

*Institut für Anästhesiologie und Reanimation (Direktor: Prof. Dr. med. H. Lutz)
Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. M. Trede) an der Fakultät für
klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg*

Die Regulation des Ketonkörperspiegels vor und nach elektiv-chirurgischen Eingriffen während unterschiedlicher intravenöser Nährstoffzufuhr

M. Georgieff, L. W. Storz und H. Lutz

(Eingegangen am 16. April 1982)

Das β -Hydroxybutyrat und das Acetacetat stellen Stoffwechselprodukte dar, die in der klinischen Routine nicht oder nur äußerst selten quantitativ gemessen werden. Im Rahmen der intravenösen Ernährungssubstitution üben unterschiedliche Nährstoffe verschiedene Wirkungen auf die oben genannten Stoffwechselprodukte aus (15, 27). Uns schien es daher von Bedeutung, den Einfluß verschieden zusammengesetzter Infusionsregime auf das prä- und postoperative Verhalten dieser wichtigen Stoffwechselprodukte zu untersuchen. Es wurden dabei zwei Kollektive mit unterschiedlich langer postoperativer Nährstoffzufuhr ausgewählt. Während Patienten mit magenchirurgischen Eingriffen durchschnittlich 3–5 Tage intravenös ernährt werden, wird bei Cholezystektomierten die orale Nahrungsaufnahme durchschnittlich nur 1–3 Tage intravenös überbrückt.

Patienten und Methodik

72 stoffwechselgesunde chirurgische Patienten, die sich einem elektiven intraabdominellen Eingriff unterziehen mußten, wurden in diese Studie aufgenommen. Bei allen Patienten hatten präoperative Untersuchungen von Natrium, Kalium, Phosphat, Blutzucker, Totalprotein, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin, Blutbild, Triglyceride, Cholesterin, Bilirubin, S-GOT, S-GPT, AP, LDH und γ -GT im Blut sowie EKG und Röntgen-Thorax keine von der Norm abweichenden Werte ergeben.

A. Magenresektion

Kollektiv I (K I-M): $n = 10$; 24stündiger präoperativer Beginn der totalen parenteralen Ernährung (TPE) bis zum 5. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten $0,36 \text{ g/kg KG} \times \text{Stunde}$ Glucose und $1,14 \text{ g/kg KG} \times \text{Tag}$ l-kristalline Aminosäuren.

Kollektiv II (K II-M): $n = 11$; 11stündiger präoperativer Beginn der TPE bis zum 5. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten $0,11 \text{ g Glucose/kg KG} \times \text{Stunde}$ und $1,71 \text{ g l-kristalline Aminosäuren/kg KG} \times \text{Tag}$.

Kollektiv III (K III-M): $n = 10$; 24stündiger präoperativer Beginn der TPE bis zum 5. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten $0,36 \text{ g/kg KG} \times \text{Stunde}$ einer Kohlenhydratkombinationslösung bestehend aus Glucose, Fructose und Xylit im Verhältnis 1:1:1 und $1,14 \text{ g/kg KG} \times \text{Tag}$ l-kristalline Aminosäuren.

Kollektiv IV (K IV-M): $n = 13$; 11stündiger präoperativer Beginn der TPE bis zum 5. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten 0,11 g Xylit/kg KG \times Stunde und 1,71 g l-kristalline Aminosäuren/kg KG \times Tag.

B. Cholezystektomie

Kollektiv I (K I-C): $n = 6$; Infusionsbeginn am Operationstag bis zum 2. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten 0,19 g/kg KG \times Stunde einer Xylit- und Sorbit-haltigen Lösung im Verhältnis 1:1 und 0,85 g l-kristalline Aminosäuren/kg KG \times Tag.

Kollektiv II (K II-C): $n = 6$; 24stündiger präoperativer Beginn der peripher-venösen Ernährung bis zum 2. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten 0,07 g Xylit/kg KG \times Stunde und 1,14 g l-kristalline Aminosäuren/kg KG \times Tag.

Kollektiv III (K III-C): $n = 6$; 24stündiger präoperativer Beginn der peripher-venösen Ernährung bis zum 2. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten nur 1,14 g l-kristalline Aminosäuren/kg KG und Tag.

Kollektiv IV (K IV-C): $n = 10$; 24stündiger präoperativer Beginn der peripher-venösen Ernährung bis zum 2. postoperativen Tag. Die Patienten erhielten 2 g/kg KG eines Polyol-Gemisches – Xylit/Sorbit im Verhältnis 1:1 – und 1 g/kg KG \times Tag l-kristalline Aminosäuren.

Die Infusionslösungen wurden uns freundlicherweise von den Firmen Pfrimmer & Co., Pharmazeutische Werke Erlangen, und Boehringer Mannheim Salvia zur Verfügung gestellt.

Alle Kollektive erhielten ihre Infusionslösungen kontinuierlich über Infusions-pumpen; die tägliche Flüssigkeitszufuhr betrug 40 ml/kg KG \times Tag zusammen mit Elektrolyten und Vitaminen. Die Blutentnahme erfolgte jeweils um 7 Uhr morgens aus einer Kubitalvene des nicht infundierten Armes bei laufender Infusion.

