

**Stoffwechsel von mittelkettigen und langkettigen Triglyceriden  
in Mischemulsionen für die Infusionstherapie  
Untersuchungen an Probanden und im Tierexperiment**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Pharmazie  
und Lebensmittelchemie  
der Johann Wolfgang Goethe – Universität  
Frankfurt am Main

von  
**Angela Schulz**  
aus  
Hattingen

Frankfurt am Main 2002

*Für meine Kinder  
und  
für Peter*

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Die Bedeutung von Fett für die parenterale Ernährung	1
1.2	Stoffwechsel von langkettigen und mittelkettigen Triglyceriden nach enteraler oder parenteraler Applikation	4
1.3	Pharmakodynamische Wirkungen und Elimination von Fettemulsionen mit langkettigen und/oder mittelkettigen Triglyceriden	9
1.4	Problemstellung	11
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>13</b>
2.1	Zusammensetzung der verwendeten Fettemulsionen	13
2.2	Humanversuche	14
2.2.1	Einmalige Bolusinjektion	14
2.2.2	Hochdosierte Kurzinfusion	15
2.2.3	Niedrigdosierte Dauerinfusion	16
2.2.4	Hochdosierte Dauerinfusion	16
2.3	Tierversuche	17
2.3.1	Leberperfusion	17
2.3.1.1	Technik der Leberperfusion	17
2.3.1.2	Durchführung der Leberperfusion	18
2.4	Analytische Methoden	19
2.4.1	Enzymatische Bestimmungen	19
2.4.1.1	Triglyceride	19
2.4.1.2	Freies Glycerin	20
2.4.1.3	Freie Fettsäuren	20
2.4.1.4	Cholesterin	21
2.4.1.5	Phospholipide	22
2.4.1.6	Acetoacetat	22
2.4.1.7	$\beta$ -Hydroxybuttersäure	23
2.4.1.8	Glucose	23
2.4.1.9	Lactat	24
2.4.1.10	Hämoglobin	24
2.4.1.11	Leberenzyme	24
2.4.1.12	Bilirubin	26
2.4.1.13	Harnstoff	26
2.4.2	Radioimmunoassay	26
2.4.2.1	Insulin	26
2.4.3	Elektrolytbestimmungen	27
2.4.3.1	Natrium und Kalium	27
2.4.3.2	Chlorid	27
2.4.3.3	Phosphat	27
2.4.4	Lipoproteine	28
2.4.5	Gaschromatographische Bestimmungen aus Serum	28
2.4.6	Bestimmung aus Gewebsmaterial	32
2.4.6.1	Lipidextraktion aus Rattenlebergewebe	32
2.4.6.2	Bestimmung der Triglyceride im Extrakt	33
2.4.6.3	Bestimmung von Cholesterin im Extrakt	33
2.4.6.4	Bestimmung der Gesamtlipide im Extrakt	33
2.4.7	Statistische Auswertung	34
2.4.8	Eliminationskinetik	35

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse nach Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen</b>	<b>36</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Bolusinjektion</b>	<b>36</b>
3.1.1.1	Triglyceride im Serum	36
3.1.1.2	Gesamtfettsäuren im Serum	38
3.1.1.3	Einzelne Fettsäuren im Serum	39
3.1.1.3.1	Mittelkettige Fettsäuren	39
3.1.1.3.2	Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren	41
3.1.1.3.3	Linolsäure	42
3.1.1.4	Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren	43
3.1.1.5	$\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat	45
3.1.1.6	Phospholipide	46
3.1.1.7	Phosphat	47
3.1.1.8	Natrium, Kalium, Chlorid	47
3.1.1.9	Glucose und Insulin	48
<b>3.1.2</b>	<b>Hochdosierte Kurzinfusion</b>	<b>49</b>
3.1.2.1	Triglyceride im Serum	49
3.1.2.2	Gesamtfettsäuren im Serum	50
3.1.2.3	Einzelne Fettsäuren im Serum	52
3.1.2.3.1	Mittelkettige Fettsäuren	52
3.1.2.3.2	Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren	53
3.1.2.3.3	Linolsäure	54
3.1.2.4	Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren	55
3.1.2.5	$\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat	57
3.1.2.6	Phospholipide	58
3.1.2.7	Phosphat	60
3.1.2.8	Natrium, Kalium, Chlorid	61
3.1.2.9	Glucose und Insulin	61
3.1.2.10	Enzymaktivitäten und Bilirubin	61
<b>3.1.3</b>	<b>Niedrigdosierte Dauerinfusion</b>	<b>62</b>
3.1.3.1	Triglyceride im Serum	62
3.1.3.2	Gesamtfettsäuren im Serum	63
3.1.3.3	Einzelne Fettsäuren im Serum	65
3.1.3.3.1	Mittelkettige Fettsäuren	65
3.1.3.3.2	Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren	66
3.1.3.3.3	Linolsäure	67
3.1.3.4	Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren	68
3.1.3.5	$\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat	70
3.1.3.6	Phospholipide	72
3.1.3.7	Phosphat	73
3.1.3.8	Natrium, Kalium, Chlorid	73
3.1.3.9	Glucose und Insulin	73
3.1.3.10	Enzymaktivitäten und Bilirubin	73
3.1.3.11	Lipoproteine	74
<b>3.1.4</b>	<b>Hochdosierte Dauerinfusion</b>	<b>74</b>
3.1.4.1	Triglyceride im Serum	74
3.1.4.2	Gesamtfettsäuren im Serum	76
3.1.4.3	Einzelne Fettsäuren im Serum	77
3.1.4.3.1	Mittelkettige Fettsäuren	77
3.1.4.3.2	Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren	79
3.1.4.3.3	Linolsäure	80
3.1.4.4	Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren	82
3.1.4.5	$\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat	83

3.1.4.6	Phospholipide	85
3.1.4.7	Phosphat	86
3.1.4.8	Natrium, Kalium, Chlorid	87
3.1.4.9	Glucose und Insulin	87
3.1.4.10	Enzymaktivitäten und Bilirubin	87
3.1.4.11	Lipoproteine	88
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse nach Leberperfusion mit MCT/LCT-Mischemulsionen</b>	<b>88</b>
3.2.1	Material	88
3.2.2	Triglyceride	89
3.2.3	Freies Glycerin	90
3.2.4	Gesamtfettsäuren	92
3.2.5	Einzelne Fettsäuren	93
3.2.5.1	Mittelkettige Fettsäuren	93
3.2.5.2	Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren	95
3.2.5.3	Linolsäure	96
3.2.5.4	Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren	98
3.2.6	Phospholipide	99
3.2.7	Ketonkörper	99
3.2.8	Bestimmungen aus Lebergewebe	102
3.2.8.1	Lebergewichte	102
3.2.8.2	Cholesterin	103
3.2.8.3	Triglyceride	103
3.2.8.4	Gesamtlipide	104
3.2.9	Glukose und Lactat	105
3.2.10	Kontrollparameter	105
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>107</b>
4.1	Pharmakokinetik nach parenteraler Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen	107
4.2	Pharmakodynamik nach parenteraler Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen	115
4.3	Leberstoffwechsel und Speicherung von MCT/LCT-Mischemulsionen	134
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>147</b>
<b>6</b>	<b>Dokumentation der Ergebnisse</b>	<b>150</b>
6.1	Tabellen	150
6.2	Abbildungen	219
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>236</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Die Bedeutung von Fett für die parenterale Ernährung

Im Rahmen einer totalen parenteralen Ernährung werden alle lebensnotwendigen Substrate intravenös substituiert. Vor allem Intensivpatienten werden postoperativ, posttraumatisch oder nach schwersten Verbrennungen auf diesem Wege ernährt. Dabei müssen neben Wasser, Aminosäuren, Vitaminen und Elektrolyten vor allem große Mengen an Energieträgern in Form von Kohlenhydraten und Fett bereitgestellt werden (*Förster, 1978; Ota et al., 1978; von Voß et al., 1981; Löhlein und Dölp, 1986*). Bei posttraumatischen und postoperativen Zuständen kommt es zu Stoffwechselveränderungen, die aufgrund starker Konzentrationserhöhungen körpereigener Substanzen wie Catecholaminen und Glucocorticoiden zum sogenannten Postaggressionsstoffwechsel führen (*Löhlein, 1984 a; Gilder, 1986; Sachs et al., 1988*). Ein Charakteristikum des Postaggressionsstoffwechsels ist die gesteigerte Lipolyse. Zur Deckung des sehr hohen Energiebedarfs werden in dieser Stoffwechselsituation vermehrt freie Fettsäuren freigesetzt. Es kommt zu einer gesteigerten Gluconeogenese und Glycogenolyse bei gleichzeitiger peripherer Insulinresistenz. Auch freigesetzte Aminosäuren aus körpereigenen Proteinen fließen in hohem Maße in die hepatische Gluconeogenese ein, so dass dem Organismus nach kurzer Zeit die notwendigen Proteinreserven zur ausreichenden Gewebs- und Wundheilung fehlen. Bei vollständiger intravenöser Ernährung versucht man daher, durch ausreichende Zufuhr von Energieträgern den Umsatz endogen hergestellter Glucose zurückzudrängen und somit den Abbau von körpereigenem Protein zu verhindern (*Löhlein, 1984 b; Keller et al., 1986*).

Neben dem Einsatz von Glucose- und Aminosäurelösungen war die Entwicklung von künstlichen Fettemulsionen eine deutliche Verbesserung der Ernährungssituation im Rahmen der vollständigen parenteralen Ernährung. Mit Hilfe von Fettemulsionen lassen sich hohe Energiemengen in geringen Infusionsvolumina zuführen und gleichzeitig kann der sehr hohe Bedarf an essentiellen Fettsäuren gedeckt werden (*Eckardt et al., 1971; Paust et al., 1983; Widhalm, 1983*). Essentielle Fettsäuren werden vor allem als Membranbausteine und für Vorstufen der Prostaglandin- und Leukotriensynthese benötigt (*Förster, 1978; Wolfram und Eckardt, 1981; Adam et al., 1982; Grünert, 1987; Wolfram, 1987*). Die ersten stabilen Fettemulsionen wurden aus Sojabohnenöl hergestellt und enthielten ausschließlich Triglyceride

mit Fettsäuren der Kettenlängen C 14 oder höher. Solche Triglyceride werden auch als langkettige Triglyceride (long chain triglycerides, LCT) bezeichnet. Sojabohnenöl besteht zu 40-50% aus gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren sowie zu 50-60% aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Die Stoffwechselfvorgänge von exogen zugeführten künstlichen Fettpartikeln ähneln vielfach dem Abbau endogener Chylomikronen (*Redgrave und Maranhao, 1985; Mortimer et al., 1988*). In den 70iger Jahren wurde in verschiedenen Untersuchungen festgestellt, dass es durch die Zufuhr von LCT-Emulsionen zu Beeinträchtigungen der Funktionen des Immunsystems kommt (*Jarstrand et al., 1978; Nordenström et al., 1979*). Diese Effekte hingen dabei von der Höhe der Dosis und der Geschwindigkeit, mit der die Fettzufuhr stattfand, ab. Trotz des Einbaus von künstlichen Fettpartikeln in die körpereigenen Lipoproteine kann es bei Langzeitgabe von Fettemulsionen und vor allem bei Überdosierung zum sogenannten *fat overload syndrome* kommen. Dabei können sich exogene Fettpartikel in Blutgefäßen ablagern und zu Fettembolien führen. Die Makrophagen des Reticuloendothelialen Systems (RES) können außerdem zu einer verstärkten Phagozytoseaktivität angeregt werden, was letztlich zu einer Blockade des RES durch Fettüberladung führen kann. Symptome für ein *fat overload syndrome* sind Störungen im Immunsystem, Kopfschmerzen, Fieber, Ikterus, Lebervergrößerungen oder Fettablagerungen in Organen (*Belin et al., 1976; Darby und Wallin, 1978; du Toit et al., 1978; Freund et al., 1978; Fischer et al., 1980; Heymann et al., 1981; Goulet et al., 1986; Haber et al., 1988; Sedman et al., 1991*). Das Auftreten dieser Effekte nach LCT-Applikation ist zwar noch nicht vollständig geklärt, aber wohl auf deren hohen Gehalt an Linolsäure (C 18:2,  $\omega$ -6) zurückzuführen (*Adolph, 1999*). Um eine optimale Verträglichkeit von Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung zu gewährleisten, ist deshalb eine an den Bedarf angepasste, nicht zu hohe Dosierung erforderlich (*Förster et al., 1979; Förster, 1980; Holzwarth, 1991*).

Endogene Triglyceride enthalten in Abhängigkeit von der Ernährung Linolsäure (C18:2,  $\omega$ -6) in einem Anteil von 10-15% der Gesamtfettsäuren. In Fettemulsionen mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden beträgt ihr Anteil über 50%. Linolsäure kann im Stoffwechsel durch weitere Desaturierung und Kettenverlängerung in hohem Maße zu Arachidonsäure (C 20:4,  $\omega$ -6) umgesetzt werden. Arachidonsäure (20:4,  $\omega$ -6) ist ein wichtiger Baustein für die Bildung der Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene. Diese Komponenten haben einen wichtigen Einfluss auf verschiedene Funktionen des Immunsystems. Sie beeinflussen unter anderem vor allem die Lymphozytenproliferation, die Lymphokinsekretion, die Makropha-



gencollagensynthese und die Killerzellaktivität verschiedener Lymphozytenfraktionen (*Bell et al.*, 1991). Bei einer langfristigen Anwendung von solchen Fettemulsionen kann dies zu Veränderungen in der Zusammensetzung des körpereigenen Fettsäurespektrums mit deutlich erhöhten Linolsäurekonzentrationen führen. Ein Überangebot an Linolsäure kann durch Substratüberschuß hemmend auf die  $\Delta$ -6-Desaturase wirken, welche Linolsäure in  $\gamma$ -Linolensäure (C18:3,  $\omega$ -6) umwandelt. Dies konnte sowohl in Untersuchungen am Menschen (*Iacono et al.*, 1965; *Hansen et al.*, 1964; *Friedmann und Fröhlich*, 1979) als auch im Tierversuch nachgewiesen werden (*Agradi et al.*, 1978; *Galli et al.*, 1981). In Untersuchungen an Kindern konnte neben der verminderten Umsetzung von Linolsäure (C18:2,  $\omega$ -6) zu  $\gamma$ -Linolensäure (C18:3,  $\omega$ -6) außerdem festgestellt werden, dass die Prostaglandinausscheidung im Urin von Kindern, die mit Fettemulsionen (reinen LCT-Präparaten mit hohem Linolsäureanteil) parenteral ernährt wurden, vergleichbar waren mit denen von Kindern mit Mangel an essentiellen Fettsäuren. In Gewebebiopsien ließ sich ein deutlich erhöhter Linolsäuregehalt auf Kosten der Arachidonsäure (C 20:4,  $\omega$ -6) nachweisen (*Friedmann und Fröhlich*, 1979). Eine Erniedrigung des Arachidonsäuregehalts wurde auch bei Kindern und Erwachsenen nach Infusion von Intralipid 10% (LCT-Emulsion) festgestellt (*Menge et al.*, 1977).

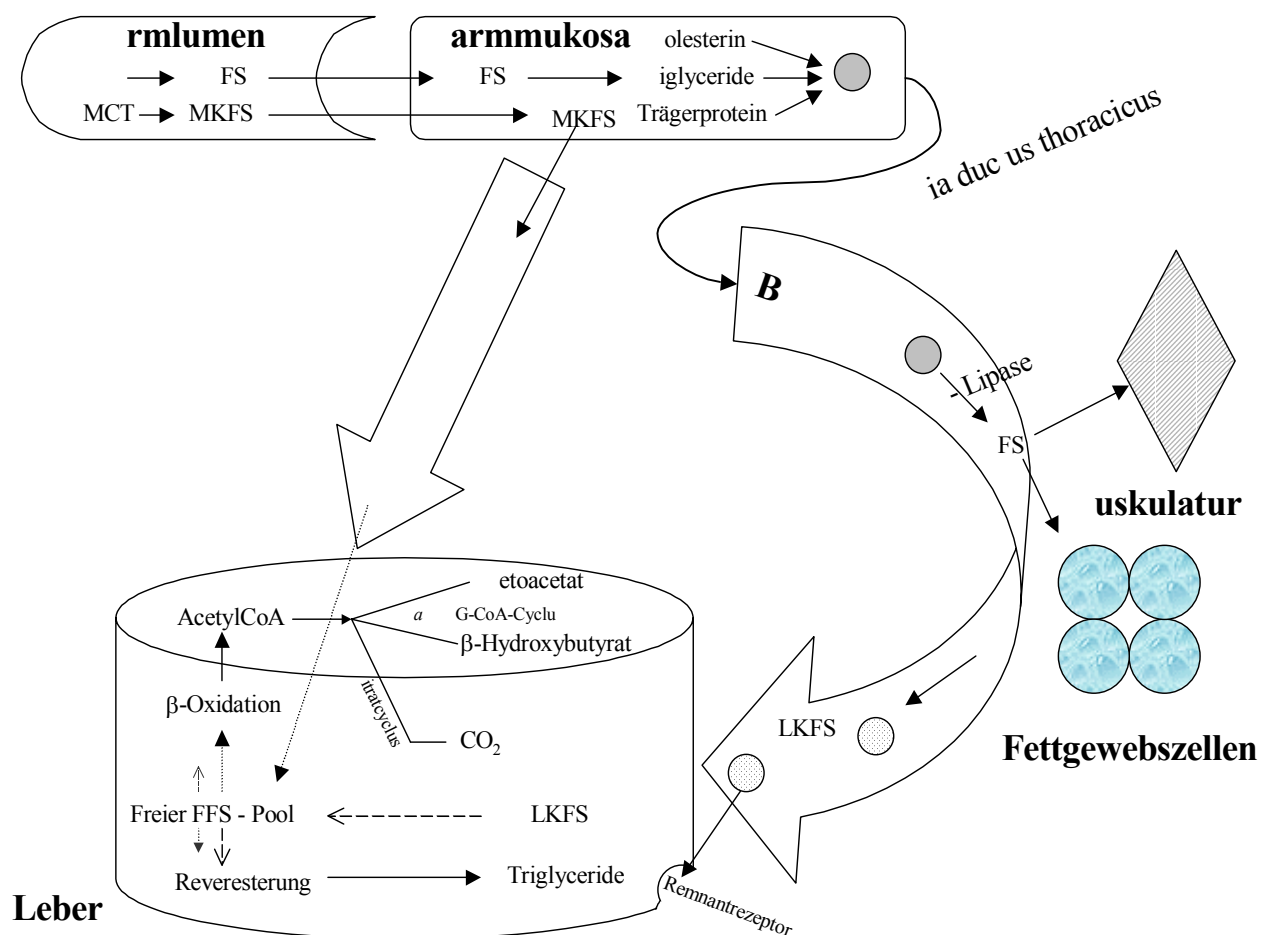
Aufgrund der Erfahrungen mit reinen LCT-Emulsionen wurden neue Fettemulsionen entwickelt, die neben einem LCT-Anteil zusätzlich mittelkettige Triglyceride (MCT) enthielten, um so durch Erniedrigung des Linolsäureanteils eine günstigere Fettsäurezusammensetzung zu erzielen.

Triglyceride, die Fettsäuren mit 6-12 Kohlenstoffatomen enthalten, werden als mittelkettige Triglyceride (medium chain triglycerides, MCT) bezeichnet. Man gewinnt sie aus Kokosnussöl nach Hydrolyse und anschließender Trennung der Fettsäuren. Das Öl enthält in erster Linie Capryl (C8:0)- und Caprinsäure (C10:0) neben kleineren Anteilen an Capron-(C6:0) und Laurinsäure (C12:0). Die so gewonnenen Fettsäuren werden dann durch Zusatz von Glycerin zu Triglyceriden reverestert (*Babayán*, 1968). MCT unterscheiden sich in ihren biochemischen und physikalischen Eigenschaften von den LCT. Der Schmelzpunkt mittelkettiger Fettsäuren liegt tiefer als der langkettiger Fettsäuren (C8:0 = 16,7°C, C10:0 = 31,3°C, C16:0 = 63,1°C). Auch die Wasserlöslichkeit von mittelkettigen Fettsäuren ist aufgrund der geringeren Molekülgröße, der schwachen Elektrolyteigenschaften und des hohen Ionisationsgrades bei neutralem pH besser als die langkettiger Fettsäuren: 68 mg/ 100 ml für C8:0 gegenüber 0,72

mg/ 100 ml für C 16:0 (Babayan, 1987; Bach und Babayan, 1982). Diese besonderen Eigenschaften von mittelkettigen Fettsäuren haben einen wichtigen Einfluß auf die Resorption und anschließende Verstoffwechslung von MCT und führen zu deutlichen Unterschieden gegenüber LCT sowohl nach enteraler Gabe als auch nach parenteraler Applikation.

## 1.2 Stoffwechsel von langkettigen und mittelkettigen Triglyceriden nach enteraler oder parenteraler Applikation

Nach enteraler Aufnahme werden sowohl MCT als auch LCT im Dünndarm unter dem Einfluß von Pankreaslipase zu Glycerin und freien Fettsäuren hydrolysiert. Die langkettigen Fettsäuren werden anschließend in den Darmmucosazellen erneut revereestert und nach Kopplung an Trägerproteine, Phospholipide und Cholesterin in Form der Chylomikronen in die Darmlymphe abgegeben. Über den Ductus thoracicus gelangen sie dann zunächst in den großen Blutkreislauf: Intravasal erfolgt die Hydrolyse der Triglyceride durch die endothelständige Lipoproteinlipase. Dies bedeutet, dass vor der ersten Leberpassage jetzt bereits in der Peripherie eine erhebliche Extraktion der langkettigen Fettsäuren durch ihre Aufnahme in Fett- und Muskelgewebszellen stattfinden kann. Mittelkettige Fettsäuren können auch in kleineren Mengen ohne vorherige Hydrolyse als Triglyceride oder auch in Form von



Langkettige Fettsäuren *LKFS*, mittelkettige Fettsäuren *MKFS*, langkettige Triglyceride *LCT*, mittelkettige Triglyceride *MCT*, freie Fettsäuren *FFS*

**Abbildung 1:** *Stoffwechselwege von mittelkettigen und langkettigen Fettsäuren*

Bei oraler Applikation von MCT fließt ein erheblich größerer Teil der zugeführten mittelkettigen Fettsäuren in den Leberstoffwechsel ein als nach Gabe einer gleichen Menge an LCT. Entsprechend findet man vor allem nach enteraler Applikation von MCT eine gesteigerte Ketogenese bei gleichzeitig relativ niedrigeren Serumtriglyceriden (*Bergen et al.*, 1966; *Wiley und Leveille*, 1973; *Bach et al.*, 1976, 1977 b; *Yeh und Zeh*, 1976; *Guy und Tuley*, 1981; *Sann et al.*, 1981; *Pegorier et al.*, 1983; *Edens und Friedmann*, 1984; *Hill et al.*, 1990; *Holzwarth*, 1991).

Bei parenteraler Applikation entfallen die resorptiven Unterschiede. In der Peripherie werden sowohl MCT als auch LCT durch die Lipoproteinlipase des Gefäßendothels hydrolysiert. Die Eliminationsgeschwindigkeit der mittelkettigen Triglyceride scheint jedoch auch nach parenteraler Gabe schneller zu sein als die von langkettigen Triglyceriden. Nach Infusion gleicher Fettmengen an MCT werden niedrigere Triglyceridwerte gemessen als nach LCT-Gabe. Hypertriglyceridämien treten daher nach MCT-haltigen Infusionen wesentlich seltener auf als nach LCT-Infusionen.

In peripheren Geweben können langkettige Fettsäuren zu Triglyceriden reverestert werden und vor allem im Fettgewebe als Depotfett gespeichert werden. Mittelkettige Fettsäuren können nicht direkt reverestert und gespeichert werden.

In der Leber können freie Fettsäuren in Triglyceride oder Phospholipide eingebaut oder  $\beta$ -oxidiert werden. Mittelkettige Fettsäuren werden nach zellulärer Aufnahme in der Leber vorwiegend oxidiert oder es kommt zu einer Kettenverlängerung (*Hill et al.*, 1990; *Carnielli et al.*, 1994; *You et al.*, 1998). Die  $\beta$ -Oxidation findet in den Mitochondrien statt. Langkettige Fettsäuren können nur durch vorherige Kopplung an Acetyl-CoA und anschließende Bindung an das Carriermolekül Carnitin ins Innere der Mitochondrien gelangen. Dieser Schritt wird über das Enzym Carnitinacyltransferase I reguliert. Im Mitochondrium wird Carnitin unter Rückbildung der aktivierten Fettsäure (Acyl-CoA) wieder abgespalten (*Wolfram*, 1982; *Böhles*, 1985). Mittelkettige Fettsäuren werden zumindest teilweise nicht zu Acyl-CoA-Derivaten aktiviert und können die Mitochondrienmembran carnitinunabhängig passieren. Die Bildung von Acyl-CoA findet erst intramitochondrial statt (*Bach und Babayan*, 1982).

Das Ausmaß der  $\beta$ -Oxidation von langkettigen Fettsäuren hängt vom vorhandenen Glucoseangebot ab. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Kohlenhydraten überwiegt die Lipogenese gegenüber der Fettsäureoxidation. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Fettsäurebiosynthese ist die Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA. Dieser Schritt wird durch das Enzym Acetyl-CoA-Carboxylase katalysiert. Die Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase hängt vom Glucosespiegel und der dadurch ausgelösten Höhe der Insulinsekretion ab. Insulin aktiviert die Acetyl-CoA-Carboxylase und führt zu einer verstärkten Umsetzung zu Malonyl-CoA. Langkettiges Acetyl-CoA als Endprodukt der Fettsäurebiosynthese hemmt wiederum seinerseits die Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase, zumindestens dann wenn angestautes langkettiges Acetyl-CoA nicht rasch genug weiter verstoffwechselt werden kann. Bei gleichzeitig ablaufender Glykolyse lässt sich aber immer ein Abfall von langkettigem Acyl-CoA nachweisen, der wahrscheinlich auf einer gesteigerten Reveresterung von Acyl-CoA mit dem gleichzeitig in der Glykolyse vermehrt gebildeten  $\alpha$ -Glycerophosphat zurückzuführen ist. Malonyl-CoA hemmt seinerseits die Carnitinacyltransferase I, so dass ein weiterer Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien verhindert wird. Da mittelkettige Fettsäuren carnitinunabhängig in die Mitochondrien gelangen, entfällt hier dieser Regulationsschritt. Mittelkettige Fettsäuren werden in hohem Maße  $\beta$ -oxidiert, auch in Anwesenheit von Glucose. Es entsteht ein Überschuss an Acetyl-CoA. Dieser Überschuss fließt verstärkt in die hepatische Ketogenese ein. Dabei entstehen die Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat. Der mitochondriale Fettsäureabbau ist reversibel, kann also bei Umkehr auch als System der Fettsäuresynthese fungieren. Im Unterschied zur cytoplasmatischen Fettsäuresynthese handelt es sich aber hauptsächlich um die Synthese langkettiger Fettsäuren (vor allem C 16:0) durch Verlängerung bereits existierender Fettsäuren. Die Existenz verschiedener Enzymsysteme in den Mitochondrien macht eine Regulation des Abbaus und der Synthese durch die  $\beta$ -Oxidation möglich. Ketonkörper sind gut wasserlöslich und stellen daher ein zusätzliches Energiesubstrat für extrahepatische Gewebe und in höherer Konzentration auch für das ZNS dar. Durch den abweichenden Metabolismus von MCT gegenüber LCT können mittelkettige Triglyceride vielfach bei bestimmten Erkrankungen, die mit Störungen im Fettstoffwechsel oder der Fettresorption einhergehen, diätetisch eingesetzt werden.

Aufgrund der guten Erfahrungen mit MCT bei oralem Einsatz wurden auch MCT-haltige Fettemulsionen für die parenterale Ernährung entwickelt. Mittelkettige Fettsäuren scheinen

als Energiesubstrat gegenüber langkettigen Fettsäuren einige Vorteile zu haben. In Situationen mit stark erhöhtem Energiebedarf werden sie schnell hydrolysiert und liefern über die hepato-gene  $\beta$ -Oxidation und Ketogenese unabhängig vom Kohlenhydratangebot zusätzliche Energie. Eine Überdosierung über den Bedarf hinaus kann allerdings aufgrund der fehlenden Speicherfähigkeit von MCT zu Energieverlusten durch eine vermehrte Wärmeabgabe führen (*Hill et al.*, 1989; *Mascioli et al.*, 1991; *Laasekan et al.*, 1992) und bei extrem hoher Dosierung kann es außerdem durch eine Überlastung der  $\beta$ -Oxidation zu einer so starken Anflutung von freien mittelkettigen Fettsäuren kommen, dass es neben einer Kettenverlängerung zusätzlich über die Oxidation am  $\omega$ -C-Atom zur Bildung von Dicarbonsäuren kommt, deren Ausscheidung im Urin beobachtet werden konnte (*Mortensen und Gregersen*, 1980; *Henderson und Dear*, 1986; *Böhles et al.*, 1987). Diese Dicarbonsäuren können sich nachteilig auf den Stoffwechsel und den Säure-Basen-Haushalt auswirken. Weiterhin kann die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke so weit erniedrigt sein, daß ein Übertritt von freien Fettsäuren in die Cerebrospinalflüssigkeit stattfindet (*Linscheer et al.*, 1968; *Johnson et al.*, 1990).

In Heilungsprozessen, die allerdings mit einer starken Membranneubildung einhergehen (z.B. posttraumatisch oder insbesondere nach großflächigen Verbrennungen), ist der Bedarf an essentiellen Fettsäuren besonders hoch. Reine MCT-Emulsionen könnten hier einen negativen Effekt auf die Regenerationsrate haben (*Mitsuyoshi et al.*, 1992; *Nakagawa et al.*, 1991 b). Deshalb ist in solchen Situationen die Gabe von langkettigen Fettsäuren, insbesondere an essentiellen Fettsäuren wie Linolsäure, indiziert.

Sehr sinnvoll scheint daher die Gabe einer Kombination von mittelkettigen mit langkettigen Triglyceriden zu sein. In der parenteralen Ernährung wurden sie seit 1984 zunächst in Europa und später auch weltweit als Mischemulsionen (physikalische Mischung) aus 50% MCT und 50% LCT eingesetzt. Die Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten werden dadurch bei gleichzeitiger Erhöhung der Effizienz solcher Fettemulsionen vermindert.

Eine Weiterentwicklung sind sogenannte strukturierte oder chemisch definierte Triglyceride (*Babayan*, 1987; *Spielmann*, 1988, *Bell et al.*, 1991, *Nordenström et al.*, 1995). Hierbei handelt es sich um Triglyceride, bei denen zwei mittelkettige Fettsäuren (meist Caprylsäure C 8:0) und eine langkettige Fettsäure (meist Linolsäure C 18:2) in einem Umesterungsverfahren mit Glycerin reverestert werden. Man unterscheidet dabei zwei Formen von strukturierten

Triglyceriden (STG): chemisch definierte oder randomisierte. Zur Gewinnung randomisierter STG werden MCT- und LCT-Komponenten erhitzt und in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt. Die Struktur der dabei entstehenden Triglyceride ist heterogen und hängt jeweils von den initialen Anteilen der beiden zugefügten Ausgangskomponenten ab (*Nordenström et al.*, 1995). Im Gegensatz dazu werden chemisch definierte STG in einer enzymatischen Reaktion mit Glycerin so reверestert, dass sich an C 1 und 3 eine mittelkettige Fettsäure und an C 2 eine langkettige Fettsäure befindet (*Hultin et al.*, 1994). Da in verschiedenen Untersuchungen (*Morley et al.*, 1972; *Lutz et al.*, 1989 a; *Hultin et al.*, 1994) gezeigt werden konnte, dass die Lipoproteinlipasen vor allem spezifisch Fettsäuren zuerst am C-Atom 1 und 3 hydrolysieren, besitzen die chemisch definierten STG gegenüber den randomisierten sicherlich metabolische Vorteile. Ihre Synthesekosten sind allerdings extrem hoch, so dass die meisten Untersuchungen im Tierversuch und auch an Patienten mit randomisierten STG durchgeführt werden (*Adolph*, 1999).

In den letzten Jahren gab es weitere Ansatzpunkte, die Zusammensetzung von Fettemulsionen weiter zu optimieren, um bei parenteraler Ernährung eine noch bessere Balance der einzelnen zugeführten Komponenten einer Fettemulsion zu erzielen. Dabei konzentrierte man sich vor allem darauf, durch eine Erniedrigung des Linolsäuregehaltes oder durch den Zusatz von Fischölen (reich an  $\omega$ -3 Fettsäuren) die Auswirkungen auf den Prostaglandinstoffwechsel zu verbessern.

Zum Beispiel wurde der Anteil an Linolsäure dabei durch eine Kombination von 20% Sojabohnenöl mit 80% Olivenöl stark reduziert. Olivenöl ist reich an einfach ungesättigter Ölsäure (C 18:1,  $\omega$ -9). Der Einfluss einer solchen Emulsion (ClinOleic<sup>®</sup>) im Vergleich zu einer reinen LCT-Emulsion auf die Lymphozytenfunktion *in vitro* wurden von *Granato et al.* (1996) untersucht. Dabei zeigte sich, dass es durch den Zusatz von Olivenöl im Gegensatz zu reinem Sojaöl zu keiner Beeinträchtigung der Lymphozytenfunktion kam.

Aufgrund der positiven Effekte von Fischölsupplementation auf die Eicosanoid und Cytokinbiologie in der Ernährung wurden neue Fettemulsionen mit Zusatz von  $\omega$ -3 Fettsäuren entwickelt. Ihre Verträglichkeit und Stoffwechselwirkungen wurden in den letzten Jahren im Einsatz an freiwilligen Versuchspersonen, im Tierversuch und bei Patienten im Rahmen einer vollständigen parenteralen Ernährung untersucht. Vor allem in Kombination mit MCT scheinen sich diese neuen Fettemulsionen günstig auf den Fettstoffwechsel und auf die

Funktionen des Immunsystems auszuwirken. (*Wall et al.*, 1994; *Morlion et al.*, 1996; *Carpentier et al.*, 1996, *Oliveira et al.*, 1997; *Roulet et al.*, 1997; *Treskova et al.*, 1999).

*Ling et al.*, (1991) konnten einen günstigen Effekt von strukturierten Fettemulsionen aus MCT und Fischöl auf ein geringeres Tumorstadium an Ratten mit Sarkomen feststellen.

In Deutschland befinden sich zur Zeit bereits eine Mischemulsion aus Olivenöl und Sojabohnenöl (ClinOleic<sup>®</sup> 20%) und eine reine Fischölemulsion (Omegaven-Fresenius) auf dem Markt.

Von sehr großer Bedeutung für die parenterale Applikation von Fettpräparaten ist die Bestimmung der Eliminationkapazität. Da es sich bei diesen Zubereitungen nicht um echte genau definierte Lösungen, sondern um Emulsionen handelt, können verschiedene Präparate bezüglich ihrer Zusammensetzung und physikalischer Struktur stark differieren (*Förster et al.*, 1979; *Förster*, 1980; *Wolfram*, 1983; *Weidler et al.*, 1987). Diese präparatebedingten Unterschiede beeinflussen die Verstoffwechslung im Organismus. In Untersuchungen mit verschiedenen LCT-Präparaten konnte festgestellt werden, daß die Eliminationshalbwertszeit beim Abbau der zugeführten Triglyceride unter anderem von der Teilchengröße und dem verwendeten Emulgator abhängt (*Förster*, 1980; *Weidler et al.*, 1987). Um ein Overloadingsyndrom zu vermeiden, sind daher Kenntnisse über die Verwertung und das Eliminationsverhalten von großer Bedeutung. Ergebnisse aus der Anwendung eines Präparates sind deshalb nur sehr beschränkt auf ein anderes zu übertragen.

### **1.3 Pharmakodynamische Wirkungen und Elimination von Fettemulsionen mit langkettigen und / oder mittelkettigen Triglyceriden**

Eine Reihe von Autoren haben über vergleichende Untersuchungen von Fettemulsionen mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden oder in Kombination mit unterschiedlichen Anteilen an mittelkettigen Triglyceriden berichtet.

Die Wirkung von MCT/LCT-haltigen Mischemulsionen besteht gegenüber den reinen LCT-Präparaten in einer rascheren Bereitstellung von Energie. Der Anteil an langkettigen Triglyceriden dient zur ausreichenden Versorgung mit essentiellen Fettsäuren und zur Auffüllung der Fettspeicher. Mittelkettige Triglyceride können nicht in größerem Umfang zur Fettspeicherung beitragen. Für die Bereitstellung von Energie müssen die infundierten oder auf oralem Weg zugeführten Triglyceride zuerst zu freien Fettsäuren hydrolysiert werden. Das

Erscheinen und die Höhe der Konzentration an freien Fettsäuren im Serum ist ein Maß für die Hydrolyserate. Das Ausmaß der Ketonkörperbildung ist ein Indikator für die Umsetzung freier Fettsäuren in der hepatischen  $\beta$ -Oxidation.

In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten mit unterschiedlichen MCT/LCT-Fett-emulsionen konnte *Holzwarth* (1991) feststellen, dass der Applikationsweg eine entscheidende Bedeutung für die Stoffwechselwirkung von mittelkettigen Triglyceriden besitzt. Bei oraler Gabe konnte eine um 30% höhere Ketonkörperkonzentration im Serum gemessen werden als nach parenteraler Gabe (unabhängig von der Höhe der Dosis des verabreichten Fettes). Außerdem zeigten die Testpräparate bei parenteraler Applikation ein unterschiedliches Eliminationsverhalten. *Holzwarth* (1991) untersuchte sowohl 10%ige als auch 20%ige neu entwickelte Fett-emulsionen. Die beiden 10%igen Fett-emulsionen führten ab einer Dosis von 0,25 g Fett/kg KG und Stunde zu einer Überschreitung der Eliminationskapazität mit sehr hohen Triglyceridkonzentrationen im Serum. In gleicher Dosierung kam es mit den 20%igen Testpräparaten noch zur Einstellung eines Fließgleichgewichtes.

Die Konzentration der freien mittelkettigen Fettsäuren erreichte mit keinem der Testpräparate in keiner Dosierung ein Fließgleichgewicht. Eine Dosierung von 0,05 g Fett/kg KG und Stunde sollte deshalb, anhand der in den Tierversuchen erhaltenen Ergebnissen, nicht überschritten werden. Im Vergleich zu den MCT/LCT-Mischemulsionen zeigte das reine LCT-Präparat keine Abhängigkeit zwischen den gemessenen Fettsäurekonzentrationen im Serum und dem Applikationsweg.

Bei enteraler Gabe führten die MCT/LCT-Mischemulsionen durchweg zu niedrigeren Fettsäurekonzentrationen als nach parenteraler Zufuhr. Nach gaschromatographischer Analyse ergaben sich für die parenterale Applikation von MCT  $\frac{1}{2}$  20% sehr viel höhere Anteile an mittelkettigen Fettsäuren im Serum als nach enteraler Gabe.

Nach Mehrfachapplikation konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen untersuchten Fett-emulsionen nur in niedriger Dosierung bis maximal 1,2 g Fett/kg KG und Tag verträglich waren. Bei extrem hoher Dosierung bis zu 7,3 g Fett/kg KG und Tag kam es bei den Versuchstieren zu Gewichtsabnahmen, zu Fetteinlagerungen im Lebergewebe und zum Teil zum Tod der Versuchstiere.



## 1.4 Problemstellung

Bei langfristiger Verwendung von Fettemulsionen mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden in der parenteralen Ernährung werden hohe Mengen an Linolsäure zugeführt. Dies kann zu Veränderungen in der Fettsäurezusammensetzung von Phospholipiden mit entsprechenden Effekten auf die Metaboliten der Arachidonsäure und der Zellmembranen führen. Durch die Kombination von LCT mit MCT gelingt es, die Zufuhr ungesättigter Fettsäuren herabzusetzen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es sein, anknüpfend an die bisherigen Ergebnisse von U. Holzwarth im Rahmen einer klinischen Prüfung der Phase I das Fettsäurespektrum im Serum nach Infusionen von MCT/LCT-haltigen Mischemulsionen und den Einfluss der Kettenlänge und Dosierung auf die Eliminationskinetik zu untersuchen. Da sich die 10%igen Fettemulsionen im Tierversuch als nicht gut verträglich erwiesen haben, sollten die Untersuchungen nur mit den 20%igen Präparaten durchgeführt werden.

