

*Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. L. Demling)*

Langfristige parenterale Applikation von Fetteulsionen beim Zwergschwein

Von G. BERG, K. D. TEICHMANN, G. WÖRRLE, D. BERGNER und H. HAHN

Mit 6 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 21. Mai 1969)

Einleitung

In einer ausgewogenen peroralen Ernährung deckt Fett ungefähr 30 % des Calorienbedarfs. Mindestens der gleiche Fettanteil empfiehlt sich für die parenterale Ernährung, will man nicht große Flüssigkeitsvolumina oder Lösungen hoher Osmolarität mit drohenden Venenkomplikationen in Kauf nehmen. Dies gilt vor allem dann, wenn man auf die Gabe von Äthanol verzichten muß, also bei Säuglingen und Kindern grundsätzlich, sowie bei Lebererkrankungen, Morbus HODGKIN u. a. im Erwachsenenalter. In der vorliegenden Untersuchung wurde Lipofundin S*), eine neue Sojaölemulsion (Zusammensetzung: 100 g Sojaöl 7,5 g frakt. Sojaphosphatide, 50 g Xylit, Aqua dest. ad 1000 ml, Größe der Fetteilchen: etwa 0,5 μ) im Langzeitversuch (18–61 Tage) auf Verwertung, Verträglichkeit, Toxizität, Organveränderungen, Plasmaveränderungen (Eiweiß, Lipide, Enzyme) geprüft. Dabei wurden 6 Wochen als ausreichend langer Zeitraum angesehen (1). Als Versuchstiere verwendeten wir 10 Zwergschweine, da das Schwein als Allesfresser dem menschlichen Stoffwechselverhalten besonders nahe kommt (2, 3, 4).

Versuchsanordnung und Methodik

Tiere

Die Tiere stammten aus dem Göttinger Institut für Tierzucht und Haustiergenetik (Versuchsgut Friedland). Das Alter der Tiere schwankte zwischen 4 und 6 Monaten, das Gewicht zwischen 9 und 20 kg bei Versuchsbeginn.

Haltung

Gehalten wurden die Tiere in Plastikkäfigen mit Drahtgittereinsätzen, die das Auffangen des Urins gestatteten. Ein locker um Hals und Brust geschlungener Lederriemen, durch ein

*) B. Braun, Melsungen, J. Pfrimmer u. Co., Erlangen

Seil mit dem Käfigboden verbunden, erlaubte den Tieren Stehen, Liegen sowie Vor- und Rückwärtsbewegungen in den Maßen des Käfigs, verhinderte aber eine Rotation und das Wälzen auf den Rücken.

Infusionstechnik

Die Infusionslösungen wurden durch einen knickfreien Plastikkatheter von 1,20 m Länge in die Vena cava superior bzw. den rechten Vorhof appliziert. Nach Atropinum sulfuricum-Prämedikation wurde in leichter Äthernarkose unter sterilen Kautelen unmittelbar oberhalb des Manubrium sterni in der Medianlinie punktiert und der Katheter 4–6 cm über die Nadelspitze hinaus in Richtung rechter Vorhof geschoben.

Zum Schutze des Katheters vor Beschädigung wurde er in einem Plastiküberschlauch an der Seite des Tieres hoch durch den Käfigdeckel nach außen geführt. Zur Befestigung dienten Heftpflaster und eine elastische Binde.

Verabreicht wurden die Infusionen mit dem Zwillings-Infusionsgerät ZW 61 der Fa. Pfrimmer über 24 Stunden täglich. Dabei wurde eine maximale Tropfgeschwindigkeit von 20 Tropfen pro Minute nicht überschritten. Da eine Verträglichkeitsprüfung entscheidend von der verabreichten Menge des zu prüfenden Stoffes abhängt, wurden neben kliniküblichen Dosen (1,5–2,0 g pro kg/die) auch Überdosen (bis 7 g/kg/die) infundiert (Tab. 1). Dabei betrug der Fettanteil an der Gesamtkalorienmenge zwischen 78 und 84 %. Dies entspricht einer Fettzufuhr von 125–140 % des angenommenen Grundumsatzes (Tab. 2). Wir unterstellten einen Bedarf von 50 kcal/qm pro h und berechneten die Oberfläche nach der Meeh-schen Formel (5), wobei wir den Faktor k aus der planimetrisch bestimmten Oberfläche eines enthäuteten Tieres ermittelten (Tab. 3).

Neben Fett erhielten die Tiere Xylit, ein 5-wertiger Polyol, der zu 5 % in der verwendeten Emulsion enthalten war. Xylit eignet sich besonders gut bei simultanen Gaben hoher Fett-dosen, wegen seiner raschen Umsatzgeschwindigkeit und seiner antiketogenen Wirkung (6, 7, 8), die renalen Verluste sind gering (9). Ein Teil unserer Tiere (V–X) erhielt zusätzlich 200 ml Tutofusin B*) pro die zur Elektrolytbedarfsdeckung. Diese Lösung enthält 5 % Sorbit. Somit betrug der Kohlenhydratanteil an der Gesamtkalorienzufuhr zwischen 16 und 22 %. Oral erhielten die Tiere 3 mal täglich Wasser ad libitum. Während der Versuchsdauer betrug die Raumtemperatur 20 °–24 °C.

Blutentnahme und Untersuchung

Bei fast allen Tieren (III–X) wurde einmal pro Woche in leichter Äthernarkose 15–20 ml Blut entnommen (als Punktionsstellen boten sich an: Ohrvenen, Vena cava inferior und das Herz). Um eventuelle Nachblutungen zu verhindern, wurden 10 mg Konakion pro Woche intramuskulär verabreicht. Dabei wurde die Fettinfusion nur während der Narkose unterbrochen, so daß die ermittelten blutchemischen Werte die jeweils aktuellen Plasmaverhältnisse widerspiegeln. Das entnommene Blut wurde mit ein paar Tropfen Heparin (Liquemin) versetzt und bei 150–300 g zentrifugiert. Im einzelnen wurde regelmäßig untersucht auf Plasma-proteine, Elektrolyte (Na, K, Ca, Cl), aktuelles HCO_3 , Cholesterin, Esterfettsäuren, Harn-stoff-N; von Fall zu Fall wurden noch die Gesamt-Lipide, die Neutralfette, das Bilirubin sowie die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die Laktatdehydrogenase (LDH), die alkalische Phosphatase (AP) und die Cholin-esterase bestimmt.

Harnuntersuchungen

Die N-Ausscheidung wurde im wöchentlichen Sammelurin gemessen, den wir zur Vermeidung von Zersetzungsverlusten ansäuerten (10). Die Menge wurde täglich registriert und eine Probe eingefroren. Der Harn der Tiere wurde mehrmals auf α -Amino-N (11) und Keton-körper untersucht (12). Zusätzlich wurde einmal in der Woche das Körpergewicht bestimmt.