Statistische Auswertung

Bei allen Kollektiven wurden statistisch signifikante postoperative Veränderungen, verglichen mit dem präoperativen Wert, mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ermittelt. Um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven zu erhalten, wurde der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon herangezogen. T-Werte $<$ oder $= 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Bestimmungsmethode

Acetacetat und β -Hydroxybutyrat wurden vollenzymatisch im Vollblut mit EDTA und NaF als Gerinnungs- und Glykolysehemmer bestimmt.

Ergebnisse

A. Magenresektion

β -Hydroxybutyrat (mmol/l), Tabelle 1:

Nach der präoperativen Infusionsperiode weisen K I-IV-M einen Abfall des β -Hydroxybutyratspiegels auf. Kollektiv K I-M – hochkalorische Glucosezufuhr – weist während der gesamten postoperativen Periode keinen Anstieg mehr auf. Vom 2. postoperativen Tag an sind die Werte des K I-M signifikant niedriger als die Werte der K II-IV-M. Vom 2. postoperativen Tag an weist K IV-M die signifikant höchsten Werte im Vergleich mit den anderen Kollektiven auf. K III-M – hochkalorische Zufuhr der Kohlenhydratkombinationslösung – weist vom 1. postoperativen Tag an signifikant höhere Werte auf als K I-M.

Tab. 1. Das prä- und postoperative Verhalten von Acetacetat und β -Hydroxybutyrat bei Patienten mit Magenresektion während unterschiedlicher parentaler Nährstoffzufuhr. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

	präop.	Op	1.	2.	3.	4.	5. Tag
Acetacetat (mMol/l)							
K I-M	0,39 \pm 0,23	0,20 \pm 0,11	0,20 \pm 0,09	0,17 \pm 0,06a	0,13 \pm 0,05a	0,14 \pm 0,06a	0,14 \pm 0,11a
K II-M	0,31 \pm 0,06	0,15 \pm 0,04	0,29 \pm 0,07	0,39 \pm 0,08	0,40 \pm 0,09	0,43 \pm 0,08a	0,51 \pm 0,15a
K III-M	0,35 \pm 0,09	0,21 \pm 0,05	0,33 \pm 0,07	0,42 \pm 0,07	0,26 \pm 0,05	0,37 \pm 0,08	0,48 \pm 0,12
K IV-M	0,37 \pm 0,08	0,23 \pm 0,06	0,42 \pm 0,08	0,59 \pm 0,09a	0,72 \pm 0,11a	0,74 \pm 0,12a	0,76 \pm 0,10a
β -OH-Butyrat (mMol/l)							
K I-M	0,10 \pm 0,05	0,09 \pm 0,04	0,08 \pm 0,03	0,06 \pm 0,03	0,07 \pm 0,02	0,08 \pm 0,02	0,07 \pm 0,03
K II-M	0,18 \pm 0,05	0,16 \pm 0,02	0,11 \pm 0,03	0,09 \pm 0,02a	0,11 \pm 0,02	0,18 \pm 0,04	0,23 \pm 0,05
K III-M	0,18 \pm 0,04	0,17 \pm 0,04	0,09 \pm 0,01a	0,10 \pm 0,02a	0,08 \pm 0,01a	0,12 \pm 0,02	0,17 \pm 0,05
K IV-M	0,20 \pm 0,06	0,18 \pm 0,05	0,18 \pm 0,03	0,19 \pm 0,05	0,27 \pm 0,05a	0,33 \pm 0,06a	0,40 \pm 0,08a

Zahlen mit einem „a“ sind vom präoperativen Wert signifikant verschieden.

Acetacetat (mmol/l):

Am Operationstag erfolgt bei allen Kollektiven ein Abfall des Acetacetatspiegels. Vom 2. postoperativen Tag an weist das K IV-M – Xylit 0,11 g/kg KG \times Stunde – die signifikant höchsten Werte auf im Vergleich zu den anderen Kollektiven. K II-M – Glucose 0,11 g/kg KG \times Stunde – weist am 4. und 5. postoperativen Tag signifikant höhere Werte auf als die beiden Kollektive K I- und -II-M.

B. Cholezystektomie

β -Hydroxybutyrat (mmol/l), Tabelle 2

Am Operationstag weist nur K III-C – alleinige Aminosäurezufuhr – einen signifikanten Anstieg auf. Am 1. und 2. postoperativen Tag weisen die beiden hypokalorisch ernährten K II- und -IV-C und K III-C einen signifikant erhöhten Wert im Vergleich zum präoperativen β -Hydroxybutyratspiegel auf. Am 1. und 2. postoperativen Tag weist K III-C den signifikant höchsten Spiegel im Vergleich zu den anderen Kollektiven auf.

Acetacetat (mmol/l)

Der Acetacetatspiegel der K II-IV-C steigt bis zum 2. postoperativen Tag kontinuierlich an. Am 1. postoperativen Tag weist K III-C einen signifikant höheren Wert auf als K I-C. Am 2. postoperativen Tag sind die Werte des K III- und -IV-C signifikant höher als die Werte des K I-C.

