

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft
der Justus-Liebig-Universität Gießen
(Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. Michael Krawinkel)
und dem Institut für Experimentelle Anästhesiologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. Harald Förster)

**UNTERSUCHUNG BIOCHEMISCHER PARAMETER
DES LIPIDSTOFFWECHSELS BEI
CHIRURGISCHEN INTENSIVPATIENTEN**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
im Fachbereich Agrarwissenschaften,
Ökotoxikologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Monika Tietjen
aus Basel (Schweiz)

Gießen 2002

Vorsitzender: Prof. Dr. S. Schubert
1. Gutachter: Prof. Dr. H. Förster
2. Gutachter: Prof. Dr. C. Leitzmann
Prüfer: Prof. Dr. M. Krawinkel
Prüfer: Prof. Dr. C. Kunz

Datum der Disputation: 15.08.2002

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

- I Verzeichnis der Tabellen
- II Verzeichnis der Abbildungen
- III Verzeichnis der Abkürzungen

Kapitel	Seite
1	Einleitung..... 1
2	Material und Methoden 10
2.1	Studiendesign 10
2.2	Patienten..... 10
2.2.1	Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs 10
2.3	Kontrollpersonen..... 11
2.4	Cholesterin im Serum und in Lipoproteinfraktionen 12
2.5	Triglyceride im Serum und in Lipoproteinfraktionen 12
2.6	Phospholipide im Serum und in Lipoproteinfraktionen 13
2.7	Protein in Lipoproteinfraktionen 13
2.8	Trennung der Lipoproteine per Ultrazentrifugation 13
2.9	Trennung der Lipoproteine nach elektrophoretischer Mobilität 14
2.10	Lipoprotein X..... 14
2.11	Apolipoprotein AI..... 15
2.12	Cholesterinveresterungsaktivität im Serum (LCAT-Aktivität) 16
2.13	Qualitative und quantitative Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum 16
2.14	Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum (nach Umesterung) 17
2.15	Darstellung der Daten 18
3	Ergebnisse..... 19
3.1	Lipoproteine: Vergleich von Lipidelektrophorese und Ultrazentrifugation..... 19
3.1.1	Prozentuale Verteilung der Lipoproteine..... 19
3.1.2	Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lipoproteinen (α -Lp = 0 %) 20

3.2	Subpopulation	22
3.2.1	Lipide im Serum	23
3.2.2	Sequentielle Ultrazentrifugation	23
3.2.2.1	Lipidzusammensetzung der Lipoproteine nach Ultrazentrifugation.....	24
3.2.2.2	Gewichtsverhältnisse der Lipide in den Lipoproteinfraktionen nach Ultrazentrifugation	27
3.2.2.3	Gesamtmasse der Lipoproteine	27
3.2.2.4	Proteinanteile der Lipoproteine und Gewichtsverhältnisse	28
3.2.2.5	Apolipoprotein AI in den HDL-Fraktionen.....	30
3.2.2.6	Anteil des unveresterten (freien) Cholesterins am Gesamtcholesterin	33
3.2.3	Cholesterinveresterung.....	35
3.2.3.1	Cholesterinveresterungsaktivität (LCAT-Aktivität).....	35
3.2.3.2	Fraktionale Veresterungsrate.....	37
3.2.3.3	Korrelationen von LCAT-Aktivität mit Lipid- und Lipoproteinparametern.....	38
3.2.4	Langkettige Fettsäuren im Serum	41
3.2.4.1	Freie Fettsäuren.....	41
3.2.4.2	Esterfettsäuren.....	44
3.3	Gesamtkollektiv.....	46
3.3.1	Korrelationen zwischen LCAT-Aktivität und Parametern des Lipidstoffwechsels	46
3.3.2	LCAT-Aktivität in Abhängigkeit von Lipoprotein X.....	48
3.3.3	Behandlungsausgang (verstorben/überlebt)	49
3.3.4	Darstellung nach Krankheitsbildern	53
3.4	Ernährung der Patienten.....	57
3.4.1	Einfluß der Ernährungsform auf die Parameter des Fettstoffwechsels	57
3.4.2	Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung der Lipoproteine	61
4	Diskussion	63
5	Zusammenfassung / Summary	84
5.1	Zusammenfassung	84
5.2	Summary	85
6	Literaturverzeichnis	88

I Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tab. 1: Einteilung der Lipoproteine nach Dichte und Proteinanteil	2
Tab. 2: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Intensivpatienten....	11
Tab. 3: Intensivpatienten nach Klinikzugehörigkeit, Geschlecht, Krankheitsausgang	11
Tab. 4: Gegenüberstellung von Ergebnissen aus Lipidelektrophorese und sequentieller Ultrazentrifugation (prozentuale Anteile aller Lipoproteinfraktionen) bei allen 56 eingeschlossenen Patienten am ersten Meßtag, an dem α -Lp \leq 20 % betruen	19
Tab. 5: Gegenüberstellung von Ergebnissen aus Lipidelektrophorese und Ultrazentrifugation (prozentuale Anteile, Lp-Gesamtmasse und Lp-Gesamtcholesterin von α -Lp bzw. HDL ₂ +HDL ₃) von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lipoproteinen (n = 11).....	20
Tab. 6: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und prozentualer Apo AI-Anteil in HDL ₂ - und HDL ₃ -Fraktion von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lp im Vergleich zu Kontrollseren	21
Tab. 7: Prozentualer Proteinanteil in HDL ₂ - und HDL ₃ -Fraktion sowie prozentualer Apo AI-Anteil bezogen auf den Proteingehalt von HDL ₂ - bzw. HDL ₃ -Fraktion von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lp im Vergleich zu Kontrollseren.....	22
Tab. 8: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils in den Lipoproteinfraktionen bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen	24
Tab. 9: Gewichtsverhältnisse der Lipide in den Lipoproteinfraktionen nach Ultrazentrifugation von Patientenseren im Vergleich mit Kontrollseren ...	27
Tab. 10: Gesamtmasse der einzelnen Lipoproteinfraktionen in den Seren der Patientengruppe (Subpopulation) und der Kontrollgruppe	28
Tab. 11: Verhältnis von Protein zu Lipiden in den Lipoproteinfraktionen der Patientenseren und der Kontrollseren	28
Tab. 12: Proteinanteile, Gewichtsverhältnisse der Kernbestandteile der Lipoproteine zu Protein sowie Gewichtsverhältnis der Kernbestandteile zu den Oberflächenbestandteilen der Lipoproteine in den einzelnen Fraktionen.....	29
Tab. 13: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und Proteinkonzentration (mg/dl) in der HDL ₂ -Fraktion: Patientenseren der Subpopulation (α -Lp \leq 20 %, n = 18) und Kontrollseren (n = 7)	30

Tab. 14: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und Proteinkonzentration (mg/dl) in der HDL ₃ -Fraktion: Patientenserum der Subpopulation (α -Lp \leq 20 %, n = 18) und Kontrollserum (n = 7)	31
Tab. 15: Konzentration des Gesamtcholesterins (mg/dl) in Serum und Lipoproteinfraktionen bei der Patientengruppe und der Kontrollgruppe	34
Tab. 16: Prozentualer Anteil des unveresterten Cholesterins (FC) am Gesamtcholesterin im Serum und Lipoproteinfraktionen bei der Patientengruppe und bei der Kontrollgruppe	34
Tab. 17: LCAT-Aktivität im Serum (μ mol/l/h) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe	36
Tab. 18: Vergleich zwischen der Patientenuntergruppe, die fehlende LCAT-Aktivität im Serum aufwies, den übrigen Patienten und der Kontrollgruppe	36
Tab. 19: Fraktionale Veresterungsrate (%/h) im Serum der Patientengruppe und der Kontrollgruppe	37
Tab. 20: Korrelationskoeffizienten (r) von LCAT-Aktivität und Lipid-/Lipoproteinparametern im Serum bei den Patienten der Subpopulation.....	38
Tab. 21: Serumkonzentrationen (μ mol/l) der freien langkettigen Fettsäuren bei der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe	42
Tab. 22: Prozentuale Anteile der freien langkettigen Fettsäuren im Serum bei der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zum Normbereich (nach Aufenanger und Kattermann 1995)	43
Tab. 23: Serumkonzentrationen (μ mol/l) der langkettigen Esterfettsäuren bei der Patientengruppe und bei der gesunden Kontrollgruppe	45
Tab. 24: Prozentuale Anteile der langkettigen Esterfettsäuren im Serum bei der Patientengruppe und bei der gesunden Kontrollgruppe	45
Tab. 25: Parameter des Fettstoffwechsels am jeweils letzten Meßtag auf der Intensivpflegestation: Vergleich der Patientengruppen „verstorben“ und „überlebt“	51
Tab. 26: Ernährungsformen an einzelnen Meßtagen	57
Tab. 27: Darreichungsform der Fettzufuhr	58
Tab. 28: Prozentuale Anteile der Lipidklassen an den einzelnen Lipoproteinfraktionen.....	61

II Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abb. 1: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und Proteinkonzentration (mg/dl) in HDL ₂ - und HDL ₃ -Fraktion von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lp im Vergleich zu Kontrollseren	21
Abb. 2: Konzentrationen von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, freiem Cholesterin und Phospholipiden im Serum von Patienten der Subpopulation.....	23
Abb. 3: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der VLDL-Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen.....	25
Abb. 4: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der LDL-Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen.....	25
Abb. 5: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der HDL ₂ -Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen.....	26
Abb. 6: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der HDL ₃ -Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen.....	26
Abb. 7: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL ₂ -Fraktion sowie des Apo AI in den Patientenseren	32
Abb. 8: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL ₂ -Fraktion sowie des Apo AI in den Kontrollseren	32
Abb. 9: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL ₃ -Fraktion sowie des Apo AI in den Patientenseren	33
Abb. 10: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL ₃ -Fraktion sowie des Apo AI in den Kontrollseren	33
Abb. 11: Darstellung des Anteils des unveresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin im Serum und in den Lipoproteinfraktionen bei der Patientengruppe P und der Kontrollgruppe K.....	35
Abb. 12: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und dem prozentualen Anteil unveresterten Cholesterins bei der Patientengruppe.....	39
Abb. 13: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in VLDL bei der Patientengruppe.....	39
Abb. 14: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in LDL bei der Patientengruppe	40

Abb. 15: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in HDL ₂ bei der Patientengruppe	40
Abb. 16: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in HDL ₃ bei der Patientengruppe	41
Abb. 17: Prozentuale Anteile der freien langkettigen Fettsäuren im Serum bei der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe	44
Abb. 18: Prozentuale Anteile der langkettigen Esterfettsäuren im Serum bei der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe	46
Abb. 19: Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil des freien Cholesterins (FC) am Gesamtcholesterin und der LCAT-Aktivität in den Patientenseren aller Meßtage	47
Abb. 20: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und Konzentration des α -Lp-Gesamtcholesterins in den Patientenseren aller Meßtage.....	47
Abb. 21: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität im Serum und der Apo AI-Konzentration in HDL (berechnet als Summe aus HDL ₂ und HDL ₃).....	48
Abb. 22: LCAT-Aktivitäten (μ mol/l/h) gruppiert nach Lp X-negativen Seren in der Patientengruppe bzw. in der Kontrollgruppe sowie Lp X-positiven Seren in der Patientenuntergruppe (α -Lp \leq 20 %) und in der übrigen Patientengruppe	49
Abb. 23: LCAT-Aktivität und prozentualer Anteil des unveresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin am jeweils letzten Meßtag auf der Intensivpflegestation: Vergleich der Patientengruppen „verstorben“ und „überlebt“	50
Abb. 24: Serum-Acyl-Quotient im Serum der Patienten am jeweils letzten Meßtag im Vergleich zu den Kontrollpersonen	51
Abb. 25: Verläufe von LCAT-Aktivität, prozentualem Anteil von α -Lp (in der Lipidelektrophorese) und prozentualem Anteil des FC am Gesamtcholesterin im Serum bei einem Patienten aus der Gruppe der verstorbenen Patienten (Patient W.E.) und bei einem Patienten aus der Gruppe der überlebenden Patienten (Patient M.G.).....	52
Abb. 26: Lipidparameter: Vergleich zwischen Patientengruppen (Gefäßchirurgie, Trauma und Leberchirurgie).....	53
Abb. 27: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei verstorbenen Leberchirurgie-Patienten	54
Abb. 28: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei Leberchirurgie-Patienten, die überlebten.....	54

Abb. 29:	Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei verstorbenen Traumapatienten.....	55
Abb. 30:	Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei Traumapatienten, die überlebten.....	55
Abb. 31:	Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei verstorbenen Gefäßchirurgie-Patienten.....	56
Abb. 32:	Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei Gefäßchirurgie-Patienten, die überlebten.....	56
Abb. 33:	LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei gemischt parenteraler und enteraler Ernährung (n = 139)	57
Abb. 34:	LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei ausschließlich parenteraler Ernährung (n = 233)	58
Abb. 35:	LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei fettfreier Ernährung (n = 93).....	59
Abb. 36:	LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei ausschließlich parenteraler Fettzufuhr (n = 143).....	59
Abb. 37:	LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei gemischt parenteraler und enteraler Fettzufuhr (n = 91)	60
Abb. 38:	LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei ausschließlich enteraler Fettzufuhr (n = 49)	60

III Verzeichnis der Abkürzungen

ACAT	Acyl-CoA-Cholesteryl-Acyl-Transferase
α -Lp	alpha-Lipoprotein
Apo AI	Apolipoprotein AI
Apo AII	Apolipoprotein AII
Apo Lp	Apolipoprotein
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (Schocklunge)
CE	Cholesterinester
CETP	Cholesterinester-Transfer-Protein
CHOD	Cholesterinoxidase
FC	Freies (unverestertes) Cholesterin
FFS	Freie Fettsäuren
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gas-Chromatographie
GesChol	Gesamtcholesterin
γ -GT	γ -Glutamin-Pyruvat-Transaminase
HDL	High Density Lipoproteins (Lipoproteine mit hoher Dichte)
IDL	Intermediate Density Lipoproteins (Lipoproteine mit mittlerer Dichte)
LCAT	Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase
LCT	Long Chain Triglycerides (langkettige Triglyceride)
LDL	Low Density Lipoproteins (Lipoproteine mit geringer Dichte)
Lp	Lipoprotein
LPL	Lipoproteinlipase
Lp X	Lipoprotein X
MCT	Medium Chain Triglycerides (mittelkettige Triglyceride)
OP	Operation
PAP	Peroxidase-Aminophenazon-Phenol
PC	Phosphatidylcholin
PL	Phospholipide
Prot	Protein
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TG	Triglyceride
TPE	Totale Parenterale Ernährung
VLDL	Very Low Density Lipoproteins (Lipoproteine mit sehr geringer Dichte)

1 Einleitung

Bei Patienten nach größeren chirurgischen Eingriffen wurden im Verlauf der Beobachtung auf der Intensivstation pathologische Veränderungen des Fettstoffwechsels festgestellt. Ein starkes Absinken des Gesamtcholesterins im Serum auf 0,6 mmol/l wurde von Förster et al. (1990) als Folge totaler parenteraler Ernährung bei chirurgischen Intensivpatienten beobachtet, wobei vor allem das Estercholesterin betroffen war. Normalerweise sind 69-77 % des Serumcholesterins mit Fettsäuren verestert (Cooper 1990), bei chirurgischen Intensivpatienten wurde mitunter ein Abfall des veresterten Cholesterins auf 0 % des Gesamtcholesterins festgestellt. Als Ursache für einen Anstieg des unveresterten Cholesterinanteils wurden Störungen der Synthese von Apolipoprotein AI oder von Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) vermutet (Asskali et al. 1989). Auffällig war eine starke Erniedrigung des Anteils der α -Lipoproteine an den Gesamtlipoproteinen, in manchen Fällen waren elektrophoretisch keine α -Lipoproteine nachweisbar. Darüber hinaus wurden Hypertriglyceridämien bei solchen Patienten beobachtet (Miehle 1991).

Lipoproteine

Lipoproteine sind Lipid-Protein-Komplexe, deren Proteinanteil als Apolipoproteine (Apo Lp) bezeichnet werden. Diese Apo Lp stellen die strukturellen Elemente im amphipathischen Milieu der Lipoproteine dar und vermitteln mit ihrer hydrophilen Seite zum wässrigen Milieu des Plasmas, so daß sämtliche Transportprozesse von Lipiden ermöglicht werden. Die Apo Lp dienen auch als Liganden für spezifische Lipoproteinrezeptoren bei der zellulären Aufnahme von Lipiden. Einige Apo Lp sind Cofaktoren für lipolytische Enzyme, z.B. Apolipoprotein AI (Apo AI) für die LCAT (Aufenanger und Kattermann 1995). Der heterogene Lipidanteil setzt sich zusammen aus wasserunlöslichen Triglyceriden und Cholesterinestern, die sich im Inneren der kugelförmigen Partikel befinden, sowie aus Phospholipiden und freiem Cholesterin, welche die Eigenschaften der Apo Lp beeinflussen. Eine Einteilung der Lipoproteine wird entsprechend des Flotationsverhaltens bei Ultrazentrifugation vorgenommen, d.h. nach zunehmendem Proteinanteil und damit steigender Dichte (Tab. 1).

Tab. 1: Einteilung der Lipoproteine nach Dichte und Proteinanteil

Lipoproteine (Lp)	Dichte (g/ml)	Proteinanteil (ca. %)
Chylomikronen	$\leq 0,95$	0,5 - 2
Very Low Density Lp	0,950 - 1,006	10
Intermediate Density Lp	1,006 - 1,019	nicht konstant
Low Density Lp	1,019 - 1,063	20
High Density Lp	1,063 - 1,210	50

Entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität werden die Lipoproteine auch wie folgt unterteilt:

- α -Lipoproteine entsprechen weitgehend den „High Density Lipoproteins“ (HDL)
- prä- β -Lipoproteine entsprechen weitgehend den „Very Low Density Lipoproteins“ (VLDL) und dem Lipoprotein (a)
- β -Lipoproteine entsprechen weitgehend den „Low Density Lipoproteins“ (LDL)
- Lipoproteine im frühen γ -Bereich entsprechen weitgehend dem Lipoprotein X

Die Bildung der Chylomikronen in den Darmmukosazellen erfolgt nach Zufuhr von Nahrungslipiden. Die Chylomikronen sind die Haupttransportform von Triglyceriden exogener Quellen und enthalten als Apolipoproteine hauptsächlich AI, AII, AIV und B48. Sie gelangen über den Ductus thoracicus in den großen Kreislauf. Beim Eintritt ins Blut geben sie Apo AIV und AI ab und nehmen Apo C und E auf. Die kapillarwandständige Lipoproteinlipase (LPL) hydrolysiert den größten Teil des triglyceridreichen Kerns der Chylomikronen. Die Triglycerid-Fettsäuren werden vor allem vom Fettgewebe und von den Muskelzellen aufgenommen. Überschüssige Oberflächenbestandteile (freies Cholesterin, Phospholipide, Apo AI und C) werden freigesetzt, wobei Lipoprotein-Komplexe der HDL-Klasse entstehen. Die Chylomikronen-Remnants, die aus Apo B, E und Cholesterinestern bestehen, werden von der Leber über Apo E-rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen und abgebaut.

Endogen von der Leber synthetisierte Lipide oder von ihr aufgenommene Lipide werden in Form der VLDL, die Apo B-100, E und C-Peptide enthalten, von der Leber an das Blutplasma abgegeben. Durch die hydrolytische Aktivität der LPL entstehen kleinere, cholesterinreichere und triglyceridärmere Partikel, die als VLDL-Remnants bzw. als Intermediate Density Lipoproteins (IDL) bezeichnet werden. Diese werden von der Leber aufgenommen oder z.T. unter Abspaltung von Apo E und C zu LDL

umgewandelt. Die Abspaltung der C-Peptide und die weitere Umwandlung zu LDL erfolgt durch die Aktivität der LPL oder der hepatischen Lipase (HL). Apo B verbleibt während des gesamten Prozesses im Partikel. LDL liefern vor allem Cholesterin, aber auch fettlösliche Vitamine an die peripheren Zellen. Ein großer Teil der LDL wird aber wieder von der Leber aufgenommen. 60-90 % der LDL-Partikel werden rezeptorvermittelt katabolisiert, 10-40 % werden über den sogenannten Scavenger-Pathway aus dem Plasma entfernt. Dieser kann in den Zellen des retikulohistiozytären Systems (Makrophagen, Monocyten, Kupffer-Sternzellen) und in den glatten Muskel- und Endothelzellen der Gefäßwände ablaufen (Aufenanger und Kattermann 1995).

Im Unterschied zu den meisten HDL-Partikeln, die α -Mobilität aufweisen, zeigen 2-5 % der Plasma-HDL eine geringere (prä- β -) elektrophoretische Mobilität. Sie werden als prä- β -1-HDL oder „lipidarmes Apo AI“ bezeichnet (Fielding und Fielding 1995). Der Proteinanteil besteht aus zwei Molekülen Apo AI, der Lipidanteil (Phospholipide und freies Cholesterin) beträgt nur 10 %. Wegen ihrer hohen Dichte werden prä- β -1-HDL bei Ultrazentrifugation im Dichteintervall 1,063–1,210 g/ml nicht erfaßt (O'Connor et al. 1998). Aufgrund der vielfältigen Wege zur Bildung und Umformung von HDL-Partikeln setzt sich die heterogene Klasse der Plasma-HDL aus Lipid-Protein-Partikeln mit Durchmessern von 7-12 nm zusammen (Nichols et al. 1987).

Cholesterin aus peripheren Zellen wird von prä- β -1-HDL aufgenommen und dann von LCAT verestert. Das Cholesterin durchläuft zwei weitere HDL-Spezies von größerem Molekulargewicht, prä- β -2- und prä- β -3-HDL, bevor es schließlich als Cholesterinester in HDL-Partikeln mit α -Mobilität erscheint. Die Proteinkomponente der diskoidalen (scheibchenförmigen) prä- β -2-HDL besteht aus drei Molekülen Apo AI. Als prä- β -3-HDL wird ein hochmolekularer Komplex aus prä- β -2-HDL mit LCAT und, möglicherweise nur zeitweise, anderen katalytischen Proteinen wie Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP) bezeichnet (Fielding und Fielding 1995).

Durch die Einlagerung von Cholesterinestern in das hydrophobe Innere der HDL entstehen kugelförmige Partikel. Das CETP überträgt die Cholesterinester auf Lipoproteine niedrigerer Dichte (Pattnaik et al. 1978). Der Transfer auf VLDL-Remnants ermöglicht, daß die Cholesterinester zur Ausscheidung in die Leber gelangen können (Aufenanger und Kattermann 1995).

Lipoprotein X (Lp X) hat eine ähnliche Flotationsdichte wie LDL, zeichnet sich aber durch sehr hohe Anteile an Phospholipiden und unverestertem Cholesterin sowie durch einen niedrigen Proteinanteil aus. Im Serum von gesunden Personen ist Lp X nicht nachweisbar. Lp X tritt bei Patienten mit Cholestase (Hamilton et al. 1971) oder familiärem LCAT-Mangel auf (McConathy et al. 1973), wurde aber auch bei Neugeborenen (Griffin et al. 1979) und Erwachsenen (Untracht 1982) beobachtet, die mit Fettemulsionen parenteral ernährt wurden.

Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT)

Blutplasma enthält eine enzymatische Aktivität, die Cholesterin verestert. Obwohl eine solche Aktivität schon 1935 von Sperry beschrieben wurde, erkannte erst Glomset (1962), daß ein einziges Enzym verantwortlich für die Übertragung einer Acylkette von Lecithin auf freies Cholesterin war. Dieses Enzym wurde Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) (E.C. 2.3.1.43) genannt. LCAT ist damit ein zentrales Enzym des extrazellulären Metabolismus der Plasmalipoproteine. Es ist verantwortlich für verestertes Cholesterin in menschlichen Lipoproteinen und kontrolliert indirekt den Gehalt an freiem und verestertem Cholesterin in verschiedenen Zellen und Geweben. LCAT wird von der Leber höherer Lebewesen sezerniert und zirkuliert an Lipoproteine gebunden oder in freier Form im Blut. LCAT katalysiert den Transfer einer Acylkette von der sn-2-Position von Phosphatidylcholin (Lecithin) zu Cholesterin, es entsteht Lysolecithin und Cholesterinester. Im menschlichen Organismus ist Phosphatidylcholin (PC) mit Linolat an der sn-2-Position das bevorzugte Substrat (Jonas 1991). In normalem Plasma ist die Spezifität von LCAT am höchsten für PC mit der Fettsäurezusammensetzung 16:0–18:2 (an sn-1 und sn-2), gefolgt von 18:1–18:2 und 16:0–18:1 (Subbaiah und Monshizadegan 1988). Bei genetisch bedingtem LCAT-Mangel nimmt die Spezifität folgendermaßen ab: 16:0–18:2 > 18:1–18:1 > 18:1–18:2 (Subbaiah und Pritchard 1989). Die Umesterung läuft vorzugsweise an der Oberfläche von HDL ab. Dort wird die Reaktion von Apo AI, der Hauptprotein-komponente von HDL, aktiviert (Fielding et al. 1972). Aber auch andere Apolipoproteine wie C-I, A-II, A-IV, E und D können die LCAT-Reaktion in unterschiedlichem Ausmaß aktivieren (Steyrer und Kostner 1988). Wenn ein Molekül freien Cholesterins verestert und von der Oberfläche in das Innere eines HDL-Partikels transferiert

worden ist, kann an der freigewordenen Stelle an der Oberfläche wieder ein Cholesterinmolekül aufgenommen werden. Dieses kann von der Plasmamembran jeder Zelle stammen, mit der das HDL in Kontakt kommt (Cooper 1990).

LCAT ist verantwortlich für die Reifung von naszenten HDL, für die Umwandlung von kleineren Unterklassen (HDL₃) in größere (HDL₂), für die Entfernung von überschüssigen Cholesterin- und Phospholipidmolekülen von LDL, VLDL und Chylomikronen und für den Cholesterinflux von Zellmembranen in das Innere von HDL (Jonas 1991).

Fettsäuren

Die aus exogenen und endogenen Quellen stammenden Fettsäuren stellen eine entscheidende biochemische Größe des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels dar. Als wichtigste Speicher- und Transportform von Energie liegen sie im Organismus bzw. im Blut überwiegend als Ester ein- oder mehrwertiger Alkohole vor (Aufenanger und Kattermann 1995). Der größte Teil der Fettsäuren des Plasmas ist mit Glycerin verestert. 45 % der Gesamtfettsäuren liegen als Triglyceride vor, 35 % als Phospholipide. Mit Cholesterin sind 15 % der Plasmafettsäuren verestert und nur weniger als 5 % liegen als unveresterte (freie) Fettsäuren vor (Wolfe und Ney 1986). In den Triglyceriden stellt Ölsäure etwa 45 % der veresterten Fettsäuren, Palmitinsäure etwa 26 %, Linolsäure etwa 16 %. Der überwiegende Teil der mit Cholesterin veresterten Fettsäuren sind Linolsäure (etwa 53 %), Ölsäure (etwa 23 %) und Palmitinsäure (etwa 11,5 %). Die Unterschiede in der Fettsäurebeteiligung an Triglyceriden und Cholesterinestern beruhen auf der Spezifität der verschiedenen Leber- und Serumenzyme, die für die Veresterung von Glycerin und freiem Cholesterin verantwortlich sind (Cooper 1990).

Aus der Fettgewebs-Lipolyse stammende freie Fettsäuren (FFS) werden über das Blut zu Muskelgewebe und Leber transportiert. Die FFS sind zu 90 % an Albumin bzw. zu 10 % an HDL/LDL im Serum gebunden. Das Muskelgewebe nimmt FFS in Abhängigkeit von der geforderten Leistung auf, die Leber in Abhängigkeit von der FFS-Konzentration im Blut. Die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum liegt bei Normalpersonen zwischen 0,3 und 0,7 mmol/l. Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure, die bei der Lipogenese synthetisiert werden, machen etwa 75-80 % der FFS

aus. Der Anteil der essentiellen Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure liegt normalerweise zwischen 10 und 20 % (Aufenanger und Kattermann 1995).

Postaggressionsstoffwechsel

Der Begriff Postaggressionsstoffwechsel umfaßt die Veränderungen des Intermediärstoffwechsels, die durch Schock, Sepsis, schwere Entzündung, Verbrennung, Trauma oder operative Eingriffe ausgelöst werden können. Mit Einführung molekularbiologischer Methoden und Kenntnis der Zytokine und sekundärer Mediatoren etablierte sich die heute akzeptierte Auffassung, daß Zytokine und andere Mediatoren, insbesondere des Arachidonsäuremetabolismus, neben hormonellen Änderungen entscheidend zum Postaggressionsstoffwechsel beitragen. Deshalb wird heute auch von einem Gesamtkörperinflammationssyndrom (GIS) oder „systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“ gesprochen (Hartl und Jauch 1994). Herausragende Veränderungen des Stoffwechsels nach Trauma sind Hyperglykämie mit Glukoneogeneseerhöhung, Hypermetabolismus, erhöhter Stickstoffverlust und Abbau der Speicherdepots (Lipolyse, Glykogenolyse, Proteolyse).

Die verstärkte Glukoneogenese wird durch Infusion von Glukose oder Insulin nur wenig gehemmt. Die Hyperglykämie korreliert in ihrem Ausmaß mit der Schwere eines Traumas oder einer Sepsis. Sie kann auch ein Hinweis auf eine Infektion oder anderweitige Komplikation beim operierten oder kritisch kranken Patienten sein.

Abhängig vom Schweregrad werden bei Sepsis und Trauma die katabol wirkenden Hormone Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und Glukagon freigesetzt. Sie sind für die Mobilisierung der Energiedepots mitverantwortlich. Noradrenalin führt über die Aktivierung der hormonsensitiven Lipase zur Lipolyse, Glukagon und Katecholamine stimulieren die Glukoneogenese, und Kortisol und Glukagon fördern die Proteolyse. Das anabole Hormon Insulin ist trotz erhöhter Plasmaspiegel nur vermindert wirksam. Die sogenannte postoperative Insulinresistenz, die nur die Glukoseverwertung betrifft, korreliert mit der Schwere des Eingriffs und hält bis zu zwei Wochen an. Die Insulinsensitivität des Fettgewebes bleibt postoperativ erhalten, d.h. eine durch die hohe Blutglukosekonzentration hervorgerufene Hyperinsulinämie kann bereits zur Hemmung der endogenen Lipolyse führen (Jauch 1997).

Der Fettstoffwechsel ist geprägt durch eine erhöhte Oxidation von Fettsäuren aller Kettenlängen. Die Plasmakonzentrationen von Linolsäure und Arachidonsäure sinken, die Ölsäurekonzentration steigt an. Die durch die hohe Blutglukosekonzentration hervorgerufene Hyperinsulinämie führt zur Unterdrückung der Lipolyse.

Der Proteinkatabolismus läuft im Streß verstärkt ab. Dies führt zum Verlust an fettfreier Körpermasse und zur Steigerung der Harnstoffsynthese und der Stickstoffausscheidung mit dem Harn. Aminosäuren werden aus Skelettmuskel, Bindegewebe und Darm mobilisiert und für Wundheilung, zelluläre Entzündungsreaktionen und hepatische Synthese von Akute-Phase-Proteinen verwendet. Außerdem werden die Aminosäuren als glukoneogenetisches Substrat benötigt (Barton 1994).

Ernährung von Intensivpatienten

Die Ernährung von Intensivpatienten zielt darauf ab, die Komplikationen des veränderten Stoffwechsels zu minimieren. Um den Auswirkungen der katabolen Stoffwechsellage entgegenzuwirken, ist ein ausreichendes Angebot an Energie und Protein erforderlich. Der Nettogewichtsverlust des Patienten sollte 10 % des Ausgangskörpergewichtes nicht überschreiten, damit die Risiken wie Morbidität und Mortalität nicht zusätzlich gesteigert werden (Wilmore und Kinney 1981).

Die enterale Ernährung stellt grundsätzlich die bevorzugte Ernährungstherapieform dar. Der Gastrointestinaltrakt reguliert nicht nur die Nährstoffaufnahme, sondern stellt auch eine Barriere für Mikroorganismen und Toxine dar. Die Integrität der Darmmukosa hängt nicht vom allgemeinen Ernährungszustand des Patienten ab, sondern von der Anwesenheit von Nährstoffen im Darmlumen (Barton 1994). Eine Reduzierung der septischen Komplikationen und eine Unterdrückung der übermäßigen Zytokin- und Akute-Phase-Reaktionen konnten Moore et al. (1992) bei frühzeitiger enteraler Ernährung nach Operationen beobachten. Einen engen Zusammenhang zwischen der Fähigkeit, eine proteinreiche enterale Ernährung zu tolerieren und geringerer septischer Morbidität und günstigerem Krankheitsverlauf bei Patienten mit multiplem Trauma wurde von Lowry (1990) aufgezeigt. Verschiedene prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit chirurgischen Risikopatienten konnten dagegen keine Überlegenheit einer enteralen Ernährung bezüglich Mortalität der Patienten feststellen (Barton 1994). Auch bei Schwerverletzten konnten bei früher

enteraler Ernährung zwar weniger posttraumatische Komplikationen, aber keine reduzierte Mortalität beobachtet werden (Grotz et al. 1998).

Die Integrität der Darmbarriere wird beim Menschen über die Messung der Darmpermeabilität charakterisiert. Diese Permeabilität ist bei Patienten nach Verletzungen, Verbrennungen und chirurgischen Eingriffen erhöht, die Barrierefunktion ist also eingeschränkt. Die klinische Relevanz dieser Tatsache ist noch nicht eindeutig geklärt. Ob eine enterale Ernährung tatsächlich die Darmbarrierefunktion beim Menschen moduliert, kann nicht abschließend beurteilt werden (Reynolds 1996). Da jedoch bei enteraler Ernährung weniger Stoffwechselstörungen wie Hyperglykämie, Cholestase und Fettinfiltrationen in der Leber auftreten als bei parenteraler Ernährung, ist die wesentlich weniger kostenintensive enterale Therapieform je nach Zustand des Patienten möglichst frühzeitig einzusetzen (Barton 1994).