*) J. Pfrimmer u. Co., Erlangen

Tab. 1

Tier	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuchsdauer in Tagen:	21	37	21	21	32	62	18	42	42	42
= getötet	=	=						=	=	=
+ gestorben			+	+	+	+	+			
Anfangsgewicht	16,5	20,7	10	9,2	12	14	14,3	20,2	16	16,3
Gewichtsverlust	3,15	5,5	2,9	2,2	2,2	1,6	3,8	5,6	3,3	4,65
Dosis g Fett/kg/die	1,5– 1,9	2,4– 3,3	5,0– 7,0	5,5– 7,1	4,15 –4,8	3,5– 4,9	3,5– 4,8	3,7– 5,1	3,1 3,9	3,1– 4,3

Tab. 2

	% des Grundumsatzes durch Fett gedeckt	Oberfläche in m ²
Tier I	40– 45 %	0,5 m ²
Tier II	70– 85 %	0,5 m ²
Tier V–X	85–100 %	0,5–0,6 m ²
Tier III, IV	125–140 %	0,32 m ²

Tab. 3. (Formeln)

Grundumsatz (GU)	= Oberfläche · 24 (h) · 50 $\frac{\text{kcal}}{\text{m}^2 \cdot \text{h}}$
Meehsche Formel:	Körperoberfläche = O = $k \cdot \sqrt[3]{\text{Gewicht}^2}$ K = 0,083 (experimentell bestimmt)
Beispiel:	Gewicht = 15 kg O = 0,083 $\sqrt[3]{225}$ O = 0,505 m ² GU = 0,505 · 24 · 50 $\frac{\text{kcal}}{\text{m}^2 \cdot \text{h}}$ GU = 600 kcal

Klinische Beobachtung

Die klinische Beobachtung erstreckte sich vor allem auf die in der Literatur angegebenen akuten Nebenwirkungen intravenöser Fettinfusionen, den sogenannten Kolloid-Reaktionen. Zu diesem Syndrom zählen Rücken- und Brustschmerzen, Dyspnoe, Cyanose, Hämorrhagien, Fieber, Schüttelfrost, Flushing, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen und Urtikaria.

Schmerzen

Durch die Infusion bedingte Schmerzen konnten wir in keinem der Fälle feststellen. Fast alle Tiere waren ruhig, Tier V sogar ausgesprochen träge. Eine verstärkte Reizbarkeit zeigte Tier IV und in den beiden ersten Wochen auch die Tiere IX und X.

Dyspnoe

Als unmittelbare Infusionsfolge konnte eine Dyspnoe niemals beobachtet werden. Bei Tier III und IV trat eine beschleunigte Atmung 3 Tage ante finem auf.

Cyanose

Bei Tier V zeigte sich 3–4 Tage ante finem eine fortschreitende Cyanose an Ohren, Schnauze und vorderen Extremitäten.

Hämorrhagien

Sichtbare Haut- oder Schleimhautblutungen traten nicht auf, die Blutungszeit war nicht verlängert.

Fieber

Eine leichte Hyperthermie konnte bei fast allen Tieren in Abhängigkeit von der Infusionsgeschwindigkeit beobachtet werden. Schüttelfrost oder stärkere Temperaturerhöhungen blieben aus.

Nausea und Erbrechen

Bei Tier III, IV und V trat je einmal grünlich schleimiges Erbrechen auf.

Urtikaria

Allergische Hauterscheinungen konnten in keinem Fall beobachtet werden. Bei Tier VI und VII trat in der 4. Woche starker Juckreiz auf, der zu ausgiebiger physischer Aktivität führte, mit massiver Schuppung und Haarausfall. Dabei war das Bilirubin nicht über 1 mg % vermehrt. Tier VI wies nach 7 Wochen Rhagaden und Hautschunden auf.

Ikterus

Tier V zeigte 3 Tage ante finem einen Sklerenikterus. Tier VII wurde nach 1 Woche ikterisch, nach 2 Wochen betrug der Bilirubinspiegel 17,5 mg % (15 mg % direkt). Es waren weder Fieber noch Juckreiz festzustellen.

Diarrhoe

Bei Tier X kam es nach 4½ Wochen zu einem wässerigen, faulig riechenden Durchfall. (Auf eine Behandlung wurde verzichtet.)

Meläna

Bei Tier VI trat nach 60 Tagen Teerstuhl auf (2 Tage später Exitus durch massive intestinale Blutung).

Ödeme

Die renale Ausscheidung war bei allen Tieren gleichmäßig gut; nur bei Tier VI konnte in der 8. und 9. Woche eine Sequestrierung von Wasser beobachtet werden. Es bildeten sich Ödeme an der Schnauze, das Gewicht nahm leicht zu.

Ergebnisse

Die von uns praktizierte Punktionsmethode erwies sich bei einwandfreier Narkosetechnik als ungefährlich. Eventuelle Punktionen des arteriellen Systems (Aorta, Karotiden) hatten bei Abbruch des Eingriffs keine deletären Folgen. Eine Luftembolie oder ein Pneumothorax traten bei über 50 Punktionen (davon mehr als die Hälfte im Rahmen einer anderen Versuchsreihe bei Tieren von 4–5 kg Gewicht) nicht auf. Nur in wenigen Fällen mußte nach 4 Wochen der Katheter wegen Obliteration entfernt werden. Im allgemeinen blieb er 6 Wochen und länger durchgängig. Dabei traten unter ausschließlicher Verwendung isotoner Lösungen keine Venenwandalterationen auf, wohingegen in einer anderen Versuchsreihe (13) bei Lösungen von 2–4-facher Isotonie rasche und massive Venenreaktionen beobachtet wurden. Es steht dies im Widerspruch zu Mitteilungen anderer Autoren (14).

Die Überlebenszeit

Die Überlebenszeit der einzelnen Tiere ist aus Tab. 1 ersichtlich. Dabei wurden die Tiere I und II nach 21 bzw. 37 Tagen in gutem Allgemeinzustand getötet, ebenso die Tiere VIII, IX und X nach 42 Tagen. Spontan verstarben die Tiere III, IV, V, VI und VII.

Todesursachen

Versuchstier III

Todesursache: Metabolische Herzinsuffizienz
(Dyspnoe, stark ausgeprägte chronische Stauungsleber)

Überlebenszeit: 21 Tage

Versuchstier IV

Todesursache: Metabolische Herzinsuffizienz
(Dyspnoe, stark ausgeprägte chronische Stauungsleber)

Überlebenszeit: 21 Tage

Versuchstier V

Todesursache: Metabolische Herzinsuffizienz
(zunehmende allgemeine Zyanose, Sklerenikterus).

