

Untersuchungen zur Verträglichkeit einer lipidreichen  
Gesamtnährlösung bei totaler periphervenöser Ernährung

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von      Anja Ruth Horn geb. Heinrich  
aus                      Bad Gandersheim

Giessen 2002

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Medizinische Klinik III und Poliklinik  
Direktor: Prof. Dr. med. R. G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. Klör

Gutachter: Prof. Dr. Krawinkel

Tag der Disputation: 24.03.2003



## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2 Literaturübersicht</b>	<b>11</b>
2.1 Indikationen für eine parenterale Ernährung	11
2.2 Historische Entwicklung der parenteralen Ernährung	12
2.3 Die Bedeutung von Fett in der parenteralen Ernährung	13
2.3.1 Bedeutung der Fette als Immunmodulatoren in der parenteralen Ernährung	14
2.4 Intravaskulärer Fettstoffwechsel	16
2.4.1 Intravaskulärer Stoffwechsel enteral zugeführter Lipide	16
2.4.2 Intravaskulärer Stoffwechsel parenteral zugeführter Lipide	17
2.4.3 Phospholipide als Emulgator	19
2.5 Gesamtnährlösungen	21
2.6 Applikationsmöglichkeiten einer parenteralen Ernährung	22
2.7 Komplikationen der periphervenösen Applikation	23
2.7.1 Lokale Venenverträglichkeit	23
2.8 Zusammensetzung der TPN	28
2.9 Energie- und Nährstoffbedarf	29
2.9.1 Komponenten einer totalen parenteralen Ernährung	30
2.10 Additive Nahrungszufuhr	31
2.11 Metabolische Komplikationen der TPN	32
2.11.1 Hepatische Komplikationen:	33
2.11.2 Pulmonale Wechselwirkungen der parenteralen Fettzufuhr	35
2.11.3 Einfluß der Lipidemulsionen auf die Thrombozyten	35
2.11.4 Fat overload syndrome	36
<b>3 Methodik der Untersuchungen</b>	<b>38</b>
3.1 Allgemeine Vorbemerkungen	38
3.2 Studiendesign	38
3.2.1 Das Patientenkollektiv	38
3.2.2 Die TPN der Patienten	41
3.2.3 Studienablauf	42
3.3 Laborchemische Untersuchungen und Erhebungsmethoden	43
3.3.1 Erhebungsmethoden zur Erfassung des Ernährungsstatus	46
3.3.2 Parameter zur Überwachung des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels	51

---

3.3.3 Laborparameter zur Überwachung der Verträglichkeit	56
3.3.4 Laboranalytische Methoden	59
3.4 Statistische Auswertung	66
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>68</b>
4.1 Verlauf der Serumproteine	68
4.1.1 Konzentrationsänderung des Albumins	68
4.1.2 Konzentrationsänderung des Präalbumins	69
4.1.3 Konzentrationsänderung des Transferrins	70
4.1.4 Konzentrationsänderung der Cholinesterase	70
4.1.5 Verlauf des Gesamteiweißes	70
4.2 Stickstoffbilanz	71
4.3 Verlauf der Parameter zur Überwachung hepatischer Komplikationen	72
4.3.1 Verlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase	72
4.3.2 Verlauf der Alkalischen Phosphatase	73
4.3.3 Verlauf der Aspartat-Aminotransferase (GOT) und der Alanin-Aminotransferase (GPT)	74
4.3.4 Verlauf des Gesamtbilirubins	75
4.4 Kontrolle der pankreatischen Enzyme	76
4.4.1 Verlauf der Lipase und Amylase	76
4.5 Verlauf der Immunglobuline	77
4.5.1 Verlauf des IgG, IgA und IgM	77
4.6 Verlauf der Elektrolytkonzentration	78
4.6.1 Konzentrationsänderung des Kaliums	78
4.6.2 Konzentrationsänderung des Natriums	78
4.6.3 Konzentrationsänderung des Gesamtcalciums	78
4.7 Verlauf der Spurenelemente	79
4.7.1 Konzentrationsänderung des Eisens, Kupfers und Zinks	79
4.7.2 Verlauf der Phosphat- und Magnesiumkonzentration	79
4.8 Entwicklung des Körpergewichts und des BMI	80
4.8.1 Gewichtsverlauf	80
4.8.2 Verlauf des BMI	80
4.9 Konzentrationsänderung der Akute-Phase-Proteine	81
4.9.1 Verlauf des CRP	81
4.9.2 Verlauf des Serum-Amyloid-A	81
4.10 Verträglichkeit der peripheren Venenkatheter	82
4.11 Verlauf der Parameter zur Beurteilung des Fettstoffwechsels	83
4.11.1 Konzentrationsänderung der Triglyceride	83
4.11.2 Konzentrationsänderung des Gesamtcholesterins	83
4.11.3 Konzentrationsänderung des freien Cholesterins	86

---

4.11.4 Konzentrationsänderung des veresterten Cholesterins	86
4.11.5 Konzentrationsänderung der Freien Fettsäuren	87
4.11.6 Konzentrationsänderung der Phospholipide	88
4.12 Konzentrationsänderung der Glukose im Gesamtplasma	89
<b>5 Diskussion</b>	<b>91</b>
5.1 Der Gewichtsverlauf und der Proteinstatus der Patienten	91
5.1.1 Kurzlebige Plasmaproteine und Stickstoffbilanz	93
5.2 Auswirkungen auf das Pankreas	94
5.3 Elektrolyte und Spurenelemente	95
5.4 Hepatobiliäre Wechselwirkung der Komplettnährlösung	96
5.5 Verlauf der Glukosekonzentration	98
5.6 Verlauf der Lipidkonzentrationen	98
5.6.1 Verlauf der Triglyceridwerte und der freien Fettsäuren	98
5.6.2 Konzentrationsänderung des Gesamtcholesterins, des freien und veresterten Cholesterins und der Phospholipide	100
5.7 Beobachtungen über die periphervenöse Applikation der Gesamtnährlösung	101
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>103</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>121</b>

**Abbildungsverzeichnis**

	Seite
<i>Abb. 1: Indikationen zur parenteralen Ernährung</i>	11
<i>Abb. 2: Modell eines Lipoproteinpartikels</i>	19
<i>Abb. 3: Skizze eines Landmark<sup>®</sup>-Katheters</i>	26
<i>Abb. 4: Konzentrationsänderung des Albumins</i>	67
<i>Abb. 5: Konzentrationsänderung des Präalbumins</i>	68
<i>Abb. 6: Übersicht der Stickstoffbilanzen</i>	70
<i>Abb. 7: Konzentrationsänderung der GGT und AP</i>	71
<i>Abb. 8: Konzentrationsänderung der GOT und GPT</i>	73
<i>Abb. 9: Konzentrationsänderung der Pankreasenzyme</i>	75
<i>Abb. 10: Körpergewichtsverlauf</i>	80
<i>Abb. 11: Verlauf der prä- und postprandialen Triglyceridkonzentrationen</i>	83
<i>Abb. 12: Konzentrationsänderung des Gesamtcholesterins prä- und post prandial</i>	84
<i>Abb. 13: Konzentrationsänderung des freien und veresterten Cholesterins</i>	85
<i>Abb. 14: Konzentrationsänderung der freien Fettsäuren</i>	87
<i>Abb. 15: Konzentrationsänderung der Phospholipide</i>	88
<i>Abb. 16: Konzentrationsänderung der Glukose prä- und post prandial</i>	89

## Tabellenverzeichnis

	<i>Seite</i>
<i>Tabelle 1: Durchschnittliche Venenverweildauer hydrogelbeschichteter Midlinekatheter</i>	27
<i>Tabelle 2: Übersicht über den absoluten sowie prozentualen Fettanteil der vorgestellten Arbeiten</i>	29
<i>Tabelle 3: Patientendaten</i>	40
<i>Tabelle 4: Zusammensetzung der Nährlösung</i>	41
<i>Tabelle 5: Infusionsbedingungen</i>	42
<i>Tabelle 6: Studienablauf</i>	44
<i>Tabelle 7: Bewertung des BMI für Frauen und Männer</i>	46
<i>Tabelle 8: Übersicht über die untersuchten Plasmaproteine</i>	47
<i>Tabelle 9: Plasmaproteine als Ernährungsindikatoren nach Roth</i>	48

*Verzeichnis der Abkürzungen*

BMI	Body Mass Index (Körpermassenindex)
Ca	Karzinom
CETP	Cholesterinester- Transfer-Protein
cm	Zentimeter
FC	freies Cholesterin
FFA, FFS	free fatty acid, freie Fettsäure
g	Gramm
HDL	High Density Lipoproteins, (Lipoproteine hoher Dichte)
i. v.	intravenös
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LCAT	Lecithin- Cholesterin- Acyltransferase
LDL	Low Density Lipoproteins, (Lipoproteine niedriger Dichte)
LPL	Lipoproteinlipase
Lp X	Lipoprotein X
m	Meter
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
nm	Nanometer
n. s.	nicht signifikant
PL	Phospholipid
pp	postprandial
s.	siehe
SD	standard derivation, (Standardabweichung)
TG	Triglycerid
TNA	Total Nutrient Admixture (Gesamtnährlösung)

---

TPN	Total Parenteral Nutrition (Totale parenterale Ernährung)
VC	verestertes Cholesterin
VLDL	Very Low Density Lipoproteins, (Lipoproteine sehr niedriger Dichte)



## 1 Einleitung

Die Ernährung gehört zu den unerläßlichen Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Homöostase des menschlichen Organismus. Störungen dieses Gleichgewichts führen zu Veränderungen im Energieverbrauch, in der Syntheseleistung und in der Substrataufnahme [132]. Eine ausreichende Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr sind als ein menschliches Grundbedürfnis anzusehen.

Heute stellt die künstliche Ernährung in der klinischen Praxis eine zweifelsfrei anerkannte Therapieform dar. Ist eine künstliche Ernährung notwendig, bestimmen sowohl die Indikationen als auch die Grunderkrankung und geplante Dauer die Applikationsform.

Es besteht Übereinstimmung darin, daß die enterale Ernährung als physiologischere Form der Nahrungszufuhr der parenteralen Ernährung vorzuziehen ist [33]. Auf die dafür verfügbaren Applikationshilfen- und -formen sowie Nährlösungen wird in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen.

Ist eine enterale Ernährung durch die vorliegende Grunderkrankung oder diagnostische bzw. therapeutische Maßnahmen nicht durchführbar, stehen verschiedene Formen der parenteralen Ernährung zur Verfügung [33].

Je nach Lage der Katheterspitze wird zwischen peripher- und zentralvenöser Ernährung unterschieden. Die Infusion in eine große, zentral gelegene Körpervene erlaubt durch die schnell erfolgende Verdünnung die Applikation hochosmolarer Lösungen, die peripher durch die damit verbundene Thrombogenität nicht über längere Zeit durchführbar ist. Von Nachteil ist dabei die größere Gefahr ernsthafter Komplikationen wie die Kathetersepsis oder Thrombosen der Vena Cava superior [91] sowie die nur auf den stationären Bereich beschränkte Durchführbarkeit.

Soll eine totale parenterale Ernährung über einen längeren Zeitraum periphervenös applizierbar sein, erlaubt der Einsatz von Lipidemulsionen durch Plasmaisotonie und hohe spezifische Energiedichte ausreichende Mengen an Kalorien bei geringer Osmolarität zu infundieren [72].

Die weitverbreitete Skepsis, die bei der Verwendung größerer Mengen Fett in der parenteralen Ernährung noch immer herrscht, beruht wahrscheinlich auf den schlechten

Erfahrungen, die zu Beginn der Entwicklung von Lipidemulsionen gemacht wurden [126].

Durch Einführung der Komplettssysteme, bei denen Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fette und Elektrolyte gemeinsam in einem Mischbeutel applizierbar sind, resultierte eine deutlich vereinfachte Durchführbarkeit parenteraler Ernährung, die sich nicht mehr auf den stationären Bereich beschränken muß.

Die Idee, die hinter dieser Studie steht, ist es, eine sinnvolle und praktikable Ernährung zu entwickeln, die auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden kann. Diese universale Nährlösung sollte bei ausreichender Kalorienzufuhr von guter Verträglichkeit sein, sowie über einen periphervenösen Zugang, der auch vom niedergelassenen Kollegen gelegt werden kann, applizierbar sein.

Im Rahmen der Untersuchung soll bei ernährungspflichtigen Patienten während der totalen parenteralen Ernährung sowie einer Kontrollphase die lokale Venenverträglichkeit, der Ernährungsstatus sowie Auswirkungen auf den Stoffwechsel, insbesondere den Fettstoffwechsel beobachtet werden.

Wegen des hohen Fettanteils der Nährlösung, entsprechend ca. 50% des Gesamtenergiegehaltes, liegt auch der Schwerpunkt der Literaturübersicht in der Bedeutung, die Fett in der parenteralen Ernährung innehat.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Indikationen für eine parenterale Ernährung

Die Ernährung gehört zu den unerläßlichen Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Homöostase des menschlichen Organismus [132]. Die Indikation für eine klinische Ernährungstherapie ist bei jenen Patienten gegeben, die mittels normaler Ernährungsformen nicht bedarfsadaptiert ernährt werden können [132]. Nach *Fekl* [46] ist das derjenige Patient, der nicht oder nicht ausreichend essen kann, darf oder will.

---

#### **Patient kann nicht essen**

- Bewußtlosigkeit
- Läsionen und Erkrankungen im Bereich Mund und Kiefer
- Obstruktionen des Gastrointestinaltraktes
- Erbrechen

#### **Patient darf nicht essen**

- Operationsvorbereitung, langdauernde Diagnostik
- nach Operationen im Mund-Kieferbereich oder Gastrointestinaltrakt
- Substratverlust (akute Phase von entzündlichen Darmerkrankungen, Maldigestion, Malabsorption, Eiweißverlustsyndrom, Kurzdarm Fisteln)
- Pankreatitis, Endokrinopathien

#### **Patient will nicht essen**

- Übelkeit (Chemo- oder Strahlentherapie)
- Appetitlosigkeit (Onkologie, Schmerz, Psychosen)

---

**Abb. 1:** Indikationen zur parenteralen Ernährung, mod. nach Abele und Beltle [5].

Mangelernährte Patienten weisen eine höhere Komplikationsrate bei Operationen, aber auch bei Krankheiten, die einen längeren stationären Aufenthalt erfordern [34], auf.

## **2.2 Historische Entwicklung der parenteralen Ernährung**

Bevor Kenntnisse über den Blutkreislauf vorlagen (Serveto, Harvey), konnte künstliche Ernährung nur oral oder als Klistier verabreicht werden. Die erste bekannte Infusion wurde 1656 durch Sir Christopher Wren an einem Hund vorgenommen. Er infundierte diesem Wein, worauf der Hund betrunken wurde. In den folgenden Jahrhunderten machte die Infusionstherapie nur langsame Fortschritte. Erst mit der Entwicklung der Sterilisation und geeigneter Lösungen wurde der Durchbruch der Infusionstherapie erreicht [58].

Der erste Versuch, Fett zu infundieren, erfolgte 1679. W. Courten applizierte einem Hund warmes Olivenöl, worauf dieser kurz darauf verstarb. Die erste parenterale Fettapplikation beim Menschen erfolgte 1869 durch Wentzel u. Perco subkutan, welches beim Probanden schwere Schmerzen hervorrief. Anfang des neunzehnten Jahrhunderts setzte sich die Erkenntnis durch, daß Fett nur in Form einer Emulsion intravenös infundiert werden kann. In den zwanziger Jahren gelang es japanischen Forschern erstmals, eine parenterale Ernährung mit Fett durchzuführen. Der zweite Weltkrieg mit seinen Schwerverletzten führte in den Vereinigten Staaten zu intensiveren Forschungen auf dem Gebiet der parenteralen Ernährung, und führte u. a. dazu, daß über Erfolge bei mit Sojaphosphatiden stabilisierten Pflanzenölen berichtet wurde. In Europa gelang es dem Schweden *Wretling* Anfang der sechziger Jahre, eine klinisch verwertbare intravenöse Fettemulsion zu entwickeln [58] (78).

Lange Zeit herrschten Bedenken bzw. Ablehnung vor, Fettemulsionen als Energieträger eines vollständigen parenteralen Ernährungsprogrammes zu verabreichen (78). In der ersten Generation der Fettemulsionen wurden Lungenfunktionsstörungen beschrieben, da die Herstellung einer homogenen Emulsion noch nicht möglich war. Durch die höhere Partikelgröße kam es in der Lungenendstrombahn im Bereich der Alveolaren zu Mikroembolisationen mit konsekutiven Lungenfunktionsstörungen.

### **2.3 Die Bedeutung von Fett in der parenteralen Ernährung**

Fettlösungen sind in der parenteralen Ernährung unentbehrlich. Durch ihre hohe Energiedichte, ihren geringen osmotischen Druck und die Bereitstellung essentieller Substrate für den Organismus sind sie aus der kompletten parenteralen Ernährung nicht wegzudenken [148].

Lipiden können drei spezifische Funktionen zugeordnet werden, nämlich als Energieträger, Membranbausteine und Stoffwechselmodulatoren [119].

Der Energiegehalt des Fettes ist mit 9,1 kcal/g ungefähr doppelt so hoch wie der von Kohlenhydraten und Proteinen. Diese hohe Energiekonzentration der Fette pro Gewichtseinheit ist in der Ernährungstherapie deswegen von Bedeutung, da bei totaler parenteraler Ernährung unter Fettzufuhr eine hohe Energiemenge pro zugeführtem Volumen verabreicht werden kann [112]

Fett wurde lange Zeit beschuldigt, weniger stickstoffsparend als Kohlenhydrate zu sein [12]. Doch schon in den Siebziger Jahren zeigten *Zohrab et. al.* [149] sowie *Greenberg et. al.* [55] den proteinsparenden Effekt bei der Verwendung von Lipidemulsionen auf. *Wood et. al.* [147] wiesen keinen Unterschied in der Stickstoffbilanz zwischen hochkalorisch zentralvenös ernährten Patienten (Aminosäuren und Glukose allein) und Patienten mit einer peripheren Mischinfusion nach.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch *Boelhouwer et. al.* [15] in einer Studie mit Ratten, die mit Glukose als Energielieferanten allein oder mit einer Fett-Glukose-Mischung versorgt wurden.

Weitere Untersuchungen gehen der Frage nach der günstigsten Fett-Glukose-Ratio in der parenteralen Ernährung nach.

Bezüglich der Stickstoffbilanz zeigten Ratten, welche mit 0, 33, 50, 67 oder 100% Fett des Nicht-Protein-Gehaltes parenteral ernährt wurden, keinen Unterschied [50]. *Matsumoto et. al.* [85] sprechen sich für eine Glukose-Fett-Ratio von 1:1 oder 1:2 aus. Bei einem Verhältnis von 2:1 erhielten die Untersucher signifikant schlechtere Stickstoffbilanzen.

### 2.3.1 Bedeutung der Fette als Immunmodulatoren in der parenteralen Ernährung

Lipide als Bestandteile parenteraler Ernährung erfüllen neben ihrer Funktion als kompakte Energieträger wichtige Aufgaben als Membranbausteine und Modulatoren biochemischer Prozesse [118].

Die möglichen Auswirkungen der Immunmodulation werden beim kranken Patienten unterschiedlich diskutiert.

Essentielle Fettsäuren und die aus ihnen gebildeten Mediatoren sind unter Homöostasebedingungen wichtige Determinanten eines intakten Immunsystems [134]. Aus Linolsäure wird Arachidonsäure gebildet, welche die Vorstufe der Prostaglandine und Leukotriene ist [112]. Die sich aus den ungesättigten Fettsäuren ableitenden Eikosanoide stellen einen wichtigen Faktor zur Aufrechterhaltung der Immunfunktion dar [134]. Die durch die Eikosanoide freigesetzten Botenstoffe induzieren eine Zunahme sowohl der zellulären als auch der humoralen Abwehr.

Die immunmodulative Wirkung der Fette kann bei hypererger Reaktion somit auch Gefahren in sich bergen.

*Aksnes et al. [6]* postulieren, daß eine parenterale Ernährung mit Sojaölemulsionen die Immunantwort beeinflusst und zitieren mehrere Quellen, in denen durch fettreiche TPN eine Makrophagenaktivierung stattfand sowie die Bildung von Granulomen im Lungengewebe nachgewiesen wurde. Die Autoren infundierten Schweinen sieben Wochen lang zentralvenös eine Nährlösung mit einer Fettmenge von ca 0,5 g/kg KG, deren Hauptanteil aus Linolsäure bestand. Gegenüber der Kontrollgruppe wurde ein Anstieg der Monozyten sowohl im peripheren Blut als auch in den Alveolarmakrophagen sowie eine Zunahme der Lymphozytenteilungsrate gefunden. Der Membrangehalt an Linolsäure nahm deutlich zu, ein Anstieg von Arachidonsäure als Metaboliten konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Vorgänge werden von den Autoren als mögliche Erklärung zum Entstehungsmechanismus der in früheren Untersuchungen gefundenen pulmonalen Granulomen unter langandauernder fetthaltiger TPN gesehen.

In einer Übersichtsarbeit älterer Artikel [56] wird der Behauptung nachgegangen, Lipidemulsionen seien immunsuppressiv. Es wird sowohl eine Beeinträchtigung der chemotaktischen Leukozytenmigration als auch eine verminderte Phagozytoseaktivität der polymorphkernigen Granulozyten beschrieben.

*Waitzberg et al [139]* wiesen 1997 keine Beeinträchtigung der neutrophilen und monozytären Chemotaxis und Phagozytose nach. Lediglich das „bacterial killing“ der Neutrophilen nahm statistisch signifikant ab, blieb jedoch weiterhin im Normbereich.

Auf die Bedeutung der immunmodulativen oder immunsuppressiven Wirkung der Fette bei kritisch kranken Patienten unter Beatmung oder Sepsis sowie auf den Einfluß einzelner Fettsäuren soll hier nicht weiter eingegangen werden.

*Suchner und Senfleben [134]* stellen die Beeinflussbarkeit der Lipidzusammensetzung der Zellwände durch u. a. die Diätzusammensetzung dar. So reflektiert u. a. das Lipidmuster der Membranen von Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten die Fettzusammensetzung unterschiedlicher Diäten [119].

Zellmembranen nehmen eine Vielzahl von Funktionen wahr. Neben einer Barrierefunktion zur Erhaltung der strukturellen Integrität sichern sie einen geregelten Stoffaustausch, liefern Determinanten der immunologischen Identifikation, sichern die Funktionen von Rezeptoren und Enzymen und erhalten aktive Komponenten der membranalen Signaltransduktion.

Durch Lipide kann zum einen eine Beeinflussung der Membranfunktionen erfolgen, zum anderen werden je nach Verfügbarkeit der entsprechenden Fettsäuren Botenstoffe mit unterschiedlichem Wirkungsspektrum synthetisiert. Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren und Mediatoren führe ebenso zu Störungen, wie dies eine vermehrte Verfügbarkeit tue [134].

Bei weiterreichendem Verständnis der Komplexität der immunmodulatorischen Eigenschaften der Fette ist das Ziel, diese nicht nur zur Energiezufuhr, sondern gezielt therapeutisch einzusetzen. [118]

## **2.4 Intravaskulärer Fettstoffwechsel**

### **2.4.1 Intravaskulärer Stoffwechsel enteral zugeführter Lipide**

Im Blutplasma werden hauptsächlich folgende Fettarten nachgewiesen:

Triglyceride, Cholesterin und Cholesterinester, Phospholipide und unveresterte Fettsäuren. [101]

Enteral zugeführte Neutralfette werden im Magen durch Lipasen gespalten, im Duodenum mit Hilfe von Gallenflüssigkeit emulgiert und durch die Pankreaslipase zu Glycerin und Fettsäuren hydrolysiert. Durch die Umhüllung mit Gallensäuren werden die Abbauprodukte für die Darmwand resorptionsfähig gemacht. In der Darmwand erfolgt eine Neusynthese zu Triglyceriden, und durch Assoziation mit verschiedenen Apolipoproteinen kommt es zur Chylomikronenbildung, welche über das Lymphsystem in den großen Kreislauf gelangen und dem Transport von Triglyceriden zu Muskulatur, Fettgewebe und Leber dienen. [112]

Die Chylomikronen sind die größten aller Lipoproteine und haben die geringste Dichte. Ihre Halbwertszeit beträgt wenige Minuten, ihr Abbau erfolgt vor allem durch die Lipoproteinlipase und die hepatische Triglyceridlipase. Die Lipoproteinlipase ist in einem gewissen Abstand zur Oberfläche der Kapillarendothelien verankert und katalysiert die Spaltung von Triglyceriden zu Glycerin und freien Fettsäuren [145]. Die freien Fettsäuren werden von den extrahepatischen Geweben aufgenommen, zu den Parenchymzellen transportiert und dort entweder oxidiert (v.a. in den Muskelzellen) oder für die Speicherung revereestert (v.a. in den Fettzellen). Ein weiterer Teil wird an Albumin gebunden im Blut transportiert und in der Leber oxidiert oder verestert. Die daraus entstehenden VLDL werden erneut sezerniert. Das bei der Hydrolyse freigewordene Glycerin gelangt ebenfalls in die Leber, wo es einer Phosphorylierung unterworfen und in den Stoffwechsel eingeschleust wird [81].

Als unvollständige Abbauprodukte der Hydrolyse entstehen sog. Remnants, welche in zwei Gruppen eingeteilt werden: Die an Triglyceriden und Cholesterinestern reichen Kern-Remnants werden hauptsächlich in der Leber abgebaut, die Oberflächen-Remnants, reich u. a. an Phospholipiden und freiem Cholesterin, füllen in der Blutbahn die Dichteklassen der HDL-Lipoproteine auf [83] [81].

### 2.4.2 Intravaskulärer Stoffwechsel parenteral zugeführter Lipide

Die künstlichen Partikel der Emulsionen haben eine Größe zwischen 220 und 320 nm und bewegen sich somit in der Größenordnung der Chylomikronen (75-1000nm) [23].

Im folgenden werden die signifikanten Unterschiede in der relativen Lipidzusammensetzung zwischen den Partikeln der Fettemulsion und den endogenen Chylomikronen dargestellt [23]:

In den künstlichen Partikeln

- ist kein Cholesterinester im Triglyceridkern gelöst,
- finden sich keine Apoproteine an der Oberfläche,
- ist der Phospholipidgehalt, v. a. in den 10% Emulsionen, höher (s.u.),
- finden sich letztendlich in der Ultrazentrifugation zwei unterschiedliche Partikelgruppen, zum einen die triglyceridhaltigen, chylomikronenähnlichen Partikel, zum anderen die liposomem- ähnlichen Phospholipide.

Der Abbau der Emulsionspartikel erfolgt in folgenden Schritten:

Bei parenteraler Zufuhr eines Triglycerid- Phospholipidgemisches erfolgt die direkte Applikation dieser Emulsionen in das periphervenöse System unter Umgehung des Darmes. Sie treffen als proteinlose chylomikronenähnliche Partikel auf die zirkulierenden Plasmalipoproteine und unterliegen einem Austausch mit diesen, bevor sie verstoffwechselt werden [130].

Bei dem Transfer der Apoproteine finden sich qualitative und quantitative Unterschiede zwischen Chylomikronen und artefiziellen Partikeln, deren Bedeutung weiterer Erforschung bedarf [128] [23].

Die Hydrolyse der infundierten Partikel erfolgt ebenso wie die der Chylomikronen durch die wenig spezifische Lipoproteinlipase. Die Aktivität der LPL kann durch Abbauprodukte der Hydrolyse (freie Fettsäuren) und LCT-Fette herunterreguliert werden. Des weiteren kann die LPL durch erhöhte Fettsäurespiegel aus ihrer Bindung verdrängt werden. Durch die dann auch in höherem Maße im zirkulierenden Plasma erfolgende Hydrolyse steigt der Plasmagehalt der FFA weiter an.

Bei normaler Fettabsorption oder langsamer Infusion werden die Fettsäuren vom Gewebe aufgenommen. Wird diese Kapazität durch schnelle intravenöse Zufuhr überschritten, kommt es zu einer lokalen Akkumulation der freien Fettsäuren, infolgedessen die LPL von ihrer Verbindungsstelle verdrängt wird. So entsteht der kombinierte Effekt, daß sowohl am Endothel eine übermäßige Produktion an FFA als auch eine weitere Triglycerid-Hydrolyse im Plasma stattfindet. Daraus resultiert eine erhöhter Plasmaspiegel an freien Fettsäuren [23].

Im Verlauf des intravaskulären Stoffwechsels werden die Lipoproteine nicht nur von Enzymen, sondern auch von der Aktivität der Plasma-Transfer-Proteine in ihrer Zusammensetzung beeinflusst. Zu diesen Proteinen zählen das Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP) und das Phospholipid-Transfer-Protein (PTP). Das CETP unterstützt den Austausch neutraler Lipide, es stimuliert den Triglycerid-Transfer aus Chylomikronen und VLDL zu LDL und HDL, sowie im Gegenzug dazu den Transfer von Cholesterinestern aus HDL und LDL in den Kern triglyceridreicher Lipoproteine. PTP steigert den Phospholipidtransfer von anderen Lipoproteinen oder Phospholipiden in Richtung der HDL [23].

Die Fähigkeit, Triglyceride an HDL und LDL im Tausch gegen Cholesterinester abzugeben, ist auch für Emulsionspartikel belegt [23]. Die Regulation erfolgt in Abhängigkeit des Cholesterolgradienten einerseits und der Anzahl der triglyceridreichen Partikel andererseits.

Während ihres kurzen intravaskulären Aufenthaltes verlieren die Emulsionspartikel schnell an Größe und werden in ihrer Zusammensetzung verändert. Die daraus entstehenden Remnant-Partikel lassen sich mit den oben erwähnten Chylomikronen-Remnants vergleichen und werden intrahepatisch abgebaut.

In einer von *Hultin et al.* [66] durchgeführten Untersuchung über die Elimination der Emulsionspartikel im Vergleich zu Chylomikronen fiel der Anstieg der FFA als Zeichen der hydrolysierten TG niedriger aus und erreichte sein Maximum später, was aus der verzögerten Elimination der Triglyceride resultierte, die „core-label“ zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Eliminationsgeschwindigkeit.

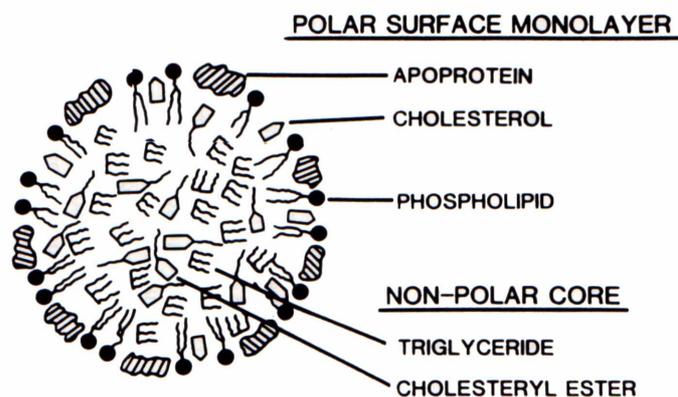
Der Abbau der Fettemulsionen scheint annähernd dem der Chylomikronen gleichgesetzt zu werden können, obwohl im Erwerb der Apoproteine als auch in der Art und Geschwindigkeit der Lipolyse Unterschiede bestehen [66].

Umfangreiche Untersuchungen zum Verhalten der Apolipoproteine und dem Lipoproteinprofil unter Applikation der untersuchten lipidreichen Gesamtnährlösung können der Diplomarbeit von Frau oec. troph. Kristina Soltau entnommen werden [128].

### 2.4.3 Phospholipide als Emulgator

Die Phospholipide werden von einer großen, Phosphorsäure enthaltenden Gruppe von Fetten gebildet. Aufgrund ihrer amphipatischen Eigenschaften spielen Phospholipide eine wesentliche Rolle an Grenzflächen zwischen hydrophilen und lipophilen Medien. Sie stellen einen Hauptbaustein aller Membranen dar, sind aber auch Löslichkeitsvermittler für unpolare Lipide wie Triglyceride und Cholesterinester [83]. In den Lipoproteinen fungieren die Phospholipide an der Oberfläche gemeinsam mit den Apoproteinen und Cholesterol als Lösungsvermittler im wässrigen Plasma [101].

Abb. 2: Modell eines Lipoproteinpartikels



Fettemulsionen bestehen aus einem pflanzlichen Öl, einem Emulgator und zur Herstellung der Isotonie aus einem Glycerin- oder niederprozentigen

Kohlenhydratanteil. Heute findet nur noch Ei- oder Sojalezithin Verwendung als Emulgator [44].

Das Verhältnis Triglyceride/ Phospholipide unterscheidet sich zwischen den einzelnen Präparaten. Konventionelle 10% Emulsionen enthalten 12g Phospholipide auf 100g Triglyceride, während 20% Emulsionen 12g Phospholipide auf 200g Triglyceride enthalten. Das bedeutet bei den 20% Emulsionen ein Verhältnis von 0,06, was in etwa dem Verhältnis der endogenen Chylomikronen von 0,04-0,06 entspricht, dagegen besteht bei den 10% Emulsionen ein Verhältnis von 0,12 [40].

Exogene Phospholipide gehen mit freiem Cholesterin eine Bindung ein. Übersteigt die Menge der infundierten Phospholipide den Clearing-Mechanismus, werden aus den überschüssigen Phospholipiden und endogenem Cholesterin Lipoprotein X-ähnliche Partikel gebildet. Diese Partikel sind wie Lipoprotein X reich an Phospholipiden und freiem Cholesterin und erscheinen in der LDL-Fraktion.

Lp X ist ein abnormes Partikel, das im Serum von Patienten mit LCAT-Mangel oder Cholestase zu finden ist. Es entsteht bei zu hohen Spiegeln von freiem Cholesterin und besteht zu ca. 30% aus freiem Cholesterin, zu ca. 60% aus Phosphatidylcholin sowie Albumin und Apoproteinen [98]. Durch die hohe Affinität der Phospholipide für freies Cholesterin kann es zu einer Aufnahme aus endogenen Quellen kommen, bis ein molares Verhältnis von 1:1 erreicht ist. Eine Quelle dafür scheinen die Erythrocyten zu sein, da phospholipidreiche Fettinfusionen zu einer Cholesterolabnahme in der Erythrocytenmembran führen. Auch andere zirkulierende Zellen scheinen Membranveränderungen unterworfen zu sein [23]

Des Weiteren beeinträchtigt ein hoher Phospholipidspiegel die Hydrolyse exogener Triglyceride, da Phospholipide eine hohe Affinität zum LPL-Rezeptor besitzen. Daraus resultiert ein Anstieg aller Plasmalipide nach schneller Phospholipidgabe [24].

