

**INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGS- UND LEBENSMITTELWISSENSCHAFTEN
- ERNÄHRUNGSPHYSIOLOGIE -**

**Glutamindipeptid in der Ernährungstherapie von chirurgischen Patienten -
metabolische und klinische Effekte nach parenteraler beziehungsweise enteraler
Supplementation**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades

Doktor der Ernährungs- und Haushaltswissenschaft

(Dr.oec.troph.)

der

Hohen Landwirtschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt am 29.09.2005

von

Jörg Quade

aus

Hennef

Referent:	Prof. Dr. Peter Stehle
Korreferentin:	Prof. Dr. Dr. Helga Sauerwein
Korreferent:	PD Dr. Metin Senkal
Tag der mündlichen Prüfung:	06. Oktober 2006
Vermerk:	Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.
Erscheinungsjahr:	2006

(D 98)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben und zur Entstehung und zum Gelingen derselben beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Stehle für die Überlassung des Themas, die wertvolle und konstruktive Unterstützung sowie die stete Diskussionsbereitschaft während der Erstellung der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. Sauerwein für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Privatdozent Dr. Senkal möchte ich für die Leitung der Studie an der Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum und die freundliche Übernahme des Korreferats danken. Mein Dank gilt weiterhin den Ärzten und dem Pflegepersonal der Klinik, die durch ihre aktive Mitarbeit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau Dr. Alteheld danke ich herzlich für die intensive Betreuung und Unterstützung, sowie für die freundschaftliche Zusammenarbeit während meiner Zeit am Institut. Liebe Birgit, danke, für die zahlreichen Anregungen, viele gute Diskussionen und konstruktive Kritik.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Kolleginnen am Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Abteilung Ernährungsphysiologie. Erika Blatzheim und Christel Bierschbach, Euch beiden möchte ich für Euren unermüdlichen Einsatz und die zahllosen Analysen sehr herzlich danken.

Bedanken möchte ich mich bei allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen und die Arbeit dadurch erst ermöglicht haben.

Mein Dank gilt insbesondere meiner Familie, die mich in so vielfältiger Weise während des Studiums und in der Promotionszeit unterstützt hat, meiner Frau Reinhild, die immer für mich da war, mich motiviert hat und mir den nötigen Freiraum für diese Arbeit geschaffen hat.

Für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit möchte ich mich bei der Firma Fresenius Kabi bedanken.

1	Einleitung	1
1.1	Metabolismus des Glutamins	1
1.2	Veränderung des Metabolismus in spezifischen Krankheitszuständen.....	2
1.3	Enterale Zufuhr von Glutamin	3
1.4	Zielsetzung	5
1.4.1	Anwendung von Glutaminpeptiden in der klinischen Ernährungstherapie	5
2	Materialien	6
2.1	Chemikalien	6
2.2	Geräte	7
2.3	HPLC-Systeme.....	7
2.3.1	RP-HPLC mit OPA-Vorsäulenderivatisierung (OPA);mit SBD-F-Vorsäulenderivatisierung (SBD-F)	7
2.3.3	HPLC-Säulen	8
2.4	Hilfsmittel.....	8
3	Klinische Studie	9
3.1	Studiendesign	9
3.2	Ethische und rechtliche Grundlagen	9
3.2.1	Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten	9
3.2.2	Datenschutz und Schweigepflicht	9
3.2.3	Begutachtung durch die Ethikkommission	9
3.3	Auswahl der Patienten.....	10
3.3.1	Einschlusskriterien	10
3.3.2	Ausschlusskriterien	10
3.4	Randomisierung	11
3.5	Studienbezogene Abbruchkriterien.....	11
3.6	Patientenbezogene Abbruchkriterien	11
3.7	Behandlung der Patienten.....	12
3.7.1	Enterale Basisdiät	12
3.7.2	Parenterales Studienpräparat	12
3.7.3	Enterales Studienpräparat	12
3.7.4	Verpackung und Lagerung der Präparate	13
3.8	Dosierung und Art der Applikation.....	13
3.8.1	Kontrollgruppe (Studiengruppe C)	13
3.8.2	Studiengruppe EG	13
3.8.3	Studiengruppe PG	14
3.9	Begleittherapie	14
3.10	Ablauf der Studie	14
3.11	Beurteilungsparameter	15
3.11.1	Screening	15
3.11.2	Laborchemische Parameter	16
3.11.3	Aminosäurekonzentration im Plasma	16
3.11.4	Aminothiolen im Plasma	18

3.12	Dokumentation der Ergebnisse	20
3.13	Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Studienpopulation.....	22
4.2	Anthropometrie	23
4.2.1	Body Mass Index (BMI) / Bioelektrische Impedanzmessung (BIA)	23
4.3	Energie- und Nährstoffzufuhr	24
4.3.1	Zufuhr an Fresubin® Plus Sonde	24
4.3.2	Zufuhr glutaminfreier Injektions- und Standardinfusionslösungen	25
4.3.3	Energiezufuhr	26
4.3.4	Zufuhr an Kohlenhydraten, Fett und Nahrungsstickstoff	28
4.4	Glutaminzufuhr durch die enterale Basisdiät	30
4.5	Berechnung der absoluten Glutaminzufuhr.....	31
4.6	Verträglichkeit des Ernährungsregimes	32
4.7	Aminosäuremuster im Plasma.....	33
4.8	Aminothiolen im Serum	40
4.9	Laborchemische Parameter	41
4.10	Klinisches Ergebnis.....	44
5	Diskussion	46
5.1	Postoperative Ernährungs- und Energiezufuhr	48
5.2	Verträglichkeit der enteralen Peptidzufuhr	49
5.3	Aminosäuren im Plasma.....	49
5.4	Verhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin	55
5.5	Aminothiolen im Serum	57
5.5.1	Glutathion	57
5.6	Klinische Diagnostik des Ernährungszustandes.....	60
5.6.1	Anthropometrie	60
5.6.2	Ernährungsabhängige Serumproteine	61
5.7	Klinische Endpunkte	63
6	Allgemeine Schlussbetrachtung und Ausblick	65
7	Literaturverzeichnis	68
8	Anhang	

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

α ABA	alpha-Aminobuttersäure
Ala-Gln	L-Anlanyl-L-Glutamin
APACHE	Acute Physiological and Chronic Health Evaluation
AS	Aminosäure/n
BCAS	Verzweigt-kettige Aminosäuren
BMI	Body Mass Index
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
CDD	Chemisch definierte Diäten
Cys	Cystein
Gys-Gly	Cysteinyl-Glycin
d	day
EAS	Essentielle Aminosäuren
Ex.	Extinktion
Em.	Emission
FKJ	Feinnadelkatheterjejunostomie
γ -Glu-Cys	γ -Glutamyl-Cystein
GA	Glutaminase
Gly-Gln	L-Glycin-L-Glutamin
GS	Glutaminsynthetase
GSH	Gluthation
H ₂ O	Wasser
HCys	Homocystein
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
kcal	Kilokalorie
NaCl	Natrium-Chlorid
NDD	Nährstoffdefinierte Diäten
NEAS	Nicht-essentielle Aminosäuren
m	männlich
MPG	N-(2-Mercaptopropionyl)-Glycin
PCT	Procalcitonin
R	Spannweite
RP-HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
SBD-F	Ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonat
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSA	Sulfosalizylsäure
TAS	Aminosäuren total
w	weiblich
\tilde{x}	Median

1 Einleitung

1.1 Metabolismus des Glutamins

Glutamin ist die quantitativ vorherrschende freie proteinogene Aminosäure des menschlichen Organismus¹. Am Pool freier Aminosäuren im Zytoplasma der Muskelzellen ist sie mit einem Mengenanteil von mehr als 60%, am Pool freier Aminosäuren im Plasma mit einem Mengenanteil von mehr als 20% vertreten^{2, 3}. Die Aminosäure Glutamin gilt als mitentscheidender Regulator der Proteinsynthese. Als Osmolyt beeinflusst sie über die Zellhydratation die Größe der Zelle¹. Die Größenregulation wird als eine der wesentlichen Steuerungsmechanismen der intrazellulären Proteinsynthese diskutiert^{4, 5}. In Tierversuchen konnte zudem eine direkte Korrelation der intramuskulären Glutaminkonzentration mit der Proteinsynthese nachgewiesen werden⁶⁻⁸. Glutamin ist ein essentieller Präkursor für die Synthese von Aminosäuren. Als quantitativ vorherrschende freie Aminosäure im Plasma fungiert Glutamin als wichtigster „Shuttle“ für Aminosäurestickstoff zwischen der Peripherie und den inneren Organen.

Glutamin ist der wichtigste Stickstoffdonator für die Biosynthese von Purinen, Pyrimidinen, Nukleotiden, Aminoglykosiden⁹ und Glutathion und trägt als Hauptsubstrat für die renale Ammoniogenese entscheidend zur Aufrechterhaltung der Säure/Basenhomöostase bei¹⁰. Nahezu alle schnell proliferierenden Zellen wie Enterozyten und Colonozyten¹¹, Lymphozyten¹²⁻¹⁵, Thymozyten, renale Tubuluszellen, Fibroblasten oder maligne Zellen sind obligat auf die Verfügbarkeit von Glutamin als Energie-, Kohlenstoff- und Stickstoffquelle angewiesen¹⁶. Glutamin gilt als wesentliches energielieferndes Substrat für die Enterozyten des Intestinums¹⁷⁻²¹. Postabsorptiv wird es der Verwertung von Ketonkörpern und Glukose vorgezogen¹⁹. Mukosaepithelzellen extrahieren bei einmaliger Passage 20-30% des zirkulierenden Plasmaglutamins^{17, 18}. Über die Bürstensaummembran aufgenommenes Glutamin wird zu mehr als 60% intraepithelial metabolisiert. Circa 30% gehen als Substrat in die portale Zirkulation über und stehen extraintestinalen Geweben zur Verfügung^{9, 18}. Der intraepitheliale Glutaminkatabolismus für das aus dem Lumen oder der arteriellen Zirkulation aufgenommene Glutamin ist vergleichbar²². Etwa Zweidrittel des Glutaminkohlenstoffs werden zu CO₂ oxidiert. Amid- und Aminostickstoff des Glutamins sind primär in Form von Ammoniumionen, Alanin, Zitrullin und Prolin nachweisbar^{18, 21}.

1.2 Veränderung des Metabolismus in spezifischen Krankheitszuständen

Glutamin kann in nahezu allen Geweben unter Katalyse der zytosolischen Glutaminsynthetase (GS) gebildet und durch Glutaminase (GA) intramitochondrial hydrolysiert werden²³. Die Skelettmuskulatur ist das für die Synthese und Freisetzung von Glutamin bedeutendste Gewebe²⁴. In hyperkatabolen und hypermetabolen Krankheitszuständen, beispielsweise nach elektiven Operationen, schweren Traumen, Sepsis oder Knochenmarktransplantationen, steigt der Efflux von intramuskulärem (und pulmonalem^{25, 26}) Glutamin in den vaskulären Pool stark an. Gleichzeitig kann trotz progressiver Generierung von Glutamin durch den Abbau funktioneller Muskelmasse eine Abnahme der intrazellulären Glutaminspiegel beobachtet werden^{27, 28}. Sowohl die Aktivität der GS in der Skelettmuskulatur^{23, 29} (und Lunge^{23, 30}) als auch der Efflux in die vaskuläre Zirkulation³¹ werden glukokortikoidabhängig reguliert. Das freigesetzte Glutamin wird vermehrt vom Darm, immunkompetenten Zellen, den Nieren, dem Herz und der Leber aufgenommen³²⁻³⁷. Insbesondere die Epithelzellen des Intestinums zeigen im Vergleich zum physiologischen Normzustand um bis zu zweifach höhere Utilisationsraten^{32, 38}. Die verstärkte energetische Nutzung von Glutamin durch die Mukosazellen hilft, Glukose zugunsten anderer obligat glukoseabhängiger Organe einzusparen²². Mit Alanin und Zitrullin - Endprodukten des intestinalen Glutaminmetabolismus - stehen ferner zwei für die hepatische Glukoneogenese^{32, 39} bzw. renale Argininsynthese bedeutende Substrate zur Verfügung. Forschungsergebnisse zeigen, dass in der Katabolie sowohl die morphologische als auch die funktionelle Integrität der Darmmukosa entscheidend von der Verfügbarkeit der Aminosäure Glutamin abhängen^{22, 40}. Die im Zusammenhang mit katabolen Krankheitszuständen beobachtete Verringerung der vaskulären Glutaminspiegel scheint direkt mit der Zunahme des Verbrauchs durch die oben genannten Organe korreliert zu sein³⁶. Erniedrigte Plasmaglutaminspiegel werden als mit ausschlaggebend für eine Beeinträchtigung der Immunfunktion diskutiert²⁴.

Die endogene Synthese und Freisetzung kann dem in der Katabolie erhöhten Bedarf glutaminverbrauchender Organe nicht gerecht werden und hat eine Depletion der Glutaminspeicher zur Folge⁴¹. Konsekutiv wird Glutamin als in der Katabolie bedingt essentielle Aminosäure eingestuft^{42, 43}. Die nur unzureichende endogene Bedarfsdeckung lässt die Zufuhr von Glutamin im Rahmen der klinischen Ernährungstherapie sinnvoll erscheinen^{29, 36, 37}. So konnten beispielsweise bei vollständig parenteral ernährten schwerkranken⁴⁴⁻⁴⁷ und knochenmarktransplantierten Patienten⁴⁸⁻⁵⁰ sowie bei Patienten mit chirurgischen

Interventionen⁵¹⁻⁵⁹ durch Anreicherung der parenteralen Nährlösung mit Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden die Glutaminkonzentration der Skelettmuskulatur aufrechterhalten^{51, 52, 57}, die Stickstoffbilanz verbessert^{48, 50-52, 58}, die Integrität der Darmmukosa gewahrt^{44, 54, 59}, die Hospitalisierungsdauer verkürzt^{48-50, 58, 59}, die Sechsmonats-Überlebensrate erhöht⁴⁵⁻⁴⁷ und die Immunfunktion verbessert^{53, 55, 56} werden.

Bisher weniger umfassende Erkenntnisse liegen für vollständig enteral/oral ernährte Patienten mit substituierender Glutamingabe vor. In aktuellen Studien konnten für Patienten mit schweren thermischen Verletzungen durch Anreicherung der enteralen Nahrung mit Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden die Permeabilität des Intestinums verbessert, die Mortalitäts- und Infektionsrate reduziert, die Krankenhausverweildauer verkürzt sowie die krankheitsassoziierten Kosten gesenkt werden⁶⁰⁻⁶². Eine Verringerung von infektiösen (nosokomialen) Komplikationen im Zusammenhang mit einer enteralen Gabe von Glutamin wurde auch für Patienten mit multiplen Traumata^{63, 64} sowie für Patienten mit Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)⁶⁵ beschrieben. Ferner konnten *Jones et al.*⁶⁶ eine Reduktion krankheitsassoziiierter Kosten für schwerkranke Patienten (APACHE II \geq 11) aufzeigen. Es scheint somit evident, dass in katabolen Krankheitszuständen eine adäquate Glutaminzufuhr unabdingbar ist.

1.3 Enterale Zufuhr von Glutamin

In der Katabolie leitet sich der Bedarf an exogenem Glutamin aus dem Verbrauch der glutaminverwertenden Organe und der maximalen endogenen Glutaminbereitstellung ab. Der Mehrbedarf an Glutamin wird nach unkomplizierten größeren operativen Eingriffen und Verletzungen, bei eingeschränkter gastrointestinaler Funktionalität und im kachektischen Zustand auf etwa 0,15 - 0,20 g Glutamin pro kg Körpergewicht geschätzt (entsprechend 12 - 14 g Glutamin pro Tag). Bei Intensivpatienten und Patienten mit geschwächtem Immunsystem, nach Knochenmarktransplantationen, in septischen Zuständen, bei SIRS oder Multiorganversagen gehen vorsichtige Schätzungen von einem Mehrbedarf von etwa 0,3 - 0,5 g Glutamin pro kg Körpergewicht (entsprechend 24 - 40 g Glutamin pro Tag) aus^{51, 67, 68}. Die in der enteralen Ernährungstherapie kommerziell verfügbaren Trink- und Sondennahrungen enthalten vorwiegend Milch- bzw. Sojaproteine als Eiweißquellen⁶⁹. Glutamin ist in diesen Proteinen anteilig zu 6-10% enthalten⁷⁰. Bei maximal applikablem Volumen von 2000 mL pro Tag können über die gängigsten nährstoffdefinierten Diäten (NDD) zwischen 3,8 g und 7,8 g, über die gängigsten chemisch definierten Diäten (CDD) zwischen 1,0 g und 5,3 g

Glutamin pro Tag zugeführt werden⁷¹. Folglich ist eine bedarfsdeckende Glutaminzufuhr allein mit diesen Diäten nicht realisierbar. Der alternative Einsatz von Weizenproteinhydrolysaten (Glutamingehalt 25%) ist vor dem Hintergrund einer potentiellen Glutenunverträglichkeit kritisch zu betrachten. Es scheint evident, dass die durch die enzymatische Spaltung von Gluten entstehenden Peptidfraktionen bei Zöliakiepatienten zu immunologisch vermittelten Schädigungen der Dünndarmschleimhaut beitragen^{67, 72, 73}.

Einer Anreicherung entsprechender Trink- und Sondennahrungen mit freiem Glutamin stehen die ungünstigen physikochemischen Eigenschaften der Aminosäure entgegen⁷⁴. Glutamin ist eingeschränkt wasserlöslich (35 g/L H₂O; 20°C) und während längerer Lagerung sowie Hitzesterilisation instabil^{75, 76}. Unter Freisetzung von Ammoniak zerfällt Glutamin quantitativ zu zyklischem Pyroglutamat, welchem eine potentielle Neurotoxizität zugeschrieben wird^{77, 78}. Durch die Stabilisierung der α -Aminogruppe des Glutamins kann der intramolekularen Zyklisierung entgegengewirkt werden⁷⁹. In den Dipeptiden L-Alanyl-L-Glutamin (Ala-Gln) und L-Glycin-L-Glutamin (Gly-Gln) erfolgt diese Stabilisierung durch Einbringung der α -Aminogruppe in die Peptidbindung⁸⁰. Beide Dipeptide weisen eine hohe Wasserlöslichkeit (Ala-Gln: 568 g/L; 20°C bzw. Gly-Gln: 159 g/L; 20°C) sowie Stabilität bei Lagerung und Hitzesterilisation auf^{74, 79, 81, 82}. Durch ihre physikochemischen Eigenschaften erfüllen sie die Voraussetzungen zum Einsatz in der parenteralen Ernährungstherapie⁷⁴ und wurden als Substrate in klinischen Studien bereits entsprechend eingesetzt^{74, 83}. Grundvoraussetzung für die orale Applikation glutaminhaltiger Dipeptide ist deren effektive intestinale Verwertung auch bei eingeschränkter Absorptionsleistung und fehlender bzw. eingeschränkter Digestion. Di- und Tripeptide werden intakt mittels Pept-1-Transporter unabhängig von freien Aminosäuren schnell und effektiv absorbiert, intrazellulär durch Peptidasen aufgeschlossen und ihre Aminosäuren in den Enterozyten verwertet^{84, 85}. Aminosäuren in Peptidform werden beim Gesunden oft schneller resorbiert als freie Aminosäuren (Grundlage für Peptiddiäten) und gestatten die Applikation kleiner Peptide im Vergleich zu freien Aminosäuren mit geringerer Osmolarität⁸⁶.

1.4 Zielsetzung

1.4.1 Anwendung von Glutaminpeptiden in der klinischen Ernährungstherapie

In der vorliegenden monozentrischen, prospektiven, offenen, randomisierten klinischen Studie wurde in einem Drei-Gruppen-Parallelvergleich bei vollständig enteral ernährten Patienten nach großer Oberbauchchirurgie (Gastrektomie, Ösophagus- und Pankreasresektionen) die Wirkung einer additiven enteralen bzw. parenteralen Zufuhr des Dipeptids Ala-Gln (Dipeptamin[®]) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Die Studie sollte zur Klärung der folgenden Fragen beitragen:

1. Welchen Einfluss hat der Applikationsweg von Dipeptamin[®] auf das postoperative Aminosäuremuster im Plasma?
2. Welchen Einfluss hat der Applikationsweg von Dipeptamin[®] auf das postoperative Muster der Aminothiolen im Plasma?
3. Hat die Supplementierung mit Dipeptamin[®] einen Einfluss auf die klinischen und laborchemischen Parameter des Ernährungszustands der Patienten?
4. Treten Komplikationen oder Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Applikation von Dipeptamin[®] auf?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Applikation von Dipeptamin[®] und den klinischen Endpunkten der Studie?

2 Materialien

2.1 Chemikalien

- Aminosäurestandardlösung 2,5 µmol/mL
- Cystein
- Ethylamin, 70%
- Gluthathion, reduzierte Form
- Homocystein
- L-2,3-Diaminopropionsäure-Hydrochlorid
- L-2,4-Diaminobuttersäure-Dihydrochlorid
- Lithiumcarbonat
- L-Norvalin
- N-(2-Mercaptopropionyl)-Glycin
- Tributylphospin

Sigma, Deisenhoven, D

- Borsäure
- Dinatriumhydrogenphosphat
- EDTA
- K₂HPO₄
- KH₂PO₄
- KOH
- N,N-Dimethylformamid
- Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
- Natriumhydroxid-Plätzchen
- Pyridin
- Salzsäure, 37%
- Sulfosalicylsäure

E.Merck, Darmstadt, D

- 2-Propanol, Roti[®] Solv HPLC
- Acetonitril, Roti[®] Solv HPLC
- Methanol, Roti[®] Solv HPLC
- Tetrahydrofuran, Roti[®] Solv HPLC
- Trichlormethan, Roti[®] Solv HPLC

Carl Roth, Karlsruhe, D

- Cys-Gly

Bachem, Heidelberg, D

- L-Alanyl-L-Glutamin

Degussa, Hanau, D

- Ortho-Phthaldialdehyd

Serva, Heidelberg, D

- 3-Mercaptopropionsäure
- Ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonat

Fluka, Buchs, CH

- γ -Glu-Cys

Kyowo Hakko Kogyo, Tokio, J

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel hatten analytische Reinheit (p.A.). Zur Herstellung von Lösungen wurde ultrapures Wasser verwendet ($p > 15 \text{ M}\Omega/\text{cm}$)

2.2 Geräte

- Wasseraufbereitungsanlage Barnstead NANOpure bestehend aus Umkehrosmose-, Aktivkohle- und Mischbettionenaustauscher-Kartusche

Elga, Lane END; GB

- Eppendorf[®] Zentrifuge Z360K

Eppendorf, Hamburg, D

2.3 HPLC-Systeme

2.3.1 RP-HPLC mit OPA-Vorsäulenderivatisierung (OPA); mit SBD-F-Vorsäulenderivatisierung (SBD-F)

- HPLC-Controller S4010 (OPA; SBD-F)
- HPLC-Pumpe S1100 (OPA; SBD-F)
- Low Pressure Gradient Mixer S8110 (OPA; SBD-F)

Sykam, (München), D

- Rheodyne Injection Valve 7010-122 mit 100 μL Probenschleife (OPA; SBD-F)

Rheodyne, Cotati, USA

- Probengeber Triathlon Version 1.4 (OPA; SBD-F)

Spark, Emmen, NL

- Spektrophotometer F 1000 (SBD-F)

Merck/Hitachi, Tokyo, Japan

- Linear Fluor LC 304 (OPA)

Linear, Ferment, California

- PC-Auswertungsprogramm Pyramid P1931

Pyramid, Moorpark, California

2.3.3 HPLC-Säulen

- Hypersil ODS-2,3 μm , 150 x 4.6 mm (OPA)
- Hypersil ODS-2,3 μm , 150 x 4,6 mm (Dansyl; SBD-F)

Nuder & Wochele, Berlin, D

2.4 Hilfsmittel

- 8 mm Autosampler-Ampullen zur Proteinhydrolyse, konisch, 300 μL

Hewlett-Packard, Waldbronn, D

3 Klinische Studie

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden klinischen Studie handelt es sich um einen randomisierten, prospektiven, offenen Drei-Gruppen-Parallelvergleich an Patienten nach großer Oberbauchchirurgie (Gastrektomie, Ösophagus- und Pankreasresektionen) bei Malignomen.

Die klinische Studie erfolgte monozentrisch an der Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (St. Josef Hospital; Direktor: Prof. Dr. med. V. Zumtobel) unter Leitung von Herrn PD Dr. med. M. Senkal. Laborchemische und immunologische Parameter wurden bereits in einer medizinischen Dissertation⁸⁷ veröffentlicht.

3.2 Ethische und rechtliche Grundlagen

3.2.1 Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten

Die Patienten wurden vor Aufnahme in die klinische Studie vom behandelnden Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie sowie das Prinzip der freiwilligen Teilnahme informiert und ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich oder mündlich im Beisein von Zeugen eingeholt.

3.2.2 Datenschutz und Schweigepflicht

Alle im Verlauf der Studie erhobenen Daten wurden auf elektronischen Datenträgern gespeichert und streng vertraulich behandelt.

3.2.3 Begutachtung durch die Ethikkommission

Die klinische Studie erfolgte nach Genehmigung durch eine unabhängige Ethikkommission. Während der Studie traten keine schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse auf, die die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der klinischen Studie beeinträchtigten.

3.3 Auswahl der Patienten

In die klinische Studie wurden Patienten eingeschlossen, die post-operativ an mindestens 10 aufeinanderfolgenden Tagen enteral ernährt werden sollten und nachfolgend genannte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Lebensalter zwischen 18 und 85 Jahren
- Vorliegen folgender Indikationen:
 - Gastrektomie
 - Ösophagusresektion
 - Pankreasresektion
- Zufuhrmenge des enteralen Prüfpräparates: ≥ 50 % der im Prüfplan veranschlagten Substratzufuhr

3.3.2 Ausschlusskriterien

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Leberinsuffizienz
- Akute Pankreatitis
- Schwangerschaft
- Bekannte Nahrungsmittelallergien oder andere allergische Dispositionen
- Unverträglichkeiten gegen Bestandteile der Prüfnahrung
- Radio- oder Chemotherapie in den letzten sechs Monaten vor der klinischen Prüfung
- Immunsuppressive Behandlung (z.B. Corticoidtherapie)
- Medikamenten- und/oder Drogenabhängigkeit
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studien bzw. Teilnahme in den vergangenen sechs Wochen
- Verwahrung in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung
- Nichtbeherrschung der deutschen Sprache

Um die Rohdaten auf Basis eines „efficacy“ Asatzes⁸⁸ auszuwerten zu können, wurden Daten von Patienten,

- die weniger als 90% (< 180 g/10 d) der im Prüfplan vorgesehenen additiven Glutaminmenge (200 g/10 d) erhielten,
- die ab dem 5. postoperativen Tag an mehr als einem Tag nicht enteral ernährt wurden,
- deren Plasmaspiegel an Glutamin und/oder Alanin die von Divino Filho et al. beschriebenen jeweiligen Referenzwerte^{89, 90} postoperativ um den Faktor 2,5 überschritten,

nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

3.4 Randomisierung

Allen teilnehmenden Patienten wurde analog der Reihenfolge ihres Studieneintritts eine fortlaufende Patientennummer zugewiesen. Die Einteilung in die Studiengruppen erfolgte anhand einer Randomisierungsliste. Diese wurde an der Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (St. Josef Hospital) erstellt.

3.5 Studienbezogene Abbruchkriterien

Bei Auftreten nachfolgend genannter Ereignisse sollte die klinische Studie vorzeitig beendet werden:

- Häufung von unerwünschten Wirkungen der Studienpräparate während der Studie,
- Unmöglichkeit, Patienten in ausreichender Zahl zu rekrutieren,
- Bekannt werden von Umständen (z.B. aus Ereignissen anderer Studien), die eine Fortsetzung der klinischen Studie als nicht mehr vertretbar erscheinen lassen.

3.6 Patientenbezogene Abbruchkriterien

Die Studie wurde bei einzelnen Patienten abgebrochen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- Wunsch des Patienten (durch Willensbekundung ohne Angabe von Gründen)
- Nachträgliche Feststellung, dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden,

- Prüfplanverletzungen, die dazu führten, dass Befunde oder Messergebnisse ganz oder teilweise nicht verwertbar waren (z.B. Unregelmäßigkeiten bei der Verabreichung des Studienpräparates)
- Größerer perioperativer Blutverlust mit notwendiger Transfusion von mehr als 6 Einheiten Blut oder Blutderivaten
- Eintritt eines schweren unerwünschten Ereignisses
- Kreislaufinstabilität, Schockzustand oder sonstiger kritischer, lebensbedrohlicher Zustand des Patienten, die eine Fortsetzung der klinischen Studie oder Verabreichung des Studienpräparates als nicht mehr vertretbar erscheinen ließen.

3.7 Behandlung der Patienten

3.7.1 Enterale Basisdiät

Alle Patienten erhielten Fresubin[®] Plus Sonde (Fresenius Kabi, Deutschland) als enterale Basisdiät. Weiterführende produktspezifische Informationen sind online auf der Internetseite des Herstellers verfügbar⁹¹.

3.7.2 Parenterales Studienpräparat

Als parenterales Studienpräparat wurde Dipeptamin[®] (Fresenius Kabi, Deutschland) verwendet. Dipeptamin[®] ist kommerziell als 20%ige Lösung zu 50 oder 100 mL Ampullen verfügbar. 100 mL Dipeptamin[®] enthalten 20 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin (Ala-Gln); entsprechend 13,5 g Glutamin, 8,2 g Alanin⁹² und 3,9 g Stickstoff. Die parenteral supplementierte Studiengruppe (PG) erhielt zusätzlich zur enteralen Basisdiät periphervenös 150 mL Dipeptamin[®]; entsprechend 20,2 g Glutamin, 12,3 g Alanin und 5,8 g Stickstoff.