Überlebenszeit: 32 Tage

Versuchstier VI

Todesursache: Intestinale Blutung
(Blutungsquelle: knapp pfenniggroße flache Ulzeration an der Magenvorwand, Magen angefüllt mit frischem Blut, im Dünndarm stellenweise frisches Blut, Dickdarm prall angefüllt mit sog. Teerstuhl).

Überlebenszeit: 62 Tage

Versuchstier VII

Todesursache: Herzinsuffizienz bei Leberschädigung und hämorrhagischer Milznekrose (in den letzten 11 Tagen vor dem Tod zunehmender Ikterus, Leber: Massive, teils körnige, teils tropfige Verfettung von Sternzellen vorwiegend acinuszentral.
Leberepithelverfettung in geringer Ausprägung azinuszentral).

Überlebenszeit: 18 Tage.

Bei allen Tieren wurde eine Autopsie durchgeführt. Getötete Tiere wurden sofort seziiert, die spontan verstorbenen Tiere spätestens 8 h post mortem. Es ergaben sich folgende makroskopische Organveränderungen:

Fast alle Tiere wiesen eine Milzvergrößerung auf (III–VIII, X), die Tiere III, IV, V und VII eine stärkere als die anderen. Bei Tier IV war makroskopisch die Verfettung der Milz zu erkennen. Die Milz von Tier VII war dunkelrot und verdickt. In mehreren Fällen war die Leber vergrößert (III, IV, V und VII), bei Tier VI verkleinert. Als Vergleichsgröße dienten zwei zu Versuchsbeginn infolge Herzstillstand während der Äthernarkose ad finem gekommene Tiere. Ein Ulcus des Magens mit massiver Blutung und multiplen Schleimhauterosionen war nur bei Tier VI (nach 60 Tagen) zu verzeichnen. Tier V wies einen flachen, nicht blutenden Schleimhautdefekt an der kleinen Krümmung auf. Bei Tier VII war die Magenschleimhaut hyperämisch, der dünnflüssige Mageninhalt ziegelrot verfärbt.

Bei allen Tieren wurden histologische Schnittpräparate von Leber, Milz, Lunge und Niere angefertigt. In Einzelfällen wurde zusätzlich die Herzmuskulatur sowie Magenwand, Pankreas und Nebenniere untersucht. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Hämatoxylin-Sudan III (HS) gefärbt.

Übersicht der histologischen Befunde

(+) = sehr geringer Befund ++ = ausgeprägter Befund
+ = mäßiger Befund +++ = massiver Befund

	Leber			Milz			Follikel
	Epithel azinuszen- tral Fett	Sternzellen Fett Pigment	Sinusoide Fett perifolli- kulär	freies Retikulum Fett Pigment		Fett	
I		+	+	+		+	
II	(+)	+	+	+		+	
III	(+)	+	+	++	++	+	
IV	+++	+	+	+++	+++	+	
V	++	++	+	++	++	+	
VI	(+)	+	+	++	++	+	
VII	(+)	+++	++	++	++	Nekrose	++
VIII	+	+	+	+		+	
IX		+	+	+		+	
X	(+)	++	+	+		+	

Wie der Übersicht zu entnehmen ist, war das Leberepithel bei allen Tieren mit Ausnahme von Tier IV und V nahezu frei von Fetttröpfchen. Bei Tier IV, das gleichzeitig eine Stauungsleber aufwies, fand sich azinuszentral eine erhebliche tropfige Epithelverfettung, die, weit weniger ausgeprägt, auch bei Tier V zu finden war. Im Gegensatz zum Epithel waren die Sternzellen bei allen Tieren azinuszentral verfettet, auffallend stark bei Tier VII. In der HE-Färbung zeigte sich in den Sternzellen braunschwarzes Fettpigment. Einzelzellnekrosen, fast ausschließlich azinuszentral, waren bei den Tieren III, IV und V zu beobachten.

Bei Tier VII konnte weder in den Gallekapillaren noch in den Gallengängen Galle nachgewiesen werden. Zeichen einer Leberstauung fanden sich bei Tier III und IV.

Die Milz wies von allen Organen die stärksten morphologischen Veränderungen auf. Bei Tier III bis V war die rote Pulpa unter Aussparung der Follikel massiv tropfig verfettet. Perifollikulär fand sich auch bei Tier VI eine erhebliche tropfige Verfettung, während die freien Retikulumzellen körnige Verfettungen aufwiesen. Bei Tier VII waren neben der roten Pulpa auch die weiße Pulpa verfettet. In der HE-Färbung fand sich hier eine nahezu totale hämorrhagische Nekrose.

In allen übrigen Milzen (I, II und VIII-X) waren die Verfettungen nur perifollikulär deutlich, während die freien Retikulumzellen feinkörniges Fett in geringer Menge enthielten. Die HE-Färbung zeigte bei allen Tieren (außer VII) in den Retikulumzellen ein feinkörniges Pigment, histologisch nicht von dem der Sternzellen zu unterscheiden.

Veränderungen an der Niere fanden wir in Form von feintropfigen Tubulusepithelverfettungen. Bei Tier IV waren ausgedehnte Tubuluszellnekrosen zu verzeichnen, bei Tier VII gering und ausgeprägt; bei Tier V waren die Glomerula verfettet.

In der Lunge fand sich in den Alveolarzellen und im Interstitium im geringen

Maße tropfiges Fett. Bei spontan verstorbenen Tieren waren die Lungenkapillaren mit Fett gefüllt.

Harnuntersuchungen und N-Bilanzen

Als sehr geringfügig erwies sich die α -Amino-N-Ausscheidung. Sie betrug in Stichproben weniger als 1 % der Gesamt-N-Ausscheidung. Die LEGALSche Probe auf Ketonkörper war negativ.

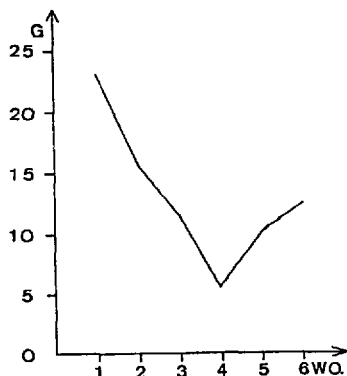


Abb. 1

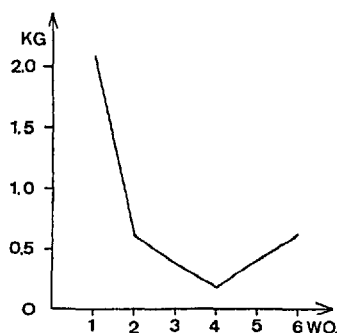


Abb. 2

Abb. 1. Ordinate (G): durchschnittliche Höhe der N-Ausscheidung pro Woche in Gramm. Abszisse (WO): Anzahl der Wochen. Dabei repräsentiert die Kurve bis zur 2. Woche 8 Tiere, bis zur 3. Woche 7 Tiere, bis zur 4. Woche 5 Tiere und bis zur 6. Woche 4 Tiere.