Zahlreiche Autoren empfehlen daher, auf nicht phospholipidreduzierte 10% Fettemulsionen ganz zu verzichten und statt dessen ausschließlich 20% Emulsionen zu verwenden. [24] [47] [52]

## 2.5 Gesamtnährlösungen

Die herkömmliche parenterale Ernährung erfordert wegen der gleichzeitigen Infusion der Nährstoffe aus unterschiedlichen Flaschen ein hohes Maß an Sorgfalt, verbunden mit einem hohen zeitlichen und apparativen Aufwand.

In den frühen siebziger Jahren wurden die ersten Mischbeutelssysteme entwickelt, der hohe Preis machte jedoch eine aufwendige Reinigung und Sterilisierung der Beutel erforderlich. 1977 standen dann billigere Kunststoffbeutel zur Verfügung. In den folgenden zwanzig Jahren sind vielfache Materialänderungen vorgenommen worden, der Grundgedanke der vereinfachten und sichereren Applikation der Nährstoffe ist jedoch der gleiche geblieben [62].

Seit Anfang der achtziger Jahre hat der Einsatz und damit auch die Erfahrung sowohl im stationären als auch im heimparenteralen Bereich deutlich zugenommen [92].

Es ist unbestritten, daß TNAs instabile Mischungen sind [38]. Durch ihre Komplexität kann es zu mannigfaltigen Interaktionen, betreffend die Nährstoffe, Partikelgröße der Fettemulsion, Elektrolyte und Vitamine, Emulgatoren, Behältnisse, Temperatur, Licht und Sauerstoff, kommen [89] [39].

Gegner der TNAs wie *Mirtallo* [89] fordern eine Anwendungsbeschränkung, da Instabilitäten wie z.B. das „Auseinanderbrechen“ der Fettemulsionen in die wäßrige und ölige Phase, sowie das Ausfällen v.a. der Calcium- und Phosphorpartikel zu Komplikationen führe und vor der Verabreichung oft nicht bemerkt werde.

*Driscoll* [38] und *Forresta* [48] beschreiben ebenso die oben genannten Gefahren, unter Berücksichtigung der bekannten Interaktionen und Verwendung geeigneter Filter sei jedoch eine ausreichende Sicherheit gewährleistet, so daß die Vorteile in Verträglichkeit und Anwendung überwiegen.

Besonderes Augenmerk gilt der Fettkomponente der Mischungen

In einer mikrobiologischen Arbeit [51] wird der Nachweis erbracht, daß das Wachstum humanpathogener Mikroorganismen in Mischinfusionen schwächer als in der verwendeten Fettemulsion alleine, jedoch stärker als in einer konventionellen Aminosäuren-Dextrose Mischung ist.

Studien haben gezeigt, daß Gesamtnährlösungen bei sachgemäßer Herstellung und Lagerung (bei ca. 4° C) stabile Emulsionen sind [22] und dem Patienten bis zu einer Infusionsdauer von 24h sicher verabreicht werden können [51].

#### Übersicht der Vorteile

- Reduzierung der Handgriffe am Katheter und dadurch vermindertes Kontaminationsrisiko
- Vereinfachung bei der Verwendung in der heimparenteralen Ernährung und dadurch größere Akzeptanz auch von Seiten der Patienten
- deutliche Zeitersparnis des Pflegepersonals mit daraus resultierender Kostenersparnis
- gleichmäßiges Verabreichen einer homogenen Infusion und somit mehr Stoffwechselstabilität

#### Übersicht der Nachteile

- Neigung zu Instabilität
- begrenzte Haltbarkeit und Notwendigkeit einer kühlen Lagerung
- Gefahr des Wachstums pathogener Mikroorganismen
- relativ aufwendige Herstellung

### **2.6 Applikationsmöglichkeiten einer parenteralen Ernährung**

Für die Durchführung der intravenösen Ernährung stehen prinzipiell zwei Zugangswege zur Verfügung [57]:

- der zentralvenöse Zugangsweg, bei dem die Katheterspitze im Bereich der Einmündung der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof zu liegen kommt [125]. Zugangswege sind die Vena subclavia, die Vena jugularis interna und die Vena basilaris
- die periphervenöse Substratapplikation, bei der im allgemeinen eine Vene des Unterarmes, oder mit Einschränkung, des Handrückens punktiert wird [82]

- erwähnt werden soll auch der frühere Versuch, parenterale Ernährung über einen externen AV-Shunt zu infundieren [124]

Der periphervenösen Applikation sind durch die Thrombogenität hochosmolarer Lösungen Grenzen gesetzt (siehe 2.7.1)

Die zentralvenöse Applikation beinhaltet zahlreiche Risiken [125] [91]:

- Verletzung der Pleura und Lunge mit Pneumothorax und Hämatothorax
- Punktion einer großen Arterie, z.B. der A. carotis, mit Hämatombildung und evtl. Ausbildung eines arteriovenösen Aneurysmas
- Perforation des venösen Gefäßes mit Ausbildung eines Infusionsthorax
- bei Lage im rechten Vorhof Gefahr der Perforation mit Perikardtamponade oder Auftreten von Rhythmusstörungen durch mechanische Irritation
- Luftembolie, insbesondere bei negativem zentralen Venendruck
- Katheterinfektion, Kathetersepsis
- Thrombenbildung im Bereich des rechten Vorhofes mit konsekutiven Lungenembolien v.a. bei länger ernährungspflichtigen Kindern [36]

## **2.7 Komplikationen der periphervenösen Applikation**

Die Probleme bzw Komplikationen, speziell die periphervenöse Ernährung betreffend, werden durch die lokale Venentoleranz bestimmt. Die Phlebitis ist die häufigste Komplikation intravenöser Infusionstherapien [70]

### 2.7.1 Lokale Venenverträglichkeit

Die lokale Venenverträglichkeit der Infusionslösungen hängt von, in der Literatur unterschiedlich gewichteten, verschiedenen Faktoren ab.

1. der Osmolarität der Infusionslösungen
2. der Zusammensetzung der Infusionslösungen
3. der Dauer und Geschwindigkeit der Infusionstherapie

4. dem Durchmesser und Material der intravenösen Katheter

5. der Lage der Katheterspitze

ad 1:

Die Plasmaosmolarität beträgt 290- 300 mOsm/l [107]. Aus Tierversuchen und allgemeiner klinischer Erfahrung ist bekannt, daß mit steigender Osmolarität die Venenreizung mit konsekutiver Thrombophlebitis zunimmt [28]. Periphervenöse Ernährungsregimes sind im Bereich zwischen 600 bis 800 mOsmol/ kg angesiedelt [132].

*Mitterschiffthaler* [112] empfiehlt, eine Osmolarität von 1000 mosmol nicht zu überschreiten.

*Comberg et al.*[28] verglichen die periphere Venenverträglichkeit einer hyperosmolaren Basislösung mit der einer dem Blut isoosmolaren Elektrolytlösung. Über vier Tage erhielten die Patienten drei Liter einer isoosmolaren Elektrolytlösung (299 mOsm/l) versus drei Liter einer sog. Basislösung mit einer Osmolarität von 806 mOsm/l. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der lokalen Gewebsreaktion, allerdings „ wurden nur Männer mit starken Venen, die bereits bei nicht gestautem Arm gut sichtbar waren, in die Studie aufgenommen“ (Zitat).

*Kohlhardt et Smith* [73] berichten von der guten Verträglichkeit einer 983 mosmolaren Lösung, peripher infundiert durch einen "fine bore silicone catheter", deren non-protein-Kalorienanteil zu 70% aus Fett bestand. In einer größeren, vier Jahre später vorgenommenen Studie der oben genannten Autoren [74] wird die erfolgreiche periphervenöse Applikation einer 1082 mosmolaren Nährlösung vorgestellt.

Eine allgemeingültige Angabe über die obere Grenze der periphervenös tolerablen Osmolarität einer Infusionslösung läßt sich nicht finden.

ad 2:

Es wird kontrovers diskutiert, ob Fett einen venenprotektiven Effekt besitzt.

*Fujawara et al.* [49] zeigten in einer Studie an Hunden, denen die zuvor infundierte Vene (Vena saphena) entnommen und histologisch untersucht wurde, daß Fett einen protektiven Effekt aufweist. Die alleinige Infusion zehnpromzentigen Intralipids®

(278mOsm/l) über 24h führte zu keiner nachweisbaren Endothelschädigung, wohingegen erwartungsgemäß die Applikation einer zwanzigprozentigen Glucoselösung (1010 mOsm/l) eine schwere Endothelschädigung mit Teilthrombosierung hervorrief. Auch die Pufferung mit Bikarbonat auf einen pH- Wert von 7,4 (1025 mOsm/l) zeigte keinen deutlichen Rückgang der Läsionen. Durch eine zeitgleiche Applikation zehnpromzentigen Intralipids jedoch zusammen mit der gepufferten Lösung (812 mOsm/l) konnte der venenprotektive Effekt signifikant nachgewiesen werden.

*Nordenström et. al [97]* infundierten chirurgischen Patienten die gleiche periphervenöse Ernährung einmal simultan aus verschiedenen Flaschen oder komplett in einem 3l-Mischbeutel-System. Die Gesamtkalorienzahl betrug 2050 ckal, der Fettgehalt 100g bei einer Osmolarität von 820 mOsmol/l. Die Phlebitis betreffend zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Mischbeutel-Systems.

In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 1988 zitiert *Mughal [91]* jedoch zwei Arbeiten, in denen vermutet wird, Fett in "all.in-one"-Lösungen führe zu vermehrten Katheterokklusionen.

ad 3:

Mehrere Autoren empfehlen, periphervenöse Ernährung auf wenige Tage zu beschränken [28] [58], bzw einen Katheterwechsel täglich [63] [97] oder nach 48 h [86] [9] routinemäßig durchzuführen. Laut Hesson et. al. [63] sollten Venen irritierende Substanzen so schnell als möglich appliziert werden.

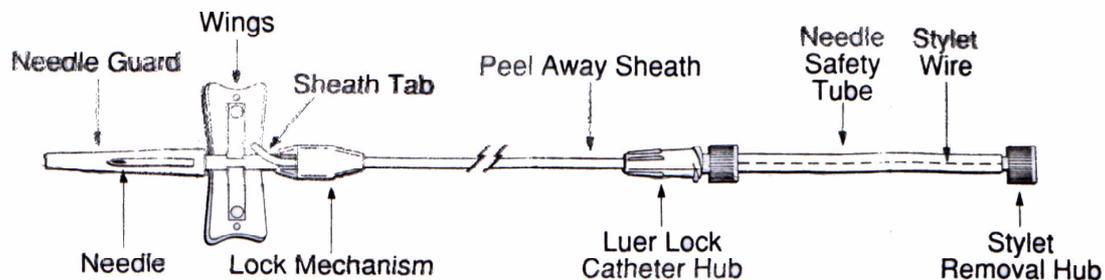
Die auch in der vorliegenden Untersuchung praktizierte intermittierende Applikation über einen Zeitraum von 12h und einer "Blockung" des Katheters mit einer Heparinlösung scheint neben einer besseren Akzeptanz durch die Patienten auch eine niedrigere Okklusionsrate zur Folge zu haben [91].

Ad 4:

Die Nährlösung wurde über einen mit Hydrogel ummantelten Polyurethankatheter appliziert. Dieser Midline-Katheter (Landmark<sup>®</sup>, Menlo Care, Menlo Park, USA) verliert während 30 Minuten post applicationem seine Steifheit, das Material wird weich, da das Hydrogel Wasser absorbiert, wenn es mit Körperflüssigkeit in Berührung

kommt. Die Länge nimmt um 2,5 cm, der innere Durchmesser um zwei Gauge zu. Dadurch öffnet sich die Katheterspitze [31].

Abb .3: Skizze eines Landmark<sup>®</sup>-Katheters



Die Applikation erfolgt in einer Antecubitalvene, die Katheterspitze kommt in etwa in Höhe der Axilla zu liegen [1]. Die Patienten können ihren Arm also frei bewegen.

Die Midline Katheter nehmen eine Mittelstellung zwischen kurzen periphervenösen Zugängen und zentralvenös liegenden Kathetern ein [14]. Die Insertion erfolgt jedoch wie bei einem peripheren Zugang, so daß sie auch ambulant von einem niedergelassenen Kollegen vorgenommen werden kann. Gegenüber herkömmlichen Venenverweilkanülen können Midline-Katheter über mehrere Tage (bis Wochen) intravenös belassen werden. Es liegen mehrere Studien, die sich mit dem Vorteil einer möglichen längeren Liegedauer befassen, vor:

*John et. al.* [69] verglichen die Adhäsionsfähigkeit mehrerer Spezies von *Staphylococcus epidermidis* sowie *Staphylococcus aureus* an mit Hydrogel ummantelten Polyurethankathetern gegenüber unbehandelten Polyurethankathetern. Es konnte eine Reduktion beider Bakterienstämme an mit Hydrogel beschichteten Kathetern nachgewiesen werden.

In einer Untersuchung an implantierten Epiduralkathetern mit 30 und 180 Tagen Liegedauer konnte ein deutlich geringerer Fibrosierungsgrad bei mit Hydrogel beschichteten Polyurethan- gegenüberherkömmlichen Epiduralkathetern aus Silikon nachgewiesen werden [29].

In der folgenden Übersicht werden Untersuchungen aus dem ambulanten Bereich, wo die Möglichkeit einer längeren Liegedauer große Vorteile mit sich bringt, vorgestellt.

*Tabelle 1: Durchschnittliche Venenverweildauer hydrogelbeschichteter Midlinekatheter*

Literaturstelle	Anzahl der Katheter	durchschnittliche Liegedauer
Strumpfer, L., 1991 [133]	n=52	7.4d
Crocker, K. et al., 1990 [31]	n=45	5.37d
Matsumoto, M. et al. 1999 [85]	n=30 (Patienten)	11.9d±4

Ein Problem für die Vergleichbarkeit und ein Grund für unterschiedliche Ergebnisse ist die multifaktorielle Genese sowie subjektive Beurteilung der Thrombophlebitis. Keine der vorliegenden Studien ist mit standardisierten Infusionslösungen durchgeführt worden, auch innerhalb der Studien wurden sowohl Medikamente als auch verschiedene parenterale Ernährungsregimes infundiert [42].

1995 mehrten sich Berichte über Unverträglichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Elastomer und Hydrogel enthaltender Polyurethankatheter. Einige Minuten nach Insertion, während das Kathetermaterial Flüssigkeit aus dem Blutstrom absorbierte und vor Beginn der geplanten Infusion wurden in mehreren Fällen über anaphylaktoide Reaktionen unterschiedlicher Ausprägung berichtet [14]. Die Zwischenfälle schienen sich auf den Landmark®-Katheter zu konzentrieren [2], so daß das Produkt 1996 vom Markt genommen wurde. Ein ursächliches Agens konnte nicht gefunden werden.

Vergleichbare Produkte sind heute von anderen Herstellern erhältlich.

Untersuchungen mit Kathetern verschiedener anderer Materialien erbrachten unterschiedliche Ergebnisse:

*Arnold et. al.* [9] wiesen keinen Unterschied zwischen Stahlkanülen und Teflonkathetern nach.

In einer älteren Untersuchung von *Collin et. al.* [26] zeigt sich die geringste Thrombophlebitisrate bei Benutzung von „butterfly“-Kanülen, und die höchste bei Verwendung langer Teflonkatheter.

*Madan et. al* [84] berichten über die problemlose periphere Applikation einer 1250 mosmolaren Lösung durch einen dünnen, 15 cm langen Silikonkatheter, wohingegen die Verwendung eines 3,2 cm langen Teflonkatheters schwere Thrombophlebitiden hervorrief.

## **2.8 Zusammensetzung der TPN**

Soll eine parenterale Ernährung periphervenös applizierbar sein, muß die Osmolarität durch einen relativ hohen Fettanteil niedrig gehalten werden (siehe 2.7.1).

In der Literatur wird über unterschiedliche periphervenöse Ernährungsregimes mit differierenden Fettanteilen berichtet.

*Tabelle 2: Übersicht über den absoluten sowie prozentualen Fettanteil der vorgestellten Arbeiten (chronologische Reihenfolge)*

Autor/Literaturstelle	Jahr	Fettgehalt in Gramm	Fettgehalt in Prozent (non-protein-Anteil)
Zohrab et.al. [149]	1973	2g/kg KG	50%
Jeejeebhoy et.al. [67]	1975	3,5g/kg KG	83%
Schwartz et.al. [121]	1984	0g	0%
Peitsch u. Wagner [102]	1984	0g	0%
Comberg et.al. [28]	1984	0g	0%
Haffejee et. al. [59]	1985	100g	51%
Wilson et. al. [144]	1987	100g	67%
Kohlhardt et Smith [73]	1989	2g/kg KG	70%
Nordenström et. al. [97]	1991	100g	50%
Waxman et. al. [141]	1992	50g	50%
Madan et. al. [84]	1992	107g	55%
Stokes and Hill [131]	1993	100g	58%
Watanabe et. al. [140]	1995	100g*	100%

\*zentralvenöse Applikation

## **2.9 Energie- und Nährstoffbedarf**

Der tägliche Energieverbrauch wird zu 60-70% durch den Ruheenergieverbrauch bestimmt. Dieser ist wesentlich abhängig u.a. von der Körperzusammensetzung, von Alter und Geschlecht. 10-20% werden für körperliche Aktivität, 7-10% für die nahrungsinduzierte Thermogenese aufgewendet [94]. Im Krankheitszustand ist der Energiebedarf des Patienten von Art und Schwere der Erkrankung abhängig [111] [53].

Diese ganzen Aspekte zu berücksichtigen ist fast unmöglich, so daß die verschiedenen Formeln und Methoden Unterschiede bis zu 40% ergeben können [94]. In der Praxis wird immer noch die einfach anwendbare Formel nach Harris und Benedict von 1919 verwendet [96].

- Frauen:  $655,1+(9,56*KG)+(1,58*Größe)-(4,67*Alter)$
- Männer:  $66,47+(13,75*KG)+(5*Größe)-(6,76*Alter)$

Bei dieser empirischen Gleichung wird die Proportionalität zwischen Körperoberfläche und Grundumsatz nicht berücksichtigt [111].

### 2.9.1 Komponenten einer totalen parenteralen Ernährung

Zur Bereitstellung der notwendigen Energie bedarf der Organismus sog. Nährsubstrate, die ihm mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Die sog. „Makronutrients“ sind Kohlenhydrate, Fette und Aminosäuren, als „Mikronutrients“ gelten Vitamine und Spurenelemente [58].

Folgende Komponenten sind in einer kompletten parenteralen Ernährung enthalten [40]:

- Kohlenhydrate
- Fette
- Aminosäuren
- Vitamine
- Mineralstoffe
- Wasser

#### Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind das wichtigste Energiesubstrat, da sie von allen Geweben auch unter Hypoxiebedingungen verstoffwechselt werden können. Es erfolgt die Oxidation zu Wasser und CO<sub>2</sub> oder, bei übermäßiger Zufuhr, die Umwandlung in Glykogen und Triglyceride [40]. Als Zeichen der Lipogenese steigt der respiratorische Quotient stark an, was bei ateminsuffizienten Patienten zu Komplikationen führen kann. Durch die gesteigerte hepatische Fettsynthese bei übermäßiger Kohlenhydratzufuhr wird die Entstehung einer Fettleber gefördert, was durch die erhöhte Insulinsekretion noch

verstärkt wird. Des Weiteren hemmt Insulin die Lipolyse im Fettgewebe, was über die ungenügende Freisetzung gespeicherter essentieller Fettsäuren den Abtransport von Lipiden aus der Leber beeinträchtigt und zu Störungen in der Zellmembransynthese und der Surfactantsynthese führen kann [13]. Bei Glukoseverwertungsstörungen kann sich letztendlich eine Hyperglykämie mit hyperosmolarem Koma entwickeln.

Die Angaben über die maximal zu infundierende Kohlenhydratmenge pro Tag bewegen sich zwischen 400 g/d [116] und 630 g/d [112]. Das entspricht einer Energiemenge von ca. 1650 bis 2640 kcal.

### Aminosäuren

Aminosäuren haben eine vielfältige wichtige Bedeutung als Strukturbausteine, Enzymbestandteile und Neurotransmitter. Neben dem Fettpool sind die Proteine der wichtigste Energiespeicher des Körpers, der größte Teil der Aminosäuren liegt als Muskelprotein vor. Um eine ausgeglichene Bilanz zu erzielen, werden täglich 1,0-1,5 g/kg KG empfohlen [112]

Moderne Aminosäurenlösungen enthalten ein breites Spektrum an essentiellen und nicht essentiellen Aminosäuren in einem ausgewogenen Verhältnis, spezielle Lösungen sind u.a. für Leber- und Nierenerkrankungen entwickelt worden [46].

Für marasmische [8] sowie kritisch Kranke und Patienten im Postaggressionsstoffwechsel [54] können natürlich wie auch bei den verschiedenen Grunderkrankungen gänzlich andere Voraussetzungen gelten, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

### **2.10 Additive Nahrungszufuhr**

Viele Krankheitsbilder erlauben dem ernährungspflichtigen Patienten kleinere Kostmengen, wenn auch nicht in ausreichender Form, zu sich zu nehmen. Dies ist z.B. in der Regel bei Tumorpatienten und gastrointestinalen Obstruktionen der Fall. Orale Nahrungsaufnahme ist ein menschliches Grundbedürfnis und erhöht die ohnehin schon beträchtlich eingeschränkte Lebensqualität der Patienten erheblich.

Bei ausschließlich parenteraler Ernährung der Patienten kann daraus eine Atrophie der intestinalen Mukosa resultieren, welche unter anderem die Gefahr der Translokation infektiöser Agentien mit sich bringt [142].

In einer neueren Studie an Ratten zeigen auch *Omura et al.* [100] die Vorteile zusätzlicher Nahrungszufuhr bei parenteral ernährten Individuen. Eine Unterbrechung der oralen Nahrungsaufnahme beeinträchtigt nicht nur die Funktion des Magen-Darm-Traktes, sondern vermindert auch die Integrität der mukosalen Barriere und fördert die bakterielle Besiedlung und Durchwanderung der Darmwand mit konsekutiven generalisierten Komplikationen wie Septikämie und Pneumonie. In der Studie konnte mittels Urinausscheidung markierter Substanzen sowie histologischer Untersuchung der mesenterialen Lymphknoten und der Milz gezeigt werden, daß schon kleine additive Nahrungsmengen bei parenteral ernährten Ratten das Risiko der bakteriellen Besiedlung und Durchwanderung der Darmwand nahezu vermeiden können.

Eine weitere Komplikation parenteraler Ernährung ist die TPN-assoziierte Cholestase. Auch hier wird vermutet [90], daß die Unterbrechung der enteralen Nahrungszufuhr in Kombination mit erhöhter Endotoxin- und Verdauungshormonproduktion die Entstehung des Krankheitsbildes fördert.

Parenterale und enterale Ernährung sind keine konkurrierende, sondern sich ergänzende Ernährungstechniken, die bei Bedarf kombiniert werden können und sollen [40]. Auch den Teilnehmern dieser Studie war es gestattet, wenn möglich, kleine Mengen der angebotenen Kliniksschonkost zu sich zu nehmen.

### **2.11 Metabolische Komplikationen der TPN**

Infusionsbedingte Komplikationen beinhalten metabolische Entgleisungen sowie die Dekompensation des Herz-Kreislaufsystems. Metabolische Komplikationen betreffen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Homöostase von Glukose, Triglyceriden, freien Fettsäuren, Aminosäuren, Spurenelementen, Vitaminen und Elektrolyten.(120)

Desweiteren können die metabolischen Komplikationen verschiedenen Stoffwechselsystemen bzw. Organen zugeordnet werden.

### 2.11.1 Hepatische Komplikationen:

[93] [114]

Unter einer parenteralen Ernährung können eine Reihe von pathologischen Leberbefunden biochemischer wie morphologischer Art beobachtet werden. Eine Steatosis hepatis und Hepatomegalie, Cholestase, Sludgebildung und Cholecystolithiasis sind die häufigsten Befunde [7].

Histologische Veränderungen sind Leberverfettung, Leberzellnekrosen, eine zentrallobuläre Schädigung, intra- und extrahepatische Cholestase, Proliferation von Gallengängen und Kupfferzellen sowie Fibrose. Die laborchemischen Veränderungen betreffen Anstiege der Serumenzymaktivitäten wie GOT, GPT, AP, gGT und das Bilirubin.

Bei parenteral ernährten Kindern dominieren die cholestatischen Symptome, während bei erwachsenen Patienten die Leberverfettung überwiegt. In beiden Gruppen kommt es zu einer Eindickung des Gallensekrets mit sog. „Sludgebildung“ und Cholecystolithiasis.

Die pathophysiologischen Ursachen sind vielfältig und nicht eindeutig geklärt. Oft ist keine eindeutige Zuordnung der Ursachen zu der Grunderkrankung oder der parenteralen Ernährung möglich.

Folgende Ursachen scheinen ursächlich mitverantwortlich zu sein:

- „toxische“ Substanzen in der Infusionslösung, wie Zwischen- und Abbauprodukte von Aminosäuren oder Fettlösungen (Sterole), die in der anfallenden Menge nicht verwertet werden können [114]
- Mangel an essentiellen Nährstoffen, entweder durch ungenügende Zufuhr oder gesteigerten Bedarf (138). Bei einem Mangel an essentiellen Fettsäuren kommt es u. a. zu einer verminderten Exkretion hepatischer Lipoproteine [93]. Ein gesteigerter Bedarf besteht z.B. bei Carnitin, das als Carrier bei der intramitochondrialen Fettsäureoxidation ( $\beta$ -Oxidation) benötigt wird [25]
- kontinuierliche Infusion mit kontinuierlicher postprandialer Stimulierung [93]
- Übermäßige Glukosezufuhr; beim Überschreiten der möglichen Glukoseoxidation kommt es zu vermehrter endogener Lipogenese und konsekutiv Entwicklung einer Fettleber [108]. Hohe Glukoseinfusionsraten führen außerdem zu einer

Hyperinsulinämie, die auch die endogene Lipogenese bei verminderter hepatischer Triglyceridsekretion fördert [93] [40].

- Übermäßige langdauernde Fettzufuhr, hierbei scheint es zu einer Einlagerung im RES der Leber mit chronischer Aktivierung zu kommen, auch kann eine Akkumulation in den Kupfferzellen der Leber den Endotoxinabbau beeinträchtigen [27].
- bakterielle Besiedlung und Durchwanderung des Dünndarmes bei Nahrungskarenz (s.2.10) [75] mit ascendierender Cholangitis, Endotoxinämie und Veränderungen und Stase der Gallenflüssigkeit
- eine zu hohe Kalorienzufuhr (sog. "overfeeding") [75]

Zur möglichen Prävention hepatischer Komplikationen herrscht bei o.g. Autoren Übereinstimmung darüber, das "overfeeding" zu vermeiden und eine ergänzende enterale Ernährung, wenn immer möglich, durchzuführen. Eine regelmäßige Überwachung des Leberenzymusters und Ultraschallbefundes der Leber sollte bei länger parenteral ernährten Patienten selbstverständlich sein.

Uneinigkeit besteht über die optimale Zusammensetzung der Nährlösungen und die Höhe des Fettanteils.

*Colomb et al.* [27] berichten in einer retrospektiven Studie über parenteral ernährte Kinder, eine Erhöhung der Fettzufuhr auf ca 2 g/kg KG hätte eine signifikante Zunahme v. a. der hepatischen Nebenwirkungen zur Folge gehabt.

1991 berichten *Reif et al.* [108] von einer Patientin, welche seit elf Jahren rezidivierend auf parenterale Ernährung angewiesen war. Da die Patientin kleine Mengen oral zu sich nehmen konnte, wurde längere Zeit auf die Zugabe von Fett im parenteralen Ernährungsregime verzichtet. Als die Patientin eine Leberverfettung mit Hepatomegalie und erhöhten Leberwerten entwickelte, erfolgte die erneute Applikation von 0,5g Fett/kg KG. Daraufhin konnte nach sechs Monaten eine Abnahme der Lebergröße sowie eine Normalisierung der Enzyme sowie der AP, des Bilirubins und der LDH beobachtet werden.

### 2.11.2 Pulmonale Wechselwirkungen der parenteralen Fettzufuhr

In der ersten Generation der parenteralen Fettzufuhr wurden häufig Lungenfunktionsänderungen beschrieben, wobei es hauptsächlich zu einer verschlechterten Sauerstoffdiffusion kam [58]. Auch war bei den ersten Fettlösungen die Tropfengröße noch so groß, daß es zu mechanischen Störungen des Blutflusses in den Kapillaren kommen konnte [148]

Für die pulmonale Diffusionsstörung und Hypoxie scheinen nicht, wie früher angenommen, die Hyperlipidämie und daraus resultierende Ablagerungen von Fettpartikeln in der Lunge verantwortlich zu sein, sondern eher die lipidinduzierten Veränderungen des Eikosanoidstoffwechsels. Metabolite des Prostanoidstoffwechsels können die Auslöser für den unter Fettinfusionen beobachteten Anstieg des pulmonalen Drucks sowie die Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes sein. [119] [60]

In einer Untersuchung von *Venus et al.* [138] an beatmeten Patienten mit ARDS führte eine achtstündige Fettinfusion zu einem reversiblen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes und zu einer Steigerung des Shuntvolumens.

Im Rahmen eines „fat-overload-syndromes“ (s.2.11.4) kommt es zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes, was in älteren Studien bei einer tägl. Zufuhr von 3-6 g/kg KG beobachtet wurde [143], sich jedoch auch bei geringeren Dosen manifestieren kann.

Während der respiratorische Quotient, also das Verhältnis von CO<sub>2</sub>-Produktion und Sauerstoffverbrauch, bei reiner Glukoseoxidation 1,0 beträgt, ergibt sich bei reiner Fettoxidation ein RQ von 0,7. Dies bedeutet, daß bei einer vorwiegenden Fettoxidation wegen der geringeren CO<sub>2</sub>-Belastung auch weniger CO<sub>2</sub> über die Lunge abgeatmet werden muß. Dies kann bei ateminsuffizienten oder beatmeten Patienten von großem Vorteil sein [119] [53].

### 2.11.3 Einfluß der Lipidemulsionen auf die Thrombozyten

Als Komplikation bei der Verabreichung von Fettlösungen, v.a. der ersten Generation, sind Veränderungen der Blutgerinnung und das Auftreten von Thrombozytopenien beobachtet worden [112]. Berichtet wird über eine Verminderung der Plättchenaggregation, eine Verminderung der Fibrinogenkonzentration und Blutungszwischenfälle [80] [21].

Die Zusammensetzung der Thrombozytenmembran läßt sich durch Fettinfusionen verändern, ohne das klinische Auswirkungen zu entstehen scheinen [104]. Pathophysiologisch läßt sich die mögliche Hemmung der Plättchenaggregation mit den Wechselwirkungen zwischen Linolsäure und Eikosanoidstoffwechsel erklären. Aus arachidonsäurehaltigen Membranphospholipiden entstehen u. a. Prostaglandine und Thromboxane. Das Thromboxan A<sub>2</sub> fördert die Plättchenaggregation, während diese durch Prostaglandin I<sub>2</sub> gehemmt wird. Auswirkungen können durch eine Störung des Verhältnisses von Thromboxan zu Prostaglandin entstehen [81] [105].

*Porta et al. [105]* prüften den Effekt von zwei Lipidemulsionen (eine LCT-Emulsion und ein LCT-MCT-Gemisch) bezüglich Plättchenaggregation und -aktivierung. Die Probanden erhielten 1,7g Fett pro kg KG. Nach sieben Tagen ließ sich in beiden Gruppen keine Änderung der Thrombozytenfunktion nachweisen.

#### 2.11.4 Fat overload syndrome

Die infundierten Fette müssen durch die Lipasen hydrolysiert und in die Zellen transportiert werden, bevor die intramitochondriale oxidative Fettsäureverwertung erfolgen kann. Wird die Kapazität dieses Systems überschritten, kommt es zur Akkumulation der Liposomen im Plasma [119]. In Kombination mit anderen Erkrankungen wie [80] [119]

- primäre Hyperlipoproteinämien
- Sepsis
- Schock, Kreislaufdysregulation
- Lebererkrankungen
- akute oder chronische Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Pankreatitis
- Heparinbehandlung

kann sich ein sog. "Fat Overload Syndrome" mit massiven Funktionsstörungen v.a. der Lunge, der Leber und des Gerinnungssystems entwickeln. Dieses scheint sich dosisunabhängig auch bei relativ niedriger Fettzufuhr (1g pro kg KG) entwickeln zu

können. Für den Fettabbau ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Organismus unabdingbar. Da sich die tatsächliche oxidative Fettverwertung mit Routineuntersuchungen nicht erfassen läßt, muß sich die intravenöse Fettzufuhr an den Triglyceridkonzentrationen orientieren. Ein solch kritischer Wert scheint bei 350 mg/dl überschritten zu sein, so daß dieser Wert als Anhaltspunkt für eine gestörte Fettverwertung gelten kann.

## **3 Methodik der Untersuchungen**

### **3.1 Allgemeine Vorbemerkungen**

Die vorliegende Untersuchung wurde von der Ethikkommission in Gießen beurteilt und freigegeben.

Die Studienteilnehmer wurden mittels eines INFORMATIONSBLETTES (s. Anhang) und eines persönlichen Gespräches über die Studie informiert und über mögliche Belastungen aufgeklärt. Alle Patienten, die einer Teilnahme zustimmten, unterzeichneten eine Einverständniserklärung (s. Anhang). Sie waren darüber informiert, daß sie jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne negative Folgen für ihre Behandlung, die Studie abbrechen konnten.

### **3.2 Studiendesign**

#### **3.2.1 Das Patientenkollektiv**

Die Studienteilnehmer waren Patienten der III. Medizinischen Poliklinik der JLU Gießen und des benachbarten Balserischen Stiftes, welche von den StationsärztInnen vorgeschlagen worden waren. Von März bis Oktober 1995 wurden 25 Patienten in die Studie aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten.

#### Einschlußkriterien

- bestehende Indikation zur parenteralen Ernährung für mindestens fünf Tage
- Patienten beiderlei Geschlechts
- offenes Alter
- keine Einschränkung bezüglich des Körpergewichtes

#### Ausschlußkriterien

- stoffwechselrelevante Grunderkrankungen, wie z.B. endokrine Störungen und Leberfunktionsstörungen.

- pulmonale Hypertonie (auf Wunsch der Ethikkommission)

Vier Patienten (n=2 nach 4 Tagen, n=1 nach 3 Tagen, n =1 nach 1 Tag) haben die Studie aus persönlichen Gründen abgebrochen. Bei einem Patienten kam es zu einer akuten Verschlechterung seiner Grundkrankheit (unabhängig von der Studie ). Zur Auswertung kamen letztlich die Daten von 20 Patienten.