Diskussion

Physiologie und Pathophysiologie der Ketonkörper

Zu den Ketonkörpern rechnet man Acetacetat, dessen Reduktionsprodukt D-3-Hydroxybutyrat und Aceton. Das Aceton entsteht dadurch, daß ein Drittel des gebildeten Acetacetats dekarboxyliert wird (8). Erstaun-

Tab. 2. Das prä- und postoperative Verhalten von Acetacetat und β -OH-Butyrat bei Patienten mit Cholezystektomie während unterschiedlicher Nährstoffzufuhr. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

		präop.	Op	1.	2. Tag
Acetacetat (mmol/l)	K I-C	0,19 \pm 0,04	0,18 \pm 0,03	0,18 \pm 0,02	0,20 \pm 0,04
	K II-C	0,20 \pm 0,03	0,20 \pm 0,04	0,21 \pm 0,03	0,24 \pm 0,04
	K III-C	0,19 \pm 0,04	0,23 \pm 0,03	0,27 \pm 0,04a	0,32 \pm 0,04a
	K IV-C	0,19 \pm 0,03	0,21 \pm 0,03	0,23 \pm 0,03	0,27 \pm 0,03a
β -OH-Butyrat (mmol/l)	K I-C	0,33 \pm 0,04	0,31 \pm 0,05	0,34 \pm 0,05	0,36 \pm 0,06
	K II-C	0,31 \pm 0,04	0,33 \pm 0,05	0,42 \pm 0,06a	0,44 \pm 0,06a
	K III-C	0,30 \pm 0,04	0,38 \pm 0,04a	0,53 \pm 0,06a	0,60 \pm 0,07a
	K IV-C	0,30 \pm 0,03	0,33 \pm 0,03	0,41 \pm 0,04a	0,43 \pm 0,05a

Zahlen mit einem „a“ sind vom präoperativen Wert signifikant verschieden.

licherweise werden etwa zwei Drittel des Acetons in Glucose umgewandelt (8). Das kalorische Äquivalent der Ketonkörper liegt bei etwa 4,5 kcal/g (25). Ihre Bildung erfolgt in einem spezifischen Biosyntheseweg in der Leber (14, 26). Dabei werden die Ketonkörper aus Acetyl-CoA über den Hydroxymethylglutaryl-CoA-Weg gebildet, der auch als Lynen-Zyklus bekannt ist (22). Die Ketonkörper können in den meisten Geweben oxidiert werden (35, 36, 47), jedoch nicht in der Leber, die eine bemerkenswerte Ausnahme darstellt (32, 38). Gehirn und Niere zeigen eine Abhängigkeit der Verstoffwechselung vom Blutspiegel (19, 25, 27), die Aufnahme durch die Skelettmuskulatur ist konzentrationsunabhängig (32, 33, 47). Daher dienen die Ketonkörper unter normalen Bedingungen vorwiegend der Skelett- und Herzmuskulatur als Energielieferanten (33, 37, 38, 47). Limitierender Schritt bei der Verstoffwechselung in diesen Geweben ist die Aktivierung der Acetessigsäure zu Acetyl-CoA (12, 49).

Ein wichtiger Unterschied zwischen freien Fettsäuren und Ketonkörpern besteht darin, daß langkettige Fettsäuren im Blut als Komplex mit Albumin transportiert werden, da sie im wäßrigen Medium wenig löslich sind (32, 38). Bei physiologischen pH-Werten und physiologischen Konzentrationen der FFS sind mehr als 99,9 % der FFS an Albumin komplex gebunden (32, 38). Unter normalen Bedingungen bleibt das Albumin innerhalb der Kapillargefäße, nur sehr geringe Mengen befinden sich in der Interstitialflüssigkeit. Es sind dies 0,1 % der gesamten Konzentration im Plasma, d. h. unter 0,001 mmol/l (32).

Im ruhenden Muskel (z. B. liegender inaktiver Patient) mit seinen konstringierten Gefäßen ist die Diffusionsstrecke zwischen Kapillargefaß und Muskelfaser beträchtlich, so daß aufgrund der Diffusionszeit die Verwertung der FFS begrenzt ist (32, 38). Bei körperlicher Arbeit wird durch die Vasodilatation dieser hemmende Faktor weitgehend aufgehoben (32).

Da die Ketonkörper im wäßrigen Milieu löslich sind, liegen sie frei im Plasma vor und weisen somit gleiche Konzentrationen in Interstitialflüssigkeit und Plasma auf (32, 38). Dadurch können die Ketonkörper als Brennstoff sehr viel wirksamer mit der Glucose konkurrieren als die langkettigen Fettsäuren (32, 37, 38). Somit stellen die Ketonkörper einen wichtigen Brennstoff für die Atmung der Muskulatur dar, und sie fungieren darüber hinaus als Teil eines Regelkreises, der eine übermäßige Mobilisierung von Fettsäuren verhindert (1, 17). Ketonkörper können nämlich einen zu starken Anstieg der freien Fettsäuren, der für den Organismus toxisch wäre (32, 34, 39), verhindern (24), wobei eine direkte Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe (24, 31, 32) und eine indirekte Hemmung über die Stimulation der Insulinfreisetzung (1, 3, 17, 31) aus dem Pankreas erfolgt. In diesem Zusammenhang spricht Krebs von einer sinnvollen physiologischen Ketose (26).