3.7.3 Enterales Studienpräparat

Als enterales Prüfpräparat kam mit 150 mL Dipeptamin[®] angereichertes Fresubin[®] Plus Sonde zum Einsatz. Bei einer Mindestzufuhrmenge von 650 mL der enteralen Basisdiät

(vergleiche 3.8.2) wurden in der enteralen Studiengruppe (EG) über Dipeptamin[®] zusätzlich 20,2 g Glutamin zugeführt.

3.7.4 Verpackung und Lagerung der Präparate

Fresubin[®] Plus Sonde lag in Flaschen zu 500 mL vor. Dipeptamin[®] war in Ampullen zu 50 und 100 mL als 20%ige Lösung verfügbar. Das enterale Studienpräparat wurde studienbegleitend hergestellt (siehe 3.8.2). Alle Lösungen wurden bis zur Applikation frostfrei bei unter 25°C gelagert.

3.8 Dosierung und Art der Applikation

Alle Patienten wurden vollständig enteral gemäß dem unter 3.8.1 dargestellten Schema mit Fresubin[®] Plus Sonde ernährt. Die Studiengruppen EG und PG erhielten zusätzlich 150 mL Dipeptamin[®] enteral (Studiengruppe EG) bzw. periphervenös (Studiengruppe PG).

3.8.1 Kontrollgruppe (Studiengruppe C)

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten Fresubin[®] Plus Sonde. Der Studienplan sah folgendes Applikationsschema vor:

1. postoperativer Tag: 250 mL Fresubin[®] Plus Sonde, pumpenassistent mit $v = 20$ mL/h
2. postoperativer Tag: 500 mL Fresubin[®] Plus Sonde, pumpenassistent mit $v = 40$ mL/h
3. postoperativer Tag: 1000 mL Fresubin[®] Plus Sonde, pumpenassistent mit $v = 60$ mL/h
4. postoperativer Tag: 1500 mL Fresubin[®] Plus Sonde, pumpenassistent mit $v = 80$ mL/h
- 5.-10. postoperativer Tag: 2000 mL Fresubin[®] Plus Sonde, pumpenassistent mit $v = 100$ mL/h

3.8.2 Studiengruppe EG

Die Applikation der enteralen Basisernährung erfolgte analog dem Ernährungsschema der Kontrollgruppe (siehe 3.8.1). Additiv wurden jeweils der ersten Flasche Fresubin[®] Plus Sonde 150 mL Dipeptamin[®] zugesetzt. Die nicht mit Dipeptamin[®] versetzte zweite (3. postoperativer Tag) und dritte Flasche Fresubin[®] Plus Sonde (ab dem 4. postoperativen Tag)

konnten wahlweise dem Ernährungsbeutel zugefügt, in einem zweiten Beutel oder getrennt als Einzelflasche verabreicht werden.

3.8.3 Studiengruppe PG

Die Applikation der enteralen Basisernährung erfolgte analog dem Ernährungsschema der Kontrollgruppe (siehe 3.8.1). Zusätzlich wurde Dipeptamin[®] periphervenös (Klinikstandard) appliziert. Zur Reduktion der Osmolarität wurde Dipeptamin[®] (150 mL) im Verhältnis 1:1 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt.

3.9 Begleittherapie

Die Begleitmedikation wurde routinemäßig in der Patientenakte dokumentiert.

3.10 Ablauf der Studie

Vor Aufnahme in die Studie erfolgte eine eingehende klinische und labordiagnostische Untersuchung der Patienten. Dabei wurde das Zutreffen von Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und zusammen mit den Ergebnissen der Eingangsuntersuchung dokumentiert. Anschließend erfolgte die Randomisierung in die Studiengruppen.

Alle Patienten erhielten intraoperativ eine Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) zur postoperativen enteralen Ernährung. Verwendet wurden Katheter der Größe 5-9 Char. Die Applikation der enteralen Ernährung erfolgte erstmalig am ersten postoperativen Tag (08:00 Uhr). Zusätzliche Flüssigkeit und Elektrolyte wurden nach Bedarf zugeführt. Nach Ermessen des behandelnden Arztes konnte eine hypokalorische 5%ige Glukoselösung intravenös infundiert werden. Eine orale Nahrungsaufnahme von < 200 kcal/d wurde gestattet.

3.11 Beurteilungsparameter

3.11.1 Screening

Mittels Screening wurden in der Studie nachfolgend aufgeführte Parameter erfasst. Die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Daten sind *kursiv* dargestellt.

Präoperativ

- Erfassung der *demographischen Daten*
- Anamnese mit Erfassung der soziodemographischen Daten und individueller Risikofaktoren (z.B. Alkohol-, Nikotinkonsum)
- Körperliche Untersuchung einschließlich anthropometrischer Parameter (*Körpergröße, Körpergewicht*) und Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Zielkriterien (klinisches Ergebnis); täglich

- *Verweildauer auf der Intensivstation*
- *Krankenhausverweildauer*
- *Auftreten von Infektionskomplikationen (lokale Wundinfektion außen/innen, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Peritonitis, Sepsis, SIRS, sonstige)*
- *Antibiotikadage*
- *Beatmungstage*
- *Verträglichkeit des peripheren Zugangs*

Diätverträglichkeit; täglich

Begleitkriterien; präoperativ sowie postoperativ an den Behandlungstagen 1, 5 und 11

- klinisches Routinelabor
- Immunologische Parameter (IgG, IgA, IgM, IL-2, IL-6, TNF- α , PCT)
- Antigenexpression der Monozyten
- *Aminosäuremuster im Serum*
- *Aminothiolen im Serum*
- Vitalfunktionen (Puls, Blutdruck (systolisch und diastolisch), Atemfrequenz, Körpertemperatur (sublingual oder rektal))

Weiterhin wurde die *Applikation der enteralen und parenteralen Studienpräparate* so wie die der *enteralen Basisdiät* quantitativ erfasst; täglich.

3.11.2 Laborchemische Parameter

Die analytische Erfassung der laborchemischen und immunologischen Parameter erfolgte an der Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (St. Josef Hospital).

3.11.3 Aminosäurekonzentration im Plasma

Für die Bestimmung des Aminosäuremusters wurde frisches, heparinisiertes Plasma (1 mL) mit 0,1 mL 30%-iger Sulfosalizylsäure (SSA) versetzt und das präzipitierte Protein durch anschließende Zentrifugation ($2100 \times g$, 15 min) gefällt. Der proteinfreie Überstand wurde bis zur Analyse bei -80°C tiefgefroren. Die Aufbereitung der Proben erfolgte an der Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (St. Josef Hospital), die analytische Erfassung mittels RP-HPLC am Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Abteilung Ernährungsphysiologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Das Aminosäuremuster wurde präoperativ sowie postoperativ für die Tage 1, 5 und 11 bestimmt.

Die Konzentration der Aminosäuren sowie des Dipeptids Ala-Gln wurde mittels RP-HPLC nach online-Vorsäulenderivatisierung mit ortho-Phthaldialdehyd/3-Mercaptopropionsäure (OPA/3-MPA) und nachfolgender Fluoreszenzdetektion bestimmt. Die OPA-Methode ist in frühen Veröffentlichungen ausführlich beschrieben worden⁹³⁻⁹⁵. Sie gestattet die simultane Bestimmung von 21 proteinogenen Aminosäuren und des Dipeptids Ala-Gln. Ihr Methodenfehler kann mit einem Variationskoeffizienten von 1,0% bis 4,7%, ihre Reproduzierbarkeit mit einem Variationskoeffizienten von 0,4% bis 2,2% angegeben werden⁹⁴.

In HPLC-Autosamplervials wurden 200 μL Boratpuffer (1,0 mol/L, pH 10,2) und 1 mL ultrapures Wasser vorgelegt. Zu dieser Mischung wurden 5 μL des wässrigen proteinfreien Überstands pipettiert und die Vials anschließend auf den auf 5°C gekühlten Probenhalter des automatischen Probengebers gegeben oder bis zur Analyse eingefroren. Die Derivatisierung erfolgte vollautomatisch im Probengeber über einen Zeitraum von 90 Sekunden. Nach der Derivatisierung wurden die Proben auf die Säule gegeben. Die Trennung erfolgte bei

Raumtemperatur mittels Gradientenelution mit steigendem Acetonitrilanteil im Eluentengemisch.

Chromatographiebedingungen:

Flussrate: 0,9 mL/min

Injektionsvolumen: 20 μ L

Eluent A: 1,5 % Tetrahydrofuran in Natriumphosphatpuffer
(12,5 μ mol/mL, pH 7,2)

Eluent B: 15 % Acetonitril, 35 % Methanol, 50 % Natriumphosphatpuffer

Säule: Hypersil ODS-2,3 μ m, 125 \times 4,6 mm

Gradient: 0', 0 % B; 7', 0 % B; 20', 25 % B; 26', 50 % B; 32', 50 % B;
38', 100 % B; 41', 100 % B, 44', 0 % B.

Detektion: Fluoreszenzdetektion, Ex 330 nm/Em. 450 nm

Die Konzentrationsberechnung erfolgte anhand eines käuflich erworbenen Aminosäurestandardgemischs mit Norvalin (2,5 μ mol/mL) als internem Standard. In Intervallen von 8-10 Proben wurde jeweils eine Standardlösung analysiert. Die anschließende Konzentrationsberechnung erfolgte anhand der Mittelwerte der Standards vor bzw. nach der Probenserie. Der Ausgleich von Pipettierfehlern während der Probenvorbereitung erfolgte durch Bezugnahme auf den internen Standard, welcher den Proben zugesetzt wurde. Die Berechnung Aminosäurekonzentration erfolgte analog der unter Punkt 3.11.4 beschriebenen Vorgehensweise. Abbildung 3.1 zeigt das Chromatogramm einer Aminosäurestandardlösung.

Abbildung 3.1 Chromatogramm der Aminosäurestandardlösung (Injektionsvolumen: 20 μ L)

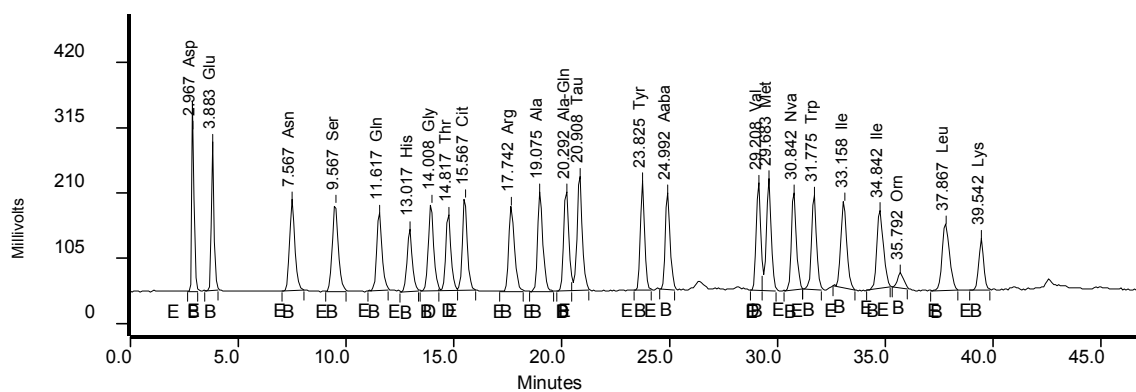
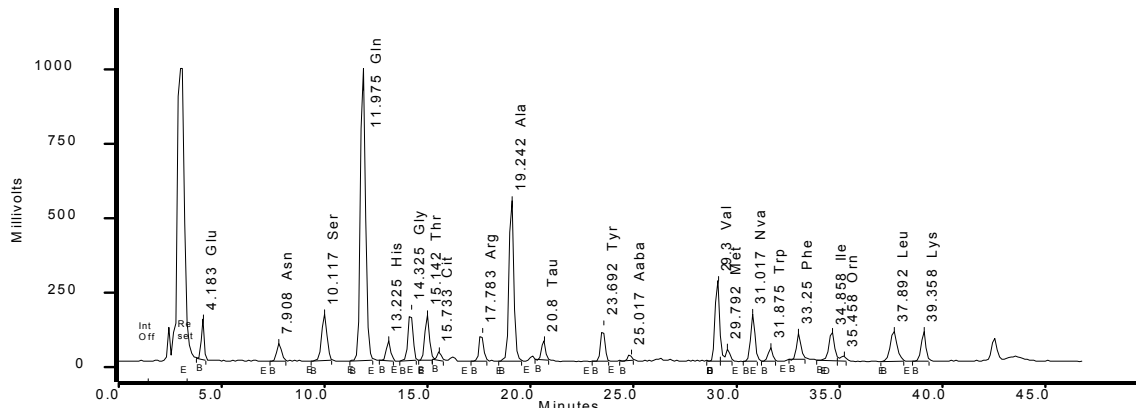


Abbildung 3.2. zeigt das Chromatogramm einer Plasmaanalyse eines Patienten der parenteralen Studiengruppe am fünften postoperativen Tag.

Abbildung 3.2 Chromatogramm eines Patientenplasmas (Pat. 17; post-operativer Tag 5) nach peripherenöser Gabe von Ala-Gln (Injektionsvolumen: 20 µL)



3.11.4 Aminothiole im Plasma

Die Bestimmung der Thiole Cystein (Cys), γ -Glutamyl-Cystein (γ -Glu-Cys), Homocystein (HCys), Cysteinyl-Glycin (Cys-Gly) und Glutathion (GSH) erfolgte mittels RP-HPLC nach manueller Vorsäulenderivatisierung mit Ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonat (SBD-F). Die Methodik ist in früheren Veröffentlichungen ausführlich beschrieben⁹⁶⁻⁹⁹. Bestimmt wurden die Gesamtfractionen ohne Differenzierung in reduzierte oder oxidierte Formen.

Aliquots (150 µL) der Serumproben bzw. des Arbeitsstandards wurden mit Tri-n-Butylphosphinlösung (15 µL) in Eppendorfgefäßen gemischt und 30 Minuten bei 4°C inkubiert. Tri-n-Butylphosphin reduziert und stabilisiert die oxidationsempfindlichen Thiole und vermag proteingebundene Thiole von ihren Trägermolekülen zu lösen.

Die in den mit Butylphosphin versetzten Serumproben befindlichen Proteine wurden durch Zugabe von 15 µL 30%-iger SSA (mit 25 µM MPG als internen Standard) und der nachfolgenden Zentrifugation (1500 × g, 4°C, 20 Minuten) gefällt.

Aliquots (100 µL) der Überstände der Serumproben und des Arbeitsstandards wurden mit Boratpuffer (200 µL) und SBD-F Lösung (100 µL) versetzt und anschließend in einem

Trockenthermostat 60 Minuten bei 60°C inkubiert. Die Proben wurden anschließend bei 4°C abgekühlt, in HPLC-Autosamplervials überführt und bis zur nachfolgenden Analyse auf dem automatischen Probengeber gelagert. Erfolgte die Trennung der Thiofraktionen nicht sofort, wurden die derivatisierten Proben bei -80°C tiefgefroren.

Chromatographiebedingungen

Flussrate:	0,9 mL/min
Injektionsvolumen:	20 µL
Eluent A:	5% Methanol in Phosphatpuffer (0,1 mol/L, pH 6)
Eluent B:	50% Wasser, 50% Methanol
Säule:	Hypersil ODS-3 µm, 150 × 4,6 mm
Gradient:	0', 0% B; 7', 0% B; 13', 100% B; 17', 100% B; 20, 0% B; 28', 0% B
Detektion:	Fluoreszenzdetektion; Ex. 385 nm/Em. 515 nm

Die Konzentrationsberechnung und Kontrolle der Eichung des Systems erfolgte anhand eines Arbeitsstandards (Zusammensetzung siehe Anhang C: Tabelle C 1) mit MPG (1,25 µmol/mL) als internem Standard. Arbeitsstandards wurden in Intervallen von 10 Proben analysiert. Die Berechnung der Thiolkonzentration erfolgte anhand der integrierten Peakfläche der einzelnen Thiole und der Verdünnung über die in Anhang A gegebene Formel (I).

Folgend dargestellte Abbildungen zeigen die Chromatogramme einer Thiol-Standardlösung (3.3) so wie das Plasma eines Patienten der parenteralen Studiengruppe am fünften post-operativen Tag (3.4).

Abbildung 3.3 Chromatogramm der Thiol-Standardlösung (Injektionsvolumen: 20 µL)

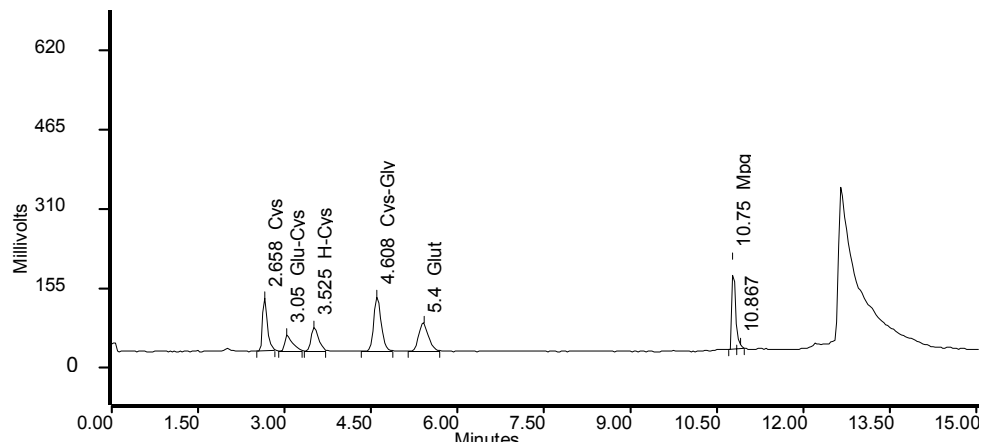
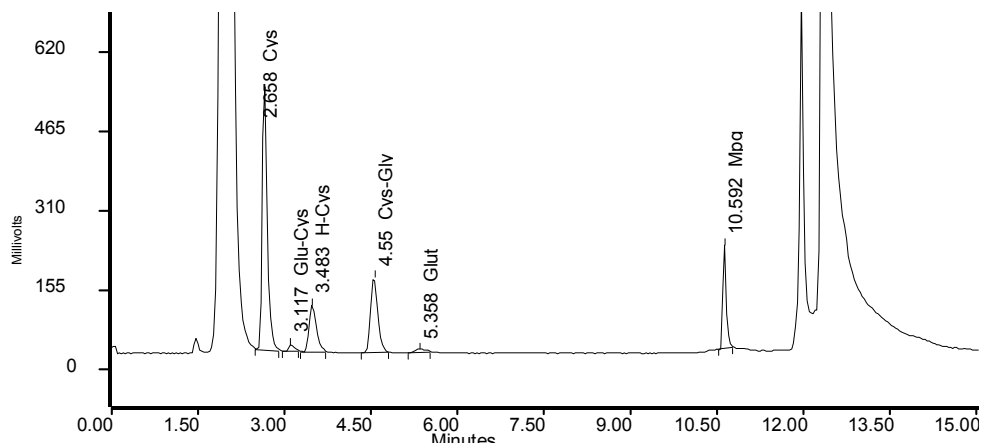


Abbildung 3.4 Chromatogramm eines Patientenplasmas (Patient 17, Studiengruppe PG, 5. post-operativer Tag) nach peripherenvenöser Gabe von Ala-Gln



3.12 Dokumentation der Ergebnisse

Die während der Studie erhobenen Daten wurden in Patientenerhebungsbögen dokumentiert.

3.13 Statistische Auswertung

Abweichungen von der Normalverteilung wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests ermittelt. Da nur für wenige Werte der untersuchten Variablen eine Normalverteilung aufgezeigt werden konnte, erfolgte die Datenanalyse für zwei unabhängige Stichproben (Zweigruppenvergleiche) mittels U-Test nach Wilcoxon, Man und Whitney¹⁰⁰. Die in den

Tabellen des Ergebnisteils dargestellten Parameter werden als Median (\tilde{x}) nebst Spannweite (R) [$R = x_{\max} - x_{\min}$] angegeben. Graphische Darstellungen erfolgen als Boxplots. Dargestellt sind der Median ($_$), das 25%- und 75%-Perzentil, der kleinste (\perp) und größte (\top) Wert, der nicht als extrem oder Ausreißer gewertet wird, so wie Ausreißer (\circ) und extreme Werte¹ (\times)¹⁰¹

¹ **Ausreißer** sind Werte, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe liegen. Die Boxhöhe gibt den Abstand zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil wieder. Der Abstand **extremer Werte** von dem 25%- oder dem 75%-Perzentil beträgt mehr als das Dreifache der Boxhöhe. Die Definitionen gelten für Boxplots die in SPSS erstellt wurden, stellen jedoch keine allgemeingültige Definition von Ausreißern und extremen Werten dar.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Während des Studienverlaufs traten keine der unter Punkt 3.5 genannten studienbezogenen Abbruchkriterien ein, die eine vorzeitige Terminierung der Studie gerechtfertigt hätten.

49 Patienten wurden entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen und randomisiert den Studiengruppen C, EG und PG zugeteilt.

Abweichungen vom Prüfplan der Studie führten zum Ausschluss von vier Patienten durch den leitenden Prüfarzt. Ein Patient der Studiengruppe EG erhielt perioperativ keine Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ), bei einem weiteren Patienten derselben Studiengruppe lagen keine vollständigen Erhebungsdaten vor. Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt Fresubin® plus Sonde erstmalig am 6. post-operativen Tag, bei einem weiteren Patienten der Kontrollgruppe wurde die enterale Applikation am 7. postoperativen Tag abgebrochen.

Der Datenpool von 45 Patienten wurde durch den Abgleich der Rohdaten mit den unter Punkt 3.3.2 definierten spezifisch datenbezogenen Ausschlusskriterien um weitere sechs Patienten geschmälert, so dass allen statistischen Auswertungen die Daten von 39 Patienten zugrunde liegen. In der Studiengruppe EG fanden die Daten von vier Patienten aufgrund einer unzureichenden Glutaminzufuhr keine Berücksichtigung. Ebenfalls unberücksichtigt blieben die Daten sowohl eines Patienten der Kontroll- als auch der Studiengruppe PG. Beide erhielten ab dem fünften postoperativen Tag an mehr als einem Tag kein Fresubin® plus Sonde. Bei einem Patienten der Studiengruppe PG wurden am fünften und elften postoperativen Tag Plasmaglutamin- und Alaninspiegel bestimmt, deren Konzentration die jeweiligen Referenzwerte nach Divino Filho et al.^{89, 90} um den Faktor 2,5 überschritten. Die entsprechenden Messwerte fanden keine Berücksichtigung. Schließt man Fehler in der Datenerhebung oder Probenaufbereitung aus, kann eine mangelnde zeitliche Divergenz zwischen der parenteralen Applikation des Dipeptamin® und der Gewinnung der Blutprobe in Erwägung gezogen werden.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika vermittelt Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1 Patientencharakteristika und Diagnose

Patientencharakteristika / Diagnose			
Studiengruppe	C	EG	PG
Alter	67 [42 - 81]*	61 [43 - 78]*	68 [36 - 84]*
Geschlecht (w : m)	(7 : 8)	(5 : 5)	(4 : 10)
Karzinom	15	9	12
- Ösophagus	5	1	2
- Pankreas	2	2	1
- Magen	7	6	8
- Duodenum	1		1
Ösophagusstenose		1	
Ulcus			1
Pankreatitis			1

*Median (\tilde{x}); Spannweite (R) [$R = x_{\max} - x_{\min}$]

Die prä- und postoperativ an den Tagen 1, 5 und 11 erfassten Vitalfunktionen Blutdruck, Puls und Körpertemperatur zeigten keine nennenswerten Veränderungen auf (siehe Tab.: D1 - D3; Anhang).

4.2 Anthropometrie

4.2.1 Body Mass Index (BMI) / Bioelektrische Impedanzmessung (BIA)

Körpergröße und Körpergewicht wurden präoperativ erfasst und der BMI (kg/m^2) aus beiden Parametern abgeleitet. Tabelle 4.2 stellt die von der WHO vorgeschlagene Klassifizierung zur Graduierung des Ernährungszustandes entsprechend der Absolutwerte des BMI⁶⁹ und das daraus ableitbare Verteilungsmuster für die drei Studiengruppen dar.

Tabelle 4.2 Graduierung des Ernährungszustandes nach BMI

BMI	Beurteilung	C	EG	PG
≤ 16	schwere Malnutrition	-	-	-
16,1 - 17,5	mittlere Malnutrition	-	-	-
17,6 - 18,5	leichte Malnutrition	2	-	-
18,6 - 25	Normalgewicht	4	4	11
25,1 - 30	Übergewicht	7	4	1
> 30	Adipositas	1	2	3
> 40	extreme Adipositas	-	-	-

Der BMI lag in der enteralen Studiengruppe im Median bei 26 [19 - 32], in der parenteralen Studiengruppe bei 23,5 [20 - 33] und in der Kontrollgruppe bei 25,5 [18 - 33].

Mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse konnten die Werte der Resistanz, Reaktanz und Impedanz für vier Patienten der Kontrollgruppe, drei Patienten der Studiengruppe EG und neun Patienten der Studiengruppe PG ermittelt werden. Die Auswertung der Messungen erfolgt im Rahmen der Dissertation von Herrn Joachim Thöne (Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum; St. Josef Hospital).

4.3 Energie- und Nährstoffzufuhr

4.3.1 Zufuhr an Fresubin[®] Plus Sonde

Tabelle 4.3 stellt die tagesbezogene mediane Zufuhr des enteralen Studienpräparates für den postoperativen Erhebungszeitraum dar. Für die Studiengruppe EG wurden die tatsächlich applizierten anteiligen Mengen an Fresubin (vergleiche 3.8.2) ermittelt.

Tabelle 4.3 Tagesbezogene Zufuhr an enteralem Studienpräparat (mL) für die Studiengruppen C, EG und PG; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; * vs C ($p < 0,05$)

Tag post-op	C [Fresubin mL]	EG [Fresubin mL]	PG [Fresubin mL]	Soll [Fresubin mL]
1	360,0 [0,0 - 480,0]	290,0 [0,0 - 2375,0]	300,0 [0,0 - 480,0]	250
2	960,0 [420,0 - 960,0]	740,0* [200,0 - 2250,0]	480,0* [0,0 - 960,0]	500
3	1420,0 [480,0 - 1440,0]	1020,0 [280,0 - 2250,0]	930,0* [240,0 - 2400,0]	1000
4	1440,0 [960,0 - 1920,0]	1290,0 [780,0 - 2250,0]	1350,0 [0,0 - 2400,0]	1500
5	1500,0 [480,0 - 2400,0]	1290,0 [1020,0 - 2730,0]	1440,0 [0,0 - 2400,0]	2000
6	1760,0 [780,0 - 2400,0]	1770,0 [810,0 - 2730,0]	1440,0 [597,5 - 2400,0]	2000
7	1920,0 [840,0 - 2400,0]	1770,0 [810,0 - 2730,0]	1600,0 [100,0 - 2400,0]	2000
8	1920,0 [580,0 - 2400,0]	1770,0 [810 - 2730,0]	1210,0* [20,0 - 2400,0]	2000
9	1920,0 [340,0 - 2400,0]	1770,0 [810,0 - 2730,0]	1440,0 [200,0 - 2400,0]	2000
10	1900,0 [800,0 - 2400,0]	1770,0 [810,0 - 2730,0]	1440,0 [250,0 - 2400,0]	2000

Die Zufuhr an Fresubin® Plus Sonde unterschreitet in der enteralen Studiengruppe am zweiten postoperativen Tag ($p = 0,042$), in der parenteralen Studiengruppe am zweiten ($p = 0,014$), dritten ($p = 0,001$) und achten ($p = 0,030$) postoperativen Tag die der Kontrollgruppe.

Die tagesbezogene Zufuhrmenge an Fresubin® Plus Sonde für den Zeitraum vom fünften bis zehnten postoperativen Tag beträgt im Median in der Studiengruppe EG 1770,0 [810,0 - 2730,0], in der Studiengruppe PG 1440,0 [0,0 - 2400,0] und in der Kontrollgruppe 1920,0 [340 - 2400,0] mL. Somit wurde die im Studienplan für diesen Zeitraum vorgesehene Zufuhrmenge von 2000 mL Fresubin® Plus Sonde pro Tag im Median in allen drei Studiengruppen unterschritten.

4.3.2 Zufuhr glutaminfreier Injektions- und Standardinfusionslösungen

Abweichend vom Studienplan wurden ergänzend zu Fresubin® Plus Sonde fakultativ nachstehend aufgeführte glutaminfreie Injektions- und Standardinfusionslösungen infundiert: Intralipid® 10 (Pharmacia & Upjohn), Aminomix® 2 (Fresenius Klinik), Lipofundin® N 20% (Braun Melsungen) so wie Periplasmal®-3,5% mit Glucose (Braun Melsungen). Produktspezifika können der *Roten Liste*⁹² entnommen werden. Intralipid® wurde einem

Patienten der Studiengruppe PG verabreicht, Aminomix[®] erhielten jeweils vier Patienten der Studiengruppe EG und sechs Patienten der Kontrollgruppe. Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt Lipofundin[®] N 20%. Periplasmasol[®]-3,5% mit Glucose wurde jeweils vier Patienten der Studiengruppe EG, 11 Patienten der Studiengruppe PG und drei Patienten der Kontrollgruppe verabreicht. Die ergänzend infundierten Injektions- und Standardinfusionslösungen (inklusive Dipeptamin[®]) flossen in die patientenbezogenen Berechnungen der Energie- und Nährstoffzufuhr ein. Unberücksichtigt blieben mangels hinreichend differenzierter und quantitativer Erfassung der orale Kostenaufbau sowie die additive Zufuhr an Flüssigkeit.