Das Patientenkollektiv bestand aus 10 Frauen und 10 Männern im Alter von 21 bis 87 Jahren ( $59,0 \pm 19,2$  Jahre).

Das durchschnittliche Gewicht lag bei Studienbeginn bei 51,4 kg ( $\pm 7,4$ ), der mittlere krankheitsbedingte Gewichtsverlust bei Eintritt in die Studie bei 11,6 kg ( $\pm 5,9$ ). Ein Patient hat mehr als 5%, acht Patienten sogar mehr als 10% ihres üblichen Gewichtes innerhalb von drei Monaten verloren. Bei den restlichen 11 Patienten lag ein kontinuierlicher unfreiwilliger Gewichtsverlust vor.

Die Diagnosen der Patientengruppe waren heterogen:

verschiedene Tumorerkrankungen (n=9), Gewichtsverlust unklarer Genese (n=3), chronische Pankreatitis (n=2), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n=1), Morbus Crohn (n=1), Verätzung des Magen- Darm- Traktes durch Säureingestion bei Suizidversuch (n=1), Magenausgangsstenose bei Ulcus ventriculi (n=1), Polycythämia vera (n=1), Hyperparathyreoidismus ( n=1).

Tabelle 3: Patientendaten

Patient	sex	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Gewichts- verlust (kg)	Diagnose
700	w	44	172	59,7	20,2	15	Gallengangs-Ca
701	m	26	177	58,1	18,5	11	Chronische Pankreatitis
702	w	29	160	54	21,1	10	Morbus Crohn
703	w	72	158	37,5	15	6	Magen-Ca
704	w	72	161	55,3	21,3	15	Rectum-Ca
705	m	63	176	61,1	19,7	5	Non Hodgkin Lymphom
706	m	67	168	47	16,7	9	COPD
707	m	45	178	54,2	17,1	27	Oesophagus-Ca
708	m	68	165	53,1	19,5	8	Tumor unklarer Genese
709	w	54	150	46	20,4	17	V.a. Gallenblasen-Ca
710	m	59	172	47,9	16,2	13	Gewichtsverlust unklarer Genese
711	w	82	161	47,1	18,2	23	Gewichtsverlust unklarer Genese
712	w	87	161	44,7	17,2	13	Stenosierendes Ulcus ventriculi
713	m	41	190	70,3	19,5	10	Cronische Pankreatitis
714	w	21	160	41,6	16,2	3	Säureingestion
715	w	55	163	47,8	18	4	Gewichtsverlust unklarer Genese
716	w	80	165	47,7	17,5	12	Polycythäma vera
717	m	71	166	51,5	18,7	8	Hyperparathyreoidismus
718	m	76	170	53,5	18,5	11	V.a. Bronchial- Ca
719	m	67	170	49,1	17	12	Gallengangs-Ca
Mittelwert		59	167	51,4	18,3	11,6	
SD		19,2	8,9	7,4	1,7	5,9	

### 3.2.2 Die TPN der Patienten

Die parenterale Ernährung erfolgte mit einer Gesamtnährlösung (TNA), die mit Hilfe des Mischbeutelsystems der Firma CLINTEC SALVIA in der Klinikapotheke des Klinikums der JLU Gießen hergestellt wurde. Die Nährlösung enthielt sämtliche Bestandteile in einem 2,5l Beutel.

- 480 ml Aminosäuren- Lösung (AMINOMEL<sup>®</sup> 12,5 E )
- 243 ml Glukose- Lösung ( SALVICAL<sup>®</sup> G E 40 % )
- 500 ml Lipidemulsion ( SALVILIPID<sup>®</sup> 20 % )
- 718 ml Glukose + Elektrolyte ( ELOMEL<sup>®</sup> OP-G 6 )
- 40 ml KCl 1 molar
- 539 ml AQUA dest
- 1 Ampulle Vitaminbolusgabe (Cernevit<sup>®</sup>)

SALVILIPID<sup>®</sup> 20 ist eine LCT- Emulsion auf Sojabohnenöl-Basis mit Eilecithin als Emulgator.

Die Lösung besteht aus 60 g Aminosäuren, 140 g Glukose, 100 g Fett, Mineralstoffen, Vitaminen, Acetat und Malat.

*Tabelle 4: Zusammensetzung der Nährlösung*

Aminosäuren	Glukose	Fett	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
60g	140g	100g	100mmol	46mmol

Acetat	Malat	Mg <sup>++</sup>	Zn <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>-</sup>
43mmol	14mmol	4,1mmol	52µmol	118mmol	12mmol

Auf Grund des hohen Fettanteiles der Lösung (930 ckal, d.e. ca 50% des Gesamtenergiegehaltes), wird eine niedrige Osmolalität erreicht. Die Osmolalität der

Mischinfusion beträgt 630 mmol bei einem Non-Protein-Energiegehalt von 1504ckal sowie 60g Aminosäuren pro 2500ml-Mischbeutel.

### 3.2.3 Studienablauf

Die Studienteilnehmer erhielten pro Tag 2500ml dieser Lösung über einen peripheren venösen Zugang (Landmark<sup>®</sup>-Katheter, Menlo Care USA). Der 15 cm lange, mit Hydrogel ummantelte Polyurethankatheter wurde nach vorangehender Sprühdesinfektion mit "Kodan<sup>®</sup>-Tinktur-forte" (Schülke&Mayr GmbH Norderstedt) in einer Antecubital- oder Unterarmvene platziert, durch "Applica<sup>®</sup>I.V.100"-Plaster (Beiersdorf AG) fixiert und mit Verbandmull steril abgedeckt. Zwei Patienten erhielten die Infusion über eine Venenverweilkanüle (Braunüle<sup>®</sup> B.Braun Melsungen Kg)

Zur Objektivierung der Venenverträglichkeit erhielten die Patienten über den Midline-Katheter ausschließlich die Nährlösung. Andere zu infundierende Substanzen wurden über einen intravenösen Zugang des kontralateralen Armes verabreicht

Den Patienten wurde es freigestellt, die Infusion nachts (von 19.00-7.00.Uhr) oder tagsüber (von 8.00-20.00 Uhr) appliziert zu bekommen. Sieben Patienten entschieden sich für eine Taginfusion, die anderen 13 bevorzugten die Nachtinfusion.

Wenn es die Grunderkrankung zuließ, wurde es den Patienten erlaubt, neben der TPN noch kleinere Mengen der angebotenen Klinikskost zu sich zu nehmen. 16 Probanden aßen somit noch zusätzlich, was täglich protokolliert wurde.

*Tabelle 5: Infusionsbedingungen*

Infusionsmenge	2500ml
Infusionsdauer	12 h
Infusionsgeschwindigkeit	208 ml/h
Applikationszeit	a) 19.00 - 7.00 Uhr b) 8.00- 20.00 Uhr

### **3.3 Laborchemische Untersuchungen und Erhebungsmethoden**

Ziel der Untersuchung war es, die Verträglichkeit einer fettreichen Gesamtnährlösung, die periphervenös appliziert wird, zu untersuchen. Es wurde sowohl die lokale Venenverträglichkeit dokumentiert, als auch die Gesamtverträglichkeit geprüft.

Vor der Ernährungstherapie wurde neben der allgemeinen Anamnese die Körpergröße und das Gewicht ermittelt, sowie der krankheitsbedingte Gewichtsverlust eruiert.

Tabelle 6: Studienablauf

Untersuchungstag	1	2	3	4	5	6	7
Gewicht	x	x	x	x	x	x	x
Körpertemperatur	x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck	x	x	x	x	x	x	x
Puls	x	x	x	x	x	x	x
Punktionsstelle	x	x	x	x	x	x	x
Triglyceride	x	x	x	x	x	x	x
Gesamtcholesterin	x	x	x	x	x	x	x
Glukose	x	x	x	x	x	x	x
freie Fettsäuren	x				x	x	x
verestertes Cholesterin	x				x	x	x
freies Cholesterin	x				x	x	x
Phospholipide	x				x	x	x
Albumin	x				x	x	x
Präalbumin	x				x	x	x
Transferrin	x				x	x	x
Cholinesterase	x				x	x	x
Gesamteiweiß	x				x	x	x
GOT	x				x	x	x
GPT	x				x	x	x
gGT	x				x	x	x
Gesamtbilirubin	x				x	x	x
AP	x				x	x	x
Lipase	x				x	x	x
Amylase	x				x	x	x
CRP	x				x	x	x
SAA	x				x	x	x
Harnstoff	x				x	x	x
Kreatinin	x				x	x	x
Natrium	x				x	x	x
Kalium	x				x	x	x
Calcium	x				x	x	x
Phosphat	x				x	x	x
Magnesium	x				x	x	x
Eisen	x					x	
Kupfer	x					x	
Zink	x					x	
IgA	x					x	
IgM	x					x	
IgG	x					x	
Flüssigkeitsbilanz	x	x	x	x	x	x	x
Stickstoffbilanz	x	x	x	x	x	x	x

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, erhielten die Patienten an fünf Tagen die fettreiche Gesamtnärlösung (2500 ml) und an weiteren zwei Tagen eine hypotone Glukose-Aminosäurenlösung (Hypolyt<sup>®</sup> 3000ml, 1040 ckal, Osmolalität ca 700 mmol). Bestand bei den Patienten nach fünf Tagen keine parenterale Ernährungspflicht mehr, erhielten die Patienten an den Tagen sechs und sieben fettarme Kliniksschonkost, auf die Hypolyt<sup>®</sup>-Lösung wurde verzichtet.

Zwei Patienten (700 und 701) wurden sieben Tage, ein Patient nur vier Tage mit der Gesamtnärlösung versorgt. Somit entsprechen zweimal die Tage acht und neun und einmal die Tage fünf und sechs den üblichen Kontrolltagen sechs und sieben.

Folgende Parameter wurden erhoben:

Täglich vor der Infusion wurden Gewicht, Blutdruck, Puls und Temperatur gemessen. Ebenfalls täglich wurde die Flüssigkeitsbilanz erstellt, wozu die Patienten angehalten wurden, ihre tägliche Trinkmenge in ein ausgehändigtes Protokoll einzutragen und ihren Urin (24h-Urin) zu sammeln, so daß auch die tägliche Urinstickstoffausscheidung bestimmt werden konnte.

Sowohl vor als auch nach der Infusion wurden als Parameter für den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel die Triglyceride, das Gesamtcholesterin und der Blutglukosewert bestimmt. Zur weiteren Modifizierung des Fettstoffwechsels bei fettreicher TPN wurden an den Tagen 1, 4, 6 und 7 vor der Infusion und an Tag fünf nach der Infusion die freien Fettsäuren, die Phospholide, sowie das freie und veresterte Cholesterin bestimmt

Anden Tagen 1, 4, 6 und 7 wurden vor der Infusion durch Bestimmung der Plasmaproteine Albumin, Präalbumin, Transferrin, Cholinesterase und Gesamteiweiß Untersuchungen zum Proteinstoffwechsel und der Lebersyntheseleistung vorgenommen Alkalische Phosphatase und das Gesamtbilirubin wurden als Cholestasemarker untersucht und Amylase und Lipase als Pankreasenzyme überprüft Zur Überwachung des Elektrolythaushaltes wurden Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat und Magnesium bestimmt.

An den Tagen 1 und 6 wurden die Immunglobuline IgA, IgG und IgM sowie die Spurenelemente Eisen, Kupfer und Zink ausgewertet.

Das Blutbild und übrige Laborwerte wurden von den Routineuntersuchungen der Patienten übernommen, so daß bei diesen keine festgelegten Tage vorliegen.

Wir kontrollierten den Katheter zweimal täglich auf eventuelle Entzündungszeichen und baten die Patienten um Auskunft über ihr Befinden.

### 3.3.1 Erhebungsmethoden zur Erfassung des Ernährungsstatus

#### Körpergröße und Gewicht

Vor Studienbeginn wurde die Körpergröße an der gerade, aufrecht stehenden Person ermittelt. Täglich morgens wurden die Patienten auf einer geeichten Sitzwaage gewogen, die an das Krankenbett gebracht wurde. Es wurde darauf geachtet, daß die Probanden immer vergleichbare Kleidung (leichte Kleidung ohne Schuhe) trugen [99].

Neben dem Gewicht wurde der Körpermassenindex (Body-mass-index = BMI) herangezogen.

Der BMI ist definiert als Quotient von Gewicht in kg und Körpergröße in m<sup>2</sup>.

BMI = Körpergewicht in (kg)/Quadrat der Körpergröße in (m)

Tabelle 7: Bewertung des BMI für Frauen und Männer

BMI	Bewertung
<20	untergewichtig
20-25	normal
26-30	übergewichtig
>30	adipös

(mod nach: Bray 1992)

Die Bewertung des BMI ist in der Literatur nicht einheitlich. In dieser Arbeit wird das Bewertungsschema von Bray [20] herangezogen.

#### Plasmaproteine [129] [64] [111]

Eine Malnutrition führt zu verringerten Plasmaproteinspiegeln, da aufgrund des Substratmangels die Proteinsyntheseleistung der Leber eingeschränkt ist.

Als Indikator einer Malnutrition eignen sich daher der Gesamteiweißspiegel und die Albuminkonzentration sowie wegen ihrer kurzen Halbwertszeit die Plasmaproteine Präalbumin und Transferrin.

Tabelle 8: Übersicht über die untersuchten Plasmaproteine

Eiweiß	Halbwertszeit	Molekulargewicht/ Dalton
Albumin	18- 20 Tage	66.460
Transferrin	8- 9 Tage	79.550
Präalbumin	2 Tage	54.980
IgG	21 Tage	150.000
IgA	6 Tage	160.000
IgM	5 Tage	900.000

Der Konzentrationsabfall der oben angeführten Proteine kann verschiedene Gründe haben. Neben einer verminderten Synthese kann es auch zu Umverteilung von intra- und extravasalem Raum kommen, was häufig nach Beginn einer parenteralen Ernährung mangelernährter Patienten beobachtet werden kann.

Neben Albumin gehören auch Präalbumin und Transferrin zu den Anti-Akute-Phase-Proteinen, welche während einer Akute-Phase-Reaktion mit einem Konzentrationsabfall reagieren. Desweiteren ist Transferrin auch eng mit dem Eisenhaushalt verbunden .

Einzelbestimmungen zur Beurteilung des Ernährungszustandes sind daher nur eingeschränkt zu beurteilen. Zur Verlaufskontrolle und in Verbindung mit den anderen genannten Parametern kommt ihnen jedoch eine hohe Aussagekraft zu.

Tabelle9: Plasmaproteine als Ernährungsindikatoren nach Roth [111]

	normal	Proteinmangel		
		leicht	mittel	schwer
Albumin (g/dl)	>3,5	3,5- 3	3- 2,5	<2,5
Präalbumin (mg/dl)	>18	18- 16	16-14	<14
Transferrin (mg/dl)	>250	250- 200	200- 150	<150

### Gesamteiweiß

Bestimmung an Tag 1, 4, 6, ,7

Bei (Eiweiß-) Mangelernährung kann das Gesamteiweiß vermindert sein. Der Gesamteiweißwert fällt erst nach Wochen ab und tritt erst auf, wenn der Albuminpool vermindert ist.

### Albumin:

Bestimmung an Tag 1, 4, 6, 7

Bei Unterernährung ist Albumin signifikant erniedrigt, erlaubt jedoch aufgrund seiner relativ langen Halbwertszeit (19-20 Tage) keine Überwachung kurzfristiger

Substratveränderungen. Albumin ist ein geeigneter Parameter in Verlaufstudien und ideal zur Beurteilung des Schweregrades chronischer Proteinmangelzustände.

### Präalbumin

Bestimmung an Tag 1, 4, 6, 7

Präalbumin wird in der Literatur als der sensitivste Indikator eines Proteindefizits aufgeführt. Seine kurze biologische Halbwertszeit von ca 50 Stunden erlaubt es, Veränderungen des Proteinhaushaltes frühzeitig zu erkennen.

### Transferrin

Bestimmung an Tag 1, 4, 6, 7

Auch der Transferrinspiegel sinkt bei verminderter Proteinbiosynthese. Sein geringer Körperpool und seine kurze Halbwertszeit (7,5 Tage) machen ihn zum geeigneten Marker eines viszeralen Proteinmangels.

### Cholinesterase

Bestimmung an Tag 1, 4, 6,7

Aufgrund ihrer sehr kurzen Halbwertszeit (ca 1 Tag) vermag der Cholinesterasespiegel aktuelle Veränderungen des Proteinhaushaltes wiederzugeben . Die große individuelle Streuung der Normalwerte sowie die eingeschränkte Spezifität und Sensitivität der Cholinesterase ist von Nachteil bei alleiniger Betrachtung . Bei hohen individuellen Ausgangswerten werden bei akutem Proteinmangel bei vielen Patienten subnormale Konzentrationen nicht erreicht. Betrachtet man sie aber in Zusammenhang mit den oben genannten Proteinen, eignet sich die Cholinesterase gut zur Verlaufskontrolle.

### Die Stickstoffbilanz [64] [111]

Die Stickstoffbilanz basiert auf der Annahme, daß sich nahezu sämtlicher Stickstoff des Körpers in den Proteinen befindet.

Die täglichen Bildungsraten von u. a. Stickstoff, Harnstoff und Kreatinin sind von der Nahrungszufuhr, vom Ernährungszustand und von der katabolen Situation abhängig.

Diese Parameter werden durch den im katabolen Zustand stimulierten Abbau von Muskelgewebe in verstärktem Maße frei gesetzt.

Die Stickstoffbilanz, also die zugeführte Stickstoffmenge minus der ausgeschiedenen Stickstoffmenge, ermöglicht es, die Richtung der Eiweißhomöostase, d.h. Eiweißabbau oder Verlust, zu bestimmen. Sie gehört zu den aussagekräftigsten Methoden zur Bestimmung eines klinisch-eiweißkatabolen Zustandes, obwohl es durch methodische Fehler, v.a. bei der quantitativen Harnsammlung, oft zu Verfälschungen kommt.

Der größte Teil des Stickstoffs wird in Form von Harnstoff mit dem Urin ausgeschieden. Die genaue Bilanz setzt sich aus folgenden Stickstoffverlusten zusammen: über den Urin, den Stuhl, die Haut und unterschiedliche Körperflüssigkeiten.

Die genaue N-Bilanz lautet:

$$\text{N-Bilanz} = \text{N-Zufuhr} - (\text{Urin-N} + \text{Fäces-N} + \text{Haut-N} + \text{Nicht-Protein-N} + \text{N-Verluste über Körperflüssigkeiten})$$

In der Praxis werden für Fäces-N und Haut-N häufig Durchschnittswerte angegeben, um diese aufwendige Bilanz zu vereinfachen.

Hier wurde für den N-Gehalt der Fäces ein Schätzwert von 1,6g N genommen. Stickstoffverluste über die Haut gingen mit 5mg N pro kg Körpergewicht in die Bilanz ein.

Die Stickstoffzufuhr errechnet sich aus der zugeführten Protein- bzw. Aminosäurenmenge multipliziert mit 0,16, da ein Gramm Protein 0,16g Stickstoff erhält.

In der vorliegenden Untersuchung setzte sich die Zufuhr aus der parenteralen und bei 16 Patienten zusätzlich aus der oralen N-Aufnahme zusammen. Die Patienten führten ein Ernährungsprotokoll, welches täglich besprochen und mit Hilfe eines Ernährungsprogrammes im Institut für Ernährungswissenschaft bearbeitet wurde. Neben dem Gesamtkaloriengehalt erfolgte die Bestimmung des Protein-, Kohlenhydrat-, Fett- und Wassergehaltes.

Die Stickstoffbilanz wurde in unserer Studie wie folgt ermittelt:

$$\text{N-Bilanz} = \text{Proteinzufuhr (g)} * 0,16 - (\text{Urin-N} + 1,6\text{g N} + 5\text{mg N/kg Körpergewicht})$$

Der Stickstoffgehalt des 24-Stunden-Urins wurde im Institut für Ernährungsmedizin der JLU Gießen nach der Chemilumineszenzmethode ermittelt. Dabei erfolgt die Messung der nach chem. Reaktionen freigesetzten Lichtquanten.

### 3.3.2 Parameter zur Überwachung des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels

#### Triglyzeride, Cholesterol und Blutglucose

Bei allen Patienten wurden direkt vor Anlegen der Infusion (8.00 Uhr bzw. 19.00 Uhr) und zwölf Stunden später nach beendeter Infusion die Bestimmungen für Triglyzeride, Cholesterol und Blutglucose durchgeführt. Den Nüchternwerten ging eine mindestens vierstündige Nahrungskarenz voraus.

Die Bestimmung erfolgte aus Fingerkapillarblut. Es wurden standardisierte 30 mikrol. heparinisierte Kapillaren der Firma Boeringer Mannheim GmbH benutzt. Die Messungen wurden mit dem Reflotron<sup>®</sup>-Gerät der Firma Boehringer Mannheim GmbH durchgeführt. Das Gerät arbeitet mit Feste-Phase-Reagenzträgern und führt Bestimmungen sowohl aus Plasma, als auch Serum als auch Vollblut durch. Besonders letzteres macht den großen Vorteil dieses Gerätes im klinischen Alltag aus, da den Patienten für die Bestimmungen nur Kapillarblut entnommen zu werden braucht, und dieses direkt vor Ort ausgewertet werden kann. So entfällt der Transport in das Labor, und die Ergebnisse liegen sofort vor.

Zur Bestimmung werden Teststreifen mit Feste-Phase-Reagenzien benutzt. In den Schwämmchen der Teststreifen trennen Glasfasern das Plasma von den Erythrocyten, sollte mit Vollblut gearbeitet werden. Die Validität der Messungen mit dem Reflotron-Gerät ist durch zahlreiche Studien belegt [16] [19] [106] [10].

#### Triglyceride

Die in der Natur vorkommenden Fette bestehen vorwiegend aus Triacylglycerinen (auch Triglyceride oder Neutralfette genannt). Triglyceride werden im Plasma wegen ihrer schweren Löslichkeit in wässrigem Milieu an Apolipoproteine gebunden transportiert. Triglyceridreiche Lipoproteine sind die Chylomikronen (exogene, mit der Nahrung aufgenommene Triglyceride) und die Very Low Density Lipoproteins (VLDL) auch als endogene Triglyceride bezeichnet.

Die heutzutage üblicherweise verwendeten Fettemulsionen haben eine den Chylomikronen ähnliche Partikelgröße und Fettzusammensetzung und werden auf vergleichbarem Wege verstoffwechselt [66].

Der mittels dynamischer Lichtstreuung ermittelte mittlere Teilchendurchmesser für Salvilipid<sup>®</sup> beträgt ca. 0,3µm. Als Emulgator wird Eilecithin verwendet [3].

Bei parenteraler Fettzufuhr gehören Triglyceridkontrollen zur Routine [58].

Referenzwerte: < 200mg/dl

Testprinzip: Die Triglyceride werden unter katalytischer Wirkung einer Esterase in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten. Das Glycerin wird enzymatisch zu L-a-Glycerinphosphat phosphoryliert. Dieses wird zu Hydroxyacetonphosphat oxidiert. Das gleichzeitig entstehende Wasserstoffperoxid oxidiert unter katalytischer Wirkung des Enzyms Peroxidase einen Redoxindikator. Es entsteht eine sich vertiefende blaue Färbung, die zur Triglyceridkonzentration in der Probe proportional ist und reflexionsphotometrisch bei 642 nm gemessen wird.

Teststreifen Nr 745049

### Cholesterol

Cholesterin wird sowohl mit der Nahrung zugeführt, als auch im Körper ubiquitär synthetisiert und ist ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen und Lipoproteinen sowie ein Präkursor für die Synthese der Steroidhormone und der Gallensäuren. Im

Plasma liegt Cholesterin zu 25-40% als "freies" (unverestertes) Cholesterin und zu 60-75% mit ungesättigten Fettsäuren verestert vor.

Gesamtcholesterin gehört wie die Triglyceride zur Basisüberwachung bei parenteraler Fettzufuhr [58].

Referenzbereich: <200mg/dl

Testprinzip:

Die Cholesterinester werden enzymatisch in Cholesterin und die entsprechende Fettsäure gespalten. Das freie Cholesterin wird zu Cholesteron oxidiert, wobei gleichzeitig Wasserstoffperoxid gebildet wird. Dieses oxydiert den Indikator TMB zu einem blauen Farbstoff, dessen Konzentration der Cholesterinkonzentration in der Probe proportional ist und reflexionsphotometrisch bei 642 nm bestimmt wird.

Teststreifen Nr 745065

### Blutglucose

Bei parenteraler Ernährung werden erhöhte Blutglukosewerte auch von stoffwechselgesunden Patienten erreicht, da die Glukoselösung direkt intravenös verabreicht wird. Auch kann die Glukoseverwertung durch die Fettzufuhr verringert sein (103). Zur Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels ist eine regelmäßige Blutglucosekontrolle erforderlich.

Referenzbereich :

Kapillarblut: Nüchternwert 55 - 100 mg / dl  
postprandial <180mg/dl

Testprinzip:

D-Glucose wird mittels Glucoseoxidase zu D-Gluconolacton oxidiert. Das dabei entstehende Wasserstoffperoxid oxidiert in Gegenwart von Peroxidase den Indikator TMB. Die Intensität der dadurch gebildeten Farbe ist proportional der

Glukosekonzentration in der Probe. Die Farbintensität des Reaktionsproduktes wird bei 642 nm gemessen.

Die Bestimmung der folgenden Parameter wurde im Zentrallabor der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Leitung Prof. Dr. med. C. Luley) durchgeführt.

Abnahme an Tag 1,4,6 und 7 nüchtern, Tag 5 post infusionem

### Freie Fettsäuren

Freie Fettsäuren werden durch Freisetzung aus dem Fettgewebe, durch Abspaltung von FFS aus den zirkulierenden Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL) und Synthese in der Leber aus Acetyl-CoA gebildet. Die FFS werden an Albumin gebunden transportiert [58].

Die Triglyceridpartikel der Fettemulsion werden durch die am Kapillarendothel verankerte Lipoproteinlipase zu freien Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert. Es erfolgt die weitere Oxidation in den Mitochondrien nach Veresterung mit Carnitin zur Energiegewinnung oder die Reveresterung zur Energiespeicherung. Der Transport im Blut erfolgt ebenfalls an Albumin gebunden.

Bei der Lipolyse werden die Fettsäuren aus den gespeicherten Triacylglycerinen freigesetzt und zur Energiegewinnung in die Leber transportiert.

Die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren erfolgte mit einem enzymatischen Farbttest (Wako Chemicals GmbH, Neuss) an einem Analysator der Firma Boehringer, Mannheim.

Bei einer durch Acyl-CoA-Synthetase katalysierten Reaktion reagieren freie Fettsäuren u.a. zu Acyl-CoA. In einer Folgereaktion entsteht u.a. Wasserstoffperoxid, das eine Farbreaktion eingeht, welche enzymatisch gemessen wird.

### Phospholipide

Phospholipide werden aufgrund ihrer amphipathischen Eigenschaften als Löslichkeitsvermittler in Fettemulsionen verwendet. Als große Klasse von Lipiden spielen sie eine wesentliche Rolle an Grenzflächen zwischen hydrophilen und lipophilen Medien. Sie stellen einen Hauptbaustein aller Membranen dar [83].

Die Bestimmung der Phospholipide erfolgte mit einem enzymatischen Farbttest an einem klinisch-chemischen Analysator der Firma Boehringer, Mannheim.

Phospholipide werden unter Katalyse von Phospholipase D in Cholin und Phosphatidsäuren gespalten. In einer Folgereaktion entsteht aus Cholin Wasserstoffperoxid, das in die Farbreaktion eingeht.

Durch Multiplikation mit dem Faktor 77,4 werden die in mmol/l bestimmten Konzentrationen in mg/dl umgerechnet.

#### Freies Cholesterin

Das freie Cholesterin trägt in Position 3 eine freie OH-Gruppe, die beim veresterten Cholesterin mit einer Fettsäure verestert ist. Zusammen mit den Phospholipiden ist das freie Cholesterin von zentraler Bedeutung für den Aufbau von Membranen, was ebenfalls auf seine Amphiphilie zurückzuführen ist. Im menschlichen Plasma liegen etwa 30% des Cholesterins als freies Cholesterin vor [83].

#### Verestertes Cholesterin

Durch die Veresterung des freien Cholesterins wird das Molekül hydrophob. Cholesterinester sind die Speicherform des Cholesterins [83].

Die Bestimmung des freien Cholesterins erfolgte mittels eines enzymatischen Farbttests der Wako Chemicals GmbH, Neuss an einem Analysator der Firma Boehringer, Mannheim.

Die Cholesterinester werden durch Cholesterin-Esterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Danach wird unter Sauerstoffverbrauch das freie Cholesterin oxidiert. Das dabei entstehende Wasserstoffperoxid geht in die Farbreaktion ein. Die Konzentrationen des veresterten Cholesterins werden durch Subtraktion der Konzentrationen (in mmol/l) des freien Cholesterins von denen des Gesamtcholesterins errechnet. Die Umrechnung in mg/dl erfolgt mit dem Faktor 38,664.

### 3.3.3 Laborparameter zur Überwachung der Vertäglichkeit

#### Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase ist kein einheitliches Enzym und kann bei verschiedenen Erkrankungen verändert sein, z.B bei Leber-, Knochen- und Krebserkrankungen. Da Cholestase eine häufig beschriebene Nebenwirkung der TPN ist [93], interessiert uns die AP als Cholestasemarker. Zusammen mit Bilirubin und anderen Leberenzymen betrachtet (s.u.) ,gilt die AP als sensitiver Marker und eignet sich gut zur Verlaufskontrolle.

#### Gamma- Glutaryl- Transferase (gGT)

Die Erhöhung der gGT im Serum ist einer der sensibelsten Indikatoren einer Leber- und Gallenwegserkrankung. Sie übertrifft an Sensitivität, Frühzeitigkeit und Höhe den Anstieg der AP und hat in Kombination eine hohe Aussagekraft.

#### Aspartat-Aminotransferase (GOT)

#### Alanin-Aminotransferase (GPT)

Diese beiden Leberzellenzyme mit in dieser Reihenfolge steigendem mitochondrialen Anteil sind wichtige Parameter zur Beurteilung der Schwere von Leberzellschäden. Ihre Bestimmung erfolgt aus den selben Motiven wie für die vorangehenden Leberenzyme aufgeführt.

#### Bilirubin

Bilirubin ist ein Parameter für die hepatische Entgiftungsleistung und liefert differenzialdiagnostische Aussagen und Verlaufsbeurteilungen eines Ikterus.

Es gilt ebenso, einen erhöhten Bilirubinspiegel bei der Interpretation anderer Laborparameter zu berücksichtigen, da dieser sich auf verschiedene Analysemethoden auswirken kann.

#### Lipase

Die Lipase gilt in der Pankreasdiagnostik als der sensitivste Marker, da Lipase ein organspezifisches Enzym ist.

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine fettreiche TPN eine Pankreatitis auslösen oder eine bestehende Pankreatitis verstärken kann.

#### Amylase

Ebenso wurde die Bestimmung der Amylase zum Ausschluß bzw. Verlauf einer akuten oder chronischen Pankreatitis vorgenommen. Da die Serumamylase nur zu ca. 40% pankreatischen Ursprungs ist, und ca. 60% salivären Drüsen entstammen, ist die Spezifität deutlich niedriger anzusiedeln.

#### C-reaktives Protein (CRP)

Die Bestimmung des CRP erfolgte, da dieses Akute-Phase-Protein ein anerkannter Indikator für akute Entzündungen ist, da es innerhalb von 6-10 Stunden reagiert.

#### Serumamyloid A (SAA)

SAA ist ein niedermolekulares Protein, welches von der Leber als Antwort auf Interleukin 1, Interleukin 6 und den Tumornekrosefaktor gebildet wird. Es gehört ebenso wie das CRP zu den Akute-Phase-Proteinen mit einer Reaktionszeit von 6-8 Stunden.

#### Natrium

Die durch die TPN zugeführten Substrate und Volumina können eine Verschiebung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes herbeiführen. Durch eine regelmäßige Überwachung der Serumwerte der infundierten Elektrolyte kann einer Verschiebung frühzeitig entgegengewirkt werden.

#### Kalium

Der Serumkaliumspiegel ist eng an verschiedene Regelgrößen wie z.B. den Säure-Basenhaushalt und die Nierenfunktion gekoppelt, und führt außerhalb des

Referenzbereiches früh zu Komplikationen, so daß bei intravenöser Kaliumzufuhr regelmäßige Kontrollen erforderlich sind.

### Calcium

Das Gesamtcalcium besteht aus freiem und gebundenem Calcium. Gemessen wird das freie Calcium, das den physiologisch aktiven Teil repräsentiert. Das Verhältnis ändert sich u.a. bei Veränderung des Gesamteiweißes, bei Dysproteinämien und Änderung des pH-Wertes.

### Phosphat

Bei parenteraler Ernährung erfolgt eine regelmäßige Kontrolle des Phosphatspiegels, da dieser durch die TPN beeinflußt werden kann.

### Magnesium

Störungen im Magnesiumstoffwechsel verursachen neuromuskuläre, kardiale und gastrointestinale Beschwerden. Eine regelmäßige Kontrolle ist bei TPN angezeigt.

### Zink, Kupfer

Bei längerer parenteraler Ernährung ist eine Kontrolle der Spurenelemente Kupfer und Zink zu empfehlen.

### Eisen

Eisenbestimmungen werden als Therapiekontrolle bei parenteraler Ernährung empfohlen. Auch bei Patienten ohne Eisenverwertungsstörungen tritt in Folge von Infekten und Tumoren möglicherweise eine Anämie auf.

### Kreatinin

Kreatinin gibt Auskunft über die Nierenfunktion, welche im Hinblick auf die infundierte Flüssigkeitsmenge zu berücksichtigen ist. Ein erhöhter Kreatininwert gibt Hinweis auf eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate. Eine Erhöhung des

Serumkreatininwertes tritt erst bei einer Verminderung der GFR um 50 % ein. Mit Abnahme der Muskelmasse sinken die Serumkreatininwerte.

### Harnstoff

Harnstoff ist das Endprodukt des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels und wird in der Leber synthetisiert. Der Serumharnstoffwert ist im wesentlichen von drei Faktoren abhängig:

1. Urin- Zeit - Volumen, bei mangelnder Diurese ist der Harnstoffwert erhöht.
2. Harnstoffbildungsrate, sie ist abhängig von der täglichen Proteinzufuhr und der endogen abgebauten Proteinmenge.
3. Größe des Glomerulumfiltrates, eine wesentliche Einschränkung der GRF erhöht den Serumharnstoffwert.

### Immunglobuline

Mangelernährung kann Auslöser eines sekundären Antikörpermangels sein, so daß hier eine eventuelle Erniedrigung interessierte.

