erhöhter Nierenwerte wurde eine forcierte Diurese sowie die Gabe von Dopamin erforderlich. Am 05.08.1988 konnte der Patient extubiert werden. Ab dem 07.08.1988 kam es erneut zu einer allmählichen klinischen Verschlechterung. Am 16.08.1988 wurde der Patient, der mittlerweile ein hochseptisches Krankheitsbild bot reintubiert und am 17.08.1988 relaparotomiert. Hierbei zeigten sich eine Anastomoseninsuffizienz sowie Pankreasnekrosen und ein retrokolischer Abszeß. Trotz Neuanlage der Anastomosen und Drainage des Abszesses kam es im weiteren Verlauf zu einer progredienten Verschlechterung der Gesamtsituation des Patienten. Am 07.09.1988 verstarb der inzwischen komatöse Patient an Herz-Kreislaufversagen. Der Patient nahm vom 04.08.-07.08.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 7-10 entspricht.

Ins Auge fallend ist der starke Anstieg von 2,3-dinor-TxB₂ in den beiden Studientagen mit fetthaltigem Ernährungsregime von 99 auf 210 ng/h/1,73 m². Für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma erkennt man einen kontinuierlichen Anstieg von anfangs 8 auf 22 pg/ml unter Fettgabe. Die Werte für PGE-M zeigen einen relativ gleichförmigen Verlauf zwischen 750 und 1250 ng/h/1,73 m². 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} und TxB₂ zeigen ebenfalls einen relativ gleichmäßigen Verlauf und fallen im Verlauf leicht ab.

5. 1. 6. 5 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 9



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.25: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 9

Diagnosen:

- schweres Schädelhirntrauma mit bifrontalen Kontusionsblutungen, traumatischer SAB, Impressionsfraktur rechts, Frontobasisfraktur mit Hirndetritus in der rechten Nasenhaupthöhle, Felsenbeinfraktur rechts, Le Fort II-Fraktur, Rhinoliqorrhoe,
- drittgradig offene Olecranonfraktur links,
- tiefe Weichteilverletzung linker Oberarm,
- septisches Krankheitsbild ab 12.10.1988 bei Streptokokken-Meningitis.

Operationen:

- primäre Wundversorgung der Weichteilverletzungen am 01.10.1988,
- Tracheotomie und Spickdrahtfixierung der Olecranonfraktur am 06.10.1988,
- links frontale epidurale Abdeckung mit Galeaperiost, Verplattung der Olecranonfraktur, Meshgraft-Transplantation am 04.11.1988.

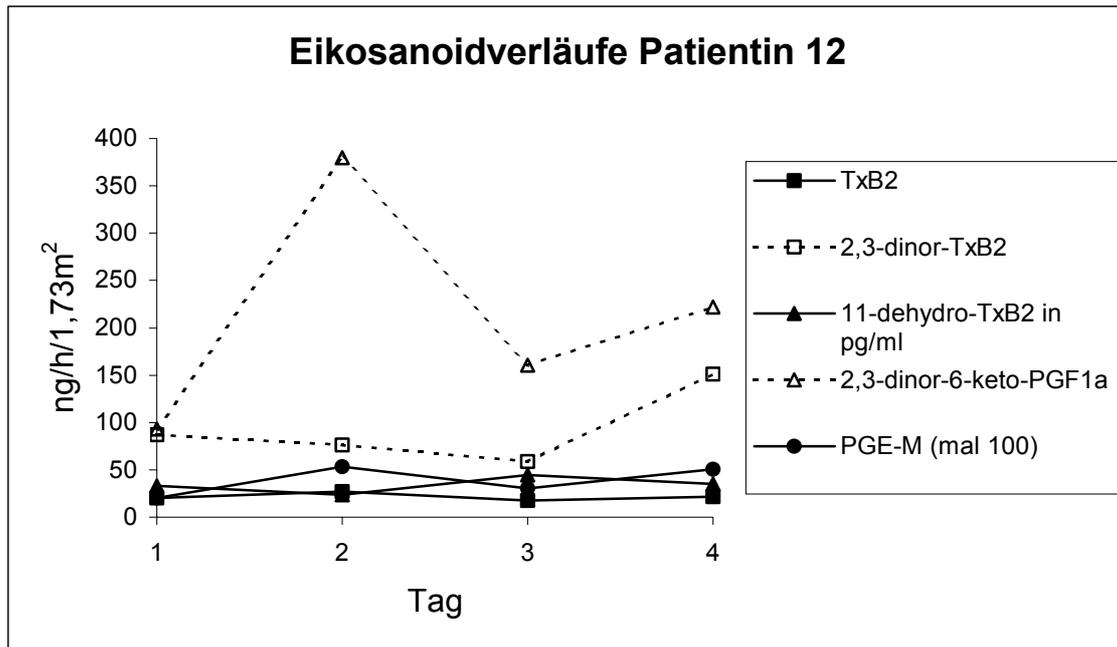
Studienteilnahme:

- 13.10. - 16.10.1988.

Der Patient Nr.9 hat am 01.10.1988 im Rahmen eines Verkehrsunfalls ein schweres Schädelhirntrauma erlitten. Nach primärer Versorgung der Weichteilverletzungen wurde der Patient beatmet auf die Intensivstation gelegt. Ab dem 06.10.1988 entwickelte sich ein septisches Krankheitsbild, weshalb der Patient am 06.10.1988 auf die septische Intensivstation verlegt wurde. Nach testgerechter Antibiose mit Cefotaxim und Penicillin G kam es bei dem mittlerweile spontan über das Tracheostoma atmenden Patienten zunächst zu einem Rückgang der septischen Temperaturen. Bei erneuten septischen Fieberschüben ab dem 12.10.1988 und positiver Liquorkultur wurde am 04.11.1988 die Frontobasis operativ versorgt. Der weiterhin nicht erweckbare Patient wurde am 10.11.1988 auf die Frischoperierten-Station zur weiteren Behandlung verlegt. Der Patient nahm vom 13.10.-16.10.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 13-16 entspricht.

Die Verläufe von 2,3-dinor-TxB₂ und TxB₂ mit einem Anfangswert um 40 ng/h/1,73 m² zeigen unter Fettgabe einen deutlichen Anstieg und fallen am letzten Studientag wieder deutlich ab. 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} steigt von anfangs mit 8 ng/h/1,73 m² noch im Normbereich liegenden Werten in den zweiten 24h unter Fettgabe auf 38 ng/h/1,73 m² an, verändert sich am dritten Studientag nicht wesentlich und fällt in den letzten 24h wieder etwas ab auf 28 ng/h/1,73 m². Zickzackförmig mutet der Verlauf von PGE-M an. Mit 7250 ng/h/1,73 m² ist der Anfangswert deutlich erhöht, fällt in den zweiten 24h unter Fett auf 5200 ng/h/1,73 m² ab und steigt am dritten Studientag ebenfalls unter Fett auf 13400 ng/h/1,73 m² an. Hier zeigt der Patient Nr.9 die mit Abstand höchsten PGE-M-Werte aller Studienteilnehmer. Am letzten Studientag fallen die Werte dann wieder drastisch auf 4000 ng/h/1,73 m² ab. 11-dehydro-TxB₂ zeigt einen relativ gleichmäßigen Anstieg von anfangs 4,6 auf 19,5 pg/ml am letzten Studientag.

5. 1. 6. 6 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 12



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.26: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 12

Diagnosen:

- diffus eitrige Peritonitis bei Magenperforation durch Ulcus ventriculi am 14.02.1989,
- septisches Krankheitsbild ab 21.02.1989 bei Enterokokken-Peritonitis.

Operationen:

- Laparotomie mit Ulcusumstechung und Lavage am 17.02.1989,
- Unterbauchlavage und Drainage am 19.02.1989,
- erneute Lavage am 25.02.1989.

Studienteilnahme:

- 22.02.- 25.02.1989

Bei der Patientin Nr.12 lag eine Magenperforation bei Ulcus ventriculi als Grunderkrankung vor. Am 17.02.1989 wurde die Patientin laparotomiert und das perforierte Ulcus umstochen. Anschließend wurde die beatmungspflichtige Patientin auf der Intensivstation weiterbehandelt. Aufgrund einer eitrigen Peritonitis erfolgte am 19.02.1989 die Relaparotomie bei der Schlingenabszesse drainiert wurden sowie

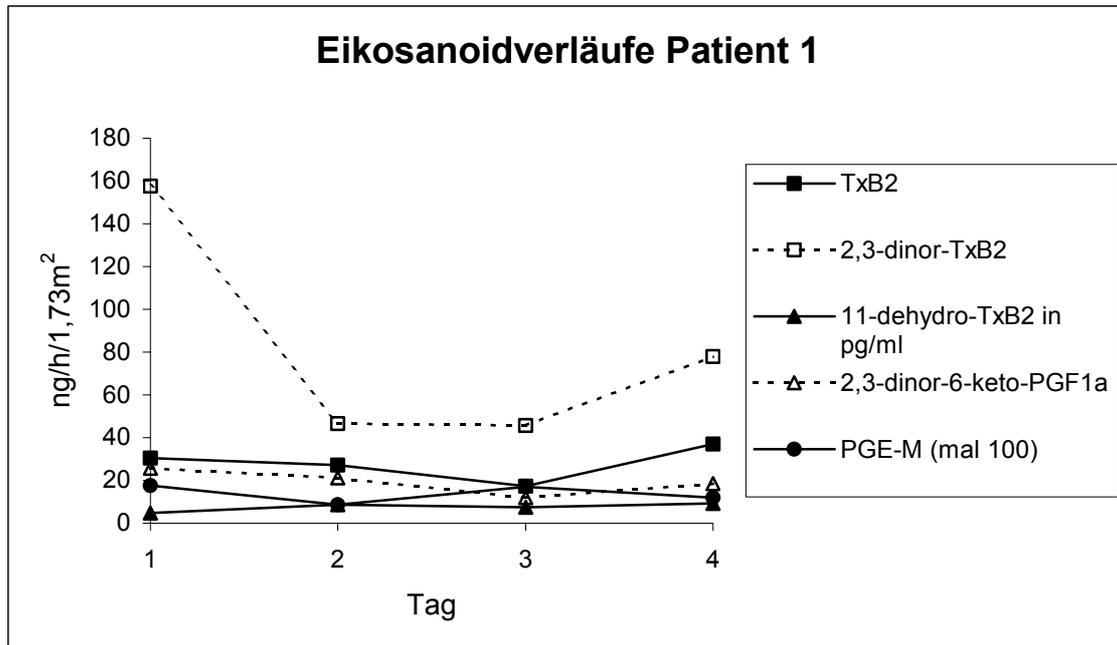
Adhäsionen gelöst wurden. Unter Imipenem + Cilastin kam es zur Entwicklung septischer Temperaturen, weshalb die Antibiose am 24.02.1989 auf Mezlocillin umgestellt wurde. Hierunter kam es im weiteren Verlauf zur Entfieberung der zunehmend spontan atmenden Patientin. Am 25.02.1989 wurde erneut eine Lavage durchgeführt, postoperativ konnte die Patientin rasch extubiert werden. Nach weiter deutlicher Besserung der Gesamtsituation konnte die Patientin auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt werden. Die Patientin nahm vom 22.02.-25.02.1989 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 9-12 entspricht.

Ins Auge fällt der starke Anstieg von 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} in den zweiten 24h von 93 auf 380 ng/h/1,73 m². Am dritten Studientag fällt der Wert unter weiterhin fetthaltigem Ernährungsregime allerdings wieder auf 161 ng/h/1,73 m² ab und steigt in den letzten 24h noch einmal etwas auf 222 ng/h/1,73 m² an. PGE-M ist ebenfalls deutlich erhöht und steigt unter Fett in den zweiten 24h von 2030 auf 5300 ng/h/1,73 m² an; fällt allerdings wie 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} dann am dritten Studientag wieder auf 3040 ng/h/1,73 m² ab, um in den letzten 24h noch einmal auf 5030 ng/h/1,73 m² anzusteigen. 2,3-dinor-TxB₂ fällt unter Fettgabe von 87 auf 59 ng/h/1,73 m² ab und steigt in den letzten 24h des Beobachtungszeitraumes auf 151 ng/h/1,73 m² an.

Die übrigen Eikosanoide zeigen bei mäßig über der Norm liegenden Werten einen relativ gleichmäßigen Verlauf über den Beobachtungszeitraum hinweg. Insgesamt liegen die Endwerte der Eikosanoide etwas über den Anfangswerten.

5. 1. 7 Eikosanoidverläufe der Patienten der Kontrollgruppe

5. 1. 7. 1 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.1



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.27: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.1

Diagnosen:

- SAB bei Aneurysma der A. basilaris,
- Fulminante Aspirationspneumonie mit septischem Krankheitsbild ab 01.05.1988,
- Hemiparese links bei intracerebraler Blutung rechts temporal,
- Exitus letalis bei Multiorganversagen am 05.06.1988.

Operationen:

- Ummantelung des Basilarisaneurysmas am 24.05.1988,
- Einlage einer Gaeltec-Hirndrucksonde am 03.06.1988.

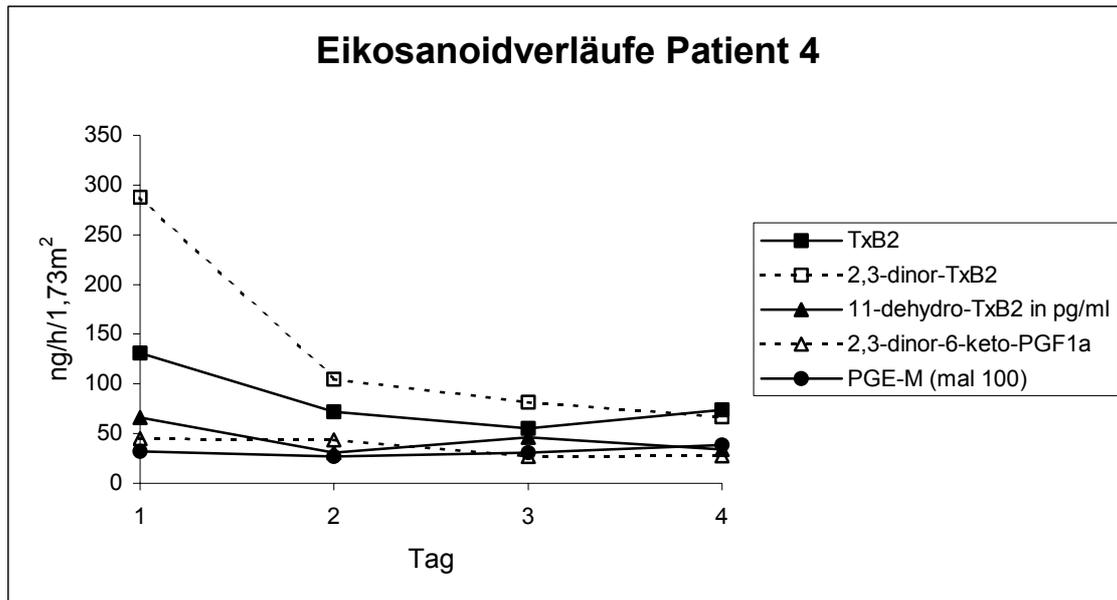
Studienteilnahme:

- 03.05.- 06.05.1988

Der Patient Nr. 1 wurde aufgrund einer Subarachnoidalblutung am 25.04.1988 auf die Intensivstation aufgenommen. Aufgrund einer Aspirationspneumonie entwickelte der

Patient ab dem 01.05.1988 septische Temperaturen. Unter Antibiose mit Flucloxacillin und Gramicidin kam es zu einem Rückgang der Temperaturen und einer Besserung der Gesamtsituation des Patienten. Am 24.05.1988 wurde das Aneurysma operativ versorgt. Der nicht beatmungspflichtige Patient entwickelte im Verlauf eine erneute Aspirationspneumonie mit septischen Temperaturen welche antibiotisch testgerecht mit Cefotiam behandelt wurde. Bei weiterhin erhöhtem Hirndruck wurde am 03.06.1988 eine Gaeltec-Hirndrucksonde zur kontinuierlichen Hirndruckmessung gelegt. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten drastisch. Am 05.06.1988 verstarb der Patient an einem Multiorganversagen. Der Patient nahm vom 03.05.-06.05.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 10-13 entspricht. Außer dem Wert für 2,3-dinor-TxB₂ sind alle Eikosanoidwerte nur mäßig erhöht und zeigen einen relativ gleichmäßigen Verlauf. Zwischen den Anfangs- und Endwerten sind keine deutlichen Unterschiede zu erkennen. 2,3-dinor-TxB₂ ist zu Beginn mit 158 ng/h/1,73 m² deutlich erhöht und fällt am zweiten Studientag auf 47 ng/h/1,73 m² ab. In den letzten 24h kommt es dann noch einmal zu einem geringen Anstieg auf 78 ng/h/1,73 m².

5. 1. 7. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.4



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.28: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.4

Diagnosen:

- vordere Beckenringfraktur, Beckenschaufelfraktur links, Sprengung der Ileosacralfuge rechts, Acetabulumfraktur links,
- zweitgradig offene Olecranonfraktur rechts,
- Unterschenkeltrümmerfraktur rechts, Tibiakopffraktur rechts,
- SHT mit Comotio cerebri und Nasenbeintrümmerfraktur,
- Septisches Krankheitsbild ab 06.06.1988,
- Exitus letalis bei septischen Herzkreislaufversagen durch Pneumonie am 18.07.1988.

Operationen:

- Nasenbeinreposition, Fixateur externe rechter Unterschenkel, Zuggurtung rechtes Olecranon am 18.05.1988,
- Verplattung der Symphysenruptur und der Beckenschaufelfraktur am 20.05.1988.

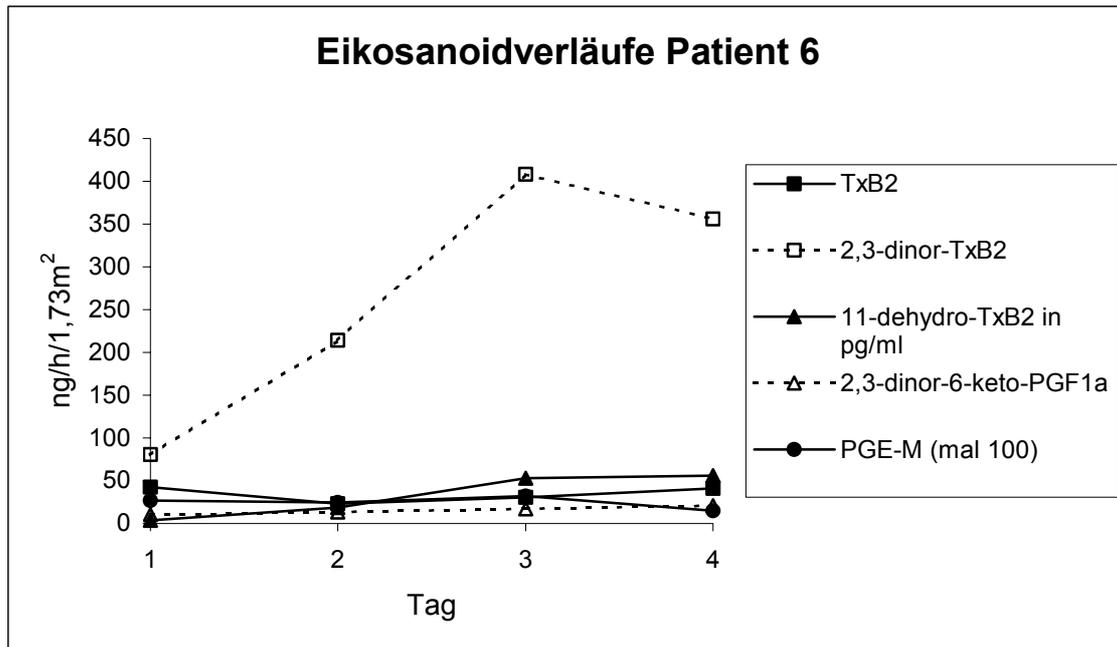
Studienteilnahme:

- 08.06.- 11.06.1988.

Der Patient Nr. 4 hat am 18.05.1988 im Rahmen eines Verkehrsunfalles ein Polytrauma erlitten. Nach Versorgung der Frakturen am 18.05. und 20.05.1988 wurde der Patient beatmet auf der Intensivstation weiterbehandelt. Am 22.05.1988 konnte der Patient extubiert werden. Ab dem 06.06.1988 entwickelte der Patient unter testgerechter Antibiose mit Gentamicin und Penicillin G ein zunehmend schweres septisches Krankheitsbild. Er musste reintubiert werden und wurde auf die septische Intensivstation verlegt. Unter Imipenem + Cilastin kam es im weiteren Verlauf zu einer raschen Entfieberung und Besserung der pulmonalen Situation, so dass der Patient am 29.06.1988 extubiert werden konnte. Am 18.07.1988 entwickelte der Patient erneut ein schweres septisches Krankheitsbild und verstarb am gleichen Tag infolge eines Herzkreislaufversagens. Der Patient nahm vom 08.06.-11.06.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 21-24 entspricht.

Man sieht, dass die Eikosanoidwerte außer PGE-M im Verlauf abfallen. Besonders deutlich ist dies wie auch bei Patient Nr.1 für 2,3-dinor-TxB₂ zu erkennen. Hier kommt es bei anfangs 287 ng/h/1,73 m² in den zweiten 24h zu einem Abfall auf 104 ng/h/1,73 m², der sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf 67 ng/h/1,73 m² fortsetzt. Der PGE-M-Wert ist zu Beginn mit 3200 ng/h/1,73 m² deutlich erhöht und steigt im weiteren Verlauf auf 3870 ng/h/1,73 m². TxB₂ im Urin fällt in den ersten drei Studientagen von 131 auf 55 ng/h/1,73 m² und steigt in den letzten 24h noch einmal leicht auf 74 ng/h/1,73 m² an.

5. 1. 7. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 6



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.28: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 6

Diagnosen:

- gastrointestinale Blutung mit hämorrhagischem Schock am 27.06.1988,
- arterielle Blutung aus dem Duodenum am 03.07.1988,
- Platzbauch am 14.07.1988,
- ARDS,
- septisches Krankheitsbild ab 14.07.1988 bei diffuser Peritonitis,
- Exitus letalis bei Multiorganversagen im septischen Schock am 27.07.1988.

Operationen:

- Magenteilresektion B II am 27.06.1988,
- Revision einer arteriellen Blutung aus dem Duodenum mit hämorrhagischem Schock am 03.07.1988,
- Tracheotomie am 07.07.1988,
- Platzbauchrevision am 14.07.1988.

Studienteilnahme:

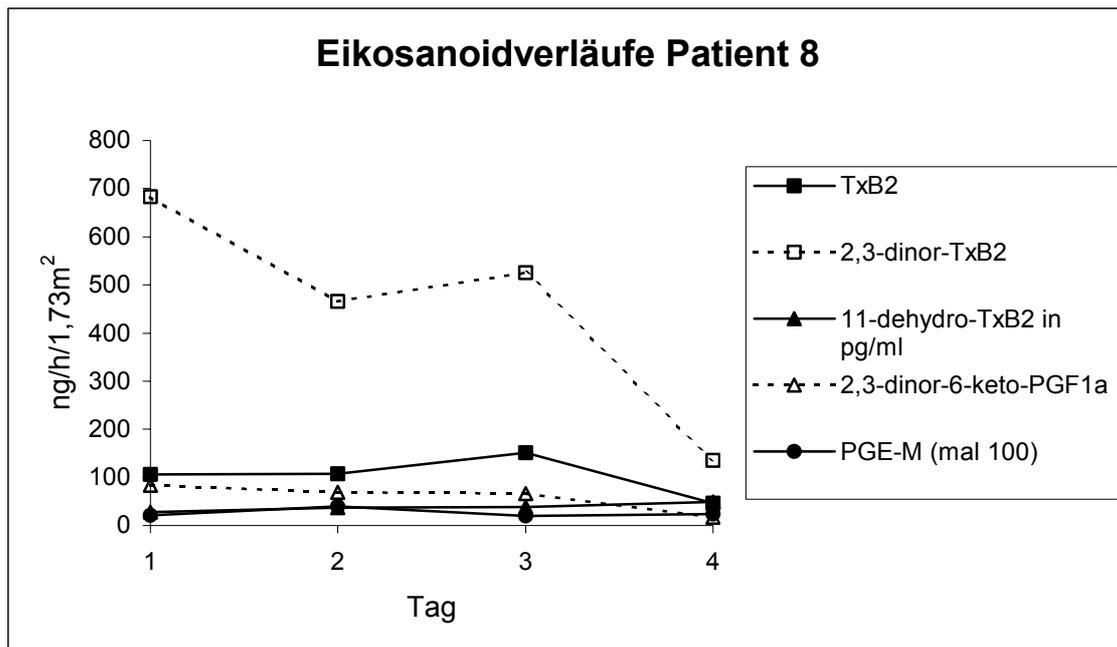
- 16.07.-19.07.1988.

Aufgrund einer schweren gastrointestinalen Blutung mit hämorrhagischem Schock wurde bei dem Patienten am 27.06.1988 eine B II-Magenteilresektion durchgeführt. Der postoperativ weiter beatmete Patient wurde anschließend auf der Intensivstation weiter beatmet. Am 03.07.1988 erfolgte eine erneute Laparotomie bei arterieller Blutung des Duodenums mit hämorrhagischem Schock. Bei beginnendem Coma vigile blieb der Patient intubiert und wurde am 07.07.1988 tracheotomiert. Ab dem 14.07.1988 entwickelte der Patient ein zunehmendes schweres septisches Krankheitsbild bei diffuser eitriger Peritonitis. Trotz Relaparotomie mit Platzbauchrevision und testgerechter Antibiose mit Flucloxacillin und Certomycin wurde der Patient zunehmend kreislaufinstabil. Am 27.07.1988 verstarb der Patient im Rahmen eines Herzkreislaufversagens bei Multiorganversagen im septischen Schock. Der Patient nahm vom 16.07.-19.07.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 20-23 entspricht.

Wie bei den beiden vorangegangenen Patienten der Kontrollgruppe, fällt auch hier der Verlauf der 2,3-dinor-TxB₂ -Werte sofort ins Auge. Hier kommt es allerdings zu einem Anstieg von 80 auf 408 ng/h/1,73 m² in den ersten drei Studientagen. In den letzten 24h sinkt der Wert dann etwas ab auf 356 ng/h/1,73 m².

Einen ebenfalls ansteigenden Verlauf erkennt man für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma, welches ausgehend von 3,7 pg/ml bis zum Ende kontinuierlich auf 58 pg/ml ansteigt. Der PGE-M-Wert ist mit Werten zwischen 1500 und 3200 ng/h/1,73 m² ebenfalls deutlich erhöht und hat mit 1525 ng/h/1,73 m² am Ende des Beobachtungszeitraumes seinen niedrigsten Wert. Die übrigen Eikosanoide sind nur mäßig erhöht und zeigen einen gleichmäßigen Verlauf.

5. 1. 7. 4 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 8



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.29: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 8

Diagnosen:

- Coecumperforation nach Koloskopie bei Colitis,
- septisches Krankheitsbild ab 07.08.1988 bei 4-Quadranten-Peritonitis.

Operationen:

- Laparotomie, ileocecale Resektion mit End-zu-End-Anastomose am 07.08.1988,
- Lavage am 08.08.1988,
- Lavage und Bauchdeckenverschluß am 10.08.1988.

Studienteilnahme:

- 09.08.- 12.08.1988.

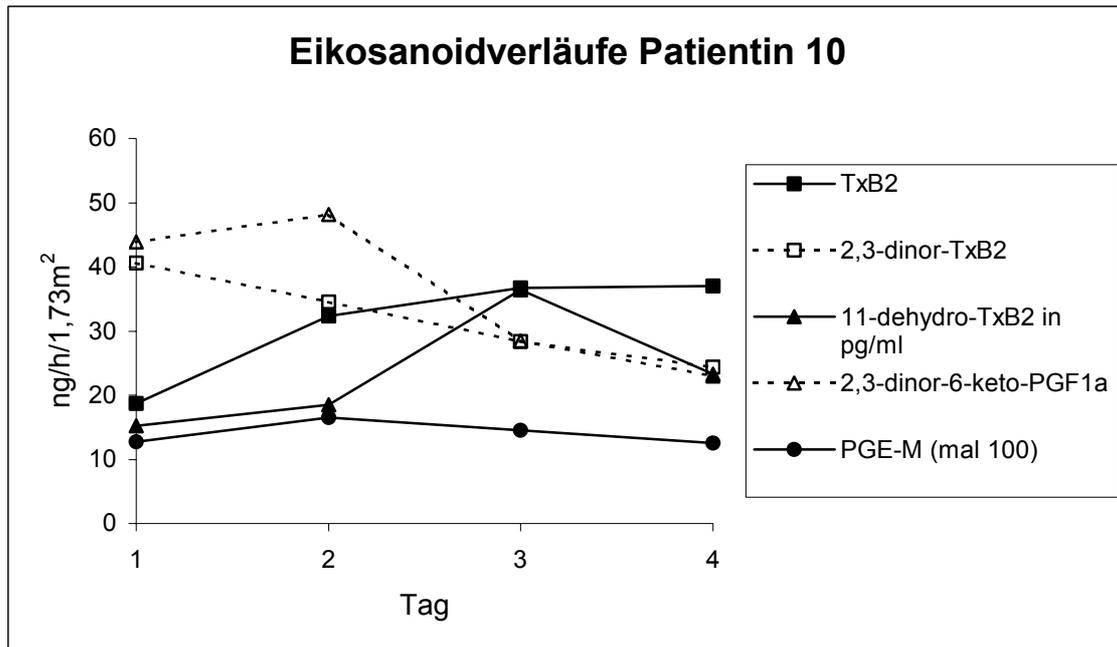
Bei dem Patienten Nr. 8 kam es im Rahmen einer Koloskopie zu einer Coecumperforation mit nachfolgender 4-Quadranten-Peritonitis. Nach primärer ileocecaler Resektion und Anastomose folgte eine zweimalige Lavage. Aufgrund der Darmperforation mit nachfolgender Peritonitis entwickelte der Patient ab dem 07.08.1988 ein septisches Krankheitsbild und wurde postoperativ auf der septischen

Intensivstation behandelt. Unter testgerechter Antibiose mit Metronidazol, Flucloxacillin und Mezlocillin kam es rasch zur Entfieberung und Besserung der Gesamtsituation des Patienten, so dass er am 11.08.1988 extubiert werden konnte. Am 16.08.1988 konnte der Patient in gutem Allgemeinzustand auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt werden. Der Patient nahm vom 09.08.-12.08.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 4-7 entspricht.

Wiederum fällt sofort der Verlauf von 2,3-dinor-TxB₂ sofort auf. Die Werte sind mit 683 ng/h/1,73 m² zu Beginn massivst erhöht und fallen im weiteren Verlauf auf 136 ng/h/1,73 m² ab, wobei der deutlichste Abfall am letzten Studientag zu sehen ist.

Auch für TxB₂ und dinor-6-keto-PGF_{1α} sind die Werte in den ersten drei Studientagen erhöht und zeigen in den letzten 24h einen deutlichen Abfall. Der Wert für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma zeigt einen kontinuierlichen Anstieg von anfangs 28 auf 49 pg/ml am Ende. PGE-M steigt am zweiten Studientag auf 4040 ng/h/1,73 m² an und liegt sonst immer zwischen 2000 und 2500 ng/h/1,73 m². Insgesamt kann man sagen, dass die Eikosanoide außer 11-dehydro-TxB₂ im Verlauf eher eine abfallende Tendenz zeigen.

5. 1. 7. 5 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr.10



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.30: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr.10

Diagnosen:

- Orbitabodenfraktur links,
- Offene Unterkieferfraktur links,
- Rippenserienfraktur 9-11 links,
- drittgradig offene Ellenbogenluxationsfraktur links,
- Zwerchfellruptur links,
- LWK-5-Querfortsatzfraktur links,
- Vordere Beckenringfraktur links und Beckenschaufelfraktur rechts,
- Retroperitonealhämatom,
- III-gradig offene distale Femurtrümmerfraktur rechts,
- Femurquerfraktur links,
- Pilonotibialfraktur links,
- Calcaneustrümmerfraktur rechts,
- Durchgangssyndrom,

- septisches Krankheitsbild ab dem 25.11.1988.