4.3.3 Energiezufuhr

Die enterale Basisdiät wurde erstmalig am ersten postoperativen Tag um Uhr 08:00 appliziert und die Volumina sukzessive an den nachfolgenden Tagen bis zum fünften postoperativen Tag erhöht (vergleiche 3.8.1 - 3.8.3). Bei der Berechnung der Energiezufuhr wurden alle energieliefernden Substrate mit Ausnahme des oralen Kostenaufbaus - da nicht quantifizierbar - berücksichtigt. Tabelle 4.4 stellt die Energieaufnahme der drei Studiengruppen bis zum zehnten postoperativen Tag dar.

Tabelle 4.4 Energieaufnahme (kcal/Tag) in den Studiengruppen C, EG und PG; Median (\tilde{x}), Spannweite (R) [$R = x_{\max} - x_{\min}$]; * vs C ($p < 0,05$); ** vs C ($p < 0,01$)

Tag	C	EG	PG
1	360,0 [0,0 - 2844,0]	256,5 [0,0 - 2263,1]	300,0 [0,0 - 1160,0]
2	960,0 [640,0 - 3324,0]	813,1** [210,4 - 2263,1]	480,0** [0,0 - 1640,0]
3	1440,0 [1200,0 - 2032,8]	1233,1 [343,1 - 2263,1]	970,8* [240,0 - 2400,0]
4	1880,0 [960,0 - 2260,0]	1303,1 [823,1 - 2263,1]	1398,0 [464,4 - 2400,0]
5	1640,0 [480,0 - 2770,0]	1366,3 [823,1 - 2742,1]	1710,0 [120,0 - 2400,0]
6	1865,0 [780,0 - 2770,0]	1783,1 [823,1 - 2773,1]	1760,0 [480,0 - 2400,0]
7	1920,0 [840,0 - 2400,0]	1783,1 [823,1 - 2743,1]	1770,0 [938,0 - 2400,0]
8	1920,0 [580,0 - 2456,0]	1783,1 [823,1 - 2743,1]	1440,0 [560,0 - 2400,0]
9	1920,0 [340,0 - 2400,0]	1783,1 [823,1 - 2743,1]	1460,0 [960,0 - 2400,0]
10	1900,0 [800,0 - 2400,0]	1783,1 [823,1 - 2743,1]	1599,8 [680,0 - 2400,0]

Die mediane Energieaufnahme in der Studiengruppe EG ($p = 0,006$) lag am zweiten postoperativen Tag, die der Studiengruppe PG am zweiten ($p = 0,009$) und dritten ($p = 0,033$) Tag unter der der Kontrollgruppe.

Mit Erreichen der maximalen Zufuhrmenge von Fresubin® Plus Sonde am fünften postoperativen Tag überstieg die tägliche Energiezufuhr (kcal/Tag) im Median den geschätzten Ruheenergieverbrauch, berechnet nach *Harris* und *Benedict*⁶⁹ [(EG: 1701 [1478 - 1722] kcal/Tag (m); 1422 [1118 - 1511] kcal/Tag (w) / PG: 1519 [1286 - 1770] kcal/Tag (m); 1370 [1306 - 1448] kcal/Tag (w) / C: 1571 [1286 - 1782] kcal/Tag (m); 1242 [1091 - 1589] kcal/Tag (w)].

4.3.4 Zufuhr an Kohlenhydraten, Fett und Nahrungsstickstoff

Die Tabellen 4.5a - c zeigen die mediane tagesbezogene Aufnahme an Fett (g/Tag), Kohlenhydraten (g/Tag) und Stickstoff (g/Tag) für die drei Studiengruppen. Die über Dipeptamin[®] zugeführten Stickstoffmengen finden in Tabelle 4.6c keine Berücksichtigung. Auf die Darstellung der aufgenommenen Proteinmenge wird aufgrund des sich fakultativ ergänzenden enteralen und parenteralen Applikationsschemas mit divergierenden Stickstoffquellen (Proteinen und Aminosäuren) verzichtet. Die Stickstoffzufuhr über Periplasmal[®]-3,5% mit Glucose wurde anhand der im Produkt enthaltenen Konzentration freier Aminosäuren berechnet.

Tabelle 4.5a Median der tagesbezogenen Aufnahme an Fett (g/Tag) für die Studiengruppen C, EG und PG; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; * vs C ($p < 0,05$), ** vs C ($p < 0,01$)

Fett (g/Tag)			
Tag	C	EG	PG
1	12,2 [0,0 - 116,3]	8,3* [0,0 - 76,5]	10,2 [0,0 - 16,3]
2	32,6 [14,4 - 132,6]	25,2* [6,8 - 76,5]	16,3* [0,0 - 32,6]
3	49,0 [32,6 - 55,6]	36,1 [9,5 - 76,5]	31,6** [8,2 - 81,6]
4	49,0 [32,6 - 65,3]	43,9 [26,5 - 76,5]	45,9 [0,0 - 81,6]
5	55,8 [16,3 - 81,6]	43,9 [27,5 - 92,8]	49,0 [0,0 - 81,6]
6	59,8 [26,5 - 81,6]	60,2 [27,5 - 92,8]	48,9 [3,4 - 81,6]
7	65,3 [28,5 - 89,2]	60,2 [27,5 - 92,8]	54,4 [0,68 - 81,6]
8	65,3 [19,7 - 89,3]	60,2 [27,5 - 92,8]	41,1* [6,8 - 81,6]
9	65,3 [11,6 - 81,6]	60,2 [27,5 - 92,8]	49,0 [6,4 - 81,6]
10	64,6 [27,2 - 81,6]	60,2 [27,5 - 92,8]	49,0 [23,1 - 81,6]

Im Median unterschreitet die Fettaufnahme postoperativ in der Studiengruppe EG an den Tagen eins ($p = 0,045$) und zwei ($p = 0,033$), in der Studiengruppe PG an den Tagen zwei ($p = 0,012$), drei ($p = 0,000$) und acht ($p = 0,030$) die der Kontrollgruppe.

Tabelle 4.5b Median der tagesbezogenen Aufnahme an Kohlenhydraten (g/Tag) für die Studiengruppen C, EG und PG; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; * vs C ($p < 0,05$), ** vs C ($p < 0,01$)

Kohlenhydrate (g/Tag)			
Tag	C	EG	PG
1	46,1 [0,0 - 143,9]	32,2 [0,0 - 288,0]	38,4 [0,0 - 171,4]
2	122,9 [81,9 - 334,1]	102,4* [25,6 - 288,0]	61,4* [0,0 - 232,9]
3	184,3 [153,6 - 282,2]	166,4 [42,2 - 314,7]	125,6* [30,7 - 307,2]
4	245,8 [122,9 - 301,0]	165,1 [103,7 - 288,0]	181,8 [67,0 - 307,0]
5	206,4 [61,4 - 383,3]	178,7 [103,7 - 349,4]	236,1 [15,4 - 307,2]
6	237,1 [99,8 - 383,3]	226,6 [103,7 - 370,5]	225,3 [61,4 - 307,2]
7	245,8 [107,5 - 307,2]	226,6 [103,7 - 349,4]	230,4 [19,1 - 307,2]
8	245,8 [74,2 - 307,2]	226,6 [103,7 - 349,4]	184,3 [25,6 - 307,2]
9	245,8 [43,5 - 307,2]	226,6 [103,7 - 349,4]	184,3 [55,0 - 307,2]
10	243,2 [102,4 - 307,2]	226,6 [103,7 - 349,4]	184,3 [51,2 - 307,2]

Tabelle 4.5c Median der tagesbezogenen Aufnahme an Stickstoff (g/Tag) für die Studiengruppen C, EG und PG; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; * vs C ($p < 0,05$), ** vs C ($p < 0,01$)

Stickstoff (g/Tag)			
Tag	C	EG	PG
1	2,2 [0,0 - 19,3]	1,5 [0,0 - 13,7]	1,8 [0,0 - 14,5]
2	5,8 [3,9 - 28,0]	4,9* [1,2 - 13,7]	2,9* [0,0 - 17,4]
3	8,8 [7,3 - 20,4]	9,5 [2,0 - 24,0]	7,0 [1,5 - 17,4]
4	11,7 [5,8 - 21,9]	10,6 [4,9 - 16,5]	9,7 [5,3 - 17,4]
5	10,0 [2,9 - 26,1]	10,7 [4,9 - 19,4]	11,7 [0,7 - 21,1]
6	11,7 [4,7 - 26,1]	10,8 [4,9 - 22,4]	11,7 [2,9 - 20,3]
7	11,7 [5,1 - 17,5,1]	10,8 [4,9 - 22,3]	11,7 [8,8 - 15,8]
8	11,7 [3,5 - 17,5]	10,8 [4,9 - 19,5]	8,9 [3,4 - 15,4]
9	11,7 [2,7 - 14,6]	10,8 [4,9 - 19,5]	11,1 [5,8 - 15,4]
10	11,6 [4,9 - 14,6]	10,8 [4,9 - 16,7]	11,7 [4,1 - 14,7]

In den Studiengruppen EG ($p = 0,014/p = 0,035$) und PG ($p = 0,010/p = 0,011$) liegen am zweiten postoperativen Tag sowohl die Kohlenhydrat- als auch die Stickstoffaufnahme (exklusive Dipeptamin[®]) unter der der Kontrollgruppe. Der Median der tagesbezogenen Aufnahme an Fetten, Kohlenhydraten und Stickstoff beträgt für den Zeitraum vom fünften bis zehnten postoperativen Tag in der enteralen Gruppe für Fett 60,2 [27,5 - 92,8] g, für Kohlenhydrate 226,6 [103,7 - 370,5] g und für Stickstoff 10,8 [4,9 - 22,4] g. In der Studiengruppe PG ist die tagesbezogene Zufuhr an Fett mit 49,0 [0,0 - 81,6] g, Kohlenhydraten mit 195,3 [15,4 - 307,2] g und Stickstoff mit 11,7 [0,0 - 21,1] g zu beziffern. Für die Kontrollgruppe beträgt die mediane tagesbezogene Zufuhr an Fett 65,3 [11,6 - 89,3] g, für Kohlenhydrate 245,8 [43,5 - 383,3] g sowie Stickstoff 11,7 [2,1 - 26,1] g. Findet die Stickstoffzufuhr über Dipeptamin[®] Berücksichtigung, erhöht sich die tagesbezogene Stickstoffaufnahme in den Studiengruppen EG und PG für den Zeitraum vom fünften bis zehnten postoperativen Tag im Median auf 16,6 [10,7 - 28,2] g bzw. 17,5 [5,8 - 26,9] g und überschreitet die Zufuhrmengen der Kontrollgruppe signifikant ($p = 0,000$). Für den gleichen Zeitraum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verumgruppen ermittelt werden ($p = 0,374$).

4.4 Glutaminzufuhr durch die enterale Basisdiät

Neben Dipeptamin[®] stellt Fresubin[®] Plus Sonde die einzige in der Studie verwendete Nährstoffquelle mit definiertem Glutamingehalt (0,44 g/100 mL) dar. Entsprechend konnten die mit der Basisdiät zugeführten Glutaminmengen aus dem Applikationsvolumen abgeleitet werden.

Tabelle 4.6 Applikation von Glutamin [g/d] über Fresubin p.S. für die Studiengruppen EG, PG und C; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; * vs C ($p < 0,05$)

Tag postoperativ	C [Glutamin g/Tag]	EG [Glutamin g/Tag]	PG [Glutamin g/Tag]
1	1,5 [0,0 - 2,0]	1,0 [0,0 - 9,5]	1,3 [0,0 - 2,0]
2	4,0 [1,8 - 4,0]	3,1* [0,8 - 9,5]	2,0* [0,0 - 4,0]
3	6,0 [4,0 - 6,1]	4,3 [1,2 - 9,5]	3,9* [1,1 - 10,1]
4	6,0 [4,0 - 8,1]	5,4 [3,3 - 9,5]	5,7 [0,0 - 10,1]
5	6,3 [2,0 - 10,1]	5,4 [3,4 - 11,5]	6,1 [0,0 - 10,1]
6	7,4 [3,3 - 10,1]	7,4 [3,4 - 11,5]	6,1 [0,4 - 10,1]
7	8,1 [3,5 - 10,1]	7,4 [3,4 - 11,5]	6,7 [0,1 - 10,1]
8	8,1 [2,4 - 10,1]	7,4 [3,4 - 11,5]	5,1* [0,8 - 10,1]
9	8,1 [1,4 - 10,1]	7,4 [3,4 - 11,5]	6,1 [1,2 - 10,1]
10	8,0 [3,4 - 10,1]	7,4 [3,4 - 11,5]	6,1 [1,7 - 10,1]

Die über Fresubin[®] Plus Sonde zugeführte Glutaminmenge lag im Median ab dem fünften postoperativen Tag in der Studiengruppe EG bei 7,4 [3,4 - 11,5] g/Tag, in der Studiengruppe PG bei 6,1 [0,0 - 10,1] g/Tag und in der Kontrollgruppe bei 8,1 [1,4 - 10,1] g/Tag.

4.5 Berechnung der absoluten Glutaminzufuhr

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erhielten die Studiengruppen EG und PG enteral bzw. periphervenös über Dipeptamin[®] täglich zusätzlich 20 g Glutamin. Signifikante Unterschiede in der Glutaminzufuhr über Dipeptamin[®] sind zwischen den Studiengruppen EG (19,5 [0,0 - 20,0] g/Tag) und PG (20 g/Tag) auf den ersten postoperativen Tag ($p = 0,042$) beschränkt. Auf eine tabellarische Darstellung wird verzichtet.

Die gesamte über Fresubin[®] Plus Sonde und Dipeptamin[®] zugeführte Glutaminmenge (g/Tag) ist in Tabelle 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.7 Applikation von Glutamin in g/Tag über Fresubin plus Sonde und Dipeptamin® in den Studiengruppen C, EG und PG; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; ^a vs PG $p < 0,05$

Tag postoperativ	C [Glutamin g/d]	EG [Glutamin g/d]	PG [Glutamin g/d]
1	1,5 [0,0 - 2,0]	20,5* [0,0 - 29,5]	21,3 [20,0 - 22,0]
2	4,0 [1,7 - 4,0]	23,1 [10,6 - 29,5]	22,0 [20,0 - 24,0]
3	6,0 [4,0 - 6,1]	24,3 [13,3 - 29,5]	23,9 [21,0 - 30,1]
4	6,0 [4,0 - 8,1]	25,4 [23,3 - 29,5]	25,7 [20,0 - 30,1]
5	6,3 [2,0 - 10,1]	25,4 [23,4 - 31,5]	26,1 [20,0 - 30,1]
6	7,4 [3,3 - 10,1]	27,4 [23,4 - 31,5]	26,1 [20,4 - 30,1]
7	8,1 [3,5 - 10,1]	27,4 [23,4 - 31,5]	26,7 [20,1 - 30,1]
8	8,1 [2,4 - 10,1]	27,4 [23,4 - 31,5]	25,1 [20,8 - 30,1]
9	8,1 [1,4 - 10,1]	27,4 [23,4 - 31,5]	26,1 [21,1 - 28,1]
10	8,0 (3,4 - 10,1)	27,4 [23,4 - 31,5]	26,1 [21,7 - 30,1]

Die Glutaminzufuhr überschreitet in Konformität zum Studienplan sowohl in der enteralen (27,4 g/Tag [23,4 - 31,5]) als auch in der parenteralen Studiengruppe (26,1 g/Tag [20,0 - 30,1]) über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg den der Kontrollgruppe (8,1 g [1,4 - 10,1]) ($p = 0,000$).

4.6 Verträglichkeit des Ernährungsregimes

Tabelle 4.8 stellt die im Kontext mit der klinischen Ernährung protokollierten Verträglichkeitsparameter dar.

Tabelle 4.8 **Verträglichkeitsparameter**

Parameter	C [Patient(en)/x Tag(e)]	EG [Patient(en)/x Tag(e)]	PG [Patient(en)/x Tag(e)]
Reflux	-	-	-
Erbrechen	1/1	4/1 1/2	3/1 2/2 1/4
Brechreiz	1/1	-	-
Übelkeit	2/1	-	-
Diarrhöe	3/1 2/2	1/1	2/1 1/2
Obstipation	-	-	1/6
Flatulenz	-	1/2	-
Singultus	2/1	2/1	1/1
Aspiration	-	-	1/1
Meteorismus	1/1	1/1 1/2	-

In den Studiengruppen EG und PG konnte verglichen mit der Kontrollgruppe ein gehäuftes Auftreten von Vomitus beobachtet werden. Im Tagesverlauf nicht erfasst wurden die Häufigkeit des Erbrechens so wie das Volumen des Erbrochenen.

4.7 Aminosäuremuster im Plasma

Die präoperativ und am ersten postoperativen Tag entnommenen Plasma- und Serumproben wurden vor erstmaliger Gabe der enteralen Nährlösungen gewonnen. Konzentrationsveränderungen der in Plasma und Serum bestimmten Parameter sind somit als Reaktion auf den operativen Eingriff zurückzuführen.

In den Abbildungen 4.1/4.2a, b und c werden die Plasmakonzentrationen an Glutamin und Alanin für die Patienten differenziert nach Studiengruppe und Tag der Probengewinnung dargestellt.

Abbildung 4.1a, b, c Median der Konzentration an Glutamin (Gln) im Plasma ($\mu\text{mol/L}$), gemessen präoperativ (Tag -1) und postoperativ an den Erhebungstagen 1, 5 und 11; Studiengruppe C (Abb. 4.1a); EG (Abb. 4.1b); PG (Abb. 4.1c); ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^o vs postop d5; ^{*} vs C ($p < 0,05$)

Abbildung 4.1a

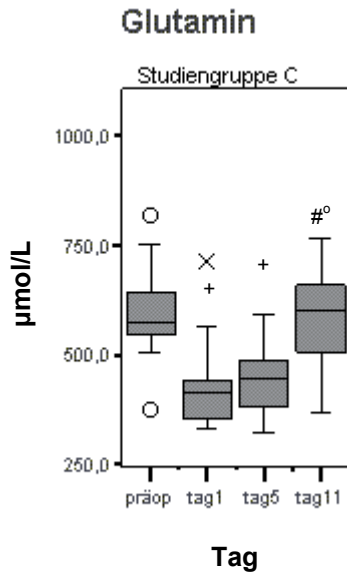


Abbildung 4.1b

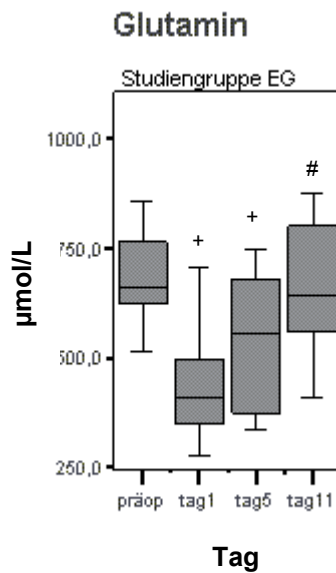


Abbildung 4.1c

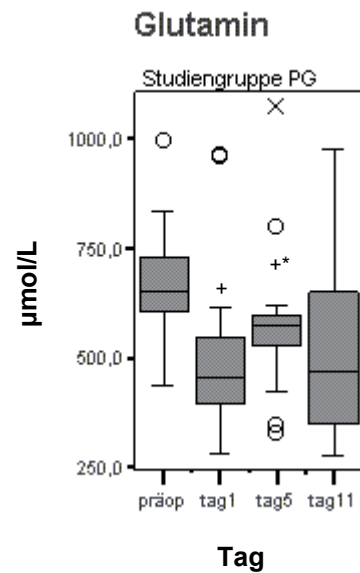


Abbildung 4.2a, b, c Mittlere Konzentration an Alanin (Ala) im Plasma ($\mu\text{mol/L}$), gemessen präoperativ (Tag -1) und post-operativ an den Erhebungstagen 1, 5 und 11; Studiengruppe C (Abb. 4.2a); EG (Abb. 4.2b); PG (Abb. 4.2c); ⁺ vs präop; ^a vs PG; ^{*} vs C

Abbildung 4.2a

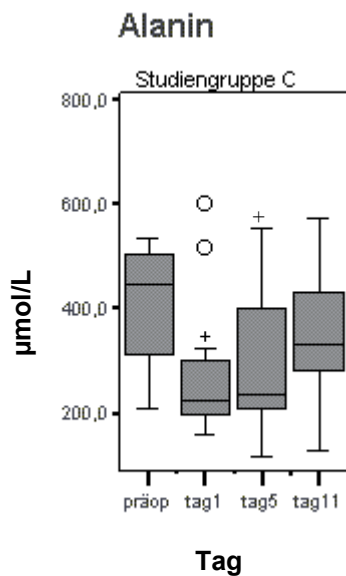


Abbildung 4.2b

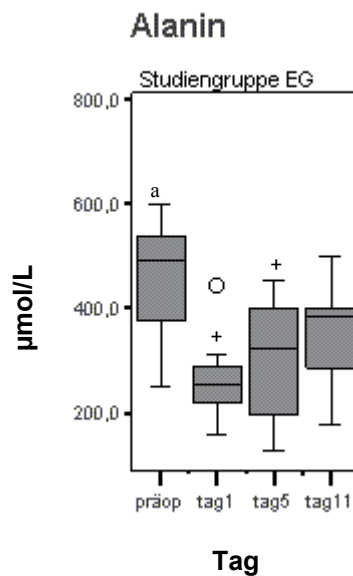
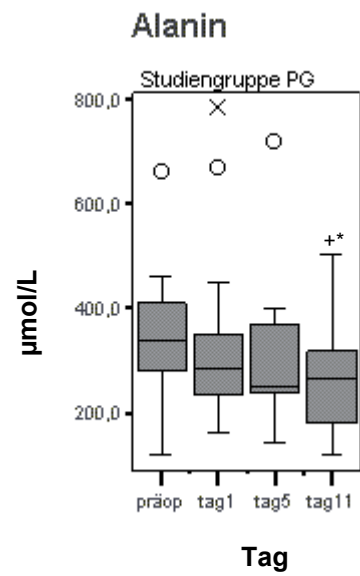


Abbildung 4.2c



In allen drei Studiengruppen lagen die präoperativ ermittelten Plasmaspiegel von Glutamin und Alanin im dem von *Divino Filho et al.*^{89, 90} benannten Referenzbereich. Dabei lagen in

der Studiengruppe EG die Plasmaspiegel von Alanin präoperativ signifikant über denen der Studiengruppe PG ($p = 0,038$). Postoperativ sanken die Plasmakonzentrationen von Glutamin und Alanin in den Studiengruppen C und EG signifikant unter ihren gruppenspezifischen Basalwert ab. Ein vergleichbarer Konzentrationsabfall konnte in der Studiengruppe PG für Glutamin, nicht jedoch für Alanin beobachtet werden. Erst am elften postoperativen Tag unterschritt die Alaninkonzentration im Plasma im Median signifikant ihren gruppenspezifischen Ausgangswert. Resultierend konnte keine Regeneration der Alaninspiegel im Gegensatz zu der in den Studiengruppen C und EG unter periphervenöser Gabe von Dipeptamin[®] beobachtet werden. Im Gruppenvergleich lagen die Alaninspiegel am elften postoperativen Tag in der Studiengruppe PG signifikant unter denen der Kontrollgruppe ($p = 0,041$). Bezogen auf Glutamin waren unter periphervenöser Gabe von Dipeptamin[®] im Vergleich zur Kontrollgruppe am fünften postoperativen Tag im Median signifikant höhere Plasmakonzentrationen ($446,0 \mu\text{mol/L}$ [$334,9 - 594,2$] vs $576,3 \mu\text{mol/L}$ [$330,2 - 1076,0$]; $p = 0,017$) nachweisbar. Unterschiede zwischen den beiden Verumgruppen waren nicht nachweisbar. Am elften postoperativen Tag erreichten die Plasmaglutaminspiegel in allen Studiengruppen präoperatives Niveau. Einen Überblick über das analytisch erfasste Aminosäurespektrum im Plasma liefern die Tabellen 4.9 und 4.10.

Ergänzend zur Gegenüberstellung der Absolutwerte wurde auch die relative Veränderung der Konzentrationen von Glutamin und Alanin im Plasma unter Einfluss der Supplementierung mit Dipeptamin[®] mittels Quotientenvergleich erfasst. Dazu wurden in einem ersten Schritt patientenbezogen die Quotienten aus den jeweils vor- und nachgelagerten, postoperativ an den Tagen eins, fünf und elf gemessenen Konzentrationen der beiden Aminosäuren ermittelt und anschließend gruppенübergreifend miteinander verglichen. Im Verhältnis zur Kontrollgruppe ($0,73$ [$0,53 - 1,16$]) und der enteralen Studiengruppe ($0,78$ [$0,60 - 0,91$]) war die relative Zunahme der Plasmaglutaminspiegel in der parenteralen Studiengruppe ($1,0$ [$0,57 - 2,08$]) vom fünften auf den elften postoperativen Tag weniger stark ausgeprägt ($p = 0,005$; $p = 0,001$). Für Alanin konnten vergleichbare Ergebnisse nicht dargelegt werden.