Einer gesteigerten Ketose geht immer eine erhöhte Lipolyserate im Fettgewebe voraus (3, 4, 13, 20, 40, 44, 50). Auslösender Faktor ist eine Hemmung der Glucoseutilisation in der Fettzelle (11, 12).

Wird durch parenterale Glucosezufuhr ein Insulianstieg hervorgerufen – der Nüchtern-Insulinspiegel verdoppelt sich schon bei einer Glucosezufuhr von 0,06 g/kg KG \times Stunde (51) –, so wird die Ketonkörperbildung in der Leber stark gedrosselt (9, 43). Die Anwesenheit von Glucose

führt auch zu einer gesteigerten Umwandlung von Ketonkörpern zu freien Fettsäuren im Fettgewebe (49).

Beim liegenden posttraumatischen oder postoperativen Patienten mit Spontanatmung muß man zum Verständnis der Bedeutung der Ketonkörper zwei Muskelpartien unterscheiden:

1. die inaktivierte Extremitäten- und Rumpfmuskulatur,
2. die verstärkt aktive Atem- und Herzmuskulatur.

Für beide Typen ist ein ausreichendes Angebot an Ketonkörpern zur Aufrechterhaltung ihrer Funktion wichtig (32, 46, 47). Bei der ersteren vermögen Ketonkörper regulierend auf die Katabolie zu wirken; eine wesentlich über den Bedarf hinausgehende Muskelkatabolie wird durch Ketonkörper eingeschränkt (25, 31, 41, 44, 47). Die verstärkt arbeitende Atem- und Herzmuskulatur muß einen Teil des erhöhten Energiebedarfes durch die Ketonkörperoxydation decken (20). Die vermehrte muskuläre Aktivität bewirkt einen verminderten Insulinbedarf (18, 32, 38), so daß bei diesen Organsystemen sicherlich trotz des Traumas anabole Stoffwechselverhältnisse vorliegen (18). Der posttraumatische FFS- und Ketonkörperanstieg (21, 22) stellt eine sinnvolle Anpassung an die veränderten Verhältnisse dar (6, 42); es kommen zur Absicherung des Stoffwechsels unter diesen veränderten Bedingungen mehrere Regelsysteme, die oben einzeln aufgezeigt wurden, zur Wirkung (1, 2, 9, 10, 17, 20, 31, 37, 41, 47).

Schlußfolgernd sollte man beachten, daß man durch eine posttraumatische parenterale Substitutionstherapie diese physiologische Ketose (26) nicht unterdrücken und die verschiedenen Regelkreise nicht stören sollte. Gerade durch Glucosezufuhr oder durch eine hohe Zufuhr rate einer Kohlenhydratkombinationslösung wird jedoch eine starke Insulinfreisetzung induziert und dadurch die feinen, sinnvollen mehrgleisigen Stoffwechselverknüpfungen vollkommen überspielt (32, 38, 42).

Durch den Mangel an FFS und Ketonkörpern werden alle Gewebear ten zur Glucoseoxydation gezwungen (32, 38). Gerade während der posttraumatischen Phase mit der bereits bestehenden Hyperinsulinämie (44) führt die Zufuhr von Polyolen im Gegensatz zur Glucose in einer Dosierung von etwa 2–3 g/kg KG \times Tag nur zu einem geringgradigen Anstieg des Insulin- und Blutglucosespiegels (15) und ermöglicht daher die Entstehung einer physiologischen Ketose. In diesem Zusammenhang muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß man in der unmittelbar postoperativen Phase, d. h. erster bis etwa fünfter postoperativer Tag, nicht von einer parenteralen Ernährung sprechen darf. Während dieser Phase strebt man vielmehr durch ein intravenöses, bedarfsgerechtes Substratangebot eine Optimierung der veränderten posttraumatischen Stoffwechselantwort an (6, 44).

Diskussion der eigenen Ergebnisse

Der Anstieg des Blutglucose- und Insulinspiegels während der intravenösen Gabe von Kohlenhydraten bzw. Polyolen hängt von der Höhe der angewandten Dosierung ab (15, 31, 51). Ein Blutglucose- oder ein Insulin spiegelanstieg geht immer mit einer Reduzierung der hepatischen Ketonkörperbildung einher (8, 14, 31, 32, 45, 46, 47). Bei den vier Kollektiven mit einer Magenresektion erfolgt nach der präoperativen Infusionsperiode ein

