

Ernährungsstrategien bei kritisch kranken Patienten

Nutritional support strategies for the critically ill

Th. W. Felbinger und U. Suchner

Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter)

Zusammenfassung: Die Nährstoffzufuhr des kritisch kranken Patienten ist ein adjuvanter, aber unverzichtbarer Bestandteil des Gesamtherapiekonzeptes. Die Verwertung zugeführter Substrate wird dabei wesentlich durch die jeweils vorliegende Stoffwechselsituation beeinflusst. Dabei kann die klinische Situation durch die metabolischen Veränderungen des Hunger- oder Streßstoffwechsels kompliziert werden. Wenngleich der Verlust fettfreier Körpermasse während Hungerstoffwechsel durch eine adäquate Substratzufuhr vollständig aufgehoben werden kann, können die Auswirkungen der Katabolie während Streßstoffwechsel durch eine Ernährungstherapie meist erst nach Beseitigung deren Ursache behoben werden. In dieser Phase muß eine Nährstoffzufuhr individuell angepaßt werden, um Nebenwirkungen wie Organdysfunktionen durch Substratüberlastungen zu vermeiden. Immunmodulierende Substrate sollten für den kritisch kranken Patienten individuell erwogen werden.

des Organismus ermöglichte. Schwerste und lang anhaltende Krankheitsphasen waren phylogenetisch jedoch nicht vorgesehen. Trotz der Möglichkeit einer adäquaten Ernährungstherapie reagiert der kritisch kranke Patient weiterhin mit hormonellen und metabolischen Adaptationen der Katabolie, obwohl sich daraus langfristig vital bedrohliche Konsequenzen entwickeln können.

Wenn die Substratzufuhr im Rahmen des Gesamtherapiekonzeptes bei kritisch kranken Patienten auch nur eine adjuvante Rolle einnimmt, so können fehlerhafte Therapieentscheidungen zu metabolischen Imbalancen und konsekutiv zu Organinsuffizienzen führen. Um einen Patienten mit instabilen Stoffwechselsverhältnissen durch die unkritische Anwendung standardisierter Ernährungsschemata metabolisch nicht zusätzlich zu belasten, muß die Zufuhr der einzelnen Substrate an die individuelle Kapazität der oxidativen Verwertung ständig neu adaptiert werden.

Einleitung

Für die Erhaltung physiologischer Zellfunktionen ist die adäquate Verfügbarkeit von Nährstoffen eine unabdingbare Voraussetzung. Neben einer Bereitstellung von energetischen Äquivalenten sind sie Cofaktoren vieler metabolischer Reaktionen. Sie sind notwendig für die Synthese von Enzymen, Strukturproteinen, Hormonen, Zytokinen und Nukleinsäuren. Zudem wurden in den letzten Jahren für einzelne Substrate nichtenergetische, immunmodulierende Wirkungen erkannt. Da die Verwertung vorhandener Substrate maßgeblich durch die jeweils vorliegende Stoffwechselsituation beeinflusst wird, ist es von entscheidender Bedeutung, den individuell vorherrschenden metabolischen Zustand zu kennen. Dabei können entweder physiologische Stoffwechselsverhältnisse vorherrschen oder die klinische Situation durch die metabolischen Veränderungen während Hunger- oder Streßstoffwechsel bestimmt werden.

Im Hungerstoffwechsel ohne exogene Nährstoffzufuhr vermag der Organismus, endogene Substrate zu mobilisieren. Unter Streßstoffwechselbedingungen wird die Katabolie dagegen "neuro-humoral" fixiert und läßt sich durch ein exogenes Angebot nicht vollständig aufheben. Die Fähigkeit zur Katabolie entsprach in der Evolution einem Selektionsvorteil, der ein Überleben

Hungerstoffwechsel

Die theoretischen Energiereserven können für einen 70 kg schweren Patienten auf ca. 175.000 kcal geschätzt werden (16 kg Fett: ca. 149.000 kcal; 6 kg Protein: ca. 24.000 kcal; 250 g Kohlenhydrate: ca. 1000 kcal) (17). Bei einem angenommenen Verbrauch von 2500 kcal/Tag wäre bei vollständiger Oxidation aller Substrate theoretisch ein Überleben von über zwei Monaten möglich.

Ohne exogene Nahrungszufuhr treten innerhalb weniger Tage metabolische Veränderungen auf, die darauf abzielen, Energie einzusparen und den Abbau von Proteinen so gering wie möglich zu halten. Eine Hauptaufgabe des Organismus besteht in der Aufrechterhaltung einer adäquaten Plasmaglukosekonzentration, da wichtige Organsysteme wie ZNS und Erythrozyten obligat auf die Verwertung von Kohlenhydraten angewiesen sind. Ein abfallender Glukose- und konsekutiv auch Insulinspiegel führt neben der Freisetzung von freien Fettsäuren über die Stimulation von Glukagon zu einer gesteigerten Glykogenolyse. Da die Glykogenspeicher in Leber und Muskulatur nach maximal 24 Stunden entleert sind und eine Synthese von Glukose aus Fett für den menschlichen Organismus unmöglich ist, müssen neben vermehrt anfallendem Laktat auch Proteine

zur Energiegewinnung herangezogen werden (18). Ort der Glukoseneubildung ist in erster Linie die hepatische Glukoneogenese. Der durch die Lipolyse bedingte massive Anfall freier Fettsäuren stimuliert, besonders bei längerer Nahrungskarenz, die hepatische Ketonkörperproduktion. Bei ausgedehntem Fasten überwiegen die Plasmakonzentrationen der Ketonkörper die der Glukose und können mit mehr als 50% zum zerebralen Energiebedarf beitragen, was klinisch oft mit einer metabolischen Azidose assoziiert ist. Die Abnahme von Insulin, Adrenalin, T3 und Testosteron führt in dieser späten Phase des Hungerstoffwechsels zu der Abnahme des Ruheenergieumsatzes (REE). Durch ein Absinken der Körpertemperatur, durch Hypotonie und eine Abnahme des Muskeltonus kann der REE unter den errechneten Grundumsatz nach Formeln wie der von *Harris* und *Benedict* abfallen. Während bei Nahrungskarenz in den ersten Tagen durch ein stärkeres Überwiegen kataboler Faktoren (Abb. 1) noch Gewichtsverluste von 1-1,5 kg auftreten können, verringert sich dieser Betrag bei einer längeren Fastenperiode auf ca. 300 g pro Tag, mitunter verursacht durch eine niedrigere Kortisolfreisetzung. Laborchemisch wird dies an einer Abnahme der Harnstoff-Stickstoffausscheidung im Urin deutlich.

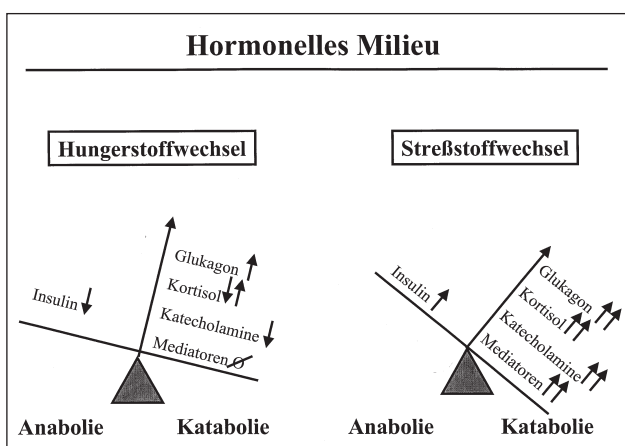


Abbildung 1: Darstellung des unterschiedlichen hormonellen Milieus während Hunger- und Streßstoffwechsel (mod. nach 63).

Das ernährungstherapeutische Ziel im Hungerstoffwechsel besteht in einem Wiederaufbau von Körperzellmasse. Dies ist möglich, da die Verwertung der angebotenen Substrate ungestört bleibt. Sie paßt sich der Verfügbarkeit der Substrate an und normalisiert sich bei Steigerung der Nährstoffzufuhr. Dies wird erreicht, da die Katabolie des Hungerstoffwechsels hormonell nicht fixiert ist und durch eine adäquate Substratzufuhr aufgehoben werden kann.

Streßstoffwechsel

Faktoren wie ein schweres Trauma, Verbrennung, Schock, Infektionen, Herzinfarkt sowie schwere Intoxikationen führen zu metabolischen, hormonellen und

hämodynamischen Veränderungen: Diese sind durch Hypermetabolismus, Katabolie, eine eingeschränkte Kohlenhydratverwertung bei gesteigerter endogener Synthese, eine verstärkte Freisetzung und Verwertung von Lipiden sowie durch eine erhöhte Natrium- und Wasser-Rückresorption charakterisiert.

Schmerzen führen über nozizeptive Afferenzen zur Stimulation von zentralen Sympathikus-Arealen und der Freisetzung von Releasing-Hormonen aus dem Hypothalamus. Über aktivierte Makrophagen werden lokal und systemisch vermehrt Zytokine, wie z.B. TNF, IL-1 und IL-2 freigesetzt. "Streßhormone" wie Katecholamine, Kortisol und Glukagon wirken als antiinsulinäre Faktoren in ihrer Gesamtheit katabol und übertreffen die Wirkungen des anabolen Hormons Insulins bei weitem (Abb. 1).

Dieses Phänomen wird durch den Begriff der Insulinresistenz zusammengefaßt und bezeichnet ein refraktäres Stoffwechselverhalten auf exogenes oder endogenes Insulin. Charakteristisch ist das gemeinsame Auftreten von Hyperinsulinämie und Hyperglykämie. Als pathogenetischer Mechanismus der peripheren Insulinresistenz werden eine Abnahme der Insulinrezeptoren (14) sowie ein Post-Rezeptor-Defekt im Sinne einer metabolischen Störung diskutiert (57), wobei hier vor allem eine erhöhte Verfügbarkeit an aktivierten freien Fettsäuren und Kortisol als ursächlich angesehen werden. Dies führt zu einer Reduktion der peripheren Glukoseoxidation. Der zentralen Insulinresistenz liegt dagegen eine Zunahme der hepatischen Glukoneogenese zugrunde. Im Gegensatz zum Hungerstoffwechsel sind die genannten metabolischen Besonderheiten "streßhormonfixiert" und durch eine exogene Zufuhr von Glukose nicht vollständig aufzuheben (5, 50).

Einhergehend mit der Verwertungsstörung von Kohlenhydraten wird der Streßstoffwechsel in weiten Bereichen durch eine bevorzugte Verwertung von freien Fettsäuren gekennzeichnet (55). Die streßhormonvermittelte Lipolyse im Fettgewebe, führt dabei zur verstärkten Abgabe freier Fettsäuren. Diese können einerseits direkt von peripheren Geweben zur Kaloriendeckung verwertet werden, andererseits dienen sie der Leber zur Synthese von Ketonkörpern, deren Utilisation ebenfalls gesteigert wird (Abb. 2). Mit der neuroendokrinen Umstellung von Glukose auf Fettverwertung ist auch die Utilisation exogen zugeführter Fettemulsionen während Streßstoffwechsel gesteigert (6, 55).

Am Skelettmuskel überwiegt die Proteolyse gegenüber der Proteinneusynthese (24). Intrazelluläre Transaminierungsvorgänge führen besonders zur muskulären Abgabe der glukoplastischen Aminosäuren, die der Leber zur Glukoneogenese zur Verfügung gestellt werden (Abb. 3 (30)). Bei der Verwertung von Glutamin, Glutamat und Aspartat kommt darüber hinaus dem Darm eine wichtige Bedeutung zu. Proteolytisch freigesetzte Aminosäuren, insbesondere Glutamin, können dort zu Alanin umgewandelt und über das portale System der Leber zur Glukoneogenese zur Verfügung gestellt werden (31, 32). Die zur Bereitstellung der Amino-

Intensivmedizin

säuren notwendige Proteolyse ist jedoch nicht nur auf Skelettmuskelprotein beschränkt, sondern betrifft auch die viszeral gebildeten Funktionsproteine. Gerade die Funktionsproteine spielen aber für die Infektabwehr und Wundheilung nach Traumen eine entscheidende Rolle.

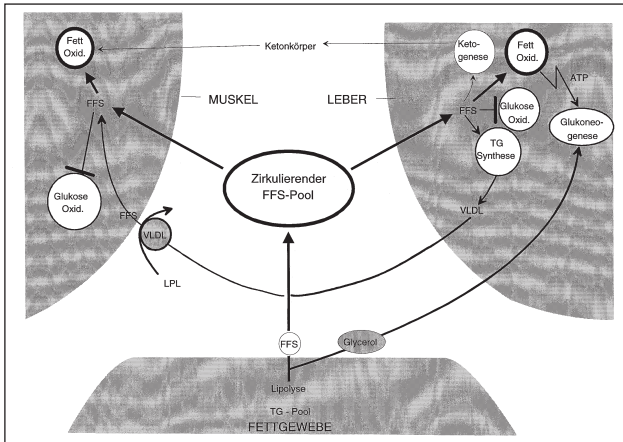


Abbildung 2: Darstellung der Fettverwertung während Streßstoffwechsels (TG = Triglyzeride; FFS = Freie Fettsäuren; VLDL = very low density lipoprotein; LPL = Lipoproteinlipase; Oxid. = Oxidation; ATP = Adenosintriphosphat) (mod. nach 63)).