Tabelle 4.9 Konzentration unentbehrlicher Aminosäuren im Plasma, Median und Spannweite (x_{\min} - x_{\max}) [$\mu\text{mol/L}$] an Tag -1 (präoperativ) so wie an den Tagen 1, 5 und 11 (post-operativ); ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^o vs postop d5; ^{*} vs C; ^a vs PG; $p < 0,05$

EAS [$\mu\text{mol/L}$] & Studiengruppe	Referenzwert ^{89, 90}	Präop d-1	Postop d1	Postop d5	Postop d11
Histidin C	87 ± 30	88,9 (50,0 - 121,8)	62,6 ⁺ (48,8 - 110,9)	65,8 ⁺ (38,2 - 94,3)	66,3 (46,0 - 100,4)
EG		79,7 (68,3 - 104,3)	58,3 ⁺ (52,7 - 75,8)	63,8 ⁺ (49,8 - 88,8)	70,4 ⁺ (52,3 - 87,2)
PG		81,4 (51,0 - 111,7)	60,4 ⁺ (48,7 - 106,5)	60,8 ⁺ (46,2 - 79,6)	49,9 ⁺⁺ (41,2 - 99,5)
Valin C	220 ± 82	269,2 (142,6 - 378,1)	200,2 ⁺ (95,6 - 290,4)	265,4 [#] (124,4 - 378,3)	227,4 (112,6 - 353,0)
EG		270,8 (164,9 - 373,4)	180,1 ⁺ (141,2 - 267,0)	208,6 ⁺ (161,8 - 302,2)	230,8 (147,2 - 287,3)
PG		231,0 (134,1 - 325,7)	157,9 ⁺ (108,5 - 281,0)	201,8 [#] (132,3 - 352,2)	202,1 (108,4 - 240,5)
Leucin C	120 ± 50	131,9 (66,2 - 227,4)	92,0 ⁺ (46,5 - 178,8)	141,4 [#] (71,0 - 229,6)	130,6 (56,7 - 304,4)
EG		147,3 (102,8 - 252,5)	89,6 ⁺ (65,0 - 130,6)	113,5 [#] (87,3 - 176,9)	130,8 [#] (94,6 - 162,0)
PG		140,8 (73,7 - 205,5)	84,3 ⁺ (53,6 - 170,0)	115,4 [#] (75,7 - 197,0)	117,9 ⁺ (58,9 - 164,8)
Isoleucin C	63 ± 30	87,4 (39,1 - 119,7)	38,0 ⁺ (14,7 - 102,1)	76,6 [#] (36,3 - 115,1)	91,3 [#] (41,4 - 126,0)
EG		80,8 (58,2 - 131,1)	35,8 ⁺ (21,4 - 74,0)	64,3 ^{#a} (51,5 - 80,6)	83,6 ^{#a} (59,9 - 104,0)
PG		79,9 (47,6 - 109,1)	38,6 ⁺ (16,1 - 84,4)	64,2 [#] (40,1 - 96,6)	68,0 [#] (26,4 - 83,0)
Phenylalanin C	53 ± 20	62,1 (42,3 - 143,1)	68,7 (39,2 - 126,1)	71,8 (52,3 - 136,2)	78,8 (44,3 - 144,7)
EG		74,1 (54,9 - 104,6)	64,4 (49,1 - 95,2)	74,3 (54,7 - 106,6)	73,9 (63,5 - 113,7)
PG		69,5 (53,3 - 511,7)	71,0 (51,4 - 616,1)	70,3 (50,7 - 747,3)	81,3 ^{+#} (52,1 - 612,5)
Tryptophan C	43 ± 20	43,7 (9,2 - 84,8)	23,7 ⁺ (7,3 - 53,0)	28,4 ⁺ (14,7 - 50,4)	31,6 (11,4 - 49,5)
EG		35,6 (23,1 - 68,3)	25,8 ⁺ (13,2 - 37,9)	31,8 (12,2 - 39,1)	29,0 (13,5 - 46,9)
PG		42,7 (16,9 - 52,7)	29,9 ⁺ (17,3 - 49,5)	27,1 ⁺ (18,8 - 51,5)	24,6 ⁺ (10,3 - 41,5)
Methionin C	25 ± 14	29,5 (20,5 - 82,7)	16,6 ⁺ (12,0 - 43,7)	27,3 [#] (16,6 - 58,9)	28,8 [#] (16,9 - 53,6)
EG		35,3 (22,3 - 56,9)	17,1 ⁺ (9,1 - 28,2)	28,0 [#] (15,1 - 41,3)	29,2 [#] (12,7 - 69,4)
PG		29,9 (25,6 - 46,9)	24,3 ⁺ (10,9 - 31,3)	25,7 ⁺ (14,3 - 47,7)	28,6 (14,2 - 48,9)
Threonin C	128 ± 50	181,7 (99,4 - 324,0)	85,8 ⁺ (47,9 - 173,2)	147,4 [#] (84,8 - 256,9)	168,0 ^{#o} (63,5 - 264,7)
EG		184,3 (103,0 - 319,4)	79,0 ⁺ (67,8 - 209,1)	121,9 [#] (83,9 - 253,7)	152,6 [#] (82,6 - 242,2)
PG		148,7 (83,8 - 191,5)	93,8 ⁺ (52,1 - 134,0)	133,7 [#] (69,8 - 258,9)	115,2 (54,6 - 237,0)
Lysin C	195 ± 92	194,3 (138,7 - 359,2)	135,8 ⁺ (62,9 - 268,0)	170,7 (83,8 - 309,5)	207,9 [#] (93,4 - 299,2)
EG		231,7 (120,7 - 358,9)	134,7 ⁺ (70,7 - 175,5)	174,2 (99,4 - 251,8)	211,3 [#] (160,7 - 327,1)
PG		207,5 (148,3 - 342,1)	124,7 ⁺ (52,3 - 191,1)	174,4 [#] (107,5 - 339,2)	155,8 (80,9 - 288,1)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Supplementierung mit Dipeptamin® keinen nachweislichen Einfluss auf die Entwicklung der Plasmakonzentrationen unentbehrlicher Aminosäuren und deren Summenparameter. Die Plasmakonzentration der verzweigt-kettigen Aminosäure Isoleucin lag am elften postoperativen Tag in der parenteralen Studiengruppe unter der der enteralen Studiengruppe ($p = 0,031$). Des Weiteren konnte am elften postoperativen Tag unter periphervenöser Gabe von Dipeptamin® keine Regeneration der basalen Leucin- und Isoleucinspiegel nachgewiesen werden (Leucin: $p = 0,023$; Isoleucin: $p = 0,027$)

Tabelle 4.10 Konzentration nicht essentieller Aminosäuren im Plasma, Median und Spannweite ($x_{\min} - x_{\max}$) [$\mu\text{mol/L}$] an Tag -1 (präoperativ) so wie an den Tagen 1, 5 und 11 (postoperativ); ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^o vs postop d5; ^{*} vs C; ^a vs PG; $p < 0,05$

NEAS [$\mu\text{mol/L}$] & Studiengruppe	Referenzwerte ^{89, 90}	Präop d-1	Postop d1	Postop d5	Postop d11
α ABA					
C	21 \pm 11	25,6 (18,6 - 50,4)	16,6 ⁺ (8,2 - 30,9)	18,3 (8,0 - 46,4)	21,7 (8,8 - 48,7)
EG		33,9 (19,4 - 46,3)	19,1 ⁺ (9,4 - 23,8)	15,9 ⁺ (10,3 - 46,8)	16,6 ⁺ (13,3 - 27,7)
PG		29,7 (14,6 - 55,2)	20,4 ⁺ (8,9 - 27,9)	17,3 ⁺ (10,4 - 33,3)	14,0 ⁺ (6,2 - 25,6)
Alanin					
C	316 \pm 172	444,5 (208,2 - 533,0)	221,9 ⁺ (158,5 - 602,8)	235,8 ⁺ (114,8 - 553,9)	331,2 (128,4 - 573,4)
EG		490,9 ^a (248,6 - 598,1)	253,6 ⁺ (157,3 - 444,7)	321,5 ⁺ (126,9 - 452,3)	384,6 (175,8 - 499,9)
PG		338,0 (119,9 - 664,4)	283,2 (163,6 - 786,5)	248,5 (143,2 - 720,8)	266,1 ^{*#} (121,5 - 503,7)
Glyzin					
C	248 \pm 132	234,6 (171,3 - 590,3)	173,6 ⁺ (118,0 - 263,1)	148,3 ⁺ (110,0 - 262,0)	213,3 [#] (140,0 - 350,5)
EG		249,4 (176,2 - 552,1)	166,9 (87,8 - 428,7)	173,4 ^{##} (77,0 - 361,9)	217,5 (127,2 - 479,9)
PG		226,3 (124,9 - 635,7)	180,0 ⁺ (138,5 - 468,9)	157,7 ⁺ (100,7 - 267,3)	196,7 (81,2 - 373,5)
Serin					
C	114 \pm 40	121,9 (87,9 - 237,5)	75,9 ⁺ (44,1 - 134,2)	86,4 ⁺ (49,5 - 175,6)	113,0 [#] (58,2 - 161,6)
EG		125,3 (114,5 - 157,9)	78,7 ⁺ (56,8 - 115,2)	83,0 ^{##} (53,6 - 125,7)	100,9 ^{##} (76,0 - 143,0)
PG		113,9 (73,9 - 258,3)	80,2 ⁺ (53,7 - 111,0)	94,0 ⁺ (53,7 - 145,9)	85,5 ⁺ (55,5 - 152,8)
Glutamin					
C	655 \pm 172	575,9 (376,3 - 822,5)	412,2 ⁺ (332,5 - 716,1)	446,0 ⁺ (324,9 - 594,2)	603,4 ^{##o} (370,6 - 765,1)
EG		661,5 (515,3 - 858,8)	408,6 ⁺ (276,2 - 706,3)	554,4 ⁺ (336,9 - 749,2)	643,3 [#] (408,7 - 874,6)
PG		653,2 (435,8 - 997,9)	454,5 ⁺ (281,0 - 966,3)	576,3 ^{**} (330,2 - 1076,0)	469,8 (278,2 - 974,6)
Arginin					
C	86 \pm 30	87,1 (25,2 - 138,7)	38,1 ⁺ (20,8 - 64,1)	55,1 (27,0 - 118,1)	69,1 [#] (35,8 - 115,1)
EG		78,9 (56,2 - 133,5)	37,8 ⁺ (17,5 - 53,7)	59,3 ^{##} (37,1 - 136,6)	74,7 [#] (41,8 - 130,6)
PG		79,0 (50,1 - 105,0)	41,2 ⁺ (13,0 - 83,5)	64,0 ^{##} (29,8 - 134,7)	76,2 (25,9 - 105,1)

Tabelle 4.10 (Fortsetzung) Konzentration nicht essentieller Aminosäuren im Plasma, Median und Spannweite (x_{\min} - x_{\max}) [$\mu\text{mol/L}$] an Tag -1 (präoperativ) so wie an den Tagen 1, 5 und 11 (postoperativ); ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^o vs postop d5; ^{*} vs C; ^a vs PG; $p < 0,05$

NEAS [$\mu\text{mol/L}$] & Studiengruppe	Referenzwerte ^{89, 90}	Präop d-1	Postop d1	Postop d5	Postop d11
Taurin	49 ± 30	46,8 (31,5 - 59,9)	32,3 ⁺ (20,5 - 95,5)	30,7 ⁺ (15,7 - 58,7)	40,8 (9,6 - 74,7)
C					
EG					
PG	52,7 (37,9 - 76,3)	33,6 ⁺ (27,6 - 84,2)	39,0 ⁺ (22,5 - 55,0)	43,0 (41,0 - 76,6)	
Glutamat	23 ± 16	70,4 (21,6 - 150,9)	50,6 (19,7 - 87,6)	49,5 (25,4 - 150,2)	65,0 (25,5 - 127,0)
C					
EG					
PG	63,2 (35,3 - 93,2)	69,5 ^a (30,7 - 119,7)	51,2 (29,2 - 81,4)	72,2 (39,0 - 137,0)	
Tyrosin	60 ± 40	79,6 (33,8 - 120,1)	57,8 ⁺ (33,7 - 130,6)	64,0 (42,8 - 153,9)	74,9 [#] (31,4 - 153,2)
C					
EG					
PG	73,8 (48,3 - 145,0)	53,1 ⁺ (38,4 - 62,6)	54,2 (50,7 - 91,2)	56,0 (61,3 - 90,6)	
Ornithin	66 ± 40	80,8 (36,1 - 230,2)	39,0 ⁺ (19,1 - 113,5)	78,2 [#] (29,7 - 128,8)	66,3 [#] (27,1 - 129,0)
C					
EG					
PG	100,9 (35,3 - 131,2)	37,8 ⁺ (20,3 - 111,1)	54,5 (32,3 - 168,2)	78,6 [#] (58,9 - 145,7)	
Citrullin	34 ± 10	26,6 (10,4 - 35,4)	12,0 ⁺ (7,7 - 18,5)	13,4 ⁺ (9,6 - 23,5)	17,0 ^o (11,9 - 55,9)
C					
EG					
PG	32,0 (20,8 - 48,8)	14,6 ⁺ (8,9 - 26,3)	21,4 ⁺ (7,5 - 33,1)	23,4 (11,8 - 48,5)	
Asparagin	47 ± 20	41,3 (28,8 - 70,2)	29,6 ⁺ (18,4 - 52,5)	34,3 [#] (25,0 - 65,5)	45,0 ^o (26,2 - 62,9)
C					
EG					
PG	49,9 (29,1 - 58,9)	26,3 ⁺ (20,2 - 38,4)	39,9 (19,6 - 57,3)	46,5 [#] (30,7 - 51,7)	
		47,8 (37,8 - 73,8)	34,5 ⁺ (21,6 - 52,5)	38,9 ⁺ (22,8 - 76,9)	40,6 (23,1 - 64,4)

Endprodukte des Glutaminstoffwechsels wie beispielsweise Citrullin, Arginin und Ornithin zeigen in allen Studiengruppen vergleichbare Plasmakonzentrationen. Gleiches gilt für die Gesamtkonzentration sowie die Summe essentieller und verzweigtkettiger Aminosäuren. Innerhalb der parenteralen Studiengruppe unterschreiten am elften postoperativen Tag die Summenparameter der verzweigtkettigen ($p = 0,041$) und nichtessentiellen Aminosäuren ($p = 0,036$) sowie die Gesamtkonzentration an Aminosäuren ($p = 0,046$) die errechneten präoperativen Werte. Präoperativ unterschreitet die Konzentration nichtessentieller Aminosäuren der parenteralen Studiengruppe die der enteralen Studiengruppe ($p = 0,031$). In Tabelle 4.11 sind die entsprechenden Summenparameter sowie das Konzentrationsverhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin aufgeführt.

Tabelle 4.11 Summenparameter essentieller, nicht-essentieller, verzweigtkettiger und aller im Plasma gelösten AS; Verhältnis von Phenylalanin : Tyrosin im Plasma, Median und Spannweite ($x_{\min} - x_{\max}$) [$\mu\text{mol/L}$] an Tag -1 (präoperativ) sowie an den Tagen 1, 5 und 11 (postoperativ); ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^o vs postop d5; ^{*} vs C; ^a vs PG; $p < 0,05$

Summenparameter AS & Studiengruppe	Referenzwerte ^{89, 90}	Präop d-1	Postop d1	Postop d5	Postop d11
Σ EAS C	888 \pm 264	1171,5 (665,1 - 1610,4)	795,7 ⁺ (443,4 - 1220,3)	1030,7 [#] (580,5 - 1613,1)	998,8 [#] (567,9 - 1419,9)
EG		1240,2 (738,6 - 1605,4)	730,2 ⁺ (581,5 - 898,1)	933,86 ^{##} (725,3 - 1071,9)	1007,1 [#] (808,2 - 1290,1)
PG		1000,6 (761,6 - 1433,1)	660,23 ⁺ (422,7 - 1091,6)	880,1 [#] (620,3 - 1342,5)	944,4 (494,1 - 1146,0)
Σ NEAS total* C	1573 \pm 438	1582,2 (994,5 - 2157,3)	987,3 ⁺ (730,2 - 1785,8)	1106,0 ⁺ (679,0 - 1764,1)	1543,1 [#] (902,1 - 1937,7)
EG		1734,2 ^a (1397,9 - 2111,8)	1054,2 ⁺ (791,6 - 1829,1)	1332,1 ⁺ (729,0 - 1748,3)	1720,7 (986,0 - 2098,3)
PG		1556,6 (1019,3 - 2627,4)	1179,2 ⁺ (787,4 - 2131,5)	1237,1 ⁺ (824,2 - 2220,0)	1206,0 ⁺ (754,0 - 2016,3)
Σ BCAS C	403 \pm 162	494,9 (247,9 - 716,6)	349,9 ⁺ (170,6 - 570,3)	493,1 [#] (231,8 - 716,3)	469,7 [#] (210,7 - 760,5)
EG		585,8 (337,8 - 738,5)	310,8 ⁺ (234,5 - 440,0)	389,5 ^{##} (324,4 - 505,7)	444,0 (331,9 - 538,7)
PG		454,6 (280,1 - 631,0)	278,4 ⁺ (180,4 - 508,0)	362,7 (277,3 - 643,5)	395,3 ⁺ (193,7 - 472,4)
Σ TAS total* C	2461 \pm 632	2804,5 (1659,6 - 3767,7)	1712,8 ⁺ (1208,2 - 2664,4)	2129,6 (1259,5 - 3377,1)	2623,2 [#] (1509,3 - 3357,6)
EG		3036,3 (2360,0 - 3352,0)	1784,4 ⁺ (1538,8 - 2652,2)	2292,1 ⁺ (1454,3 - 2811,5)	2673,7 (1797,4 - 3388,4)
PG		2558,1 (1963,0 - 4060,6)	1815,7 ⁺ (1210,1 - 2886,2)	2055,9 (1716,4 - 3040,1)	2192,0 ⁺ (1388,8 - 3003,5)
Phenylalanin : Tyrosin C	1,0	0,85 (0,67 - 1,28)	1,19 ⁺ (0,93 - 1,73)	1,00 (0,62 - 1,73)	1,00 (0,61 - 1,67)
EG		0,95 (0,48 - 1,27)	1,25 ⁺ (0,87 - 2,26)	1,15 ⁺ (0,84 - 1,52)	1,07 ^{##a} (0,91 - 1,26)
PG		0,96 (0,64 - 1,36)	1,29 ⁺ (0,79 - 1,81)	1,29 ⁺ (0,76 - 1,78)	1,36 ^{##+} (0,78 - 2,00)

* ohne α ABA, Taurin, Ornithin, Zitrullin, Tyrosin

Präoperativ war das Konzentrationsverhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin in allen Studiengruppen kleiner als 1,0. Am ersten postoperativen Tag lag das Verhältnis der beiden Aminosäuren in allen drei Studiengruppen (C: $p = 0,005$; EG: $p = 0,002$; PG: $p = 0,003$) signifikant über dem Basalwert signifikant. In der Kontrollgruppe fiel das Verhältnis ab dem fünften postoperativen Tag im Median auf 1,0 ab. In der parenteralen Studiengruppe manifestierte sich das Verhältnis auf dem erreichten Niveau und war gegenüber den Studiengruppen C ($p = 0,013$) und EG ($p = 0,025$) am elften postoperativen Tag signifikant erhöht.

4.8 Aminothiole im Serum

Die Abbildungen 4.3a, b und c stellen den Median der Serumkonzentration an Glutathion differenziert nach Studiengruppe dar.

Abbildung 4.3a, b, c Median der Konzentration an Glutathion (GSH) im Plasma ($\mu\text{mol/L}$), gemessen prä-operativ (Tag -1) und post-operativ an den Erhebungstagen 1, 5 und 11; Studiengruppe EG (Abb. 4.3a) PG (Abb. 4.3b) C (Abb. 4.3c); ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^{*} vs C

Abbildung 4.3a

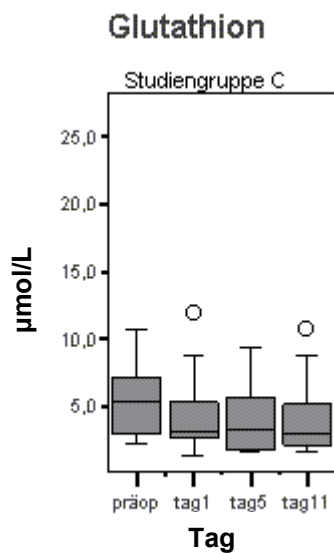


Abbildung 4.3b

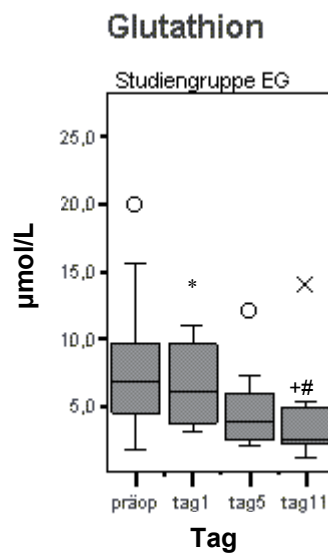
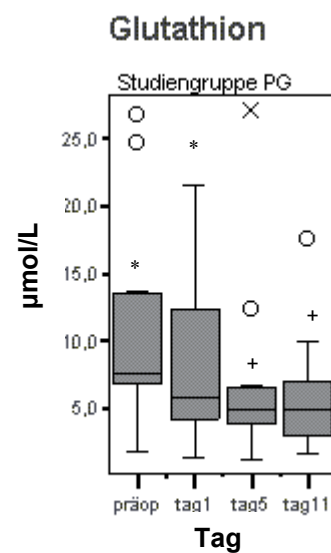


Abbildung 4.3c



Die Glutathionspiegel im Serum der parenteralen Studiengruppe überschritten präoperativ die der Kontrollgruppe ($p = 0,043$). Am ersten postoperativen Tag wiesen die Serumproben der Studiengruppen EG ($p = 0,034$) und PG ($p = 0,029$) signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe auf. Gruppenintern lagen die Serumglutathionspiegel in der parenteralen Studiengruppe am fünften ($p = 0,043$) und in den Verumgruppen am elften (EG/PG: $p = 0,047/0,039$) postoperativen Tag unterhalb ihren jeweiligen Ausgangswerten. Der Referenzwert von $4,5 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$ wurde dabei in der parenteralen Studiengruppe nicht unterschritten. Die Serumglutathionwerte der Kontrollgruppe blieben über den gesamten Versuchszeitraum hinweg konstant. Einen Überblick über die bestimmten Aminothiole liefert Tabelle 4.12.

Tabelle 4.12 Konzentrationen an Homocystein (tHey), Cystein, Cysteinylglycin und Glutathion im Serum [$\mu\text{mol/L}$] an Tag -1 (präoperativ) sowie den Tagen 1, 5 und 11 (postoperativ) für die Studiengruppen C, EG und PG. ⁺ vs präop, [#] vs postop d1; ^o vs postop d5; ^{*} vs C

Aminothiolen [$\mu\text{mol/L}$] und Studiengruppe	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Glutathion (GSH)					
C	$4,9 \pm 1,8^{102}$	5,4 (2,2 - 10,7)	3,0 (1,3 - 12,0)	3,2 (1,6 - 9,4)	2,9 (1,6 - 10,8)
EG		6,8 (1,7 - 20,1)	6,1 [*] (3,1 - 11,0)	3,8 (2,1 - 12,2)	2,5 [#] (1,1 - 14,1)
PG		7,6 [*] (1,7 - 26,9)	5,7 [*] (1,3 - 21,6)	5,0 ⁺ (1,2 - 27,2)	4,8 ⁺ (1,6 - 17,7)
Cystein					
C	268 ± 59^{103} F: 236 ± 26 M: 264 ± 33^{104}	910,1 (239,6 - 1737,3)	384,7 ⁺ (160,6 - 830,8)	367,5 (180,7 - 1011,3)	824,2 ⁺ (171,6 - 1752,3)
EG		1262,6 (419,1 - 1360,1)	413,3 ⁺ (171,9 - 1164,3)	722,2 (215,1 - 1510,2)	644,7 (361,8 - 1123,1)
PG		1025,5 (304,0 - 1631,1)	471,6 ⁺ (153,6 - 907,0)	761,9 (236,8 - 1332,8)	608,7 (216,4 - 1484,7)
Glu-Cys					
C	$4,0 \pm 0,8$	4,6 (1,6 - 17,1)	5,1 (1,2 - 12,0)	5,2 (1,6 - 9,4)	7,9 (2,1 - 16,4)
EG		10,3 (1,8 - 21,6)	5,7 (1,5 - 9,8)	9,1 (1,8 - 18,1)	5,4 (2,0 - 17,4)
PG		11,1 (1,7 - 23,7)	5,7 ⁺ (1,7 - 13,1)	10,2 (2,2 - 31,3)	10,0 (1,7 - 14,9)
tHey					
C	$12,6 \pm 6,5^{103}$ F: $10,9 \pm 2,0$ M: $11,8 \pm 1,5^{104}$	21,4 (9,3 - 57,9)	9,9 ⁺ (4,9 - 27,7)	10,2 ⁺ (7,5 - 59,0)	24,5 ^{#o} (10,6 - 255,8)
EG		51,2 (16,8 - 75,7)	17,8 (8,2 - 79,3)	34,1 ^a (7,4 - 69,6)	34,5 (16,2 - 71,4)
PG		47,3 ^b (17,8 - 101,7)	16,4 ⁺ (5,0 - 39,9)	25,2 ^b (10,2 - 117,3)	29,0 [#] (12,6 - 54,9)
Cys-Gly					
C	$22,8 \pm 9,5^{103}$ F: $25,5 \pm 3,4$ M: $31,8 \pm 5,4^{104}$	57,2 (13,7 - 108,1)	47,2 (28,5 - 111,6)	84,7 (29,1 - 132,4)	71,4 (2,2 - 128,4)
EG		80,3 (19,6 - 126,6)	56,6 (8,4 - 119,6)	68,4 (21,3 - 152,1)	56,5 (20,6 - 124,2)
PG		89,9 (26,7 - 189,8)	70,8 (24,8 - 207,3)	98,8 (29,6 - 325,1)	75,6 (27,4 - 559,4)

4.9 Laborchemische Parameter

Anhaltspunkte über den Grad einer existenten Protein-Energie-Mangelernährung können aus den viszerale Serumproteine Albumin und Transferrin abgeleitet werden. Die Abbildungen 4.4a, b und c zeigen die mittlere Serumkonzentration an Albumin für die drei Studiengruppen differenziert nach Evaluationstag.

Abbildung 4.4a, b, c Median der Konzentration an Albumin im Serum (%) der Studiengruppen C (Abb.: 4.4a), EG (Abb.: 4.4b) und PG (Abb.: 4.4c) prä-operativ (Tag -1) und post-operativ an den Behandlungstagen 1, 5 und 11 [^{**} vs prä-operativ < 0,01; ⁺⁺ vs postop Tag 1 < 0,01]

Abbildung 4.4a

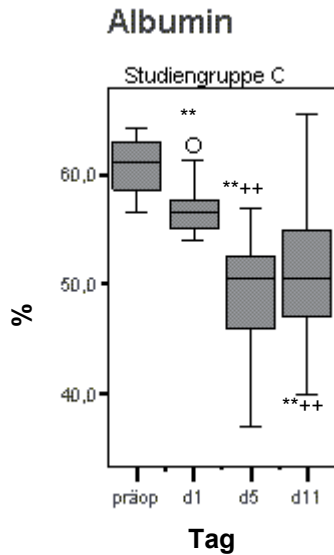


Abbildung 4.4b

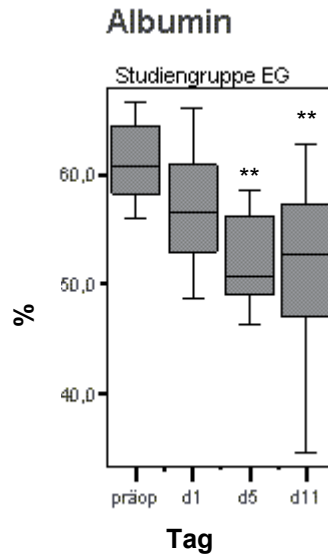
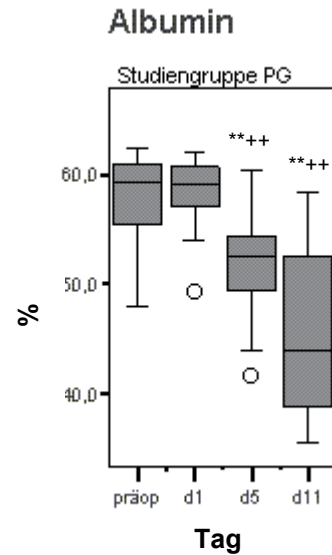


Abbildung 4.4c



In allen drei Studiengruppen liegen präoperativ vergleichbare Konzentrationen an Albumin im Serum vor. Die Serumalbuminspiegel in der Kontrollgruppe fielen am ersten postoperativen Tag in der Kontrollgruppe ($p = 0,003$), in den Studiengruppen EG ($p = 0,002$) und PG ($p = 0,008$) erstmalig am 5. postoperativen Tag gegenüber dem Ausgangswert signifikant ab. Gegenüber dem ersten postoperativen Tag anhaltend fallende Werte wurden in den Studiengruppen C und EG beobachtet.

Die Abbildungen 4.5a, b und c zeigen den Median der Serumkonzentration an Transferrin, differenziert nach Evaluationstag.

Abbildung 4.5a, b, c Transferrinkonzentrationen im Serum präoperativ so wie postoperativ an den Tagen 1, 5 und 11, der Studiengruppen C (Abb. 4.5a), EG (Abb. 4.5b) und PG (Abb.: 4.5c); * vs prä-operativ < 0,05; ** vs präop < 0,01; ++ vs postop Tag 1 < 0,01; ## vs postop Tag 5 < 0,01

Abbildung 5.5a

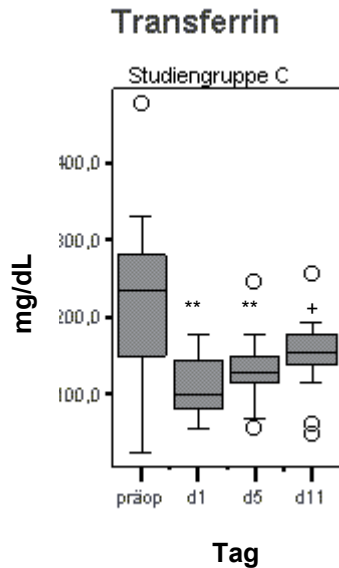


Abbildung 5.5b

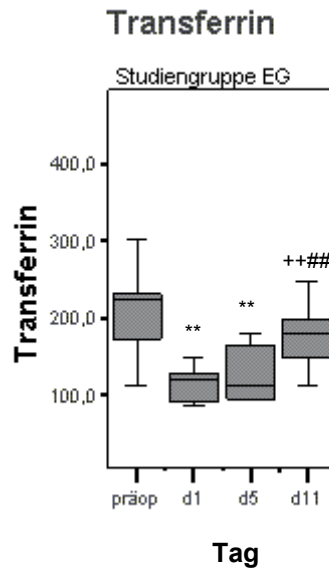
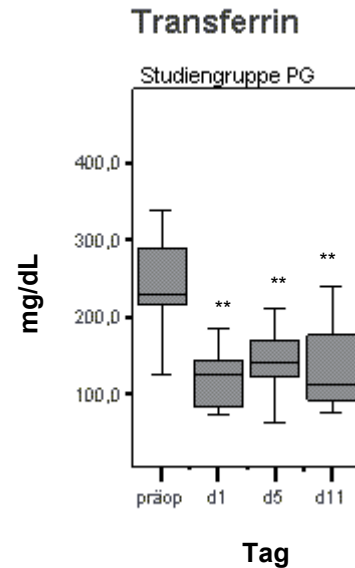


Abbildung 5.5c



Am ersten und fünften postoperativen Tag waren in allen drei Studiengruppen die Serumkonzentrationen an Transferrin signifikant gegenüber dem präoperativen Basiswert erniedrigt. In den Studiengruppen C und EG erreichten die Serumkonzentrationen an Transferrin am elften postoperativen Tag präoperatives Niveau. Unter periphervenöser Gabe von Dipeptamin[®] erfolgte keine Regeneration. In Tabelle 4.13 werden die beiden Laborparameter differenziert nach Studiengruppe und Erhebungstag dargestellt. Eine Übersicht der im Serum bestimmten Parameter können den Tabellen in Anhang D entnommen werden. Zelluläre und humorale Immunparameter werden in der Dissertation von Schäfer dargestellt⁸⁷.

Tabelle 4.13 Albumin [g/L] und Transferrin [mg/dL] , dargestellt für die Studiengruppen C, EG und PG für die an den Tagen -1 (präoperativ), 1, 5 und 11 (postoperativ); Median, Spannweite ($x_{\min} - x_{\max}$).

Studiengruppe & Parameter	Referenzwert ¹⁰⁵	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Albumin C	35 - 52	61,2 (56,5 - 64,2)	56,5** (54,0 - 62,8)	50,6*** (37,1 - 57,0)	50,6*** (39,9 - 65,6)
EG		60,8 (56,0 - 66,6)	56,5 (48,8 - 66,1)	50,7** (46,4 - 58,6)	52,7** (34,6 - 62,7)
PG		59,0 (48,0 - 62,5)	59,2 (49,4 - 62,0)	52,6*** (41,8 - 60,5)	44,0*** (35,5 - 58,4)
Transferrin C	F: 200 – 310 M: 210 - 340	234,5 (23,2 - 478,0)	97,3** (54,0 - 176,0)	127,0** (58,0 - 246,0)	154,5+ (50,0 - 258,0)
EG		218,7 (112,0 - 303,0)	118,7** (85,0 - 149,0)	113,0** (94,0 - 180,0)	180,5** (111,0 - 247,0)
PG		228,0 (124,0 - 339,0)	125,5** (74,0 - 184,0)	140,0** (63,0 - 211,0)	113,0** (76,0 - 240,0)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs postop Tag 1 < 0,05; ++ vs postop Tag 1 < 0,01

vs postop Tag 5 < 0,05; ## vs postop Tag 5 < 0,01

4.10 Klinisches Ergebnis

Die Zielkriterien (siehe 3.11.1) der klinischen Studie wurden während der gesamten Krankenhausverweildauer für jeden Patienten täglich erfasst und im Patientendokumentationsbogen protokolliert. Eine Übersicht der erfassten Parameter liefert Tabelle 4.14.