Abfall des β -Hydroxybutyrat- als auch Acetacetatspiegels. Dieser Abfall ist sicherlich auf die Zufuhr von Kohlenhydraten bzw. Polyolen zurückzuführen (5, 31, 32, 38). Die unterschiedliche Wirkung der einzelnen Infusionsregime bzw. Energieträger werden erst während des posttraumatischen Stoffwechsels deutlich. K I-M – hochkalorische Glucosezufuhr – weist vom 2. postoperativen Tag an die signifikant niedrigsten Werte für β -Hydroxybutyrat auf. Während der gesamten Infusionsperiode liegt das Acetacetat dieses Kollektivs ebenfalls niedriger als in den anderen Kollektiven der Magengruppe. K II-M – hypokalorische Glucosezufuhr – weist gegen Ende einen langsamen Anstieg der Ketonkörper auf; mit Ausnahme des 3. postoperativen Tages finden wir jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu K III-M – hochkalorische Kohlenhydratmischlösungszufuhr. Vom 2. postoperativen Tag an weist K IV-M – hypokalorische Xylitzufuhr – den signifikant höchsten Ketonkörperspiegel der Magengruppe auf. Die postoperative hypokalorische Zufuhr von Xylit ermöglicht demnach die Entstehung einer physiologisch sinnvollen Ketose (26). Hier bestehen wahrscheinlich Unterschiede zwischen Mensch und Tier (5). Xylit führt im Vergleich zu Glucose zu einer signifikant niedrigeren Insulinsekretion (15). Diese unterschiedliche Wirkung auf die Insulinsekretion scheint gerade für den posttraumatischen Stoffwechsel von großer Bedeutung zu sein, da der bereits erhöhte basale Insulinspiegel (6, 15, 16, 44) während hypokalorischer Xylitzufuhr nur geringgradig gesteigert wird (15, Bässler, mündliche Mitteilung). Die posttraumatische Hyperinsulinämie ermöglicht demnach eine vermehrte FFS-Freisetzung (15) mit damit verbundener Ketonkörperbildung, wenn unter einer Infusionstherapie der Insulinspiegel nicht wesentlich gesteigert wird. Wird nun wie bei K I- und K III-M durch die Infusionslösungen die Insulinsekretion verstärkt simuliert, so erfolgt eine Einschränkung der Ketonkörperbildung. Dies ist darüber hinaus ein Zeichen für eine verstärkt ablaufende hepatische Lipogenese aus den zugeführten Kohlenhydraten bzw. Polyolen (15, 16, 46, 47, 51). Diejenige intravenöse Glucosedosierung, bei der die Ketonkörperbildung nicht wesentlich gestört wird, liegt wahrscheinlich unter 0,06 g/kg KG \times Stunde (51).

Bei den Patienten mit Cholezystektomie weist das K III-C – alleinige Aminosäurezufuhr – vom Operationstag an die höchsten Ketonkörper auf. K I-C weist geringgradige postoperative Ketonkörperspiegelveränderungen auf. Im Gegensatz dazu weist K II- und -IV-C einen deutlichen Anstieg des β -Hydroxybutyrat- und Acetacetatspiegels auf. Bei Patienten mit einer nur zweitägigen überbrückenden peripheren venösen Ernährung wird wiederum der Vorteil einer hypokalorischen Polyolzufuhr auf die Ketonkörperbildung deutlich. Die zusätzliche Zufuhr eines Energieträgers als Polyol ist wegen der damit verbundenen verbesserten viszerale Proteinsynthese wichtig (6, 28, 29, 30).

Schlußfolgerungen

Eine hochkalorische Zufuhr von Glucose in der prä- und postoperativen Phase reduziert die Ketonkörperbildung auf ein Minimum. Damit werden diejenigen Gewebe, die alternativ Ketonkörper verbrennen können, zur Glucoseoxydation gezwungen (32, 33, 47). Im Gegensatz zur

alleinigen hochkalorischen Glucosezufuhr ermöglicht die hochkalorische intravenöse Gabe einer Kohlenhydratkombinationslösung eine gewisse physiologische Ketose, vergleichbar einer hypokalorischen Glucosezufuhr. Die hypokalorische Zufuhr von Xylit – 0,11 g/kg KG \times Tag – oder einer Sorbit-Xylit-Mischlösung – 0,08 g/kg KG \times Tag entsprechend 2 g/kg KG \times Tag – ermöglicht eine rasche Ausbildung einer sinnvollen, physiologischen Ketose (26), die für die Überwindung eines traumatischen Geschehens eine besondere Bedeutung besitzt (6, 10, 15, 32). Obwohl eine alleinige Zufuhr von Aminosäuren die stärkste Ketonkörperbildung induziert (s. Tab. 2), ist es notwendig, einen zusätzlichen Energieträger in Form eines Polyols zu applizieren, da dadurch die viszerale Proteinsynthese erhöht wird (7, 15, 28, 29, 30). Von Bedeutung ist ebenfalls, daß unter den Bedingungen einer Ketose der Umsatz von Sorbit und Xylit im Gegensatz zur Glucose nicht eingeschränkt ist (48).

Während der kurzfristigen posttraumatischen parenteralen Nährstoffzufuhr erscheint eine hyperkalorische Kohlenhydratzufuhr nicht sinnvoll.