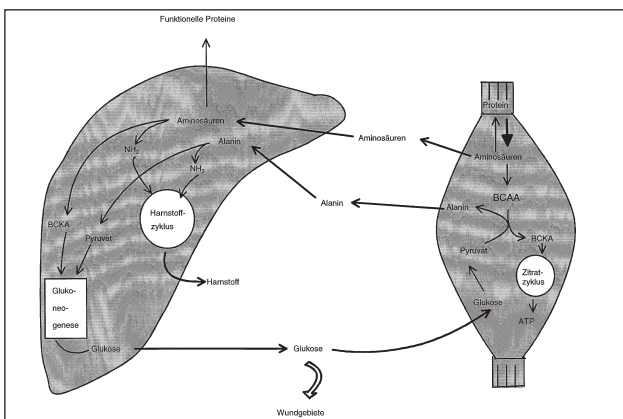


Abbildung 3: Darstellung des Aminosäurenflusses zwischen Leber und Muskulatur während Streßstoffwechsel (BCAA = branched chain amino acids = verzweigtkettige Aminosäuren; BCKA = branched chain keto acids = verzweigtkettige Ketosäuren; NH₃ = Ammoniak) (mod. nach 63)).

Da die Glykogenvorräte des Körpers gering sind und zahlreiche Gewebe wie etwa ZNS, Niere, Wundgebiete, Fibroblasten und Blutzellen auf eine obligate Glukoseversorgung angewiesen sind, kommt der Glukosehomöostase im Streßstoffwechsel eine besondere Bedeutung zu. Die Maßnahmen des Organismus zur ausreichenden Bereitstellung von Glukose bestehen einerseits in einer Umstellung zahlreicher Gewebe auf Fett- und Ketonkörperutilisation, wodurch ein metabolischer "Spareffekt" erzielt wird. Andererseits wird durch die hepatische Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren die endogene Produktion von Glukose maßgeblich gesteigert, wobei die körpereigenen Eiweißreserven zum Substratreservoir werden.

Die dargestellten Adaptationsmöglichkeiten des Organismus während des Streßstoffwechsels erlaubten entwicklungsgeschichtlich das Überleben nach schweren Verletzungen. Sie sorgen kurzfristig für eine ausreichende, sogar überschießende Bereitstellung von Substraten zu Zeitpunkten, an denen die Nahrungsaufnahme aus eigener Kraft durch äußere Einflüsse unmöglich gemacht wird. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint der streßhormoninduzierte Katabolismus sinnvoll (37).

Um Nebenwirkungen durch Substratüberlastungen zu vermeiden, hat sich die künstliche Ernährung den Besonderheiten des Streßstoffwechsels anzupassen (34). Die Dosierung der Substrate muß entsprechend den individuellen Eliminations- und Utilisationskapazitäten oft deutlich reduziert werden. Das ernährungstherapeutische Ziel während des Streßstoffwechsels liegt nicht in einem Erhalt der Körperzellmasse, sondern in dem Erhalt von Organ- und Systemfunktionen.

Energiebedarf

In dem Maße, in dem während der letzten 20 Jahre zunehmend mehr Klarheit über die metabolischen Verhältnisse während des Streßstoffwechsels gewonnen wurde, änderten sich auch die Vorstellungen über den Energiebedarf kritisch kranker Patienten. Unter dem Einfluß der von *Dudrick* konzipierten "Parenteralen Hyperalimentation" wurde zunächst eine hohe Nährstoffzufuhr für erforderlich gehalten, um den posttraumatischen Energieverbrauch zu decken und die N-Verluste auszugleichen (23). Eine Energiezufuhr bis zu 4000 kcal/Tag war keine Seltenheit. Die Vorstellungen über die Höhe der posttraumatischen Nährstoffzufuhr änderten sich jedoch, als vor etwa 20 Jahren vermehrt auf Nebenwirkungen der hochkalorischen Ernährung hingewiesen wurde (7, 3, 41). So bemerkte man Störungen der Ventilation, des Gasaustausches sowie des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels.

Einen entscheidenden Beitrag zum Umdenken leisteten schließlich die Weiterentwicklungen im Bereich der indirekten Kalorimetrie, die es ermöglichen, den aktuellen Energieverbrauch auch schwerverletzter und beatmeter Patienten direkt zu messen. Es folgte die Ablösung hyperkalorischer Kalorienschemata durch eine bedarfsadapierte Substratzufuhr. Die Messung von Energieumsatz und individuellem Kalorienbedarf ist heute bei ausreichender Genauigkeit mit kommerziell angebotenen Geräten möglich. Sie ist insbesondere bei Risikopatienten wünschenswert, wie z.B. bei gleichzeitig vorliegendem Hunger- und Streßstoffwechsel (z.B. kachektischer Tumorpatient nach ausgedehntem operativem Eingriff), nach wochenlangem kompletter parenteraler Ernährung oder bei prolongiertem Weaning-Versagen. Für die Praxis wird jedoch für die meisten Patienten ein Schätzwert von 25-30 kcal/kgKG/Tag zur Festlegung des Energiebedarfes als hinreichend genau angesehen. Die Anwendung von Formeln und Korrekturfaktoren, die der Berechnung des Ener-

giebedarfes dienen, zeigen bei der Einzelbetrachtung von kritisch kranken Patienten eine große Fehlerbreite im Vergleich zu den gemessenen Werten und bieten keine praktischen Vorteile. Zudem sind insbesondere bei der frühen postoperativen Ernährung die Besonderheiten des Streßstoffwechsels zu respektieren. Bei endogener Mobilisation aller Substratdepots ist keine vollständige Verwertung der zugeführten Nährstoffe zu erwarten. Selbst eine normokalorische Ernährung würde zu einer Überlastung des Organismus mit der Ausbildung der entsprechenden Nebenwirkungen führen.

Substrate der parenteralen Ernährung

Sowohl die ausreichende Zufuhr von Stickstoff in Form von Aminosäuren als auch die optimale Zufuhr von Kalorien determinierten das Maß der Katabolie im Streßstoffwechsel (24). Schon frühe Untersuchungen von *Gamble* aus dem Jahre 1946 zeigten, daß durch eine alleinige Glukosezufuhr beim fastenden Probanden die Eiweißkatabolie positiv zu beeinflussen ist (28). Glukosegaben über 600 - 700 kcal waren jedoch mit keinem weiteren stickstoffsparenden Effekt verbunden. 1954 wiesen dann *Calloway* und *Spector* erstmals auf die Bedeutung der simultanen Zufuhr von Kalorieträgern und Eiweiß hin (20). In bezug auf parenterale Ernährungsmaßnahmen legten sie damit den Grundstein zu dem Verständnis, welches zum Erreichen einer ausgeglichenen oder positiven Stickstoffbilanz notwendig war. Seit der damaligen Zeit wurde die Palette der parenteral verfügbaren Substrate noch um die Fettemulsionen erweitert.

Aminosäuren

Die generelle These, daß bei gegebener Energiezufuhr die Menge an appliziertem Eiweiß den Wert der Stickstoffbilanz festlegt, gilt in weiten Bereichen für Patienten im Streßstoffwechsel, ähnlich wie auch für Probanden oder mangelernährte Patienten (25). Elektive Eingriffe, Trauma und Sepsis gehen mit einer Steigerung des Gesamtproteinumsatzes einher, wobei mit steigender Stickstoffzufuhr die Proteinabbaurate im Verhältnis stärker zunimmt als die Rate der Gesamtkörperproteinsynthese (24, 78). Für hypermetabole Patienten mußten daher Grenzen der Stickstoffzufuhr festgelegt werden, innerhalb derer eine exogene Zufuhr ohne Nebenwirkungen möglich ist. Mit Hilfe markierter Aminosäuren zeigten *Burke* und *Wolfe* die Maximaldosierungen von Aminosäuren während Streßstoffwechsel auf (78): Allgemein wird danach heute unter Streßbedingungen eine obere Aminosäurendosierung von 1,5 g/kgKG/24 Std., entsprechend 250 mg Aminosäuren-N/kgKG/Tag, empfohlen. Bei vollständiger parenteraler Ernährung entspricht dies einem Stickstoff / Kalorien-Verhältnis von etwa 1:125 (gN/kcal). Eine weitere Erhöhung der N-Dosierung führt lediglich zu einer Steigerung des Proteinumsatzes mit einer unnötigen Erhöhung der Harnstoffproduktion (Abb. 4). Dies gilt jedoch nicht für glutamin-enhaltende Dipeptide, die eine Sonderstellung einnehmen und auf die am Ende dieses

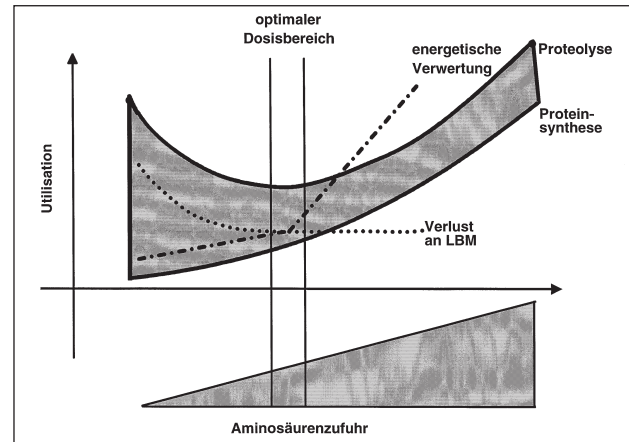


Abbildung 4: Darstellung der Auswirkungen einer steigenden Aminosäurezufuhr auf die endogene Proteolyse, Proteinsynthese, energetische Fehlverwertung der zugeführten Aminosäuren sowie den Verlust von fettfreier Körperzellmasse (= LBM = lean body mass) (modifiziert nach (63)).

Beitrages noch einmal eingegangen werden soll. Trotz unterschiedlicher Überlegungen, die zur Entwicklung der verschiedenen Aminosäurenmuster führten, genügen die auf dem Markt befindlichen Standard-Aminosäurenlösungen den Anforderungen der klinischen Praxis (37). Auch konnten Untersuchungen mit Aminosäurenlösungen, die mit einem höheren Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren angereichert sind, eine bessere Stickstoffbilanz im Vergleich zu konventionellen Lösungen zeigen. Diese Untersuchungen blieben aber nicht unwidersprochen. Nach heutigem Stand der Kenntnis muß daher davon ausgegangen werden, daß Aminosäurenlösungen mit hohem Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren keinen gesicherten Vorteil bei der Behandlung der postoperativen Eiweißkatabolie bieten (37). Ihr Einsatz beim Leberversagen konnte zwar in keiner Untersuchung zu einem verbesserten Outcome der behandelten Patienten führen, war aber in Einzelfällen in der Lage, die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie hinauszuzögern.

Kohlenhydrate

Unter den Bedingungen des Streßstoffwechsels ist die oxidative Utilisationskapazität von Glukose begrenzt. Mittels "stabiler Isotope" konnten *Burke* und *Wolfe* auch für Kohlenhydrate Maximaldosierungen im Streßstoffwechsel festlegen (16, 79). Für Glukose ergab sich eine maximale Dosierung von 5 mg/kgKG/Min, was einer täglichen Glukosezufuhr von maximal 6 g/kgKG/Tag entspricht. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigten, daß bei dieser Dosierung ein Plateau der Utilisation erreicht wird, das bei etwa 55 % der zugeführten Menge an Kohlenhydraten liegt und über das hinaus auch eine Steigerung der Glukosezufuhr keine weitere Verbesserung der Oxidation erreichbar war. Ein höheres Angebot führte zu einer überproportionalen Zunahme der Kohlendioxidproduktion mit einem raschen Anstieg des respiratorischen Quotienten auf Werte über 1. Ab einer Glukosezufuhr von 5mg/kgKG/Min steigt somit der Anteil der nichtoxidativen Glukoseverwertung überpropor-

tional an. Nach schnellem Auffüllen der hepatischen Glykogenspeicher ist dies gleichbedeutend mit einer drastisch gesteigerten Lipidsynthese. Die bereits kurzfristige Folge der Kohlenhydratüberdosierung besteht in einer hepatischen Fettinfiltration insbesondere, wenn die Synthese von VLDL während des Streßstoffwechsels vermindert ist und somit der Triglyzeridtransport aus der Leber gestört wird. Für die klinische Praxis gilt, daß die individuellen Grenzen der Elimination und Utilisation von Kohlenhydraten schon bei Zufuhren von 2-3 g/kgKG/Tag erreicht werden können. Die sich daraus ergebenden Implikationen für die parenterale Ernährungstherapie werden später besprochen.