Nach größeren chirurgischen Eingriffen ist häufig eine parenterale Ernährung indiziert. Komplikationen wie prolongierte Magen-Darm-Atonie, Peritonitis und Fisteln erfordern die intravenöse Verabreichung von Nährstoffen und Flüssigkeit. Weitere Kontraindikationen für eine enterale Zufuhr von Nahrung sind hochgradige Resorptionsstörungen, Stenosen des Gastrointestinaltraktes, schwere Diarrhoe und Pankreatitis (Hartig 1984).

Für die Verabreichung von Fettemulsionen im Rahmen der totalen parenteralen Ernährung (TPE) werden einige Vorteile gegenüber der Gabe von Glukose als einziger Nichtprotein-Energiequelle genannt. Dazu gehören die Verringerung des Atemminutenvolumens und der CO₂-Produktion, die Verbesserung der Herzfunktion und das weniger häufige Auftreten von Leberfunktionsstörungen. Die Katecholaminausschüttung wird durch Fett nicht stimuliert und der Energieaufwand ist geringer (Carpentier und Thonnart 1987a). Komplikationen einer übermäßigen exogenen Fettzufuhr schließen Hyperlipidämie, Hypoxämie, Unterdrückung der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten, der Makrophagen und Monozyten sowie die intrazelluläre Ablagerung von elektronendichten Partikeln ein (Barton 1994).

Die handelsüblichen Fettemulsionen zur intravenösen Applikation enthalten Triglyceride aus Sojabohnenöl oder aus einem Gemisch von Safloröl und Sojabohnenöl (Rote Liste 1997). Den Hauptanteil an diesen Ölen hat Linolsäure mit 53 % (Soja) bzw. 74 % (Saflor), gefolgt von Ölsäure mit etwa 20 % bzw. 11 %.

Neuere Ergebnisse deuten darauf hin, daß omega-3-Fettsäuren, die in Membranphospholipide integriert sind, die Zellantwort auf verschiedene Stimuli modulieren und verschiedene intrazelluläre Stoffwechselprozesse beeinflussen können. Außerdem beeinflussen einige dieser omega-3-Fettsäuren direkt die Produktion und die Funktion wichtiger Mediatoren, der Eikosanoide (Carpentier et al. 1997). Exogen zugeführte Eikosapentaensäure wird bei entzündlichen Zuständen freigesetzt und konkurriert mit Arachidonsäure, der Muttersubstanz der pro-inflammatorischen Eikosanoide. Folglich werden Derivate gebildet, die weniger entzündlich wirken (Heller et al. 1998). Die Applikation könnte für verschiedene Gruppen von Intensivpatienten interessant sein, vorausgesetzt, daß omega-3-Fettsäuren ohne Verzögerung inkorporiert werden (Carpentier et al. 1997).

Fragestellungen

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, biochemische Zusammenhänge der häufig auftretenden Störungen des Fettstoffwechsels unter den Bedingungen der längerfristigen postoperativen Intensivtherapie aufzuzeigen.

Es sollen insbesondere folgende Punkte berücksichtigt werden:

1. Sind die Zusammensetzungen der einzelnen Lipoproteinfraktionen betroffen?
2. Spielt das Enzym Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase eine Rolle?
3. Welche Auswirkungen ergeben sich für den Fettsäurestoffwechsel?
4. Welchen Einfluß hat die Ernährungsform der Patienten?
5. Gibt es Unterschiede beim Verlauf der Parameter zwischen Patienten, die überlebten und denjenigen, die verstarben?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, nicht eingreifende, beschreibende Studie. Da ausschließlich Teile von Blutproben verwendet wurden, die den Intensivpatienten für Routineanalysen ohnehin entnommen werden mußten, war für diese Studie kein Votum einer Ethikkommission erforderlich.

2.2 Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten der Intensivpflegestationen der Kliniken für Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie und Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, die zwischen Januar 1996 und September 1997 längerfristig (mindestens sieben Tage) in Intensivbehandlung waren und bei denen im Verlauf der Beobachtung auf der Intensivstation entweder der prozentuale Anteil der α -Lipoproteine an den Gesamtlipoproteinen im Serum elektrophoretisch auf 20 % oder darunter sank oder bei denen das unveresterte Cholesterin mindestens 50 % des Gesamtcholesterins im Serum betrug.

Die Blutabnahmen erfolgten in der Regel zweimal wöchentlich morgens zwischen sieben und acht Uhr in Serumröhrchen. Das Blut wurde umgehend zentrifugiert und abesert.

2.2.1 Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs

Es konnten insgesamt 56 chirurgische Intensivpatienten eingeschlossen werden, bei denen während des Aufenthalts auf der chirurgischen Intensivpflegestation α -Lp \leq 20 % oder FC \geq 50 % beobachtet wurden, und die mindestens sieben Tage auf dieser Station behandelt wurden. Von diesen 56 Patienten wurden Daten an insgesamt 495 Behandlungstagen erhoben. Die untersuchten Patienten waren zwischen 32 und 76 Jahre alt (Mittelwert = 59,6 Jahre). Die Altersverteilung ist in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Intensivpatienten

Alter (Jahre)	31 – 40	41 – 50	51 – 60	61 – 70	71 – 80
weiblich	1	1	4	5	3
männlich	5	4	11	15	7

Von acht Patienten lagen keine Krankenblätter vor. Abteilungszugehörigkeit, Geschlecht und Krankheitsausgang der dokumentierten 48 Patienten sind in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3: Intensivpatienten nach Klinikzugehörigkeit, Geschlecht, Krankheitsausgang

	verstorben		überlebt		gesamt
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	
Allgemeinchirurgie	3	6	3	9	21
Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie	2	14	-	7	23
Unfallchirurgie	2	1	-	-	3
Urologie	-	-	1	-	1
	28		20		48

Mangels Probenmaterial konnten nicht alle Analysen bei allen Patienten durchgeführt werden.

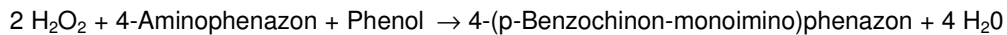
2.3 Kontrollpersonen

Vergleichswerte wurden bei freiwilligen, gesunden Personen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren bestimmt, bei denen die Blutabnahme nach etwa 12stündiger Nahrungskarenz erfolgte.

2.4 Cholesterin im Serum und in Lipoproteinfraktionen

Gesamtcholesterin wurde nach enzymatischer Hydrolyse mit der CHOD-PAP-Methode (Cholesterinoxidase, Peroxidase-Aminophenazon-Phenol) kolorimetrisch mit im Handel erhältlicher Testkombination (Boehringer Mannheim) gemessen.

Prinzip:



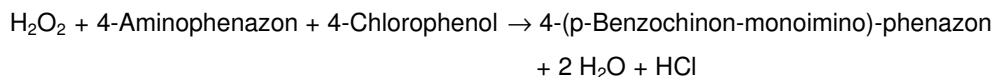
Freies Cholesterin wurde ebenfalls mit der enzymatischen kolorimetrischen CHOD-PAP-Methode bestimmt (Boehringer Mannheim), wobei die Esterhydrolyse entfällt.

Zur Richtigkeitskontrolle wurde bei jeder Analysenreihe ein Kontrollserum (Precinorm[®]U, Boehringer Mannheim) mitgeführt.

2.5 Triglyceride im Serum und in Lipoproteinfraktionen

Nach enzymatischer Spaltung der Triglyceride durch Lipase erfolgte die kolorimetrische Bestimmung des entstandenen Glycerins unter Beteiligung von Glycerokinase, Glycerinphosphatoxidase und PAP (Boehringer Mannheim).

Prinzip:



Als Richtigkeitskontrolle der Analysen diente das Kontrollserum Precinorm[®]U (Boehringer Mannheim).

2.6 Phospholipide im Serum und in Lipoproteinfraktionen

Phospholipide wurden mit einem enzymatischen Farbttest (Boehringer Mannheim) bestimmt. Dieser beruht auf Phospholipase D, Cholinoxidase und PAP.

Prinzip:

Phospholipide + H₂O → Phosphatidsäuren + Cholin

Cholin + 2 O₂ + H₂O → Betain + 2 H₂O₂

2 H₂O₂ + 4-Aminophenazon + Phenol → 4-(p-Benzochinon-monoimino)-phenazon + 4 H₂O

Richtigkeitskontrolle wurde mit Precinorm[®] U durchgeführt.

2.7 Protein in Lipoproteinfraktionen

Die Proteinbestimmung erfolgte nach Lowry et al. (1951). Die Biuretreaktion kombiniert mit der Reaktion des Folin-Ciocalteu-Reagenz mit Phenolen (z.B. Tyrosin) in Proteinen gewährleisten einen sehr empfindlichen Proteinnachweis.

Aufgrund der hohen Salzkonzentration in der HDL₃-Fraktion entstand eine Trübung durch Ausfällung. Diese wurde durch Zentrifugation vor der photometrischen Messung entfernt.

Lipidtrübungen in den VLDL- und LDL-Fraktionen wurden gegebenenfalls vor dem photometrischen Ablesen durch Chloroform-Extraktion entfernt (Eichberg und Mokrasch 1969).

2.8 Trennung der Lipoproteine per Ultrazentrifugation

Die Isolierung der Lipoproteine aufgrund ihrer hydratisierten Dichte erfolgte nach der Methode der sequentiellen Flotation (Havel et al. 1955) mit einer Centrikon T-2070 Ultrazentrifuge (Kontron Instruments, München) bei jeweils etwa 230.000 x g und 4°C. Es wurde ein Kontron Festwinkelrotor aus Titan TFT 45,6 verwendet. Dichtelösungen wurden mit NaCl und KBr hergestellt.

Für die VLDL-Trennung wurde Nüchternserum in Polycarbonatröhrchen gegebenenfalls mit 0,9 % - NaCl-Lösung auf 3,0 ml aufgefüllt und 18 Stunden zentrifugiert. Der Auslaufvorgang erfolgte ohne Bremse. 1,0 ml (1,006 g) des Überstands wurden mit einer Insulinspritze vorsichtig abpipettiert. Zur Abtrennung von LDL wurde die Unterphase auf 3,0 ml mit der Dichte $d = 1,063$ g/ml eingestellt und 21 Stunden zentrifugiert, anschließend 1,063 g des Überstands abpipettiert. Für die Isolierung der HDL₂-Fraktion wurde die Dichte auf $d = 1,090$ g/ml eingestellt, 24 Stunden zentrifugiert und 1,090 g abgehoben. Abschließend wurde dann bei einer Dichte von $d = 1,210$ g/ml die HDL₃-Fraktion isoliert. Die Reinheit der einzelnen Lipoproteinfraktionen wurde mittels Lipoproteinelektrophorese bestätigt.

2.9 Trennung der Lipoproteine nach elektrophoretischer Mobilität

VLDL, LDL bzw. HDL weisen prä- β -, β - bzw. α -Mobilität auf. Mit dem „Lipidophor[®] All In-System“ (Immuno AG, Wien) wurden die Lipoproteine in einem albuminhaltigen Agarosegel elektrophoretisch getrennt. Statt Färbung wurde eine chemische Poly-anionen-Präzipitation der Lipoproteine mit Phosphorwolframsäure durchgeführt. Die vollständig ausgefällten Lipoproteine wurden anschließend quantitativ mit einem Densitometer (Hirschmann Feinmechanik, München) ausgewertet.

2.10 Lipoprotein X

Der Nachweis des Lipoprotein X wurde mit dem „Lp X Rapidophor[®] All In-System“ (Immuno AG, Wien) durchgeführt. In einem Agarosegel wird Lp X elektrophoretisch von anderen Lipoproteinen getrennt und kann anschließend durch Heparin/MgCl₂ - Präzipitation nachgewiesen werden.

2.11 Apolipoprotein AI

Die Bestimmung von Apolipoprotein AI (Apo AI) in Serum, HDL₂- und HDL₃-Fraktionen wurde mit einem Behring Laser-Nephelometer (Behringwerke, Marburg) durchgeführt.

Prinzip:

In einer antigenhaltigen Probe (Apo AI fungiert als Antigen) bilden sich nach Zugabe eines korrespondierenden Antiserums Antigen-Antikörper-Komplexe aus. Durch diese Probe geschickte planparallele Strahlen eines Helium-Neon-Lasers (Wellenlänge 632,8 nm) werden an den Immunkomplexen gestreut. Gemessen wird das intensive Vorwärtstreulicht in einem definierten Winkelbereich (5° bis 12°) mit Hilfe einer Siliziumfotodiode. Das vom Streulicht erzeugte elektrische Signal des Fotodetektors ist proportional der Immunkomplexkonzentration. Über das Streulichtsignal kann anhand einer Bezugskurve die Konzentration des Antigens ermittelt werden, wenn der Antikörper im Überschuß vorliegt.

Bei der angewandten Endpunktmethode (fixed-time) wurde die Zeit der Immunreaktion auf 30 Minuten definiert.

Das Anti-h-Apolipoprotein AI-Antiserum (Boehringer Mannheim) wurde mit Diluens für Anti-h-Apolipoprotein-Antiserum (Boehringer Mannheim) 1:5 verdünnt und mit einem nicht sterilen 0,45 µm MILLEX-HV-Filter (Millipore, Irland) filtriert.

Verdünnungen von Eichserum, Kontrollseren und Patientenseren wurden mit 0,9 %-NaCl-Lösung angefertigt. HDL₂- und HDL₃-Fraktionen wurden mit aqua dest. verdünnt.

Von der verdünnten Probe wurden 0,02 ml mit 0,20 ml verdünntem Antiserum vorsichtig gemischt und nach exakt 30 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur nephelometrisch analysiert.

Zur Erstellung der Bezugskurven wurde Apolipoprotein AI, AII, B-Eichserum (Boehringer Mannheim), zur Qualitätskontrolle Norm Control Apoproteins Human (Immuno, Wien) verwendet.

2.12 Cholesterinveresterungsaktivität im Serum (LCAT-Aktivität)

Die Bestimmung der Cholesterinveresterungsaktivität im Serum wurde nach der Methode von Hughes et al. (1994) durchgeführt. Serumproben wurden entweder frisch verwendet oder bis zur Analyse bei -18°C gelagert. Von jeder Probe wurden $2 \times 250 \mu\text{l}$ abgenommen. Eine Teilprobe wurde bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt, die andere wurde sechs Stunden bei 37°C inkubiert. Von beiden Teilproben wurden die Konzentrationen des unveresterten Cholesterins als Vierfachwert gemessen. Die Differenz der Konzentrationen von unverestertem Cholesterin von beiden Teilproben wurde verwendet, um die absolute Cholesterinveresterungsaktivität (mg/dl/h bzw. $\mu\text{mol/l/h}$) zu berechnen.

Der Puffer des Farbreagenzes der Testkombination „Freies Cholesterin“ (Boehringer Mannheim) inhibiert die Veresterungsaktivität im Serum. Damit war gewährleistet, daß während der Inkubation bei Raumtemperatur für die Bestimmung von unverestertem Cholesterin die Veresterung von Cholesterin nicht weiter ablief.

Der Variationskoeffizient dieser Analysemethode lag bei 4,3 %. Der geschätzte analytische Fehler der Analyse (2 SD) betrug $\pm 3,84 \mu\text{mol/l/h}$.

2.13 Qualitative und quantitative Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum

Nach Extraktion aus dem Serum lassen sich die freien Fettsäuren (FFS) mit Methyljodid in ihre Methylester überführen. Diese sind vergleichsweise flüchtig und lassen sich gaschromatographisch qualitativ und quantitativ bestimmen.

Es wurden $0,1 \text{ ml}$ Serum in $1,0 \text{ ml}$ 3N Schwefelsäure pipettiert, sorgfältig gemischt und 20 Minuten bei 4°C inkubiert. Anschließend wurden $2,0 \text{ ml}$ eines Chloroform-Methanol-Gemisches (3:1 v/v), welches $0,025 \text{ mmol/l}$ Heptadecansäure (Sigma-Aldrich, Deisenhofen) als internen Standard enthielt, zugegeben, wiederum gründlich gemischt und 40 Minuten bei 4°C inkubiert. Nach 60 Minuten Zentrifugation bei etwa $1800 \times g$ und 4°C wurde aus der organischen Phase $1,0 \text{ ml}$ mit einer Hamiltonspritze entnommen. Die Probe wurde dann unter Vakuum vollständig getrocknet. Nach Zusatz von etwa 50 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat und $20 \mu\text{l}$ einer Methyljodidlösung

sung sowie 100 µl Aceton wurde in fest verschlossenen Reaktionsgefäßen 80 Minuten in einem Dribloc DB-3 TECHNE Heizblock (Techne, Cambridge, England) bei 90°C inkubiert. Der Überschuß an Methylierungsreagenz wurde dann unter Vakuum vollständig abgedampft und die Probe in 50 µl Aceton aufgenommen.

Die Methylester der FFS wurden mit einem Hewlett-Packard 5890 Gaschromatographen (HP, Waldbronn) analysiert, der mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) ausgestattet war. Stickstoff diente als Trägergas. Es wurde eine 30 m lange Fused-Silica-Kapillarsäule (Omegawax 320, Supelco, Bellefonte, PA, USA) mit einem inneren Durchmesser von 0,25 mm verwendet, deren stationäre Phase aus gebundenem Polyethylenglycol eine Filmdicke von 0,25 µm aufwies. Die Temperatur des Injektors war 280°C, die des FID 300°C. Zu Beginn der gaschromatographischen Analyse wurde die Säulentemperatur drei Minuten bei 190°C gehalten und dann mit 2°C/min bis auf die Endtemperatur von 210°C gesteigert. Als Software diente HP 3365 ChemStation (DOS Series) (HP, Waldbronn).

2.14 Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum (nach Umesterung)

Veresterte Fettsäuren werden in Methylderivate umgeestert, indem sie mit Überschuß an wasserfreiem Methanol in Anwesenheit eines Säurekatalysators erhitzt werden (Christie 1982).

Es wurden 0,05 ml Serum mit 1,0 ml 3N Schwefelsäure und 2,0 ml einer internen Standardlösung gründlich gemischt und für zwei Stunden bei -20°C gelagert. Als interner Standard wurde 0,025 mmol/l Triheptadecanoin (Sigma-Aldrich, Deisenhofen) in Chloroform-Methanol (3:1 v/v) verwendet. Nach dem Auftauen und 60 Minuten Zentrifugation bei etwa 2500 x g und 4°C wurde 1,0 ml aus der organischen Phase entnommen und anschließend unter Vakuum vollständig getrocknet. Nach Zugabe von 0,5 ml 6%iger Salzsäure in wasserfreiem Methanol und 0,5 ml Chloroform-Methanol-Gemisch (3:1 v/v) wurde mit Stickstoff gründlich begast (zur Vermeidung von Peroxidbildung), die Probe fest verschlossen und zwei Stunden bei 90°C inkubiert. Nach dem Abkühlen wurde 0,5 ml aqua dest. und 1,5 ml der Chloroform-Methanol-Mischung zugegeben, 30 Minuten bei etwa 1800 x g und 0°C zentrifugiert und wiederum 1,0 ml der organischen Phase entnommen. Die Probe wurde unter Vakuum getrocknet und dann in 100 µl Aceton gelöst.

Die gaschromatographische Analyse erfolgte auf einem mit FID ausgestatteten Hewlett-Packard 5880A Gaschromatographen, der mit einer gepackten Glassäule bestückt war. Als Packmaterial diente „Supelco GP 3 % SP-2310 2 % SP-2300 on 100/120 Chromosorb[®]WAW“ (Supelco, Bellefonte, PA, USA). Dies besteht aus zwei verschiedenen Polycyanopropylphenylsiloxanen auf weißem Diatonit als Trägermaterial. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet. Die Injektor- bzw. Detektortemperaturen lagen bei 285°C bzw. 300°C. Die Ofentemperatur betrug während der Analyse 190°C.

2.15 Darstellung der Daten

Die Daten werden dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD). Die statistische Auswertung wurde mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) mittels der Software SPSS 7.5 vorgenommen. Werte für $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Lipoproteine: Vergleich von Lipidelektrophorese und Ultrazentrifugation

Die Analyse von Lipoproteinen im Serum wurde mit den Methoden der Lipidelektrophorese und der sequentiellen Ultrazentrifugation durchgeführt. Zur Überprüfung des Einschlußkriteriums $\alpha\text{-Lp} \leq 20\%$ wurden die Ergebnisse der Lipidelektrophorese zugrunde gelegt.

3.1.1 Prozentuale Verteilung der Lipoproteine

Beide angewandten Methoden zur Analyse der Lipoproteine wurden anhand der prozentualen Anteile der einzelnen Lipoproteinfraktionen verglichen (Tab. 4). Bei der elektrophoretischen Methode erfolgte die Ermittlung der prozentualen Aufteilung der einzelnen Lipoproteinfraktionen durch die densitometrische Auswertung. Dabei wurden die Flächen der einzelnen Lipoproteinpeaks berechnet. Bei der Ultrazentrifugationsmethode wurden die prozentualen Anteile über die berechneten Massen der Lipoproteinfraktionen ermittelt. Die Masse der Lipoproteine wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$Lp_{\text{Masse}} \text{ (mg/dl)} = TG_{Lp} + CE_{Lp} + FC_{Lp} + PL_{Lp} + Prot_{Lp}$$

Tab. 4: Gegenüberstellung von Ergebnissen aus Lipidelektrophorese und sequentieller Ultrazentrifugation (prozentuale Anteile aller Lipoproteinfraktionen) bei allen 56 eingeschlossenen Patienten am ersten Meßtag, an dem $\alpha\text{-Lp} \leq 20\%$ betragen

		%	%	%
Lipidelektrophorese	prä-β-Lp	26,1	β-Lp	64,2 *
		\pm 9,9		\pm 10,9
Ultrazentrifugation	VLDL	24,2	LDL	53,9
		\pm 10,9		\pm 11,0
				\pm 6,1

* $p < 0,001$

HDL₂ und HDL₃ wurden zur HDL-Fraktion zusammengefaßt.

Mittels Elektrophorese wurde der Anteil der β -Lp signifikant höher berechnet als der LDL-Anteil nach sequentieller Ultrazentrifugation ($p < 0,001$). Dagegen lag der elektrophoretisch bestimmte α -Lp-Anteil signifikant niedriger als der Anteil der durch Ultrazentrifugation abgetrennten HDL-Fraktion ($p < 0,001$).

3.1.2 Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lipoproteinen (α -Lp = 0 %)

In Vorversuchen fiel auf, daß in Patientenseren trotz fehlender elektrophoretischer α -Lp-Mobilität der Nachweis dieser Fraktion mittels Isolierung nach hydratisierter Dichte (per Ultrazentrifugation) möglich war ($n = 11$). Die Gesamtmasse der HDL-Fraktion wurde aus den Summen von TG, FC, CE, PL und Protein in der HDL₂- und HDL₃-Fraktion berechnet. Die Gesamtmasse betrug in diesen Seren zwischen 103,7 mg/dl und 241,5 mg/dl ($147,6 \pm 48,8$ mg/dl) (Tab. 5).

Tab. 5: Gegenüberstellung von Ergebnissen aus Lipidelektrophorese und Ultrazentrifugation (prozentuale Anteile, Lp-Gesamtmasse und Lp-Gesamtcholesterin von α -Lp bzw. HDL₂+HDL₃) von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lipoproteinen ($n = 11$)

			%	Lp-Masse (mg/dl)	Lp-GesChol (mg/dl)
Lipidelektrophorese	α -Lp		0	0	0
Ultrazentrifugation	HDL ₂ + HDL ₃	X _{min}	11,8	103,7	8,5
		X _{max}	28,6	241,5	27,1
		Mittelwert	20,0	147,6	16,2
		SD	5,2	48,8	5,5

Sowohl in der HDL₂- als auch in der HDL₃-Fraktion dieser Proben konnte Protein nachgewiesen werden, wenn auch signifikant weniger als in den Kontrollseren ($p < 0,01$) (Abb. 1).

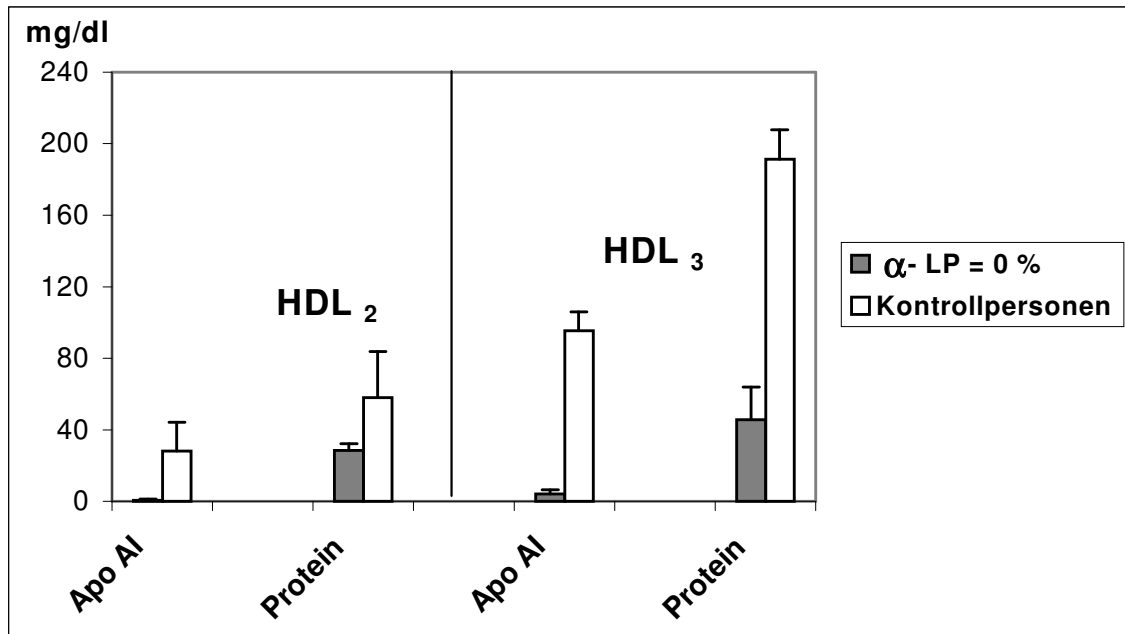


Abb. 1: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und Proteinkonzentration (mg/dl) in HDL₂- und HDL₃-Fraktion von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α-Lp im Vergleich zu Kontrollseren

Die Konzentration des Apo AI betrug in der HDL₂-Fraktion zwischen 0 und 1,5 mg/dl (0 - 2,9 %), in der HDL₃-Fraktion 1,0 - 8,0 mg/dl (2,4 - 14,1 %) und war damit hochsignifikant vermindert im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Abb. 1, Tab. 6). Auch prozentual war der Apo AI-Anteil in HDL₂- und HDL₃-Fraktion hochsignifikant vermindert.

Tab. 6: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und prozentualer Apo AI-Anteil in HDL₂- und HDL₃-Fraktion von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α-Lp im Vergleich zu Kontrollseren (* p < 0,001)

		Apo AI			
		mg/dl		%	
		Patientenseren	Kontrollseren	Patientenseren	Kontrollseren
HDL ₂	x min	0	13,4	0	15,4
	x max	1,5	56,6	2,9	24,3
	Mittelwert	0,6 *	28,1	0,9 *	19,5
	SD	0,6	16,1	1,0	3,0
HDL ₃	x min	1,0	79,4	2,4	25,6
	x max	8,0	109,0	14,1	33,0
	Mittelwert	4,2 *	95,5	6,9 *	29,2
	SD	2,2	10,6	3,4	3,3

In den Patientenseren, in denen elektrophoretisch keine α -Lp nachweisbar waren, war der prozentuale Proteinanteil der HDL₃-Fraktion im Vergleich zu den Kontrollseren hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$). Der Proteinanteil beider HDL-Fractionen in den Patientenseren enthielt prozentual signifikant weniger Apo AI als in den Kontrollseren ($p < 0,01$) (Tab. 7).

Tab. 7: Prozentualer Proteinanteil in HDL₂- und HDL₃-Fraktion sowie prozentualer Apo AI-Anteil bezogen auf den Proteingehalt von HDL₂- bzw. HDL₃-Fraktion von Patientenseren mit elektrophoretisch nicht nachweisbaren α -Lp im Vergleich zu Kontrollseren (* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$)

		Protein %		Apo AI-Anteil des Proteins %	
		Patientenseren	Kontrollseren	Patientenseren	Kontrollseren
HDL₂	x min	35,0	38,1	0	34,4
	x max	47,2	44,8	6,2	57,3
	Mittelwert	40,7	41,9	2,1 **	46,6
	SD	3,9	2,5	2,2	7,1
HDL₃	x min	61,8	54,0	3,1	41,9
	x max	86,3	61,1	18,0	61,1
	Mittelwert	74,3 *	58,2	9,3 **	50,3
	SD	8,5	2,4	4,4	7,4

Aufgrund der in 3.1.1 und 3.1.2 dargestellten Abweichungen zwischen den beiden verwendeten Methoden Elektrophorese und Ultrazentrifugation wurde letztere zur Charakterisierung der Lipoproteine eingesetzt (s. 3.2.2).

3.2 Subpopulation

Diejenigen Patientenseren, die die Einschlusskriterien erfüllten und von denen neben der Lipidelektrophorese und LCAT-Aktivitätsmessung auch die sequentielle Ultrazentrifugation und die gaschromatographische Fettsäureanalytik durchgeführt werden konnten, wurden als Subpopulation ausgewertet.

Zur statistischen Auswertung wurde jeweils der erste Meßtag eines Patienten herangezogen, an dem das Einschlusskriterium (α -Lipoproteine elektrophoretisch $\leq 20\%$) erfüllt war ($n = 18$).

3.2.1 Lipide im Serum

Im Vergleich zur Gruppe der gesunden Kontrollpersonen war in dieser Patientengruppe die Konzentration der Triglyceride im Serum hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$), die Konzentrationen von Gesamtcholesterin und Phospholipiden im Serum dagegen hochsignifikant vermindert ($p < 0,001$). Die Konzentration des freien Cholesterins im Serum zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abb. 2).

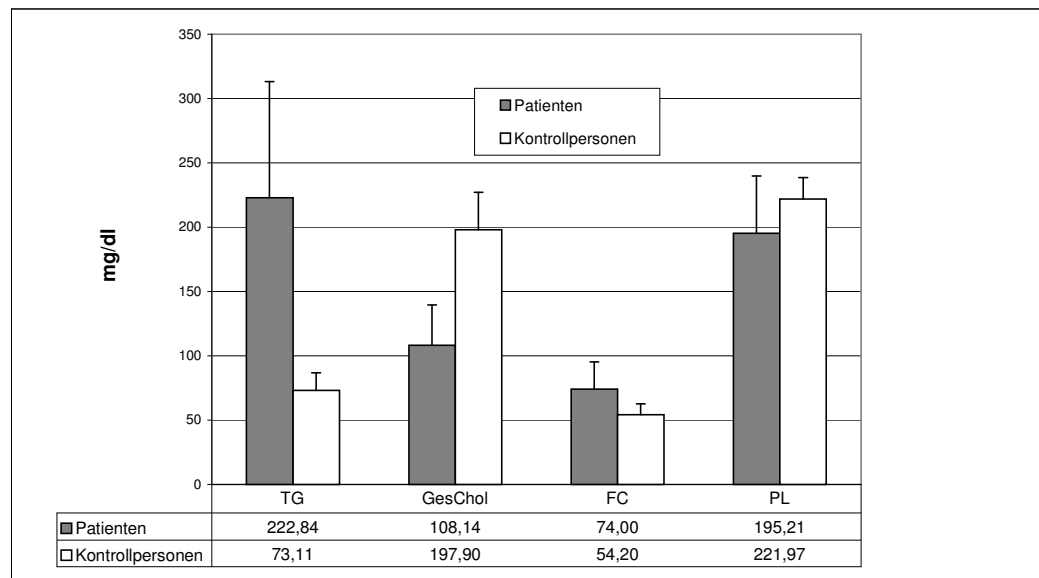


Abb. 2: Konzentrationen von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, freiem Cholesterin und Phospholipiden im Serum von Patienten der Subpopulation

3.2.2 Sequentielle Ultrazentrifugation

Die Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL, HDL₂ und HDL₃ wurden durch sequentielle Ultrazentrifugation aus dem Serum isoliert.

3.2.2.1 Lipidzusammensetzung der Lipoproteine nach Ultrazentrifugation

Die prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils in den vier Lipoproteinfraktionen wurde nach enzymatischer Bestimmung der Konzentrationen von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, unverestertem Cholesterin und Phospholipiden in den einzelnen Fraktionen rechnerisch ermittelt (Tab. 8).

Tab. 8: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils in den Lipoproteinfraktionen bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen

	TG %	CE %	FC %	PL %
VLDL				
Patienten	61,4 ± 5,1	5,2 ± 3,1	10,1 ± 1,5 *	23,3 ± 2,9 **
Kontrollpersonen	63,3 ± 6,3	8,6 ± 6,2	7,0 ± 1,9	21,1 ± 1,4
LDL				
Patienten	36,4 ± 5,5 *	16,3 ± 7,0 *	14,8 ± 2,6 **	32,5 ± 3,3 *
Kontrollpersonen	8,7 ± 2,0	51,4 ± 1,8	12,8 ± 0,7	27,1 ± 0,8
HDL₂				
Patienten	20,7 ± 5,4 *	9,0 ± 6,5 *	19,3 ± 5,7 *	50,1 ± 5,5 **
Kontrollpersonen	6,7 ± 2,5	37,6 ± 2,3	10,4 ± 2,0	45,4 ± 1,6
HDL₃				
Patienten	16,6 ± 3,8 *	9,6 ± 7,8 *	12,2 ± 5,4 *	61,7 ± 4,2 *
Kontrollpersonen	5,2 ± 2,2	39,4 ± 2,7	6,0 ± 1,0	49,4 ± 2,1

* p < 0,001; ** p < 0,05

In der VLDL-Fraktion waren die prozentualen Anteile des unveresterten Cholesterins und der Phospholipide bei der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (Abb. 3 und Tab. 8).