Ist im Rahmen einer längerfristigen echten totalen parenteralen Ernährung eine normokalorische oder sogar hyperkalorische Ernährung notwendig, so sollten ca. 30 % der Gesamtkalorienzufuhr durch eine Fett-emulsion ersetzt werden (23). Zur Deckung der restlichen Kalorienmenge durch Kohlenhydrate bietet eine Kohlenhydratmischlösung die meisten Vorteile.

Zusammenfassung

44 magenchirurgische Patienten und 28 gallenchirurgische Patienten wurden je vier Kollektiven zugeteilt und diese mit unterschiedlichen Energieträgern und Kalorien-Stickstoff-Quotienten parenteral ernährt. Dabei sollte der Einfluß unterschiedlicher intravenöser Ernährungsregime auf den Acetat- und β -Hydroxybutyratspiegel in der prä- und postoperativen Phase studiert werden. Bei den Patienten mit einer Magenresektion konnte gezeigt werden, daß die Zufuhr von Glucose in einer Dosierung von 0,36 g/kg KG \times Stunde zusammen mit 1,14 g l-kristalline Aminosäuren/kg KG \times Tag zu den niedrigsten postoperativen Ketonkörperspiegeln führte. Eine Kohlenhydratkombinationslösung, bestehend aus Glucose, Fructose und Xylit im Verhältnis 1:1:1 in einer Dosierung von 0,36 g/kg KG \times Stunde, führte zu signifikant höheren Ketonkörperspiegeln. Beim Vergleich von Glucose mit Xylit in hypokalorischer Dosierung von 0,11 g/kg KG \times Stunde war die Ausbildung einer physiologischen Ketose beim Xylit-Kollektiv vom 2. postoperativen Tag an signifikant höher.

Bei den Patienten mit einer Cholezystektomie wiesen die Patienten mit ausschließlicher intravenöser Zufuhr von Aminosäuren in einer Dosierung von 1,14 g/kg KG \times Tag die höchsten Werte vom Operationstag an auf. Patienten mit einer Polyol-Mischlösung, Xylit-Sorbit im Verhältnis 1:1, in einer Dosierung von 4,2 g/kg KG \times Tag, wiesen die niedrigsten Ketonkörperspiegel auf. Die Zufuhr einer Polyol-Mischlösung in einer Dosierung von 2 g/kg KG \times Tag ermöglichte die Ausbildung einer physiologischen Ketose. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß während der hypokalorischen Zufuhr von Xylit oder einer Polyol-Mischlösung in einer Dosierung von 2–3 g/kg KG \times Tag während der postoperativen intravenösen Substratzufuhr die Ausbildung einer physiologischen Ketose gewährleistet ist.

Summary

44 patients who had to undergo gastric resection and 28 patients who had to undergo cholecystectomy were divided into 4 groups each. Each group received

parenterally a different energy source and calorie-nitrogen ratio. We intended to investigate the influence of different intravenous regimens on pre- and postoperative acetoacetate and β -hydroxybutyrate levels. Patients undergoing gastric resection who received 0.36 g glucose/kg BW \times h together with 1.14 g/kg BW \times day l-crystalline amino acids had the lowest postoperative ketone body concentration. A comparable group who received 0.36 g/kg BW \times day of a carbohydrate-mixture solution consisting of glucose-fructose and xylitol in a proportion of 1:1:1 had significantly higher ketone bodies. The comparison of glucose with xylitol in a hypocaloric dosis of 0.11 g/kg BW \times h led to a physiologic ketosis only in the group with xylitol as energy source from postoperative day 2 on.

In patients undergoing cholecystectomy, the sole infusion of amino acids in a dosage of 1.14 g/kg BW \times h led to the highest ketone bodies from the operation day on. The intravenous infusion of a polyol-mixture solution containing xylitol and sorbitol in a relation of 1:1 in a dosage of 4.2 g/kg BW \times day led to the lowest ketone body production. The infusion of a polyol-mixture solution in a dosage of 2 g/kg BW \times day enabled the development of a physiologic ketosis.

In this study we could demonstrate that the infusion of xylitol or a polyol-mixture solution in a dosage of 2-3 g/kg BW \times day after elective surgery enables the development of physiologic ketosis.

Schlüsselwörter: elektive Operation, Ketonkörper, Glucose, Kohlenhydratkombinationslösung, Xylit, hyper- und hypokalorische TPN