Operationen:

- Laparotomie, Revision der Zwerchfellruptur, Thoraxdrainage links, Schienung der Kieferfraktur, Osteosynthese der Ellenbogenfraktur, Extension linker Oberschenkel am 17.11.1988,
- Verriegelungsnagel linker Oberschenkel, Rekonstruktionsplatte rechte Beckenschaufel, Fixateur externe linke Pilotibialfraktur am 22.11.1988,
- Orbitabodenreposition am 02.12.1988,
- Entfernung Fixateur externe und Plattenosteosynthese der Pilotibialfraktur links am 05.12.1988,
- Unterkieferschienenentfernung, Schraubenosteosynthese der lateralen Schenkelhalsfraktur links, Verplattung und Meshgraft linker Ellenbogen am 19.12.1988.

Studienteilnahme:

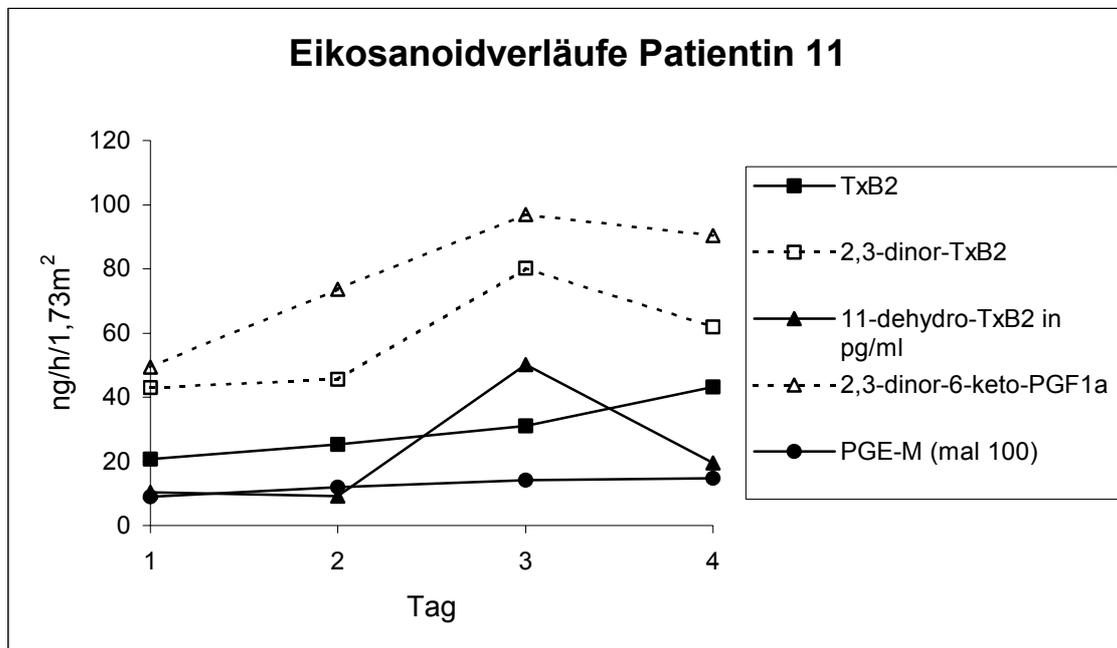
- 29.11.- 02.12.1988.

Die Patientin Nr. 10 hat am 17.11.1988 im Rahmen eines Verkehrsunfalles ein schweres Polytrauma erlitten. Nach primärer Versorgung der Verletzungen blieb die Patientin bis zur zweiten Operation am 22.11.1988 intubiert und beatmet. Am 23.11. 1988 konnte die Patientin extubiert werden. Trotz Antibiose mit Mezlocillin und Flucloxacillin entwickelte die Patientin ab dem 25.11.1988 zunehmend ein septisches Krankheitsbild und wurde auf die septische Intensivstation verlegt. Bei fehlendem Erregernachweis wurde blind mit Cefix und Certomycin antibiotisch therapiert, worunter es zu einem Rückgang der septischen Temperaturen kam. Ab dem 08.12.1988 wurde bei Nachweis von *Candida albicans* im Bronchialsekret mit Miconazol therapiert. Am 13.12.1988 wurde die Patientin auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt. Die Patientin nahm vom 29.11.-02.12.1988 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 13-16 entspricht.

Der Wert für 2,3-dinor-TxB₂ ist nicht so extrem erhöht wie bei den vorhergehenden Patienten der Kontrollgruppe und zeigt einen leichten kontinuierlichen Abfall von anfangs 41 auf 24 ng/h/1,73 m². 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} fällt ebenfalls im Verlauf von 44 auf 23 ng/h/1,73 m² ab. TxB₂ zeigt einen relativ gleichmäßigen Anstieg von 19 auf 37 ng/h/1,73 m². Der Wert für 11-dehydro- TxB₂ im Plasma ist mit 15,2 pg/ml von Beginn an erhöht und erreicht am dritten Studientag mit 36,4 pg/ml seinen höchsten Wert, um dann wieder auf 23,3 pg/ml abzufallen. PGE-M liegt konstant bei Werten zwischen 1250 und 1650 ng/h/1,73 m². Insgesamt fallen die Eikosanoidwerte im

Verlauf nur gering ab, bei im Vergleich zu den anderen Patienten eher niedrigen Werten.

5. 1. 7. 6 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 11



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.31: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 11

Diagnosen:

- schweres SHT mit Hirnödem und konsekutivem Coma vigile,
- Nasenbeinfraktur,
- vordere Beckenringfraktur,
- Lungenkontusion rechts,
- Clavikulafraktur rechts,
- Multiple Schürfwunden und Prellungen,
- septisches Krankheitsbild ab dem 29.12.1988.

Operationen:

- Gaeltec-Hirndrucksonde, Wundversorgung und Nasenbeinreposition am 19.12.1988,
- Tracheotomie am 02.01.1989,
- subdurale Drainage zur Hygromentlastung am 18.12.1989.

Studienteilnahme:

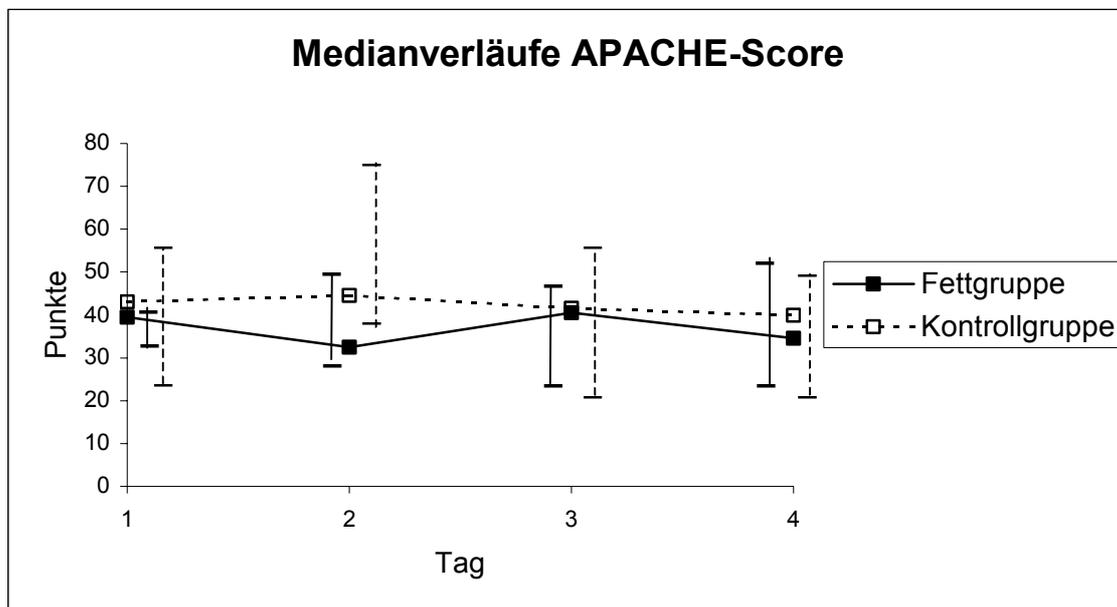
- 31.12. - 03.01.1989

Die Patientin Nr. 11 hat am 19.12.1988 im Rahmen eines Verkehrsunfalles ein Polytrauma erlitten. Aufgrund des Hirnödemes wurde eine Hirndrucksonde gelegt. Am 29.12.1988 wurde die Patientin wegen eines zunehmenden septischen Krankheitsbildes auf die septische Intensivstation verlegt. Aufgrund der komatösen Situation wurde die Patientin am 02.01.1989 tracheotomiert. Bei fehlendem Erregernachweis wurde blind mit Amoxicillin + Clavulansäure und Certomycin antibiotisch behandelt. Hierunter kam es zu einem Rückgang der Leukozytenzahlen und der Temperaturen auf subfebrile Werte, so dass die spontan über das Tracheostoma atmende Patientin im Coma vigilie am 08.01.1989 auf die Frischoperiertenstation verlegt werden konnte. Die Patientin nahm vom 31.12.1988-03.01.1989 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 13-16 entspricht.

Insgesamt liegen die Eikosanoidwerte am Ende des Beobachtungszeitraumes über den Werten zu Beginn. Einen deutlichen Anstieg kann man für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} und 2,3-dinor-TxB₂ erkennen. TxB₂ im Urin zeigt ebenfalls einen leichten Anstieg von 21 ng/h/1,73 m² zu Beginn auf 43 ng/h/1,73 m² am Ende. 11-dehydro-TxB₂ im Plasma hat am dritten Studientag einen Wert von 50 pg/ml, liegt aber sonst mit den Werten um 10 pg/ml. PGE-M zeigt einen relativ konstanten Verlauf mit Werten zwischen 900 und 1500 ng/h/1,73 m².

5. 1. 8 APACHE-Score

5. 1. 8. 1 Medianverläufe des APACHE-Score



Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

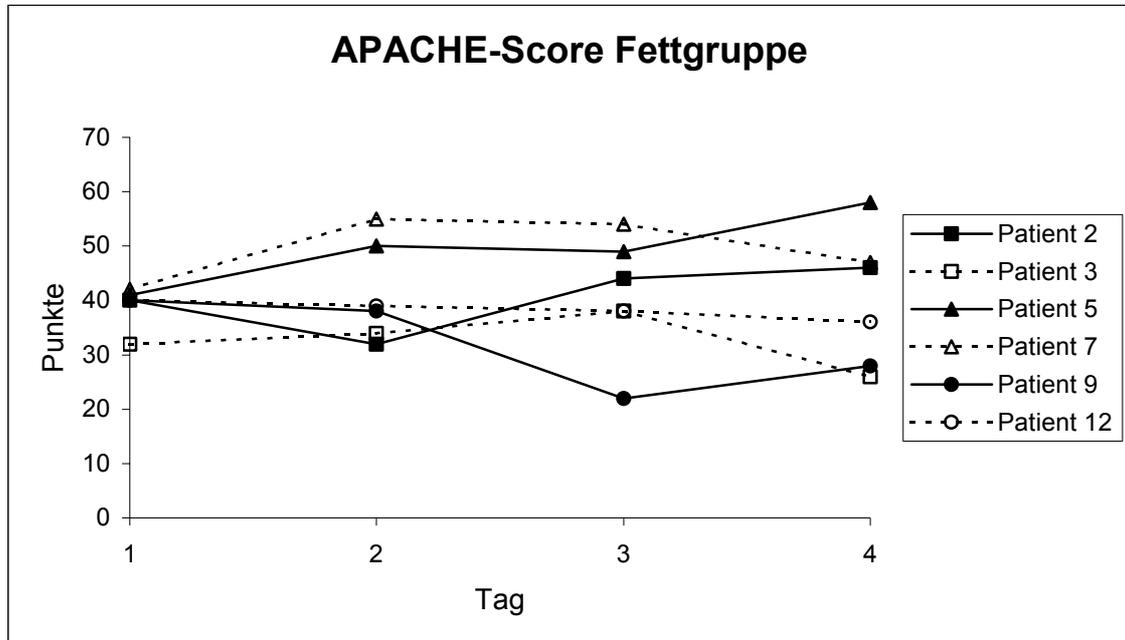
Abb.32: Medianverläufe des APACHE-Score (Spannweite Fettgruppe durchgezogenes Barthaar, Spannweite Kontrollgruppe gestricheltes Barthaar)

Es fällt auf, dass die Mediane in der Kontrollgruppe gegenüber der Fettgruppe erhöht sind. Besonders in den zweiten 24h ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen sehr deutlich. Am dritten Studientag besteht praktisch kein Unterschied zwischen den Gruppen. Gegenüber den Anfangswerten sind die Mediane in beiden Gruppen am Ende etwas niedriger. In der Fettgruppe fällt der Median in den zweiten 24h unter Fett deutlich ab, steigt dann aber am dritten Studientag ebenfalls unter Fett wieder auf einen Wert an, der leicht über dem Anfangswert liegt. In der Kontrollgruppe steigt der Median in den zweiten 24h leicht an und fällt dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich leicht ab.

Die Werte sind in der Kontrollgruppe breiter gestreut als in der Fettgruppe. Während in der Kontrollgruppe die Werte der Spannweite an allen Studientagen annähernd gleich groß sind, kann man in der Fettgruppe ein Ansteigen der Spannweite im Verlauf erkennen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Patienten der Kontrollgruppe etwas schwerer erkrankt waren als in der Fettgruppe, ausgedrückt durch die erhöhten APACHE-Score-Werte in der Kontrollgruppe.

5. 1. 8. 2 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe



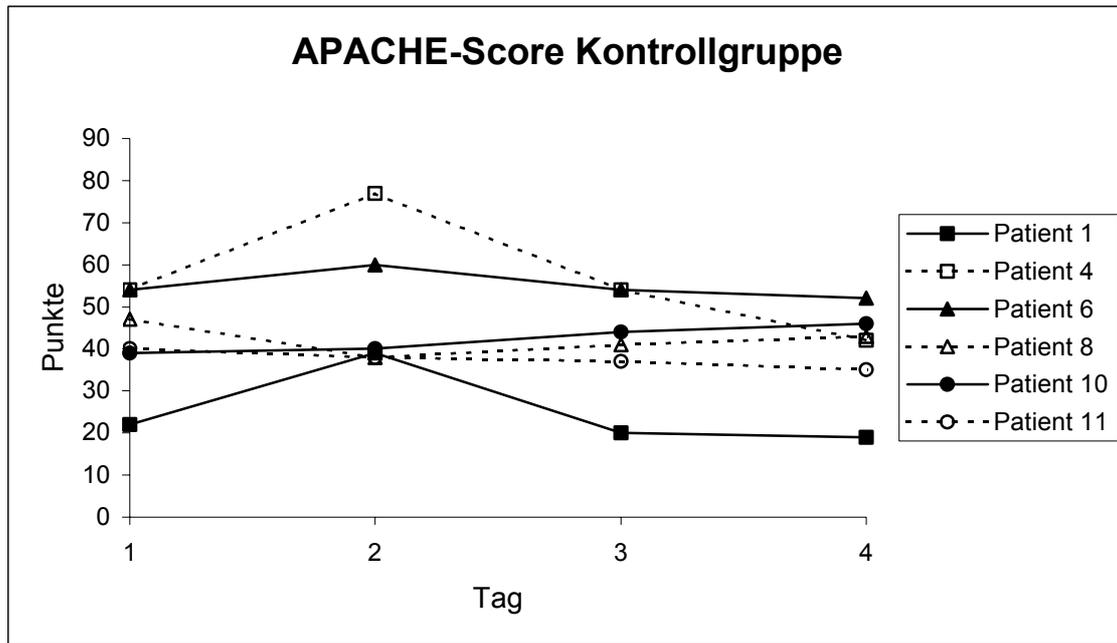
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.33: APACHE-Score-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Es fällt auf, dass die zu Beginn recht nahe beieinander liegenden Werte am Ende des Beobachtungszeitraumes deutlich weiter auseinander liegen. Einen Anstieg der Werte unter fetthaltigem Ernährungsregime zeigen die Patienten 3, 5 und 7, wobei allerdings Patient Nr. 5 am letzten fettfreien Studientag weiterhin ansteigt. Einen leichten kontinuierlichen Abfall der Werte über den gesamten Verlauf hinweg zeigt Patientin Nr. 12. Patient Nr. 9 fällt unter dem fetthaltigen Ernährungsregime deutlich mit den Werten ab und steigt am letzten Studientag bei fettfreier Ernährung wieder leicht an. Patient Nr. 2 fällt am zweiten Studientag mit den Werten ab und steigt dann in den letzten 48h kontinuierlich an auf Werte die über dem Wert zu Beginn liegen. Ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Werten und dem Ernährungsregime lässt sich nicht sicher feststellen.

5. 1. 8. 3 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

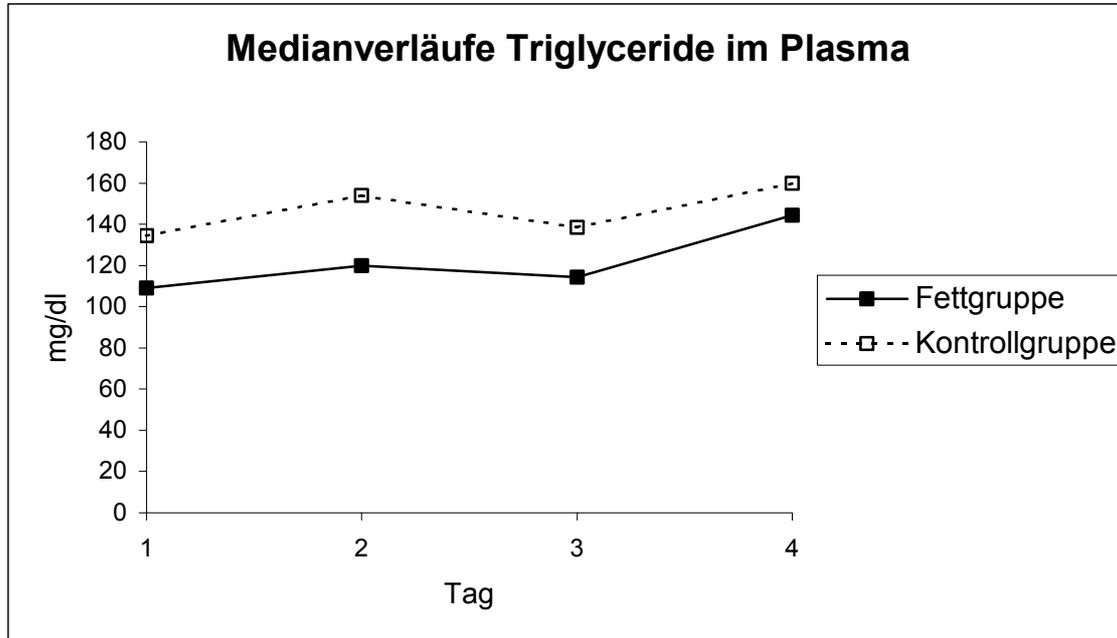
Abb.34: APACHE-Score-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Die Werte sind zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes annähernd gleich breit gestreut und in etwa gleich groß. Die Patienten 1, 4 und 6 steigen mit ihren Werten in den zweiten 24h an, um dann in den letzten 48h wieder abzufallen. Patient Nr. 8 hingegen fällt in den zweiten 24h deutlich ab, um dann in den folgenden 48h wieder leicht anzusteigen. Patientin Nr.10 zeigt einen kontinuierlichen leicht ansteigenden Verlauf und Patientin Nr. 11 einen dazu nahezu spiegelbildlichen leicht abfallenden Verlauf. Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Ernährungsregime und den gemessenen Werten finden.

5. 1. 9 Triglyceride im Plasma

Der Normbereich für Triglyceride im Plasma liegt bei 70 - 280 mg/dl

5. 1. 9. 1 Medianverläufe der Triglyceride im Plasma



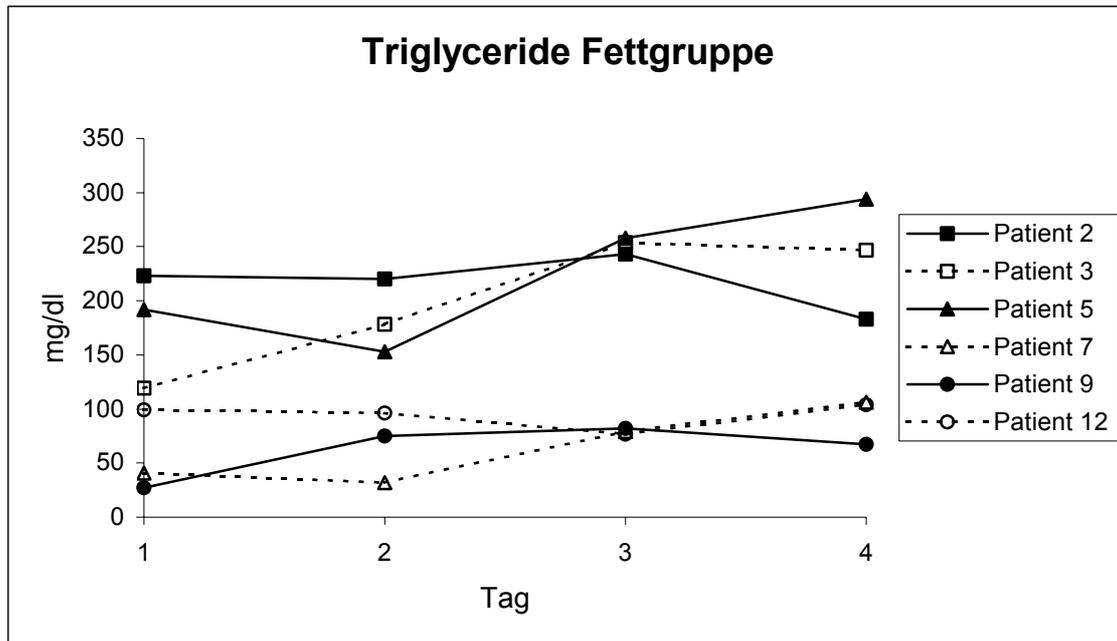
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.35: Medianverläufe der Triglyceride im Plasma

Die Werte liegen in beiden Gruppen im Normalbereich. Die Mediane sind in der Kontrollgruppe im gesamten Verlauf gegenüber der Fettgruppe leicht erhöht. Unter fetthaltigem Ernährungsregime nähert sich der Median der Fettgruppe etwas dem der Kontrollgruppe an. Am letzten Studientag zeigen beide Gruppen einen Anstieg der Werte. In beiden Gruppen sind die Endwerte gegenüber den Anfangswerten leicht erhöht. Insgesamt lässt sich kein deutlicher Unterschied besonders an den fetthaltigen Studientagen zwischen den beiden Gruppen erkennen. Ein Zusammenhang zwischen dem gewählten Ernährungsregime und den Triglyceridwerten ist nicht zu erkennen. Dies spricht für eine gute Elimination und Verstoffwechslung der verabreichten Fettemulsion.

5. 1. 9. 2 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe



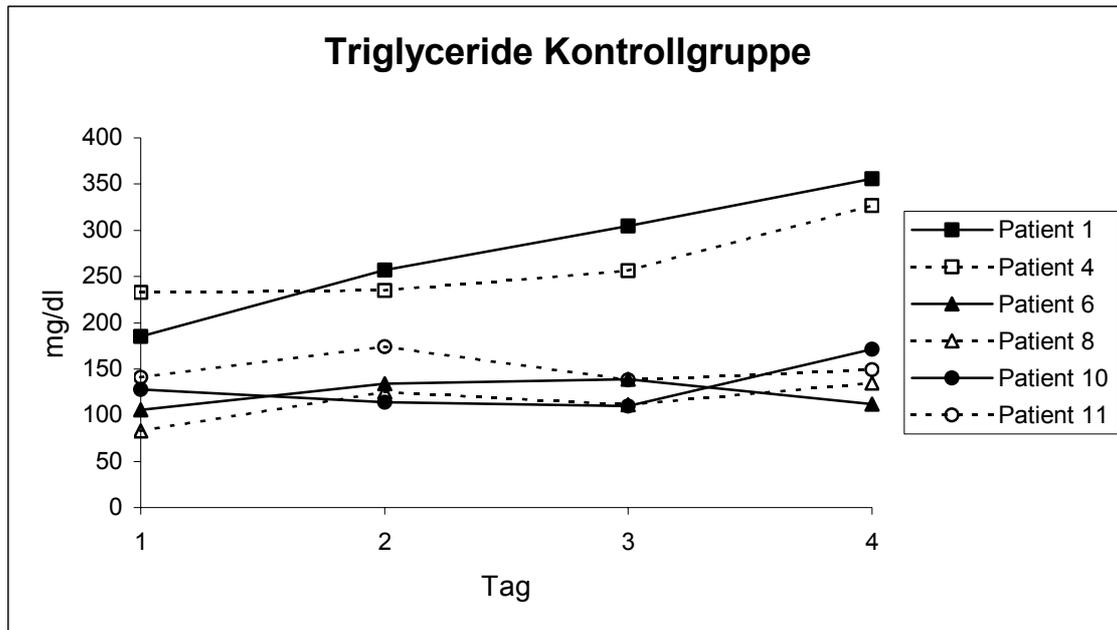
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.36: Triglycerid-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Auch in den Einzelwerten liegen die Patienten im Normbereich, mit Ausnahme von Patient Nr. 5, der am letzten Studientag mit 294 mg/dl leicht über der Norm liegt. Die Breite der Spannweite nimmt im Verlauf leicht zu. Bei Patient Nr. 3 mit den Diagnosen Schädelhirntrauma und Thoraxtrauma sieht man einen deutlichen Anstieg der Werte unter fetthaltigem Ernährungsregime. Die übrigen Patienten zeigen eher zickzackförmige bzw. gleichförmige Verläufe, die keinen direkten Einfluß des gewählten Ernährungsregime widerspiegeln.

5. 1. 9. 3 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

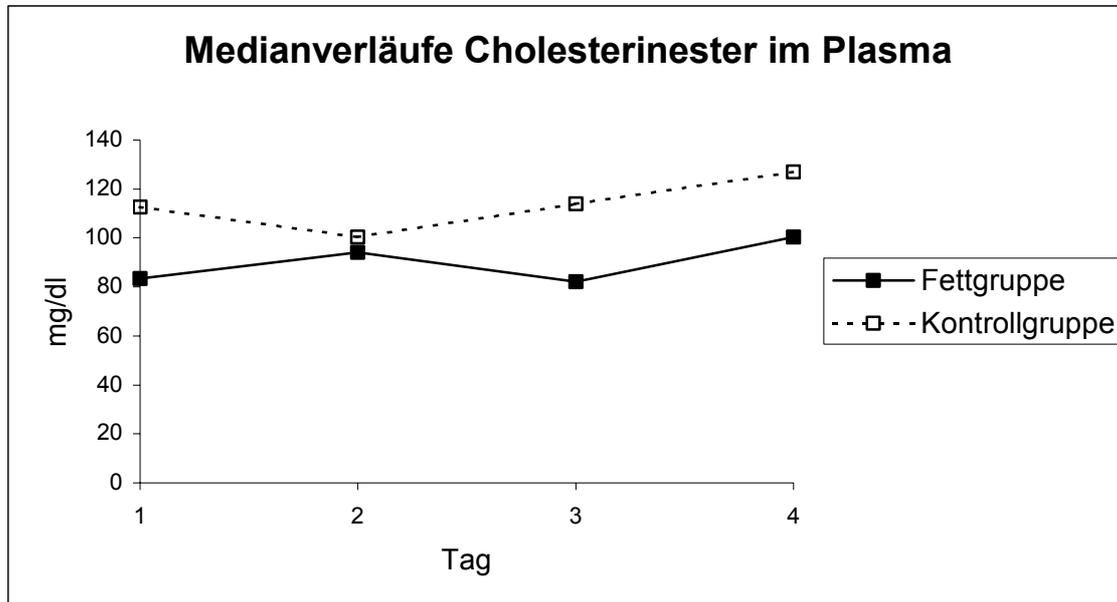
Abb.37: Triglycerid-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Die Werte liegen zu Beginn im Normbereich. Patient Nr.4 und Nr.1 zeigen im weiteren Studienverlauf unter fettfreiem Ernährungsregime einen deutlichen Anstieg ihrer Triglyceridwerte über die Norm. Die übrigen Patienten zeigen im Verlauf keine größeren Schwankungen ihrer Werte. Die Streubreite nimmt im Verlauf leicht zu.

5. 1. 10 Cholesterinester im Plasma:

Der Normbereich für Cholesterinester im Plasma liegt bei 200 -293 mg/dl.

5. 1. 10. 1 Medianverläufe der Cholesterinester im Plasma



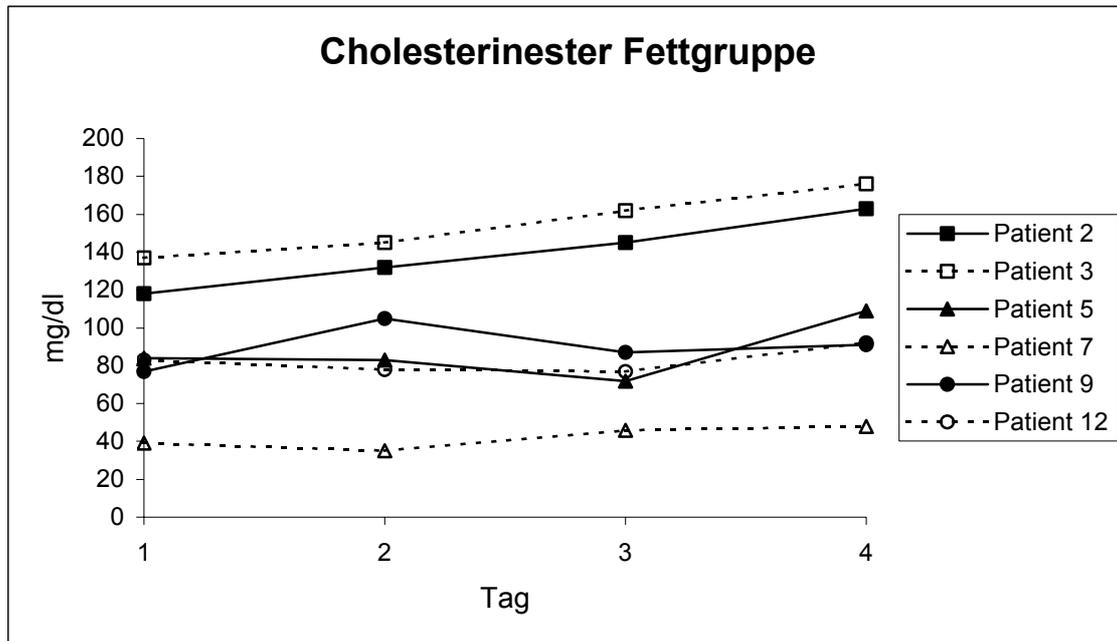
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.38: Medianverläufe der Cholesterinester im Plasma

Die Mediane bewegen sich in beiden Gruppen innerhalb der Norm. Die Werte der Kontrollgruppe sind gegenüber der Fettgruppe leicht erhöht. Die Endwerte sind in beiden Gruppen gegenüber den Anfangswerten nur unwesentlich höher. Es lässt sich besonders im Hinblick auf die Studientage mit unterschiedlichem Ernährungsregime kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen.

5. 1. 10. 2 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe



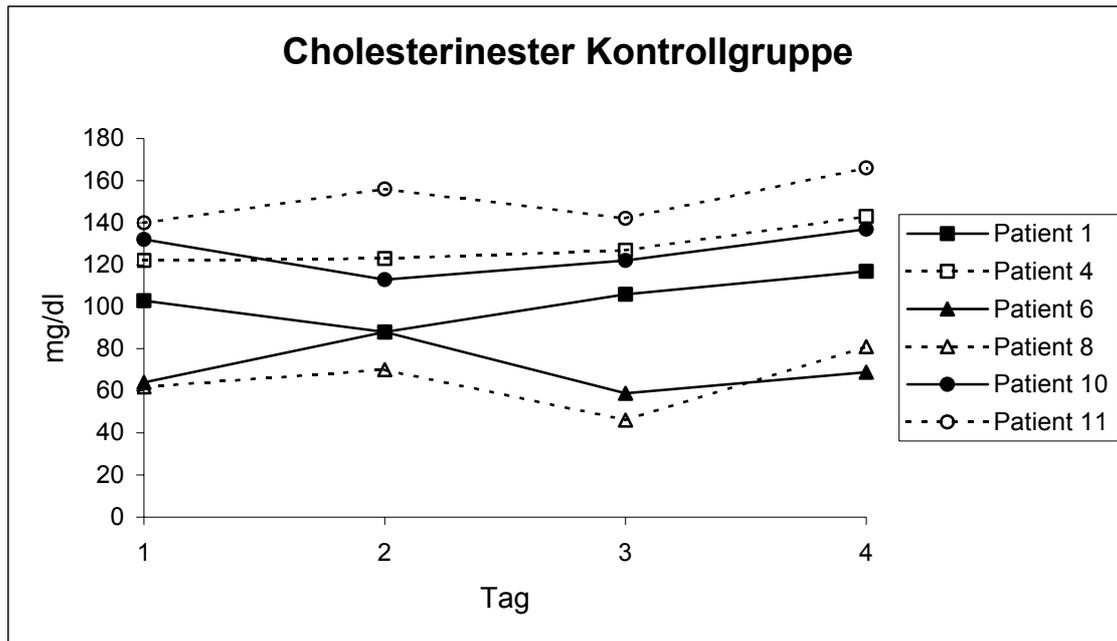
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.39: Cholesterinester-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Alle Werte liegen im Normbereich; die Spannweite nimmt im Studienverlauf leicht zu. Die Patienten 2 und 3 heben sich durch höhere Werte von den übrigen Patienten ab und zeigen einen Anstieg ihrer Werte unter fetthaltigem Ernährungsregime. Die übrigen Patienten zeigen einen relativ gleichmäßigen Verlauf.