Tabelle 4.14 Zielkriterien der klinischen Studie differenziert nach Studiengruppe; Median, Spannweite [x_{\min} - x_{\max}]; * vs C ($p < 0,05$)

Zielparameter	Studiengruppe C	Studiengruppe EG	Studiengruppe PG
Liegezeit ICU (d)	5,5 [0 - 38]	3 [0 - 19]	5 [0 - 50]
Krankenhausverweildauer total (d)	30,3 [12 - 63]	17 [13 - 89]	30,5 [11 - 84]
Beatmungstage	0 [0 - 18]	0 [0 - 5]	0 [0 - 38]
Antibiotik tage (d)	0 [0 - 30]	0 [0 - 31]	0 [0 - 34]
Lokale Wundinfektion außen (ja/nein)	0/15	0/10	0/14
Lokale Wundinfektion innen (ja/nein)	2/12	2/8	2/12
Pneumonie (ja/nein)	4/11	0/10	3/11
Harnwegsinfekt (ja/nein)	0/15	0/10	1/13
Peritonitis (ja/nein)	0/15	0/10	1/13
Sepsis (ja/nein)	0/15	0/10	1/13
SIRS* (ja/nein)	1/14	0/10	0/14

*Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Ergänzend zu den in Tabelle 4.14 dargestellten Zielparametern wurde routinemäßig die Operationszeit der Patienten dokumentiert. Diese betrug im Median in der Kontrollgruppe 5,5 (3,9- 9,0) Stunden, in der Studiengruppe EG 4,6 (2,4-7,0) Stunden und in der Studiengruppe PG 6,4 (2,0-9,0) Stunden. In der Studiengruppe EG unterschritt die mediane Operationszeit die der Kontrollgruppe signifikant ($p = 0,032$). Beatmet wurden drei Patienten der Kontrollgruppe, fünf der Studiengruppe PG und einer der Studiengruppe EG. Sechs Patienten der Kontrollgruppe, fünf der parenteralen Studiengruppe und einer der enteralen Studiengruppe wurden mit Antibiotika therapiert. Das Auftreten von Infektionskomplikationen wurde ohne zeitliche Komponente protokolliert.

5 Diskussion

Operative Eingriffe, Traumata, Verbrennungen sowie Infektionen gehen mit einer katabolen Stoffwechsellage einher. Im Zusammenhang mit dem gesteigerten Energieumsatz des entstehenden Hypermetabolismus werden die Fett- und Proteinreserven des Körpers mobilisiert¹⁰⁶. Die postoperativ alterierte Stoffwechsellage gewährleistet dabei über eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese die adäquate Bereitstellung von Glukose für das ZNS, die Erythrozyten und den Wundheilungsprozess. Zusätzlich werden freie Fettsäuren des Fettgewebes über die Lipolyse für die Energiegewinnung bereitgestellt. Die Proteolyse führt zu einer Freisetzung von Aminosäuren aus der Muskulatur in die portale Zirkulation. Diese werden von schnell proliferierenden Zellen und Zellsystemen als Energie-, Stickstoff- und Kohlenstoffquellen genutzt, fließen in die renale Ammoniagenese ein oder fungieren als Präkursoren für die hepatische Glukoneogenese und Proteinsynthese¹⁰⁷. In akuten und protrahierten Stresszuständen verläuft die Glukoneogenese nahezu ungebremst und trägt so zu den hohen Verlusten an körpereigenem Protein bei¹⁰⁸. Das Ausmaß der Depletion korreliert dabei mit der Schwere des Traumas^{109, 110}. Klinisch kann ein progredienter Proteinkatabolismus zu schweren Komplikationen wie Infektionen, Wundheilungsstörungen, einer beeinträchtigten Immunkompetenz und Zunahme der intestinalen Permeabilität mit Gefahr der bakteriellen Translokation und generalisiertem Multiorganversagen (MOV) führen.

Ziel der nutritiven Versorgung des katabolen Patienten ist es, über eine bedarfsadaptierte Bereitstellung von Energie, Proteinen und essentiellen Nährstoffen das Ausmaß der Katabolie zu begrenzen¹¹¹.

Wenn absehbar ist, dass Patienten aufgrund operativ rekonstruktiver Veränderungen nach Gastrektomie, Ösophagus- oder Pankreasresektion über längere Zeit nicht zu einer ausreichenden oralen Nahrungsaufnahme fähig sein werden, ist eine exogene Substratzufuhr unerlässlich^{111, 112}. Die frühzeitige enterale Ernährung über Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) ist ein anerkanntes Konzept in der Therapie des intensivpflichtigen Patienten^{113, 114}. Sie ermöglicht eine kostengünstige¹¹⁵, sichere¹⁰⁹ und suffiziente Ernährungstherapie¹¹¹, verhindert durch den physiologischen Nahrungsweg die Mukosaatrophie und erhält damit die protektive Barrierefunktion der Darmwand, so dass die Translokation von Bakterien und Endotoxinen vermindert wird. Auf diese Weise kann die Triggerung für das Auftreten von septischen

Komplikationen und MOV beeinflusst werden^{113, 114, 116}. *Lewis et al.*¹¹⁷ zeigten anhand des von ihnen durchgeführten Meta-Vergleichs, dass frühzeitig enteral ernährte Patienten nach gastrointestinaler Resektion im Vergleich zu nahrungskarenten („nil by mouth“) Kontrollpersonen mit vergleichbarem chirurgischem Eingriff eine Reduktion septischer Komplikationen und eine verkürzte Hospitalisierung aufwiesen. Kann der Bedarf an Makro- und Mikronährstoffen über die enterale Ernährung allein nicht hinreichend gedeckt werden, ermöglicht die Kombination aus parenteraler und enteraler Ernährung eine bedarfsadaptierte Zufuhr^{111, 113, 118-120}.

Neben der ausgleichenden Zufuhr von Energie- und Stickstoffträgern gewinnt die Kompensation definierter Substratdefizite zunehmend an Bedeutung. Pathophysiologische und pathobiochemische Vorgänge können sich im erkrankten Organismus ungünstig auf die Fähigkeit zur endogenen Substratproduktion auswirken oder den Bedarf an spezifischen Nährstoffen alterieren. Eine adäquate Ernährungstherapie sollte diesen veränderten Anforderungen gerecht werden^{121, 122}. Dies gilt insbesondere für die Pathophysiologie des Glutaminstoffwechsels. Experimentelle und klinische Studien bestätigen die fundamentale Bedeutung von Glutamin im Stressmetabolismus. So hat sich Glutamin als unentbehrliches Substrat zur Wahrung der mukosalen Integrität und Funktion sowohl der Niere als auch des Immunsystems erwiesen^{40, 121}. Der während metabolischer Stresssituationen im Vergleich zur endogenen Substratproduktion überproportionale Bedarf glutaminverbrauchender Zellen und Zellsysteme kann zu einer Depletion des Glutaminpools führen und bei schweren Formen des Aggressionsstoffwechsels die Entstehung von Zuständen wie Sepsis, SIRS und Organversagen begünstigen¹²¹. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre lassen den Schluss zu, dass die ernährungstherapeutische Intervention mit Glutamin bei gegebener Indikation und frühzeitiger sowie ausreichender Applikation relevante metabolische, klinische und pharmaökonomische Endpunkte bei verschiedenen Patientengruppen positiv zu beeinflussen vermag (siehe 1.2). Die bisherigen Erkenntnisse basieren primär auf Interventionsstudien mit parenteralem Ernährungskonzept. Im Gegensatz dazu sind nur wenige klinische Studien verfügbar, die den Effekt einer mit Glutamin supplementierten enteralen Ernährung oder den Vergleich beider Applikationsformen untersucht haben. Der Vergleich einer parenteralen/enteralen Supplementierung von glutaminhaltigen Dipeptiden (Dipeptamin®) bei vollständig enteral ernährten Patienten nach großer Oberbauchchirurgie wird hier erstmalig vorgestellt und die Ergebnisse mit denen einer vollständig enteral ernährten Kontrollgruppe ohne additive Glutaminzufuhr verglichen.

In der vorliegenden monozentrischen, randomisierten Interventionsstudie sollte untersucht werden, welchen Einfluss eine die enterale Ernährung ergänzende jejunale bzw. periphervenöse Supplementierung mit glutaminhaltigen Dipeptiden (Dipeptamin[®]) auf die Entwicklung spezifischer postoperativer Plasma- und Stoffwechselfparameter, die klinische Symptomatik sowie den klinischen Verlauf hat. Hierzu wurden 49 Patienten mit malignen Erkrankungen nach Durchführung einer Gastrektomie, Ösophagus- oder Pankreasresektion im Rahmen eines prospektiv randomisierten Drei-Gruppen-Parallelvergleichs untersucht und die Daten von 39 Patienten auf Basis eines „efficacy“ Ansatzes⁸⁸ ausgewertet.

5.1 Postoperative Ernährungs- und Energiezufuhr

Der Energiebedarf nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen überschreitet den Ruheenergieumsatz um etwa 10-15%, entsprechend 28-30 kcal/kg/KG. Die postoperative Phase ist durch eine katabole Stoffwechselsituation gekennzeichnet, in der antiinsulinäre Faktoren für einen Zeitraum von 2 - 4 Tagen überwiegen. In Abhängigkeit von Ausmaß und Invasivität des Eingriffs sollte eine normokalorische Ernährungstherapie erst ab dem 4. - 5. postoperativen Tag durchgeführt werden¹²³. In der vorliegenden Studie wurden als Zielparameter ein Volumen von 2000 mL Fresubin[®] Plus Sonde und eine Flussrate von 100 mL/h für den fünften postoperativen Tag vorgegeben. Dem Prüfplan konform überschritt das Volumen der enteralen Basisdiät im Median in allen drei Studiengruppen die definierte kritische Untergrenze von 50 Vol. %. Die für den 5. postoperativen Tag angestrebten Volumina von 2000 mL Fresubin[®] Plus Sonde wurden im Median von keiner der drei Studiengruppen erreicht. Einzelne Patienten erhielten zusätzlich glutaminfreie Injektions- und/oder Standardinfusionslösungen (siehe Kapitel 4.3.1). Die resultierend ergänzende Zufuhr an Energie und Nährstoffen wurde berücksichtigt und floss in die gruppeninterne Berechnung ein. Mit Ausnahme der frühen postoperativen Phase ist die Ernährung gruppenübergreifend als isoenergetisch und - sofern die Stickstoffzufuhr über Dipeptamin[®] nicht berücksichtigt wird - als isonitrogen zu bezeichnen (siehe Tabellen 4.5 und 4.6c). Am 5. postoperativen Tag decken die ermittelten Werte den nach der Formel von *Harris* und *Benedict*⁶⁹ berechneten Ruheenergieumsatz, erreichen die angestrebte Energiezufuhr von 2000 kcal/d hingegen nicht. Die Differenz zur angestrebten Energiezufuhr ist in der Studiengruppe mit periphervenöser Gabe von Dipeptamin[®] am ausgeprägtesten (siehe Tab. 4.5).

5.2 Verträglichkeit der enteralen Peptidzufuhr

Im Zusammenhang mit der enteralen Ernährung können gastrointestinale, sondenbedingte oder metabolische Komplikationen auftreten. Die häufigsten Komplikationen (Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen oder abdominelle Krämpfe) sind gastrointestinalen Ursprungs und können eine Ernährungstherapie in hohem Maße beeinträchtigen¹²⁴.

Die erfassten Verträglichkeitsparameter der enteralen Ernährung (siehe Tab. 4.10) weisen keine studiengruppenspezifische Häufung auf. Eine Ausnahme stellt das Auftreten des Vomitus in den beiden Verumgruppen dar (siehe Kapitel 4.2.4). Ein kausaler Zusammenhang mit der Applikation von Dipeptamin[®] ist fragwürdig und wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Vomitus tritt häufig in Zusammenhang mit einer prolongierten Oberbauchatonie, einer inadäquat hohen enteralen Zufuhr hochkonzentrierter Lösungen, einer bakteriellen Kontamination der Sondenkost, bei Sondendislokation oder anästhesiebedingt¹²⁵⁻¹²⁷ auf. Derartige Zusammenhänge lassen sich aus den erfassten Daten nicht ableiten.

Mit Fresubin plus Sonde und Dipeptamin[®] kamen zwei in der klinischen Praxis bewährte Produkte mit definiertem Glutamingehalt zum Einsatz. Die über die enterale Basisdiät zugeführte Glutaminmenge war im Median in den drei Studiengruppen vergleichbar (siehe Kapitel 4.2.2), vermochte den von *Stehle et al.*^{51, 67} nach großen unkomplizierten operativen Eingriffen bilanzierten Mehrbedarf von 12 - 14 g/Tag (entsprechend 20 - 24 g Ala-Gln) jedoch nicht zu decken. Das für die parenterale Ernährung konzipierte Dipeptamin[®] wurde periphervenös infundiert oder gemeinsam mit der enteralen Basisdiät jejunally appliziert (siehe Kapitel 3.7). So konnte die Glutaminzufuhr im Median auf bis zu 27,4 g/Tag gesteigert werden (siehe Kapitel 4.2.3). Entsprechende Zufuhrmengen können vor dem Hintergrund eines infolge des operativen Eingriffs intensivierten Interorganstoffwechsels des Glutamins nach *Soeters et al.*¹²⁸ als im physiologischen Bereich liegend eingestuft werden. Nachfolgend werden die Effekte der Applikation von Glutamin auf die ausgewählten Zielparameter diskutiert.

5.3 Aminosäuren im Plasma

Maligne Erkrankungen können mit einem veränderten Aminosäuremuster im Plasma assoziiert sein. Klinische Studien mit onkologischen Patienten unterschiedlicher Tumorlokalisation zeigten erniedrigte Konzentrationen glukogener und schwefelhaltiger

Aminosäuren auf, während verzweigtkettige Aminosäuren unverändert blieben oder anstiegen¹²⁹⁻¹³¹. Eine enge Korrelation zwischen der Tumordiagnose (gastrointestinale Karzinome, HNO- und Mammakarzinome) und der Glutaminkonzentration im Plasma konnten *Kubota et al.*¹³² aufzeigen. Als weitere mögliche Ursachen werden von *Pisters et al.*^{133, 134} neben den tumorassoziierten Veränderungen der Aminosäurekonzentration ein unzureichender Ernährungszustand, die Art und das Ausmaß der medizinischen Intervention sowie die Immobilität der Patienten diskutiert. Bei onkologischen Patienten mit fehlendem oder nur geringem Gewichtsverlust konnten hingegen im Normbereich befindliche Plasmaamino säurespiegel bestimmt werden¹³⁵.

In der vorliegenden Studie liegen die präoperativen Plasmaamino säurekonzentrationen innerhalb der von *Divino Filho et al.*^{89, 90} benannten Referenzbereiche (siehe Tabelle 4.10a/b). Ausnahmen stellen Glutamat und Threonin dar. Deren Plasmakonzentrationen überschreiten im Median die von *Divino Filho et al.*^{89, 90} angegebenen Referenzbereiche. Jedoch wurden den eigenen Werten analoge präoperative Plasmakonzentrationen zuvor von anderen Autoren beschrieben^{52, 57, 136-138}. Es ist anzunehmen, dass die präoperativen Aminosäurespiegel weder durch die Vorerkrankung der Patienten (siehe Tabelle 4.2) noch durch deren präklinischen Ernährungszustand (siehe Tabelle 4.3) beeinflusst wurden. Entsprechend rücken die mit dem chirurgischen Eingriff vergesellschafteten metabolischen Aberrationen und deren Einfluss auf die Plasmaamino säurespiegel in den Fokus der weiteren Betrachtung. Dabei können die in der Übersichtsarbeit von *Wilmore*¹⁰⁶ im Zusammenhang mit elektiven Eingriffen beschriebenen katabolen Reaktionen auch für das hier untersuchte Patientenkollektiv als wahrscheinlich erachtet werden.

Der Einfluss des über Dipeptamin[®] periphervenös/jejunal supplementierten Glutamins auf die Konzentration spezifischer Aminosäuren im Plasma wurde gruppenintern, gruppenvergleichend und im Vergleich zur Kontrollgruppe eruiert. Im Fokus der weiteren Auswertung steht die Entwicklung der postoperativen Plasmaglutaminspiegel. Deren Beurteilung erfolgt konsequenterweise primär anhand von wissenschaftlichen Arbeiten mit vergleichbarer Studienpopulation und medizinischer Intervention. Dabei werden in Anlehnung an die periphervenöse und jejunale Gabe von Dipeptamin[®] gleichermaßen Interventionsstudien mit parenteraler und/oder enteraler/oraler Glutaminapplikation zur Diskussion herangezogen.

Postoperativ zeigte sich in allen drei Studiengruppen eine relative Hypoaminoacidämie. Ein Absinken der Plasmaamino­säurekonzentration nach chirurgischen Eingriffen wurde bereits früher in der Literatur beschrieben¹³⁸. Abweichend vom allgemeinen Trend wies die Aminosäure Phenylalanin eine gegenläufige postoperative Entwicklung auf, welche gesondert im nachfolgenden Kapitel betrachtet wird.

Die postoperativen Plasmaglutaminspiegel wiesen in den drei Studiengruppen nahezu gleichförmige Konzentrationsverläufe auf. Signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen dem präoperativen und finalen Messwert (wurden weder gruppenintern noch im Gruppenvergleich ermittelt. Jedoch konnte im Vergleich zur parenteralen Studiengruppe sowohl für die Kontroll- als auch die enterale Studiengruppe eine ausgeprägtere relative Zunahme der Plasmaglutaminspiegel vom fünften auf den elften postoperativen Tag aufgezeigt werden (vergleiche Kapitel 4.7).

Weder bei enteraler noch bei parenteraler Gabe von Dipeptamin[®] konnte Ala-Gln im Plasma nachgewiesen werden. In Anlehnung an die Erkenntnisse zur intestinalen Absorption und Verwertung von Di- und Tripeptiden^{84, 85} kann eine effektive Verwertung des enteral zugeführten Dipeptamin[®] angenommen werden. Eine vollständige Hydrolyse von Ala-Gln nach parenteraler Zufuhr wurde bereits zuvor beschrieben¹³⁹.

Der Einfluss einer mit Glutamin supplementierten enteralen / oralen Ernährung auf die Konzentration des Plasmaglutaminspiegels wurde in der Literatur mehrfach beschrieben. *Déchelotte et al.*¹⁴⁰ beobachteten bei gesunden Probanden eine Zunahme der Plasmaglutaminspiegel um 16% bei enteraler Gabe von stündlich 2,3 g Glutamin. *Castell* und *Newsholme*¹⁴¹ wurden bei Sportlern nach Bolusgabe eines mit Glutamin angereicherten Getränks eine für zwei Stunden andauernde Erhöhung der zuvor im Normbereich befindlichen Plasmaglutaminspiegel nachweisen. Entsprechende Ergebnisse konnten zuvor bereits *Ziegler et al.*¹⁴² darlegen. Ein vergleichbar elevierender Effekt einer mit Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden angereicherten enteralen oder oralen Kost auf die Plasmaglutaminspiegel nach erfolgter medizinischer Intervention wurde bisher nicht einheitlich in der Literatur dargelegt. Bei Patienten mit maligner Erkrankung des Magens oder des Pankreas konnten beispielsweise *Fish et al.*¹⁴³ postoperativ keine Regeneration der präoperativen Plasmaglutaminspiegel weder bei vollständig parenteral noch enteral ernährten Patienten aufzeigen. Beide Studiengruppen erhielten ergänzend zu ihrer jeweiligen Kostform

jeweils 0,3 g Glutamin je kg Körpergewicht und Tag. Dabei zeichnete sich im Vergleich zur enteral ernährten Studiengruppe in der parenteral ernährten Studiengruppe ein Trend zu einer schnelleren Regeneration der Plasmaglutaminspiegel ab. Bei kritisch kranken Patienten vermochten *Jensen et al.*¹³⁷ (28,9 g Gln/100 g Protein) und *Long et al.*¹⁴⁴ (30,5 g Gln/100 g Protein) keinen signifikanten Einfluss einer mit Glutamin angereicherten enteralen Ernährung aufzuzeigen. Vergleichbare Ergebnisse stellten *Long et al.*¹⁴⁵ auch für Traumapatienten dar. Hingegen konnten *Houdijk et al.*⁶⁴ eine relevante Zunahme der Plasmaglutaminspiegel im Zusammenhang mit einer glutaminangereicherten enteralen Ernährung (30,5 g Gln/100 g Protein) bei Patienten mit multiplen Traumata aufzeigen. Ferner zeigten *Peng et al.*⁶¹ (0,5 g Gln/kg KG/d) sowie *Zhou et al.*⁶⁰ (0,35 g Gln/kg KG/d) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Plasmaglutaminspiegel bei Patienten mit schweren thermischen Verletzungen auf.

Ergebnisse früherer Studien zeigen, dass sowohl enteral als auch parenteral zugeführtes Glutamin nahezu quantitativ vom splanchnischen Gewebe absorbiert und zu mehr als 60% intraepithelial metabolisiert wird. Nur etwa 30% des Substrats gehen in die portale Zirkulation über und stehen extraintestinalen Geweben zur Verfügung^{9, 18, 21, 140, 142}. Dem Übergang von der portalen in die systemische Zirkulation ist die hepatische Extraktion und Metabolisierung der Endprodukte des intestinalen Glutaminstoffwechsels eingeschaltet¹⁴⁶. Der ausgeprägte „first-pass“ Metabolismus kann in der vorliegenden Arbeit als mit ursächlich für die fehlende Reaktion der Plasmaglutaminspiegel auf die jejunale Applikation von Dipeptamin[®] angesehen werden¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Der Einfluss einer mit Glutamin supplementierten parenteralen Ernährung auf die Entwicklung der postoperativen Plasmaglutaminspiegel bei Patienten nach chirurgischen Interventionen wurde mehrfach beschrieben. Die verfügbaren Literaturdaten lassen einen positiven Einfluss einer mit Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden angereicherten parenteralen Ernährung auf die postoperative Entwicklung der Plasmaglutaminspiegel erkennen. Verglichen mit den jeweils konventionell parenteral ernährten Kontrollgruppen verfehlten die während der Beobachtungsphase ermittelten Konzentrationsunterschiede von Glutamin im Plasma jedoch zumeist das Signifikanzniveau^{51, 52, 57-59, 138}. Die angeführten Studien werfen die Frage auf, ob der Plasmaglutaminspiegel als alleiniger Indikator für den Erfolg einer Glutaminsupplementierung herangezogen werden sollte. So konnten *Stehle et al.*⁵¹ und *Hammarqvist et al.*⁵⁷ ohne nachweislich signifikanten Unterschied der Plasmaglutaminspiegel zwischen Verum- und Kontrollgruppe anhand von Muskelbiopsien die

Aufrechterhaltung des postoperativen intrazellulären Glutaminpools nach Supplementierung mit glutaminhaltigen Dipeptiden darlegen. Ferner konnten *Hammarqvist et al.*^{52, 57} anhand der intrazellulären Ribosomenkonzentration Rückschlüsse auf das Ausmaß der Proteinbiosynthese in der Skelettmuskulatur ziehen. Die Autoren wiesen abnehmende Syntheseraten in den Kontrollgruppen und eine Aufrechterhaltung des Status quo in den mit Glutamin supplementierten Studiengruppen nach. Die Ergebnisse werden durch die Arbeit von *Barua et al.*¹⁴⁷ gestützt. Diese wiesen postoperativ eine Zunahme der intrazellulären Proteinsyntheserate um den Faktor 2 nach Anreicherung einer konventionellen Aminosäurelösung mit Ala-Gln nach. Die 1989 und 1990 von *Hammarqvist et al.*^{52, 57} publizierten Ergebnisse konnten in einer aktuellen Arbeit¹⁴⁸ der gleichen Arbeitsgruppe unter Verwendung eines direkten Nachweisverfahrens zur Bestimmung der Proteinbiosynthese nicht bestätigt werden. Fehlende signifikante Einflüsse sowohl auf die Verfügbarkeit von Glutamin in der Skelettmuskulatur als auch die Proteinbiosynthese nach kombinierter zentral venöser Infusion von Glutamin, Alanin und Valin zeigten auch *Gore et al.*¹⁴⁹ bei schwerkranken Patienten auf. Die Autoren schlussfolgern, dass im Gegensatz zu gesunden Probanden bei schwerkranken Patienten die Verfügbarkeit spezifischer Aminosäuren keinen regulatorischen Einfluss auf die Proteinbiosynthese hat und das Ausmaß der Proteolyse nicht zu beeinflussen vermag.

Eine verbesserte Stickstoffbilanz im Zusammenhang mit der Supplementierung von Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden konnten sowohl *Stehle et al.*⁵¹ als auch andere Autoren^{52, 58, 59, 138, 150} bei vollständig parenteral ernährten Patienten mit chirurgischen Interventionen darlegen. Weiterhin zeigten *van der Hulst et al.*⁵⁴ und *Jiang et al.*⁵⁹ für Patienten mit entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen des Darms sowie für Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen eine verringerte Zunahme der interstinalen Permeabilität auf, sofern die parenterale Nährlösung mit Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden angereichert wurde.

In der vorliegenden Studie war die Gewinnung von Gewebe- und Harnproben nicht vorgesehen. Entsprechend ist eine Verifizierung von Ergebnissen der angeführten Studien im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Weder bei jejunaler noch periphervenöser Gabe von Dipeptamin[®] konnte anhand der eigenen Daten ein elevierender Einflüsse auf die Plasmaglutaminspiegel aufgezeigt werden. Die ausbleibende Reaktion lässt auf eine effektive Verwertung des additiv zugeführten

Glutamins¹⁵¹ bei gleichzeitig stressbedingtem erhöhten Bedarf, vor allem des Intestinums^{38, 152} schließen. Spekulativ bleiben die von anderen Autoren beschriebenen Einflüsse auf beispielsweise die Stickstoffbilanz, die intrazelluläre Glutaminkonzentration sowie die Wahrung der strukturellen Integrität des Gastrointestinaltraktes. In Anlehnung an *Jones et al.*⁶⁶ erscheint ferner fragwürdig, ob vor dem Hintergrund der Intensität des Interorganstoffwechsels und der Größe des Glutaminpools bei den in der vorliegenden Studie infundierten enteralen und parenteralen Glutaminmengen (siehe 4.2.3) ein nachhaltig signifikanter Einfluss auf die Plasmaglutaminspiegel hätte erwartet werden können.

Die Plasmakonzentration an Glutamat blieb sowohl in der Kontroll- als auch in den beiden experimentellen Studiengruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum unverändert (siehe Tabelle 4.11b). Ein Einfluss der peripheren/jejunalen Applikation von Dipeptamin[®] ist nicht ersichtlich. Folglich stellt das in der vorliegenden Studie additiv zugeführte Glutamin keinen nachweislichen Präkursor für zirkulierendes Glutamat dar. Vergleichbare Ergebnisse wurden von andere Arbeitsgruppen im Zusammenhang mit der parenteralen^{48, 49, 52, 57, 58, 138} oder enteralen^{137, 145} Applikation von Glutamin bzw. glutaminhaltigen Dipeptiden beschrieben. Das Fehlen elevierter Plasmaglutamatspiegel entbehrt zudem der Diskussion um die potentielle Neurotoxizität dieser Aminosäure^{58, 138}.

Weder die parenterale noch die enterale Applikation von Dipeptamin[®] zeigten einen Einfluss auf die Höhe der Alaninkonzentration im Plasma. Aufgrund fehlender Unterschiede zur Kontrollgruppe ist anzunehmen, dass additiv zugeführtes Alanin effektiv metabolisiert wird und keine Belastung für den Patienten darstellt. *Mertes et al.*¹³⁸ zeigten vergleichbare Ergebnisse nach intravenöser Applikation von 0,5g Ala-Gln/kg KG/Tag auf.

1994 wiesen *Houdijk et al.*¹⁵³ nach enteraler Gabe von Glutamin im Tiermodell eine Zunahme der zirkulierenden Argininkonzentration infolge einer erhöhten nephritischen Synthese der Aminosäure nach. Glutamin stellt über seine Metabolite Zitrullin und Stickstoff zwei für die renale Argininsynthese essentielle Substrate bereit. Der Zusammenhang zwischen Glutaminmetabolismus und renaler Argininsynthese wird durch die von *Ziegler et al.*¹⁴² publizierte Arbeit gestützt. Die Autoren wiesen bei gesunden Probanden bei oraler Bolusgabe von Glutamin (0,1 und 0,3 g/kg KG) nach vier Stunden signifikant erhöhte Zitrullin- und Argininspiegel im Plasma nach. Eine erhöhte Argininproduktion im Zusammenhang mit der peripheren/jejunalen Applikation von Dipeptamin[®] kann anhand der eigenen Daten

nicht aufgezeigt werden. Sowohl die Arginin- als auch die Zitrullinspiegel erreichten in allen drei Studiengruppen postoperatives Niveau.