Dazu sollten stoffwechselgesunden männlichen Probanden zwei neu entwickelte 20%ige Fettemulsionen der Firma Laevosan (50% und 33% MCT-Anteil) in unterschiedlichen Dosierungen infundiert werden. Die Zusammensetzungen der untersuchten Fettemulsionen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Es sollten 10 g Fett als Bolus in 3 Minuten, eine Kurzinfusion von 50 g Fett in 30 Minuten, eine 12-stündige Dauerinfusion mit 0,1 g Fett/kg KG/h und eine hochdosierte Dauerinfusion über 8 Stunden mit 0,25 g Fett/kg KG/h gegeben werden.

Neben zahlreichen Kontrollparametern sollten die Gesamtfettsäurekonzentrationen, das Fettsäuremuster, die maximalen Triglyceridkonzentrationen und der Anstieg der Ketonkörper ermittelt werden.

Ein weiterer Teil der Arbeit sollte darin bestehen, zur Bestimmung des Fettsäuremusters mit einer neuen gaschromatographischen Bestimmungsmethode zu arbeiten. Da mittelkettige Fettsäuren selbst, aber auch ihre üblicherweise zur Bestimmung eingesetzten Methylesterderivate, sehr leicht flüchtig sind, könnte bei der Aufgabe der Proben die Gefahr eines größeren Substanzverlustes bestehen, so dass die Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum nach Fettapplikation möglicherweise viel höher liegen als bisher angenommen.

Die zu bestimmenden Fettsäuren sollten deshalb zu Trichlorethylestern umgesetzt werden, die eine wesentlich geringere Flüchtigkeit zeigen, so daß selbst sehr niedrige Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren erfasst werden können. Die bislang verfügbaren Daten zum Stoffwechsel einzelner mittelkettiger Fettsäuren sind aufgrund der analytischen Schwierigkeiten nur unvollständig oder schwer reproduzierbar. Neben der Gaschromatographie soll auch eine naßchemische Methode zur Bestimmung der Gesamtfractionen an freien Fettsäuren zur Anwendung kommen.

Im letzten Teil der Arbeit sollten zur Erfassung der organspezifischen Stoffwechselwege von MCT und LCT ergänzend Organperfusionen durchgeführt werden. Dabei sollte die Rolle der Leber als zentrales Organ der Ketogenese bei der Elimination und Verwertung dieser Fettemulsionen untersucht werden. Dazu sollten in-situ-Perfusionen an isolierten Organen gehungerter Wistar-Ratten durchgeführt werden. Vor allem sollte hier geklärt werden, ob die Leber bevorzugt mittelkettige Fettsäuren gegenüber langkettigen Fettsäuren oxidiert und diese deshalb schneller aus dem Perfusionsmedium extrahiert werden. Im Anschluss an die durchgeführten Perfusionen sollte aus einem Extrakt des Lebergewebes die Triglyceridkonzentrationen und der Gesamtlipidgehalt bestimmt werden, um eine mögliche Speicherung von Triglyceriden festzustellen.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Zusammensetzung der verwendeten Fettemulsionen

Bei den untersuchten Präparaten handelte es sich um zwei neuentwickelte Präparate der Firma Laevosan (Linz, Österreich). Im Rahmen der durchgeführten Tierversuche wurde eine bereits auf dem Markt befindliche Fettemulsion im Vergleich untersucht. Die Charakterisierung dieser Emulsionen geben die Tabelle 1 und 2 wieder.

*Tabelle 1:*

Zusammensetzung (in g/l) der untersuchten Fettemulsionen (nach Angaben des Herstellers)

Name	Lipidol ½ MCT 20%	Lipidol MCT ⅓ 20%	Lipofundin® MCT 20%
Hersteller	Laevosan Gesellschaft Linz	Laevosan Gesellschaft Linz	Braun Melsungen
Sojaöl	100	133,3	100
MCT	100	66,6	100
Phospholipide	15,83	15,18	12,00
Glycerol	-	-	25,0
Xylit	50,0	50,0	-
Aqua ad	1000 ml	1000 ml	1000 ml
Chargen Nr.	71241	71441	202281 E

Tabelle 2:

Fettsäuremuster der untersuchten Fettemulsionen nach Verseifung und Umesterung der Triglyceride gaschromatographisch bestimmt in % der Gesamtfettsäuren (n = 10)

<b>Fettsäure</b>		<b>C 8:0</b>	<b>C 10:0</b>	<b>C 16 :0</b>	<b>C 18:0</b>	<b>C 18:1</b>	<b>C 18:2</b>	<b>C 18:3</b>
Lipidol 20%	$\bar{x}$	29,01	19,69	5,22	1,59	11,11	25,38	8,00
MCT 1/2	$\pm s$	1,48	1,1	0,5	0,13	0,48	1,6	1,47
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10	10
Lipidol 20%	$\bar{x}$	19,99	13,47	7,11	2,11	15,29	33,79	8,24
MCT 1/3	$\pm s$	2,05	1,13	1,1	0,34	1,35	1,14	2,18
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10	10
Lipofundin 20 %	$\bar{x}$	29,99	21,27	6,03	1,74	10,21	24,04	6,73
MCT 1/2	$\pm s$	3,18	0,68	0,55	0,26	0,45	1,00	1,52
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10	10

## 2.2 Humanversuche

An den Humanversuchen nahmen freiwillige gesunde männliche Probanden im Alter von 18-40 Jahren teil. Die Versuchspersonen mussten frei von Stoffwechselerkrankungen sein und durften unter keiner medikamentösen Therapie stehen. Am Tag vor Versuchsbeginn wurde eine 12stündige Nahrungskarenz eingehalten. Während des jeweiligen Versuchs war die Zufuhr von zusätzlichen Energieträgern und jeglichen Substanzen, die den Fettstoffwechsel beeinflussen könnten, nicht erlaubt. Für die Untersuchungen des MCT/LCT-Stoffwechsels wurden insgesamt 80 Versuchspersonen untersucht.

### 2.2.1 Einmalige Bolusinjektion

Es wurden insgesamt 20 Versuchspersonen untersucht, jeweils 10 pro untersuchter Fettemulsion. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die Durchschnittswerte für Gewicht, Alter und Größe bei 74 ( $\pm$  13 kg), 26 ( $\pm$  3 Jahre) und 176 ( $\pm$  11 cm). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 77 ( $\pm$  7 kg), 26 ( $\pm$  4 Jahre) und 178 ( $\pm$  7 cm).

Den Versuchspersonen wurde, nach Abnahme der Ausgangswerte, 50 ml der jeweiligen 20%igen MCT/LCT Mischemulsion über eine Braunüle innerhalb von 3 Minuten intravenös appliziert. Dies entsprach einer Dosierung von 10g Fett oder durchschnittlich bei 74 kg

Körpergewicht 0,135 g Fett/kg KG (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und bei 77 kg 0,130 g Fett/kg KG (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Die anschließenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Fettstoffwechsel- und Kontrollparameter sowie zur Berechnung der Kinetik erfolgten zu den Zeitpunkten 1, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten nach Injektion. Die Bestimmungen der Triglycerid-, Phospholipid-, Gesamtfettsäure- und Glucosekonzentrationen sowie des Fettsäurespektrums der einzelnen Fettsäuren wurden aus allen Blutabnahmen durchgeführt. Die Ketonkörper und Elektrolyte wurden zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Injektionsbeginn), sowie  $t = 30, 60, 120$  und  $240$  (jeweils Minuten nach Injektion) bestimmt.

### 2.2.2 Hochdosierte Kurzinfusion

Es wurden insgesamt 20 Versuchspersonen untersucht, jeweils 10 pro untersuchter Fettemulsion. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die Durchschnittswerte für Gewicht, Alter und Größe bei 75 ( $\pm 9$  kg), 27 ( $\pm 4$  Jahre) und 177 ( $\pm 5$  cm), in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 80 ( $\pm 4$  kg), 25 ( $\pm 2$  Jahre) und 182 ( $\pm 5$  cm).

Bei hochdosierter Kurzinfusion erhielten die Versuchspersonen von den MCT/LCT-Mischemulsionen nach Abnahme der Ausgangswerte jeweils 250 ml der Fettemulsion intravenös innerhalb von 30 Minuten über eine Braunüle. Die dabei verabreichte Menge von 50g Fett entsprach einer durchschnittlichen Dosierung von 0,667 g Fett/kg KG (bei 75 kg mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und von 0,625 g Fett/kg Kg (bei 80 kg mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Die anschließenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Fettstoffwechsel- und Kontrollparameter sowie zur Berechnung der Kinetik erfolgten in der 8 stündigen Nachbeobachtungsphase in Abständen von 1, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 und 480 Minuten nach Infusionsende. Die Konzentrationen der Triglyceride, freien Fettsäuren und Phospholipide wurden aus jeder Entnahme bestimmt. Die gaschromatographische Bestimmung der einzelnen Fettsäuren wurde zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion) und  $t = 1, 10, 30, 60, 120, 180, 240, 360$  und  $480$  Minuten nach Infusionsende durchgeführt. Die Ketonkörper-, Phosphat-, Elektrolyt- und die Enzymkonzentrationen wurden zunächst ein und zwei Stunden nach Infusionsende und dann zweistündlich weiter bestimmt. Die Glucosekonzentrationen wurden zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion) und  $t = 20, 40, 90, 180, 240, 300, 360, 420$  und  $480$  Minuten nach Infusionsende ermittelt. Die Insulinkonzentrationen wurden zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion) und  $t = 40, 90, 240, 360$  und  $480$  Minuten nach Infusionsende gemessen. Die Bilirubinkonzentrationen wurden zunächst zum Zeitpunkt  $t = 0$  (vor Infusion) und einmal am Ende des Untersuchungszeitraums zum Zeitpunkt  $t = 480$  Minuten nach Infusion bestimmt.

### 2.2.3 Niedrigdosierte Dauerinfusion

Es wurden insgesamt 20 Versuchspersonen untersucht, jeweils 10 pro untersuchter Fettemulsion. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die Durchschnittswerte für Gewicht, Alter und Größe bei 76 ( $\pm 4$  kg), 28 ( $\pm 3$  Jahre) und 180 ( $\pm 6$  cm), in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 77 ( $\pm 4$  kg), 24 ( $\pm 3$  Jahre) und 182 ( $\pm 7$  cm).

Nach Abnahme der Ausgangswerte wurde den Versuchspersonen die jeweilige Fettemulsion über einen Zeitraum von 12 Stunden mit 0,1 g Fett/kg KG und Stunde über eine Braunüle infundiert, dies entsprach einer durchschnittlichen Dosierung von 1,2 g Fett/kg KG in 12 Stunden. Zur Abnahme der Blutwerte unter Infusion wurde eine weitere Braunüle am anderen Unterarm gelegt. Die anschließenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Fettstoffwechsel- und Kontrollparameter sowie zur Berechnung der Kinetik erfolgten dabei bis zum Infusionsende in stündlichem Abstand.

Die Bestimmungen der Triglycerid-, Phospholipid-, Gesamtfettsäure- und Glukosekonzentrationen wurden aus allen Blutabnahmen durchgeführt. Elektrolyt-, Enzym- und Ketonkörperkonzentrationen wurden in zwei stündlichem Abstand gemessen. Das gaschromatographische Fettsäurespektrum wurde aus den Blutabnahmen zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion) und  $t = 0, 1, 2, 4, 8, \text{ und } 12$  (jeweils Stunden unter Infusion) bestimmt. Die Trennung der Lipoproteine wurde zu den Zeitpunkten  $t = 0$  und  $t = 3, 5, 7, 9$  und  $11$  (jeweils Stunden unter Infusion) durchgeführt.

### 2.2.4 Hochdosierte Dauerinfusion

Es wurden insgesamt 20 Versuchspersonen untersucht, jeweils 10 pro untersuchter Fettemulsion. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die Durchschnittswerte für Gewicht, Alter und Größe bei 78 ( $\pm 5$  kg), 26 ( $\pm 3$  Jahre) und 181 ( $\pm 5$  cm), in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 79 ( $\pm 6$  kg), 29 ( $\pm 5$  Jahre) und 179 ( $\pm 8$  cm).

Den Versuchspersonen wurden die Fettemulsionen, nach Abnahme der Ausgangswerte über eine Braunüle innerhalb von 8 Stunden mit 0,25 g Fett/kg KG und Stunde infundiert, dies entsprach einer Dosierung von 2 g Fett/kg KG in 8 Stunden. Durchschnittlich erhielten die Versuchspersonen eine Gesamtdosis von 156 g Fett bei 78 kg (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und von 158 g Fett bei 79 kg (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Zur Bestimmung der Fettstoffwechsel- und Kontrollparameter sowie zur Berechnung der Kinetik sowohl unter Infusion als auch in der 4stündigen Nachbeobachtungsphase wurde den Versuchspersonen eine zweite Braunüle am anderen Unterarm gelegt. Dabei erfolgten die Blutabnahmen zum Zeitpunkt  $t = 0$  (vor Infusions-

beginn), dann zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$  h unter Infusion bis zum Versuchsende und anschließend in Abständen von  $t = 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180$  und 240 Minuten nach Infusionsende. Die Bestimmungen der Triglycerid-, Phospholipid- und Gesamtfettsäurekonzentrationen wurden aus allen Blutabnahmen durchgeführt. Das gaschromatographische Fettsäurespektrum und die Ketonkörperkonzentrationen wurden zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion),  $t = 1, 2, 4, 6,$  und 8 h unter Infusion sowie zu den Zeitpunkten  $t = 60, 120, 180$  und 240 Minuten nach Infusionsende ermittelt. Die Phosphat-, Elektrolyt- und Enzymkonzentrationen wurden bestimmt zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion),  $t = 2, 4, 6$  und 8 h unter Infusion sowie  $t = 120$  und 240 Minuten nach Infusion. Die Glucosekonzentrationen wurden gemessen zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion),  $t = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$  und 8 Stunden unter Infusion und zu den Zeitpunkten  $t = 60, 120, 180$  und 240 Minuten nach Infusionsende. Bilirubinkonzentrationen wurden am Anfang zum Zeitpunkt  $t = 0$  (vor Infusion) sowie am Ende des Untersuchungszeitraums zum Zeitpunkt  $t = 240$  Minuten nach Infusionsende gemessen. Die Trennung der Lipoproteine wurde zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Infusion),  $t = 3, 5$  und 7 Stunden unter Infusion und zu den Zeitpunkten  $t = 60$  und 180 Minuten nach Infusionsende durchgeführt.

## 2.3 Tierversuche

### 2.3.1 Leberperfusion

Die Leberperfusion (nach *Hems* 1966, modifiziert nach *Förster und Hoos* 1972) wurde an männlichen *Wistar*-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 230-350 g durchgeführt. Die Tiere waren in offenen Räumen, bei einer Umgebungstemperatur von 25°C untergebracht. Sie erhielten eine Standardernährung in Pelletform sowie Trinkwasser *ad libitum*. Die Hell-Dunkelphasen entsprachen dem üblichen Tag-Nacht-Rhythmus.

#### 2.3.1.1 Technik der Leberperfusion

Die Tiere erhielten eine subcutane Injektion von 4,8 mg/100 g Körpergewicht Pentobarbital-Natrium (*Nembutal*<sup>®</sup>, SANOFI SANTE ANIMALE, Paris). Nach Eintreten einer ausreichenden Narkosetiefe wurde in Rückenlage das Abdomen entlang der Linea alba eröffnet und die Leber freigelegt. Nach Aufsuchen und Freipräparierung des Gallenganges vom umgebenden Fettgewebe wurde ein dünner Kunststoffkatheter in den Gallengang eingelegt und fixiert, um die bei intakter Leber produzierte Gallenflüssigkeit während der Perfusion quantitativ zu erfassen. Nach Abbinden der rechten Nierengefäße und des Seitenastes der Vena portae wurden

zünftig hintereinander weitere Katheter in die Vena cava inferior und die Vena portae eingelegt. Das Zwerchfell wurde dann durchtrennt und die Vena cava inferior oberhalb der Mündung der Lebervene abgebunden. Durch die Eröffnung der Brusthöhle kollabierten die beiden Lungenflügel, was den Tod des Versuchstieres bedingte. Das Tier befand sich in einer vorgewärmten Perfusionskammer, die, um eine ausreichende Luftfeuchtigkeit und eine Temperatur von 37°C zu gewährleisten, in ein auf 60°C aufgeheiztes Wasserbad enthielt. Eine ausreichende Sättigung des Perfusionsmediums mit Sauerstoff erfolgte durch die Einleitung von Carbogen<sup>®</sup> (95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid) mittels einer Glasfritte in die Perfusionsflüssigkeit.

Im Anschluss an die mit dem Organ durchgeführten Perfusionen wurden Gewebeproben aus der Leber zur Bestimmung von Lipidgehalt und-zusammensetzung entnommen.

### ***2.3.1.2 Durchführung der Leberperfusion***

Alle in den Versuchsreihen verwendeten Tiere blieben am Tag vor dem Versuch nüchtern, Trinkwasser stand *ad libitum* zur Verfügung. Als Perfusionsmedium wurde frisches hepariniertes Rattenblut verwendet. Zusätzlich wurden dem Perfusionsmedium 100 mg/dl NaHCO<sub>3</sub> und 200 mg/dl Glucose zugesetzt. Die zu untersuchenden Fettemulsionen wurden in einer Konzentration von 0,2% Fett/100 ml Perfusat zugesetzt. Die Perfusionen wurden über einen Zeitraum von drei Stunden durchgeführt. Die Blutabnahmen zur Bestimmung der Triglyceride, des freien Glycerins, der freien Fettsäuren, der Ketonkörper, der Phospholipide und für die gaschromatographischen Fettsäureanalysen wurden zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Perfusionsbeginn),  $t = 1$ ,  $t = 2$ ,  $t = 3$  (Stunden unter Perfusion) aus dem Perfusionsmedium entnommen. Neben den Fettstoffwechselfparametern Triglyceride, freie Fettsäuren, freies Glycerin und Ketonkörper wurden die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels Glukose und Lactat sowie als Kontrollparameter Hämoglobin, Harnstoff und Phosphat und die Galleproduktion gemessen. Um den Einfluss der Versuchsbedingungen auf die zu untersuchenden Parameter zu beurteilen, wurden Leerperfusionen ohne Organ mit oxigeniertem Rattenblut im geschlossenen System durchgeführt. Als Vergleichsgruppe wurden Perfusionen mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% und als Kontrollgruppe Perfusionen mit oxigeniertem Rattenblut am Organ ohne den Zusatz von Fett durchgeführt.



Im Anschluss an die durchgeführten Perfusionen wurden die Rattenlebern entnommen und für die Bestimmungen des Cholesterins, der Triglyceride und der Gesamtlipide im Lebergewebe verwendet.

## 2.4 Analytische Methoden

### 2.4.1 Enzymatische Bestimmungen

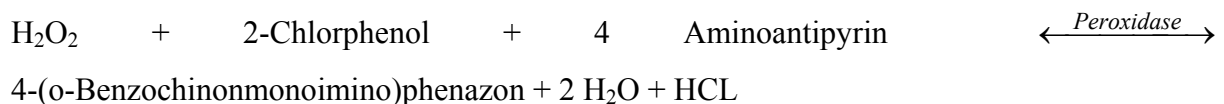
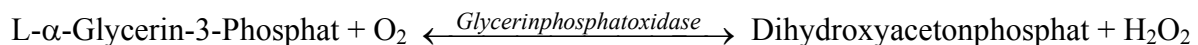
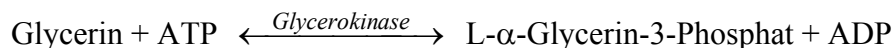
#### 2.4.1.1 Triglyceride

##### Triglyceridbestimmung im Serum

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte im Serum der Probanden als vollenzymatischer Farbttest (McGowan *et al.*, 1983; Fossati *et al.*, 1982).

##### Prinzip:

Mit Hilfe spezieller Lipasen werden die Triglyceride enzymatisch zu Glycerin und freien Fettsäuren hydrolysiert. Das freigesetzte Glycerin wird anschließend nach folgendem Reaktionsschema weiter umgesetzt:



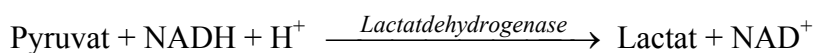
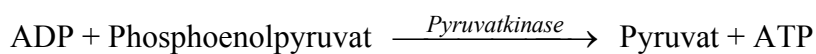
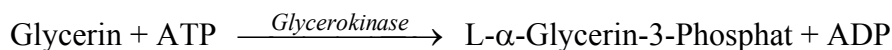
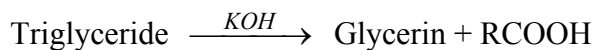
Aus dem mittels Glycerokinase entstandenen Glycerinphosphat wird mit Hilfe der Glycerinphosphatoxidase eine bestimmte Menge an  $\text{H}_2\text{O}_2$  freigesetzt. Unter Zusatz von Chlorphenol und Aminoantipyrin entsteht dann in einer Peroxidasereaktion ein roter Farbstoff. Die gemessene Extinktion bei 546 nm ist der Glycerinkonzentration direkt proportional. Die Berechnung erfolgte über einen mitgeführten Standard und ein Serum mit bekannter Konzentration wurde zur Kontrolle mitgeführt. Da stark hämolytisches Probenmaterial zu falschen Ergebnissen führt, musste für die Bestimmungen der Triglyceride aus Rattenplasma und Leber die nachfolgende Methode eingesetzt werden.

### Triglyceridbestimmung im Plasma und Lipidextrakt

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte im Rattenplasma und im Lipidextrakt aus Lebergewebe auf enzymatischem Weg über die Bestimmung des freien Glycerins nach alkalischer Hydrolyse (Eggstein, 1966; Eggstein und Kreutz, 1966)

#### Prinzip:

Das Glycerin wird nach folgendem Reaktionsschema umgesetzt:



Das nach Hydrolyse freigesetzte Glycerin wird zunächst durch Zusatz von Glycerokinase und ATP phosphoryliert. Das dabei entstehende ADP wird in einer katalytischen Reaktion wieder zu ATP phosphoryliert. Die übertragene Phosphatgruppe stammt dabei aus der Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat. Pyruvat wird anschließend durch Zugabe von Lactatdehydrogenase zu Lactat reduziert. Als Protonendonator dient  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Die bei dieser Redoxreaktion entstehende Menge an  $\text{NAD}^+$  ist der Glycerinmenge direkt proportional.

#### **2.4.1.2 Freies Glycerin**

Bei der Bestimmung des freien Glycerinanteils im Rattenplasma und Leberextrakt wurde analog zur oben beschriebenen enzymatischen Methode der Triglyceridbestimmung (Eggstein, 1966; Eggstein und Kreutz, 1966) verfahren, jedoch ohne vorherige alkalische Hydrolyse und nach Enteiweißung mit 10%iger Perchlorsäure. Auf diese Weise wird nur das freie Glycerin erfasst, das in veresterter Form vorliegende Triglycerid-Glycerin stört nicht.

#### **2.4.1.3 Freie Fettsäuren**

##### Bestimmung der Fettsäurekonzentrationen im Probandenserum und Rattenplasma

Die Bestimmung der Gesamtkonzentration an unveresterten Fettsäuren erfolgte mit einer modifizierten Methode nach Duncombe (1963)

### Prinzip:

Bei dieser Methode werden die freien Fettsäuren durch Zugabe von Kupferniträt in ihre Kupfersalze überführt, diese sind in Chloroform löslich und lassen sich damit aus der wässrigen Phase extrahieren. Nach Abtrennung der wässrigen Kupferniträtphase können die Kupfersalze in der organischen Phase nach Zusatz von Natriumdiethyldithiocarbaminat als gelber Chelatkomplex bei 436 nm photometrisch nachgewiesen werden.

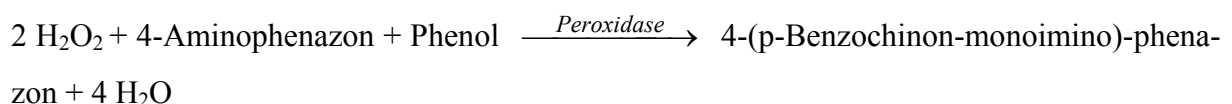
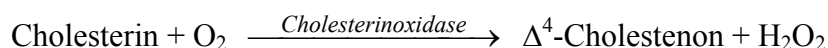
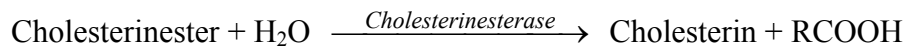
Mit dieser Methode werden spezifisch langkettige Fettsäuren erfasst, gleiche Mengen an mittelkettigen Fettsäuren, besonders Caprylsäure (C 8:0), geben eine wesentlich schwächere Farbreaktion.

#### **2.4.1.4 Cholesterin**

Die Gesamtcholesterinkonzentration in den einzelnen Lipoproteinfraktionen wurde mittels eines enzymatischen Farbttests bestimmt (*Kattermann et al.*, 1984)

### Prinzip:

Mit Hilfe von Esterasen werden die Cholesterinester hydrolysiert und anschließend nach folgendem Reaktionschema umgesetzt:



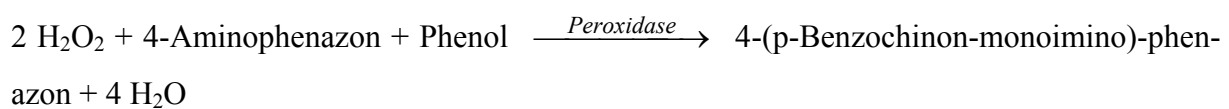
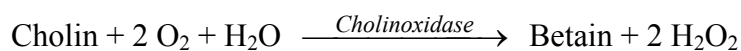
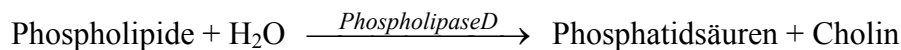
Das aus der Hydrolyse mit Cholesterinesterase entstandene freie Cholesterin wird anschließend mit molekularem Sauerstoff und Cholesterinoxidase zu Cholestenon oxidiert. Es entsteht Wasserstoffperoxid, welches in der Indikatorreaktion durch Peroxidase zu Wasser reduziert wird. Als Farbreagenzien werden Aminophenazon und Phenol verwendet, welche einen rosafarbenen Chinon-Farbstoff bilden. Die Farbintensität ist der Cholesterinkonzentration proportional. Ein Kontrollserum mit bekannter Konzentration und ein Cholesterinstandard zur Berechnung der unbekanntenen Konzentration werden mitgeführt.

### 2.4.1.5 Phospholipide

Die Konzentration der Phospholipide im Probandenserum und Rattenplasma wurde mit Hilfe eines enzymatischen Farbttests bestimmt (*Takayama et al.*, 1977)

#### Prinzip:

Die Bestimmung der Phospholipide erfolgt nach Hydrolyse nach folgendem Reaktionsschema:



Das aus der Hydrolyse mit Phospholipase entstandene freie Cholin wird anschließend mit molekularem Sauerstoff und Cholinoxidase zu Betain oxidiert. Es entsteht Wasserstoffperoxid, welches in der Indikatorreaktion durch Peroxidase zu Wasser reduziert wird. Als Farbreagenzien werden Aminophenazon und Phenol verwendet, welche einen rosafarbenen Chinon-Farbstoff bilden. Die Farbintensität ist der CholinKonzentration proportional. Ein Kontrollserum mit bekannter Konzentration und ein Standard zur Berechnung der Konzentration werden mitgeführt.

### 2.4.1.6 Acetoacetat

Die Bestimmung der Acetessigsäurekonzentration wurde nach Enteiweißung mit 10%iger Perchlorsäure aus Vollblut enzymatisch durchgeführt (*Willamson et al.*, 1962; *Young und Reynold*, 1966).

#### Prinzip:

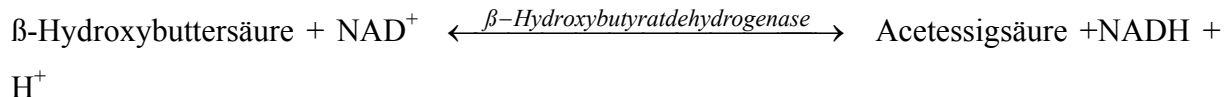
Acetessigsäure wird im Neutralen (pH = 7,0) in Gegenwart von  $\text{NADH} + \text{H}^+$  durch das Enzym  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu  $\beta$ -Hydroxybuttersäure reduziert. Gleichzeitig wird dabei in dieser Redoxreaktion  $\text{NADH} + \text{H}^+$  zu  $\text{NAD}^+$  oxidiert. Bei der photometrischen Bestimmung ist die resultierende Extinktionsabnahme der Menge an Acetessigsäure proportional. Die höheren Homologen der Acetessigsäure, wie 3-Ketovaleriansäure und 3-Ketocapronsäure, werden ebenfalls mit dieser Methode erfasst. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist allerdings viel langsamer, so dass durch Begrenzung der Reaktionszeit auf 20 Minuten fast ausschließlich Acetessigsäure erfasst wird.

### 2.4.1.7 $\beta$ -Hydroxybuttersäure

Der Nachweis erfolgte auch hier aus dem mit 10%iger Perchlorsäure enteiweißten Vollblut (Willamson *et al.*, 1962; Young und Reynold, 1966).

#### Prinzip:

Die Bestimmung von  $\beta$ -Hydroxybuttersäure stellt die Umkehrreaktion der Acetessigsäurebestimmung da.



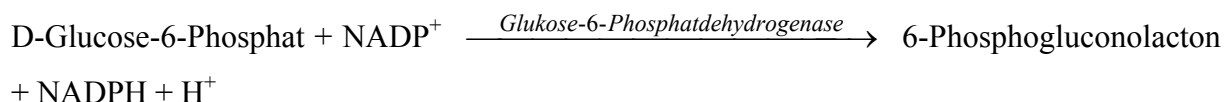
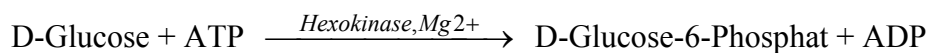
$\beta$ -Hydroxybuttersäure wird durch Zugabe von  $\text{NAD}^+$  zu Acetessigsäure oxidiert. Die durch die Bildung von  $\text{NADH} + \text{H}^+$  auftretende Extinktionszunahme ist der Konzentration an  $\beta$ -Hydroxybuttersäure proportional. Da das Gleichgewicht auf der Seite der Acetessigsäure liegt, muss diese durch den Ketonfänger Hydrazin entfernt werden (Bildung eines Hydrazons). Dadurch wird die Reaktion entsprechend des Massenwirkungsgesetzes auf die Seite der  $\beta$ -Hydroxybuttersäure hin verschoben, die bei der Reaktion freiwerdenden Protonen werden durch einen alkalischen Puffer abgefangen.

### 2.4.1.8 Glucose

Die Glucosekonzentration wurde im Vollblut nach Enteiweißung mit 3%iger Perchlorsäure auf enzymatischem Weg durch zwei gekoppelte Reaktionen bestimmt (Schmidt, 1961; Bergmeyer, 1974)

#### Prinzip:

Freie Glucose wird dabei nach folgendem Reaktionsschema umgesetzt:



Im ersten Reaktionsschritt wird die Glucose durch Hexokinase in Anwesenheit von ATP und Magnesiumionen zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. Glucose-6-Phosphat wird nun im zweiten Reaktionsschritt durch Glucose-6-Phosphatdehydrogenase unter Zusatz von  $\text{NADP}^+$  zu 6-phosphogluconolacton oxidiert. Die dabei gebildete Menge an  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  ist der Glucosemenge in der Probe equivalent. Da die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase spezifisch

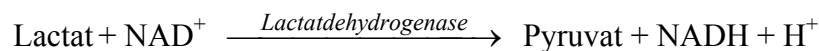
nur Glucose-6-Phosphat umsetzt, kann die Bestimmung auch neben unspezifisch phosphorylierter Fruktose oder Mannose durchgeführt werden.

#### **2.4.1.9 Lactat**

Die Lactatkonzentration wurde im Vollblut nach Enteiweißung mit 10%iger Perchlorsäure enzymatisch bestimmt (*Hohorst, 1957; Maurer und Poppendiek, 1973*).

##### Prinzip:

Das Lactat wird nach folgendem Reaktionsschema umgesetzt:

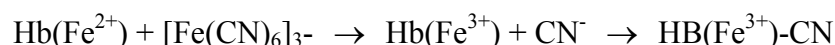


L-Lactat wird durch das Enzym Lactatdehydrogenase unter Zusatz von  $\text{NAD}^+$  zu Pyruvat oxidiert. Dabei wird  $\text{NAD}^+$  reduziert zu  $\text{NADH} + \text{H}^+$  und die Extinktionszunahme ist der unbekanntem Lactatkonzentration proportional. Die Reaktion ist reversibel und liegt vorwiegend auf der Seite des Lactats. Durch Zusatz von Hydrazin als Ketonfänger wird im Alkalischen (pH 9) durch Hydrazonbildung das Gleichgewicht auf die Seite des Pyruvats verschoben. Unter diesen Bedingungen findet eine vollständige Oxidation von Lactat statt.

#### **2.4.1.10 Hämoglobin**

Hämoglobin wird direkt aus Vollblut nach Umwandlung in Cyanmethämoglobin bestimmt (*Van Kampen und Zijlstra, 1965*).

##### Prinzip:



Bei dieser Hämoglobin-Cyanid-Methode wird Hämoglobin mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zu Hämoglobin (Methämoglobin) oxidiert und durch Zusatz von Kaliumcyanid in Cyan-Hämoglobin (Cyanmethämoglobin) überführt. Die Intensität der dabei entstehenden rotbräunlichen Farbe wird photometrisch bei 546 nm gemessen.

#### **2.4.1.11 Leberenzyme**

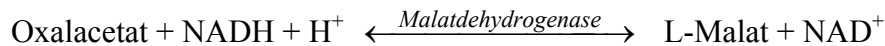
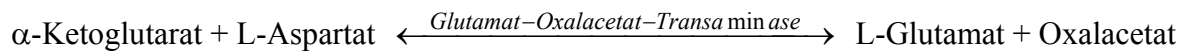
Von den Leberenzymen im Serum wurden bestimmt:

Aspartat-Aminotransferase (ASAT, oder Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/GOT), Alanin-Aminotransferase (ALAT, oder Glutamat-Pyruvat-Transaminase/GPT), Lactatdehydrogenase (LDH) und Alkalische Phosphatase (AP). Alle Bestimmungen wurden mit fertigen Testpa-

ckungen der Firma *Boehringer Mannheim* durchgeführt nach optimierten Standardmethoden der *Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie* (Wallnöfer et al., 1974; Thefeld et al., 1974).

Bestimmung von ASAT:

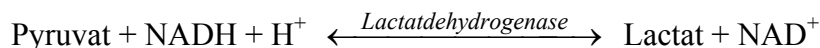
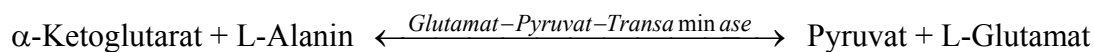
Prinzip:



Meßgröße ist die Abnahme der  $\text{NADH} + \text{H}^+$  Konzentration pro Zeiteinheit.

Bestimmung von ALAT:

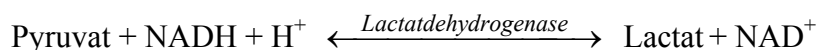
Prinzip:



Auch hier wird die Abnahme der  $\text{NADH} + \text{H}^+$  Konzentration photometrisch verfolgt.

Bestimmung von LDH:

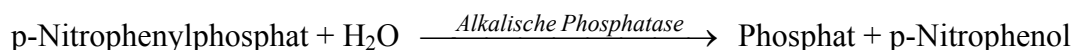
Prinzip:



Die Aktivität der LDH wird ebenfalls aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufenen  $\text{NADH} + \text{H}^+$  Abnahme bestimmt.

Bestimmung der AP

Prinzip:



Zur Aktivitätsmessung von Phosphatasen werden Phosphorsäureester als Substrate verwendet, und zwar ausschließlich p-Nitrophenylphosphat, das durch Phosphatasen in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten wird. Die nach einer bestimmten Zeit freigesetzte Menge p-Nitrophenol-Menge ist proportional der Phosphatasen-Aktivität und kann nach Zugabe von Natronlauge aufgrund ihrer gelben Farbe bei 405 nm bestimmt werden.

#### 2.4.1.12 *Bilirubin*

Bestimmung des Gesamtbilirubins im Serum mit der Methode von *Jendrassik und Grof* (1938):

##### Prinzip:

Das Bilirubin liegt im Serum in zwei Formen vor: das sogenannte "direkte" Bilirubin ist ein mit Glucuronsäure konjugiertes wasserlösliches Bilirubin, während das "indirekte" Bilirubin nicht konjugiert vorliegt und im Blut an Albumin gebunden transportiert wird.

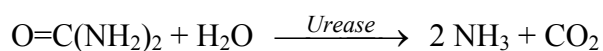
Bilirubin ergibt mit diazotierter 4-Aminobenzolsulfonsäure einen Azofarbstoff. Das konjugierte Bilirubin reagiert bei dieser Bestimmung direkt mit dem Diazoniumsalz, das freie ("indirekte") Bilirubin nur in Anwesenheit eines Katalysators wie Coffein-Natriumbenzoat. Nach Zugabe von stark alkalischer Tartratlösung entsteht blaues Azobilirubin, das auch in Gegenwart von gelben Nebenprodukten (wie Carotin) selektiv photometrisch gemessen werden kann.

#### 2.4.1.13 *Harnstoff*

Bestimmung des Harnstoffs im Serum und Plasma nach *Bergmeier* (1974):

##### Prinzip:

Harnstoff wird durch das Enzym Urease in Ammoniak und CO<sub>2</sub> gespalten:



Ammoniak bildet dann mit Phenol und Natriumhypochlorit blau gefärbtes Indophenol, dessen Farbintensität der Harnstoffkonzentration proportional ist und photometrisch erfasst werden kann. Die enzymatische Reaktion ist spezifisch, da Urease nur Harnstoff umsetzt.

### 2.4.2 **Radioimmunoassay**

#### 2.4.2.1 *Insulin*

Die Insulinkonzentration im Serum wurde mittels Radioimmunassay bestimmt (modifiziert nach *Hales und Randle*, 1963)

##### Prinzip:

Die zu untersuchende Probe wird mit genau definierten Mengen an radioaktiv markiertem Insulin (<sup>125</sup>J) und Insulinantikörpern versetzt. Das vorhandene nicht markierte Insulin in der



Probe konkurriert mit dem markierten Insulin um die Bindungsstellen der Antikörper. Die Radioaktivität der Antigen-Antikörperkomplexe ist daher umgekehrt proportional zur vorhandenen Insulinkonzentration in der Probe: d.h. je höher die Konzentration an Insulin in der Probe ist, desto größer ist der Anteil an nicht radioaktivmarkiertem Insulin in den Komplexen und desto niedriger die gemessene Radioaktivität.

Nach Inkubation der Insulin-Antikörperkomplexe werden diese durch Zusatz eines unspezifischen  $\gamma$ -Globulinantikörpers vollständig ausgefällt. Nach Zentrifugation und Absaugen des nicht gebundenen radioaktiven Überstands wird die Aktivität im verbleibenden radioaktiven Präzipitat gemessen. Es wird eine Eichkurve aus den mitgeführten Standards bekannter Insulinkonzentrationen erstellt, woraus sich die unbekanntes Insulinkonzentrationen errechnen lassen.

### **2.4.3 Elektrolytbestimmungen**

#### ***2.4.3.1 Natrium und Kalium***

Natrium und Kalium im Serum wurden flammenphotometrisch mit Hilfe eines Eppendorff-Flammenphotometers bestimmt. Als Brenngas diente Propan.