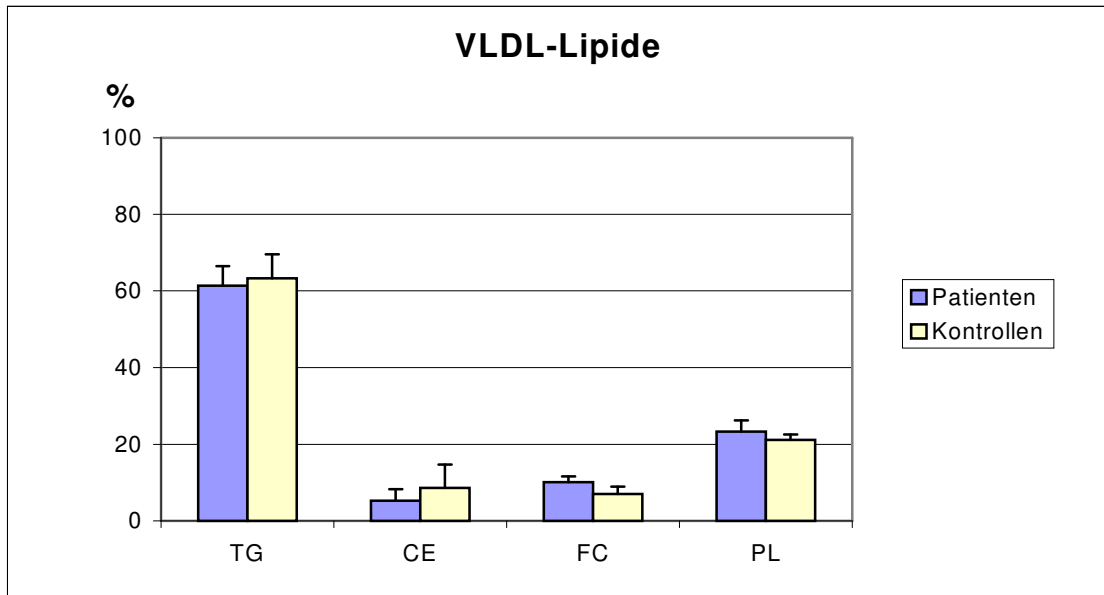


Abb. 3: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der VLDL-Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen

In der LDL-Fraktion der Patientenseren waren die prozentualen Anteile der Triglyceride und der Phospholipide im Vergleich zu den Kontrollseren hochsignifikant erhöht (Abb. 4 und Tab. 8). Dagegen waren die prozentualen Anteile der Cholesterinester hochsignifikant vermindert. Signifikant erhöht war der prozentuale Anteil des unveresterten Cholesterins.

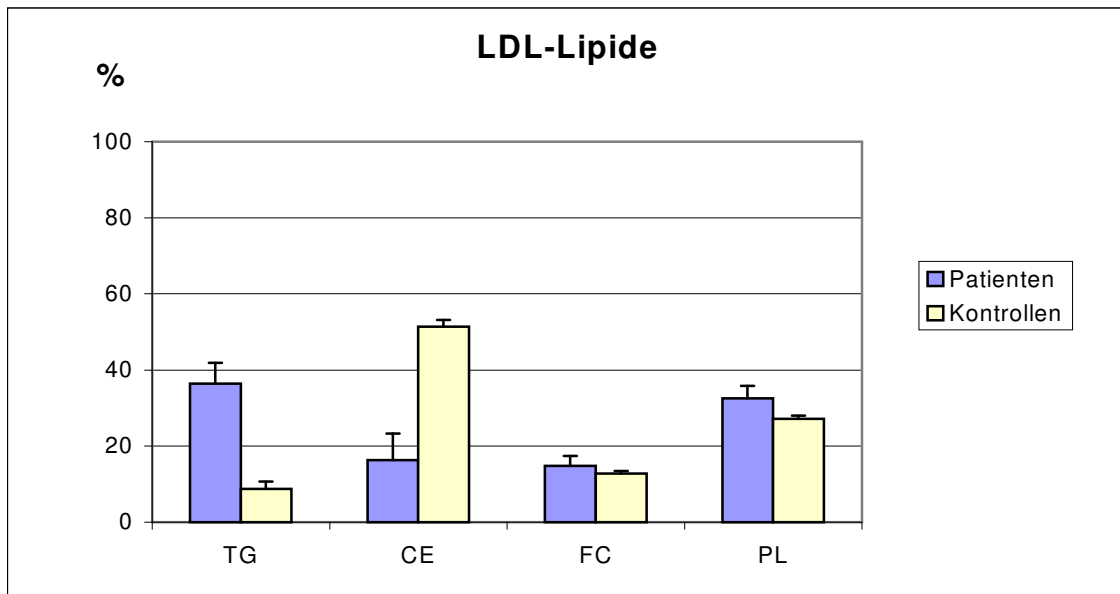


Abb. 4: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der LDL-Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen

Auch in HDL₂- und HDL₃-Fraktion waren die Triglycerid-Anteile hochsignifikant erhöht, während die Cholesterinester-Anteile hochsignifikant erniedrigt waren. In beiden HDL-Fractionen waren die prozentualen Anteile des unveresterten Cholesterins hochsignifikant erhöht (Abb. 5, Abb. 6 und Tab. 8).

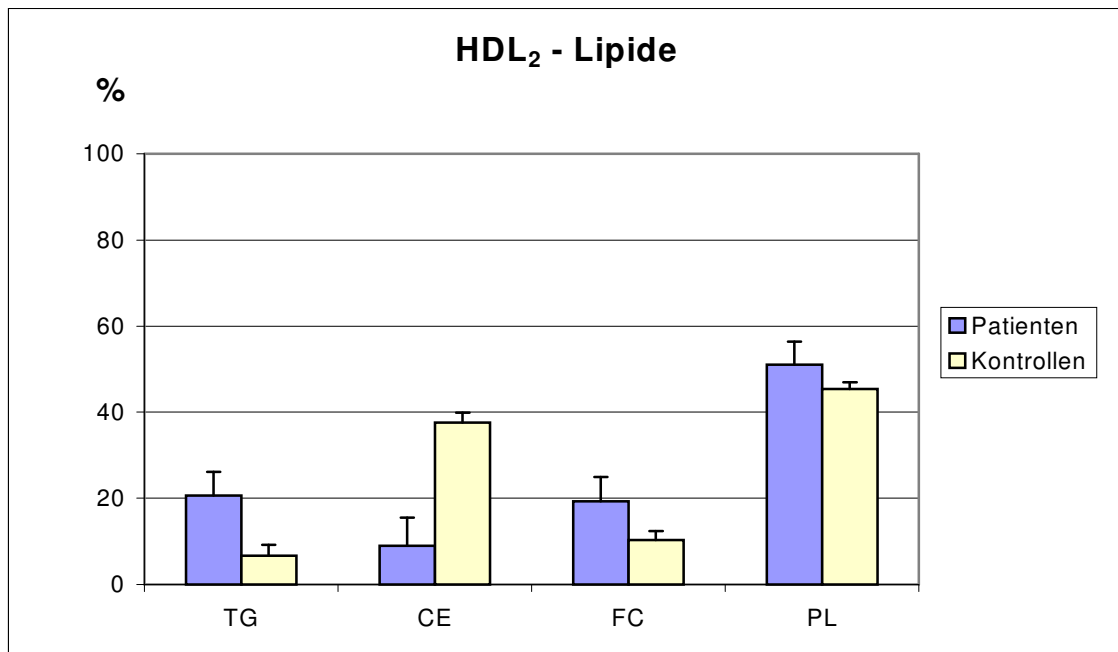


Abb. 5: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der HDL₂-Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen

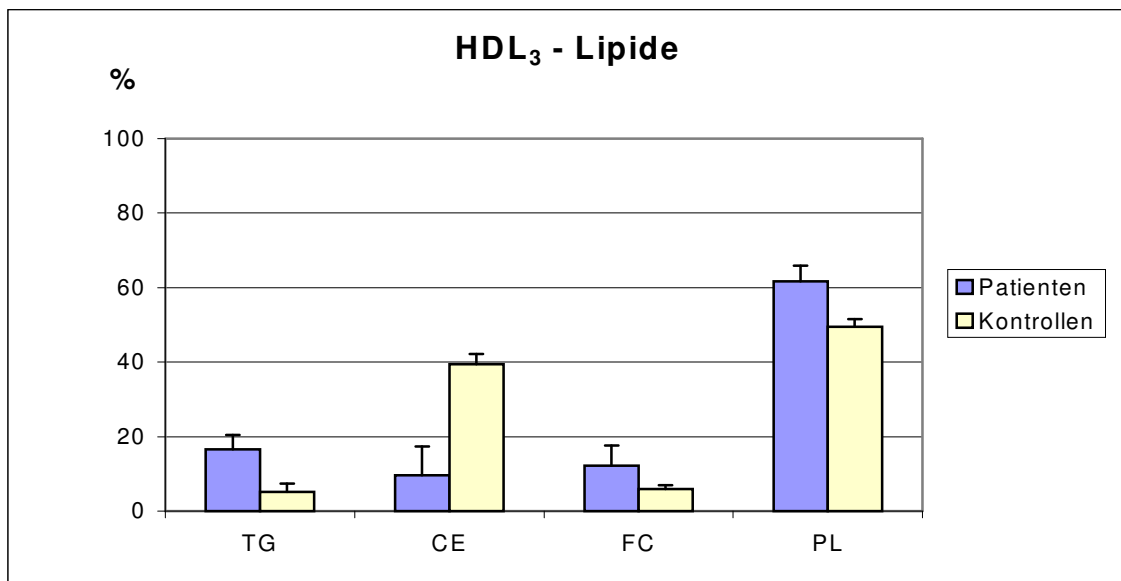


Abb. 6: Prozentuale Zusammensetzung des Lipidanteils der HDL₃-Fraktion bei den Patientenseren der Subpopulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen

LDL sowie HDL₂ und HDL₃ waren angereichert mit Triglyceriden, aber arm an Cholesterinestern. Da die Kerne der Lipoproteinpartikel aus Molekülen dieser beiden Lipidklassen bestehen, wiesen LDL- und HDL-Partikel der Patienten veränderte Kernzusammensetzungen auf.

3.2.2.2 Gewichtsverhältnisse der Lipide in den Lipoproteinfraktionen nach Ultrazentrifugation

In allen vier Lipoproteinfraktionen war der Quotient CE:PL bei den Patientenseren signifikant kleiner als bei den Kontrollseren (Tab. 9). Mit Ausnahme der VLDL-Fraktion traf dies auch für den Quotienten CE:TG zu. Signifikant erhöht war bei den Patientenseren in allen Lipoproteinfraktionen der Quotient TG:PL.

Tab. 9: Gewichtsverhältnisse der Lipide in den Lipoproteinfraktionen nach Ultrazentrifugation von Patientenseren im Vergleich mit Kontrollseren

	TG : PL	CE : PL	CE : TG
VLDL			
Patienten	2,71 ± 0,72 **	0,22 ± 0,13 *	0,09 ± 0,05
Kontrollen	3,02 ± 0,49	0,40 ± 0,27	0,14 ± 0,11
LDL			
Patienten	1,13 ± 0,21 *	0,52 ± 0,25 *	0,48 ± 0,28 *
Kontrollen	0,32 ± 0,08	1,90 ± 0,10	6,18 ± 1,41
HDL₂			
Patienten	0,42 ± 0,14 *	0,19 ± 0,15 *	0,43 ± 0,32 *
Kontrollen	0,15 ± 0,06	0,83 ± 0,07	6,30 ± 2,27
HDL₃			
Patienten	0,27 ± 0,07 *	0,16 ± 0,14 *	0,63 ± 0,59 *
Kontrollen	0,11 ± 0,04	0,80 ± 0,09	8,88 ± 3,76

* p < 0,001; ** p < 0,05

3.2.2.3 Gesamtmasse der Lipoproteine

Die Masse der Lipoproteine wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$Lp_{\text{Masse}} \text{ (mg/dl)} = TG_{Lp} + CE_{Lp} + FC_{Lp} + PL_{Lp} + Prot_{Lp}$$

In Tab. 10 sind die berechneten Gesamtmassen der einzelnen Lipoproteinfraktionen dargestellt.

Tab. 10: Gesamtmasse der einzelnen Lipoproteinfraktionen in den Seren der Patientengruppe (Subpopulation) und der Kontrollgruppe

	VLDL mg/dl	LDL mg/dl	HDL₂ mg/dl	HDL₃ mg/dl
Patientenserum	173,8 ± 85,4 **	347,8 ± 107,2	72,2 ± 17,5 **	113,6 ± 37,7 *
Kontrollserum	72,0 ± 34,5	371,4 ± 77,9	139,8 ± 63,9	328,5 ± 24,5

* p < 0,001; ** p < 0,01

Hochsignifikant kleiner war die Gesamtmasse der HDL₃-Fraktion in den Patientenserum im Vergleich zu den Kontrollserum. Signifikant kleiner war auch die Masse der HDL₂-Fraktion in den Patientenserum, dagegen war die Masse der VLDL aus den Patientenserum signifikant größer als aus denjenigen der Kontrollgruppe.

3.2.2.4 Proteinanteile der Lipoproteine und Gewichtsverhältnisse

In Tab. 11 ist der Quotient Protein:Lipide in den einzelnen Lipoproteinfraktionen dargestellt.

Tab. 11: Verhältnis von Protein zu Lipiden in den Lipoproteinfraktionen der Patientenserum und der Kontrollserum

	Protein : Lipide			
	VLDL	LDL	HDL₂	HDL₃
Patientenserum	0,36 ± 0,17	0,34 ± 0,08	0,78 ± 0,26	1,90 ± 0,34 *
Kontrollserum	0,30 ± 0,07	0,32 ± 0,07	0,72 ± 0,07	1,40 ± 0,13

* p < 0,001

Bei den Patienten war in der HDL₃-Fraktion das Verhältnis von Protein zu Lipiden signifikant erhöht. In den anderen Fraktionen lag kein signifikanter Unterschied des Quotienten Protein:Lipide bzw. des Proteinanteils vor.

Proteinanteile, Gewichtsverhältnisse von Kernbestandteilen der Lipoproteine (Triglyceride und Cholesterinester) zu Protein sowie das Gewichtsverhältnis von Kernbestandteilen zu Oberflächenbestandteilen (unverestertes Cholesterin, Phospholipide und Protein) der Lipoproteine in den einzelnen Fraktionen sind in Tab. 12 dargestellt.

Tab. 12: Proteinanteile, Gewichtsverhältnisse der Kernbestandteile der Lipoproteine zu Protein sowie Gewichtsverhältnis der Kernbestandteile zu den Oberflächenbestandteilen der Lipoproteine in den einzelnen Fraktionen

	Protein %	TG : Protein	CE : Protein	(TG + CE) : (FC + PL + Protein)
VLDL				
Patienten	25,71 ± 8,55	2,03 ± 0,91	0,18 ± 0,14	1,00 ± 0,24 **
Kontrollen	23,04 ± 4,12	2,17 ± 0,45	0,31 ± 0,23	1,24 ± 0,13
LDL				
Patienten	25,13 ± 4,22	1,12 ± 0,28 *	0,50 ± 0,25 *	0,66 ± 0,11 **
Kontrollen	24,13 ± 3,87	0,28 ± 0,07	1,68 ± 0,43	0,84 ± 0,09
HDL₂				
Patienten	42,85 ± 7,15	0,28 ± 0,09 *	0,11 ± 0,08 *	0,20 ± 0,07 *
Kontrollen	41,90 ± 2,50	0,09 ± 0,04	0,52 ± 0,08	0,35 ± 0,05
HDL₃				
Patienten	65,14 ± 3,98 *	0,09 ± 0,02 *	0,05 ± 0,04 *	0,10 ± 0,04 *
Kontrollen	58,21 ± 2,37	0,04 ± 0,01	0,28 ± 0,04	0,23 ± 0,03

* p < 0,001; ** p < 0,01

Eine Anreicherung mit Triglyceriden und eine Verarmung an Cholesterinestern in LDL, HDL₂ und HDL₃ läßt sich, wie in 3.2.2.1 beschrieben, auch hier erkennen. Der Quotient Triglyceride:Protein war in diesen Fraktionen hochsignifikant erhöht, der

Quotient Cholesterinester:Protein hochsignifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Das Gewichtsverhältnis der Kernbestandteile der Lipoproteine (Triglyceride + Cholesterinester) zu den Oberflächenbestandteilen (unverestertes Cholesterin + Phospholipide + Protein) läßt auf die Größe von Lipoproteinpartikeln schließen. Leichtere und größere Partikel sind relativ angereichert mit Kernkomponenten im Vergleich zu kleineren und dichteren Partikeln. Die berechneten Werte dieser Gewichtsverhältnisse deuten auf signifikant verkleinerte Partikel in allen Lipoproteinfraktionen bei den Patienten hin.

3.2.2.5 Apolipoprotein AI in den HDL-Fraktionen

Die Konzentrationen von Apo AI und von Gesamtprotein in den beiden HDL-Fraktionen sind in Tab. 13 und Tab. 14 dargestellt.

Tab. 13: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und Proteinkonzentration (mg/dl) in der HDL₂-Fraktion: Patientenseren der Subpopulation (α -Lp \leq 20 %, n = 18) und Kontrollseren (n = 7)

HDL₂-Fraktion

		X min	X max	Mittelwert	SD
Apo AI (mg/dl)	Patientenseren	0	7,7	2,9 *	2,4
	Kontrollseren	13,4	56,6	28,1	16,1
Protein (mg/dl)	Patientenseren	16,6	43,8	30,6 **	7,1
	Kontrollseren	31,1	98,8	58,1	25,5

* p < 0,001; ** p < 0,01

In der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) war die Apo AI-Konzentration in der HDL₂-Fraktion im Vergleich zur Kontrollgruppe hochsignifikant vermindert. Auch die Proteinkonzentration war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert.

Tab. 14: Apo AI-Konzentration (mg/dl) und Proteinkonzentration (mg/dl) in der HDL₃-Fraktion: Patientenseren der Subpopulation (α -Lp \leq 20 %, n = 18) und Kontrollseren (n = 7)

HDL₃-Fraktion

		X min	X max	Mittelwert	SD
Apo AI (mg/dl)	Patienten	3,9	39,2	18,8 *	10,4
	Kontrollpersonen	79,4	109,0	95,5	10,6
Protein (mg/dl)	Patienten	32,5	134,3	73,7 *	24,2
	Kontrollpersonen	169,0	211,9	191,2	16,6

* p < 0,001

Noch stärker als in der HDL₂-Fraktion war in der HDL₃-Fraktion die Verminderung der Proteinkonzentration bei den Patienten ausgeprägt. Auch in der HDL₃-Fraktion war die Apo AI-Konzentration bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hochsignifikant vermindert.

In Abb. 7 und Abb. 8 sind die prozentualen Anteile von Lipiden und Protein in der HDL₂-Fraktion graphisch dargestellt. Außerdem ist der prozentuale Anteil des Apo AI am Gesamtprotein schematisch herausgestellt. Dieser war in der HDL₂-Fraktion bei den Patienten mit 9,5 % im Vergleich zu den Kontrollpersonen mit 46,6 % signifikant erniedrigt (p < 0,001). Protein- und Lipidanteile unterschieden sich nur unwesentlich zwischen beiden Gruppen.

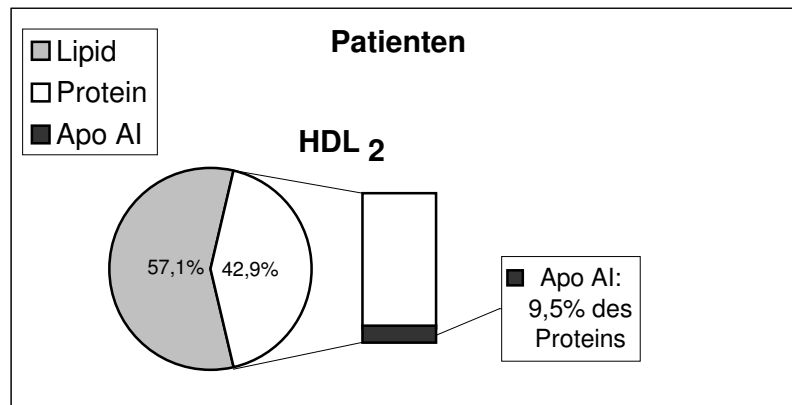


Abb. 7: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL₂-Fraktion sowie des Apo AI in den Patientenserum

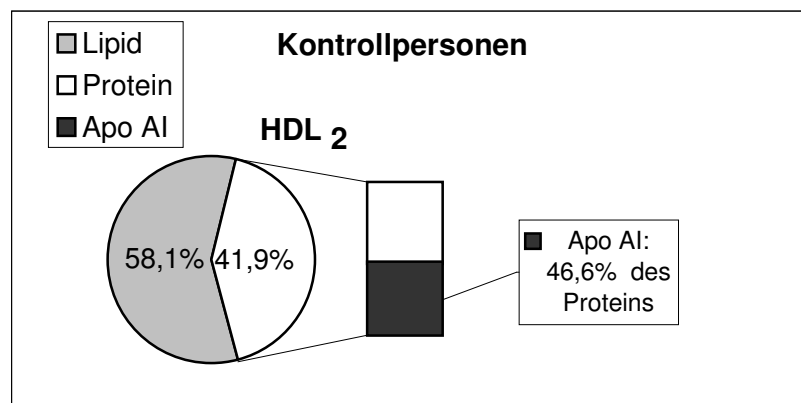


Abb. 8: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL₂-Fraktion sowie des Apo AI in den Kontrollserum

Entsprechend sind die prozentualen Anteile von Lipiden, Protein und Apo AI für die HDL₃-Fraktion in Abb. 9 und 10 dargestellt. Auch hier ist der prozentuale Apo AI-Anteil am Gesamtprotein bei den Patienten mit 24,7 % signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen mit 50,3 %. Der Gesamtproteinanteil ist bei der Patientengruppe mit 65,1 % signifikant erhöht.

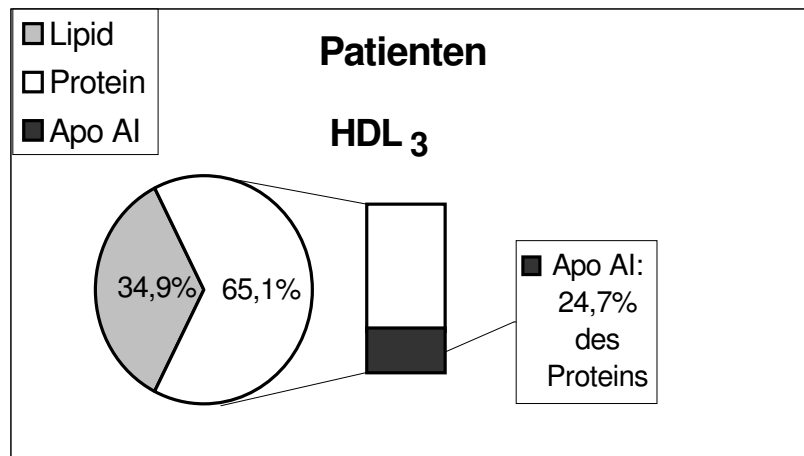


Abb. 9: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL₃-Fraktion sowie des Apo AI in den Patientenserum

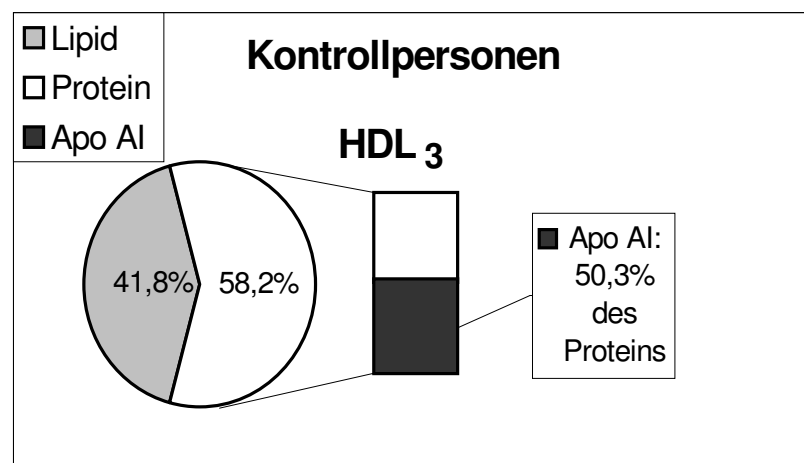


Abb. 10: Prozentuale Darstellung der Lipid- und Proteinanteile in der HDL₃-Fraktion sowie des Apo AI in den Kontrollserum

3.2.2.6 Anteil des unveresterten (freien) Cholesterins am Gesamtcholesterin

In den Patientenproben war die Gesamtcholesterinkonzentration sowohl im Serum als auch in den HDL₃-, HDL₂- und LDL-Fractionen signifikant erniedrigt, in der VLDL-Fraktion war sie signifikant erhöht (Tab. 15).

Tab. 15: Konzentration des Gesamtcholesterins (mg/dl) in Serum und Lipoproteinfraktionen bei der Patientengruppe und der Kontrollgruppe

	Gesamtcholesterin (mg/dl)				
	Serum	HDL ₃	HDL ₂	LDL	VLDL
Patienten	93,2 ± 23,5 *	7,0 ± 3,1 *	10,3 ± 4,0 **	65,2 ± 25,7 **	18,0 ± 10,2 ***
Kontrollpersonen	197,9 ± 29,1	40,1 ± 5,4	26,5 ± 12,9	121,5 ± 28,1	6,9 ± 4,6

* p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05

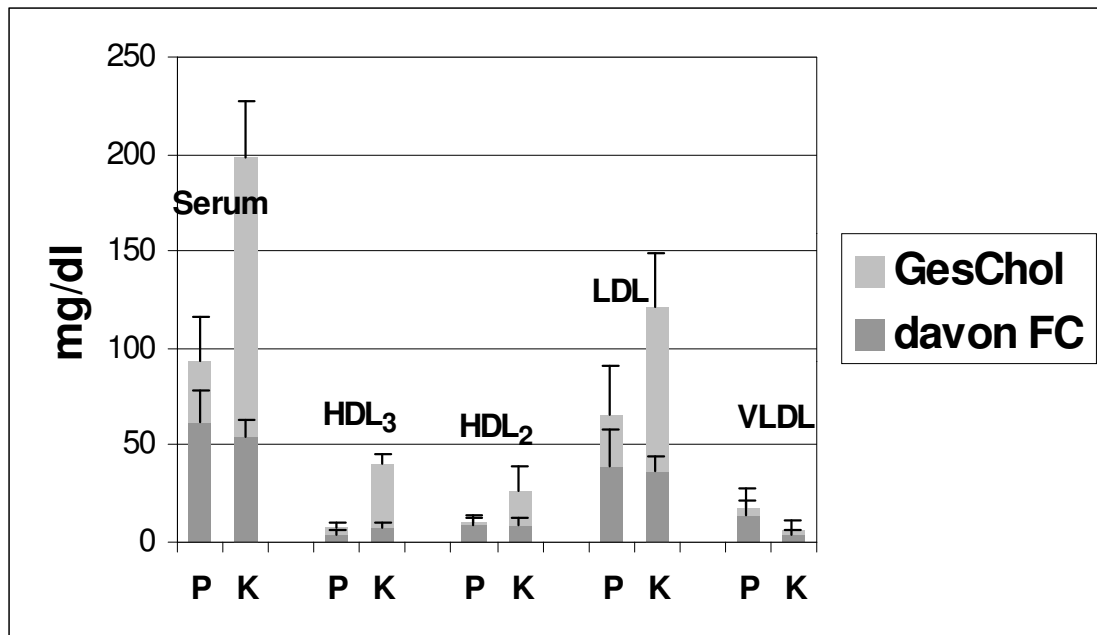
Der prozentuale Anteil des unveresterten Cholesterins (FC) am Gesamtcholesterin ist im Serum und in den Fraktionen HDL₃, HDL₂ und LDL bei der Patientengruppe signifikant erhöht (Tab. 16).

Tab. 16: Prozentualer Anteil des unveresterten Cholesterins (FC) am Gesamtcholesterin im Serum und Lipoproteinfraktionen bei der Patientengruppe und bei der Kontrollgruppe

	% FC				
	Serum	HDL ₃	HDL ₂	LDL	VLDL
Patienten	68,4 *	71,6 *	78,4 *	61,7 *	79,2
Kontrollpersonen	27,4	20,5	31,8	29,7	61,7

* p < 0,001

In Abb. 11 sind diese Unterschiede zwischen der Patientengruppe P und der Kontrollgruppe K in bezug auf die Anteile des unveresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin im Serum und in den Fraktionen HDL₃, HDL₂ und LDL graphisch dargestellt.



P = Patientengruppe ($\alpha \leq 20\%$, n = 18)

K = Kontrollgruppe (n = 7)

Abb. 11: Darstellung des Anteils des unveresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin im Serum und in den Lipoproteinfraktionen bei der Patientengruppe P und der Kontrollgruppe K

3.2.3 Cholesterinveresterung

Die Aktivität der Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) wurde *in vitro* über die Cholesterinveresterungsaktivität im Serum bestimmt.

3.2.3.1 Cholesterinveresterungsaktivität (LCAT-Aktivität)

Die LCAT-Aktivität im Serum (Tab. 17) war bei der Patientengruppe mit $14,2 \pm 12,3 \mu\text{mol/l/h}$ hochsignifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen mit $50,2 \pm 9,5 \mu\text{mol/l/h}$ ($p < 0,001$). Das bedeutet eine Senkung der LCAT-Aktivität bei

den Patienten um 71,7 %. In manchen Patientenseren war *in vitro* keine Cholesterinveresterungsaktivität meßbar.

Tab. 17: LCAT-Aktivität im Serum ($\mu\text{mol/l/h}$) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe

	X_{\min}	X_{\max}	Mittelwert	SD
Patienten (n = 18)	0	40,9	14,2 *	12,3
Kontrollpersonen (n = 7)	34,6	66,3	50,2	9,5

* $p < 0,001$

In Tab. 18 ist eine Untergruppe von Patienten an Meßtagen, an denen *in vitro* keine Cholesterinveresterung meßbar war (n = 7), der Patientengruppe (abzüglich derjenigen, die LCAT = 0 $\mu\text{mol/l/h}$ aufwiesen, n = 11) gegenübergestellt.

Auch bei fehlender LCAT-Aktivität im Serum ließen sich Cholesterinester in allen Lipoproteinfraktionen nachweisen. Nur in der HDL₃-Fraktion war eine signifikante Erniedrigung der CE-Konzentration gegenüber der übrigen Patientengruppe zu verzeichnen. Signifikant erhöht war die FC-Konzentration im Serum und in der LDL-Fraktion der Untergruppe mit fehlender LCAT-Aktivität im Vergleich zur übrigen Patientengruppe.

Tab. 18: Vergleich zwischen der Patientenuntergruppe, die fehlende LCAT-Aktivität im Serum aufwies, den übrigen Patienten und der Kontrollgruppe

	Untergruppe (n = 7)	Patienten (n = 11)	Kontrollpersonen (n = 7)
LCAT-Aktivität ($\mu\text{mol/l/h}$)	0 *	14,4 \pm 7,9	50,2 \pm 9,5
Fraktionale Veresterungsrate (%/h)	0 *	1,01 \pm 0,60	3,42 \pm 0,30
FC/GesChol (%)	72,5 \pm 9,8	67,9 \pm 13,9	27,4 \pm 1,5

Tab. 18 (Fortsetzung)

	Untergruppe (n = 7)	Patienten (n = 11)	Kontrollpersonen (n = 7)
FC (mg/dl)			
in Serum	78,0 ± 17,3 **	56,0 ± 9,7	54,2 ± 8,4
VLDL	18,1 ± 14,0	14,9 ± 7,7	4,0 ± 2,4
LDL	53,0 ± 20,2***	31,2 ± 11,4	36,0 ± 7,9
HDL ₂	10,0 ± 3,2	8,1 ± 5,1	8,3 ± 4,0
HDL ₃	4,6 ± 1,7	4,5 ± 1,3	8,2 ± 1,5
CE (mg/dl)			
in Serum	49,5 ± 17,7	51,1 ± 33,0	244,3 ± 36,3
VLDL	11,2 ± 10,7	7,8 ± 6,1	5,0 ± 4,5
LDL	38,3 ± 10,3	41,3 ± 27,3	145,4 ± 34,6
HDL ₂	3,4 ± 2,9	3,1 ± 2,5	30,9 ± 15,5
HDL ₃	1,7 ± 1,7 ***	5,2 ± 4,7	54,3 ± 8,1

* p < 0,001 ** p < 0,01 *** p < 0,05

3.2.3.2 Fraktionale Veresterungsrate

Die Veresterungsaktivität kann auch als fraktionale Veresterungsrate (Tab. 19) dargestellt werden. Sie drückt aus, welcher prozentuale Anteil des freien Cholesterins im Serum pro Stunde verestert wird. Die fraktionale Veresterungsrate war in den Patientenseren mit $0,99 \pm 0,86$ %/h im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($3,42 \pm 0,30$ %/h) ebenfalls signifikant erniedrigt ($p < 0,001$).