Abb. 2. Ordinate (KG): durchschnittlicher Gewichtsverlust pro Tier und Woche in Kilogramm. Abszisse: Anzahl der Wochen. Dabei repräsentiert die Kurve bis zur 3. Woche 10 Tiere, bis zur 4. Woche 6 Tiere, bis zur 5. Woche 5 Tiere, bis zur 6. Woche 4 Tiere.

Die N-Ausscheidung betrug in 33,8 Versuchstagen durchschnittlich 76 g N/Tier, entsprechend 0,48 kg Eiweiß oder 2,4 kg Muskelgewebe pro Tier (15). Diesen 2,4 kg Muskelgewebe steht ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 24,5 % des Ausgangsgewichtes, das sind 3,7 kg pro Tier, gegenüber. Stellt man die gleiche Rechnung auf, läßt aber die 1. Infusionswoche wegen der hier noch beträchtlichen Kotausscheidung unberücksichtigt, so reduziert sich die Diskrepanz zwischen Gewichtseinbuße und berechnetem Gewebeerlust von 1,3 kg auf 0,53 kg pro Tier. Der durchschnittliche Gewichtsverlust war in der 4. Woche am geringsten und stieg dann wieder leicht an (Abb. 2).

Die Stuhlausscheidung war in der 1. Woche am größten, jedoch traten geringe Mengen noch nach 6 Wochen auf. Die Tiere III und IV wurden unmittelbar nach Tagen calorischer Exzesse (1 kg Schweinefutter pro die) in den Versuch genommen. Es erfolgte in der 1. Woche trotz geringer N-Ausscheidung und vollständiger Deckung des Calorienbedarfs (75–82 kcal/kg) ein Gewichtsverlust von 2 kg. In den folgenden beiden Wochen war die Gewichtsabnahme dann sehr gering (200 g/Woche).

Blutplasmabefunde

Ausgangswerte (in Klammer jeweils der niedrigste und der höchste gefundene Wert) und die Extremwerte (in Anführungszeichen):

Gesamteiweiß: 6,3 g % (5,2–7,0)

„5,2–9,0“

Albumin-Globulin-Quotient: 0,97 (0,73–1,27)

„0,48–1,27“

α_1 -Globulin: 18,8 rel. % (16,5–23,4)	„0,8–23,4“
α_2 -Globulin: 7,62 rel. % (2,5–18,3)	„2,5–26,0“
β -Globulin: 15,8 rel. % (12,1–18,4)	„9,9–26,9“
γ -Globulin: 14,7 rel. % (9,8–18,3)	„9,4–20,7“
Gesamt-Cholesterin: 79 mg % (53,5–110)	„53,5–300“
Gesamtlipide: 590 mg %	„560–615“
Neutralfette: 50 mg %	„13,4–67,4“
Esterfettsäuren: 5,9 mval/l (4,2–7,3)	„3,2–15,4“
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT: 34 mU/ml (23–43)	„14–157“
Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT: 18,3 mU/ml (5–27)	„2–67“
Laktatdehydrogenase LDH: 436 mU/ml (276–688)	„200–1050“
Alkalische Phosphatase AP: 20 mU/ml	„15–66“
Cholinesterase: 398 mU/ml	„164–585“
Harnstoffstickstoff: 20 mg % (14–26)	„3–26“
Kalium: 4,4 mval/l (3,8–5,9)	„3,3–5,9“
Calcium: 4,75 mval/l (4,1–5,4)	„4,1–6,0“

Augenfällige Veränderungen des Blutes im Sinne einer Lipämie waren bei am lebenden Tier entnommenen Proben niemals zu erkennen. Das Verhältnis Plasma (Überstand) zu geformten Blutbestandteilen (Zentrifugat) veränderte sich makroskopisch nur geringfügig zugunsten des ersteren.

Der Gesamteiweißspiegel blieb im Durchschnitt gleich (Abb. 3). Bei Tier III, IV, V erfolgte ein leichter, bei Tier VII ein erheblicher Anstieg. Die übrigen untersuchten Tiere (IV, VIII, IX, X) zeigten eine leichte Abnahme des Gesamteiweißspiegels).

Der Albumin-Globulin-Quotient nahm ab, steil bei Tier VII (Abb. 4). Bei den Globulinen (Abb. 5) fiel der starke Abfall der α_1 -Globuline und der gleichzeitige, starke Anstieg der α_2 -Globuline in der 1. Woche auf. Eine geringe Zunahme zeigten die β -Globuline, während die γ -Globuline annähernd konstant blieben. Nach der 1. Woche vermehrten sich α_2 - und β -Globuline noch leicht, während α_1 - und γ -Globuline bis zum Schluß konstant blieben. Die höchsten festgestellten Werte erreichte das Tier VII nach 2 Wochen mit 26,0 relativen % α_2 - und 23,3 relativen % β -Globulinen.

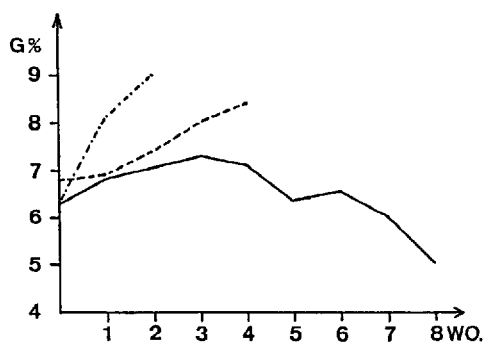


Abb. 3. Ordinate (G %): Gesamteiweißspiegel in Gramm %. strichpunktiert = Tier VII, gestrichelt = Tier V ausgezogene Linie bis zur 2. Woche 8 Tiere, bis zur 4. Woche 5 Tiere, bis zur 6. Woche 4 Tiere, bis zur 8. Woche 1 Tier. Abszisse: Anzahl der Wochen

Der Gesamtcholesterinspiegel blieb auf konstantem Niveau (80–140 mg %). Die ikterischen Tiere wiesen eine Erhöhung gegenüber den anderen auf: Tier V (Sklerenikterus) 300 mg % Endwert, Tier VII (massiver Ikterus) 228 mg %.

Der Bilirubinspiegel bei Tier VII betrug vier Tage vor dem Exitus 15,0 mg % direktes Bilirubin und 2,5 mg % indirektes Bilirubin. Die Gesamtlipide fielen vom Ausgangswert (590 mg %) auf 350 mg % ab. Dagegen zeigten die Esterfettsäuren

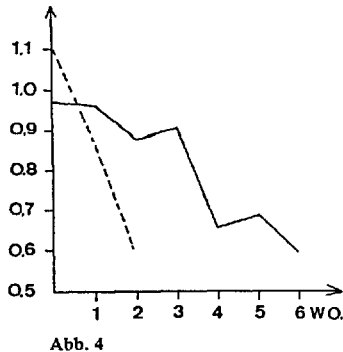


Abb. 4

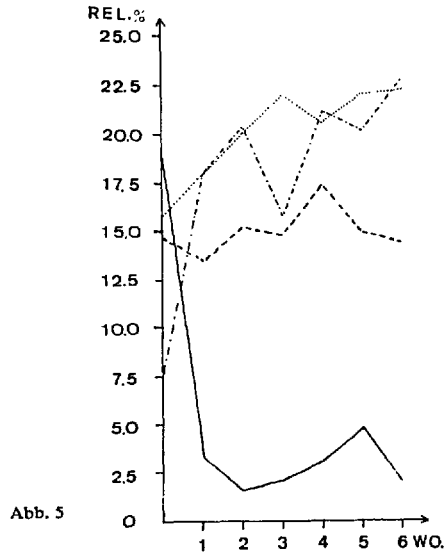


Abb. 5

Abb. 4. Ordinate: Albumin-Globulin-Quotient gestrichelt = Tier VII, ausgezogene Linie bis zur 2. Woche 8 Tiere, bis zur 4. Woche 5 Tiere, bis zur 6. Woche 4 Tiere. Abszisse: Anzahl der Wochen

Abb. 5. Ordinate (REL %): Globuline in rel. % Ausgezogene Linie: α_1 -Globuline, strichpunktirt: α_2 -Globuline, punktiert: β -Globuline, gestrichelt: γ -Globuline, bis zur 3. Woche 7 Tiere, bis zur 6. Woche 4 Tiere. Abszisse: Anzahl der Wochen

einen geringen Anstieg von 6 mval/l auf 10 mval/l, wobei wiederum Tier V und VII mit 13 und 16 mval etwas über den anderen lagen.

Von den bestimmten Enzymen blieben Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT und Lactatdehydrogenase LDH konstant (Abb. 6). Tier VII wies stark erhöhte Werte auf: GOT 157, GPT 67, LDH 1050 mU/ml (einmalige Bestimmung 4 Tage vor dem Tod).

Die alkalische Phosphatase AP stieg bis zur 3. Woche von 20 mU/ml auf 40 mU/ml an, eine Einzelbestimmung bei Tier VII ergab 4 Tage vor dem Tod 66 mU/ml.

Die Cholinesterase war in Ausgangs- und Endwert annähernd gleich (400–450 mU/ml). Der Harnstoff-N fiel nach 1 Woche von 20 mg % auf 8–10 mg %.

Bei Tier III und IV ohne Elektrolytsubstitution fiel das Kalium auf Werte um 3 mval/l ab.

Unter Tutofusion-B-Applikation bei den Tieren V–X (200 ml/die) blieb der Kaliumspiegel zwischen 4 und 5 mval, der Kalziumspiegel zwischen 4,5 und 5,5 mval, was den Ausgangswerten entspricht. Das aktuelle HCO_3 gab keinen Hinweis auf Störungen im Säure-Basen-Haushalt.

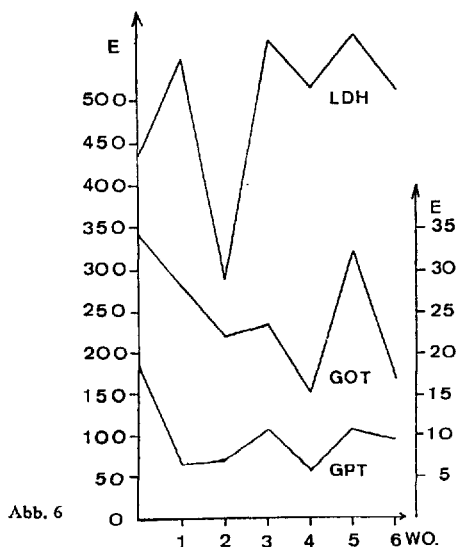


Abb. 6. linke Ordinate (E): Laktatdehydrogenase in mU/ml, rechte Ordinate (E): Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase in mU/ml (Maßstab 10:1). Die Kurve repräsentiert 4 Tiere. Abszisse: Anzahl der Wochen

Diskussion

Nachdrücklich bestätigen die venenschonenden Eigenschaften der Emulsion, daß die intravenöse Fettverabreichung ein guter Weg ist, große Kaloriengaben mit tolerablen Flüssigkeitsmengen komplikationslos zuzuführen. Das gilt besonders für den Cava-Katheter, bei dem hypertone Lösungen in kurzer Zeit Abscheidungs-thromben hervorrufen, die beim Zerfall zu Lungenembolien führen (13).

Relativ gering war die Zahl klinischer Nebenwirkungen. Es können alle klinischen Symptome auf prämortale Störungen des Kreislaufs und der Atmung bzw. auf durch die Dauer des Versuchs hervorgerufene Störungen im inneren Milieu zurückgeführt werden. Den frühzeitig auftretenden Ikterus von Tier VII sehen wir als eine intra-hepatische Cholestase infolge primärer Schädigung des gallensekretorischen Appa-rates.

Die bei Tier VI nach 7 Wochen sichtbar gewordenen Ödeme halten wir nicht für eine Folge veränderter Nierenfunktion, sondern machen den erniedrigten onkotischen Druck verantwortlich, der aus dem niedrigen Gesamteiweißspiegel und dem relativ erhöhten Anteil gering wasserbindender Globuline resultiert.

Nicht zuletzt spricht auch die lange Überlebenszeit für die gute Verträglichkeit. Um abgestufte Veränderungen erfassen zu können, wurden die Tiere I und II nach 21 bzw. 37 Tagen in gutem Zustand getötet. Im übrigen wurden dann 42 Tage als ausreichend langer Zeitraum erachtet, um eine Unverträglichkeit bzw. pathohisto-logische Veränderungen zu erfassen. Ein Tier ließen wir über diese Zeitgrenze hinaus im Versuch. Es starb nach 62 Tagen an einer Magenblutung. Dabei war makrosko-pisch ein Ulcus zu erkennen, in dem wir weniger eine Infusionsfolge sehen, sondern als Ursache die fehlende orale Nahrungszufuhr diskutieren.

Die Todesursachen der übrigen spontan verstorbenen Tiere (III, IV, V, VII) konnten nur unter Heranziehung der mikroskopischen Befunde und der klinischen Symptomatik erhellt werden. Für die Tiere III, IV ergibt sich aus der chronischen Stauungsleber als Ausschlußdiagnose eine metabolische Rechtsinsuffizienz. Bei Tier V darf nach Ausschluß respiratorischer und hämatogener Störungen auf Grund der klinischen Symptomatik ebenfalls eine metabolische Herzinsuffizienz als *causa mortis* angenommen werden.