Früher übliche Versuche, die Kohlenhydratutilisation während hoher Glukosezufuhr durch die exogene Zufuhr von Insulin zu verbessern, sind verlassen worden (35, 37). Für den Stoffwechsel kritisch kranker Patienten konnte gezeigt werden, daß mit der Applikation von Insulin sehr wohl die Elimination aus dem Plasma, nicht jedoch die Oxidation von Kohlenhydraten zu beeinflussen ist. Bei Überdosierung bewirkt die Zufuhr von Insulin somit eine Steigerung der nichtoxidativen Glukoseutilisation mit einer unerwünschten Zunahme der Fettsynthese sowie einer Hemmung des Fettmetabolismus. Befunde, die auf einen anabolen Effekt von Insulin im Bereich des Proteinstoffwechsels hinweisen, werden heute kritisch bewertet, da wahrscheinlich durch eine Behinderung der Skelettmuskelpoteolyse die viszerale Synthese von Funktionsproteinen negativ beeinflusst wird.

Führt jedoch bei normokalorischer Ernährung eine Dosisreduktion der Kohlenhydrate auf 200 g/d (ungefähr 3 g/kgKG/Tag) bereits zu Blutzuckerkonzentrationen über 250 mg/dl, so kann Insulin im Verhältnis 1 IE Altinsulin pro 5g Glukose zugesetzt werden (37). Wir bevorzugen dabei die kontinuierliche Applikation von Altinsulin über Perfusorpumpen (1-3 IE/Std.).

Die Beeinträchtigungen der Lungenfunktion durch eine gesteigerte Kohlendioxidproduktion während hoher Glukosegaben wurden erstmals von *Askanazi* und Mitarbeitern Ende der 70er Jahre beschrieben (7). Der respiratorische Quotient (RQ) für die Oxidation von Fett beträgt 0,7 und für die Oxidation von Glukose 1,0. Für die Umwandlung von Glukose in Fett beträgt der theoretische respiratorische Quotient jedoch 8,7. Die Höhe der CO₂ Produktion wird damit sehr wesentlich von der Menge der zugeführten Kohlenhydrate bestimmt. Übersteigt die Glukoseaufnahme den Energiebedarf und kommt es zu einer vermehrten Lipogenese, so kann der gemessene RQ auf Werte über 1,2 ansteigen. Der Ersatz einer ausschließlichen Glukosegabe durch ein duales Kalorienregime aus Kohlenhydraten und Fett zeigte, daß die CO₂-Produktion sowie der respiratorische Quotient gesenkt und damit gleichzeitig das Atemminutenvolumen sowie der Sauerstoffverbrauch reduziert werden können (6).

Zuckeraustauschstoffe

Die Diskussion um die Zuckeraustauschstoffe wird einerseits von Berichten über die letalen Folgen von

Fruktose und Sorbit geprägt. Andererseits gibt es jedoch Studien über die besondere Wirksamkeit von Xylit im Streßstoffwechsel, welche die Bedeutung gerade dieses Substrates in der postoperativen Phase unterstreicht. Es ist daher notwendig, bei einer Gegenüberstellung von Glukose und Zuckeraustauschstoffen in ihrer Gesamtheit die einzelnen Nicht-Glukosekohlenhydrate wie Fruktose und Sorbit einerseits und Xylit andererseits getrennt voneinander zu bewerten.

Sorbit und Fruktose stehen sich in ihrer metabolischen Verwertbarkeit nahe. Vorwiegend in der Leber wird Sorbit über eine Polyoldehydrogenase in Fruktose umgewandelt. Nach Phosphorylierung durch eine hochaktive Fruktokinase erfolgt dann eine weitere Verstoffwechselung im Bereich der Glykolyse. Je nach Stoffwechselsituation endet der Abbauweg in der Endoxidation, der Triglyzerid- oder der Laktatsynthese. Nachteile der Fruktoseapplikation bestehen in einer gesteigerten Laktatproduktion mit der Gefahr der Laktatazidose, einem vermehrten Phosphatbedarf bei erhöhtem ATP-Umsatz sowie in einer gesteigerten Harnsäureproduktion. Das wesentliche Argument, das in den letzten Jahren zu einem weitgehenden Verzicht von Fruktose und Sorbit geführt hat, ist das Auftreten der hereditären Fruktoseintoleranz, die mit einer Inzidenz von 1:20.000 bis 1:60.000 zu beobachten ist. Die Fruktoseintoleranz beruht auf einem Enzymdefekt der hepatischen Fruktose-1-Phosphat-Aldolase (Aldolase B). Die Folge dieses spezifischen Enzymdefektes ist ein Anstau von Fruktose-1-Phosphat, der zu einer Hemmung von Glykogenolyse und Glukoneogenese führt. Charakteristisches Frühsymptom der Fruktoseintoleranz ist somit das Auftreten einer Hypoglykämie. Weitere wesentliche Befunde sind eine Hypophosphatämie, eine Hyperbilirubinämie, ein Anstieg der Leberenzyme und letztlich ein akutes Leber- und Nierenversagen. Wird bei einem Patienten Fruktose zugeführt, bei dem die Fruktoseintoleranz nicht bekannt ist oder klinisch nicht erkannt wird, kann dieser Stoffwechseldefekt tödlich verlaufen. Wenn im Einzelfall bei einer extrem ausgeprägten Glukose-Verwertungsstörung eine Infusion dieser Substrate indiziert erscheint, so muß, speziell bei fehlender Anamnesemöglichkeit (bewußtseinsgestörter Patient), ein intravenöser Fruktose-Belastungstest durchgeführt werden. Für den routinemäßigen Einsatz von Fruktose und Sorbit im Rahmen der perioperativen parenteralen Ernährung gibt es heute keine Rechtfertigung mehr.

Zur Bewertung des Zuckeraustauschstoffes Xylit ist es von Bedeutung, auf den im Vergleich zur Fruktose unterschiedlichen Metabolismus hinzuweisen, der mit unterschiedlichen Konsequenzen für den Stoffwechsel einhergeht. Der Polyalkohol Xylit ist ein natürliches Substrat, welches aus Glukose im Glukuronsäure-Xylose-Zyklus gebildet wird. Das dabei entstehende Xylit mündet in den Pentose-Phosphat-Zyklus ein. Wegen des Fehlens von fruktosespezifischen Nebenwirkungen oder angeborenen Enzymdefekten erscheint es gerechtfertigt, Xylit als Zuckeraustauschstoff erneut in den Mittelpunkt des Interesses zu stel-

len. Die Dosierungslimitierungen für Xylit liegen bei 0,125 g/kgKG/Std. bzw. 3 g/kgKG/Tag. Werden diese Dosierungsrichtlinien für Xylit beachtet, besteht auch weiterhin kein Grund, die im Folgenden genannten Vorteile von Xylit bei kritisch kranken Patienten nicht zu nutzen:

Unter Xylitinfusion werden im Vergleich zu Glukose, Fruktose und Sorbit die niedrigsten Blutzuckerspiegel erreicht (31). Bei schneller und insulinunabhängiger Aufnahme in die Zelle kommt es infolge langsamer Verstoffwechselung zu Glukose zu einem verzögerten Anstieg des Blutzuckerspiegels sowie einer minimierten Insulinfreisetzung. Während des Streßstoffwechsels besteht der zentrale Vorteil von Xylit gegenüber dem Einsatz von Glukose somit im Ausbleiben oder zumindest in einer Reduktion einer relevanten Hyperglykämie. Niedrigere Blutzuckerspiegel in Verbindung mit einer reduzierten osmolaren Wirksamkeit gehen dabei mit einer spürbaren Entlastung des Stoffwechselmonitorings einher. Die maximale Metabolisierungsrate von Xylit beträgt beim Menschen etwa 0,37 g/kgKG/Std. (ca. 620 g/Tag). Nach Traumen nimmt diese entsprechend dem Schweregrad der Verletzung zu. Dagegen nimmt die maximale Metabolisierungsrate von Glukose im Stresstoffwechsel ab und kann, wie schon dargestellt, weder durch unphysiologisch hohe Dosen noch durch die Gabe von Insulin gesteigert werden.

Bei Kenntnis der Metabolisierungswege von Xylit ist dessen gesteigerte Utilisierung im Stresstoffwechsel verständlich. Der Umsatz des Pentose-Phosphat-Zyklus wird nach Trauma und Sepsis gesteigert. Da exogenes Xylit direkt in den Pentose-Phosphat-Zyklus mündet, steigt die maximale Umsatzrate nach Trauma und Sepsis für Xylit als einzigem Kohlenhydrat bzw. Polyol an. Aus der Metabolisierung von Xylit im Pentose-Phosphat-Zyklus resultiert eine verbesserte Versorgung mit Intermediärprodukten, die den Bedarf an Bindegliedern zwischen Kohlenhydrat-, Fett-, und Proteinstoffwechsel decken können. Die endogene Glukose-6-Phosphat-Bildung sowie die Bereitstellung weiterer Intermediärprodukte in der Leber ist ein Syntheseprozess, der insbesondere während Trauma und Sepsis über den Umweg des Aminosäurenabbaus erfolgt. Xylit vermag einen Großteil der endogenen Bildung von Intermediärprodukten aus Aminosäuren zu ersetzen. Dessen Zufuhr führt zu einem vermindernden Abbau von Alanin zu Glukose mit einer Reduktion der Eiweißkatabolie, welche vorher zur Versorgung der Glukoneogenese aufrechterhalten werden mußte. Sowohl die Glukoneogenese aus Aminosäuren als auch die Harnstoffproduktionsrate können signifikant gesenkt werden. Dies spiegelt sich auch in einer verbesserten Stickstoffbilanz wider (31, 32).

Unter Gabe von Xylit liegt zudem die oxidative Verwertung von Xylit, Glukose, freien Fettsäuren und exogenen Triglyzeriden jeweils höher als im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Glukose. Im Vergleich zur Glukoseapplikation nimmt der Gesamtkörperglukoseumsatz unter der Zufuhr von Xylit signifikant niedrigere Werte an. Das Ausmaß des Gesamtkörperglukoseumsatzes bestimmt die Umwandlungsrate von

Glukose zu Fett, den Umfang der Muskelproteolyse, den Gesamtkörpersauerstoffverbrauch und die CO₂-Produktionsrate. Die Reduktion des Gesamtkörperglukoseumsatzes muß als ein wesentlicher Vorteil im Rahmen einer Langzeiternährung angesehen werden. Unter Xylitinfusion ist gegenüber einer Glukoseinfusion mit einem erhöhten Anfall von Laktat und Oxalat zu rechnen, wobei bei ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt und unter adäquater Hydrierung ernste Nebenwirkungen extrem selten sind. Die kasuistisch beschriebene oxalatinduzierte Enzephalitis war meist auf eine massive Überschreitung der Dosierungsrichtlinien (3 g/kg KG/Tag) zurückzuführen. Lediglich bei einem akuten Leberversagen sollte Xylit nicht zum Einsatz kommen, da der Xylitmetabolismus sehr wesentlich in der Leber abläuft.

Fette

Die zahlreichen Nebenwirkungen parenteral applizierter Nährstoffe haben uns gelehrt, insbesondere nach Trauma und Sepsis, deren Dosierung zu überdenken. Georgieff (31, 32) begrenzt, gemäß den Ergebnissen seiner eigenen Untersuchungen, die Glukosezufuhr auf 3 g/kgKG/Tag. Werden zusätzliche Kalorien zur Deckung des täglichen Bedarfs benötigt, so wird empfohlen, neben der Applikation von Xylit in einer Dosierung bis zu 3 g/kgKG/Tag gleichzeitig Fettemulsionen zu verwenden. Fette sind mit einem Brennwert von etwa 9 kcal/g im Gegensatz zu Kohlenhydraten mit etwa 4 kcal/g äußerst ergiebige Energiespender. Bei hoher Kaloriendichte sowie niedriger Osmolarität eröffneten Fettemulsionen auch für peripherenöse Ernährungsregime interessante Möglichkeiten.