#### ***2.4.3.2 Chlorid***

Das Chlorid im Serum wurde coulometrisch bestimmt (Cotlove, 1968). Die coulometrische Titration erfolgte mittels  $\text{Ag}^+$ -Ionen, die durch einen konstanten Gleichstrom elektrochemisch aus einer Silberionenelektrode abgeschieden wurden. Eine spezielle Oszillatorschaltung im Gerät registriert die Zeit, welche benötigt wird, um das in der Probe vorhandene Chlorid als Silberchlorid zu binden. Die Endpunktsanzeige wird amperometrisch durchgeführt: zwischen zwei Detektionselektroden liegt eine Gleichspannung an. Durch ein geringes Maß an  $\text{Ag}^+$ -Ionen entsteht zwischen den Elektroden ein Strom, der die Titration beendet und das Zählwerk ausschaltet. Die Zeitdauer bis zum Auftreten freier Silberionen ist der  $\text{Cl}^-$ -Konzentration proportional.

#### ***2.4.3.3 Phosphat***

Das im Serum oder auch in anderen Körperflüssigkeiten vorliegende anorganische Phosphat reagiert nach Zusatz von Natriummolybdat zu Phosphormolybdat. Durch Reduktion mit p-Methylaminophenolsulfat wird das Phosphormolybdat in kolloidales Molybdänblau überführt, welches photometrisch bestimmt werden kann. Das gebildete Molybdänblau ist der

Menge des vorhandenen anorganischen Phosphats proportional. Die Bestimmung des Gesamtphosphors (aus Phosphorsäureestern und Phospholipiden) erfordert eine vorherige Behandlung der Probe mit Perchlorsäure.

#### 2.4.4 Lipoproteine

Bestimmung der verschiedenen Lipoproteinfraktionen im Serum durch Ultrazentrifugation:

##### Prinzip:

Die Einteilung der Lipoproteine kann nach verschiedenen physikalisch-chemischen Kenngrößen (Molekülgröße, elektrophoretischer Mobilität, Dichte) erfolgen. Die bei der Ultrazentrifugation Klassifizierung der Lipoproteine nach unterschiedlicher Dichte, beruht auf folgenden Tatsachen: Lipide besitzen eine Dichte von  $< 0,9$  g/ml, Proteine in der Regel mehr als 1,28 g/ml. Die Dichte der Plasma-Lipoproteine liegt in Abhängigkeit vom Lipid-Proteinverhältnis der jeweiligen Spezies zwischen diesen Extremwerten. Durch sequentielle Flotation von Humanserum in Salzlösungen steigender Dichte lassen sich die einzelnen Lipoproteinfraktionen in der Ultrazentrifuge isolieren.

##### Durchführung:

Für die VLDL (Very Low Density Lipoproteine)-Trennung wurde 3 ml Serum in Polycarbonatröhrchen (*Carlson et al.*,1975) abpipettiert und für 18h bei 4°C mit 43000 U/min zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren wurde auf einer Digitalwaage 1 ml (entsprechend der Dichte 1,006 g) vom Überstand abgehoben. Die Unterphase wurde wieder auf eine Dichte von 1,006 g/ml eingestellt und nochmals für 18h bei 4°C und 43000 U/min zentrifugiert, um jegliche Kontamination der noch nicht getrennten Fraktionen LDL (Low Density Lipoproteine) und HDL (High Density Lipoproteine) zu vermeiden.

Die LDL-Fraktion wurde dann anschließend isoliert, indem das Restvolumen von 2 ml auf ein Volumen von 3 ml der Dichte 1,063 g/ml eingestellt und bei 4°C für 21h zentrifugiert wurde.

Für die HDL-Isolierung musste die Dichte auf 1,210 g/ml eingestellt werden und anschließend bei 4°C und 43000 U/min für 30h zentrifugiert werden.

#### 2.4.5 Gaschromatographische Bestimmungen aus Serum

Fettsäurebestimmung nach Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen

Bestimmung der freien mittel- und langkettigen Fettsäuren mit der Methode nach *F.Asskali* und *U. Holzwarth* (1991, Originalmethode):

### Prinzip:

Die freien Fettsäuren liegen im Serum in dissoziierter Form vor. Nach Ansäuerung lassen sie sich durch Protonierung in die undissoziierte Form überführen. In dieser lipophilen Form lassen sie sich mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln aus der wässrigen Phase extrahieren. Durch anschließende Umsetzung mit 2,2,2-Trichlorethanol unter Zugabe von Trifluoressigsäureanhydrid entstehen Trichlorethylester, welche gaschromatographisch bestimmt werden können.

Diese Methode bietet gegenüber der üblichen Umsetzung von freien Fettsäuren zu Methylestern erhebliche Vorteile für die Bestimmung von mittelkettigen Fettsäuren. Mittelkettige Fettsäuren sind besonders leicht flüchtig, ebenso ihre Methylesterderivate. Es besteht daher die Gefahr, fälschlich zu niedrige Fettsäurekonzentrationen zu messen, da ein großer Teil der in der Probe vorhandenen mittelkettigen Fettsäuren schon im Rahmen der Probenaufarbeitung und Derivatisierung verloren geht. Da die Trichlorethylester erheblich schwerer und somit auch wesentlich weniger flüchtig sind als die Methylesterderivate, können auch geringe Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren erfasst werden.

### Durchführung:

1 ml eisgekühlter 3N Schwefelsäure wird mit 100 µl Probe versetzt, gemischt und 20 Minuten im Eisbad inkubiert. Anschließend werden 2 ml Ethylacetat hinzugefügt, in welchem Margarinsäure (C 17:0, 0,025 mmol/l) als interner Standard und Pelargonsäure (C 9:0, 0,14 mmol/l) enthalten sind. Nach Mischen wird für weitere 40 Minuten inkubiert. Nach der Inkubation werden die Proben eine Stunde mit 3500 U/min bei 4°C zentrifugiert. Anschließend werden aus der organischen Phase 1,5 ml mit einer Hamiltonspritze wasserfrei aspiriert. Nach Zugabe von 50 µl 2,2,2-Trichlorethanol und 100 µl Trifluoressigsäureanhydrid wird erneut gemischt und für 90 Minuten bei 90°C inkubiert. Nach dem Abkühlen der Proben wird bei Raumtemperatur unter leichtem N<sub>2</sub>-Strom abgedampft und der Rückstand in 50 µl Aceton aufgenommen.

### Modifizierte Methode:

100 µl 6N eisgekühlter Schwefelsäure werden mit 100 µl Probe und 100 µl Aceton versetzt. Die verwendeten Gefäße werden im Eisbad vorgekühlt. Es wird gut gemischt und 20 Minuten im Eisbad inkubiert. Danach werden 200 µl eines Ethylacetat/n-Hexan-Gemisches (Verhältnis 1:2), welches Margarinsäure (C 17:0, 2 mmol/l) als internen Standard und Pelargonsäure (C9:0, 2mmol/l) als Kontrollfettsäure enthält, mit einer Hamiltonspritze dazu gegeben. An-

schließlich wird der Ansatz für eine Stunde auf einem Rotationsmischer gemischt. Nach dem Mischen wird für 10 Minuten bei 3500 U/min und 4°C zentrifugiert. Jeweils 100 µl vom Überstand werden in neue (vorgekühlte) Gefäße mit einer Eppendorff-Pipette wasserfrei abpipettiert. Nach Zugabe von 25 µl 2,2,2-Trichlorethanol und 100 µl Trifluoressigsäureanhydrid wird bei 90°C für 1 Stunde im Reactiofen derivatisiert. Nach Abkühlung wird unter leichtem N<sub>2</sub>-Strom abgedampft. Der Rückstand wird mit 50 µl Aceton aufgenommen und gaschromatographisch analysiert.

Durch die Protonierung der freien Fettsäuren in stark saurer Lösung erhalten sie einen lipophileren Charakter und lassen sich durch die Inkubation und das Mischen in die organische Phase überführen. Da mittelkettige Fettsäuren eine relativ starke Flüchtigkeit besitzen, dies gilt besonders für Caprylsäure (C 8:0), wird bei jedem Arbeitsschritt, wo die Reaktionsgefäße geöffnet werden müssen und Kontakt mit dem darüber liegenden Luftraum stattfindet, grundsätzlich in der Kälte gearbeitet. Ein teilweises Verdampfen der mittelkettigen Fettsäuren während der Probenaufarbeitung würde zu schlecht reproduzierbaren Ergebnissen führen und kann durch das Arbeiten in der Kälte vermieden werden.

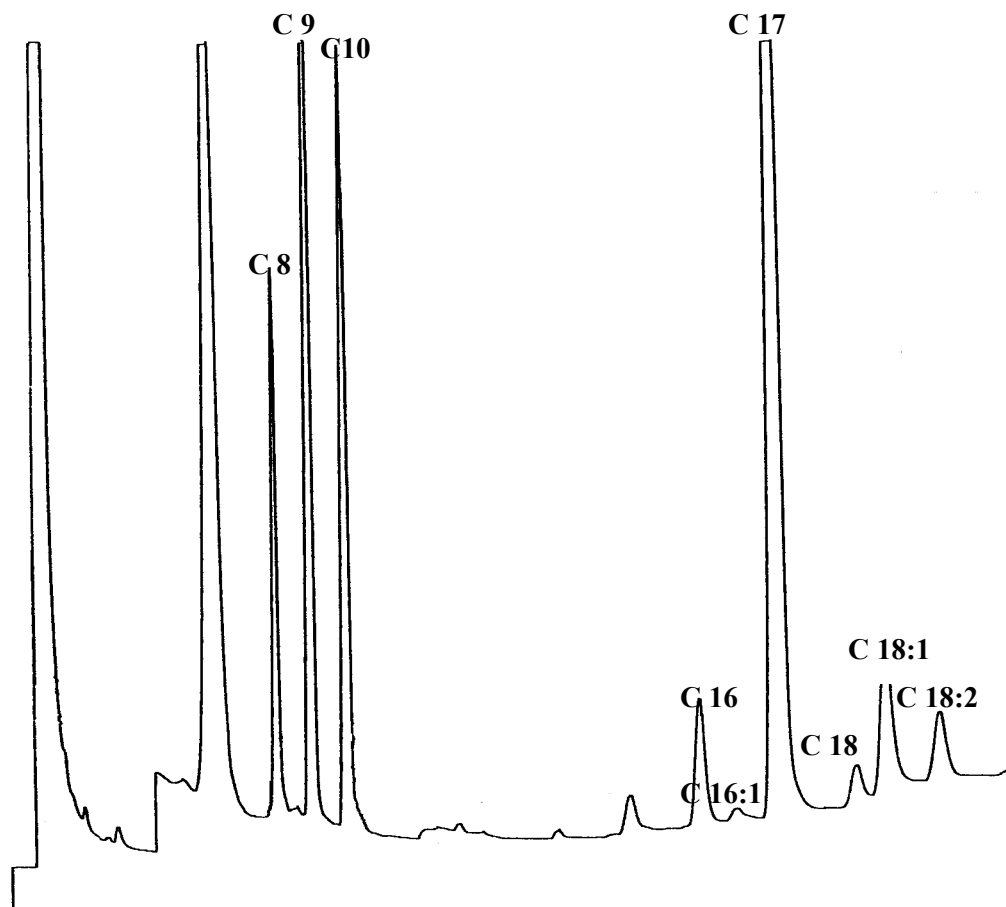
Während der Derivatisierung reagieren die freien Fettsäuren zunächst mit Trifluoressigsäureanhydrid zu gemischten Anhydriden. Im nächsten Schritt reagieren diese mit 2,2,2-Trichlorethanol zu den Trichlorethylesterderivaten. Jegliche Kontamination mit Wasser ist zu vermeiden, da Wasser als starkes Nukleophil sowohl die gebildeten gemischten Anhydride als auch das Trifluoressigsäureanhydrid hydrolysiert. Ein Vorteil bei dieser Methode liegt darin, dass selbst minimale Spuren von Wasser, die beim Pipettieren des organischen Überstands in die Gefäße gelangt sein sollten, sofort bei der Zugabe heftig mit Trifluoressigsäureanhydrid reagieren. Solche Proben können sofort aussortiert werden und eine Fehlmessung wird verhindert.

Der quantitative Verlauf dieser Derivatisierung wurde mit verschiedenen Fettsäuremischungen in unterschiedlichen bekannten Konzentrationen überprüft. Außerdem wurden zur Überprüfung der Reinheit der verwendeten Gefäße und Reagenzien und, um mögliche Fehler bei der Extraktion zu erkennen, sowohl Leerwerte als auch Kontrollseren (frisches humanes oder Rattenpoolserum) mitgeführt.

Die Messungen wurden an einem Gaschromatographen der Firma HEWLETT-PACKARD, Modell 5880 A, auf einer gepackten Säule durchgeführt. Das aufgegebene Probenvolumen betrug 1-2 µl.

Die Chromatographiebedingungen:

Detektor:	FID
Injektortemperatur:	285°C
Detektortemperatur:	300°C
Temperaturprogramm:	Anfangstemperatur 150°C für 3 Minuten, anschließend mit 10°C/min hochheizen auf 175°C, danach mit 2°C/min auf 215°C Endtemperatur. Die Endtemperatur wird 20 Minuten beibehalten und anschließend für 5 Minuten auf 270°C hochgeheizt, um die völlige Elution aller Probenbestandteile zu gewährleisten.
Rundauer:	30 Minuten
Trärgas:	Stickstoff, Flow = 30ml/min
Säule:	Glassäule, Säulenmaterial = GP 3% SP-2310/2% SP-2300 an 100/120 Chromosorb <sup>R</sup> WAW (SUPELCO)
Probengeber:	HP 7673 A
Aufgabetechnik:	Splitless



**Abbildung 2:** Chromatogramm eines humanen Poolserums nach Zusatz der mittelkettigen Fettsäuren Capryl (C 8:0)- und Caprinsäure (C 10:0)

## 2.4.6 Bestimmung aus Gewebsmaterial

### 2.4.6.1 Lipidextraktion aus Rattenlebergewebe

Zur Bestimmung der verschiedenen Lipide im Lebergewebe wurde zunächst ein Extrakt mit organischen Lösungsmitteln hergestellt (nach Sperry, 1956; Folch et al., 1957).

#### Durchführung:

Das entnommene Lebergewebe wurde homogenisiert und davon eine genau gewogene Menge mit 6 ml Chloroform/Methanol 2:1 (v/v) versetzt. Auf einem Schüttler wurde die Probe 10 Minuten ausgeschüttelt anschließend nach Zugabe von 2 ml Wasser noch weitere 10 Minuten. Die Zugabe von Wasser führte zur Bildung eines zweiphasigen Gemisches und zur Verteilung der im Homogenat enthaltenen Substanzen zwischen den Phasen gemäß ihrer Verteilungskoeffizienten.

Nach diesem Reinigungsschritt befanden sich die Lipide in der Chloroformphase, nicht lipophile Substanzen wie anorganische Salze, Aminosäuren, Peptide und Kohlenhydrate in der Methanol-Wasser-Phase.

Durch Zentrifugation wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase durch Absaugen entfernt und die Chloroformphase in ein anderes Gefäß überführt. Das zurückbleibende Homogenat wurde noch einmal in der gleichen Weise extrahiert, die organischen Phasen wurden dann vereinigt, auf ein definiertes Volumen aufgefüllt und für die unterschiedlichen Lipidbestimmungen weiterverwendet.

Zur Analyse wurde jeweils ein bestimmtes Volumen des Extraktes pipettiert und das Lösungsmittel verdampft, da es die nachfolgenden Bestimmungen stören könnte. Der Rückstand wurde wie Serum weiterbehandelt und zur Messung der Triglyceride, des Cholesterins und der Gesamtlipide verwendet.

#### **2.4.6.2 Bestimmung der Triglyceride im Extrakt**

Die Bestimmung der Triglyceride im Extrakt wurde nach Verdampfen des Lösungsmittels in gleicher Weise wie die Bestimmung aus Rattenplasma durchgeführt (Eggstein, 1966; Eggstein und Kreutz, 1966).

#### **2.4.6.3 Bestimmung von Cholesterin im Extrakt**

Die Cholesterinbestimmung im Lebergewebe wurde hier basierend auf der "Liebermann-Burchard-Reaktion" (Liebermann, 1985; Stolz und Heilmann, 1984) durchgeführt.

##### Prinzip:

Freies und verestertes Cholesterin werden zunächst in Gegenwart von Eisessig und Acetanhydrid dehydratisiert. In gleichzeitiger Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure bildet sich ein grüner Farbkomplex, der photometrisch bestimmt werden kann. Die Intensität der Färbung ist der Cholesterinkonzentration proportional. Die Reaktion ist stark exotherm, so dass sie unter Kühlung durchgeführt werden muss.

#### **2.4.6.4 Bestimmung der Gesamtlipide im Extrakt**

Die Gesamtlipidkonzentration wurde nach Zöllner und Kirsch (1962) bestimmt.

### Prinzip:

Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand des Extrakts mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt und anschließend mit einem Reagenz aus Phosphorsäure und Vanillin umgesetzt. Lipide bilden in dieser als Sulfophosphovanillin bezeichneten Reaktion einen rosafarbenen Farbstoff, dessen Intensität photometrisch erfasst werden kann. Bei dieser Methode werden nach Untersuchungen von *Knight et al. (1972)* jedoch vor allem Lipide mit C-C-Doppelbindungen erfasst. Gesättigte freie Fettsäuren und Triglyceride mit ausschließlich gesättigten Fettsäuren werden nicht mit gemessen. Die Zusammensetzung der untersuchten Proben hat also einen entscheidenden Einfluss auf das Messergebnis.

### **2.4.7 Statistische Auswertung**

Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte mit dem Programm Excel für Windows 2000 nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Die Standardabweichungen wurden nach folgender Formel ebenfalls mit Hilfe des Programms Excel für Windows 2000 berechnet:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}}$$

Die Prüfung auf Signifikanz, d.h. die Wahrscheinlichkeit eines überzufälligen Auftretens von Unterschieden der untersuchten Parameter, wurde mit dem Programm WinSTAT<sup>®</sup> für Excel auf der Basis des Wilcoxon-Tests (*Sachs 1984*) berechnet. Bei diesem Test werden zwei abhängige Stichproben miteinander verglichen. Er besitzt gegenüber dem Student-t-Test den Vorteil, dass keine Normalverteilung als Voraussetzung vorliegen muss.

Die Gleichheit oder Ungleichheit der Grundgesamtheit zweier Mittelwerte aus zwei Stichproben wurde auf folgende Wahrscheinlichkeitsniveaus geprüft:



- 1)  $p < 0,05$  (bei mehr als 95% aller Versuche besteht ein überzufälliger Unterschied zwischen den beiden Messreihen)
- 2)  $p < 0,01$  (bei mehr als 99% aller Versuche besteht ein überzufälliger Unterschied zwischen den beiden Messreihen)
- 3)  $p < 0,001$  (bei mehr als 99% aller Versuche besteht ein überzufälliger Unterschied zwischen den beiden Messreihen).

#### **2.4.8 Eliminationskinetik**

Bei den Humanversuchen (nach Bolusinjektion, hochdosierter Kurzinfusion und hochdosierter Dauerinfusion) und den Rattenleberperfusionen wurden die Eliminationshalbwertszeit und die Eliminationskonstante durch halblogarithmische Auftragung der Serumkonzentrationen gegen die Zeit aus der Steigung der Regressionsgerade bestimmt nach den Formeln:

$$k_{(el)} = \frac{(\ln y_0 - \ln y_1)}{t_1 - t_0}$$

$$\text{und } t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

### 3 Ergebnisse

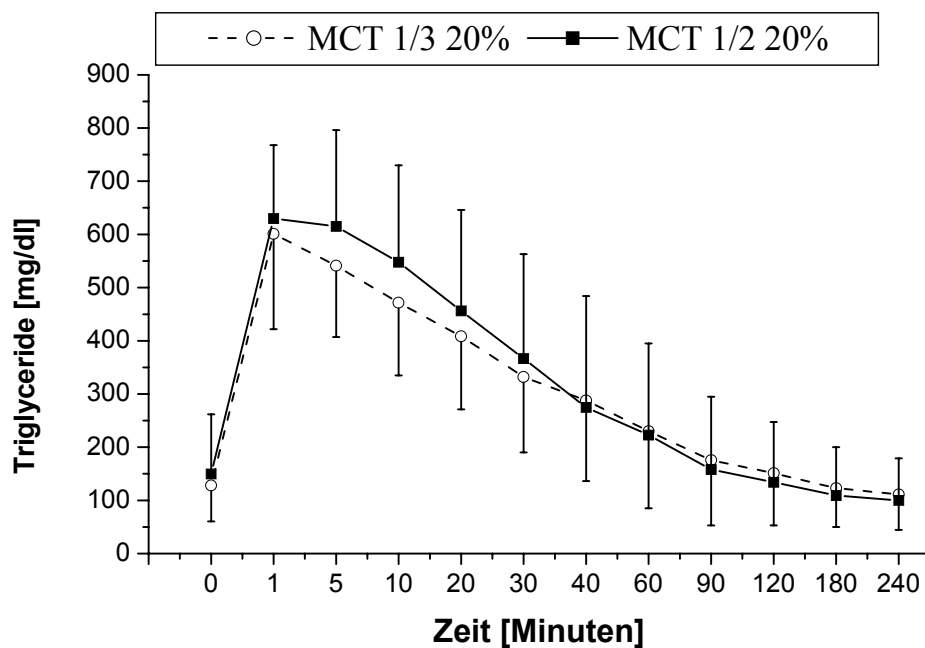
#### 3.1 Ergebnisse nach Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen

##### 3.1.1 Bolusinjektion

###### 3.1.1.1 Triglyceride im Serum

Die Bolusinjektion von 10 g Fett ( dies entspricht 0,125g Fett kg/KG bei 80 kg) der MCT/LCT-Mischemulsionen führte mit den beiden untersuchten Präparaten zu ähnlichen Verläufen der Triglyceridkonzentrationen (*Tabelle 3, Abbildung 3*). Die erreichten maximalen Spiegel unterschieden sich nicht signifikant voneinander, ebenso ergab der Vergleich der Veränderungen zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede.

Die Triglyceridkonzentrationen lagen vor der Injektion von 10 g Fett in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% bei 128 mg/dl und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 150 mg/dl. Initial zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Injektion) konnte mit beiden Präparaten ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) auf 601 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) sowie 630 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) beobachtet werden. Der prozentuale Anstieg betrug dabei 373,0% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 320,0%. mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Anschließend fand eine exponentielle Konzentrationsabnahme der Triglyceridkonzentrationen statt. Bis zum Zeitpunkt  $t = 60$  (60 Minuten nach Injektion) waren die gemessenen Spiegel dabei in beiden Gruppen noch signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Die erreichten Endwerte von 111 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 100 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) lagen sogar unter den Ausgangswerten. Die Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten waren aber in beiden Gruppen nicht signifikant.



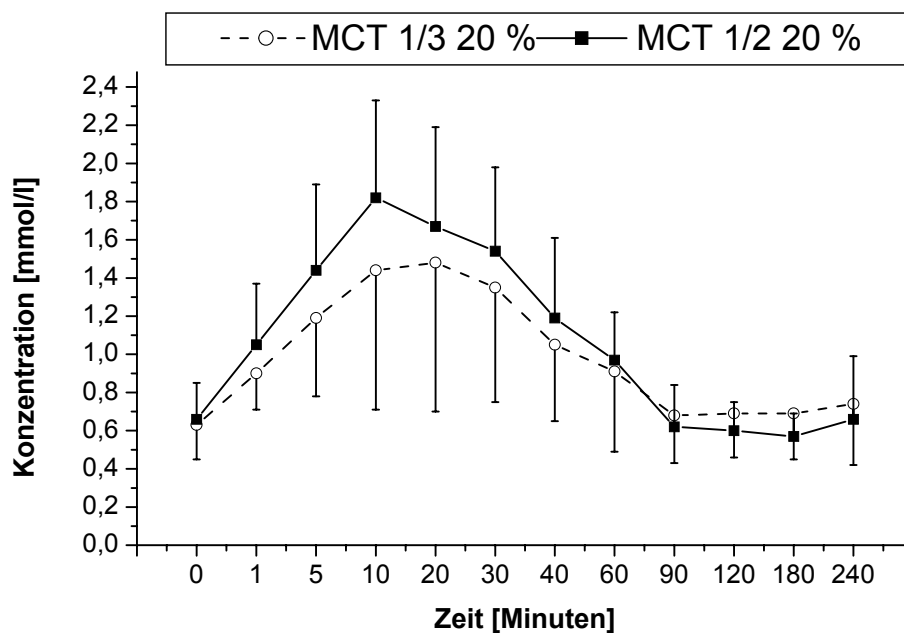
**Abbildung 3:** Konzentrationsverlauf der Triglyceride im Serum **nach Bolusgabe von je 10 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurden die Ausgangskonzentration 3 bis 4 Stunden nach der Injektion unterschritten, so dass für die Berechnung der Halbwertszeit die Zeitpunkte  $t = 180$  (180 Minuten nach Injektion) und  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) nicht herangezogen werden konnten. Zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1min nach Injektion) waren die Verteilungsvorgänge noch nicht abgeschlossen, so dass dieser Punkt zur Berechnung von  $t_{1/2}$  auch nicht herangezogen wurde. Aus den restlichen acht Punkten ließ sich eine Halbwertszeit von 27,9 Minuten errechnen (Abbildung 38, Anhang).

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% fielen die Triglyceridkonzentrationen während der Eliminationsphase schneller ab als unter MCT  $\frac{1}{3}$  20% und lagen zwei Stunden nach der Injektion mit 134 mg/dl bereits unter dem Vorinjektionswert von 150 mg/dl. Dementsprechend konnten die letzten drei Messzeitpunkte  $t = 120$  (120 Minuten nach Injektion),  $t = 180$  (180 Minuten nach Injektion) und  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) für die Berechnung von  $t_{1/2}$  nicht herangezogen werden. Aus den restlichen sieben Messzeitpunkten ( $t = 5-t = 90$ ) ließ sich eine Halbwertszeit von 15,1 Minuten (Abbildung 39, Anhang) errechnen.

### 3.1.1.2 Gesamtfettsäuren im Serum

Die nach Duncombe ermittelten Konzentrationen der freien Fettsäuren zeigten beim Vergleich (Tabelle 4, Abbildung 4) der beiden untersuchten Fettemulsionen in Bezug auf den Gesamtverlauf keine signifikanten Unterschiede. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass mit dem hier verwendeten Test nach Duncombe die mittelkettigen Fettsäuren nur unvollständig erfasst werden.



**Abbildung 4:** Konzentrationsverlauf der freien Fettsäuren im Serum **nach Bolusgabe von je 10 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

Der Ausgangswert lag in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% bei 0,63 mmol/l und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 0,66 mmol/l. Nach der Injektion von jeweils 10 g Fett kam es in beiden Gruppen bereits zum Zeitpunkt  $t = 1$  zu einem signifikanten Anstieg der Fettsäurekonzentrationen auf 0,90 mmol/l ( $p < 0,01$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% sowie auf 1,05 mmol/l ( $p < 0,01$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Die höchsten Konzentrationen wurden in beiden Gruppen jedoch erst innerhalb von 10 bzw. 20 Minuten nach der Injektion erreicht. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde die höchste Konzentration mit einem signifikanten Anstieg um 134,9% auf 1,48 mmol/l ( $p < 0,01$ ) zum Zeitpunkt  $t = 20$  gemessen. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Höchstkonzentration

zum Zeitpunkt  $t = 10$  bei  $1,82 \text{ mmol/l}$  ( $p < 0,001$ ), dies entsprach einem prozentualen Anstieg von  $175,8\%$ .

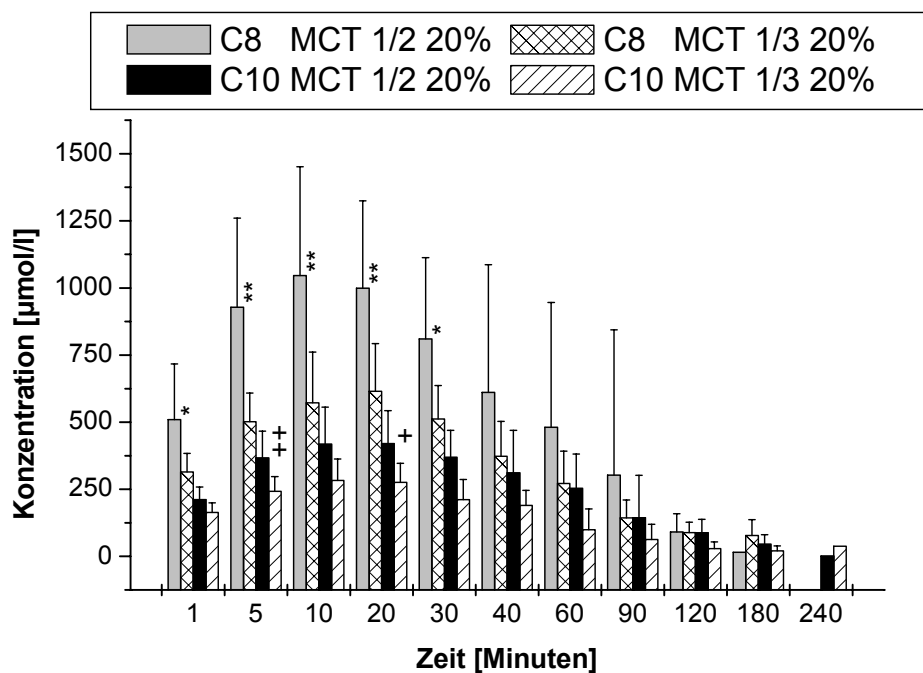
Anschließend fiel die Konzentration der freien Fettsäuren in beiden Gruppen stetig ab und lag am Ende der Untersuchungsperiode knapp über ( $0,74 \text{ mmol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%) oder um den Ausgangswert ( $0,66 \text{ mmol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Bis zum Zeitpunkt  $t = 40$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und  $t = 60$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  waren die gemessenen Konzentrationen gegenüber den Ausgangswerten jedoch noch signifikant erhöht ( $p < 0,01$  in beiden Gruppen).

### ***3.1.1.3 Einzelne Fettsäuren im Serum***

#### ***3.1.1.3.1 Mittelkettige Fettsäuren***

Die mittelkettigen Fettsäuren C8 (Caprylsäure) und C10 (Caprinsäure) sind beide in den untersuchenden Fettemulsionen in Form von Triglyceriden enthalten und kommen in der Regel im menschlichem Serum nicht vor. Bei enteraler Zufuhr (Sondennahrung) oder bei der Aufnahme mit der normalen Nahrung werden sie bei der Leberpassage zu fast  $100\%$  extrahiert, so dass sie nicht oder nur in minimalen analytisch nicht erfassbaren Konzentrationen im Blut vorhanden sind. Dementsprechend waren die beiden Fettsäuren vor der MCT-haltigen Fettinjektion bei allen Probanden nicht nachweisbar.

Nach Injektion von  $10 \text{ g}$  Fett konnten signifikante Unterschiede im Konzentrationsanstieg und der Elimination (*Tabelle 5, Tabelle 6, Abbildung 5*) der mittelkettigen Fettsäuren C 8 und C 10 zwischen beiden untersuchten Fettemulsionen beobachtet werden.



**Abbildung 5:** Konzentrationsverlauf der mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure (C 8:0, C 10:0) nach Bolusgabe von 10 g Fett der Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanzen: für C 8:0 gilt\* ( $p < 0,05$ ) und \*\* ( $p < 0,01$ ); für C 10:0 gilt + ( $p < 0,05$ ) und ++ ( $p < 0,01$ ).

Mit beiden Fettemulsionen kam es unmittelbar nach Injektion von 10 g Fett zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Injektion) zu einem signifikanten Anstieg von C 8:0 und C10:0, in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 315  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 164  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0). Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden im Vergleich dazu höhere Anstiege auf 510  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 211  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0) gemessen, wobei der Anstieg von C 8:0 im Vergleich zu  $\frac{1}{3}$  MCT signifikant höher war ( $p < 0,05$ ). Zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 20$  (20 Minuten nach Injektion) für C 8:0 und bei  $t = 30$  Minuten (30 Minuten nach Injektion) für C 10:0 wurden mit 615  $\mu\text{mol/l}$  und 276  $\mu\text{mol/l}$  die höchsten Konzentrationen nach Injektion von MCT  $\frac{1}{3}$  20% gemessen. Anschließend fielen die Konzentrationen beider Fettsäuren exponentiell ab auf Werte von 89  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 63  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0) zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Injektion), wobei die Konzentration der Caprinsäure (C10) langsamer abfiel als die der Caprylsäure (C8). Drei Stunden nach der Injektion waren beide Fettsäuren fast vollständig aus dem Serum extrahiert und nur noch bei einzelnen Probanden nachweisbar.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden mit jeweils 1046  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 418  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0) signifikant höhere Maximalwerte als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% (C 8:0 572  $\mu\text{mol/l}$ , C 10:0 283  $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,01$ )) bereits 10 Minuten nach der Injektion erreicht. Anschließend fielen auch in dieser Gruppe die Konzentrationen exponentiell ab und erreichen zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach der Injektion) Konzentrationen von 91  $\mu\text{mol/l}$  für C 8:0 und 88  $\mu\text{mol/l}$  für C 10:0. Während Caprylsäure (C8:0) 180 Minuten nach der Injektion nur noch bei einem Probanden (15  $\mu\text{mol/l}$ ) nachzuweisen war, war die Konzentration der Caprinsäure (C 10:0) bei 7 von 10 Probanden mit Werten von 19-120  $\mu\text{mol/l}$  noch sicher festzustellen. Obwohl die Konzentrationen der beiden mittelkettigen Fettsäuren mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bereits zum Zeitpunkt  $t = 20$  (20 Minuten nach der Injektion) wieder abfielen, waren sie im Vergleich zu MCT  $\frac{1}{3}$  20% zu den Zeitpunkten  $t = 20$  und  $t = 30$  (20 bzw. 30 Minuten nach Injektion) für C 8:0 und zum Zeitpunkt  $t = 20$  (20 Minuten nach Injektion) für C 10 signifikant höher. Bis zum Zeitpunkt  $t = 90$  (90 Minuten nach Injektion) waren die Konzentrationen beider Fettsäuren in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% noch deutlich höher als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, aufgrund der hohen Standardabweichungen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied. (siehe *Abbildung 5*).

Die berechneten Halbwertszeiten (als Gesamtkonzentration beider mittelkettigen Fettsäuren) lagen bei 35,7 Minuten ( $k_{el} 1,9\% \text{ min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 44,3 Minuten ( $k_{el} 1,6\% \text{ min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% (*Abbildung 55, Abbildung 56, Anhang*).

### 3.1.1.3.2 Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren

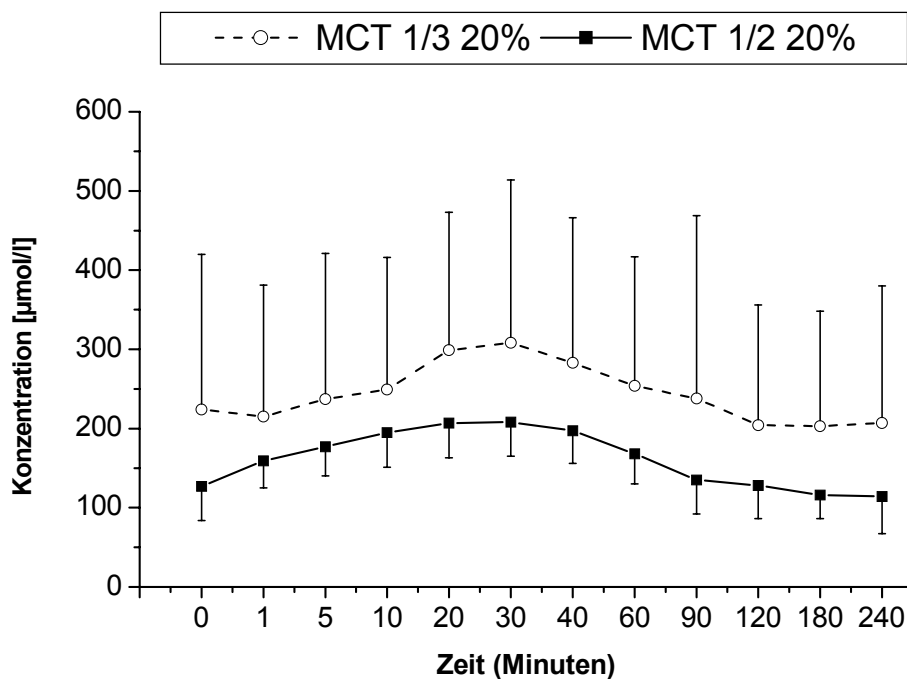
Im Konzentrationsverlauf der einfach ungesättigten (C 18:1) und der gesättigten (C 16:0 und C 18:0) Fettsäuren kam es durch die Injektion von 10 g Fett der jeweiligen MCT/LCT-Fettemulsion innerhalb von 3 Minuten nur zu geringen Veränderungen (*Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% schwankten die Ölsäurekonzentrationen (C18:1) zwischen 298 und 377  $\mu\text{mol/l}$ , die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) zwischen 68 und 95  $\mu\text{mol/l}$  und die Konzentrationen der Palmitinsäure (C 16:0) zwischen 128 und 156  $\mu\text{mol/l}$ .

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% stieg die Ölsäurekonzentrationen (C18:1) zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Injektion) geringfügig um 24  $\mu\text{mol/l}$  (9,6%) von 250 auf 274  $\mu\text{mol/l}$  an. Anschließend fielen die Ölsäurekonzentrationen kontinuierlich bis zum Zeitpunkt  $t = 90$  (90 Minuten nach Injektion) auf 163  $\mu\text{mol/l}$  ab. Eine Signifikanz konnte aber nur für den 90-Minutenwert gegenüber dem 1-Minutenwert ( $p < 0,05$ ) beobachtet werden. Danach stiegen die Konzentrationen noch einmal nicht signifikant bis zum Ende der Untersuchungsperiode zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) leicht an auf Werte zwischen 182 und 213

$\mu\text{mol/l}$ . Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) lagen zwischen 58 und 84  $\mu\text{mol/l}$  und die Konzentrationen der Palmitinsäure (C 16:0) zwischen 140 und 187  $\mu\text{mol/l}$ .

### 3.1.1.3.3 Linolsäure

Im Verlauf der Linolsäurekonzentrationen konnte zwischen den beiden Fettemulsionen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, obwohl der Anteil an Linolsäure in der Fettemulsion mit  $\frac{1}{3}$  MCT höher ist als mit  $\frac{1}{2}$  MCT (Tabelle 2). Beim Vergleich der Konzentrationsverläufe musste berücksichtigt werden, dass die Anfangswerte nicht direkt vergleichbar waren, in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die Anfangskonzentrationen um etwa 100  $\mu\text{mol}$  höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% (Tabelle 10, Abbildung 6). Außerdem waren die Standardabweichungen in der Gruppe mit  $\frac{1}{3}$  MCT sehr hoch.