### Blutbild

Das Blutbild hat klinische Bedeutung bei der Überwachung des Patienten, die Leukozytenzahl kann als Entzündungsparameter gesehen werden.

### Gerinnungsstatus und Thrombocyten

Als Nebenwirkungen von Lipidinfusionen sind Gerinnungsstörungen und Thrombocytopenien beschrieben worden, so daß eine regelmäßige Kontrolle angeraten ist.

#### 3.3.4 Laboranalytische Methoden

(Die Angaben zu den Labormethoden und Referenzwerten erfolgen, falls nicht anders gekennzeichnet, nach den Informationen der Gerätehersteller sowie aus dem Buch Labor und Diagnose von L. Thomas [135])

Das gewonnene Blut wurde jeweils 10 min bei 8000 U/min zentrifugiert, das gewonnene Serum bis zur weiteren Aufarbeitung bei -20 Grad Celsius eingefroren und später (wenn nicht gesondert erwähnt), im Zentrallabor der Universität Gießen (Leitung Prof. Dr. Katz) durch Herrn Dr. Temme untersucht.

### Bilirubin

Die Bestimmung erfolgte nach der DPT- Methode am BM/Hit 717. Zur Bestimmung des Gesamtbilirubins wird unkonjugiertes Bilirubin durch ein Detergenz freigesetzt. Das gesamte Bilirubin bildet mit einer Diazoniumverbindung Azofarbstoffe, die quantitativ bei 540-560nm gemessen werden.

Referenzbereich: <1,1 mg/dl

### Gesamteiweiß

Die Bestimmung erfolgte nach der Biuretmethode am BM/Hit 717 Im alkalischen pH-Bereich lagern sich Kupfer- Ionen an die Peptid- Bindungen von Proteinen. Die Intensität des dabei entstehenden Farbkomplexes wird bei 546 nm gemessen

Referenzbereich: 66 - 87 g/l

### Albumin

Die Bestimmung erfolgte nach der Bromesolgrünmethode am BM/Hit 717.

Dabei wird die unter Komplexbildung zwischen Albumin und Bromesolgrün erfolgende Farbänderung im Wellenbereich von 600 und 700nm gemessen.

Referenzbereich: 35- 50 g/l

### Präalbumin, Transferrin

Die Bestimmung erfolgte nach der Immunnephelometrie mit dem Behringer Nephelometer Analyzer.

Die im menschlichen Serum, Urin oder Liquor enthaltenen Proteine bilden in einer immunchemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentrationen.

Referenzbereich: 0,25-0,45 g/l (Präalbumin)  
2,0-3,6 g/l (Transferrin)

### Cholinesterase

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode der DGKC am BM/Hit 717

Cholinesterase setzt aus Butyrylthiocholin das Thiocholin frei, welches gelbgefärbtes Ferryzyanid zu farblosem Ferrozyanid reduziert. Die Absorptionsabnahme wird bei 405nm gemessen.

Referenzbereich: 3500- 8500 U/ l

### Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode am BM/Hit 717.

Dabei erfolgt der die durch die AP katalysierte Umsatz von p-Nitrophenolphosphat zu Phosphat und spektrometrisch meßbarem Nitrophenol.

Referenzbereich: <180 U/l (Männer)  
<160 U/l (Frauen)

### Aspartataminotransferase (GOT)

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode der DGKC am BM/Hit 717.

Die Umwandlung von Aspartat wird durch AST katalysiert. In einer Folgereaktion mit der Malatdehydrogenase wird die NADH<sub>2</sub> -Abnahme bei 340-405nm gemessen.

Referenzbereiche: <18 U/l (Männer)  
<15 U/l (Frauen)

#### Alaninaminotransferase (GPT)

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode am BM/ Hit 717.

Die durch AST katalysierte Umsetzung von Alanin führt zur Bildung von Glutamat und Pyruvat. Das in der folgenden Laktatdehydrogenase reaktion entstehende NADH wird spektrometrisch bestimmt.

Referenzbereich: <22 U/l (Männer)  
<17 U/l (Frauen)

#### Gamma- Glutamat- Transferase

Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Szasz und Persin am BM/Hit 717.

Die GGT katalysiert die Übertragung eines Glutamylrestes. Bei dieser Substratumwandlung entsteht Nitrobenzoat, dessen Konzentrationszunahme bei 405nm photometrisch gemessen wird.

Referenzbereich: 6-28 U/l (Männer)  
4-18 U/l (Frauen)

#### Amylase

Die Bestimmung erfolgte mit dem enzymatischen Farbtest am BM/Hit 717.

Dabei wird die Extinktionszunahme der amylasekatalysierten Umstzung von definierten Oligosacchariden zu gelbem Nitrophenol bei 405nm gemessen.

Referenzbereich: <120 U/l

#### Lipase

Die Bestimmung erfolgte nach der Methode nach Ziegenhorn und Neumann am BM/Hit 717.

Dabei wird die Extinktionsabnahme der lipasekatalysierten Umsetzung von Triolein zu Diolein im UV-Bereich gemessen.

Referenzbereich: <190 U/l

#### C-reaktives Protein

Die Messung erfolgte mit NA-Latex-Reagenzien der Firma Behring. Hierbei werden antikörpertragende Polystyrolpartikel mit der Probe agglutiniert und die Intensität des Streulichtes im Nephelometer mit standardisierten Werten verglichen.

Referenzbereich: < 5,0 mg/l

#### Magnesium

Die Bestimmung erfolgte nach dem Photometrischen Farbtest am BM/Hit 717.

Dabei wird die Extinktionsabnahme des durch Magnesiumionen und Xylidblau entstandenen Farbkomplexes bei 682nm gemessen.

Referenzbereich: 1,70 - 2,70 mg/ dl  
0,7 - 1,1 mmol/ l

#### Anorganisches Phosphat

Die Messung erfolgte mit dem UV - Test am BM/ Hit 717.

Dabei bildet anorganisches Phosphat in schwefelsaurer Lösung einen Ammonium-Phosphomolybdat- Komplex, welcher durch Reduktion in Molybdänblau umgewandelt und bei 580 nm photometrisch bestimmt wird.

Referenzbereich: 0,87-1,45 mmol/l

### Calcium

Die erfolgte Messung nach der o-Kresolphthalein-Methode am BM/Hit 717.

Dabei bildet Calcium in alkalischer Lösung mit o-Kresolphthalein einen Komplex, der bei 575nm photometrisch bestimmt wird.

Referenzbereich: 2,15- 2,55 mmol/l

### Natrium

Die Messung erfolgte mittels einer ionensensitiven Elektrode am BM/Hit 717.

Dabei wird mittels einer Elektrode die Spannungsdifferenz zwischen einer normierten Lösung und dem umgebenden Medium gemessen.

Referenzbereich: 135-145 mmol/l

### Kalium

Die Bestimmung des Kaliums erfolgte mit der zuvor beschriebenen Methode der ionensensitiven Elektrode am BM/Hit 717.

Referenzbereich: 3,6-5,4 mmol/l

### Kreatinin

Die Bestimmung erfolgte mit der Methode nach Jaffe am BM/Hit 717.

Im alkalischen Medium bildet Kreatinin mit Pikrinsäure einen Farbkomplex. Gemessen wird die Absorption des sich bildenden Farbkomplexes.

Referenzbereich: 0,6-1,1 mg/dl (Männer)  
0,5-0,9 mg/dl (Frauen)

### Harnstoff

Die Bestimmung erfolgte nach der Urease-Berthelot-Reaktion am BM/Hit 717.

Harnstoff wird durch Urease enzymatisch umgewandelt. Der in einer Folgereaktion entstehende blaue Farbstoff wird zwischen 530-570 nm quantitativ photometrisch bestimmt.

Referenzbereich: 10-50 mg/dl

### Eisen

Die Bestimmung erfolgte nach der Atom-Absorptions-Spektroskopie.

Gemessen wird die Absorption des elementenspezifischen Linienspektrums, welches durch die spezifische Ausstrahlung von Atomen verschiedener Elemente erzeugt wird.

Referenzbereich: 35-168 µg/dl (Männer, 40 Jahre)  
40-120 µg/dl (Männer, 60 Jahre)  
23-134 µg/dl (Frauen, 40 Jahre)  
39-149 µg/dl (Frauen, 60 Jahre)

### Cupfer

Die Bestimmung des Cupfers erfolgte nach der oben beschriebenen Atom-Absorptions-Spektroskopie.

Referenzbereich: 79-131 µg/dl (Männer)  
74- 122 µg/dl (Frauen)

### Zink

Bestimmung mit Atom-Absorptions-Spektroskopie

Referenzbereich: 69-117 µg/dl (Männer)  
66-110 µg/dl (Frauen)

### Blutbild

Die Bestimmung des Blutbildes erfolgte am Coulter Counter STKS.

Probenmaterial: EDTA- Blut

### Gerinnung

Die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren erfolgte am BM/Hit 717

.Probenmaterial: Citratblut

### Immunglobuline (IgA, IgG, IgM)

Die Bestimmung erfolgte im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik III der JLU Gießen am Array 360 System Beckmann mit der Immunnephelometrie.

Die in der Probe enthaltenen Antikörper bilden mit einem zugefügten Antiserum Antigen-Antikörper-Komplexe. Gemessen wird die Intensität des Streulichtes.

Referenzbereich: IgA 69-309 mg/dl  
IgG 613-1295 mg/dl  
IgM 53-334 mg/dl

### Serum Amyloid A (SAA)

Die Bestimmung erfolgte im gastroenterologischen Labor der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der JLU Gießen.

Zur Bestimmung wurde ein ELISA der Firma Laboserv verwendet. Nach Inkubation der Proben mit SAA-Antikörpern erfolgt ein Substratumsatz, wonach anschließend die Absorbtion bei 405nm gemessen und mit einer Eichkurve verglichen wird.

Referenzbereich: <10 µg/ml

## **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte im Institut für Medizinische Informatik mit freundlicher Hilfe durch Herrn Dr. Bödecker und Herrn Pabst. Folgende statistische Verfahren kamen zur Anwendung:

Die vergleichende Auswertung der Werte, die sowohl prae als auch post infusionem bestimmt wurden, erfolgte mit der zweifachen Varianzanalyse.

Zur Untersuchung der Wochenverläufe wurde die Friedmann-Rang-Analyse (Two-Way-Anova) und die einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung auf einem Faktor für logarithmierte Werte verwendet.

Neben Bestimmung der Mittelwerte erfolgte auch die Berechnung der Mediane und 25- bzw. 75%-Perzentile, die bei der teilweise geringen Anzahl von Meßwerten gegen extreme Einzelwerte unanfälliger sind.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verlauf der Serumproteine

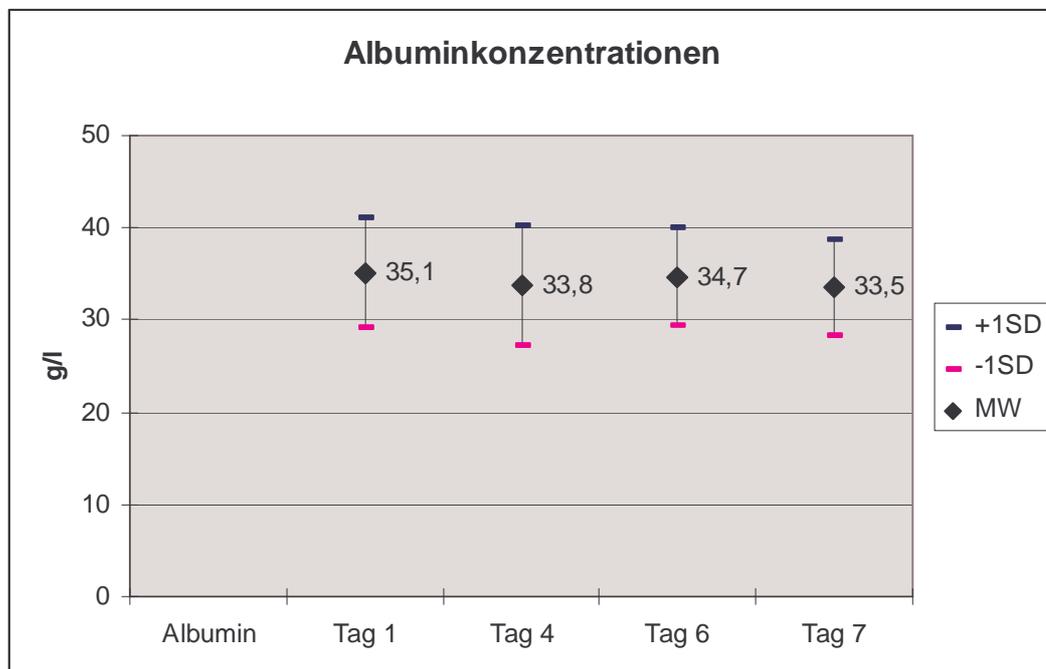
#### 4.1.1 Konzentrationsänderung des Albumins

- Bestimmung an Tag 1,4,6 und 7
- n=10
- Normwert 35-52 g/l

Das Serumalbumin sank von  $35,1 \pm 7,0$  g/l an Tag 1 auf  $33,5 \pm 5,8$  g/l an Tag 7 ab.

Die Differenz war nicht signifikant.

Abb. 4: Konzentrationsänderung des Albumins

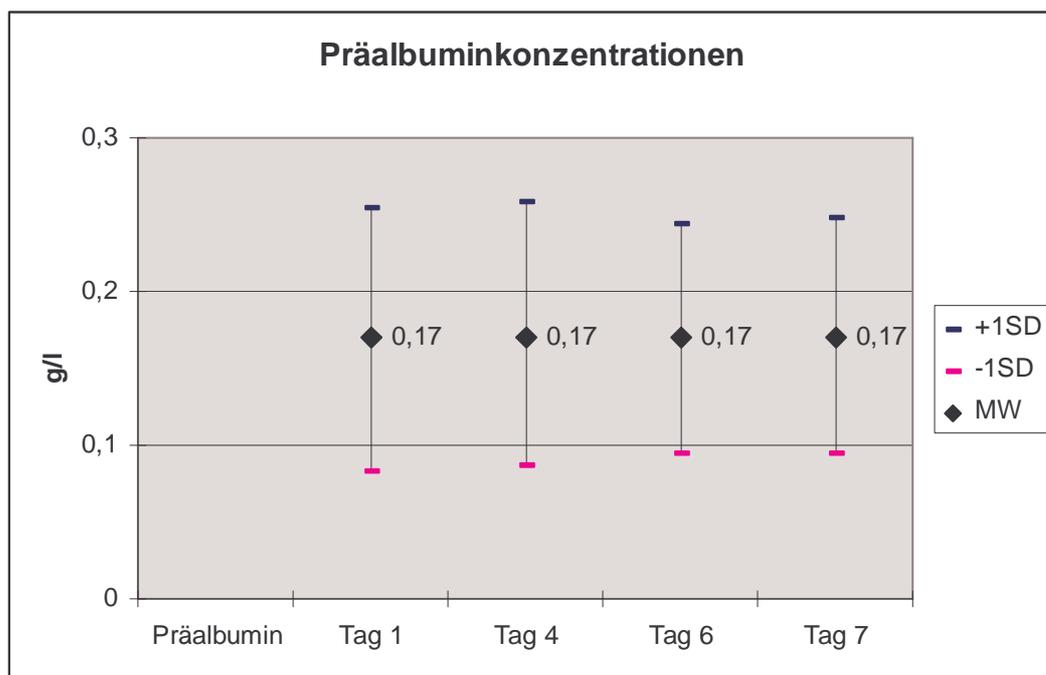


#### 4.1.2 Konzentrationsänderung des Präalbumins

- Bestimmung an Tag 1,4,6,und 7
- n=15
- Normwert 0,24-0,45 g/l

Der Präalbuminwert blieb von  $0,17 \pm 0,1$  g/l an Tag 1 und  $0,17 \pm 0,1$  g/l an Tag 7 konstant

Abb. 5: Konzentrationsänderung des Präalbumins



#### 4.1.3 Konzentrationsänderung des Transferrins

- Bestimmung an Tag 1, 4, 6 und 7
- n=15
- Normwert 2,0-3,6 g/l

Der Transferrinwert fiel von  $1,8 \pm 0,5$  g/l auf  $1,7 \pm 0,7$  g/l ab.

Die Differenz war nicht signifikant.

#### 4.1.4 Konzentrationsänderung der Cholinesterase

- Bestimmung an Tag 1, 4, 6 und 7
- n=19
- Normwert 2800-8000 U/l

Die Cholinesterase fiel von  $3156 \pm 1580$  U/l an Tag 1 auf  $3004 \pm 1319$  U/l an Tag 7 ab.

Die Differenz war nicht signifikant.

#### 4.1.5 Verlauf des Gesamteiweißes

- Bestimmung an Tag 1 und 6
- n=11
- Normwert 66-83 g/l

Das Gesamteiweiß stieg von  $64,5 \pm 10,0$  g/l auf  $64,91 \pm 5,4$  g/l an.

Die Differenz war nicht signifikant.

## 4.2 Stickstoffbilanz

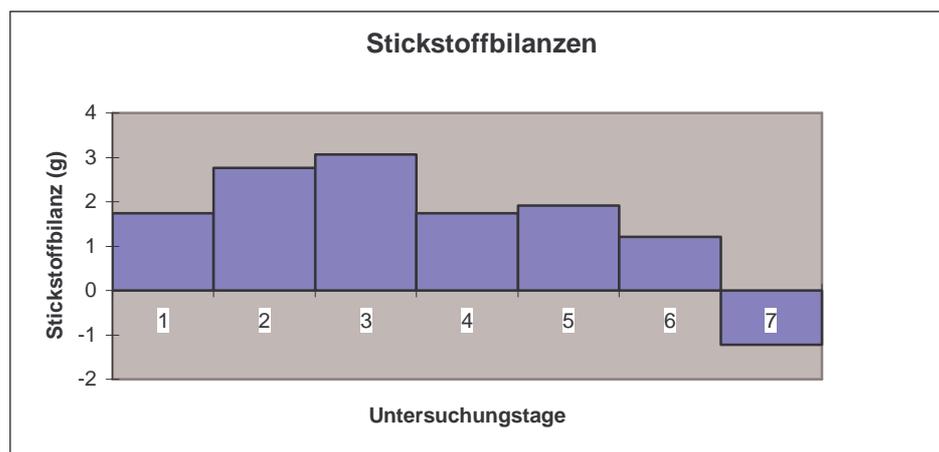
- Durchführung täglich
- n=10

In Abb.6 werden die Stickstoffbilanzen der Patienten dargestellt. Unter der fettreichen Ernährung weisen acht Patienten eine positive, zwei Patienten eine teilweise negative Bilanz auf. Nach Absetzen der Gesamtnährlösung werden die Bilanzen größtenteils negativ.

In der Abbildung sind die Mediane der Bilanzen aufgeführt.

Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung für die Tage 1, 4 und 5 ergibt keinen Hinweis auf einen Einfluß der Nährlösung ( $p=0,9934$ ).

Abb. 6: Übersicht der Stickstoffbilanzen



### 4.3 Verlauf der Parameter zur Überwachung hepatischer Komplikationen

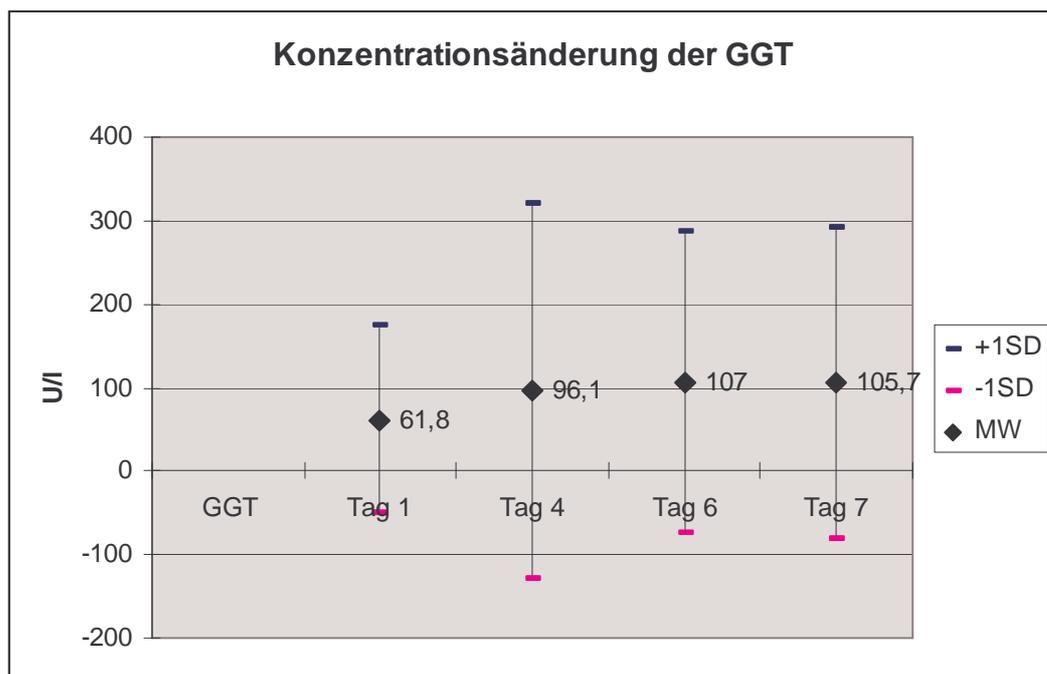
#### 4.3.1 Verlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase

- Bestimmung an Tag 1,4,6 und 7
- n=10
- Normwert 9-36 U/l bei Frauen, 12-64 bei Männern

Die GGT zeigte einen Anstieg von  $61,8 \pm 85,2$  U/l an Tag 1 auf  $105,7 \pm 179,3$  U/l an Tag 7.

Der Anstieg war mit  $p < 0,05$  signifikant.

Abb. 7a: Konzentrationsänderung der GGT



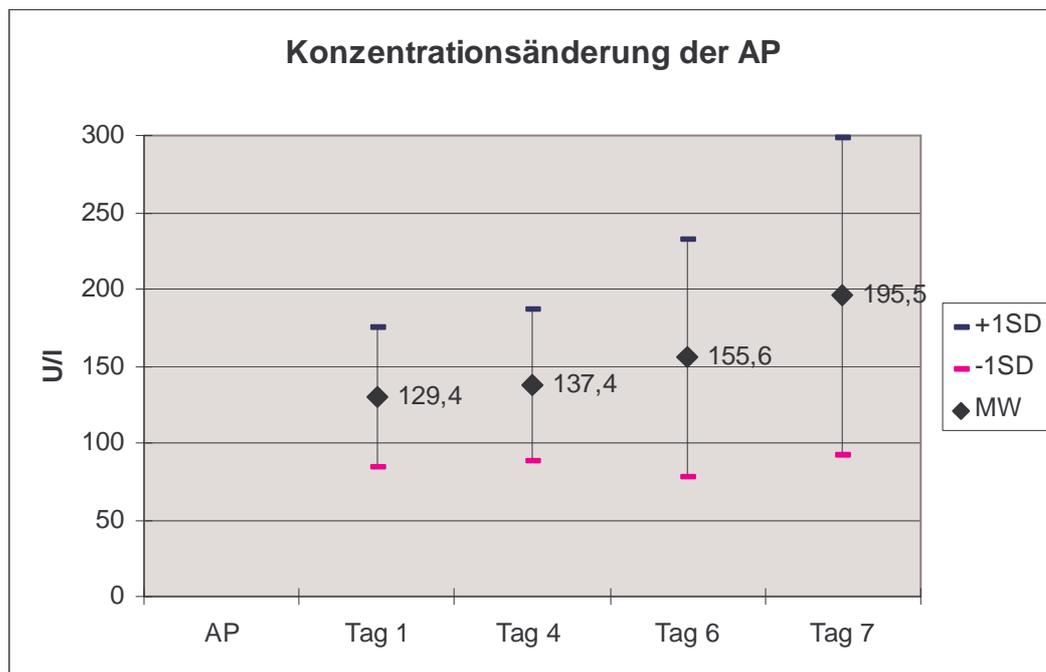
#### 4.3.2 Verlauf der Alkalischen Phosphatase

- Bestimmung an Tag 1,4,6 und 7
- n=9
- Normwerte: <160 U/l bei Frauen, <180 U/l bei Männern

Die mittleren Werte der Alkalischen Phosphatase stiegen von 129,4 ±45,5 U/l an Tag 1 auf 137,4 ±49,3 U/l an Tag 4 und auf 195,5 ±102,6 U/l an Tag 7 an.

Dieser Anstieg war signifikant ( $p < 0,05$ ).

Abb. 7b: Konzentrationsänderung der AP



### 4.3.3 Verlauf der Aspartat-Aminotransferase (GOT) und der Alanin-Aminotransferase (GPT)

- Bestimmung an Tag 1,4,6 und 7
- n=19
- Normwert jeweils 10-35 U/l bei Frauen und 10-50 U/l bei Männern

Die mittleren GOT-Werte stiegen von  $12,84 \pm 8,93$  U/l an Tag 1 auf  $19,05 \pm 15,30$  U/l an Tag 7 an.

Die mittleren GPT-Werte stiegen von  $11,68 \pm 10,82$  U/l an Tag 1 auf  $17,95 \pm 15,89$  U/l an Tag 7 an.

Beide Differenzen zeigten keine Signifikanz.

Abb. 8a: Konzentrationsänderung der GOT

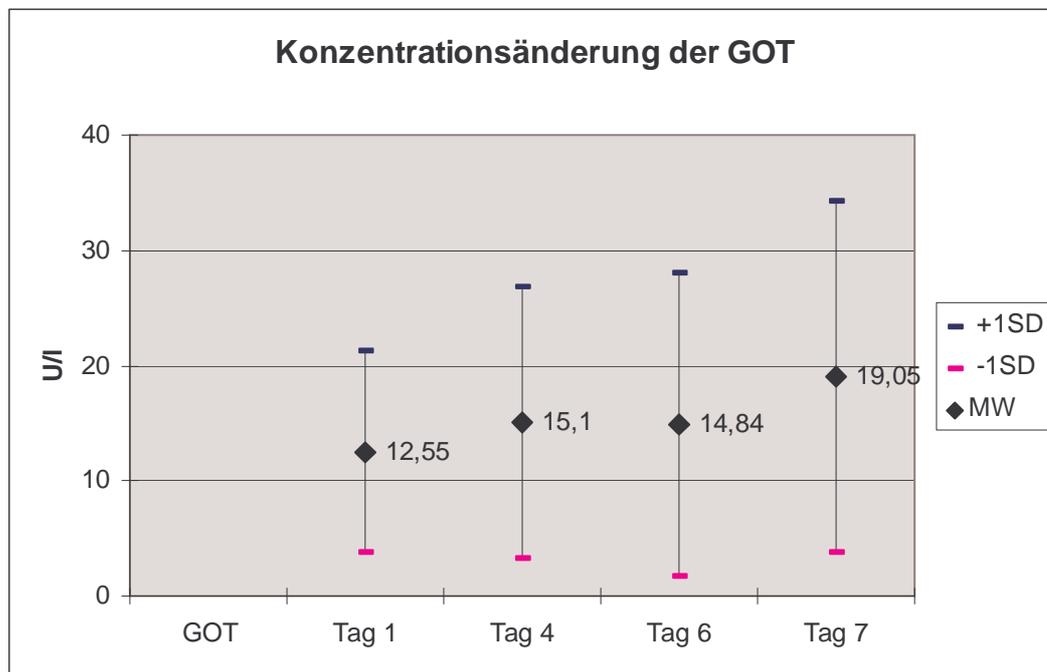
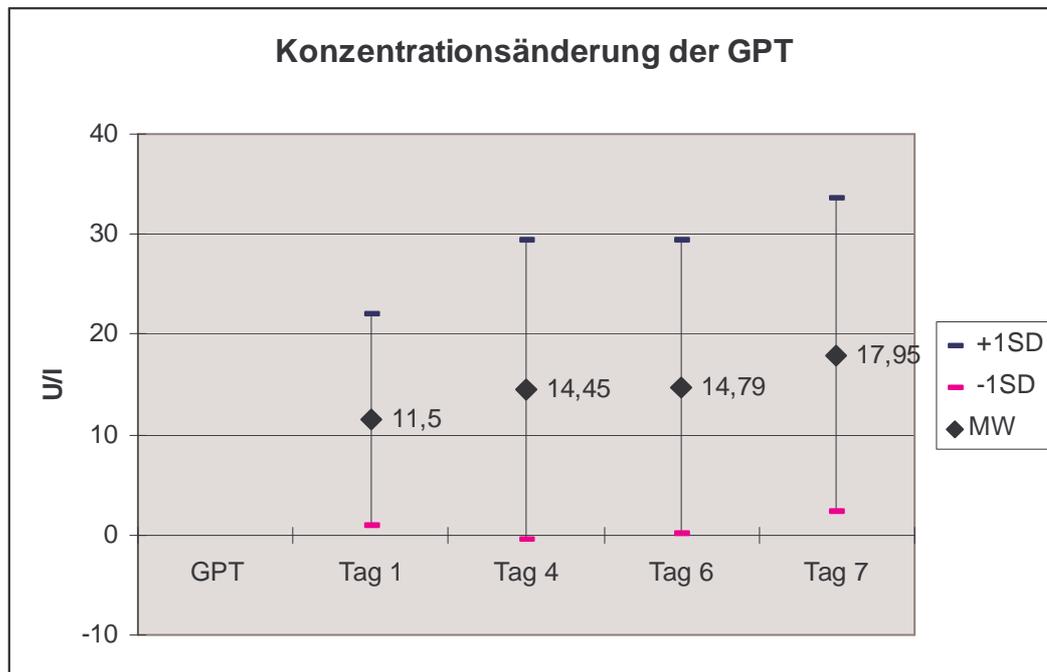


Abb. 8b: Konzentrationsänderung der GPT



#### 4.3.4 Verlauf des Gesamtbilirubins

- Bestimmung an Tag 1,4,6 und 7
- n=10
- Normwert <1,1 mg/dl

Der Wert des Gesamtbilirubins sank von  $0,53 \pm 0,25$  mg/dl an Tag 1 auf  $0,42 \pm 0,23$  mg/dl an Tag 7 ab.

Dieser Verlauf war nicht signifikant.

#### 4.4 Kontrolle der pankreatischen Enzyme

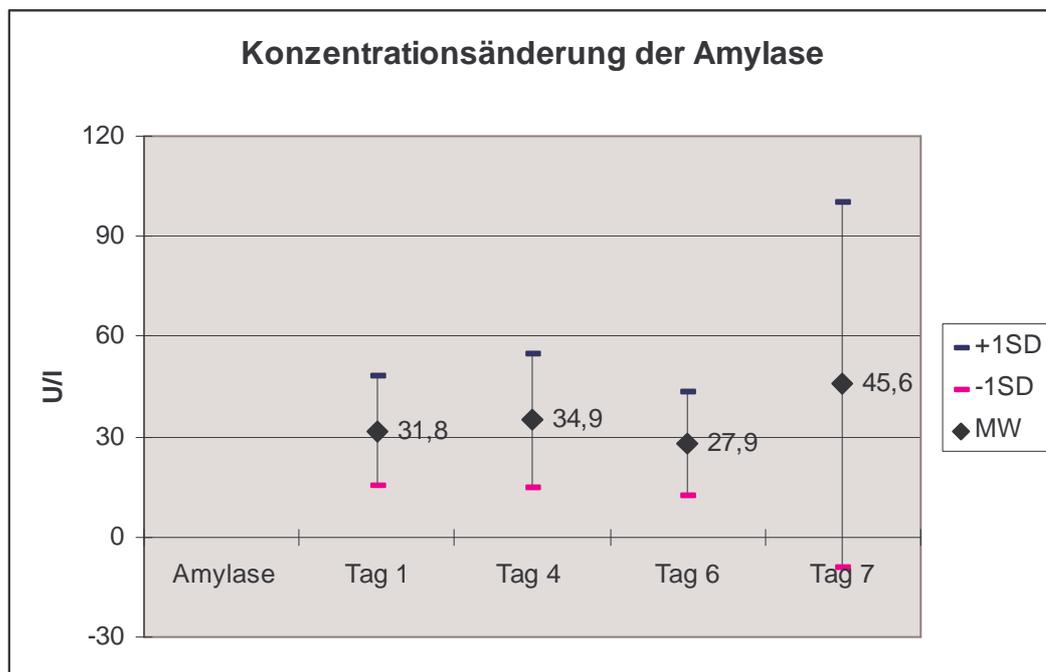
##### 4.4.1 Verlauf der Lipase und Amylase

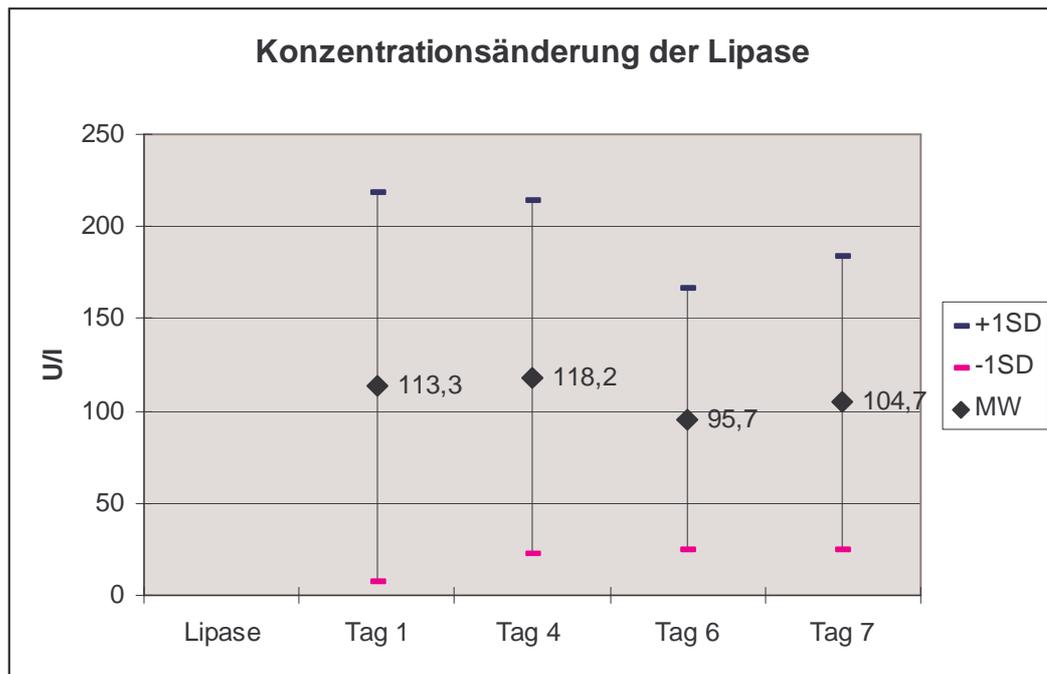
- Bestimmung an Tag 1, 4, 6 und 7
- n=10
- Referenzwerte: Amylase <120 U/l, Lipase <190 U/l

Die Amylase stieg von  $31,8 \pm 14,1$  U/l an Tag 1 auf  $45,6 \pm 61,2$  U/l an Tag 7 an. Die Lipasewerte blieben von  $113,4 \pm 105,4$  U/l an Tag 1 und  $104,7 \pm 79,8$  U/l an Tag 7 nahezu konstant.