Literatur

1. Balasse, E. O., H. A. Ooms, J. P. Lambilliotte: Evidence for a Stimulatory Effect of Ketone Bodies on Insulin Secretion in Man. *Horm. Metab. Res.* **2**, 371-372 (1970).
2. Balasse, E. O.: Effect of Free Fatty Acids and Ketone Bodies on Glucose Uptake and Oxidation in the Dog. *Horm. Metab. Res.* **3**, 403-409 (1971).
3. Balasse, E. O., M. A. Neef: Operation of the "Glucose-Fatty Acid Cycle" during Experimental Elevations of Plasma Free Fatty Acid Levels in Man. *Europ. Clin. Invest.* **4**, 247-252 (1974).
4. Balasse, E. O.: Kinetics of Ketone Body Metabolism in Fasting Humans. *Metabolism* **28**, 41-50 (1979).
5. Bässler, K. H., G. Dreiss: Antiketogene Wirkung von Xylit bei alloxan-diabetischen Ratten. *Klin. Wschr.* **41**, 593-595 (1963).
6. Bässler, K. H., K. Lang: Die Bedeutung der biologischen Wertigkeit von Proteinen bei physiologischen und pathologischen Zuständen. *Dtsch. med. Wschr.* **102**, 1431-1435 (1977).
7. Bässler, K. H.: Workshop über peripher venöse Ernährung. *Infusionstherapie* **7**, 217-220 (1980).
8. Cahill, G. F.: Ketosis. *J. of Parenteral and Enteral Nutrition* **5**, 281-287 (1981).
9. Carpentier, Y. A., J. Askanazi, D. H. Elwyn: Effects of hypercaloric glucose infusion on lipid metabolism in injury and sepsis. *J. Trauma* **19**, 649-654 (1979).
10. Duke, J. H., S. B. Jørgensen, J. R. Broell, C. L. Long, J. M. Kinney: Contribution of protein to caloric expenditure following injury. *Surgery* **68**, 168-174 (1970).
11. Flatt, J. P., E. G. Ball: Studies on the metabolism of adipose tissue. XV. An evaluation of the major pathways of glucose catabolism as influenced by insulin and epinephrine. *J. biol. Chem.* **239**, 675-685 (1964).
12. Flatt, J. P., E. G. Ball: Studies on the metabolism of adipose tissue. XIX. An elevation of the major pathways of glucose catabolism as influenced by acetate in the presence of insulin. *J. biol. Chem.* **241**, 2862-2869 (1966).

13. Flatt, J. P.: On the maximal possible rate of ketogenesis. *Diab.* **21**, 50–53 (1972).
14. Garber, A. J., P. H. Menzel, G. Boden, O. E. Owen: Hepatic Ketogenesis and Gluconeogenesis in Humans. *J. Clin. Invest.* **54**, 981–989 (1974).
15. Georgieff, M., R. Kattermann, K. Geiger, L. W. Storz, U. Bethke, P. Haux, M. Raute, H. Barth, H. Lutz: Vergleich von Xylit und Glucose als Energieträger im Rahmen der hypokalorischen postoperativen parenteralen Ernährungstherapie. *Infusionstherapie* **8**, 69–76 (1981).
16. Georgieff, M., R. Kattermann, K. Geiger, P. Haux, H. Barth, U. Bethke, H. Lutz: Zur Frage der Notwendigkeit einer spezifischen postoperativen, totalen parenteralen Ernährungstherapie nach unterschiedlichen intraabdominellen Eingriffen. *Infusionstherapie* **8**, 114–123 (1981).
17. Goberna, R., J. Tamarit, J. Osorio, R. Fußgänger, J. Tamarit, E. F. Pfeiffer: Action of β -Hydroxy Butyrate, Acetacetate and Palmitate on the Insulin Release in the Perfused Isolated Rat Pancreas. *Horm. Metab. Res.* **6**, 256–260 (1974).
18. Goldberg, A. L.: Relationship between hormones and muscular work in determining muscle size. In: Alpert (ed.): *Cardiac Hypertrophy*, pp. 39–53. Academic Press (New York 1971).
19. Gottstein, U., W. Müller, W. Berghoff, H. Gärtner, K. Held: Zur Utilisation von nicht-veresterten Fettsäuren und Ketonkörpern im Gehirn des Menschen. *Klin. Wschr.* **49**, 406–411 (1971).
20. Hanson, P. G., R. E. Johnson, D. S. Zaharko: Correlation between Ketone Body and Free Fatty Acid Concentrations in the Plasma during early Starvation in Man. *Metabolism* **14**, 1037–1039 (1965).
21. Havel, R. J.: Caloric Homeostasis and Disorders of Fuel Transport. *New Engl. J. Med.* **287**, 1186–1192 (1972).
22. Jaenicke, L., F. Lynen: In: Boyer, Lardy, Myrbäck (eds.), *In the Enzymes (Part B)* p. 3. Academic Press (New York 1960).
23. Jeejeebhoy, K. N., G. H. Anderson, A. F. Nakhooda, G. R. Greenberg, J. Sanderson, E. B. Marliss: Metabolic Studies in Total Parenteral Nutrition with Lipid in Man. *J. Clin. Invest.* **57**, 125–136 (1976).
24. Kerr, J. W., R. Pirrie, J. Mac Aulay, B. Bronte-Stewart: Platelet-aggregation by phospholipids and free fatty acids. *Lancet* 1965/I, 1296–1299.
25. Kleiber, M.: *The fire of life*. John Wiley & Sons, Inc. (New York 1961).
26. Krebs, H. A.: The regulation of release of ketone bodies by the liver. *Adv. Enz. Reg.* **4**, 339–353 (1966).
27. Little, J. R., J. J. Spitzer: Uptake of ketone bodies by dog kidney in vivo. *Amer. J. Physiol.* **221**, 679–683 (1971).
28. Löhlein, D., E. Henkel: Alternativen der peripher-venösen parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* **6**, 255–261 (1979).
29. Löhlein, D.: Untersuchungen zum proteinsparenden Effekt verschiedener Konzepte der peripheren parenteralen Ernährung. *Z. Ernährungswiss.* **20**, 81–95 (1981).
30. Löhlein, D., R. Zick: Zuckeraustauschstoffe oder Glucose bei der peripher-venösen hypokalorischen Ernährung? *Infusionstherapie* **3**, 133–140 (1981).
31. Mac Garry, D. W. Forster: Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Ann. Rev. Biochem.* **49**, 395–420 (1980).
32. Newsholme, E. A., C. Start: *Regulation des Stoffwechsels – Homöostase im menschlichen und tierischen Organismus*. Verlag Chemie (Weinheim-New York 1977).
33. Newsholme, E. A.: Homeostatic and anabolic roles of insulin in the control of the blood glucose level and their relationship to insulin resistance. *J. Mol. Med.* **2**, 405–412 (1977).
34. Opie, L. H., M. Tansey, B. M. Kennelly: Proposed metabolic vicious circle in patients with large myocardial infarcts and high plasma-free-fatty-acids concentrations. *Lancet* **1977/I**, 890–892.