**Abbildung 6:** Konzentrationsverlauf von Linolsäure (C 18:2) im Serum **nach Bolusgabe von je 10 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration der Linolsäure signifikant ( $p < 0,05$ ) von einem Ausgangswert von 224  $\mu\text{mol/l}$  auf maximal 308  $\mu\text{mol/l}$  zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Injektion). Dies entsprach einem prozentualen Anstieg von 38%. Anschließend

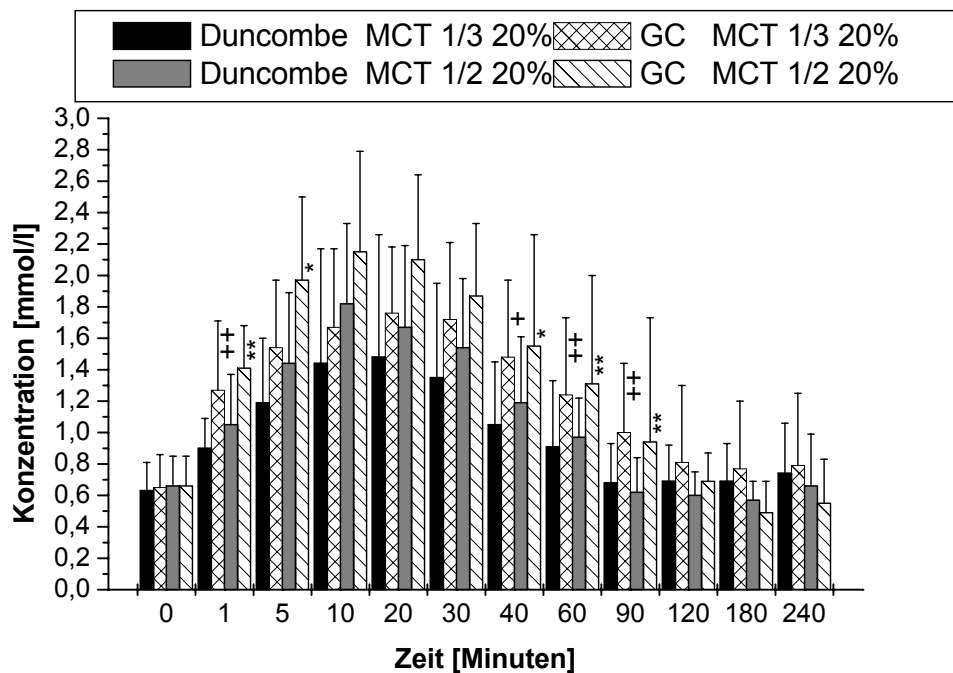


fiel die Konzentration der Linolsäure stetig ab und lag vier Stunden nach der Injektion zum Zeitpunkt  $t = 240$  mit  $207 \mu\text{mol/l}$  um den Ausgangswert.

Die Konzentration der Linolsäure stieg in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bereits zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Injektion) signifikant ( $p < 0,05$ ) von einem Ausgangswert von  $127 \mu\text{mol/l}$  auf  $159 \mu\text{mol/l}$  an (prozentualer Anstieg um 25%). Bis zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Injektion) nahmen die Linolsäurekonzentration noch weiter signifikant ( $p < 0,01$ ) gegenüber dem Ausgangswert zu bis auf einen Maximalwert von  $208 \mu\text{mol/l}$ . Dies entsprach einem Gesamtanstieg von 64%. Der maximale Anstieg unter MCT  $\frac{1}{2}$  20% war sogar im Vergleich höher als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, trotz des niedrigeren Linolsäuregehaltes gegenüber MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Anschließend fiel die Linolsäurekonzentration wieder langsam ab auf einen Endwert zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) von  $116 \mu\text{mol/l}$ . Zu den Abnahmezeitpunkten  $t = 40$  und  $t = 60$  (40 und 60 Minuten nach Injektion) fielen die gemessenen Konzentrationen zwar bereits wieder, lagen jedoch noch signifikant ( $p < 0,05$ ) über dem Ausgangswert.

#### ***3.1.1.4 Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren***

Da die Methode nach Duncombe zur Bestimmung der freien Fettsäuren die mittelkettigen Fettsäuren nur unvollständig erfasst, wurden die erhaltenen Messwerte verglichen mit der Gesamtsumme aller gaschromatographisch gemessenen Fettsäuren (*Tabelle 11*). Dabei zeigte sich, dass die gaschromatographisch bestimmten Fettsäurekonzentrationen zu allen Messzeitpunkten, in denen noch mittelkettige Fettsäuren im Serum nachweisbar waren (*Tabelle 5*, *Tabelle 6*), höher lagen als die nach Duncombe bestimmten Fettsäurekonzentrationen.



**Abbildung 7:** Vergleich der gemessenen Gesamtfettsäurekonzentration im Serum nach Bolusgabe von je 10 g Fett der Fetemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ) mit zwei verschiedenen Methoden. Signifikanzen: für + gilt  $p < 0,05$ , für ++ gilt  $p < 0,01$ , für \* gilt  $p < 0,05$  und für \*\* gilt  $p < 0,01$

Vor allem bis zu 90 Minuten nach Bolusgabe von 10 g Fett waren die Konzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren im Serum in beiden Gruppen noch deutlich erhöht. Innerhalb dieses Zeitraumes konnten die größten Konzentrationsdifferenzen zwischen den beiden Messmethoden festgestellt werden. Zu den Zeitpunkten  $t = 1, 40, 60$  und  $90$  (Minuten nach Bolusgabe) waren die gaschromatographisch bestimmten Gesamtfettsäurekonzentrationen sowohl mit  $\frac{1}{3}$  MCT 20% als auch mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) höher als die nach Duncombe erhaltenen Konzentrationen. Im Zeitraum von 5 bis 30 Minuten nach Fettinjektion konnten zwar ebenfalls eindeutig höhere gaschromatographische Werte gemessen werden, jedoch ließ sich außer zum Zeitpunkt  $t = 5$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $p < 0,05$ ) aufgrund der hohen Standardabweichungen keine Signifikanz feststellen (Abbildung 7).

Bei der Betrachtung der prozentualen Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung im Serum (Tabelle 12, Abbildung 47, Abbildung 48, Anhang) nach Bolusgabe von 10 g Fett entsprach der prozentuale Anteil beider mittelkettiger Fettsäuren 1 Minute nach Injektion mit 36,6% in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von 50,9% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% ungefähr ihrem

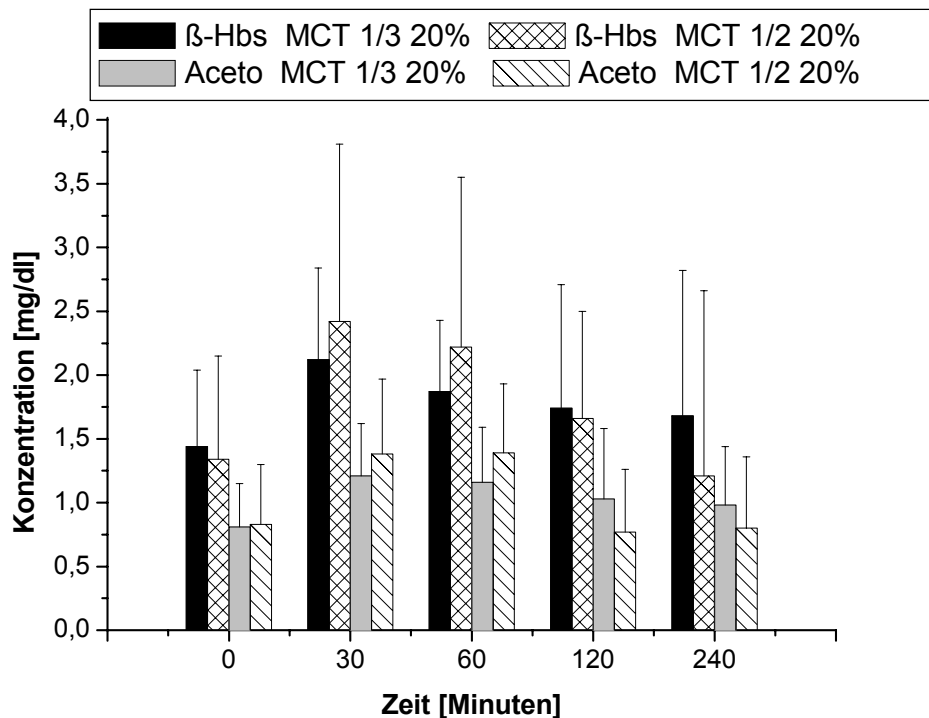
Anteil in der Emulsion (*Tabelle 2*). Im Laufe der weiteren Elimination der zugeführten Triglyceride aus dem Serum stiegen die prozentualen Anteile der mittelkettigen Fettsäuren bis zum Zeitpunkt  $t = 20$  (20 Minuten nach Fettinjektion) auf 50,6% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 67,5% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% an. Die hohen prozentualen Anteile an mittelkettigen Fettsäuren führten zu Verschiebungen in der Fettsäurezusammensetzung aller anderen Fettsäuren. Ihre prozentualen Anteile erniedrigten sich aufgrund der schnelleren Freisetzung von mittelkettigen Fettsäuren deutlich gegenüber den Ausgangswerten. Die Bolusgabe von 10g Fett führte mit beiden untersuchten Fettemulsionen nicht zu einer Anpassung der prozentualen Anteile der restlichen Fettsäuren an ihrem Anteil in der Emulsion. Auch der prozentuale Anteil an Linolsäure verringerte sich trotz des recht hohen Anteils von 25,8% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und von 33,8% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) in der Emulsion zunächst und nahm erst langsam im Laufe der Eliminationsphase bei gleichzeitig abfallenden prozentualen Anteilen der mittelkettigen Fettsäuren wieder zu. Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) entsprach die prozentuale Fettsäureverteilung für alle Fettsäuren wieder dem Anfangsmuster.

### **3.1.1.5 $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat**

Die gemessenen Konzentrationsanstiege der beiden Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat ergaben aufgrund der hohen Standardabweichungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Fettemulsionen (*Tabelle 13*, *Tabelle 14*). Bei vergleichbaren Ausgangswerten (1,44 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 1,34 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%) stiegen die Konzentrationen von  $\beta$ -Hydroxybutyrat innerhalb jeder der beiden Gruppen jedoch signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert an, zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Injektion) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 2,12 mg/dl und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf einen Maximalwert von 2,42 mg/dl. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 47% ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 81% ( $\frac{1}{2}$  MCT). Anschließend fielen die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen wieder ab, lagen jedoch mit 1,68 mg/dl (in der Gruppe MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 1,66 mg/dl (in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%) am Ende zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) noch über den Ausgangswerten, jedoch nicht signifikant.

Die Acetoacetatkonzentrationen stiegen ebenfalls zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Injektion) signifikant ( $p < 0,05$ ) um 49% für  $\frac{1}{3}$  MCT und um 66% für  $\frac{1}{2}$  MCT an, mit Ausgangswerten von 0,81 mg/dl und 0,83 mg/dl auf Maximalwerte um 1,21 mg/dl bei MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 1,38 mg/dl bei MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Bis zum Ende der Untersuchung (240 Minuten nach Injektion) lagen die Werte wieder im Bereich der Anfangskonzentrationen mit 0,98 mg/dl bei

MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 0,80 mg/dl bei MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Bei beiden Ketonkörperkonzentrationsverläufen war der maximale Konzentrationsanstieg in der Gruppe mit  $\frac{1}{2}$  MCT deutlich höher als bei der mit  $\frac{1}{3}$  MCT. Beim anschließenden Konzentrationsabfall wurden die Ketonkörper bei  $\frac{1}{2}$  MCT schneller eliminiert als bei  $\frac{1}{3}$  MCT (*Abbildung 8*).

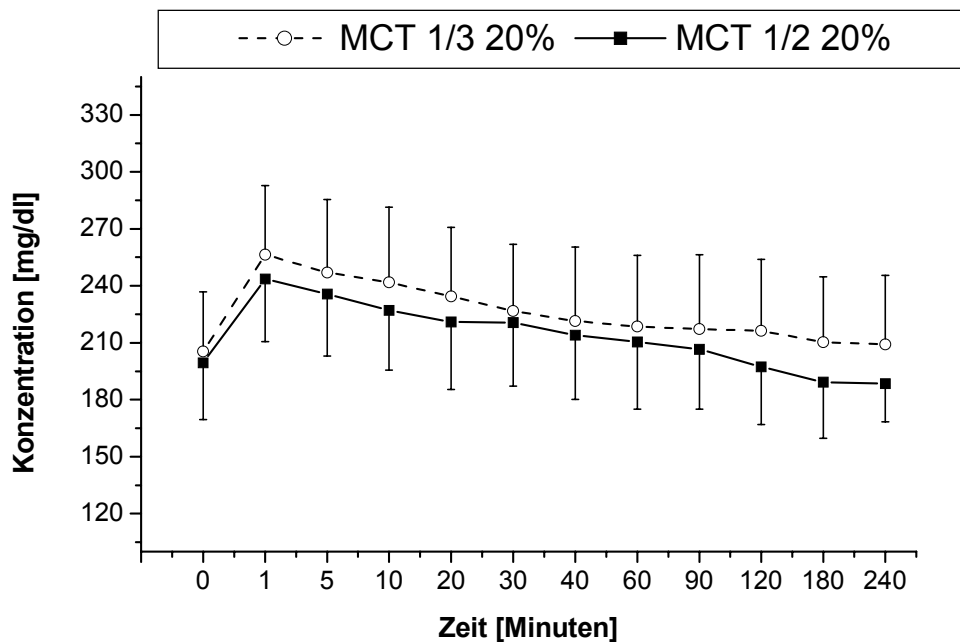


**Abbildung 8:** Konzentrationsverlauf der beiden Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat im Vollblut **nach Bolusgabe von je 10 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

### 3.1.1.6 Phospholipide

Die Konzentrationen der Phospholipide im Serum lagen vor der Injektion in beiden Gruppen ähnlich mit 206 mg/dl ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 200 mg/dl ( $\frac{1}{2}$  MCT) im Normbereich. Im Gesamtverlauf konnte zwischen beiden Fettemulsionen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Tabelle 15, Abbildung 9*). Die Bolusinjektion von 10 g Fett innerhalb von 3 Minuten der jeweiligen 20%igen Fettemulsion (enthalten 1,5% Phospholipide) führte unmittelbar zu signifikanten ( $p < 0,05$ ) Anstiegen zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Injektion) auf 256 mg/dl bei MCT  $\frac{1}{3}$  20% (24%) und auf 244 mg/dl bei MCT  $\frac{1}{2}$  20% (22%), anschließend fielen die Phospholipidkonzentrationen in beiden Gruppen wieder stetig ab und lagen zum Versuchsende (240 Minuten nach Injektion) mit jeweils 209 mg/dl ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 188 mg/dl ( $\frac{1}{2}$  MCT) um die Ausgangswerte. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  waren die Phospholipidkonzentrationen

onen auch noch zu den Zeitpunkten  $t = 5$  und  $10$  (5 und 10 Minuten nach Injektion) signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert erhöht.



**Abbildung 9:** Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum **nach Bolusgabe von je 10 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

### 3.1.1.7 Phosphat

Die Phosphatkonzentrationen (Tabelle 16) fielen in beiden Gruppen nach der Bolusinjektion von 10 g Fett innerhalb von drei Minuten leicht ab und erreichten zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Injektion) mit jeweils 3,5 mg/dl (sowohl bei  $\frac{1}{3}$  MCT als auch bei  $\frac{1}{2}$  MCT) die niedrigsten Werte. Gegenüber den Ausgangswerten bedeutete dies einen Abfall um 15% mit  $\frac{1}{3}$  MCT (von 4,1 mg/dl) und um 13% mit  $\frac{1}{2}$  MCT (von 4,0 mg/dl). Dieser Konzentrationsabfall war aber nur in der Gruppe mit  $\frac{1}{2}$  MCT signifikant. Am Ende der Untersuchungen zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) stiegen die Phosphatkonzentrationen wieder an und lagen bei 3,7 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und bei 3,9 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

### 3.1.1.8 Natrium, Kalium, Chlorid

Die untersuchten Elektrolyte (Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 19) Natrium, Kalium und Chlorid blieben in beiden Gruppen unbeeinflusst durch die Bolusinjektion von 50 ml der jeweiligen 20%igen Fettemulsion.

### 3.1.1.9 *Glucose und Insulin*

Die Glucosewerte schwankten in beiden Gruppen zwischen 75 mg/dl und 86 mg/dl mit einer Tendenz zu leichten, jedoch nicht signifikanten Anstiegen im Anschluss an die Injektion. Die Konzentrationsabweichungen lagen im Bereich der physiologischen Schwankungen (*Tabelle 20*).

Die Insulinkonzentrationen (*Tabelle 21*) lagen in beiden Gruppen zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Injektion) mit 36  $\mu\text{U/ml}$  ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 41  $\mu\text{U/ml}$  ( $\frac{1}{2}$  MCT) deutlich höher als vor der Injektion mit jeweils 26  $\mu\text{U/ml}$  und 25  $\mu\text{U/ml}$ . Dies entsprach Anstiegen von 38% (bei  $\frac{1}{3}$  MCT) und sogar von 64% mit  $\frac{1}{2}$  MCT, die Unterschiede waren jedoch aufgrund der hohen Standardabweichungen trotzdem nicht signifikant. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Injektion) fielen in beiden Gruppen die Insulinkonzentrationen gegenüber den Ausgangswerten jeweils um 28% ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 35% ( $\frac{1}{2}$  MCT) auf Endwerte von 17  $\mu\text{U/ml}$  und 18  $\mu\text{U/ml}$ . Auch dieser Konzentrationsabfall war wegen der hohen Standardabweichungen nicht signifikant.

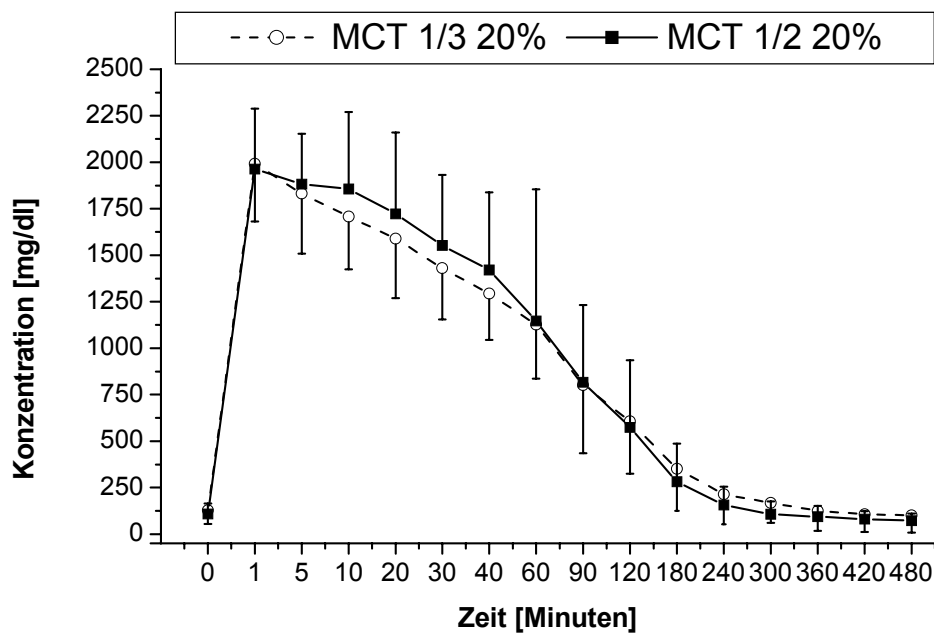
### 3.1.2 Hochdosierte Kurzinfusion

#### 3.1.2.1 Triglyceride im Serum

Auch die Kurzinfusion von 250 ml (= 50 g Fett) innerhalb von 30 Minuten führte mit beiden untersuchten Präparaten zu ähnlichen Konzentrationsverläufen, zwischen denen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte (*Tabelle 22, Abbildung 10*). Innerhalb jeder Gruppe kam es allerdings zu hoch signifikanten Anstiegen der Triglyceridkonzentrationen. Die Ausgangskonzentrationen (Vorinfusionswerte) für die Triglyceride lagen mit 128 mg/dl ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 108 mg/dl ( $\frac{1}{2}$  MCT) für beide Gruppen im Normbereich.

Unmittelbar nach Infusionsende zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Infusionsende) stiegen die Konzentrationen der Triglyceride in beiden Gruppen auf 1992 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und auf 1964 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 1456% und 1719%. Anschließend fielen die Triglyceridkonzentrationen jedoch unterschiedlich schnell ab. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde die Ausgangskonzentration mit 125,6 mg/dl sechs Stunden nach Ende der Kurzinfusion zum Zeitpunkt  $t = 360$  (360 Minuten nach Infusionsende) erreicht. Am Ende der Untersuchungen zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) lagen die Triglyceridkonzentrationen mit 100,2 mg/dl unter dem Ausgangswert.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% erreichten die Triglyceridkonzentrationen mit 107,2 mg/dl bereits 5 Stunden nach Absetzen der Infusion zum Zeitpunkt  $t = 300$  (300 Minuten nach Infusionsende) den Ausgangswert von 108,4 mg/dl und fielen am Ende der Untersuchungen bis unter den Ausgangswert auf 72,7 mg/dl ab.



**Abbildung 10:** Konzentrationsverlauf der Triglyceride im Serum **nach Kurzinfusion von je 50 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 9$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

Dabei waren die Triglyceridkonzentrationen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% bis zum Zeitpunkt  $t = 180$  (180 Minuten nach Infusionsende) und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% noch bis zum Zeitpunkt  $t = 120$  Minuten nach Infusionsende signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

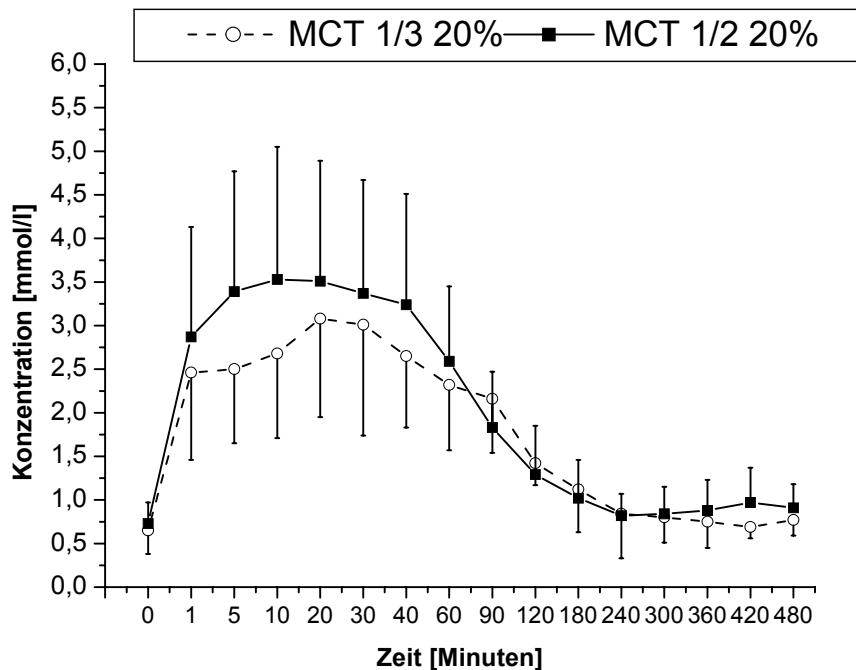
Für die Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten wurden bei MCT  $\frac{1}{3}$  20% die Messwerte bis zum Zeitpunkt  $t = 360$  (360 Minuten nach Infusionsende) und für MCT  $\frac{1}{2}$  20% die Zeitpunkte bis  $t = 300$  (300 Minuten nach Infusionsende) herangezogen. Dabei ergab sich für Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% eine Halbwertszeit von 54,7 min (*Abbildung 40, Anhang*). Entsprechend dem schnelleren Abfall der Triglyceride im Serum ließ sich für Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% eine Halbwertszeit von 46,2 min (*Abbildung 41, Anhang*) errechnen.

### 3.1.2.2 Gesamtfettsäuren im Serum

Die ermittelten Konzentrationen der freien Fettsäuren zeigten im Vergleich ihres Gesamtverlaufes zwischen beiden Fettemulsionen keine signifikanten Unterschiede. Es ist allerdings erneut darauf hinzuweisen, dass mit dem hier verwendeten Test nach Duncombe die mittelkettigen Fettsäuren nur unvollständig erfasst werden.



Die Ausgangswerte lagen in beiden Gruppen um 0,7 mmol/l. Anschließend stiegen die Konzentrationen der freien Fettsäuren während der halbstündigen Infusion in beiden Gruppen hoch signifikant an (Tabelle 23, Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Konzentrationsverlauf der freien Fettsäuren im Serum *nach Kurzinfusion von je 50 g Fett* der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 9$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )

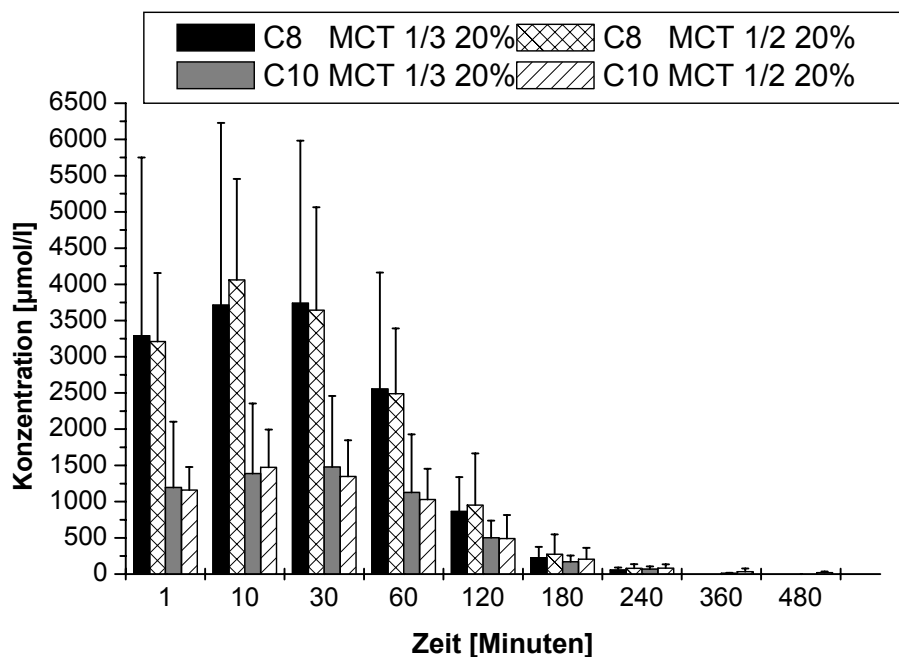
Bereits 1 Minute nach Infusionsende zum Zeitpunkt  $t = 1$  lagen die Fettsäurekonzentrationen bei 2,46 mmol/l für MCT  $\frac{1}{3}$  und bei 2,87 mmol/l für MCT  $\frac{1}{2}$  ( $p < 0,001$ ).

Anschließend stiegen die freien Fettsäuren noch weiter auf Maximalwerte von 3,1 mmol/l in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von 3,5 mmol/l in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bis zum Zeitpunkt  $t = 20$  (20 Minuten nach Absetzen der Infusion). Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 373,8% und 380,8%. Anschließend fiel die Konzentration der freien Fettsäuren stetig ab und lag mit 0,8 mmol/l bereits zum Zeitpunkt  $t = 240$  (vier Stunden nach Infusionsende) in beiden Gruppen etwa wieder um den Ausgangswert.

### 3.1.2.3 Einzelne Fettsäuren im Serum

#### 3.1.2.3.1 Mittelkettige Fettsäuren

Nach Kurzinfusion von 50 g Fett konnten keine signifikanten Unterschiede im Konzentrationsanstieg oder der Elimination (Tabelle 24, Tabelle 25, Abbildung 12) der mittelkettigen Fettsäuren C 8:0 und C 10:0 zwischen den beiden untersuchten Fettemulsionen festgestellt werden.



**Abbildung 12:** Konzentrationsverlauf der mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure (C 8:0, C10:0) nach Kurzinfusion von 50 g Fett der Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ).

Mit beiden Fettemulsionen kam es unmittelbar nach Kurzinfusion von 50 g Fett zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Infusionsende) zu einem hoch signifikanten Anstieg von C 8:0 und C10:0, in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 3291  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 1195  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0). Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden vergleichbare Anstiege auf 3210  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 1160  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0) gemessen. Zum Abnahmezeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Infusionsende) wurden für C8:0 und für C 10:0 mit 3738  $\mu\text{mol/l}$  und 1497  $\mu\text{mol/l}$  die höchsten Konzentrationen nach Infusion von MCT  $\frac{1}{3}$  20% bestimmt. Anschließend fielen die Konzentrationen beider Fettsäuren exponentiell ab auf Werte von 55  $\mu\text{mol/l}$  (C 8:0) und 67  $\mu\text{mol/l}$  (C 10:0) zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende). Im restlichen

Beobachtungszeitraum nach Ende der Infusion war Caprylsäure (C:8) bereits vollständig aus dem Serum extrahiert und Caprinsäure (C10:0) nur noch bei einzelnen Probanden zum Zeitpunkt  $t = 360$  (360 Minuten nach Infusion) nachweisbar.

Nach Infusion von MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden die höchsten Konzentrationen bereits nach 10 Minuten erreicht ( $t = 10$ , 10 Minuten nach Infusion). C 8:0 stieg auf 4061  $\mu\text{mol/l}$  und C 10:0 auf 1474  $\mu\text{mol/l}$  an. Der maximale Anstieg für C10:0 war in dieser Gruppe etwas höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, jedoch nicht signifikant.

Anschließend fielen auch in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% die Konzentrationen exponentiell ab und erreichten zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusion) Konzentrationen von 80  $\mu\text{mol/l}$  für C 8:0 und 82  $\mu\text{mol/l}$  für C 10:0. Während Caprylsäure (C8:0) auch hier bereits vollständig aus dem Serum extrahiert war, ließen sich 360 und 480 Minuten nach Infusion noch Caprinsäurekonzentrationen (C 10:0) bei einzelnen Probanden mit Werten von 34-20  $\mu\text{mol/l}$  nachweisen.

Die berechneten Halbwertszeiten lagen bei 44,4 Minuten ( $k_{el}$  1,6%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 35,5 Minuten ( $k_{el}$  2,0%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% (*Abbildung 57, Abbildung 58, Anhang*).

### **3.1.2.3.2 Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren**

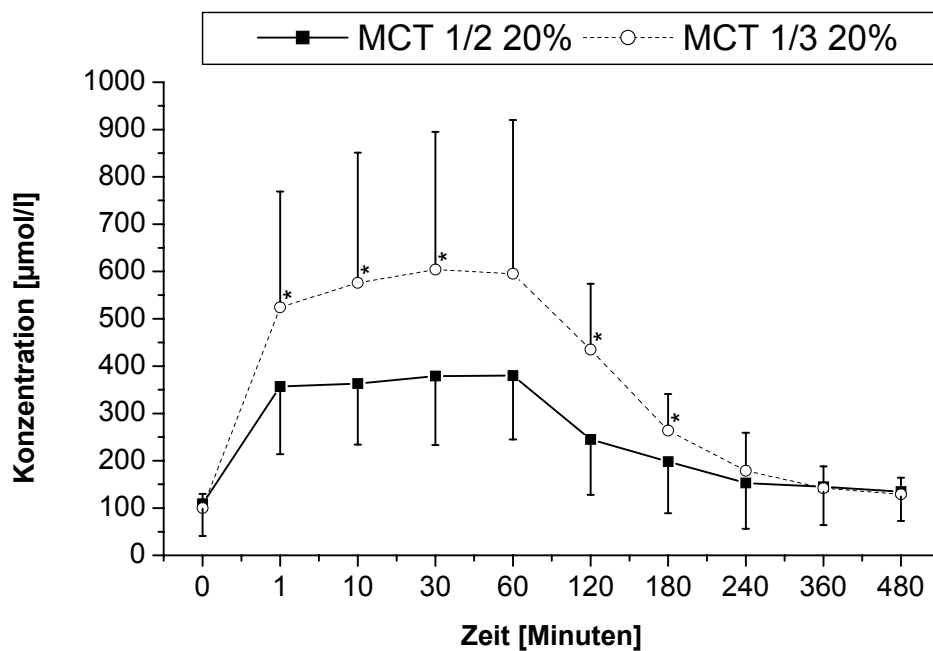
Im Konzentrationsverlauf der einfach ungesättigten (C 18:1) und der gesättigten (C 16:0 und C 18:0) Fettsäuren kam es durch Kurzinfusion von 50 g Fett der jeweiligen MCT/LCT-Fett-emulsion innerhalb von 30 Minuten nur zu geringen Veränderungen (*Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lagen die Ölsäurekonzentrationen (C18:1) in den ersten 10 Minuten nach Infusionsende um den Ausgangswert vor Beginn der Infusion (261  $\mu\text{mol/l}$ ). Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit fiel die Ölsäurekonzentration bis zum Zeitpunkt  $t = 180$  signifikant ( $p < 0,05$ ) auf 178  $\mu\text{mol/l}$ . Anschließend konnte ein kontinuierlicher Anstieg beobachtet werden. Am Ende zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) waren wieder die Ausgangskonzentrationen erreicht. Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) schwankten zwischen 48 und 80  $\mu\text{mol/l}$  und die Konzentrationen der Palmitinsäure (C 16:0) fielen bis zum Zeitpunkt  $t = 180$  signifikant ( $p < 0,05$ ) von 220  $\mu\text{mol/l}$  auf 178  $\mu\text{mol/l}$  ab. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren aber wieder Konzentrationen in Höhe der Ausgangskonzentration vor Infusionsbeginn messbar.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Ölsäurekonzentration signifikant (C18:1) zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1Minute nach Injektion) um 100  $\mu\text{mol/l}$  (47,4%) von 211 auf 311  $\mu\text{mol/l}$  an. An-

schließlich blieben die Ölsäurekonzentrationen bis zum Zeitpunkt  $t = 60$  (60 Minuten nach Infusion) bei Messwerten um  $300 \mu\text{mol/l}$ , erst danach fiel die Ölsäurekonzentration wieder ab und schwankte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zwischen  $189$  und  $248 \mu\text{mol/l}$ . Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) lagen zwischen  $39$  und  $76 \mu\text{mol/l}$  und die Konzentrationen der Palmitinsäure (C 16:0) stiegen zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Infusion) signifikant von  $182 \mu\text{mol/l}$  auf  $257 \mu\text{mol/l}$  an (41,2%). Bis zu 120 Minuten nach Infusion blieben die Palmitinsäurekonzentrationen in diesem Bereich zwischen  $246$  und  $270 \mu\text{mol/l}$ . Anschließend ab 120 Minuten nach Infusion bis zum Ende des Beobachtungszeitraums lagen die Palmitinsäurekonzentrationen in etwa wieder um den Ausgangswert ( $193 \mu\text{mol/l}$ ).

### 3.1.2.3.3 *Linolsäure*

Im Verlauf der Linolsäurekonzentrationen konnte zwischen den beiden Fettemulsionen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Tabelle 29, Abbildung 13*). Mit beiden Fettemulsionen kam es bereits zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Infusionsende) zu hochsignifikanten Anstiegen der Linolsäurekonzentrationen ( $p < 0,001$ ), mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf  $524 \mu\text{mol/l}$  und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf  $357 \mu\text{mol/l}$ , bei fast identischen Ausgangswerten von  $100 \mu\text{mol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und  $109 \mu\text{mol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Bis zu den Zeitpunkten  $t = 30$  und  $t = 60$  (30 und 60 Minuten nach Infusionsende) stieg die Linolsäure in beiden Gruppen noch weiter an auf Maximalwerte von  $604 \mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und  $379 \mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 504% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 248% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Anschließend fielen die Linolsäurekonzentrationen zwar in beiden Gruppen wieder langsam ab, blieben aber bis zum Ende des Untersuchungszeitraums zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) gegenüber den Ausgangswerten signifikant erhöht, außer zu den Zeitpunkten  $t = 240$  und  $t = 360$  (240 und 360 Minuten nach Infusionsende) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%, da die Standardabweichungen sehr hoch waren.

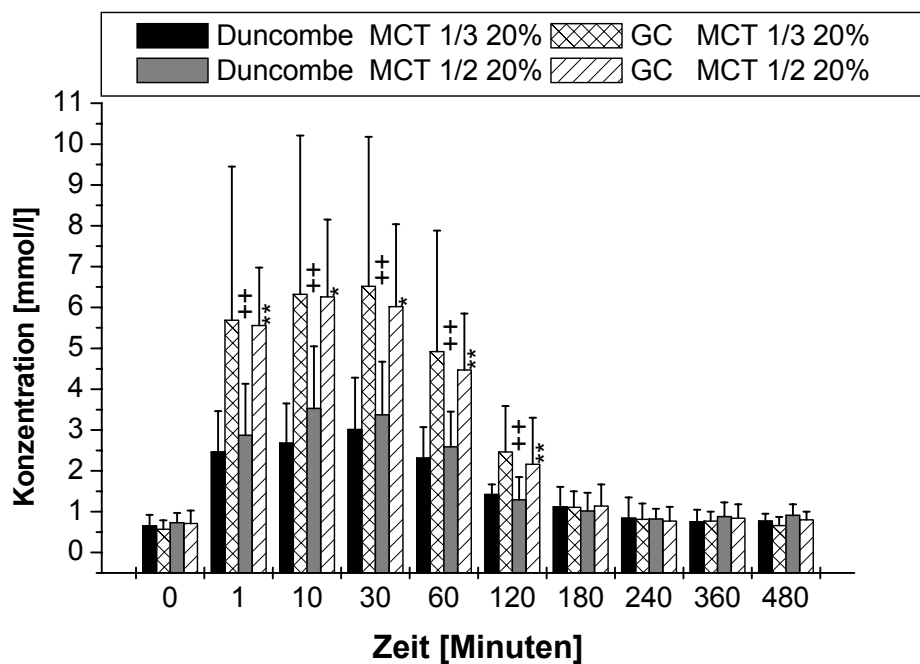


**Abbildung 13** Konzentrationsverlauf von Linolsäure (C 18:2) im Serum **nach Kurzinfusion von je 50 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ) Signifikanz: für \* gilt ( $p < 0,05$ )

Beim Vergleich der beiden Fettemulsionen wurden in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% zu den Zeitpunkten  $t = 1$ ,  $t = 10$ ,  $t = 30$ ,  $t = 120$  und  $t = 180$  (1 Minute, 10 Minuten, 30 Minuten, 120 und 180 Minuten nach Infusionsende) signifikant höhere ( $p < 0,05$ ) Linolsäurekonzentrationen gemessen als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Zum Zeitpunkt  $t = 60$  (60 Minuten nach Infusionsende) konnte aufgrund der hohen Standardabweichung keine Signifikanz festgestellt werden.

#### 3.1.2.4 Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren

Die erhaltenen Messwerte wurden verglichen mit der Gesamtsumme aller gaschromatographisch gemessenen Fettsäuren (Tabelle 30). Dabei zeigte sich auch hier wie nach Bolusgabe von 10 g Fett, dass die gaschromatographisch bestimmten Fettsäurekonzentrationen zu allen Messzeitpunkten, in denen noch hohe Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum nachweisbar waren, signifikant höher lagen als die nach Duncombe bestimmten Fettsäurekonzentrationen.



**Abbildung 14:** Vergleich der gemessenen Gesamtfettsäurekonzentration im Serum *nach* Kurzinfusion von 50 g Fett der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ) mit zwei verschiedenen Methoden. Signifikanzen: für ++ gilt  $p < 0,01$ , für \* gilt  $p < 0,05$  und für \*\* gilt  $p < 0,01$

Bis zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Kurzinfusion) waren die Konzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren im Serum mit 5 bis 5,5 mmol/l in beiden Gruppen extrem hoch (Tabelle 24, Tabelle 25). Ihr prozentualer Anteil an den Gesamtfettsäuren betrug zu diesem Zeitpunkt etwa 80%. Der gemessene Konzentrationsunterschied zwischen den beiden Messmethoden war hier auch entsprechend am größten. Insgesamt betrachtet, waren die gaschromatographisch gemessenen Gesamtfettsäurekonzentrationen bis zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Kurzinfusion) signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) höher als die nach Duncombe ermittelten Fettsäurekonzentration (Abbildung 14).