Die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin sind als Stickstoffdonoren wesentlich an der Synthese von Glutamin und Alanin in der Skelettmuskulatur beteiligt^{154, 155}. Ihr Stellenwert als Stickstoffdonor gewinnt bei katabolen Krankheitszuständen, die mit einem erhöhten Bedarf und einer gesteigerten endogenen Synthese von Glutamin und Alanin vergesellschaftet sind, an Bedeutung. Die Freisetzung der verzweigtkettigen Aminosäuren erfolgt dabei durch die Proteolyse der Skelettmuskulatur. *Holeček et al.*¹⁵⁶ stellten 2000 im Tiermodell dar, dass durch die Kompensation defizitärer Glutamin- und Alaninstati der Katabolismus der verzweigtkettigen Aminosäuren positiv beeinflusst werden kann. Sowohl gesunde als auch durch Endotoxine erkrankte Ratten zeigten nach Infusion von Ala-Gln stark verminderte Plasmaspiegel verzweigtkettiger Aminosäuren sowie eine verminderte Proteolyse auf. Abnehmende Konzentrationen an verzweigtkettigen Aminosäuren konnten auch *Ziegler et al.*⁴⁸ bei knochenmarktransplantierten Patienten und *Déchelotte et al.*¹⁴⁰ bei gesunden Probanden nach parenteraler bzw. enteraler Gabe von Glutamin aufzeigen. In der Arbeit von *Long et al.*¹⁴⁵ wurde kein Effekt einer oralen Supplementierung mit freiem Glutamin auf die Konzentration von Valin und Isoleucin, jedoch eine verringerte Konzentration von Leucin im Plasma von Traumapatienten nachgewiesen. Die eigenen Ergebnisse lassen keinen nachweislichen Einfluss der ergänzenden periphervenösen oder jejunalen Glutaminzufuhr auf die postoperative Entwicklung der Konzentration verzweigtkettiger Aminosäuren im Plasma im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennen. Jedoch blieb unter periphervenöser Applikation von Dipeptamin® die Konzentration von Leucin und Isoleucin sowie der Summenparameter der verzweigtkettigen Aminosäuren unterhalb der ermittelten präoperativen Ausgangswerte. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür liegt in der effektiven Verwertung der periphervenös infundierten Aminosäuren Glutamin und Alanin mit resultierender Supprimierung des Katabolismus der verzweigtkettigen Aminosäuren.

5.4 Verhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin

Nach Infektionen, Traumata oder chirurgischen Eingriffen ist die Substratutilisation des Körpers alteriert. Charakteristisch für katabole Zustände ist das relative Ungleichgewicht zwischen Proteinabbau und Proteinsynthese zu Ungunsten letzterer¹⁰⁹. *Wannemacher et al.*¹⁵⁷ konnten bei Patienten mit infektiösen Erkrankungen oder Myokardinfarkt im Vergleich zu

gesunden Probanden signifikant erhöhte Phenylalanin- bei nur moderat veränderten Tyrosinspiegeln nachweisen. Ein erhöhtes Phenylalanin-Tyrosin-Verhältnis ist unabhängig von der Ethologie der Erkrankung und resultiert aus dem alterierten Metabolismus beider Aminosäuren in der Katabolie. Während Tyrosin partiell bereits in der Skelettmuskulatur zu Alanin und Glutamin metabolisiert wird und so in die Glukoneogenese und Ureagenese einfließen kann, wird der Plasmaspiegel von Phenylalanin primär durch die Aktivität der hepatischen Phenylalanin-Hydroxylase und die Utilisation durch viszerale Zellen bestimmt. Nach Ansicht der Autoren deuten elevierte Phenylalaninspiegel auf eine die Utilisation überschreitende Freisetzung infolge einer anhaltenden Proteolyse der Skelettmuskulatur hin. Ein Anstieg des Phenylalanin-Tyrosin-Verhältnis kann daher als Indikator für das Ausmaß der Katabolie nach Infektionen, Traumata, Operationen oder inflammatorischen Prozessen angesehen werden^{157, 158}.

Das Phenylalanin-Tyrosin-Verhältnis von gesunden Probanden wird in der von *Jeevanandam et al.*¹⁵⁹ durchgeführten Studie mit durchschnittlich 1,0 beziffert. In der vorliegenden Arbeit lag das Verhältnis beider Aminosäuren in allen drei Studiengruppen im Median unterhalb von 1,0. Postoperativ konnte ein signifikanter Anstieg des Verhältnis in den beiden Verumgruppen beobachtet werden. Dabei wurde der im Zusammenhang mit großflächigen thermischen Verletzungen¹⁶⁰, schweren Traumen¹⁵⁹ oder bei kritisch kranken Patienten¹³⁷ beschriebene Bereich von 1,3 - 1,5 erwartungsgemäß von beiden Verumgruppen nicht erreicht (EG = 1,25; PG = 1,29). Bei gleichzeitig elevierten Tyrosin- und nahezu konstanten Phenylalaninspiegeln konnte am 5. postoperativen Tag eine Abnahme des Quotienten in den Studiengruppen C und EG beobachtet werden. In der parenteralen Studiengruppe war der Quotient unverändert und lag am 11. postoperativen Tag mit 1,36 in dem von *Jensen et al.*¹³⁷ bei kritisch kranken Patienten ermittelten Bereich von 1,3 - 1,5. Nach *Wannemacher et al.*¹⁵⁷ deutet der Verlauf des Phenylalanin-Tyrosin-Verhältnis in der parenteralen Studiengruppe auf eine anhaltende Proteolyse der Skelettmuskulatur hin, während in den Studiengruppen EG und C die Progredienz des destruktiven Metabolismus nachzulassen scheint.

Es muss angeführt werden, dass das Phenylalanin-Tyrosin-Verhältnis die Progredienz kataboler Stoffwechselprozesse nicht optimal abzubilden vermag. Sowohl der Entnahmezeitpunkt der Blutprobe als auch nutritive Einflüsse tangieren den Parameter¹⁶⁰. Letztere sind in der vorliegenden Studie trotz fehlender signifikanter Unterschiede bei der Energie- und Stickstoffzufuhr (siehe Tabelle 4.5 und 4.6c) nicht auszuschließen. Der Zeitpunkt der Blutentnahme wurde nicht protokolliert. Für zukünftige Projekte erscheint die Wahl eines zuverlässigeren Parameters zur Einschätzung des Ausmaßes der Degeneration der

Skelettmuskulatur beispielsweise über das Konzentrationsverhältnis von 3-Methylhistidin (3-MH) zu Creatinin im Urin sinnvoll zu sein¹⁶¹.

5.5 Aminothiole im Serum

5.5.1 Glutathion

Glutathion (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl-glycin; GSH) ist das quantitativ bedeutendste intrazelluläre Antioxidanz¹⁶². Das Tripeptid wird im Zytosol der Zelle aus den Aminosäuren Glutamat, Glycin und Cystein in einem zweistufigen Prozess synthetisiert. Dabei katalysiert die γ -Glutamylcystein-Synthetase zunächst die Kondensation von Glutamat und Cystein zu γ -Glutamylcystein. In einem zweiten Schritt erfolgt die Anlagerung von Glycin an das Dipeptid. Letztere Reaktion wird von der Glutathion-Synthetase katalysiert.

Dem GSH kommt eine entscheidende Funktion bei der Aufrechterhaltung des antioxidativen Potentials der Zelle zu. Die Glutathion-Peroxidase katalysiert den Abbau von H₂O₂ sowie Lipidhydroperoxyden und wirkt so oxidativen Zellschäden entgegen. Bei diesen Reaktionen fungiert reduziertes Glutathion (GSH) als Wasserstoffdonor und wird selbst zu Glutathiondisulfid (GSSG) oxidiert. Die Umkehrreaktion wird durch die Glutathion-Reduktase katalysiert. Auf eine detaillierte Darstellung der Stoffwechselprozesse wird an dieser Stelle mit Verweis auf weiterführende Arbeiten verzichtet¹⁶²⁻¹⁶⁸.

Das zentrale Organ der de novo Synthese im Organismus ist die Leber. Der Efflux aus den Hepatozyten trägt unter physiologischen Bedingungen zu circa 90% des in der Zirkulation befindlichen GSH bei. Dabei werden der überwiegende Teil in das Plasma, quantitativ geringere Menge an die Gallenflüssigkeit abgegeben¹⁶³. Extrazelluläres GSH wird primär von den Nieren, der Lunge und dem Darm aufgenommen. Das Nierengewebe stellt mit einer Aufnahmerate von circa 80 - 90% des im Plasma befindlichen GSH den bedeutensten Konsumenten dar^{163, 169}.

Katabole und hypermetabole Zustände gehen mit einer vermehrten Utilisation von Glutathion einher und können zu einer Depletion des Glutathionpools führen^{166, 169}. Von weitreichender Konsequenz für den Zellstoffwechsel ist die Schädigung der Mitochondrien infolge eines defizitären GSH Status¹⁶⁴. So konnten *Mårtenson et al.*^{170, 171} bei Mäusen nach Inhibition der

γ -Glutamylcystein-Synthetase eine mit der Schädigung der Mitochondrien einhergehende Degeneration des muskulären, pulmonalen und intestinalen Gewebes aufzeigen. Nach Luo¹⁷² besteht infolge inadäquater Bereitstellung von GSH bei kritisch kranken Patienten die Gefahr der Entstehung eines pathologischen Kreislaufs, welcher über die krankheitsbedingte Bildung freier Radikale ein Glutathiondefizit induzieren und zur Degeneration von Gewebe beitragen kann. Verlaufen derartige Prozesse unkontrolliert, kann deren Progredienz zu schweren Organschäden oder Multiorganversagen führen. Behandlungsstrategien sollten daher die Aufrechterhaltung adäquater Glutathionspiegel als Zielparameter berücksichtigen. Dabei spielt die Verfügbarkeit von Präkursoren für die de novo Synthese eine bedeutende Rolle¹⁶⁹. So konnten beispielsweise Färing *et al.*¹⁷³ in einer prospektiven, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit vollständig parenteral ernährten Patienten durch die ergänzende intravenöse Gabe von 0,56 g Glutamin kg KG/Tag aufzeigen, dass sowohl die Gesamtkonzentration als auch die reduzierte Form des Glutathions postoperativ in der Skelettmuskulatur aufrecht erhalten werden konnte. In der Kontrollgruppe hingegen wurden im Vergleich zur präoperativen Konzentration Verlustraten von $47,4 \pm 7,9\%$ und $37,4 \pm 11,0\%$ 24 bzw. 72 Stunden nach dem operativen Eingriff ermittelt.

Die Bedeutung des Glutamins für die Aufrechterhaltung der hepatischen Glutathionspiegel konnten Hong *et al.*^{174, 175} sowie Yu *et al.*¹⁷⁶ im Tiermodell nach Exposition mit 5-Fluorouracil bzw. infolge Acetaminophen-induzierter hepatischer Nekrose aufzeigen. Die Autoren schlussfolgern, dass Glutamin als Quelle für Glutamat in spezifischen Krankheitszuständen einen wesentlichen Präkursor für die Synthese von Glutathion darstellt. Experimentelle Untersuchungen stützen diese These. So konnten Cook *et al.*¹⁷⁷ den Anteil der aus Glutamin stammenden γ -Glutamyl-Fraktion des Glutathions im Nierengewebe der Ratte auf circa 65% quantifizieren. Welbourne¹⁷⁸ zeigte im Rahmen einer Perfusionsstudie an isoliertem Nierengewebe der gleichen Spezies, dass die Verfügbarkeit von Glutamin einen für die Synthese von Glutathion determinierenden Faktor darstellt. Vergleichbar kausale Zusammenhänge wurden für Hepatozyten und Lymphozyten beschrieben¹⁰². Ferner konnten Manhart *et al.*¹⁷⁹ aufzeigen, dass oral aufgenommenes Glutamin die Depletion von Glutathion in den Peyer-Plaques bei endotoxinexponierten Mäusen verhindert.

In der vorliegenden Studie wurden die totalen Glutathionspiegel im Serum der Patienten analytisch erfasst (siehe 4.11.4). Analog den Arbeiten von Luo *et al.*^{27, 180} wurde postoperativ in allen drei Studiengruppen ein gegenüber dem präoperativen Wert im Median erniedrigter

Plasmaspiegel gemessen (siehe Tabelle 4.13). Die von *Luo et al.*¹⁸⁰ aufgezeigte Regeneration der Plasmaspiegel nach 72 Stunden konnte in der vorliegenden Studie nicht überprüft werden. Hingegen wurde mit zunehmender Dauer des Beobachtungszeitraums in den beiden Verumgruppen eine weitere Abnahme der Serumspiegel beobachtet. Dabei lag die Konzentration an Glutathion in der Studiengruppe PG zu allen Messzeitpunkten im Median über oder geringfügig unter dem von *Wernerman et al.*¹⁰² genannten Referenzwert von $4,9 \pm 1,8 \mu\text{mol/L}$. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein konstantes postoperativ erniedrigtes Niveau.

Die Glutathionkonzentration im Plasma wird primär durch den hepatischen Efflux und die organspezifische Aufnahme reguliert¹⁸¹. Abnehmende Konzentrationen im Plasma könnten daher auf einen verminderten Efflux, eine vermehrte Utilisation oder die Kombination beider Faktoren zurückzuführen sein²⁷. Schließt man gruppenspezifisch alterierende Utilisationsraten von GSH aus, könnte die Stabilisierung der Glutathionspiegel auf dem Niveau des Referenzwertes in der parenteralen Studiengruppe mit der Applikationsform des Prüfpräparates in Verbindung gebracht werden. Die Wirksamkeit parenteral zugeführten Glutamins in Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung der hepatischen Glutathionspiegel wurde im Tiermodell mehrfach beschrieben^{174-176, 182}. *Denno et al.*¹⁸¹ konnten die histologischen Befunde bestätigen und zeigten weiterhin eine Zunahme der GSH Konzentration im Plasma auf.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass oral/enteral zugeführtes Glutamin einer durch Chemotherapie induzierten Depletion des im Gewebe lokalisierten Glutathions entgegen wirken¹⁸³ und den hepatischen Efflux nach subletaler Dosis an Zymosan aufrecht erhalten kann¹⁸⁴. Die Funktion der intestinalen Mukosa als „Nettoproduzent“ von GSH wurde von *Cao et al.*¹⁸⁵ dargelegt. Die Autoren wiesen nach oraler Gabe von Glutamin eine deutlich zunehmende mukosale Freisetzung von GSH nach. Die Plasmawerte der vorliegenden Studie lassen einen solchen Effekt nicht erkennen.

Einschränkend ist anzuführen, dass die ermittelten Plasmawerte gruppenübergreifend eine breite individuelle Streuung sowie Diskrepanz zum Referenzwert aufwiesen. Plasmaspiegel von mehr als $15 \mu\text{mol/L}$ finden keine Entsprechung in der Literatur und könnten auf eine partielle Hämolyse glutathionreicher Erythrozyten bei der Gewinnung, Lagerung und Aufbereitung der Proben hindeuten.

Eine wertende Aussage zur Applikation des Prüfpräparates kann auf Basis des Messparameters nur schwerlich getroffen werden.

5.6 Klinische Diagnostik des Ernährungszustandes

Sowohl das Krankheitsgeschehen als auch der Krankheitsverlauf werden maßgeblich durch den (präoperativen) Ernährungsstatus beeinflusst. Es gilt als evident, dass in Stress- und Krankheitsphasen (z. B. nach chirurgischen Eingriffen, Trauma, Sepsis, Tumorkachexie) eine existente Malnutrition mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist¹⁸⁶.

Für die Erfassung des Ernährungsstatus stehen neben anamnetischen Befunden anthropometrische, laborchemische Parameter und Funktionsparameter zur Verfügung. Dabei lässt sich aus der simultanen Erfassung multipler Parameter eine umfassende Beurteilung des Ernährungszustandes ableiten¹⁸⁷. Eine Beurteilung des Ernährungszustandes anhand von Scores (Übersicht siehe *Hackl*¹⁸⁸ 2003) erfolgte im Rahmen der Studie nicht.

5.6.1 Anthropometrie

Für die einfache Abschätzung einer Unter- bzw. Überernährung hat sich in der Praxis die Bestimmung des Body Mass Index (BMI) (Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m²)) bewährt. Die Klassifizierung des Ernährungszustandes kann anhand der von der WHO vorgeschlagenen Graduierung nach den Absolutwerten des BMI erfolgen⁶⁹. Entsprechend dieser Klassifizierung ist bei zwei Patienten der Kontrollgruppe von einer leichten Malnutrition bei Eintritt in die Studie auszugehen. Alle anderen Patienten sind als normalgewichtig, übergewichtig oder adipös einzustufen (vergleiche Tabelle 4.3). Das Körpergewicht der Patienten wurde einmalig bei Eintritt in die klinische Prüfung bestimmt. Aussagen zum präklinischen krankheitsassoziierten, ungewollten Gewichtsverlust können nicht getroffen werden.

Es ist bekannt, dass ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 6 Monaten oder das Unterschreiten eines BMI von 18,5 kg/m² mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert sind^{186, 189}. Bei Patienten mit Tumorleiden tritt dieser Zusammenhang besonders deutlich hervor¹⁹⁰. Zudem gestattet der BMI bei normal oder übergewichtigen Personen keine Aussage über eine sich entwickelnde Malnutrition¹⁹¹ oder existente isolierte Mangelerscheinungen¹⁸⁶.

5.6.2 Ernährungsabhängige Serumproteine

Neben anamnetischen und anthropometrischen Methoden kann der Ernährungszustand auch über biochemische Kenngrößen erfasst werden. Anhaltspunkte über den Grad einer Malnutrition liefern beispielsweise die viszerale Serumproteine Albumin, Transferrin, retinolbindendes Protein (RBP) und thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA)^{191, 192}. Viszerale Proteine reagieren aufgrund ihrer spezifischen Syntheseraten und Halbwertszeiten unterschiedlich schnell auf Veränderungen des Ernährungszustandes¹⁹³. Im Rahmen der klinischen Laboruntersuchungen wurden die Serumproteine Albumin und Transferrin bestimmt. Albumin ist mit einer Halbwertszeit von 18 - 20 Tagen¹⁹⁴ der bevorzugte Langzeitparameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes in klinischen Studien^{192, 193, 195}. Transferrin ermöglicht mit einer Halbwertszeit von 8 - 9 Tagen¹⁹⁴ und einem im Vergleich zu Albumin geringeren Gesamtkörperpool die Erfassung kurzfristiger Änderungen¹⁹². *Ollenschläger et al.*¹⁹⁵ stellten anhand der Absolutwerte und Konzentrationsverläufe von Albumin und Transferrin die Validität beider Parameter als Indikatoren des Ernährungszustandes bei onkologischen Patienten dar. Durch die gleichzeitige Bestimmung der Konzentrationsverläufe beider Proteine konnte in mehr als 80% der Fälle auf eine existente Malnutrition geschlossen werden. Im Gegensatz dazu ergab die Analyse der Absolutwerte von Albumin und Transferrin in circa 30% der Fälle keine pathologischen Ergebnisse. Für die Einschätzung des präoperativen Ernährungszustandes der Patienten standen in der vorliegenden Studie die absoluten Serumkonzentrationen der viszerale Proteine zur Verfügung.

Die Serumalbuminkonzentration kann als eigenständiger prognostischer Parameter bei einer Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder erachtet werden. Bei Patienten mit chirurgischen Interventionen scheint der präoperative Albuminspiegel zudem invers mit der Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie der gesamten Krankenhausverweildauer und der auf der Intensivstation korreliert zu sein¹⁹⁶. Eine verminderte Serumalbuminkonzentration ist klinisch relevant und stellt ein integrales Merkmal des krankheitsassoziierten Gewichtsverlustes dar¹¹⁸. Albuminspiegel von mehr als 35 g/L werden als normal erachtet¹⁹⁷. Auf eine leichte Malnutrition deuten Konzentrationen von 30 - 35 g/L, auf eine Malnutrition mittleren Grades Konzentrationen von 25 - 30 g/L hin. Von einer schweren Malnutrition ist bei Albuminkonzentrationen unter 25 g/L auszugehen¹⁸⁸. Bei Transferrin werden Serumkonzentrationen von mehr als 200 mg/dL als normal erachtet. Konzentrationen von 150

- 200 mg/dL deuten auf eine leichte, Konzentrationen von 100 - 150 mg/dL auf eine Malnutrition mittleren Grades hin. Unterschreitet der Transferrinspiegel eine Konzentration von 100 mg/dL, ist eine schwere Depletion aller viszeralen Proteine anzunehmen¹⁹². In der vorliegenden Studie lag die Konzentration beider Proteine im Median präoperativ in allen drei Studiengruppen im Referenzbereich (siehe Tab.: 4.15). Das Vorliegen einer Malnutrition ist gemäß obiger Graduierung auszuschließen und bestätigt die anhand des BMI getroffene Aussage.

Einschränkend muss angeführt werden, dass viszerale Proteine keine für den Ernährungszustand spezifischen Indikatoren sind¹⁹². Hepatische, nephritische und inflammatorische Erkrankungen gehen in Abhängigkeit der Schwere ihres Verlaufs mit erniedrigten Spiegeln an Albumin und Transferrin einher^{191, 198}. Diese vom Ernährungszustand unabhängigen Einflussgrößen müssen bei der Interpretation der Laborparameter berücksichtigt werden. Patienten mit insuffizienter Leber- und Nierenfunktion wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

In der postakuten Phase einer auf den Organismus einwirkenden Aggression sind viszerale Proteine nicht zur Einschätzung des Ernährungszustandes geeignet¹⁹⁸. Infolge chirurgischer Eingriffe sinken die Serumspiegel von Albumin und Transferrin binnen kurzer Zeit stark ab^{191, 192}. Derartige Veränderungen sind beispielsweise auf erhöhte Blutverluste, Transfusionen¹⁹⁸ oder eine durch Zytokine supplemierte Synthese viszeraler Proteine und deren Umverteilung aus der Zirkulation in den interstitiellen Raum zurückzuführen¹⁹⁹.

In der vorliegenden Studie konnte postoperativ in allen Studiengruppen ein signifikanter Abfall der Transferrinspiegel mit spontaner Regeneration am elften postoperativen Tag in den Studiengruppen C und EG beobachtet werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden von *Dominioni et al.*²⁰⁰ bei vollständig enteral ernährten onkologischen Patienten beschrieben. Die Autoren werten die postoperative Regeneration als Erfolg des enteralen Kostenaufbaus bei gleichzeitiger Wahrung des Ernährungszustandes. Unter periphervenöser Gabe von Dipeptamin[®] fand keine Regeneration der Transferrinspiegel statt.

Für Albumin konnte in allen drei Studiengruppen postoperativ ein signifikanter Konzentrationsabfall im Plasma beobachtet werden. Eine Regeneration der präoperativen Serumkonzentrationen erfolgte nicht. Die Supplementierung mit Dipeptamin[®] blieb ohne

Einfluss auf den Serumalbuminspiegel, welcher kurzfristig nicht durch nutritive Faktoren beeinflussbar ist. In Übereinstimmung mit *Carpentier et al.*¹⁹⁹ kann die postoperative Entwicklung der Serumspiegel als anhaltende Reaktion auf den chirurgischen Eingriff gewertet werden.

5.7 Klinische Endpunkte

Aktuelle Studien zeigen, dass sich durch den supportiven Einsatz von Glutamin oder glutaminhaltigen Dipeptiden in der künstlichen enteralen und parenteralen Ernährung klinische Endpunkte wie die Mortalität und Morbidität, die Dauer der Hospitalisierung oder das Komplikationsrisiko positiv beeinflussen lassen^{201, 202}. Bei kritisch kranken, vollständig parenteral ernährten Patienten konnten *Griffith et al.*⁴⁷ und *Goeters et al.*⁴⁶ eine signifikant verbesserte sechsmonatige Überlebensrate für Patienten aufzeigen, die additiv parenteral Glutamin⁴⁷ oder L-Alanyl-L-Glutamin⁴⁶ erhielten. Weiterhin konnten *Griffith et al.*⁴⁷ im Zusammenhang mit der supportiven Glutaminzufuhr Einsparungen von durchschnittlich 25% im intensivmedizinischen Bereich und von durchschnittlich 15% bei der gesamten klinischen Versorgung aufzeigen. Die verglichen mit verstorbenen Patienten kürzere Verweildauer der Überlebenden auf der Intensivstation trug dabei wesentlich zur Kosteneinsparung bei. Eine verkürzte intensivmedizinische Betreuung sowie verringerte durchschnittliche Krankenhausverweildauer bei gleichzeitig reduzierten Kosten zeigten auch *Jones et al.*⁶⁶ bei kritisch kranken, enteral ernährten Patienten mit ergänzender Glutaminzufuhr auf. *Ziegler et al.*⁴⁸ und *MacBurney et al.*⁵⁰ untersuchten den Effekt einer parenteralen Glutaminsupplementierung auf die Morbidität bei Patienten nach Knochenmarktransplantation. Patienten, die Glutamin erhielten, hatten ein geringeres Auftreten von Komplikationen, eine geringere mikrobielle Besiedlung und eine kürzere Krankenhausverweildauer. Die für kritisch kranke und knochenmarktransplantierte Patienten dargelegte positive Einflussnahme einer additiven Glutamingabe auf die Entwicklung des klinischen Verlaufs und die begleitenden Kosten konnte auch für vollständig parenteral ernährte Patienten mit elektiven chirurgischen Eingriffen aufgezeigt werden^{58, 59, 138, 203}.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden als primäre Zielparameter die Dauer der Intensivbehandlung sowie die gesamte Krankenhausverweildauer erfasst. Darüber hinaus wurden die Anzahl der Beatmungs- und Antibiotikage sowie das Auftreten von Wundinfektionen, Pneumonien, Harnwegsinfekten, Peritonitis, Sepsis und SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) dokumentiert (siehe 4.6).

Weder der Zeitraum der intensivmedizinischen Behandlung noch die gesamte Krankenhausverweildauer differierten signifikant zwischen den Gruppen. Im Vergleich zur Kontroll- und parenteralen Studiengruppe wiesen beide Outcome Parameter in der enteralen Studiengruppe geringere absolute Medianwerte auf. Aus den vorliegenden Daten lässt sich jedoch kein eindeutiger Vorteil einer enteralen oder periphervenösen Glutamingabe ableiten, so dass die Ergebnisse der angeführten Studien hier nicht bestätigt werden könnten.

Während der stationären Behandlung wurden in allen drei Studiengruppen jeweils zwei lokale innere Wundinfektionen dokumentiert. In der parenteralen Studiengruppe traten eine Harnwegsinfektion, eine Sepsis und eine Pneumonie, in der Kontrollgruppe ein SIRS auf. Auffällig war die Häufung von Pneumonien in der Kontrollgruppe (4 von 15 Patienten). Eine Pneumonie in Folge der Aspiration von Fresubin Plus Sonde[®] erscheint in Anbetracht der jejunalen Platzierung der Sondenspitze unwahrscheinlich. Gegebenenfalls sind die dokumentierten Pneumonien auf eine schluckartbedingte Aspiration von Speichel zurückzuführen¹²⁷.

6 Allgemeine Schlussbetrachtung und Ausblick

Das prospektive Studiendesign der hier dargestellten klinischen Prüfung war konzeptionell auf die Erfassung definierter klinischer und metabolischer Endpunkte ausgerichtet. Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte arbeitsteilig in Kooperation mit der Chirurgischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (St. Josef Hospital). Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Auswertung der Daten zu den im Prüfplan definierten klinischen Endpunkten, dem Muster der Aminosäuren und Aminothiole im Plasma sowie der klinischen und laborchemischen Parameter des Ernährungsstatus. Immunologische Parameter und die Ergebnisse des Routinelabors wurden unter Anleitung des Leiters der Klinischen Prüfung ausgewertet.

Die Einordnung der Patientendaten wurde durch den Umstand erschwert, dass entgegen der ursprünglichen Planung keine Charakterisierung des Patientenkollektivs in Bezug auf die Schwere der Grunderkrankung erfolgte. Der Karnowsky-Index konnte aufgrund fehlender Parameter nicht ermittelt werden. Rückschlüsse auf die Schwere der Grunderkrankung wurden daher indirekt aus dem präoperativen Ernährungsstatus der Patienten und der Konzentration von Aminosäuren im Plasma abgeleitet. Die Ergebnisdaten ließen dabei keinen Einfluss eines progredienten Tumorgeschehens erkennen. Entsprechend erfolgte die Auswertung der Daten unter Annahme eines durch den abdominalchirurgischen Eingriff alterierten Stoffwechsels. Als Referenzstudien dienten vorzugsweise Arbeiten mit vergleichbaren Patientenkollektiven.

Im Rahmen des Studienkonzeptes wurde die Empfehlung, frühzeitig mit einer enteralen Ernährungstherapie zu beginnen, konsequent umgesetzt. Eine derartige ernährungstherapeutische Vorgehensweise wird zunehmend in der klinischen Praxis favorisiert, entspricht aber nach wie vor nicht der klinischen Routine. Die im Zusammenhang mit der jejunalen Zufuhr an Fresubin[®] plus Sonde erfassten Verträglichkeitsparameter unterstreichen die in der Literatur als sicher und suffizient beschriebene Methode der enteralen Ernährung mittels FKJ. In den beiden Verumgruppen wurde Dipeptamin[®] als supportive Glutaminquelle periphervenös oder als Zusatz zur enteralen Basisdiät infundiert. Beide Applikationsformen zeichneten sich als für die Patienten gut verträglich aus. Dabei unterstreicht die komplikationsfreie kombinierte Zufuhr aus enteraler Basisernährung und periphervenöser Applikation von Dipeptamin[®] das zunehmend in der klinischen

Ernährungstherapie favorisierte Konzept einer sich ergänzenden künstlichen enteralen und parenteralen Ernährung mit der Zielsetzung, den Patienten sowohl adäquat zu ernähren als auch spezifische Substratimbalancen zu kompensieren.

Ein nachweislich evidenter Einfluss der Gabe von Dipeptamin[®] auf das Aminosäuremuster im Plasma konnte nicht gezeigt werden. Einzig die im Zusammenhang mit der periphervenösen Infusion der Dipeptidlösung aufgezeigten postoperativ verminderten Konzentrationen an Leucin und Isoleucin könnten auf eine Suppression kataboler Stoffwechselprozesse dieser Aminosäuren durch die Bereitstellung von Glutamin und Alanin hindeuten. Der fehlende Anstieg der Plasmaglutamin- und Alaninspiegel in den beiden Verumgruppen lässt auf eine schnelle Umsetzung der Aminosäuren schließen. Als alleiniger Indikator für den Erfolg einer Supplementierung mit glutaminhaltigen Dipeptiden ist der Plasmaglutaminspiegel jedoch nur beschränkt aussagekräftig. Eine nachweisliche Beeinflussung der ernährungsabhängigen Serumproteine durch die Gabe von Dipeptamin[®] konnte nicht aufgezeigt werden. Ebenso scheint kein evidenter Einfluss auf die postoperative Entwicklung der Aminothiole im Plasma vorhanden zu sein. Die im Vergleich zur Kontroll- und parenteralen Studiengruppe kürzere Krankenhausverweildauer der Patienten in der enteralen Studiengruppe verfehlte das Signifikanzniveau und kann somit nicht als Vorteil einer enteralen Applikation von Dipeptamin[®] gewertet werden. In Anbetracht der Fallzahl der Studiengruppen ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch eingeschränkt.

Insgesamt ist aus den vorliegenden Ergebnissen kein eindeutiger Vorteil einer Supplementierung mit Dipeptamin[®] für das untersuchte Patientenkollektiv ableitbar. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe nahezu kongruente Entwicklung der Ergebnisdaten lässt vermuten, dass der Nährstoffbedarf der postoperativen Phase hinreichend über Fresubin[®] plus Sonde und durch die enterale Substratbereitstellung gedeckt werden konnte. Dennoch liefert die Studie wertvolle Anhaltspunkte für den Einsatz von glutaminhaltigen Dipeptiden in der klinischen enteralen sowie kombiniert enteral/parenteralen Ernährungstherapie. Ein wesentliches Ziel zukünftiger Forschungsarbeiten sollte es sein, die für spezifische Patientengruppen / Krankheitszustände optimale additive Zufuhrmenge an Glutamin sowie die optimale Applikationsform zu ermitteln. Erste vielversprechende Ergebnisse bei vollständig parenteral ernährten immunsuppremierten Patienten sowie Patienten mit systemischen Infektionen oder großflächigen thermischen Verletzungen mit ergänzender hochdosierter Gabe von Glutamin liegen bereits vor. Vergleichbare Studien mit

Glutamingaben von bis zu 40 g pro Tag bei vollständig enteral oder in Kombination enteral/parenteral ernährten Patienten sind gegenwärtig noch nicht verfügbar und lassen weitere Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet sinnvoll erscheinen.

Zur Beantwortung gesundheitsökonomischer Fragestellungen erscheint es überdies sinnvoll zu sein, die bisher im Rahmen von klinischen Prüfungen mit nur begrenzter Patientenzahl gewonnenen Erkenntnisse auf eine breitere Datenbasis zu stellen. Als praxisnahes Instrument bieten sich prospektive, nicht-interventionelle Erhebungen an, die konzeptionell an die Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 04. Dezember 1998 angelehnt sein sollten.

7 Literaturverzeichnis

1. Roth E, Spittler A, Oehler R. [Glutamine: effects on the immune system, protein balance and intestinal functions]. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(21):669-76.
2. Bergstrom J, Furst P, Noree LO, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974; 36(6):693-7.
3. Vinnars E, Fürst P, Liljedahl S-O, et al. Effect of parenteral nutrition on intracellular free amino acid concentration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4:184-187.
4. Haussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet* 1993; 341(8856):1330-2.
5. Haussinger D, Graf D, Weiergraber OH. Glutamine and cell signaling in liver. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2509S-14S; discussion 2523S-4S.
6. MacLennan PA, Brown RA, Rennie MJ. A positive relationship between protein synthetic rate and intracellular glutamine concentration in perfused rat skeletal muscle. *FEBS Lett* 1987; 215(1):187-91.
7. Jepson MM, Bates PC, Broadbent P, et al. Relationship between glutamine concentration and protein synthesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1988; 255(2 Pt 1):E166-72.
8. Jepson MM, Millward DJ. Impact of glutamine infusion on muscle protein synthesis in fasted and endotoxin treated rats. *Clin Nutr* 1991; 10(supp.):43-46.
9. Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr* 1998; 128(8):1249-52.
10. Curthoys NP. Role of mitochondrial glutaminase in rat renal glutamine metabolism. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2491S-5S; discussion 2496S-7S.
11. Ardawi MS, Newsholme EA. Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem J* 1985; 231(3):713-9.
12. Brand K, Fekl W, von Hintzenstern J, et al. Metabolism of glutamine in lymphocytes. *Metabolism* 1989; 38(8 Suppl 1):29-33.
13. Horig H, Spagnoli GC, Filgueira L, et al. Exogenous glutamine requirement is confined to late events of T cell activation. *J Cell Biochem* 1993; 53(4):343-51.
14. Rohde T, MacLean DA, Klarlund Pedersen B. Glutamine, lymphocyte proliferation and cytokine production. *Scand J Immunol* 1996; 44(6):648-50.
15. Yaqoob P, Calder PC. Glutamine requirement of proliferating T lymphocytes. *Biochem Soc Trans* 1996; 24(1):78S.
16. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. *Biosci Rep* 1985; 5(5):393-400.
17. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974; 249(16):5070-9.
18. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Arch Biochem Biophys* 1975; 171(2):662-72.
19. Windmueller HG, Spaeth AE. Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for postabsorptive rat small intestine. *J Biol Chem* 1978; 253(1):69-76.
20. 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* 1980; 255(1):107-12.
21. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1982; 53:201-37.

22. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990; 48(4):383-91.
23. Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism--glutaminase and glutamine synthetase. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2467S-74S; discussion 2486S-7S.
24. Wilmore DW, Shabert JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 1998; 14(7-8):618-26.
25. Souba WW, Plumley DA, Salloum RM, Copeland EM, 3rd. Effects of glucocorticoids on lung glutamine and alanine metabolism. *Surgery* 1990; 108(2):213-8; discussion 218-9.
26. Ardawi MS. Glutamine and alanine metabolism in lungs of septic rats. *Clin Sci (Lond)* 1991; 81:603-609.
27. Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K, Wernerman J. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. *Ann Surg* 1996; 223(4):420-7.
28. Shabert JK, Wilmore DW. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. *Med Hypotheses* 1996; 46(3):252-6.
29. Karinch AM, Pan M, Lin CM, et al. Glutamine metabolism in sepsis and infection. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2535S-8S; discussion 2550S-1S.
30. Ardawi MS, Majzoub MF. Glutamine metabolism in skeletal muscle of septic rats. *Metabolism* 1991; 40(2):155-64.
31. Parry-Billings M, Leighton B, Dimitriadis GD, et al. Effects of physiological and pathological levels of glucocorticoids on skeletal muscle glutamine metabolism in the rat. *Biochem Pharmacol* 1990; 40(5):1145-1148.
32. Souba WW, Wilmore DW. Gut-liver interaction during accelerated gluconeogenesis. *Arch Surg* 1985; 120(1):66-70.
33. Brosnan JT. The 1986 Borden award lecture. The role of the kidney in amino acid metabolism and nutrition. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65(12):2355-62.
34. Haussinger D. Glutamine metabolism in the liver: overview and current concepts. *Metabolism* 1989; 38(8 Suppl 1):14-7.
35. Wilmore DW. Glutamine and the gut. *Gastroenterology* 1994; 107(6):1885-6.
36. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids* 1999; 17(3):227-41.
37. Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2515S-22S; discussion 2523S-4S.
38. Souba WW, Wilmore DW. Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract. *Surgery* 1983; 94(2):342-50.
39. Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9(5):608-17.
40. Ziegler TR, Evans ME, Fernandez-Estivariz C, Jones DP. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:229-61.
41. Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine nutrition and requirements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(4 Suppl):94S-99S.
42. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990; 48(8):297-309.
43. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA, Wilmore DW. Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutr* 1993; 12:S82-S90.

44. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 1994; 107(6):1595-601.
45. Griffiths RD. Outcome of critically ill patients after supplementation with glutamine. *Nutrition* 1997; 13(7-8):752-4.
46. Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:2032-2037.
47. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13(4):295-302.
48. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116(10):821-8.
49. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17(5):407-13.
50. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994; 94(11):1263-6.
51. Stehle P, Zander J, Mertes N, et al. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989; 1(8632):231-3.
52. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, et al. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989; 209(4):455-61.
53. Spittler A, Sautner T, Gornikiewicz A, et al. Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr* 2001; 20(1):37-42.
54. van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341(8857):1363-5.
55. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 1994; 220(2):212-21.
56. O'Riordain MG, De Beaux A, Fearon KC. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition* 1996; 12(11-12 Suppl):S82-4.
57. Hammarqvist F, Wernerman J, von der Decken A, Vinnars E. Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. *Ann Surg* 1990; 212(5):637-44.
58. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998; 227(2):302-8.
59. Jiang JW, Cao JD, Zhu XG, et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: A randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(5):S62-S66.
60. Zhou Y-P, Jiang Z-M, Sun Y-H, et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(4):241-245.
61. Peng X, Yan H, Zhonyi Y, et al. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 2004; 30:135-139.

62. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003; 31(10):2444-2449.
63. Houdijk AP, van Leeuwen PA. Glutamine-enriched enteral nutrition in multiple trauma patients. *Nutrition* 2000; 16(1):70-1.
64. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352(9130):772-6.
65. Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002; 18(9):716-721.
66. Jones C, Palmer A, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15(2):108-15.
67. Stehle P, Herzog B, Kuhn KS, Fürst P. Glutamin - ein unentbehrlicher Nährstoff bei metabolischem Streß. *Ernährungs-Umschau* 1996; 43(9):318-327.
68. Fürst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition* 1997; 13(7-8):731-7.
69. Löser C, Keymling M. *Praxis der enteralen Ernährung: Indikation, Technik, Nachsorge*. Stuttgart; New York: Thieme, 2001.
70. Kuhn KS, Stehle P, Fürst P. Quantitative analyses of glutamine in peptides and proteins. *J Agric Food Chem* 1996; 44:1808-1811.
71. Kuhn KS, Stehle P, Furst P. Glutamine content of protein and peptide-based enteral products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20(4):292-5.
72. Leiß O. Glutenfreie Ernährung bei Zöliakie: Ist Hafer erlaubt? *Aktuel Ernaehr Med* 2003; 28(6):385-395.
73. Jos J, Charbonnier L, Mosse J, et al. The toxic fraction of gliadine digests in coeliac disease. Isolation by chromatography on Biogel P-10. *Clinica Chimica Acta* 1982; 119:263-274.
74. Furst P. New developments in glutamine delivery. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2562S-8S.
75. Furst P, Albers S, Stehle P. Glutamine-containing dipeptides in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(4 Suppl):118S-124S.
76. Khan K, Hardy G, McElroy B, Elia M. The stability of L-glutamine in total parenteral nutrition solutions. *Clin Nutr* 1991; 10:193-198.
77. Meister A. Metabolism of glutamine. *Physiol Rev* 1956; 36:103-127.
78. Rieke G, Hunter J. Huntington's disease and L-pyroglutamic acid: a behavioral, electrophysiological and morphological evaluation of the possible role of this imino acid in huntington's disease. *Soc Neurosci* 1982; 8:249-250.
79. Fürst P. Peptides in clinical nutrition. *Clin Nutr* 1991; 10(suppl 1):19-24.
80. Monter B, Herzog B, Stehle P, Furst P. Kinetically controlled synthesis of dipeptides using ficin as biocatalyst. *Biotechnol Appl Biochem* 1991; 14(2):183-91.
81. Stehle P, Pfaender P, Fürst P. Isotachophoretic analysis of a synthetic dipeptide L-alanyl-L-glutamine. Evidence for stability during heat sterilization. *J Chromatogr* 1984; 294:507-512.
82. Roth E, Ollenschlager G, Hamilton G, et al. Influence of two glutamine-containing dipeptides on growth of mammalian cells. *In Vitro Cell Dev Biol* 1988; 24(7):696-8.
83. Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, et al. Glutamine alimentation in catabolic state. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2569S-77S; discussion 2590S.

84. Adibi SA. The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine: biology and function. *Gastroenterology* 1997; 113(1):332-40.
85. Nutrition ASoPaE. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17:1SA - 52SA.
86. Kasper H. *Ernährungsmedizin und Diätetik*. 9 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2000.
87. Schäfer L. Glutamin Dipeptid Supplementation in der enteralen Ernährung: Effekt enteraler bzw. parenteraler Zufuhr auf zelluläre und humorale Immunparameter. Klinik für Chirurgie des St. Josef Hospital. Bochum: Ruhr-Universität Bochum, 2003. pp. 64.
88. Heyland DK. In search of the magic nutraceutical: problems with current approaches. *J Nutr* 2001; 131(9 Suppl):2591S-5S.
89. Divino Filho JC, Barany P, Stehle P, et al. Free amino-acid levels simultaneously collected in plasma, muscle, and erythrocytes of uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11):2339-48.
90. Divino Filho JC, Bergström J, Stehle P, Fürst P. Simultaneous measurement of free amino acid patterns of plasma, muscle, and erythrocytes in healthy human subjects. *Clin Nutr* 1998; 16:299-230.
91. http://www.enterale-ernaehrung.de/produkte/enterale_nahrung/proetin_drink/. Fresenius Kabi.
92. Die Rote Liste. Bonn: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), 1996.
93. Pollack A. Bestimmung von Cystin und Cystinderivaten in biologischen Materialien mittels HPLC. Bewertung des Verfahrens anhand von Studien zur in vitro- und in vivo-Verwertbarkeit von cystinhaltigen kurzkettigen Peptiden. 1-88: Universität Hohenheim, 1990.
94. Fürst P, Pollack A, Graser TA, et al. Appraisal of four pre-column derivatisation methods for the high-performance liquid chromatographic determination of free amino acids in biological materials. *Journal of Chromatography* 1990; 499:557-569.
95. Graser TA, Godel H, Albers S, et al. An ultra rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic method for determination of tissue and plasma free amino acids. *Anal Chem* 1985; 151:142-152.
96. Minniti G, Piana A, Armani U, Cerone R. Determination of plasma and serum homocysteine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A* 1998; 828(1-2):401-5.
97. Toyo'oka T, Imai K. High-performance liquid chromatography and fluorometric detection of biologically important thiols, derivatized with ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulphonate (SBD-F). *J Chromatogr* 1983; 282:495-500.
98. Feussner A, Rolinski B, Weiss N, et al. Determination of total homocysteine in human plasma by isocratic high-performance liquid chromatography. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35(9):687-91.
99. Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 422:43-52.
100. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 9 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1999.
101. Brosius F. *SPSS 8.0: Professionelle Statistik unter Windows*. Bonn: MITP-Verlag GmbH, 1998.
102. Wernerman J, Luo JL, Hammarqvist F. Glutathione status in critically-ill patients: possibility of modulation by antioxidants. *Proc Nutr Soc* 1999; 58(3):677-80.

103. Araki A, Sako Y, Fukushima Y, et al. Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 1989; 79:139-146.
104. Mansoor MA, Svardal AM, Ueland PM. Determination of the in vivo redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. *Anal Biochem* 1992; 200:218-229.
105. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold, 2000.
106. Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg* 2000; 27:705-711.
107. Souba WW, Wilmore DW. Diet and nutrition in the care of patient with surgery, trauma, and sepsis. *In* Shils ME, Olsen, J. A., Shike, M., Ross, A. C., ed. *Modern nutrition in health and disease*, Vol. 9. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
108. Puchstein C. Künstliche Ernährung. *In* Stähelin HB, ed. *Ernährungsmedizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1995.
109. Weinmann A, Bischoff SC. *Künstliche Ernährung enteral - parenteral*. 1 ed. München, Jena: Urban & Fischer, 2001.
110. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997; 13(9 Suppl):52S-57S.
111. Senkal M. Perioperative Ernährung. *In* Keymling M, ed. *Praxis der enteralen Ernährung*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2001.
112. Bolder U, Jauch KW. [Optimal postoperative nutrition: pro and contra enteral and parenteral feeding]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:587-91.
113. Bastian L, Weimann A. [Practical aspects of early enteral feeding]. *Anaesthesiol Reanim* 1999; 24(4):95-100.
114. Grotz M, Regel G, Bastian L, et al. [The intestine as the central organ in the development of multiple organ failure after severe trauma - pathophysiology and therapeutic approaches]. *Zentralbl Chir* 1998; 123(3):205-217.
115. Frost P, Bihari D. The route of nutritional support in the critically ill: physiological and economical considerations. *Nutrition* 1997; 13(9 Suppl):58S-63S.
116. Hachenberg T, Grundling M. [Acute failure of the intestinal barrier--pathophysiology, diagnosis, prophylaxis and therapy]. *Anaesthesiol Reanim* 1999; 24(1):4-12.
117. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Topic ST. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systemic review and meta-analysis of controlled trials. *Bmj* 2001; 323(6):1-5.
118. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernähr Med* 2003; 28(Supplement 1):S10-S20.
119. Griffith DP. Is parenteral nutrition really that risky in intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:175-181.
120. Hammarqvist F. Can it all be done by enteral nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:183-187.
121. Suchner U. *Glutamin: Eine "konditionell essentielle" Aminosäure*. Vol. 1. Bad Homburg, Germany: Verlag Hygieneplan, Oberursel/Ts.2000, 2000.
122. Dormann A, Stehle P, Radziwill R, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Grundlagen. *Aktuel Ernähr Med* 2003; 28(Suppl. 1):S26-S35.
123. Kemen M. Frühpostoperative enterale Ernährung. *In* Jauch KW, ed. *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003. pp. 359 - 363.
124. Jordan A, Emde A, Markus A, et al. Enterale Ernährung tumorkranker Patienten. *Aktuel Ernähr Med* 1997; 22:4-8.

125. Felbinger TW, Suchner U. Enterale Ernährung in der Intensivmedizin. *In* Keymling M, ed. Praxis der enteralen Ernährung. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2001.
126. Scholz J, Hennes H-J, Bardenheuer HJ, Kretz FJ. Postoperative Übelkeit und Erbrechen - Inzidenz, Prophylaxe, Therapie. *In* Fortbildung DAfA, ed. Aktuelles Wissen für Anästhesisten: refresher course, Vol. 26. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Honkong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer, 2000.
127. Jordan A, Brandstätter M. Komplikationen. *In* Jauch KW, ed. Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie. Berlin; Heidelberg: Springer, 2003.
128. Soeters PB, van de Poll MCG, van Germert WG, Dejong CHC. Amino acid adequacy in pathophysiological states. *J Nutr* 2004; 134:1575S-1582S.
129. Naini AB, Dickerson JW, Brown MM. Preoperative and postoperative levels of plasma protein and amino acid in esophageal and lung cancer patients. *Cancer* 1988; 62(2):355-60.
130. Levin L, Gevers W, Jardine L, et al. Serum amino acids in weight losing patients with cancer and tuberculosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:711-715.
131. Herber D, Byerly LO, Chelebowski RT. Metabolic abnormalities in the cancer patients. *Cancer* 1985; 55:225-229.
132. Kubota A, Meguid MM, Hitch DC. Amino acid profiles correlate diagnostically with organ site in three kinds of malignant tumors. *Cancer* 1992; 69:2343-2348.
133. Pisters PW, Pearlstone DB. Protein and amino acid metabolism in cancer cachexia: investigative techniques and therapeutic interventions. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1993; 30(3):223-72.
134. Pisters PW, Brennan MF. Amino acid metabolism in human cancer cachexia. *Annu Rev Nutr* 1990; 10:107-132.
135. Norton JA, Gorschboth CM, Wesley RA, et al. Fasting plasma amino acid levels in cancer patients. *Cancer* 1985; 56:1181-1186.
136. Vinnars E, Bergstom J, Furst P. Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* 1975; 182(6):665-71.
137. Jensen GL, Miller RH, Talabiska DG, et al. A double-blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(4):615-21.
138. Mertes N, Schulzki C, Goeters C, et al. Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. *Clin Nutr* 2000; 19(6):395-401.
139. Matthews DE, Battezzati A, Fürst P. Alanylglutamine kinetics in humans. *Clin Nutr* 1993; 12:57-58.
140. Dechelotte P, Darmaun D, Rongier M, et al. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am J Physiol* 1991; 260(5 Pt 1):G677-82.
141. Castell LM, Newsholme EA. The effects of oral glutamine supplementation after prolonged exhaustive exercise. *Nutrition* 1997; 13:738.
142. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(4 Suppl):137S-146S.
143. Fish J, Sporay G, Beyer K, et al. A prospective randomized study of glutamine-enriched parenteral compared with enteral feeding in postoperative patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(4):977-83.
144. Long CL, Nelson KM, DiRienzo DB, et al. Glutamine supplementation of enteral nutrition: impact on whole body protein kinetics and glucose metabolism in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(6):470-6.

145. Long CL, Borghesi L, Stahl R, et al. Impact of enteral feeding of a glutamine-supplemented formula on the hypoaminoacidemic response in trauma patients. *J Trauma* 1996; 40(1):97-102.
146. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(4 Suppl):40S-44S.
147. Barua JM, Wilson E, Downie S, et al. The effect of alanyl-glutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine-free amino acids intravenously. *Proc. Nutr. Soc.* 1992; 51:104A (abs.).
148. Hammarqvist F, Sandgren A, Andersson K, et al. Growth hormone together with glutamine-containing total parenteral nutrition maintains muscle glutamine levels and results in a less negative nitrogen balance after surgical trauma. *Surgery* 2001; 129(5):576-86.
149. Gore DC, Wolfe RR. Metabolic response of muscle to alanine, glutamine, and valine supplementation during severe illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:307-314.
150. Karwowska KA, Dworacki G, Trybus M, et al. Influence of glutamine-enriched parenteral nutrition on nitrogen balance and immunologic status in patients undergoing elective aortic aneurysm repair. *Nutrition* 2001; 17(6):475-8.
151. van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, et al. Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):790-5.
152. Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in visceral organs. *Metabolism* 1985; 34(5):450-6.
153. Houdijk AP, van Leeuwen PA, Teerlink T, et al. Glutamine-enriched enteral diet increases renal arginine production. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18(5):422-6.
154. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition* 2002(18):130-133.
155. Holecek M. The BCAA-BCKA cycle: Its relation to alanine and glutamine synthesis and protein balance. *Nutrition* 2001(17):70.
156. Holecek M, Skopec F, Skalska H, Sprongl L. Effect of alanyl-glutamine on leucine and protein metabolism in endotoxemic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(4):215-22.
157. Wannemacher RW, Klainer AS, Dintermann RE, Beisel WR. The significance and mechanism of an increased serum phenylalanine-tyrosine ratio during infection. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:997-1006.
158. Wannemacher RW. Key role of various individual amino acids in host response to infection. *Am J Clin Nutr* 1977; 14 (suppl):109S-113S.
159. Jeevanandam M, Young DH, Ramias L, Schiller WR. Aminoaciduria of severe trauma. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:814-822.
160. Cynober L, Dinh FN, Blonde F, et al. Plasma and urinary amino acid pattern in severe burn patients - evolution throughout the healing period. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:416-425.
161. Sobotka L, Allison SP, Fürst P, et al. *Basics in clinical nutrition*. 2 ed. Prag: Galen, 2000.
162. Wernerman J, Hammarqvist F. Modulation of endogenous glutathion availability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:487-492.
163. Meister A. Transport and metabolism of glutathione and gamma-glutamyl amino acids. *Biochem Soc Trans* 1983; 11(6):793-4.
164. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:711-60.
165. Meister A. Glutathione metabolism. *Methods Enzymol* 1995; 251:3-7.

166. Sen CK. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *Nutritional Biochemistry* 1997; 8:660-672.
167. Beutler E. Nutritional and metabolic aspects of glutathion. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:287-302.
168. Hammarqvist F, Luo JL, Cotgreave IA, et al. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25(1):78-84.
169. Breuille D, Obled C. Cysteine and glutathione in catabolic states. *In* Young VR, ed. *Proteins, peptides and amino acids in enteral nutrition*, Vol. 3. Basel, Switzerland: Nestle Nutrition Workshop Series . Clinical & Performance Programme; Nestec Ltd. Vevey/S. Krager, 2000. pp. 173-198.
170. Martenson J, Jain A, Frayer W, Meister A. Glutathione metabolism in the lung: Inhibition of synthesis leads to lamellar body and mitochondrial defects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:5296-5300.
171. Martenson J, Jain A, Meister A. Glutathione is required for intestinal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:1715-1719.
172. Luo JL. Glutathione metabolism of human skeletal muscle in surgical trauma. Department of Anesthesiology and Intensive Care. Stockholm, Sweden: Huddinge University Hospital, KARO Institution, Karolinska Institutet, 1997.
173. Färing UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104:275-282.
174. Hong RW, Rounds JD, Helton WS, et al. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann Surg* 1992; 215(2):114-9.
175. Hong RW, Helton WS, Round JM, Wilmore DW. Glutamine-supplemented TPN preserves hepatic glutathione and improves survival following chemotherapy. *Surg Forum* 1990; 41:9-11.
176. Yu J, Jiang Z, Li D, et al. Alanyl-glutamine preserves hepatic glutathione stores after 5-FU treatment. *Clin Nutr* 1996; 15:261-265.
177. Cook ND, Peters TJ. The simultaneous hydrolysis of glutathion and glutamin by rat kidney γ -glutamyltransferase. *Biochem et Biophysica Acta* 1986; 884:207-210.
178. Welbourne TC. Ammonia production and glutamine incorporation into glutathione in the functioning rat kidney. *Can J Biochem* 1979; 57(3):233-7.
179. Manhart N, Vierlinger K, Spittler A, et al. Oral feeding with glutamine prevents lymphocyte and glutathione depletion of Peyer's patches in endotoxemic mice. *Ann Surg* 2001; 234(1):92-7.
180. Luo JL, Hammarqvist F, Anderson K, Wernerman J. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue. *Am J Physiol* 1998; 275:E359-365.
181. Denno R, Rounds JD, Faris R, et al. Glutamine-enriched total parenteral nutrition enhances plasma glutathione in the resting state. *J Surg Res* 1996; 61(1):35-8.
182. Matilla B, Ortiz J, Gonzalez P, et al. Effects of parenteral nutrition supplemented with glutamine or glutamine dipeptides on liver antioxidant and detoxication systems in rats. *Nutrition* 2000; 16(2):125-8.
183. Rouse K, Nwokedi E, Woodliff JE, Epstein J. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy trough changes in glutathine metabolism. *Anal of Surgery* 1995; 221:420-426.
184. Welbourne T, King AB, Horton K. Enteral glutamine supports glutathione efflux during inflammation. *J Nutr Biochem* 1993; 4:236-242.
185. Cao Y, Feng Z, Hoos A, Klimberg VS. Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22(4):224-7.

186. Bolder U, Jauch KW. Perioperative Ernährung. *In* Jauch KW, ed. Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie. Berlin; Heidelberg; New York; Honkong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer, 2003.
187. Behrendt W. Klinisch relevante Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes. *Aktuel Ernaehr Med* 1999; 24:14.
188. Hackl JA. Ermittlung des Ernährungsstatus. *In* Jauch KW, ed. Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003. pp. 5-20.
189. Klein S, Kinney JM, Jeejeebhoy KN. Nutrition support in clinical practice; review of published data and recommendations for future resarch directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:683-706.
190. Persson C, Sjoden PO, Glimelius B. The Swedish verision of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. *Clin Nutr* 1999; 18:71-77.
191. Shenkin A, Cederbad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assessment of protein-energy status. *Clinica Chimica Acta* 1996; 253:S5-S59.
192. Spiekerman AM. Proteins used in nutritional assessment. *Nutrition Support* 1993; 13(2):353-369.
193. Keller U, Meier R, Bertoli S. *Klinische Ernährung*. Weinheim; Basel; Cambridge; New York: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1992.
194. Heymsfield SB, Baumgartner RN, Pan S-F. Nutritional assessment of malnutrition by anthropometric methods. *In* Shils ME, Olsen, J. A., Shike, M., Ross, A. C., ed. *Modern nutrition in health and disease*, Vol. 9. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
195. Ollenschläger G. *Ernährungstherapie des Tumorpatienten: Diagnostik und Therapie der Mangelernährung onkologischer Patienten während aggressiver Tumorthherapie*. Stuttgart; New York: Thieme, 1995.
196. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, et al. Preoperativ albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperativ complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(1):1-9.
197. Harvey KB, Ruggiero JA, Regan CS. Hospital morbidity-mortality risk factors using nutritional assessment [abstr.]. *Clin Res* 1978; 26:581A.
198. Sun X, Iles M, Weissmann C. Physiologic variables and fluid resuscitation in the postoperative intensive care unit patient. *Crit Care Med* 1993; 21(4):555-561.
199. Carpentier YA, Barthel J, Bruyns J. Plasma protein concentration in nutritional assessment. *Proc Nutr Soc* 1982; 41:405-417.
200. Dominionioni L, Berizzi F, Besozzi MC, et al. [Immediate post-operative enteral nutrition]. *Chir Ital* 1994; 46(6):36-41 [abstr.].
201. Novak F, Heyland DK, Avenelle A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of evidence. *Crit Care Med* 2002; 30(9):2022-2029.
202. Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia-Luna P, et al. Clinical Eidence for enteral nutrition support with glutamine: a systemic review. *Nutrition* 2003; 19:805-811.
203. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45(1):82-8.

8. Anhang

Anhang A: Formeln

Formel (I):

$$C_{AS/AT\ Probe} \text{ (mmol/mL)} = \frac{P_{AS\ AT\ Probe} * P_{Nva / MPG\ S\ tan\ dard} * C_{Nva / MPG\ Probe}}{P_{AS\ AT\ S\ tan\ dard} * P_{Nva / MPG\ Probe} * C_{Nva / MPG\ S\ tan\ dard}} * C_{AS\ AT\ S\ tan\ dard} * V$$

Formel (II):

$$C_{AS/AT\ Probe} \text{ (}\mu\text{g/mL)} = \frac{C_{AS\ AT\ Probe} \text{ (nmol / mL)} * MG_{AS\ AT}}{1000}$$

C Konzentration

P Peakfläche

V Verdünnung

MG_{AS} Molekulargewicht der Aminosäuren

MG_{AT} Molekulargewicht der Aminothiole

AS Aminosäure

AT Aminothiole

Anhang B: Berechnungen

Formel zur Abschätzung des Ruheenergieverbrauchs nach Harris und Benedict (kcal/Tag)

Frauen $655,1 + 1,85 \times \text{Größe (in cm)} + 9,6 \times \text{Gewicht (in kg)} - 4,7 \times \text{Alter (in Jahren)}$

Männer $66,5 + 5,0 \times \text{Größe (in cm)} + 13,8 \times \text{Gewicht (in kg)} - 6,8 \times \text{Alter (in Jahren)}$

Anhang C: Zusammensetzung und Konzentration der Thiole im Arbeitsstandard

Tabelle C 1 Zusammensetzung und Konzentration der Thiole im Arbeitsstandard

Thiole	Arbeitsstandard (Konzentration: nmol/mL)
Cys	31,25
γ -Glu-Cys	7,5
HCys	5,0
Cys-Gly	12,5
GSH	5,0
MPG	1,25

Anhang D: Tabellen

Tab.: D1 Vitalfunktionen: Studiengruppe C

Studiengruppe C	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Herzfrequenz (/min)	F: 75 M: 62 - 70	80,4 (65,0 - 108,0)	85,3 (61,0 - 116,0)	86,0 (70,0 - 120,0)	82,5 (70,0 - 112,0)
RR syst (mg/HG)	< 130	126,7 (100,0 - 146,0)	121,0 (90,0 - 150,0)	135,0 (90,0 - 155,0)	130,0 (100,0 - 160,0)
RR diast (mg/HG)	< 85	74,3 (60,0 - 95,0)	58,5** (40,0 - 75,0)	70,0 ⁺ (50,0 - 90,0)	75,0 ⁺ (50,0 - 90,0)
Temperatur (°C)	axillar 36,9 rektal 37,4	36,6 (35,8 - 37,2)	37,0* (36,0 - 38,8)	37,1 (35,4 - 38,6)	36,8 ⁺⁺ (35,6 - 38,5)
pO ₂ (mg/HG)	71 - 104	81,8 (67,6 - 122,1)	112,4* (66,5 - 193,2)	75,1 (39,0 - 156,0)	84,0 (56,1 - 100,3)
pCO ₂ (mg/HG)	F: 32 - 43 M: 35 - 46	36,0 (31,4 - 41,2)	37,4 (24,5 - 60,8)	36,0 (27,4 - 54,6)	32,6 (29,0 - 63,4)
HCO ₃ (mol/L)	21 - 26	23,3 (20,7 - 31,6)	25,0 (15,5 - 28,6)	25,1 (22,1 - 28,5)	22,9 (21,0 - 38,3)
pH	7,36 - 7,44	7,5 (7,4 - 7,5)	7,4 (7,2 - 7,5)	7,5 (7,4 - 7,6)	7,5 (7,4 - 7,5)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01
⁺ vs post-op Tag 1 < 0,05; ⁺⁺ vs post-op Tag 1 < 0,01
[#] vs post-op Tag 5 < 0,05; ^{##} vs post-op Tag 5 < 0,01

Tab.: D2 Vitalfunktionen: Studiengruppe EG

Studiengruppe EG	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Pos-op Tag 5	Postop Tag 11
Herzfrequenz (/min)	F: 75 M: 62 - 70	74,0 (70,0 - 96,0)	85,0* (70,0 - 120,0)	82,0 (72,0 - 110,0)	76,7 (68,0 - 100,0)
RR syst (mg/HG)	< 130	132,5 (100,0 - 170,0)	115,0 (90,0 - 140,0)	130,0 (110,0 - 150,0)	125,0 (110,0 - 150,0)
RR diast (mg/HG)	< 85	93,3 (60,0 - 110,0)	56,7 ⁺⁺ (48,0 - 76,0)	75,7 ⁺⁺ (60,0 - 80,0)	71,7 ⁺ (50,0 - 95,0)
Temperatur (°C)	axillar 36,9 rektal 37,4	37,0 (36,3 - 38,2)	37,4 ^{ab} (36,5 - 38,6)	37,0 (36,0 - 38,0)	37,2 (36,1 - 38,0)
pO ₂ (mg/HG)	71 - 104	81,5 (64,3 - 103,6)	120,0* (62,5 - 185,2)	77,5 (73,3 - 153,1)	80,0 ⁺ (65,9 - 95,0)
pCO ₂ (mg/HG)	F: 32 - 43 M: 35 - 46	40,0 (32,0 - 44,4)	34,3 (26,3 - 48,8)	48,0 (30,4 - 49,2)	37,6 (32,3 - 39,6)
HCO ₃ (mol/L)	21 - 26	25,8 (22,1 - 32,3)	26,5 (19,4 - 28,1)	29,5 (21,7 - 33,1)	25,7 (23,0 - 30,7)
pH	7,36 - 7,44	7,5 (7,4 - 7,5)	7,5 (7,3 - 7,6)	7,5 (7,4 - 7,5)	7,5 (7,4 - 7,5)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01
⁺ vs post-op Tag 1 < 0,05; ⁺⁺ vs post-op Tag 1 < 0,01
[#] vs post-op Tag 5 < 0,05; ^{##} vs post-op Tag 5 < 0,01
^a vs PG; ^b vs C

Tab.: D3

Vitalfunktionen: Studiengruppe PG

Studiengruppe PG	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Herzfrequenz (/min)	< 130	74,7 (62,0 - 90,0)	86,3* (70,0 - 100,0)	89,3* (65,0 - 100,0)	88,0** (75,0 - 104,0)
RR syst (mg/HG)	< 85	135,0 (100,0 - 160,0)	127,5 (90,0 - 150,0)	140,0 (120,0 - 165,0)	127,5 (110,0 - 150,0)
RR diast (mg/HG)	90	77,8 (60,0 - 90,0)	58,0** (50,0 - 80,0)	70,0 ⁺⁺ (60,0 - 100,0)	66,3* (40,0 - 90,0)
Temperatur (°C)	axillar 36,9 rektal 37,4	36,4 (35,8 - 37,0)	37,1 ^{**a} (36,0 - 37,8)	37,0* (35,8 - 38,9)	36,9** (35,8 - 38,8)
pO ₂ (mg/HG)	71 - 104	86,8 (59,1 - 227,0)	105,9 (76,0 - 211,0)	74,3 ^{*++} (57,1 - 106,6)	72,7 ⁺ (56,7 - 153,5)
pCO ₂ (mg/HG)	F: 32 - 43 M: 35 - 46	38,8 (32,9 - 45,5)	37,3 (30,7 - 48,2)	34,4 (29,2 - 46,9)	35,4 (29,9 - 53,2)
HCO ₃ (mol/L)	21 - 26	25,4 (22,1 - 29,7)	26,5 (22,4 - 31,5)	25,5 (21,4 - 30,0)	25,0 (21,0 - 33,8)
pH	7,36 - 7,44	7,4 (7,4 - 7,5)	7,5 (7,4 - 7,5)	7,5* (7,4 - 7,6)	7,5 (7,4 - 7,5)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ## vs post-op Tag 5 < 0,01

^a vs EG

Tab.: D4

Klinische Chemie: Studiengruppe C

Studiengruppe C	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Gesamteiweiß i. Serum (g/L)	65 - 83	67,4 (43,6 - 72,2)	36,7** (25,4 - 50,1)	48,7*** (32,1 - 62,6)	56,6***# (33,9 - 70,4)
Albumin (g/L)	35 - 50	41,4 (24,6 - 46,0)	21,5** (14,3 - 27,2)	22,9** (15,2 - 34,8)	27,7*** (13,5 - 41,1)
Triglyceride (mg/dL)	25 - 180	137,5 (50,0 - 451,0)	87,5 (21,0 - 226,0)	133,5 ^a (49,0 - 314,0)	155,0 (50,0 - 296,0)
Cholesterin (mg/dL)	130 - 230	218,5 (112,0 - 365,0)	86,5** (41,0 - 190,0)	132,0* ⁺ (71,0 - 216,0)	155,0* ^{++a} (90,0 - 226,0)
Glukose (mg/dL)	60,0 - 105,0	107,0 (79,0 - 232,0)	180,0** (101,0 - 345,0)	137,0* (77,0 - 321,0)	129,0 ⁺ (62,0 - 260,0)
Natrium (mmol/L)	135 - 150	140,0 (135,0 - 143,0)	138,5 (134,0 - 146,0)	139,0 (125,0 - 148,0)	139,0 (130,0 - 149,0)
Kalium (mmol/L)	3,6 - 5,2	4,2 (3,6 - 4,7)	4,1 (3,7 - 5,4)	4,1 (3,4 - 4,8)	4,4 (3,0 - 4,9)
Chlorid (mmol/L)	95 - 105	108,0 (106,0 - 111,0)	113,0* (107,0 - 120,0)	110,0 (107,0 - 126,0)	109,0 (104,0 - 115,0)
Calcium (mmol/l)	2,2 - 2,8	4,9 (2,3 - 5,9)	3,9** (3,6 - 4,4)	4,1** (3,7 - 4,7)	4,2* ⁺ (3,2 - 5,0)
Procalcitonin (ng/mL)	< 0,5	0,5	0,8 (0,5 - 3,3)	0,5 (0,5 - 3,2)	0,5 (0,5 - 3,9)
ALAT ¹ (U/L)	F: bis 19 M: bis 23	11,5 (5,0 - 59,0)	39,5** (15,0 - 231,0)	20,0* (12,0 - 120,0)	29,0** (4,0 - 150,0)
AP ² (U/L)	bis 190	140,0 (69,0 - 287,0)	92,0 ^a (40,0 - 202,0)	206,0 ⁺ (78,0 - 377,0)	230,0 ⁺⁺ (104,0 - 548,0)
ASAT ³ (U/L)	F: 10 - 35 M: 10 - 50	10,7 (8,0 - 34,0)	31,0**§ (14,0 - 219,0)	14,0 ⁺⁺ (6,0 - 42,0)	16,0 ⁺ (5,0 - 100,0)
γ-GT ⁴ (U/L)	bis 19	27,0 (5,0 - 225,0)	17,0 (3,0 - 178,0)	70,0* ⁺⁺ (6,0 - 198,0)	79,0* ⁺⁺⁺ (17,0 - 245,0)
Billirubin (mg/dL)	0,1 - 1,2	0,5 (0,2 - 17,7)	0,7 (0,4 - 17,5)	0,7 (0,2 - 23,9)	0,6 (0,2 - 23,5)
Kreatin i. Serum (mg/dL)	0,5 - 1,1	0,7 (0,6 - 1,2)	0,7 (0,5 - 1,4)	0,7 (0,4 - 1,7)	0,8 (0,4 - 2,1)
Harnstoff (mg/dL)	17 - 43	31,3 (13,0 - 48,0)	19,0 (15,0 - 68,0)	29,5 ⁺ (20,0 - 150,0)	34,0 ⁺ (12,0 - 129,0)
Harnsäure (mg/dL)	F: 2,3 - 6,1 M: 3,6 - 8,2	4,4 (1,2 - 8,5)	3,0* (0,9 - 5,0)	1,9* ⁺⁺⁺ (0,2 - 5,8)	2,9 ^{##} (1,4 - 7,8)

¹ Alaninaminotransferase² alkalische Phosphatase³ Aspartataminotransferase⁴ γ-Glutamyl-Transferase

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ## vs post-op Tag 5 < 0,01

§ vs EG; ^a vs PG

Studiengruppe EG	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Gesamteiweiß i. Serum (g/L)	65 - 83	69,7 (62,4 - 83,4)	40,2** (31,3 - 47,9)	49,0*** (41,4 - 62,3)	61,0***## (48,5 - 65,5)
Albumin (g/L)	35 - 50	42,5 (38,4 - 48,4)	22,3** (17,8 - 31,2)	24,2** (20,9 - 35,0)	29,8** (19,9 - 40,8)
Triglyceride (mg/dL)	25 - 180	159,0 (107,0 - 419,0)	90,0** ^a (68,0 - 144,0)	109,0* (50,0 - 187,0)	114,0 (50,0 - 286,0)
Cholesterin (mg/dL)	130 - 230	218,0 (165,0 - 311,0)	90,5** (71,0 - 122,0)	113,0** (57,0 - 173,0)	157,0**+ (82,0 - 235,0)
Glukose (mg/dL)	60,0 - 105,0	103,0 (75,0 - 237,0)	141,5 (114,0 - 324,0)	122,5 (101,0 - 239,0)	115,0 (86,0 - 275,0)
Natrium (mmol/L)	135 - 150	141,0 (136,0 - 145,0)	139,8 (130,0 - 143,0)	141,0 (130,0 - 152,0)	140,7 (121,0 - 145,0)
Kalium (mmol/L)	3,6 - 5,2	3,9 (3,6 - 4,5)	4,1 (3,5 - 4,8)	4,3* (3,0 - 4,7)	4,4* (3,6 - 4,9)
Chlorid (mmol/L)	95 - 105	108,0 (99,0 - 113,0)	109,7 (107,0 - 119,0)	113,0 (109,0 - 122,0)	105,3 (96,0 - 121,0)
Calcium (mmol/l)	2,2 - 2,8	4,9 (4,3 - 5,4)	3,9** (3,6 - 4,5)	4,1** (3,7 - 4,9)	4,5+ (3,8 - 5,1)
Procalcitonin (ng/mL)	< 0,5	0,5 (0,5 - 0,9)	0,5 (0,5 - 0,6)	0,6 (0,5 - 2,9)	0,5
ALAT ¹ (U/L)	F: bis 19 M: bis 23	10,0 (5,0 - 61,0)	18,0 (5,0 - 752,0)	31,0 (5,0 - 212,0)	25,5* (11,0 - 104,0)
AP ² (U/L)	bis 190	131,5 (84,0 - 271,0)	93,0* (48,0 - 153,0)	173,5+ (102,0 - 293,0)	178,0++ (105,0 - 510,0)
ASAT ³ (U/L)	F: 10 - 35 M: 10 - 50	8,8 (6,0 - 39,0)	15,0 ^b (7,0 - 1386,0)	20,0* (5,0 - 57,0)	12,0* (7,0 - 40,0)
γ-GT ⁴ (U/L)	bis 19	19,0 (8,0 - 1271,0)	15,0 (6,0 - 130,0)	47,0 (23,0 - 107,0)	53,5+ (28,0 - 413,0)
Billirubin (mg/dL)	0,1 - 1,2	0,6 (0,4 - 2,3)	0,6 ^a (0,4 - 2,3)	0,6 (0,3 - 4,4)	0,4 (0,2 - 2,2)
Kreatin i. Serum (mg/dL)	0,5 - 1,1	0,8 (0,5 - 1,0)	0,7 (0,5 - 1,4)	0,7 (0,5 - 1,5)	0,7 (0,5 - 0,9)
Harnstoff (mg/dL)	17 - 43	33,0 (13,0 - 51,0)	31,0 (14,0 - 49,0)	37,0** (23,0 - 69,0)	39,0+ (25,0 - 53,0)
Harnsäure (mg/dL)	F: 2,3 - 6,1 M: 3,6 - 8,2	4,2 (3,2 - 7,0)	4,0 (1,4 - 6,4)	1,8** (1,1 - 4,6)	3,7# (1,7 - 6,4)

¹ Alaninaminotransferase² alkalische Phosphatase³ Aspartataminotransferase⁴ γ-Glutamyl-Transferase

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ## vs post-op Tag 5 < 0,01

^a vs PG; ^b vs C

Studiengruppe PG	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Gesamteiweiß i. Serum (g/L)	65 - 83	71,1 (51,9 - 75,3)	38,3** (22,3 - 56,0)	53,9*** (34,9 - 68,3)	53,4*** (32,1 - 72,4)
Albumin (g/L)	35 - 50	39,9 (30,9 - 44,9)	22,6** (13,5 - 34,7)	28,0** (15,9 - 39,2)	23,3** (13,8 - 42,3)
Triglyceride (mg/dL)	25 - 180	118,0 (45,0 - 278,0)	57,0**§ (25,0 - 185,0)	107,0 ^b (37,0 - 274,0)	96,5 ⁺ (38,0 - 265,0)
Cholesterin (mg/dL)	130 - 230	203,0 (127,0 - 678,0)	85,5** (61,0 - 179,8)	123,5** (67,0 - 212,0)	102,0** ^b (59,0 - 157,0)
Glukose (mg/dL)	60,0 - 105,0	97,7 (73,0 - 199,0)	146,0* (93,0 - 322,0)	129,7* (79,0 - 289,0)	139,0* (74,0 - 238,0)
Natrium (mmol/L)	135 - 150	140,4 (125,0 - 154,0)	140,3 (136,0 - 151,0)	139,8 (135,0 - 153,0)	138,5 (131,0 - 147,0)
Kalium (mmol/L)	3,6 - 5,2	4,1 (3,0 - 4,7)	4,1 (3,6 - 5,0)	3,9 (3,1 - 4,7)	4,2 (3,6 - 4,8)
Chlorid (mmol/L)	95 - 105	110,0 (97,0 - 114,0)	116,0* (36,0 - 180,0)	111,3 ⁺⁺ (103,0 - 113,0)	116,0 (106,0 - 120,0)
Calcium (mmol/l)	2,2 - 2,8	4,8 (4,4 - 5,0)	4,0** (3,3 - 4,7)	4,1** (3,5 - 5,2)	3,9** (3,5 - 4,8)
Procalcitonin (ng/mL)	< 0,5	0,5 (0,5 - 0,8)	0,6 (0,5 - 3,0)	0,5 (0,5 - 7,1)	0,5 (0,5 - 0,7)
ALAT ¹ (U/L)	F: bis 19 M: bis 23	9,6 (6,0 - 56,0)	23,0* (7,0 - 150,0)	21,0 (4,0 - 67,0)	22,0 (7,0 - 57,0)
AP ² (U/L)	bis 190	137,0 (88,0 - 484,0)	74,0** ^b (57,0 - 127,0)	181,0*** (134,0 - 315,0)	200,0*** (165,0 - 746,0)
ASAT ³ (U/L)	F: 10 - 35 M: 10 - 50	9,7 (8,0 - 69,0)	30,5** (10,0 - 267,0)	12,0 ⁺⁺ (5,0 - 25,0)	18,0 (12,0 - 51,0)
γ-GT ⁴ (U/L)	bis 19	20,5 (11,0 - 166,0)	18,5 (4,0 - 93,0)	77,7 ⁺⁺ (11,0 - 252,0)	84,5*** (22,0 - 219,0)
Billirubin (mg/dL)	0,1 - 1,2	0,6 (0,3 - 2,6)	0,9§ (0,5 - 2,1)	0,7 (0,4 - 3,8)	0,6 ⁺ (0,3 - 3,8)
Kreatin i. Serum (mg/dL)	0,5 - 1,1	0,8 (0,7 - 1,1)	0,7* (0,6 - 0,9)	0,6*** (0,5 - 1,1)	0,7* (0,5 - 1,3)
Harnstoff (mg/dL)	17 - 43	30,5 (19,0 - 51,0)	26,3*§ (12,0 - 37,0)	37,0 (19,0 - 53,0)	42,3 ⁺⁺ (19,0 - 69,0)
Harnsäure (mg/dL)	F: 2,3 - 6,1 M: 3,6 - 8,2	4,5 (2,5 - 6,9)	3,2*§ (1,5 - 6,6)	2,0*** (0,4 - 5,1)	2,4** (0,4 - 4,5)

¹ Alaninaminotransferase² alkalische Phosphatase³ Aspartataminotransferase⁴ γ-Glutamyl-Transferase

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ### vs post-op Tag 5 < 0,01

§ vs EG; ^b vs C

Tab.: D7

Hämatologische Untersuchung: Studiengruppe C

Studiengruppe C	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Leukozyten (10 ³ /μL)	4,0 - 10,0	5,5 (3,3 - 14,4)	9,1** (5,6 - 15,2)	8,8* (4,5 - 13,5)	9,8** (4,8 - 16,9)
Erythrozyten (10 ⁶ /μL)	4,2 - 5,4	4,1 (3,7 - 5,0)	3,5** (2,5 - 4,5)	3,5** (2,4 - 4,2)	3,6**a (2,8 - 4,5)
Hämoglobin (g/dL)	12,0 - 16,0	13,1 (10,8 - 14,8)	10,3** (7,4 - 14,1)	10,7** (7,5 - 11,8)	10,7**a (8,5 - 13,4)
Transferrin (mg/dL)	F: 200 - 310 M: 210 - 340	234,5 (23,2 - 478,0)	97,3** (54,0 - 176,0)	127,0** (58,0 - 246,0)	154,5+ (50,0 - 258,0)
Hämatokrit (%)	37 - 47	38,8 (32,8 - 45,3)	30,4** (22,7 - 39,3)	32,3** (23,5 - 35,4)	32,1**a (25,1 - 38,8)
PTT (sec)	26 - 36	29,7 (24,7 - 40,0)	47,9** (28,9 - 98,0)	32,2** (22,2 - 40,0)	28,4**# (21,6 - 46,9)
PT (%)	70 - 100	98,0 (73,0 - 105,0)	88,3** (43,0 - 100,0)	100,0** (77,0 - 100,0)	100,0+ (64,0 - 100,0)
Thrombozyten (10 ³ /μL)	130 - 400	259,0 (116,0 - 406,0)	168,0** (99,0 - 288,0)	247,0** (144,0 - 383,0)	439,0**+# (22,6 - 618,0)
Neutrophile G. (%)	40 - 74	64,6 (44,7 - 84,7)	83,0**a (71,4 - 87,3)	76,4** (54,2 - 82,0)	73,1** (60,6 - 83,7)
Lymphozyten (%)	19 - 48	24,6 (6,6 - 43,8)	7,4** (3,8 - 17,8)	11,5** (6,5 - 20,4)	17,2**+ (4,0 - 25,3)
Monozyten (%)	3,4 - 9,0	8,3 (4,5 - 10,5)	8,1 (4,7 - 14,6)	9,0+ (7,6 - 21,6)	7,7 (4,7 - 13,9)
Eosinophile G. (%)	0,0 - 7,0	2,3 (0,1 - 4,6)	0,2** (0,0 - 2,3)	3,5**+a (0,6 - 5,3)	4,0**+a§ (0,7 - 7,6)
Basophile G. (%)	0,0 - 1,5	0,9 (0,1 - 1,5)	0,3** (0,1 - 1,1)	0,4 (0,1 - 1,6)	0,9** (0,2 - 1,8)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ## vs post-op Tag 5 < 0,01

§ vs EG; a vs PG

Tab.: D8

Hämatologische Untersuchung: Studiengruppe EG

Studiengruppe EG	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Leukozyten (10 ³ /μL)	4,0 - 10,0	6,6 (4,3 - 13,0)	10,1 ^{**} (5,0 - 15,9)	9,2 (4,7 - 17,8)	12,5 [*] (5,4 - 20,3)
Erythrozyten (10 ⁶ /μL)	4,2 - 5,4	4,5 (3,9 - 4,7)	3,3 ^{**} (2,7 - 4,3)	3,3 ^{**} (2,7 - 4,9)	3,5 ^{**} (2,8 - 4,8)
Hämoglobin (g/dL)	12,0 - 16,0	13,2 (11,0 - 15,4)	9,9 ^{**a} (8,3 - 11,6)	9,9 ^{**} (8,5 - 13,6)	10,8 ^{**} (8,9 - 13,6)
Transferrin (mg/dL)	F: 200 - 310 M: 210 - 340	218,7 (112,0 - 303,0)	118,7 ^{**} (85,0 - 149,0)	113,0 [*] (94,0 - 180,0) [*]	180,5 ^{++#} (111,0 - 247,0)
Hämatokrit (%)	37 - 47	39,3 (35,0 - 44,9)	29,2 ^{**a} (26,0 - 35,3)	30,3 ^{**} (26,0 - 41,5)	32,8 ^{**} (27,5 - 40,2)
PTT (sec)	26 - 36	26,0 (18,8 - 65,4)	42,0 ^{**} (36,1 - 86,5)	31,4 ⁺ (24,7 - 66,8)	29,9 ⁺⁺ (23,3 - 35,9)
PT (%)	70 - 100	98,7 (20,0 - 100,0)	81,5 [*] (61,0 - 100,0)	96,7 (23,0 - 100,0)	97,5 (57,0 - 100,0)
Thrombozyten (10 ³ /μL)	130 - 400	251,0 (167,0 - 428,0)	200,0 (102,0 - 308,0)	254,5 (115,0 - 477,0)	504,0 ^{**++###} (258,0 - 835,0)
Neutrophile G. (%)	40 - 74	65,3 (54,8 - 678,0)	81,8 [*] (66,0 - 84,6)	73,6 ⁺ (62,4 - 79,2)	75,3 (53,8 - 83,1)
Lymphozyten (%)	19 - 48	23,0 (18,4 - 24,3)	9,0 ^{**} (5,7 - 20,9)	10,8 [*] (7,0 - 26,4)	13,8 [*] (9,4 - 42,0)
Monozyten (%)	3,4 - 9,0	7,8 (5,8 - 14,5)	9,0 (7,5 - 10,9)	10,8 (4,0 - 16,8)	8,5 (4,0 - 11,9)
Eosinophile G. (%)	0,0 - 7,0	2,6 (0,5 - 5,2)	0,7 ^{**} (0,2 - 2,1)	3,0 ⁺ (0,0 - 5,0)	1,7 ^{++b} (0,9 - 4,4)
Basophile G. (%)	0,0 - 1,5	1,3 (0,3 - 2,3)	0,3 ^{**} (0,1 - 0,6)	0,6 (0,0 - 1,7)	0,4 (0,2 - 1,4)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ### vs post-op Tag 5 < 0,01

^a vs PG; ^b vs C

Tab.: D9

Hämatologische Untersuchung: Studiengruppe PG

Studiengruppe PG	Normwerte	Präop Tag-1	Postop Tag 1	Postop Tag 5	Postop Tag 11
Leukozyten (10 ³ /μL)	4,0 - 10,0	6,8 (3,3 - 8,1)	10,6** (4,5 - 13,7)	9,3** (4,8 - 18,5)	12,8** (5,9 - 15,8)
Erythrozyten (10 ⁶ /μL)	4,2 - 5,4	4,1 (3,6 - 5,3)	3,8** (3,0 - 4,3)	3,7** (2,4 - 4,0)	3,2**+b (2,8 - 4,1)
Hämoglobin (g/dL)	12,0 - 16,0	12,3 (10,2 - 15,7)	11,2** (9,4 - 12,8)	10,8** (10,0 - 12,0)	9,7**+##b (7,6 - 12,6)
Transferrin (mg/dL)	F: 200 - 310 M: 210 - 340	228,0 (124,0 - 339,0)	125,5** (74,0 - 184,0)	140,0** (63,0 - 211,0)	113,0** (76,0 - 240,0)
Hämatokrit (%)	37 - 47	38,2 (33,1 - 44,2)	34,3** (26,7 - 38,6)	32,4** (21,2 - 35,4)	30,0**b (23,7 - 37,7)
PTT (sec)	26 - 36	30,0 (22,7 - 37,5)	39,2** (27,4 - 76,5)	31,2** (26,6 - 46,2)	32,4+ (25,6 - 45,2)
PT (%)	70 - 100	99,3 (76,0 - 100,0)	74,0** (43,0 - 100,0)	94,7** (72,0 - 100,0)	85,0* (58,0 - 100,0)
Thrombozyten (10 ³ /μL)	130 - 400	266,5 (143,0 - 404,0)	170,0** (78,0 - 257,0)	239,5+ (130,0 - 391,0)	405,5**+### (172,0 - 533,0)
Neutrophile G. (%)	40 - 74	61,5 (44,7 - 70,9)	75,5**b (69,6 - 87,0)	78,6** (63,0 - 96,8)	73,6** (50,0 - 86,1)
Lymphozyten (%)	19 - 48	25,8 (3,5 - 43,9)	13,9** (5,2 - 21,1)	10,4** (1,9 - 19,4)	14,0** (6,2 - 35,3)
Monozyten (%)	3,4 - 9,0	8,2 (5,0 - 11,1)	8,8 (6,4 - 11,6)	8,0 (1,1 - 15,1)	8,0 (2,0 - 13,3)
Eosinophile G. (%)	0,0 - 7,0	2,0 (0,0 - 5,7)	0,4** (0,0 - 1,9)	1,6**b (0,1 - 9,0)	1,9**b (0,0 - 10,1)
Basophile G. (%)	0,0 - 1,5	0,6 (0,2 - 1,7)	0,3** (0,1 - 0,6)	0,4 (0,0 - 1,3)	0,5 (0,1 - 1,0)

* vs prä-operativ < 0,05; ** vs prä-operativ < 0,01

+ vs post-op Tag 1 < 0,05; ++ vs post-op Tag 1 < 0,01

vs post-op Tag 5 < 0,05; ### vs post-op Tag 5 < 0,01

§ vs EG; b vs C