Beide Verläufe zeigten keine Signifikanz.

Abb. 9: Konzentrationsänderung der Pankreasenzyme





#### 4.5 Verlauf der Immunglobuline

##### 4.5.1 Verlauf des IgG, IgA und IgM

- Bestimmung an Tag 1 und 6
- n=10
- Referenzwerte: IgA 69-309 mg/dl  
IgG 613-1295 mg/dl  
IgM 53-334 mg/dl

Die IgA-Konzentration blieb von  $248,9 \pm 116,5$  mg/dl an Tag 1 auf  $248,7 \pm 113,1$  mg/dl an Tag 6 konstant. Ebenso verhielt sich die IgG-Konzentration von  $1057,4 \pm 349,6$  mg/dl an Tag 1 auf  $1025,5 \pm 288,1$  mg/dl an Tag 6 und die IgM-Konzentration von  $95,5 \pm 46,4$  mg/dl an Tag 1 auf  $101,7 \pm 53,9$  mg/dl an Tag 6.

Die Konzentrationsänderungen zeigten keine Signifikanz.

## 4.6 Verlauf der Elektrolytkonzentration

### 4.6.1 Konzentrationsänderung des Kaliums

- Kontrolle an Tag 1,4,6 und 7
- n=15
- Referenzwert: 3,6-5,4 mmol/l

Die Kaliumkonzentration stieg von  $4,1 \pm 0,8$  mmol/l an Tag 1 auf  $4,7 \pm 0,8$  mmol/l an Tag 6 an.

Dieser Anstieg war  $p=0,026$  signifikant.

### 4.6.2 Konzentrationsänderung des Natriums

- Kontrolle an Tag 1,4,6 und 7
- n=17
- Referenzwert: 135-145 mmol/l

Die Natriumkonzentration blieb von  $139,3 \pm 4,5$  mmol/l an Tag 1 auf  $137,6 \pm 4,6$  mmol/l an Tag 7 konstant.

Die Konzentrationsänderung zeigte keine Signifikanz.

### 4.6.3 Konzentrationsänderung des Gesamtcalciums

- Kontrolle an Tag 1,4,6 und 7
- n=16
- Referenzwert: 2,20-2,65 mmol/l

Die Calciumkonzentration änderte sich von  $2,2 \pm 0,6$  mmol/l an Tag 1 auf  $2,3 \pm 0,6$  mmol/l an Tag 6.

Die Konzentrationsänderung zeigte keine Signifikanz.

## 4.7 Verlauf der Spurenelemente

### 4.7.1 Konzentrationsänderung des Eisens, Kupfers und Zinks

- Kontrolle an Tag 1 und 6
- n=15
- Referenzwerte: Eisen 35-168  $\mu\text{g/dl}$  (s. Methoden)  
Kupfer 74- 131  $\mu\text{g/dl}$   
Zink 66-117  $\mu\text{g/dl}$

Die Eisenkonzentration stieg von  $57,5 \pm 28,9 \mu\text{g/dl}$  auf  $80,1 \pm 75,1 \mu\text{g/dl}$  an.

Dieser Anstieg war nicht signifikant.

Die Zinkkonzentration blieb mit  $65,2 \pm 12,6 \mu\text{g/dl}$  und  $66,6 \pm 11,8 \mu\text{g/dl}$  im unteren Normbereich konstant.

Die Änderung war nicht signifikant.

Die Kupferkonzentration fiel von  $151,6 \pm 25,3 \mu\text{g/dl}$  auf  $142,5 \pm 32,6 \mu\text{g/dl}$  ab.

Dieser Abfall war nicht signifikant.

### 4.7.2 Verlauf der Phosphat- und Magnesiumkonzentration

- Kontrolle an Tag 1,4,6 und 7
- n=12 (Phosphat) und n=5 ( Magnesium)
- Referenzwerte: anorganisches Phosphat 0,87-1,45 mmol/l  
Magnesium 0,7-1,1 mmol/l

Die Konzentration des anorganischen Phosphats blieb mit  $1,4 \pm 0,4$  mmol/l an Tag 1 und  $1,4 \pm 0,4$  mmol/l an Tag 7 ebenso konstant wie die Magnesiumkonzentration von  $0,7 \pm 0,1$  mmol/l an Tag 1 und  $0,7 \pm 0,1$  mmol/l an Tag 7.

Beide Änderungen zeigten keine Signifikanz.

#### **4.8 Entwicklung des Körpergewichts und des BMI**

- Kontrolle täglich
- n=20
- Referenzwert: BMI <20 entspricht einer Mangelernährung

##### 4.8.1 Gewichtsverlauf

Das Kollektiv zeigte eine positive Gewichtsentwicklung.

Das durchschnittliche Gewicht stieg vom Ausgangsgewicht  $51,4 \pm 7,4$  kg an Tag 1 auf  $52,6 \pm 7,5$  kg an Tag 4 an, um an Tag 7 wieder auf  $52,1 \pm 7,3$  kg abzufallen.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich dabei von Tag 1 auf Tag 4 ( $p=0,012$ ).

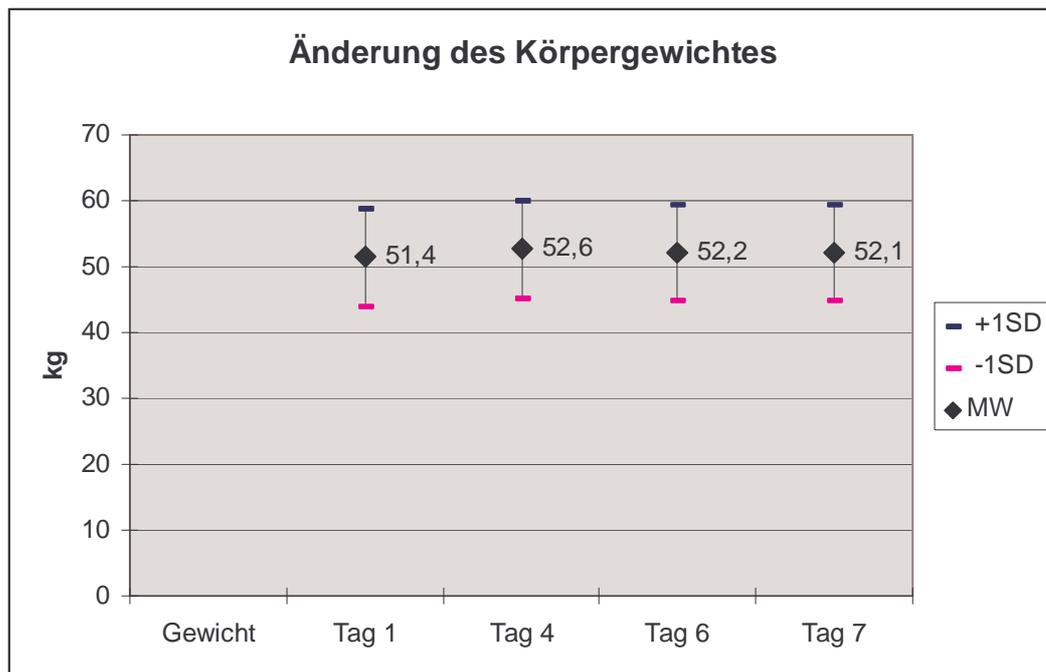
##### 4.8.2 Verlauf des BMI

Der BMI zeigte wie das Körpergewicht einen positiven Verlauf.

Der BMI an den Tagen 6 und 7 war mit  $18,7 \pm 2,0$  kg/m<sup>2</sup> bzw.  $18,6 \pm 2,0$  kg/m<sup>2</sup> höher als der BMI des Ausgangstages 1 ( $18,3 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>).

Hoch signifikante Unterschiede ( $p=0,0047$ ) konnten zwischen dem BMI an Tag 1 auf  $18,1 \pm 1,9$  kg/m<sup>2</sup> an Tag 4 nachgewiesen werden.

Abb. 10: Körpergewichtsverlauf



#### 4.9 Konzentrationsänderung der Akute-Phase-Proteine

##### 4.9.1 Verlauf des CRP

- Bestimmung an Tag 1, 4 und 6
- n=6
- Referenzwert: <5,0 mg/l

Der geometrische Mittelwert sank von anfänglich deutlich erhöhten Werten (63,3 mg/l an Tag 1) auf 29,7 mg/l an Tag 6. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,0881$ ).

##### 4.9.2 Verlauf des Serum-Amyloid-A

- Bestimmung an Tag 1,4 und 6
- n=9

- Referenzwert:  $<10 \mu\text{g/ml}$

Das SAA fiel von  $148,6 \mu\text{g/dl}$  an Tag 1 auf  $129,5 \mu\text{g/dl}$  an Tag 4, um auf  $220,8 \mu\text{g/dl}$  an Tag 7 anzusteigen. Eine Signifikanz ergab sich nicht ( $p=0,1184$ )

#### **4.10 Verträglichkeit der peripheren Venenkatheter**

- Kontrolle prae und post infusionem
- $n=19$

Die periphervenöse Applikation der Infusionslösung war problemlos durchführbar. Bei dreizehn Patienten konnte die Studie ohne Wechseln des Katheters beendet werden. Bei einem Patienten trat nach zwei Tagen, bei zwei Patienten nach drei Tagen eine leichte, reversible Rötung auf.

Ein Patient benötigte einen neuen Katheter, da dieser kurz hinter der Insertionsstelle abgeknickt war. Bei drei weiteren Patienten wurde eine Neuanlage wegen einer Thrombophlebitis notwendig, die nach einem, bzw. drei und vier Tagen auftrat.

Ein Patient erhielt die Lösung über einen zentralen Venenkatheter, eine Patientin über eine „Braunüle<sup>®</sup>“, diese mußte nach drei Tagen gewechselt werden.

Es zeigte sich auch bei unserer Studie, daß die Liegedauer von der Erfahrung des Arztes/ der Ärztin, der/ die den Katheter legte, abhängig war.

## **4.11 Verlauf der Parameter zur Beurteilung des Fettstoffwechsels**

### 4.11.1 Konzentrationsänderung der Triglyceride

- Kontrolle zweimal täglich prae und post infusionem
- n=17
- Referenzwert <200 mg/dl, während einer hochkalorischen Infusion sollten 350 mg/dl nicht für längere Zeit überschritten werden.

Mittels der zweifachen Varianzanalyse konnte ein Infusionseffekt, jedoch kein Tageseffekt nachgewiesen werden.

Die Nüchternwerte der Tage 1, 4 und 5, verglichen mit den TG-Konzentrationen direkt nach Beendigung der Infusion ergeben einen signifikanten Anstieg ( $p=0,06$ ).

Die Nüchternwerte allein betrachtet zeigen keinen signifikanten Anstieg ( $p=0,496$ ).

Auch eine Wechselwirkung zwischen dem Infusions- und dem Tageseffekt läßt sich nicht nachweisen, d. h. der jeweilige Anstieg der TG-Konzentration ist unabhängig davon, wieviel Mischbeutel der Patient bereits erhalten hat.

### 4.11.2 Konzentrationsänderung des Gesamtcholesterins

- Kontrolle täglich prae und post infusionem
- n=17
- Referenzwert <200 mg/dl

Mittels der zweifachen Varianzanalyse läßt sich kein Infusionseffekt ( $p=0,273$ ), kein Tageseffekt ( $p=0,949$ ) und keine Wechselwirkung zwischen diesen beiden Parametern ( $p=0,571$ ) nachweisen.

Abb. 11: Verlauf der prä- und postprandialen Triglyceridkonzentrationen

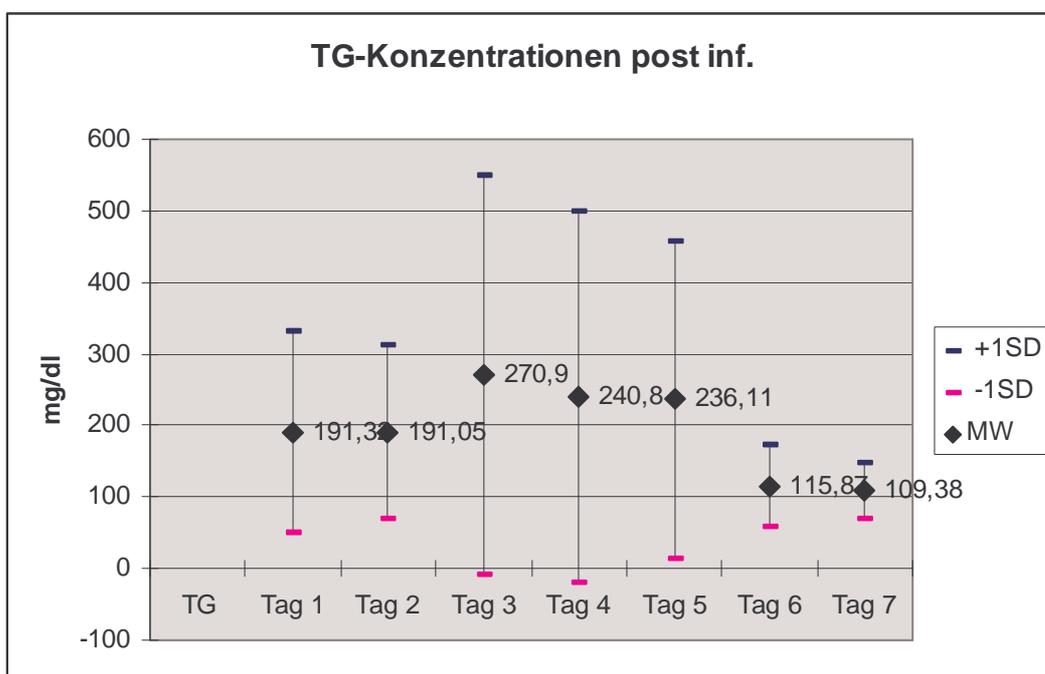
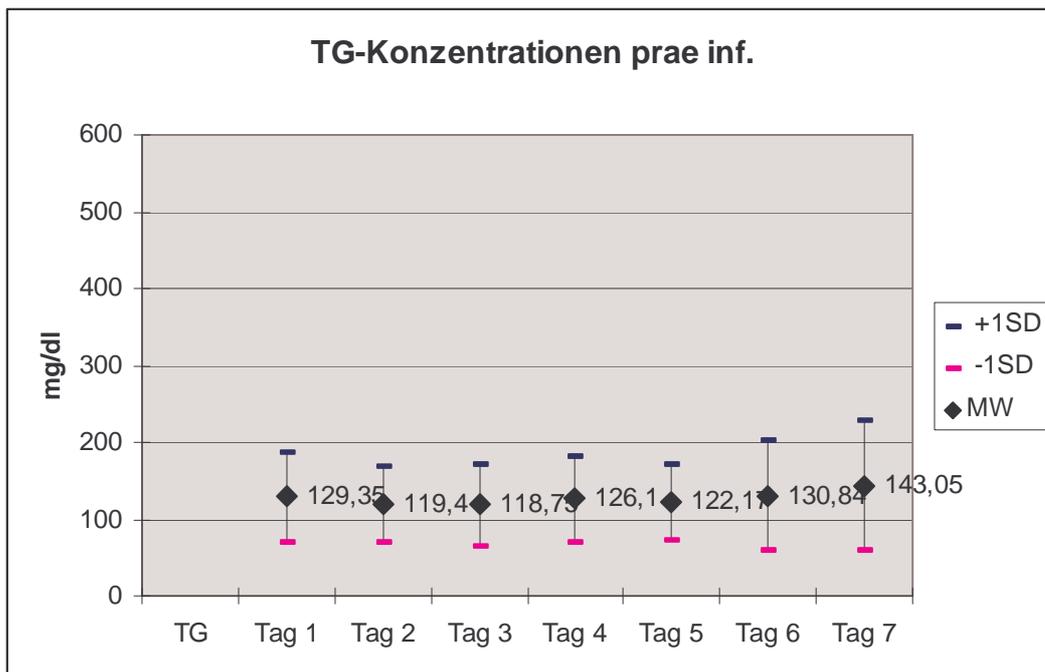
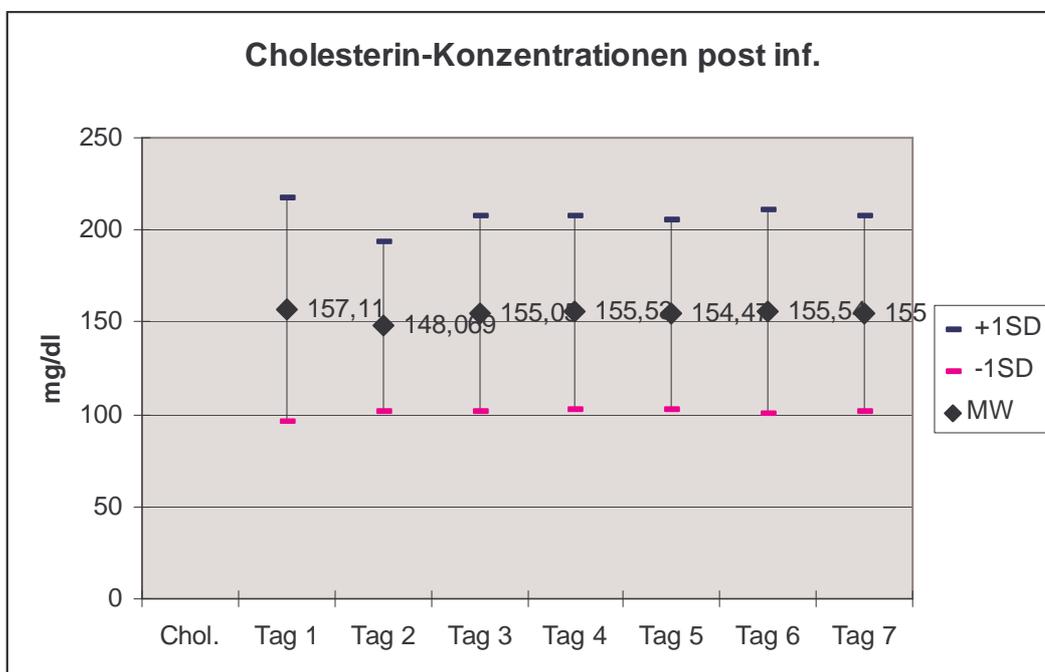
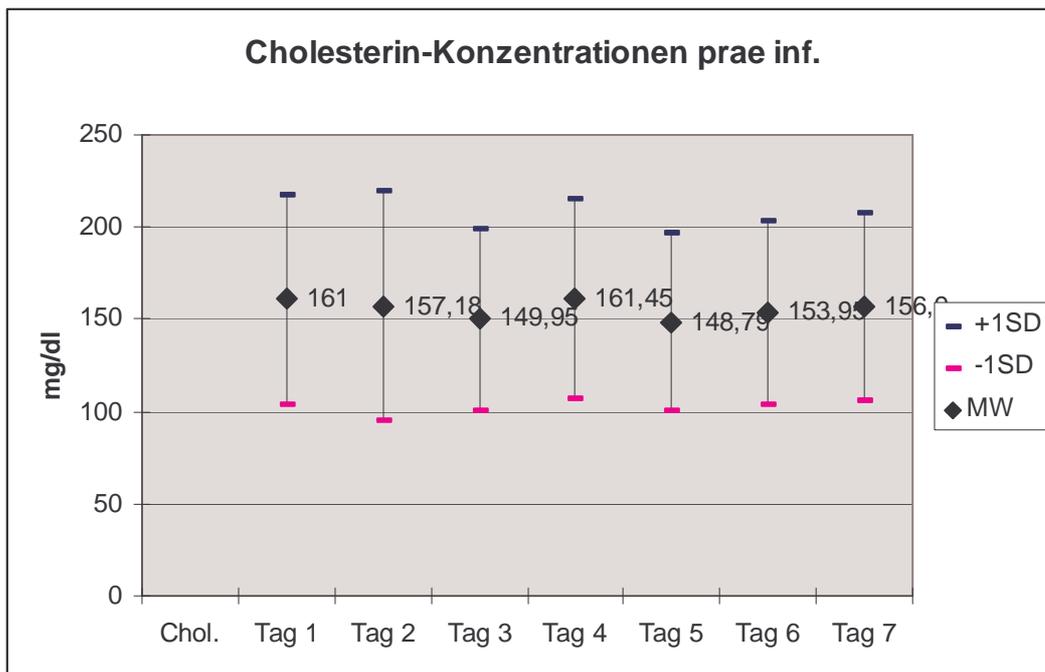


Abb. 12: Konzentrationsänderung des Gesamtcholesterins prä- und post prandial



#### 4.11.3 Konzentrationsänderung des freien Cholesterins

- Kontrolle Tag 1, 4, 6 und 7 prae infusionem, Tag 5 post infusionem
- n=17
- Referenzwert: 25-40% des Gesamtcholesterins

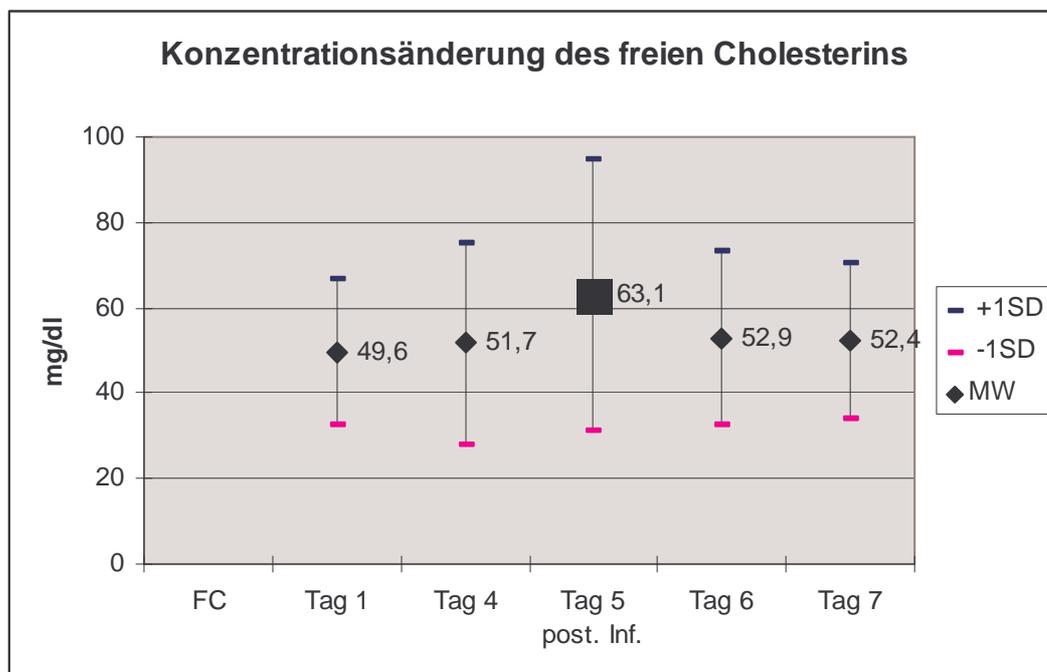
Signifikante Konzentrationsänderungen im Wochenverlauf des freien Cholesterins lassen sich nicht darstellen. Ein signifikanter Infusionseffekt findet sich ebenfalls nicht, die Tendenz ist jedoch steigend.

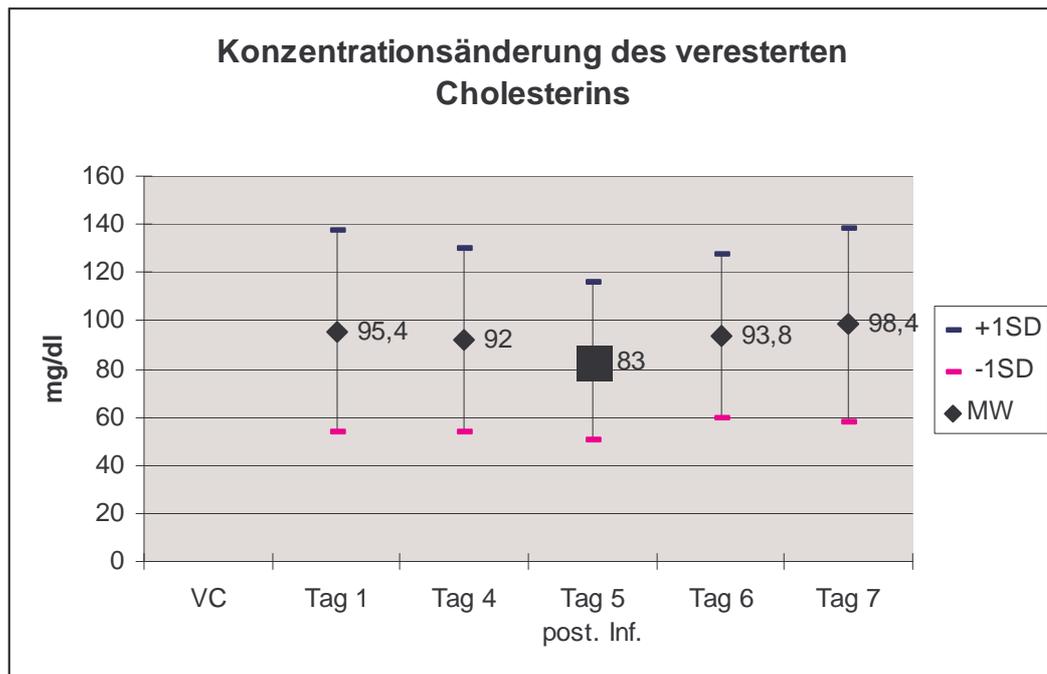
#### 4.11.4 Konzentrationsänderung des veresterten Cholesterins

- Kontrolle Tag 1, 4, 6 und 7 prae infusionem und an Tag 5 post infusionem
- n=17
- Referenzwert: 60-75% des Gesamtcholesterins

Die zwischen den Abnahmetagen auftretenden Konzentrationsänderungen des veresterten Cholesterins sind nur gering und nicht signifikant. Der Konzentrationsabfall von Tag 1 (nüchtern) zu Tag 5 (post infusionem) ist ebenfalls nicht signifikant.

Abb. 13: Konzentrationsänderung des freien und veresterten Cholesterins



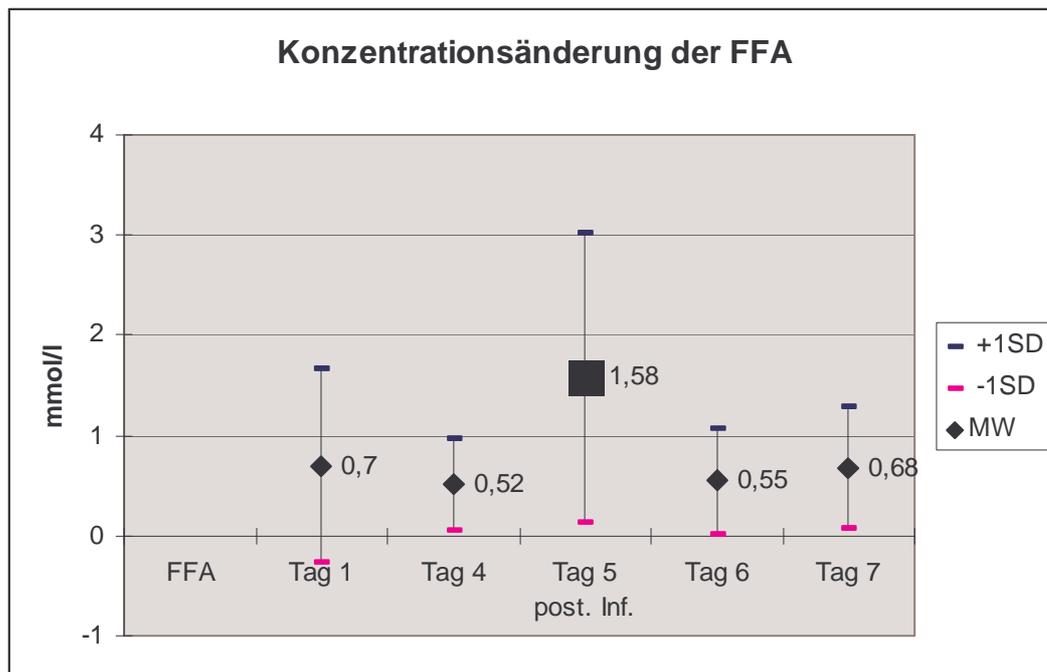


#### 4.11.5 Konzentrationsänderung der Freien Fettsäuren

- Kontrolle Tag 1, 4, 6 und 7 prae infusionem und Tag 5 post infusionem
- n=17
- Referenzwert: 0,3-1,1 mmol/l

Der Wochenverlauf der Nüchternwerte ist gleichbleibend und nicht signifikant. Mittels des student test für gepaarte Stichproben ergibt sich ein signifikanter Anstieg von Tag 1 (nüchtern) zu Tag 5 (post infusionem) mit ( $p=0,0253$ )

Abb. 14: Konzentrationsänderung der freien Fettsäuren

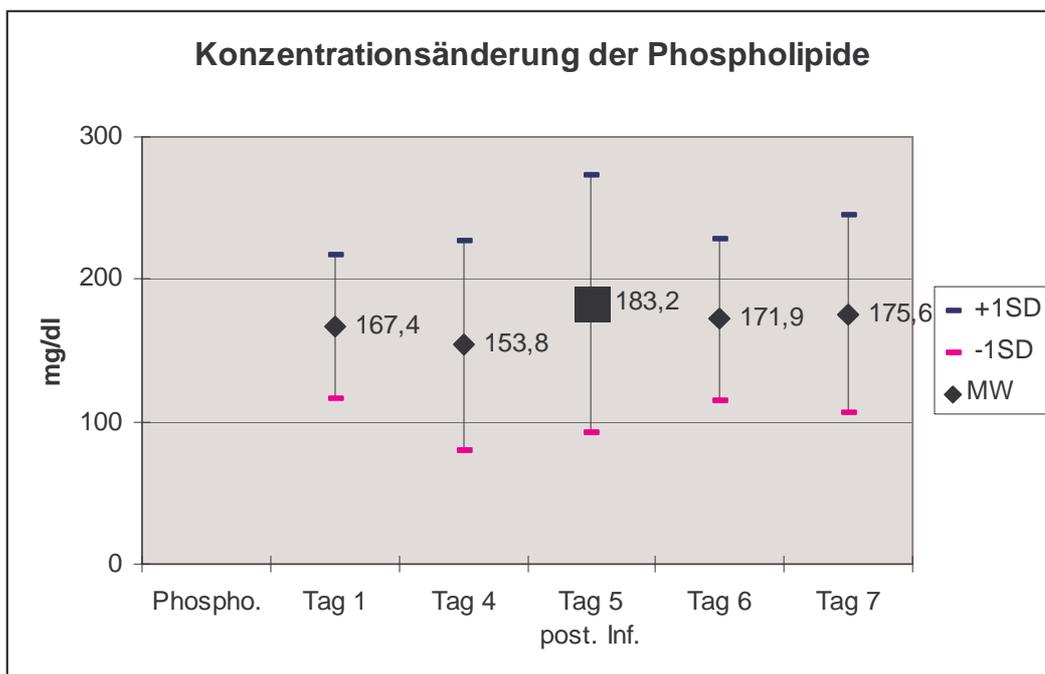


#### 4.11.6 Konzentrationsänderung der Phospholipide

- Kontrolle Tag 1, 4, 6 und 7 prae infusionem und Tag 5 post infusionem
- n=17
- Referenzwert: 160-250 mg/dl

Signifikante Konzentrationsänderungen der Phospholipide im Gesamtplasma sind nicht zu beobachten. Eine steigende, jedoch nicht signifikante Tendenz findet sich für den postprandialen Wert an Tag 5.

Abb. 15: Konzentrationsänderung der Phospholipide



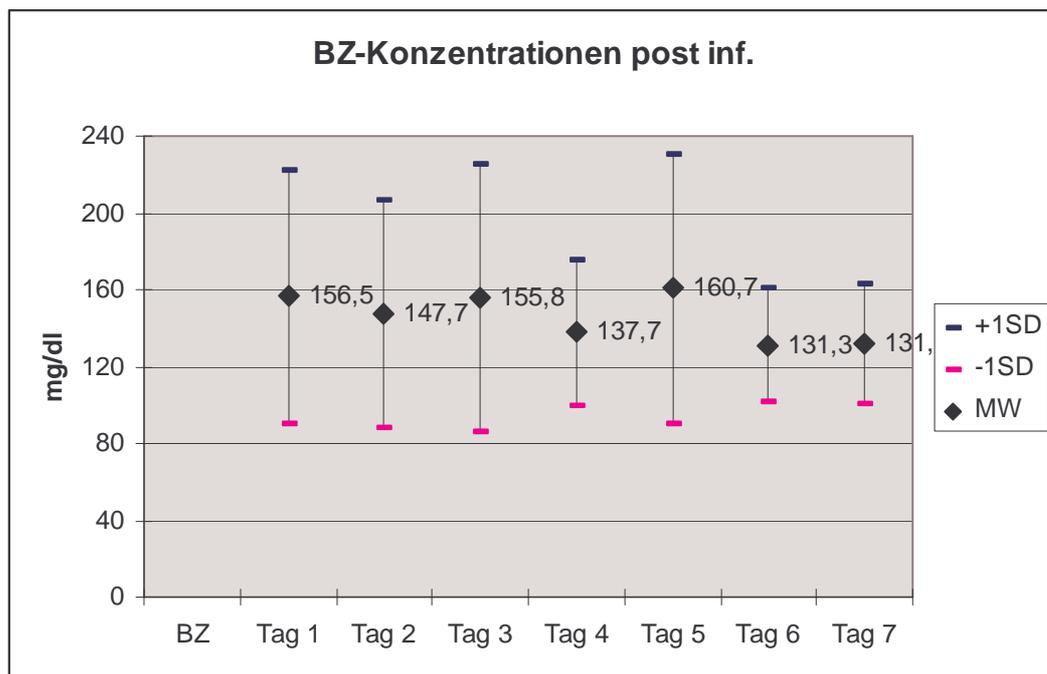
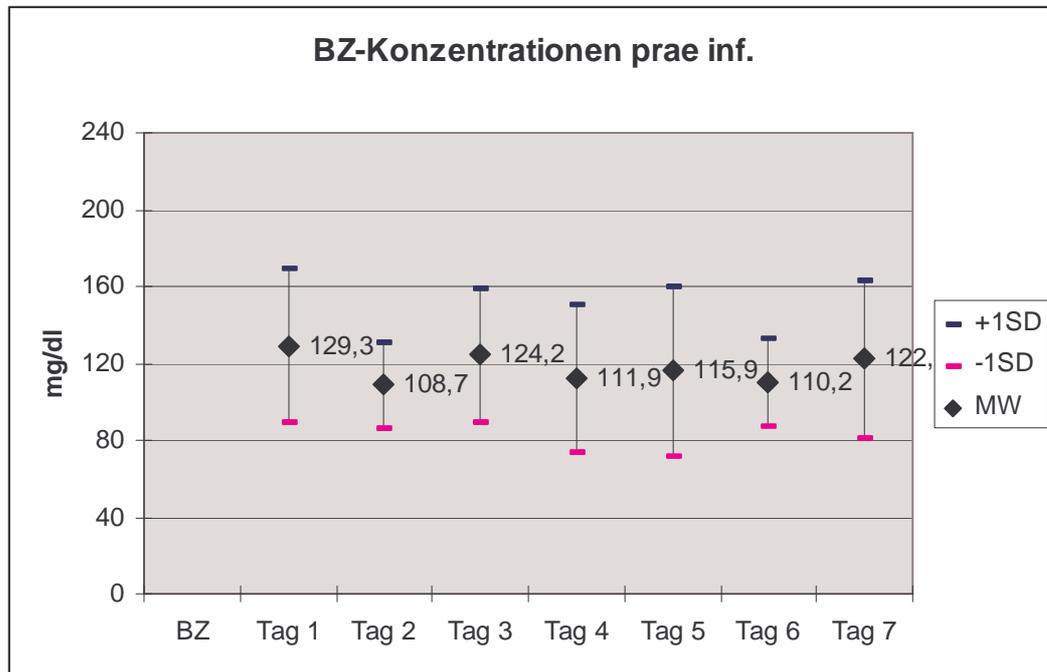
#### 4.12 Konzentrationsänderung der Glukose im Gesamtplasma

- Kontrolle täglich prae und post infusionem
- n=14
- Referenzwert: nüchtern <100 mg/dl, postprandial <180 mg/dl

Wie auch bei den Triglyceridwerten konnte ein Infusionseffekt, jedoch kein Tageffekt und keine Wechselwirkung zwischen beiden Werten nachgewiesen werden.