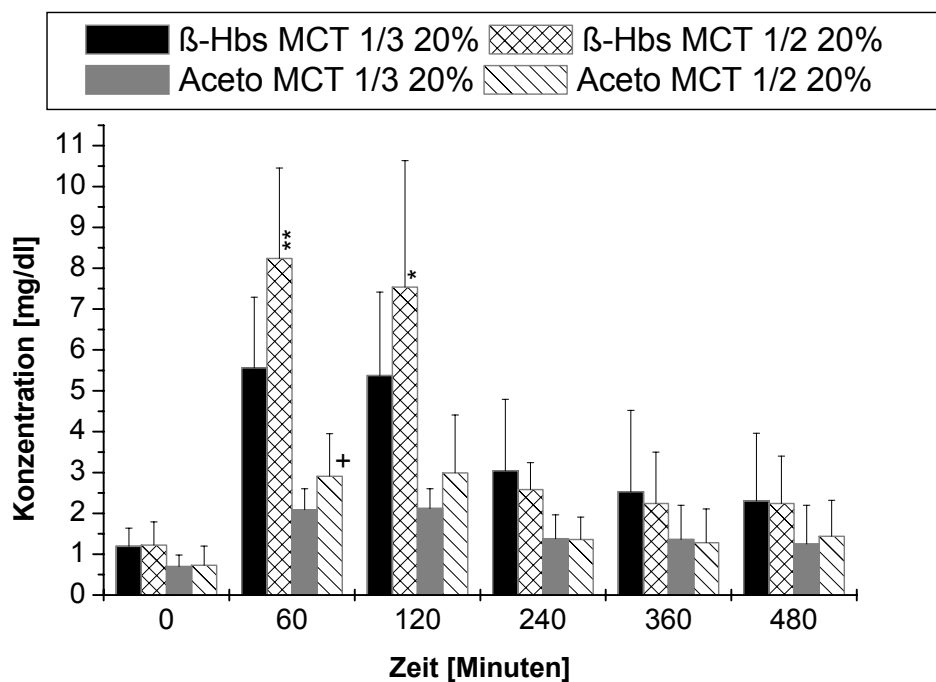
Im restlichen Nachbeobachtungszeitraum bis zum Ende nach 480 Minuten waren die mittelkettigen Fettsäuren vollständig eliminiert, und es bestand eine gute Korrelation zwischen den gaschromatographischen Messwerten und denen nach Duncombe. Dies gilt auch für den Ausgangswert vor Infusionsbeginn.

Bei der Betrachtung der prozentualen Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung im Serum (Tabelle 31, Abbildung 49, Abbildung 50) nach Kurzinfusion von 50 g Fett kam es im Laufe der Elimination der freigesetzten Fettsäuren aus den zugeführten Triglyceriden zu

keiner Anpassung an das Fettsäuremuster in der Emulsion (Tabelle 2). Die prozentualen Anteile der mittelkettigen Fettsäuren stiegen bis zum Zeitpunkt  $t = 30$  (30 Minuten nach Fettinjektion) auf 79,8% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und bis zum Zeitpunkt  $t = 20$  (20 Minuten nach Fettinjektion) auf 84,5% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% an. Die hohen prozentualen Anteile an mittelkettigen Fettsäuren führten auch hier zu Verschiebungen in der Fettsäurezusammensetzung aller anderen Fettsäuren. Ihre prozentualen Anteile erniedrigten sich aufgrund der schnelleren Freisetzung von mittelkettigen Fettsäuren deutlich gegenüber den Ausgangswerten. Auch der prozentuale Anteil an Linolsäure verringerte sich trotz des recht hohen Anteils von 25,8% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und von 33,8% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) in der Emulsion zunächst und nahm erst langsam im Laufe der Eliminationsphase bei gleichzeitig abfallenden prozentualen Anteilen der mittelkettigen Fettsäuren wieder zu. Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Injektion) entsprach die prozentuale Fettsäureverteilung für fast alle Fettsäuren wieder dem Anfangsmuster. Der Anteil an Palmitinsäure lag mit beiden untersuchten Fettemulsionen ungefähr 2% niedriger, dafür der Anteil an Linolsäure um 2% höher als vor Beginn der Kurzinfusion.

### **3.1.2.5 $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat**

In beiden Gruppen wurden vor Beginn der Infusion mit 1,19 mg/dl bzw. 0,70 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 1,22 mg/dl bzw. 0,73 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% fast identische Ausgangskonzentrationen für  $\beta$ -Hydroxybutyrat bzw. Acetoacetat gemessen (Tabelle 32, Tabelle 33, Abbildung 15). In den anschließenden 1-2 Stunden nach Infusionsende kam es mit beiden Fettemulsionen zu hochsignifikanten Anstiegen ( $p < 0,001$ ) beider Ketonkörper bereits zum Zeitpunkt  $t = 60$  (60 Minuten nach Infusionsende). Dabei wurden unterschiedliche Maximalwerte gemessen. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat bzw. von Acetoacetat auf 5,56 mg/dl bzw. 2,12 mg/dl an. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 367 und 208%. Im selben Zeitraum wurden in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% Konzentrationen von 8,24 mg/dl bzw. 2,99 mg/dl für  $\beta$ -Hydroxybutyrat bzw. für Acetoacetat ermittelt. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 575 und 299%. Zu den Zeitpunkten  $t = 60$  und  $t = 120$  war die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant höher ( $p < 0,01$  und  $p < 0,05$ ) als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Außerdem war zum Zeitpunkt  $t = 60$  die Acetoacetatkonzentration in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als mit  $\frac{1}{3}$  MCT 20%.



**Abbildung 15:** Konzentrationsverlauf der beiden Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat im Vollblut nach Kurzinfusion von je 50 g Fett der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ) Signifikanz: für \* gilt ( $p < 0,05$ ), für \*\* gilt ( $p < 0,01$ ) und für + gilt ( $p < 0,05$ )

Anschließend fielen die Konzentration beider Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat wieder ab, wobei in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% eine schnellere Elimination festgestellt werden konnte als in der mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Zu den Zeitpunkten  $t = 240$  und  $t = 360$  (240 und 360 Minuten nach Infusionsende) wurden für beide Ketonkörper in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% etwas höhere Konzentrationen gemessen als in der mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%, der Unterschied war aber nicht signifikant. Am Ende des Untersuchungszeitraums lagen die  $\beta$ -Hydroxybutyrat- und die Acetoacetatkonzentrationen noch signifikant ( $p < 0,05$ ) mit 2,30 mg/dl bzw. 1,25 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und mit 2,24 mg/dl bzw. 1,44 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% über den Ausgangswerten.

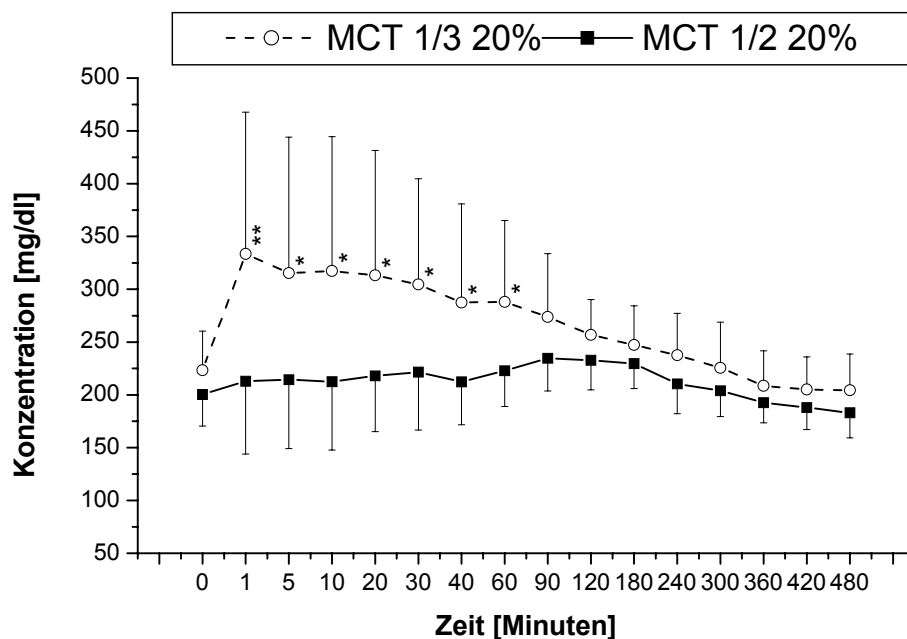
### 3.1.2.6 Phospholipide

Die Konzentrationen der Phospholipide im Serum lagen vor der Kurzinfusion in beiden Gruppen ähnlich mit 223 mg/dl ( $\frac{1}{3}$  MCT) und 200 mg/dl ( $\frac{1}{2}$  MCT) im Normbereich. Im Gesamtverlauf konnte zwischen beiden Fettemulsionen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 34, Abbildung 16). Die Kurzinfusion von 50 g Fett innerhalb von 30 Minuten



der jeweiligen 20%igen Fettemulsion (enthalten 1,5% Phospholipide) führte in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% unmittelbar zu einem signifikanten ( $p < 0,05$ ) maximalen Anstieg zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Minute nach Infusionsende) auf 333 mg/dl. Dies entsprach einem prozentualen Anstieg von 49%. Anschließend fielen die Phospholipidkonzentrationen in dieser Gruppe langsam wieder ab, blieben aber noch bis zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Infusionsende) zum Teil signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht ( $t = 1, p < 0,05, t = 10, p < 0,05, t = 20, p < 0,05, t = 30, p < 0,05, t = 60, p < 0,01, t = 90, p < 0,05, t = 120, p < 0,05$ ). Am Versuchsende zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) lag die Phospholipidkonzentration mit 204 mg/dl leicht unter dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% konnten keine signifikanten Anstiege der Phospholipidkonzentrationen festgestellt werden. Bis zum Zeitpunkt  $t = 90$  (90 Minuten nach Infusionsende) kam es zu einem leichten, nicht signifikanten Anstieg auf einen Maximalwert von 235 mg /dl. Dies entsprach einem prozentualen Anstieg von 17%. Anschließend fiel auch hier die Phospholipidkonzentration wieder ab und lag am Ende des Beobachtungszeitraums zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) auch in dieser Gruppe unter dem Ausgangswert bei 183 mg/dl.



**Abbildung 16:** Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum **nach Kurzinfusion von je 50 g Fett** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ ) Signifikanzen: für \* gilt ( $p < 0,05$ ) für \*\* gilt ( $p < 0,01$ )

Beim Vergleich des Konzentrationsverlaufes der beiden Fettemulsionen waren die Phospholipidkonzentrationen zu den Zeitpunkten  $t = 1, 5, 10, 20, 30, 40$  und  $60$  (1, 5, 10, 20, 30, 40 und 60 Minuten nach Infusionsende) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% signifikant höher ( $p < 0,05$  und  $p < 0,01$ ) als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

### 3.1.2.7 Phosphat

Die Phosphatkonzentrationen (Tabelle 35) fielen in beiden Gruppen nach der Kurzinfusion von 50 g Fett innerhalb von dreißig Minuten leicht ab und erreichten zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Infusion) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% mit 3,2 mg/dl und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zum Zeitpunkt  $t = 60$  (60 Minuten nach Infusionsende) mit 3,1 mg/dl jeweils die niedrigsten Werte. Gegenüber den Ausgangswerten bedeutete dies ein Abfall um 25% mit  $\frac{1}{3}$  MCT (von 4,0 mg/dl) und um 26% mit  $\frac{1}{2}$  MCT (von 3,9 mg/dl). Dieser Konzentrationsabfall war aber nur in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant. Während des restlichen Untersuchungszeitraums bis zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) stiegen die Phosphatkonzentrationen wieder an, lagen aber in beiden Gruppen

noch unter den Ausgangswerten vor Beginn der Infusion (3,6 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 3,7 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%).

### **3.1.2.8 Natrium, Kalium, Chlorid**

Die untersuchten Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid (*Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38*) blieben in beiden Gruppen unbeeinflusst durch die Kurzinfusion von 50 g Fett innerhalb von 30 Minuten der beiden Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

### **3.1.2.9 Glucose und Insulin**

Die Glucosewerte (*Tabelle 39*) schwankten in beiden Gruppen zwischen 66 mg/dl und 75 mg/dl, die Konzentrationsabweichungen lagen jedoch im Bereich der physiologischen Schwankungen.

Im Verlauf der Insulinkonzentrationen (*Tabelle 40*) wurden in beiden Gruppen (MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20%) zum Zeitpunkt  $t = 40$  (40 Minuten nach Infusionsende) mit 18,9  $\mu$ U/ml bzw. 24,3  $\mu$ U/ml signifikant erhöhte Werte ( $p < 0,05$ ) gegenüber den Ausgangswerten von 10,0  $\mu$ U/ml bzw. 8,8  $\mu$ U/ml gemessen. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 89% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 176% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Anschließend fielen die Insulinkonzentrationen bis zum Ende des Untersuchungszeitraums zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) wieder ab und lagen mit Werten von 6,56  $\mu$ U/l für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und mit 5,74  $\mu$ U/l für MCT  $\frac{1}{2}$  20% jedoch nicht signifikant unter den Ausgangswerten vor Beginn der Infusion.

### **3.1.2.10 Enzymaktivitäten und Bilirubin**

Die Aktivitäten der untersuchten Enzyme GOT, GPT, LDH und alkalische Phosphatase (AP) (*Tabelle 41, Tabelle 42, Tabelle 43, Tabelle 44*) blieben unbeeinflusst durch die Kurzinfusion von 50g Fett innerhalb von 30 Minuten der jeweiligen Fettemulsion (MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Es wurden zu allen Messzeitpunkten Normalwerte ermittelt.

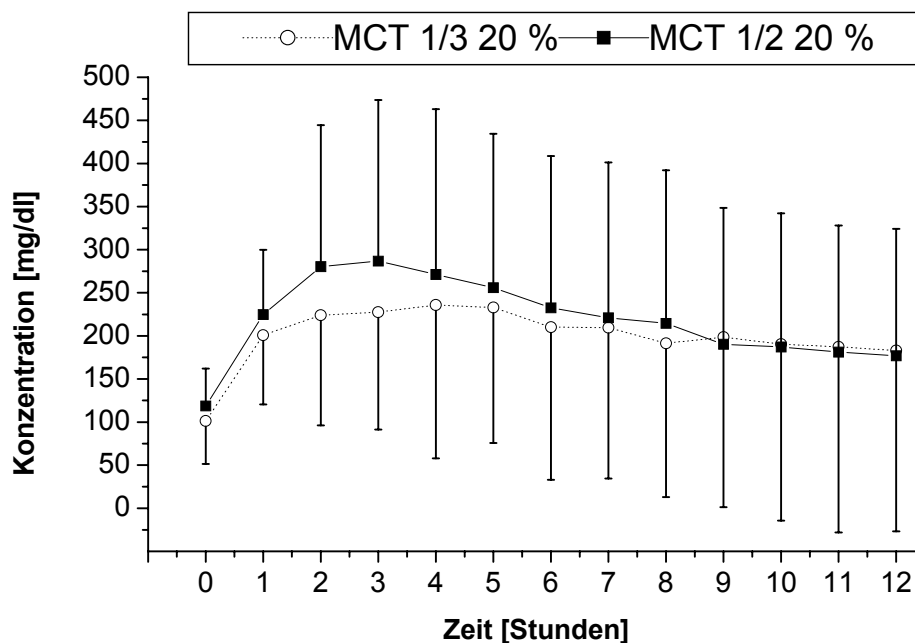
Die relativ schnelle Infusion von 50 g Fett innerhalb von 30 Minuten führt bei Triglyceridwerten um 2000 mg/dl zu einer starken Trübung des Serums. Obwohl bei der Bestimmung von Bilirubin mit Probenleerwert gearbeitet wurde, konnten für die meisten Messzeitpunkte keine analytisch einwandfreien Werte für die Bilirubinkonzentration ermittelt werden. Es wurden daher zur Beurteilung der Veränderungen der Bilirubinkonzentration (*Tabelle 45*) lediglich die Ausgangswerte und die Werte am Versuchsende zum Zeitpunkt  $t = 480$  (480 Minuten nach Infusionsende) herangezogen. Anhand dieser beiden Messpunkte waren in bei-

den Gruppen keine Veränderungen der Bilirubinkonzentration infolge der Kurzinfusion mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% bzw. MCT  $\frac{1}{2}$  20% festzustellen.

### 3.1.3 Niedrigdosierte Dauerinfusion

#### 3.1.3.1 Triglyceride im Serum

Die niedrig dosierte Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) führte mit beiden Fettemulsionen zu ähnlichen Verläufen der Triglyceridkonzentrationen (Tabelle 46, Abbildung 17). Aufgrund der hohen Standardabweichungen konnte zwischen beiden Fettemulsionen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abbildung 17:** Konzentrationsverlauf der Triglyceride im Serum *unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n = 10) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% (n = 10) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )*

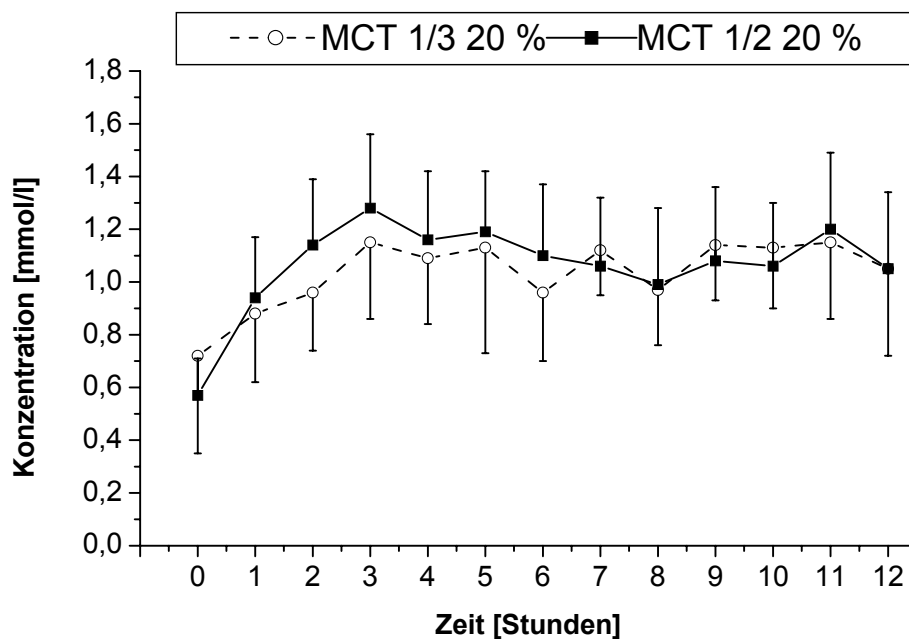
In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde vor der Infusion eine Triglyceridkonzentration von 101 mg/dl gemessen. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Konzentration der Triglyceride bei 119 mg/dl. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Triglyceridkonzentration zunächst signifikant ( $p < 0,01$  bis zum Zeitpunkt  $t = 5$  und  $p < 0,05$  zu den Zeitpunkten  $t = 6$  und  $t = 7$ ) infolge der Infusion im Durchschnitt um 130 mg/dl an und erreichte nach drei Stunden Infusion zum Zeitpunkt  $t = 3$  einen Maximalwert um 230 mg/dl, der bis zum Zeitpunkt  $t = 5$  (5 Stunden unter Infusion) relativ konstant gehalten wurde. Dies entsprach einem

prozentualen Anstieg von 125%. Anschließend fiel aber die Konzentration trotz anhaltender Fettinfusion ab auf eine steady-state-Konzentration um 190 mg/dl, die ab dem Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) bis zum Versuchsende aufrechterhalten wurde. Obwohl die gemessenen Konzentrationen hier noch deutlich über den Ausgangswerten vor Beginn der Infusion lagen, konnte aufgrund der hohen Standardabweichungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es ebenfalls zunächst zu einem signifikanten ( $p < 0,001$ ) Anstieg der Triglyceride bis zum Zeitpunkt  $t = 3$  (3 Stunden unter Infusion). Dabei lag der Triglyceridanstieg während der ersten drei Stunden der Infusion mit 170 mg/dl um 40 mg/dl höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Dies entsprach einem prozentualen Anstieg von 142% auf 287 mg/dl. Der anschließende Konzentrationsabfall war etwas höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Ab der neunten Stunde blieb die Triglyceridkonzentration in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% allerdings ebenfalls relativ konstant um 180-190 mg/dl. Dieser steady state Zustand wurde bis zum Versuchsende (12 Stunden unter Infusion) aufrechterhalten. Bis zum Zeitpunkt  $t = 6$  (6 Stunden unter Infusion) waren die Triglyceridkonzentrationen noch signifikant ( $p < 0,01$  zum Zeitpunkt  $t = 4$  und  $t = 5$ ,  $p < 0,05$  zum Zeitpunkt  $t = 6$ ) gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion erhöht, danach konnte aufgrund der hohen Standardabweichungen auch in dieser Gruppe keine Signifikanz mehr festgestellt werden.

### ***3.1.3.2 Gesamtfettsäuren im Serum***

Die nach Duncombe ermittelten Konzentrationen der freien Fettsäuren zeigten im Vergleich ihres Gesamtverlaufes zwischen beiden Fettemulsionen keine signifikanten Unterschiede (*Tabelle 47, Abbildung 18*). Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass mit dem hier verwendeten Test nach Duncombe die mittelkettigen Fettsäuren nur unvollständig erfasst werden.



**Abbildung 18:** Konzentrationsverlauf der freien Fettsäuren im Serum **unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 9$ ) **über 12 Stunden** ( $\bar{x} \pm SD$ )

Die niedrig dosierte Fettinfusion führte bei konstanter Zufuhr von 0,1g Fett/kg KG und Std. zu signifikanten Anstiegen der freien Fettsäuren auf Konzentrationen von 1,1 mmol/l im Durchschnitt in beiden Gruppen. Diese Konzentration wurde bereits nach drei Stunden Infusion erreicht und blieb bis zum Ende der Infusion relativ konstant.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Ausgangskonzentration mit 0,57 mmol/l etwas niedriger als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% mit 0,72 mmol/l. In den ersten drei Infusionsstunden stieg sie jedoch signifikant ( $p < 0,001$ ) auf einen Maximalwert von 1,28 mmol/l. Dies entsprach einem prozentualen Anstieg von 125%. In der nächsten Stunde fiel die Fettsäurekonzentration trotz anhaltender Infusion leicht ab auf Werte um 1,16 mmol/l und blieb dann relativ unverändert bis zum Ende der Infusion. Die gemessenen Fettsäurekonzentrationen waren aber zu allen Zeitpunkten immer noch signifikant ( $p < 0,001$ ) gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion erhöht.

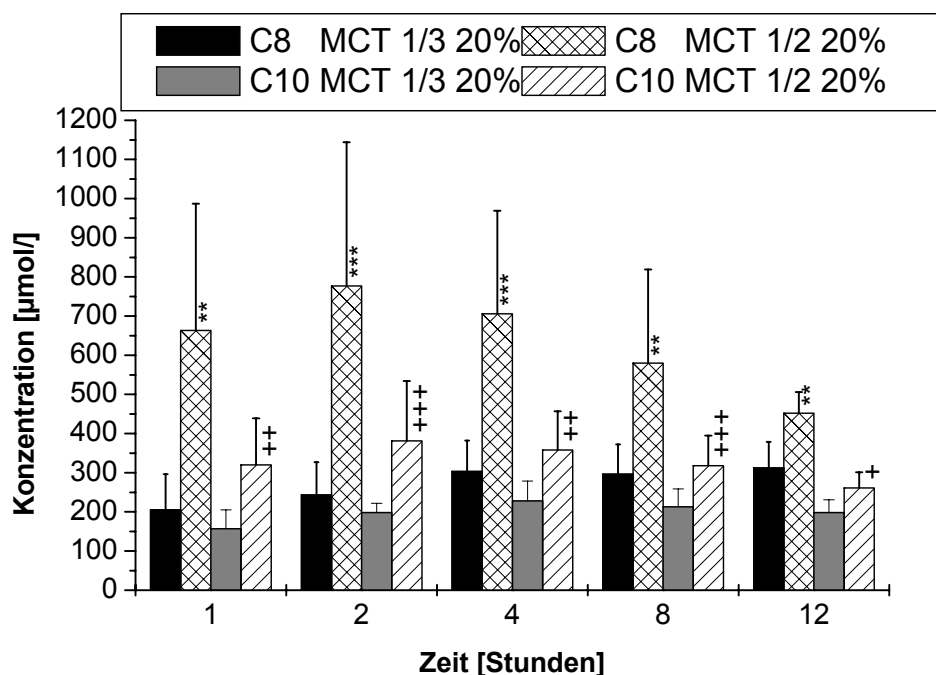
In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% kam es zum Zeitpunkt  $t = 3$  (3 Stunden unter Infusion) zu einem maximalen signifikanten ( $p < 0,01$ ) Anstieg auf 1,15 mmol/l, dies entsprach einem prozentualen Anstieg von 60%. Zu den Zeitpunkten  $t = 1$  und  $t = 2$  konnte noch kein signifikan-

ter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion festgestellt werden. In der vierten Stunde fiel auch in dieser Gruppe die Fettsäurekonzentration trotz anhaltender Infusion leicht ab auf Werte um 1,09 mmol/l und blieb dann ebenfalls relativ unverändert bis zum Ende der Infusion. Die gemessenen Fettsäurekonzentrationen blieben bis zum Infusionsende noch signifikant ( $p$  zwischen  $< 0,01$  und  $< 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion erhöht.

### 3.1.3.3 Einzelne Fettsäuren im Serum

#### 3.1.3.3.1 Mittelkettige Fettsäuren

Die intravenöse Dauerinfusion führte trotz der relativ niedrigen Dosierung von 0,1g Fett/kg KG und Stunde (sowohl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% als auch mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%) zu einem deutlichen Anstieg (Tabelle 48, Tabelle 49, Abbildung 19) der mittelkettigen Fettsäuren C8 (Caprylsäure) und C10 (Caprinsäure). Außerdem konnten signifikante Unterschiede im Konzentrationsverlauf zwischen den beiden untersuchten Fett-emulsionen beobachtet werden.



**Abbildung 19:** Konzentrationsverlauf der mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure (C 8:0, C10:0) unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG der Fett-emulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ ) Signifikanzen: für C 8 gilt \*\* ( $p < 0,01$ ) und \*\*\* ( $p < 0,001$ ); für C 10 gilt + ( $p < 0,05$ ), ++ ( $p < 0,01$ ) und +++ ( $p < 0,001$ )

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% kam es zunächst nach einer Stunde unter Infusion zu einem Anstieg der Caprylsäure (C 8:0) auf 205  $\mu\text{mol/l}$ . Bis zum Zeitpunkt  $t = 4$  (4 Stunden unter Infusion) stieg die Konzentration noch weiter signifikant ( $p < 0,05$ ) bis auf 303  $\mu\text{mol/l}$  an. Anschließend stieg die Konzentration für Caprylsäure bis zum Ende der Infusion zum Zeitpunkt  $t = 12$  (12 Stunden unter Infusion) nur noch minimal bis auf 312  $\mu\text{mol/l}$  an.

Für Caprinsäure (C 10:0) konnten dieselben Verläufe wie für Caprylsäure beobachtet werden. Nach einer Stunde unter Infusion stieg die Konzentration zunächst auf 157  $\mu\text{mol/l}$  an und dann ebenfalls noch einmal signifikant gegenüber dem 1 h Wert ( $p < 0,05$ ) bis zum Zeitpunkt  $t = 4$  (4 Stunden unter Infusion) auf eine Maximalkonzentration von 228  $\mu\text{mol/l}$ . Diese wurde bis zum Infusionsende (12 Stunden unter Infusion) aufrechterhalten.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% war der maximale Konzentrationsanstieg sowohl für Caprylsäure (C 8:0) als auch für Caprinsäure (C 10) bereits nach 2 Stunden unter Infusion mit 777  $\mu\text{mol/l}$  und 381  $\mu\text{mol/l}$  erreicht. Diese steady-state-Konzentrationen wurde für beide Fettsäuren noch bis zum Zeitpunkt  $t = 4$  (4 Stunden unter Infusion) in etwa aufrechterhalten. Anschließend fielen jedoch beide Fettsäurekonzentrationen trotz anhaltender Fettzufuhr bis zum Infusionsende (12 Stunden unter Infusion) langsam wieder ab auf 452  $\mu\text{mol/l}$  für Caprylsäure und auf 261  $\mu\text{mol/l}$  für Caprinsäure.

Im Vergleich lagen die Konzentrationen beider mittelkettigen Fettsäuren in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu allen Abnahmezeitpunkten signifikant höher (siehe *Abbildung 19*) als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%.

### **3.1.3.3.2 Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren**

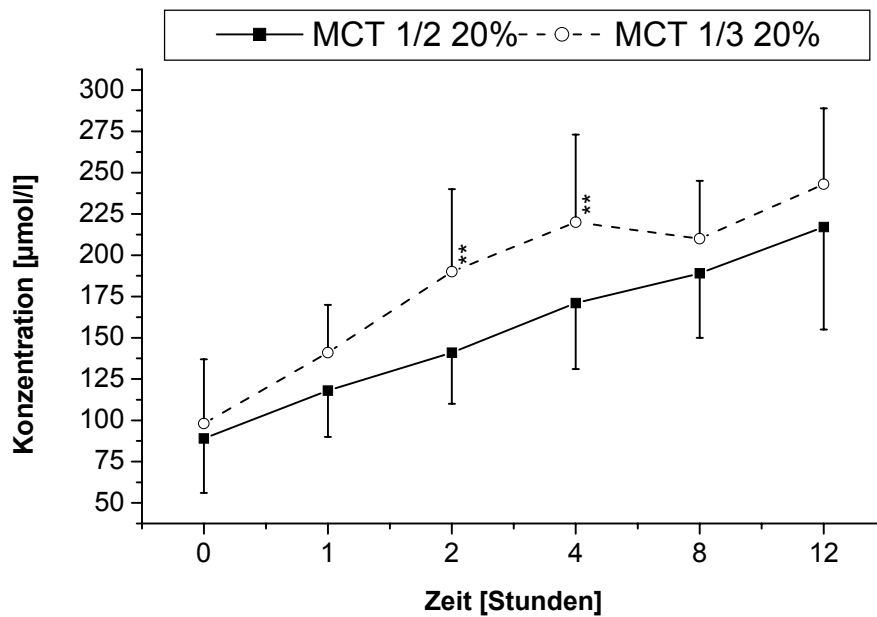
Im Konzentrationsverlauf der einfach ungesättigten (C 18:1) und der gesättigten (C 16:0 und C 18:0) Fettsäuren kam es unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 0,1g Fett/kg KG und Stunde der jeweiligen MCT/LCT Fettemulsion nur zu geringen Veränderungen (*Tabelle 50, Tabelle 51, Tabelle 52*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% sanken die Ölsäurekonzentrationen (C18:1) signifikant ( $p < 0,05$ ) im Laufe der Infusion bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) von 231  $\mu\text{mol/l}$  um 24% ab auf 175  $\mu\text{mol/l}$ . In der letzten Infusionsstunde stiegen sie dann wieder bis auf etwa die Höhe des Ausgangswertes. Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) lagen kontinuierlich zwischen 40 und 51  $\mu\text{mol/l}$ . Die Konzentrationen der Palmitinsäure (C 16:0) sanken leicht nicht signifikant um 11% ab bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) von 166  $\mu\text{mol/l}$  auf 129  $\mu\text{mol/l}$ . In der letzten Stunde vor Infusionsende stieg die Palmitinsäurekonzentration wieder auf 148  $\mu\text{mol/l}$  an.



In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% sank die Ölsäurekonzentration noch etwas stärker signifikant ( $p < 0,01$ ) ab als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% von 273  $\mu\text{mol/l}$  auf 163  $\mu\text{mol/l}$  bereits zum Zeitpunkt  $t = 4$  (4 Stunden unter Infusion), dies entsprach einem prozentualen Abfall von 40%. In den restlichen Stunden bis zum Infusionsende nach 12 Stunden stieg die Ölsäurekonzentration wieder langsam an und lag am Ende mit 232  $\mu\text{mol/l}$  nur noch wenig unter dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion. Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) lagen kontinuierlich zwischen 36 und 48  $\mu\text{mol/l}$ . Die Konzentration der Palmitinsäure (C 16:0) sank auch hier gleich in der ersten Infusionsstunde zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Infusion) signifikant ( $p < 0,05$ ) um 27% ab von 209  $\mu\text{mol/l}$  auf 153  $\mu\text{mol/l}$ . In den restlichen Stunden unter der Infusion stieg sie langsam wieder an und lag am Ende der Infusion nach 12 Stunden mit 190  $\mu\text{mol/l}$  in etwa wieder auf Höhe des Ausgangswertes vor Beginn der Infusion.

#### **3.1.3.3 Linolsäure**

Im Verlauf der Linolsäurekonzentrationen konnten unter der niedrig dosierten Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden zwischen den beiden Fettemulsionen zum Teil signifikante Unterschiede festgestellt werden (*Tabelle 53, Abbildung 20*). Mit beiden Fettemulsionen kam es bereits zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Infusion) zu signifikanten Anstiegen der Linolsäurekonzentrationen ( $p < 0,05$ ), mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 141  $\mu\text{mol/l}$  und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf 118  $\mu\text{mol/l}$ , bei fast identischen Ausgangswerten von 98  $\mu\text{mol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 89  $\mu\text{mol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.



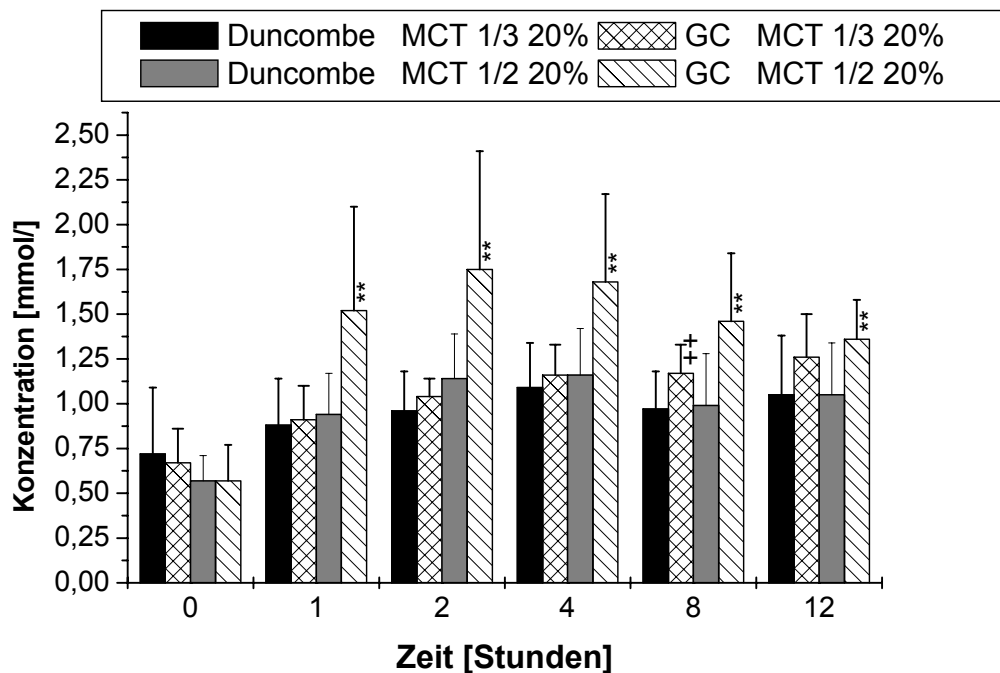
**Abbildung 20:** Konzentrationsverlauf von Linolsäure (C 18:2) im Serum unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n = 10) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% (n = 10) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )  
Signifikanz: für \*\* gilt ( $p < 0,01$ )

Bis zum Ende der Infusion zum Zeitpunkt  $t = 12$  (12 Stunden unter Infusion) stieg die Linolsäure in beiden Gruppen noch weiter an auf Maximalwerte von 243  $\mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 217  $\mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 148% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 144% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Insgesamt nahm die Linolsäurekonzentration unter MCT  $\frac{1}{3}$  20% aber schneller zu als unter MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Zum Zeitpunkt  $t = 2$  wurden in dieser Gruppe bereits 190  $\mu\text{mol/l}$  gemessen gegenüber 141  $\mu\text{mol/l}$  zum selben Zeitpunkt unter MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Zu den Zeitpunkten  $t = 2$  und  $t = 4$  (2 und 4 Stunden unter Infusion) waren die Linolsäurekonzentrationen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% signifikant ( $p < 0,01$ ) höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

#### 3.1.3.4 Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren

Da die Methode nach Duncombe zur Bestimmung der freien Fettsäuren die mittelkettigen Fettsäuren nur unvollständig erfasst, wurden die erhaltenen Messwerte wiederum verglichen mit der Gesamtsumme aller gaschromatographisch gemessenen Fettsäuren (Tabelle 54). Dabei zeigte sich im Verlauf der Dauerinfusion über 12 Stunden, dass die

gaschromatographisch bestimmten Fettsäurekonzentrationen zu allen Messzeitpunkten unter Infusion höher lagen als die nach Duncombe bestimmten Fettsäurekonzentrationen.



**Abbildung 21:** Vergleich der gemessenen Gesamtfettsäurekonzentration im Serum **unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ ) über 12 Stunden mit zwei verschiedenen Methoden. Signifikanzen: für ++ gilt  $p < 0,01$  und für \*\* gilt  $p < 0,01$

Unter konstanter Fettzufuhr von 0,1 g Fett/kg/h kam es mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu signifikant höheren Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren gegenüber MCT  $\frac{1}{3}$  20% (siehe oben).

Innerhalb der ersten vier Infusionsstunden lag die Gesamtkonzentration der beiden mittelkettigen Fettsäuren mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% durchschnittlich um 0,6 mmol/l höher.

Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration der mittelkettigen Fettsäuren kontinuierlich über 12 Stunden an, während in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% nach 2 Stunden wieder ein leichter Abfall beobachtet wurde. Dieser Konzentrationsverlauf der mittelkettigen Fettsäuren korrelierte gut mit den jeweils höheren gaschromatographisch gemessenen Gesamtfettsäuren. Je höher die Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum waren, desto größer war die Differenz zwischen beiden Messmethoden.

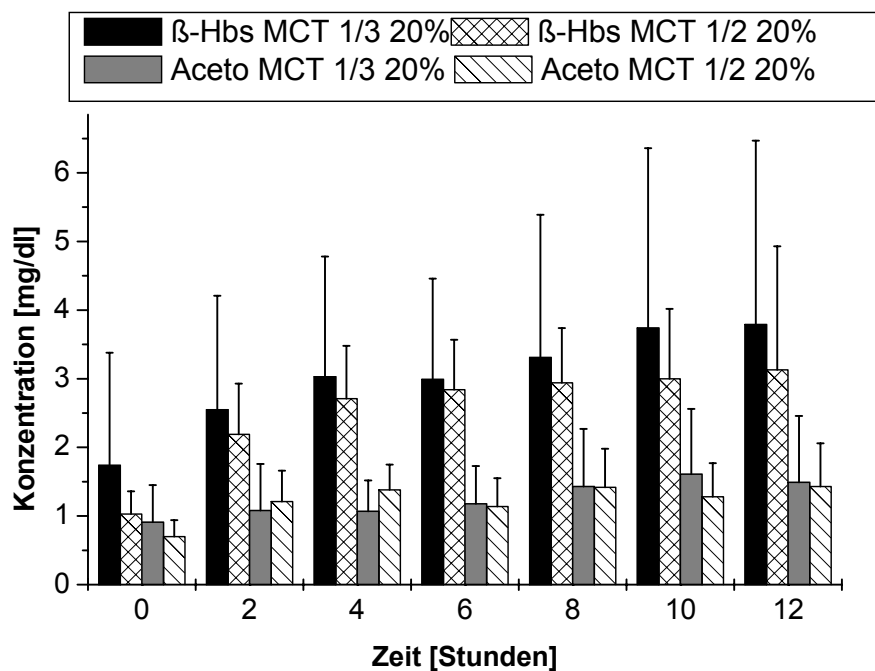
Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% waren die gaschromatographisch gemessenen Gesamtfettsäurekonzentrationen zu allen Zeitpunkten unter Infusion signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als die nach Duncombe

ermittelten (*Abbildung 21*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% waren die Konzentrationen auch höher, aber nur zum Zeitpunkt  $t = 10$  (10 Stunden unter Infusion) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p < 0,01$ ).

Bei der Betrachtung der prozentualen Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung im Serum (*Tabelle 55, Abbildung 51, Abbildung 52, Anhang*) unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG kam es durch die kontinuierliche Freisetzung der Fettsäuren aus den zugeführten Triglyceriden mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu einer zunehmenden Anpassung der mittelkettigen Fettsäuren an das Fettsäuremuster in der Emulsion (*Tabelle 2*). Die prozentualen Anteile der mittelkettigen Fettsäuren lagen zum Zeitpunkt  $t = 12$  (12 Stunden unter Infusion) mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 52,4%, mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die prozentualen Anteile der mittelkettigen Fettsäuren nahe zu konstant um 40%. Die hohen prozentualen Anteile an mittelkettigen Fettsäuren führten auch hier zu Verschiebungen in der Fettsäurezusammensetzung aller anderen Fettsäuren. Vor allem die prozentualen Anteile an Palmitinsäure (C 16:0) und Ölsäure (C 18:1) erniedrigten sich deutlich gegenüber den Ausgangswerten. Der prozentuale Anteil an Linolsäure erhöhte sich mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% daher kontinuierlich im Laufe der Infusion um 4,7%. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag der prozentuale Anteil an Linolsäure in der letzten Infusionsstunde in Höhe des Ausgangswertes.