5. 1. 10. 3 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

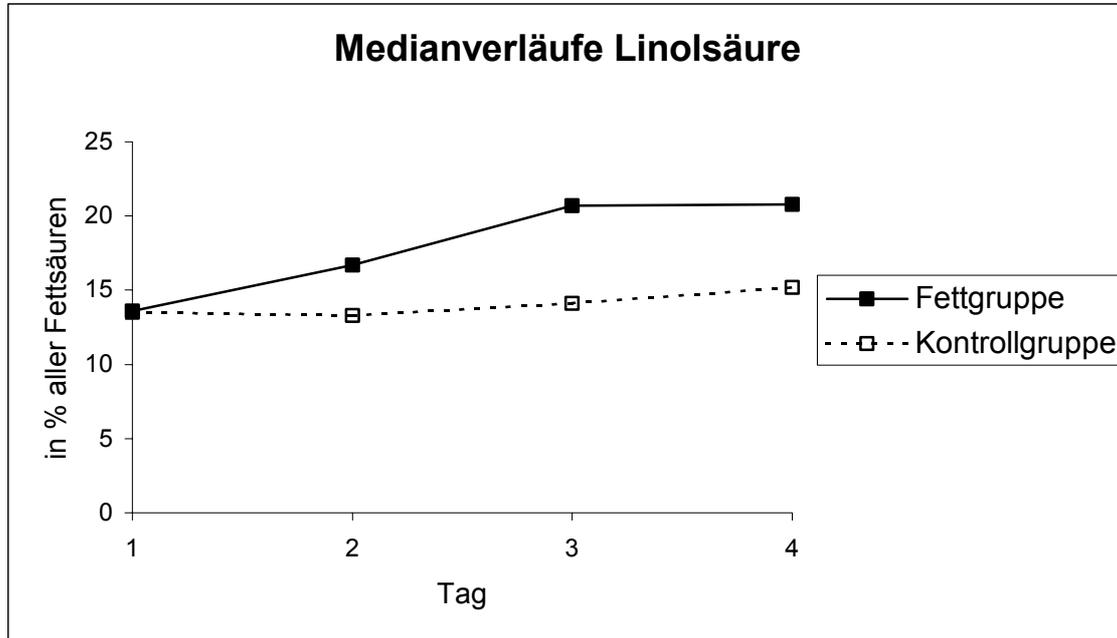
Abb.40: Cholesterinester-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Auch hier liegen alle Werte im Normbereich; die Breite der Spannweiten nimmt im Verlauf leicht zu. Die Endwerte sind gegenüber den Anfangswerten leicht erhöht. Die Patienten zeigen einen eher zickzackförmigen Verlauf, außer Patient Nr. 4, der einen leichten kontinuierlichen Anstieg seiner Werte aufweist.

5. 1. 11 Linolsäure in den Cholesterinestern des Serums:

Der Normbereich für Linolsäure liegt bei > 44 % am Gesamtanteil der Fettsäuren.

5. 1. 11. 1 Medianverläufe der Linolsäure



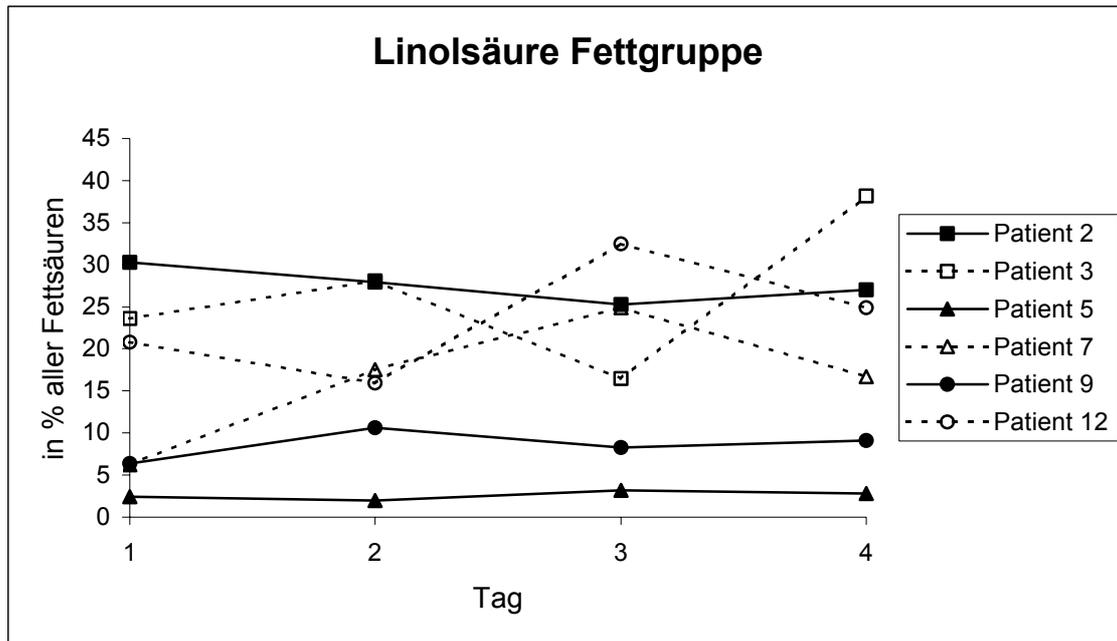
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.41: Medianverläufe der Linolsäure

Die Mediane liegen in beiden Gruppen deutlich unter der Norm. Es fällt auf, dass die Werte in der Fettgruppe unter fetthaltigem Ernährungsregime ansteigen, während in der Kontrollgruppe die Werte sich im Verlauf nicht wesentlich verändern. Am letzten wieder fettfreien Studientag ändern sich die Werte in der Fettgruppe dann ebenfalls nicht mehr.

5. 1. 11. 2 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe



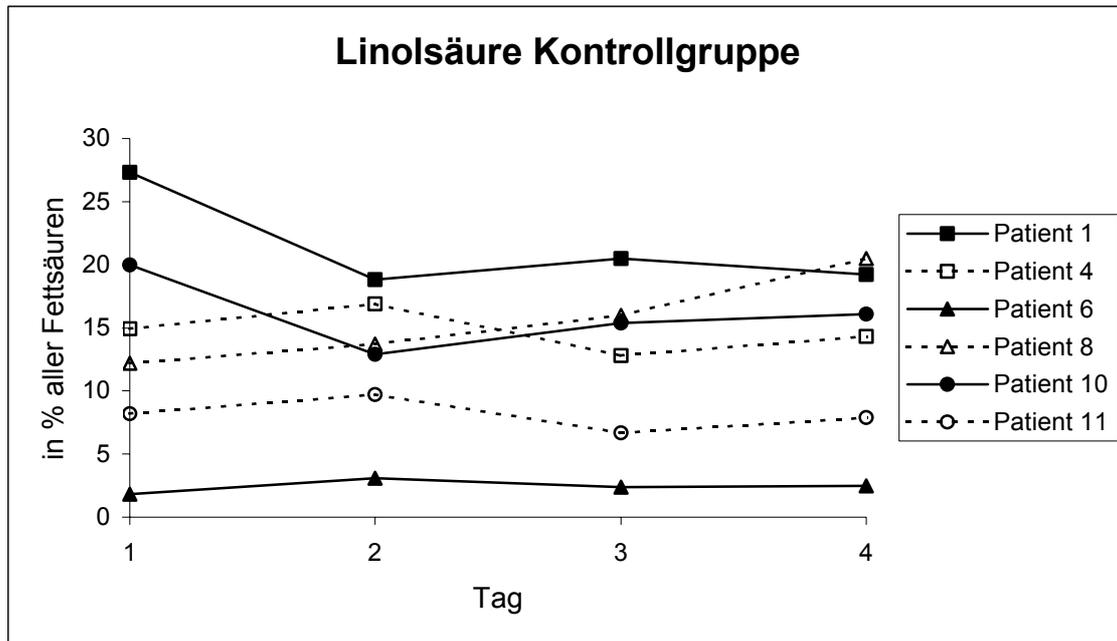
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.42: Linolsäure-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Bei allen Patienten sind die Werte erniedrigt und unterhalb der Norm. Die Spannweite der Werte nimmt im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zu. Einen deutlichen Anstieg der Werte unter Fettgabe zeigt Patient Nr. 7, bei dem als Grunderkrankung ein Pankreaskopfkarcinom vorlag. Alle anderen Patienten zeigen zickzackförmige bzw. gleichmäßige Verläufe, bei denen kein Zusammenhang zur Wahl des Ernährungsregime zu erkennen ist. Extrem niedrige Werte, die weniger als 5 % betragen weist der Patient Nr. 5 mit der Diagnose eines Polytraumas auf.

5. 1. 11. 3 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.43: Linolsäure-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Auch in dieser Gruppe sind alle Werte unter der Norm. Die Spannweite nimmt im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ab. Einen leichten Anstieg der Werte im Verlauf erkennt man bei Patient Nr. 8, bei dem als Grunderkrankung eine Coecumperforation vorlag. Einen starken Abfall der Werte in den zweiten 24h sieht man bei Patient Nr. 1, bei dem die Diagnose Subarachnoidalblutung vorlag. Die übrigen Patienten zeigen relativ gleichförmige Verläufe. Extrem niedrige Werte finden sich bei dem Patienten Nr. 6, bei dem als Grunderkrankung eine gastrointestinale Blutung vorlag.

5. 1. 12 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien

Am ersten Studientag wurde bei allen Patienten eine Fettgewebsbiopsie entnommen zur Bestimmung des prozentualen Anteils an Linolsäure im Fettgewebe. Es zeigt sich in der Fettgruppe ein gegenüber der Kontrollgruppe höherer Linolsäuregehalt im Fettgewebe zu Studienbeginn.

5. 1. 12. 1 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien der Fettgruppe

Patient 2	Patient 3	Patient 5	Patient 7	Patient 9	Patient 12
10,0	10,9	11,2	8,1	10,9	9,6

Tabelle 6: Linolsäure in % des Gesamtfettsäuregehaltes im Fettgewebe

5. 1. 12. 2 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien der Kontrollgruppe

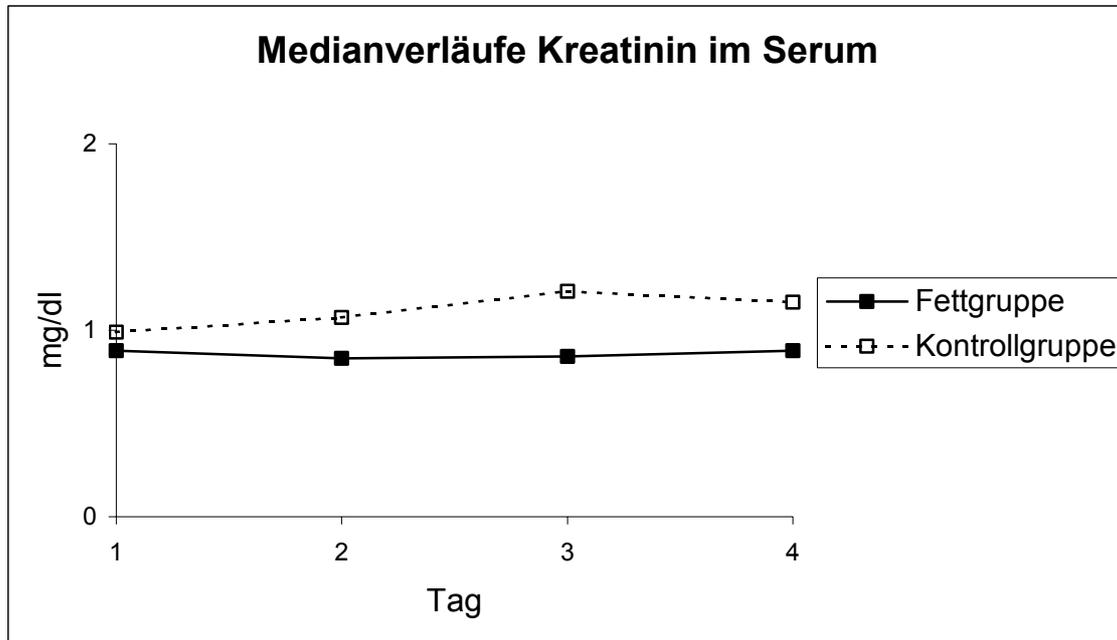
Patient 1	Patient 4	Patient 6	Patient 8	Patient 10	Patient 11
7,0	5,3	1,7	6,2	11,9	8,4

Tabelle 7: Linolsäure in % des Gesamtfettsäuregehaltes im Fettgewebe

5. 1. 13 Kreatinin im Serum

Der Normbereich für Kreatinin im Serum liegt bei 0,7-1,5 mg/dl

5. 1. 13. 1 Medianverläufe der Kreatininwerte



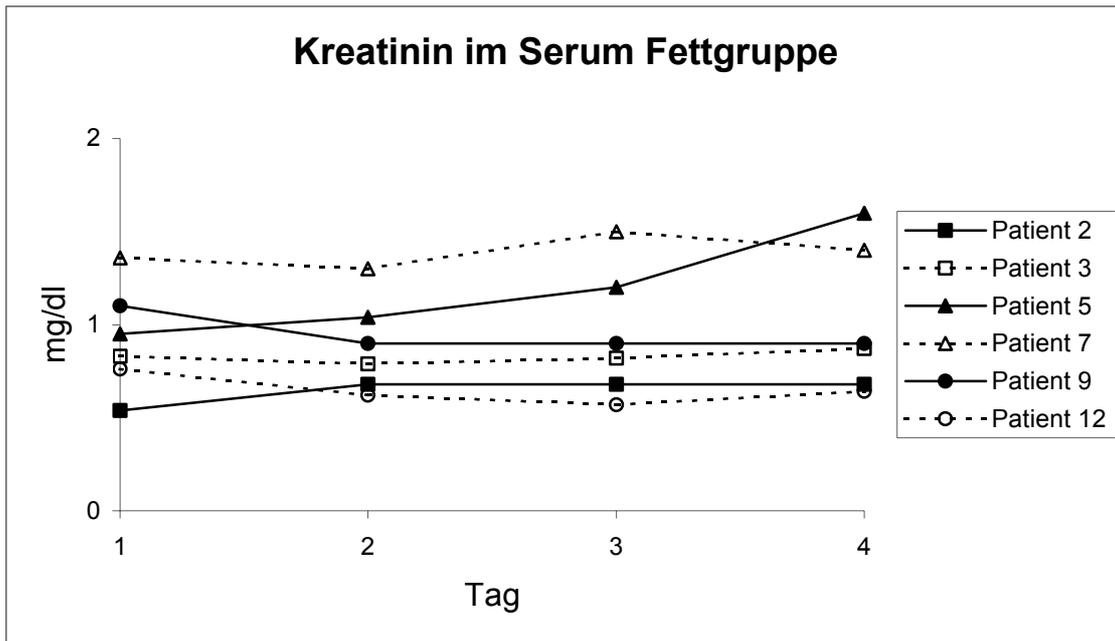
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.44: Medianverläufe Kreatinin im Serum

Zwischen beiden Gruppen zeigt sich kein wesentlicher Unterschied was den Verlauf der Mediane anbelangt. Die Mediane liegen in beiden Gruppen um 1 mg/dl und zeigen im Studienverlauf keine größeren Schwankungen.

5. 1. 13. 2 Kreatinin-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe



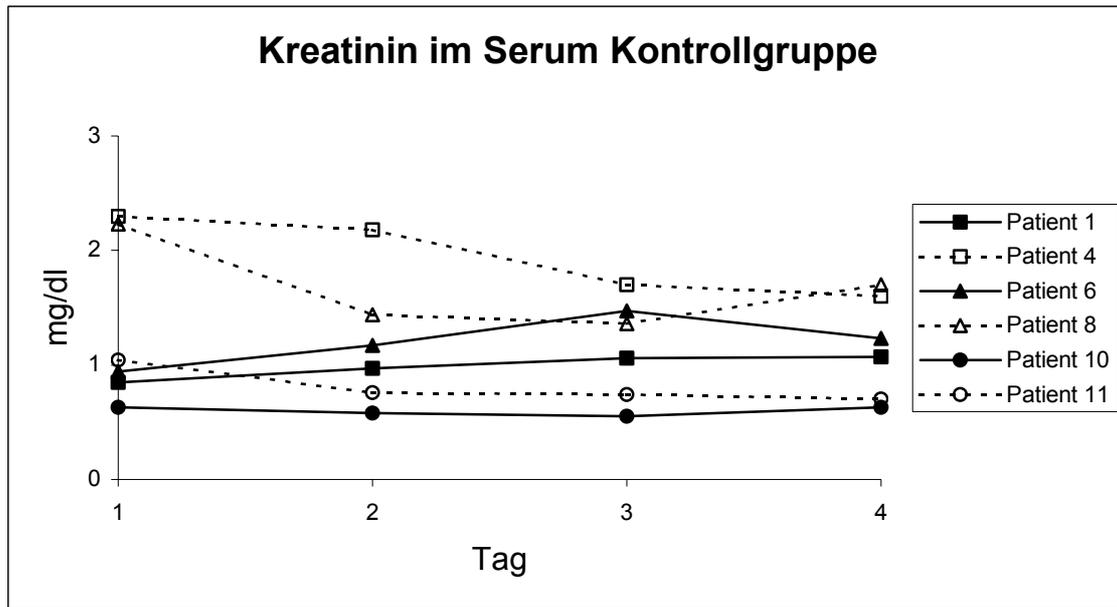
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.45: Kreatinin-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe

Die Kreatininwerte der Patienten der Fettgruppe bewegen sich zwischen 0,5 und 1,5 mg/dl. Kein Patient zeigt im Studienzeitraum einen Anstieg der Kreatininwerte über die Norm.

5. 1. 13. 3 Kreatinin-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

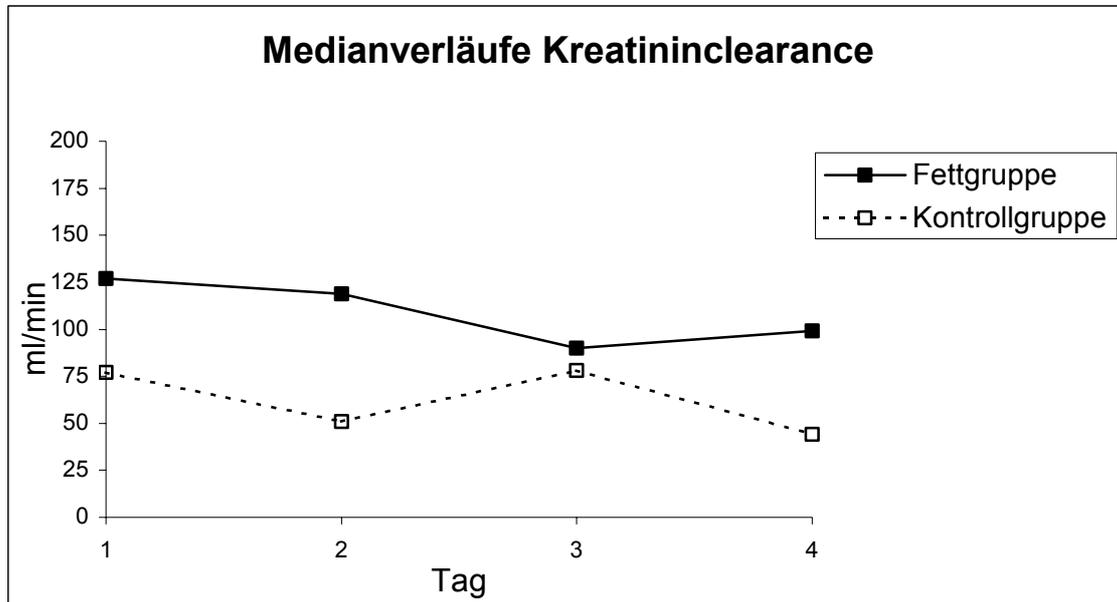
Abb.46: Kreatinin-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe

Im Vergleich zur Fettgruppe zeigen die Kreatininwerte in der Kontrollgruppe eine breitere Spannweite. Zu Studienbeginn sind die Werte bei den Patienten 4 und 8 über die Norm erhöht und fallen im weiteren Studienverlauf in den oberen Normbereich ab.

5. 1. 14 Kreatininclearance

Der Normbereich für die Kreatininclearance liegt bei 97-160 ml/min.

5. 1. 14. 1 Medianverläufe der Kreatininclearance



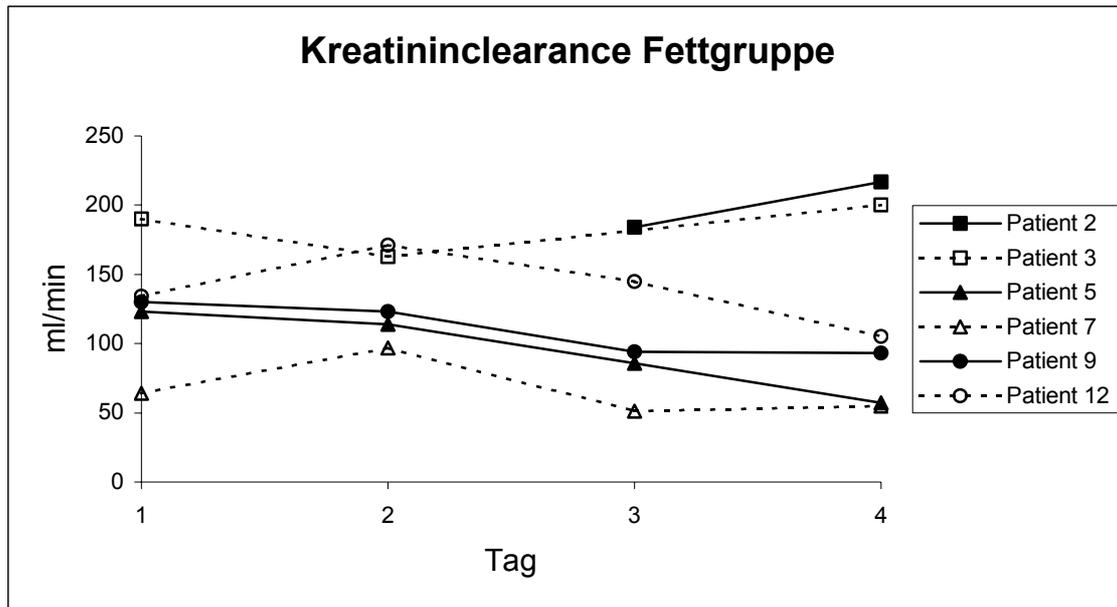
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.47: Medianverläufe der Kreatininclearance

Die Medianverläufe der Kreatininclearance zeigen in der Kontrollgruppe niedrigere Werte als in der Fettgruppe und sind unter dem Normwert. In der Fettgruppe kommt es zu einem Abfall der Werte unter Fettgabe. Am 3. Studientag sind die Werte in beiden Gruppen annähernd gleich groß.

5. 1. 14. 2 Kreatininclearance alle Patienten der Fettgruppe



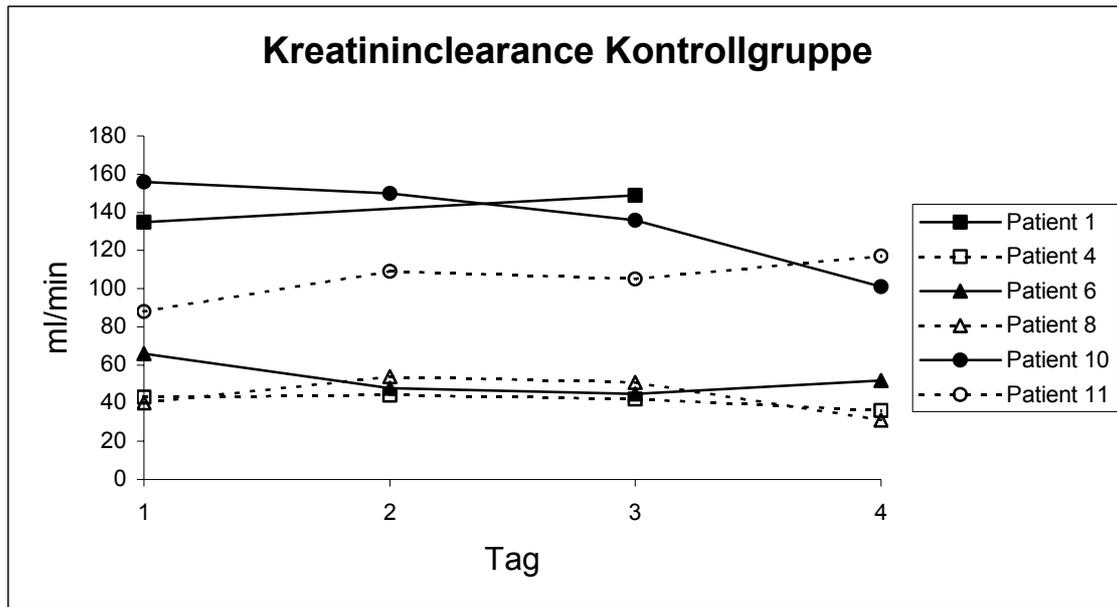
Tag	1	2	3	4
Fettgruppe	KH + AS	KH + AS + F		KH + AS

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.48: Kreatininclearance aller Patienten der Fettgruppe (für Patient Nr.2 existieren nur Werte für Studientag 3 und 4)

Die Werte zeigen eine breite Spannweite und bewegen sich zwischen 220 und 50 ml/min. Deutlich erniedrigte Werte unter der Norm zeigt Patient Nr.7 dessen Kreatininwerte sich im oberen Normbereich bewegen und bei dem im weiteren Verlauf aufgrund erhöhter Nierenwerte eine forcierte Diurese erforderlich wurde.

5. 1. 14. 3 Kreatininclearance alle Patienten der Kontrollgruppe



Tag	1	2	3	4
Kontrollgruppe	KH + AS			

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.49: Kreatininclearance aller Patienten der Kontrollgruppe (für Patient Nr.1 existieren nur für Tag 1 und 3 Werte, der Wert für Tag 2 wurde interpoliert)

Die Werte zeigen eine breite Spannweite zwischen 40 und 160 ml/min. Die Patienten Nr.4, 6 und 8 zeigen Werte deutlich unter dem Normbereich.

5. 1. 15 Urinmengen

5. 1. 15. 1 Urinmengen aller Patienten der Fettgruppe

	Patient 2	Patient 3	Patient 5	Patient 7	Patient 9	Patient 12
Tag 1	2540	2700	3340	3640	3100	7350
Tag 2	2360	2300	3590	7120	6300	6820
Tag 3	2160	2120	4690	4120	4660	5920
Tag 4	2100	2420	3200	3490	2650	5550

Tabelle 8: Urinmengen aller Patienten der Fettgruppe

5. 1. 15. 2 Urinmengen aller Patienten der Kontrollgruppe

	Patient 1	Patient 4	Patient 6	Patient 8	Patient 10	Patient 11
Tag 1	3400	4000	4400	4460	3800	4530
Tag 2	3240	6100	3200	3180	4200	3950
Tag 3	3600	6500	2950	5400	3400	6210
Tag 4	3560	5600	3300	3890	1900	4400

Tabelle 9: Urinmengen aller Patienten der Kontrollgruppe

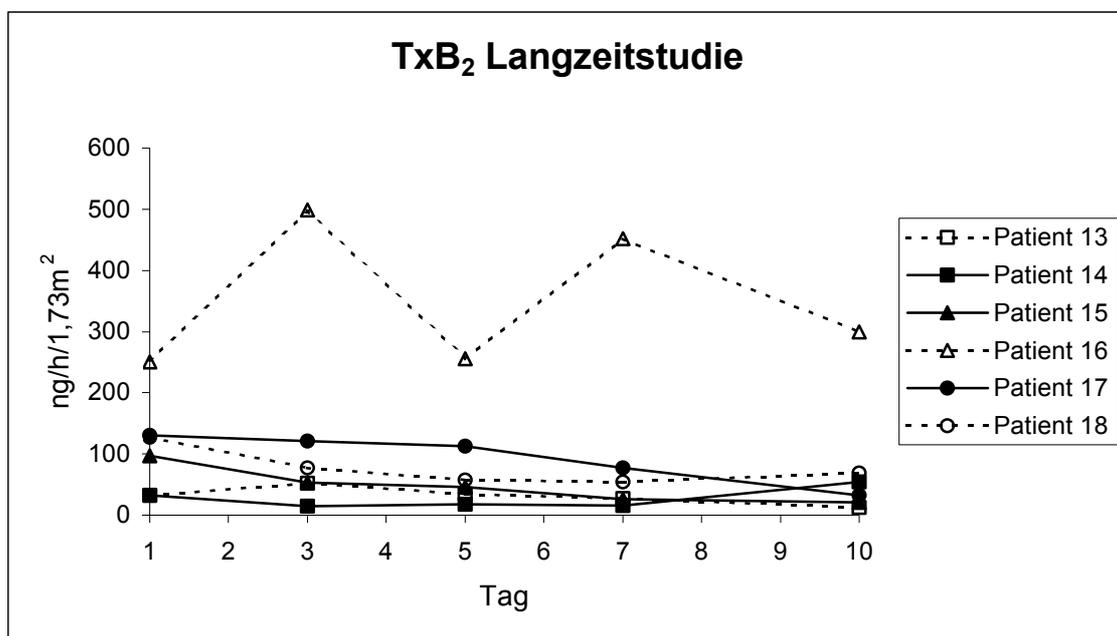
5. 2 Langzeitstudie

5. 2. 1 Meßwerte für TxB₂ im 24h-Urin

Der Normalbereich für TxB₂ im 24h-Urin liegt bei 2,1 – 10,2 ng/h/1,73 m²

5. 2. 1. 1 Verläufe für TxB₂ alle Patienten der Fettgruppe

Zu Beginn sind bei allen Patienten die Werte erhöht. Im weiteren Verlauf fallen die Werte leicht ab. Am letzten Studientag sind die Werte niedriger als zu Beginn, bzw. unverändert. Die Spannweite ist am Studienende geringer als zu Beginn. Eine Erhöhung der TxB₂-Werte unter Fettgabe lässt sich nicht feststellen.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.50: TxB₂ -Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 1. 2 Verläufe für TxB₂ alle Patienten der Kontrollgruppe

Auffallend ist Patient Nr.16 mit der Diagnose Polytrauma, der deutlich höhere Werte als alle anderen Patienten aufweist und einen zickzackförmigen Verlauf bietet. Deutlich niedriger sind die Werte der beiden anderen Patienten, die einen relativ gleichförmigen Verlauf zeigen. Bei diesen Patienten liegen die Werte am Ende des

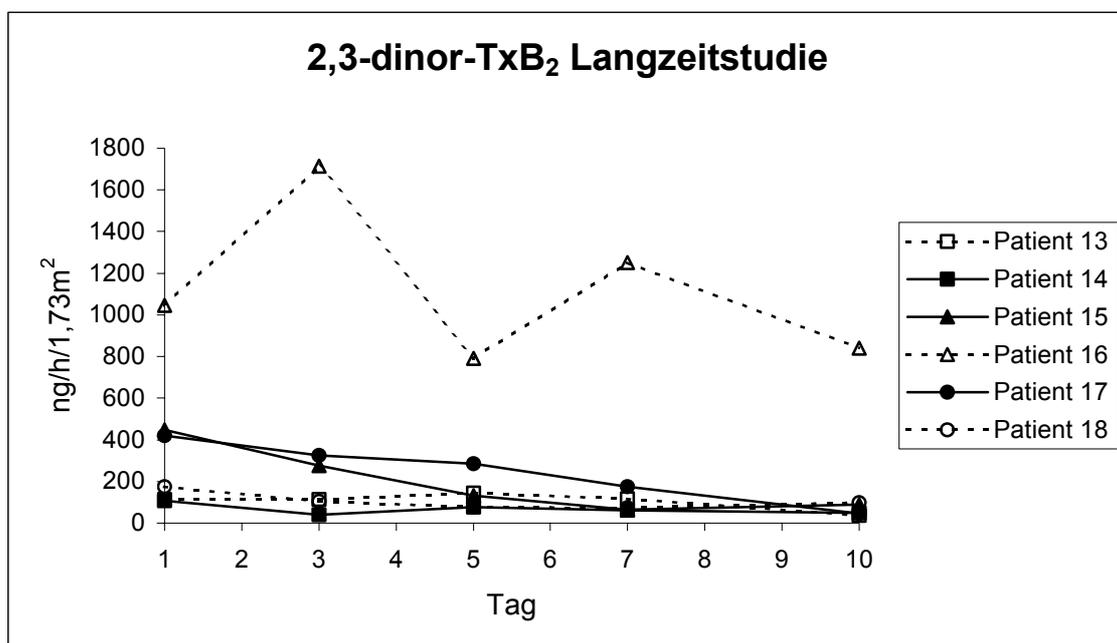
Beobachtungszeitraumes etwas niedriger als zu Beginn. Im Vergleich zu den Patienten der Fettgruppe sinken die Werte aber nicht so deutlich ab.