Die Nüchternwerte der Tage 1, 4 und 5 verglichen mit den entsprechenden postprandialen Werten zeigen einen signifikanten Anstieg mit ( $p=0,05$ ). Ein Tageseffekt läßt sich nicht nachweisen, d. h. die Nüchternwerte steigen nicht an ( $p=0,186$ ), und auch die Höhe des infusionsbedingten Anstiegs ist nicht tagesabhängig ( $p=0,688$ ).

Abb. 16: Konzentrationsänderung der Glukose prä- und post prandial



## 5 Diskussion

### **5.1 Der Gewichtsverlauf und der Proteinstatus der Patienten**

Ziel der vorliegenden Studie war es, umfassende und differenzierte Angaben zu der Verträglichkeit einer Komplettnährlösung, die auch periphervenös applizierbar ist, zu bekommen.

Die Erkenntnis, daß der Ernährungszustand der Patienten für die Mortalität und Morbidität von großer Bedeutung ist, hat in den letzten Jahren zugenommen. Unter Krankenhauspatienten finden sich deutlich mehr Untergewichtige als in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung [35]. Bei Mangelernährten findet sich die längste Krankenhausverweildauer, und auch bezüglich des Behandlungserfolges und der Sterbefälle erreichen diese Patienten die ungünstigsten Werte. In den USA gelten 5-10% der Krankenhauspatienten als mangelernährt mit den daraus resultierenden Komplikationen [4].

Die mit der Mangelernährung assoziierten Apathie und Depression vermindern die Nahrungsaufnahme in noch stärkerem Maße, so daß daraus ein „circulus vitiosus“ entstehen kann [76].

Mehr als das allein betrachtete Körpergewicht oder der BMI deutet der unbeabsichtigte Gewichtsverlust auf eine katabole Stoffwechselsituation hin, da die Normwerte eine sehr breite Streuung aufweisen. Ein Gewichtsverlust von 10% oder mehr weist auf einen ernststen Mangelzustand hin und beeinträchtigt das „outcome“ des Patienten deutlich [71] [18].

Der mittlere BMI des Patientenkollektivs betrug bei Eintritt in die Studie 18,3. Damit gelten die Patienten nach der Bewertung von Bray [20] als untergewichtig.

Der mittlere krankheitsbedingte Gewichtsverlust der Studienpatienten lag bei  $11,6 \pm 5,9$  kg. Ein Patient hatte mehr als fünf Prozent, acht Patienten mehr als zehn Prozent ihres üblichen Gewichtes innerhalb von drei Monaten verloren. Bei den restlichen elf Patienten lag ein kontinuierlicher unfreiwilliger Gewichtsverlust vor.

Acht der untersuchten zwanzig Patienten litten unter fortgeschrittenen Tumorkrankheiten. Der Gewichtsverlust bei konsumierenden Erkrankungen kann verschiedene Gründe haben:

- 1) durch eine Einschränkung der Nahrungsaufnahme oder deren Verwertung durch Anorexie, gastrointestinale Obstruktionen oder Malabsorption, oder
- 2) in einer Veränderung des Nährstoffmetabolismus verursacht durch eine Änderung der regulierenden Hormone und Zytokine [71].

Die Indikation zur parenteralen Ernährung bei malignen Erkrankungen wird kontrovers diskutiert. Zweifler befürchten ein durch das veränderte Nährstoffangebot ausgelöstes mögliches Tumorwachstum [30] [17], oder postulieren, daß weder die Lebensqualität [68] noch die Lebenserwartung positiv beeinflusst werden, da die pathologischen Stoffwechselveränderungen durch die Tumorerkrankungen an sich ausgelöst seien [136].

Befürworter mahnen einen rechtzeitigen Beginn der Ernährungstherapie an, um der negativen Entwicklung nicht „hinterherzulaufen“ [117]. So befürworten *Müller et al.* [95] den Beginn einer Ernährungstherapie bereits bei geringem Gewichtsverlust und nicht erst bei Erreichen der Kachexie.

Während unserer Untersuchung konnte eine positive Gewichtsentwicklung des Patientenkollektivs beobachtet werden. Sowohl der BMI als auch das Körpergewicht stiegen während der fettreichen Ernährung von Tag 1 auf Tag 4 an (BMI  $p=0,047$ ; KG  $p=0,012$ ). Von Tag 4 auf Tag 7 war eine Abnahme des Gewichtes zu beobachten, jedoch lag das Gewicht nach Beendigung der Untersuchung 0,7 kg über dem Ausgangsgewicht. Weitere Angaben zu anthropometrischen Messungen, die an dem Kollektiv vorgenommen wurden und dem Zusammenhang von BMI und Gewicht können der Arbeit von *D. Baldauf* [11] entnommen werden.

Bei Gewichtsveränderungen innerhalb weniger Tage muß bei Infusionspatienten natürlich an Verschiebungen im Flüssigkeitshaushalt gedacht werden, das tägliche Infusionsvolumen betrug mindestens 2500 ml. Obwohl an den Tagen 6 und 7 nur die Hälfte der Patienten weiterhin fettfreie Infusionen erhielten, lag das durchschnittliche Gewicht auch an Tag 7 um 0,7 kg über dem Ausgangsgewicht.

Der mittels der Harris-Benedikt-Formel ermittelte Grundumsatz des Kollektivs lag bei 1210 kcal/d. Nach *Roth [111]* liegt der Ruheumsatz bei bettlägerigen Patienten ca 10% über dem Grundumsatz, was für das Kollektiv einen Bedarf von ca. 1350 ckal bedeutet. Die gemittelte Kalorienzufuhr an den Tagen 1-5 betrug 2360 ckal, zusammengesetzt aus der Infusionslösung und der ermittelten Nahrungsaufnahme, an Tag 6 und 7 war sie mit 1160 ckal hypokalorisch. Betrachtet man die Differenz von Bedarf und Zufuhr der Tage 1-5, kann man grob eine Hyperalimentation mit tägl. ca. 1000 ckal annehmen.

Nach *Apovian et al. [8]* werden die überschüssigen Kalorien, vorausgesetzt, daß ausreichend Stickstoff zugeführt wird, etwa je zur Hälfte in Fett- und Magermasse umgewandelt. Anzustreben sei eine wöchentliche Gewichtszunahme von ca 1 kg.

#### 5.1.1 Kurzlebige Plasmaproteine und Stickstoffbilanz

Eine Malnutrition führt zu verringerten Plasmaproteinspiegeln, da aufgrund des Substratmangels die Proteinsyntheseleistung der Leber eingeschränkt ist. Wegen ihrer relativ kurzen Halbwertszeit können sie als Ernährungskenngrößen verwendet werden [111].

Bei der Beurteilung des Verlaufs von Laborwerten sind verschiedene Faktoren zu beachten. Bei einer Substitutionstherapie müssen besonders Flüssigkeitsverschiebungen berücksichtigt werden.

Die untersuchten Proteine Albumin, Praealbumin, Transferrin und Gesamteiweiß zeigten während des Untersuchungszeitraumes Werte unterhalb des Referenzbereichs mit teilweise abfallender Tendenz. Albumin sank von Tag 1 auf Tag 6 unter die Norm von >3,5 g/l, die mittlere Präalbuminkonzentration änderte sich kaum und blieb unter der Grenze von 0,25 g/l. Die Transferrinwerte zeigten einen kontinuierlichen Abfall und befanden sich ebenfalls unter der Norm von 2,0 g/l. Die Cholinesterase wurde im unteren Normbereich gemessen.

Dahingegen konnte an allen Tagen der fettreichen Ernährung eine positive Stickstoffbilanz erzielt werden. Diese gilt als der sensitivste Parameter für die Beurteilung des aktuellen Proteinstoffwechsels [64].

*Starker et al. [129]* beobachteten während des „refeedings“ mangelernährter Patienten in der ersten Woche zwei grundsätzlich verschiedene Verhaltensmuster der Parameter:

1. Das während der Mangelernährung vergrößerte extrazelluläre Volumen nimmt ab, und es kommt zu einem Anstieg des Albuminspiegels und zu Gewichtsverlust.
2. Bei Fortbestehen der Flüssigkeitsretention kommt es zu einer Abnahme des Albuminspiegels und einer Gewichtszunahme.

Die untersuchten Patienten boten die gleiche Konstellation wie die Patienten in unserer Studie; bei ausreichender Kalorienzufuhr und positiver Stickstoffbilanz mit Gewichtszunahme zeigten die Albuminwerte eine abfallende Tendenz. Die von *Starker* ebenfalls untersuchte Natriumbilanz ergab bei diesen Patienten eine Natriumretention. Dieses zeigt, daß einige mangelernährte Patienten am Anfang der Ernährungstherapie keine ausreichende Diurese entwickeln und Flüssigkeit retinieren. *Starker et al [129]* postulieren, daß ein anfängliches Ausbleiben eines Albuminanstiegs bei ausreichender Therapie auf eine Natrium- und Flüssigkeitsretention zurückzuführen ist und nicht auf ein Nichtansprechen der Therapie.

Auch repräsentieren die kurzlebigen Serumproteine nur den visceralen Proteinstatus und werden wenig von der Muskelmasse beeinflusst [64].

Bei Untersuchungen an mangelernährten Patienten fanden *Meuret et Sringer [88]*, daß das therapeutische Potenzial erst nach einer Woche ausgeprägt zum Tragen kommt. Um einen fünfprozentigen Proteinzuwachs zu erreichen, sind laut *Hill [65]* ca zwei Wochen Ernährungstherapie nötig. Das heißt, daß ein relevanter Anstieg der Serumproteine nach einer fünftägigen Ernährungsphase auch nicht erwartet werden kann. Die Entwicklung der Stickstoffbilanz zeigt jedoch, daß die Patienten eine ausreichende und stickstoffsparende parenterale Ernährung erhielten und verstoffwechselten.

## **5.2 Auswirkungen auf das Pankreas**

Eine bestehende Hyperlipidämie kann der Auslöser für eine akute Pankreatitis sein. Wahrscheinlich durch ein Hyperviskositätssyndrom ausgelöst, besteht bei einigen familiären Hyperlipoproteinämien (Typ III, Typ V) die Gefahr einer akuten Pankreatitis [58] [146].

Die Fallzahl der Patienten, welche eine Pankreatitis nach infundierter Fettlösung entwickelten, ist in der Literatur gering. Der Übersichtsartikel von *Leibowitz et al. [78]* berichtet von vier Patienten, bei denen auffällt, daß drei von ihnen an Morbus Crohn

litten. Die pathophysiologischen Zusammenhänge einer Fettinfusion als Auslöser einer Pankreatitis sind nicht eindeutig geklärt [78].

Es herrscht Übereinstimmung darin, daß Fettinfusionen keine Steigerung der exokrinen Pankreassekretion bewirken [71] [103], so daß eine Pankreatitis keine Kontraindikation für Fettinfusionen darstellt [103] [78]. Um Komplikationen im Sinne einer Pankreatitis zu verhindern, sollten die Enzyme Amylase und Lipase unter einer TPN regelmäßig überwacht werden, und es nicht zu Triglyceridwerten  $> 400$  mg/dl kommen [71].

In der vorliegenden Studie litt ein Patient (713) an akuter Pankreatitis unklarer Ätiologie, die Mischbeutelinfusion (und zusätzlich Infusionen von insgesamt weiteren 2250 kcal inkl. 50g Fett) wurde problemlos vertragen. Sowohl klinisch als auch laborchemisch kam es zu einer deutlichen Befundbesserung, die Lipase sank von Tag 1 auf Tag 6 von 349 auf 172 U/l, der höchste gemessene Triglyceridwert betrug 225mg/dl. Insgesamt vier Patienten erreichten Triglyceridwerte über 400 mg/dl (703, 704, 709 und 715), Pat 715 einmalig, die übrigen an drei Tagen. Signifikante Anstiege der Pankreasenzyme konnten auch bei diesen Patienten nicht nachgewiesen werden, kein Patient erreichte Werte oberhalb des Referenzbereichs.

Betrachtet man das ganze Kollektiv, kommt es weder bei der Amylase ( $p=0,5921$ ), noch bei der Lipase ( $p=0,0977$ ) zu einem signifikanten Anstieg.

### **5.3 Elektrolyte und Spurenelemente**

Bei jeder Art der Infusionstherapie ist die Überwachung der Elektrolyte unabdingbar [115].

Werden mangelernährten Patienten nach langer Zeit unzureichender Ernährung enteral oder parenteral ausreichend Nährstoffe zugeführt, kann es auf Grund eines verstärkten intra- und extrazellulären Austausches zu Elektrolytverschiebungen kommen.

Als „refeeding syndrome“ wird vor allem die nach Wiederherstellen der Nahrungsaufnahme beobachtete Hypokaliämie und Hypophosphatämie und daraus resultierende kardiale und neurologische Komplikationen beschrieben. Weiter wurden Änderungen im Magnesium- und Glukosemetabolismus sowie Vitaminmangel und Flüssigkeitsretention beobachtet [127].

Während der Hungerphase bleiben die Blutkonzentrationen der Elektrolyte weitgehend im Normbereich, da sie langfristig aus Körpergewebe mobilisiert werden können. Erfolgt dann die Applikation kohlenhydratreicher Nahrung, kommt es zu einem Anstieg der Insulinsekretion mit vermehrter Aufnahme von v.a. Kalium, Phosphat, Magnesium und Wasser in die Zelle. Außerdem wird die Proteinsynthese stimuliert und diese und andere Stoffe in die neu entstehenden Zellen eingebaut [87] [127].

Das Studienkollektiv betrachtet, kommt es weder bei den Elektrolyten noch bei den Spurenelementen zu einem signifikanten Konzentrationsabfall, lediglich der Kupferwert ( $p=0,0707$ ) zeigt eine fallende Tendenz. Kupfer wiederum ist das einzige Element, dessen Mittelwert der Anfangswerte leicht oberhalb des Referenzwertes lagen. Die Tendenzen für Natrium ( $p=0,4915$ ), Kalzium ( $p=0,8614$ ), Phosphat ( $p=0,6431$ ), Eisen ( $p=0,4386$ ) und Zink ( $p=0,1967$ ) sind gleichbleibend. Magnesium zeigt eine ansteigende Tendenz ( $p=0,5939$ ), und einzig das Kalium zeigt eine signifikante Konzentrationsänderung, es steigt an ( $p=0,0260$ ).

Die Mittelwerte der Werte des ersten Tages befanden sich bis auf Kupfer (s. o.) alle im Normbereich, betrachtet man die 25. Perzentile, befinden sich die Werte für Eisen und Zink unterhalb des Referenzbereiches und zeigen eine gleichbleibende Tendenz.

Die Ergebnisse zeigen, daß die zugeführten Elektrolyte und Spurenelemente auch bei mangelernährten kranken Patienten zu ausgeglichenen Serumkonzentrationen führen.

Der relativ hohe Fettanteil der Komplettlösung wirkt sich sicherlich positiv auf die Stabilität der Serumkonzentrationen aus, da es durch den vergleichsweise geringen Kohlenhydratanteil zu keiner ausgeprägten Insulinsekretion mit konsekutiven Elektrolytverschiebungen kommt [77].

#### **5.4 Hepatobiliäre Wechselwirkung der Komplettlösung**

Häufigste Nebenwirkungen parenteraler Ernährung sind hepatobiliärer Art [93].

Frühe laborchemische Veränderungen betreffen eine Erhöhung der Transaminasen, der gGT als sensibelsten Parameter einer Lebererkrankung, sowie die bei Cholestase frühzeitig ansteigende alkalische Phosphatase.

Bei der Auswertung der Labordaten des Patientenkollektivs wurde bewußt auf die Leberwerte der Patienten, die aufgrund einer Tumorerkrankung im Pankreas- und Gallengangsbereich bei Beginn stark erhöhte Werte aufwiesen, verzichtet.

Eine signifikante Erhöhung findet sich danach für die alkalische Phosphatase ( $p=0,0374$ ) und die Gamma-Glutaryl-Transferase ( $p=0,0018$ ).

Die Transaminasen zeigen eine steigende Tendenz (GOT  $p=0,0607$  und GPT  $p=0,1321$ ) ohne Signifikanz. Das Bilirubin zeigt dabei einen nicht signifikanten Abfall ( $p=0,2487$ ).

Unter Zugabe von Fett werden weniger steatotische Veränderungen als bei reiner Kohlenhydrat-Aminosäurenlösung beobachtet [45] [61]. Bei Versuchen an Ratten fanden *Hall et al.* [61] nach fettfreier TPN einen deutlich höheren intrahepatischen Triglyceridgehalt. Durch die Insulinwirkung kommt es nach kohlenhydratreicher Infusionstherapie zu einer ausgeprägten Lipogenese bei verminderter hepatischer Triglyceridsekretion. Liegt ein Mangel an essentiellen Fettsäuren vor, wird auch die Bildung von Lipoproteinen und damit die hepatische Sekretion beeinträchtigt [61] [93].

Laborchemische Veränderungen der Leberwerte treten jedoch nach ca. einer Woche bei jeder Form der vollständigen parenteralen Ernährung auf, teilweise sind sie ohne Änderung des Ernährungsregimes reversibel [45]. Auch können die Veränderungen keinem eindeutigen klinischen Korrelat zugeordnet werden und stehen nicht unbedingt für eine Verminderung der synthetischen und exkretorischen Leberleistung [93].

Obwohl 16 der Patienten zusätzlich kleine Mengen oraler Nahrung zu sich nehmen konnten und somit einer biliären Stase und bakterieller Übersiedlung entgegengewirkt worden sein dürfte, zeigten sich signifikante Anstiege der auf eine Cholestase hindeutenden AP und gGT. Auch *Reimund et al* [109] beobachteten diese Konstellation bei gleichbleibenden Bilirubinwerten und nur leicht ansteigenden Transaminasen bei heimparenteral ernährten Patienten.

Gerade die Leberwerte der hier multimorbiden Patienten sind natürlich durch die schweren Grunderkrankungen und die verschiedensten Medikamente schwer zu beurteilen. Betrachtet man die Gesamtkalorienzufuhr von gemittelt 2360 ckal von Tag eins bis fünf, hätte zur Vermeidung einer Hyperalimentation eine Dosisreduktion erfolgen können.

### **5.5 Verlauf der Glukosekonzentration**

Die Glukosekonzentrationen sind post infusionem erwartungsgemäß höher als die Nüchternwerte. Signifikante Anstiege sind während der einzelnen Tage zu beobachten (Infusionseffekt,  $p=0,05$ ), ein Tageseffekt ( $p=0,186$ ) oder eine Wechselwirkung zwischen Infusions- und Tageseffekt lassen sich nicht darstellen ( $p=0,688$ ).

Während bei reiner Kohlenhydrat- Aminosäurezufuhr in der Regel ein exogener Insulinbedarf auch bei stoffwechselgesunden Patienten besteht [79], wurden bei unseren Patienten erfreulich niedrige Blutzuckerwerte ermittelt. Nur zwei Patienten zeigten häufiger BZ-Werte über 180 mg/dl, wovon Patient 713 an einer akuten Pankreatitis litt. Der Mittelwert der 75. Perzentile ermittelt für die BZ-Werte nach der Infusion der Tage 1-5 liegt bei 170 mg/dl. Das zeigt, daß die infundierte Glukose rasch von der Leber aufgenommen und verstoffwechselt wurde. Den typischen Nebenwirkungen einer Hyperglykämie wie u.a. der Gefahr der Leberverfettung, einer hyperosmolaren Dehydratation, Steigerung der CO<sub>2</sub>- Produktion und Aktivierung des sympathadrenergen Systems wurde damit weitest möglich entgegengewirkt [119].

Obwohl keine Bestimmung des Insulinspiegels stattgefunden hat, ist bei dem verhältnismäßig niedrigem Kohlenhydratanteil und der raschen Verstoffwechslung von einem moderaten Anstieg auszugehen. Insulin stimuliert nicht nur die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe sowie die Glykogensynthese der Leber, sondern hat auch direkten Einfluß auf den Lipidstoffwechsel. Es wirkt hemmend auf die Lipolyse von gespeicherten Triglyceriden. Liegt eine unzureichende Energieversorgung, wie an Tag 6 und 7, vor, entfällt der hemmende Effekt, und endogene Lipide, wie z.B. die VLDL der Leber, werden hydrolisiert.

### **5.6 Verlauf der Lipidkonzentrationen**

#### **5.6.1 Verlauf der Triglyceridwerte und der freien Fettsäuren**

Die Triglycerid-Basalwerte sind während der gesamten Studiendauer gleichbleibend, der Median liegt bei ca 110 mg/dl. Die direkt nach Beendigung ermittelten Werte sind signifikant höher, es findet sich ein deutlicher Infusionseffekt ( $p=0,006$ ). Eine

Wechselwirkung läßt sich nicht nachweisen ( $p=0,286$ ). Diese konstanten Basalwerte und der über die Tage gleichbleibende infusionsbedingte Anstieg sprechen für eine ausreichende Elimination der künstlichen Fettpartikel.

Laut *Crook [32]* liegt die maximale Clearancekapazität der Europäer, abhängig von der Lipoprotein-Lipase-Konzentration, bei ca. 3,8g Fett/kg KG. Nach der historischen Untersuchung zum Fettmetabolismus von *Jeejeebhoy et al. [67]* 1976 mit 3,5 g Fett/kg KG und der zurückhaltenden Applikation in den 80er Jahren, finden sich in den Empfehlungen und Studien der letzten Jahre parenterale Fettgaben von ca 100 g/d oder ca 2g/kg KG [120] [113] [92] [144] [131].

Als Einschränkung gilt eine vorher bestehende Hyperlipidämie [41] [32], und auch bei den hier untersuchten Patienten zeigt sich, daß von fünf Patienten (KG 702, KG 703, KG 708, KG 709 und KG 715) die Triglyceridwerte von über 350 mg/dl erreichten, zwei bereits einen Ausgangswert  $>200$  mg/dl hatten (KG 703 und 708). Insgesamt wurde ein Triglyceridwert über 350 mg/dl von zwei Patienten nur einmal erreicht, während Patient KG 709 selbst bei einer maximalen Konzentration von 980 mg/dl immer wieder Basalwerte von  $<100$  mg/dl erreichte. Obwohl bei diesen Patienten unter klinischen Bedingungen eine Dosisreduktion erfolgen sollte, wäre von Interesse, innerhalb welcher Zeit dieser Patient wieder seinen Ausgangswert erreichte. Zwei am Institut für Ernährungswissenschaft in Gießen durchgeführte Arbeiten [123] [137] zeigten drei Stunden nach Beendigung eines intravenösen Triglycerid-Clamps in Höhe von 250 mg/dl bzw. 500 mg/dl, im zweiten Fall zusätzlich eines Glukosebolus, Werte nahe der Ausgangskonzentration.

Nach erfolgter Applikation in die Blutbahn erwerben die triglyceridreichen Partikel bestimmte Apoproteine, hauptsächlich durch Transfer von HDL. Ein Großteil der Triglyceridmoleküle wird dann durch die Lipoprotein-Lipase hydrolysiert, die daraus hervorgehenden freien Fettsäuren werden entweder vom angrenzenden Gewebe aufgenommen oder fließen in die Zirkulation ein. Das CETP induziert begleitend den Austausch von Cholesterylestern und Triglyceriden. Die daraus entstehenden kleineren remnants werden von Leber und Gewebe aufgenommen [43]

Auch die Basalwerte der freien Fettsäuren ( $p=0,5594$ ) und des Glycerins ( $p=0,7031$ ) zeigen keinen Anstieg. Die Bestimmung an Tag 5 p.i. ergibt hingegen einen

signifikanten Anstieg ( $p=0,0253$ ) der FFA und des Glycerins ( $p=0,0032$ ), was auf die gesteigerte Aktivität der LPL hinweist. Auch *Roulet et al.* [113], die Patienten fünf Tage lang je 1,75 g Fett/kg KG infundierten, ermittelten für die 20% LCT-Lösung gleichbleibende Triglycerid- und FFA-Werte.

Die Elimination der künstlichen Fettpartikel erfolgt aber nicht nur mittels Hydrolyse. *Hultin et al* [66] kamen 1995 in einer Untersuchung an Ratten zu dem Ergebnis, daß ein größerer Anteil der Fettemulsion verglichen mit Chylomikronen ohne Zeichen der Hydrolyse aus dem Plasma eliminiert wurde. Der Clearingmechanismus der infundierten Fettpartikel beinhaltet sowohl die Hydrolyse durch die Lipoprotein-Lipase als auch die direkte Aufnahme großer Partikel und remnants in die verschiedensten Gewebe mit konsekutiver intrazellulärer Lipolyse durch Lysosomen, was laut *Dupont* [43] bis jetzt unterschätzt wurde.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, daß eine ausreichende Elimination der Fettpartikel mit oder ohne vorangegangene Hydrolyse stattfindet und es weder zu einer Akkumulation der Triglyceride noch der freien Fettsäuren kommt.

#### 5.6.2 Konzentrationsänderung des Gesamtcholesterins, des freien und veresterten Cholesterins und der Phospholipide

Die Relation zwischen Fett- und Emulgatormenge ist nicht in allen Fettemulsionen gleich. Die 10%ige Emulsion besitzt den gleichen Absolutgehalt an Phospholipiden wie die 20%ige Lösung. Die Zufuhr von überschüssigen Phospholipidliposomen bringt aber eine Reihe von Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel mit sich [120]:

- Akquisition von Cholesterol aus Zellmembranen und Bildung von Lipoprotein X
- Verzögerung von Hydrolyse und Clearance triglyceridhaltiger Partikel
- Anstieg von Triglyceriden, Cholesterol und Phospholipiden im Serum

Lipoprotein X findet sich auch bei Patienten mit LCAT-Mangelsyndrom oder cholestatischen Erkrankungen. Es besteht zu ca 30% aus freiem Cholesterin und zu ca 60% aus Phospholipiden [98] und erwirbt Apoprotein E und weitere Triglyceride [48].

In der vorliegenden Untersuchung zeigte das Gesamtcholesterin weder einen Infusions- noch einen Tageseffekt. Die Nüchternwerte des freien und veresterten Cholesterins

waren konstant, ebenso wie die der Phospholipide. Es zeigte aber sich eine steigende Tendenz ohne Signifikanz von den Basalwerten zu Tag 5 post infusionem.

In der oben bereits erwähnten Untersuchung von *Roulet et al.* [113] hat die ebenfalls fünftägige Applikation von 1,75g Fett/ KG kg einer 10%igen Emulsion einen Anstieg des freien Cholesterins, der Phospholipide und des Apoprotein E zur Folge, wohingegen die Gabe der gleichen Menge einer 20%igen Lösung diese Veränderungen nicht bewirkt.

Der Frage nach den Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel einer länger dauernden parenteralen Fettgabe gingen *Richelle et al.* [110] 1993 nach, indem sie Patienten über einen Zeitraum von drei Monaten beobachteten, die ca 1,5g Fett/ KG kg einer 20%igen Lösung erhielten. Es fand sich ein mäßiger Anstieg der Plasmatriglyceride und der Phospholipide und ein leichter Anstieg des freien und veresterten Cholesterols. Die Triglyceride erschienen v.a. in den VLDL aber auch in den LDL und HDL. Des weiteren konnte eine Acquisition von Cholesterol, das aus den LDL und HDL stammte, durch die Emulsionspartikel beobachtet werden.

Da die Konzentrationen der Phospholipide und des freien und veresterten Cholesterins in unserer Untersuchung nach fünftägiger Applikation der fettreichen Gesamtnährlösung eine, wenn auch nicht signifikante, steigende Tendenz aufwiesen, besteht bei längerer Dauer die Möglichkeit einer verstärkten Lp X-Bildung, so daß regelmäßige Kontrollen anzuraten sind.

### **5.7 Beobachtungen über die periphervenöse Applikation der Gesamtnährlösung**

Die periphervenöse Applikation der 630 mosmolaren Nährlösung wurde von den Patienten sehr gut vertragen. Bei dreizehn Probanden konnte die Untersuchung ohne Wechsel des Katheters beendet werden. Deswegen wurde auch auf die Ermittlung der durchschnittlichen Liegedauer verzichtet, da bei diesen Patienten die Katheter aufgrund des beendeten Beobachtungszeitraumes entfernt wurden.

Bei drei Patienten trat während des Beobachtungszeitraumes eine Thrombophlebitis auf; ein Patient benötigte einen neuen Katheter, da dieser hinter der Insertionsstelle

abgeknickt war. Es zeigte sich, daß die Liegedauer auch von der Erfahrung des Kollegen, der den Katheter legte, abhängig war.

*Matsumoto et al.* [85] verglichen 1999 in ihrer Untersuchung, welches Glukose-Fett-Verhältnis am besten periphervenös, infundiert ebenfalls über einen Landmark<sup>®</sup>-Katheter, applizierbar sei. Die Lösung mit dem größten Fettanteil mit einer Ratio Fett/Glukose = 2:1 und 1170 Gesamtkilokalorien hatte erwartungsgemäß die geringsten lokalen Nebenwirkungen. Der Katheter konnte für  $11,9 \pm 4,0$  Tage belassen werden.

In einer Langzeitbeobachtung bei heimparenteral ernährten Patienten der Mayo-Clinic über 20 Jahre [122] gehörten die katheterbedingten Infektionen zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen. Diese schwerwiegenden Komplikationen zu verhindern, ist neben einer vereinfachten Handhabung das Hauptziel einer periphervenösen hochkalorischen Ernährung. Die Infektionen sind hauptsächlich bakteriell bedingt. Der CRP-Wert, der als ein frühzeitiger Indikator einer bakteriellen Infektion gilt, zeigte während unserer Untersuchung eine, wenn auch nicht signifikante, deutlich fallende Tendenz.

Spätere Erfahrungen mit der Gesamtnährlösung zeigten auch eine gute Verträglichkeit bei Verwendung normaler Venenverweilkanülen (Braunülen<sup>®</sup>).

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war die Verträglichkeit einer neu entwickelten fettreichen Gesamtnährlösung zu beobachten.

Es konnte gezeigt werden, daß eine parenterale Ernährung periphervenös sinnvoll und risikoarm durchführbar ist, indem man die Plasmaisotonie der Fettemulsionen nutzt.

Im Rahmen der Untersuchung wurde 20 Patienten ohne relevante Stoffwechselerkrankung fünf Tage lang eine Gesamtnährlösung, bestehend aus 500ml einer 20%igen Fettemulsion, 234 ml einer 40%igen Glukoselösung und 480 ml einer 12,5%igen Aminosäurenlösung nebst Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen infundiert. Das Volumen betrug 2500 ml, die Gesamtkalorienzahl 1800 kcal und die Osmolarität ca 630 mosmol. Daran schloß sich eine zweitägige Kontrollphase, in der die Patienten eine hypotone, hypokalorische Glukose-Aminosäurenlösung erhielten, an.

Das Kollektiv zeigte an den fünf kalorienreichen Tagen eine positive Gewichtsentwicklung, die zum Teil auf Flüssigkeitsverschiebungen beruhte. Während die Stickstoffbilanz zeigt, daß die Patienten ausreichend Energie und Aminosäuren erhielten, war der Zeitraum zu kurz, um eine positive Entwicklung der kurzlebigen Proteine zu erreichen.

Bezüglich der allgemeinen Verträglichkeit kam es zu keinen Einschränkungen, die Patienten zeigten teilweise eine erfreuliche Besserung des Allgemeinzustandes, die sicherlich auf die positive Energiebilanz zurückzuführen war.

Metabolische Nebenwirkungen einer parenteralen Ernährung betreffen v.a. das hepato-biliäre System. Obwohl eine Hyperalimentation mit hohem Glukoseanteil hierfür hauptsächlich verantwortlich ist, ergaben sich hier Hinweise für eine beginnende Cholestase mit einem leichten Anstieg der Gamma-Glutaryl-Transferase und der alkalischen Phosphatase, was durch die erfolgte Hyperalimentation von ca 1000 kcal bedingt sein könnte.

Die Untersuchungen zum Lipidstoffwechsel unter der hohen Fettapplikation zeigten, daß die zugeführten Triglyceride in ausreichendem Maße hydrolysiert und eliminiert wurden. Die in Einzelfällen stark ansteigenden Triglyceridwerte erreichten während der 12stündigen Infusionspause wieder die Ausgangswerte, eine Triglyceridakkumulation fand sich nicht. Vorsicht ist jedoch bei einer vorbestehenden Hyperlipoproteinämie geboten.

Leicht ansteigende Spiegel der im Überfluß als Emulgator infundierten Phospholipide und des freien Cholesterins deuten auf eine mögliche Entstehung Lipoprotein X-ähnlicher Partikel hin. Bei Verabreichung der Gesamtnährlösung über einen längeren Zeitraum könnte es also zu einer Akkumulation dieser verzögert abgebauten Partikel mit konsekutiver

Zellmembranveränderung, v.a. der Erythrocyten, sowie Hypercholesterinämie und Hyperphospholipidämie kommen.