### ***3.1.3.5 $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat***

Unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg Kg konnte vor allem während der ersten zwei Infusionsstunden in beiden Untersuchungsgruppen ein deutlicher Anstieg der Konzentrationen von  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat beobachtet werden (*Tabelle 56, Tabelle 57, Abbildung 22*).



**Abbildung 22:** Konzentrationsverlauf der beiden Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat im Vollblut **unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) **über 12 Stunden** ( $\bar{x} \pm SD$ )

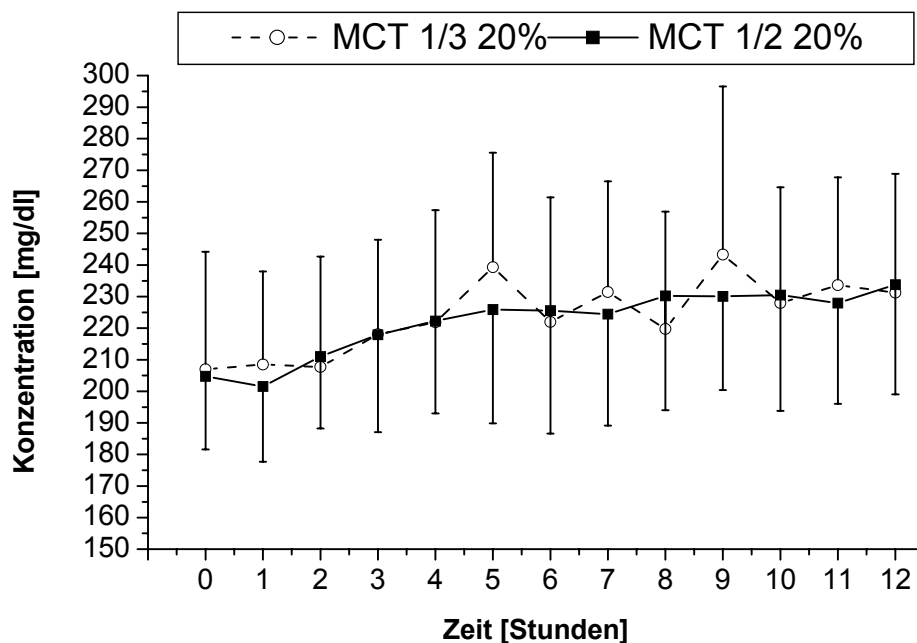
In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat während dieser Zeit um 47% signifikant ( $p < 0,01$ ) von 1,74 mg/dl vor der Infusion auf 2,55 mg/dl an. In den darauffolgenden 10 Stunden fand ein weiterer gegenüber dem Ausgangswert signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) um 49% auf 3,79 mg/dl statt. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% war der Anstieg noch ausgeprägter. Von einem Ausgangswert um 1,03 mg/dl stieg die Konzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat während der ersten zwei Infusionsstunden signifikant ( $p < 0,001$ ) um 113% auf Werte von 2,19 mg/dl an. Der anschließende weitere Anstieg in den darauf folgenden 10 Stunden auf 3,13 mg/dl ist mit 43% weniger ausgeprägt.

Bei Acetoacetat waren die Konzentrationsveränderungen in beiden Gruppen während der Infusion weniger ausgeprägt. In den ersten zwei Infusionsstunden stieg die Konzentration um knapp 19% in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und um 73% signifikant ( $p < 0,01$ ) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% von jeweils 0,91 mg/dl auf 1,08 mg/dl und von 0,70 mg/dl auf 1,21 mg/dl an. Anschließend in den darauffolgenden 10 Infusionsstunden stiegen die Konzentrationen noch weiter an bis auf 1,49 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und auf 1,43 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% (signifikant ( $p < 0,01$ ) gegenüber dem

Ausgangswert vor Infusionsbeginn erhöht), so dass sich während der 12-stündigen Infusion ein Anstieg von insgesamt 63,7% in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von 104% in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% berechnen ließ. Aufgrund der hohen Standardabweichungen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% (siehe *Abbildung 22*) konnte jedoch im Vergleich der Konzentrationsverläufe zwischen beiden Fettemulsionen weder für  $\beta$ -Hydroxybutyrat noch für Acetoacetat ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, außerdem waren die Ausgangswerte vor Beginn der Infusion zwischen beiden Gruppen nicht direkt vergleichbar.

### 3.1.3.6 Phospholipide

Die Konzentration der Phospholipide im Serum änderte sich unter niedrig dosierter Dauerinfusion nur geringfügig. Zwischen beiden Fettemulsionen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Tabelle 58, Abbildung 23*).



**Abbildung 23:** Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum *unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n = 10) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% (n = 10) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )*

Die Ausgangswerte lagen in beiden Gruppen zwischen 205-207 mg/dl. Die Infusion führte mit beiden Fettemulsionen über die Versuchsdauer von 12 Stunden bis zum Zeitpunkt t = 12 mit 1,2 g Fett/kg KG lediglich zu leichten, nicht signifikanten Anstiegen der Phospholipide

auf 231 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und auf 234 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 11 und 14%.

### **3.1.3.7 Phosphat**

Trotz der ständigen Zufuhr von Phosphat in Form von Phospholipiden konnte auch hier in beiden Gruppen während der 12-stündigen Fettinfusion eine Abnahme der Phosphatkonzentration beobachtet werden (*Tabelle 59*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% fiel die Konzentration des anorganischen Phosphats um 15% von 4,0 mg/dl auf 3,4 mg/dl ab und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,05$ ) von 4,1 mg/dl vor der Infusion auf 3,4 am Ende der 12-stündigen Infusion zum Zeitpunkt  $t = 12$ . Dies entsprach einer prozentualen Abnahme um 17%.

### **3.1.3.8 Natrium, Kalium, Chlorid**

Die untersuchten Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid (*Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 62*) blieben in beiden Gruppen unbeeinflusst unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden der beiden Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

### **3.1.3.9 Glucose und Insulin**

Die niedrig dosierte Infusion sowohl von MCT  $\frac{1}{3}$  20% als auch von MCT  $\frac{1}{2}$  20% (0,1g Fett /kg KG und Stunde) führte über die gesamte Versuchsdauer von 12 Stunden zu keiner bedeutenden Konzentrationsveränderung von Glucose oder Insulin (*Tabelle 63, Tabelle 64*). Beide Parameter lagen im Bereich der normalen physiologischen Schwankungen (Glucose zwischen 71-79 mg/dl und Insulin zwischen 5-11  $\mu$ U/ml).

### **3.1.3.10 Enzymaktivitäten und Bilirubin**

Die untersuchten Enzymaktivitäten von GOT, GPT, LDH und der alkalischen Phosphatase (*Tabelle 65, Tabelle 66, Tabelle 67, Tabelle 68*) blieben unter Berücksichtigung der normalen physiologischen Abweichungen unverändert unter der 12-stündigen Infusion von MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

Die Konzentration des Bilirubins wurde während der Infusion in Abständen von zwei Stunden gemessen. In beiden Gruppen ließen sich keine wesentlichen Veränderungen feststellen (*Tabelle 69*). In beiden Gruppen (MCT  $\frac{1}{2}$  20% und MCT  $\frac{1}{3}$  20%) lagen die Werte mit 0,55 mg/dl und 0,74 mg/dl zum Zeitpunkt  $t = 0$  (vor Infusionsbeginn) und mit 0,71 mg/dl und 0,74 mg/dl zum Zeitpunkt  $t = 12$  (12 Stunden unter Infusion) im Normbereich.

### **3.1.3.11 Lipoproteine**

Die Serumlipoproteine wurden in VLDL, LDL und HDL fraktioniert. In den isolierten Einzelfraktionen wurden dann Triglycerid- und Phospholipidkonzentrationen bestimmt.

Die wesentlichen Veränderungen der Triglyceridkonzentration und der Phospholipidkonzentration fanden sowohl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% als auch mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% in den VLDL-Fraktionen statt. Dabei zeigten beide Parameter gleichgerichtete Veränderungen wie im Serum (Gesamtfraktion der Lipoproteine). Die Triglyceride stiegen in beiden Gruppen in der VLDL-Fraktion (*Tabelle 70*) in den ersten 3 Stunden zuerst an, fielen dann leicht ab und blieben während der letzten 4-5 Infusionsstunden unverändert im Fließgleichgewicht. Die Veränderungen der Triglyceride in den LDL- und HDL-Fraktionen (*Tabelle 72, Tabelle 74*) lagen im Rahmen der physiologischen und der durch die Isolierung bedingten Abweichungen.

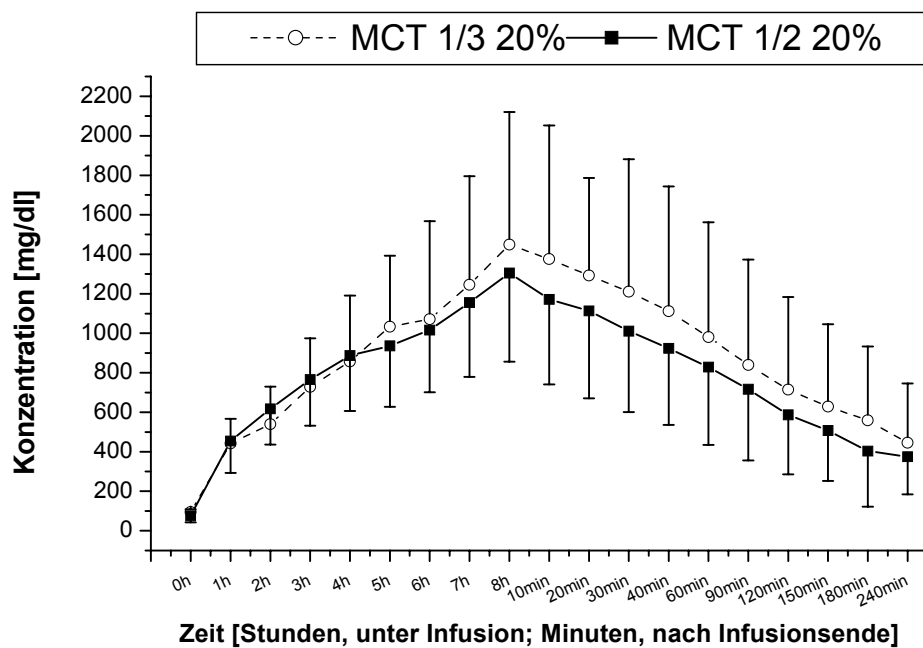
Die Phospholipide zeigten nur geringfügige Veränderungen, die ebenfalls lediglich in den VLDL-Fraktionen (*Tabelle 71*) stattfanden. In den Fraktionen LDL und HDL (*Tabelle 73, Tabelle 75*) blieben die Phospholipide unter Berücksichtigung der physiologischen Schwankungen und der methodisch bedingten Schwankungen bei der Fraktionierung unbeeinflusst durch die niedrig dosierte Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden.

## **3.1.4 Hochdosierte Dauerinfusion**

### **3.1.4.1 Triglyceride im Serum**

Die hochdosierte Dauerinfusion von 0,25 g Fett/kg KG und Stunde führte mit beiden untersuchten Fettemulsionen bereits nach der ersten Infusionsstunde zum Zeitpunkt  $t = 1$  zu einem signifikanten ( $p < 0,01$ ) Anstieg der Triglyceridkonzentrationen (*Tabelle 76, Abbildung 24*) auf Werte von 442,0 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und auf 454,3 mg/d mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei relativ niedrigen Ausgangswerten von jeweils 94,3 mg/dl und 75,8 mg/dl. Beim Vergleich des Konzentrationsverlaufs konnte jedoch zwischen beiden Fettemulsionen aufgrund der hohen Standardabweichungen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.





**Abbildung 24:** Konzentrationsverlauf der Triglyceride im Serum *unter hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG* der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) *über 8 Stunden* ( $\bar{x} \pm SD$ )

Unter der Infusion stieg die Triglyceridkonzentration weiter signifikant gegenüber dem Ausgangswert ( $p < 0,01$ ) an auf eine Maximalkonzentration von 1448,7 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und auf 1305,3 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion). Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 1497% und 1622%. Die hohen Triglyceridkonzentrationen führten bei allen Probanden zu einer extremen Hyperlipämie. Eine Ausnahme bildete Proband Nr. 66 in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, der offensichtlich auf eine erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit für das infundierte Fett verfügte. Bei diesem Probanden konnte am Ende der achtstündigen Infusion von insgesamt etwa 160 g Fett eine Triglyceridkonzentration von lediglich 372,8 mg/dl gemessen werden.

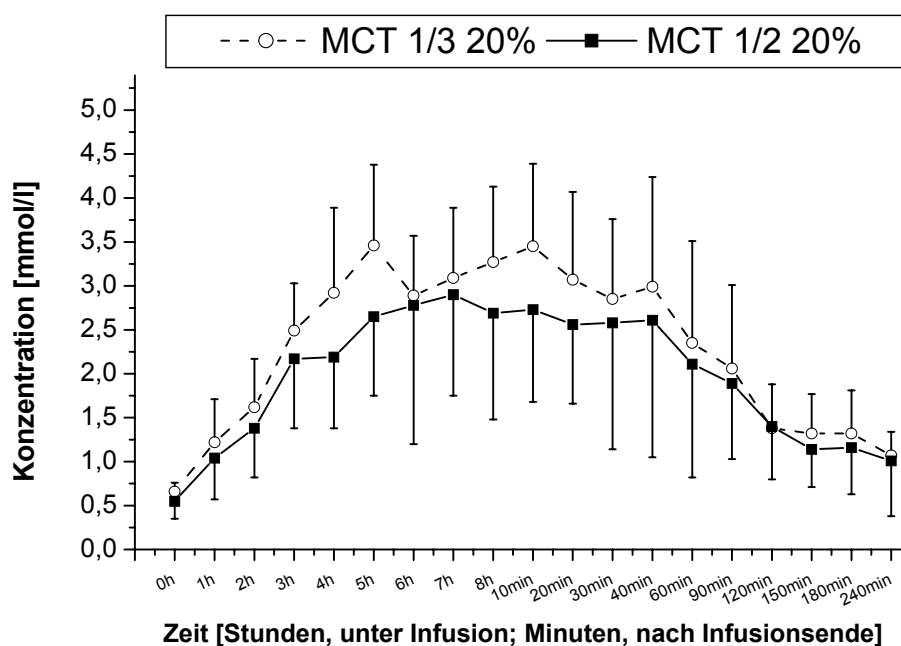
In der anschließenden Nachbeobachtungsphase über vier Stunden (Eliminationsphase) fielen die Triglyceridkonzentrationen in beiden Gruppen relativ rasch wieder ab, lagen aber am Ende zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende) im Durchschnitt noch über dem 4-5-fachen der Ausgangswerte. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde am Versuchsende eine Triglyceridkonzentration von 445,0 mg/dl gemessen. Dies entsprach noch 31% der zum Infusionsende zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) gemessenen Triglyceridkonzentration. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% fiel die Triglyceridkonzentration

im selben Zeitraum von vier Stunden etwas schneller als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% um 71% von 1305,3 mg/dl auf 375,6 mg/dl ab.

Als Zeichen der Übersättigung der Elimination ließ sich in beiden Gruppen eine lineare Kinetik feststellen (Kinetik nullter Ordnung). Die Halbwertszeiten unterschieden sich mit 120 Minuten ( $k_{el}$  0,58%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 114 Minuten ( $k_{el}$  0,61%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% nur minimal (Abbildung 42, Abbildung 43, Anhang).

### 3.1.4.2 Gesamtfettsäuren im Serum

Die ermittelten Konzentrationen der freien Fettsäuren zeigten im Vergleich ihres Gesamtverlaufes zwischen beiden Fettemulsionen aufgrund der hohen Standardabweichungen keine signifikanten Unterschiede. Die Ausgangswerte lagen in beiden Gruppen mit 0,55-0,66 mmol/l im Normbereich. Anschließend stieg die Konzentration der freien Fettsäuren während der 8 stündigen hochdosierten Dauerinfusion von 0,25 g Fett/kg KG in beiden Gruppen bereits zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Infusion) signifikant ( $p < 0,05$ ) an (Tabelle 77, Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Konzentrationsverlauf der freien Fettsäuren im Serum **unter hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) **über 8 Stunden** ( $\bar{x} \pm SD$ )

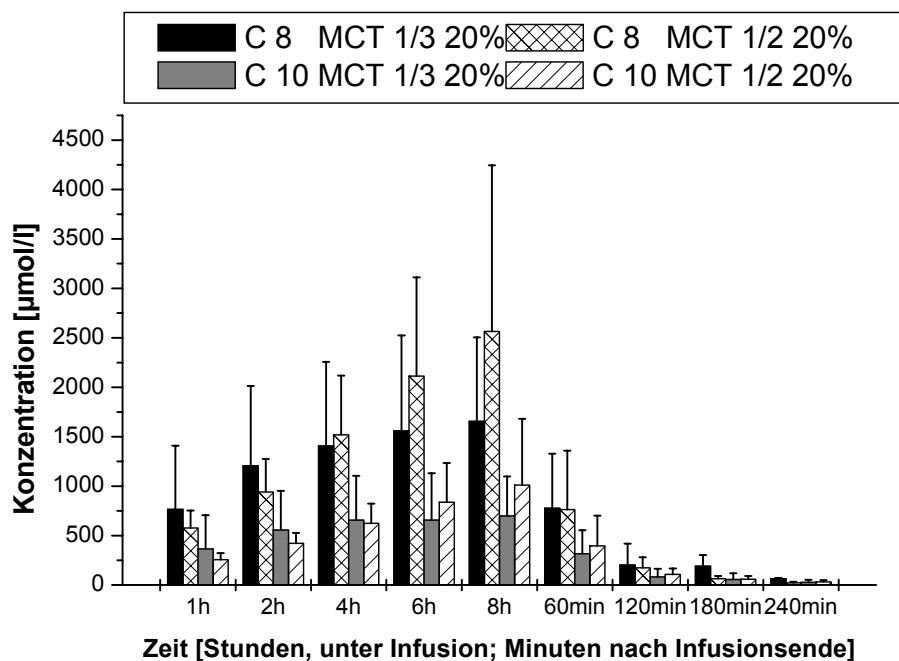
Mit beiden Fettemulsionen stieg die Fettsäurekonzentration zunächst bis zur 5. Infusionsstunde kontinuierlich an. Bis zum Infusionsende stellte sich dann ein steady state ein.

Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration der freien Fettsäuren um 395,5 % auf maximal 3,27 mmol/l an, während die Infusion von MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu einem Anstieg um 427,3 % auf 2,90 mmol/l führte. Nach Absetzen der Infusion fiel die Konzentration der freien Fettsäuren kontinuierlich ab, obwohl die Triglyceridwerte im Serum am Ende der Beobachtung mit 376-445 mg/dl noch relativ hoch waren. Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (vier Stunden nach Infusionsende) lagen die Fettsäurekonzentrationen jedoch mit 1,1 mmol/l (67% höher als der Nullwert von 0,66 mmol/l) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und mit 1,01 mmol/l (84% höher als Nullwert von 0,55 mmol/l) in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% noch deutlich über den Ausgangswerten. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% noch signifikant ( $p < 0,05$ ).

### **3.1.4.3 Einzelne Fettsäuren im Serum**

#### **3.1.4.3.1 Mittelkettige Fettsäuren**

Die intravenöse Dauerinfusion von 0,25 g Fett/kg KG und Stunde (sowohl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% als auch mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%) führte zu einem sehr starken Anstieg (*Tabelle 78, Tabelle 79, Abbildung 26*) beider mittelkettigen Fettsäuren (C 8 und C 10). Aufgrund der hohen Standardabweichungen konnten keine signifikanten Unterschiede im Konzentrationsverlauf zwischen den beiden untersuchten Fettemulsionen beobachtet werden.



**Abbildung 26:** Konzentrationsverlauf der mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure (C 8:0, C 10:0) unter hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG der Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) über 8 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% kam es zunächst nach einer Stunde unter Infusion zu einem Anstieg der Caprylsäure (C 8:0) auf 766  $\mu\text{mol/l}$ . Bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) stieg die Konzentration noch weiter signifikant ( $p < 0,05$ ) bis auf 1655  $\mu\text{mol/l}$  an. Anschließend fiel die Caprylsäurekonzentration sehr schnell ab und war bis zum Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (4 Stunden nach Infusion) mit 64  $\mu\text{mol/l}$  nur noch bei einzelnen Probanden nachweisbar.

Für Caprinsäure (C 10:0) konnte derselbe Verlauf wie für Caprylsäure beobachtet werden. Nach einer Stunde unter Infusion stieg die Konzentration zunächst auf 365  $\mu\text{mol/l}$  und dann ebenfalls noch einmal an, jedoch nicht signifikant, gegenüber dem 1 h Wert bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) auf eine Maximalkonzentration von 698  $\mu\text{mol/l}$ . Bis zum Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (4 Stunden nach Infusion) waren noch 27  $\mu\text{mol/l}$  bei einzelnen Probanden nachweisbar.

In den ersten zwei Infusionsstunden lagen die Konzentrationen für beide mittelkettigen Fettsäuren mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% noch unter denen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Dies erklärt sich dadurch, dass in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% Proband 66, der insgesamt über eine schnellere

Fattelimitation verfügte, und Proband 64 gleich in den ersten 2 Infusionsstunden sehr hohe Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren freisetzen. Ihre Konzentrationen lagen im Durchschnitt für beide Fettsäuren zwischen 2966 und 3807  $\mu\text{mol/l}$  in diesem Zeitraum, während die restlichen Probanden zur gleichen Zeit bei Konzentrationen zwischen 606 und 1177  $\mu\text{mol/l}$  lagen. Bei Proband 66 fielen die Konzentrationen für beide mittelkettigen Fettsäuren danach trotz anhaltender Fettzufuhr bereits wieder ab. Bei Proband 64 stiegen die beiden Fettsäuren zwar noch weiter an bis zum Ende der Infusion, aber nicht so stark wie bei den restlichen Probanden in dieser Gruppe. Die maximalen Konzentrationen sowohl für Caprylsäure (C 8:0) als auch für Caprinsäure (C 10) zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) lagen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% mit 2564  $\mu\text{mol/l}$  und 1011  $\mu\text{mol/l}$  deutlich höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, da hier die mittelkettigen Fettsäuren von allen Probanden kontinuierlich freigesetzt wurden. Bis zum Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (4 Stunden nach Infusion) fielen die Konzentrationen schneller ab als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 21  $\mu\text{mol/l}$  für Caprylsäure (nur noch bei einzelnen Probanden nachweisbar) und auf 31  $\mu\text{mol/l}$  für Caprinsäure.

Der Gesamtanstieg beider mittelkettigen Fettsäuren nach Ablauf der ersten Stunde bis zum Infusionsende betrug mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% 207,3% gegenüber 638,5% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Die berechneten Halbwertszeiten lagen bei 41,1 Minuten ( $k_{el} 1,7\% \text{ min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 54,6 Minuten ( $k_{el} 1,3\% \text{ min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% (Abbildung 59, Abbildung 60, Anhang).

#### **3.1.4.3.2 Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren**

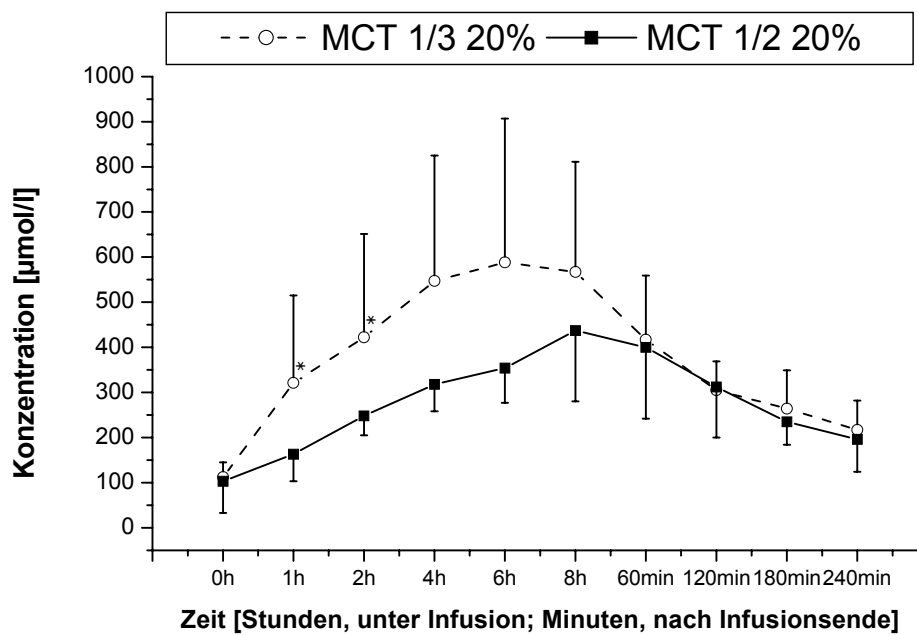
Im Konzentrationsverlauf der einfach ungesättigten (C 18:1) und der gesättigten (C 16:0 und C 18:0) Fettsäuren kam es unter hochdosierter Dauerinfusion von 0,25g Fett/kg KG und Stunde der jeweiligen MCT/LCT Fettemulsion zu deutlichen Veränderungen (Tabelle 80, Tabelle 81, Tabelle 82). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% sank die Ölsäurekonzentration (C18:1) signifikant ( $p < 0,05$ ) innerhalb der ersten Infusionsstunde zum Zeitpunkt  $t = 1$  von 228  $\mu\text{mol/l}$  um 35,1% ab auf 148  $\mu\text{mol/l}$ . Bis zur letzten Infusionsstunde zum Zeitpunkt  $t = 8$  stieg sie dann wieder bis auf etwa die Höhe des Ausgangswertes. Nach Absetzen der Infusion konnte anschließend noch ein weiterer signifikanter ( $p < 0,05$ ) Anstieg bis zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Infusion) auf 340  $\mu\text{mol/l}$  beobachtet werden. Dies entsprach einem Gesamtanstieg von 49,1%. Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende) lag die Ölsäurekonzentration um den Ausgangswert. Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) stiegen unter der achtstündigen Infusion leicht an von 39  $\mu\text{mol/l}$  auf 58  $\mu\text{mol/l}$ . Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten

nach Infusionsende) lagen sie knapp über dem Ausgangswert. Für Palmitinsäure (C 16:0) konnte ein gleicher Konzentrationsverlauf wie für Ölsäure festgestellt werden. Innerhalb der ersten Infusionsstunde sank auch hier die Konzentration signifikant ( $p < 0,01$ ) um 33,7% ab von 184  $\mu\text{mol/l}$  auf 122  $\mu\text{mol/l}$ . Bis zum Infusionsende stieg sie auf 201  $\mu\text{mol/l}$  an und dann noch weiter signifikant ( $p < 0,05$ ) bis zum Zeitpunkt  $t = 120$  (120 Minuten nach Infusion) um 41,8% auf 261  $\mu\text{mol/l}$ . Am Ende der Nachbeobachtungszeit lag sie wieder um den Ausgangswert.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% waren die Veränderungen weniger ausgeprägt. Die Ölsäurekonzentrationen stiegen unter der Infusion bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) kontinuierlich um 23,1% von 234  $\mu\text{mol/l}$  auf 288  $\mu\text{mol/l}$  an. Anschließend sank die Ölsäurekonzentration wieder ab und lag schon 60 Minuten nach Infusionsende ( $t = 60$ ) wieder um den Ausgangswert. Bis zum Ende der Nachbeobachtung blieb die Ölsäurekonzentration in diesem Bereich. Die Stearinsäurekonzentrationen (C18:0) stieg im Verlauf der Infusion leicht von 44  $\mu\text{mol/l}$  auf 63  $\mu\text{mol/l}$  an und lag am Ende der Nachbeobachtung wieder um den Ausgangswert. Die Konzentration der Palmitinsäure (C 16:0) sank auch hier jedoch nur geringfügig um 8,1% ab gleich in der ersten Infusionsstunde zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Infusion) von 172  $\mu\text{mol/l}$  auf 158  $\mu\text{mol/l}$ . In den restlichen Stunden unter der Infusion stieg sie langsam wieder an und lag am Ende der Infusion nach 8 Stunden bei 192  $\mu\text{mol/l}$ . Im restlichen Nachbeobachtungszeitraum fiel die Palmitinsäurekonzentration dann wieder kontinuierlich ab und lag am Ende zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusion) minimal mit 160  $\mu\text{mol/l}$  unter dem Ausgangswert vor Beginn der Infusion.

#### 3.1.4.3.3 *Linolsäure*

Im Verlauf der Linolsäurekonzentrationen konnten unter hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden zwischen den beiden Fettemulsionen zum Teil signifikante Unterschiede festgestellt werden (*Tabelle 83, Abbildung 27*). Mit beiden Fettemulsionen kam es bereits zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Infusion) zu signifikanten Anstiegen der Linolsäurekonzentrationen ( $p < 0,01$ ). Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 321  $\mu\text{mol/l}$  und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf 163  $\mu\text{mol/l}$ , bei fast identischen Ausgangswerten von 112  $\mu\text{mol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 103  $\mu\text{mol/l}$  in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

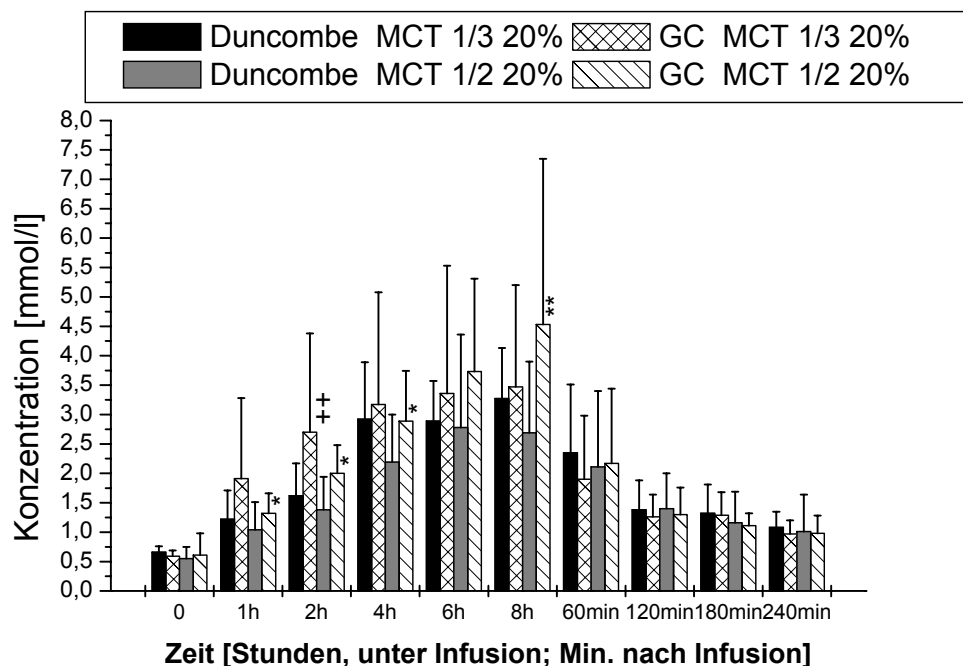


**Abbildung 27:** Konzentrationsverlauf von Linolsäure (C 18:2) im Serum **unter hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n = 10) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% (n = 10) **über 8 Stunden** ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanz: für \* gilt ( $p < 0,05$ )

Bis zum Ende der Infusion zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) stieg die Linolsäure in beiden Gruppen noch weiter an auf Maximalwerte von 567  $\mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 437  $\mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 406% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 324% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Insgesamt stieg die Linolsäurekonzentration unter MCT  $\frac{1}{3}$  20% schneller an als unter MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Zu den Zeitpunkten  $t = 1$  und  $t = 2$  (1 und 2 Stunden unter Infusion) waren die Linolsäurekonzentrationen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Zu den anderen Abnahmezeitpunkten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, da die Standardabweichungen in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% sehr hoch waren. Im anschließenden Nachbeobachtungszeitraum fielen die Linolsäurekonzentrationen in beiden Gruppen etwa gleich schnell wieder ab, lagen aber zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusion) mit jeweils 218  $\mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und mit 196  $\mu\text{mol/l}$  für MCT  $\frac{1}{2}$  20% noch signifikant ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) über den Ausgangswerten vor Beginn der Infusion.

### 3.1.4.4 Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren und prozentuale Veränderungen der einzelnen Fettsäuren

Dabei lagen die unter hochdosierter Dauerinfusion über 8 Stunden gaschromatographisch gemessenen Fettsäurekonzentrationen erneut zu allen Messzeitpunkten unter Infusion höher als die nach Duncombe bestimmten Fettsäurekonzentrationen (Tabelle 84).



**Abbildung 28:** Vergleich der gemessenen Gesamtfettsäurekonzentration im Serum unter hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG der Fetemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) über 8 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ ) mit zwei verschiedenen Methoden. Signifikanzen: für+ gilt ( $p < 0,05$ ), für ++ gilt ( $p < 0,01$ ), für \* gilt ( $p < 0,05$ ) und für \*\* gilt ( $p < 0,01$ )

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lagen die gaschromatographisch gemessenen Gesamtfettsäurekonzentrationen außer zum Zeitpunkt  $t = 6$  (6 Stunden unter Infusion) aufgrund der hohen Standardabweichungen immer signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) höher als nach Duncombe.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurden ebenfalls zu allen Zeitpunkten unter der Infusion, vor allem aber in den ersten zwei Infusionsstunden, deutlich höhere gaschromatographische Fettsäurekonzentrationen gemessen. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch aufgrund der hohen Standardabweichungen aber nur zum Zeitpunkt  $t = 2$  (2 Stunden unter Infusion) festgestellt werden. Vor Beginn der Infusion (keine mittelkettigen Fettsäuren nachweisbar) und in der Nachbeobachtungszeit vom Zeitpunkt  $t = 60$  (60 Minuten nach Infusionsende) bis

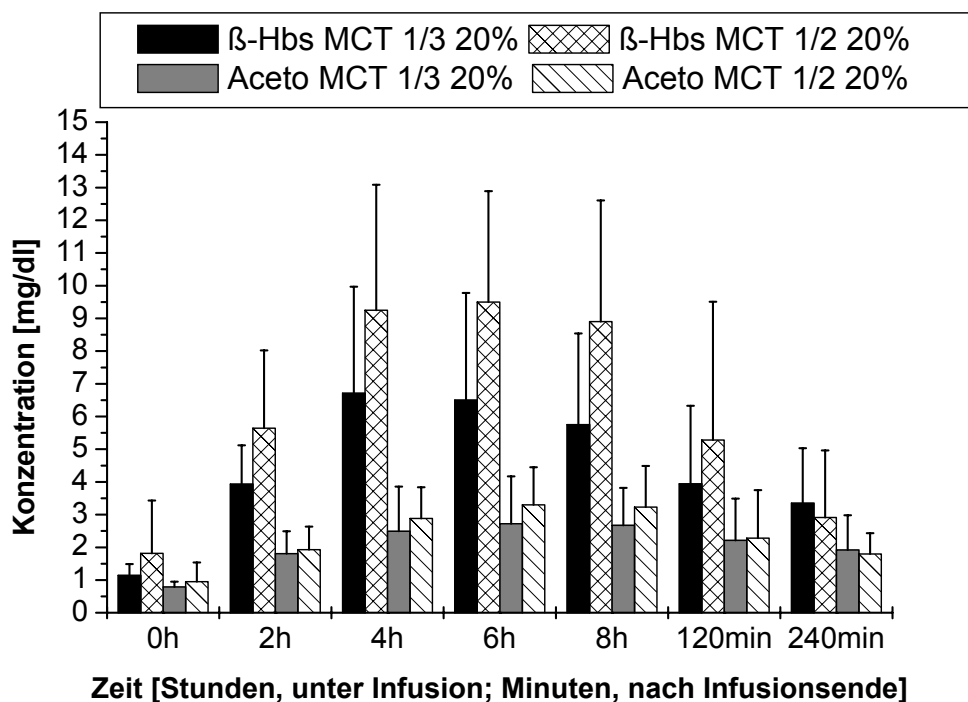


zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende), in der die mittelkettigen Fettsäuren bereits nahe zu vollständig aus dem Serum eliminiert waren, bestand eine gute Korrelation zwischen den mit beiden Messmethoden erhaltenen Gesamtfettsäurekonzentrationen (*Abbildung 28*).

Bei der Betrachtung der prozentualen Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung im Serum (*Tabelle 85, Abbildung 53, Abbildung 54, Anhang*) unter hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG kam es durch die kontinuierliche Freisetzung der Fettsäuren aus den zugeführten Triglyceriden bis zum Infusionsende nach 8 Stunden zu einem Anstieg der beiden mittelkettigen Fettsäuren. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 67,7% und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf 78,8%. Die hohen prozentualen Anteile an mittelkettigen Fettsäuren führten auch hier zu Verschiebungen in der Fettsäurezusammensetzung aller anderen Fettsäuren. Der prozentuale Anteil an Linolsäure blieb mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% im Laufe der Infusion annähernd konstant. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% fiel der prozentuale Anteil an Linolsäure um 7,4% ab. Während der vierstündigen Nachbeobachtungsphase näherte sich das Fettsäureverteilungsmuster wieder dem Ausgangszustand. Die prozentualen Anteile an Palmitin- und Ölsäure lagen allerdings noch in beiden Gruppen deutlich unter ihren Ausgangswerten, während der Anteil an Linolsäure kontinuierlich stieg. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% erhöhte sich der prozentuale Anteil um 9,4% und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 8,1%

#### **3.1.4.5 $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat**

Unter hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg Kg konnte bereits innerhalb der ersten zwei Infusionsstunden in beiden Untersuchungsgruppen ein hoch signifikanter Anstieg der Konzentrationen von  $\beta$ -Hdroxybutyrat und Acetoacetat beobachtet werden (*Tabelle 86, Tabelle 87, Abbildung 29*). Aufgrund der hohen Standardabweichungen konnte jedoch zwischen den beiden Fettemulsionen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abbildung 29:** Konzentrationsverlauf der beiden Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat im Vollblut **nach hochdosierter dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) über 8 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat bis zum Zeitpunkt  $t = 2$  (2 Stunde unter Infusion) um 245% signifikant ( $p < 0,01$ ) von 1,14 mg/dl vor der Infusion auf 3,93 mg/dl an. In den darauffolgenden 2 Stunden fand ein weiterer, gegenüber dem Ausgangswert signifikanter Anstieg ( $p < 0,01$ ) statt auf eine Maximalkonzentration von 6,71 mg/dl. Dies entsprach einem Gesamtanstieg von 489%. Trotz anhaltender Dauerinfusion fiel die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration bis zum Zeitpunkt des Infusionsendes (8 Stunden unter Infusion) bereits wieder langsam auf 5,75 mg/dl ab. Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende) wurde mit 3,35 mg/dl noch eine signifikant ( $p < 0,01$ ) höhere Konzentration als die Ausgangskonzentration vor Beginn der Infusion gemessen.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% war der Anstieg zunächst noch höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Von einem Ausgangswert um 1,82 mg/dl stieg die Konzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat während der ersten zwei Infusionsstunden signifikant ( $p < 0,01$ ) um 210% auf einen Wert von 5,64 mg/dl an. In den darauffolgenden 5 Stunden fand ein weiterer gegenüber dem Ausgangswert signifikanter Anstieg ( $p < 0,01$ ) statt auf eine Maximalkonzentration

von 9,50 mg/dl. Dies entsprach aber einem etwas geringeren Gesamtanstieg als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% von 423%. Anschließend fiel auch mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration bereits im Laufe der letzten zwei Infusionsstunden bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) leicht ab auf 8,90 mg/dl. 240 Minuten nach Infusionsende wurde auch hier noch eine Konzentration von 2,91 mg/dl gemessen, die deutlich über der Ausgangskonzentration vor Beginn der Infusion lag, jedoch nicht signifikant.