5. 2. 2 Meßwerte für 2,3-dinor-TxB₂ im 24h-Urin

Der Normbereich für 2,3-dinor-TxB₂ im 24h-Urin liegt bei 8,3 – 17,5 ng/h/1,73 m².

5. 2. 2. 1 Verläufe für 2,3-dinor-TxB₂ alle Patienten der Fettgruppe

Die Werte sind bei allen Patienten über die Norm erhöht. Die Verläufe für 2,3-dinor-TxB₂ ähneln stark den Verläufen für TxB₂. Auch hier zeigt sich trotz Fettgabe ein Abfall der Werte im Studienverlauf.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F							KH + AS
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.51: 2,3-dinor-TxB₂ –Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 2. 2 Verläufe für 2,3-dinor-TxB₂ alle Patienten der Kontrollgruppe

Auch hier zeigt sich ein ganz ähnliches Bild wie für die TxB₂-Verläufe. Patient Nr.16 zeigt wieder einen zickzackförmigen Verlauf mit massivst erhöhten Werten. Die beiden anderen Patienten zeigen einen gleichmäßigen Verlauf mit deutlich niedrigeren Werten.

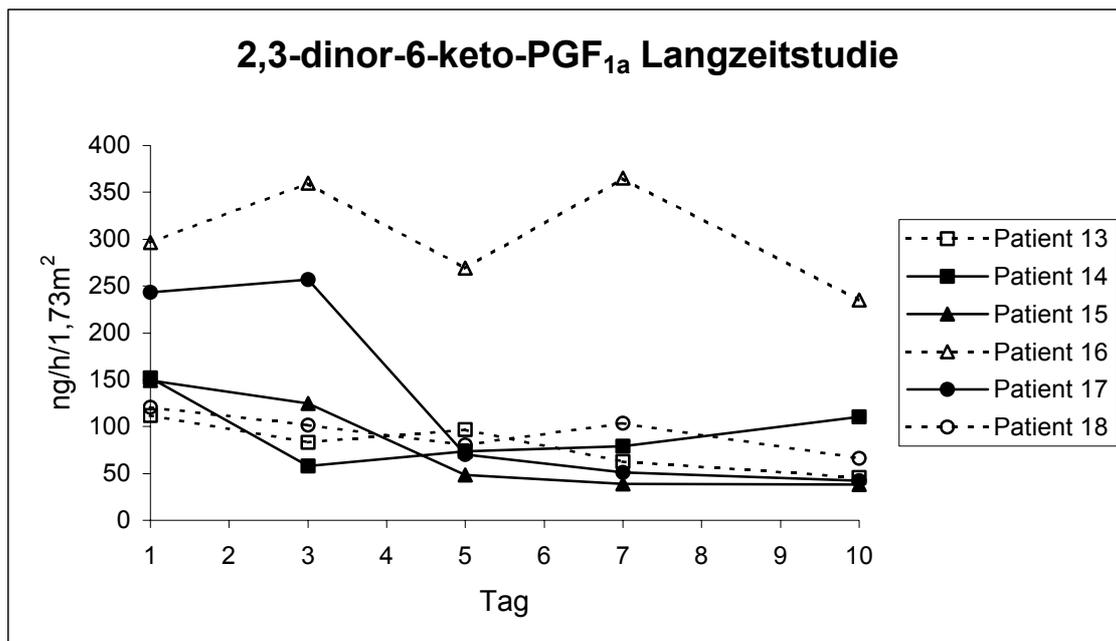
Auch hier ist kein so deutliches Absinken der Werte im Verlauf wie bei der Fettgruppe zu erkennen.

5. 2. 3 Meßwerte für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im 24h-Urin

Der Normbereich für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im 24h-Urin liegt bei 8,4–19 ng/h/1,73 m².

5. 2. 3. 1 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} alle Patienten der Fettgruppe

Die Werte sind bei allen Patienten über die Norm erhöht. Auch hier zeigt sich wieder ein ganz ähnliches Bild wie bei den vorangegangenen Eikosanoiden. Trotz Fettgabe kommt es zu einem Abfall der Werte im Studienverlauf.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.52: 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} -Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie
(Fettgruppe schwarz)

5. 2. 3. 2 Verläufe für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} alle Patienten der Kontrollgruppe

Wie bei den vorangegangenen Eikosanoiden zeigt Patient Nr. 16 deutlich erhöhte Werte gegenüber den beiden anderen Patienten, die einen leichten konstanten Abfall im Studienverlauf zeigen.

5. 2. 4 Meßwerte für PGE-M im 24h-Urin

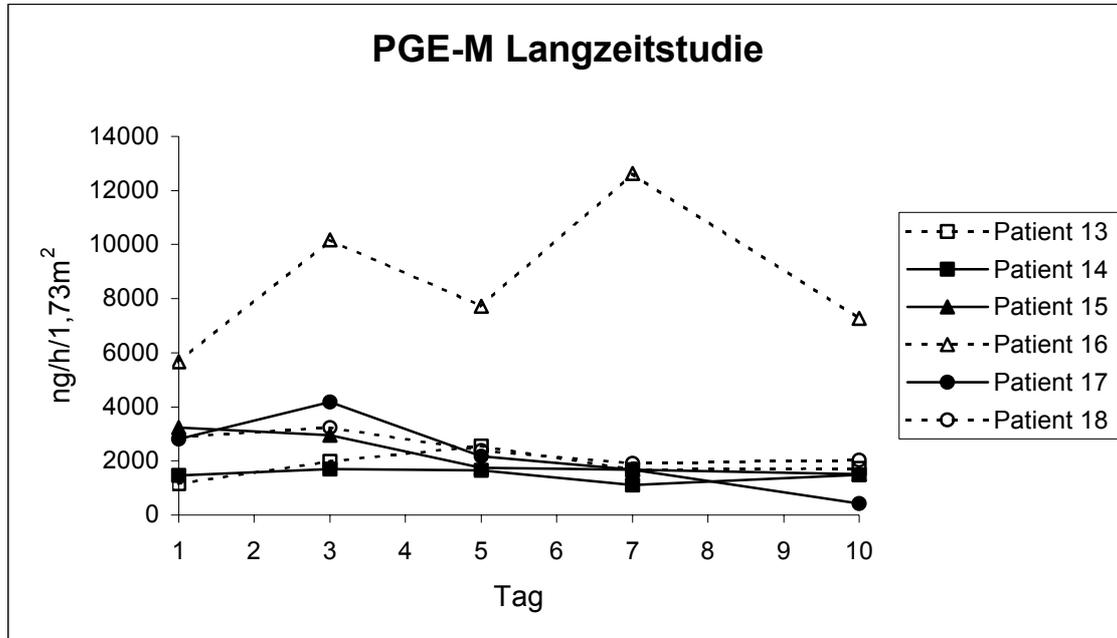
Der Normalbereich für PGE-M im 24h-Urin liegt bei 148 - 515 ng/h/1,73 m².

5. 2. 4. 1 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Fettgruppe

Die Werte sind bei allen Patienten über die Norm erhöht. Im Verlauf sinken die Endwerte gegenüber den Anfangswerten trotz Fettgabe ab und zeigen am Ende eine geringere Spannweite als zu Beginn. Die Verläufe ähneln stark den Verläufen der vorangegangenen Eikosanoide.

5. 2. 4. 2 Verläufe für PGE-M alle Patienten der Kontrollgruppe

Es zeigt sich wieder das bekannte Bild aus den vorangegangenen Eikosanoidverläufen. Deutlich abgehoben von den anderen Patienten verlaufen die Werte für Patient Nr. 16 zickzackförmig mit massivst erhöhten Werten. Ein deutlicher Abfall der Werte im Verlauf lässt sich für keinen der Patienten erkennen.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.53: PGE-M-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 5 Meßwerte für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma

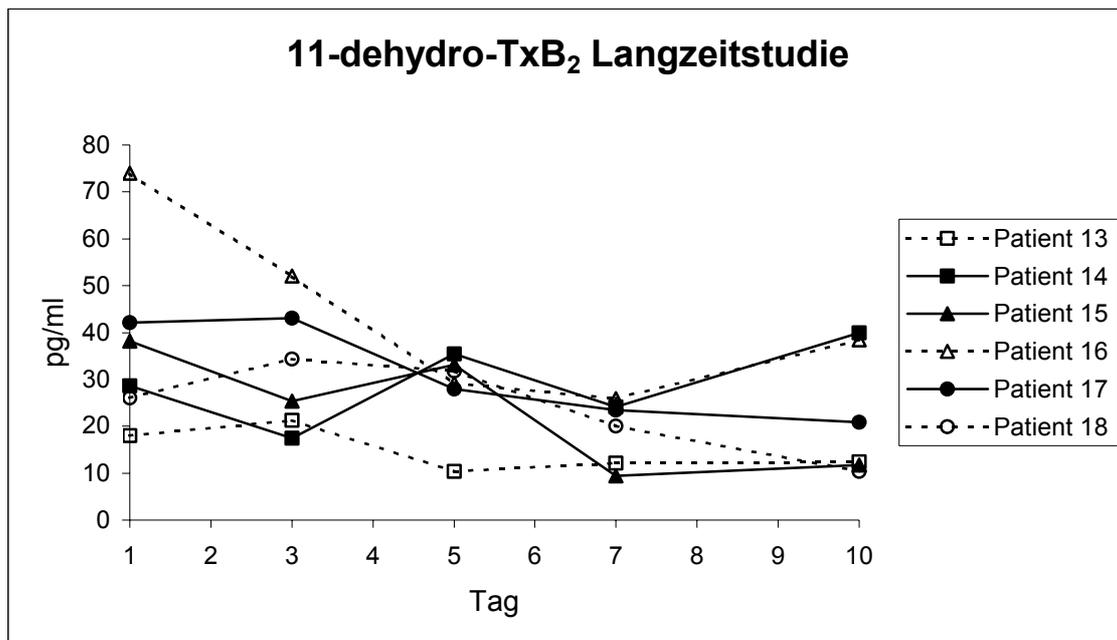
Der Normalbereich für 11-dehydro-TxB₂ im Plasma liegt bei < 10 pg/ml

5. 2. 5. 1 Verläufe für 11-dehydro-TxB₂ alle Patienten der Fettgruppe

Die Werte sind bei allen Patienten über die Norm erhöht. Die Patienten 15 und 17 zeigen am Ende niedrigere Werte als zu Beginn; bei dem Patienten Nr. 14 sind die Endwerte höher als die zu Beginn. Die Werte sind am Ende des Beobachtungszeitraumes breiter gestreut als zu Beginn; die geringste Spannweite findet sich am fünften Studientag. Ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Fett und den 11-dehydro-TxB₂-Werten lässt sich nicht erkennen.

5. 2. 5. 2 Verläufe für 11-dehydro-TxB₂ alle Patienten der Kontrollgruppe

Die Werte sind über die Norm erhöht. Insgesamt zeigen die Werte im Verlauf eine deutlich abfallende Tendenz. Die Spannweite nimmt im Verlauf der Studie ab.



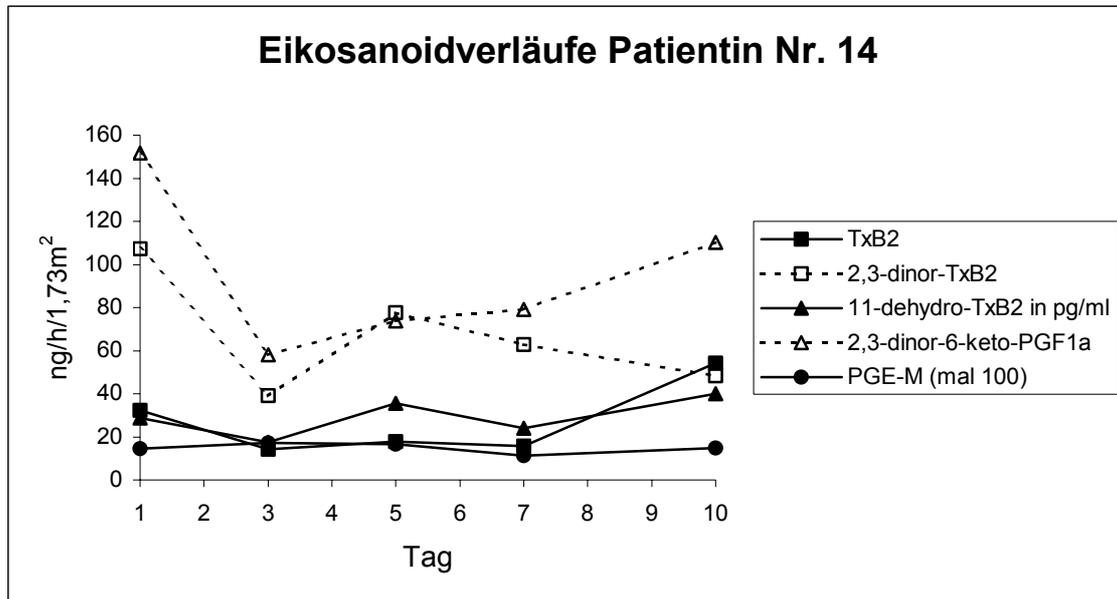
Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.54: 11-dehydro-TxB₂-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 6 Eikosanoidverläufe der Patienten der Fettgruppe

5. 2. 6. 1 Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 14



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.55: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 14

Diagnosen:

- Nekrotisierende Pankreatitis,
- Passagere respiratorische Insuffizienz,
- chronische Bronchitis,
- prolongiertes Durchgangssyndrom bei Verdacht auf chron. Alkoholabusus,
- septisches Krankheitsbild ab dem 22.03.1990.

Operationen:

- Nekrosenausräumung und Einlage von Spül drainagen am 22.03.1990.

Studienteilnahme:

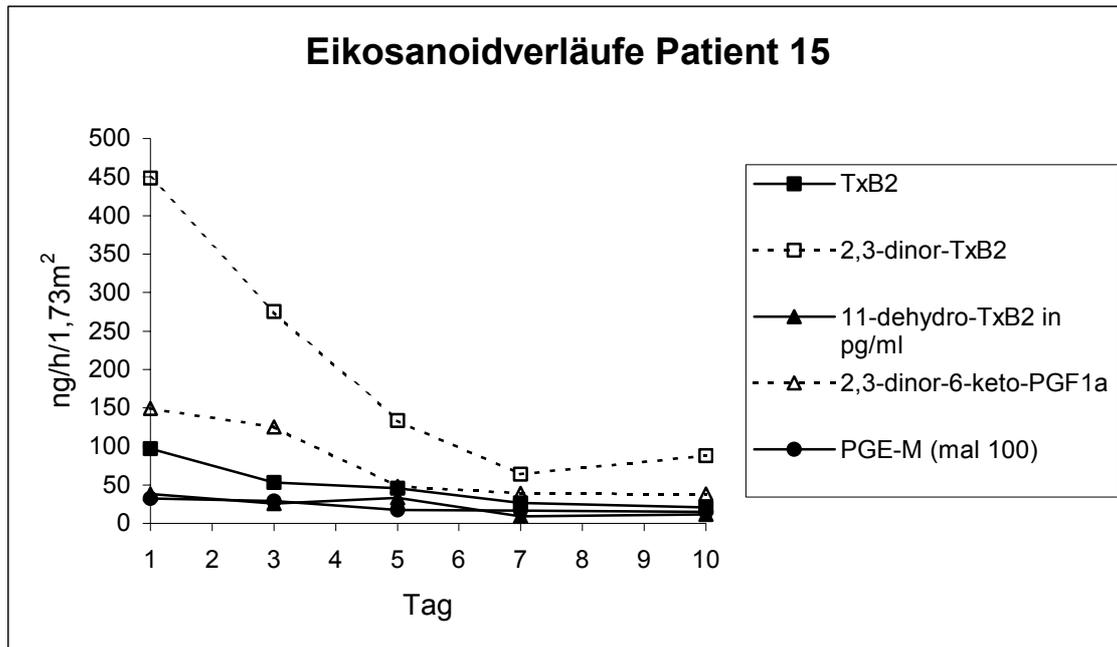
- 26.03.- 04.04.1990.

Es handelt sich um eine 51 Jahre alte Patientin, die aufgrund einer nekrotisierenden Pankreatitis am 12.03.1990 stationär aufgenommen wurde. Nach anfänglicher Besserung unter Antibiose mit Mezlocillin und Metronidazol, kam es am 22.03.1990 zu einer akuten Schocksymptomatik mit ausgeprägter Zentralisation. Es erfolgte die

sofortige operative Nekrosenausräumung sowie die Einlage von Spül drainagen. Bei schwerem septischen Krankheitsbild wurde die Patientin auf die septische Intensivstation verlegt. Bei Leukozytenanstieg auf maximal $21700/\text{mm}^3$ und Temperaturanstieg auf maximal $40\text{ }^\circ\text{C}$ wurde bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* und grampositiven Kokken im Trachealsekret eine Antibiose mit Ceftazidim und Tobramycin durchgeführt. Unter der am 26.03.1990 auf Ciprofloxacin und Gernebcin umgestellten Antibiose war die Leukozytose rückläufig und die Patientin entfieberte. Das weiterhin bestehende Durchgangssyndrom erschwerte trotz guter Blutgase die Abgewöhnung der Patientin vom Respirator, so dass die Extubation erst am 04.04.1990 erfolgte. Am 05.04.1990 wurde die Patientin auf die chirurgische Allgemeinstation verlegt. Die Patientin nahm vom 26.03.- 04.04.1990 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 15-24 entspricht.

Alle gemessenen Eikosanoide sind zu Studienbeginn und auch im weiteren Verlauf über die Norm erhöht. Besonders auffallend sind die Verläufe von 2,3-dinor-TxB₂ und 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1 α} welche am ersten Studientag deutlich erhöht sind und in den ersten Tagen unter fettfreier Ernährung stark abfallen. Unter Fettgabe steigt 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1 α} im weiteren Verlauf wieder allmählich an, während 2,3-dinor-TxB₂ unter Fettgabe zuerst ansteigt, um dann wieder langsam abzufallen. Die übrigen Eikosanoide zeigen einen eher gleichförmigen Verlauf mit zu Studienende leicht höheren Werten als zu Beginn. Ein Zusammenhang zu der Wahl des Ernährungsregime lässt sich in einem Anstieg von 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1 α} und zu Beginn auch 2,3-dinor-TxB₂ unter fetthaltiger Ernährung erkennen.

5. 2. 6. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 15



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.56: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 15

Diagnosen:

- distales Ösophaguskarzinom,
- Mantelpneu mit Pleuraerguß rechts,
- Pneumonie,
- septisches Krankheitsbild ab dem 15.04.1990 infolge Nahtinsuffizienz.

Operationen:

- Gastrektomie, Splenektomie, intrathorakale Ösophagusanastomose am 10.04.1990,
- Pleuradrainage rechts am 21.04.1990,
- Erneute Pleuradrainage rechts am 17.04.1990.

Studienteilnahme:

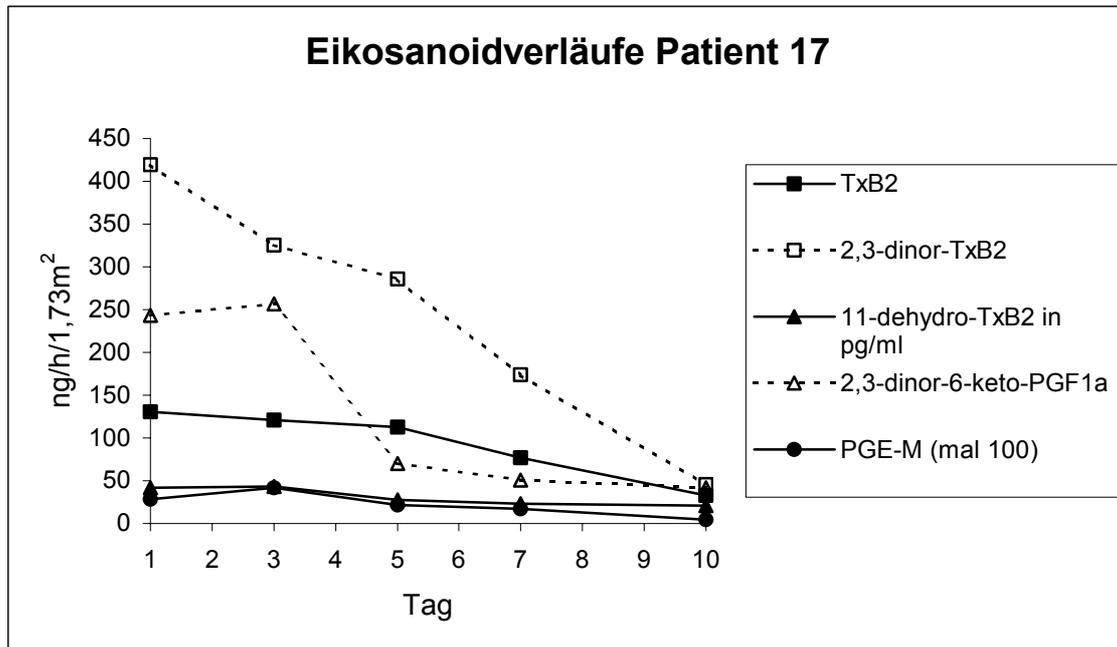
- 17.04.- 26.04.1990.

Es handelt sich um einen 60 Jahre alten männlichen Patienten mit der Diagnose eines distalen Ösophaguskarzinoms. Am ersten postoperativen Tag wurde der Patient extubiert. Aufgrund eines Mantelpneus und eines Pleuraergusses rechts wurde am

zweiten postoperativen Tag eine Pleuradrainage gelegt. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient eine zunehmende Leukozytose und steigende Körpertemperaturen bis 39 °C. Wegen progredienter Ateminsuffizienz bei grenzwertigen Blutgasanalysen wurde der Patient reintubiert und im weiteren Verlauf kontrolliert beatmet. Bei zunehmendem septischen Krankheitsbild wurde der Patient am 15.04.1990 auf die septische Intensivstation verlegt. Dort wurde am 17.04.1990 ein weiterer Pneumothorax auf der rechten Seite diagnostiziert der mit einer zweiten Drainage entlastet wurde. Als zusätzliche pathologische Substrate wurden eine Ergußverschattung rechts basal, eine Atelektase im rechten Unterfeld, sowie beginnende Infiltrate im linken Unterfeld beschrieben. Der Erguß wurde am 20.04.1990 punktiert und entlastet. Hämodynamisch war der Patient stets stabil. Antibiotisch wurde zuerst mit Netilmicin und Imipenem + Cilastin und ab dem 25.04.1990 mit Ceftazidim und Tobramycin behandelt. Der Patient nahm in der Zeit vom 17.04.-26.04.1990 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 8-17 entspricht.

Die Werte liegen für alle Eikosanoide über der Norm. Im Verlauf fallen alle Eikosanoide in ihren Werten ab. Besonders deutlich ist dies für 2,3-dinor-TxB₂ zu sehen, welches im Verlauf von 448 auf 88 ng/h/1,73 m² absinkt. PGE-M sinkt kontinuierlich von 3230 auf 1520 ng/h/1,73 m² ab. Alle anderen Eikosanoide zeigen eher langsam abfallende Verläufe. Die Spannweite der Werte nimmt bis zum siebten Untersuchungstag kontinuierlich ab, um dann wieder leicht anzusteigen. Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Wahl des Ernährungsregime und den Werten der Eikosanoide erkennen.

5. 2. 6. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.17



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.57: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.17

Diagnosen:

- Ösophaguskarzinom,
- chronisch-obstruktive Lungenerkrankung,
- dreimaliger Platzbauch bei Nahtinsuffizienz mit Peritonitis,
- septisches Krankheitsbild ab dem 18.05.1990 bei Peritonitis aufgrund Nahtinsuffizienz,
- Exitus letalis bei Multiorganversagen am 13.06.1990.

Operationen:

- transthorakale Ösophagektomie am 04.05.1990,
- Magenhochzug-OP am 07.05.1990,
- Platzbauchnaht am 14.05.1990,
- Platzbauchrevision, Lavage und Einnähung eines Reißverschlusses am 18.05.1990,
- Lavage am 20.05.1990,
- Lavage und Bauchdeckenverschluß am 22.05.1990,

- Platzbauchabdeckung mit Hautschutzplatte am 28.05.1990,
- Lavage, Leber-PE, Netzplastik und gastrokopische Fibrinverklebung der Nahtinsuffizienz am 05.06.1990.

Studienteilnahme:

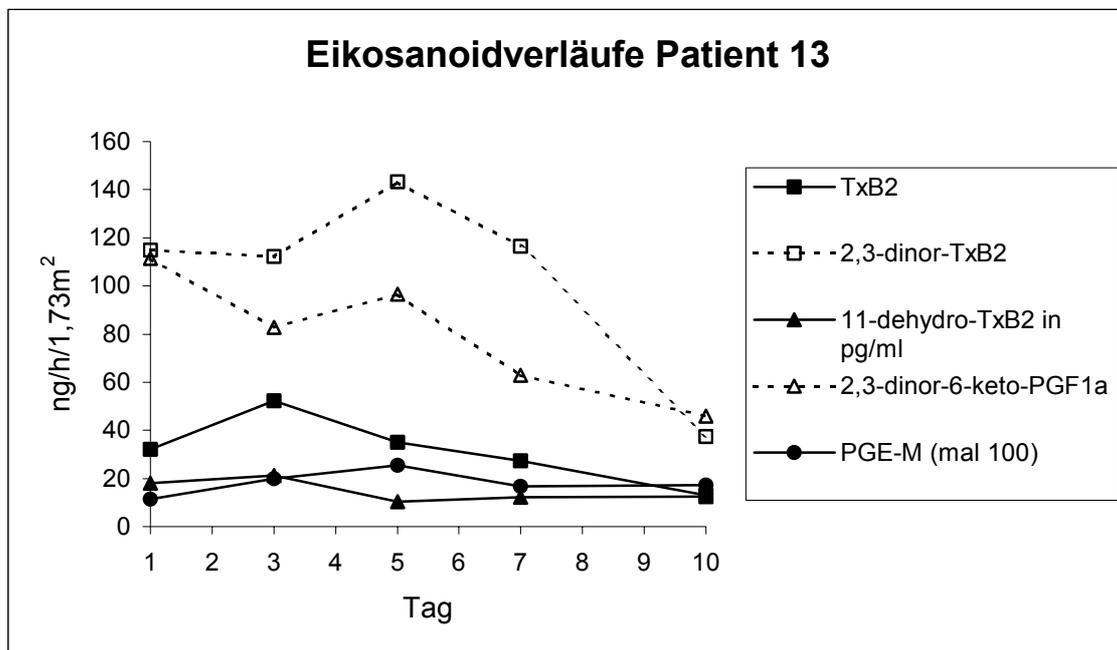
- 21.05.- 30.05.1990.

Es handelt sich um einen 63 Jahre alten Patienten, bei dem als Grunderkrankung ein Ösophaguskarzinom vorlag. Nach primärer Operation des Ösophaguskarzinoms, entwickelte der Patient aufgrund einer Nahtinsuffizienz einen Platzbauch, welcher am 14.05. und nochmals am 18.05.1990 revidiert wurde. Aufgrund eines sich hierdurch entwickelnden septischen Krankheitsbildes, wurde der Patient am 19.05.1990 auf die septische Intensivstation verlegt. Es erfolgte eine testgerechte antibiotische Therapie mit Mezlocillin und Metronidazol. Am 23.05.1990 erfolgte bei befriedigenden Blutgasen die Extubation. Am 28.05.1990 trat erneut ein epigastrischer Platzbauch auf, der mit einer Hautschutzplatte abgedeckt wurde. Unter erneut septischen Temperaturen erfolgte eine weitere Antibiose mit Ampicillin + Sulbactam. Nachdem sich auch blutgasanalytisch die Lungenfunktion verschlechterte erfolgte am 03.06.1990 die Reintubation und kontrollierte Beatmung. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient ein Multiorganversagen und verstarb am 13.06.1990. Der Patient nahm vom 21.05.- 30.05.1990 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 18-27 entspricht.

Zu Beginn sind die Werte für alle Eikosanoide deutlich erhöht. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem kontinuierlichen Absinken der Werte bis in den oberen Normbereich, was sich wohl durch die anfängliche klinische Besserung des Patienten erklären lässt. Als einzige Parameter zeigen 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} und PGE-M bis zum dritten Studientag einen Anstieg. Besonders 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} zeigt dann im weiteren Verlauf einen deutlichen Abfall. Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Ernährungsregime und den Eikosanoidverläufen erkennen.

5. 2. 7 Eikosanoidverläufe der Patienten der Kontrollgruppe

5. 2. 7. 1 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 13



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.58: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 13

Diagnosen:

- Hämato-pneumothorax links bei Rippenserienfraktur mit Lungenkontusion,
- zweizeitige Milzruptur,
- passagere Niereninsuffizienz,
- septisches Krankheitsbild ab dem 22.03.1990 bei Pneumonie,
- HWS-Schleudertrauma,
- Durchgangssyndrom bei v.a. chronischen Alkoholabusus.

Operationen:

- Milzextirpation bei zweizeitiger Milzruptur und Einlegen einer Thoraxdrainage links am 18.03.1990.

Studienteilnahme:

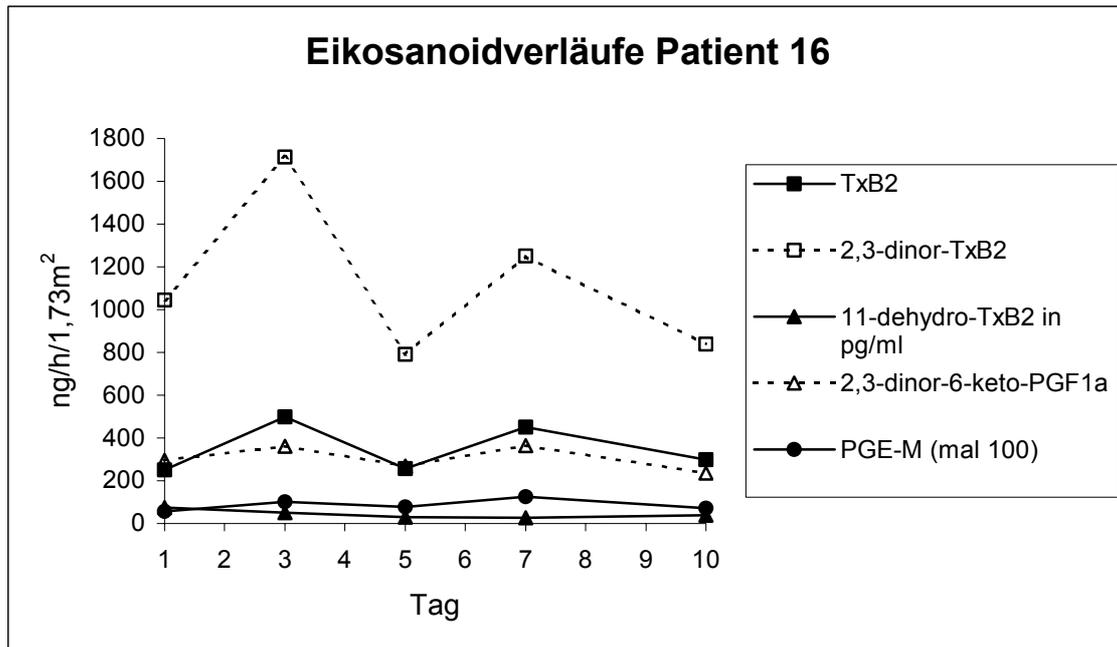
- 28.03.- 06.04.1990.

Es handelt sich um einen 38 Jahre alten Patienten, der am 16.03.1990 bei einem Autounfall ein Polytrauma erlitt. Nach primärer chirurgischer Versorgung der

Verletzungen entwickelte der Patient bei zunehmender respiratorischer und renaler Insuffizienz eine unklare abdominelle Symptomatik sowie septische Temperaturen bis 40°C. Er wurde deshalb am 21.03.1990 in sediertem und intubierten Zustand auf die septische Intensivstation verlegt. Im Röntgenthorax zeigten sich streifig netzige pneumonische Infiltrate. Nach Nachweis von *Streptococcus pneumoniae* und *Hämophilus spezies* im Trachealsekret wurde mit Cefotaxim und Piperacillin antibiotisch behandelt, worunter die Temperaturen jedoch nicht zurückgingen. Nach zusätzlichem Nachweis von *E. coli* im Trachealsekret wurde mit Certomycin und Imipenem + Cilastatin weiterbehandelt, worunter der Patient entfieberte, so dass die Antibiose am 01.04.1990 beendet werden konnte. Die Thoraxdrainage wurde am 27.03.1990 gezogen; der Patient wurde am 02.04.1990 bei guten Blutgasen extubiert. Am 08.04.1990 wurde der Patient in gutem Allgemeinzustand auf die Normalstation verlegt. Der Patient nahm vom 28.03.- 06.04.1990 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 13-22 entspricht.

Alle Eikosanoide sind zu Studienbeginn über die Norm erhöht. Außer PGE-M liegen alle Eikosanoide mit ihrem Werten am Studienende tiefer als zu Beginn. Alle Eikosanoide zeigen mehr oder weniger zickzackförmige Verläufe. Ein Zusammenhang zwischen dem Ernährungsregime und den Eikosanoidwerten zeigt sich in einem Nettoabfall der Werte unter fettfreier Ernährung.

5. 2. 7. 2 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 16



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.59: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.16

Diagnosen:

- Schädelhirntrauma mit Felsenbeinlängsfraktur, Keilbeinhöhlenfraktur, Fraktur der vorderen und lateralen Kiefernhöhlen, mediale Orbitafraktur bds., intracranielle Luftansammlung mit Pneumatocephalus und diskrete traumatische SAB,
- vordere Beckenringfraktur links,
- große Weichteilverletzung des linken dorsalen Oberschenkels bis zum Unterschenkel,
- Rippenreihenfraktur bds.,
- Clavikulafraktur links,
- ARDS,
- Meningismus,
- Entzugsdelir bei chronischem Alkoholabusus,
- septisches Krankheitsbild ab dem 02.05.1990 bei aufsteigender Infektion aus dem Nasenrachenraum,

- Exitus letalis bei Herzkreislaufversagen aufgrund ARDS am 05.06.1990.

Operationen:

- Sartorius-Lappenplastik linker Oberschenkel, Gefäßnaht, Drainage, Tamponade beider Nasenhaupthöhlen am 26.04.1990,
- Tracheotomie am 02.05.1990.

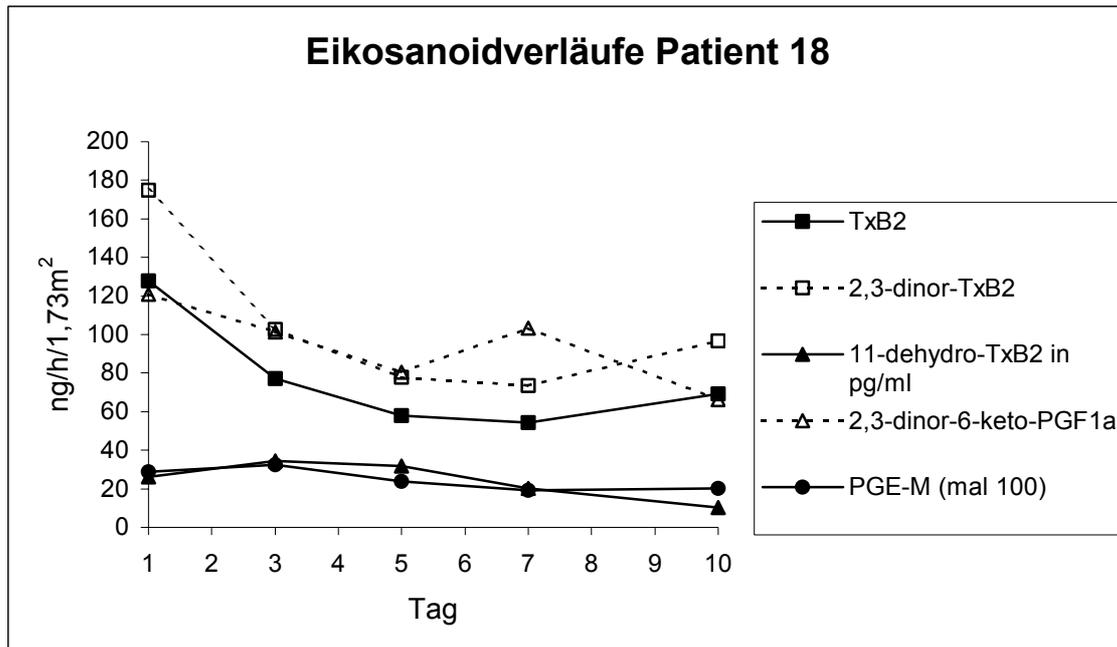
Studienteilnahme:

- 03.05.- 12.05.1990.

Es handelt sich um einen 36 Jahre alten Patienten, der am 26.04.1990 von einem Gabelstapler überfahren wurde. Nach primärer chirurgischer Versorgung der Verletzungen konnte der Patient bei guter Atemmechanik und zufriedenstellenden Blutgasanalysen am 27.04.1990 extubiert werden. Im weiteren Verlauf entwickelte sich aufgrund eines chronischen Alkoholabusus ein delirantes Zustandsbild. Bei sich verschlechternden Blutgasanalysen und beginnendem ARDS, wurde der Patient am 30.04.1990 reintubiert. Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch eine progrediente Verschlechterung der pulmonalen Situation, verbunden mit einem zunehmenden septischen Krankheitsbild ab dem 02.05.1990. Im Liquor wurden Enterokokken und Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen. Unter testgerechter Antibiose kam es zum Rückgang des Meningismus. Bei weiterhin persistierendem Fieber und Leukozytose wurde ab dem 20.05.1990 mit Netilmicin und Ceftazidim behandelt, worauf es zur Entfieberung kam. Ebenfalls wurde eine Antimycose mit Flucytosin und Amphotericin B durchgeführt. Aufgrund des weiterhin bestehenden ARDS verstarb der Patient am 05.06.1990 an einem Herz-Kreislauf-Versagen. Der Patient nahm vom 03.05.- 12.05.1990 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 8-17 entspricht.

Sämtliche Eikosanoide sind über die Norm erhöht; z.T. finden sich massivst erhöhte Werte. Zwischen den Werten zu Beginn und am Ende der Studie besteht kein deutlicher Unterschied. Extrem hohe Werte findet man für 2,3-dinor-TxB₂ mit Spitzen um 1700 ng/h/1,73 m². Ebenfalls massivst erhöhte Werte zeigt PGE-M mit 12640 ng/h/1,73 m² am siebten Studientag des Beobachtungszeitraumes. Insgesamt zeigen die Werte einen eher zickzackförmigen Verlauf; ein Zusammenhang zwischen der Wahl des Ernährungsregime und den Eikosanoidverläufen ist nicht zu erkennen.

5. 2. 7. 3 Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 18



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren

Abb.60: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr.18

Diagnosen:

- infrarenales Aortenaneurysma,
- septisches Krankheitsbild ab dem 18.08.1990 bei Pneumonie,
- chronische Bronchitis,
- Hypertonie,
- Diabetes mellitus.

Operationen:

- Aneurysma-OP mit Einsatz einer Rohrprothese am 17.08.1990,
- Tracheotomie am 30.08.1990.

Studienteilnahme:

- 27.08.- 05.09.1990.

Es handelt sich um einen 75 Jahre alten Patienten, der am 17.08.1990 wegen eines infrarenalem Aortenaneurysma operiert wurde. Nachdem der Patient postoperativ kreislaufstabil war konnte er bei guter Lungenfunktion nach einigen Stunden extubiert werden. Am ersten postoperativen Tag verschlechterte sich der Zustand des Patienten

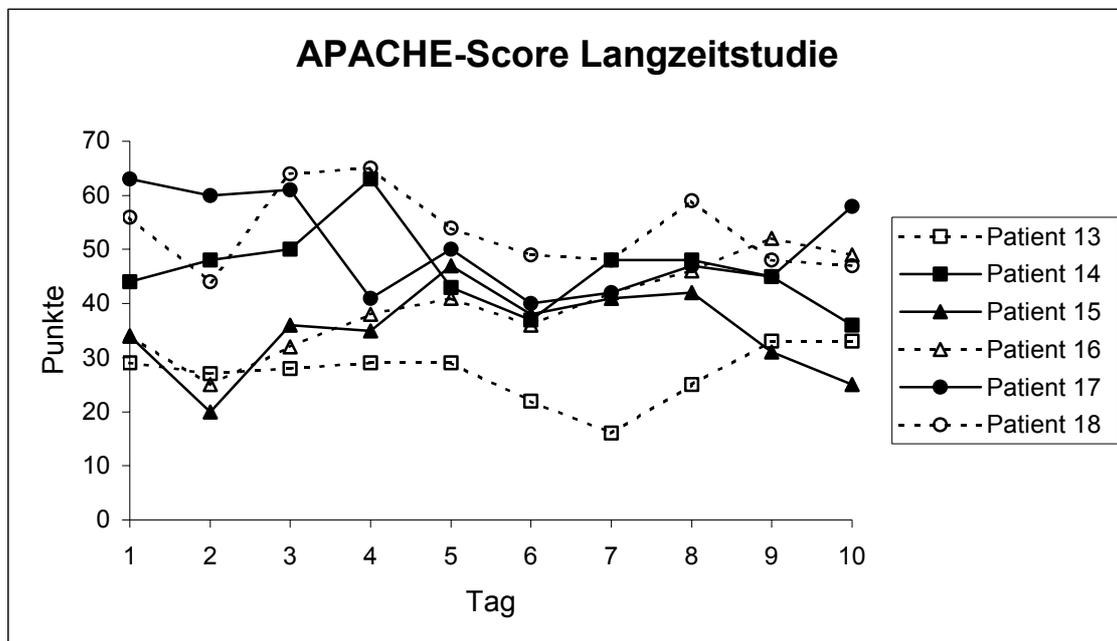
dramatisch. Die Temperatur stieg innerhalb kurzer Zeit auf 40 °C, der Patient wurde dyspnoisch sowie kreislaufinstabil bei Tachyarrhythmie. Da kein Erregernachweis erbracht werden konnte, wurde breit mit Ampicillin + Sulbactam und Netilmicin therapiert. Am 20.08.90 wurde der Patient in sediertem und intubierten Zustand auf die septische Intensivstation verlegt. Im Trachealsekret wurden nun E.coli und betahämolisierende Streptokokken gefunden. Unter Netilmicin und Imipenem + Cilastatin entfieberte der Patient daraufhin innerhalb von zwei Tagen. Am 30.08.90 wurde erneut E. coli im Trachealsekret gefunden und Infiltrate im Röntgenthorax beschrieben. Der Patient wurde daraufhin für 6 Tage mit Ciprofloxacin behandelt. Wegen eines massiv erhöhten Candidatiters wurde über 10 Tage mit Flucytosin und Amphotericin B behandelt. Im weiteren Verlauf blieb der Patient fieberfrei. Am 21.09.1990 konnte der Patient in befriedigendem Allgemeinzustand auf die Normalstation verlegt werden. Der Patient nahm vom 27.08.- 05.09.1990 an der Studie teil, was den Krankheitstagen 11-20 entspricht.

Alle Parameter sind über den Verlauf hinweg über die Norm erhöht. Bis zum siebten Studientag zeigen die Werte einen kontinuierlichen Abfall, um dann wieder leicht anzusteigen. Insgesamt liegen die Werte am Studienende tiefer als zu Beginn. Ein Zusammenhang zwischen der Wahl des Ernährungsregime und den Eikosanoidverläufen ist in soweit zu sehen, als die Werte unter fettfreier Ernährung abfallen.

5. 2. 8 APACHE-Score

5. 2. 8. 1 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe

Der Patient Nr.14 zeigt einen zickzackförmigen Verlauf, bei dem kein Zusammenhang zur Wahl des Ernährungsregime zu erkennen ist. Bei dem Patienten Nr.15 kann man einen vorübergehenden Anstieg der Werte mit Beginn der Fettgabe erkennen. Der Patient Nr.17 zeigt unter der Gabe von Fett einen vorübergehenden Abfall der Werte. Insgesamt sind die Werte zu Beginn und am Ende bei den einzelnen Patienten in etwa gleich groß. In der fetthaltigen Periode nähern sich die Werte einander an, d.h. die Spannweite wird kleiner, um dann am letzten Studientag ohne Fett wieder größer zu werden.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.61: APACHE-Score-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 8. 2 APACHE-Score-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe

Einen nahezu kontinuierlichen Verlauf, mit einem leichten Absinken der Werte zwischen dem fünften und neunten Studientag zeigt der Patient Nr.13. Einen relativ

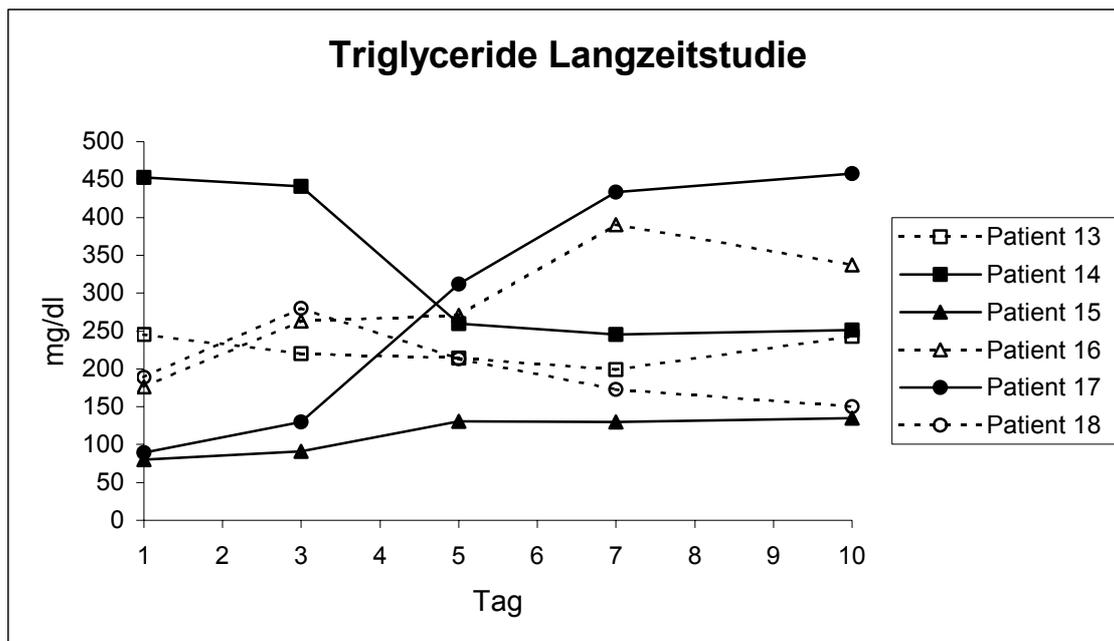
konstanten Anstieg der Werte zeigt ab dem zweiten Tag der Patient Nr.16. Patient Nr.18 hat einen unregelmäßigen Verlauf mit gegenüber dem Anfang am Ende etwas niedrigeren Werten. Einen Einfluß der Ernährung auf die Werte lässt sich höchstens für den Patienten Nr.16 erkennen, der unter der fettfreien Ernährung mit den Werten ansteigt. Insgesamt liegen die Werte am Studienende etwas höher als zu Beginn, die Spannweite der Werte ist am Ende kleiner als zu Beginn. Die Werte zeigen einen ruhigeren Verlauf als in der Fettgruppe, wobei die Werte in beiden Gruppen ungefähr gleich groß sind.

5. 2. 9 Triglyceride im Plasma

Der Normbereich für Triglyceride im Plasma liegt bei 70 - 280 mg/dl.

5. 2. 9. 1 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe

Patient Nr.15 zeigt einen relativ konstanten Verlauf im unteren Normbereich mit einem leichten Anstieg der Werte unter Fettgabe. Die Werte des Patienten Nr.14 fallen von Werten um 450 mg/dl unter Fettgabe schnell auf Werte im oberen Normbereich ab und ändern sich im weiteren Verlauf nicht mehr. Der Patient Nr.17 steigt mit Beginn des fetthaltigen Ernährungsregime stark an und hat am Studienende einen Wert um 450 mg/dl. Die Breite der Spannweiten ist zu Beginn und am Ende der Studie ungefähr gleich groß. Ein Zusammenhang zwischen der Fettgabe und den Triglyceridwerten lässt sich nicht aufzeigen.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.62: Triglyceridverläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 9. 2 Triglycerid-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe

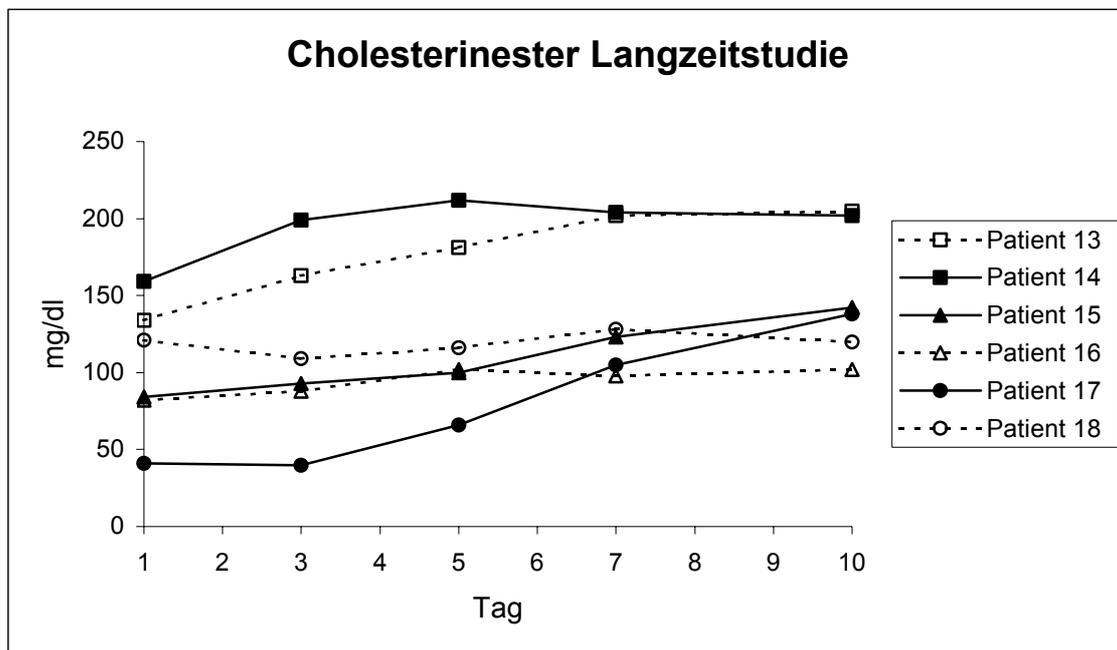
Im Vergleich zur Fettgruppe sind die Werte etwas niedriger und liegen auch näher zusammen. Die Werte liegen am Studienende etwas höher als zu Beginn und sind am Ende breiter gestreut.

5. 2. 10 Cholesterinester im Plasma

Der Normbereich für Cholesterinester im Plasma liegt bei 200 - 293 mg/dl.

5. 2. 10. 1 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe

Die Werte liegen die meiste Zeit unter der Norm. Alle drei Patienten zeigen einen Anstieg der Werte unter Fettgabe und weisen am Studienende höhere Werte als zu Beginn auf. Einen deutlichen Anstieg der Werte unter Fettgabe sieht man bei dem Patienten Nr.17 und etwas weniger ausgeprägt auch bei dem Patienten Nr. 15. Der bei dem Patienten Nr. 14 zu sehende Anstieg liegt schon vor der Gabe von Fett.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.63: Cholesterinester-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 10. 2 Cholesterinester-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe

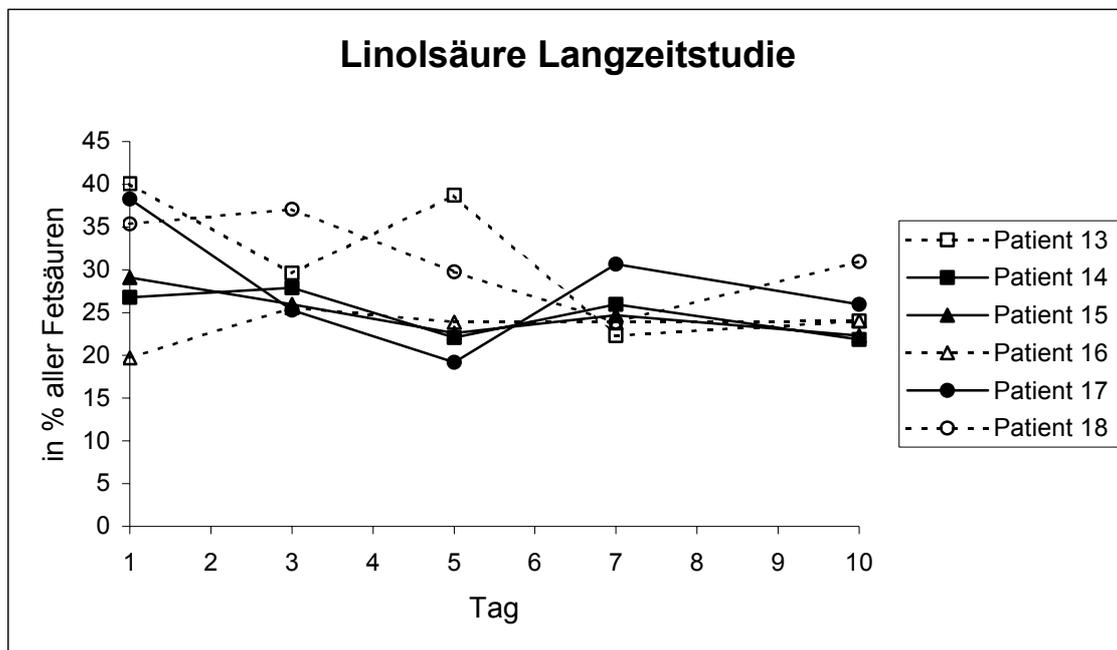
Die Werte sind im Schnitt etwas höher als in der Fettgruppe, liegen aber auch hier die meiste Zeit unter der Norm. Die Patienten Nr.16 und Nr.18 zeigen geradlinige Verläufe, der Patient Nr.13 steigt im Verlauf kontinuierlich mit seinen Werten an.

5. 2. 11 Linolsäure in den Cholesterinestern des Serums:

Der Normbereich für Linolsäure liegt bei > 44% am Gesamtanteil der Fettsäuren.

5. 2. 11. 1 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Fettgruppe

Die Werte sind über den gesamten Studienzeitraum hinweg unter der Norm. Die Werte sind am Studienende niedriger als zu Beginn. Die Werte der einzelnen Patienten liegen die meiste Zeit dicht beieinander; die größte Spannweite findet man zu Beginn und am Ende. Es kommt unter der Gabe von Fett zu keinen eindeutigen Veränderungen der Verläufe.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.64: Linolsäure-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

5. 2. 11. 2 Linolsäure-Verläufe alle Patienten der Kontrollgruppe

Die Werte befinden sich ebenfalls über den gesamten Studienverlauf hinweg unter der Norm. Insgesamt zeigen die Werte am Ende einen geringen Abfall gegenüber dem Beginn. Gegenüber der Fettgruppe sind die Werte etwas breiter gestreut.

5. 2. 12 Linolsäuregehalt in den Fettgewebsbiopsien

Am ersten Studientag wurde bei allen Patienten eine Fettgewebsbiopsie zur Bestimmung des prozentualen Anteils an Linolsäure im Fettgewebe entnommen.

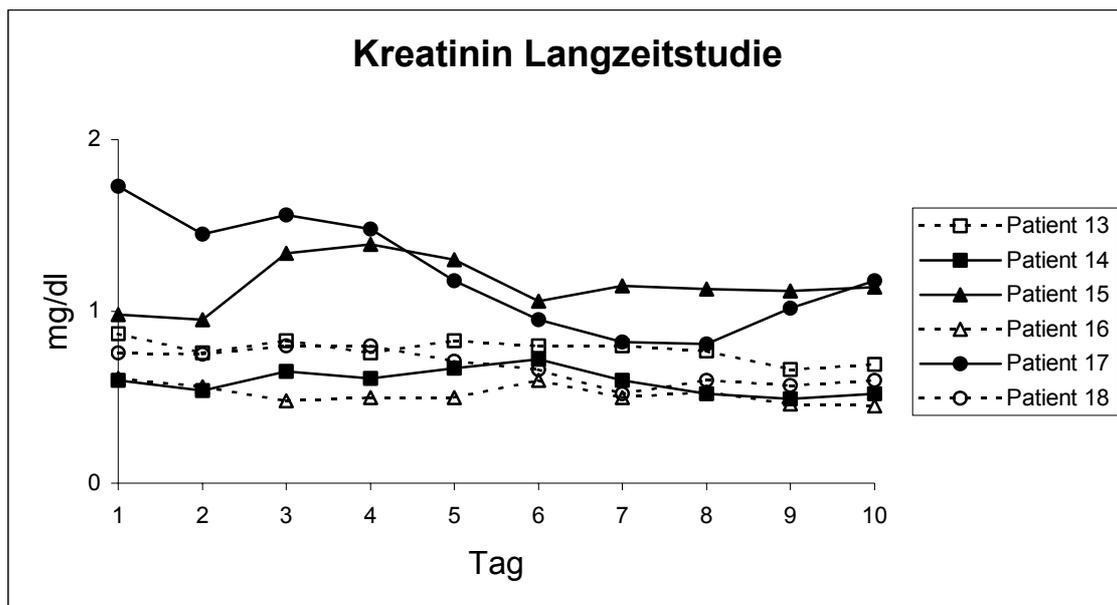
Patient 13	Patient 14	Patient 15	Patient 16	Patient 17	Patient 18
8,4	15,2	Keine Angaben	16,9	15,6	19,9

Tabelle 10: Linolsäure in % des Gesamtfettsäuregehaltes im Fettgewebe (Fettgruppe fett gedruckt)

Gegenüber den Patienten der Kurzzeitstudie liegen hier bei allen Patienten deutlich höhere Werte vor. Zwischen beiden Gruppen bestehen zu Studienbeginn keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf den Linolsäuregehalt in der Fettgewebsbiopsie.

5. 2. 13 Kreatinin im Serum

Der Normbereich für Kreatinin im Serum liegt bei 0,7-1,5 mg/dl



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

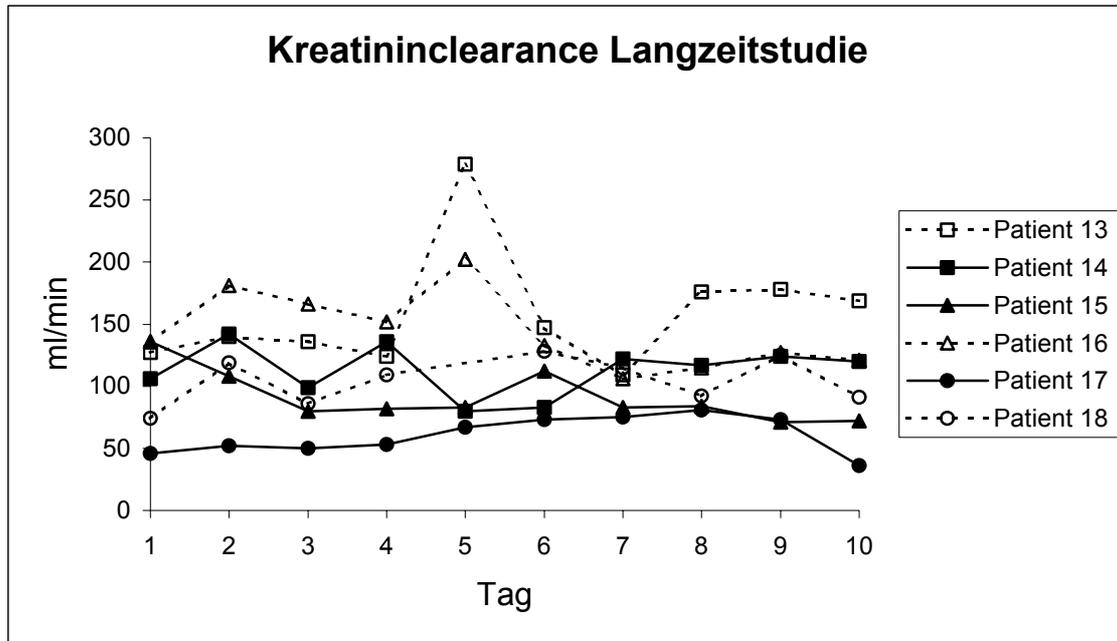
Abb.65: Kreatinin-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

Die Patienten der Fettgruppe zeigen gegenüber der Kontrollgruppe höhere Werte, die aber noch im Normbereich liegen. Während in der Kontrollgruppe die Werte im

Studienverlauf keine wesentlichen Schwankungen zeigen, kann man in der Fettgruppe im Verlauf einen Abfall der Kreatininwerte beobachten.

5. 2. 14 Kreatininclearance

Der Normbereich für die Kreatininclearance liegt bei 97-160 ml/min.



Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fettgruppe	KH + AS		KH + AS + F						KH + AS	
Kontrollgruppe	KH + AS									

KH = Kohlenhydrate; AS = Aminosäuren; F = Fett

Abb.66: Kreatininclearance-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe schwarz)

Die Patienten der Kontrollgruppe zeigen gegenüber der Fettgruppe höhere Werte im oberen Normbereich. Patient Nr.17 zeigt über den gesamten Verlauf Werte deutlich unter der Norm; bei allen anderen Patienten der Langzeitstudie bewegt sich die Kreatininclearance im Normbereich.

5. 2. 15 Urinmengen

	Patient 13	Patient 14	Patient 15	Patient 16	Patient 17	Patient 18
Tag 1	3160	3220	4300	4360	6020	2980
Tag 2	2860	3880	3300	3200	3800	3450
Tag 3	3320	3240	5800	4200	5980	2120
Tag 4	2160	4200	6100	4100	6000	2740
Tag 5	3480	4080	2910	4000	3450	2700
Tag 6	2930	4600	3720	3000	2650	3020
Tag 7	2640	3700	2200	4200	2350	2580
Tag 8	2260	4600	2540	3220	2500	2600
Tag 9	2410	3080	2580	3080	2840	2240
Tag 10	3000	3140	2200	4320	2180	4660

Tabelle 11: Urinmengen aller Patienten der Langzeitstudie (Fettgruppe fett gedruckt)

Es zeigt sich dass alle Patienten über den gesamten Studienverlauf gut ausgeschieden haben.

5. 3 Relation APACHE-Score/Eikosanoide aller Patienten

In den folgenden Diagrammen wurde der APACHE III-Score mit jeweils einem der gemessenen Eikosanoide im Zusammenhang dargestellt. Sowohl für den ersten als auch für den dritten Studientag wurden die Werte aller Patienten der Kurz- und Langzeitstudie berücksichtigt. Ein Zusammenhang im Sinne eines hohen APACHE III-Score bei erhöhten Eikosanoidwerten zeigte sich hierbei nicht.

Während am ersten Tag die Werte des APACHE-Score in der Fettgruppe nahe beieinander lagen, zeigte sich am dritten Tag nach Gabe von Fett eine sehr viel breitere Spannweite sowohl in Richtung höhere als auch niedrigere Werte.

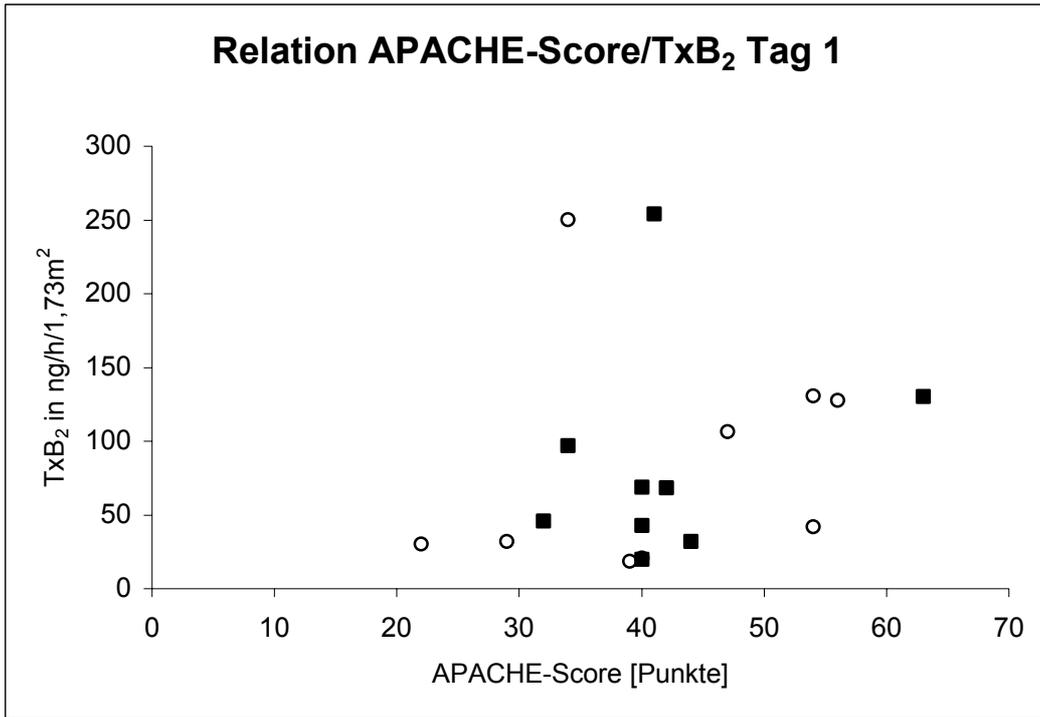


Abb.67: Relation APACHE-Score/TxB₂ im Urin Tag 1 (Fettgruppe schwarz)

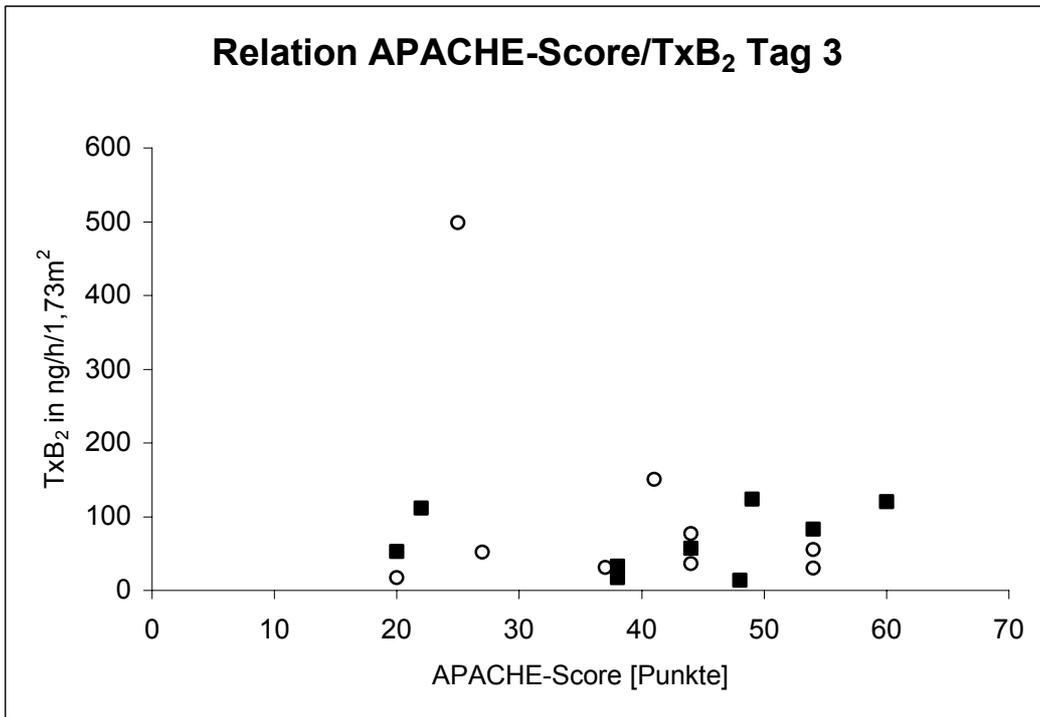


Abb.68: Relation APACHE-Score/TxB₂ im Urin Tag 3 (Fettgruppe schwarz)

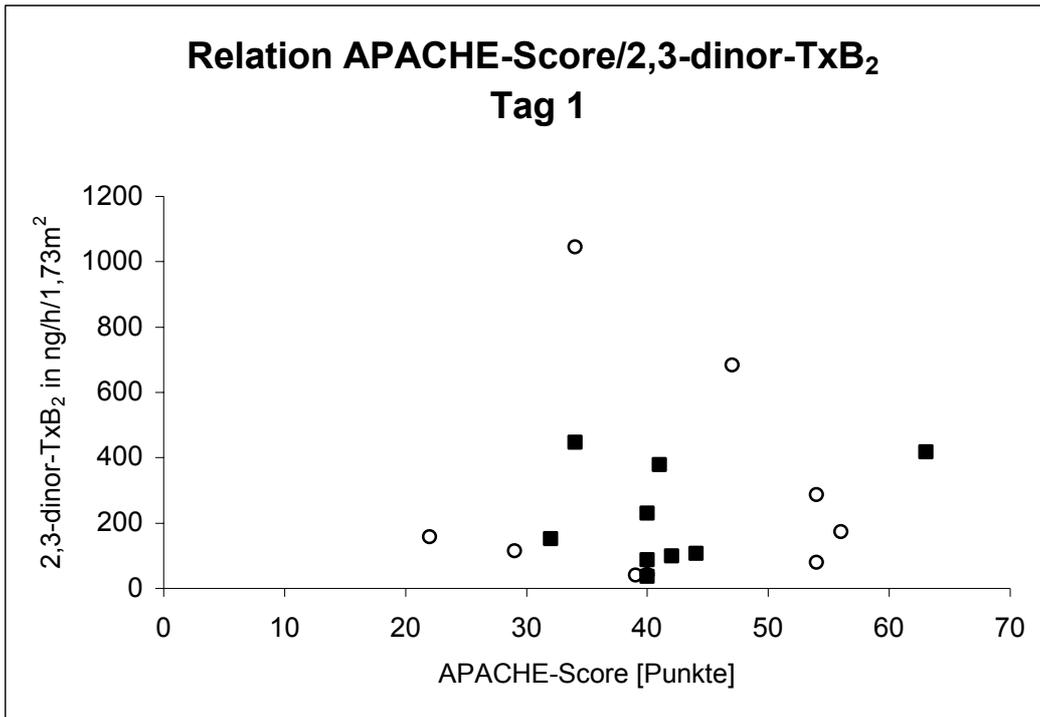


Abb.69: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-TxB₂ im Urin Tag 1 (Fettgruppe schwarz)

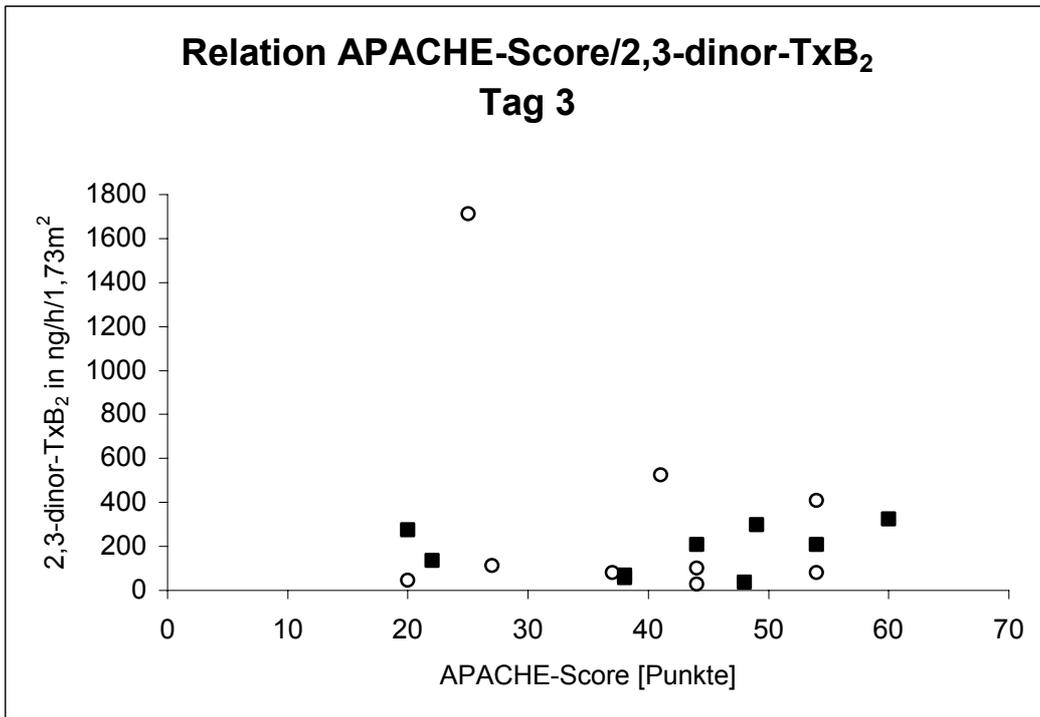


Abb.70: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-TxB₂ im Urin Tag 3 (Fettgruppe schwarz)

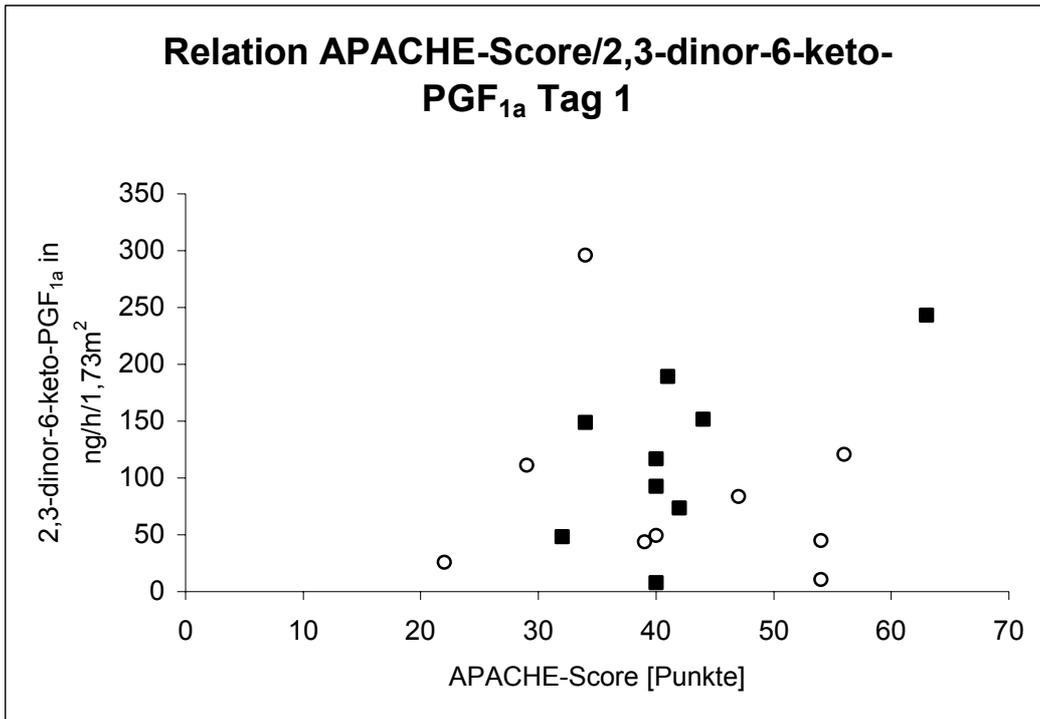


Abb.71: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im Urin Tag 1 (Fettgruppe schwarz)

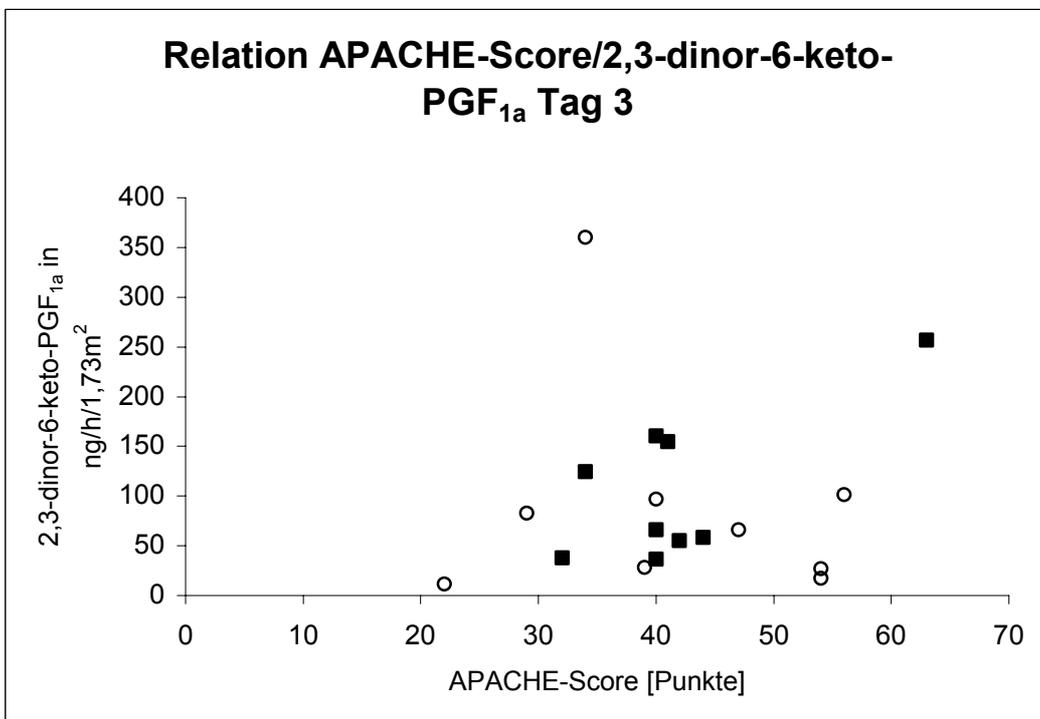


Abb.72: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im Urin Tag 3 (Fettgruppe schwarz)

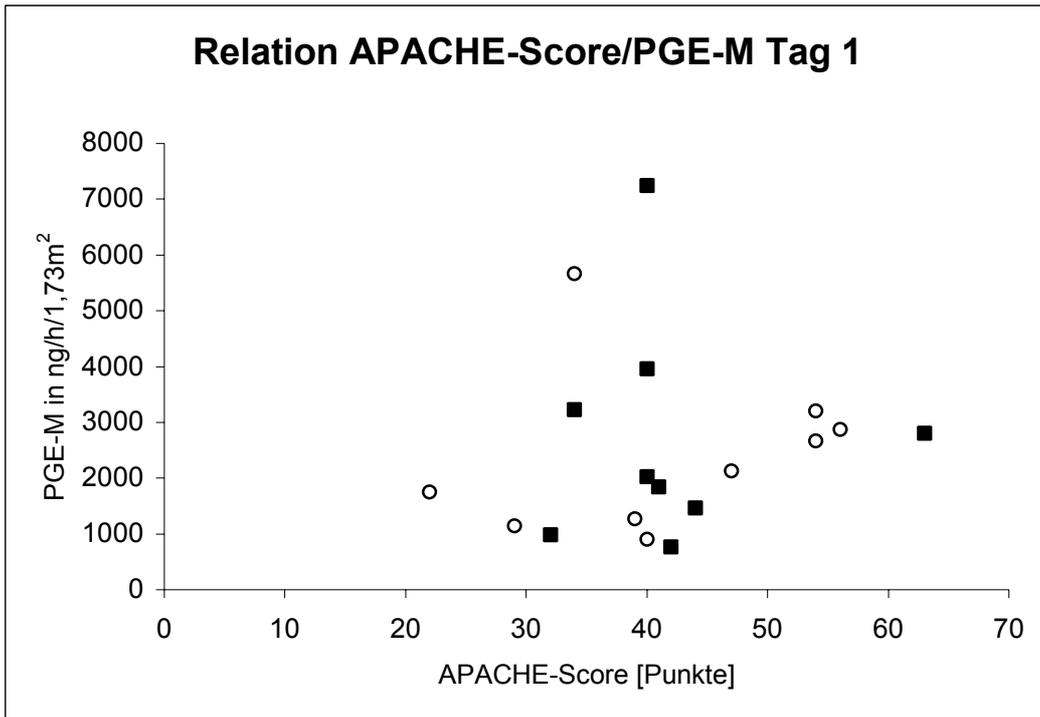


Abb.73: Relation APACHE-Score/PGE-M im Urin Tag 1 (Fettgruppe schwarz)

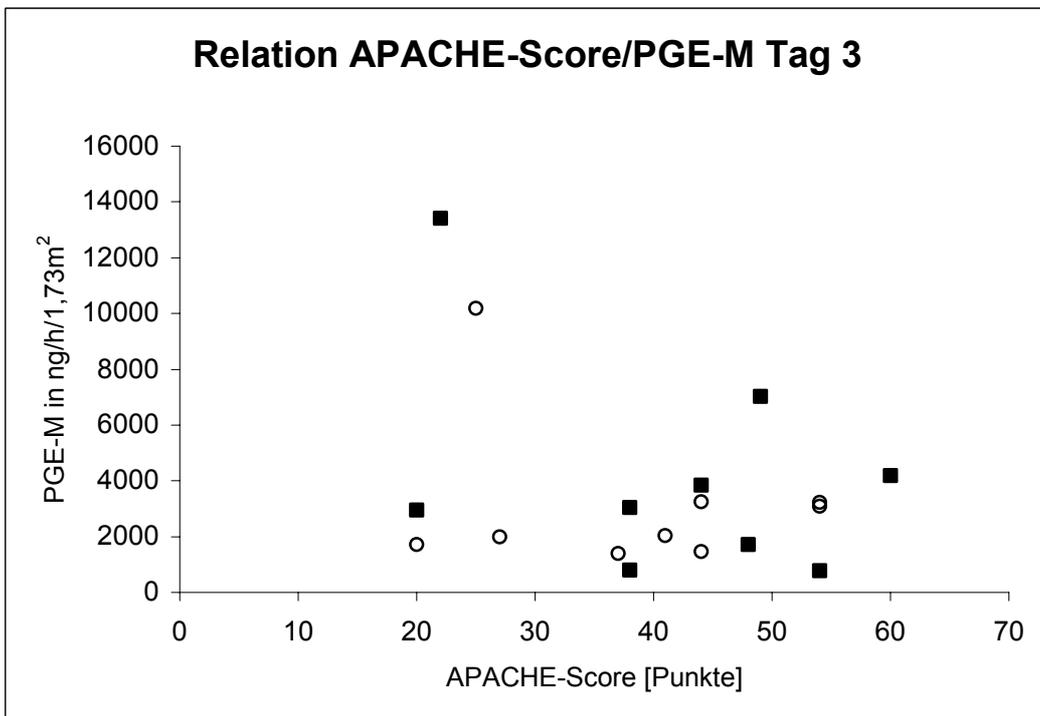


Abb.74: Relation APACHE-Score/PGE-M im Urin Tag 3 (Fettgruppe schwarz)

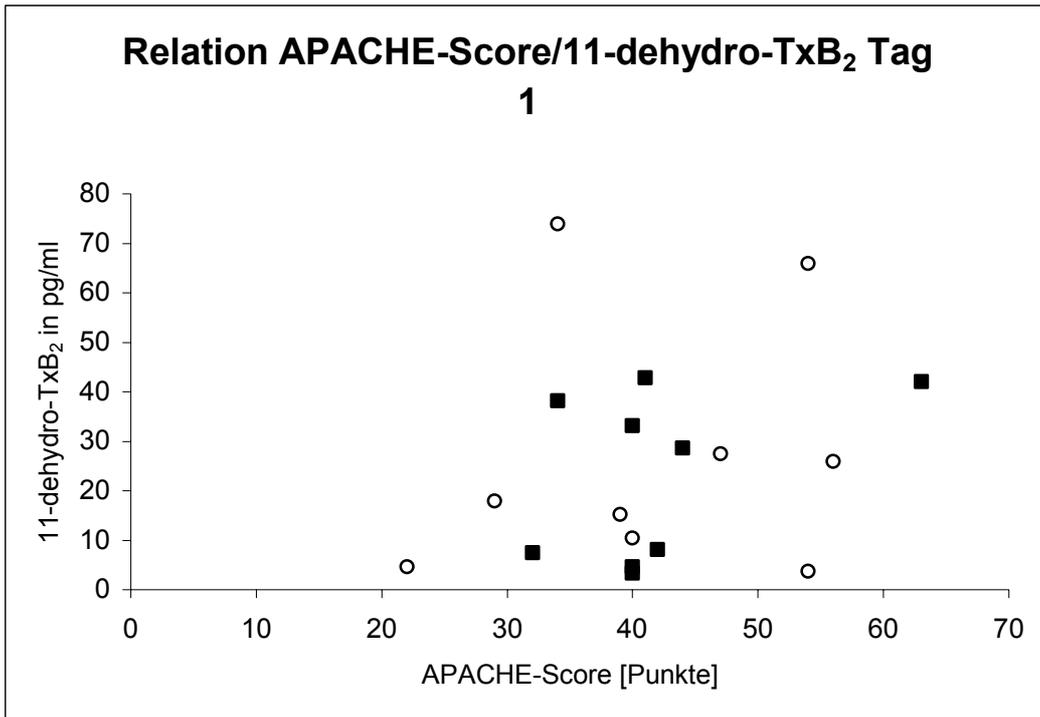


Abb.75: Relation APACHE-Score/11-dehydro-TxB₂ im Plasma Tag 1 (Fettgruppe schwarz)

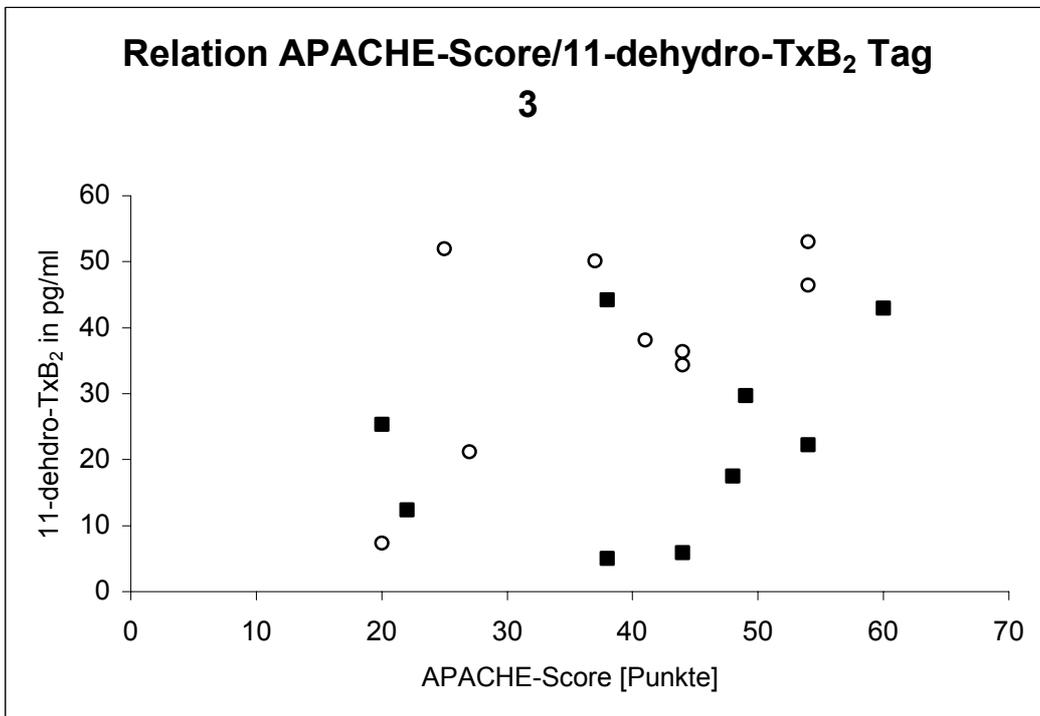


Abb.76: Relation APACHE-Score/11-dehydro-TxB₂ im Plasma Tag 3 (Fettgruppe schwarz)

5. 4 Zusammenfassung Ergebnisse Kurzzeitstudie

Zusammenfassend kommt es für TxB_2 , 2,3-dinor- TxB_2 und PGE-M in der Fettgruppe zu einem leichten Anstieg der Werte unter Fettgabe.

Die Werte für 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1 α} zeigen sowohl in der Fettgruppe als auch in der Kontrollgruppe einen leichten Abfall im Studienverlauf. 11-dehydro- TxB_2 im Plasma steigt in beiden Gruppen im Studienverlauf an, wobei der Anstieg in der Kontrollgruppe größer ist als in der Fettgruppe. Bei allen gemessenen Eikosanoiden, außer bei 11-dehydro- TxB_2 , sind die Werte in der Fettgruppe breiter gestreut als in der Kontrollgruppe.

Der APACHE III-Score zeigt in der Kontrollgruppe leicht höhere Werte als in der Fettgruppe. Die Einzelverläufe der Eikosanoide zeigen in der Fettgruppe für die Pat. Nr.7 und 9 einen Anstieg im Studienverlauf. Die Patienten Nr. 3 und 5 und z.T. auch 12 zeigen eher einen Abfall der Eikosanoide unter Fettgabe, wohingegen Pat. Nr. 2 keine wesentlichen Veränderungen der gemessenen Eikosanoide zeigt. Ein Zusammenhang zwischen den Eikosanoidverläufen der einzelnen Patienten und dem APACHE-Score zeigt sich nicht. So kommt es bei Pat. Nr. 7 und 5 zu einem leichten Anstieg des APACHE-Score, während bei Pat. Nr. 9 und 3 die Werte im Verlauf sinken. In der Kontrollgruppe zeigt sich in den Einzelverläufen der Eikosanoide für Pat. Nr. 11 ein Anstieg der Werte, während die Pat. Nr. 1, 4, 6 und 8 einen gleichförmigen Verlauf zeigen. Bei Pat. Nr. 11 zeigt sich ein schwankender Verlauf der Eikosanoidwerte über den Studienzeitraum. Auch hier zeigt sich kein Zusammenhang zwischen den Eikosanoidwerten und dem APACHE-Score. So zeigen Pat. Nr. 11 und 10 völlig gleichförmige Verläufe des APACHE-Score über den Studienzeitraum.

Die Triglyceridwerte und die Cholesterinester zeigen in beiden Gruppen gleichmäßige im Normbereich liegende Verläufe. Dies spricht für eine gute Elimination und Verstoffwechslung der verabreichten Fette.

Beim Betrachten der Verläufe für die Linolsäure fällt auf, dass in beiden Gruppen die Werte dtl. unter der Norm erniedrigt sind und in der Fettgruppe unter Fettgabe ansteigen.

Der Linolsäuregehalt in der Fettgewebsbiopsie ist zu Studienbeginn in der Fettgruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Die Kreatininwerte liegen in beiden Gruppen nahezu im Normbereich, die Kreatininclearance ist in der Kontrollgruppe leicht unter die Norm erniedrigt. Insgesamt

zeigen sich jedoch bei keinem der Patienten Hinweise für eine stärkere Einschränkung der Nierenfunktion.

5. 5 Zusammenfassung Ergebnisse Langzeitstudie

Sämtliche in der Langzeitstudie gemessenen Eikosanoide zeigen unter Fettgabe keinen Anstieg ihrer Werte.

Beim Betrachten der Einzelverläufe zeigt sich für Pat. Nr. 14 ein Anstieg von 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} und zu Beginn auch 2,3-dinor-TxB₂ unter fetthaltigem Ernährungsregime. Die Patienten Nr.15 und 17 zeigen einen Abfall ihrer Eikosanoidwerte trotz Fettgabe. In der Kontrollgruppe zeigen die Pat. Nr.13 und 16 zickzackförmige Verläufe. Insgesamt sinken bei allen Patienten die Eikosanoidwerte im Studienverlauf ab.

Der APACHE-Score zeigt bei allen Patienten mehr oder weniger zickzackförmige Verläufe. Am Studienende zeigen sich in etwa gleich hohe Werte wie zu Beginn. Ein Zusammenhang zwischen den Eikosanoidwerten und dem APACHE-Score zeigt sich nicht.

Die Triglyceridwerte zeigen in beiden Gruppen eine breite Spannweite mit Werten, die z.T. in beiden Gruppen deutlich über der Norm liegen. Unter Fettgabe lässt sich sowohl ein Abfall wie auch ein Anstieg der Triglyceridwerte beobachten.

Die Cholesterinester zeigen Werte leicht unter der Norm. Im Studienverlauf kommt es in beiden Gruppen zu einem Anstieg der Werte, welcher in der Fettgruppe deutlicher ausgeprägt ist.

Die Linolsäurewerte bewegen sich unter der Norm und zeigen keine wesentliche Veränderung im Studienverlauf.

Die Fettgewebsbiopsie ergibt in beiden Gruppen zu Studienbeginn einen gleichen Linolsäuregehalt im Fettgewebe.

Die Kreatininwerte sind bei beiden Gruppen im Normbereich, wobei die Werte in der Fettgruppe höher sind als in der Kontrollgruppe.

Die Kreatininclearance bewegt sich bei der Fettgruppe im Normbereich; in der Kontrollgruppe zeigen sich leicht erhöhte Werte.

6 Diskussion

6. 1 Sepsis und Eikosanoidproduktion

In vorliegender Studie zeigen sich sowohl in der Kurzzeitstudie als auch in der Langzeitstudie deutlich erhöhte Eikosanoidwerte bei allen Patienten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Forschungsgruppen die bei der Sepsis eine erhöhte Eikosanoidproduktion nachweisen konnten [Oettinger et al., 1987; Halushka et al., 1985; Reines et al., 1982].

6. 2 Parenterale langkettige Triglyceride und die Eikosanoidproduktion bei der Sepsis

Sowohl in der Kurzzeitstudie als auch in der Langzeitstudie zeigen sich keine deutlichen Unterschiede in der Eikosanoidproduktion unter Fettgabe gegenüber der Kontrollgruppe ohne Fettgabe. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Radermacher et al., welche in einer Studie an 9 Patienten mit „Sepsis Syndrom“ (von Bone eingeführter Begriff, der mittlerweile nicht mehr verwendet wird [Bone et al., 1989]) unter anderem auch den Einfluß einer Fettemulsion auf die Eikosanoidsynthese untersuchten [Radermacher et al., 1992]. Sie verwendeten eine Fettemulsion die je 10 g mittelkettige Triglyceride (MCT) und 10 g langkettige Triglyceride (LCT) pro 10 ml enthielt. Es wurden 0,15 g Fett/kg/h gegeben. Die Urinproben wurden vor Beginn der Infusion, nach 2h und nach 4h entnommen. Gemessen wurden PGI₂ bzw. dessen Metabolit 6-keto-PGF_{1α} und TxA₂ bzw. dessen Metabolit TxB₂ im Urin mittels Bioassay. Die Triglyzeridspiegel stiegen unter der Fettinfusion signifikant an; dieser Anstieg hatte jedoch keine Erhöhung der Prostacyclin- und Thromboxanproduktion zur Folge. In der Studie wurde eine aus je gleichen Anteilen an MCT und LCT bestehende Fettemulsion in einer Dosierung von 0,15 g/kg/h gegeben, was in etwa der gleichen LCT-Menge in der eigenen Studie entspricht. Allerdings wurde diese Fettmenge nur einmalig für 4 h gegeben. Zusätzlich muß kritisch angemerkt werden, dass keine Indexmetaboliten der Eikosanoide bestimmt wurden und TxB₂ eigentlich als ein Maß für die renale und nicht für die systemische TxA₂-Produktion angesehen wird [Seyberth et al., 1991; Fitzgerald et al., 1983].