Die einfache Handhabung des „Mischbeutels“ durch das Pflegepersonal, die niedrige Rate katheterbedingter Komplikationen bedingt durch seltene Manipulationen am Infusionssystem und die periphere Lage der Katheterspitze erleichtern die Durchführung der parenteralen Ernährung wesentlich. Gerade auch für den ambulanten Bereich sind die „Mischbeutel“ dadurch hervorragend geeignet.

Unter Betrachtung des Lipidstoffwechsels und der Routineverfahren zur klinischen Überwachung der künstlichen Ernährung kann geschlossen werden, daß die Gesamtnährlösung gut vertragen wird, und nur in Einzelfällen eine Dosisreduktion erforderlich ist. Sie ermöglicht unter regelmäßiger Überwachung der Stoffwechselfparameter die routinemäßige Durchführbarkeit periphervenöser parenteraler Ernährung.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] ANONYMUS: Produktinformation LANDMARK Midline Catheter. 1995
- [2] ANONYMUS: Adverse reactions associated with midline-catheters—United States 1992-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:101-103
- (3) ANONYMUS: Fachinformation Salvilipid® 10/20. Baxter Deutschland. 1998
- [4] A.S.P.E.N. Board of Directors Guidelines for the use of enteral and parenteral nutrition in adult and pediatric patients. *J-Parenter-Enteral-Nutr.* 1993;17:1SA-52SA.
- [5] ABELE R, BELTLE B: Parenterale Ernährung: warum, wann, womit und wie? *Anästhesiol-Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther* 1993;21:766-776
- [6] AKSNES J, BORSUM K, HAGVE TA, KIERULF P, MULLER F, ROLLAG H: Long-term lipid-based total parenteral nutrition activates mononuclear cells and modulates membrane lipid composition in pigs. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:201-210
- [7] ANGELICO M, DELLA GUARDIA P: Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:54-57
- [8] APOVIAN CM, MC MAHON MM, BISTRIAN BR: Guidelines for refeeding the marasmic patient. *Crit-Care-Med* 1990;18:1030-1033
- [9] ARNOLD RE, ELLIOT EK, HOLMES BH: The importance of frequent examination of infusion sites in preventing postinfusion phlebitis. *Surg Gynecol Obstet* 1977;114:741-747
- [10] BACHORIK PS, CLOEY DA, LOWRY DR, BECKER D: Lipoprotein-cholesterol-analysis during screening: Accuracy and reliability. *Ann Int Med* 1991;114:741-747

- [11] BALDAUF D: Untersuchungen zum Ernährungsstatus von Patienten bei totaler parenteraler periphervenöser Ernährung mit einer Gesamtnährlösung. Diplomarbeit am Institut für Ernährungswissenschaft Giessen. 1996
- [12] BÄSSLER K: Zur Zweckmäßigkeit von Fettlösungen im Rahmen der parenteralen Ernährung. *Klin Ernährung* 1976;3:193-197
- [13] BÄSSLER K: Die künstliche Ernährung Dosierungsrichtlinien und Nährstoffrelationen. *Beitr Infusionsther Basel, Karger* 1989;25:11-18
- [14] BLUM DY: Untoward events associated with use of midtherm i. v. devices. *J Intraven Nurs* 1995;18:116-119
- [15] BOELHOUWER RU, KING WW, KINGDNORTH AN, WEENING JJ, YOUNG VR, MALT RA: Fat-Based (Intralipid 20%) versus Carbohydrate-Bases Total parenteral nutrition: Effects on hepatic structure in Rats. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1983; 7:530-533
- [16] BOERMA GJ, LIEM TL, JACOBS-DE HAAS JAL, DE JONG VAN-STAVEREN FAC, VERBREE E, EMAN I: The reflotron total cholesterol assay in heparinized venous and capillary blood. *J Clin Chem Biochem* 1990;28:225-228
- [17] BOZETTI F, GAVAZZI C, COZZAGLIO L, COSRA A, SPINELLI P, VIOLA G: Total parenteral nutrition and tumor growth in malnourished patients with gastric cancer. *Tumori* 1999;85:163-166
- [18] BRAGA M: Prognostic role of preoperative nutritional and immunological assessment in the surgical patient. *J Parenter Enteral Nutr* 1988Mar-Apr;12(2):138-142
- [19] BRANFORD S, SOBECKI S, BAIS R: Whole-blood quality-control for reflotron assays of cholesterol. *Clin Chem* 1989;35:1255-1256

- [20] BRAY GA: Obesity. In: *Brown ML, ed Present knowledge in nutrition. 6<sup>th</sup> Ed.* Washington DC: 1990:23-38
- [21] CAMPBELL AN, FREEDMAN MH, PENCHARZ PB, ZLOTKIN SH: Bleeding disorders from the „fat overload syndrome“ *J-Parenter-Enteral-Nutr* 1984;8:447-449
- [22] CAMPOS AC, PALUZZI M, MEGUID MM: Clinical use of total nutrient admixtures. *Nutrition* 1990;6:347-356
- [23] CARPENTIER YA: Intravascular metabolism of fat emulsions: The Arvid Wretling Lecture, ESPEN 1988. *Clinical Nutrition* 1989;8:115-125
- [24] CARPENTIER YA, General introduction. In: *Carpentier YA, Günther HJ, Schlotzer E, eds. Experiences with a modified 10% fat emulsion. München Bern Wien New York: W.Zuckschwerdt Verlag. 1993:1-3*
- [25] CARPENTIER YA, RICHELLE M, HAUMONT D, DECKELBAUM RJ: New developments in fat emulsions. *Proc-Nutr-Soc* 1990;49:375-380
- [26] COLLIN J, COLLIN C, CONSTABLE FL, JOHNSTON ID: Infusion thrombophlebitis and infection with various cannulas. *Lancet* 1975; 2:150-153
- [27] COLOMB V, JOBERT-GIRAUD A, LACAILLE F, GOULETO, FOURNET J-C, RICOUR C: Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *J-Parenter-Enteral-Nutr* 2000;24:345-350
- [28] COMBERG HU, SENNINGER N, WAGNER M: Peripheral venous tolerance of a hyperosmolar basic solution. *Infusionsther Klein Ernähr* 1984;11:262-265
- [29] COOMBS DW, COLBURN RW, DeLEO JR, HOOPEs PJ, TWITCHELL BB: Comparative histopathology of epidural hydrogel and elastomer catheters following 30 and 180 days implant in the ewe. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:388-395

- [30] COZZAGLIO L, BOZZETTI F: Does parenteral nutrition increase tumor growth? Review. *Tumori* 1994;80:169-174
- [31] CROCKER KS, DEVERAUX GB, ASHMORE DL, COCKER MH: Clinical evaluation of elastomeric hydrogel peripheral catheters during home infusion therapy. *J-Intraven-Nurs* 1990;13:89-97
- [32] CROOK MA: Lipid clearance and total parenteral nutrition: The importance of monitoring plasma lipids: *Nutrition* 2000;16:774-775
- [33] DEMEYER I, BATAILLE K, BAUTE L: Long-term sedation in the ICU: Enteral versus parenteral feeding. *Clinical Intensive Care* 1994;5:13-16
- [34] DEMPSEY DT, MULLEN JL, BUZBY GP: The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988;47,Suppl 2:352-356
- [35] DINKEL RH, GÖRTLER E: Die Bedeutung des relativen Körpergewichtes für Mortalität und Morbidität von Patienten bundesdeutscher Akutkrankenhäuser. *Akt Ernähr Med* 1992;17:123-131
- [36] DOLLERY CM: Pulmonary embolism in parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1996;74:95-100
- [37] DRISCOLL DF: Total nutrient admixtures: Theory and practice *Nutr Clin Pract* 1995;10:114-119
- [38] DRISCOLL DF: Use of total nutrient should not be limited. *Am-J-Health-Syst-Pharm* 1995;52:893-894
- [39] DRISCOLL DF, BACON MN, BISTRAN BR: Physicochemical stability of two types of intravenous lipid emulsions as total nutrient admixtures. *J-Parenter-Enteral-Nutr* 2000;24:15-22

- [40] DRUML W: Infusionstherapie und parenterale Ernährung. In: *Lasch HG, Lenz K, Seeger W, eds. Lehrbuch der internistischen Intensivmedizin. 3<sup>rd</sup> Ed. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH; 1997:226-239*
- [41] DRUML W, FISCHER M, RATHEISER K: Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis with and without hepatic failure. *J-Parenter-Enteral-Nutr* 1998;22:217-223
- [42] DUGON A: The dwell time of peripheral intravenous catheters made of elastomeric hydrogel. *J Intraven Nurs* 1992;15:60-61
- [43] DUPONT IE, CARPENTIER YA: Clinical use of lipid emulsions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999:139-145
- [44] Eckhart J: Entwicklung und Stand der Fettemulsionen für die exogene Zufuhr von Fett bei stoffwechselgesunden und stoffwechselgestörten Patienten. In: *Grünert A, Reinauer H, eds. Fettemulsionen. München Bern Wien New York: W Zuckschwerdt Verlag, 1993:86-96*
- [45] FEIN BE, HOLT PR: Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:62-66
- [46] FEKL W, LÖHLEIN D: Indikation und Praxis in der perioperativen parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* 1982;9:56-63
- [47] FERZOU J, BACH AC: Structure and metabolic fate of triacylglycerol- and phospholipid-rich particles of commercial parenteral fat emulsions. *Nutrition* 1999;15:44-50
- [48] FORESTA K: Use of total nutrient admixtures should not be limited. *Am-J-Health-Syst-Pharm* 1995;52:893

- [49] FUJIWARA T, KAWARASAKI H, FONKASJRUD EW: Reduction of postinfusion venous endothelial injury with intralipid. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:57-65
- [50] FUKUTA Y, ARII K, MATSUDA A, KOKUBA Y: Comparison of glucose and fat as energy sources in peripheral parenteral nutrition in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1998;44:47-55
- [51] GILBERT Y, GALLAGHER SC, EADS M, ELMORE MF: Microbiological growth patterns in a total parenteral nutrition formulation containing lipid emulsion. *J-Parenter-Enteral-Nutr* 1986;10:494-497
- [52] GOHLKE PC, FAHNENSTICH H, KOWALEWSKI S: Serum lipids during parenteral nutrition with a 10% lipid emulsion with reduced phospholipid emulsifier content in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:505-509
- [53] GOLDSTEIN SA, THOMASHOV B, ASKANASI J: Functional changes during nutritional repletion in patients with lung disease. *Clin Chest- Med* 1986;7:141-151
- [54] GOTTARDIS M, HACKL JM, GRUBER E, WIESER C, ADELSMAYR E, SEYR M, ZADRAVEC M, PFEIFFER KP: Fettinfusion bei polytraumatisierten Patienten in der Frühphase der Behandlung. *Infusionsther-Transfusionsmed* 1994;21:150-158
- [55] GREENBERG GR, MARLISS EB, ANDERSON GH, LANGER B, SPENCE W, TOVEE EB, JEEJEEBHOY KN: Protein-sparing therapy in postoperative patients. Effects of added hypocaloric glucose or lipid. *N Engl J Med* 1976;294:1411-1416
- [56] GUILLOU PJ: The effects of lipids on some aspects of the cellular immune response. *Proc-Nutr- Soc* 1993;52:91-100
- [57] HACKL JM: Leitfaden der parenteralen Ernährung. 2.Auflage Ed 1994
- [58] HACKL JM: Infusionstechnik und Gefahren. In: W. Zuckschwerdt Verlag, ed *Leitfaden der parenteralen Ernährung*. 2<sup>nd</sup> Edition 1994:103-123

- [59] HAFJEJEE AA, ANGORN IB, WATTERS DA: Total parenteral nutrition by peripheral venous infusion in patients with oesophageal carcinoma. *S Afr Med J* 1985;67:405-407
- [60] HAGEMANN JR, HUNT CE: Fat emulsions and lung function. *Clin Chest Med* 1986;7:69-77
- [61] HALL RI, GRANT JP, ROSS LH, COLEMAN RA, BOZOVIC MG, QUARFORDT SH: Pathogenesis of hepatic steatosis in the parenterally fed rat. *J Clin Invest* 1984;74:1658-1668
- [62] HARDY T, SIZER T: Nutrition: A stable influence. *Nurse Times* 1999;95:61-64
- (63) HESSOV I, ALLAN J, ARENDT, GRAVHOLT L: Infusion thrombophlebitis in a surgical department *Acta Chir Scand* 1977;143:151-154
- [64] HEYMSFIELD SB, TIGHE A, WANG ZM: Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8<sup>th</sup> Edition Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:812-841
- [65] HILL GL, JONATHAN E: Rhoads lecture. Body composition research: implications for the practice of clinical nutrition. *J-Parenter-Enter- Nutr* 1992; 16:197-218
- [66] HULTIN M, CARNEHEIM C, ROSENQUIST K, OLIVECRONA T: Intravenous lipid emulsions: removal mechanisms as compared to chylomicrons. *J Lipid Res* 1995;36:2174-2184
- [67] JEEJEEBHOY KN, ANDERSON GH, NAKHOODA AF, GREENBERG GR, SANDERSON I, MARLI EB: Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose. *J Clin Invest* 1976; 57:125-136

- [68] JEPPESEN PB, LANGHOLZ E, MORTENSEN PB: Quality of live in patientns receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999;44:844-852
- [69] JOHN SF, HILLIER VF, HANDLEY PS, DERRICK MR: Adhesion of staphylococci to polyurethane and hydrogel-coated polyurethane catheters assayed by an improved radiolabelling technique. *J Med Microbiol* 1995;43:133-140
- [70] KHAWAJA AT, CAMPBELL MJ, WEAVER PC: Effect of transdermal glyceryl trinitrate on the survival of peripheral intravenous infusions: A double-blind prospective clinial study. *Br J Surg* 1988;75:1212-1215
- [71] KLEIN S; KINNEY J; JEEJEEBHOY KN, ALPERS D, HELLERSTEIN M, MURRAY M, TWOMEY P: Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. *J-Parenter-Enteral- Nutr* 1997;21:133-150
- [72] KOHLHARDT SA, SMITH RC, ROSE A, ALLEN B: Effect of high-lipid high-nitrogen intravenous nutrition on total body nitrogen, visceral protein synthesis and nitrogen balance. *Br J Surg* 1995;82:64-68
- [73] KOHLHARDT SA, SMITH RC: Fine bore silicone catheters for peripheral intravenous nutrition in adults. *BMJ* 1989;299:1380-1381
- [74] KOHLHARDT SA, SMITH RC, WRIGHT CR: Peripheral versus central intravenous nutrition: comparison of two delivery systems. *Br J Surg* 1994;81:66-70
- [75] KUBOTA A, YONEKURA T, HOKI M, OYANAGI H, KAWAHARA H, YAGI M, IMURA K, LIBOSHI Y: Total parenteral nutrdition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years experience. *J Pediatr Surg* 2000;35:1049-1051
- [76] LARSSON J, AKERLIND I, PERMERTH J, HÖRNEQUIST JO: The relationship between nutritional state and quality of life in surgical patients. *Eur J Surg* 1994;160:329-334

- [77] LEGASPI A, ROBERTS JP, HOROWITZ GF, ALBERT JD, TRACEY KJ, SHIRES GT, LOWRY SF: Effects of starvation and total parenteral nutrition on electrolyte homeostasis in normal man. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1988;12:109-115
- [78] LEIBOWITZ AB, O`SULLIVAN P, IBERTI TJ: Intravenous fat emulsions and the pancreas. *Mount Sinai Journal of Medicine* 1992;51:38-42
- [79] LEUTENEGGER AF, FRUTIGER A: All-in-One: Conventional versus two different All-in-One solutions for total parenteral nutrition of surgical intensive care patients. *World J Surg* 1986;10:84-94
- [80] LINDHOLM N: Critically ill patients and fat emulsions. *Minerva Anesthesiol* 1992;58:875-879
- [81] LÖFFLER G: Stoffwechsel der Lipide: In: Löffler G, Petrides PE, eds: *Biochemie und Pathobiochemie*. 5<sup>th</sup> Ed. Berlin Springer Verlag, 1997:425-483
- [82] LÖHLEIN D: Zugangswege der parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* 1991;18:182-187
- [83] LULEY C, KLÖR HU: Lipoproteine und Atherosklerose. Basel: Aesopus Verlag GmbH, 1993
- [84] MADAN M, ALEXANDER DJ, McMAHON MJ: Influence of catheter type on occurrence of thrombophlebitis during peripheral intravenous nutrition. *Lancet* 1992;339:101-103
- [85] MATSUMOTO M, SHIROTANI N, KAMEOKA S: Clinical study on the ratio of glucose/fat in peripheral parenteral nutrition and the usage of a midline catheter. *Surg Today* 1999;29:1040-1046

- [86] MEGUID MM, ELDAR S, WAHBA A. The delivery of nutritional support. A potpourri of new devices and methods. *Cancer* 1985;55:279-289
- [87] MEHLER PS, WEINER KA: Treatment of anorexia nervosa with total parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1995;10:183-187
- [88] MEURET G, SPRINGER J: Parenterale Heimernährung bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. *Akt Ernähr Med* 1999;24:270-276
- [89] MIRTALLO JM: Should the use of total nutrient admixtures be limited? *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2831-2834
- [90] MOSS RL, AMII LA: New approaches to understanding the etiology and treatments of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999;8:140-147
- [91] MUGHAL MM: Complications of intravenous feeding catheters. *Br J Surg* 1989;76:15-21
- [92] MÜLLER MJ: Strategien der Ernährungsmedizin. *Akt Ernähr Med* 1993;18:87-96
- [93] MÜLLER MJ: Hepatische Komplikationen bei parenteraler Ernährung. *Z Gastroenterol* 1996;34:36-40
- [94] MÜLLER MJ: Energieverbrauch und Energiebedarf in unserer Bevölkerung. *Akt Ernähr Med* 1999;24:256-259
- [95] MÜLLER MJ, SELBER O, LAUTZ HU, WEIMANN A, MEYER HJ, CANZLER H: Tumorkachexie: Pathophysiologische Grundlagen und ernährungsmedizinische Aufgabe. *Akt Ernähr Med* 1991;16:1-6
- [96] NABER AH: Total parenteral nutrition: Practical recommendations and new developments. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;188:118-123

- [97] NORDENSTRÖM J, JEPPSSON B, LOVEN L, LARSSON J: Peripheral parenteral nutrition: Effect of a standardized compounded mixture on infusion phlebitis. *Br J Surg* 1991;78:1391-1394
- [98] O K, FROHLICH J: Role of lecithin-cholesterol-acyltransferase and apolipoprotein A-I in cholesterol esterification in lipoprotein-X in vitro. *J Lipid Res* 1995;36:2344-2354
- [99] OLLENSCHLÄGER G: Mangelernährung bei Tumorpatienten, Diagnostik des Ernährungszustandes. *Ernährungsumschau* 1991;38:3-11
- [100] OMURA K, HIRANO K, KANEHIRA E, KAITO K, TAMURA M, NISHIDA S, KAWAKAMI K, WATANBE Y: Small amount of low-residue diet with parenteral nutrition can prevent decreases in intestinal mukosal integrity, *Ann Surg* 2000;231:112-118
- [101] PATSCH JR: An introduction to the biochemistry and biology of blood lipids and lipoproteins. In: Schettler G, Habe nicht ajr, eds. *Principles and treatment of lipoprotein disorders*. Berlin: Springer Verlag 1994:3-22
- [102] PEITSCH W, WAGNER H: Peripheral venous parenteral feeding in abdominal surgery. *Infusionsther Klin Ernähr* 1984;11:299-304
- [103] PISTERS WT, RANSON JH: Nutritional support for acute pancreatitis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1992;175:275-284
- [104] PLANAS M, PORTA I, SAGRISTA ML, MORA M, PARDRO JB, PICO M: Fatty acid composition of platelet membrane lipids after administration of two different fat emulsions in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:395-398
- [105] 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

- [106] PRICE CP, KOLLER PU: A multicentre study of the new reflatron system for the measurement of Urea, Glucose, Triaglycerols, Cholesterol, G-Glutamyltransferase and Haemoglobin. *J Clin Chem Biechem* 1988;26:233-250
- [107] PSCHYREMBEL W, ZINK C: Klinisches Wörterbuch 256. Auflage, Berlin, New York. De Gruyter 1990
- [108] REIF S, TANO M, OLIVERI R, YOUNG C, ROSSI T: Total parenteral nutrition-induced steatosis: Reversal by parenteral lipid infusion. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1991;15:102-104
- [109] REIMUND JM, DUCLOS B, CUBY C, MALZAC D, ZIMMERMANN F, DIETERMANN JL, BERETZ L, BAUMANN R: Home parenteral nutrition: Clinical and laboratory analysis of initial experience (1994-1997). *Ann Nutr Metab* 1999;43:329-338
- [110] RICHELLE M, RUBIN M, KULAPONGSE S, DECKELBAUM RJ, ELWYN DH, CARPENTIER YA: Plasma lipoprotein pattern during long-term home parenteral nutrition with two lipid emulsions. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1993;17:423-437
- [111] ROTH E: Erhebung des Ernährungszustandes. In: Reissigl H, ed. *Grundlagen und Technik der Infusionstherapie und klinischen Ernährung*. Basel, Karger, 1985:33-53
- [112] ROTH E, OLLENSCHLÄGER G, HACKL JM, MITTERSCHIFFTHALER G: Infektionsgefährdung bei Infektionstherapie und enteraler Ernährung. In: Reissigl H, ed. *Grundlagen und Technik der Infusionstherapie und klinischen Ernährung*. Basel, Karger, 1985:254-263
- [113] POULET M, WIESEL PH, PILET M, CHAPUIS G, CARPENTIER YA: Effects of intravenously infused egg phospholipids on lipid and lipoprotein metabolism in postoperative trauma. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1993;17:107-112

- [114] SAX HC, BOWER RH: Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1988;12:615-618
- [115] SCHAUDER P: Klinisches und biochemisches Monitoring. In: *Wolfram G, Eckardt J, Adolph M, eds, Künstliche Ernährung. Basel: Karger, 1989:19-28*
- [116] SCHAUDER P: Parenterale Ernährung bei Tumorerkrankungen. *Akt Ernähr Med* 1992;17:313-318
- [117] SCHAUDER P, SAILER D, MÜLLER MJ: Totale parenterale Heimernährung bei 489 Patienten mit Tumorerkrankungen. *Med Klin* 1993; 88:423-426
- [118] SCHRICKER T: Bedeutung der Fette als Energieträger, Membranbausteine und Immunmodulatoren in der parenteralen Ernährung. *Anästhesiol-Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther* 1993;28:240-243
- [119] SCHRICKER T, GEISSER W, GEORGIEFF M: Die parenterale Ernährungstherapie; Energetische und nicht-energetische Wirkungen von Kohlenhydraten und Fetten. *Anaesthesist* 1997;46:371-384
- [120] SCHRICKER T, GEORGIEFF M: Fett in der parenteralen Ernährungstherapie. *Anästhesiol-Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther* 1994;29:137-145
- [121] SCHWARTZ S, FARRIOL M, PADRO JB, PIE J, SABIN P, SAGUES L: Valuation of protein metabolism in patients submitted to peripheral parenteral nutrition (PPN). *Infusionsther Klein Ernähr* 1984;11:137-140
- [122] SCOLAPIO JS, FLEMING CR, KELLY DG, WICK DM, ZINSMEISTER AR: Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1999;74:217-222

- [123] SELZER F: Lipidtransport unter Bedingungen eines i.v. Triglycerid-Clamps und einer i.v. Glukosebelastung. *Diplomarbeit am Institut für Ernährungswissenschaft der JLU Giessen 1997*
- [124] SHILS ME, WRIGHT WL, TURNBULL A, BRESCIA F: Long-term parenteral nutrition through an external arteriovenous shunt. *New Engl J Medicine 1970;283:341-344*
- [125] SIEBERT HG: Invasive Techniken. In: *Lascg HG, Lenz K, Seeger W, eds. Lehrbuch der internistischen Intensivtherapie. 3<sup>rd</sup> Ed. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbG, 1997:98-108*
- [126] SOLASSOL C, JOYEUX H, ETCO L, PUJOLH: New techniques for long-term intravenous feeding: an artificial gut in 75 patients. *Ann Surg 1974;179:519-522*
- [127] SOLOMON SM, KIRBY DF: The refeeding syndrome: A review. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr 1990;14:90-97*
- [128] SOLTAU K: Lipoproteinprofil bei totaler parenteraler periphervenöser Ernährung mit einer lipidreichen Gesamtnährlösung. *Diplomarbeit am Institut für Ernährungswissenschaft der JLU Giessen 1997*
- [129] STARKER PM, LASALA PA, FORSE RA, ASKANASI J, ELWYN DH, KINNEY JM: Response to total parenteral nutrition in the extremely malnourished patient. *J-Parenter-Enteral-Nutr 1985;9:300-302*
- [130] STEINMETZ A: Untersuchungen zu den Apolipoproteinen AIV und E bei parenteraler Ernährung mit Fettemulsionen. In: *Huth, K ed. Lipidmetabolismus aktuell. Neu Isenburg: LinguaMed Verlag, 1994:79-87*
- [131] STOKES MA, HILL GL: Peripheral parenteral nutrition: a preliminary report on its efficacy and safety. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr 1993;17:145-147*

- [132] STRIEBEL JP: Die künstliche Ernährung- Indikationen. *Beitr Infusionsther Basel, Karger 1989;25:1-10*
- [133] STRUMPFER AL: Lower incidence of peripheral catheter complications by the use of elastomeric hydrogel catheters in home intravenous therapy patients. *J Intraven Nurse 1991;14:261-267*
- [134] SUCHNER U, SENFTLEBEN U: Effekte von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf den Immunstatus: Bedeutung als Struktur- und Mediatorbausteine. *Infusionsther-Transfusionsmed 1994;21:59-70*
- [135] THOMAS L: Labor und Diagnose, 4.Auflage. *Marburg, Die Med. Verl.-Ges 1995*
- [136] TORELLI GF, CAMPOS AC, MEGUID MM: Use of TPN in terminally ill cancer patients. *Nutrition 1999;15:665-667*
- [137] ULLMANN B: Einfluß eines i.v.-Triglycerid-Clamps auf die Lipide und Lipoproteine des Plasmas. *Diplomarbeit am Institut für Ernährungswissenschaft der JLU Giessen 1996*
- [138] VENUS B, SMITH RA, PATEL C, SANDOVAL E: Hemodynamic and gas exchange alterations during intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest 1989;95:1278-1281*
- [139] WAITZBERG DL, BELLINATI-PIREZ R, SALGADO MM, HYPOLIPO GT, COLETTI GM, YAGI O, YAMAMURO EM, GAMA-RODRIGUEZ J: Effects of total parenteral nutrition with different lipid emulsions of human monocyte and neutrophil functions. *Nutrition 1997;13:128-132*
- [140] WATANABE Y, SATO M, ABE Y, NAKATAY, LEE T, KIMURA S: Fat emulsions as an ideal non-protein energy source under surgical stress for diabetic patients. *Nutrition 1995;11:734-738*

- [141] WAXMANN K, DAY AT, STELLIN GP, TOMINAGA GT, GAZZANGIA AB, BRADFORD RR: Safety and efficiency of glycerol and amino acids in combination with lipid emulsion for peripheral parenteral nutrition. *JPEN-J-Parenter-Enteral-Nutr* 1992;16:374-378
- [142] WERNERMANN J: Enteral or parenteral nutrition? Pro parenteral. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;148-150
- [143] WESSON DE, RICH RH, ZLOTKIN SH, PENCHARZ PB: Fat overload syndrome causing respiratory insufficiency. *J Pediatr Surg* 1984;19:777-778
- [144] WILSON A: Parenteral nutrition via peripheral veins. A feasibility study. *J R Soc Med* 1987;80:430-433
- [145] WINDLER E: Metabolismus von Chylomikronen und Very Low Density Lipoproteinen. *Klin Wochenschrift* 1990;68 (Suppl. XXII):19-22
- [146] WINDLER E, BEIL FU, GRETEN H: Fettstoffwechselstörungen. In: *Classen m, Diehl V, Kochsiek K, eds. Innere Medizin. München: Urban und Schwarzenberg* 1991;14.5:813-826
- [147] WOOD CD, GLOVER J, McCUNE M, HENDRICKS J, JOHNS M: The effect of intravenous nutrition on muscle mass and exercise capacity in perioperative patients. *Am J Surg* 1989, 158:63-67
- [148] ZANDER J: Komplikationen bei der parenteralen Ernährung mit Fettlösungen. *Beitr Infusionsther Basel, Karger* 1989;25:205-214
- [149] ZOHRAB WJ, McHATTIE JD, JEEJEEBHOY KH: Total parenteral alimentation with lipid. *Gastroenterology* 1973;64:583-592

## 8 Anhang

<i>Anhang 1: Gesamtfettzufuhr der Patienten.....</i>	<i>122</i>
<i>Anhang 2: intravenöse Fettzufuhr der Patienten .....</i>	<i>123</i>
<i>Anhang 3: Gewicht und BMI der Patienten.....</i>	<i>124</i>
<i>Anhang 4: Triglyceridwerte der Patienten.....</i>	<i>125</i>
<i>Anhang 5: Cholesterinwerte der Patienten.....</i>	<i>126</i>
<i>Anhang 6: Blutzuckerwerte der Patienten.....</i>	<i>127</i>
<i>Anhang 7: Albumin-, Präalbumin-, Transferrinkonzentrationen des Patientenkollektivs.....</i>	<i>128</i>
<i>Anhang 8: Gesamteiweiß-, Cholinesterasekonzentration und Stickstoffbilanzen des Patientenkollektivs.....</i>	<i>129</i>
<i>Anhang 9: Konzentration des freien und veresterten Cholesterins.....</i>	<i>130</i>
<i>Anhang 10: Konzentration der freien Fettsäuren und der Phospholipide.....</i>	<i>131</i>
<i>Anhang 11: Konzentrationsänderung der Leberenzyme .....</i>	<i>132</i>
<i>Anhang 12: Konzentrationsänderung der Pankreasenzyme und des Gesamtbilirubins .....</i>	<i>133</i>
<i>Anhang 13: Konzentrationsänderung des Natriums, Kaliums, Calciums und Phosphats.....</i>	<i>134</i>
<i>Anhang 14: Konzentrationsänderung des Magnesiums, Eisens, Kupfers und Zinks.....</i>	<i>135</i>
<i>Anhang 15: Konzentrationsänderung des Harnstoffs, Kreatinins und der Immunglobuline.</i>	<i>136</i>
<i>Anhang 16: Konzentrationsänderung des Gesamteiweißes, der Cholinesterase und der Stickstoffbilanzen</i>	<i>.. 137</i>
<i>Anhang 17: Blutdruck und Körpertemperatur der Patienten .....</i>	<i>138</i>

*Anhang 1: Gesamtfettzufuhr der Patienten*

Patient	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
KG 700	110,5	121,2	131,8	100	100	0	0
KG 701	100	100	100	100	100	0	0
KG 702	113,6	110,2	106,8	10	106,8	0	8,6
KG 703	10	113,6	120,8	111,3	121,7	11,1	26,2
KG 704	163,2	122,5	120,9	119,8	121,9	21,9	23,1
KG 705	137	135	129	135	133	37	37
KG 706	140	139	140	141	140	39	41
KG 707	130,2	124	112,7	99,9	123	43	43,1
KG 708	121,4	119,8	120,1	120	120,5	24,3	22,2
KG 709	118,3	136,8	125,7	118,7	105,2	33,1	45,4
KG 710	80,2	90,2	73,6	113,6	117	13,6	10,2
KG 711	82,3	99,5	130,5	107,2	108,1	0,9	24
KG 712	100	100	100	100	100	0	0
KG 713	150	150	150	150	150	50	50
KG 714	100	100	100	100	100	0	0
KG 715	13408	154,8	157,2	139,4	113,8	48,4	41
KG 716	120,3	132,6	142,6	128,9	138,9	23,5	25,9
KG 717	149	150	110	110	50	50	0
KG 718	104,6	104,6	104,6	4,6	104,6	4,6	4,6
KG 719	158,8	145,6	127	106	105,5	20	21

Die Angaben erfolgen in Gramm

*Anhang 2: intravenöse Fettzufuhr der Patienten*

Patient	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
KG 700	1,68	1,68	1,68	1,68	1,68	0	0
KG 701	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	0	0
KG 702	1,85	1,85	1,85	1,85	1,85	0	0
KG 703	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67	0	0
KG 704	1,81	1,81	1,81	1,81	1,81	0	0
KG 705	1,64	1,64	1,64	1,64	1,64	0	0
KG 706	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	0	0
KG 707	1,66	1,48	1,29	1,11	1,48	0	0
KG 708	1,88	1,88	1,88	1,88	1,88	0	0
KG 709	2,17	2,17	2,17	1,74	1,74	0	0
KG 710	1,46	1,67	1,25	2,09	2,09	0	0
KG 711	1,49	1,7	2,12	2,12	2,12	0	0
KG 712	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	0	0
KG 713	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	0,71	0,71
KG 714	2,4	2,4	2,4	2,4	0,24	0	0
KG 715	2,09	2,09	2,09	2,09	2,09	0	0
KG 716	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	0	0
KG 717	1,94	1,94	1,17	1,17	0	0	0
KG 718	1,87	1,87	1,87	1,87	1,87	0	0
KG 719	2,04	2,04	2,04	2,04	2,04	0	0

Die Angaben erfolgen in Gramm

*Anhang 3: Gewicht und BMI der Patienten*

Patient	Gew. 1	Gew. 4	Gew. 6	Gew. 7	BMI 1	BMI 4	BMI 6	BMI 7
KG 700	59,7	60,7	60,1	59,9	20,2	20,5	19,9	20,5
KG 701	58,1	59,6	56,6	56,4	18,5	18,2	17,8	17,8
KG 702	54,0	54,4	54,3	54,6	21,1	21,6	21,2	21,3
KG 703	37,5	39,3	38,2	38,7	15,0	16,0	15,3	15,3
KG 704	55,3	58,2	57,6	55,6	21,3	22,5	22,2	21,4
KG 705	62,2	62,4	60,3	59,6	19,7	20,1	19,5	19,2
KG 706	47,0	47,5	47,7	48,1	16,7	16,8	16,9	17,0
KG 707	54,2	53,1	51,1	49,5	17,1	16,8	16,1	15,6
KG 708	53,1	58,0	60,9	60,9	19,5	21,3	22,4	22,8
KG 709	46,0	46,5	46,5	47,5	20,4	20,7	20,7	21,1
KG 710	47,9	52,9	53,2	52,8	16,2	17,9	18,0	17,9
KG 711	47,1	47,3	50,4	49,6	18,2	18,2	19,4	19,1
KG 712	44,7	44,5	44,4	44,5	17,2	17,2	17,1	17,1
KG 713	70,3	71,9	70,8	70,0	19,5	19,9	19,6	19,4
KG 714	41,6	43,6	43,5	44,0	16,2	17,0	17,0	17,2
KG 715	48,8	49,5	51,1	50,7	18,0	18,6	19,2	18,1
KG 716	47,7	50,0	46,0	47,8	17,5	17,6	16,9	16,8
KG 717	51,5	53,7	51,5	51,4	18,7	19,5	18,7	18,7
KG 718	52,7	53,9	52,0	52,1	18,5	18,7	18,0	18,0
KG 719	49,1	48,2	49,0	49,4	17,0	16,8	17	17,1