Tab. 19: Fraktionale Veresterungsrate (%/h) im Serum der Patientengruppe und der Kontrollgruppe

	X _{min}	X _{max}	Mittelwert	SD
Patienten (n = 18)	0	2,58	0,99 *	0,86
Kontrollpersonen (n = 7)	3,01	3,94	3,42	0,30

* p < 0,001

3.2.3.3 Korrelationen von LCAT-Aktivität mit Lipid- und Lipoproteinparametern

Die Untersuchung auf Korrelationen (Tab. 20) zwischen der LCAT-Aktivität und Lipid- und Lipoproteinparametern im Serum ergab die stärkste negative Korrelation mit dem prozentualen Anteil des unveresterten Cholesterins. Am stärksten positiv waren die Korrelationen zwischen LCAT-Aktivität und der CE-Konzentration im Serum und in der HDL₃-Fraktion sowie zwischen LCAT-Aktivität und der Apo AI-Konzentration in der HDL₃-Fraktion.

Tab. 20: Korrelationskoeffizienten (r) von LCAT-Aktivität und Lipid-/ Lipoproteinparametern im Serum bei den Patienten der Subpopulation

	GesChol (mg/dl)	CE (mg/dl)	FC (mg/dl)	% FC
Korrelationskoeffizient r	0,08	0,67	- 0,54	- 0,72

	α -Lipoprotein % (Lipidelektrophorese)	α -Lp-Cholesterin (mg/dl), nach Lipidelektrophorese berechnet
Korrelationskoeffizient r	0,35	0,47

	VLDL-GesChol (mg/dl)	LDL-GesChol (mg/dl)	HDL ₂ -GesChol (mg/dl)	HDL ₃ -GesChol (mg/dl)
Korrelationskoeffizient r	- 0,05	0,10	- 0,38	0,43

	VLDL-CE (mg/dl)	LDL-CE (mg/dl)	HDL ₂ -CE (mg/dl)	HDL ₃ -CE (mg/dl)
Korrelationskoeffizient r	0,28	0,58	0,55	0,67

	VLDL-FC (mg/dl)	LDL-FC (mg/dl)	HDL ₂ -FC (mg/dl)	HDL ₃ -FC (mg/dl)
Korrelationskoeffizient r	- 0,20	- 0,32	- 0,50	- 0,37

	Apo AI (mg/dl) in HDL ₂	Apo AI (mg/dl) in HDL ₃
Korrelationskoeffizient r	0,34	0,67

In Abb. 12-16 sind die Korrelationen zwischen der LCAT-Aktivität und ausgewählten Lipidparametern (% FC, Konzentrationen der Cholesterinester in VLDL, LDL, HDL₂ und HDL₃) dargestellt.

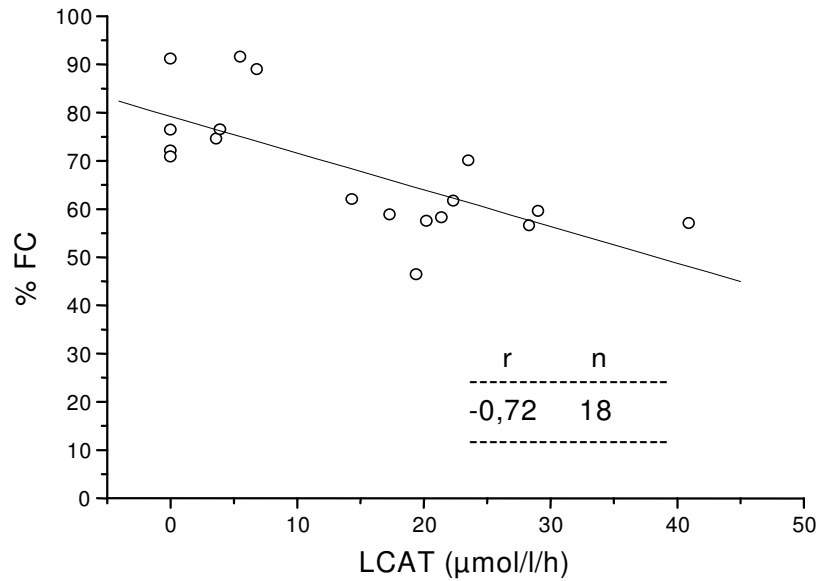


Abb. 12: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und dem prozentualen Anteil unveresterten Cholesterins bei der Patientengruppe

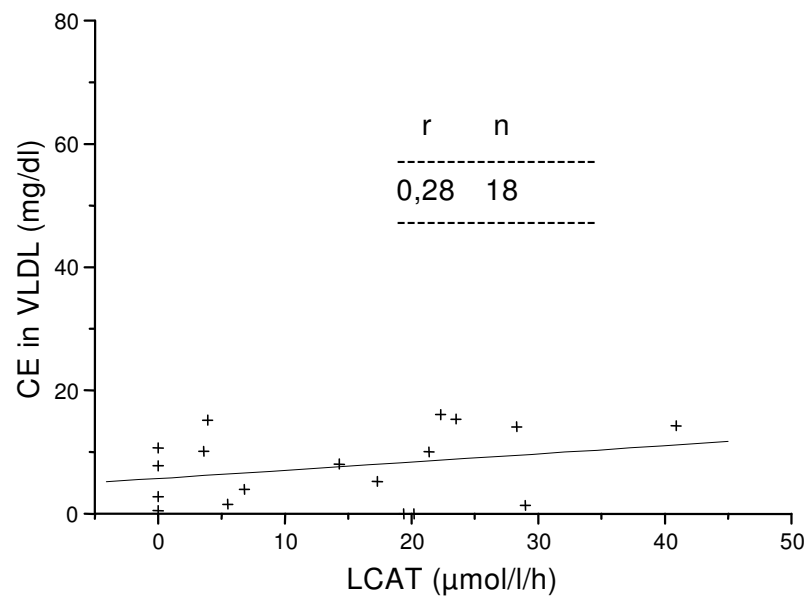


Abb. 13: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in VLDL bei der Patientengruppe

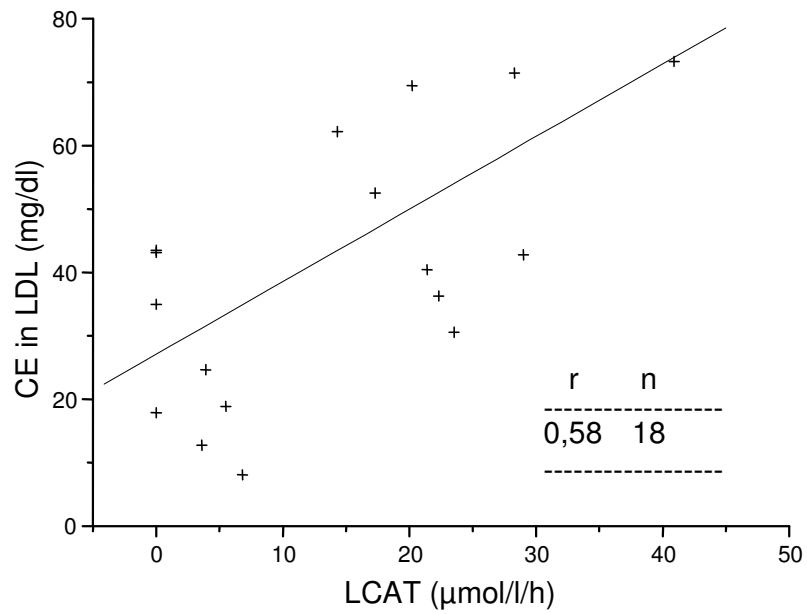


Abb. 14: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in LDL bei der Patientengruppe

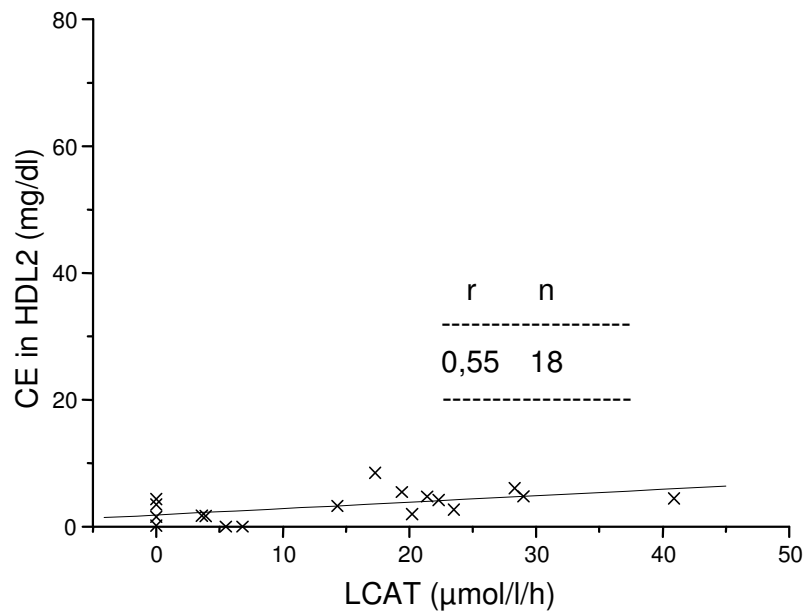


Abb. 15: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in HDL₂ bei der Patientengruppe

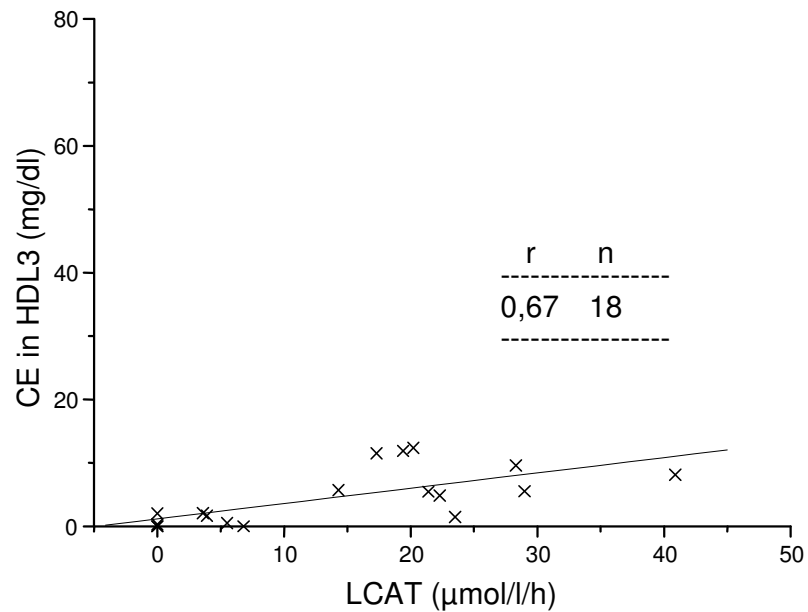


Abb. 16: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und CE-Konzentrationen in HDL₃ bei der Patientengruppe

3.2.4 Langkettige Fettsäuren im Serum

3.2.4.1 Freie Fettsäuren

Die gaschromatographisch gemessenen Konzentrationen ($\mu\text{mol/l}$) der freien, langkettigen Fettsäuren im Serum von Patienten und Kontrollpersonen sind in Tab. 21 dargestellt. Aus den Werten der Konzentrationen wurden die einzelnen Fettsäuren auch als Gewichtsprozent (mol %) aller detektierten freien Fettsäuren zwischen 16 und 20 C-Atomen berechnet (Tab. 22).

Tab. 21: Serumkonzentrationen ($\mu\text{mol/l}$) der freien langkettigen Fettsäuren bei der Patientengruppe ($\alpha\text{-Lp} \leq 20\%$) und bei der gesunden Kontrollgruppe

Fettsäure (unverestert)	Patienten (n = 18)	Kontrollpersonen (n = 7)
	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
16:0	180,3 \pm 95,5	152,0 \pm 36,5
16:1(n-7)	21,9 \pm 18,9 ***	7,0 \pm 8,9
18:0	72,1 \pm 27,9	62,0 \pm 10,6
18:1(n-9)	174,1 \pm 110,3 **	72,9 \pm 23,7
18:2(n-6)	103,3 \pm 63,9	75,6 \pm 24,7
18:3(n-3)	3,6 \pm 8,3	1,6 \pm 2,6
20:0	2,8 \pm 8,1 ***	7,4 \pm 10,3
20:4(n-6)	15,3 \pm 15,4	24,4 \pm 9,2
18:1(n-9) + 18:2(n-6) / 16:0	1,53 \pm 0,36 *	0,98 \pm 0,13

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,05$

Statistisch signifikante Abweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe traten bei der Palmitoleinsäure (16:1(n-7)) und bei der Arachinsäure (20:0) auf; am stärksten signifikant war die erhöhte Serumkonzentration der freien Ölsäure (18:1(n-9)) bei der Patientengruppe. In der Patientengruppe lagen allerdings bei den höher konzentrierten Fettsäuren (Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure und Linolsäure) sehr hohe Standardabweichungen vor.

Um die erheblichen Unterschiede der absoluten Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum zwischen den einzelnen Patienten zu korrigieren, wurde ein Quotient aus (Oleat + Linolat) / Palmitat berechnet. Dieser Quotient lag in der Patientengruppe mit $1,53 \pm 0,36$ signifikant höher als bei der Kontrollgruppe mit $0,98 \pm 0,13$.

In Tab. 22 und Abb. 17 sind die prozentualen Anteile der freien langkettigen Fettsäuren im Serum dargestellt. In der Patientengruppe konnten signifikante Abweichungen der prozentualen Anteile von Palmitinsäure (16:0), Stearinsäure (18:0), Ölsäure (18:1(n-9)), Arachidinsäure (20:0) und Arachidonsäure (20:4) im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Dazu ist anzumerken, daß der Palmitinsäureanteil mit $31,9 \pm 4,3$ % nur etwas über dem Normbereich, der Palmitoleinsäureanteil (16:1(n-7)) mit $3,6 \pm 2,0$ % und der Linolensäureanteil (18:3(n-3)) mit $0,4 \pm 1,0$ % etwas unter dem Normbereich lag. Die prozentualen Anteile von Stearinsäure und Ölsäure in der Patientengruppe lagen im Normbereich.

Tab. 22: Prozentuale Anteile der freien langkettigen Fettsäuren im Serum bei der Patientengruppe (α -Lp ≤ 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zum Normbereich (nach Aufenanger und Kattermann 1995)

	Patienten (n = 18)	Kontrollpersonen (n = 7)	Normbereich*
Fettsäure (unverestert)	mol %	mol %	mol %
16:0	$31,9 \pm 4,3$ **	$37,8 \pm 3,3$	26-30
16:1(n-7)	$3,6 \pm 2,0$	$1,9 \pm 2,4$	4-8
18:0	$13,4 \pm 2,3$ ***	$15,7 \pm 2,0$	12-16
18:1(n-9)	$29,5 \pm 7,7$ **	$17,8 \pm 2,8$	28-32
18:2(n-6)	$17,9 \pm 6,3$	$18,8 \pm 3,7$	10-17
18:3(n-3)	$0,4 \pm 1,0$	$0,4 \pm 0,7$	1-2
20:0	$0,4 \pm 1,4$ ***	$1,6 \pm 2,2$	keine Angabe
20:4(n-6)	$2,9 \pm 3,2$ ***	$6,1 \pm 1,7$	2-5

* nach Aufenanger und Kattermann (1995)

** p < 0,01

*** p < 0,05

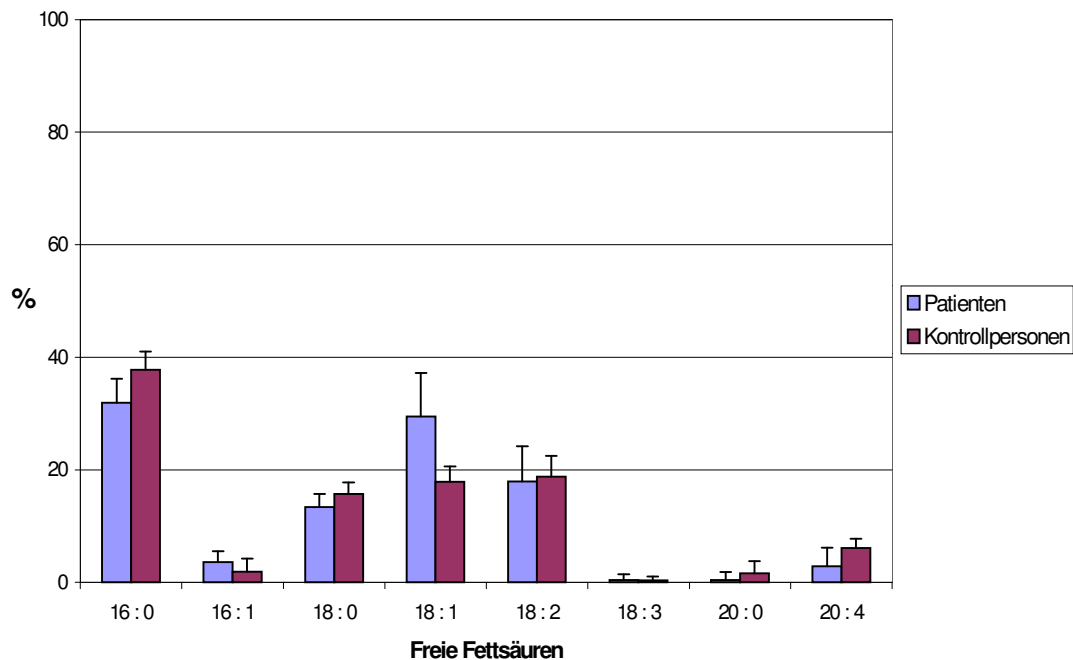


Abb. 17: Prozentuale Anteile der freien langkettigen Fettsäuren im Serum bei der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe

3.2.4.2 Esterfettsäuren

Die gaschromatographische Analyse der langkettigen Fettsäuren im Serum nach Umesterung ergab signifikante Verminderungen ($p < 0,01$) von Serumkonzentrationen der Arachinsäure (20:0) sowie der omega-6-Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure (Tab. 23).

Hochsignifikante Veränderungen traten bei den prozentualen Anteilen von Ölsäure (18:1(n-9)) und Linolsäure (18:2(n-6)) in den Patientenseren auf (Tab. 24, Abb. 18). Der Ölsäureanteil war bei den Patienten mit $31,7 \pm 5,2$ % erheblich höher als der Linolsäureanteil ($22,3 \pm 7,2$ %). Bei den gesunden Kontrollpersonen dagegen lag der Ölsäureanteil mit $20,7 \pm 2,8$ % unter dem Linolsäureanteil ($35,2 \pm 2,7$ %). Bei den Patienten war damit im Vergleich zu den Kontrollpersonen der Quotient Ölsäure/Linolsäure hochsignifikant erhöht ($p = 0,001$). Der prozentuale Anteil der Arachidonsäure war hochsignifikant vermindert ($p < 0,001$).

Zur Darstellung des Status der essentiellen Fettsäuren wurde das Verhältnis 16:1(n-7) / 18:2(n-6) berechnet (Tab. 24). Die Patienten wiesen einen signifikant höheren Index auf ($0,18 \pm 0,18$) als die gesunden Kontrollpersonen ($0,08 \pm 0,02$).

Tab. 23: Serumkonzentrationen ($\mu\text{mol/l}$) der langkettigen Esterfettsäuren bei der Patientengruppe und bei der gesunden Kontrollgruppe (** $p < 0,01$)

Fettsäure (verestert)	Patienten (n = 18)	Kontrollpersonen (n = 7)
	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
16:0	1307 ± 539	1293 ± 461
16:1(n-7)	128 ± 72	123 ± 35
18:0	368 ± 148	351 ± 102
18:1(n-9)	1317 ± 502	949 ± 203
18:2(n-6)	$947 \pm 436^{**}$	1635 ± 429
18:3(n-3)	22 ± 23	24 ± 8
20:0	$3 \pm 5^{**}$	9 ± 4
20:4(n-6)	$121 \pm 90^{**}$	272 ± 74

Tab. 24: Prozentuale Anteile der langkettigen Esterfettsäuren im Serum bei der Patientengruppe und bei der gesunden Kontrollgruppe (* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$)

Fettsäure (verestert)	Patienten (n = 18)	Kontrollpersonen (n = 7)
	mol %	mol %
16:0	$30,9 \pm 3,8$	$27,3 \pm 2,4$
16:1(n-7)	$3,1 \pm 1,6$	$2,7 \pm 0,6$
18:0	$8,7 \pm 1,4^{***}$	$7,5 \pm 0,7$
18:1(n-9)	$31,7 \pm 5,2^*$	$20,7 \pm 2,8$
18:2(n-6)	$22,3 \pm 7,2^{**}$	$35,2 \pm 2,7$
18:3(n-3)	$0,5 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,2$
20:0	$0,1 \pm 0,1^{***}$	$0,2 \pm 0,1$
20:4(n-6)	$2,7 \pm 1,3^*$	$5,8 \pm 0,9$
18:1(n-9) / 18:2(n-6)	$1,64 \pm 0,86^{**}$	$0,60 \pm 0,12$
16:1(n-7) / 18:2(n-6)	$0,18 \pm 0,18^{***}$	$0,08 \pm 0,02$

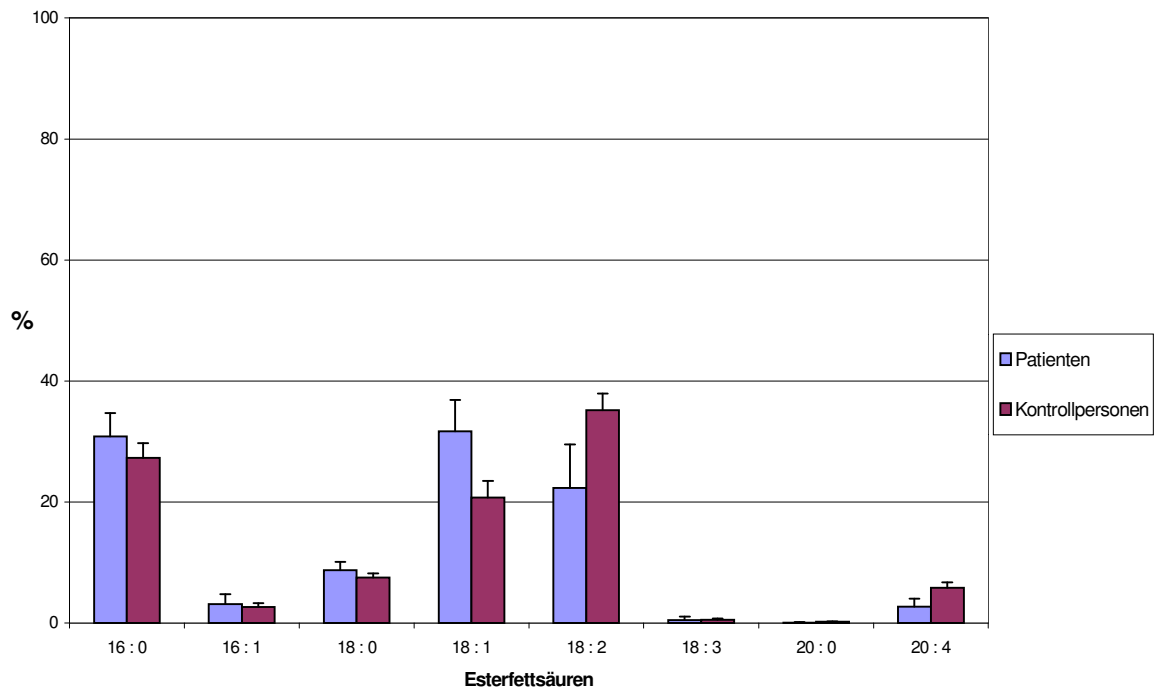


Abb. 18: Prozentuale Anteile der langkettigen Esterfettsäuren im Serum bei der Patientengruppe (α -Lp \leq 20 %) und bei der gesunden Kontrollgruppe

3.3 Gesamtkollektiv

An 483 Meßtagen wurde die Cholesterinveresterungsaktivität (LCAT-Aktivität) in Patientenserum erfaßt, die das Einschlußkriterium α -Lp \leq 20 % (elektrophoretisch) erfüllten.

3.3.1 Korrelationen zwischen LCAT-Aktivität und Parametern des Lipidstoffwechsels

Zwischen dem prozentualen Anteil des freien Cholesterins (FC) am Gesamtcholesterin und der LCAT-Aktivität im Serum wurde im Gesamtkollektiv eine stark negative Korrelation ($r = -0,71$) festgestellt (Abb. 19). Damit liegt eine gute Übereinstimmung mit der in 3.2.3.3 beschriebenen Subpopulation ($r = -0,72$) vor.

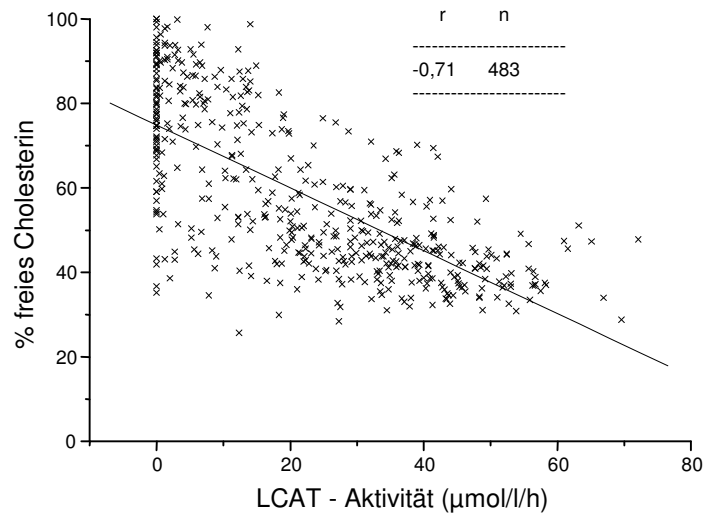


Abb. 19: Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil des freien Cholesterins (FC) am Gesamtcholesterin und der LCAT-Aktivität in den Patientenseren aller Meßtage

Die aus der Lipidelektrophorese berechneten Konzentrationen des α -Lp-Cholesterins korrelierten positiv ($r = 0,43$) mit der LCAT-Aktivität in den untersuchten Patientenseren (Abb. 20).

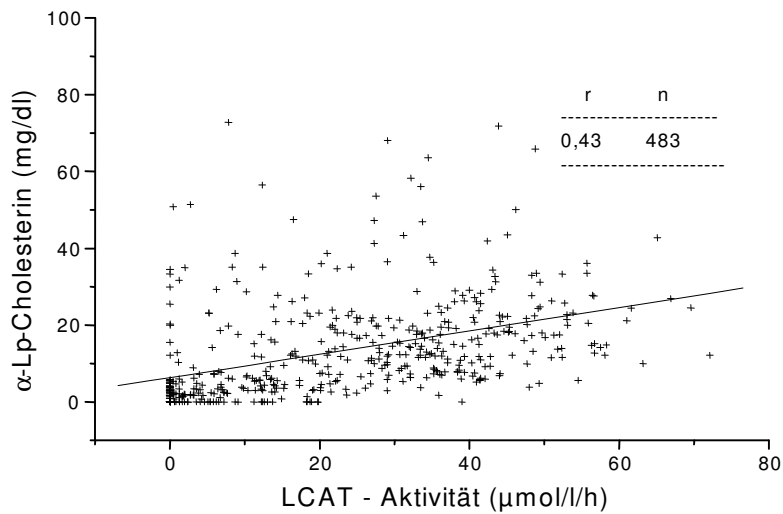


Abb. 20: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und Konzentration des α -Lp-Gesamtcholesterins in den Patientenseren aller Meßtage

Auch hier wird die Korrelation bestätigt, die bei der in 3.2.3.3 beschriebenen Subpopulation ($r = 0,47$) berechnet wurde.

Auch die Korrelation zwischen der Apo AI-Konzentration in der Gesamt-HDL-Fraktion (HDL₂ und HDL₃ rechnerisch zusammengefaßt) und der LCAT-Aktivität in den Patientenseren, mit denen eine Ultrazentrifugationsanalyse durchgeführt werden konnte ($n = 118$), war positiv ($r = 0,60$) (Abb. 21).

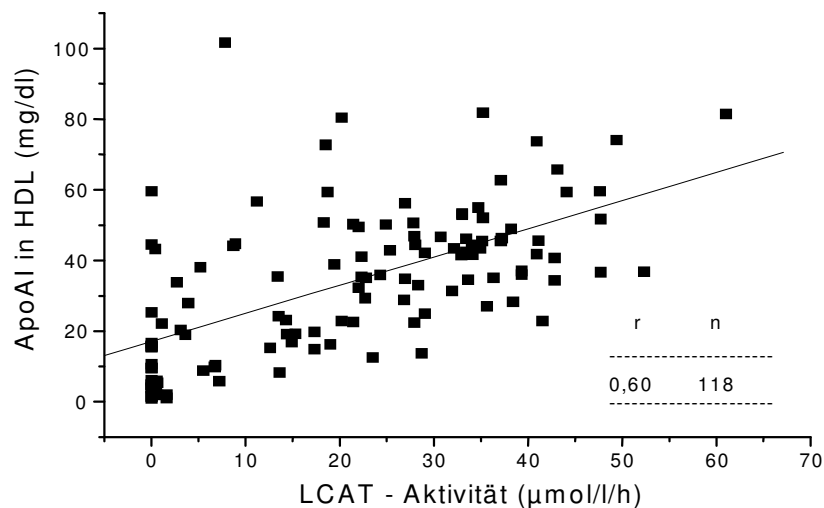


Abb. 21: Korrelation zwischen LCAT-Aktivität im Serum und der Apo AI-Konzentration in HDL (berechnet als Summe aus HDL₂ und HDL₃)

3.3.2 LCAT-Aktivität in Abhängigkeit von Lipoprotein X

Bei normaler Stoffwechsellage ist Lipoprotein X (Lp X) im Serum nicht nachweisbar. Ein Vergleich der Lp X-positiven Seren mit den Lp X-negativen Seren des gesamten Patientenkollektivs unter Berücksichtigung aller Meßtage ergab signifikant niedrigere LCAT-Aktivitäten in den Lp X-positiven Seren ($p < 0,001$). Die LCAT-Aktivitäten in den Seren dieser beiden Patientengruppen (Lp X-positiv: $19,3 \pm 17,4$ µmol/l/h; Lp X-negativ: $31,0 \pm 16,9$ µmol/l/h) lagen signifikant unter denjenigen der Seren der gesunden Kontrollpersonen ($50,2 \pm 9,5$ µmol/l/h).

Am niedrigsten lagen die LCAT-Aktivitäten in den Seren der Patienten-Untergruppe, die α -Lp $\leq 20\%$ aufwiesen ($14,2 \pm 12,3 \mu\text{mol/l/h}$), wenn auch nicht signifikant niedriger als in den Lp X-positiven Seren des Gesamtkollektivs (Abb. 22).

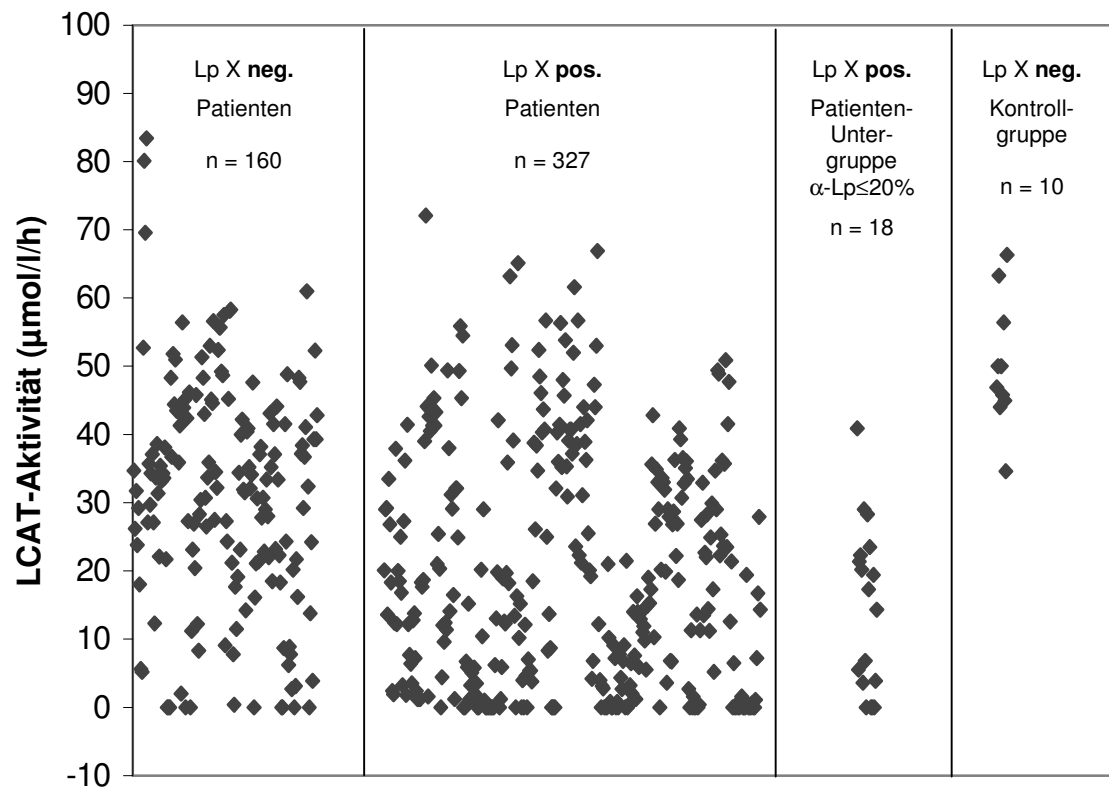


Abb. 22: LCAT-Aktivitäten ($\mu\text{mol/l/h}$) gruppiert nach Lp X-negativen Seren in der Patientengruppe bzw. in der Kontrollgruppe sowie Lp X-positiven Seren in der Patientenuntergruppe (α -Lp $\leq 20\%$) und in der übrigen Patientengruppe

3.3.3 Behandlungsausgang (verstorben/überlebt)

Von den untersuchten Patienten, deren Patientenblätter zugänglich waren, verstarben 28 während des Aufenthaltes auf der Intensivpflegestation. Zwanzig Patienten aus dieser untersuchten Gruppe überlebten den Aufenthalt auf der Intensivpflegestation und konnten anschließend auf andere Stationen verlegt werden.