6. 3 Parenterale langkettige Triglyceride und die Eikosanoidproduktion beim SIRS

Planas et al. [Planas et al., 1997] untersuchten an 21 Patienten mit ARDS den Einfluß einer 20% LCT-Fettemulsion sowie einer 20% Mischemulsion aus MCT und LCT (MCT/LCT= 50/50) auf die Eikosanoidspiegel im Blutplasma. Als Kontrollgruppe fungierten 20 gesunde freiwillige Probanden. Es wurden arterielle Blutproben sowie Proben aus der Pulmonalarterie entnommen. TxB_2 und 6-keto-PGF_{1 α} sowie LTB₄ wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt. Zu Studienbeginn waren die Eikosanoide sowie LTB₄ bei beiden Gruppen mit ARDS deutlich gegenüber der Kontrollgruppe aus gesunden Probanden erhöht. Nach Fettgabe kam es zu keiner Änderung der Prostacyclin- und LTB₄-Spiegel bei den Patienten mit ARDS. Für TxB_2 zeigte sich ein Abfall, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

Porta et al. [Porta et al., 1994] fanden in einer Studie an 23 Patienten mit SIRS im Verlauf über eine Woche einen Abfall von Prostacyclin im Urin unter parenteraler Gabe von LCT.

6. 4 Parenterale langkettige Triglyceride und die Eikosanoidproduktion

Hageman et al. [Hageman et al., 1983] fanden bei Hasen eine Zunahme der Produktion von vasodilatierenden Eikosanoiden in der Lunge nach intravenöser Gabe einer 20% LCT-Fettemulsion. Allerdings waren die Veränderungen in der Eikosanoidproduktion nur signifikant in einer Gruppe von Hasen, deren Lunge zuvor durch eine Infusion mit Ölsäure geschädigt worden war.

Hammerman und Aramburo [Hammerman & Aramburo, 1989] untersuchten den Einfluß einer 20% LCT- Fettemulsion auf die Produktion von TxA_2 und PGI₂ in den Lungen von neugeborenen Ferkeln. Es wurde 1g Fett/kg/h über zwei Stunden intravenös gegeben und alle 30 Minuten wurden Blutproben zur Bestimmung der Eikosanoidspiegel im Plasma entnommen. TxB_2 und 6-keto-PGF_{1 α} wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt. Sie fanden einen signifikanten Anstieg für TxA_2 und ebenfalls einen Anstieg für PGI₂ welcher aber nicht signifikant war. Die in dieser Studie gegebene Fettmenge pro Zeit liegt allerdings weit über der in normalen parenteralen Ernährungsregime gegebenen Fettmenge. Zum Vergleich: - in der eigenen Studie wurde eine Fettmenge von 0,07 g Fett/kg/h gegeben. Zusätzlich muß kritisch angemerkt

werden, dass weder in der Studie von Hageman et al., noch in der Studie von Hammerman und Aramburo die Indexmetaboliten der betreffenden Eikosanoide gemessen wurden.

Hunt et al. [Hunt et al., 1986] fanden bei 33 gesunden, ausgewachsenen Hasen eine signifikante Erhöhung von PGE₂, 6-keto-PGF_{1α} und TxB₂ im Plasma nach Gabe einer LCT-haltigen Fettemulsion. Auch hier wurden keine Indexmetaboliten der untersuchten Eikosanoide gemessen. Zudem spiegelt die Messung im Plasma eher phasische Veränderungen wider, während die Messung im 24h-Urin als ein Maß für die systemische Eikosanoidsynthese gilt [Seyberth & Kühl, 1988].

Piedboeuf et al. [Piedboeuf et al., 1991] haben in einer Studie an 10 Neugeborenen den Einfluß von Intralipid[®], einer Fettemulsion, die einen hohen Anteil an Linolsäure besitzt, auf den Eikosanoidstoffwechsel untersucht. Während die Werte für PGI₂ unter dem Meßbereich des verwendeten Radioimmunoassays lagen, zeigte sich bei den Werten für TxA₂ und PGE₂ keine Steigerung der Synthese unter Fettgabe.

6. 5 Enterale langkettige Triglyceride und die Eikosanoidproduktion

Stier et al. [Stier et al., 1997] fanden bei gesunden Frühgeborenen keine Unterschiede in der Eikosanoideausscheidung im Urin, wenn statt üblicher Kost eine mit LCT angereicherte Nahrung oral gegeben wurde. Jeweils 10 Frühgeborene wurden über 3 Wochen entweder mit einer herkömmlichen Ernährung, mit Muttermilch oder mit einer durch LCT angereicherten Kost ernährt. Die in vivo Bildung von PGE₂, TxA₂ und PGI₂ wurde zu Studienbeginn und Studienende durch Messung der Indexmetaboliten im Urin mittels Gaschromatographie / Massenspektrometrie untersucht. Sowohl in der systemischen Eikosanoidproduktion als auch in den anthropometrischen Daten zeigte sich zwischen allen Gruppen kein signifikanter Unterschied im Studienverlauf.

Adam und Wolfram [Adam & Wolfram, 1984] untersuchten mit enteralen Formeldiäten den Einfluß von diätetischer Linolsäuregabe auf den Eikosanoidstoffwechsel bei 6 gesunden Frauen im Alter zwischen 23 und 32 Jahren. Unter einer Diät, in der Linolsäure 20% des Energiebedarf deckte, kam es zu signifikanten Erhöhungen der Ausscheidung von PGE₂ und PG-M im 24h-Urin. TxA₂ wurde nicht bestimmt; für PGF_{2α} waren die Werte nicht signifikant erhöht. Unter PG-M werden Metaboliten der Eikosanoide im Urin verstanden, die in Tetranorprostandisäure chemisch umgewandelt

werden können, um dann gaschromatographisch bestimmt zu werden. Diese Meßmethode der Eikosanoide wird heute nicht mehr verwendet, und mit ihr ermittelte Ergebnisse sind mit Vorsicht zu betrachten [Schweer, persönliche Mitteilung]. Auch in dieser Studie wurden keine Indexmetaboliten der systemischen Eikosanoidsynthese gemessen.

Nugteren konnte bei Ratten, die eine mit Linolsäure angereicherte Diät erhielten einen Anstieg der Eikosanoidmetaboliten im Urin feststellen [Nugteren et al., 1980]. Auch hier wurden jedoch keine Indexmetabolite der Eikosanoide bestimmt.

In einer Studie an Ratten konnten Mann et al. zeigen, dass die orale Gabe von Arachidonsäure zu einem Anstieg der Prostacyclinmetaboliten im Urin führt [Mann et al., 1994]. Hansen konnte bei Ratten, welche über 25 Wochen mit einer Diät frei von essentiellen Fettsäuren gefüttert wurden, einen sofortigen deutlichen Anstieg von PGE₂ im Urin nach diätetischer Gabe von essentiellen Fettsäuren feststellen [Hansen, 1981].

Insgesamt muß bedacht werden, dass die oben angeführten Studienergebnisse z.T. im Tierversuch, oder aber an gesunden Probanden ermittelt wurden. Es ist fraglich, ob diese Befunde ohne weiteres auf einen schwer kranken Patienten mit einer Sepsis bzw. einem SIRS übertragen werden dürfen, bei dem tiefgreifende Veränderungen des Stoffwechsels vorliegen. Auch wurden in einigen der oben genannten Studien nicht die entsprechenden Indexmetaboliten der untersuchten Eikosanoide gemessen, was in Hinblick auf die Aussagekraft dieser Studien kritisch angemerkt werden muß.

6. 6 Verstoffwechslung der infundierten Fette

Auch die Plasmaspiegel der Triglyceride und der Cholesterinester zeigen in beiden Studien keine deutlichen Unterschiede und bewegen sich innerhalb der Norm. Insbesondere zeigt sich kein deutlicher Anstieg der Werte unter der Gabe von Fett. Somit konnte die von einigen Autoren bei der Sepsis beobachtete Hypertriglyzeridämie [Feingold et al., 1992; Kaufmann et al., 1976] in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die infundierten Fette wurden demnach gut verstoffwechselt. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Druml et al., die in einer Studie an septischen Intensivpatienten eine gute Elimination und Verstoffwechslung von Fettemulsionen bei der Sepsis nachweisen konnten [Druml et al., 1998]. Auch andere Forschungsgruppen fanden eine normale Elimination parenteral zugeführter Fette ohne merklich erhöhte Triglyzeridspiegel. [Nordenström et al., 1983; Nichoalds et al., 1991]. Die Oxidation

der zugeführten Fette war in diesen Studien nicht beeinträchtigt sondern eher noch gesteigert.

Andere Forschungsgruppen fanden hingegen eine verminderte Hydrolyse der zugeführten Triglyceride durch Endotoxin [Bagby et al., 1987]. In Biopsien aus Fettgewebe und der Muskulatur von septischen Patienten wurde eine reduzierte Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) nachgewiesen [Robin et al.; 1981]. Ursache hierfür ist eine Verminderung der LPL-Aktivität durch TNF_{∞} , welcher durch Endotoxineinwirkung vermehrt produziert wird [Carpentier et al., 1997; Bagby et al.; 1986]. Somit kann es zu einer verminderten Lipolyse der VLDL im peripheren Gewebe kommen. Eine mögliche Erklärung für die trotz verminderter LPL-Aktivität gute Verstoffwechslung der zugeführten Fette könnte sein, dass bei septischen Patienten die Durchblutung der peripheren Gewebe erhöht ist, und somit auch trotz verminderter LPL-Aktivität die Fettelimination durch die Muskulatur und das Fettgewebe unterm Strich erhöht ist. In dem Maße in dem es jedoch bei der Sepsis zu Störungen der Mikrozirkulation kommt (siehe Stadien des SIRS [Bone, 1996]), kann sich natürlich im Gegenzug auch eine verminderte Verstoffwechslung von Fetten einstellen [Katz et al., 1991]. Auch nach De Pergola [De Pergola et al., 1989] liegt der in einigen Tiermodellen beobachtete Abfall der freien Fettsäuren und der Fettoxidation bei der Sepsis an einer verminderten Durchblutung des Fettgewebes. Hierdurch werden seiner Meinung nach die freien Fettsäuren nicht mehr aus dem Fettgewebe abtransportiert. Zusätzlich führt eine verminderte Durchblutung zum Anstieg anaerober Stoffwechselvorgänge mit erhöhten Lactatspiegeln, welche die Lipolyse zusätzlich supprimieren.

6. 7 Verfügbarkeit an Linolsäure

Der prozentuale Anteil der Linolsäure in den Cholesterinestern ist in allen Gruppen zu Studienbeginn erniedrigt, wobei in der Kurzzeitstudie deutlich niedrigere Werte gemessen wurden als in der Langzeitstudie. In der Literatur ist ein Abfall der Linolsäure in allen Lipiden der Lipoproteinfraktionen des Plasmas bei Schwerverletzten innerhalb von 3-5 Tagen beschrieben [Wolfram et al., 1980], wobei die Bestimmung der Linolsäure in den Cholesterinestern als Parameter für die Linolsäureversorgung des Organismus als am geeignetsten gilt [Zöllner & Wolfram, 1968]. Die niedrigen Linolsäurewerte sprechen insgesamt für einen erhöhten Linolsäureverbrauch bei allen an der Studie beteiligten Patienten.

In der Kurzzeitstudie bewirkten die infundierten LCT in der Fettgruppe einen Anstieg der Linolsäure gegenüber der Kontrollgruppe. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Sane et al [Sane et al., 1999], die in einer Studie an 17 Patienten nach Ösophagektomie bei Ösophaguskarzinom signifikant erhöhte Linolsäure-Spiegel gegenüber der Kontrollgruppe nach Gabe einer 20% LCT-Emulsion nachweisen konnten.

Bei der Sepsis ist die Lipolyse erhöht und kann auch durch eine Kalorienzufuhr in Form von ausschließlich Kohlenhydraten nicht gehemmt werden [Askanazi et al., 1980]. Diese erhöhte Lipolyse sowie die erhöhte Durchblutung des Fettgewebes führen bei der Sepsis zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma [Samra et al., 1996]. Je nach Ernährungszustand des Patienten kommt es somit auch zu einer unterschiedlich großen Erhöhung des Angebotes an Linolsäure, welche durch die verstärkte Lipolyse aus den Fettgewebedepots freigesetzt wird. Möglicherweise wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes in der Kontrollgruppe aus den Vorräten des Fettgewebes soviel Linolsäure freigesetzt, dass es auch hier zu der gemessenen erhöhten Eikosanoidproduktion kommen konnte. Noch wichtiger scheint in diesem Zusammenhang, dass ja in den Phospholipiden der Zellmembranen ein Teil der Fettsäuren als Arachidonsäure vorliegt, welche im Rahmen einer vermehrten Lipolyse dann natürlich in beiden Studiengruppen direkt für die Eikosanoidproduktion zur Verfügung steht und v.a. die geschwindigkeitsbestimmenden Desaturasen [Horrobin, 1983] im Gegensatz zur Linolsäure nicht benötigt. Die aufgrund der erhöhten Lipolyse vermehrte Freisetzung von AA aus den Zellmembranen könnte die in beiden Gruppen hohe und gleich große Eikosanoidproduktion erklären.

6. 8 Enzymsysteme des Linolsäurestoffwechsels

6. 8. 1 Die Rolle der Desaturasen

Eine weitere Erklärung für die nahezu gleich große Eikosanoidproduktion in beiden Gruppen könnte in der enzymatisch vermittelten Verstoffwechslung der verfügbaren Linolsäure liegen. Die Umwandlung der Linolsäure in die Arachidonsäure wird durch ein Enzymsystem katalysiert, welches mit der Δ -6 Desaturase und der Δ -5 Desaturase zwei geschwindigkeitsbestimmende Schritte enthält [Fan & Chapkin, 1998; Melin & Nilson, 1997]. Auch ist das Angebot an Arachidonsäure in den Zellen des Immunsystems nicht nur von der diätetischen Zufuhr, sondern unter anderem auch von

der Aktivität der hepatischen Δ -6 Desaturase abhängig [Planas et al., 1997]. Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten und PMN besitzen nämlich keine Δ -6 Desaturase und sind somit auf die Aktivität der hepatischen Δ -6 Desaturase angewiesen [Kinsella & Lokesh, 1990], welche die Umwandlung der Linolsäure in die γ -Linolensäure katalysiert. Sane et al. [Sane et al., 1999] konnten in einer Studie an 17 Patienten nach Ösophagektomie bei Ösophaguskarzinom zwar signifikant erhöhte Linolsäure-Spiegel gegenüber der Kontrollgruppe nach Gabe einer 20% LCT-Emulsion nachweisen; die Arachidonsäurespiegel hingegen waren weder im Serum noch in den neutrophilen Granulozyten gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Eine Erklärung für diese erniedrigten Arachidonsäurespiegel könnte nach Meinung der Autoren die im Rahmen von großen operativen Eingriffen auftretende Freisetzung von Kortison, ACTH und Adrenalin sein, welche die Aktivität der Δ 5- und Δ -6 Desaturase hemmen. Somit könnte durch eine im Rahmen des SIRS auftretende Hemmung der geschwindigkeitsbestimmenden Desaturasen die weitere Umwandlung der Linolsäure in die Arachidonsäure in vorliegender Studie blockiert gewesen sein. Bekräftigt wird diese Annahme durch den in der Kurzzeitstudie beobachteten Anstieg der Linolsäure in der Fettgruppe als Hinweis auf deren begrenzte weitere Umwandlung in die Arachidonsäure. Dies wäre somit auch eine mögliche Erklärung für die in beiden Gruppen nahezu gleich große Eikosanoidproduktion trotz Fettgabe. Das die Gabe von Linolsäure nicht zwangsläufig auch zu einem vermehrten Angebot an Arachidonsäure führen muß konnten ebenfalls Manku et al. zeigen, die sogar einen statistisch signifikanten Abfall der DGLA und der AA unter Linolsäurezufuhr feststellten [Manku et al.; 1988].

Zusätzlich konkurriert die Linolsäure (ω 6-Fettsäure) mit der α -Linolensäure (ω 3-Fettsäure) um die geschwindigkeitsbestimmenden Desaturasen. Man nimmt an, dass die ω 3-Fettsäuren hierbei von diesen Enzymen bevorzugt verstoffwechselt werden [Melin & Nilson, 1996]. Von Bedeutung ist dies insofern, als die aus der Eikosapentaensäure (ω 3-Fettsäure) gebildeten Eikosanoide der 3-er Serie und Leukotriene der 5-er Serie andere biologische Wirkungen entfalten als die aus den ω 6-Fettsäuren gebildeten Eikosanoide und Leukotriene [Mascioli, 1989].

Natürlich kann man nicht ausschließen, dass bei längerer Linolsäurezufuhr es trotz oben gesagtem zu einer vermehrten Bereitstellung von Arachidonsäure kommen kann. In den in der Studie gewählten Beobachtungszeiträumen, war die Zeitdauer der Linolsäuregabe

jedoch offensichtlich nicht lange genug, um relevante Änderungen, was die Verfügbarkeit an Arachidonsäure anbelangt, herbeizuführen.

6. 8. 2 Möglichkeit der Verstoffwechslung in andere Eikosanoide

Eine weitere mögliche Erklärung für die in beiden Gruppen nahezu gleiche Eikosanoidproduktion ist, dass die Linolsäure möglicherweise nicht nur in die in der Studie gemessenen Eikosanoide verstoffwechselt wurde. Aus Linolsäure wird unter Vermittlung der Δ -6 Desaturase und weiterer Elongation Dihomogammalinolensäure aus welcher durch die Vermittlung der Δ -5 Desaturase Arachidonsäure entsteht. Aufgrund der begrenzten Aktivität der Δ -5 Desaturase wird aber nur eine geringe Menge der Dihomogammalinolensäure zu Arachidonsäure umgewandelt [Johnson et al., 1997; Zurier et al., 1996]. Statt dessen können aus der Dihomogammalinolensäure über den Cyclooxygenasestoffwechselweg Eikosanoide der 1-er Serie sowie über den Lipoxygenasestoffwechselweg die 15 HETE gebildet werden [Borgeat et al., 1976], welche als entzündungshemmend gelten [Fan & Chapkin, 1998]. Zum anderen können aus der Arachidonsäure über den Cyclooxygenase-Stoffwechselweg sowohl die in der Studie gemessenen Eikosanoide entstehen; gleichzeitig aber auch über den Lipoxygenase-Stoffwechselweg Leukotriene und PAF gebildet werden [Seyberth & Kühl, 1988].

6. 8. 3 Die Rolle der Phospholipase

Vor ihrer weiteren Metabolisierung im Cyclooxygenase- oder Lipoxygenasestoffwechselweg erfolgt die Freisetzung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembranen durch die Phospholipase A₂ [Kinsella & Lokesh, 1990]. Diese wird allerdings nicht mehr als geschwindigkeitsbestimmend in der Eikosanoidsynthese angesehen [Fan & Chapkin, 1998]. Vielmehr wird durch Gewebeverletzung die Phospholipase A₂ aktiviert [Sane et al.; 1999].

6. 8. 4 Die Cyclooxygenase mit ihren zwei Isoformen

Die Cyclooxygenase mit ihren zwei Isoformen COX 1 und COX 2 stellt ebenfalls einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Eikosanoidsynthese dar [Hla et al., 1999; Huang et al., 1998]. Während die COX 1 eher für die physiologische Eikosanoidsynthese verantwortlich ist, wird die COX-2 hingegen erst im Rahmen der Entzündungsreaktion durch Zytokine wie Interleukin-1, TNF α , LPS und

Wachstumsfaktoren induziert und ist anscheinend für die pathologische Eikosanoidbildung verantwortlich [Cirino, 1998; Dubois et al., 1998; Stichtenoth et al., 1998; Raymond et al., 1998].

Shoup et al. [Shoup et al., 1998] konnten bei septischen Mäusen eine verminderte PGE₂-Produktion verbunden mit einer erhöhten Überlebensrate nach Gabe des selektiven COX-2 Hemmers NS-398 beobachten. Bekannt ist auch eine kompetitive Hemmung sowohl der COX 1 als auch der COX 2 durch ω -3 Fettsäuren, die in der in der Studie gegebenen Fettemulsion zu 4,2 % enthalten waren [Hamid et al., 1999].

6. 8. 5 Abbau der Eikosanoide

Nicht nur eine erhöhte Produktion sondern auch eine verringertes Abbau könnte jedoch für die in beiden Gruppen erhöhten Eikosanoidwerte verantwortlich sein. Hahn et al. [Hahn et al., 1998] konnten im Tierversuch an Mäusen eine verringerte mRNA-Expression der Prostaglandin-15-OH-Dehydrogenase (PGDH) nach Gabe von Endotoxin beobachten. Dies ist insofern von Bedeutung als die PGDH das Schlüsselenzym für den Abbau von PGE₂ darstellt.

6. 9 Diskussion der Fehlermöglichkeiten

6. 9. 1 Aussagekraft der angewandten statistischen Verfahren

Da die Gruppengröße in der Kurzzeitstudie aus 6 und in der Langzeitstudie aus 3 Patienten pro Gruppe bestand, konnten keine statistischen Testverfahren durchgeführt werden. Aus diesem Grunde wurde eine beschreibende Statistik durchgeführt, mit der Tendenzen aufgezeigt werden können.

6. 9. 2 Vergleichbarkeit der Patienten untereinander

Ein großes Problem im Hinblick auf die Betrachtung der Ergebnisse stellt die Homogenität der Gruppen dar. Bei einigen der Patienten wurden im Beobachtungszeitraum Operationen durchgeführt. Es wurde einigen Patienten Katecholamine und Furosemid verabreicht. Manipulationen wie Intubation, Extubation, invasive Eingriffe wie das Legen eines zentralen Venenkatheters, pflegerische Maßnahmen usw. sind Faktoren, welche die Eikosanoidsynthese verstärkt haben können und bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Aus diesem Grunde wurde bei den Patienten nachträglich der APACHE III- Score erhoben [Knaus et al., 1991], welcher zur Klassifizierung im Hinblick auf Schweregrad der

Erkrankung von Patienten als geeignet gilt [Brown et al., 1993]. Hierbei zeigten in der Kurzzeitstudie die Patienten der Kontrollgruppe im Median etwas höhere APACHE-Score-Werte als die Patienten der Fettgruppe. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Patienten der Kontrollgruppe schwerer erkrankt waren als die Patienten der Fettgruppe. Unter der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Entzündungsreaktion und der Eikosanoidproduktion besteht [Neuhof, 1993; Siegel et al., 1993], könnte natürlich auch dies ein Grund für die nahezu gleich große Eikosanoidproduktion in beiden Gruppen sein. Es wäre möglich dass eine durch Fettgabe erhöhte Eikosanoidproduktion in der Fettgruppe durch eine verstärkte Entzündungsreaktion und damit ebenfalls erhöhte Eikosanoidproduktion in der Kontrollgruppe ausgeglichen wurde. Zu bedenken ist allerdings, dass die Unterschiede des APACHE-Score in der Kurzzeitstudie nicht sehr ausgeprägt waren. In der Langzeitstudie zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Ein weiterer wichtiger Punkt, wenn es um die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander geht ist die Frage des Ernährungszustandes vor Studienbeginn. Einige der Patienten hatten vor Studienbeginn Fette diätetisch zugeführt bekommen. Der prozentuale Anteil an Linolsäure im Fettgewebe war bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Werte lagen zwischen 1,7 und 20 % Anteil an Linolsäure im Fettgewebe. Dies ist insofern von Bedeutung, als die Lipolyse im Postaggressionsstoffwechsel extrem gesteigert ist [Beylot et al., 1994; Adolph & Eckart, 1990], und somit natürlich über einen Abbau der körpereigenen Fettdepots vermehrt freie Fettsäuren entstehen [Hartl & Jauch, 1994]. Je nach Fettsäuremuster des Fettgewebes wird somit auch mehr oder weniger Linolsäure und damit Vorstufen der Eikosanoidsynthese bereit stehen.

Zusätzlich gibt es Hinweise, dass es mit zunehmendem Alter zu einem Abfall der Aktivität der geschwindigkeitsbestimmenden Δ -6 Desaturase kommt, was natürlich im Hinblick auf das unterschiedliche Alter der Studienteilnehmer ebenfalls bedacht werden muß [Bolton-Smith et al., 1997].

6. 9. 3 Verlässlichkeit der angewandten Eikosanoidbestimmungen

Schon 1973 gab Samuelsson zu bedenken, dass die Messung von primären Eikosanoiden im Blut möglicherweise nicht die tatsächlichen endogenen Spiegel dieser Eikosanoide reflektieren [Samuelsson, 1973]. Nicht nur die Möglichkeit von Verfälschungen im Rahmen der Probenaufbereitung sondern auch möglicherweise

starke phasische Schwankungen der Eikosanoidspiegel im Plasma müssen bedacht werden [Schweer et al., 1986]. Aus diesem Grund wurden in der Studie Indexmetabolite gemessen, welche die endogene Eikosanoidproduktion repräsentieren. TxB_2 , 2,3-dinor- TxB_2 , 2,3-dinor-6-keto-PGF $_{1\alpha}$ und PGE-M im 24h-Urin, sowie 11-dehydro- TxB_2 im Plasma stellen gute Indexmetabolite der Eikosanoidproduktion im Organismus dar [Seyberth & Kühl, 1988].

In der vorliegenden Studie wurden die Eikosanoidbestimmungen mit der Gaschromatographie/Massenspektrometrie durchgeführt welche als Referenzmethode in der quantitativen Analyse der Eikosanoide gilt [Granström & Samuelsson, 1978]. In Kombination mit der Wahl der Indexmetaboliten sind die Ergebnisse in Bezug auf die Meßmethodik somit als sehr valide anzusehen.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde im Rahmen einer totalen parenteralen Ernährung der Einfluß von Liposyn® 20%, einer Fettemulsion die aus ungesättigten langkettigen Fettsäuren, insbesondere Linolsäure besteht, auf den Eikosanoidstoffwechsel von septischen Patienten untersucht. Auf der septischen Intensivstation des Zentralklinikums Augsburg wurden eine Kurzzeitstudie und eine Langzeitstudie an septischen Patienten durchgeführt. An der Kurzzeitstudie, die über 4 Tage ging nahmen 12 Patienten teil, an der Langzeitstudie mit einer Dauer von 10 Tagen nahmen 6 Patienten teil. In jeder der beiden Studien wurde die eine Hälfte der Patienten ausschließlich mit einem Kohlenhydratgemisch ernährt, während in der anderen Gruppe 50 % der Nichteiweißkalorien durch Liposyn® 20% bereitgestellt wurden. Insgesamt bekamen die Patienten 30 kcal/kg Körpergewicht pro Tag an Nichteiweißkalorien parenteral verabreicht. Zusätzlich wurde in allen Gruppen den Patienten 100g Aminosäuren pro Tag gegeben. Zur Vergleichbarkeit der Patienten in Hinblick auf ihre Erkrankungsschwere untereinander wurde nachträglich bei jedem Patienten der APACHE III-Score für jeden Studientag ermittelt. In dem Eikosanoidlabor der Kinderklinik der Universität Marburg wurden mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie folgende Indexmetabolite der Eikosanoide gemessen:

- 11-dehydro-TxB₂ im Plasma (Maß für die phasische TxA₂-Produktion),
- TxB₂ im 24h Urin (Maß für die renale TxA₂-Produktion),
- 2,3-dinor-TxB₂ im 24h Urin (Maß für die systemische TxA₂-Produktion),
- 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im 24h Urin (Maß für die systemische PGI₂-Produktion),
- PGE-M im 24h-Urin (Maß für die systemische PGE₂-Produktion).

Zusätzlich wurden die Triglyceride und Cholesterinester im Plasma, sowie der Linolsäuregehalt in den Cholesterinestern bestimmt.

Unter Berücksichtigung des APACHE-Score bestanden keine wesentlichen Unterschiede in Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei den untersuchten Patienten. Die Letalität war in der Kurzzeitstudie in der Kontrollgruppe etwas höher als in der Fettgruppe. In der Langzeitstudie war die Letalität in beiden Gruppen gleich groß.

Die Triglycerid- und Cholesterinwerte lagen im Normbereich was für eine gute Elimination und Verstoffwechslung der infundierten Fettemulsion spricht.

Bei allen Patienten zeigten sich stark erhöhte Eikosanoidwerte. Weder in der Kurzzeit- noch in der Langzeitstudie ließen sich deutliche Unterschiede in der Eikosanoidproduktion unter Gabe von Liposyn® 20% nachweisen.

Ursache hierfür scheint zu sein, dass es durch die bei der Sepsis verstärkte Lipolyse zu einer vermehrten Freisetzung von Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembranen kommt. Dieser Anstieg an verfügbarer Arachidonsäure führte zu einer Erhöhung der Eikosanoidproduktion in beiden Gruppen. Die zusätzliche Gabe von Linolsäure führte offensichtlich jedoch nicht zu einer vermehrten Bereitstellung von Arachidonsäure in der Fettgruppe, was durch die geschwindigkeitsbestimmenden Desaturasen erklärt werden kann. Sicherlich besteht bei Zufuhr von Linolsäure über einen längeren Zeitraum auch die Möglichkeit einer vermehrten Bereitstellung von Arachidonsäure. Die in der Studie gewählten Zeiträume waren aber offensichtlich zu kurz, um dies zu bewirken.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen somit, dass in Bezug auf die gemessenen Eikosanoide keine Gründe gegen die Verwendung von langkettigen ungesättigten Fettsäuren als Bestandteil der totalen parenteralen Ernährung für die Dauer des untersuchten Beobachtungszeitraumes sprechen.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Stoffwechsel der ω -Fettsäuren	14
Abb.2: Stoffwechsel der Linolsäure	16
Abb.3: Eikosanoide	19
Abb.4: Ernährungsregime Kurzzeitstudie	37
Abb.5: Ernährungsregime Langzeitstudie	37
Abb.6: Medianverläufe TxB ₂ im 24h-Urin	51
Abb.7: TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	53
Abb.8: TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	54
Abb.9: Medianverläufe 2,3-dinor-TxB ₂ im 24h-Urin	55
Abb.10: 2,3-dinor-TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	57
Abb.11: 2,3-dinor-TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	58
Abb.12: Medianverläufe 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im 24h-Urin	60
Abb.13: 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} -Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	61
Abb.14: 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} -Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	62
Abb.15: Medianverläufe PGE-M im 24h-Urin	63
Abb.16: PGE-M-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	64
Abb.17: PGE-M-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	65
Abb.18: 11-dehydro-TxB ₂ im Plasma	67
Abb.19: 11-dehydro-TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	68
Abb.20: 11-dehydro-TxB ₂ Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	69
Abb.21: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 2	70
Abb.22: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 3	72
Abb.23: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 5	73
Abb.24: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 7	75
Abb.25: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 9	77
Abb.26: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 12	79
Abb.27: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 1	81
Abb.28: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 4	83
Abb.28: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 6	85
Abb.29: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 8	87
Abb.30: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 10	89
Abb.31: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 11	91
Abb.32: Medianverläufe des APACHE-Score	93
Abb.33: APACHE-Score-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	94
Abb.34: APACHE-Score-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	95
Abb.35: Medianverläufe der Triglyceride im Plasma	96
Abb.36: Triglycerid-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	97
Abb.37: Triglycerid-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	98
Abb.38: Medianverläufe der Cholesterinester im Plasma	99
Abb.39: Cholesterinester-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	100
Abb.40: Cholesterinester-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	101
Abb.41: Medianverläufe der Linolsäure	102
Abb.42: Linolsäure-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	103
Abb.43: Linolsäure-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	104
Abb.44: Medianverläufe Kreatinin im Serum	106
Abb.45: Kreatinin-Verläufe aller Patienten der Fettgruppe	107
Abb.46: Kreatinin-Verläufe aller Patienten der Kontrollgruppe	108
Abb.47: Medianverläufe der Kreatinin-clearance	109

Abb.48: Kreatinin-clearance aller Patienten der Fettgruppe	110
Abb.49: Kreatinin-clearance aller Patienten der Kontrollgruppe	111
Abb.50: TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	113
Abb.51: 2,3-dinor-TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	114
Abb.52: 2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} -Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	116
Abb.53: PGE-M-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	117
Abb.54: 11-dehydro-TxB ₂ -Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	118
Abb.55: Eikosanoidverläufe der Patientin Nr. 14	119
Abb.56: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 15	121
Abb.57: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 17	123
Abb.58: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 13	125
Abb.59: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 16	127
Abb.60: Eikosanoidverläufe des Patienten Nr. 18	129
Abb.61: APACHE-Score-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	131
Abb.62: Triglyceridverläufe aller Patienten der Langzeitstudie	133
Abb.63: Cholesterinester-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	134
Abb.64: Linolsäure-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	135
Abb.65: Kreatinin-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	136
Abb.66: Kreatinin-clearance-Verläufe aller Patienten der Langzeitstudie	137
Abb.67: Relation APACHE-Score/TxB ₂ im Urin Tag 1	139
Abb.68: Relation APACHE-Score/TxB ₂ im Urin Tag 3	139
Abb.69: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-TxB ₂ im Urin Tag 1	140
Abb.70: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-TxB ₂ im Urin Tag 3	140
Abb.71: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im Urin Tag 1	141
Abb.72: Relation APACHE-Score/2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α} im Urin Tag 3	141
Abb.73: Relation APACHE-Score/PGE-M im Urin Tag 1	142
Abb.74: Relation APACHE-Score/PGE-M im Urin Tag 3	142
Abb.75: Relation APACHE-Score/11-dehydro-TxB ₂ im Plasma Tag 1	143
Abb.76: Relation APACHE-Score/11-dehydro-TxB ₂ im Plasma Tag 3	143

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung von Soja- und Safloröl	11
Tabelle 2: Indexmetaboliten der primären Eikosanoide	24
Tabelle 3: Patienten der Kurzzeitstudie	35
Tabelle 4: Patienten der Langzeitstudie	35
Tabelle 5: Referenzwerte Eikosanoide	38
Tabelle 6: Linolsäure in % des Gesamtfettsäuregehaltes im Fettgewebe	105
Tabelle 7: Linolsäure in % des Gesamtfettsäuregehaltes im Fettgewebe	105
Tabelle 8: Urinmengen aller Patienten der Fettgruppe	112
Tabelle 9: Urinmengen aller Patienten der Kontrollgruppe	112
Tabelle 10: Linolsäure in % des Gesamtfettsäuregehaltes im Fettgewebe	136
Tabelle 11: Urinmengen aller Patienten der Langzeitstudie	138

10 Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonicacid = Arachidonsäure
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
APACHE-Score	Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation-Score
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
AS	Aminosäuren
B II	Billroth II
COX	Cyclooxygenase
DC	Dünnschichtchromatographie
DGLA	Dihomogammalinolenicacid = Dihomogammalinolensäure
F	Fett
FFS	freie Fettsäuren
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HDL	High Density Lipoproteins
KH	Kohlenhydrate
LCT	Long-Chain-Triglyceride
LPS	Lipopolysaccharide
LTB ₄	Leukotrien B ₄
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MCT	Medium-Chain-Triglyceride
NICI	Negative Ion Chemical Ionization
PGE-M	Prostaglandin E-M
PAF	Platelet Activating Factor
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGI ₂	Prostacyclin
PMN	Polymorphkernige Neutrophile Granulozyten
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
RES	Retikuloendotheliales System
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TxA ₂	Thromboxan A ₂
TPN	Total Parenteral Nutrition

TNF _α	Tumor Necrosis Faktor _α
TxB ₂	Thromboxan B ₂
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
2,3-dinor-6-keto-PGF _{1α}	2,3-dinor-6-keto-Prostaglandin F _{1α}
2,3-dinor-TxB ₂	2,3-dinor-Thromboxan B ₂
5-HETE	5-Hydroxyeikosatetraensäure
11-dehydro-TxB ₂	11-dehydro-Thromboxan B ₂

11 Literaturverzeichnis

Ackerman HM, Evans NJ, Ecklund MM:

Systemic inflammatory response syndrom, sepsis and nutritional support.