Die Notwendigkeit der Zufuhr essentieller Fettsäuren, deren Applikation mit der Gabe von Fettemulsionen sichergestellt wird, steht außer Zweifel. Bei Patienten im Streßstoffwechsel können unter fettfreier Ernährung schon nach einer Woche Defizite auftreten (80, 81). Insbesondere bei Polytraumatisierten fällt der Linolsäurespiegel im Blut sehr schnell ab und sinkt noch weiter, wenn eine reine Kohlenhydrat-Aminosäuren-Substitution die Lipolyse hemmt. Als Substrat des Energiestoffwechsels haben Fette in der parenteralen Ernährung einen unverzichtbaren Stellenwert erreicht (5, 51). Insbesondere die Leber ist auf Fett als Energiespender angewiesen, da sie Glukose zwar bilden und umbauen kann, aber nur in unerheblichen Mengen verbrennen kann. Zudem haben die kohlenhydratinduzierten Leberfunktionsstörungen deutlich aufgezeigt, daß ein normokalorischer Kalorienersatz mit einem Energieträger nicht möglich ist (41). Anfängliche Befürchtungen, daß eine zu frühe Gabe von Fettemulsionen die Kohlenhydratutilisation stören würde, haben sich bis auf Einzelfälle als unbegründet erwiesen. Fettemulsionen werden bei adäquater Dosierung (0,5–1,5 g/kgKG/Tag) gut genutzt und verschlechtern die Glukosetoleranz nur selten (55). Auf die Beeinträchtigungen der Lungenfunktion durch eine gesteigerte Kohlendioxidproduktion während hoher Glukosegaben wurde bereits hingewiesen. Studien des Proteinstoffwechsels und insbesondere Untersuchungen der Stickstoffbilanz konnten zeigen, daß keine

signifikanten Unterschiede zwischen einem dualen Ernährungsregime aus Fett und Glukose und einem rein kohlenhydratorientierten Ernährungsregime bestehen (35, 55). Diese Überzeugung hat sich jedoch erst in der jüngeren Vergangenheit durchgesetzt. Über lange Zeit herrschte die Auffassung, daß generell die stickstoffsparenden Eigenschaften von Kohlenhydraten denen der Fette überlegen seien (29). Sichert man aber eine Kohlenhydratzufuhr von 400 bis 500 kcal/Tag, so wirken alle weiteren Substratapplikationen in Form von Fett oder Kohlenhydraten hinsichtlich ihres stickstoffsparenden Effektes nahezu äquipotent. Die Ursache für die unterschiedliche Wirkung beider Substrate bei niedriger Energiezufuhr liegt in der Glukoseabhängigkeit verschiedener Gewebe, insbesondere des Zentralnervensystems. Fehlende Glukosemengen müssen durch katabole Prozesse aus Aminosäuren über die hepatische Glukoneogenese bereitgestellt werden. *Elwyn* legt sich beim Erwachsenen auf die Schlußfolgerung fest, daß Fette und Kohlenhydrate ähnliche Effekte auf die Stickstoffretention ausüben, solange eine ausreichende Aminosäurezufuhr gewährleistet und die Glukosemindestmenge von etwa 8 kcal/kg KG/Tag (2 g/kg KG/Tag) bereitgestellt wird (25). Die Fettzufuhr sollte somit heute als integraler Bestandteil der vollständigen parenteralen Ernährung etwa 30 - 40 % der Nichteiweißkalorien betragen.

Sieht man von primären Stoffwechselstörungen und Schockzuständen ab, so gibt es für Fett keine absoluten Kontraindikationen. Allerdings sollten vor Beginn der Fettinfusion die absoluten Triglyzeridspiegel eine Konzentration von 300 mg/dl nicht überschreiten. Auch bei Organinsuffizienzen im Bereich von Lunge, Niere und Leber erscheint die parenterale Gabe von Fettemulsionen heute gerechtfertigt. Die Dosis ist jedoch zu reduzieren und den bestehenden Utilisationskapazitäten anzupassen.

Während respiratorischer Insuffizienz konnten bisher nur marginale Beeinträchtigungen des pulmonalen Gasaustausches bei der Gabe von Fettemulsionen nachgewiesen werden. Ältere Arbeiten berichten über eine Abnahme der pulmonalen Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid, für die damals direkte Gasaustauschstörungen an der Alveolarmembran zur Erklärung herangezogen wurden. Neuere Untersuchungen liefern jedoch Hinweise darauf, daß mit der Gabe von Fettemulsionen die pulmonale Häodynamik beeinflusst werden kann. Insbesondere werden Veränderungen des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses beobachtet. Vermittelt wird der Einfluß auf den pulmonalen Gefäßtonus wahrscheinlich durch Eikosanoide, welche aus essentiellen Fettsäuren gebildet werden. Die Senkung der Kohlendioxidproduktion durch das Einbeziehen von Fettemulsionen in ein Ernährungsregime kann als gesichert angenommen werden. Es gilt daher, insbesondere bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, ein einseitiges und überhöhtes Kohlenhydratangebot zu vermeiden. Es sollte dem tatsächlichen Bedarf angepaßt sein und durch die Kombination mit Fett dem Problem der gesteigerten Kohlendioxidproduktion Rechnung tragen. Diese kli-

nisch relevanten Gesichtspunkte sollten vor allem während der Weaning-Phase bei beatmeten Patienten Beachtung finden.

Auch im Rahmen der Pankreatitis besteht trotz der Störung des Fettstoffwechsels keine absolute Kontraindikation gegen eine parenterale Fettzufuhr, sofern keine Zeichen des Schocks wie bei einer schweren, akut nekrotisierenden Pankreatitis vorliegen. Die Fettzufuhr sollte jedoch eingeschränkt und der individuellen Eliminationskapazität angeglichen werden. Nach Untersuchungen von *Kleineberger* (46) werden in der Akutphase der Pankreatitis ca. 0,6-0,8 g/kgKG/Tag an Fett aus dem Plasma geklärt. Mit dieser Dosierung sollte nach Maßgabe der Plasma-Triglyzeridkonzentrationen eine vollständige parenterale Ernährung mit Fettemulsionen durchgeführt werden.

Beim akuten Nierenversagen ist die fraktionelle Elimination von parenteral zugeführtem Fett auf die Hälfte des Normalwertes vermindert. Trotzdem wird die Gabe von Fettemulsionen nicht als Kontraindikation bei beeinträchtigter Nierenfunktion angesehen (46). Auch hier sollte durch stufenweise Adaptation und engmaschige Kontrollen die Substitution an den Bedarf angeglichen werden.

Bei Leberinsuffizienz gehören Fettemulsionen zum festen Bestandteil der vollständigen parenteralen Ernährung. Aufgrund des multifaktoriell gestörten Fettstoffwechsels leberinsuffizienter Patienten kann die Eliminationskapazität exogenen Fettes entweder gesteigert oder, wie etwa im Spätstadium, eingeschränkt sein. Jedoch auch unter diesen Bedingungen kam es unter der parenteralen Zufuhr von Fett in einer Dosierung von 0,6 g/kgKG/Tag weder zu Triglyzeridanstiegen im Serum noch zu Störungen der Gerinnungsfunktion.

Insgesamt kann heute davon ausgegangen werden, daß grundsätzlich keine absolute Kontraindikation für die Gabe von Fettemulsionen während der beschriebenen Organinsuffizienzen besteht. Die Fettzufuhr ist hier eine Frage der Dosierung (46).

Mittelkettige versus langkettige Triglyzeride

Der Wert der langkettigen Triglyzeride (LCT) in der Ernährung ist unumstritten. Da Präparate mit ausschließlich mittelkettigen Triglyzeriden (MCT) auf dem Markt zugelassen sind, kann sich eine Diskussion nur darauf beziehen, welche Vorteile durch den Zusatz von MCT zur LCT-Emulsion erzielt werden können.

Ihrer leichteren Resorption im Dünndarm wegen haben MCT in der klinischen Praxis vor allem in der enteralen Ernährung ihren Wert bewiesen. In der parenteralen Ernährung spielt dieser Vorteil keine Rolle. Der Vorteil eines carnitinunabhängigen Transportes von MCT in die Mitochondrien wird kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose und einem daraus resultierenden Carnitinmangel wurde eine normale und gegenüber Gesunden sogar gesteigerte Fettoxidation gefunden. Im Tierversuch konnte an carnitinverarmten Ratten mit und ohne Carnitin-supplementierung eine identische LCT-Clearance beobachtet werden. Patienten nach Ösophagektomie

hatten mit und ohne Carnitin-Supplementierung die gleiche Fettoxidation. Der carnitinunabhängige Transport in die Mitochondrien scheint daher derzeit kaum eine therapeutische Relevanz zu besitzen. Bei langfristiger parenteraler Ernährung (etwa ab dem 20. Tag) sowie bei Hämodialyse scheint dennoch die Bestimmung des Carnitinspiegels sinnvoll, da die pathophysiologische Bedeutung von Carnitin unter diesen Bedingungen bislang nicht eindeutig geklärt werden konnte. Im Falle eines Carnitinmangels sollte dieser durch Substitution behoben werden.

Von den meisten Autoren konnte eine schnellere Elimination und Oxidation mittelkettiger gegenüber langkettigen Fettsäuren festgestellt werden. Bei einem Überangebot an MCT kann jedoch die Kapazität der Beta-Oxidation überschritten werden, da der natürliche Regulationsmechanismus über Carnitin fehlt, wodurch mittelkettige Acyl-Co A-Ester können akkumulieren. Es kommt zu einem vermehrten Auftreten von Dicarbonsäuren. Auch werden nach parenteraler Gabe von MCT/LCT-Gemischen übereinstimmend höhere Ketonkörperspiegel gemessen als nach alleiniger LCT-Infusion. Die Verwertung der langkettigen Fettsäuren scheint bei gleichzeitiger MCT-Gabe gehemmt zu werden, so daß diese in größerem Umfang reverestert werden müssen. Erhöhte Triglyzeridspiegel nach MCT/LCT-Infusionen sind daher möglich.

Hinweise auf eine Verbesserung der Stickstoffbilanz weisen auf Vorteile eines schnellen und bevorzugten Abbaus mittelkettiger Triglyzeride hin. Auch zeigen die Untersuchungen von klinisch-chemischen Parametern sowie sonographische Untersuchungen der Leber nach MCT/LCT-Infusionen eine bessere Verträglichkeit. Immunologische Befunde, die auf eine verbesserte Clearancefunktion des RES sowie auf eine geringere Suppression der zellulären Immunabwehr hindeuten, bedürfen der weiteren Bestätigung, insbesondere hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz.

Bei einem Einsatz von LCT/MCT-Mischlösungen ist ein engmaschiges Monitoring, von Ketonkörper- und Triglyzeridspiegeln, erforderlich. Aufgrund der forcierten Ketonkörperbildung aus mittelkettigen Fettsäuren sollten bei diabetischer Stoffwechsellaage und Azidose auf MCT verzichtet werden. Bei einer hepatischen Enzephalopathie wird die Verwendung von MCT kontrovers diskutiert, da mittelkettige Fettsäuren mit der Auslösung dieses Syndroms in Zusammenhang gebracht wurden.

Parenterale Ernährungsstrategien

Bei Nahrungskarenz bis zu drei Tagen ist in der Regel keine künstliche Ernährung erforderlich, sofern sichtbare Zeichen einer Mangelernährung fehlen. Bei mittelfristiger Nahrungskarenz von 4 - 6 Tagen ist eine hypokalorische parenterale Ernährung indiziert. Nach großen operativen Eingriffen ist mit einer längeren Nahrungskarenz zu rechnen. Hier sollte unabhängig vom Ernährungszustand eine vollständige parenterale Ernährung aufgebaut werden. Alternativ kommt die

Kombination von enteraler und parenteraler Ernährung in Betracht (37).

Hypokalorische parenterale Ernährung

Die alleinige postoperative Aminosäurezufuhr zeigt gegenüber einer isokalorischen Zufuhr von Glukose einen signifikant günstigeren Effekt auf die Stickstoffbilanzen. Gleichzeitig zeigte sich auch, daß nur etwa 50-65 % der zugeführten Aminosäuren anabol verwertet werden. Dies bedeutet, daß auch ein Anteil von ca. 35-50% der exogen substituierten Aminosäuren im Energiestoffwechsel und hier vornehmlich in der Glukoneogenese abgebaut werden. Zur Vermeidung dieses unökonomischen Stoffwechselverhaltens bei der alleinigen Aminosäuresubstitution muß eine zusätzliche Kohlenhydratzufuhr erfolgen. Dabei ist eine Reduktion der Kohlenhydratmenge auf etwa 150 g/Tag nicht mit Einbußen bei der Stickstoffretention verbunden. Unter der Zufuhr dieser Glukosemenge, die für obligat Glukose verwertende Gewebe essentiell ist, kommt es zu einer Reduktion bzw. Umverteilung des freien Aminosäuren-pools. Gleichzeitig werden die zugeführten Aminosäuren zu einem größeren Teil zur Proteinsynthese herangezogen und müssen somit der Leber nicht zu energetischen Syntheseprozessen zur Verfügung gestellt werden. Obwohl die Kalorienzufuhr sehr gering ist, verbessert die hypokalorische parenterale Ernährung die posttraumatische Stickstoffbilanz um ca. 60 % (25).

Bei der Applikation der täglichen Kohlenhydratmindestmenge geht man davon aus, daß der Rest des Kalorienbedarfs aus körpereigenen Fettdepots abgedeckt wird. Eine ungestörte Lipolyse zur Deckung des Kalorienbedarfs aus körpereigenen Fettdepots ist somit Grundlage dieses Ernährungsregimes. Dies ist jedoch nur möglich, wenn endogene Insulinfreisetzen oder auch exogene Insulinzuführen die Lipolyse nicht beeinträchtigen. Die Insulinresistenz der frühen postoperativen Phase betrifft nämlich nicht das Fettgewebe. Die durch Katecholamine getriggerte Lipolyse kann bereits durch minimale Erhöhungen des Insulin-spiegels aufgehoben werden. Wird die Kalorien-deckung des Organismus aus den körpereigenen Fettdepots durch hohe Insulinspiegel blockiert, so ist zu erwarten, daß der Energieumsatz alternativ über eine erhöhte Proteolyse gedeckt wird (37).

Hier scheint der logische Ansatzpunkt für die Verwendung des Zuckeraustauschstoffes Xylit zu liegen. Zuckeraustauschstoffe führen zu einer deutlich niedrigeren Insulinfreisetzung als Glukose. Zudem wird Xylit auch unter den Bedingungen des Streß-stoffwechsels zu einem überwiegenden Anteil in der Leber verstoffwechselt und stellt dort intermediäre Stoffwechselprodukte bereit, welche sonst aus dem Aminosäuren-pool bereitgestellt werden müßten. Klinische Daten konnten diese Überlegungen klar bestätigen (31, 32, 51). Untersuchungen von *Löhlein* wie auch von *Georgieff* haben gezeigt, daß im Gegensatz zu einer reinen Glukosezufuhr eine hypokalorische Ernährung mit Zuckeraustauschstoffen bei ausreichender Aminosäurezufuhr in der Lage war, postoperative Verminderungen der funktionellen Proteinsynthese zu reduzieren.

Intensivmedizin

Ziel der hypokalorischen Ernährung ist eine Reduktion des Eiweißverlustes. Dies wird durch Substitution des täglichen Eiweißbedarfs von 1-1,5 g/kg KG Aminosäuren sowie durch Zufuhr von 150-200 g/Tag bzw. 2 g Kohlenhydraten/kg KG/Tag erreicht. Verwendet werden sollten sogenannte Kombinations- oder Komplettlösungen, die eine 3-3,5%ige Aminosäurenlösung mit einer 5-6%igen Kohlenhydratlösung kombinieren. Es muß darauf geachtet werden, daß der Elektrolytzusatz in solchen Lösungen nicht mit einer Steigerung der Osmolarität und einer Verminderung der peripheren Venenverträglichkeit einhergeht (37). Trotz des guten stickstoffsparenden Effektes konnte die klinische Effizienz der hypokalorischen Ernährung - gemessen z.B. an einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes oder einer Reduzierung postoperativer Komplikationen - bisher nicht belegt werden. Dennoch stellen wir auch zur kurzfristigen postoperativen Ernährungstherapie (4-6 Tage) die Indikation zur hypokalorischen Substratzufuhr großzügig und nehmen damit postoperative Verminderungen der funktionellen Proteine sowie ausgeprägte negative Stickstoffbilanzen nicht in Kauf.

Vollständige parenterale Ernährung

Vollständige parenterale Ernährung bedeutet die an eine gegebene Stoffwechselsituation angepaßte intravenöse Zufuhr aller Komponenten der täglichen Ernährung, so daß weder eine zusätzliche orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme noch eine Mobilisierung von Nährstoffen, Mineralien und Vitaminen aus körpereigenen Depots notwendig ist (37). In der klinischen Praxis wird von einem basalen, täglichen Bedarf von 25-30 kcal/Tag ausgegangen. Zwei Drittel der Nicht-Protein-Kalorien sollten mit Kohlenhydraten, ein Drittel mit Fett gedeckt werden. Die duale Kaloriendeckung erlaubt die gewünschte Begrenzung der Kohlenhydratdosis auf täglich 300 g, entsprechend 3-4 g/kgKG/Tag. Aminosäuren sollten mit 1,5 g/kgKG /Tag dosiert werden. Wasser- und fettlösliche Vitamine sowie Spurenelemente werden täglich mit kommerziell angebotenen Mischlösungen substituiert. Die Zufuhr der vollständigen parenteralen Ernährung mit Infusionspumpen ist obligat. Unabhängig von der Stoffwechselsituation sollte die Applikation der Nährlösungen kontinuierlich über 24 Stunden erfolgen. Die vollständige parenterale Ernährung nach operativen Eingriffen oder Traumen muß den hormonellen Veränderungen des Streßstoffwechsels Rechnung tragen. Dies kann mit einer langsamen Steigerung der Substratzufuhr erreicht werden. Eine idealisierte posttraumatische Ernährungstherapie würde nach einer initialen Nährstoffkarenz am 1. postoperativen Tag mit ca 100-150 g Kohlenhydraten und 75-100 g Aminosäuren begonnen werden. Die Aminosäurendosis würde in den folgenden Tagen bei etwa 100 g (1-1,5 g/kgKG/Tag) belassen werden. Die Kohlenhydratzufuhr sollte dann schrittweise bis auf ca 300 g/Tag gesteigert (4g/kgKG/Tag) und ab dem 2. postoperativen Tag durch die Zufuhr von Fettemulsionen ergänzt werden (0,5-1 g/kg KG/Tag). Die weitere Substratzufuhr muß sich dann

nach der individuellen Eliminationskapazität richten. Wesentliche Eckwerte des metabolischen Monitorings bilden die Serumkonzentrationen von Blutzucker, Triglyzeriden und Harnstoff sowie die täglich errechnete Harnstoffproduktionsrate sowie der Insulinbedarf. Zur Beurteilung der Verträglichkeit dient insbesondere das Monitoring von Transaminasen, Cholestaseparametern sowie von Amylase und Lipase.

Es ist zu bedenken, daß die vollständige parenterale Ernährung kosten- und personalintensiv ist. Der Applikationsweg ist unphysiologisch und der obligate zentralvenöse Zugang ist infektionsgefährdet. Der Ausschluß des Intestinaltraktes von der Nahrungsaufnahme hat wahrscheinlich nicht nur negative Konsequenzen hinsichtlich der Substratverträglichkeit, sondern auch einen Einfluß auf den Immunstatus. Der enterale Nahrungsentzug kann mit einer potentiell gesteigerten Infektionsgefahr einhergehen. Auf eine klare Begründung der Indikation zur ausschließlichen parenteralen Ernährung ist somit größter Wert zu legen.

Enterale Ernährungstherapie

Die Indikation zur künstlichen Ernährung über Sonden wurde bis vor wenigen Jahren bei krankheits- oder therapiebedingter Nahrungskarenz von mehr als 10 Tagen, funktionsfähigem Gastrointestinaltrakt und Fehlen von Kontraindikationen gestellt. Ansonsten wurde in der klinischen Routine meist die parenterale Ernährung bevorzugt (37). Zu den Kontraindikationen der enteralen Ernährung zählen eine drohende Aspiration bei nicht intubierten Patienten ohne sichere Schutzreflexe, das akute Abdomen, die akut nekrotisierende Pankreatitis sowie instabile Kreislaufverhältnisse. Relative Kontraindikationen bestehen zudem im Auftreten von Distensionen, Reflux, Diarrhoe und einer gastralen Atonie sowie bei vorbestehenden gastrointestinalen Läsionen und drohenden Ösophagusvarizenblutungen (37). Unstrittig ist der Einsatz der Sondenernährung nach Schädel-Hirn-Trauma und längerer Intensivtherapie (43, 58). Auch nach ausgedehnten Resektionen im Bereich des Gastrointestinaltraktes vergehen meist mehr als 10 Tage, bis die Patienten eine ausreichende Nährstoffzufuhr auf normalem Wege zu sich nehmen können. In der unmittelbar postoperativen Phase herrschte bisher die weitgehende Übereinstimmung, daß aus Gründen der Praktikabilität die enterale der parenteralen Ernährung aufgrund häufiger Komplikationen unterlegen sei. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, daß die motorische Funktion des Intestinaltraktes in den ersten postoperativen Tagen nicht vollständig normal und somit die Toleranz für enterale Substratzuführen eingeschränkt ist.

Neuere Untersuchungen weisen jedoch insbesondere unter den Bedingungen des Streßstoffwechsels auf die Bedeutung der enteralen Ernährung hin. Es wird in zunehmendem Maße deutlich, daß enterale Ernährungsmaßnahmen einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der intesti-

nenalen Mukosa liefern können (15, 39, 61). Darüber hinaus gibt es deutliche Hinweise dafür, daß sich durch enterale Substratzufuhr die Risiken einer bakteriellen Translokation sowie der sich aus ihr ergebende systemische Inflammation minimieren lassen (1, 3, 40, 53, 56). Enterale und parenterale Ernährung sind komplementäre und nicht konkurrierende Behandlungsformen. Unmittelbar nach Laparatomien oder generell unter den Bedingungen des Streßstoffwechsels erscheint eine ausschließliche enterale Ernährung nicht sinnvoll, da in dieser Phase auf enteralem Wege keine ausreichende Versorgung mit Flüssigkeit, Kalorienträgern und Eiweiß sichergestellt werden kann. Bei Patienten, die postoperativ einer längerfristigen, künstlichen Ernährung bedürfen, ist die Kombination von parenteraler und enteraler Ernährung daher indiziert. Bei künstlich ernährten Patienten ist die Verdauungskapazität aufgrund struktureller oder funktioneller Absorptionsstörungen vermindert. Für die Assimilation der meisten nutritiven Substrate gilt das Prinzip der intestinalen Adaptation: Die Verdauungskapazität paßt sich der geforderten Leistung an. Nahrungskarenz und parenterale Ernährung führen zu einer adaptiven Hypoplasie (48, 49, 76). Perioden enteraler Nahrungskarenz sollten daher kurz gehalten werden. Der erneute Aufbau einer enteralen Ernährung muß schrittweise erfolgen und den intestinalen Anpassungsvorgang berücksichtigen. Darüber hinaus kann heute kein Zweifel mehr daran bestehen, daß Traumata unterschiedlicher Genese mit einer beschleunigten Atrophie der intestinalen Mukosa einhergehen, wobei die Schwere der Verletzung quantitativ mit der Ausprägung der intestinalen Atrophie zu korrelieren scheint (52). Eine solche Beeinträchtigung der intestinalen Integrität kann zu einer verstärkten Translokation von Bakterien und Endotoxinen beitragen, welche ihrerseits eine Stimulation der intestinalen Immunabwehr induzieren kann (56). Es gibt begründete Hinweise darauf, daß eine Zunahme der bakteriellen Translokation während des Streßstoffwechsels mit einer vermehrten Ausschüttung von entzündungsfördernden Mediatoren einhergeht (22). Eine besondere Bedeutung scheint dabei den gewebefixierten Monozyten, wie etwa den Kupffer-Zellen der Leber oder den Alveolarmakrophagen zuzukommen (13). Sie sind als die Orte der Produktion von entzündungsfördernden Mediatoren wie etwa Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder Interleukin-1 (IL-1) bekannt. Eine vermehrte Freisetzung solcher Mediatoren verstärkt die klinisch meßbaren Zeichen eines "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS). Steigerungen des Ruheumsatzes, eine Zunahme der Katabolie, vermehrte Substratverwertungsstörungen und die Ausbildung von Organinsuffizienzen im Rahmen eines Multiorganversagens werden begünstigt (36). Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen geben Hinweise darauf, daß durch enterale Ernährungsmaßnahmen sowohl die Inzidenz wie auch die quantitative Ausprägung bereits stattfindender bakterieller Translokationen reduziert werden können (4, 40). Im Gegensatz zur parenteralen Ernährung übt die enterale Nährstoffzufuhr trophische Effekte auf die intestinale Mukosa aus. Integrität

und Funktionsfähigkeit, welche die Resorptionseigenschaften ebenso wie die Barrierefunktion der intestinalen Mukosa gegenüber der intestinalen Flora einschließt, bleiben eher erhalten oder werden unter luminaler Nährstoffzufuhr wieder hergestellt (26). Weitere Faktoren für eine Verminderung der bakteriellen Translokation sind die Verwendung sogenannter immunmodulierender Substrate, eine ausreichende gastrointestinale Perfusion und Motilität (Tab. 1).

Bakterielle Translokation

FÖRDERND:

- Mangelernährung
 - verzögerte enterale Ernährung
 - Fehlen von Ballaststoffen
 - hyperosmolare enterale Ernähr.
 - Hypalbuminämie
- gesteigerte Mukosapermeabilität
 - Schock, Low-Flow, Vasokonstriktoren
 - Ischämie, Hypoxie,
 - GI-Erkrankungen
- Immunsuppression
- Veränderung der Mikroflora
 - Antibiotika
 - Motilitätsstörungen

HEMMEND:

- Nährstoffzufuhr
 - frühe enterale Ernährung
 - Ballaststoffe
 - Immunonutrition (Glutamin, Arginin, Nukleotide, Ω -3 Fettsäuren)
- ausreichende GI- Perfusion
- Magen-pH ↓
- intakte GI-Motilität

Tabelle 1: Darstellung der Faktoren, die eine intestinale bakterielle Translokation fördern oder hemmen können.

Substratbausteine der enteralen Ernährungstherapie

Da verschiedene Abschnitte des Verdauungstraktes von der Sondennahrung umgangen, also funktionell ausgeschlossen werden, muß diesen Einschränkungen der Verdauungsleistung durch entsprechende Substratwahl Rechnung getragen werden. Meist wird intaktes Protein als Stickstoffquelle verwendet. Freie Aminosäuren haben sich dagegen als ungeeignetes Substrat der Proteinkomponente erwiesen. Die günstigsten Bedingungen für die Absorption im Dünndarm bieten unserer Ansicht nach die oligopeptidreichen Hydrolysate, die über Peptidtransportsysteme mit hoher Kapazität resorbiert werden können (37, 65). Für die Kohlenhydratkomponente stellen Oligosaccharide bei Fehlen von Laktose günstige Voraussetzungen für die Resorption dar (42). Die Kohlenhydratkomponente hochwertiger Diäten sollte daher aus Di- und Oligosacchariden mit mittlerem Molekulargewicht von 1000 bestehen, einen minimalen Laktosegehalt besitzen und in ihrer relativen Menge der zugrundeliegenden Krankheit angepaßt sein. Als Fett sollten je nach Krankheitsbild 30-50% der Nichtprotein-kalorien verabreicht werden. Der Anteil essentieller Fettsäuren darf 10 g/Tag nicht für längere Zeit unterschreiten. Der nichtessentielle Fettsäurenanteil wird dem jeweiligen Krankheitsbild in Quantität und Qualität angepaßt. Die Resorption von Triglyceriden mit langkettigen Fettsäuren (LCT) erfordert ein koordiniertes Zusammenspiel von Gallensäuren, Pankreasenzymen und Enterozyten. Die Absorption mittelkettiger Triglyzeride ist weniger komplex. Daher sollte bei Resorptionsstörungen zumindest ein Teil der Fette als mittelkettige Triglyzeride zugeführt werden (37).

Die Bedeutung einer ausreichenden Ballaststoffzufuhr zur Prophylaxe von Erkrankungen des Dickdarms und der Gallenwege ist heute anerkannt (64). Beim Diabetiker kann der resorptionsverzögernde Effekt für Kohlenhydrate weitere Vorteile bieten. Auch beim "Frühdumping" nach Magenteilresektion können Ballaststoffsupplemente sinnvoll sein. Als Zusatz zur Sondenernährung bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen wurden Ballaststoffe bisher hingegen für entbehrlich gehalten (59). Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß bei marginaler Resorptionsleistung und alterierter bakterieller Flora im Intestinum der Zusatz von Ballaststoffen zu Unverträglichkeiten führen kann. Dennoch sollten Ballaststoffe aufgrund der im folgenden genannten Vorteile möglichst frühzeitig zugeführt werden.

Die kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) Azetat, Propionat und Butyrat stellen als bakterielle Abbauprodukte von Ballaststoffen wichtige oxidative Substrate des Kolons dar und üben außerdem trophische Effekte auf die Mukosa des Dün- und Dickdarms aus (47). Im Tierversuch konnte eine Beschleunigung der Heilung von Anastomosen durch SCFA erreicht werden. Ebenso scheint die Mukosaatrophie während parenteraler Ernährung verzögert zu sein (47, 60). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist Gegenstand aktueller Studien.

Einteilung der heute verfügbaren bilanzierten Diäten

Industriell gefertigte "bilanzierte Diäten" gewährleisten bei Zufuhr einer ausreichenden Menge die vollständige Deckung des Nährstoff-, Spurenelement-, Elektrolyt- und Vitaminbedarfs. Sogenannte "Küchendiäten" sollten heute nicht mehr zur Anwendung gelangen. Der küchentechnische Aufwand zur Herstellung vollständig balanzierter Diäten würde den Preis deutlich über die Kosten kommerziell hergestellter, steril verpackter und standardisierter Präparate mit gesicherter Konstanz der Zusammensetzung ansteigen lassen (37, 38). Grundsätzlich sollte die Zusammensetzung enteraler Ernährungslösungen (Standarddiät) den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Ernährung entsprechen (Kohlenhydrate: Fett: Eiweiß = 50:30:20). Der Laktosegehalt sollte gering oder nicht meßbar sein. Der Anteil der essentiellen Aminosäuren sollte 50 - 70% der Gesamtaminosäuren betragen. Im wesentlichen können Produkte mit hochmolekularer (nährstoffdefinierte Diäten) und niedermolekularer Zusammensetzung (chemisch definierte Diäten) unterschieden werden.

Hochmolekulare Diäten werden aus natürlichen Nährstoffen hergestellt und erfordern die Verdauungskapazität des gesamten Intestinaltraktes. Neben der Standarddiät mit einem Proteingehalt von ca. 16% kcal (intaktes Protein), einer Kaloriendichte von 1 kcal/ml und mit vermehrt langkettigen Triglyzeriden werden auch proteinreiche, vermehrt MCT enthaltende oder hochkalorische Varianten angeboten (modifizierte nährstoffdefinierte Diäten). Auch ballaststoffreiche Varianten sind verfügbar. Bei weitgehend intaktem Verdauungstrakt und gastral Applikation sollten nährstoffdefinierte Diäten zur Anwendung kommen.

Niedermolekulare Diäten enthalten Hydrolysate natürlicher Eiweiße als Proteinkomponente. Eine Oligopeptiddiät muß mehr als 80% des Proteingehaltes als Oligopeptide enthalten. Als Energiekomponenten werden Oligo- oder Polysaccharide sowie Fette mit einem relevanten MCT-Anteil verwendet. Es handelt sich also um "vorverdaute" natürliche Nährstoffe. Diese niedermolekularen Diäten sind zumeist als Standardpräparate (1 kcal/ml, Proteingehalt ca. 20 kcal%, ballaststofffrei) erhältlich. Bei Applikation in den Dünndarm oder bei Störungen der Verdauungskapazität sollten chemisch definierten Diäten vom Typ der Oligopeptiddiät zur Anwendung kommen (37, 38).

Wahl des Zugangsweges für die Sondenernährung

Ernährungs sonden können grundsätzlich transnasal oder perkutan in den Gastrointestinaltrakt eingeführt werden. Die transnasale Sondeneinlage ist der Regelfall für eine wenige Wochen dauernde Sondenernährung. Gelingt es nicht, diese Sonde am Krankbett einzulegen, so kann eine transnasale Sonde auch endoskopisch platziert werden. Ist eine langdauernde Sondenernährung absehbar, so kann eine transkutane Sonde in Lokalanästhesie in den Magen eingebracht werden. Bei Patienten, die sich nach einer Laparotomie mit großer Wahrscheinlichkeit über eine längere Phase nicht oral ernähren können, kann schon intraoperativ eine Ernährungsfistel (Katheter-Jejunostomie) angelegt werden (37, 59).

Die Sondenspitze kann unabhängig vom Zugangsweg (nasal oder perkutan) in den Magen oder das Jejunum platziert werden. Die gastrale Sondenposition nutzt den enzymatischen und resorptiven Apparat des gesamten Intestinaltraktes, während die jejunale Position einen höheren, wenn auch nicht absoluten Schutz gegenüber Reflux und Aspiration bietet. Zudem gewinnt der Dünndarm in der postoperativen Phase seine Motilität und Resorptionsfähigkeit normalerweise innerhalb weniger Stunden vollständig zurück, während der Magen eine längerdauernde Atonie aufweisen kann (33, 54). Die Positionierung der Sondenspitze muß sich daher vor allem nach der klinischen Situation des Patienten richten.

Die gastrale Ernährung ist der Regelfall der künstlichen enteralen Nährstoffzufuhr. Als Voraussetzungen sind neben einem funktionierenden Gastrointestinaltrakt intakte Schutzreflexe anzusehen. Dies gilt allerdings nur für Patienten, die nicht endotracheal intubiert sind. Die gastrale Ernährung wird in der Regel mit hochmolekularen Diäten durchgeführt. Bei hohem Kalorienbedarf können hochkalorische Varianten der hochmolekularen Diät verwendet werden. Bei Störungen der Verdauungskapazität sollte jedoch auch bei gastral Applikation von chemisch definierten Diäten vom Typ der Oligopeptiddiät Gebrauch gemacht werden. Für eine Vielzahl der Patienten ist die Makro-Bolusapplikation als die physiologische Form der Zufuhr geeignet. Darüber hinaus kann, gerade bei kritisch kranken Patienten durch den Einsatz der kontinuierlichen, pumpenkontrollierten Ernährungstherapie eine Toleranzverbesserung erreicht werden.

rapie eine Toleranzverbesserung erreicht werden. Wichtig erscheint hier jedoch die regelmäßige (alle 6-8 Stunden) Kontrolle einer suffizienten Magenentleerung. Bei einer Refluxmenge von mehr als dem Doppelten der eingestellten Pumpenförderleistung sollte die Infusionsrate reduziert oder auf eine jejunale Applikationsform übergegangen werden.

Bei der jejunalen Ernährung muß die Sondenspitze distal des Treitz-Bandes liegen, um Reflux und Aspirationsgefahr zu minimieren. Eine Ernährungspumpe ist obligat, da im Dünndarm ein geringer Bolus von Ernährungslösungen zu einer Diarrhoe führt. Die Applikation erfolgt also kontinuierlich. Nach längerer Nahrungskarenz, oder bei Beginn der enteralen Ernährung unter den Bedingungen des Streßstoffwechsels ist ein langsamer Aufbau sowohl der gastralen wie der jejunalen Sondenernährung unverzichtbar und erfolgt stufenweise über eine Aufbauphase. Eine initiale Verdünnung der Ernährungslösungen kann dabei hilfreich sein. Die Kaloriendichte der Präparate sollte in dieser Phase 1 kcal/ml nicht überschreiten.

Bei gastral Bolusapplikation wird mit der Zufuhr kleiner Volumina (z.B. 3 x 50 ml) begonnen, wonach sowohl die Applikationsfrequenz als auch das Bolusvolumen langsam bis zur angestrebten Gesamtmenge gesteigert werden. Bei kontinuierlicher Applikation unter Verwendung einer Ernährungspumpe wird mit der Zufuhr von 5-10 ml/Std. entsprechend etwa 120-240 ml pro Tag begonnen. Die Zufuhrmenge wird dann schrittweise bis auf ca. 80 oder 100 ml entsprechend 2000 bis 2400 kcal/Tag gesteigert. Die Dauer der Aufbauphase muß individuell bemessen werden und kann mehrere Tage in Anspruch nehmen.

Monitoring der enteralen Ernährung

Art und Häufigkeit von Komplikationen während enteraler Ernährungsmaßnahmen hängen von der Grundkrankheit, dem Zugangsweg und dem verwendeten Ernährungsregime ab (11). Klinische Kontrollen besitzen bei der Überwachung der enteralen und insbesondere der jejunalen Ernährung einen höheren Stellenwert als bei der parenteralen Substratzufuhr. Das Abdomen muß während der Adaptationsphase mindestens dreimal täglich, später einmal am Tag inspiziert, palpirt und auskultiert werden. Zusätzlich ist die Passage von Stuhl zu protokollieren. Die akute Pseudoobstruktion des Kolons ist zwar eine seltene, aber potentiell lebensbedrohende Komplikation der enteralen Ernährung, welche die Obstipation des kritisch kranken Patienten zu einem interventionsbedürftigen Zustand werden läßt.

Häufig dagegen sind gastrointestinale Komplikationen, wie z.B. die Diarrhoe. Sie kann harmlos, aber auch erstes Symptom einer Intoleranz sein. Bei Zeichen der Intoleranz mit Reflux, Diarrhoe, abdominaler Distension oder Krämpfen muß eine temporäre Reduktion oder eine Unterbrechung der enteralen Zufuhr für mindestens 6 Stunden erfolgen. Eine Änderung des Ernährungsregimes mit Übergang von der Makro-Boluszufuhr auf eine kontinuierliche Zufuhr und der gastralen auf die jejunale Applikation kann erwogen werden. Auch durch die Verwendung von

Oligopeptiden sowie durch die Reduktion des Gesamtfettanteils mit Steigerung des MCT-Anteils (niedermolekulare Diäten) kann möglicherweise die Toleranz verbessert werden. Als weitere mögliche Maßnahmen werden die Verminderung der Osmolarität durch Verdünnung der Lösung, Vermeiden von kalter Sondenkost sowie die Verwendung von Ernährungspumpen auch bei gastral Applikation diskutiert. Gerade beim kritisch kranken Patienten muß berücksichtigt werden, daß eine Diarrhoe oft medikamentös bedingt ist oder Zeichen einer pseudomembranösen Enterokolitis sein kann. Bei einem Scheitern aller Bemühungen bleibt jedoch lediglich der Wechsel auf die parenterale Ernährung. Die am meisten gefürchtete Komplikation der enteralen Ernährung ist die Aspiration von Magensaft oder zugeführter Nahrung mit nachfolgender Aspirationspneumonie. Die Literaturangaben über die Häufigkeit dieses Ereignisses sind unterschiedlich. Kleinere, unbemerkte Aspirationen mit geringem Aspirationsvolumen können in bis zu 30 % der Fälle auftreten. Hingegen stellen massive Aspirationen mit Tachypnoe, Tachykardie, Hypoxie und röntgenologisch sichtbaren Infiltraten der Lunge ein relativ seltenes Ereignis (1 %) dar. Oberkörperhochlagerung, Kontrolle des gastralen Residualvolumens und kontinuierliche jejunale Applikation gelten als prophylaktische Maßnahmen. Die Inzidenz von sondenbedingten Komplikationen, wie das Auftreten von mechanischen Druckulzera oder einer akuten Otits media, konnten durch die Verwendung von dünnlumigen, weichen Polyurethan- und Silikonkathetern auf unter 1 % gesenkt werden.

Nichtenergetische Aspekte der Ernährung

Neben den energetischen Wirkungen wird einigen Nährstoffen eine eigene immunmodulierende Wirkung zugeschrieben. Die gezielte Substitution dieser Substanzen in pharmakologischer Dosierung geht über eine Korrektur von energetischen Defiziten hinaus. Diese erst seit einigen Jahren bekannten nicht-energetischen Effekte von Glutamin, Arginin, den Ribonukleinsäuren und den mehrfach ungesättigten Fettsäuren sollen im Folgenden kurz aufgezeigt werden.

Glutamin

Die Aminosäure Glutamin kann im Zytosol der meisten Gewebe gebildet werden. Neben der Einschleusung in die Proteinsynthese wird Glutamin für die Synthese von Purinen und Pyrimidinen wie auch von Glutathion benötigt. Mit ca. 60% der Gesamtmenge der Aminosäuren ist Glutamin die höchstkonzentrierte intrazelluläre Aminosäure (12). Für die Enterozyten stellt Glutamin ein wichtiges Energiesubstrat dar (66, 77). In der Skelettmuskulatur ist der Stickstoffdonator Glutamin ein Regulator der Proteinbiosynthese.

Intensivmedizin

Bei schwerer Katabolie wird Glutamin aufgrund eines gesteigerten Bedarfes als konditional essentiell eingestuft. Ein Mangel von Glutamin unter Streßbedingungen gilt als ein Faktor für die Atrophie des Darmes und kann durch eine Verschlechterung der Barrierefunktion eine bakterielle Translokation begünstigen (74). Da auch die Proliferation von Makrophagen und Lymphozyten wie auch die Synthese bestimmter Interleukine von der Verfügbarkeit von Glutamin determiniert werden, kann durch ein vermindertes Glutaminangebot die zelluläre Immunabwehr supprimiert werden (19). Daneben wird durch gesteigerte Bereitstellung von Glutathion eine Verbesserung der antioxidativen Kapazität erreicht. Dadurch könnte ein Zellschaden durch Ischämie und Reperfusion vermindert und eine überschießende systemische Entzündungsreaktion gehemmt werden.

In konventionellen enteralen Nährlösungen ist Glutamin nur in geringer Menge enthalten. In den herkömmlichen parenteralen Aminosäurenlösungen ist Glutamin aufgrund der schlechten Löslichkeit und der thermischen Instabilität nicht vertreten. Erst durch die Verfügbarkeit von Glutamin in Form von Dipeptiden (Glu-Ala oder Glu-Gly) konnte dessen sichere Anwendung auch über einen längeren Zeitraum sowie in einer ausreichend hohen Dosierung (20-40 g/Tag) ermöglicht werden.

Aus bisherigen Untersuchungen lassen sich verschiedene Patientengruppen ableiten, die die Indikation zu einer Supplementierung von Glutamin mit ca. 0,3 g/kg KG/Tag bieten: Traumapatienten profitieren aufgrund ihres gesteigerten intestinalen Glutaminbedarfes von einer Supplementierung ebenso wie Patienten nach ausgedehnten Eingriffen, die sich bereits präoperativ in einem Zustand der Mangelernährung oder der Immundefizienz befanden. Patienten mit einer tumorbedingten Kachexie sowie bei einer ausgedehnten chronisch entzündlichen Darmerkrankung sind eine weitere Zielgruppe, bei der die Glutamintherapie zu einer verbesserten Stickstoffbilanz und zu einer geringeren systemischen Inflammation führen kann (67, 68).

Arginin

Die Aminosäure Arginin stimuliert die Sekretion der anabolen Hormone Somatotropin, Insulin-like-growth factor 1 und Insulin und zu einem deutlich geringeren Anteil auch die antiinsulinären Hormone Glukagon, Somatostatin und Katecholamine. Arginin ist notwendig für die Synthese von Kollagen. Als Substrat der NO-Synthese entfaltet es eine vasodilatierende und eine die Thrombozytenaggregation hemmende Wirkung. Daneben stimuliert Arginin die Proliferation von Lymphozyten und die Zytotoxizität von Makrophagen (10, 21). Am Tiermodell konnte Arginin eine verbesserte Wundheilung, eine gesteigerte Immunantwort und eine abgeschwächte Thymusinvolution zeigen (45). Diese Effekte unterblieben bei hypophysectomierten Tieren, was eine intakte hypothalamisch-hypophysäre Achse für diese benefiziellen Effekte notwendig erscheinen läßt (9).

Wie Glutamin könnte auch Arginin aufgrund eines phasenweise gesteigerten Bedarfes zu einer konditio-

nell essentiellen Aminosäure werden. Bei kritisch kranken Patienten kann die argininvermittelte NO-Synthese eine verbesserte Immunabwehr und Wundheilung bewirken. Bei einer überschießenden und systemischen Freisetzung von NO kann jedoch als Folge der gesteigerten cGMP-Freisetzung und der resultierenden systemischen Vasodilatation eine hypotensive Kreislaufinstabilität die Folge sein. Auch eine verstärkte Triggerung der Zytotoxizität von Leukozyten kann gegen körpereigene Zellen gerichtet sein, was sich für den kritisch kranken Patienten deletär auswirken könnte. Da die induzierbare NO-Synthase nach Aktivierung von Makrophagen durch Zytokine in der Lage ist, große Mengen an NO ständig aktiv zu produzieren (62), kann aus derzeitiger Sicht nicht ausgeschlossen werden, daß das klinische Bild eines SIRS durch die zusätzliche Applikation von Arginin potenziert wird. Wenn auch in einigen Untersuchungen Arginin in Kombination mit anderen immunmodulierenden Substanzen bei metabolisch stabilen postoperativen Patienten zu einer verminderten Infektionsrate, einer reduzierten Komplikationsrate sowie einer verkürzten Krankenhausverweildauer führte, halten wir dessen Einsatz unter den Bedingungen des ausgeprägten Streßstoffwechsels derzeit nicht für empfehlenswert, bevor weitere Untersuchungen über Arginin in dieser Phase erfolgt sind.

Nukleotide

Die Bereitstellung von Nukleotiden geschieht sowohl über die "de novo"-Synthese als auch über die Bildung aus Purin- und Pyrimidinbasen. Als Bestandteil der RNA und DNA sind sie Voraussetzung für die Proteinsynthese und Zellteilung. Die Verfügbarkeit von Nukleotiden ist essentiell für eine normale Immunantwort (73). Ein Fehlen von Nukleotiden führt zu einer supprimierten Lymphozytenproliferation, einem selektiven Verlust an T-Helfer-Zellen und zu einer reduzierten Interleukin-2-Produktion. Im Experiment ist die Clearance von pathogenen Keimen reduziert.

Ob unter den Bedingungen des Streßstoffwechsels der Bedarf an Nukleotiden gesteigert ist und dieser Bedarf die Synthesekapazität übersteigt, ist aus klinischer Sicht nicht geklärt. Allerdings muß für Gewebe, das unter metabolisch oder immunologisch induziertem Streß steht, ein erhöhter Verbrauch von Purin- und Pyrimidinderivaten postuliert werden. Besteht für die Enterozyten ein Mißverhältnis aus Angebot und Bedarf von Nukleotiden, so könnte eine Einschränkung der mukosalen Barriere mit den heute bekannten klinischen Folgen resultieren. Leider enthält bis heute keine der parenteralen und nur wenige der enteralen Nährlösungen eine adäquate Menge an Nukleotiden.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Das pharmakologische Konzept der Immunmodulation durch Lipide beruht auf der Beobachtung, daß Synthese und Metabolismus von Mediatoren von der Nahrungszufuhr ihrer Präkursoren abhängen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty

acids = PUFA), die in n-3 PUFA und n-6 PUFA eingeteilt werden können, sind integrale Bestandteile der Zellmembranen. Sie sind die exklusiven Präkursoren von Lipidmediatoren wie den Eikosanoiden oder dem "platelet-activating-factor".

Während des Streßstoffwechsels werden hohe Zuführen an n-6 PUFA mit einer gesteigerten systemischen Inflammation in Verbindung gebracht (70). Die von den n-6 PUFA abgeleiteten Eikanoide haben starke proinflammatorische Wirkungen, z.B. erhöht TXA₂ den Tonus der Gefäßmuskulatur und begünstigt die Thrombozytenaggregation, LTB₄ erhöht die Chemotaxis und steigert die Permeabilität des Endothels. Die zelluläre Immunantwort wird supprimiert, was durch eine verminderte bakterielle Clearance mit einer verminderten Lymphozytenproliferation und einer eingeschränkten Synthese von Immunglobulinen zum Ausdruck kommt (44). Ein wesentlicher Mechanismus dieser Immunsuppression ist die negative Feedback-Kontrolle via cAMP-augmentierender Prostanoiden wie PGE₂. Im Streßstoffwechsel könnte durch teilweisen Ersatz von n-6 durch n-3 PUFA eine Verminderung der systemischen Inflammation bei einer gleichzeitig verbesserten zellulären Abwehr erreicht werden. Aufgrund einer verminderten biologischen Wirksamkeit der von n-3 PUFA abgeleiteten Eikosanoiden wirken diese somit den n-6 PUFA-medierten Wirkungen entgegen (2, 69, 71). Einen wesentlichen Anteil an diesen Effekten scheint die reduzierte Verfügbarkeit von PGE₂ gegenüber PGE₃ zu besitzen.

Allerdings wird im Tierexperiment bei sehr schweren septischen Verlaufsformen unter hohen Zuführen von n-3 PUFA ein ungünstigeres Outcome beobachtet als nach Applikation von n-6 PUFA. Möglicherweise wird durch die n-3 PUFA vermittelte Einschränkung der PGE₂-Synthese eine Suppression der Synthese von Zytokinen wie TNF aufgehoben (75). Unter den Bedingungen einer schweren Sepsis könnte dies von Nachteil sein, da hohe TNF-Spiegel einen Letalitätsfaktor darstellen (72). Es bleibt weiteren Untersuchungen überlassen zu klären, ob n-3 PUFA in dieser Phase indiziert sind.

Keywords:

**Critical care;
Enteral nutrition;
Parienteral nutrition;
Metabolism.**

Summary:

Nutritional support of the critically ill is an important component of current intensive care medicine. Utilization of the substrates supplied is mainly influenced by the metabolic situation. The clinical scenario may be complicated by the metabolic changes during starvation or stress metabolism. During starvation loss of lean body mass can be reversed completely by adequate nutritional support. However, the effects of catabolism, seen in the critically ill, are reversed com

pletely only after elimination of the source of metabolic stress. Therefore, nutritional support of the critically ill has to be modified to avoid organ dysfunction by substrate overload. Substrates "immunonutrition" should be considered individually in the critically ill patient.

Literatur

1. Alexander JW: Nutrition and translocation. JPEN 14 (1990) 170-174
2. Alexander JW, Saito H, Trocki O, Ogle CK: The importance of lipid type in the diet after burn injury. Ann Surg 204 (1986), 1-8
3. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. Surgery 104 (1988), 185-190
4. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS: Effect of commercially available chemically defined liquid diets on the intestinal microflora and bacterial translocation from the gut. JPEN 14 (1990), 1-6
5. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenstrom J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, Gump FE, Kinney LM: Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. Ann Surg 191 (1980), 40-46
6. Askanazi J, Nordenstrom L, Rosenbaum SH, Elwyn DH, Hyman AI, Carpentier YK, Kinney JM: Nutrition for the patient with respiratory failure: glucose vs fat. Anesthesiology 54 (1981), 373-377
7. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, Foster R, Milic-Emili I, Kinney JM: Effects of total parenteral nutrition on gas-exchange and breathing patterns. Crit Care Med 7 (1979), 125-132
8. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, Silverberg PA, Milic-Emili I, Kinney JM: Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. JAMA 243 (1980), 1444-1447
9. Barbul A: Arginine: Biochemistry physiology and therapeutic implications. JPEN 10 (1986), 227-238
10. Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, Efron G: Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. Surgery 90 (1981), 244-251
11. Bastow MD: Complications of enteral nutrition. Gut 27 (1986) Suppl 1, 51-55
12. Bergström J, Fürst P, Noree LO, Vinnars E: Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. J Appl Physiol 36 (1974), 693-697
13. Billiar T, Curran RD: Kupffer cell and hepatocyte interactions: a brief over-view. JPEN 14 (1990), 175S-180S
14. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW: Mechanism of insulin resistance following injury. Ann Surg 196 (1982), 420-433
15. Bristol JB, Williamson RCN: Nutrition operations and intestinal adaption. JPEN 12 (1988), 299-309
16. Burke JR, Wolfe RR, Mullany CJ, Mathews DE, Bier DM: Glucose requirements following burn injury. Ann Surg 190 (1979), 274-283
17. Bursztein S: Nutrition of the critically ill: hypo-, normo- or hypercaloric. In: Kleinberger G, Lenz K, Ritz R, Schneeweß B, Schuster HP, Waldhäusl W, Hrsg. Intensivmedizinisches Seminar Bd 7: Metabolismus, 1-10, Springer-Verlag Wien, New York, 1994
18. Cahill G: Starvation in man. N Engl J Med 282 (1970), 668-675
19. Calder PC, Newsholme EA: Glutamine promotes interleukin-2 production by concanavalin. A-stimulated lymphocytes. Proc Nutr Soc 51 (1992), 105A
20. Calloway DH, Spector H: Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active young men. Am J Clin Nutr 2 (1954), 405-412
21. Daly JM, Reynolds J, Thorn A: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. Ann Surg 208 (1988), 512-523
22. Deitch EA: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. Arch Surg 125 (1990), 403-404
23. Dudrick SL, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE: Long term total parenteral nutrition with growth development and positive nitrogen balance. Surgery 64 (1968), 134-142
24. Elia M: The effects of nitrogen and energy intake on the metabolism of normal depleted and injured man: considerations for practical nutritional support. Clin Nutr 1 (1982), 173-192
25. Elwyn DH, Gump FE, Des M, Long CL, Kinney JM: Protein and energy of glucose added in hypocaloric amounts to peripheral infusions of amino acids. Metabolism 27 (1978), 325-331
26. Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton L, Peters TJ: Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaption after small bowel resection in the dog. Gastroenterology 70 (1976), 712-719
27. Flatt JR, Blackburn GL: The metabolic fuel regulatory system: implications for protein sparing therapy during caloric deprivation or disease. Am J Clin Nutr 27 (1974), 175-187
28. Gamble JL: Physiological information gained from studies on the life raft ration. The Harvey lectures, series XLIII, 1946-1947. Nutr Rev 47 (1989) 199-201
29. Gazzaniga AB, Bartlett RH, Shobe JB: Nitrogen balance in patients receiving either fat or carbohydrate for total intravenous nutrition. Ann Surg 182 (1975), 163-168
30. Gazzaniga AB, Day AT, Bartlett RH, Wilson A: Endogenous caloric sources and nitrogen balance. Arch Surg 111 (1976), 1357-1361
31. Georgieff M, Pschaidl E, Träger K, Rügheimer E: Künstliche Ernährung. Langenbecks Arch Chir (1991) Suppl. 303-307
32. Georgieff M, Saeger HD, Wagner D, Jandewerth O, Stein P, Bistrian BR, Blackburn GL: Carbohydrates and lipid emulsions in parenteral nutrition. J Clin Nutr Gastroenterol 2 (1987), 47-51
33. Glucksman DL, Kalser MH, Warten WD: Small intestinal absorption in the immediate postoperative period. Surgery 60 (1966), 1020-1025
34. Gump FE, Martin R, Kinney JM: Oxygen consumption and caloric expenditure in surgical patients. Surg Gynec Obstet 137 (1973), 499-513
35. Gunther B: Gibt es ein optimales Kalorien-Stickstoff-Verhältnis? Beitr Infusionstherapie Klin Ernähr 13 (1986), 35-44
36. Haw MP, Bell SJ, Blackburn GL: Potential of parenteral and enteral nutrition in inflammation and immune dysfunction: a new challenge for dieticians. J Am Diet Assoc 91 (1991), 701-709
37. Heberer M, Gunther B (Hrsg.): Praxis der parenteralen und enteralen Ernährung in der Chirurgie. Springer Verlag, Heidelberg, 1988
38. Heimbürger DC, Weinsier RL: Guidelines for evaluating and categorizing enteral feeding formulas according to therapeutic equivalence. JPEN 9 (1985), 61-67
39. Hosoda N, Nishi M, Nakaawa M, Hiramatsu Y, Hioki K, Yamamoto M: Structural and functional alterations in the gut of parenterally or enterally fed rats. J Surg Res 47 (1989), 129-133

40. Inoue S, Epstein MD, Alexander JW, Trocki O, Jacobs P, Gura P: Prevention of yeast translocation across the gut by a single enteral feeding after burn injury. *JPEN* 13 (1989), 565-571
41. Jeejeebhoy KN, Zohrab WL, Langer B, Phillips MJ, Kuksis K, Anderson GH: Total parenteral nutrition at home for 23 months without complication and with good rehabilitation. A study of technical and metabolic features. *Gastroenterology* 65 (1973), 811-820
42. Jones BJM, Brown BE, Loran JS, Edgerton D, Kennedy JF, Stead JK, Silk DBA: Glucose absorption from starch hydrolysates in the human jejunum. *Gut* 24 (1983), 1152-1160
43. Jones BJM, Payne S, Silk DBA: Indications for pump-assisted enteral feeding. *Lancet* (1980), 1057-1058
44. Kinsella JE, Lokesh B, Broughton S, Whelan J.: Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells: an overview. *Nutrition* 6 (1990), 24-44
45. Kirk J, Barbul A: Role of arginine in trauma sepsis and immunity. *JPEN* 14 (1990), S226-S229
46. Kleinberger G: Relative und absolute Kontraindikationen einer parenteralen Fettapplikation. *Beitr Infusionsther Klin Ernähr* 13 (1986), 154-177
47. Kripke SA, Fox AD, Berman JM, Settle RG, Rombeau JL.: Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short-chain fatty acids. *JPEN* 13 (1989), 109-116
48. Levine GM, Deren JJ, Steiger E, Zinno R: Role of oral intake in the maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 67 (1974), 975-982
49. Levine GM, Deren JJ, Yezdimir E. Small-bowel resection. *Dig Dis* 21 (1976), 542-546
50. Long CL: Energy and protein needs in the critically ill patient. *Contemp Surg* 16 (1980), 29-42
51. Lohlein D, Fabsiak R, Canzler H: Postoperative parenterale Ernährung unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes von Fettemulsionen. *Klin Ernähr* 11 (1983), 295-304
52. Molnar JA, Bell SJ, Goodenough RD, Burke JF: Enteral nutrition in patients with burns or trauma. In: Rombeau JL, Caldwell MD, eds. *Clinical nutrition, Vol 1: Enteral and tube-feeding*, 412-433, Saunders Philadelphia 1984
53. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM.: TEN versus TPN following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma* 29 (1989), 916-923
54. Nachlas MM, Younis MT, Roda CP, Wityk JJ: Gastrointestinal motility studies as a guide to postoperative management. *Ann Surg* 175 (1972), 510-522
55. Nordenstrom J, Carpentier YA, Askanazi J, Robin AP, Elwyn DH, Hensle TW, Kinney JM: Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 196 (1982), 221-231
56. Pingleton SK: Enteral nutrition and infection in the intensive care unit. *Semin Respir Infect* 5 (1990), 185-190
57. Randle PL, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.: The glucose-fatty acid cycle its role in insulin-sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* I (1963), 785-789
58. Rapp RP, Young B, Twyman D, Bivins BA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR: The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurg* 58 (1983), 906-912
59. Rombeau JL, Jacobs DO. Nasoenteric tube feeding. In: Rombeau JL, Caldwell MD, eds. *Enteral and tube-feeding*, 261-274, WB Saunders Company Philadelphia, 1984
60. Rombeau JL, Kripke SA: Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids *JPEN* 14 (1990), 181S-185S
61. Saito H, Trocki O, Alexander JW, Kopcha R, Heyd T, Joffe SN: The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, metabolism, hormone secretion and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN* 11 (1987), 1-7
62. Salter M, Knowles RG, Moncada S: Widespread tissue distribution species distribution and changes in activity of Ca++ independent nitric oxide synthases. *FEBS Lett* 291 (1991), 145-149
63. Senfleben U, Felbinger T, Suchner U: Pathophysiologie der Substratverwertung im Streßstoffwechsel: Bedeutung einer vollständigen hypoenergetischen Ernährungstherapie. *Akt Ernähr- Med* 23 (1998), 207-223
64. Shankardass K, Chuchmach S, Chelshwick K, Stefanovich C, Spurr S, Brooks L, Tsai M, Saibil FG, Cohen LB, Edington JD: Bowel function of long-term tube-fed patients consuming formulae with and without dietary fiber. *JPEN* 14 (1990), 508-512
65. Silk DBA, Clark ML, Mars TC, Addison JM, Burston D, Matthews DM, Clegg KM: Jejunal absorption of an amino acid mixture simulating casein and an enzymic hydrolysate of casein prepared for oral administration to normal adults. *Br J Nutr* 33 (1975), 95-100
66. Souba WW. Glutamine: A key substrate for the splanchnic bed. *Annu Rev Nutr* 11 (1991), 285-308
67. Souba WW: Glutamine and cancer. *Ann Surg* 218 (1994), 715-728
68. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA: The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 48 (1990), 383-391
69. Suchner U, Senfleben U: Immune modulation by polyunsaturated fatty acids during nutritional therapy: interactions with synthesis and effects of eicosanoids. *Infusionsther Transfusionsmed* 21 (1994), 167-182
70. Suchner U, Senfleben U, Felbinger T: Effects of dietary lipids on cellular elements and metabolism. *Curr Opinion Gastroenterol* 11 (1995), 151-160
71. Terano T, Salmon JA, Moncada S.: Biosynthesis and biological activity of leukotriene B5: Prostaglandins 27 (1984), 217-232
72. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo CG, Lowry SF, Cerami A: Anticachection/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 330 (1987), 662-664
73. Van Buren CT, Kulkarni AD, Rudolph FB.: The role of nucleotides in adult nutrition. *J Nutr* (1994), 160S-164S
74. Van der Hulst RRWJ, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF: Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 341 (1993), 1363-1365
75. Waymack JP, Moldawer LL, Lowry SF, Guzman RF, Okerberg CV, Mason ADJ, Pruitt BAJ: Effect of prostaglandin E in multiple experimental models IV. Effect on resistance to endotoxin and tumor necrosis factor shock. *J Surg Res* 49 (1990), 328-332

Intensivmedizin

76. *Williamson RCN*: Intestinal adaption (First of two parts). *N Engl J Med* 298 (1978), 1393-1402

77. *Windmueller HG, Spaeth AE*: Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate and aspartate. *J Biol Chem* 255 (1980), 107-112

78. *Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF, Wolfe MH*: Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. *Ann Surg* 197 (1983), 163-171

79. *Wolfe RR, O'Donnell TF, Stone MD, Richmond DA, Burke JF*: Investigation of factors determine the optimal glucose infusion rate in total parenteral nutrition. *Metabolism* 29 (1980), 892-899

80. *Wolfram G*: Essentielle Fettsäuren in der parenteralen Ernährung. *Infusionsther* 14 (1987) Suppl 3, 20-28

81. *Wolfram G, Eckart J*: Der Einfluß der parenteralen Ernährung auf den Linolsäuregehalt im Serum von Patienten mit akuten schweren Krankheiten. In: Eckart J, Wolfram G, eds. *Fett in der parenteralen Ernährung* Bd 1, 43-49, Zuckschwerdt-Verlag München, 1981.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Thomas W. Felbinger*

Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15