Bei der Patientengruppe mit letalem Verlauf ($n = 28$) lag am letzten Meßtag die LCAT-Aktivität im Serum mit $9,4 \pm 12,5 \mu\text{mol/l/h}$ signifikant niedriger als bei der Patientengruppe mit günstigem Behandlungsverlauf ($n = 20$) mit $41,5 \pm 15,8 \mu\text{mol/l/h}$ ($p < 0,001$). Der prozentuale Anteil des FC am Gesamtcholesterin war bei den Patienten, die später verstarben, am letzten Meßtag signifikant höher als bei den Patienten, die überlebten ($p < 0,001$).

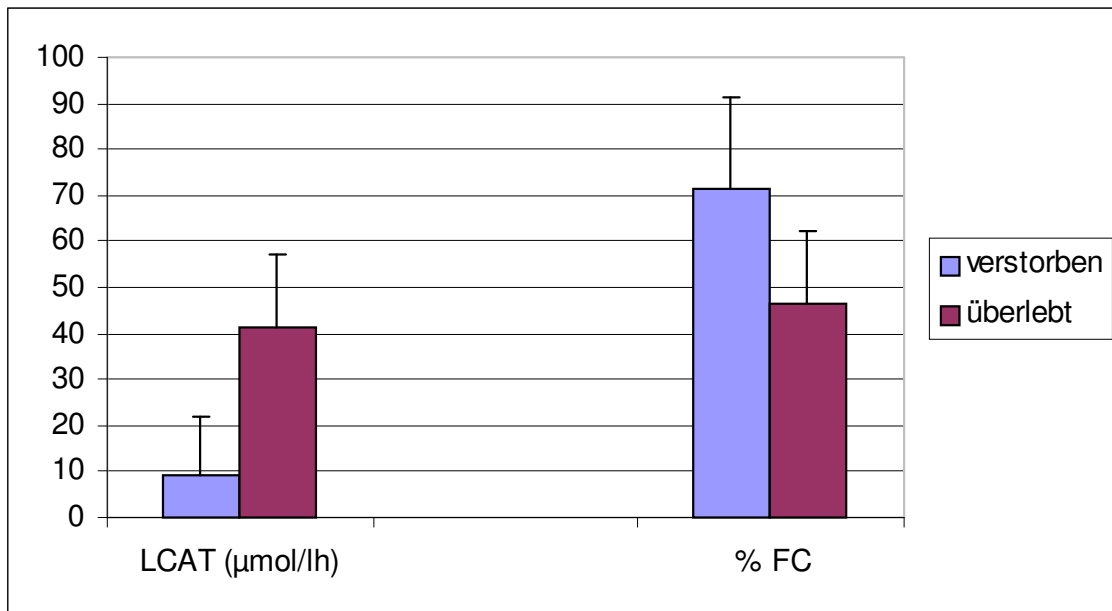


Abb. 23: LCAT-Aktivität und prozentualer Anteil des unveresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin am jeweils letzten Meßtag auf der Intensivpflegestation: Vergleich der Patientengruppen „verstorben“ und „überlebt“

In Tab. 25 sind auch die übrigen gemessenen Parameter nach dieser Gruppeneinteilung dargestellt.

Tab. 25: Parameter des Fettstoffwechsels am jeweils letzten Meßtag auf der Intensivpflegestation: Vergleich der Patientengruppen „verstorben“ und „überlebt“

	überlebt (n = 20)	verstorben (n = 28)
GesChol (mg/dl)	154,1 ± 50,1	110,8 ± 45,2
FC (mg/dl)	73,3 ± 44,7	74,5 ± 26,6
TG (mg/dl)	234,4 ± 110,0	234,8 ± 145,7
% FC	46,2 ± 15,8	71,3 ± 19,9 *
α-Lp (%) elektrophoretisch	20,3 ± 10,4	13,7 ± 13,5
α-Lp-Chol (mg/dl)	14,5 ± 8,6	8,8 ± 11,6
Lp X pos. oder neg. (n)	7 neg., 11 pos.	4 neg., 26 pos.
LCAT (µmol/l/h)	41,5 ± 15,8	9,4 ± 12,5 *
Frakt. Veresterungsrate (%)	2,64 ± 1,57	0,57 ± 0,91
Serum-Acyl-Quotient (18:1 + 18:2) / 16:0	1,41 ± 0,34	1,74 ± 0,42**

* p < 0,001

** p < 0,01

Die Berechnung des Verhältnis der freien Fettsäuren Linolsäure plus Ölsäure / Palmitinsäure im Serum (Serum-Acyl-Quotient) am jeweils letzten Meßtag ergab bei der Patientengruppe mit letalem Verlauf mit $1,74 \pm 0,42$ einen signifikant höheren Wert als bei der Gruppe mit günstigem Verlauf ($1,41 \pm 0,34$) ($p < 0,01$).

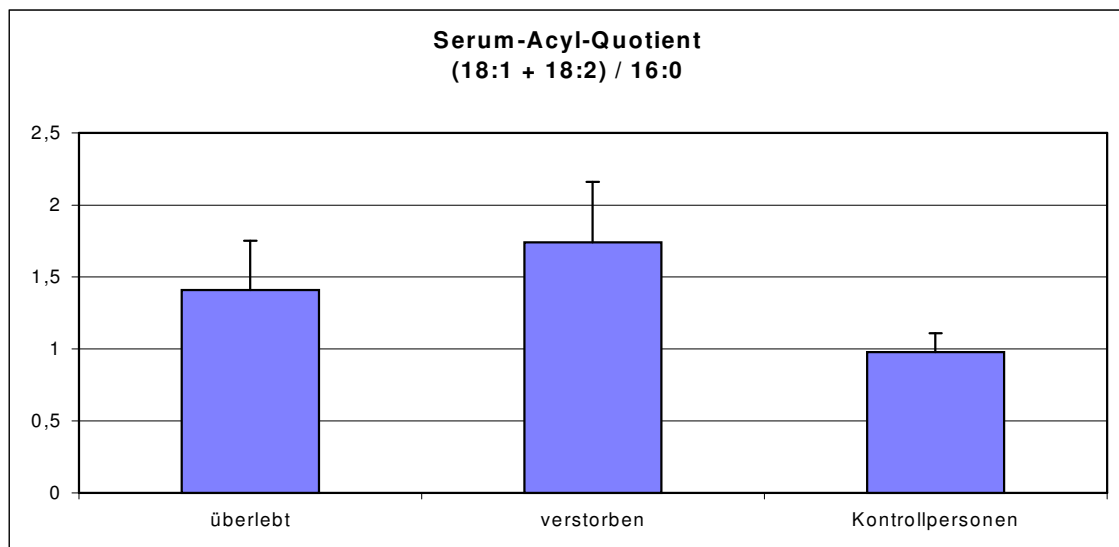


Abb. 24: Serum-Acyl-Quotient im Serum der Patienten am jeweils letzten Meßtag im Vergleich zu den Kontrollpersonen

Je eine Falldarstellung aus beiden Gruppen (Patient W.E. mit negativem Verlauf, Patient M.G. mit positivem Verlauf) zeigt die Veränderungen der LCAT-Aktivität und der prozentualen Anteile von freiem Cholesterin und α -Lipoproteinen im Serum während der Behandlungsdauer. Eine gegenläufige Entwicklung des prozentualen Anteils an α -Lp und der LCAT-Aktivität zum prozentualen Anteil des FC wird in beiden Fällen deutlich (Abb. 25).

Bei Patient W.E. verblieben sowohl die LCAT-Aktivität als auch der prozentuale Anteil an α -Lp ab dem 20. Behandlungstag auf sehr niedrigem Niveau, der prozentuale Anteil an unverestertem Cholesterin erreichte sehr hohe Werte. Dagegen ging die Tendenz der LCAT-Aktivität und des prozentualen Anteils an α -Lp bei Patient M.G. gegen Ende der Beobachtung auf der Intensivstation deutlich nach oben, während der prozentuale Anteil des unveresterten Cholesterins am Gesamtcholesterin sich in Richtung des Normbereichs bewegte.

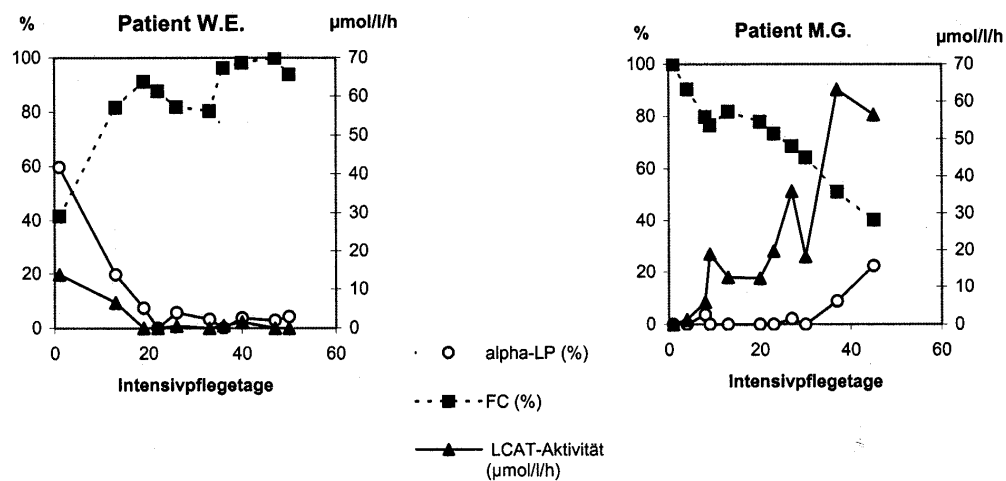


Abb. 25: Verläufe von LCAT-Aktivität, prozentualem Anteil von α -Lp (in der Lipidelektrophorese) und prozentualem Anteil des FC am Gesamtcholesterin im Serum bei einem Patienten aus der Gruppe der verstorbenen Patienten (Patient W.E.) und bei einem Patienten aus der Gruppe der überlebenden Patienten (Patient M.G.)

3.3.4 Darstellung nach Krankheitsbildern

Ein Vergleich zwischen Patientengruppen, die nach der Art des chirurgischen Eingriffes definiert wurden, ist in Abb. 26 dargestellt. Bei gefäßchirurgischen Patienten wurden 74 Meßtage erfaßt. An 29 Meßtagen konnten Daten bei Traumapatienten erhoben werden, an 19 Tagen bei leberchirurgischen Patienten. Mit Ausnahme der Triglyceridwerte im Serum, die in der Gruppe der gefäßchirurgischen Patienten deutlich höher lagen ($244,2 \pm 116,4$ mg/dl) als in den anderen beiden Gruppen, waren bei den dargestellten Lipidparametern keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu erkennen.

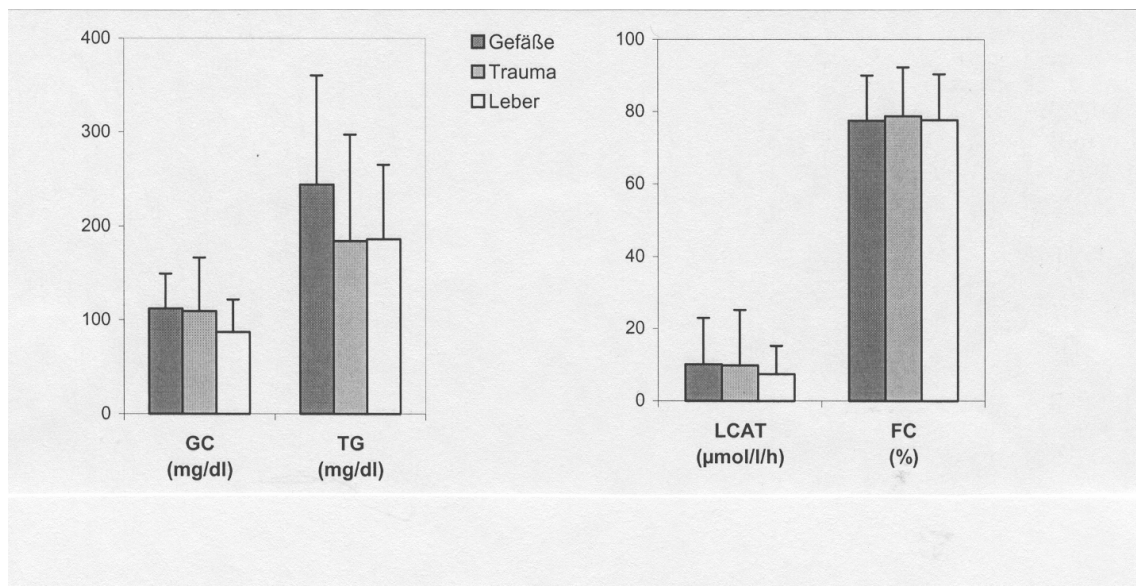


Abb. 26: Lipidparameter: Vergleich zwischen Patientengruppen (GefäÙchirurgie, Trauma und Leberchirurgie)

Die LCAT-Aktivitätsverläufe im Serum während der gesamten Intensivpflegedauer sind in Abb. 27-32 dargestellt. Gegen Ende der Behandlung konnte bei den Patienten, die überlebten, eine ansteigende Tendenz der Enzymaktivität oder im Normbereich liegende Aktivitäten gemessen werden. Bei den meisten später verstorbenen Patienten war an den letzten Meßtagen eine abnehmende Tendenz oder ein sehr niedriges Niveau der LCAT-Aktivität zu beobachten. Am jeweils letzten Meßtag wurden bei den überlebenden Patienten LCAT-Aktivitäten zwischen 13,2 und 36,6 $\mu\text{mol/l/h}$ (leberchirurgische Patienten), zwischen 53,8 und 66,9 $\mu\text{mol/l/h}$ (Traumapatienten) und zwischen 18,3 und 57,5 $\mu\text{mol/l/h}$ (gefäÙchirurgische Patienten) gemessen.

sen. Bei den verstorbenen Patienten lagen die LCAT-Aktivitäten des letzten Meßtages zwischen 0 und 23,6 $\mu\text{mol/l/h}$ (leberchirurgische Patienten), zwischen 0 und 41,3 $\mu\text{mol/l/h}$ (Traumapatienten) und zwischen 0 und 36,1 $\mu\text{mol/l/h}$ (gefäßchirurgische Patienten).

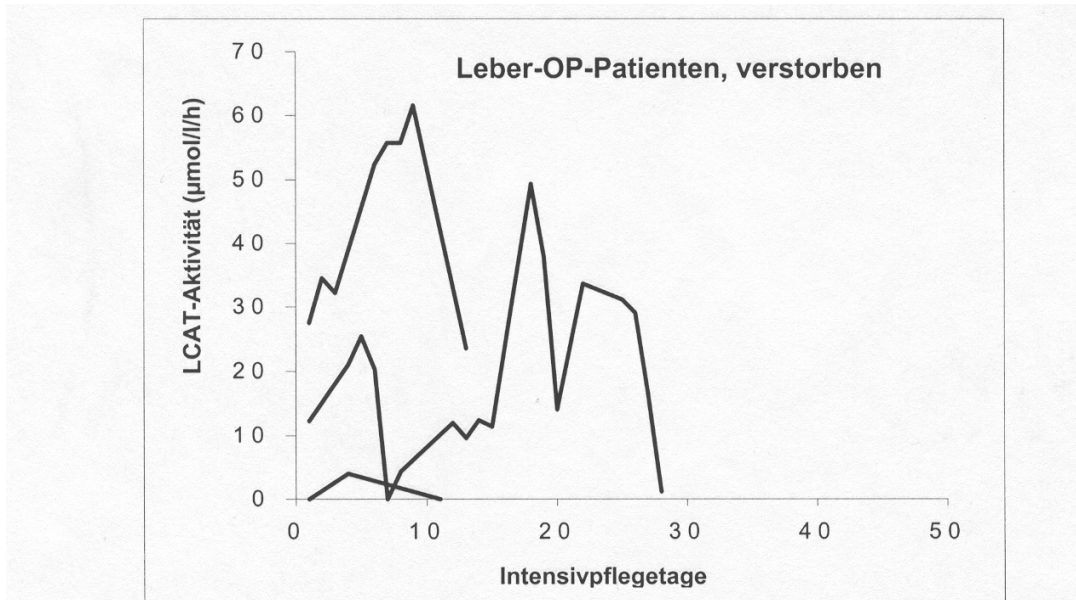


Abb. 27: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei verstorbenen Leberchirurgie-Patienten

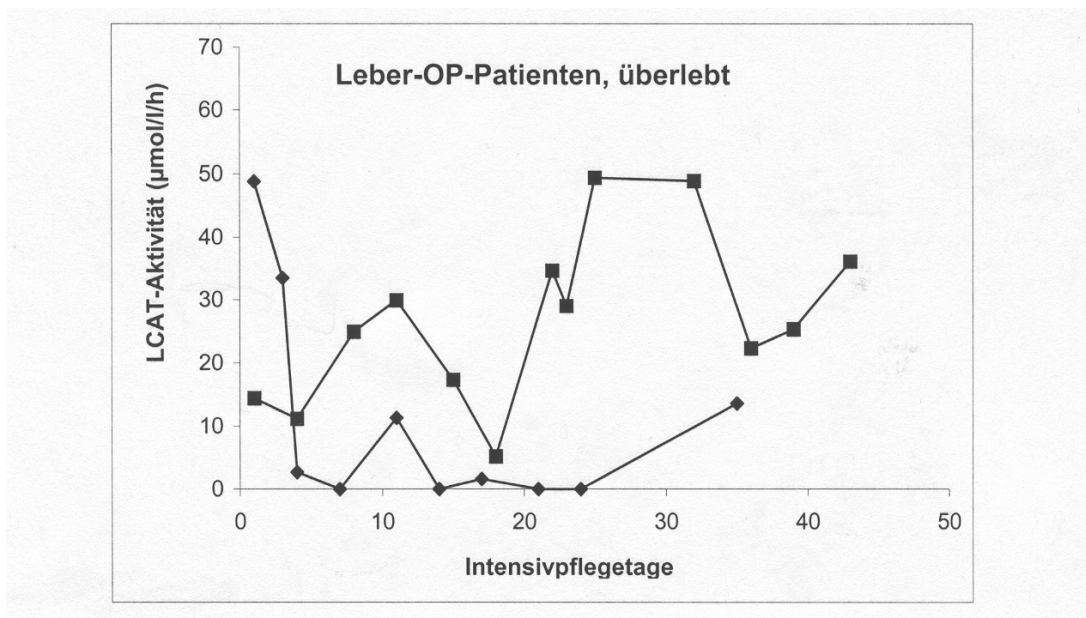


Abb. 28: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei Leberchirurgie-Patienten, die überlebten

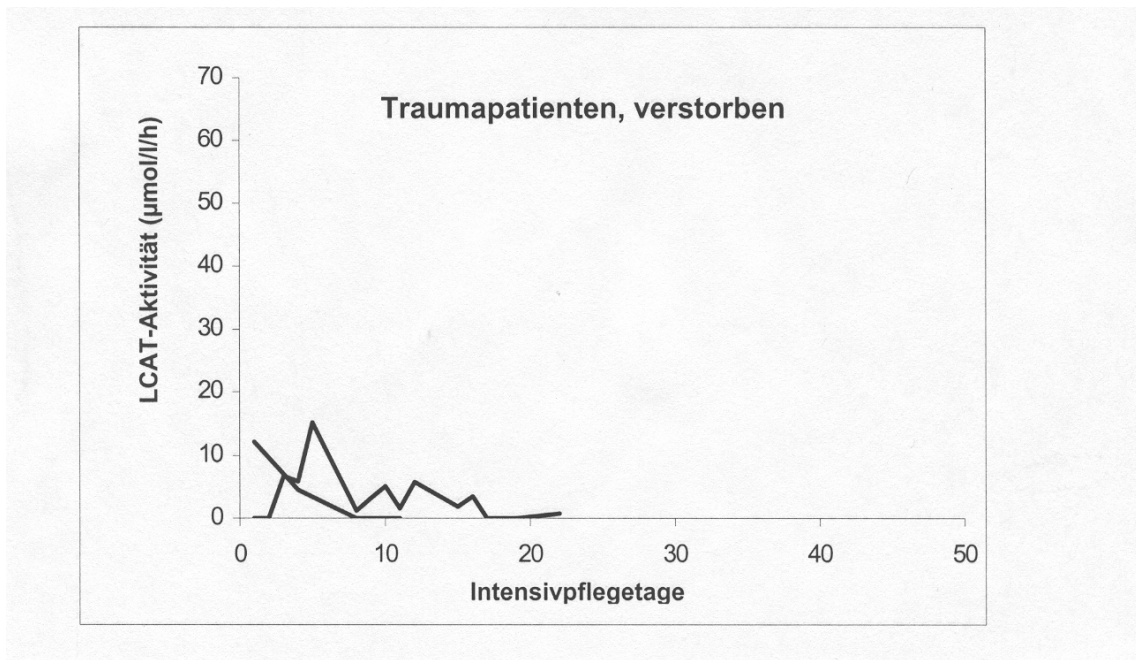


Abb. 29: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei verstorbenen Traumapatienten

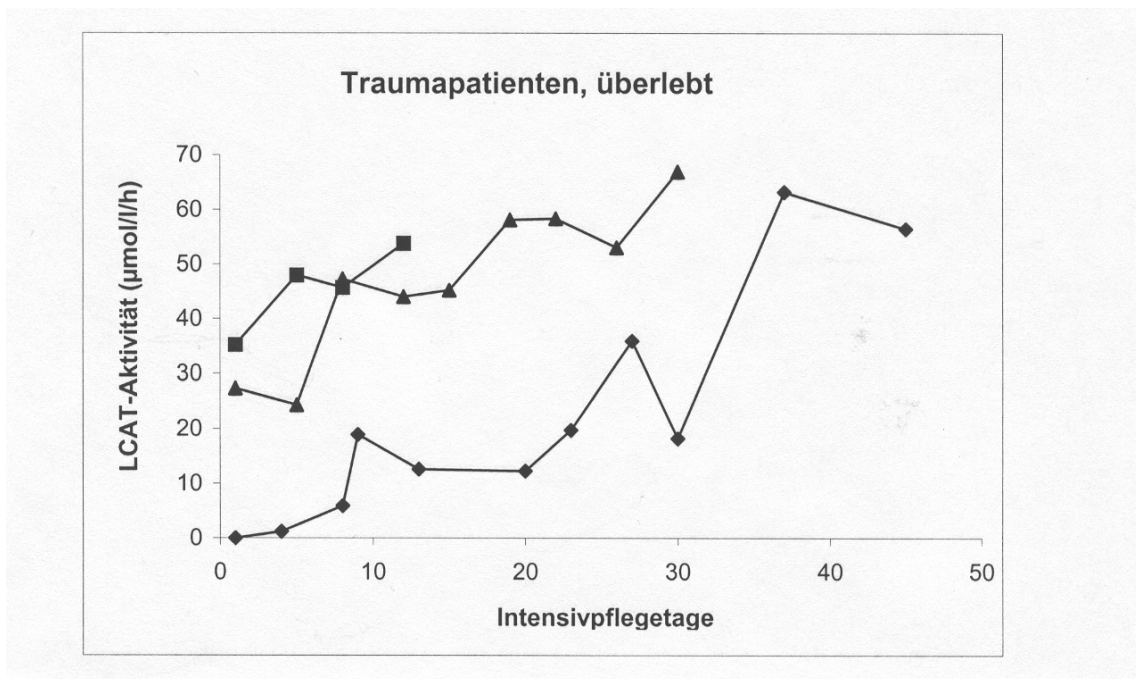


Abb. 30: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei Traumapatienten, die überlebten

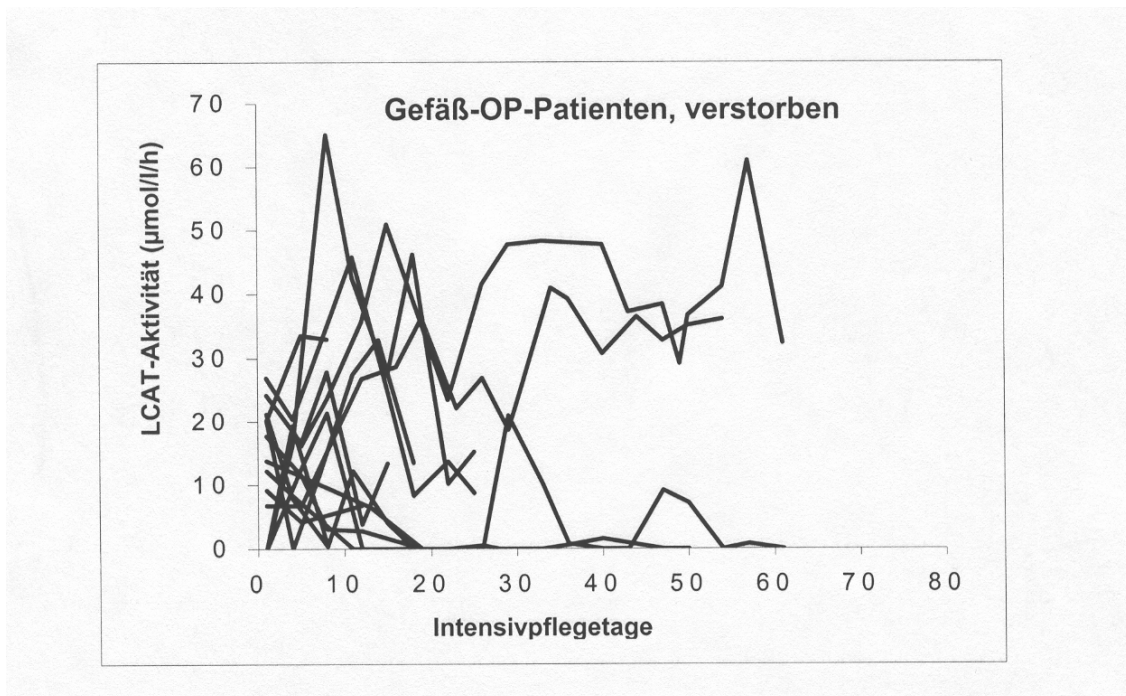


Abb. 31: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei verstorbenen Gefäßchirurgie-Patienten

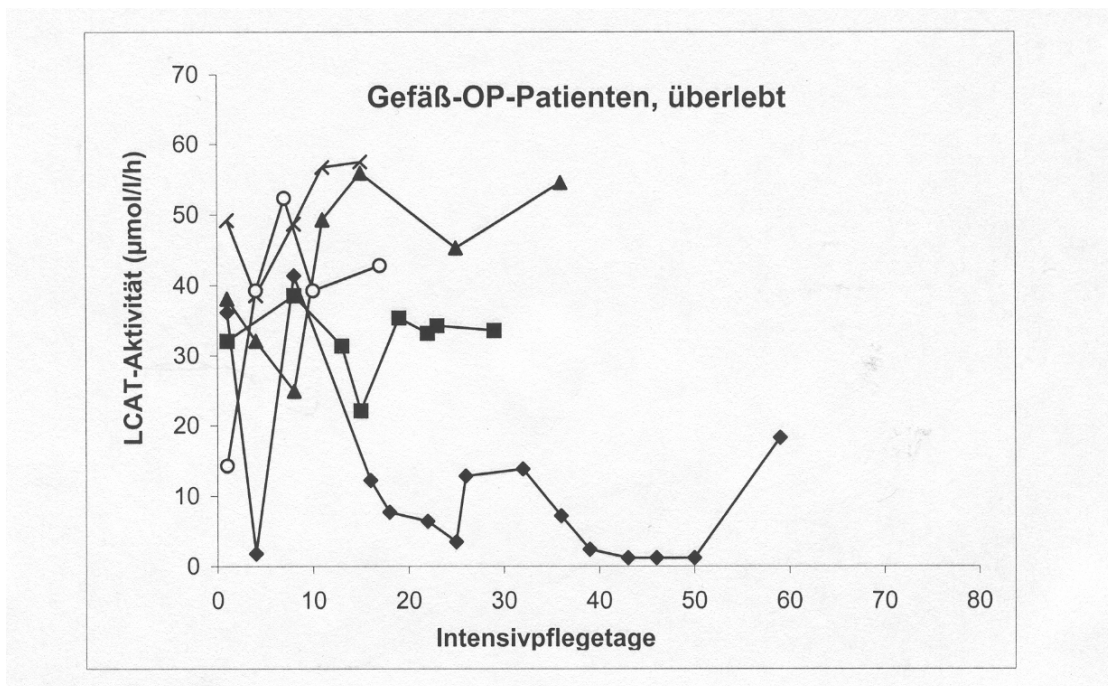


Abb. 32: Verläufe von LCAT-Aktivitäten während des Intensivbehandlungszeitraumes bei Gefäßchirurgie-Patienten, die überlebten

3.4 Ernährung der Patienten

3.4.1 Einfluß der Ernährungsform auf die Parameter des Fettstoffwechsels

An 376 Meßtagen wurde die Ernährungsform erfaßt, die im Laufe der 24 Stunden vor dem Blutabnahmezeitpunkt verabreicht worden war (Tab. 26). An der überwiegenden Zahl der Meßtage lagen rein parenterale Ernährungsbedingungen vor.

Tab. 26: Ernährungsformen an einzelnen Meßtagen

Ernährungsform	ausschließlich parenteral	kombiniert parenteral/enteral	ausschließlich enteral
Meßtage	233	139	4

Aufgrund der geringen Datenzahl, die bei ausschließlich enteraler Ernährung erfaßt werden konnte, werden im folgenden nur die Ernährungsformen „ausschließlich parenteral“ und „kombiniert parenteral/enteral“ im Vergleich dargestellt.

Aus diesen Daten waren keine Tendenzen der LCAT-Aktivität in Abhängigkeit von der Ernährungsform und der Behandlungsdauer auf der Intensivpflegestation zu erkennen (Abb. 33 und Abb. 34).

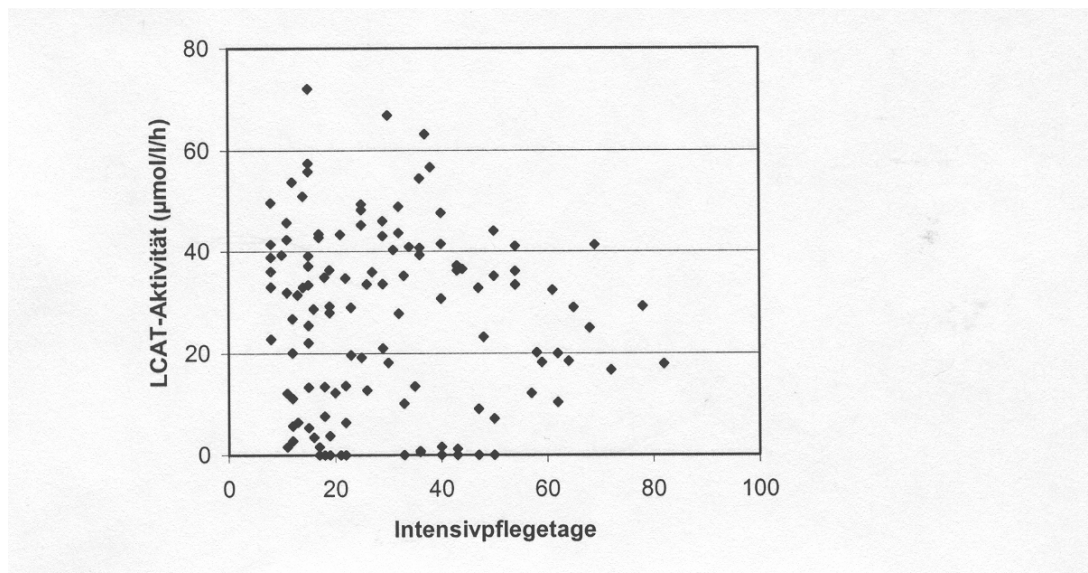


Abb. 33: LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei gemischt parenteraler und enteraler Ernährung (n = 139)

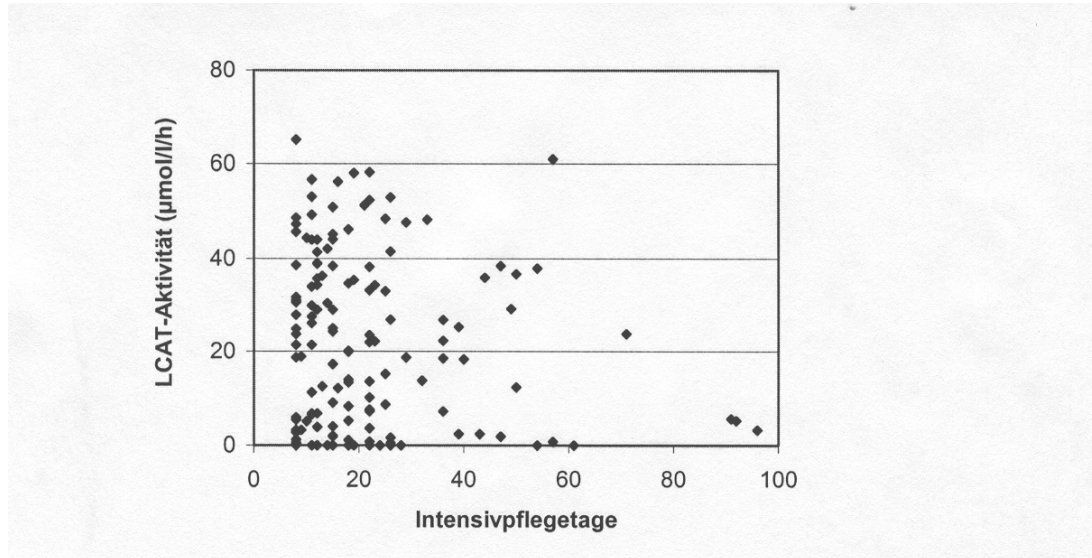


Abb. 34: LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei ausschließlich parenteraler Ernährung (n = 233)

An 143 Meßtagen war bei den Patienten innerhalb von 24 Stunden vor dem Blutabnahmezeitpunkt eine exogene Fettzufuhr erfolgt. Parenteral wurden die Präparate *Intralipid*[®] (Pharmacia & Upjohn) und *Lipofundin*[®] N (Braun Melsungen) verwendet. Die Emulsionen beider Hersteller enthalten Sojabohnenöl als Fettquelle und Phosphatidylcholin aus Hühnereigelb als Emulgator. Für die enterale Ernährungstherapie wurden *Survimed*[®]-Produkte (Fresenius) eingesetzt. Der Fettanteil besteht bei *Survimed*[®] *instant* aus Sonnenblumenöl und mittelkettigen Triglyceriden (MCT), bei *Survimed*[®] *renal* aus Sonnenblumenöl und bei *Survimed*[®] *OPD* (Oligopeptiddiät) aus Sojabohnenöl und MCT.