BMI: kg/m<sup>2</sup>

Körpergewicht: kg

*Anhang 4: Triglyceridwerte der Patienten*

Patient	TG-1-n	TG-1-pi	TG -2-n	TG-2-pi	TG-3-n	TG-3-pi	TG 4 n	TG 4 pi	TG 5 n	TG 5 pi	TG 6 n	TG 6 pi	TG 7 n	TG 7 pi
KG 700	79	90	70	70	85	70	89	70	84	80	88	113	70	84
KG 701	77	101	95	83	96	86	116	142	123	144	74	82	70	75
KG 702	174	122	112	256	120	472	124	744	120	380	134	227	198	181
KG 703	262	424	192	298	273	1150	245	1133	242	325	194	256	370	181
KG 704	142	103	112	174	90	270	113	157	105	123		70		110
KG 705	107	459	187	143	87	119	70	115		70	70	87	95	100
KG 706	108	161	93	242	73	150	71	79	80	204	89	89	97	95
KG 707	74	98	104	134	88	102	106	138	106	94	95	70	105	70
KG 708	236	290	200	295	155	385	168	256	160	152	200	110	180	140
KG 709	70	114	76	534	70	820	100	330	98	980	132	126	136	70
KG 710	108	503	80	288	82	127	70	242	70	242	71	170	104	75
KG 711	131	124	120	180	116	195	108	115	116	205	110	104	111	128
KG 712	70	138	85	106	73	91	100	91	93	100	88	70	86	
KG 713	71	70	70	72	174	100	147	160	225	80	180	94	123	113
KG 714	70	70	70	90	70	138	70	70	70	125	70	70	70	
KG 715	110		160	344	163	473	222	213	144	120	106		133	
KG 716	186	116	138	104	210	218	150	205	112	460	360		340	
KG 717	172	164	224		135	183	256	118			179		100	
KG 718	190	365	120	74	115	105	93	335	179	500	176		200	
KG 719	150	123	80	143	100	164	104	103	72	102	70		130	

Die Angabenerfolgen in mg/dl  
n: nüchtern, pi: post infusionem

*Anhang 5: Cholesterinwerte der Patienten*

Patient	Chol1n	Chol1pi	Chol2n	Chol2pi	Chol3n	Chol3pi	Chol4n	Chol4pi	Chol5n	Chol5pi	Chol6n	Chol6pi	Chol7n	Chol7pi
KG 700	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
KG 701	100	105	125	118	113	104	136	128	135	130	141	116	122	x
KG 702	146	128	156	150	159	178	171	190	202	186	185	195	195	x
KG 703	206	208	202	196	189	204	227	191	190	216	176	177	177	167
KG 704	195	231	281	230	192	192	214	212	195	192	142	x	191	x
KG 705	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
KG 706	188	x	x	x	x	x	175	x	145	148	152	147	147	141
KG 707	130	137	147	130	132	145	153	152	158	153	157	141	146	141
KG 708	249	307	269	251	254	294	263	290	289	285	286	296	283	261
KG 709	100	100	100	125	100	100	100	100	100	120	123	x	116	112
KG 710	155	140	121	125	113	120	100	112	111	122	129	128	141	144
KG 711	180	163	159	154	153	153	165	147	150	157	153	172	141	156
KG 712	190	193	194	181	181	189	183	188	185	166	164	143	168	x
KG 713	180	176	168	177	143	184	158	165	154	180	168	207	202	228
KG 714	100	110	100	115	101	120	128	123	100	100	100	100	117	x
KG 715	192	x	x	160	174	176	178	152	162	152	133	x	145	x
KG 716	198	199	x	x	199	170	223	136	130	228	225	x	207	x
KG 717	300	231	250	x	238	217	255	240	x	x	235	x	240	x
KG 718	111	100	100	105	108	100	100	129	121	100	110	x	100	x
KG 719	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	x	100	x

Die Angaben erfolgen in mg/dl

n: nüchtern, pi: post infusionem

*Anhang 6: Blutzuckerwerte der Patienten*

Patient	BZ1n	BZ1pi	BZ2n	BZ2pi	BZ3n	BZ3pi	BZ4n	BZ4pi	BZ5n	BZ5pi	BZ6n	BZ6pi	BZ7n	BZ7pi
KG 700	88	118	71	96	x	86	78	x	81	70	77	120	76	90
KG 701	83	147	96	117	110	163	93	231	93	191	103	127	113	x
KG 702	99	110	133	137	133	126	103	87	104	205	118	131	124	x
KG 703	94	145	98	85	113	162	92	164	78	114	79	177	95	114
KG 704	x	117	87	108	95	103	113	106	97	x	x	x	x	x
KG 705	172	414	109	349	103	369	75	156	85	108	77	131	95	118
KG 706	93	166	110	170	133	170	96	118	100	237	126	120	86	121
KG 707	87	136	103	142	91	110	86	126	96	135	93	129	95	113
KG 708	168	149	122	156	112	153	103	103	118	112	103	158	146	139
KG 709	242	130	111	188	230	125	125	132	165	120	104	135	175	202
KG 710	145	180	134	133	124	193	176	178	135	187	118	138	110	149
KG 711	140	158	142	172	113	173	101	159	103	209	109	107	133	154
KG 712	122	155	113	148	121	114	123	112	127	161	132	183	118	x
KG 713	124	148	148	169	194	293	248	x	272	383	168	123	264	115
KG 714	120	111	80	115	93	156	83	x	90	149	102	60	104	x
KG 715	171	x	x	107	120	118	98	143	114	112	136	x	120	x
KG 716	113	129	100	97	133	123	112	112	107	119	111	x	123	x
KG 717	115	126	114	x	117	x	98	107	x	x	100	x	110	x
KG 718	145	160	123	169	100	102	100	191	122	150	140	x	125	x
KG 719	136	175	71	x	x	121	134	157	x	131	97	x	110	x

Die Angaben erfolgen in mg/dl

n: nüchtern, pi: post infusionem

*Anhang 7: Albumin-, Präalbumin-, Transferrinkonzentrationen des Patientenkollektivs*

Patient	Albu 1	Albu 4	Albu 6	Albu 7	PRAL 1	PRAL 4	PRAL 6	PRAL 7	TRFE 1	TRFE 4	TRFE 6	TRFE 7
KG 700	33	x	29	x	0,16	0,17	0,17	0,17	1,62	1,98	0,97	0,97
KG 701	38	x	39	x	0,11	x	0,17	0,10	2,37	x	1,68	2,20
KG 702	40	x	39	x	0,38	0,37	0,33	0,38	1,53	1,39	1,58	1,75
KG 703	39	x	37	35	0,23	x	0,29	0,29	2,60	x	3,46	2,95
KG 704	26	26	x	29	x	x	0,13	0,14	x	x	1,30	1,43
KG 705	33	x	33	33	0,16	0,21	0,18	0,19	2,12	2,00	1,60	1,93
KG 706	34	33	37	35	0,11	0,18	0,21	0,22	0,98	1,10	1,30	0,94
KG 707	25	33	34	34	0,06	0,09	0,09	0,12	0,99	1,20	1,40	1,30
KG 708	36	33	29	x	0,20	0,17	0,14	0,12	1,43	1,48	1,72	1,92
KG 709	36	x	x	x	0,21	0,17	x	x	1,81	2,00	x	x
KG 710	26	21	23	25	0,04	0,04	0,06	0,06	0,92	0,77	0,88	0,99
KG 711	40	38	33	36	0,17	0,14	0,12	0,13	1,70	1,50	1,30	1,40
KG 712	34	37	37	32	0,11	0,11	0,10	0,14	2,40	2,60	2,70	1,00
KG 713	38	x	39	x	0,18	0,19	0,19	0,23	2,19	2,46	2,82	3,37
KG 714	26	x	x	29	x	0,13	x	0,15	x	0,94	x	1,03
KG 715	39	41	32	34	0,24	0,32	0,13	0,16	2,00	2,30	1,60	1,80
KG 716	40	38	38	41	0,17	0,15	0,21	0,18	2,60	2,70	2,70	2,70
KG 717	44	42	41	40	0,30	0,28	0,28	0,22	2,40	2,20	2,10	1,80
KG 718	45	38	43	41	0,16	0,14	0,18	0,20	2,00	1,60	2,00	2,00
KG 719	31	26	28	25	0,05	0,07	0,07	0,06	1,90	1,40	1,40	1,20

Die Angaben erfolgen in g/l

Anhang 8: Gesamteiweiß-, Cholinesterasekonzentration und Stickstoffbilanzen des Patientenkollektivs

Patient	Geiw 1	Geiw 4	Geiw 6	Geiw 7	Che 1	Che 4	Che 6	Che 7	N-Bil 1	N-Bil 2	N-Bil 3	N-Bil 4	N-Bil 5	N-Bil 6	N-Bil 7
KG 700	83		69		1453	1367	1682	1854		7,91	3,04	-0,71	-1,24		
KG 701	64		66		2900	2259	2417	2549		-8,63	-5,52	-2,94	-9,74		
KG 702				57	4735	4112	4050	3933	4,35	1,45	2,03	0,95	2,98	-1,68	-6,98
KG 703	58	54		63	6767	7415	5875	6086		1,62	10,67	10,95		8,95	
KG 704	41	47	52	55	2664	3132	2956	3420		1,68	3,56	5,24	-1,23	-3,31	-0,02
KG 705	50	54	48		1949	2076	2082	2333	-10,56	-8,36	2,15	-6,36	-12,80	-0,18	2,09
KG 706	61	58	65	61	2608	2864	3558	3435	0,98	0,79	1,99	-4,95	1,93	-3,35	-3,48
KG 707	64	66	69	72	1368	2646	2454	2185	8,49	6,40	4,28	5,02	6,31	5,26	6,23
KG 708	60	57		55	3577	3475	3162	3189	2,96	4,24	-2,97	-1,94	-0,74	-0,31	
KG 709	62				4226	3944	x	x	4,50		3,72	2,13	-5,37	6,28	-3,97
KG 710	63	54	61	64	1431	1235	1347	2353	6,29	8,76		11,09	11,15	9,55	
KG 711	77	71	66	71	4961	3895	3539	3749							
KG 712	61	70	73	67	2485	2878	2760	1453							
KG 713	65				4667	4598	4379	5005	-0,35	2,07	3,99	4,20	14,39	-3,45	
KG 714					1248	949	866	1023							
KG 715	62	65	52	60	3861	3935	2666	2805	2,75	5,19	3,97	6,51	3,02	-1,20	
KG 716	64	68	67	69	3079	3298	3330	3325							
KG 717	65	62	61	58	4485	4051	3774	3455							
KG 718	77	63	77	65	4593	3587	3993	4151							
KG 719	75	68	71	64	1129	927	911	779	-1,94	3,04	2,29	0,78	-1,70		

Gesamteiweiß: g/l, Cholinesterase: U/l, Stickstoffbilanz: g

*Anhang 9: Konzentration des freien und veresterten Cholesterins*

Patient	FC1	FC4	FC5 <sub>p</sub>	FC6	FC7	VC1	VC4	VC5 <sub>p</sub>	VC6	VC7
KG 700	29,462	38,2	43,613	43,381	36,074	47,325	58,885	67,005	59,349	52,08
KG 701	37,968	53,047	44,386	50,534	43,226	57,919	67,778	73,384	87,187	70,484
KG 702	44,889	54,594	73,578	56,681	66,386	97,781	105,359	110,734	121,946	136,329
KG 703	65,535	105,939	133,429	89,314	67,391	131,148	119,981	99,134	98,671	114,909
KG 704	58,073	37,697	50,186	49,065	50,263	69,131	98,864	115,219	111,12	131,264
KG 705	25,712	12,488	x	17,669	16,046	38,625	45,314	x	58,151	41,332
KG 706	x	x	x	x	x		x	x	x	x
KG 707	x	x	x	x	x		x	x	x	x
KG 708	95,771	103,89	x	101,57	100,41	191,735	194,171	x	185,935	206,118
KG 709	26,639	32,284	127,438	36,074	34,643	79,493	67,469	17,515	68,861	82,238
KG 710	59,223	34,024	34,488	44,657	54,594	89,623	63,448	79,957	75,859	81,349
KG 711	55,752	48,794	45,546	48,562	49,49	133,7	101,338	93,412	94,765	96,853
KG 712	55,56	54,4	45,546	56,72	56,72	129,718	120,477	114,561	118,041	104,702
KG 713	49,993	47,634	49,993	51,152	50,689	114,639	104,586	125,89	113,749	114,909
KG 714	37,427	40,675	43,458	43,458	51,616	38,227	50,611	50,379	58,358	71,103
KG 715	54,207	64,956	43,922	44,58	59,697	131,999	111,816	93,683	77,367	83,708
KG 716	67,933	75,472	80,962	84,172	70,678	136,987	136,445	122,41	131,992	139,19
KG 717	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
KG 718	39,785	38,857	97,859	51,114	51,578	78,063	72,92	32,787	93,335	107,447
KG 719	38,896	36,151	32,014	30,893	32,014	54,787	44,773	48,369	40,636	40,056

Die Angaben erfolgen in mg/dl

FC:freies Cholesterin, VC: verestertes Cholesterin

p: post infusionem

*Anhang 10: Konzentration der freien Fettsäuren und der Phospholipide*

Patient	FFA1	FFA4	FFA5b	FFA6	FFA7	PL1	PL4	PL5b	PL6	PL7
KG 700	0,5	0,6	0,67	0,49	0,79	121,905	148,918	188,546	144,506	126,549
KG 701	0,71	0,73	0,39	0,41	0,63	146,363	150,388	124,769	135,063	3,793
KG 702	0,85	0,95	2,99	2,27	1,55	198,454	229,414	275,002	232,587	257,655
KG 703	4,45	0,25	1,17	0,25	0,77	208,438	13,081	335,374	234,522	244,894
KG 704	0,11	0,33	0,33	0,41	0,31	173,221	176,627	222,525	213,237	194,816
KG 705	0,46	0,56	0,44	0,76	0,57	106,115	100,001	x	112,772	110,063
KG 706	0,23	0,16	x	0,58	0,12	x	x	x	x	x
KG 707	0,55	0,65	x	0,62	0,22	x	x	x	x	x
KG 708	0,69	0,76	x	1,15	2,49	x	x	x	x	x
KG 709	0,03	0,07	4,93	0,19	0,08	316,721	329,414	x	328,176	336,071
KG 710	0,42	0,07	0,65	0,07	0,1	122,989	166,1	280,652	168,732	148,918
KG 711	0,47	0,23	4,06	0,11	0,25	165,559	117,106	142,493	146,905	161,689
KG 712	0,67	1,83	1,28	0,73	1,3	198,067	168,268	186,921	172,292	174,614
KG 713	0,27	0,08	0,49	0,07	0,05	185,141	195,59	202,633	189,166	168,5
KG 714	0,44	0,5	0,76	0,52	0,93	148,298	157,122	3,947	165,404	147,292
KG 715	0,28	0,15	1,44	0,11	0,31	118,267	140,713	151,741	139,552	167,029
KG 716	0,36	0,37	1,68	0,91	0,21	124,072	234,367	5,96	158,98	209,909
KG 717	1,08	0,76	x	0,17	0,16	223,067	6,269	252,943	76,703	209,909
KG 718	0,74	0,23	3,74	0,63	0,61	148,453	153,252	234,832	194,429	203,872
KG 719	0,49	1,23	0,28	0,33	0,55	141,332	127,4	133,128	108,36	118,654

FFA: mmol/l, Phospholipide:mg/dl  
p: post infusionem

*Anhang 11: Konzentrationsänderung der Leberenzyme*

Patient	GOT 1	GOT 4	GOT 6	GOT 7	GPT 1	GPT 4	GPT 6	GPT 7	AP 1	AP 4	AP 6	AP 7	GGT 1	GGT 4	GGT 6	GGT 7
KG 700	14	39	26	26	20	36	45	44	870	x	1185	1142	449	x	654	703
KG 701	7	9	10	10	5	15	20	17	118	x	189	x	8	x	101	x
KG 702	9	4	6	6	12	8	7	7	x	x	x	67	x	x	x	7
KG 703	24	16	11	25	18	12	10	20	2850	2920	3600	x	7	5	x	x
KG 704	9	5	5	7	10	5	4	6	x	251	217	x	x	31	x	25
KG 705	6	7	8	6	13	13	15	12	102	129	x	111	18	16	x	x
KG 706	17	21	22	13	10	14	9	10	165	173	172	183	120	142	193	165
KG 707	15	6	10	11	12	0	4	5	224	186	238	x	40	44	53	49
KG 708	42	43	62	64	50	57	55	61	x	889	x	x	x	866	x	x
KG 709	7	7	x	x	8	7	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
KG 710	6	13	6	15	4	5	3	12	118	159	206	224	11	23	47	40
KG 711	8	9	9	11	3	3	3	4	121	104	100	110	8	8	10	13
KG 712	8	10	8	29	4	5	6	23	95	113	124	446	11	13	13	147
KG 713	4	14	5	7	5	34	17	18	134	x	x	x	16	x	x	x
KG 714	18	37	26	28	22	38	35	39	456	x	x	x	127	x	x	x
KG 715	5	5	17	48	4	4	14	33	48	52	50	121	4	4	12	46
KG 716	19	22	16	22	8	14	11	8	177	197	196	211	97	112	103	99
KG 717	8	10	9	10	6	7	8	8	167	150	165	155	14	13	17	19
KG 718	11	9	10	10	9	6	7	7	95	95	112	119	25	21	25	14
KG 719	14	16	16	14	7	6	8	7	179	194	217	191	33	47	56	47

Die Angaben erfolgen in U/l

Anhang 12: Konzentrationsänderung der Pankreasenzyme und des Gesamtbilirubins

Patient	Amv 1	Amv 4	Amv 6	Amv 7	Lipa 1	Lipa 4	Lipa 6	Lipa 7	GBil 1	GBil 4	GBil 6	GBil 7
KG 700	38	x	19	27	125	x	32	57	4,0	x	4,0	5,0
KG 701	18	x	7	x	10	x	135	x	0,3	x	0,8	x
KG 702	x	x	x	21	x	x	x	38	x	x	x	x
KG 703	x	26	x	x	x	42	x	x	x	0,8	x	x
KG 704	x	x	x	26	x	x	x	50	0,3	x	x	0,4
KG 705	34	x	x	x	17	x	x	x	0,7	x	x	x
KG 706	43	41	29	41	170	123	45	77	0,2	0,1	0,1	0,2
KG 707	10	19	20	17	56	Neg	5	Neg	0,2	0,2	0,5	0,5
KG 708	26	22	x	x	58	58	x	41	x	1,0	x	x
KG 709	13	14	x	x	13	20	x	x	0,3	x	x	x
KG 710	22	30	30	10	133	114	98	165	0,6	0,6	0,7	0,2
KG 711	29	30	28	31	129	130	123	147	0,6	0,4	0,3	0,3
KG 712	22	17	13	220	91	83	44	85	0,5	0,6	1,2	0,9
KG 713	71	70	x	x	349	206	172	x	0,7	x	x	x
KG 714	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0,6	x
KG 715	29	33	19	24	106	108	74	149	0,3	0,3	0,2	0,3
KG 716	31	27	28	31	47	51	52	60	0,6	0,5	0,4	0,4
KG 717	33	63	47	46	95	180	162	120	0,9	0,3	0,3	0,3
KG 718	27	21	30	30	52	43	47	47	0,5	0,4	0,3	0,4
KG 719	63	75	65	69	362	379	255	325	0,9	0,8	0,8	0,7

Amylase, Lipase: U/l

Gesamtbilirubin: mg/dl

Anhang 13: Konzentrationsänderung des Natriums, Kaliums, Calciums und Phosphats

Patient	Na <sup>+</sup> 1	Na <sup>+</sup> 4	Na <sup>+</sup> 6	Na <sup>+</sup> 7	K <sup>+</sup> 1	K <sup>+</sup> 4	K <sup>+</sup> 6	K <sup>+</sup> 7	Ca <sup>2+</sup> 1	Ca <sup>2+</sup> 4	Ca <sup>2+</sup> 6	Ca <sup>2+</sup> 7	P 1	P 4	P 6	P 7
KG 700	129	137	131	133	5,2		4,4	4,2	2,2		2,3	2,0	1,2	1,3	1,4	
KG 701	141	128	140	134	3,9	4,2	5,1	4,5	2,2	2,1	2,4	2,3	0,5	1,1	1,6	
KG 702	141	147	144	142	3,2	3,8	3,7	3,5	2,3	2,3	2,3	2,2	1,3	1,3	1,6	1,6
KG 703	140	136	142	135	3,9	5,2	4,2	3,7	2,0	2,2	2,0	2,1	1,6	1,2	1,5	1,2
KG 704	133	133	133	132	3,6	4,7	4,3	4,6	2,0	2,0	2,1	2,2	0,8	1,3	1,5	
KG 705	141	145	131	131	4,7	3,5	4,1	4,0	2,4	2,1	2,0	2,2	1,3	1,2	1,8	
KG 706	145	143	141	146	5,4	5,6	6,7	5,3	2,1	2,2	2,3	2,2	1,2	1,2	1,8	1,1
KG 707	139	135	140	135	3,8	5,0	4,5		0,0	2,3	2,5	0,0	1,2	1,5	1,2	1,1
KG 708	137	137	137	135	4,4	4,0	4,5	3,6	2,5	2,4	2,5	2,5	1,2		1,6	
KG 709	139	144			4,2	4,6			2,2	2,2			1,5	1,7		
KG 710	134	138	139	139	3,2	3,7	4,8	3,8	2,1	1,9	2,1	2,0	0,8	0,3	0,4	1,2
KG 711	140	140	138	139	3,5	6,1	4,9	4,9	2,3	2,2	2,1	2,1	1,3	1,0	1,4	1,2
KG 712	144	138	137	142	3,8	4,4	3,8	3,6	2,5	2,6	2,5	2,3	1,2	1,6	1,3	1,4
KG 713	137		131	139	4,4		5,9	4,5	2,3		2,5	2,5	1,6		2,0	
KG 714	130		136	140	3,4		3,5	3,3	2,2		2,1	2,2		1,4		1,7
KG 715	143	147	141	144	3,6	4,3	3,7	4,0	2,2	2,3	2,0	2,1	2,3	1,2	0,7	1,1
KG 716	145	143	139	144	4,9	6,1	5,6	7,7	2,4	2,5	2,5	2,5	1,3	1,3	1,9	2,3
KG 717	139	138	136	134	3,1	3,2	5,0	5,5	3,2	3,0	2,9	2,9	1,0	0,4	0,3	0,8
KG 718	143	137	140	139	5,0	4,8	5,6	5,3	2,4	2,1	2,4	2,4	1,6	1,3	1,9	2,1
KG 719	134	131	137	135	5,1	5,3	4,9	4,8	2,1	2,0	2,1	2,1	2,0	1,7	1,6	1,7

Die Angaben erfolgen in mmol/l

Anhang 14: Konzentrationsänderung des Magnesiums, Eisens, Kupfers und Zinks

Patient	Mg <sup>2+</sup> 1	Mg <sup>2+</sup> 4	Mg <sup>2+</sup> 6	Mg <sup>2+</sup> 7	Fe 1	Fe 6	Cu 1	Cu 6	Zn 1	Zn 6
KG 700	0,79		0,66	0,73	53	100	146	95	88	74
KG 701	0,70		0,77	0,76	26	32	117	165	69	97
KG 702	0,69	0,70	0,77	0,71	114	78	92	82	95	70
KG 703	0,86		0,90	0,78	95	77	148	108	53	61
KG 704	0,69		0,77	0,86		42		116		76
KG 705	0,72	0,73	0,70	0,75	93	138	138	123	58	80
KG 706	0,92		0,93		85	161	187	161	56	66
KG 707	0,77		0,79		28	31	180	197	51	56
KG 708		0,76	0,73	0,88		32		197		55
KG 709	0,74	0,78			41		85		84	
KG 710	0,74	0,67	0,95	0,82	22	307	171	152	56	66
KG 711		0,89	0,91	0,82	32	34	169	135	72	52
KG 712	0,66	0,72	0,67	0,73	40	58	163	187	60	66
KG 713	0,85		0,78	0,65	48		158		74	
KG 714		0,75		0,68		56		97		69
KG 715		0,91	0,75	0,93	57	36	144	143	60	56
KG 716	0,87	0,97	1,00		76	54	158	169	56	60
KG 717	0,74	0,75	0,73		59	31	179	162	70	52
KG 718		0,96	1,10	1,10	32	43	145	130	70	72
KG 719	1,00	1,00	0,95	0,91	51	22	137	128	65	72

Die Angaben erfolgen in µg/dl

*Anhang 15: Konzentrationsänderung des Harnstoffs, Kreatinins und der Immunglobuline*

Patient	Hst 1	Hst 4	Hst 6	Hst 7	Krea 1	Krea 4	Krea 6	Krea 7	IgA 1	IgA 6	IgG 1	IgG 6	IgM 1	IgM 6
KG 700	21	26	52	40	0,8	0,7	0,6	0,4	2,8		38,9		2,3	
KG 701	24	21	25	31	1,0	0,7	0,9	0,7	2,8		15,7		1,9	
KG 702	14	16	21	20	0,6		0,6	0,7	177	178	931	925	187,0	188,0
KG 703	54	45	57	58	0,8	0,8	0,7							
KG 704	43	28	26	26	0,6	0,6	0,6	0,7						
KG 705	70	59	46	39	0,9	0,8	2,8	0,8		40,1		469		20,0
KG 706	43	44	53	59	0,9	0,9	0,8	1,0	237	273	636	746	31,0	35,0
KG 707	24	39	28	31	0,7	0,5	0,6	0,6	322	379	1130	1280	127,0	158,0
KG 708	32	35		60	0,6	0,7		0,9	138	144	603	583	93,0	75,0
KG 709	31	43			1,0	0,9			139	152	733	784	118,0	143,0
KG 710	22	23	20	20	0,6	0,8	0,7	0,7	435	388	1340	1195	115,0	121,0
KG 711	64	52	45	69	0,9	0,8	0,9	0,9	337	279	1840	1560	64,7	52,8
KG 712	38	59	55	14	0,7	0,8	0,8	0,8	500		1200	1230	114,0	136,0
KG 713	34		33	31	0,6		0,7	0,6	339	381	826	823	>400	46,2
KG 714	34		23	22	0,7		0,5	0,6	375	342	1290	1110	>400	335,0
KG 715	21	147	24	22	0,9	1,1	0,9	0,8	142	116	1000	810	50,3	44,0
KG 716	28	36	50	70	1,0	1,1	1,4	1,7	97	104	1160	1260	54,8	63,9
KG 717	26	26	35	35	1,0	0,9	1,2	1,2						
KG 718	48	49	66	76	1,1	1,1	1,3	1,5						
KG 719	74	82	73	80	1,3	1,2	1,1	1,0						

*Die Angaben erfolgen in mg/dl*

Anhang 16: Konzentrationsänderung des Gesamteiweißes, der Cholinesterase und der Stickstoffbilanzen

Patient	Eiweiß 1	Eiweiß 4	Eiweiß 6	Eiweiß 7	Che 1	Che 4	Che 6	Che 7	N 1 Bilanz	N 2 Bilanz	N 3 Bilanz	N 4 Bilanz	N 5 Bilanz
KG 700	83		69		1453	1367	1682	1854		7,91	3,04	-0,71	-1,24
KG 701	64		66		2900	2259	2417	2549		-8,63	-5,52	-2,94	-9,74
KG 702				57	4735	4112	4050	3933	4,35	1,45	2,03	0,95	2,98
KG 703	58	54		63	6767	7415	5875	6086		1,62	10,67	10,95	
KG 704	41	47	52	55	2664	3132	2956	3420		1,68	3,56	5,24	-1,23
KG 705	50	54	48		1949	2076	2082	2333	-10,56	-8,36	2,15	-6,36	-12,80
KG 706	61	58	65	61	2608	2864	3558	3435	0,98	0,79	1,99	-4,95	1,93
KG 707	64	66	69	72	1368	2646	2454	2185	8,49	6,40	4,28	5,02	6,31
KG 708	60	57		55	3577	3475	3162	3189	2,96	4,24	-2,97	-1,94	-0,74
KG 709	62				4226	3944	x	x	4,50		3,72	2,13	-5,37
KG 710	63	54	61	64	1431	1235	1347	2353	6,29	8,76		11,09	11,15
KG 711	77	71	66	71	4961	3895	3539	3749					
KG 712	61	70	73	67	2485	2878	2760	1453					
KG 713	65				4667	4598	4379	5005	-0,35	2,07	3,99	4,20	14,39
KG 714					1248	949	866	1023					
KG 715	62	65	52	60	3861	3935	2666	2805	2,75	5,19	3,97	6,51	3,02
KG 716	64	68	67	69	3079	3298	3330	3325					
KG 717	65	62	61	58	4485	4051	3774	3455					
KG 718	77	63	77	65	4593	3587	3993	4151					
KG 719	75	68	71	64	1129	927	911	779	-1,94	3,04	2,29	0,78	-1,70

*Anhang 17: Blutdruck und Körpertemperatur der Patienten*

Patient	RR 1	RR 2	RR 3	RR 4	RR 5	RR 6	RR 7	Temp 1	Temp 2	Temp 3	Temp 4	Temp 5	Temp 6	Temp 7
KG 700	110/70	110/70	120/80	115/70	100/70	120/70	110/90	36,5	36,4	36,1	36,2	36,7	36,2	36,5
KG 701	130/90	130/70	155/80	120/70				37,1	37,1	38,0	37,2			
KG 702	120/80	120/80	115/70	120/80	120/80	130/80		36,0	36,4	36,5	36,5	36,4	36,4	
KG 703	100/55	125/65	125/70	130/70	120/70	135/70	110/60	36,4	37,2	36,6	36,6	37,2	36,8	37,2
KG 704														
KG 705														
KG 706	120/70		120/80	130/70	120/70	160/90	110/70	36,2	36,2	36,6	37,0	36,8	36,6	36,8
KG 707	110/70	140/70	110/80	115/70	100/80	100/70	100/60	36,4	36,8	36,4	36,6	36,0	36,8	36,8
KG 708	180/85	160/70	165/80	180/90	170/100	170/80	150/70	36,4	37,0	36,7	37,0	37,0	36,7	38,2
KG 709	105/55	120/80	120/80		110/70	130/80		36,8	37,2	37,1	38,3	36,8	37,8	
KG 710	120/60	100/60	120/80	130/80	140/70	110/60	110/70	36,2	36,8	37,4	37,7	37,4	36,4	36,8
KG 711	140/60	120/60	100/50	160/100	160/90	150/80	120/60	36,6	36,0		37,0	37,4	38,8	37,2
KG 712	110/60	130/80	110/60	130/80	100/60	120/60	120/50	36,4		37,0	37,6	37,6	37,0	37,4
KG 713		140/90	140/95		140/80	140/70		37,0	36,2	36,6	36,6	36,8	36,4	36,6
KG 714	110/80	120/80	110/60	120/80	120/80	130/80		37,6	37,0	37,4		37,2	37,1	
KG 715	120/80	110/60	120/60	110/60	120/70	115/70	100/70	36,8	36,6	36,8	36,6		37,2	36,4
KG 716	110/60	120/70	110/80	110/60	120/75	90/55	100/60	36,6	36,6	36,5	36,0	36,0	36,8	
KG 717	130/80	130/70	130/80	140/80	120/80	120/80	160/80	36,6	36,0	36,6	36,6	36,4	36,0	
KG 718	130/80	140/90	130/80	110/80	100/70	120/70	120/80	36,4	36,4	36,4	36,6	36,6	36,0	37,4
KG 719	120/70	110/60	100/70	90/50	110/80	100/60	100/60	36,4	36,6	37,8	36,4	36,4	37,0	36,4

## Lebenslauf

Name	Anja Ruth Horn geb. Heinrich
Geburtsdatum	11.04.1970
Geburtsort	Bad Gandersheim
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder
Wohnort	Limkerecke 16, 37603 Holzminden

### Schulischer Werdegang:

1976-1980	Grundschule Kreiensen
1980-1982	Orientierungsstufe Leinetal
1982-1989	Roswithagymnasium Bad Gandersheim
12.05.1989	Allgemeine Hochschulreife

### Beruflicher Werdegang:

1989-1996	Studium der Humanmedizin Justus-Liebig-Universität Giessen
3/97-3/98	Ärztin im Praktikum in der Chirurgischen Belegabteilung des KAV Ehringshausen, Dres. med. Hummadi/Förster
4/98-7/98	ÄiP in der Anaesthesiologischen Belegabteilung des KAV Ehringshausen, Dr. med. L. Förster
8/98-7/99	ÄiP und Assistenzärztin in der Inneren Belegabteilung des KAV Ehringshausen, Dres med. Hardt/Göbel
01.11.98	Approbation als Ärztin
8/99-12/00	Erziehungsurlaub
seit 01/01	Weiterbildungsassistentin in der Allgemeinmedizinischen Praxis Dr. med. Balsler, Giessen



## Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken:

- Herrn Prof. Dr. H. U. Klör für die freundliche Überlassung des Themas
- Herrn Dr. H. Schnell-Kretschmer für die kollegiale und freundschaftliche Betreuung während der Durchführung der Arbeit und die Beratung und Unterstützung im Rahmen der Auswertung
- Den Leitern der folgenden internistischen Stationen und Kliniken für die Zusammenarbeit bei der Patientenbetreuung:  
Herrn Prof. Dr. R. G. Bretzel, Medizinische Poliklinik, Gießen  
Dres. med. Pfaff, Weppner, Büdinger und Noeske, Balserische Stiftung, Giessen
- Den kooperativen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern auf den oben genannten Stationen
- Ganz besonders herzlich den Patienten
- Den Mitarbeiterinnen des Gastroenterologischen Labors, besonders Frau Rosenbaum und Frau Schultheiß
- Herrn Prof. Dr. N. N. Katz und Herrn Dr. H. Temme, Abteilung für Klinische Chemie und Pathobiochemie der JLU Giessen für die erfolgte Bestimmung der Labordaten
- Herrn Dr. Bödecker und Herrn Pabst für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung.