

Kohlenhydrate und Zuckeraustauschstoffe während Streßstoffwechsel bei hyperkalorischer parenteraler Substratzufuhr*

Ein prospektiver, randomisierter, klinischer Vergleich von Glukose, Glukose-Xylit und Fruktose-Glukose-Xylit

Carbohydrates and polyols during hypercaloric parenteral feeding of the critically ill patient - A prospective, randomized clinical comparison of glucose, glucose-xylitol, fructose-glucose-xylitol

T.W. Felbinger¹⁾, U. Suchner¹⁾ und J. E. Schmitz²⁾

¹⁾Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter)

²⁾Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden (Chefarzt: Prof. Dr. J. E. Schmitz)

Zusammenfassung: An 51 chirurgischen Intensivpatienten wurde in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht, ob Kohlenhydratmischlösungen aus Glukose und Xylit (GX: 1,4:1), respektive aus Fruktose, Glukose, Xylit (FGX: 2:1:1), metabolische Vorteile gegenüber einer reinen Glukosezufuhr (G) aufweisen, wenn sie in den ersten 5 postoperativen Tagen unter hyperkalorischen Bedingungen (6,4 g/kg KG/24 Std.) zugeführt werden. Bereits 5 Stunden nach Beginn der Zufuhr bildete sich ein steady state der Plasmakonzentrationen von Fruktose und Xylit aus, welches bei Werten unter 0,6 mmol/l lag. Die Plasmaglukosekonzentrationen zeigten in allen Gruppen einen erheblichen Anstieg und blieben bis zum Studienende über den Referenzbereich erhöht. Während des Untersuchungszeitraumes mußten in der GX-Gruppe zusätzlich 73 I.E. Insulin, in der FGX-Gruppe 355 I.E. Insulin und in der G-Gruppe 519 I.E. Insulin verabreicht werden. Der gesamte renale Verlust an Kohlenhydraten war in der G-Gruppe mit 32g/24 Std. deutlich höher als in der GX- und FGX-Gruppe (22,8g/24 Std. bzw. 20,2g/24 Std.). Die kumulative Stickstoffbilanz über den gesamten Untersuchungszeitraum war in der G-Gruppe mit -25 g negativer als in den beiden anderen Gruppen mit jeweils -20 g. Unter hohen Zufuhraten und unter ausgeprägtem Streßstoffwechsel können die metabolischen Vorteile der Glukoseaustauschstoffe gegenüber einer reinen Glukosezufuhr bestätigt werden. Der Einsatz einer fruktosehaltigen FGX-Mischlösung gegenüber einer GX-Mischlösung bietet keine zusätzlichen Vorteile und ist unter dem Risiko einer nicht diagnostizierten hereditären Fruktoseintoleranz nicht mehr gerechtfertigt.

Einleitung

Es ist heute anerkannt, daß ein reduzierter Ernährungszustand mit einem schlechteren perioperativen Outcome verbunden ist (Übersicht siehe (45)). Die Ernährungstherapie kritisch kranker Patienten ist damit ein unverzichtbarer Bestandteil des Gesamttherapiekonzeptes.

Der Kohlenhydratanteil in der parenteralen Ernährung wird bis heute in der Literatur kontrovers diskutiert: Während in den anglo-amerikanischen Ländern ausschließlich Glukose zur Anwendung kommt, wurden seit 1970 in vielen mitteleuropäischen Ländern und in Japan die sogenannten Glukose-Austauschstoffe Fruktose, Sorbit und Xylit eingesetzt. Deren Vorteil liegt in einer zumindest teilweisen insulinunabhängigen Metabolisierung und einer verzögerten Freisetzung von Glukose. Dies spricht für ihre Anwendung bei Stoffwechselluständen mit Glukoseverwertungsstörungen sowie "Insulinresistenz", wie z.B. nach schwerem Trauma und während Sepsis (1, 13, 15, 19, 46, 47).

Wiederholte Publikationen über Infusionszwischenfälle mit fatalem Ausgang bei nicht diagnostizierter hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) (10, 12, 16, 31, 35, 38, 41) haben zu einem weitgehenden Verzicht auf Fruktose und Sorbit geführt. Für Xylit sind keine entsprechenden enzymatischen Defekte bekannt, jedoch werden dosisabhängige Nebenwirkungen beschrieben (4, 39).

Dennoch wurden auch noch in den letzten Jahren Fruktose, Sorbit und Xylit zum Einsatz während des Streßstoffwechsels empfohlen (1, 17, 30, 37, 40). Diese metabolischen Vorteile der Glukoseersatzstoffe wurden

* Teile dieser Arbeit wurden präsentiert während der Jahrestagung der European Society of Intensive Care Medicine, ESICM Annual Meeting, Stockholm, 09.09.1998

aber nicht von allen Autoren bestätigt (21). Dabei wurden die potentiellen Vorteile der Glukoseersatzstoffe niemals unter schwersten Einschränkungen der Glukoseverwertung getestet wie etwa während schwerer systemischer Inflammation.

In der vorliegenden Untersuchung sollen die metabolischen Auswirkungen der Glukoseersatzstoffe während ausgeprägter hypermetaboler Stoffwechsellage und gleichzeitig unter hyperalimentären Bedingungen evaluiert werden.

Die Dosierungsempfehlungen für Kohlenhydrate wurden in den letzten Jahren nach unten korrigiert (40, 52). Die Daten der vorliegenden prospektiven und randomisierten Untersuchung wurden jedoch zu einem Zeitpunkt erhoben, als eine frühe enterale Ernährung, eine frühe Zufuhr von Lipiden und ein reduziertes Kohlenhydratangebot noch nicht als Standard-Therapien etabliert waren (7, 8, 26, 33, 48). Diese bislang unveröffentlichten Daten sind somit auf der Basis der heutigen Empfehlungen nicht mehr zu erheben. Sie haben Modellcharakter und sollten als unwiderbringlicher klinischer Beitrag zur Evaluierung der Kohlenhydratverwertung unter maximaler Substratzufuhr und extremen metabolischen Bedingungen verstanden werden.

Methode

51 Patienten einer anästhesiologischen Intensivtherapiestation, die ein schweres Trauma erlitten oder sich einem ausgedehnten operativen Eingriff unterziehen mußten, wurden in die Untersuchung aufgenommen. Bei allen Patienten war die Indikation zu einer mindestens 5tägigen parenteralen Ernährung gegeben. Zur Objektivierung des Schweregrades der Erkrankung bzw. des Traumas wurde der Acute Physiology Score (APS), Teil des APACHE II-Scores ermittelt. Alle Patienten wiesen stabile Vitalfunktionen auf. Ausschlusskriterien waren eine manifeste Mangelernährung, eine manifeste Stoffwechselerkrankung oder eine Organinsuffizienz. Stieg die Plasmaglukosekonzentration über 14 mmol/l an, erfolgte die kontinuierliche intravenöse Applikation von Altinsulin (Actrapid®). Blieben bei 4 I.E. Insulin/h die Plasmaglukosekonzentrationen über 14 mmol/l, wurde die Studie beendet. Gemäß diesen Bedingungen mußten insgesamt 6 Patienten (je 2 Patienten der Gruppen I, II und III); während des Untersuchungszeitraumes von der Studie ausgeschlossen werden.

Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Universität geprüft und befürwortet worden. Nach Befragen der nächsten Angehörigen nach dem mutmaßlichen Willen des Patienten und Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Patienten in drei Gruppen randomisiert: Ab dem ersten postoperativen bzw. posttraumatischen Tag erhielten alle Patienten 6,4 g KH/kg KG/ 24 Std. in Form einer 24%-igen Lösung. In Gruppe I bestand diese aus Glukose und Xylit im Verhältnis 1,4:1 (GX), in Gruppe II aus Fruktose, Glukose und Xylit im

Verhältnis 2:1:1 (FGX) und in Gruppe III aus Glukose (G). Die Applikation erfolgte über einen zentralen Venenkatheter. Parallel dazu erhielten alle Patienten eine isonitrogene Aminosäuresubstitution mit 1,3 g/kg KG/ 24 Std. und eine an die jeweiligen Bedürfnisse des einzelnen Patienten adaptierte individuelle Intensivtherapie.

Nach einer hämodynamischen und metabolischen Stabilisierungsphase am Tag der Operation wurde das errechnete Ernährungsregime von 15.00 Uhr des 1. posttraumatischen Tages an bis zum Studienende verabreicht. Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurden jeweils um 8.00 Uhr und 20.00 Uhr Blutproben aus einem arteriellen Verweilkatheter entnommen. Zudem wurde der 24 Std.-Urin von 8.00 Uhr bis 8.00 Uhr des Folgetages gesammelt. Aus den Blutproben wurden die Plasmakonzentrationen folgender Parameter analysiert: Glukose, Fruktose, Xylit, Laktat, Phosphat, Harnsäure, freie Fettsäuren, Linolsäure, Insulin, Glukagon, C-Peptid. Aus dem 24 Std.-Sammelurin wurden die Konzentrationen von Glukose, Fruktose, Xylit, Harnstoffstickstoff und die Gesamtstickstoffausscheidung bestimmt. Die Harnstoffproduktionsrate, die Stickstoffbilanz und der renale Verlust der Kohlenhydrate wurden berechnet. Alle erhobenen Daten wurden mit Hilfe eines Datenerfassungs- und Datenverarbeitungsprogrammes ausgewertet und in tabellarischer und graphischer Form dargestellt. Zur statistischen Auswertung wurde als Hinweis auf das Vorliegen einer Normalverteilung eine Plausibilitätskontrolle vorgenommen (27). Bei normalverteilten Werten kam der t-Test in der Modifikation nach *Dunnnett* zur Anwendung (9). In den anderen Fällen wurde mit dem Homogenitätstest nach *Friedmann* und dem Test nach *Wilcoxon* und *Wilcox* geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zur Betrachtung von Gruppenunterschieden wurde der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle herangezogen. Diese Darstellung unterscheidet statistische Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% daran, daß sich die Konfidenzintervalle nicht überlappen.

Ergebnisse

Die anthropometrischen Daten der Patienten sowie der APS ließen keine Gruppenunterschiede erkennen (Tab. 1). Der Median des APS in Gruppe I betrug 21 Punkte, in den Gruppen II und III lag er bei 22 Punkten.

Der Hämatokrit, die Natrium-, Kalium- und Phosphatkonzentrationen im Plasma zeigten als Zielgrößen der individuellen Begleittherapie keine Unterschiede in den untersuchten Gruppen. Abweichungen vom Referenzbereich traten lediglich im Sinne typischer der posttraumatischer neuroendokriner Veränderungen und ohne Gruppenunterschiede auf. Ebenso konnten Hyperurikämien, Hyperlaktatämien und Laktazidosen sowie klinisch relevante Einschränkungen der Nieren-

Kohlenhydrat-Mischlösungen in der parenteralen Ernährung

Tabelle 1: Biometrische Daten und Diagnosen der Patienten aus Gruppen 1,2,3 (APS == Acute Physiology Score; ARDS = adult respiratory distress syndrome; GI = gastrointestinal)

Pat. Nr.	Geschl.	Gruppe	Alter	Größe	Gewicht	APS	Diagnose,
1	m	1	75	172	80	26	Z.n. Cholezystektomie, Sepsis
2	m	3	24	178	83	26	Polytrauma
3	m	2	58	175	61	16	Z.n. Ösophagusresektion, Gastrektomie
4	m	3	53	192	100	20	ulzerierende Enteritis, Ileumresektion, Sepsis
5	m	2	69	170	74	27	Handamputation, ARDS
6	m	1	45	183	82	21	Polytrauma
7	m	2	16	178	72	21	Polytrauma
8	m	3	32	187	73	18	Polytrauma
9	ausgeschlossen						
10	m	2	55	175	50	22	Z.n. GI-Blutung, Umstechung, Splenektomie
11	m	3	26	187	94	23	Polytrauma
12	m	1	20	180	75	26	Polytrauma
13	m	3	25	170	70	21	Polytrauma
14	m	2	25	175	75	21	Schädel-Hirn-Trauma
15	w	1	83	160	62	19	Z.n. nekrotisierender Pankreatitis, Cholezystektomie
16	m	2	22	185	80	26	Polytrauma
17	w	3	63	165	70	21	Polytrauma
18	m	1	66	173	76	22	Z.n. Cholezystektomie, Pankreas-Karzinom, resp. Insuffizienz
19	m	3	28	180	75	18	Polytrauma
20	m	2	38	166	70	20	Polytrauma
21	m	3	58	165	75	20	rupturiertes Milzarterienaneurysma, Z.n. Splenektomie
22	w	2	46	172	79	18	Pankreatitis, Z.n. Cholezystektomie, Sepsis
23	w	1	32	165	65	20	Polytrauma
24	m	1	21	180	80	20	Polytrauma
25	m	1	45	172	80	17	Z.n. Ösophagusresektion, Gastrektomie
26	m	1	21	188	75	27	Polytrauma
27	ausgeschlossen						
28	m	3	76	165	40	21	Bauchaortenaneurysma, Z.n. Rohrprothese
29	m	2	47	175	84	18	Z.n. Ösophagusresektion
30	m	3	69	163	70	24	Z.n. Carotis-TEA, Nachblutung, respir. Insuffizienz
31	m	1	58	173	82	20	Z.n. Ösophagusresektion, Magenhochzug, Pyloroplastik
32	m	2	26	182	80	25	Polytrauma, ARDS
33	m	1	64	175	91	25	Z.n. Ösophagusresektion, Magenhochzug
34	w	3	67	156	62	23	Polytrauma
35	m	3	61	174	70	23	Z.n. Ösophagusresektion, Magenhochzug
36	ausgeschlossen						
37	ausgeschlossen						
38	m	2	43	176	90	23	Pankreatitis, Peritonitis, Ileus
39	ausgeschlossen						
40	m	3	31	172	110	24	Polytrauma
41	m	2	39	170	82	21	Polytrauma
42	m	1	70	175	75	18	Polytrauma
43	m	2	68	175	75	28	Polytrauma
44	m	3	46	180	75	25	Polytrauma
45	m	2	48	185	80	26	Polytrauma
46	w	1	85	161	50	20	Schädel-Hirn-Trauma
47	m	3	54	178	65	22	Z.n. Ösophagektomie, Pyloroplastik, Splenektomie
48	w	1	50	170	100	32	Polytrauma, Z.n. Reanimation
49	m	1	32	183	80	21	Polytrauma
50	m	2	72	175	71	22	Z.n. Billroth II, Kolonresektion
51	ausgeschlossen						

und Leberfunktion, mit den in unserer Untersuchung gewählten Dosierungen nicht beobachtet werden (Daten nicht gezeigt).

Während des ersten Meßzeitpunktes lagen die

Mediane der Glukagonkonzentrationen im Plasma bei 163 pg/ml in Gruppe I, 245 pg/ml in Gruppe II und 181 pg/ml in Gruppe III. (Referenzbereich: 80-100 pg/ml) (Tab. 2). Bis zum Abschluß der Untersuchung blieben die Werte deutlich über dem Referenzbe-

Intensivmedizin

Tabelle 2:

Plasmakonzentrationen von Glukagon, Insulin und C-Peptid während des Untersuchungszeitraumes in den Gruppen I - III um 8.00 Uhr (Mediane \pm 95% K.I.; * $p < 0,05$)

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Glukagon (pg/ml)					
Gruppe I: GX	163 \pm 40,6	193 \pm 89,9	173 \pm 105,1	214 \pm 141,3	134 \pm 125,6
Gruppe II: FGX	245 \pm 170,0	240 \pm 215,0	221 \pm 194,9	206 \pm 199,6	188 \pm 187,9
Gruppe III: G	181 \pm 90,7	163 \pm 69,9	137 \pm 58,6	95 \pm 85,2	124 \pm 81,4
Insulin (μ U/ml)					
Gruppe I: GX	15 \pm 5,4	73 \pm 18,7*	64 \pm 19,7*	66 \pm 14,4*	72 \pm 15,6*
Gruppe II: FGX	11 \pm 7,3	38 \pm 16,3*	44 \pm 21,0*	41 \pm 14,6*	29 \pm 16,9*
Gruppe III: G	19 \pm 6,8	51 \pm 35,2*	54 \pm 81,6*	50 \pm 34,8*	73 \pm 26,1*
C-Peptid (mg/ml)					
Gruppe I: GX	3,4 \pm 0,6	10,7 \pm 1,7*	8,1 \pm 1,8*	8,2 \pm 1,4*	7,9 \pm 1,5*
Gruppe II: FGX	2,9 \pm 1,7	5,2 \pm 1,7*	6,6 \pm 2,0*	6,7 \pm 1,1*	4,4 \pm 1,8*
Gruppe III: G	3,3 \pm 1,3	7,1 \pm 2,0*	6,9 \pm 1,7*	6,8 \pm 1,5*	7,5 \pm 1,7*

reich, wobei signifikante Gruppenunterschiede durch die unterschiedlichen Ernährungsregime nicht zu erkennen waren. Die Plasmakonzentrationen von Insulin und C-Peptid zeigten parallele Verläufe (Tab. 2). Nach Beginn des Ernährungsregimes erfolgte in allen Gruppen ein signifikanter Anstieg des Insulins über den Referenzbereich (10-20 μ U/ml): Am 2. Tag der Untersuchung betrug der Median in Gruppe I 73 μ U/ml, 38 μ U/ml in Gruppe II und 51 μ U/ml in Gruppe III. Diese erhöhten Insulinkonzentrationen blieben ohne signifikante Gruppenunterschiede bis zum Untersuchungsende bestehen.

Bei den Fruktose- und Xylitplasmakonzentrationen bildete sich bereits wenige Stunden nach Substratzufuhr ein steady state aus, das bei niedrigen Plasmakonzentrationen von 0,4 - 0,6 mmol/l lag (Abb. 1). Dagegen waren die Plasmakonzentrationen der Glukose nach einem initialen Anstieg bis zum Untersuchungsende ohne Gruppenunterschiede über den Referenzbereich erhöht (Abb. 2). Lediglich am zweiten und dritten Untersuchungszeitpunkt waren die Plasmaglukosekonzentrationen in der FGX-Gruppe signifikant geringer als in den beiden anderen Gruppen. Diese Plasmaglukosekonzentrationen mußten gemäß Studienprotokoll jedoch durch zum Teil hohe Gaben von exogen zugeführtem Altinsulin erzwungen werden (Tab. 3). Eine Konstanz der Plasmaglukosekonzentrationen mit möglichst geringer exogener Insulinapplikation war am ehesten in Gruppe I zu erreichen. Imbalancen der Plasmaglukosekonzentrationen konnten in dieser Gruppe am ehesten vermieden werden.

Abbildung 3 zeigt den täglichen renalen Verlust der einzelnen Kohlenhydrate. Während die Ergebnisse der Gruppen I und II mit 22,8 g/24 Std. und 20,2 g/24 Std. ähnliche Werte aufwiesen, war die Kohlenhydratausscheidung in Gruppe III mit 32 g/24 Std. signifikant höher. Der prozentuale renale Verlust der einzelnen Kohlenhydrate gemessen an deren Zufuhr war bei

Xylit mit 7,5% und bei Glukose mit 6,4% höher als der von Fruktose mit ca 1%.

Tabelle 3:

Gesamter exogener Insulinbedarf in den Gruppen I - III bei hyperglykämisch reagierenden Patienten

Gruppe I GX	Gruppe II FGX	Gruppe III G
Insulinzufuhr bei 2 von 15 Patienten $\Sigma = 73$ I.E.	Insulinzufuhr bei 2 von 15 Patienten $\Sigma = 355$ I.E.	Insulinzufuhr bei 5 von 15 Patienten $\Sigma = 519$ I.E.

Die Plasmakonzentrationen der Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase (SGGT) lagen in allen Gruppen zu Beginn der Untersuchung im Referenzbereich (Abb. 4). Zwei Tage nach Beginn der Ernährungstherapie stieg die SGGT in allen Gruppen bis zum Ende der Untersuchung gegenüber dem Ausgangswert signifikant an. Obwohl dieser Trend in der Gruppe III deutlicher ausgeprägt war, waren aufgrund der großen Streubreite der Werte diese Gruppenunterschiede nicht signifikant.

In den kumulativen Stickstoffbilanzen waren die Werte in Gruppe III mit -25 g negativer als in den Gruppen I und II mit jeweils -20 g (Abb. 5).

Abbildung 6 zeigt die Konzentrationen der Freien Fettsäuren im Plasma. Nach Beginn der kompletten parenteralen Ernährung war in allen Gruppen ein signifikanter Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren im Plasma auf Werte des unteren Referenzbereiches zu beobachten. Ohne Gruppenunterschiede blieben diese Werte bis Untersuchungsende konstant. Die Konzentrationen der Linolsäure als Repräsentant der essentiellen Fettsäuren verhielten sich parallel dazu (Daten nicht gezeigt).

Kohlenhydrat-Mischlösungen in der parenteralen Ernährung

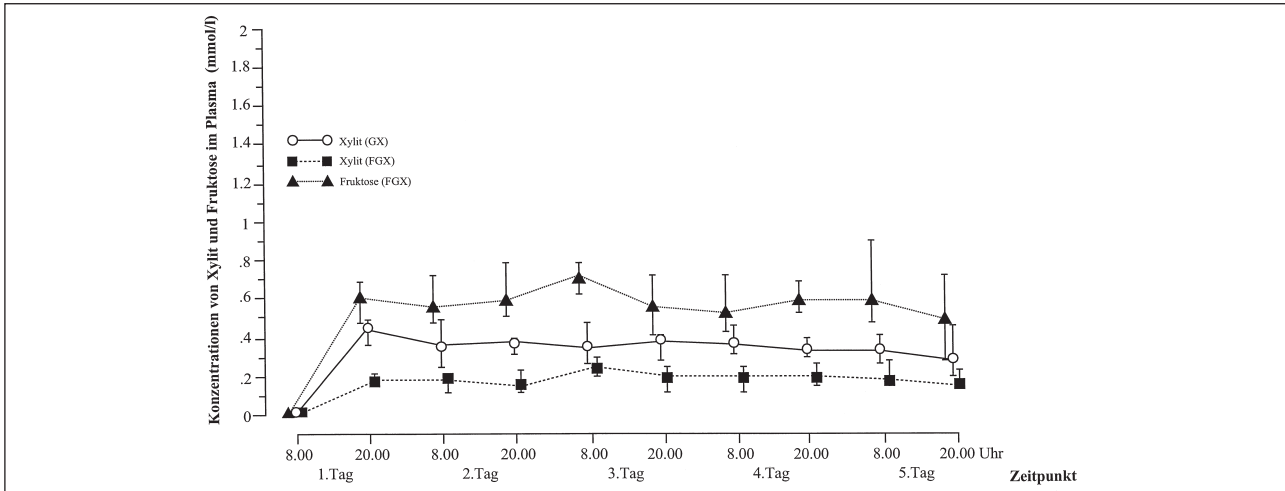


Abbildung 1: Fructose- und Xylitkonzentrationen im Plasma der Gruppen I und II während des gesamten Untersuchungszeitraumes (Median, 95%-Konfidenzintervalle) Signifikanzen ($p < 0,05$) sind erkennbar an sich nicht überlappenden Konfidenzintervallen.

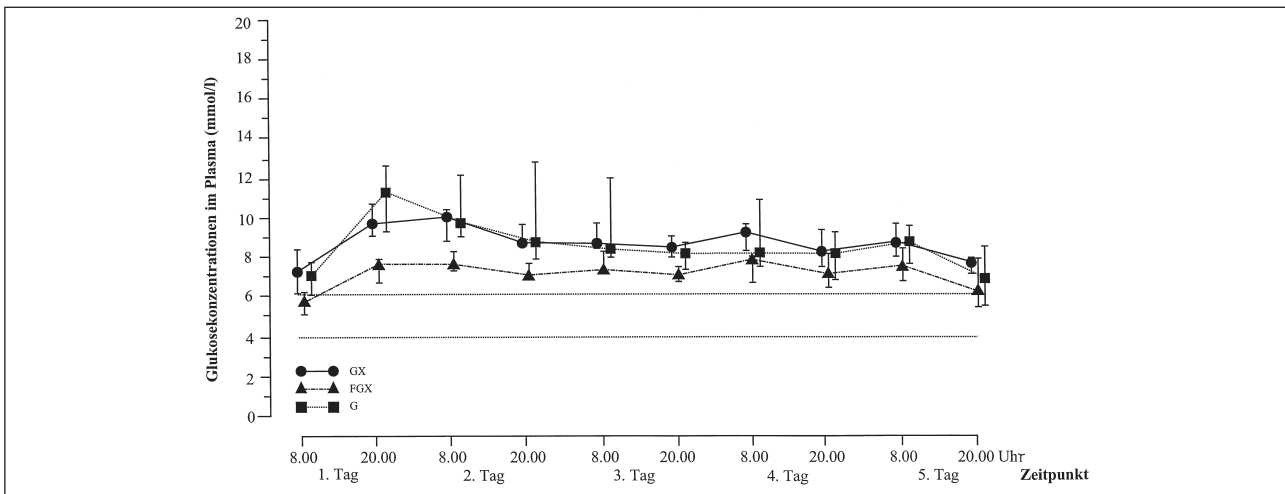


Abbildung 2: Glukosekonzentrationen im Plasma in den Gruppen I-III während des gesamten Untersuchungszeitraumes (Median, 95%-Konfidenzintervalle) Signifikanzen ($p < 0,05$) sind erkennbar an sich nicht überlappenden Konfidenzintervallen.

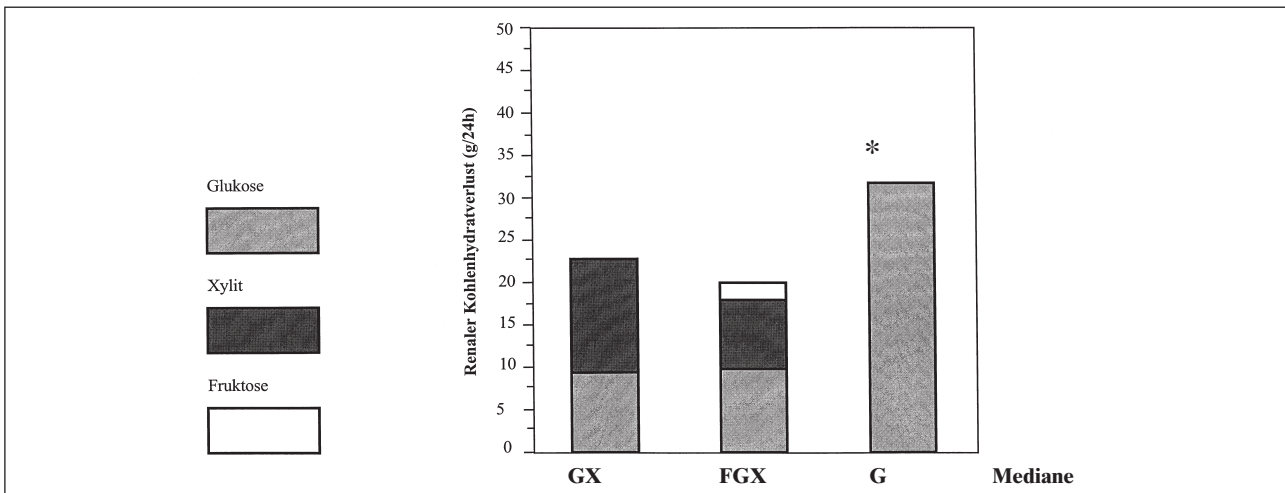


Abbildung 3: Renale Kohlenhydratverluste in den Gruppen I-III (Mediane) (* $p < 0,05$).

Intensivmedizin

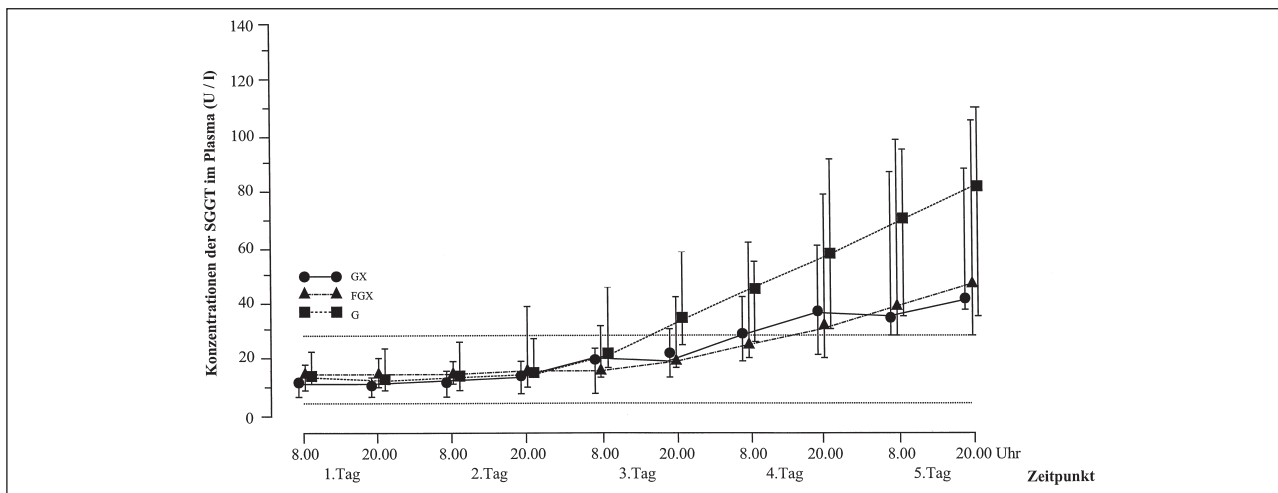


Abbildung 4: Konzentrationen der Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase (SGGT) im Plasma in den Gruppen I-III (Median, 95%-Konfidenzintervalle).

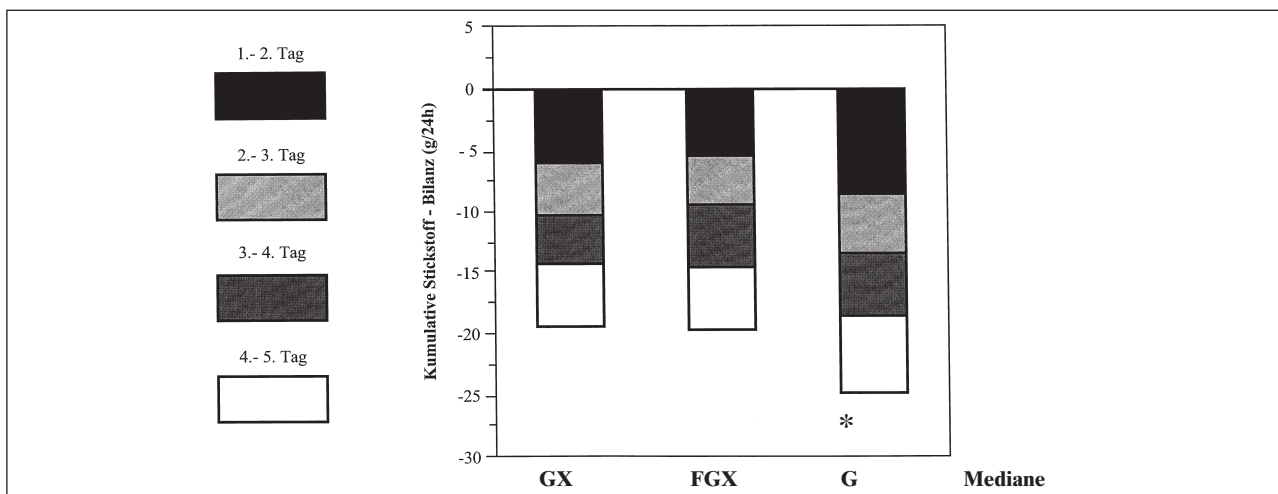


Abbildung 5: Kumulative Stickstoffbilanzen in den Gruppen I-III während des gesamten Untersuchungszeitraumes (Mediane) (*p < 0,05).

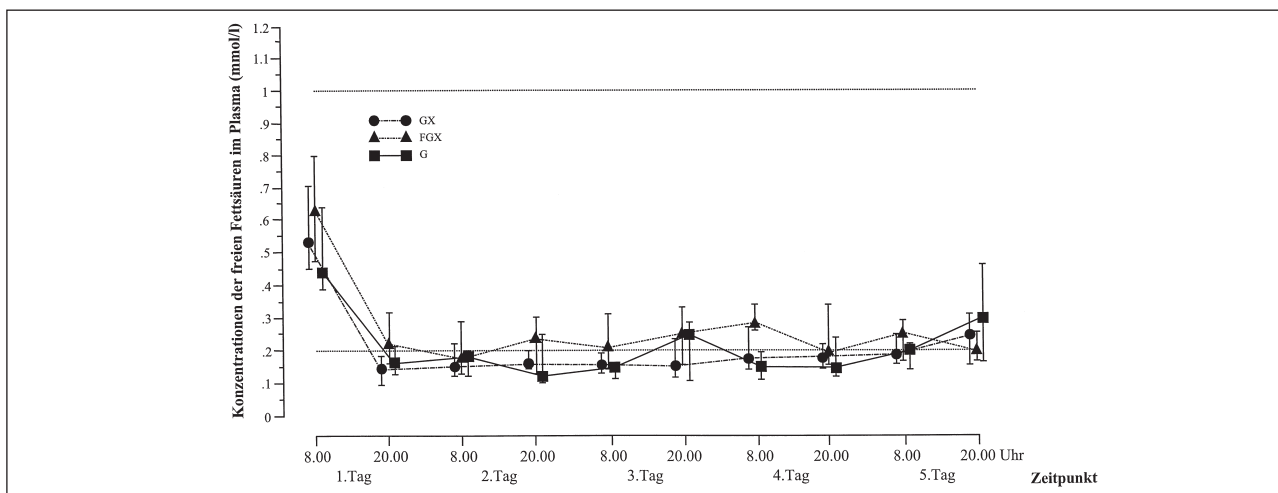


Abbildung 6: Verlauf der Konzentrationen der Freien Fettsäuren im Plasma in den Gruppen I - III (Median, 95%-Konfidenzintervalle).

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß bei Patienten im schweren Streßstoffwechsel unter einer hochdosierten Gabe von Fruktose und Xylit diese Substrate im Gegensatz zu Glukose nicht kumulieren. Zur Vermeidung von Plasmaglukosekonzentrationen größer 14 mmol/l waren in der GX-Gruppe die geringsten und in der G-Gruppe die höchsten exogenen Insulingaben notwendig. In der GX- und FGX-Gruppe konnten gegenüber der Glukosegruppe geringere renale Verluste der Kohlenhydrate und günstigere kumulative Stickstoffbilanzen beobachtet werden. Alle unter den gewählten Studienbedingungen ausschließlich parenteral ernährten Patienten zeigten Hinweise auf die Entstehung einer Cholestase, wobei dieser Trend in der Glukosegruppe am ausgeprägtesten war. Letztlich führte die hochdosierte Zufuhr der Kohlenhydrate in allen Gruppen gleichermaßen zu einer Einschränkung der Lipolyse.

Die auch in unserer Untersuchung erhöhten Glukagonkonzentrationen im Plasma sind als mitverantwortliche Ursache einer hormonell fixierten Substratverwertungsstörung von anderen Autoren bestätigt worden. Die gesteigerte Freisetzung dieses anti-insulinären Hormons ist ca. 12 Stunden nach schwerem Trauma feststellbar. Solche Plasmakonzentrationen von Glukagon werden auch in anderen Untersuchungen vier bis fünf Tage über dem Referenzbereich beobachtet (3, 47). Unsere Resultate bezüglich der Beeinflussung des hormonellen Milieus durch exogene Substratzufuhr können auch nicht auf die fehlende Lipidzufuhr zurückgeführt werden: *Tappy et al.* (49) konnten auch bei isokalorischer Substratzufuhr eine pathologisch erhöhte endogene Glukoseproduktion und einen erhöhten Netto-Proteinverlust durch Substratzufuhr nicht günstig beeinflussen. Ihre Ergebnisse waren unabhängig davon, ob die Substratzufuhr kohlenhydrat- oder lipidgewichtet war. Es bleibt anzuerkennen, daß auch bei hohen Substratzufuhren der Einfluß antiinsulinärer Hormone nicht günstig zu beeinflussen ist.

Insulin war dagegen bereits 12 bis 24 Stunden posttraumatisch durch die Substratzufuhr stimulierbar und die Plasmakonzentrationen auf pathologische Werte erhöht. Die hohen Insulinkonzentrationen sind bei einer gleichzeitig bestehenden Hyperglykämie als Ausdruck einer peripheren Insulinresistenz zu werten. Als Ursachen werden eine Down-Regulation der Insulinrezeptoren oder ein Postrezeptordefekt diskutiert (15, 23).

Die C-Peptidkonzentrationen im Plasma werden durch exogene Insulingaben nicht beeinflußt und reflektieren die tatsächliche Stimulation des endokrinen Pankreas. Die parallelen Verläufe von Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen in unserer Studie sind ein Hinweis auf eine gleichbleibende hepatische Insulinextraktion im Rahmen des first-pass-Effektes in der Leber.

Unseren Ergebnissen zufolge verstärken Kohlenhydratmischlösungen mit Glukoseersatzstoffen die posttraumatische bzw. postoperative Hyperglykämie

weniger als eine alleinige Glukosezufuhr: Die Plasmaglukose-Konzentrationen machten in der Glukosegruppe die höchste zusätzliche Gabe von Insulin notwendig. Dies wird von anderen Autoren bestätigt (1, 47, 30). Daß von anderen Arbeitsgruppen bei einer unmittelbar postoperativ begonnenen parenteralen Ernährung diese Vorteile von Xylit und Sorbit gegenüber Glukose nicht gefunden wurden, könnte auf deren hypokalorische Substratzufuhr (3g/kg KG/24 Std. bei gleichzeitig nur moderatem Streßstoffwechsel der untersuchten Patienten zurückzuführen sein (21, 28). Demgegenüber sind die hohen APS-Werte sowie die erhöhten Konzentrationen von Glukagon in unserer Untersuchung Charakteristika für die "Flow-Phase" eines besonders schweren Streßstoffwechsels. Im Rahmen der parenteralen Ernährung scheint der Einsatz von Glukose durch Xylit um so mehr an Bedeutung zu gewinnen, je ausgeprägter die Veränderungen des Streßstoffwechsels sind und je höher die gewünschte Substratzufuhr bei einer bestehenden Glukoseverwertungsstörung ist. Dagegen bringt nach den Ergebnissen unserer Untersuchung der zusätzliche Einsatz von Fruktose gegenüber einer GX-Mischlösung keine weiteren Vorteile.

Während die Plasmaglukose-Konzentrationen in allen Gruppen auf pathologische Werte erhöht waren, erreichten bereits nach wenigen Stunden, die Plasmakonzentrationen von Fruktose und Xylit ein steady state auf niedrigem Niveau. Die geringeren renalen Verluste der Glukoseersatzstoffe gegenüber Glukose sind ein weiteres Zeichen einer verbesserten Kohlenhydrat-Homöostase bei Verwendung von Fruktose und Xylit.

Obwohl eine Hyperglykämie des kritisch kranken Patienten unter Substratzufuhr durch hohe Gaben an exogenem zugeführtem Insulin durchbrochen werden kann (15), ist die dafür nötige Dosis interindividuell völlig unterschiedlich. Unbeabsichtigte und potentiell gefährliche Hypoglykämien sind möglich (22, 41, 44) und können nur durch ein engmaschiges Monitoring vermieden werden. Zudem überwiegen die negativen Auswirkungen einer solchen Maßnahme, da exogen zugeführtes Insulin weder die hepatische Proteinsynthese noch die oxidative Glukoseverwertung zu steigern vermag. Bei Schwerbrandverletzten war eine zusätzliche Verabreichung von Insulin trotz einer adäquaten Senkung hyperglykämischer Plasmaglukosekonzentrationen sogar mit einer niedrigeren Glukoseoxidationsrate verbunden (6).

Persistierende Blutzuckerspiegel über 14 mmol/l sind mit leukozytären Funktionseinschränkungen, einer Erhöhung von Morbidität und Mortalität nach zerebraler Ischämie und Trauma sowie der Gefahr einer hyperosmolaren, hyperglykämischen, nichtketotischen Dehydratation verbunden (2, 5, 29, 34, 44). Dies unterstreicht den Wert der Glukoseersatzstoffe bei schweren Glukoseverwertungsstörungen im Hinblick auf eine bessere Aufrechterhaltung der Substrathomöostase bei einem geringeren Auftreten von Stoffwechselstörungen. Die posttraumatische Hyperglykämie mit ihren bereits besprochenen Gefahren wird durch die Zufuhr von Glukoseersatzstoffen weit-

hängig und protrahiert über die Bildung von Glukose-Präkursoren in der hepatischen Glukoneogenese metabolisiert werden (13, 35).

Eines der Ziele einer Ernährungstherapie bei kritisch kranken Patienten ist, den "Autokannibalismus" an körpereigenem Protein zu hemmen. Obwohl hinsichtlich der Stickstoffbilanzen in unserer Untersuchung keine Gruppenunterschiede erkennbar waren, waren die kumulativen Stickstoffbilanzen nach reiner Glukosezufuhr dennoch negativer als bei den mit Glukoseersatzstoffen ernährten Patienten. Ein solcher "stickstoffsparender Effekt" der Glukoseersatzstoffe wurde bereits von anderen Autoren gefunden (13, 18, 20, 46): Hohe Insulinkonzentrationen sind mit einem verminderten Fluß von Glutamin und Alanin aus der Peripherie in die Leber in Verbindung assoziiert (19). Der verminderte Aminosäuren-Shift zur Leber hin könnte eine Einschränkung der viszeralen Proteinsynthese zur Folge haben. Eine erhöhte hepatische Proteinsynthese und eine Senkung der erhöhten endogenen Glukose Neubildung konnten unter Glukose-Xylit gegenüber Glukose bereits in anderen Untersuchungen gezeigt werden (18, 21).

Der Verlauf der Konzentrationen freier Fettsäuren macht deutlich, daß die hohe Kohlenhydratzufuhr und die damit verbundene C-Peptid- und Insulinfreisetzung dazu führte, daß die endogene Freisetzung der freien Fettsäuren eingeschränkt wurde. Dies unterstreicht den Vorteil der Zuckeraustauschstoffe während hypokalorischer Ernährung. Der Verlauf der Linolsäure als Beispiel für die essentiellen Fettsäuren deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Untersuchungen (25), wonach nach fünf Tagen einer lipidfreien parenteralen Ernährung ein drastischer Abfall der essentiellen Fettsäuren zu beobachten war. Beim Fehlen von Kontraindikationen sollte deshalb, wenn möglich, innerhalb von drei bis maximal fünf Tagen mit einer Fettzufuhr begonnen werden. Nebenwirkungen von Fruktose, Sorbit und Xylit wie Hypophosphatämien, Laktazidosen und Hyperurikämien (14) können bei Beachtung der Dosierungsgrenzen und ausreichender Gewebeoxygenierung vermieden werden (13, 19). Sie waren auch unter den Bedingungen einer Hyperalimentation während ausgeprägtem Streßstoffwechsel in unserer Studie nicht zu erkennen. Ebenso muß berücksichtigt werden, daß bei einer Überdosierung von Glukose mit ähnlichen Nebenwirkungen zu rechnen ist (11, 29, 46, 51).

Die Kenntnis der metabolischen Veränderungen des Streßstoffwechsels mit Stoffwechselimbalancen und Utilisationsstörungen der einzelnen Substrate führten zu der heute üblichen, bedarfsadaptierten Substratzufuhr, die sich an den individuellen Eliminations- und Oxidationskapazitäten zu orientieren hat (3, 7, 18, 40, 43, 50). Nach wie vor besteht in der Literatur keine einheitliche Meinung darüber, welche Kohlenhydratmischung im Postaggressionsstoffwechsel die geringsten Nebenwirkungen bei gleichzeitig optimaler Verträglichkeit und Wirksamkeit aufweist (1, 12, 31, 40). Während seit über 20 Jahren vor allem in mitteleuropäischen Ländern und in Japan die Glukoseersatzstoffe eingesetzt werden, werden in den meisten

anderen Ländern vor allem Fruktose und Sorbit wegen ihrer fatalen Wirkungen bei nicht diagnostizierter hereditärer Fruktoseintoleranz abgelehnt. Auch nach dem Erscheinen des Merkblattes der Aufbereitungskommission B 10 des Bundesgesundheitsamtes vom 11.03.1986 über Kohlenhydrattoleranzen und der Empfehlungen zum Einsatz von Nichtglukose-Kohlenhydraten in der parenteralen Ernährung sind immer wieder Infusionszwischenfälle bei Patienten mit nicht diagnostizierter hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI), einem Enzymmangel an Fruktose-1-Phosphat-Aldolase, publiziert worden (16, 31, 35, 38, 41). Die klinische Relevanz der HFI wird trotz einer Inzidenz, die in der Literatur mit Werten zwischen 1:360.000 und 1:20.000 vorsichtig geschätzt wird, gerade dadurch unterstrichen, daß bis 1991 von 22 publizierten Infusionszwischenfällen nur 5 Patienten die akute Fruktoseintoxikation überlebten (12). Dem wird von anderen Autoren entgegengehalten, daß selbst bei fehlender Anamnesemöglichkeit beim bewußtseinsgestörten Patienten ein intravenöser Fruktose-Belastungstest das Vorliegen einer HFI sicher ausschließen läßt (1). Vor diesem Hintergrund wird auch in aktuellen Untersuchungen auf die metabolischen Vorteile einer Fruktose enthaltenden Infusionslösung während Streßstoffwechsel hingewiesen (1, 17, 30, 37, 40).

Schlußfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Kohlenhydratmischlösungen der alleinigen Glukoseapplikation in der frühen postoperativen Phase überlegen sind. Es lassen sich aber keine signifikanten Vorteile der FGX-Mischlösung gegenüber der GX-Mischlösung nachweisen. Wegen der Problematik einer unerkannten HFI sollte bei Patienten, bei denen diese nicht sicher ausgeschlossen werden kann, auf eine FGX-Mischlösung zugunsten einer GX-Mischlösung verzichtet werden. Die vorliegenden Ergebnisse belegen auch, daß Glukoseaustauschstoffe unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen selbst bei hoher Dosierung und während ausgeprägten Streßstoffwechsels keine relevanten Nebenwirkungen induzieren.

Danksagung

Prof. Dr. Dr. A. Grünert sowie allen Mitarbeitern der Abteilung Experimentelle Anästhesie der Universität Ulm sei für die Durchführung der in ihren Laboratorien durchgeführten Analysen gedankt.

Summary: In a prospective, randomized study of 51 patients after multiple trauma or major surgery, we investigated whether a fructose containing carbohydrate solution (FGX: 2:1:1) is superior to a combination of glucose and xylitol (GX: 1.4:1) or whether glucose alone (G) is sufficient to meet metabolic demands

during the early posttraumatic period, even when applied in high dosages (6.4 g/kg BW/24 hrs). Within a few hours plasma levels of fructose and xylitol developed a steady state of 0.6 mmol/h, and 0.3 mmol/h respectively. Plasma glucose concentrations remained elevated at pathological levels during the study period. In order to maintain plasma glucose levels below 14 mmol/l, during this time 73 I.U. of insulin had to be administered to the GX-group, 355 I.U. to the FGX-group and 519 I.U. to the G-group. The daily renal loss of the carbohydrates was higher in the G-group, 32g/24 hrs, as compared to the GX- and FGX-group with 22.8g/24 hrs and 20.2g/24 hrs respectively. The cumulative nitrogen balance was more negative in the G-group (-25 g) compared to both other groups (-20 g). The FGX-solution was not superior to a GX-solution with respect to substrate metabolism even when applied in high doses and without lipid administration during the early postoperative period. The GX-solution, however, lacks the hazard of liver failure for patients with unknowns hereditary fructose intolerance and is therefore superior with regard to drug safety. Partial replacement of glucose calories by xylitol leads to improved glucose homeostasis and diminished needs for exogenous insulin with its potential side effects.

Key words:

Fructose;
Glucose;
Xylitol;
Stress;
Parenteral nutrition;
Fructose intolerance.

Literatur

1. Adolph M, Eckart A, Eckart J: Fructose vs. Glucose in total parenteral nutrition in critically ill patients. *Anästhesist* 44 (1995) 770-781
2. Bagdade J, Root R, Bulger R: Impaired leucocyte function in patient with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 23 (1974) 9-15
3. Barton RN: The neuroendocrinology of the physical injury. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1 (1987) 355-374
4. Bergmann M, Silling-Engelhardt G, Schnabel R, Gulotta F: Therapy-induced cerebro-renal oxalosis. *Z Gesamte Inn Med* 46 (1991) 101-106
5. Bivins BA, Hyde GL, Sachatello CR, Griffen WO: Pathophysiology and management of hyperosmolar hyperglykemic nonketotic dehydration. *Surg Gynecol Obstet* 154 (1982) 34-540
6. Burke J, Wolfe RR, Mullany C, Mathews D, Bier D: Glucose requirements following burn injury. *Ann Surg* 196 (1979) 420-435
7. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, Pingleton SK, Pomposelli J, Rombeau JL, Shronts E, Wolfe RR, Zaloga GP: ACCP consensus statement. Applied nutrition in ICU patients. *Chest* 111 (1997) 769-778
8. Druml W, Fischer M, Ratheiser K: Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. *JPEN* 22 (1998) 217-223
9. Dunnett CW: New tables for multiple comparisons with control. *Biometrics* 20 (1964) 482
10. Endres W, Keller U, Fauth U, Halmagyi M: Leserzuschriften: Fructose in Infusionslösungen: Eine Notwendigkeit oder ein unnötiges Risiko. *Infusionstherapie* 19 (1992) 42-46
11. Eys van J: Nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition. *Cancer Res* 1 (1981) 198-209
12. Fauth U, Halmagyi M: Ätiologie, Pathophysiologie und klinische Bedeutung der hereditären Fructoseintoleranz. *Infusionstherapie* 18 (1991) 213-222
13. Förster H: Carbohydrates in parenteral nutrition. In: Jarnum S, Larsen V (eds). *Nutrition and Metabolism*. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sidney, 1976, S 57-75
14. Förster H: Zur Frage von Nebenwirkungen bei der Verwendung von Glukoseaustauschstoffen. In: Dudziak R, Hartmann H (Hrsg). *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesie* Bd. 21. Thieme, Stuttgart New York, 1980; S 57-73
15. Förster H, Steuer A, Albrecht H, Quadbeck R, Dudziak R: Insulinkonzentration bei polytraumatisierten Patienten während Infusion von Glukose, Fructose und Sorbit. *Infusionstherapie* 5 (1978) 185-188.
16. Galaske RG, Burdelski M, Brodehl J: Primär polyurisches Nierenversagen und akute gelbe Leberdystrophie nach Infusion von Zuckeraustauschstoffen im Kindesalter. *Dtsch Med Wochenschr* 111 (1986) 978-983
17. Garcia de Lorenzo A, Culebras JM, Zarazaga A, Rodriguez Montes JA: Carbohydrates - no glucose - in parenteral nutrition. A fading concept. *Nutr Hosp* 11 (1996) 17-28
18. Georgieff M, Pscheidl E, Götz H, Träger K, Anhäupl T, Moldawer L, Blackburn G: Untersuchungen zu Mechanismus der Proteinkatabolie nach Trauma und Sepsis durch Xylit. *Anästhesist* 40 (1991) 85-91
19. Georgieff M: Intravenöse Ernährung - Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung von Glukose und Xylit nach Trauma und Sepsis unter besonderer Berücksichtigung des Leberstoffwechsels. *Infusionsther Klin Ernähr* 14 (1987) 93-97
20. Göschke H, Leutenegger A, Gruber UF: Parenterale Anwendung von Zucker und Zuckeraustauschstoffen: Postoperative parenterale Ernährung. *Nutr Metabol* 18 (1975) 197-208
21. Goeters C, Mertes N, Kuhmann M, Nottberg H, Keferstein R, Zander J, Lawin P: Glucose-xylitol 35% (1:1) versus glucose 40%. Effectiveness and metabolic effects after major surgery. *Anaesthesist* 43 (1994) 539-546
22. Grünert A: Traumabedingte Hormonkonstellation bei Infusionstherapie berücksichtigen. *Kliniker* 11 (1982) 859-871
23. Haider W: Anwendung von Glukose und Insulin im Postaggressionszustand. In: Dudziak R, Hartmann H (Hrsg) *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesie* Bd. 21 Thieme, Stuttgart, New York, 1980; S 12-23
24. Haider W: Streßstoffwechsel. In: Ahnefeld FW, Holm E, Kleinberger G (Hrsg) *Klinische Ernährung*, Bd. 3, Zuckschwerdt, München, 1980; S 26
25. Jelen-Esselborn S, Tempel G, von Hundelshausen B: Fett emulsionen in der parenteralen Ernährung. *Klinische Erfahrungen bei Polytraumatisierten*. *Infusionsther Klein Ernähr* 10 (1983) 152-158

Intensivmedizin

26. Iba T, Yagi Y, Kidikoro A, Ohno Y, Kaneshiro Y, Akiyama T: Total parenteral nutrition supplemented with medium-chain triacylglycerols prevents atrophy of the intestinal mucosa in septic rats. *Nutrition* 14 (1998) 667-671
27. Immich H: Medizinische Statistik - Eine Einführungsvorlesung. Schattauer, Stuttgart New York, 1974
28. Jauch KW, Kroner G, Hermann A, Inthorn D, Hartl W, Gunther B: Postoperative infusion therapy in comparison with hypocaloric glucose and carbohydrate exchange-amino acid solutions. *Zentralbl Chir* 120 (1995) 682-688
29. Kaminski MV: A review of hyperosmolar hyperglycemic nonketotic dehydration (HHND): Etiology, pathophysiology and prevention during intravenous hyperalimentation. *J Parenter Enteral Nutr* 5 (1978) 690-698
30. Kawachi S, Sumiyoshi N, Yamamori Y, Kaneko M, Yuge O: Utilization of a glucose/fructose/xylitol carbohydrate solution during surgery. *J Invest Surg* 6 (1993) 477-484
31. Keller U: Zuckeraustauschstoffe Fruktose und Sorbit: ein unnötiges Risiko in der parenteralen Ernährung. *Schweiz Med Wochenschr* 119 (1989) 101-106
32. Keller U: Glukose-Ersatzstoffe in der parenteralen Ernährung. *Dtsch Med Wochenschr* 120 (1995) 384
33. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA, Kuhl MR, Brown RO: Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 215 (1992) 503-511
34. Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW: The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischaemia in primates: Examination of a model. *Anesthesiology* 66 (1987) 39-48
35. Locher ST: Akutes Leber- und Nierenversagen nach Sorbitinfusion bei 28jährigem Patienten mit undiagnostizierter Fruktoseintoleranz. *AnästH Intensivther Notfallmed* 22 (1987) 194-197
36. Mehnert H, Dietze G, Haslbeck M: Zucker und Zuckeraustauschstoffe in der Diätetik von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. *Nutr Metabol* 18 (1975) 171-190
37. Nakai T, Tanimura H, Mori K, Yamoto H, Sahara M, Shimomura T: Total parenteral nutrition in posthepatectomy patients. *Nutrition* 9 (1993) 323-328
38. Otten A, Wagner F, Wolf H: Tödliche Gefahr durch Fruktoseinfusionen. *AnästH Intensivmed* 29 (1988) 314-316
39. Pfeiffer J, Danner E, Schmidt PF: Oxalate-induced encephalitic reactions to polyol-containing infusions during intensive care. *Clin Neuropathol* 3 (1984) 76-87
40. Schrickler T, Geisser W, Georgieff M: Parenteral nutrition therapy. Energy and non-energy actions of carbohydrates and fats. *Anaesthesist* 46 (1997) 371-384
41. Rey M, Behrens R, Zeilinger G: Fatale Folgen einer Fruktose-Infusion bei undiagnostizierter Fruktose-Intoleranz. *Dtsch Med Wochenschr* 113 (1988) 945-949
42. Sachs M, Asskali F, Encke A, Forster H: Metabolic changes in patients with hereditary fructose intolerance. A contribution to the topic of fructose administration for parenteral feeding. *Med Klin* 86 (1991) 574-581
43. Senfleben U, Felbinger TW, Suchner U: Physiologie der Substratverwertung im Stresstoffwechsel. Bedeutung einer vollständigen hypoenergetischen Ernährungstherapie. *Akt Ernähr Med* 23 (1998) 207-223
44. Sieber FE, Smith DS, Traystman RJ, Wollman H: Glucose: A reevaluation of its intraoperative use. *Anesthesiology* 67 (1987) 72-81
45. Silk DBA, Green CJ: Perioperative nutrition: parenteral versus enteral. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 1 (1998) 21-27
46. Stephan B, Herd G, Menzuel T, Henneberg U: Glukose- und Fruktoseverwertung sowie Insulinbedarf in der postoperativen parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* 4 (1977) 326-330
47. Steuer A: Klinische Erfahrung mit der Infusion von Glukoseaustauschstoffen (Sorbit und Fruktose) im Postaggressionszustand. In: Dudziak R, Hartmann H (Hrsg) *Intensivmedizin, Notfallmedizin Anästhesie* Bd. 21. Thieme, Stuttgart New York, 1980; S 73-88
48. Suchner U, Senfleben U, Eckart T, Scholz MR, Beck K, Murr R, Enzenbach R, Peter K: Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 12 (1996) 13-22
49. Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, Cayeux C, Revely JP, Fagerquist CK, Jequier E, Chiolero R: Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 26 (1998) 860-867
50. Weissman C: The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 73 (1990) 308-327
51. Wilmore DW: The metabolic management of the critically ill. *Plenum Medical Book Company*, New York, London, 1977
52. Wolfe RR, O'Donnell TF, Stone MD, Richmand DA, Burke JF: Investigation of factors determine the optimal Glucose infusion rate in total parenteral nutrition. *Metabolism* 29 (1980) 892-899
53. Wolfram G: Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. In: Ahnefeld FW, Hartig W, Holm E, Kleinberger G (Hrsg) *Klinische Ernährung* Bd. 11. Zuckschwerdt, München, 1982; S. 14.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas W. Felbinger
 Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Marchioninistraße 15
 D-81377 München.