Crit Care Nurs Clin North Am (1994), 6(2): 321-340

Adam O, Wolfram G:

Effect of different linoleic acid intakes on prostaglandin biosynthesis and kidney function in man.

Am J Clin Nutr (1984), 40: 763 - 770

Adolph M, Eckart J:

Der Energiebedarf operierter, verletzter und septischer Patienten.

Infusionstherapie (1990), 17: 5 – 16

American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference:

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.

Crit Care Med (1992), 20: 864 - 874

ebenfalls veröffentlicht in: Chest (1992), 101: 1644 - 1655

Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenström J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, Gump FE, Kinney JM:

Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis.

Ann Surg (1980), 191(1): 40 - 46

Bagby GJ, Corll CB, Martinez RR:

Triacylglycerol Kinetics in endotoxic rats with suppressed lipoprotein lipase activity.

Am J Physiol (1987), 253: E59 - 64

Bagby GJ, Corll CB, Thompson JJ, Wilson LA:

Lipoproteinlipase-suppressing mediator in serum of endotoxin-treated rats.

Am J Physiol (1986), 251: E470 - 476

Bell SJ, Bradley D, Forse RA:

The new dietary fat in health and disease.

J Am Diet Assoc (1997), 3: 280 - 286

Berg G, Sailer D, Bartels O, Grumeth M:

Komplette parenterale Ernährung mit MCT - haltigen Fettemulsionen bei
Schwerstkranken einer internistischen Intensivpflegestation.

Infusionstherapie (1976), 3: 129 - 132

Beylot M, Chassard D, Chambrier C, Guitraud M, Odeon M, Beaufriere B, Bouletreau
P:

Metabolic effects of a D- β -hydroxybutyrate infusion in septic patients: Inhibition of
lipolysis and glucose production but not leucine oxidation.

Crit Care Med (1994), 22(7): 1091 - 1098

Bolton-Smith C, Woodward M, Tavendale R:

Evidence for age-related differences in the fatty acid composition of human adipose
tissue, independent of diet.

Eur J Clin Nutr (1997), 51(9): 619 - 624

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ:

A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe
sepsis and septic shock.

N Engl J Med (1987), 317: 653 - 658

Bone RC, Fischer CJ Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA:

Sepsis Syndrome: a valid clinical entity.

Crit Care Med (1989), 17: 389 - 393

Bone RC(a)

Let's agree on terminology: Definitions of sepsis.

Crit Care Med (1991), 19: 973 - 976

Bone RC(b):

The Pathogenesis of Sepsis

Ann Intern Med (1991), 115: 457 - 469

Bone RC:

Gram - Negative Sepsis: a Dilemma of Modern Medicine

Clin Microbiol Rev (1993), 6: 57 - 68

Bone RC:

Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response system: what we do and what we do not know about Zytokine regulation.

Crit Care Med (1996), 24: 163 - 172

Borgeat P, Hamberg M, Samuelsson S:

Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Monohydroxy acids from novel lipoxygenase.

J Biol Chem (1976): 251: 7816 - 7820

Brown PE, McClave SA, Hoy NW, Short AF, Sexton LK, Meyer KL:

The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II classification system is a valid marker for physiologic stress in the critically ill patient.

Crit Care Med (1993), 21(3): 363 - 367

Bülow J:

Lipid mobilisation and utilisation.

Med Sport Sci (1988), 27: 140 - 163.

Camporesi EM, Oda S, Fracica PJ:

Eicosanoids and the haemodynamic course of live Escheria coli-induced sepsis in baboons.

Circ Shock (1989),29: 229 - 244

Carpentier YA, Simoens C, Siderova V, El Nakadi I, Vanweyenbergh V, Eggerickx D, Deckelbaum RJ:

Recent developments in lipid emulsions: Relevance to intensive care.

Nutrition (1997), 13(Suppl): 73S - 78S

Catella F, Healy D, Lawson JA, Fitzgerald GA:

11-dehydroThromboxan B₂: A quantitative index of Thromboxan A₂ formation in the human circulation.

Proc Natl Acad Sci USA (1986), 83: 5861 - 5865

Cinader B, Clandinin MT, Hosokawa T, Robblee NM:

Dietary fat alters the fatty acid composition of lymphocyte membranes and the rate at which suppressor capacity is lost

Immunol Lett (1983), 6: 331 - 337

Cirino G:

Multiple controls in inflammation: Extracellular and intracellular phospholipase A₂, inducible and constitutive cyclooxygenase, and inducible nitric oxide synthase.

Biochem Pharmacol (1998), 55(2): 105 – 111

Dahlan W, Richelle M, Kulapongse S, Rössle C, Deckelbaum RJ, Carpentier YA:

Modification of erythrocyte membrane lipid composition by a single intravenous infusion of phospholipid-triacylglycerol emulsions in man.

Clin Nutr (1992), 11: 255 - 261

Dahn MS:

Structured lipids: an alternative energy source

Nutr Clinical Pract (1995), 10: 89 - 90

Davies MG, Hagen PO:

Systemic inflammatory response syndrome.

Br J Surg (1997), 84: 920 - 935

Deckelbaum RJ, Carpentier Y, Olivecrona T, Moser A:

Hydrolysis of medium vs long chain triglycerides in pure and mixed intravenous lipid emulsions by purified lipoprotein lipases in vitro (Abstr.)

Clin Nutr (1986), Special Supplement 54

Delafosse B, Viale JP, Tissot S:

Effects of glucose-to lipid ratio and type of lipid on substrate oxidation rate in patients.

Am J Physiol (1994), 267: E775 - 780

De Pergola G, Cignarelli M, Nardelli G:

Influence of lactate on isoproterenol-induced lipolysis and beta-adrenoceptors distribution in human fat cells.

Horm Metab Res (1989), 21: 210 - 213

Druml W, Fischer M, Ratheiser K:

Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure.

JPEN (1998), 22: 217 - 223

Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte LBA, Lipsky PE:

Cyclooxygenase in biology and disease.

FASEBJ (1998), 12: 1063 - 1073

Eckart J:

Entwicklung und Stand der Fettemulsionen für die exogene Zufuhr von Fett bei stoffwechselgesunden und stoffwechselgestörten Patienten.

In: Grünert A, Reinauer H (Hrsg.): Fettemulsionen: Betrachtungen zur Pathophysiologie, Toxikologie und klinischen Anwendung.

Zuckschwerdt, München (1993), 87 - 95

Eckart J, Neeser G, Wengert P, Adolph M:

Nebenwirkungen und Komplikationen der parenteralen Ernährung

Infusionstherapie (1989), 16: 204 - 213

Faist E, Mews A, Baker CC, Strasser T, Alkan SS, Rieber P, Heberer G:

Prostaglandin E₂ (PGE₂)-dependent suppression of interleukin alpha (IL-2) production in patients with major trauma.

J Trauma (1987), 27(8): 837 - 848

Fan Y-Y, Chapkin RS:

Importance of dietary γ -linolenic acid in human health and nutrition.

J Nutr (1998), 128: 1411 - 1414

Feingold KR, Staprans I, Memon RA:

Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia; low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance.

J Lipid Res (1992), 33: 1765 - 1776

Ferezou J, Bach AC:

Structure and metabolic fate of triacylglycerol- and phospholipid-rich particles of commercial parenteral fat emulsions.

Nutrition (1999), 15: 44 - 50

Fischer S:

Analysis of eicosanoid formation in humans by mass spectrometry

Adv Lipid Res (1989), 23: 199 - 217

FitzGerald GA, Pedersen AK, Patrono C:

Analysis of Prostacyclin and Thromboxan biosynthesis in cardiovascular disease.

Circulation (1983), 67 (6): 1174 - 1177

Fitzgerald GA, Healy C, Daugherty J:
Thromboxan A₂ biosynthesis in human disease.
Federation Proc (1987), 46: 154 - 158

Frey L, Pacheco A:
Pathophysiologie der Sepsis und des septischen Schocks.
In: Eckart J (Hrsg.): Sepsis ein interdisziplinäres Problem; Standortbestimmung und
Zukunftsperspektiven.
Symposium Kassel 22. und 23. Juni 1990.
Melsunger Medizinische Mitteilungen, Band 62.
Bibliomed.; Melsungen; (1992): 7 - 17

Fukushima R, Alexander JW, Wu JZ Mao JX, Szczur K, Stephens AM, Ogle JD, Ogle
CK:
Time course of production of cytokines and prostaglandin E₂ by macrophages isolated
after thermal injury and bacterial translocation.
Circ Shock (1994), 42(3): 154 - 162

Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimbrere JSP:
Multiple organ failure. Generalised autodestructive inflammation?
Arch Surg (1985), 120: 1109 - 1115

Gottschlich MM:
Selection of optimal lipid sources in enteral and parenteral nutrition.
Nutr Clin Pract (1992), 7:152 - 165

Granström E, Samuelsson B:
Quantitative measurement of Prostaglandins and Thromboxans: general considerations
Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res (1978), 5: 1 - 12

Groop LC, Bonadonna RC, Shank M, Petrides AS, DeFronzo RA:
Role of free fatty acids and insulin in determining free fatty acid and lipid oxidation in man.

J Clin Invest (1991), 87: 83 - 89

Hagemann JR, McCulloch KE, Gora P, Olsen E, Pachman L, Hunt CE:
Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange.

Crit Care Med (1983), 11: 794 - 798

Hahn EL, Clancy KD, Tai HH, Ricken JD, He LK, Gamelli RL:
Prostaglandin E₂ alterations during sepsis are partially mediated by endotoxin-induced inhibition of prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase

J Trauma (1998), 44: 777 - 781

Halushka PV, Reines HD, Barrow S:
Elevated 6-oxo-PGF_{1α} in patients in septic shock.

Crit Care Med (1985), 13: 451 - 453

Hamid R, Singh J, Reddy BS, Cohen LA:
Inhibition by dietary menhaden oil of cyclooxygenase-1 and -2 in N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors.

Int J Oncol (1999), 14: 523 - 528

Hammerman C, Aramburo MJ:
Intravenous lipids in newborn lungs; Thromboxan mediated effects.

Crit Care Med (1989), 17: 430 - 436

Hansen HS:
Essential fatty acid supplemented diet increases renal excretion of Prostaglandin E₂ in Essential fatty acid deficient rats.

Lipids (1981), 16: 849 - 854

Hansen WE, Vojacek I:

Fettemulsionen bei totaler parenteraler Ernährung.

In: Bottermann P, Rakelte S (Hrsg.): Intensivmedizinische Aspekte bei parenteraler

Ernährung.; Klinische Ernährung, Band 8

Zuckschwerdt ; München ; (1982), 47 - 56

Hartl WH, Jauch KW:

Postaggressionsstoffwechsel: Versuch einer Standortbestimmung

Infusionsther Transfusionsmed (1994), 21: 30 - 40

Heller, A, Koch T:

Omega-3-Fettsäuren als adjuvante Therapie bei inflammatorischen Reaktionen.

Anästh Intensivmed (1996), 37: 517 - 528

Herrmann A, Jauch KW, Hailer S, Wolfram G:

Vergleichende Studie zur langfristigen parenteralen Ernährung mit mittelkettigen und langkettigen Triglyceriden im Postaggressionsstoffwechsel.

Infusionsther Transfusionsmed (1994), 21: 14 - 23

Hla T, Bishop Bailey D, Liu CH, Schaefer HJ, Trifan OC:

Cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes

Int J Biochem Cell Biol (1999), 31: 551 - 557

Horrobin DF:

The Regulation of Prostaglandin Biosynthesis by the Manipulation of Essential Fatty Acid Metabolism

Rev Pure Appl Pharmacol Sci (1983),4: 339-383

Huang JC, Liu DY, Yadollahi S, Wu KK, Dawood MY:

Interleukin-1 beta induces cyclooxygenase-2 gene expression in cultured endometrial stromal cells.

J Clin Endocrinol Metab (1998), 83: 538 - 541

Hunt CE, Pachman LM, Hageman JR:

Liposyn infusion increases plasma prostaglandin concentrations.

Pediatr Pulmonol (1986), 2: 154 - 158

Hyltander A, Artvidsson B, Korner U, Sandstrom R, Lundholm K:

Metabolic rate and nitrogen balance in patients receiving bolus intermittent total parenteral nutrition infusion.

JPEN (1993), 17: 158 - 164

Jafari HS, McCracken Jr. GH:

Sepsis and septic shock: a review for clinicians

Pediatr Infect Dis J (1992), 11: 739 - 749

Jansing P, Reinauer H:

Über den Abbau von mittel- und langkettigen Triglyceriden nach intravenöser Infusion beim Menschen.

Infusionstherapie (1978), 5: 26 - 32

Jarnberg PO:

Liposyn versus Intralipid. Vergleich von zwei Lipidemulsionen bei schwerkranken Patienten unter ausschließlich parenteraler Ernährung.

Current Therapeutic Research (1991), 1: 38 - 44

Jeremy JY, Nystrom ML, Barradas MA, Mikhailidis DP:

Eicosanoids and septicaemia

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (1994), 50: 287 - 297

Johnson MM, Swan DD, Surette ME, Stegner J, Chilton T, Fontech AN, Chilton FH:

Dietary supplementation with γ -linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy humans.

J Nutr (1997), 127: 1435 - 1444

Katz S, Plaisier BR, Folkening WJ:

Intralipid adversely affects reticuloendothelial bacterial clearance.

J Pediatr Surg (1991), 26: 921 - 924

Kaufmann RL, Matson CF, Beisel WR:

Hypertriglyceridemia produced by endotoxin; role of impaired triglyceride disposal mechanisms.

J Infect Dis (1976), 133: 548 - 555

Kinney JM:

Metabolic responses of the critically ill patient.

Crit Care Clin (1995), 11(3): 569 - 585

Kinsella JE, Lokesh B:

Dietary lipids, eicosanoids, and the immune system

Crit Care Med (1990), 18: 94 - 113

Kleinberger G:

Relative und absolute Kontraindikationen einer parenteralen Fettapplikation.

Infusionstherapie (1986), 13: 154 - 177

Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmermann JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrel FE:

The APACHE III Prognostic System: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults.

Chest (1991), 100: 1619 - 1636

Kreimeier U, Veitinger K, Gerspach S, Neuhof H, Messmer K:

Plasma pattern of endotoxin and Eicosanoids and their relationship to macrocirculatory, microcirculatory and respiratory changes during hyperdynamic endotoxaemia.

Thromb Haemorrhag Dis (1992), 5(1): 21 - 24

Kurpad A, Khan K, Calder AG:

Effect of noradrenaline on glycerol turnover and lipolysis in the whole body and subcutaneous adipose tissue in humans in vivo.

Clin Sci (1994), 86: 177 - 184

Lanza-Jacoby S, Tabares A:

Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats.

Am J Physiol (1990), 258: E678 - 685

Lawler DA:

Hormonal response in sepsis

Crit Care Nurs Clin North Am. (1994), 6(2): 265 - 274

Lefevre G, Dhiainaut FJ, Tallet F:

Individual free fatty acid and lactate uptake in the human heart during severe sepsis.

Ann Clin Biochem (1988), 25: 546 - 551

Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL:

In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein.

Proc Natl Acad Sci USA (1993), 90: 12040 - 12044

Manku MS, Morse-Fisher N, Horrobin DF:

Changes in Human Plasma Essential Fatty acid Levels as a Result of Administration of Linoleic Acid and Gamma-Linoleic Acid

European Journal of Clinical Nutrition (1988), 42: 55-60

Mann NJ, Warrick GE, O'Dea K, Knapp HR, Sinclair AJ:

The effect of linoleic, arachidonic and eicosapentaenoic acid supplementation on Prostacyclin production in rats.

Lipids (1994), 29(3):157 - 62

Mascioli EA:

Nutrition.

In: Watkins WD (Hrsg): Prostaglandins in clinical practice.

Raven Press, Ltd., New York (1989): 169 - 182

Melin T, Nilsson A:

Delta-6-desaturase and delta-5-desaturase in human Hep G2 cells are both fatty acid interconversion rate limiting and are upregulated under essential fatty acid deficient conditions.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (1997), 56(6), 437 - 442

Menger MD, Vollmar B, Messmer K:

Sepsis and nutritional blood flow.

In Reinhart K, Eyrich K, Sprung C: Sepsis: Current perspectives in pathophysiology and therapy.

Berlin, Springer (1994): 163 - 173

Mertes N, Pfisterer M, Nolte G, Winde G, Zander J, Puchstein:

Erfahrungen mit einer neuen Fettemulsion in der operativen Intensivmedizin.

Infusionstherapie (1989), 16: 114 - 117

Miller-Graziano CL, Fink M, Wu JY, Szabo G, Kodys K:

Mechanisms of altered monocyte prostaglandin E₂ production in severely injured patients.

Arch Surg (1988), 123(3): 293 - 299

Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA:

Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration.

N Engl J Med (1988), 318: 1481 - 1486

Murphy RC:

Biosynthesis and metabolism

In: Watkins WD (Hrsg): Prostaglandins in clinical practice.

Raven Press, Ltd., New York (1989): 1 - 20

Neuhof H:

Eicosanoids in trauma and traumatic shock

In Schlag G, Redl H: Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure.

Berlin, Springer (1993): 7 - 24

Nichoalds GE, Weinsier RL, Millikan WJ, Smith DK:

Lipid and lipoprotein levels in adults receiving Liposyn II

Nutrition (1991), 7: 329 – 332

Niederman MS, Fein AM:

Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome and nosocomial pneumonia: A common clinical sequence.

Clin Chest Med (1990), 11: 633 - 650

Nordenström J, Carpentier YA, Askanazi J:

Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection.

Ann Surg (1983), 198: 725 - 735

Nordenström J, Carpentier YA, Askanazi J:

Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition.

Ann Surg (1982), 196: 221 - 230

Nugteren DH, van Evert WC, Soeting WH, Spuy JH:

Effects of different amounts of linoleic acid in the diet on the excretion of urinary prostaglandin metabolites in the rat.

In: Samuelson B, Ramwell P, Paoletti R (eds): Advances in prostaglandin and Thromboxan research. Vol 6-8

Raven Press, New York (1980), S.: 1793 - 1796

Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ:

Clinical implications of prostaglandin and Thromboxan A₂ formation.

New Engl J Med (1988), 319(11): 689 - 698

Oettinger W, Peskar BA, Berger HG:

Profiles of endogenous prostaglandin F_{2α}, Thromboxan A₂ and Prostacyclin with regard to cardiovascular and organ function in early septic shock in man.

Eur Surg Res (1987), 19: 65 - 77

Oliver MF, Opie LH :

Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias.

Lancet (1994), 343: 155 - 158

Parker MM, Parrillo JE:

Septic shock: Hemodynamics and pathogenesis.

JAMA (1983), 250: 3324 - 3327

Parrillo JE, Parker MM, Natanson C:

Septic shock: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy.

Ann Intern Med (1990), 113: 227 – 242

Piedboeuf B, Chessex P, Hazan J, Pineault M, Lavoie J-C:

Total parenteral nutrition in the newborn infant: Energy substrates and respiratory gas exchange.

J Pediatr (1991), 118: 97 - 102

Pilz G, Werdan K:

Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock.

Infection (1990), 18(5): 253 - 262

Pitkanen O, Takala J, Poyhonen M, Kari A:

Nitrogen and energy balance in septic and injured intensive care patients; response to parenteral nutrition.

Clin Nutr (1991), 10: 258 - 265

Planas M, Masclans JR, Iglesia R, Porta I, Valls M, Bermejo B:

Eicosanoids and fat emulsions in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients.

Nutrition (1997), 13: 202 - 205

Porta I, Planas M, Padro JB, Pico M, Valls M, Schwartz S:

Effect of two lipid emulsions on platelet function

Infusionsther Transfusionsmed (1994), 21: 316 - 321

Radermacher P, Santak B, Strobach H, Tarnow J:

Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange.

Intensive Care Med (1992), 18: 231 - 234

Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC, Rambo W:

Plasma Thromboxan concentrations are raised in patients dying with septic shock.

Lancet (1982), 24: 174 - 175

Roberts LJ II, Sweetman BJ, Oates JA:

Metabolism of Thromboxan B₂ in man: Identification of twenty urinary metabolites.

J Biol Chem (1981), 256: 8384 - 8393

Robin AP, Askanazi J, Greenwood MRC, Carpentier YA, Gump FE, Kinney JM:
Lipoprotein lipase activity in surgical patients; influence of trauma and infection.
Surgery (1981), 90: 401 - 408

Robin AP, Nordenström J, Askanazi J.:
Plasma clearance of fat emulsions in trauma and sepsis: Use of a three-stage lipid
clearance test.
JPEN (1980), 5: 505 - 510

Rosenkranz B, Fischer C, Weimar KE, Frölich JD:
Metabolism of Prostacyclin and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ in man.
J Biol Chem (1980), 255: 10194 - 10198

Rouzer CA, Cerami A:
Hypertriglyceridemia associated with Trypanosoma brucei infection in rabbits: role of
defective triglyceride removal.
Mol Biochem Parasitol (1980), 2: 31 - 38

Sailer D:
Bedeutung von Fettemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung.
In: Hempel V, Clauberg C (Hrsg.): Fette in der parenteralen Ernährung.
Bibliomed.; Melsungen ; (1982) 29 - 35

Samra JS, Summers LKM, Frayn KN:
Sepsis and fat metabolism.
Br J Surg (1996), 83: 1186 - 1196

Samuelsson B:
Quantitative aspects on prostaglandin synthesis in man.
Adv Biosci (1973), 9: 7 - 14

Sane S, Baba M, Kusano C, Shirao K, Kamada T, Aikou T:

Fat emulsion administration in the early postoperative period in patients undergoing esophagectomy for carcinoma depresses arachidonic acid metabolism in neutrophils. *Nutrition* (1999), 15: 341 – 346

Schricker T, Geisser W, Georgieff M:

Die parenterale Ernährungstherapie: Energetische und nicht-energetische Wirkungen von Kohlenhydraten und Fetten.

Anaesthesist (1997), 46: 371 - 384

Schricker T, Kugler B, Träger K, Anhäupl T, Georgieff M:

Neue Aspekte der parenteralen Ernährung des septischen Patienten

Zentralbl Chir (1993), 118: 169 - 179

Schricker T:

Bedeutung der Fette als Energieträger, Membranbausteine und Immunmodulatoren in der parenteralen Ernährung.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther (1993); 28: 240 - 243

Schrör K:

Prostaglandine und verwandte Verbindungen. Bildung, Funktion und pharmakologische Beeinflussung.

Thieme (1984), Stuttgart, New York

Schusdziarra V:

Künstliche enterale und parenterale Ernährung

In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.): *Innere Medizin*, 1. Aufl.

Urban & Schwarzenberg ; München, Wien, Baltimore ; (1991) 676 - 682

Schweer H, Meese CO, Fürst O, Kühl G, Seyberth HW:

Tandem mass spectrometric determination of 11-dehydroThromboxan B₂, an index metabolite of Thromboxan B₂ in plasma and urine

Anal Biochem (1987), 164: 156 - 163

Schweer H, Kammer J, Kühl PG, Seyberth HW:

Determination of peripheral plasma Eikosanoid concentration: an unreliable index of "in vivo" Eikosanoid activity.

Eur J Clin Pharmacol (1986), 31: 303 - 305

Seidner DL, Masciolo EA, Istfan NW:

Effects of longchain triglyceride emulsions on reticuloendothelial system function in humans.

JPEN (1989), 13: 614 - 619

Seyberth HW, Sweetman BJ, Frölich JC, Oates JA:

Quantifications of the major urinary metabolite of the E prostaglandins by mass spectrometry: evaluation of the method's application to clinical studies.

Prostaglandins (1976), 11: 2, 381 - 379

Seyberth HW, Kühl PG:

The role of eicosanoids in paediatrics.

Eur J Pediatr (1988), 147: 341 - 349

Seyberth HW, Leonhardt A, Tönshoff B, Gordjani G:

Eicosanoids in paediatric kidney diseases.

Pediatr Nephrol (1991), 5: 639 - 649

Shaw JHF, Wolfe RR:

Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding.

Ann Surg (1987), 205: 368 - 376

Shoup M, He LK, Hong L, Shankar R, Gamelli R:

Cyclooxygenase-2 inhibitor NS-398 improves survival and restores leukocyte counts in burn infection.

J Trauma (1998), 45(2): 215 - 220

Sibbald WJ, Marshall J, Christou N, Girotty M, Mc Cormack D, Rostein O, Martin C:

"Sepsis" - Clarity of existing terminology ... or more confusion?

Crit Care Med (1991), 19: 996 - 998

Siegel JH, Goodzari S, Guadelupi P, Coleman WP, Malcolm D, Blevins S, Frankenfield D, Badellino MC, Boetker T, Duek SD:

The host defense to trauma and sepsis: Multiple Organ failure as a manifestation of host defense failure disease.

In Schlag G, Redl H: Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure.

Berlin, Springer (1993): 7 - 24

Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie

3.Auflage S:220

Thieme-Verlag 1988

Skeie B, Askanazi J, Rothkopf MM, Rosenbaum SH, Kvetan V, Thomashow B:

Intravenous fat emulsions and lung function: A review

Crit Care Med (1988), 16: 183 - 194

Sprung CL:

Definitions of sepsis - Have we reached a consensus?

Crit Care Med (1991), 19: 849 - 851

Stichtenoth DO, Zeidler H, Frölich JC:

Neue nichtsteroidale Antirheumatika: Selektive Hemmstoffe der induzierbaren Cyclooxygenase

Med Klin (1998), 93: 407 - 415

Stier C, Hess M, Watzer B, Schweer H, Seyberth HW, Leonhardt A:

Eikosanoid formation during feeding of a preterm formula with long-chain polyunsaturated fatty acids in healthy preterm infants during the first weeks of life

Pediatr Res (1997), 42: 509 - 513

Storck M, Faist E:

Die Bedeutung körpereigener Abwehrmechanismen bei schwerer Infektion.

In: Eckart J (Hrsg.): Sepsis ein interdisziplinäres Problem; Standortbestimmung und Zukunftsperspektiven.

Symposium Kassel 22. und 23. Juni 1990.

Melsunger Medizinische Mitteilungen, Band 62.

Bibliomed.; Melsungen; (1992) 33 - 46

Suchner U, Senftleben U:

Effekte von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf den Immunstatus: Bedeutung als Struktur- und Mediatorbausteine.

Infusionsther Transfusionsmed (1994); 21: 59 - 70

Van der Poll T, Braxton CC, Coyle SM:

Effect of hypertriglyceridemia on endotoxin responsiveness in humans.

Infect Immun (1995), 63: 3396 - 3400

Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith RA:

Cardiopulmonary effects of intralipid infusion in critically ill patients.

Crit Care Med (1988), 16: 587 - 590

Vesterqvist O:

Measurements of the in vivo synthesis of Thromboxan and Prostacyclin in humans.

Scand J Clin Lab Invest (1988), 48: 401 - 407

Weissmann G :

Prostaglandins as modulators rather than mediators of inflammation.

J Lipid Med (1993),6: 275-286

Wolfe RR, Shaw JHF, Durkot MJ:

Effect of sepsis on VLDL kinetics; responses in basal state and during glucose infusion.

Am J Physiol (1985), 248: E732 - 740

Wolfram G, Eckart J, Zöllner N:

Störungen des Lipoprotein- und Fettsäurenstoffwechsel bei Schwerverletzten.

Klin Wochenschr (1980), 58: 1327 - 1337

Zanea-Wangler E, Troidl H:

Vergleichende Studie zur kompletten parenteralen Ernährung mit MCT bzw. LCT bei abdominalchirurgischen Patienten.

In: Eckart J, Wolfram G (Hrsg.): Fett in der parenteralen Ernährung, Band 3.

Zuckschwert ; München, Bern, Wien (1985) 141 - 155

Ziegler EJ, Fischer CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger RP, Teng NNH, Allen IE, Berger HJ, Knatterud GL, LoBuglio AF, Smith CR, and the HA-1A Sepsis Study Group:

Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin.

N Engl J Med (1991), 324: 429 - 436

Zimmermann JJ, Ringer TV:

Inflammatory Host Responses in Sepsis.

Crit Care Clin (1992), 8: 163 - 189

Zöllner N, Wolfram G:

Cholesterinester im Plasma als Parameter der Linolsäureversorgung des Menschen.

Z Ges Exp Med (1968): 89 - 92

Zurier RB, Rosetti RG, Jacobson EW, DeMarco DM, Liu NY, Teming JE, White BM, Laposata M:

Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial.

Arthritis Rheum (1996), 39: 1808 – 1817

Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Ulm: Bader, Besel, Brunner, Gaus, Gratzl, Herrmann, Heymer, Hoffmann, Koszinewski, Lotz, Maier, Mohr, Pfeiffer, Pfenninger, Puhl, Roettinger, Ruedel, Ruoff, Seifert, Stauch, Thomas, Zenz

In Marburg: Berg, Blankenburg, Huffmann, Kleinsasser, Krause, Oepen, Pohlen, Riedmiller, Rieger, Rienhoff, Schulz, Seyberth, Thomas, Zelder

In Mainz: Boesken, Bohnert, Oettinger