Tab. 27: Darreichungsform der Fettzufuhr

Fettzufuhr	ausschließlich parenteral	kombiniert parenteral/enteral	ausschließlich enteral	keine
Meßtage	143	91	49	93

Auch in Abhängigkeit von der Form der exogenen Fettzufuhr und von der Behandlungsdauer waren keine Tendenzen der LCAT-Aktivität im Serum zu erkennen (Abb. 35-38).

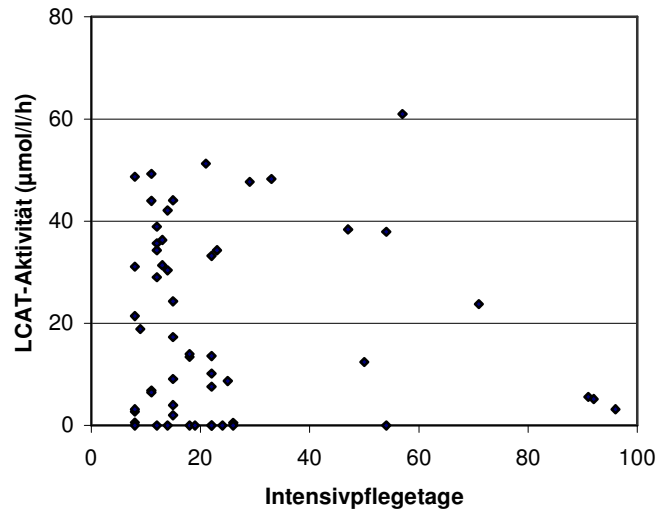


Abb. 35: LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei fettfreier Ernährung (n = 93)

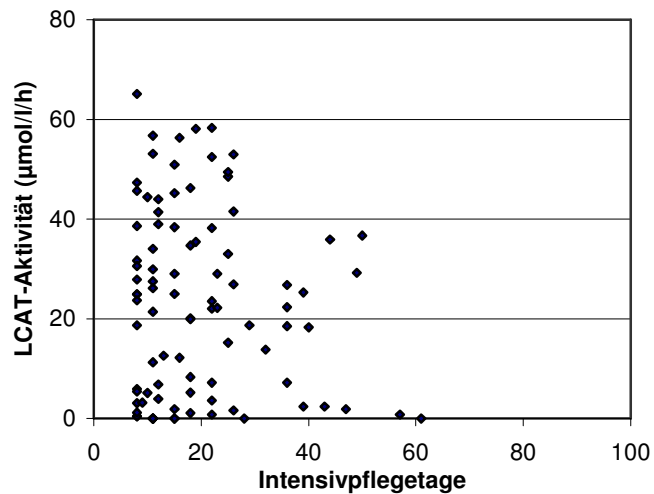


Abb. 36: LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei ausschließlich parenteraler Fettzufuhr (n = 143)

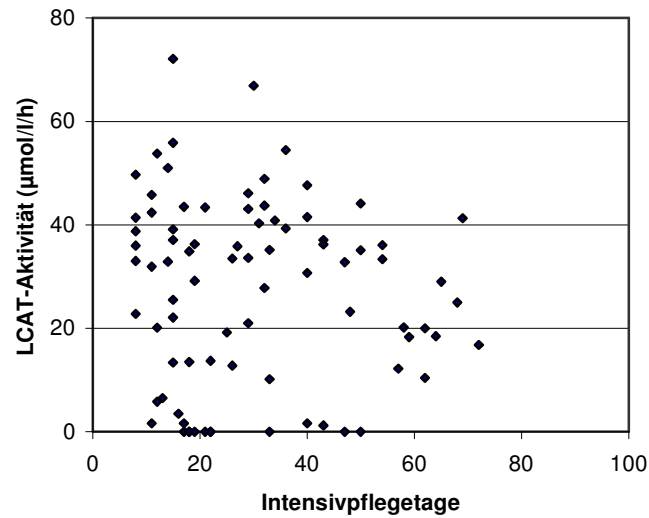


Abb. 37: LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei gemischt parenteraler und enteraler Fettzufuhr (n = 91)

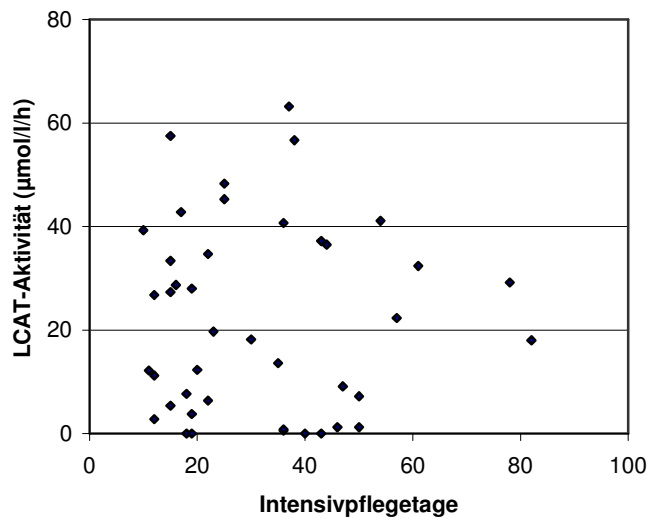


Abb. 38: LCAT-Aktivität im Serum in Abhängigkeit von der Intensivpflegedauer bei ausschließlich enteraler Fettzufuhr (n = 49)

3.4.2 Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung der Lipoproteine

Ein Vergleich zwischen Meßtagen mit vorangegangener parenteraler Ernährung und Meßtagen mit vorangegangener kombiniert enteral / parenteraler Ernährung wurde bei der Subpopulation, die unter Abschnitt 3.2 beschrieben worden ist, durchgeführt. Dabei wurden diejenigen Patientenseren ausgewertet, die die Einschlußkriterien erfüllten und von denen neben Lipidelektrophorese und LCAT-Aktivitätsmessung auch Ultrazentrifugation und Fettsäureanalytik durchgeführt werden konnten.

In Tab. 28 sind die prozentualen Anteile der Lipidklassen an den einzelnen Lipoproteinfraktionen dargestellt.

Tab. 28: Prozentuale Anteile der Lipidklassen an den einzelnen Lipoproteinfraktionen

	TG %	CE %	FC %	PL %
Ernährungsform				
	VLDL			
parenteral	60,8 ± 5,9	5,9 ± 2,5	10,0 ± 1,6	23,3 ± 3,2
enteral/parenteral	61,4 ± 2,4	2,9 ± 2,3 ***	10,9 ± 0,9	24,8 ± 0,9
	LDL			
parenteral	36,4 ± 4,9	14,9 ± 5,5	15,6 ± 2,7	33,1 ± 3,3
enteral/parenteral	41,8 ± 6,3	6,3 ± 3,9 ***	16,4 ± 3,2	35,6 ± 3,8
	HDL₂			
parenteral	20,3 ± 5,9	7,6 ± 6,0	20,8 ± 6,1	51,4 ± 5,0
enteral/parenteral	17,0 ± 5,3	2,4 ± 3,5	24,3 ± 5,1	56,4 ± 3,4
	HDL₃			
parenteral	17,1 ± 3,6	8,0 ± 8,2	14,1 ± 6,7	60,8 ± 4,8
enteral/parenteral	14,5 ± 4,5	1,0 ± 2,1	18,9 ± 4,3	65,6 ± 6,2

*** p < 0,05

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Ernährungsformen traten nur beim prozentualen Anteil der Cholesterinester in VLDL und LDL auf. Der CE-Anteil war unter kombinierter Ernährung (enteral/parenteral) niedriger als unter rein parenteraler Ernährung.

4 Diskussion

Aus klinischen Gründen ist es schwierig, die Bedingungen für die Gewinnung von Blutproben in Intensivpflegesituationen zu standardisieren. Akute Komplikationen, kontinuierlich erforderliche pharmakologische Therapie und parenterale Ernährung ermöglichen es nicht, diese Patienten unter den gleichen 12stündigen Nahrungskarenzbedingungen zu untersuchen, wie sie meist für Lipoproteinstudien angewendet werden. Trotzdem liegen den beobachteten Veränderungen der Parameter des Lipidstoffwechsels wohl metabolische Abweichungen zugrunde, deren Ausmaße auf die klinische Situation zurückzuführen sind.

Methodische Schwierigkeiten beim Design einer Studie, die mit längerfristig intensivpflegepflichtigen Patienten durchgeführt werden soll, ergeben sich außerdem aus der Heterogenität dieser Gruppe (Wernerman 1998).

Für die vorliegende Studie wurden die Einschlußkriterien zunächst ungeachtet der Ursache für den chirurgischen Eingriff folgendermaßen festgelegt:

Mindestaufenthaltsdauer auf der chirurgischen Intensivpflegestation sieben Tage und im Verlauf dieses Aufenthalts ein Absinken des prozentualen Anteils der α -Lipoproteine (elektrophoretisch) auf 20 % oder darunter bzw. ein Absinken des Cholesterinesterquotienten auf unter 50 %.

Zusätzlich wurden folgende Untergruppen aus diesem Gesamtkollektiv zur differenzierteren Betrachtung gebildet:

- 1) Patienten, bei denen das Probenmaterial für alle geplanten Analysen ausreichte, einschließlich Ultrazentrifugation des Serums, gaschromatographische Bestimmung der freien und veresterten Fettsäuren im Serum;
- 2) Meßtage, an denen α -Lipoproteine = 0 % betragen (elektrophoretisch);
- 3) Meßtage, an denen die LCAT-Aktivität im Serum = 0 $\mu\text{mol/l/h}$ betrug;
- 4) nach Anlaß für den chirurgischen Eingriff bzw. zugrundeliegender Krankheit
 - a) Traumapatienten
 - b) Patienten mit Leberfunktionsstörungen
 - c) Thorax-Herz-Gefäß-Patienten
- 5) nach Behandlungsausgang (überlebt/verstorben).

Lipoproteine – Vergleich der Analysemethoden

Bei den untersuchten chirurgischen Intensivpatienten mit nicht nachweisbarer elektrophoretischer Mobilität der α -Lipoproteine ließ sich dennoch nach Fraktionierung mittels Ultrazentrifuge eine Fraktion der Dichteklasse 1,063 - 1,210 g/ml nachweisen. Zunächst ist zu berücksichtigen, daß in dieser Dichteklasse auch eine prä- β -HDL-Fraktion enthalten sein kann. Dies ist in normalem Plasma der Fall, aber auch bei LCAT-Mangel (Kunitake et al. 1992). Ebenso kann Lp(a) enthalten sein, welches auch prä- β -Mobilität in der Agaroseelektrophorese aufweist (Li et al. 1994). Sabesin et al. (1977) konnten durch Ultrazentrifugation HDL von abnormaler Zusammensetzung aus Seren isolieren, in denen elektrophoretisch keine α -Lipoproteine nachweisbar waren. Dieses abnormale HDL erschien bei Agaroseelektrophorese zwischen Startpunkt und β -Bande, also mit prä- β -Mobilität. Seidel et al. (1972) beobachteten bei Patienten mit schwerer Leberschädigung, daß α -Lipoproteine durchaus vorhanden waren, aber mit der Lipoproteinelektrophorese nicht zur Darstellung gebracht werden konnten. Sie konnten bei diesem Patientenkollektiv Strukturveränderungen des Apoproteins A und eine damit verbundene fehlende Bindungskapazität für Neutralfette nachweisen und erklärten dadurch einen erhöhten Protein/Lipid-Quotienten in der HDL-Fraktion von 1,7 im Vergleich zu 0,9 bei gesunden Kontrollpersonen. Dagegen wurden keine signifikanten Konzentrationsveränderungen des Apoproteins A festgestellt. In den von uns untersuchten Seren, die in der Lipidelektrophorese keine α -Mobilität aufwiesen, waren dagegen hochsignifikante Verminderungen des Apolipoproteins AI sowohl in der HDL₂- als auch in der HDL₃-Fraktion zu verzeichnen. Der Protein/Lipid-Quotient in der Gesamt-HDL-Fraktion war bei den chirurgischen Intensivpatienten mit 1,24 nur geringfügig erhöht im Vergleich zu 1,16 bei den gesunden Kontrollpersonen.

Die niedrige Apolipoprotein AI-Konzentration in den HDL-Fraktionen läßt auf eine sehr geringe Anzahl von HDL-Partikeln schließen. Obwohl die berechnete Gesamtmasse der beiden HDL-Fraktionen bei diesen Seren signifikant geringer (77,6 bzw. 70,0 mg/dl in den Dichteklassen HDL₂ bzw. HDL₃) als bei den Kontrollpersonen (139,8 bzw. 328,5 mg/dl) war, erklärt dieser Unterschied nicht das Ausmaß der Verminderung der Apolipoprotein AI-Konzentrationen. Im Normalfall besteht der Proteinanteil der HDL-Fraktionen zu etwa 50 % aus Apolipoprotein AI. Da jedoch der gemessene Apo AI-Anteil bei dieser Patientengruppe nicht über 18 % lag, könnte

dies ein Hinweis auf strukturverändertes Apo AI sein, das mit der immunchemischen (nephelometrischen) Bestimmung nicht erfaßt werden kann. Auch eine Beeinträchtigung der elektrophoretischen Mobilität könnte dadurch erklärt werden.

Der Vergleich zwischen elektrophoretischer und ultrazentrifugaler Charakterisierung der Lipoproteinfraktionen zeigte, daß nach Trennung durch Elektrophorese der prozentuale β -Lipoproteinanteil signifikant höher berechnet wurde als der LDL-Anteil nach Trennung durch Ultrazentrifugation. Der α -Lipoproteinanteil wurde signifikant niedriger berechnet als der HDL-Anteil. Diese Beobachtung machten auch Takeuchi und Saheki (1993). Sie fanden außerdem auch Abweichungen zwischen prozentualen Ergebnissen von prä- β -Lipoproteinen und VLDL, die unsere Daten jedoch nicht bestätigen. Eine gute Übereinstimmung von HDL-Fraktion aus der Ultrazentrifugation und den α -Lipoproteinen aus elektrophoretischer Trennung (Rocket-Immunelektrophorese) fanden dagegen McIntyre et al. (1974) bei Patienten mit Verschlußikterus.

Körperproteinverluste von 10 % und mehr (Wilmore 1991) bei kataboler Stoffwechsellage stehen möglicherweise mit den reduzierten HDL-Konzentrationen bei den chirurgischen Intensivpatienten im Zusammenhang. HDL-Partikel, die normalerweise mit etwa 50 % den größten Proteinanteil aller Lipoproteinfraktionen aufweisen, sind von verminderter Proteinsynthese (Apoproteine, LCAT) am stärksten betroffen.

Lindholm et al. (1982) beobachteten in ihrem Intensivpatientenkollektiv sehr niedrige HDL-Cholesterin-Konzentrationen, niedrige LDL-Cholesterin-Konzentrationen und sehr hohe LDL-Triglycerid-Konzentrationen. Diese Beobachtungen wurden bei unserem Patientenkollektiv bestätigt. Daher ergab sich ein entgegengesetztes Verhalten von HDL-Cholesterin und LDL-Triglyceriden. Der Quotient aus beiden, der bei unserer Kontrollgruppe bei $2,97 \pm 1,19$ lag, ergab bei der Patientengruppe nur $0,19 \pm 0,06$. Eine solche Entwicklung beobachteten auch Wolfram et al. (1980) bei vier schwerverletzten Patienten, bei denen das Verhältnis von HDL-Cholesterin zu LDL-Triglyceriden auf Werte unter 1 absank.

Die Anreicherung aller Lipoproteinfraktionen mit freiem Cholesterin, die Chang et al. (1986) bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose feststellten, weist auf verringerte LCAT-Aktivität hin. Bei den von uns untersuchten chirurgischen Intensivpatienten war die prozentuale Anreicherung mit freiem Cholesterin besonders

stark in den HDL-Fractionen ausgeprägt. Auf verminderte LCAT-Aktivitäten lassen auch die extrem erniedrigten Cholesterinesteranteile in LDL- und HDL-Fractionen schließen. Bei Individuen mit heterozygotem LCAT-Mangel liegen ebenfalls HDL-Partikel mit verminderten Cholesterinester-Anteilen vor (Frohlich et al. 1988). Auch in diesen Fällen wird die veränderte HDL-Struktur auf niedrige LCAT-Aktivitäten zurückgeführt, wobei sowohl die LCAT-Aktivität als auch die HDL-Cholesterinester um etwa 50 % vermindert sind. Parallelen zwischen den beschriebenen Personen mit LCAT-Mangel und unserem Patientenkollektiv finden sich außerdem in einem signifikant erhöhten Quotienten LDL-Cholesterin / HDL-Cholesterin. Bei den chirurgischen Intensivpatienten lag er bei $3,89 \pm 1,45$, bei den gesunden Kontrollpersonen bei $1,95 \pm 0,72$.

Die LDL- und HDL-Partikel der von uns untersuchten Patienten wiesen veränderte Kernzusammensetzungen auf, denn bei erniedrigten Cholesterinester-Anteilen waren die Triglycerid-Anteile erhöht. Solche Veränderungen in der Kernzusammensetzung wurden auch bei Patienten mit zystischer Fibrose gefunden, wobei diejenigen Patienten mit Mangel an essentiellen Fettsäuren besonders stark betroffen waren (Lévy et al. 1993).

Cholesterinveresterung

Ein Abfall der Esterfraktion des Gesamtcholesterins („Estersturz“) tritt erst spät im Verlauf chronischer Lebererkrankungen auf. Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Lebererkrankungen kann die Aktivität der für die Veresterung des Cholesterins verantwortlichen LCAT stark erniedrigt sein (Gressner und Manns 1995). Nach Wengeler et al. (1972) sind Veränderungen der LCAT-Aktivität jedoch nur teilweise verantwortlich für den Estersturz bei Leberstörungen. Der Esterquotient wird auch von der Serumkonzentration des pathologischen Lipoproteins X bestimmt, welches einen hohen Gehalt an unverestertem Cholesterin hat.

Bei Leberpatienten ist die Verminderung der Plasmacholesterinester fast ausschließlich auf die Lipoprotein-Fractionen VLDL und HDL beschränkt (Monroe et al. 1983). Bei den von uns untersuchten Patienten war dagegen auch in der LDL-Fraktion sowohl der prozentuale Anteil als auch die absolute Konzentration der Cholesterin-

ester hochsignifikant erniedrigt. In der VLDL-Fraktion lag keine Reduktion der Cholesterinester vor. Dennoch stellte die LDL-Fraktion prozentual sowie absolut den Hauptanteil der Cholesterinester. Bei Patienten mit genetisch bedingtem LCAT-Mangel, die keine HDL-Cholesterinester aufweisen, findet sich verestertes Cholesterin vor allem in den VLDL. Diese Ester stammen wohl hauptsächlich aus dem Darm (Glomset et al. 1975). Der größte Teil (etwa 80 %) der Plasmacholesterinester wird auch bei Leberzirrhosepatienten von der AcylCoA-Cholesteryl-Acyl-Transferase (ACAT) in nichthepatischem Gewebe gebildet, vermutlich im Darm. ACAT synthetisiert bevorzugt Cholesterinester mit einfach ungesättigten Fettsäuren (Oleate) und gesättigten Fettsäuren; daraus erklärt sich die Tatsache, daß bei Patienten mit alkoholbedingter Leberstörung die Cholesterinester der Fraktionen VLDL, LDL und HDL reicher an gesättigten und einfach gesättigten Fettsäuren und ärmer an Linolsäure sind als bei den normalen Kontrollpersonen (Monroe et al. 1983). Auch bei genetischem LCAT-Mangel wurde ein verminderter Linolsäureanteil bei den Cholesterinestern festgestellt (Guérin et al. 1993).

Die Fettsäure-Zusammensetzung der Cholesterinester wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt, doch im Serum der Patienten war der Oleatanteil der veresterten Fettsäuren erhöht, während der Linolatanteil erniedrigt war.

Vorversuche zum zeitlichen Verlauf der Cholesterinveresterungsaktivität *in vitro* zeigten, daß die Reaktion im Serum nicht ganz linear über sechs Stunden ablief. Dennoch wurde diese Zeiteinheit gewählt, um die Bedingungen von Hughes et al. (1994) zu reproduzieren und um die Genauigkeit des kolorimetrisch bestimmten geringen Absinkens der Konzentration an freiem Cholesterin (bei niedriger LCAT-Aktivität) zu maximieren. Der Puffer des Farbreagenzes der Testkombination „Freies Cholesterin“ (Boehringer Mannheim) inhibierte die Veresterungsaktivität im Serum. Damit wurde gewährleistet, daß während der Inkubation des Testansatzes bei Raumtemperatur für die Bestimmung von freiem Cholesterin die Veresterung von Cholesterin nicht weiter ablief.

In Normalseren ist die Veresterung *in vitro* nach zwei bis drei Stunden nicht mehr linear, bedingt durch Substraterschöpfung (Glomset 1968). Simon et al. (1974) postulierten, daß dies nicht für pathologische Seren mit niedriger LCAT-Aktivität gilt. Das Substratangebot soll ausreichen, um Linearität über mehrere Stunden aufrechtzuerhalten. Auch Frohlich et al. (1988) gingen davon aus, daß eher die vorhandene

Enzymmenge die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Messung der LCAT-Aktivität bestimmt als die verfügbare Substratmenge. Die von Dieplinger und Kostner (1980) vorgestellte Methode, die auf einer 40minütigen Inkubation von Serum- oder Plasmaproben bei 37°C beruht, schien für unser Patientenkollektiv nicht geeignet, weil sehr niedrige bis fehlende LCAT-Aktivitäten zu erwarten waren.

Jones (1973) fand eine enge Korrelation zwischen der Cholesterinveresterungsaktivität und der Aktivität der Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) im Serum bei Patienten mit akuter Pankreatitis ohne Lebererkrankung sowie bei Patienten mit Lebererkrankung. Auch Simon et al. (1974) konnten diese Korrelation bei Patienten mit parenchymalem Leberschaden feststellen. Die Messung der Cholesterinveresterungsaktivität im Serum erschien daher für das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie geeignet, um Aussagen über die LCAT-Aktivität machen zu können.

In vielen Fällen war die gemessene Cholesterinveresterungsrate im Serum sehr stark reduziert, in einigen Seren fand *in vitro* gar keine Cholesterinveresterung statt. Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit dem Bild des klassischen, genetisch bedingten LCAT-Mangels, bei dem die LCAT-Aktivitäten sowohl an HDL als auch an Apo B-enthaltenden Lipoproteinen fast völlig fehlen (Klein et al. 1993). Im Gegensatz hierzu ist beim sogenannten Fish Eye Syndrome die α -LCAT-Aktivität zwar signifikant reduziert, die Cholesterinveresterungsrate jedoch meist normal. Daher ist die vorhandene LCAT-Aktivität bei diesen Patienten wohl mit den Apo B-enthaltenden Lipoproteinen assoziiert (Carlson und Holmquist 1985). Der klassische LCAT-Mangel, erstmals beschrieben von Gjone und Norum (1968), und das Fish Eye Syndrome sind durch Hypoalphalipoproteinämie sowie durch einen primären Defekt des LCAT-Gens geprägt (Klein et al. 1993). Neben der Hypoalphalipoproteinämie bei den von uns untersuchten chirurgischen Intensivpatienten wiesen unsere Ergebnisse auf deutlich verkleinerte Partikel in den HDL₂- und HDL₃-Fraktionen hin. Auch beim klassischen LCAT-Mangel treten verstärkt kleine runde und diskoidale HDL-Partikel auf (Norum et al. 1975).

Nichols et al. (1989) folgerten aus ihren Inkubationsstudien, daß bei fehlender LCAT-Aktivität innerhalb der HDL₃-Fraktion zwei verschiedene Wege der Umformung eingeschlagen werden. Diese beiden Wege basieren auf Beobachtungen, daß ultrazentrifugisch isolierte HDL₃-Fraktionen hauptsächlich als Gemisch aus zwei apolipoprotein-spezifischen Populationen vorliegen (Cheung und Albers 1984), von

denen die Population, die Apo AI und Apo AII enthält (Lp AI/AII), in Normalplasma positiv mit der LCAT-Aktivität korreliert (Mowri et al. 1994). Aus dieser Population HDL(AI mit AII) werden bei Inkubation (37°C), unabhängig von der LCAT-Aktivität, vorwiegend größere Partikel gebildet. Bei fehlender LCAT-Aktivität aber werden aus der Population HDL(AI ohne AII) kleinere Partikel gebildet (Nichols et al. 1989). Bei den von uns untersuchten Patienten, deren Serum gar keine LCAT-Aktivität aufwies, war der Quotient Kernbestandteile / Oberflächenbestandteile ($[TG+CE] / [FC+PL+Prot]$) in der HDL₃-Fraktion ($0,08 \pm 0,04$) im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($0,23 \pm 0,03$) signifikant erniedrigt. Dieser Quotient, der ein Maß für die Größe der Lipoproteinpartikel ist (Lévy et al. 1990), läßt auf deutlich verkleinerte HDL₃-Partikel bei den Intensivpatienten mit fehlender LCAT-Aktivität schließen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß in der HDL₃-Fraktion vorwiegend HDL(AI ohne AII)-Partikel vorlagen, aus denen bei fehlender LCAT-Aktivität bevorzugt kleinere Partikel gebildet werden. Damit könnte auch der niedrige prozentuale Anteil des Apo AI an der HDL₃-Fraktion zusammenhängen. Dieser lag bei den Patienten mit fehlender LCAT-Aktivität bei $15,6 \pm 7,5 \%$, bei den gesunden Kontrollpersonen bei $29,2 \pm 3,3 \%$. Etwa ein Drittel des Gesamt-Apo AI ist in den HDL(AI ohne AII)-Partikeln zu finden (Cheung und Albers 1984). Davon ausgehend wäre es vorstellbar, daß bei den untersuchten Intensivpatienten die Population HDL(AI mit AII) stark reduziert ist, möglicherweise verbunden mit einem Apo AII-Mangel.

Reduzierte LCAT-Aktivitäten wurden von Heller et al. (1985) bei Intensivpatienten und bei chirurgischen Patienten beobachtet. Auch bei Patienten mit verschiedenen Leber-/Gallenfunktionsstörungen treten verringerte LCAT-Aktivitäten auf (Calandra et al. 1971). Als Hauptursache wurde hier eine verminderte Plasmakonzentration des Enzyms angegeben. Diese Autoren fanden außerdem eine signifikante Korrelation zwischen LCAT-Aktivität und der Konzentration von Estercholesterin im Plasma. Eine positive Korrelation ergab sich auch zwischen der Cholesterinveresterungsaktivität im Serum und der Gesamtkonzentration von Cholesterinestern im Serum (Korrelationskoeffizient $r = 0,67$) bei den von uns untersuchten chirurgischen Intensivpatienten (vgl. Kapitel 3.2.3.3). Bei denjenigen Patienten, deren Serum *in vitro* gar keine Cholesterinveresterungsaktivität aufwies, waren in den HDL-Fraktionen ebenfalls nur geringe Mengen Cholesterinester nachzuweisen ($3,4 \pm 2,9$ mg/dl in HDL₂, $1,7 \pm 1,7$ mg/dl in HDL₃). Dagegen konnten in den VLDL-Fraktionen Konzentrationen

von Cholesterinestern zwischen 0,5 und 28,8 mg/dl ($11,2 \pm 10,7$ mg/dl) gemessen werden, in den LDL-Fraktionen sogar zwischen 17,9 und 50,6 mg/dl ($38,3 \pm 10,3$ mg/dl). Es erhebt sich die Frage nach der Herkunft dieser Cholesterinester, da sie nicht durch die LCAT-Reaktion gebildet worden sein können. Bei Normalpersonen stammt der größte Teil der Cholesterinester in Plasmalipoproteinen aus dieser LCAT-Reaktion, nur etwa 25-30 % dieser Cholesterinester werden wohl intrazellulär in Gewebe, z.B. Leber oder Darm gebildet. Die intrazelluläre ACAT-Reaktion als Hauptquelle von Plasma-Cholesterinestern ist, wie bei Leberzirrhosepatienten (Monroe et al. 1983), auch bei den von uns untersuchten chirurgischen Intensivpatienten durchaus denkbar. Diese Aussage wird gestützt durch die Beobachtung, daß bei diesen Patienten der Quotient Oleat/Linolat bei den Esterfettsäuren im Serum deutlich zugunsten des Oleats verschoben war. Eine hohe intestinale ACAT-Aktivität (Helgerud et al. 1981) kann bei diesen Patienten allerdings nicht angenommen werden.

Die reduzierte oder ganz fehlende Cholesterinveresterung im Serum, die normalerweise bevorzugt an HDL-Partikeln stattfindet, führt zu einem verringerten Substratangebot für das Enzym Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP). Dies spiegelt sich auch in verringerten Cholesterinester-Anteilen der anderen Lipoproteinfraktionen (VLDL und LDL) wider. Denn Cholesterinester, die durch LCAT gebildet worden sind, werden vorzugsweise von CETP auf andere Lipoproteine transferiert (Atger et al. 1993). Zuvor werden die neu gebildeten Cholesterinester jedoch in die HDL-Partikel inkorporiert (Barter 1984), wovon nur ein Teil im Kern der Partikel verbleibt (Miller 1984).

Im Hinblick auf die Cofaktorfunktion des Apo AI für das Enzym LCAT (Fielding et al. 1972) wurden die Konzentrationen von Apo AI in den HDL-Fraktionen bestimmt. Bei unserem Patientenkollektiv lagen die Werte für Apo AI in HDL zwischen 3,9 mg/dl und 41,8 mg/dl. Selbst bei stark zirrhotischen Patienten (Poynard et al. 1986) wurden Apo AI-Konzentrationen im Serum nicht unter 40 mg/dl Serum gemessen.

Eine positive Korrelation lag bei der untersuchten Subpopulation der Intensivpatienten zwischen LCAT-Aktivität im Serum und der Apo AI-Konzentration in der gesamten HDL-Fraktion vor. Ebenfalls positiv korrelierten die Konzentrationen von Cholesterinestern und Apo AI in den HDL. Apo AI ist der beste Aktivator von LCAT (Jonas 1987), bereits kleine Mengen Apo AI sollen für eine korrekte LCAT-Aktivierung ausreichen (Franceschini et al. 1990). Seine genaue Rolle in der LCAT-

Reaktion ist aber noch nicht geklärt. Apo AI bindet nicht direkt an das Enzym (Yokoyama et al. 1980), ist aber wohl verantwortlich für eine effektive Bindung des Enzyms an die Lipidoberfläche (Subbaiah und Liu 1993). Apo AI-enthaltende HDL-Partikel sind allerdings nicht unbedingt erforderlich für die Cholesterinveresterung, denn LCAT ist auch in Apo AI-freiem Plasma aktiv und kann endogenes freies Cholesterin verestern (Cheung et al. 1988).

Das Phospholipid Sphingomyelin, welches bis zu 18 % der gesamten Phospholipide in normalem menschlichem Plasma betragen kann, ist ein Inhibitor der LCAT-Reaktion (Subbaiah und Liu 1993). Diese Hemmung ist proportional zur Sphingomyelin-konzentration in den Lipoproteinen. Normalerweise haben HDL einen niedrigen Sphingomyelin / Lecithin-Quotienten. Ein pathologischer Anstieg der Sphingomyelin-konzentration im Plasma würde aber zu einer Hemmung der LCAT-Reaktion führen. Ob dieser Mechanismus bei chirurgischen Intensivpatienten eine Rolle spielt, könnte durch Messungen der Sphingomyelinkonzentration in Plasma und in Lipoproteinen gezeigt werden.

Bei der Untergruppe der Traumapatienten wurde an 29 Meßtagen bei elektrophoretischer Lipoproteintrennung im Serum α -Lp ≤ 20 % registriert und zugleich im Serum der Anteil des freien Cholesterins am Gesamtcholesterin ≥ 50 % ($78,8 \pm 13,6$ %) gemessen. Damit konnten die Beobachtungen von Wolfram et al. (1980) bei Patienten mit Polytrauma nicht bestätigt werden, die aufgrund eines Cholesterinesterquotienten oberhalb 50 % eine ausreichende LCAT-Aktivität folgerten. Bei den untersuchten Traumapatienten lag der Cholesterinesterquotient deutlich unter 50 %, auch die LCAT-Aktivität war mit $9,9 \pm 15,3$ $\mu\text{mol/l/h}$ signifikant erniedrigt.

Der primäre Defekt des Lipoproteinstoffwechsels bei Leberfunktionsstörungen ist die fehlende Fähigkeit, Apo AI zu synthetisieren, wodurch ein Mangel an Strukturprotein von HDL und ein Mangel an Aktivator der LCAT entsteht (Sabesin et al. 1977). Daraus erklärt sich eine gestörte Cholesterinveresterung, die sich bei der Untergruppe der Patienten mit Leberfunktionsstörungen in der Anamnese mit $12,8 \pm 11,4$ $\mu\text{mol/l/h}$ manifestierte. Zugleich war der Anteil des freien Cholesterins am Gesamtcholesterin mit $66,9 \pm 11,9$ % erhöht.