Das Tier VII zeigte einen massiven Ikterus mit stark erhöhtem direktem Bilirubin (15 mg %) sowie eine hämorrhagische Nekrose der Milz. Während die Leberschädigung letztlich nicht zu klären war (siehe Diskussion der histologischen Befunde), ist die Ursache der Milznekrose in einer makroskopisch erkennbaren Stauung zu sehen. Von dieser Stauung war gleichzeitig die Magenwand betroffen. Als Grund für diese Stauung darf eine teilweise Thrombose der Pfortader im Bereich der Milzveneneinmündung angenommen werden. Die thrombosierte Stelle konnte bei der Autopsie nicht sicher bestimmt werden.

Auch hier dürfte ein metabolisch oder toxisch bedingtes Herzversagen letztlich die Todesursache sein. Es sei erwähnt, daß das Schwein besonders zum Herztod neigt, eine Tatsache, die zum Begriff des „idiopathischen oder enzootischen Herztodes der Schweine“ führte. Nach neueren Untersuchungen soll eine Elektrolytlabilität, die zu Rhythmusstörungen und Herzstillstand führt, dafür verantwortlich sein (16).

Unter den histologischen Befunden ist zunächst die sehr geringe Leberepithelverfettung auffallend, wenn man von der stauungsbedingten Azinuszentralverfettung bei Tier IV absieht. Gleichzeitig aber findet sich bei allen Tieren eine deutliche Sternzellverfettung. Aus Durchströmungsversuchen am isolierten Organ (17, 18) ist bekannt, daß die Leber Triglyzeride und Chylomikronen aufnehmen kann, obwohl sie keine Lipoproteinlipase besitzt (19). Wo und wie sich diese Aufnahme vollzieht, ob in Form der Pinozytose (20) oder der Extravasation (21), ist noch ungeklärt.

Nach unseren Befunden scheinen neben den Sternzellen der Leber besonders die Retikulumzellen der Milz für die direkte Aufnahme der Chylomikronen verantwortlich zu sein. Neueren Untersuchungen zufolge sind an der direkten heparinunabhängigen Aufnahme von Chylomikronen neben Leber und Milz auch Lunge (19) und Herz (22) beteiligt. Auch das Fettgewebe ist in der Lage, Chylomikronen aufzunehmen, und zwar in Abhängigkeit vom Glukosespiegel (23). Diesem Weg der Fettklärung dürfte bei der glukosefreien, kohlenhydratarmen Ernährung unserer Tiere keine große Bedeutung zukommen.

Eine Rolle spielt ferner die Größe der Chylomikronen. Relativ große Chylomikronen, mit $0,5\ \mu$ Durchmesser, den Fetteilchen unserer Emulsion entsprechend, werden rascher und ausschließlicher als kleinere Partikel von Organen, insbesondere der Leber, aufgenommen (24).

Der heparinabhängige Abbau im Plasma erfaßt vor allem die kleinen Chylomikronen unter $0,2\ \mu$, die aber zu einem Drittel ebenfalls direkt von der Leber und anderen Organen aufgenommen werden (25).

An der bei unseren Versuchen beobachteten guten Fettklärung kann also die heparinaktivierbare Lipoproteinlipase nur sekundär beteiligt sein, da sie große Chylomikronen praktisch nicht angreift. Möglicherweise wird ein Teil der rasch zellulär aufgenommenen großen Chylomikronen nicht völlig abgebaut, sondern nur einem Verkleinerungsprozeß unterworfen und dann in einer der Lipoproteinlipase zugänglichen Form wieder ins Blut abgegeben. Zur Klärung dieser Frage wären exakte Größenbestimmungen der im Blut schwimmenden Chylomikronen nötig, was im

Grenzbereich des lichtmikroskopischen Auflösungsvermögens rein technisch schwierig ist.

Auf Grund der morphologischen Befunde halten wir eine größere als bisher angenommene Beteiligung der Retikulumzellen der Milz an der Fettklärung für wahrscheinlich. Dafür spricht auch, daß es bei Milzausfall (Tier VII) zu einem erheblichen Anstieg des Gesamteiweißes und der α_2 - und β -Globuline bei konstantem absolutem Albuminspiegel kam. Das Plasma übernimmt also einen größeren Teil des Fetttransportes und des Fettabbaues. Gleichfalls kompensatorisch war bei diesem Tier die Sternzellverfettung besonders ausgeprägt.

Für das in den Sternzellen und Retikulumzellen der Milz angetroffene braunschwarze Pigment bieten sich zwei Deutungsmöglichkeiten an. Einmal könnte es sich um unverseifbare Rückstände (z. B. Emulgatoren, Fettsäuren mit Seitenketten) handeln, die als nicht verwertbare Schlacken im retikuloendothelialen System abgelagert werden. Gegen diese Auffassung spricht, daß die Sternzellverfettung bei Tier VI und VIII, die die größte Gesamtfettmenge (über 3 kg) erhielten, nicht besonders stark ausgeprägt ist. Außerdem schließt die Zusammensetzung der Emulsion derartige unverseifbare Rückstände aus. Zum anderen kann das Fettpigment das histologische Substrat eines speziellen Fermentmusters für den Abbau von Chylomikronen sein. Für diese Darstellung läßt sich die verstärkte Pigmentierung der Sternzellen von Tier VII anführen, die als Kompensationsmechanismus für den Milzausfall gedeutet werden könnte. Die verschiedentlich (III, IV, V und VII) beobachtete fettschwammähnliche Umwandlung der roten Pulpa sehen wir in der besonderen hämodynamischen Situation der Milzsinusoide begründet. Bei Stauung (III, IV, V und VII) und Hypoxie (III, IV, V), wie sie bei diesen Tieren prä mortal vorlag, kommt es hier zur Zusammenballung von Chylomikronen. Das Fehlen ähnlicher Bilder bei getöteten Tieren spricht nicht dafür, daß dieser intrasinusoidalen Fettanhäufung eine Bedeutung beim Abbau zukommt. Eine ähnliche Fettanhäufung findet sich bei allen spontan verstorbenen Tieren in den Lungenkapillaren und ist wohl hauptsächlich durch die oft mehrstündige postmortale Fettzufuhr verursacht.

Die generelle Tubulusepithelverfettung läßt sich entweder als Beteiligung an der direkten Aufnahme von Chylomikronen aus dem Blut oder an der Fettverwertung deuten. Wahrscheinlich aber ist eine glomeruläre Filtration von Fett mit nachfolgender Rückresorption in den Tubuli. Dafür spricht die sehr geringe tubuläre Verfettung bei Tier V und VII, die beide glomeruläre Verfettungen aufwiesen. Durch die verstopften Glomerula wird wenig oder kein Fett filtriert, das Tubulusepithel wird entsprechend entlastet. Bei dem filtrierten Fett dürfte es sich um Lipoproteide handeln, da der Durchtritt von Chylomikronen durch die Basalmembran schwer vorstellbar ist.

Die geringen α -Amino-N-Verluste sind beweisend für die gute tubuläre Rückresorptionsfähigkeit der untersuchten Tiere. Aus dem Fehlen von Ketonkörpern ergibt sich, daß durch 25 g Xylit und 10 g Sorbit (bei Tier VIII 37,5 g Xylit plus 10 g Sorbit) das Kohlenhydratminimum gedeckt wurde.

Als zuverlässigstes Kriterium für die Verwertung von parenteralen Fettinfusionen gilt die N-Ausscheidung (27). Sie zeigt bei uns eine fallende Tendenz bis zur 5. Woche, parallel zum Gewichtsverlust, und dann einen leichten Anstieg (Abb. 1). Wir sehen darin eine Annäherung an das endogene Eiweißminimum. Daraus folgt, daß die Bedingungen des endogenen Eiweißminimums, nämlich die eiweißfreie Caloriendeckung des Bedarfs mit Hilfe von Lipofundin-S in etwa erfüllt worden sind. Als Störgrößen spielen in diesem Bilanzgleichgewicht der abnehmende Calorienbedarf

nach längerem Eiweißhunger und Gewebeverlust, das Absinken des endogenen Eiweißminimums proportional dem Gewebeeiweißverlust sowie die sich relativ erhöhende Fettdosis einerseits, die zusätzliche Verbrennung körpereigenen Fettes andererseits hinein. Mit dessen Schwund nach 4 Wochen steigt trotz der aufgeführten reduzierenden Faktoren die N-Ausscheidung wieder an.

Zum Beweis für die Verbrennung körpereigenen Fettes dient die Diskrepanz zwischen berechnetem Gewebeverlust und gemessenem Gewichtsverlust. Sie beträgt, wenn man die 1. Infusionswoche mit ihrer erhöhten Gewichtsabnahme durch Kotabgang unberücksichtigt läßt, 5,25 kg für alle 10 Tiere zusammen. Da die sonstigen Verluste wie Hautschuppung, Haarausfall und restliche Kotalausscheidung sehr gering waren, umgekehrt aber eine Wassersequestrierung, die bei Tier VI deutlich war, in geringem Maße auch bei anderen Tieren zu unterstellen ist, darf die Verbrennung körpereigenen Fettes als sicher gelten. Sie ist um so geringer, je mehr Fett zugeführt wird.

Übereinstimmend mit WRETLIND (28) konnten wir mit 7 g Fett/kg entsprechend 140 % des errechneten Grundumsatzes das Gewicht halten (Tier III und IV).

Die N-Ausscheidung dürfte hierbei nur knapp über dem endogenen Eiweißminimum gelegen haben. Sie betrug etwa 6,5 g N/Woche. Setzt man bei einem Grundumsatz von 50 kcal/h · m₂ den tatsächlichen Bedarf dieser Tiere mit 85 kcal/kg an, so entfallen davon 70 kcal entsprechend 82 % auf Fett.

Im übrigen wiesen Tiere mit geringer körperlicher Aktivität (II und V) deutlich geringere Gewichtsabnahme auf als aktive Tiere (Tier VIII).

Alle Tiere mit schlechter Verträglichkeit bzw. stärkerer Belastung zeigten eine Gesamteiweißvermehrung (III–V und VII). Besonders kraß zeigt sich das bei Tier VII (Abb. 3). Hier kam erschwerend der Ausfall der fettklärenden Milz hinzu, so daß die plasmaständige Fettklärung bzw. der Fetttransport kompensatorisch stärker beansprucht wurde.

Tiere mit guter Verträglichkeit wiesen lediglich eine Zunahme der α_2 - und β -Globuline auf, die wir als eine Ausweitung von Transportkapazitäten für Lipide werten, zumal nach einer Woche nur noch eine geringe Zunahme resultierte. In diesem Sinn ist auch die konträre Entwicklung der α_2 -Globuline gegenüber den α_1 -Globulinen zu erklären.

Wenn man auch in der parenteralen Ernährung allgemein eine Zunahme des Gesamteiweißes als günstig beurteilt, insbesondere bei erniedrigten Ausgangswerten (29), so ist doch eine strenge Kontrolle nötig und Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig mit dem Anstieg der Albumin-Globulin-Quotient fällt. Es kann dann eine Fettverwertungsstörung zugrunde liegen, die eine erhebliche Vermehrung der fetttransportierenden Globulinfaktionen bedingt (α_2 -, β -Globuline).

Für diese Fettverwertungsstörung lassen sich verschiedene Ursachen aufzeigen. Ergeben die Transaminasen und die Laktatdehydrogenase-Werte bei Tier VII zusammen mit dem histologischen Befund einen schweren Milzschaden in Verbindung mit einer Leberschädigung, so daß die mittlere Dosis von 3,7–5 g Fett pro kg bereits eine Verwertungsstörung zur Folge hatte, so liegt bei Tier III und IV eher eine Überinfusion vor. Hier war infundiertes Fett zu mehr als 80 % an der Calorienbedarfsdeckung beteiligt. Diese einseitige Ernährung wird in ihren schädlichen Auswirkungen noch verstärkt durch die Eiweißkarenz.

„Für den Fettumsatz, der zu einem wesentlichen Teil über die Synthese von Lipoproteiden durch die Leber läuft, kann eine zu geringe Eiweiß- und Nicht-Fett-Calorienzufuhr zum limitierenden Faktor werden“ (30).

Immerhin konnten selbst unter diesen extremen Bedingungen noch 3 Wochen Überlebenszeit erzielt werden, was die Mindestanforderungen erfüllt (1).

Den Anstieg des Cholesterins bei Tier V und VII führen wir auf eine Cholestase zurück, ebenso die erhöhte alkalische Phosphatase bei Tier VII.

Überraschenderweise fanden wir einen Abfall der Gesamtlipide. Wenn dieses Ergebnis im Hinblick auf die kleine Zahl untersuchter Tiere (VIII, IX und X) auch nicht als endgültig gesichert betrachtet werden kann, so erhärten ähnliche Ergebnisse von DOHRMANN und PEZOLD (21) nach kurzer Infusionsdauer die Ansicht, daß bei guter Verträglichkeit die Gesamtlipide nicht ansteigen. Eine Hyperlipidämie, wie sie zum Symptomkomplex des „overloading syndrom“, das nach längerer Verabreichung von Fett (mehr als 1 kg) auftreten soll, gehört, ist demnach als Zeichen der Unverträglichkeit zu werten.

Einzelne Bestimmungen der Neutralfette ergaben sehr niedrige Werte (13,4–67 mg %). Berücksichtigt man, daß die Werte aktuelle Werte sind, das heißt, während der Infusion gemessene, so unterstreicht das nachdrücklich die sehr gute Fettklä rung im Plasma.

Dies und der Abfall der Gesamtlipide deuten ebenso wie die geringe Zunahme der Esterfettsäuren im Normbereich und die gleichbleibende Cholinesteraseaktivität auf die gute Verwertung der Emulsion trotz langfristiger Zufuhr hin.

Bei den Tieren VI, VIII, IX und X wurden regelmäßig die Transaminasen und die Laktatdehydrogenase bestimmt. Die Konstanz der Werte schließt eine Zellschädigung durch die Fettemulsion aus. Die erhöhten Fermentwerte bei Tier VII in Richtung eines Nekroseusters sind durch die Milzschädigung hinreichend begründet.

Die Nierenfunktion war immer gut. Damit ist der Abfall des Harnstoff-N-Wertes nach einer Woche ein Hinweis auf die stark reduzierte Eiweißverbrennung.

Die Bestimmung der Serumelektrolyte zeigte den seit SCHWARZKOPFF bekannten Kaliumabfall (32). Obwohl dessen Untersuchungen auch eine verminderte Ausscheidung von Kalium aufzeigten, substituierten wir 5 mval Kalium/die, worauf sich der Blutspiegel auf Normhöhe hielt.

Zusammenfassung

10 Zwergschweine wurden langfristig mit Lipofundin S parenteral ernährt. Dabei war es möglich, Überlebenszeiten bis zu 62 Tagen zu erreichen. Für die gute Verträglichkeit dieser Emulsion sprechen im wesentlichen folgende Punkte:

1. Venenschonende Eigenschaften der Emulsion
2. Relativ geringe klinische Nebenwirkungen
3. Lange Überlebenszeit (selbst unter extrem einseitiger Fetternährung betrug sie 3 Wochen)
4. Geringgradige Änderung des Serumeiweißmusters im Sinne einer Anpassung an den erhöhten Fetttransport und Abbau
5. Gute Fettklä rung im Blut (Verhalten der Gesamtlipide, Neutralfette und Esterfettsäuren)
6. Gleichbleibende Fermentaktivitäten

Die gute Verwertung bestätigen folgende Ergebnisse:

1. Abnehmende Stickstoffverluste
2. Abhängigkeit des Stickstoffverlustes von der applizierten Fettmenge (Erreichen des endogenen Eiweißminimums bei 7 g Fett pro kg)

Literatur

1. G. BERG et al., *Medizin und Ernährung* 8, 193 (1967). — 2. DAHME, E., *Z. ges. exp. Med.* 145, 305 (1968). — 3. ZÖLLNER, N. und D. ERBERHAGEN, *Med. Klin.* 60, 1192 (1965). — 4. KALICH, J., K. KRUMBACHER und B. RUF, Über die Erfahrungen bei Zucht und Haltung, sowie einige physiologische Daten d. Hanford-Miniaturschweines. *Z. ges. exp. Med.* 145, 312 (1968). — 5. MEEH, K., *Z. Biol.* 15, 425 (1879). — 6. SCHMIDT, B., M. FINGERHUT und K. LANG, *Klin. Wschr.* 42, 1073 (1964). — 7. BÄSSLER, K. H., W. PRELLEWITZ, V. UNBEHAUN und K. LANG, *Klin. Wschr.* 40, 791 (1962). — 8. BÄSSLER, K. H. und G. DREISS, *Klin. Wschr.* 41, 593 (1964). — 9. MEHNERT, H., Persönliche Mitteilung, in: *Anaesthesiologie und Wiederbelebung*, Band 6, 28 (1966). — 10. STEGEMANN, H. und V. LOESCHKE, *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 329, 241 (1962). — 11. KKKI, M., *Skandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 11, 311 (1959). — 12. LANGE, F., *Münch. med. Wschr.* 53, 1764 (1906). — 13. G. BERG, G. WÖRRLE, K. TEICHMANN, D. BERGNER und H. HAHN, *Med. u. Ernähr.* 10, 50 (1969). — 14. HENNEBERG, U., M. SCHRÖDER, *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* Band 13, 156. (Berlin-Heidelberg-New York 1966). — 15. BAUER, B. L., *Aktuelle Chir.* 1, 5 (1966). — 16. Persönliche Mitteilung v. Prof. Dr. W. MARESC auf der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gerichtliche und Soziale Medizin in Innsbruck 1968. — 17. BORGSTRÖM, B. and P. JORDAN, *Acta Soz. Med. (Upsala)* 74, 185 (1959). — 18. BELFRAGE, B., J. ELOVSON und T. OLIVECRONA, *Biochem. biophys. Acta* 106, 45 (1965). — 19. OLIVECRONA, T. und P. BELFRAGE, *Biochim. biophys. Acta* 98, 81 (1965). — 20. PARKS, H. F., *Anatom Records* 142, 320 (1962). — 21. FRENCH, J. E., AL. FRAZER, *Biochemical Problems of Lipids*, p. 296. (Amsterdam 1963). — 22. CRASS, M. F., H. C. MENG, *Biochim. biophys. Acta* 125, 106 (1966). — 23. BROWN, D. T., and T. OLIVECRONA, *Acta Physiol. Scand.* 66, 9 (1966). — 24. STEVEN, H., QUARFORDT DE WITT S. GOODMAN, *Biochim. biophys. Acta* 116, 382 (1966). — 25. SHAPIRO, B., *Adipose Tissue Section V Handbook of Physiology*, p. 217–23 (Washington 1965). — 26. POPPER, H., *Prisma* 1 (Ingelheim a. Rhein 1966). — 27. SCHULTIS, K., 1. Weltfettkongreß 12.–18. 10. 1964 Hamburg. Herausg. N. HENNING und G. BERG: *Fette in der Medizin*, 6. Folge: Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen. (Lochham 1965). — 28. WRETTLIND, A., *Intravenous alimentation with Fat Emulsions* Vort. I Weltkongreß Hamburg 16. 10. 1964 (Lochham 1965). — 29. LARGIADER, F., U. BRUNNER, H. ROSENEMUND, P. HAHNLOSER, *Erfahrungen mit Fettemulsionen unter besonderer Berücksichtigung der Indikationsstellung. Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 13 (1969). — 30. ZELLER, W., H. SCHÖN und F. WOLF, *Melsunger Med. Mitt.* 39, 32–47 (1965). — 31. DOHRMANN, R., F. A. PEZOLD und H. WALLER, *Klin. Wschr.* 37, 704 (1959). — 32. SCHWARTZKOPFF, W., L. H. WAGENER, *Klin. Wschr.* 44, 515 (1966).

Anschrift der Verfasser:

Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität, 8520 Erlangen,
Krukenlandstraße 12