35. Owen, O. E., A. P. Morgan, H. G. Kemp, J. M. Sullivan, M. G. Herrera, G. F. Cahill, jr.: Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.* **46**, 1589–1595 (1967).
36. Owen, O. E., P. Felig, A. P. Morgan, J. Wahren, G. F. Cahill, jr.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.* **48**, 574–583 (1969).
37. Owen, O. E., G. A. Reichard, jr.: Human forearm metabolism during progressive starvation. *J. Clin. Invest.* **50**, 1536–1545 (1971).
38. Rappoport, S. M.: *Medizinische Biochemie*. VEB Verlag Volk und Gesundheit (Berlin 1977).
39. Russell, D. C., M. F. Oliver: Effect of antilipolytic therapy on ST segment elevation during myocardial ischaemia in man. *Brit. Heart J.* **40**, 117–123 (1978).
40. Schellenberg, B., P. Oster, G. Vogel, C. C. Heuck, G. Schlierf: 24-Hours Patterns of Blood Sugar, Plasma Insulin and Free Fatty Acids in Patients with Primary Endogenous Hyperlipoproteinemia on Isocaloric Diets Containing 30, 43, and 70 cal% Carbohydrates. *Nutr. Metab.* **23**, 316–326 (1979).
41. Sherwin, R. S., R. G. Hendler, P. Felig: Effect of Ketone Infusions on Amino Acid and Nitrogen Metabolism in Man. *J. Clin. Invest.* **55**, 1382–1390 (1975).
42. Seyffert, W. A., jr., L. L. Madison: Physiologic Effects of Metabolic Fuels on Carbohydrate Metabolism. I. Acute Effect of Elevation of Plasma Free Fatty Acids on Hepatic Glucose Output, Peripheral Glucose Utilization, Serum Insulin, and Plasma Glucagon Levels. *Diabetes* **6**, 765–776 (1967).
43. Skutches, C. L., R. N. Myers, P. Paul, R. D. Smink, G. A. Reichard: Plasma free fatty acid turnover and oxidation during fat-free and Intralipid TPN. *J. Parent. Ent. Nutr.* **4**, 572–575 (1980).
44. Smith, R., D. J. Fuller, J. H. Wedge, D. H. Williamson, K. G. G. M. Alberti: Initial Effect of Injury on Ketone Bodies and other Blood Metabolites. *Lancet* **1975/I**, 1–3.
45. Söling, H. D., R. Zahlten, W. V. Reimold, B. Willms: Utilization of Ketone Bodies by Adipose Tissue and Its Regulation by Carbohydrate Metabolism. *Horm. Metab. Res.* **2**, 56–63 (1970).
46. Stanley, J. C.: The Glucose-Fatty Acid Cycle. *Brit. J. Anaesth.* **53**, 123–129 (1981).
47. Stanley, J. C.: The Glucose-Fatty-Acid-Ketone Body Cycle. *Brit. J. Anaesth.* **53**, 131–136 (1981).
48. Stein, G., K. H. Bässler: Kohlenhydrattoleranz unter Infusion von Fettemulsionen oder Ketonkörpern. *Z. ges. exp. Med.* **147**, 197–201 (1968).
49. Wakil, S. J., R. Bressler: Fatty Acid Metabolism and Ketone Body Formation. *Metabolism* **11**, 742–761 (1962).
50. Wildenhoff, K. E., J. P. Johansen, H. Karstoft, H. Yde, N. Schwartz: Diurnal Variations in the Concentrations of Blood Acetoacetate and β -Hydroxybutyrate. *Acta med. scand.* **195**, 25–28 (1974).
51. Wolfe, R. R., J. R. Allsop, J. F. Burke: Glucose Metabolism in Man: Response to Intravenous Glucose Infusion. *Metabolism* **28**, 210–220 (1979).

Für die Verfasser:

Dr. med. Michael Georgieff, Institut für Anästhesiologie und Reanimation, Klinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer, D-6800 Mannheim 1