Eine stark erniedrigte LCAT-Aktivität gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen. Aus unseren Daten ist jedoch ersichtlich, daß die teilweise erheblichen Verminderungen

der Cholesterinveresterungsaktivität reversibel sind. Auch ein länger andauernder Zustand mit fehlender LCAT-Aktivität kann reversibel sein.

Bei Besserung des Allgemeinzustandes normalisiert sich dieser Parameter des Lipidstoffwechsels. Auch bei Patienten mit akuter alkoholbedingter Leberkrankheit, bei denen stark verminderte LCAT-Aktivitäten vorlagen, konnte eine diesbezügliche Normalisierung zusammen mit der allgemeinen klinischen Verbesserung beobachtet werden (Sabesin et al. 1977).

Fettsäuren

Die absoluten Konzentrationen der langkettigen Esterfettsäuren im Serum wurden nach Extraktion der Gesamtlipide und Umesterung zu ihren Methylestern durch Gaschromatographie mittels internem Standard bestimmt. Auffällige Veränderungen waren bei den von uns untersuchten Intensivpatienten zu beobachten. Die starke Verminderung der Cholesterinester-Anteile in LDL und HDL weist auf erniedrigte Linolsäurekonzentrationen bei den Esterfettsäuren hin, denn normalerweise enthalten etwa 53 % der Cholesterinester Linolsäure (Cooper 1990). Die Serumkonzentrationen von Linolsäure waren in der Patientengruppe denn auch signifikant vermindert, ebenso die Konzentrationen von Arachinsäure und Arachidonsäure. Hochsignifikant vermindert waren die prozentualen Anteile der Linolsäure und des Linolsäurederivats Arachidonsäure; hochsignifikant erhöht war der prozentuale Anteil der Ölsäure.

Der Quotient 18:1/18:2 war im Vergleich zu den Kontrollpersonen hochsignifikant erhöht. Die Kontrollwerte lagen in der gleichen Größenordnung wie von Bjerve et al. (1987) berichtet. Eine gleichgerichtet verschobene Verteilung von Oleat und Linolat wurde in den Cholesterinestern bei abetalipoproteinämischen Patienten beobachtet (Subbaiah et al. 1990). Als eine der Voraussetzungen dafür wurde die signifikante Erhöhung des prozentualen Anteils der Lecithin-Moleküle mit sn-2-18:1 angesehen (Banerji et al. 1989). Daten von diesen Patienten deuteten außerdem darauf hin, daß ein Teil der 18:1-Cholesterinester durch andere Reaktionen als die LCAT-Reaktion gebildet wurde. Dagegen ließen Daten von Normalpersonen darauf schließen, daß in Normalplasma die meisten Cholesterinester durch die LCAT-Reaktion gebildet werden (Subbaiah et al. 1990).

Ölsäure ist mit seiner einzigen Doppelbindung weniger anfällig für Peroxidation als Linolsäure. Veränderte Fettsäure-Quotienten können somit einen antioxidativen Schutz für Lipidpartikel darstellen (Kleinveld et al. 1993). Daher könnten solche Veränderungen als Zeichen einer adaptiven Reaktion angesehen werden. Bei Patienten mit ARDS („Acute Respiratory Distress Syndrome“) wurden erhöhte Werte des 4-Hydroxy-2-Nonenal beobachtet, welches ein spezifisches Oxidationsprodukt der Linolsäure ist (Quinlan et al. 1996). Ein verringertes Substratangebot (Linolsäure), und damit eine reduzierte Bildung von Oxidationsprodukten, könnte also auch von Vorteil sein.

Bei fettfrei ernährten polytraumatisierten Intensivpatienten wurde ein Abfall der Gesamtkonzentrationen von Linolat und Arachidonat im Serum beobachtet (Troll und Rittmeyer 1973/1974). Ähnliche Beobachtungen machten Mc Carthy et al. (1981) bei fettfrei ernährten chirurgischen Intensivpatienten, bei denen gleichzeitig Palmitat-, Palmitoleat- und Oleatkonzentrationen im Serum anstiegen. Der akute Linolsäureabfall bei Polytrauma betrifft alle Lipid- und Lipoproteinfraktionen des Plasmas, am stärksten jedoch die Cholesterinester (Wolfram et al. 1980).

Kontrovers wurde der Zusammenhang zwischen Ernährung und Fettsäuremuster der Phospholipide beurteilt. Keinen Zusammenhang fanden Horrobin et al. (1984), wohl aber zwischen Ernährung und Fettsäuremuster von Triglyceriden, Cholesterinestern und freien Fettsäuren. Dagegen postulierte Holman (1987), daß die Gesamphospholipide sehr gut meßbar auf Veränderungen der exogenen Zufuhr von essentiellen Fettsäuren reagieren. Besonders die Fettsäure-Zusammensetzung von Phosphatidylcholin im Plasma reagiert sehr empfindlich auf einen Mangel an essentiellen Fettsäuren, aber eine solche Messung bietet keine Vorteile gegenüber der Bestimmung der Gesamtfettsäuren im Plasma in bezug auf die Differenzierung des Fettsäurestatus (Lepage et al. 1989). Auch Holman et al. (1979) beobachteten, daß die Fettsäuren der Gesamtlipide den Status der essentiellen Fettsäuren wiedergeben, auch wenn von diesen Autoren die Zusammensetzung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in den Phospholipiden als bester Indikator bevorzugt wird. Der Trien-Tetraen-Quotient wurde 1960 von Holman als Kriterium für einen Mangel an essentiellen Fettsäuren vorgeschlagen. Dieser Quotient wurde nach Einführung der Gas-Flüssigkeitschromatographie neu definiert als Quotient aus $20:3(n-9) / 20:4(n-6)$ und hat sich bewährt (Siguel et al. 1987). Von Lepage et al.

(1989) wurde dieser Quotient als geeignetes Unterscheidungsmerkmal für essentiellen Fettsäuremangel bei jungen Patienten mit zystischer Fibrose bezeichnet, ebenso wie der Quotient 16:1(n-7) / 18:2(n-6). Dieser Quotient war bei den von uns untersuchten Intensivpatienten zwar signifikant erhöht im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen, erreichte aber mit $0,18 \pm 0,18$ nicht das Niveau der von Lepage et al. (1989) beschriebenen Patienten mit $0,426 \pm 0,121$. Signifikant erhöht war bei unserem Patientenkollektiv auch der Quotient 18:1 / 18:0, ein Index für die $\Delta 9$ -Desaturase, deren Aktivität bei Mangel an essentiellen Fettsäuren gesteigert ist (De Alaniz et al. 1986). Aus unseren Ergebnissen lassen sich also Hinweise auf einen Mangel an essentiellen Fettsäuren bei den Intensivpatienten ablesen, wobei das Ausmaß der Veränderungen der entsprechenden Indizes nicht eindeutig für einen manifesten Mangel spricht. Ein solcher Mangel würde zu einer verminderten Synthese des HDL-Bestandteils Lecithin führen, wodurch die HDL-Bildung und damit auch der Cholesterintransport beeinträchtigt wäre (Sardesai 1992).

Im Serum von Intensivpatienten mit Sepsis, schwerem Trauma oder ARDS wurde von Bursten et al. (1996) beobachtet, daß die Konzentrationen der freien ungesättigten C18-Fettsäuren Linolat und Oleat unverhältnismäßig stärker anstiegen als die Palmitatkonzentrationen. Um die erheblichen Unterschiede der absoluten Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum zwischen den einzelnen Patienten zu korrigieren, wurde ein Quotient aus (Linolat + Oleat) / Palmitat berechnet. Dieser Quotient basiert auf folgenden Beobachtungen: Palmitat ist der häufigste sn-1 Acylsubstituent in Serumphospholipiden und wird wohl von steigenden Konzentrationen der Phospholipase A₂ nicht beeinflusst. Dagegen sind Oleat und Linolat die häufigsten Substituenten in sn-2 Position und sind daher leicht freisetzbar durch erhöhte Konzentrationen an zirkulierender Phospholipase A₂. Beim Vergleich von Risikopatienten für ARDS wurden höhere Serumacylquotienten bei denjenigen Patienten beobachtet, die später dann ARDS entwickelten, als bei Risikopatienten, die im folgenden nicht unter ARDS zu leiden hatten. Der bei unseren Patienten berechnete Serumacyl-Quotient (18:1+18:2) / 16:0 betrug $1,53 \pm 0,36$ und war damit hochsignifikant erhöht im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen ($0,98 \pm 0,13$).

Lipoprotein X

Ein weiterer Aspekt, der in bezug auf die Cholesterinveresterung bei den Intensivpatienten berücksichtigt werden muß, ist das Lipoprotein X (Lp X). Dieses abnormale Lipoprotein war bei allen 56 Intensivpatienten im Verlauf der längerfristigen Intensivbehandlung nachweisbar. Lp X, das im Vergleich zu anderen Lipoproteinen einen hohen Anteil an unverestertem Cholesterin (30 %) und Phosphatidylcholin (60 %) enthält, kann als Substrat für LCAT dienen (Patsch et al. 1977). *In vitro* bindet LCAT an Lp X, Cholesterinveresterung findet jedoch erst in Anwesenheit von Apo AI und Albumin statt (O und Frohlich 1995).

Lp X ist im Plasma von Patienten mit genetisch bedingtem LCAT-Mangel und im Plasma von Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung vorhanden. Lp X-ähnliche Teilchen werden aber auch durch intravenöse Infusion von Fettemulsionen induziert, insbesondere durch 10 % Emulsionen (Griffin et al. 1979, Abe et al. 1997, Kalfarentzos et al. 1998). Die exogenen Phospholipide aus 10 % Emulsionen stören den Cholesterinstoffwechsel und das Plasmalipoproteinprofil. Aufgrund des hohen Phospholipid / Triglycerid-Quotienten dieser Emulsionen (Iriyama und Carpentier 1994) werden mit der Fettemulsion Vesikel zugeführt, die durch ihren hohen Phospholipidgehalt fortlaufend mit endogenem unverestertem Cholesterin angereichert werden (Carpentier und Thonnart 1987b). Die dadurch entstandenen Partikel sind in der LDL-Fraktion als Lp X nachweisbar (Griffin et al. 1979).

Signifikant erhöht waren bei den Intensivpatienten der vorliegenden Studie die prozentualen Anteile von unverestertem Cholesterin und noch ausgeprägter von Phospholipiden in der LDL-Fraktion im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Hochsignifikant erniedrigt war hingegen der prozentuale Anteil der Cholesterinester in der LDL-Fraktion, wie auch in HDL₂ und HDL₃. Der erhöhte Phospholipid-Gehalt der LDL-Fraktion kann nur teilweise durch Lp X-Anreicherung erklärt werden, da das Phospholipid / Cholesterin-Verhältnis in Lp X etwa 3:1 beträgt (Seidel et al. 1969, Untracht 1982, Tashiro et al. 1991). Das Verhältnis Phospholipid / unverestertes Cholesterin betrug in der LDL-Fraktion der Patienten nur 2,22 (\pm 0,25) : 1 und wies damit keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollpersonen 2,12 (\pm 0,10) : 1 auf. Sehr auffällig war der Quotient Phospholipid / Cholesterinester in der LDL-Fraktion: Bei den Patienten lag dieser bei 2,59 (\pm 1,76) : 1, bei den Kontrollpersonen bei

0,53 (\pm 0,03) : 1. Dies verdeutlicht wiederum den extremen Abfall der Cholesterinester bei den Intensivpatienten, der auch die LDL-Fraktion betraf.

Zur Reduzierung der Lp X-Bildung wurde von Kalfarentzos et al. (1998) die Anwendung einer 30 % Fettemulsion empfohlen, die einen niedrigeren Phospholipid/Triglycerid-Quotienten aufweist als die 10 % Emulsion (Intralipid[®]). Auch die Infusion von Intralipid[®] 20 % hat bei Ratten eine geringere Lp X-Bildung zur Folge als Intralipid[®] 10 % (Hajri et al. 1990). Beim Vergleich von LCT- und MCT/LCT-Emulsionen (10 % bzw. 20 %) wurde mit einer 20 % MCT/LCT-Emulsion die geringste Lp X-Bildung bei chirurgischen Patienten beobachtet (Hailer et al. 1998). Da es bei den von uns untersuchten Intensivpatienten keinen Hinweis auf die Verabreichung von 10 % Fettemulsionen gab, ist dieser Faktor bei der Entstehung von Lp X zu vernachlässigen.

Durch totale parenterale Ernährung (TPE) kann Cholestase hervorgerufen werden, die neben Lp X auch über die Messung von Leberfunktionsparametern (alkalische Phosphatase, Bilirubin, γ -Glutamyltranspeptid und Glutamin-Pyruvat-Transaminase) nachweisbar ist (Shu et al. 1994). Besonders Frühgeborene (Jacquemin et al. 1995), Neugeborene (Rintala et al. 1995) und Kleinkinder (Briones und Iber 1995) sind betroffen, wenn sie sich totaler parenteraler Ernährung unterziehen müssen. Dagegen liegt bei Patienten mit genetischem LCAT-Mangel keine Cholestase vor, trotz nachweisbaren Lp X (Gjone et al. 1973, Sabesin et al. 1977). Neben normalen Konzentrationen an Gallensäuren im Serum lassen sich bei diesen Patienten auch keine sonstigen Anzeichen für Leber- oder Gallenwegserkrankungen feststellen. Bei diesen Patienten, die einen niedrigen HDL-Spiegel im Plasma aufweisen, werden Lp X-Partikel wohl aus überschüssigem Cholesterin, Phospholipid und Apo C aus der Hydrolyse von VLDL gebildet (Guérin et al. 1993). Normalerweise werden diese Oberflächenbestandteile der VLDL nach Hydrolyse durch die Lipoproteinlipase von HDL-Partikeln aufgenommen.

Um eine übermäßige Lp X-Bildung bei denjenigen chirurgischen Intensivpatienten zu vermeiden, bei denen keine Cholestase zugrundeliegt, sollte grundsätzlich die Auswahl der Fettemulsion bei parenteraler Nahrungsversorgung überdacht werden. Auch der Zeitaspekt spielt eine Rolle. So wurde von Raucoules et al. (1991) zur Vermeidung der TPE-induzierten Cholestase eine zyklische, nächtliche parenterale Anwendung über 12-16 Stunden empfohlen.

Ernährungsformen

Anhand der Patientenblätter konnte keine Kontinuität der gewählten Ernährungsform für die einzelnen Patienten festgestellt werden. Daher war keine Auswertung des zeitlichen Verlaufs der gemessenen Parameter in Abhängigkeit von der Ernährungsform möglich. Eine Beurteilung wurde anhand der protokollierten Nahrungsverabreichung in den 24 Stunden vor der jeweiligen Blutabnahme vorgenommen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, daß bei ausschließlich parenteraler Ernährung, d. h. bei Umgehung des Gastrointestinaltraktes, folgende Mechanismen eine Rolle spielen. Vom Darm direkt sezernierte Apo AI-reiche Partikel fehlen oder sind zumindest in ihrer Anzahl reduziert. Da außerdem etwa 25 % der HDL-Phospholipide und HDL-Proteine aus dem Oberflächenmaterial von Chylomikronen (Phospholipide und Apo AI) nach Lipolyse stammen, kann bei parenteraler Ernährung auch diese Quelle eingeschränkt sein. Folgen einer verlängerten TPE sind Atrophie der gastrointestinalen Mukosa und typische Veränderungen des Lipoproteinprofils (niedrige Plasmakonzentrationen an Apo AI-reichen HDL). Hajri et al. (1993) folgerten jedoch aus ihrer Studie mit Ratten, daß die Gesamtsyntheserate nicht beeinflußt wird, sondern andere Syntheseorte, wie die Leber, die fehlende Darmsynthese kompensieren. Vielmehr führten diese Autoren das Absinken der Apo AI-reichen HDL im Plasma bei TPE hauptsächlich auf erhöhtes Turnover dieser Partikel (durch erhöhte Aufnahme in die Leber) zurück.

Da aber bei den von uns untersuchten Intensivpatienten teilweise auch Leberschädigungen vorlagen, kann in diesen Fällen eher eine reduzierte Syntheserate und nicht eine erhöhte Aufnahme durch die Leber angenommen werden.

Lecithin ist Bestandteil der zur parenteralen Ernährung eingesetzten Lipidemulsionen. Neben unverestertem Cholesterin ist Lecithin Substrat des Enzyms LCAT und diese Substratkonzentrationen sind an der Regulation der LCAT-Aktivität beteiligt (Subbaiah und Liu 1993). Während der größte Teil des durch LCAT veresterten Cholesterins von VLDL und LDL stammt, wird Lecithin hauptsächlich von HDL für die Reaktion bereitgestellt (Dobiášová 1983). Niedrige HDL-Konzentrationen im Serum bedeuten also auch ein reduziertes Substratangebot für die LCAT-Reaktion. Es wäre theoretisch möglich, daß dieses verminderte Lecithinangebot über parenteral verabreichte Lipidemulsionen ausgeglichen werden kann.

Für die immunregulatorischen Eigenschaften von intravenös zu verabreichenden Fettemulsionen ist das Verhältnis von (n-3)- zu (n-6)-Fettsäuren von Bedeutung (Gottschlich 1992, Grimm et al. 1994), denn (n-6)-Fettsäuren inhibieren Immunantworten. Eine Nahrung, die reich an (n-6)-Fettsäuren ist, hat meist ungünstige Effekte bei Intensivpatienten (Alexander et al. 1998). Je ausgeglichener der Quotient ist, desto weniger immunsuppressiv wirkt die Fettemulsion. Kein immunsuppressiver Effekt wurde bei einem Quotienten (n-3) / (n-6) von 1 : 2,1 beobachtet (Grimm et al. 1994). Die Fettemulsionen, welche bei den von uns untersuchten chirurgischen Intensivpatienten zeitweise eingesetzt wurden, enthielten Sojaöl. Da dies einen Quotienten (n-3) / (n-6) von etwa 1 : 7 aufweist, kann damit im Hinblick auf Immunsuppression ein ungünstiger Effekt vermutet werden.

Mittelkettige Triglyceride (MCT-Fette) erscheinen geeignet für die totale parenterale Ernährung (TPE) von chirurgischen Patienten, denn diese nehmen mehr mittelkettige Fettsäuren in Gewebe auf als gesunde Kontrollpersonen (De Gaetano et al. 1994). Jeevanandam et al. (1995) beobachteten auch posttraumatisch eine wirkungsvollere und schnellere Verstoffwechslung einer MCT / LCT-Emulsion im Vergleich zu einer LCT-Emulsion. Bei den in der vorgelegten Studie beobachteten Patienten sind MCT-Fette allerdings nur bei enteraler Fettzufuhr in einigen Fällen verwendet worden.

Enterale Sondennahrung mit relativ hohem Gehalt an (n-3)-Fettsäuren wurde für Intensivpatienten aufgrund der vermuteten antientzündlichen Wirkungen dieser Fettsäuren vorangetrieben. Unklar ist noch, ob die antientzündliche Wirkung von Fischöl beim Menschen durch eine Verminderung der Zytokinproduktion oder durch verminderte Produktion von Lipidmediatoren hervorgerufen wird. Das antiinflammatorische Potential von Fischöl erscheint beim Menschen allerdings begrenzt (Blok et al. 1996), außerdem sind auch mögliche Nachteile wie die potentielle Toxizität von (n-3)-Fettsäuren zu berücksichtigen (Peck 1994).

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie konnten Bower et al. (1995) zeigen, daß durch enterale Nahrung, die mit Arginin, Nukleotiden, Fischöl, Vitamin E, β -Carotin und Selen angereichert war, die Aufenthaltsdauer von chirurgischen Intensivpatienten verkürzt und das Auftreten von Infektionen reduziert werden kann. Es konnte allerdings keine Aussage gemacht werden, welche dieser Nährstoffe Ursache des positiven Ergebnis war. Auch andere Autoren (Georgieff und

Tugtekin 1998, Bastian et al. 1998, Weimann et al. 1998) nennen Vorteile von sogenannter immunmodulierender enteraler Nahrung, es fehlen aber Studien bezüglich Zeitpunkt, Dauer, Dosierung und Zusammensetzung dieser anzuwendenden Substanzen.

Zur Zeit gibt es keine eindeutigen wissenschaftlichen Belege, daß mit (n-3)-Fettsäuren angereicherte enterale Nahrung Vorteile für die Therapie von Intensivpatienten bringt.

Bei gesunden Personen begünstigt eine hohe Zufuhr der einfach ungesättigten Ölsäure die Aufrechterhaltung von HDL-Cholesterin und auch von Apo AI und Apo AII (Mensink et al. 1989). Dagegen wurde bei linolsäurereicher Nahrung eine reduzierte Apo AI-Synthese beobachtet (Shepherd et al. 1978). Eine hohe Aufnahme an exogenem Cholesterin kann u.a. Größe und Zusammensetzung von LDL-Partikeln verändern. Die einzelnen LDL-Partikel werden mit Cholesterinestern angereichert und vergrößern sich daher (Grundy und Denke 1990). Das Gegenteil war bei den Intensivpatienten der Fall, die LDL-Partikel waren arm an Cholesterinestern und die Berechnung des Quotienten Oberflächenbestandteile / Kernbestandteile ließ auf verkleinerte Partikel schließen. Verminderte Cholesterinveresterungsaktivität und fehlendes exogenes Cholesterin können hier als Ursachen angesehen werden.

Medikamentöse Begleittherapien

Therapeutische Maßnahmen mit Heparininjektionen wurden bei einem Teil der Intensivpatienten notwendig. Veränderungen des Lipoproteinprofils nach Heparininjektion wurden von Glomset et al. (1974) bei Patienten mit genetischem LCAT-Mangel beobachtet: Die VLDL-Konzentration im Plasma war stark vermindert, während die LDL- und HDL-Konzentrationen erhöht waren. Die durch Heparin ausgelöste lipolytische Aktivität katalysiert den VLDL-Abbau. Kein Einfluß von Heparin- oder Insulintherapie auf die Lipoproteinzusammensetzung (Lindholm et al. 1982) und auf die Plasma-Clearance der verabreichten Fettemulsion (Lindholm und Rössner 1982) wurde von diesen Autoren bei den untersuchten Intensivpatienten festgestellt. Erhöhte Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) und verminderte Aktivität der hepatischen Lipase (HL) in Postheparinplasma beobachteten Taskinen et al. (1983) nach Fettinfusion. Bei Ratten wurde mit Heparin zwar eine erhöhte lipolytische Aktivität im Plasma ausge-

löst, aber die durch Fettinfusion veränderten Parameter (erhöhte Konzentrationen von Cholesterin und freien Fettsäuren, verminderte HDL-Cholesterin-Konzentration und LCAT-Aktivität) wurden dadurch nicht beeinflusst (Amr et al. 1989). Dagegen stellten Roth et al. (1996) keine erhöhte Aktivität der LPL durch Verabreichung von Heparin bei vollständig parenteral ernährten Ratten fest. Infolge der fetthaltigen Infusionen kam es zu erhöhten Triglycerid-Konzentrationen im Plasma und in HDL-Partikeln. Nach Wolfe und Ney (1986) stimuliert Heparin die Freisetzung von LPL aus endothelialen Zellen in den Blutkreislauf. Die Triglycerid-Hydrolyse läuft verstärkt ab, wenn die Triglycerid-Konzentration unterhalb der maximalen LPL-Kapazität liegt. Keinen Einfluß hat die durch Heparin ausgelöste Umverteilung der LPL, wenn Triglycerid-Konzentrationen bei maximaler LPL-Kapazität vorliegen (Wolfe und Ney 1986). Dadurch lassen sich teilweise die unterschiedlichen Studienergebnisse erklären. Aufgrund der bisher verfügbaren Daten ist aber keine eindeutige Aussage bezüglich der Wirkung von Heparin und/oder Insulin auf den Fettstoffwechsel bei Intensivpatienten möglich.

Studiendesign

Als Design für diese Studie, deren Fragestellung sich auf ein heterogenes Patientenkollektiv bezog, kam nur eine beschreibende, prospektive, nicht eingreifende (nicht-invasive) Studie in Betracht. Zum Teil erfolgten post hoc Analysen von Untergruppen: a) Patienten, bei denen alle biochemischen Analysen durchgeführt werden konnten; b) Patienten, bei denen keine LCAT-Aktivität nachweisbar war; c) Patienten, bei denen mit der Lipidelektrophorese keine α -Lipoproteine nachweisbar waren; d) nach zugrundeliegender Krankheit (Gefäße, Leber, Trauma).

Schlußfolgerungen

Zu den am Ende der Einleitung genannten Fragestellungen werden im folgenden die wesentlichen Punkte nochmals in Kürze dargestellt.

1. Sind die Zusammensetzungen der einzelnen Lipoproteinfraktionen betroffen?

Die Zusammensetzung der einzelnen Lipoproteinfraktionen war bei den untersuchten chirurgischen Intensivpatienten stark verändert. In allen vier Lipoproteinfraktionen war der Anteil des freien Cholesterins deutlich erhöht. In LDL- HDL-Fraktionen wurden erniedrigte Cholesterinester-Anteile und erhöhte Triglycerid-Anteile festgestellt, d.h. die Kernzusammensetzung dieser Lipoproteinfraktionen war abnormal verändert. Das Verhältnis von Kernbestandteilen zu Oberflächenbestandteilen war besonders in den beiden HDL-Fraktionen dahingehend verändert, daß auf verkleinerte HDL-Partikel zu schließen ist.

2. Spielt das Enzym Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase eine Rolle?

Das Enzym LCAT spielt hinsichtlich der pathologischen Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei den Intensivpatienten insofern eine Rolle, als eine deutliche Verminderung der Cholesterinveresterungsaktivität in den Patientenserum beobachtet werden konnte. Als Ursachen für diesen Effekt kommen zum einen die sehr niedrigen Konzentrationen des Cofaktors ApoA1 in Frage, zum anderen die verminderte Konzentration des Linolats in Lecithin, welches normalerweise bevorzugt von LCAT zur Veresterung von Cholesterin herangezogen wird.

3. Welche Auswirkungen ergeben sich für den Fettsäurestoffwechsel?

In der untersuchten Patientengruppe wurde eine signifikante Verminderung des Linolatanteils und gleichzeitig eine signifikante Erhöhung des Oleatanteils im Serum beobachtet. Dadurch wurde das Verhältnis zwischen diesen beiden ungesättigten Fettsäuren dahingehend verschoben, dass der Oleatanteil deutlich größer war als der Linolatanteil, im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Aus dem verminderten Linolatanteil läßt sich schließen, daß auch in den Triglyceriden der Linolsäureanteil vermindert sein muß. Dies deutet auf einen erhöhten Verbrauch der essentiellen Linolsäure bei den Patienten hin.

4. Welchen Einfluß hat die Ernährungsform der Patienten?

Auf Grund des Studiendesigns war keine kontrollierte Ernährungsform der Patienten vorgegeben. Demnach konnte der zeitliche Verlauf der untersuchten biochemischen Parameter nicht im Hinblick auf die jeweilige Ernährungsform der Patienten ausgewertet werden. Die cholesterinfreie Ernährung der Intensivpatienten kann

jedoch als eine der Ursachen für die veränderte Zusammensetzung der Lipoproteine angenommen werden. Im Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Fettsäuren kann davon ausgegangen werden, daß im Falle eines erhöhten Verbrauchs von Linolsäure die routinemäßige Anwendung von Fettemulsionen die Stoffwechselsituation der Intensivpatienten verbessern würde.

5. Gibt es Unterschiede beim Verlauf der Parameter zwischen Patienten, die überlebten und denjenigen, die verstarben?

Stark signifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der letzten Meßwerte von Cholesterinveresterungsaktivitäten (LCAT) und beim prozentualen Anteil des freien Cholesterins zwischen diesen beiden Patientengruppen. Signifikant war außerdem der Unterschied beim Serum-Acyl-Quotient $(18:1+18:2)/16:0$. Auch der Vergleich von zeitlichen Verläufen der Parameter LCAT-Aktivität und prozentualem Anteil des freien Cholesterins unterstützt die Aussage, daß absinkende LCAT-Aktivitäten bzw. ansteigende prozentuale Anteile des freien Cholesterins prognostisch ungünstig sind. Dennoch konnte beobachtet werden, daß auch ein länger andauernder Zustand fehlender LCAT-Aktivität reversibel sein kann und daß gleichzeitig eine Verbesserung des kritischen Gesamtzustandes möglich ist.

Weiterführende Untersuchungen

Weitere Untersuchungen müßten zu Einzelaspekten durchgeführt werden, die durch die Auswertung weitere Fragen entstehen ließen.

Für eine umfassende Beurteilung des Fettsäurestatus wäre eine Analyse der Fettsäuren-Zusammensetzung aller Lipidklassen notwendig. Zumindest wäre die Bestimmung der Fettsäuren-Zusammensetzung von Lecithin sinnvoll, denn Lecithin ist nicht nur an der Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der Lipoproteine beteiligt, sondern stellt mit seinen Fettsäuren das Substrat für die Bildung von Cholesterinestern durch LCAT. Diese Untersuchung sollte in Plasma und in den einzelnen Lipoproteinfraktionen (nach Ultrazentrifugation) erfolgen.

Auch die Fettsäure-Bestimmung in der Klasse der Cholesterinester würde eine fundierte Aussage bezüglich der Herkunft von Cholesterinestern bei absolutem LCAT-Mangel ermöglichen.

Ob bei den chirurgischen Intensivpatienten ein Zusammenhang zwischen inversem Fettsäurequotienten 18:1/18:2 und möglichem oxidativen Streß besteht, könnte über die Analyse von Oxidationsprodukten (4-Hydroxy-2-Nonenal als spezifisches Peroxidationsprodukt der Linolsäure) beurteilt werden.

Um die Heterogenität der HDL-Verteilung differenzierter beurteilen zu können, bietet sich die Gradientengelelektrophorese (Blanche et al. 1981) an. Mit dieser Methode können zusätzliche qualitative und quantitative Informationen bezüglich HDL-Subpopulationen gewonnen werden.

Aufgrund der Tatsache, daß keine Kontinuität bei der Ernährungsform der Patienten erkennbar war, lassen sich keine Schlüsse über Einflüsse auf Morbidität oder Mortalität ziehen. Klinische Studien sind erforderlich, um für bestimmte Patientengruppen die Nahrungszusammensetzung zu optimieren und um damit Morbidität und Mortalität möglicherweise günstig beeinflussen zu können. In solchen künftigen Studien sollten die zu untersuchenden Patientengruppen möglichst homogen zusammengestellt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten (z. B. Patienten mit Abdominalneurysma, ohne zugrundeliegende Leber- oder Nierenerkrankung, ohne Diabetes mellitus).

5 Zusammenfassung / Summary

5.1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die biochemischen Zusammenhänge von häufig auftretenden Störungen des Fettstoffwechsels unter den Bedingungen der längerfristigen postoperativen Intensivtherapie zu untersuchen.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten mit einer Mindestaufenthaltsdauer auf der chirurgischen Intensivpflegestation von sieben Tagen, bei denen im Verlauf dieses Aufenthalts der prozentuale Anteil der α -Lipoproteine (elektrophoretisch) auf 20 % oder darunter bzw. der Cholesterinesterquotient auf 50 % oder darunter sank.

Die Ergebnisse der Lipidelektrophorese korrelieren bei Seren von Gesunden gut mit Ergebnissen der Referenzmethode Ultrazentrifugation. Bei chirurgischen Intensivpatienten, die z. T. starke Veränderungen des Lipoproteinstoffwechsels aufweisen, ist die Lipidelektrophorese als Methode nur bedingt geeignet, denn es ergeben sich deutliche Abweichungen der Ergebnisse im Vergleich zu denen der Ultrazentrifugation. Bei den untersuchten Intensivpatienten, in deren Seren keine elektrophoretische Mobilität der α -Lipoproteine nachweisbar war, konnten dennoch Lipoproteine mit hoher Dichte (HDL_2 und HDL_3) per Ultrazentrifugation nachgewiesen werden. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen waren in diesen Fraktionen allerdings die Konzentrationen von Apolipoprotein AI und auch die berechnete Gesamtmasse der Fraktionen signifikant vermindert.

Mit der elektrophoretischen Trennmethode wurde der prozentuale β -Lipoproteinanteil im Serum signifikant höher berechnet als der Anteil der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) nach Trennung durch Ultrazentrifugation, der α -Lipoproteinanteil wurde signifikant niedriger berechnet als der HDL-Anteil.

Nach Ultrazentrifugation der Patientenserum wurden stark veränderte Zusammensetzungen der einzelnen Lipoproteinfraktionen beobachtet. Der Anteil des freien Cholesterins war bei diesen Patienten in allen vier Lipoproteinfraktionen signifikant erhöht. Extrem niedrige Cholesterinesteranteile fanden sich in LDL- und HDL-Fraktionen. Da in diesen Fraktionen andererseits die Triglycerid-Anteile erhöht waren, wiesen die Lipoproteinpartikel im Vergleich zum Normbereich veränderte Kernzusammensetzungen auf. Bei den Intensivpatienten war der Quotient Kern-

bestandteile/Oberflächenbestandteile insbesondere in den beiden HDL-Fractionen signifikant erniedrigt, woraus sich auf verkleinerte Lipoproteinpartikel schließen läßt. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Cholesterinestern und abnormale Lipoproteinzusammensetzungen korrelierten mit signifikant verminderter, teils ganz fehlender *in vitro* Cholesterinveresterung. Zugleich lag Apolipoprotein AI, welches als Cofaktor des Enzyms Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) fungiert, in den HDL-Fractionen nur in sehr niedrigen Konzentrationen vor. Bei den Patienten, in deren Serum keine LCAT-Aktivität nachweisbar war, konnten dennoch Cholesterinester in allen Fractionen gemessen werden. Eine stark erniedrigte oder fehlende LCAT-Aktivität gilt als prognostisch ungünstig, kann aber reversibel sein.

Signifikant erniedrigt war der prozentuale Anteil des Linolats an den Esterfettsäuren im Serum, während der prozentuale Anteil des Oleats signifikant erhöht war. Dadurch erhöhte sich auch der Quotient Oleat/Linolat (18:1 / 18:2) in signifikanter Weise. Der signifikant erhöhte Serumacylquotient (18:1 + 18:2) / 16:0 weist darauf hin, daß die Konzentrationen der freien ungesättigten C 18-Fettsäuren im Vergleich zur Palmitinsäure erhöht waren.

Die vorgestellten Ergebnisse verdeutlichen die Komplexität des Fettstoffwechsels insbesondere im Hinblick auf die Entgleisungen bei intensivpflegepflichtigen chirurgischen Patienten.

5.2 Summary

The objective of this study was to show biochemical characteristics which play a role in the lipid metabolism of surgical patients undergoing long-term intensive care. This group of patients frequently suffers from disorders of the lipid metabolism.

Patients were included in this study if their stay at the surgical intensive care unit lasted at least seven days and if the percentage of α -lipoproteins (electrophoretically measured) decreased to $\leq 20\%$ or if the cholesterol ester ratio decreased to $\leq 50\%$.

Results from lipid electrophoresis of normal blood serum correlated with results from ultracentrifugation which is the method of reference. In blood serum of surgical inten-

sive care patients the electrophoretic method has been found to be of limited use because the electrophoretic data deviated considerably from the ultracentrifugal data. In serum samples, in which no electrophoretic mobility of α -lipoproteins was detectable, high density lipoprotein fractions (HDL₂ and HDL₃) could be detected. However, concentrations of apolipoprotein AI (apo AI) and the calculated total mass of these fractions were significantly decreased.

Using the electrophoretic method the percentage of β -lipoproteins was calculated to be significantly higher than the percentage of the low density lipoprotein (LDL) fraction after ultracentrifugation. The percentage of α -lipoproteins was calculated to be significantly lower than the percentage of the HDL fraction.

In the ultracentrifuged patients' blood serum samples the composition of lipoprotein fractions deviated from normal composition. The percentages of free cholesterol was significantly increased in all four lipoprotein fractions. In LDL and HDL fractions the percentages of cholesterol esters were extremely small. As in these fractions the percentages of triglycerides were increased, the patients' lipoprotein particles had abnormal core compositions. The ratio of core components / surface components was significantly decreased particularly in both HDL fractions. Therefore it can be concluded that particle sizes were smaller than normal.

Decreased serum concentrations of cholesterol esters and abnormal lipoprotein compositions correlated with significantly decreased or, in some cases, non-detectable cholesterol esterification *in vitro*. Apolipoprotein AI, a cofactor of the enzyme lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT), was found at very low concentrations in the HDL fractions. In spite of absent LCAT activities in a few serum samples, esterified cholesterol could be detected in all lipoprotein fractions of these samples. A strongly decreased or absent LCAT activity is regarded as bad prognosis. However, it can be reversible.

The percentage of esterified linoleate in blood serum was significantly decreased while the percentage of esterified oleate was significantly increased. Consequently, the ratio oleate / linoleate (18:1 / 18:2) was significantly increased. The significantly increased serum acyl ratio (18:1 + 18:2) / 16:0 indicates that the concentrations of non-esterified unsaturated C 18 fatty acids were elevated compared to palmitic acid.

The human lipid metabolism is complex. Our results reveal that this is particularly true with regard to disorders which occur in surgical intensive care patients.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Abe M, Kawan M, Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, Shirai K, Saitou Y, Nakajima N
Catabolism of lipoprotein-X induced by infusion of 10 % fat emulsion
Nutrition 13, 417-421, 1997
- 2) Alexander JW, Ogle CK, Nelson JL
Diets and infection: composition and consequences
World J Surg 22, 209-212, 1998
- 3) Amr S, Hamosh P, Hamosh M
Effect of Intralipid infusion on lecithin:cholesterol acyltransferase and lipoprotein lipase in young rats
Biochim Biophys Acta 1001, 145-149, 1989
- 4) Asskali F, Klein G, Förster H
Einfluß der totalen parenteralen Ernährung auf den Lipoproteinstoffwechsel von Intensivpflegepatienten
Anaesthesist 38, Supplementum, 417, 1989
- 5) Atger V, Leclerc T, Cambillau M, Guillemain R, Marti C, Moatti N, Girard A
Elevated high density concentrations in heart transplant recipients are related to impaired plasma cholesteryl ester transfer and hepatic lipase activity
Atherosclerosis 103, 29-41, 1993
- 6) Aufenanger J, Kattermann R
Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel, S 300-360
In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie*
Schattauer, Stuttgart, 3. Aufl. 1995
- 7) Banerji B, Subbaiah PV, Gregg RE, Bagdade JD
Molecular species of phosphatidylcholine in abetalipoproteinemia: effect of lecithin:cholesterol acyltransferase and lysolecithin acyltransferase
J Lipid Res 30, 1907-1916, 1989
- 8) Barter P
HDL metabolism in relation to plasma cholesteryl ester transport, p 167-185
In: Miller NE, Miller GJ (eds) *Clinical and metabolic aspects of HDL's. Metabolic aspects of cardiovascular disease 3*
Elsevier, Amsterdam, 1984
- 9) Barton RG
Nutrition support in critical illness
NCP 9, 127-139, 1994

- 10) Bastian L, Weimann A, Bischoff W, Meier PN, Grotz M, Stan C, Regel G
Clinical effects of supplemental enteral nutrition solution in severe polytrauma
Unfallchirurg 101, 105-114, 1998
- 11) Bjerve KS, Fischer S, Alme K
Alpha-linoleic acid deficiency in man: effect of ethyl linolenate on plasma and erythrocyte fatty acid composition and biosynthesis of prostanoids
Am J Clin Nutr 46, 570-576, 1987
- 12) Blanche, J., E. L. Gong, T. M. Forte, and A. V. Nichols
Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis
Biochim Biophys Acta 665, 408-419, 1981
- 13) Blok WL, Katan MB, van der Meer JW
Modulation of inflammation and cytokine production by dietary (n-3) fatty acids
J Nutr 126, 1515-1533, 1996
- 14) Bower RH, Cerra FB, Berhadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, Van Buren CT, Rothkopf MM, Daly JM, Adelsberg BR
Early enteral administration of a formula (Impact[®]) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial
Crit Care Med 23, 436-449, 1995
- 15) Briones ER, Iber FL
Liver and biliary tract changes and injury associated with total parenteral nutrition: pathogenesis and prevention
J Am Coll Nutr 14, 219-228, 1995
- 16) Bursten SL, Federighi DA, Parsons PE, Harris WE, Abraham E, Moore EE, Moore FA, Bianco JA, Singer JW, Repine JE
An increase in serum C18 unsaturated free fatty acids as a predictor of the development of acute respiratory distress syndrome
Crit Care Med 24, 1129-1136, 1996
- 17) Calandra S, Martin MJ, McIntyre N
Plasma lecithin:cholesterol acyltransferase activity in liver disease
Eur J Clin Invest 1, 352-360, 1971
- 18) Carlson LA, Holmquist L
Evidence for the presence in human plasma of lecithin:cholesterol acyltransferase activity (β -LCAT) specifically esterifying free cholesterol of combined pre- β - and β -lipoproteins. Studies of fish eye disease patients and control subjects.
Acta Med Scand 218, 197-205, 1985

-
- 19) Carpentier YA, Simoens C, Siderova V, el Nakadi I, Vanweyenberg V, Eggerickx D, Deckelbaum RJ
Recent developments in lipid emulsions: relevance to intensive care
Nutrition 13 Suppl 9, 73-78, 1997
 - 20) Carpentier YA, Thonnart N
Lipids in clinical nutrition, p 147-155
In: Horisberger M, Bracco U (eds) *Lipids in modern nutrition*
Nestlé Nutrition, Raven Press, New York 1987a
 - 21) Carpentier YA, Thonnart N
Parameters for evaluation of lipid metabolism
J Parenter Enteral Nutr Suppl 11, 104S-108S, 1987b
 - 22) Chang L, Clifton P, Barter P, Mackinnon M
High density lipoprotein subpopulations in chronic liver disease
Hepatology 6, 46-49, 1986
 - 23) Cheung MC, Albers JJ
Characterization of lipoprotein particles isolated by immunoaffinity chromatography
J Biol Chem 259, 12201-12209, 1984
 - 24) Cheung MC, Wang D, Lum KD, Albers JJ
Cholesterol esterification by lecithin-cholesterol acyltransferase in A-I-free plasma
Biochim Biophys Acta 962, 258-264, 1988
 - 25) Christie WW
The preparation of derivatives of lipids, p 51-61
In: Christie WW (ed) *Lipid analysis*
Pergamon Press, Oxford, 2nd ed. 1982
 - 26) Cooper AD
Hepatic lipoprotein and cholesterol metabolism, p 96-123
In: Zakim D, Boyer TD (eds) *Hepatology. A textbook of liver disease, Vol.1*
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2nd ed. 1990
 - 27) De Alaniz MJ, de Gomez Dumm IN, Brenner RR
Effect of different acids with delta 9,12-dienoic structures on delta 9 desaturation activity in rat liver microsomes
Lipids 21, 425-429, 1986
 - 28) De Gaetano A, Castagneto M, Mingrone G, Gangeri G, Sganga G, Tataranni PA, Raguso C, Greco AV
Kinetics of medium-chain triglycerides and free fatty acids in healthy volunteers and surgically stressed patients
J Parenter Enteral Nutr 18, 134-140, 1994

-
- 29) Dieplinger H, Kostner GM
The determination of lecithin:cholesterol acyl transferase in the clinical laboratory: a modified enzymatic procedure
Clin Chim Acta 106, 319-324, 1980
 - 30) Dobiášová M
Lecithin:cholesterol acyltransferase and the regulation of endogenous cholesterol transport
Adv Lipid Res 20, 107-194, 1983
 - 31) Driscoll DF, Blackburn GL
Total parenteral nutrition 1990. A review of its current status in hospitalised patients, and the need for patient-specific feeding
Drugs 40, 346-363, 1990
 - 32) Eichberg J, Mokrasch LC
Interference by oxidized lipids in the determination of protein by the Lowry procedure
Anal Biochem 30, 386-390, 1969
 - 33) Fielding CF, Fielding PE
Molecular physiology of reverse cholesterol transport
J Lipid Res 36, 211-228, 1995
 - 34) Fielding CJ, Shore VG, Fielding PE
A protein cofactor of lecithin:cholesterol acyltransferase
Biochem Biophys Res Commun 46, 1493-1498, 1972
 - 35) Förster H, Asskali F, Klein G
Die Bedeutung von Cholesterin im Stoffwechsel bei totaler parenteraler Ernährung
Infusionstherapie 17, Suppl 1, 63, 1990
 - 36) Franceschini G, Baio M, Calabresi L, Sirtori CR, Cheung MC
Apolipoprotein AI_{Milano}. Partial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency due to low levels of a functional enzyme
Biochim Biophys Acta 1043, 1-6, 1990
 - 37) Frohlich J, McLeod R, Pritchard PH, Fesmire J, McConathy W
Plasma lipoprotein abnormalities in heterozygotes for familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency
Metabolism 37, 3-8, 1988
 - 38) Georgieff M, Tugtekin IF
Positive role of immune nutrition on metabolism in sepsis and multi-organ failure
Kidney Int Suppl 64, 80-83, 1998
 - 39) Gjone E, Javitt NB, Blomhoff JP, Fausa O
Studies of lipoprotein-X (LP-X) and bile acids in familial LCAT deficiency
Acta Med Scand 194, 377-378, 1973

-
- 40) Gjone E, Norum KR
Familial serum cholesterol ester deficiency. Clinical study of a patient with a new syndrome
Acta Med Scand 183, 107-112, 1968
- 41) Glomset JA
The Mechanism of the Plasma Cholesterol Esterification Reaction: Plasma Fatty Acid Transferase
Biochim Biophys Acta 65, 128-135, 1962
- 42) Glomset JA
The Plasma Lecithin:Cholesterol Acyltransferase Reaction
J Lipid Res 9, 155-167, 1968
- 43) Glomset JA, Norum KR, Nichols AV, Forte T, King WC, Albers J, Mitchell CD, Applegate KE, Gjone E
Plasma lipoprotein metabolism in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency
Scand J Clin Lab Invest Suppl 137, 165-172, 1974
- 44) Glomset JA, Norum KR, Nichols AV, King WC, Mitchell CD, Applegate KE, Gong EL, Gjone E
Plasma lipoproteins in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: effects of dietary manipulation
Scand J Clin Lab Invest Suppl 142, 3-30, 1975
- 45) Gottschlich MM
Selection of optimal lipid sources in enteral and parenteral nutrition
NCP 7, 152-165, 1992
- 46) Gressner AM, Manns M
Leber und Gallenwege, S 543-662
In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie
Schattauer, Stuttgart, 3. Aufl. 1995
- 47) Griffin E, Breckenridge WC, Kuksis A, Bryan MH, Angel A
Appearance and characterization of lipoprotein X during continuous intralipid infusions in the neonate
J Clin Invest 64, 1703-1712, 1979
- 48) Grimm H, Tibell A, Norrlind B, Blecher C, Wilker S, Schwemmler K
Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio
J Parenter Enteral Nutr 18, 417-421, 1994
- 49) Grotz M, Regel G, Bastian L, Weimann A, Neuhoff K, Stalp M, Tscherne H
The intestine as the central organ in the development of multiple organ failure after severe trauma – pathophysiology and therapeutic approaches
Zentralbl Chir 123, 205-217, 1998

-
- 50) Grundy SM, Denke MA
Dietary influences on serum lipids and lipoproteins
J Lipid Res 31, 1149-1172, 1990
- 51) Guérin M, Dolphin PJ, Chapman MJ
Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: further resolution of lipoprotein particle heterogeneity in the low density interval
Atherosclerosis 104, 195-212, 1993
- 52) Hailer S, Jauch KW, Wolfram G
Influence of different fat emulsions with 10 or 20 % MCT/LCT or LCT on lipoproteins in plasma of patients after abdominal surgery
Ann Nutr Metab 42, 170-180, 1998
- 53) Hajri T, Férézou J, Lutton C
Effects of intravenous infusions of commercial fat emulsions (Intralipid 10 or 20 %) on rat plasma lipoproteins: phospholipids in excess are the main precursors of lipoprotein-X-like particles
Biochim Biophys Acta 1047, 121-130, 1990
- 54) Hajri T, Férézou J, Steinmetz P, Lutton C
Total parenteral nutrition and plasma lipoproteins in the rat: evidence for accelerated clearance of apo-AI-rich HDL
Biochim Biophys Acta 1166, 84-91, 1993
- 55) Hamilton RL, Havel RJ, Kane JP, Blaurock AE, Sata T
Cholestasis: lamellar structure of the abnormal human serum lipoprotein
Science 172, 475-478, 1971
- 56) Hartig W
Parenterale Ernährung, S 413-479
In: Hartig W (Hrsg) Moderne Infusionstherapie, parenterale Ernährung
Urban & Schwarzenberg, München, 5. Aufl. 1984
- 57) Hartl WH, Jauch K-W
Postaggressionsstoffwechsel: Versuch einer Standortbestimmung
Infusionsther Transfusionsmed 21, 30-40, 1994
- 58) Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH
The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum
J Clin Invest 34, 1345-1353, 1955
- 59) Helgerud P, Saarem K, Norum KR
Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase in human small intestine: its activity and some properties of the enzymic reaction
J Lipid Res 22, 271-277, 1981
- 60) Heller A, Koch T, Schmeck J, van Ackern K
Lipid mediators in inflammatory disorders
Drugs 55, 487-496, 1998

-
- 61) Heller F, Reynaert M, Harvengt C
Plasma activities of lipoprotein lipase, hepatic lipase and lecithin:cholesterol acyltransferase in patients considered for parenteral nutrition with fat emulsion
Am J Clin Nutr 41, 748-752, 1985
- 62) Holman RT
The ratio of trienoic:tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement
J Nutr 70, 411-417, 1960
- 63) Holman RT
Essential fatty acids and nutritional disorders, p 157-171
In: Horisberger M und Bracco U (eds) Lipids in modern nutrition
Nestlé Nutrition, Vevey/Raven Press, New York, 1987
- 64) Holman RT, Smythe L, Johnson S
Effect of sex and age on fatty acid composition of human serum lipids
Am J Clin Nutr 32, 2390-2399, 1979
- 65) Horrobin DF, Huang YS, Cunnane SC, Manku MS
Essential fatty acids in plasma, red blood cells and liver phospholipids in common laboratory animals as compared to humans
Lipids 19, 806-811, 1984
- 66) Hughes TA, Gaber AO, Amiri HS, Wang X, Elmer DS, Winsett RP, Hathaway DK, Hughes SM, Ghawji M
Lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus with chronic renal failure: effect of kidney and pancreas transplantation
Metabolism 43, 333-347, 1994
- 67) Iriyama K, Carpentier Y
Clinical significance of transfer of apolipoproteins between triacylglycerol-rich particles in lipid emulsions and plasma lipoproteins
Nutrition 10, 252-254, 1994
- 68) Jacquemin E, Maurage C, Borderon JC, Gold F, Laugier J, Rolland JC
Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: a possible consequence of shock and hypoxia
Eur J Pediatr Surg 5, 259-261, 1995
- 69) Jauch K-W
Ernährungstherapie – eine Standortbestimmung. Chirurgischer Metabolismus
Chirurg 68, 551-558, 1997
- 70) Jeevanandam M, Holaday NJ, Voss T, Buier R, Petersen SR
Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75 %) and long-chain triglyceride (25 %) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients
Nutrition 11, 275-284, 1995

-
- 71) Jonas A
Lecithin cholesterol acyltransferase, p 299-333
In: Gotto AM, Jr. (ed) Plasma lipoproteins
Elsevier, Amsterdam 1987
- 72) Jonas A
Lecithin-cholesterol acyltransferase in the metabolism of high-density lipoproteins
Biochim Biophys Acta 1084, 205-220, 1991
- 73) Jones DP
LCAT deficiency in acute pancreatitis (Abstract)
J Clin Invest 52, 44a, 1973
- 74) Kalfarentzos F, Kokkinis K, Leukaditi K, Maroulis J, Onoufriou A, Alexopoulos K
Comparison between two fat emulsions: Intralipid[®] 30 % vs Intralipid[®] 10 % in critically ill patients
Clin Nutr 17, 31-34, 1998
- 75) Klein HG, Santamarina-Fojo S, Duverger N, Clerc M, Dumon MF, Albers JJ, Marcovina S, Brewer HB
Fish eye syndrome: a molecular defect in the lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) gene associated with normal α -LCAT-specific activity
J Clin Invest 92, 479-485, 1993
- 76) Kleinveld HA, Naber AH, Stalenhoef AF, Demacker PN
Oxidation resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human low-density lipoprotein depend on the ratio of oleic acid content to linoleic acid content: studies in vitamin E deficient subjects
Free Radic Biol Med 15, 273-80, 1993
- 77) Kunitake ST, Mendel CM, Hennessy LK
Interconversion between apolipoprotein A-I-containing lipoproteins of pre-beta and alpha electrophoretic mobilities
J Lipid Res 33, 1807-1816, 1992
- 78) Lepage G, Lévy E, Ronco N, Smith L, Galéano N, Roy CC
Direct transesterification of plasma fatty acids for the diagnosis of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis
J Lipid Res 30, 1483-1490, 1989
- 79) Lévy E, Roy CC, Lacaille F, Lambert M, Messier M, Gavino V, Lepage G, Thibault L
Lipoprotein abnormalities associated with cholesteryl ester transfer activity in cystic fibrosis patients: the role of essential fatty acid deficiency
Am J Clin Nutr 57, 573-579, 1993

-
- 80) Lévy E, Thibault L, Garofalo C, Messier M, Lepage G, Ronco N, Roy CC
Combined (n-3 and n-6) essential fatty acid deficiency is a potent
modulator of plasma lipids, lipoprotein composition, and lipolytic enzymes
J Lipid Res 31, 2009-2017, 1990
- 81) Li Z, McNamara JR, Ordovas J, Schäfer EJ
Analysis of high density lipoproteins by a modified gradient gel
electrophoresis method
J Lipid Res 35, 1698-1711, 1994
- 82) Lindholm M, Eklund J, Rössner S
Pronounced dyslipoproteinemia in intensive care patients
J Parenter Enteral Nutr 6, 432-438, 1982
- 83) Lindholm M, Rössner S
Rate of elimination of the intralipid fat emulsion from the circulation in ICU
patients
Crit Care Med 10, 740-746, 1982
- 84) Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ
Protein measurement with the Folin phenol reagent
J Biol Chem 193, 265-275, 1951
- 85) Lowry SF
The route of feeding influences injury responses
J Trauma 30 Suppl 12, 10-15, 1990
- 86) McCarthy MC, Cottam GL, Turner WW
Essential fatty acid deficiency in critically ill surgical patients
Am J Surg 142, 747-751, 1981
- 87) McConathy WJ, Alaupovic P, Curry MD, Magnani HN, Torsvik H, Berg K,
Gjone E
Identification of lipoprotein families in familial lecithin:cholesterol
acyltransferase deficiency
Biochim Biophys Acta 326, 406-418, 1973
- 88) McIntyre N, Calandra S, Pearson AJG
Lipid and lipoprotein abnormalities in liver disease: the possible role of
lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency
Scand J Clin Lab Invest 33 Suppl 137, 115-120, 1974
- 89) Mensink RP, de Groot MJM, van den Broeke LT, Severijnen-Nobels AP,
Demacker PNM, Katan MB
Effects of monounsaturated fatty acids v complex carbohydrates on serum
lipoproteins and apoproteins in healthy men and women
Metabolism 38, 172-178, 1989

-
- 90) Miehle W
Veränderungen des Fettstoffwechsels unter den Bedingungen der
längerfristigen postoperativen Intensivtherapie
Dissertation Fachbereich Medizin, Frankfurt am Main, 1991
- 91) Miller NE
Current concepts of the role of HDL in reverse cholesterol transport,
p 187-216
In: Miller NE, Miller GJ (eds) Clinical and metabolic aspects of HDL's.
Metabolic aspects of cardiovascular disease 3
Elsevier, Amsterdam, 1984
- 92) Monroe P, Vlahcivic ZR, Swell L
In vivo evaluation of lipoprotein cholesterol ester metabolism in patients
with liver disease
Gastroenterology 85, 820-829, 1983
- 93) Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ
Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative
septic complications. The results of a meta-analysis.
Ann Surg 216, 172-183, 1992
- 94) Mowri H-O, Patsch JR, Ritsch A, Föger B, Brown S, Patsch W
High density lipoproteins with differing apolipoproteins: relationships to
postprandial lipemia, cholesteryl ester transfer protein, and activities of
lipoprotein lipase, hepatic lipase, and lecithin:cholesterol acyltransferase
J Lipid Res 35, 291-300, 1994
- 95) Nichols AV, Blanche PJ, Shore VG, Gong EL
Conversion of apolipoprotein-specific high-density lipoprotein populations
during incubation of human plasma
Biochim Biophys Acta 1001, 325-337, 1989
- 96) Nichols AV, Gong EL, Blanche PJ, Forte TM, Shore VG
Pathways in the formation of human plasma high density lipoprotein
subpopulations containing apolipoprotein A-I without apolipoprotein A-II
J Lipid Res 28, 719-732, 1987
- 97) Norum KR, Glomset JA, Nichols AV, Forte T, Albers JJ, King WC, Mitchell
CD, Applegate KR, Gong EL, Cabana V, Gjone E
Plasma lipoproteins in familial lecithin:cholesterol acyltransferase
deficiency: effects of incubation with lecithin:cholesterol acyltransferase in
vitro
Scand J Clin Lab Invest 35 Suppl 142, 31-55, 1975
- 98) O K, Frohlich J
Role of lecithin:cholesterol acyltransferase and apolipoprotein A-I in
cholesterol esterification in lipoprotein-X in vitro
J Lipid Res 36, 2344-2354, 1995

-
- 99) O'Connor PM, Zysow BR, Schoenhaus SA, Ishida BY, Kunitake ST, Naya-Vigne JM, Duchateau PN, Redberg RF, Spencer SJ, Mark S, Mazur M, Heilbron DC, Jaffe RB, Malloy MJ, Kane JP
Prebeta-1 HDL in plasma of normolipidemic individuals: influences of plasma lipoproteins, age, and gender
J Lipid Res 39, 670-678, 1998
- 100) Patsch JR, Soutar AK, Morrisett JD, Gotto AM Jr, Smith LC
Lipoprotein-X: a substrate for lecithin:cholesterol acyltransferase
Eur J Clin Invest 7, 213-217, 1977
- 101) Pattnaik NM, Montes A, Hughes LB, Zilversmit DB
Cholesteryl ester exchange protein in human plasma isolation and characterization
Biochim Biophys Acta 530, 428-438, 1978
- 102) Peck MD
Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefit or harm during sepsis?
New Horizons 2, 230-236, 1994
- 103) Poynard T, Abella A, Pignon J-P, Naveau S, Leluc R, Chaput J-C
Apolipoprotein AI and alcoholic liver disease
Hepatology 6, 1391-1395, 1986
- 104) Quinlan GJ, Lamb NJ, Evans TW, Gutteridge JMC
Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome
Crit Care Med 24, 241-246, 1996
- 105) Raucoules M, Ichai C, Sowka P, Grimaud D
Energy substrates in parenteral nutrition
Ann Fr Anesth Réanim 10, 565-579, 1991
- 106) Reynolds JV
Gut barrier function in the surgical patient
Br J Surg 83, 1668-1669, 1996
- 107) Rintala RJ, Lindahl H, Pohjavuori M
Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates may be reversed by intravenous cholecystokinin: a preliminary report
J Pediatr Surg 30, 827-830, 1995
- 108) Rote Liste 1997
Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA), des Bundesfachverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und des Verbandes aktiver Pharmaunternehmen e.V. (VAP)
Rote Liste Service GmbH (Hrsg), Editio Cantor, Aulendorf/Württ., 1997

-
- 109) Roth B, Ekelund M, Fan BG, Ekstrom U, Nilsson-Ehle P
Effects of heparin and low molecular weight heparin on lipid transport during parenteral feeding in the rat
Acta Anaesthesiol Scand 40, 102-111, 1996
- 110) Sabesin SM, Hawkins HL, Kuiken L, Ragland JB
Abnormal plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease
Gastroenterology 72, 510-518, 1977
- 111) Sardesai V
The essential fatty acids
NCP 7, 179-186, 1992
- 112) Seidel D, Alaupovic P, Furman RH
A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects
J Clin Invest 48, 1211-1223, 1969
- 113) Seidel D, Greten H, Geisen HP, Wengeler H, Wieland H
Further aspects on the characterization of high and very low density lipoproteins in patients with liver disease
Eur J Clin Invest 2, 359-364, 1972
- 114) Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR, Gotto AM Jr, Taunton OD
Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties of high density lipoprotein and the metabolism of apolipoprotein A-I
J Clin Invest 61, 1582-1592, 1978
- 115) Shu ZJ, Zhang LH, Li JS
Prevention of total parenteral nutrition-induced cholestasis by low non-protein energy supply: an animal experiment and clinical study
Clin Nutr 13, 234-242, 1994
- 116) Siguel EN, Chee KM, Gong J, Schaefer EJ
Criteria for essential fatty acid deficiency in plasma as assessed by capillary column gas-liquid chromatography
Clin Chem 33, 1869-1873, 1987
- 117) Simon JB, Kepkay DL, Poon R
Serum cholesterol esterification in human liver disease: role of lecithin-cholesterol acyltransferase and cholesterol ester hydrolase
Gastroenterology 66, 539-547, 1974
- 118) Sperry WM
Cholesterol esterase in blood
J Biol Chem 111, 467-478, 1935

-
- 119) Steyrer E, Kostner GM
Activation of lecithin-cholesterol acyltransferase by apolipoprotein D: comparison of proteoliposomes containing apolipoprotein D, A-I or C-I
Biochim Biophys Acta 958, 484-491, 1988
- 120) Subbaiah PV, Banerji B, Gregg RE, Bagdade JD
Molecular species of cholesteryl esters formed in abetalipoproteinemia: effect of apoprotein B-containing lipoproteins
J Lipid Res 31, 927-932, 1990
- 121) Subbaiah PV, Liu M
Role of sphingomyelin in the regulation of cholesterol esterification in the plasma lipoproteins
J Biol Chem 268, 20156-20163, 1993
- 122) Subbaiah PV, Monshizadegan H
Substrate specificity of human plasma lecithin-cholesterol acyltransferase towards molecular species of phosphatidylcholine in native plasma
Biochim Biophys Acta 963, 445-455, 1988
- 123) Subbaiah PV, Pritchard PH
Molecular species of phosphatidylcholine in familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: effect of enzyme supplementation
Biochim Biophys Acta 1003, 145-150, 1989
- 124) Takeuchi N, Saheki S
Evaluation and problems of ultracentrifugal technique for separation and analysis of serum lipoproteins: comparison with other analytical methods
Jap J Clin Pathology 41, 750-758, 1993
- 125) Tashiro T, Mashima Y, Yamamori H, Horibe K, Nishizawa M, Sanada M, Okui K
Increased lipoprotein X causes hyperlipidemia during intravenous administration of 10 % fat emulsion in man
J Parenter Enteral Nutr 15, 546-550, 1991
- 126) Taskinen MR, Nikkila EA, Kuusi T, Tulikoura I
Changes of high density lipoprotein subfraction concentration and composition by intralipid in vivo and by lipolysis of intralipid in vitro
Arteriosclerosis 3, 607-615, 1983
- 127) Troll U, Rittmeyer P
Veränderungen im Fettsäuremuster der Serumgesamtlipoide bei Katabolie
Infusionstherapie 3, 230-236, 1973/1974
- 128) Untracht SH
Intravascular metabolism of an artificial transporter of triacylglycerols. Alterations of serum lipoproteins resulting from total parenteral nutrition with Intralipid.
Biochim Biophys Acta 711, 176-192, 1982

-
- 129) Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, Trautwein C, Tusch G, Schlitt HJ, Regel G
Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma
Nutrition 14, 165-172, 1998
- 130) Wengeler H, Greten H, and Seidel D
Serum cholesterol esterification in liver disease. Combined determinations of lecithin : cholesterol acyltransferase and lipoprotein-X.
Eur J Clin Invest 2, 372-378, 1972
- 131) Wernerman J
Glutamine-containing TPN: a question of life and death for intensive care unit-patients?
Clin Nutr 17, 3-6, 1998
- 132) Wilmore DW
Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery
N Engl J Med 325, 695-702, 1991
- 133) Wilmore DW, Kinney JM
Panel report on nutritional support of patients with trauma or infection
Am J Clin Nutr 34, 1213-1222, 1981
- 134) Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang X-D
The gut: A central organ after surgical stress
Surgery 104, 917-923, 1988
- 135) Wolfe BM, Ney DM
Lipid metabolism in parenteral nutrition, p 72-99
In: Rombeau JL, Caldwell MD (eds) *Parenteral nutrition (Clinical nutrition, vol. 2)*
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1986
- 136) Wolfram G, Eckart J, Zöllner N
Störungen des Lipoprotein- und Fettsäurenstoffwechsels bei Schwerverletzten
Klin Wochenschr 58, 1327-1337, 1980
- 137) Yokoyama S, Fukushima D, Kupferberg JP, Kezdy FJ, Kaiser ET
The mechanism of activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by apolipoprotein A-I and an amphiphilic peptide
J Biol Chem 255, 7333-7339, 1980

DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. Harald Förster gilt mein ganz besonderer Dank für die Auswahl und Überlassung des Themas sowie für die großzügige Bereitstellung des erforderlichen Materials und seine jederzeit gewährte Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Fatima Asskali für ihre stete Hilfsbereitschaft und für die Durchsicht der Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch den technischen Assistentinnen des Labors des Instituts für Experimentelle Anästhesiologie für die Einweisung in Arbeitsmethoden und für die Unterstützung bei der Lösung technischer Probleme.

Bei allen wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Anästhesiologie bedanke ich mich sehr herzlich für die jederzeit vorbildliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Claus Leitzmann danke ich sehr für die externe Betreuung und für die Übernahme des Korreferates sowie für seine hilfreichen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

26. Juli 1967 geboren in Basel (Schweiz)

Schulbesuch

1973 bis 1974 Grundschule in Lörrach

1974 bis 1977 Grundschule in Frankfurt am Main

1977 bis 1986 Gymnasium in Frankfurt am Main; Abschluß: Abitur

Ausbildung

1986 bis 1987 Universität Frankfurt am Main: Studienfach Lebensmittelchemie

1987 bis 1990 Universität Gießen: Studium der Ökotoxikologie

1990 bis 1991 zwei Auslandssemester an der *Ecole Supérieure d'Agriculture d'Angers* (Frankreich); Anfertigung der Diplomarbeit am *Institut National de la Recherche Agronomique* (Nantes, Rennes); Abschlußprüfung zum *Diplôme d'Ingénieur en Agriculture*

1991 bis 1992 Universität Gießen; Abschluß: Diplom-Ökotoxikologin, Fachrichtung: Ernährungswissenschaft

Februar 1993 Prüfung gemäß der Ausbildereignungsverordnung

August 1993 Zusatzprüfung zum Diplom im Fach Pathophysiologie

1993 bis 1994 Studium an der Kansas State University, Manhattan, Kansas (USA); Graduiertenprogramm in *Food Science*; Abschluß: *Master of Science Degree*

Berufstätigkeit

1995 bis 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Experimentelle Anästhesiologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

1999 bis 2001 *Clinical Research Associate* bei einem Auftragsforschungsinstitut, Darmstadt

seit Januar 2002 Projektmanagerin bei der *German Adjuvant Breast Cancer Group e.V.*, Frankfurt am Main