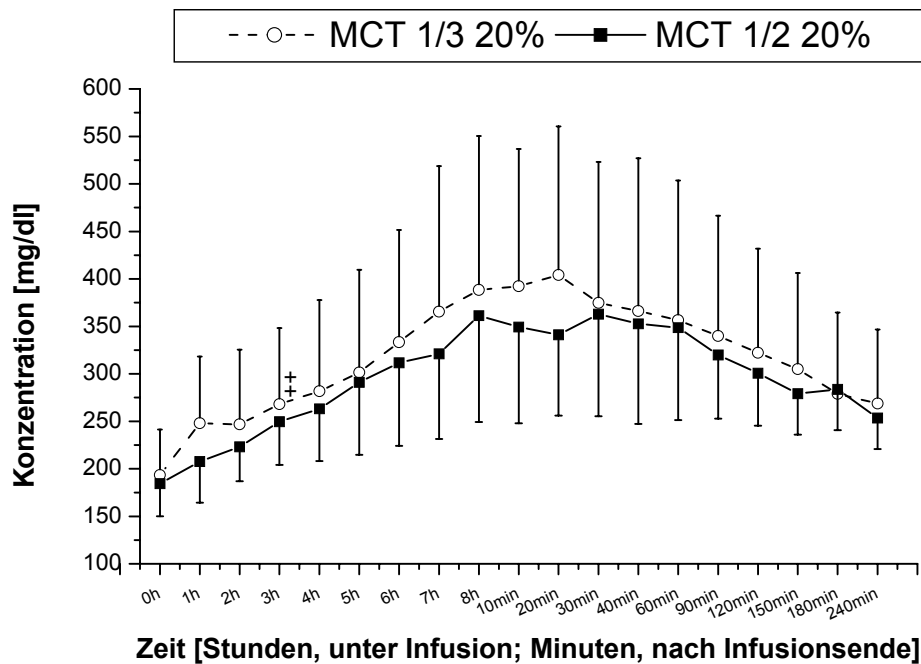
Auch im Verlauf der Acetoacetatkonzentrationen kam es zu ausgeprägten Anstiegen in beiden Gruppen. In den ersten zwei Infusionsstunden stiegen die Konzentrationen signifikant ( $p < 0,01$ ) um 129% in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und um 203% in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% von jeweils 0,79 mg/dl auf 1,81 mg/dl und von 0,95 mg/dl auf 1,93 mg/dl an. Der anschließende maximale Anstieg bis zum Zeitpunkt  $t = 6$  (6 Stunden unter Infusion) lag bei 2,72 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und bei 3,30 mg/dl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Dies entsprach fast identischen Gesamtanstiegen von 244% ( $\frac{1}{3}$  MCT 20%) und 247% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Der Ausgangswert lag in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 20% höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Am Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende) waren die Acetoacetatkonzentrationen mit 1,92 mg/dl und 1,80 mg/dl in beiden Gruppen noch signifikant ( $p < 0,01$ ) gegenüber den Ausgangswerten vor Infusionsbeginn erhöht.

#### **3.1.4.6 Phospholipide**

Die Konzentration der Phospholipide im Serum stieg in beiden Gruppen unter der hoch dosierten Dauerinfusion von 2g Fett/kg KG deutlich an (*Tabelle 88, Abbildung 30*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% nahm die Phospholipidkonzentration signifikant ( $p < 0,01$ ) zu um 101% von 193,4 mg/dl vor der Infusion auf 388,4 mg/dl bis zum Infusionsende nach 8 Stunden. In der Gruppe MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es im selben Zeitraum zu einem ebenfalls signifikanten ( $p < 0,01$ ) Anstieg der Phospholipide um 96% von 184,5 mg/dl auf 361,2 mg/dl. In den ersten 20 Minuten der Nachbeobachtungsphase stieg die Phospholipidkonzentration in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% noch leicht weiter um 4% auf 404,0 mg/dl an. Anschließend fand eine kontinuierliche Konzentrationsabnahme der Phospholipide statt auf Werte, die allerdings noch signifikant ( $p < 0,01$ ) um 30-40% höher als die Ausgangswerte lagen. Am Ende der Nachbeobachtung (240 Minuten nach Infusionsende) wurde in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% eine Konzentration von 268,8 mg/dl gemessen, die immer noch signifikant ( $p < 0,01$ ) über der Ausgangskonzentration vor Beginn der Infusion lag. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% fiel die Phospholipidkonzentration unmittelbar nach Infusionsende nach 8 Stunden

kontinuierlich bis zum Ende der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusion) ab auf eine Konzentration von 253,5 mg/dl, die aber ebenfalls noch signifikant ( $p < 0,01$ ) über der Ausgangskonzentration vor Beginn der Infusion lag.

Im Vergleich konnte zwischen den beiden Fettemulsionen aufgrund der hohen Standardabweichungen außer zum Zeitpunkt  $t = 3$  (3 Stunden unter Infusion) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abbildung 30:** Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum **unter hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG** der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) und Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 10$ ) **über 8 Stunden** ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanz: für ++ gilt  $p < 0,01$

### 3.1.4.7 Phosphat

Unter hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG fiel die Konzentration des anorganischen Phosphates sowohl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% als auch in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,01$ ) ab (Tabelle 89). Am Infusionsende zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) wurden 3,4 mg/dl (19% niedriger als der Ausgangswert von 4,2 mg/dl) und 3,1 mg/dl (24% niedriger als der Ausgangswert von 4,1 mg/dl) gemessen. In der anschließenden vierstündigen Nachbeobachtungsphase bis zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusion) stieg die Konzentration des anorganischen Phosphats wieder leicht an, lag jedoch mit jeweils 3,5 mg/dl und 3,6 mg/dl sowohl in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $p < 0,05$ ) als auch in

der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $p < 0,05$ ) noch signifikant (um 10-14%) unter den Ausgangswerten.

#### **3.1.4.8 Natrium, Kalium, Chlorid**

Die untersuchten Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid (*Tabelle 90, Tabelle 91, Tabelle 92*) blieben in beiden Gruppen unter Berücksichtigung der normalen physiologischen Abweichungen fast unbeeinflusst unter der hoch dosierten Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG der beiden Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% über 8 Stunden und in der anschließenden Nachbeobachtungsphase.

#### **3.1.4.9 Glucose und Insulin**

Die Glucosewerte (*Tabelle 93*) schwankten in beiden Gruppen unter der hoch dosierten Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG bis zum Zeitpunkt  $t = 8$  (8 Stunden unter Infusion) zwischen 70 mg/dl und 77 mg/dl. In der anschließenden Nachbeobachtungsphase zeigte sich eine Tendenz zu relativ höheren Werten zwischen 82 mg/dl und 88 mg/dl. Die Konzentrationsabweichungen lagen jedoch im Bereich der physiologischen Streuung.

Die Insulinkonzentrationen (*Tabelle 94*) lagen in beiden Gruppen mit Werten von 8-16  $\mu$ U/ml in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von 5-9  $\mu$ U/ml in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% im physiologischen Bereich nach einer Nahrungskarenz von 12 Stunden. Infusionsbedingte Veränderungen waren nicht festzustellen.

#### **3.1.4.10 Enzymaktivitäten und Bilirubin**

Trotz der relativ hohen Dosierung von 2g Fett/kg KG bei einer Infusionsdauer von acht Stunden (insgesamt ca. 160 g Fett in 8 Stunden) führte die einmalige Infusion von MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu keiner wesentlichen Veränderung (*Tabelle 95, Tabelle 96, Tabelle 97, Tabelle 98*) der untersuchten Enzymaktivitäten. Alle gemessenen Werte lagen im physiologischen Normbereich.

Nach Prüfprotokoll sollte Bilirubin während der Infusion in Zeitabständen von zwei Stunden gemessen werden. Aufgrund der starken Hyperlipämie konnte die Bilirubinkonzentration allerdings nur zum Zeitpunkt  $t = 0$  (vor der Infusion) sowie zum Zeitpunkt  $t = 240$  (240 Minuten nach Infusionsende) einwandfrei bestimmt und ausgewertet werden. Die zu diesen Zeitpunkten ermittelten Messwerte (*Tabelle 99*) zeigten keine wesentlichen Veränderungen

der Bilirubinkonzentration während und nach der hochdosierten Dauerinfusion beider untersuchter Fettemulsionen.

#### **3.1.4.11 Lipoproteine**

Die wesentlichen Veränderungen der Triglyceridkonzentration und der Phospholipidkonzentration fanden in der VLDL-Fraktion statt (*Tabelle 100, Tabelle 101*). Dabei zeigten beide Parameter gleichgerichtete Veränderungen wie im Serum (Gesamtfraktion der Lipoproteine). Die Triglyceride stiegen während der achtstündigen hoch dosierten Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG in beiden Gruppen auf Maximalwerte an. Während der anschließenden vierstündigen Nachbeobachtungsphase (Eliminationsphase) fielen die Konzentrationen sowohl der Phospholipide als auch der Triglyceride in der VLDL-Fraktion ab, lagen jedoch zum Versuchsende wie im Serum, noch deutlich oberhalb der Ausgangswerte. Auch in den beiden anderen Lipoproteinfraktionen LDL und HDL stiegen die Triglyceride während der Infusion an (*Tabelle 102, Tabelle 104*). Der Anstieg war jedoch nicht so stark ausgeprägt wie in der VLDL-Fraktion. In den anschließenden vier Stunden (Eliminationsphase) normalisierten sich die Triglyceridwerte in den beiden LDL- und HDL-Fraktionen. Bei den Phospholipiden blieben die Konzentrationsveränderungen in den LDL und HDL-Fraktionen (*Tabelle 103, Tabelle 105*) im Rahmen der physiologischen und der durch die Isolierung der Lipoproteinfraktionen bedingten Abweichungen.

### **3.2 Ergebnisse nach Leberperfusion mit MCT/LCT-Mischemulsionen**

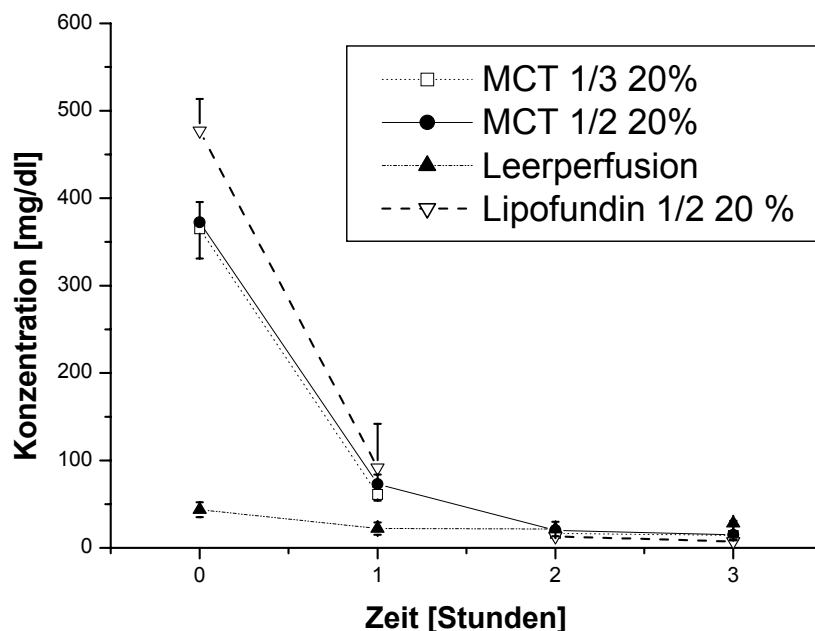
#### **3.2.1 Material**

In den Untersuchungen an isolierten Rattenlebern wurden ausschließlich männliche gehungerte Wistarratten (*Tabelle 129*) verwendet. Als Perfusionsmedium wurde reines unverdünntes, mit 5000 IE/100ml Heparin-Na heparinisiertes Vollblut eingesetzt (Vergleich Kapitel Material und Methodik). Im Laufe der dreistündigen Perfusion kam es vor allem mit Fettzusatz zu einer sehr starken Hämolyse des Perfusionsmedium. Dies konnte sowohl in den Perfusionen mit Fettemulsionen und Organpassage als auch mit oxygeniertem Perfusionsmedium mit Fett, aber ohne Organpassage, beobachtet werden.

Insgesamt wurden 28 Perfusionen mit Organ ( $n = 7$  mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%,  $n = 8$  mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%,  $n = 8$  als Kontrollgruppe ohne Fettzusatz,  $n = 5$  als Vergleichsgruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%) und 5 Leerperfusionen ohne Organpassage mit Fettzusatz durchgeführt.

### 3.2.2 Triglyceride

Die Triglyceridkonzentration im Perfusionsmedium (0,2% Fett/100 ml Perfusat) nahm sehr schnell exponentiell im Laufe der Perfusion ab (Tabelle 106, Abbildung 31). Die Ausgangskonzentration lag in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 372,5 mg/dl, mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% bei 364,9 mg/dl und in der Gruppe mit Lipofundin® MCT 20% signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als in den anderen Gruppen bei 477,0 mg/dl. Bereits nach zwei Perfusionsstunden waren die Triglyceride in allen drei Gruppen fast vollständig aus dem Perfusionsmedium extrahiert (Tabelle 107). Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurde noch eine Triglyceridkonzentration von 19,9 mg /dl gemessen und mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% noch 16,5 mg/dl. Dies entsprach prozentualen Abnahmen von 94,7 und 95,5% gegenüber der Ausgangskonzentration.



**Abbildung 31:** Konzentrationsverlauf der Triglyceride unter Leberperfusion über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 8$ ), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 7$ ) und Lipofundin MCT 20% ( $n = 5$ ) auf 100 ml Perfusionsmedium und als Leerperfusion ( $n = 8$ ) ohne Zusatz einer Fettemulsion ( $\bar{x} \pm SD$ ).

In der Gruppe mit Lipofundin® MCT 20% kam es zu einer Abnahme um 96,5% auf 13,0 mg/dl. In der letzten Perfusionsstunde blieb die Triglyceridkonzentration allerdings nahe zu unverändert in allen Gruppen. Die Werte sanken nur noch minimal auf 15,8 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%, auf 15,0 mg/dl mit  $\frac{1}{3}$  MCT 20% und auf 7,4 mg/dl mit Lipofundin® MCT 20%. Zur Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten wurden nur die Messpunkte bis einschließlich

der zweiten Perfusionsstunde herangezogen, da die Triglyceride bis dahin bereits fast vollständig aus dem Perfusionsmedium extrahiert waren. Für MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde eine Halbwertszeit von 26,9 Minuten, für MCT  $\frac{1}{2}$  20% eine von 28,4 Minuten und für Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% eine von 23,1 Minuten ermittelt (*Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 46, Anhang*). Trotz der um etwa 100 mg/dl höheren Ausgangskonzentration der Triglyceride in der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% kam es in dieser Gruppe zu einer etwas schnelleren Elimination als in den anderen beiden Gruppen. MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden beide in etwa gleich schnell aus dem Perfusionsmedium extrahiert.

In der Kontrollgruppe ohne den Zusatz einer Fettemulsion fiel die Triglyceridkonzentration von 43,7 mg/dl auf 22,1 mg/dl ebenfalls deutlich ab. Nach einer Stunde unter Perfusion wurden noch 50,5% der Ausgangskonzentration gemessen. Danach konnte in den restlichen zwei Perfusionsstunden nur noch eine geringfügige Abnahme auf 20,3 mg/dl bis zum Ende der Perfusion festgestellt werden, dies entsprach einer Gesamtabnahme von nur 53,5% der Ausgangskonzentration.

Im rezirkulierenden oxigenierten Perfusionsmedium mit Fettzusatz ohne Organpassage konnte eine leichte Abnahme der Triglyceridkonzentration um knapp 10% beobachtet werden (*Tabelle 135*). Diese Abnahme der Triglyceridkonzentration ist wahrscheinlich durch eine Hydrolyse der Triglyceride im heparinisierten Vollblut bedingt. Heparin aktiviert die endothelständige Lipoproteinlipase. Ein gleichzeitiger Anstieg des freien Glycerins und der freien Fettsäuren konnte ebenfalls beobachtet werden (siehe unten).

### 3.2.3 Freies Glycerin

Die sehr schnelle Elimination der Triglyceride aus dem Perfusionsmedium könnte auf zwei verschiedenen Wegen ablaufen. Durch Hydrolyse könnten freie Fettsäuren und Glycerin aus den Triglyceriden freigesetzt werden und/oder Triglyceride werden in intakter Form in die perfundierte Leber aufgenommen. Bei einer Elimination der Triglyceride durch ihre Aufnahme in die Leber würde kein Anstieg der freien Fettsäuren oder des Glycerins zu beobachten sein.

Eine Hydrolyse sollte eine deutliche Erhöhung des freien Glycerins im Perfusionsmedium verursachen. Dies konnte in den eigenen Versuchen auch in den rezirkulierenden oxigenierten Perfusionen ohne Organpassage mit Fettzusatz (0,2% Fett/100 ml Perfusat) beobachtet werden. Im Laufe der drei Perfusionsstunden stieg das freie Glycerin signifikant ( $p < 0,01$ ) von 12,7 mg/dl auf 28,7 mg/dl an (*Tabelle 135*).



In allen anderen Gruppen mit Organpassage wurde dagegen ein deutlicher Abfall des freien Glycerins beobachtet. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde eine Ausgangskonzentration von 8,58 mg/dl gemessen. Anschließend nahm die Glycerinkonzentration signifikant ( $p < 0,01$ ) im Laufe der Perfusion bis zum Zeitpunkt  $t = 3$  (3 Stunden unter Perfusion) ab bis auf 0,24 mg/dl. Dies entsprach noch 2,8% der Ausgangskonzentration. In den anderen drei Gruppen fiel die Glycerinkonzentration ebenfalls signifikant bis zum Perfusionsende ab (*Tabelle 108, Tabelle 109*), mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% von 14,22 mg/dl auf 1,04 mg/dl (7,3% der Ausgangskonzentration), mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% von 38,21 mg/dl auf 0,12 mg/dl (0,3% der Ausgangskonzentration) und in der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz von 3,13 mg/dl auf 0,57 mg/dl (18,2% der Ausgangskonzentration). In der Gruppe mit dem Vergleichspräparat Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% lag die Konzentration des freien Glycerins zu Versuchsbeginn signifikant ( $p < 0,01$ ) höher als in den andern beiden Gruppen mit Fettemulsionszusatz. Dies erklärt sich dadurch, dass diese Fettemulsion im Gegensatz zu den anderen beiden 25 g/l Glycerin als osmotisch wirksamen Zusatz enthielt (vergleiche *Tabelle 1*). Abzüglich des Wertes für das zusätzlich zugesetzte Glycerin lag dann die fiktive Ausgangskonzentration bei 13,21 mg/dl. Dieser Wert war vergleichbar mit dem in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% (im Verhältnis zu den gleichzeitig höheren Triglycerid- und den niedrigeren Fettsäurekonzentrationen, siehe unten).

Die starke Abnahme des freien Glycerins im Perfusionsmedium könnte darauf beruhen, dass die Leber als einziges Organ in der Lage ist, Glycerin in größerem Umfang über das Leberenzym Glycerokinase zu verstoffwechseln. Aus dem freigesetzten Glycerin könnte über die Zwischenprodukte 1-Glycerophosphat und Dihydroxyacetonphosphat Glukose synthetisiert werden. Die im Gegensatz zu dem starken Abfall der Glukose in den rezirkulierenden oxygenierten Perfusionen ohne Organpassage beobachteten nahezu konstant bleibenden Glukosekonzentrationen in allen Organperfusionen könnten auf diesen Stoffwechselweg des Glycerins zurückgeführt werden.

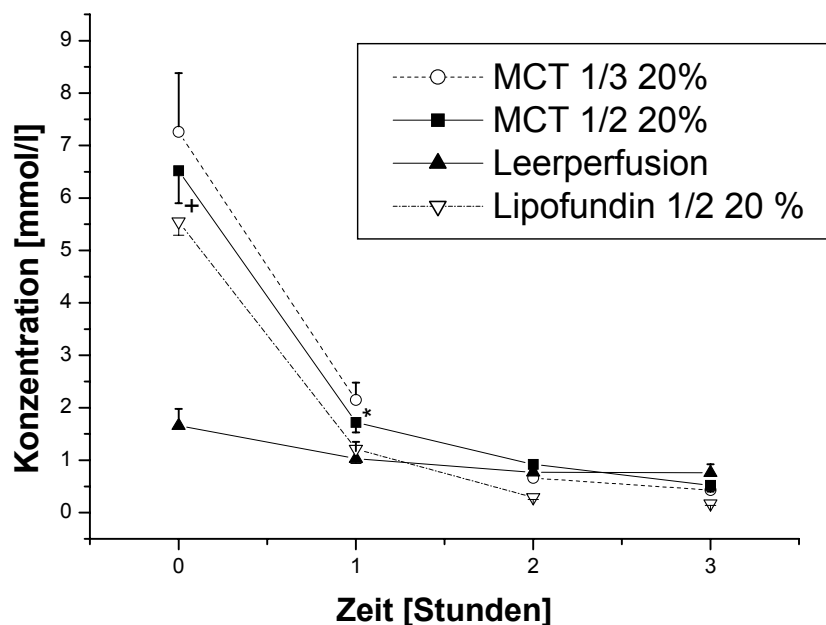
Zwischen den beiden Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% konnte aufgrund der hohen Standardabweichungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, obwohl die Ausgangskonzentration in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 5,6 mg/dl höher lag als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Gegenüber der Kontrollgruppe waren die Glycerinausgangskonzentrationen in allen Gruppen mit Fettzusatz zu Perfusionsbeginn signifikant ( $p < 0,01$ ) höher.

Die anderen Stoffwechselwege des Glycerins über den Endabbau zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oder die Wiederverwendung zur Reveresterung könnten nur mit markierten Triglyceriden geklärt werden.

Die kontinuierliche Abnahme des freien Glycerins im Perfusionsmedium könnte außerdem darauf hinweisen, dass die Elimination (auf allen Stoffwechselwegen) schneller abläuft als deren Freisetzung aus den Triglyceriden.

### 3.2.4 Gesamtfettsäuren

Die bei der Hydrolyse freigesetzten Fettsäuren können entweder über die hepatische  $\beta$ -Oxidation zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  bzw. zu Ketonkörpern ( $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat) und/oder zur Reveresterung in endogenen Triglyceriden verstoffwechselt werden. In allen Organperfusionen mit Fettzusatz, aber auch in der Kontrollgruppe konnte eine kontinuierliche Abnahme der freien Fettsäuren beobachtet werden (Tabelle 110, Tabelle 111, Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Konzentrationsverlauf der freien Fettsäuren unter Leberperfusion über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 8$ ), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 7$ ) und Lipofundin MCT 20% ( $n = 5$ ) auf 100 ml Perfusionsmedium und als Leerperfusion ( $n = 8$ ) ohne Zusatz einer Fettemulsion ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanz für \* gilt  $p < 0,05$   $\frac{1}{3}$  zu  $\frac{1}{2}$  und für + gilt  $p < 0,05$   $\frac{1}{2}$  zu Lipofundin.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% fiel die Fettsäurekonzentration signifikant ( $p < 0,01$ ) innerhalb der drei Perfusionsstunden von 7,26 mmol/l auf 0,43 mmol/l, dies entsprach noch 6,0% der Ausgangskonzentration. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Anfangskonzentration etwas niedriger bei 6,52 mmol/l. Der Unterschied war aber nicht signifikant. Am Ende der

Perfusion wurde eine Konzentration von 0,52 mmol/l gemessen (noch 8,0% der Anfangskonzentration). Zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Perfusion) war die Fettsäurekonzentration in dieser Gruppe signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. In der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% lag die Konzentration der freien Fettsäuren am niedrigsten (entsprechend der höchsten Triglyceridkonzentration) bei einer Anfangskonzentration von 5,55 mmol/l. Anschließend fielen die Fettsäurekonzentrationen hier noch stärker und schneller ab als in den anderen beiden Gruppen auf 0,17 mmol/l am Perfusionsende nach drei Stunden. Dies entsprach noch 3,1% der Ausgangskonzentration. Zum Zeitpunkt  $t = 1$  (1 Stunde unter Perfusion) war die Fettsäurekonzentration in dieser Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Gegenüber MCT  $\frac{1}{3}$  20% ließ sich aufgrund der hohen Standardabweichungen kein signifikanter Unterschied ermitteln. Auch in der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz fielen die Fettsäurekonzentrationen ab, jedoch wesentlich weniger stark als in den Gruppen mit Fettzusatz. Die Endkonzentration von 0,76 mmol/l entsprach noch 45,5% der Ausgangskonzentration von 1,66 mmol/l. Bei Beginn der Perfusion lagen die Fettsäurekonzentrationen in allen Gruppen mit Fettzusatz signifikant ( $p < 0,05$ - $p < 0,01$ ) höher als in der Kontrollgruppe.

Im rezirkulierenden oxygenierten Perfusionsmedium betrug die Fettsäurekonzentration (*Tabelle 135*) am Perfusionsende 7.63 mmol/l, 2,7% über dem Ausgangswert von 7,43 mmol/l.

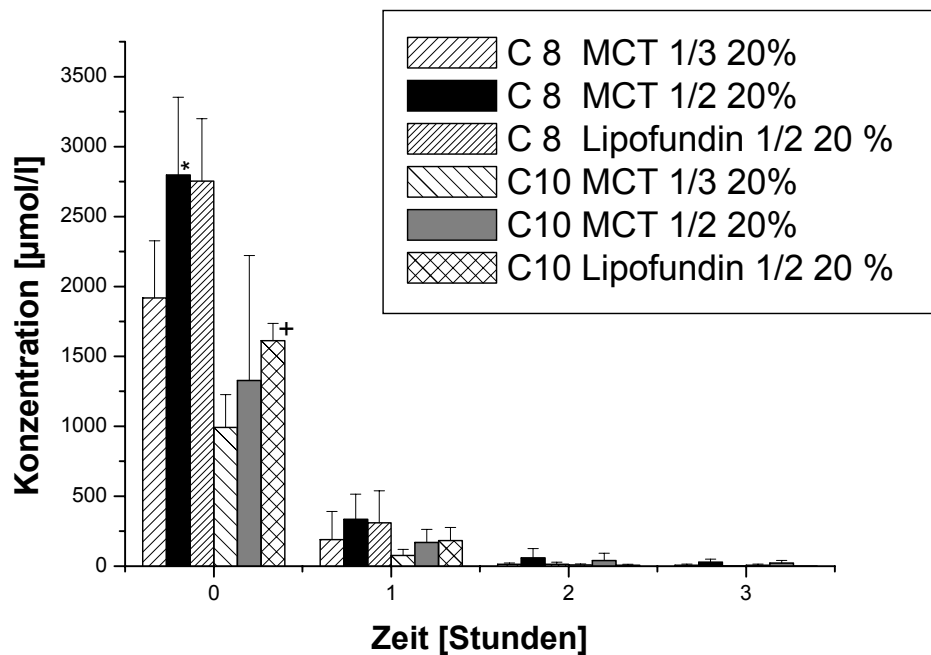
### **3.2.5 Einzelne Fettsäuren**

#### ***3.2.5.1 Mittelkettige Fettsäuren***

Im Verlauf der dreistündigen Perfusion konnte mit allen Fettemulsionen eine extrem schnelle und fast vollständige Extraktion der mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure beobachtet werden (*Tabelle 112, Tabelle 113, Tabelle 114, Tabelle 115, Abbildung 33*).

Die Anfangskonzentration für Caprylsäure lag in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,05$ ) um 877  $\mu\text{mol/l}$  höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Bereits nach einer Perfusionsstunde fiel die Caprylsäurekonzentration auf 12% der Ausgangskonzentration von 2795  $\mu\text{mol/l}$  auf 334  $\mu\text{mol/l}$ . Nach drei Stunden konnten noch 28  $\mu\text{mol/l}$  gemessen werden (1% der Ausgangskonzentration). Die Caprinsäurekonzentration lag ebenfalls zu Perfusionsbeginn deutlich (aber nicht signifikant) um 335  $\mu\text{mol/l}$  höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Auch hier fiel die Caprylsäurekonzentration bereits nach einer Perfusionsstunde auf 10% der

Ausgangskonzentration von 1327  $\mu\text{mol/l}$  auf 169  $\mu\text{mol/l}$ . Nach drei Stunden konnten noch 22  $\mu\text{mol/l}$  gemessen werden (1,1% der Ausgangskonzentration).



**Abbildung 33:** Konzentrationsverlauf der mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure (C 8:0, C 10:0) unter Leberperfusion über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 8$ ), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 7$ ) und Lipofundin MCT 20% ( $n = 5$ ) auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanz: für \* gilt  $p < 0,05$  MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu MCT  $\frac{1}{3}$  20% und für + gilt  $p < 0,05$  Lipofundin MCT 20% zu MCT  $\frac{1}{3}$  20%.

Innerhalb der ersten Perfusionstunde fiel die Caprylsäure in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% von 1918  $\mu\text{mol/l}$  auf 190  $\mu\text{mol/l}$ , 9,9% der Ausgangskonzentration. Nach drei Stunden wurde noch eine Konzentration von 7  $\mu\text{mol/l}$  gemessen. Dies entsprach noch 0,4% der Anfangskonzentration. Die Caprinsäurekonzentration betrug zu Anfang 992  $\mu\text{mol/l}$  und lag nach einer Stunde noch bei 77  $\mu\text{mol/l}$ , 7,8% der Ausgangskonzentration. Nach drei Stunden wurde noch eine Konzentration von 7  $\mu\text{mol/l}$  gemessen. Dies entsprach noch 0,8% der Anfangskonzentration. Im Vergleich wurden die beiden mittelkettigen Fettsäuren mit beiden untersuchten Fettemulsionen in etwa gleich schnell und fast vollständig aus dem Perfusionsmedium extrahiert.

In der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% lag die Caprylsäurekonzentration am Anfang ungefähr gleich hoch wie in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Innerhalb der ersten Perfusionsstunde fiel die Caprylsäure von 2753  $\mu\text{mol/l}$  auf 310  $\mu\text{mol/l}$  (11,3% der Ausgangskonzentration). In

den restlichen zwei Perfusionsstunden nahm die Caprylsäurekonzentration noch schneller und weiter ab als in den anderen beiden Gruppen. Nach drei Stunden wurde noch eine Konzentration von 2  $\mu\text{mol/l}$  gemessen. Dies entsprach noch 0,1% der Anfangskonzentration. Die Caprinsäurekonzentration betrug zu Anfang 1613  $\mu\text{mol/l}$  und lag nach einer Stunde noch bei 183  $\mu\text{mol/l}$  (11,3% der Ausgangskonzentration). Nach drei Stunden wurde noch eine Konzentration von 1  $\mu\text{mol/l}$  gemessen. Dies entsprach noch 0,1% der Anfangskonzentration. Obwohl die Caprinsäurekonzentration hier deutlich höher lag als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und MCT  $\frac{1}{3}$  20% konnte aufgrund der hohen Standardabweichungen nur gegenüber MCT  $\frac{1}{3}$  20% ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden. Auch hier wurde die Caprinsäure im Verhältnis zu den anderen beiden Fettemulsionen in den letzten beiden Perfusionsstunden schneller und vollständiger aus dem Perfusionsmedium extrahiert. Die Eliminationshalbwertszeiten (als Gesamtkonzentration für Capryl- und Caprinsäure) lagen bei 17,0 Minuten ( $k_{el}$  4,1%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$ 20%, bei 22,5 Minuten (3,1%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 15,6 Minuten ( $k_{el}$  4,4%  $\text{min}^{-1}$ ) für Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% (Abbildung 61, Abbildung 62, Abbildung 63, Anhang).

### 3.2.5.2 Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren

Im Verlauf der dreistündigen Perfusion kam es bei den gesättigten Fettsäuren zu deutlichen Anstiegen innerhalb der ersten Perfusionsstunde (Tabelle 116, Tabelle 117, Tabelle 118, Tabelle 119) mit zwei der drei untersuchten Fettemulsionen. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Palmitinsäurekonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) von 112  $\mu\text{mol/l}$  auf 207  $\mu\text{mol/l}$  an. Dies entsprach einem prozentualen Anstieg um 84,8%. Danach fiel die Palmitinsäurekonzentration bis zum Perfusionsende ab, lag aber noch mit 126  $\mu\text{mol/l}$  um 12,5% über dem Ausgangswert. Für Stearinsäure kam es in dieser Gruppe zu einem noch stärkeren signifikanten ( $p < 0,05$ ) Anstieg ebenfalls innerhalb der ersten Perfusionsstunde um 144,4% von 27  $\mu\text{mol/l}$  auf 66  $\mu\text{mol/l}$ . Am Perfusionsende lag die Stearinkonzentration noch um 48,1% höher als der Ausgangswert. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% konnten ebenfalls Anstiege beider Fettsäuren beobachtet werden. Die Palmitinsäurekonzentration stieg in der ersten Stunde signifikant ( $p < 0,01$ ) um 44,4% von 135  $\mu\text{mol/l}$  auf 195  $\mu\text{mol/l}$ . Am Perfusionsende lag sie allerdings wieder um den Ausgangswert. Die Stearinsäurekonzentration nahm hier signifikant ( $p < 0,01$ ) um 94,4% von 36  $\mu\text{mol/l}$  auf 70  $\mu\text{mol/l}$  in der ersten Stunde zu. Am Perfusionsende lag sie noch um 52,8% über der Ausgangskonzentration. Die beiden gesättigten Fettsäuren Palmitin- und Stearinsäure wurden im Verlauf der Perfusionen an isolierten Rattenlebern nicht aus dem Perfusionsmedium extrahiert.

Eine mögliche Erklärung für die starken Anstiege der gesättigten Fettsäuren innerhalb der ersten Perfusionsstunde in diesen beiden Gruppen könnte in einer *de-novo*-Synthese durch Kettenverlängerung (siehe Einleitung) der freigesetzten mittelkettigen Fettsäuren liegen. Da die mittelkettigen Fettsäuren extrem schnell aus dem Perfusionsmedium eliminiert werden, kommt es möglicherweise zu einer Überlastung der  $\beta$ -Oxidation, denn in der ersten Perfusionsstunde konnten in diesen beiden Gruppen besonders starke Anstiege des  $\beta$ -Hydroxybutyrats beobachtet werden (siehe unten).

In der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% kam es im Laufe der Perfusion zu deutlichen Abnahmen (*Tabelle 116, Tabelle 117, Tabelle 118, Tabelle 119*) der gesättigten Fettsäuren. Die Palmitinsäurekonzentration fiel von 263  $\mu\text{mol/l}$  bei Perfusionsbeginn um 75,3% auf 65  $\mu\text{mol/l}$  bis zum Perfusionsende ab. Die Stearinsäurekonzentration sank um 49,1% von 53  $\mu\text{mol/l}$  auf 26  $\mu\text{mol/l}$ .

Die Ölsäurekonzentrationen nahmen in allen Gruppen im Laufe der Perfusion über drei Stunden kontinuierlich ab (*Tabelle 120, Tabelle 121*). In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% sank die Ölsäurekonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) von 580  $\mu\text{mol/l}$  auf 98  $\mu\text{mol/l}$  am Ende der Perfusion. Ihre Konzentration betrug hier nur noch 16,9% der Ausgangskonzentration.

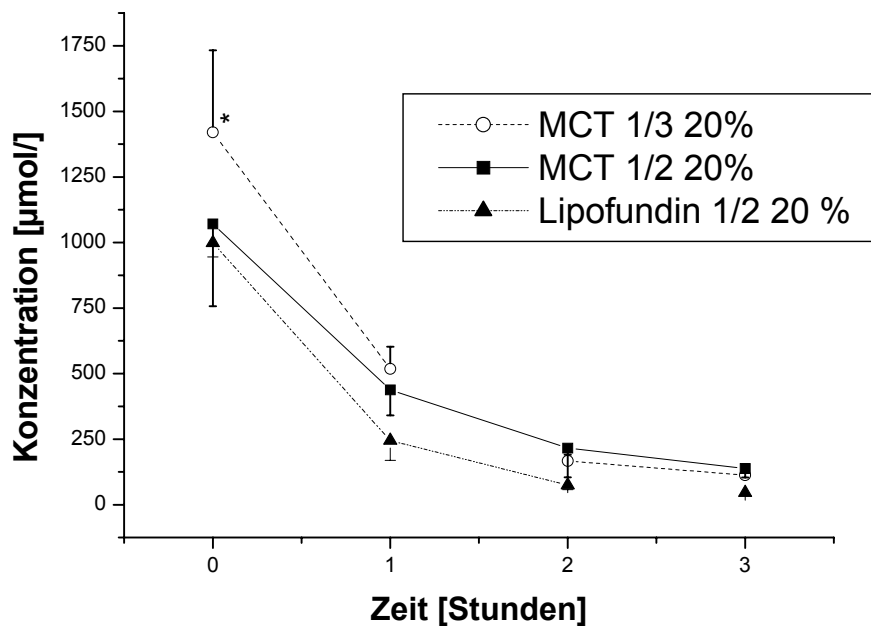
Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Ölsäurekonzentration am Perfusionsende signifikant ( $p < 0,01$ ) mit 95  $\mu\text{mol/l}$  (19,3% der Ausgangskonzentration) unter der Ausgangskonzentration von 492  $\mu\text{mol/l}$ .

Auch in der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% fiel die Ölsäurekonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) von 349  $\mu\text{mol/l}$  auf 24  $\mu\text{mol/l}$  am Perfusionsende. Dies entsprach noch 6,9% der Ausgangskonzentration. Insgesamt wurde die Ölsäure hier schneller und vollständiger aus dem Perfusionsmedium extrahiert. Die Ölsäureanfangskonzentration lag in dieser Gruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als in den anderen beiden Gruppen.

### **3.2.5.3 Linolsäure**

Unter der dreistündigen Perfusion mit 0,2% Fettzusatz kam es mit allen Fettemulsionen zu einer kontinuierlichen Abnahme der Linolsäurekonzentration (*Tabelle 122, Tabelle 123, Abbildung 34*).

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% fiel die Linolsäurekonzentration von 1420  $\mu\text{mol/l}$  signifikant ( $p < 0,01$ ) bis zum Perfusionsende auf 113  $\mu\text{mol/l}$  ab. Dies entsprach noch 8% der Ausgangskonzentration.



**Abbildung 34:** Konzentrationsverlauf von Linolsäure (C 18:2) unter Leberperfusion über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n = 8), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% (n = 7) und Lipofundin MCT 20% auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanz: für \* gilt  $p < 0,05$  für MCT  $\frac{1}{3}$  20% zu Lipofundin MCT 20%.

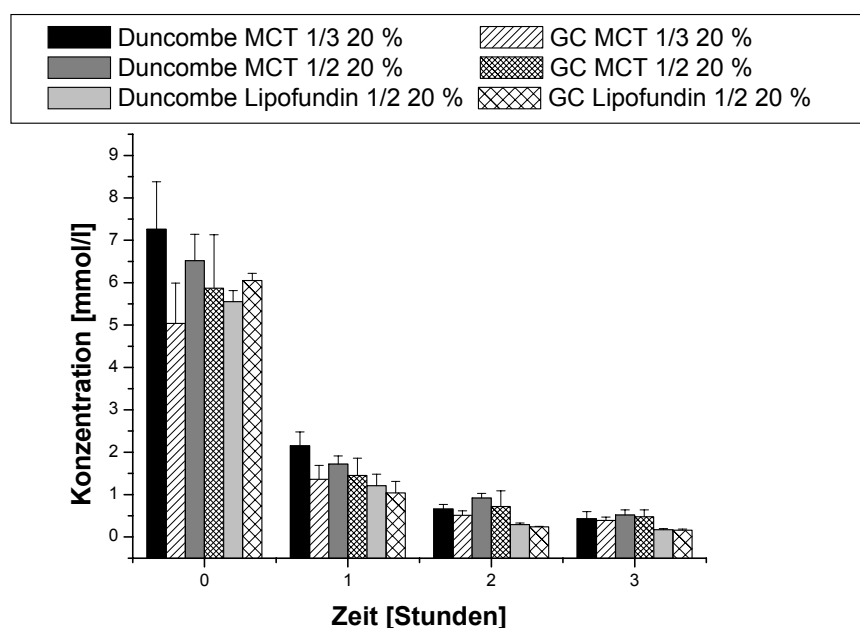
In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Anfangskonzentration entsprechend ihres Gehalts in der Fettemulsion niedriger als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, jedoch war der Unterschied aufgrund der hohen Standardabweichungen nicht signifikant. Im Laufe der Perfusion fiel die Linolsäurekonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) von 1071  $\mu\text{mol/l}$  auf 138  $\mu\text{mol/l}$  bis zum Perfusionsende ab. Dies entsprach noch 12,9% der Ausgangskonzentration.

In der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% lag die Anfangskonzentration der Linolsäure fast gleich hoch wie in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 999  $\mu\text{mol/l}$  (signifikant  $p < 0,05$  höher als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%). Danach fiel die Linolsäurekonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) und schneller (Tabelle 123) als in den andern beiden Gruppen auf 46  $\mu\text{mol/l}$  ab. Dies entsprach noch 4,6% der Ausgangskonzentration. Die Linolsäure wurde mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% vollständiger aus dem Perfusionsmedium extrahiert als mit den anderen beiden untersuchten Fettemulsionen. Die beiden ungesättigten Fettsäuren Öl- und Linolsäure wurden beide im Laufe der Perfusionen an isolierten Rattenlebern aus dem Perfusionsmedium extrahiert, aber im Gegensatz zu den mittelkettigen Fettsäuren lag ihr gemeinsamer Anteil an der Restkonzentration aller Fettsäuren noch im Durchschnitt in den Gruppen mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% bei 28,6% (1,7% Restkonzentration mittelkettige Fettsäuren).

Mit Lipofundin® MCT 20% betrug die Restkonzentrationen für die ungesättigten Fettsäuren Öl- und Linolsäure 11,5% gegenüber 0,2% an mittelkettigen Fettsäuren.

### 3.2.5.4 Methodenvergleich bei der Bestimmung der Gesamtfettsäuren

Auch bei dieser Untersuchung wurden die erhaltenen Messwerte mit der Gesamtsumme aller gaschromatographisch gemessenen Fettsäuren (Tabelle 124, Abbildung 35) verglichen. Dabei zeigte sich hier in den Tierversuchen, dass die bestimmten Fettsäurekonzentrationen nur in der Gruppe mit Lipofundin® MCT 20% gute Korrelationen zwischen den mit beiden Methoden erhaltenen Messwerten ergaben.



**Abbildung 35:** Vergleich der gemessenen Gesamtfettsäurekonzentration im Plasma **unter Leberperfusion mit 0,2 % Fettzusatz auf 100 ml Perfusionsmedium** der Fett-emulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 8$ ), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 7$ ) und Lipofundin MCT 20% über 3 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ ) mit zwei verschiedenen Methoden.

Vor Perfusionsbeginn lag die gaschromatographisch bestimmte Gesamtfettsäurekonzentration mit Lipofundin® MCT 20% etwas höher als die nach Duncombe ermittelte, während in den Gruppen mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% höhere Fettsäurekonzentrationen nach Duncombe gemessen wurden. Vor allem in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% war diese Differenz sehr groß. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass die Plasmaproben aus den Tierversuchen über eine längere Zeit eingefroren waren. Die längste Lagerungszeit bestand hier für die Proben in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Die durchgeführten Perfusionen mit Lipofundin® MCT 20% wurden zuletzt durchgeführt und hatten die kürzeste Lagerzeit. Offensichtlich geht ein Teil der mittelkettigen Fettsäuren trotz konstanter Lagerungstemperatur von -18°C verloren. Da die



mittelkettigen Fettsäuren nach einer Stunde unter Perfusion mit allen untersuchten Fett-emulsionen nahezu vollständig aus dem Perfusionsmedium extrahiert waren, ergab sich für den restlichen Untersuchungszeitraum bis zum Ende der Perfusion eine recht gute Korrelation zwischen den Messergebnissen beider Methoden, vor allem in der Gruppe mit Lipofundin® MCT 20%. Da die tatsächlichen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren sicherlich noch etwas höher lagen, wurden keine Berechnungen zu den prozentualen Fettsäureverteilungen in den einzelnen Gruppen durchgeführt.

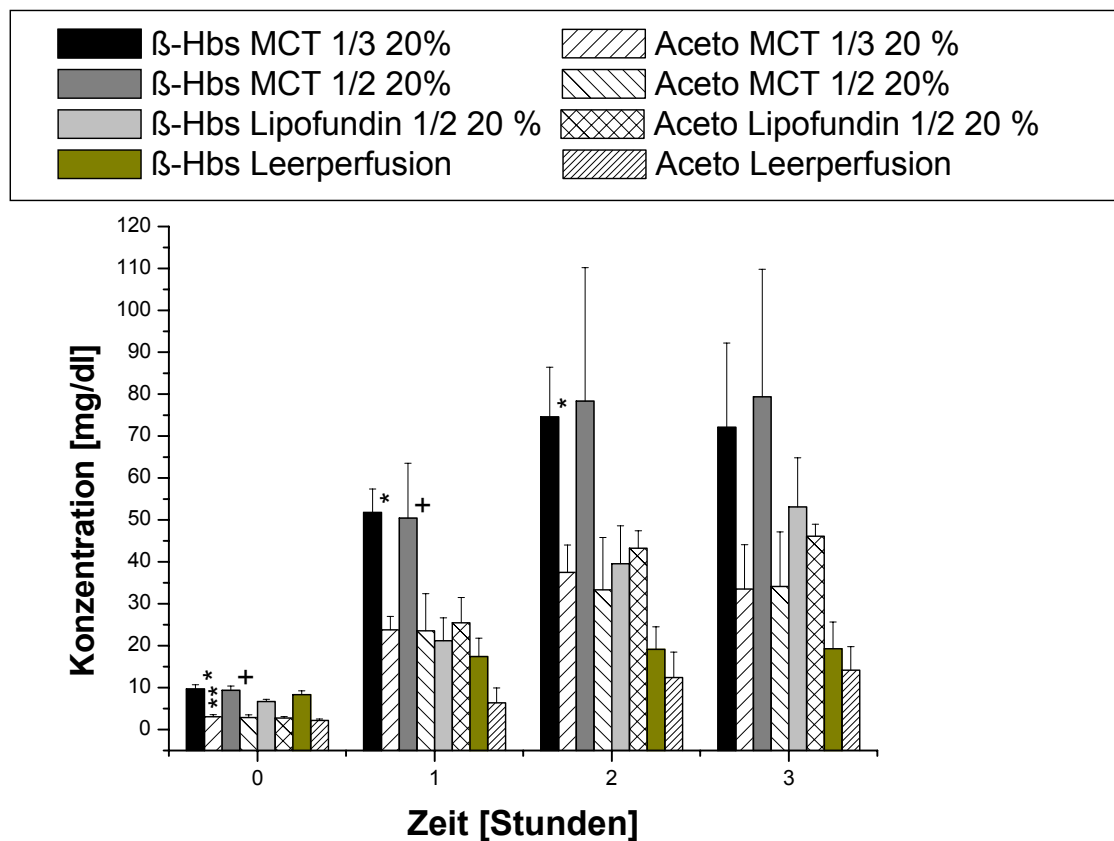
### **3.2.6 Phospholipide**

Aufgrund der extrem starken Hämolyse konnten die Phospholipidkonzentrationen nicht genau bestimmt werden.

### **3.2.7 Ketonkörper**

Im Laufe der durchgeführten Perfusionen konnten in allen Gruppen bereits in der ersten Perfusionsstunde signifikante Anstiege der Ketonkörperkonzentrationen beobachtet werden (*Tabelle 125, Tabelle 126, Tabelle 127, Tabelle 128, Abbildung 36*).

Zwischen den beiden untersuchten Fettemulsionen MCT  $\frac{1}{2}$  20% und MCT  $\frac{1}{3}$  20% konnten keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationsanstiegen beobachtet werden, jedoch im Vergleich zu Lipofundin® MCT 20%.



**Abbildung 36:** Konzentrationsverlauf der beiden Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat unter Leberperfusion über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 8$ ), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% ( $n = 7$ ) und Lipofundin MCT 20% ( $n = 5$ ) auf 100 ml Perfusionsmedium und als Leerperfusion ( $n = 8$ ) ohne Zusatz einer Fettemulsion ( $\bar{x} \pm SD$ ).

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% stieg die Konzentration an  $\beta$ -Hydroxybutyrat signifikant ( $p < 0,01$ ) von 9,34 mg/dl vor Beginn der Perfusion auf 50,46 mg/dl innerhalb der ersten Perfusionsstunde an, dies entsprach einem Anstieg um 440,3% gegenüber dem Ausgangswert. In den restlichen zwei Perfusionsstunden nahm die Konzentration noch einmal um insgesamt 28,9 mg/dl auf 79,40 mg/dl zu, wobei der Anstieg in der letzten Perfusionsstunde nur noch minimal war. Der Gesamtanstieg betrug 750,1%.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurden in etwa gleiche Konzentrationen gemessen wie mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. In der ersten Perfusionsstunde stieg die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) von 9,66 mg/dl auf 51,77 mg/dl an. Dies entsprach einem Anstieg um 435,9% gegenüber dem Ausgangswert. In der zweiten Perfusionsstunde nahm auch hier die Konzentration um weitere 22,8 mg/dl auf 74,54 mg/dl zu. In der dritten Perfusionsstunde kam

es zu keiner Konzentrationserhöhung mehr, die Konzentration wurde in etwa aufrecht erhalten. Der Gesamtanstieg betrug 671,6%.

In der Gruppe mit Lipofundin® MCT  $\frac{1}{2}$  20% lag die Ausgangskonzentration mit 6,68 mg/dl signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als in den anderen beiden Gruppen. In der ersten Perfusionsstunde stieg die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) auf 21,18 mg/dl an. Dies entsprach einem Anstieg um 217,1% gegenüber dem Ausgangswert. Anschließend nahm die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration weiter kontinuierlich um 31,6 mg/dl bis zum Ende der Perfusion nach drei Stunden auf 53,08 mg/dl zu. Der Gesamtanstieg war mit 694,6% am Perfusionsende in etwa gleich hoch wie mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Gegenüber MCT  $\frac{1}{2}$  20% lagen die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen jedoch zu den Zeitpunkten  $t = 0$  (vor Perfusionsbeginn) und  $t = 1$  (Stunden unter Perfusion) signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger. Zu den gleichen Zeitpunkten und zusätzlich zum Zeitpunkt  $t = 2$  (2 Stunden unter Perfusion) waren sie auch signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%.

In der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu einem deutlichen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Anstieg an  $\beta$ -Hydroxybutyrat innerhalb der ersten Perfusionsstunde von 8,34 mg/dl auf 17,43 mg/dl. Dies entsprach einem Anstieg um 109,0% gegenüber dem Ausgangswert. In den restlichen zwei Stunden bis zum Perfusionsende nahm die Konzentration nur noch leicht zu auf 19,30 mg/dl. Der Gesamtanstieg betrug 131,4%. Zu allen Zeitpunkten im Laufe der Perfusion waren die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen in den anderen Gruppen mit Fettzusatz signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Kontrollgruppe.

Bei den Perfusionen ohne Organ mit rezirkulierendem Perfusionsmedium lag die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration nahezu gleichbleibend um durchschnittlich 9,0 mg/dl (*Tabelle 135*).

Bei Acetoacetat stieg die Konzentration in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% ebenfalls am stärksten innerhalb der ersten Perfusionsstunde signifikant ( $p < 0,05$ ) von 2,86 mg/dl auf 23,52 mg/dl an. Dies entsprach einem Anstieg um 823,2% gegenüber dem Ausgangswert. Danach nahm sie noch um etwa 11 mg auf 34,13 mg/dl bis zum Ende der Perfusion zu. Auch hier war der Anstieg in der letzten Stunde nur noch minimal. Der maximale Konzentrationsanstieg betrug 1194,7%.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Acetoacetatkonzentration signifikant ( $p < 0,05$ ) von 3,05 mg/dl auf 23,80 mg/dl innerhalb der ersten Perfusionsstunde. Dies entsprach einem Anstieg um 780,3% gegenüber dem Ausgangswert. Anschließend kam es zu einem maximalen Anstieg auf 37,47 mg/dl und zu einem leichten Abfall des Acetoacetats in der dritten Perfusi-

onsstunde auf 33,54 mg/dl. Der maximale Konzentrationsanstieg nach zwei Perfusionsstunden war allerdings mit 1228,5% noch ausgeprägter als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

Zwischen Lipofundin® MCT 20% und den anderen beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied nur zu Perfusionsbeginn festgestellt werden. Die Anfangskonzentration des Acetoacetats lag mit 2,76 mg/dl signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Anschließend stieg auch hier die Acetoacetatkonzentration ebenfalls am stärksten innerhalb der ersten Perfusionsstunde signifikant ( $p < 0,05$ ) auf 25,49 mg/dl an. Dies entsprach einem Anstieg um 823,6% gegenüber dem Ausgangswert. Danach nahm sie noch um 20,6 mg auf 46,13 mg/dl bis zum Ende der Perfusion zu. Auch hier war der Anstieg in der letzten Stunde nur noch minimal. Der maximale Konzentrationsanstieg war aber noch erheblich höher als in den anderen beiden Gruppen und betrug 1571,4%.

In der Kontrollgruppe kam es auch wieder zu einem deutlichen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Anstieg des Acetoacetats innerhalb der ersten Perfusionsstunde von 2,17 mg/dl auf 6,38 mg/dl. Dies entsprach einem Anstieg um 294,3% gegenüber dem Ausgangswert. In den restlichen zwei Stunden bis zum Perfusionsende nahm die Konzentration weiter zu bis auf 14,15 mg/dl. Der maximale Konzentrationsanstieg betrug 652,2%. Zu allen Zeitpunkten im Laufe der Perfusion waren auch hier die Acetoacetatkonzentrationen in den Gruppen mit Fettzusatz signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Kontrollgruppe.

Bei den Perfusionen ohne Organ mit rezirkulierendem Perfusionsmedium lag die Acetoacetatkonzentration nahe zu gleichbleibend um durchschnittlich 2,6 mg/dl (*Tabelle 135*)

### **3.2.8 Bestimmungen aus Lebergewebe**

Im Anschluss an die mit Organ durchgeführten Perfusionen wurde die Leber vom umliegenden Gewebe freipräpariert, mit kalter 0,9%iger Kochsalzlösung gespült, gereinigt und gewogen. Die entnommenen Gewebeproben wurden homogenisiert. Aus dem Homogenat wurde anschließend ein Extrakt mit organischen Lösungsmitteln hergestellt. Aus dem Extrakt konnten anschließend die einzelnen Lipide im Lebergewebe nachgewiesen werden.

#### **3.2.8.1 Lebergewichte**

Nach dreistündiger Perfusion isolierter Rattenlebern fiel bei der optischen Betrachtung auf, dass die Organe, die mit fetthaltigem Perfusionsmedium perfundiert wurden, größer, aber auch erheblich dunkler erschienen als die Organe, die ohne den Zusatz einer Fettemulsion perfundiert wurden. Zwischen den mit verschiedenen Mischemulsionen perfundierten Lebern

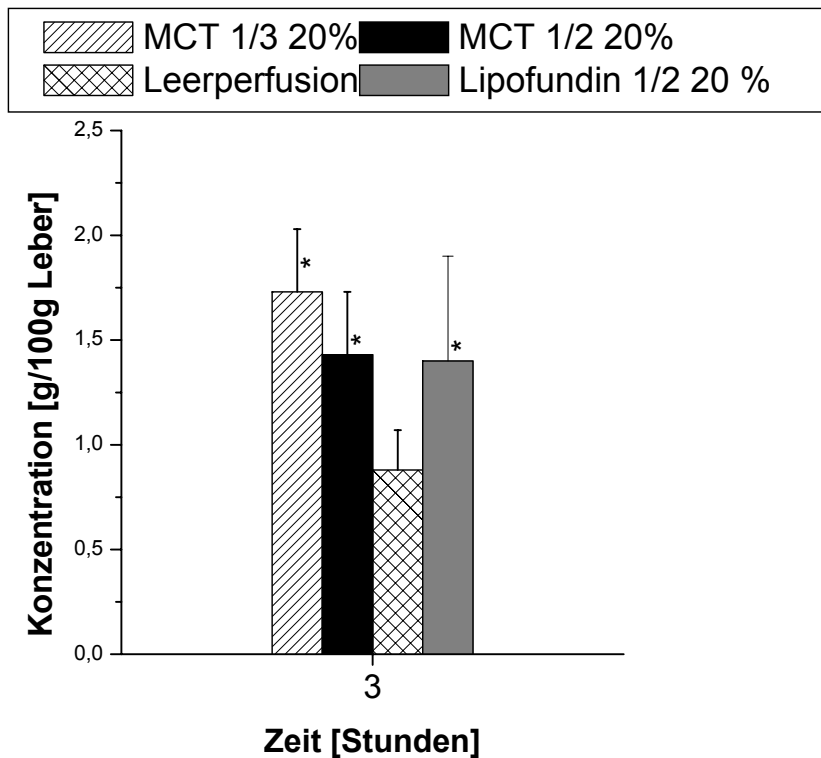
konnte kein signifikanter Gewichtsunterschied festgestellt werden. Das durchschnittliche Lebergewicht (*Tabelle 129*) lag in den Gruppen mit Fettzusatz bei 10,08 g für MCT  $\frac{1}{3}$ , bei 10,07 g mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 10,57 g mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%. In der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz war das Durchschnittsgewicht mit 8,62 g signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als nach Perfusion mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Gegenüber Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die Gewichtszunahme der Organe durch Perfusion mit fetthaltigem Perfusionsmedium betrug 16,9%, 16,8% und 22,6% gegenüber der Kontrollgruppe.

### **3.2.8.2 Cholesterin**

Der Cholesteringehalt der Leber (*Tabelle 129*) nach dreistündiger Perfusion wurde durch keine der drei Fettemulsionen erhöht. Die Konzentrationen lagen in allen Gruppen fast gleich hoch mit 0,31 g/100g Leber unter der Behandlung MCT  $\frac{1}{3}$  20%, bei 0,32 g/100g Leber mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 0,32 g/100g Leber mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%. Der Cholesteringehalt war in der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz signifikant ( $p < 0,05$ ) mit 0,38 g/100g Leber höher als mit Zusatz einer der drei Fettemulsionen. Unter Leberperfusion mit Fettzusatz kam es eher zu einer Senkung des Cholesteringehalts der Leber.

### **3.2.8.3 Triglyceride**

Der Triglyceridgehalt (*Tabelle 129, Abbildung 37*) in der Leber wurde nach dreistündiger Perfusion mit fetthaltigem Perfusionsmedium durch alle drei Fettemulsionen signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz erhöht.



**Abbildung 37:** Triglyceridgehalt der Leber *nach Leberperfusion über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der Fettemulsionen Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n = 8), Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% (n = 7) und Lipofundin MCT 20% (n = 5) auf 100 ml Perfusionsmedium und als Leerperfusion (n = 8) ohne Zusatz einer Fettemulsion ( $\bar{x} \pm SD$ ). Signifikanzen: für \* gilt  $p < 0,05$  (MCT  $\frac{1}{3}$  20%, MCT  $\frac{1}{2}$  20% und Lipofundin MCT 20% zur Kontrollgruppe).*

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde eine Triglyceridkonzentration von 1,73 g/100g Leber gemessen, in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% 1,43 g/100g Leber, mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% 1,40 g/100g Leber und in der Kontrollgruppe 0,88 g/100g Leber. Die prozentuale Zunahme der Triglyceridkonzentration gegenüber der Kontrollgruppe betrug 97% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% 63% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und 59% mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%.

#### 3.2.8.4 Gesamtlipide

Auch der Gesamtlipidgehalt (Tabelle 129) in der Leber war nach dreistündiger Perfusion mit fetthaltigem Perfusionsmedium mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% deutlich gegenüber der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz erhöht. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurde eine Gesamtlipidkonzentration von 3,92 g/100g Leber gemessen, in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% 3,35 g/100g Leber, mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% 2,65 g/100g Leber und in der Kontrollgruppe 2,78 g/100g Leber. Zwischen den untersuchten Fettemulsionen bestand kein signifikanter Unter-

schied. Die Konzentrationen mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% waren signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Kontrollgruppe. Die prozentuale Zunahme der Gesamtlipidkonzentration gegenüber der Kontrollgruppe betrug 41% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, und 20,5% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%.

### 3.2.9 Glukose und Lactat

Vor Beginn aller durchgeführten Perfusionen der isolierten Rattenlebern wurde dem Perfusionsmedium 200 mg/dl Glukose zugesetzt. In den Gruppen mit Fettzusatz kam es im Laufe der ersten Perfusionsstunde nur zu unwesentlichen Schwankungen der Glukosekonzentration (*Tabelle 130*), in der Kontrollgruppe zu einer kontinuierlichen leichten Abnahme bis zum Perfusionsende um 36,1 mg. Die Lactatkonzentrationen blieben in allen Gruppen (*Tabelle 131*) innerhalb der ersten zwei Perfusionsstunden nahezu konstant. In der letzten Perfusionsstunde konnten in allen Gruppen leichte Anstiege um 7-18 mg/dl beobachtet werden.

Im rezirkulierenden Perfusionsmedium mit Fettzusatz ohne Organpassage kam es zu einem sehr starken Abfall der Glukosekonzentrationen von 199,1 mg/dl auf 47,5 mg/dl am Ende der Perfusion nach drei Stunden. Gleichzeitig stieg die Lactatkonzentration von 28,8 mg/dl auf 321,8 mg/dl an (*Tabelle 135*). Die Aufrechterhaltung der Glukosekonzentration über die Verstoffwechslung des freien Glycerins ist hier ohne Organpassage durch die Leber nicht möglich (siehe oben). Der Abfall der Glukose und der gleichzeitige Anstieg des Lactats dürfte auf der hohen glykolytischen Aktivität der Erythrozyten im verwendeten Vollblut beruhen. Für den Stoffwechsel des Erythrozyten stellt Glukose die wesentliche Energiequelle dar. Nach Phosphorylierung der Glukose mit Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat werden 5–10% davon dem Pentosephosphatzyklus zugeführt, die Hauptmenge wird jedoch zur Bildung von ATP in der Glykolyse herangezogen, wobei 1 mol Glukose zu 2 mol Lactat zerlegt wird.

### 3.2.10 Kontrollparameter

Zur Prüfung der Leberfunktionfähigkeit (*Tabelle 132, Tabelle 133, Tabelle 134*) im Laufe der Perfusion wurden die Harnstoffkonzentrationen, die Konzentration des anorganischen Phosphats, die Galleproduktion und die Hämoglobinkonzentration gemessen.

Der leichte Anstieg des Hämoglobins ist auf ein Verdunsten des Wassers bei der Begasung des Perfusionsmediums zurückzuführen. Dieser Anstieg erfolgte auch im Leerversuch im rezirkulierenden Perfusionsmedium mit Fettzusatz ohne Organpassage (*Tabelle 135*).

Die Synthese von Harnstoff aus dem im Eiweißstoffwechsel anfallenden Ammoniak zählt zu den wichtigsten Engiftungsfunktionen der Leber. Als nierenpflichtige Substanz wird der

Harnstoff in die Niere glomerulär filtriert und ausgeschieden. Da bei der isolierten Leber diese Abgabe in die Nieren nicht stattfinden kann, muss sich der Harnstoff im Perfusionsmedium anreichern. Ein kontinuierlicher Anstieg der Harnstoffkonzentrationen konnte in allen Perfusionen mit Organpassage gemessen werden. Im Leerversuch ohne Organpassage konnte dagegen keine Erhöhung der Harnstoffkonzentration (*Tabelle 135*) beobachtet werden.

Die Konzentrationen des anorganischen Phosphats stiegen in allen Gruppen mit Fettzusatz und Organpassage stark an. Diese Anstiege des Phosphats könnten auf einer Freisetzung des Phosphats aus den Phospholipiden der Fettemulsion beruhen. In der Kontrollgruppe ohne Fettzusatz und im Leerversuch ohne Organpassage mit Fettzusatz konnte ein leichter Anstieg des anorganischen Phosphats in der letzten Perfusionsstunde beobachtet werden.

Die Galleproduktion ging in den Perfusionen mit Zusatz von MCT  $\frac{1}{2}$  20% und MCT  $\frac{1}{3}$  20% innerhalb der letzten Perfusionsstunde etwas zurück. Die Gesamtproduktionen über drei Stunden waren dadurch gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt, die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% wurde eine deutlich höhere Galleproduktion (*Tabelle 129*) als in den anderen drei Gruppen gefunden. Gegenüber MCT  $\frac{1}{2}$  20% war dieser Unterschied signifikant.



## 4 Diskussion

### 4.1 Pharmakokinetik nach parenteraler Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen

Im Rahmen der durchgeführten Arbeit wurden zwei neu entwickelte Fettemulsionen mit unterschiedlichen Anteilen an mittel- und langkettigen Triglyceriden untersucht (*Tabelle 1*). Es handelte sich dabei um Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% (50% MCT-Anteil) und Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% (33% MCT –Anteil) der Firma Laevosan. In Vergleichsuntersuchungen wurden beide Fettemulsionen an freiwilligen Versuchspersonen in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht. Beide Fettemulsionen waren bereits im Tierversuch an Ratten geprüft worden (*Holzwarth, 1991*). In früheren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Umsatzkapazität von parenteral zugeführten langkettigen Triglyceriden begrenzt ist (*Förster, 1981; Asskali 1985*). Da die körpereigenen Triglyceride mit den infundierten Triglyceriden interferieren und erstere einer endogenen Regulation unterliegen, beeinflussen die Dosierung und die Applikationsdauer einer Fettinfusion die Klärung und die Verwertung von exogen zugeführten Fettpartikeln. Das Verhalten von Mischemulsionen aus MCT und LCT soll aufgrund der unterschiedlichen Verwertungswege von MCT und LCT bezüglich Umsatzkapazität und Verwertung auch von dem Anteil an MCT in der Fettemulsion abhängig sein. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen befand sich ein einziges vergleichbares Präparat auf dem deutschen Markt. Es handelte sich um das Präparat Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% (50% MCT-Anteil), das von der Firma Braun, Melsungen, bis dahin seit über zehn Jahren vertrieben wurde.

Im Gegensatz zur enteralen Gabe entfallen bei parenteraler Gabe die resorptiven Unterschiede zwischen mittelkettigen und langkettigen Triglyceriden. Durch die direkte Zufuhr in den Intravasalraum unter Umgehung des Darmsystems werden sowohl mittelkettige als auch langkettige Triglyceride durch die Lipoproteinlipase bereits vor der ersten Leberpassage in der Peripherie zu freien Fettsäuren hydrolysiert. Eine schnellere Hydrolyse von mittelkettigen Triglyceriden gegenüber langkettigen Triglyceriden wird häufig beschrieben (*Deckelbaum et al., 1986, 1990; Lutz et al., 1989 a; Holzwarth, 1991; Hultin et al., 1994*). Die Hydrolysegeschwindigkeit scheint dabei sowohl in vitro (*Deckelbaum et al., 1986, Groot und Hülsmann, 1973*) als auch in vivo (*Cotter et al., 1989*) vom prozentualen Anteil an LCT abzuhängen. Je höher der LCT-Anteil, desto langsamer ist die Hydrolysegeschwindigkeit.

Im Tierexperiment fanden *Cotter et al.* (1987) nach Infusion einer MCT/LCT-Mischemulsion (50% MCT-Anteil) nach gaschromatographischer Analyse einen geringeren Gehalt an mittelkettigen Triglyceriden als an langkettigen Triglyceriden am Gesamttriglyceridgehalt.

Bei Hunden konnte ebenfalls nach Infusion einer MCT/LCT-Mischemulsion eine niedrigere molare Konzentration an Triglyceriden nachgewiesen werden als nach Infusion einer reinen LCT-Emulsion (*Grancher et al.*, 1987).

Ein wichtiges Kriterium für die Fettverstoffwechslung im Organismus nach parenteraler Fettapplikation ist die Bestimmung der Eliminationskinetik. Da es sich bei Fettemulsionen nicht um echte Lösungen, sondern um Emulsionen handelt, können sie bezüglich ihrer Zusammensetzung und physikalischen Struktur stark differieren. Durch diese präparatebedingten Unterschiede werden die Verwertung und Umsetzung zu freien Fettsäuren und freiem Glycerin im Intravasalraum beeinflusst (*Förster et al.*, 1979; *Förster*, 1980; *Wolfram*, 1983; *Weidler et al.*, 1987). Wie schon in der Einleitung beschrieben, kann es bei Überdosierung zu einem *fat overload syndrome* kommen. Um dies zu vermeiden, ist die Kenntnis des Eliminationsverhaltens einer bestimmten Fettemulsion von entscheidender Bedeutung. Da die gewonnenen Erkenntnisse mit einem Präparat nur sehr beschränkt auf ein anderes übertragbar sind, muss für neue MCT/LCT-Mischemulsionen deren verträgliche Dosis bestimmt werden.

In früheren Untersuchungen mit reinen LCT-Emulsionen konnte gezeigt werden, dass die Halbwertszeit der zugeführten Triglyceride im Serum vor allem von der Teilchengröße, der Art und dem Anteil des verwendeten Emulgators abhängt (*Förster*, 1980; *Asskali*, 1985; *Weidler et al.*, 1987; *Lutz et al.*, 1989 b).

Im Vergleich zu Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% liegt der Anteil an Emulgator in den beiden Fettemulsionen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, höher (*Tabelle 1*). Außerdem ist der Anteil in Lipidol MCT 1/3 20% mit 1,58% etwas höher als in Lipidol MCT 1/2 20% mit 1,52%. Wie in Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% besteht die emulgierende Komponente aus Eilecithin. Im Vergleich zu 10%igen Fettemulsionen liegt der Gehalt an Phospholipiden in 20%igen Fettemulsionen allerdings niedriger. In Vergleichsuntersuchungen konnte von verschiedenen Autoren eine deutlich schlechtere Verstoffwechslung von 10%igen Fettemulsionen gegenüber 20%igen festgestellt werden. Dabei werden parallel zu den höheren Triglyceridanstiegen unter der Gabe von 10%igen Fettemulsionen auch erhöhte Phospholipidwerte gefunden (*Cotter et al.*, 1985; *Thonnart et al.*, 1986; *Haumont et al.*, 1989, an LCT; *Holzwarth*, 1991, an MCT/LCT). *Lutz et al.* (1989 b) untersuchten die Partikelgröße verschiedener 10- und 20%iger LCT- und MCT/LCT-Mischemulsionen. Höhere Phospholipidanteile in Fettemuls-

ionen führen zu kleineren Partikeldurchmessern der Fetttröpfchen in einer Fettemulsion. In Inkubationsversuchen mit Lipoproteinlipase und hepatischer Lipase stellten die Autoren außerdem bei Verdopplung der Phospholipidkonzentration eine Abnahme der Enzymaktivitäten fest. Phospholipide sind ein wesentlicher Bestandteil von Zellmembranen. Bei sehr hohen Konzentrationen sollen sie andere Lipide (vor allem Cholesterin) aus den Zellmembranen, besonders von Erythrozyten, herauslösen können (*Dahlan et al.*, 1992). In einer Untersuchung an Neugeborenen konnten *Cairns et al.* (1996) in einer Vergleichsstudie mit 10- und 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen nach siebentägiger parenteraler Ernährung einen signifikant höheren Anstieg des Cholesterins unter der Gabe von MCT/LCT 10% gegenüber der Anwendung von MCT/LCT 20% feststellen.

Aufgrund des deutlich schlechteren Eliminationsverhalten und der höheren Anstiege der Phospholipide mit den 10%igen MCT/LCT-Mischemulsionen (*Holzwarth*, 1991) an Ratten wurden in den eigenen Versuchen an freiwilligen Versuchspersonen nur die 20%igen Emulsionen untersucht.

Mit beiden untersuchten Fettemulsionen kam es in allen Dosierungen zu signifikanten Anstiegen der Triglyceridkonzentrationen. Vor allem mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% waren die Anstiege prozentual höher als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Nach Fettbolusgabe, niedrig dosierter Kurzinfusion und unter niedrig dosierter Dauerinfusion zeigte MCT  $\frac{1}{2}$  20% ein besseres Eliminationsverhalten. Unter hoch dosierter Dauerinfusion von 0,25 g Fett/kg KG und Stunde kam es mit beiden Fettemulsionen zu einer Überschreitung der Eliminationskapazität. Nach Absetzen der Infusion konnte kein Unterschied in der Elimination festgestellt werden.

Nach Bolusgabe von 10 g Fett (intravenöser Fetttoleranztest, IVFTT) innerhalb von 3 Minuten stiegen die Triglyceridkonzentrationen bereits 1 Minute nach Injektion mit beiden Fettemulsionen in etwa vergleichbar hoch um 373% und 320% an (*Tabelle 3, Abbildung 3*). Dabei wurden Maximalkonzentrationen von 601 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 630 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) bei Ausgangswerten von 128-150 mg/dl erreicht. In der anschließenden Eliminationsphase wurden die Triglyceride sehr schnell aus dem Serum eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeiten lagen bei 15,1 Minuten ( $k_{el}$  4,60%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 27,9 Minuten ( $k_{el}$  2,48%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% (*Abbildung 38, Abbildung 39, Anhang*).

Durch eine Dosissteigerung auf 50 g Fett konnten extrem hohe vergleichbare Anstiege bis auf 1992 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und auf 1964 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) gemessen werden (*Tabelle 22, Abbildung 10*). Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 1458% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 1712%

(MCT  $\frac{1}{2}$  20%) bei Ausgangswerten von 128 mg/dl und 108 mg/dl. In der anschließenden Eliminationsphase ließen sich Halbwertszeiten von 46,2 Minuten ( $k_{el}$  1,50%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und von 54,6 Minuten ( $k_{el}$  1,27%  $\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% berechnen (*Abbildung 40, Abbildung 41, Anhang*). Die Eliminationshalbwertszeiten verlängerten sich bei höherer Substratzufuhr deutlich. Bei halblogarithmischer Auftragung der Triglyceridkonzentration ließ sich aber noch eine exponentielle Abnahme feststellen.

Zur Erfassung der Eliminationskapazität wurden Dauerinfusionen in verschiedenen Dosierungen durchgeführt.

Unter einer 12 stündigen Dauerinfusion von 0,1 g Fett/kg KG und Stunde kam es mit beiden Fettemulsionen innerhalb der ersten drei bis vier Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Triglyceridkonzentrationen um 133% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 142% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Die maximalen Konzentrationen lagen bei 236 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 287 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) bei Ausgangswerten um 100-120 mg/dl (*Tabelle 46, Abbildung 17*).

In den restlichen Stunden bis zum Infusionsende konnte mit beiden Fettemulsionen eine zunehmende Umsatzsteigerung des infundierten Fettes beobachtet werden.

Mit beiden Fettemulsionen stellte sich zunächst ein Fließgleichgewicht mit Triglyceridkonzentrationen um durchschnittlich 200-250 mg/dl ein. Ab der neunten Infusionstunde kam es durch eine weitere Enzyminduktion noch mal zu einem leichten Abfall der Triglyceridkonzentration. Diese steady-state-Konzentration wurde dann mit Werten zwischen 177-200 mg/dl bis zum Infusionsende aufrecht erhalten.

Unter einer Dosissteigerung auf 0,25 g Fett/kg KG und Stunde stellte sich mit beiden Fettemulsionen bei deutlicher Überschreitung der Eliminationskapazität kein Fließgleichgewicht mehr ein (*Tabelle 76, Abbildung 24*). Es kam zu vergleichbaren signifikanten Triglyceridanstiegen um 1497% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und um 1622% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Die Maximalkonzentrationen lagen bei 1449 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und bei 1305 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%), bei Ausgangskonzentrationen von 94,3 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 75,8 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%).

Im Anschluss an die Infusion wurden die Triglyceride nur langsam aus dem Serum eliminiert. Vier Stunden nach Infusionsende lagen die Triglyceridkonzentrationen noch über dem 4-5 fachen der Ausgangskonzentrationen. Als Zeichen der Übersättigung der Elimination ließ sich in beiden Gruppen bei halblogarithmischer Auftragung eine lineare Kinetik feststellen (Kinetik nullter Ordnung). Die Eliminationshalbwertszeiten lagen bei 114 Minuten ( $k_{el}$  0,61%

$\text{min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 120 Minuten ( $k_{\text{el}} 0,58\% \text{ min}^{-1}$ ) für MCT  $\frac{1}{3}$  20% (*Abbildung 42, Abbildung 43, Anhang*).

*Holzwarth* (1991) verglich ebenfalls die gleichen Fettemulsionen in fünfstündigen Dauerinfusionen an gehungerten Wistar-Ratten. Den Ratten wurden dazu die Fettemulsionen, nach Legen eines zentralen Venenkatheters, in Narkose infundiert. Um eventuelle, auf den Operationsstress beim Einführen des Katheters zurückzuführende Effekte auf den Lipidstoffwechsel auszuschließen, wurde einer Kontrollgruppe als Vergleich eine 0,9%ige NaCl-Lösung ebenfalls über 5 Stunden infundiert. Aufgrund der Vielzahl der zu bestimmenden Parameter konnten in diesen Versuchsreihen nicht alle Bestimmungen an jedem einzelnen Tier durchgeführt werden, da der daraus resultierende Blutverlust zu groß gewesen wäre. Die Tiere wurden deshalb in verschiedenen Gruppen mit alternierenden Blutabnahmen untersucht. Einige Parameter konnten dabei auch nur als Einzelmessung bestimmt werden.

Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen stellte *Holzwarth* (1991) in den Untersuchungen an Ratten geringere Triglyceridanstiege feststellen.

Unter Dauerinfusion von 0,1 g Fett/kg KG und Stunde über fünf Stunden stiegen die Triglyceridkonzentrationen um 96% von 60,0 mg/dl auf 117,7 mg/dl unter der Gabe von MCT  $\frac{1}{2}$  20% und um 91% von 60,4 mg/dl auf 115,4 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Nach drei Stunden kam es mit beiden Fettemulsionen zur Einstellung eines Fließgleichgewichts (*Holzwarth*, 1991). In den eigenen Versuchen an Probanden lagen die Triglyceridkonzentrationen nach fünf Stunden zwischen 232 und 256 mg/dl.

Nach Dauerinfusion von 0,25-0,30 g Fett/kg KG über 5 Stunden stiegen die Triglyceride mit beiden Fettemulsionen um 530% und um 326% von jeweils 48,5 mg/dl und 49,8 mg/dl auf Werte um 305,6 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 211,8 mg/dl (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) an. Es stellte sich zwischen der dritten und vierten Infusionsstunde ein steady state ein, allerdings auf einem deutlich höheren Niveau als bei niedrig dosierter Dauerinfusion (*Holzwarth*, 1991).

In einem an die hochdosierten Dauerinfusionen anschließenden Zeitintervall von zwei Stunden wurde in einem neuen Versuch die Elimination der infundierten Fettemulsionen untersucht. Für MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden dabei von *Holzwarth* (1991) Halbwertszeiten von 74 Minuten und von 57 Minuten berechnet.

Erst bei einer Dosiserhöhung auf 0,35-0,40 g Fett/kg KG und Stunde kam es bei Ratten zu einer Überschreitung der Eliminationskapazität. Mit beiden Fettemulsionen wurden

Triglyceridanstiege bis auf 1016 (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und 1375 mg/dl (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) gefunden. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% konnte hier eine signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere Triglyceridkonzentration gemessen werden (*Holzwarth, 1991*). Vergleichbare Triglyceridanstiege wurden in den eigenen Untersuchungen an Probanden bereits unter der Gabe von 0,25 g Fett/kg Kg ebenfalls nach 5 Stunden erreicht.

Die von *Holzwarth (1991)* berechneten Halbwertszeiten in der Eliminationsphase lagen allerdings mit 38 und 43 Minuten erheblich niedriger als in den eigenen Versuchen bei Überschreitung der Eliminationskapazität. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Untersuchungen an unterschiedlichen Tierkollektiven mit alternierenden Messzeitpunkten durchgeführt wurden. Dies bedeutet, dass die Invasion und die Elimination des applizierten Fettes nicht an ein und demselben Tier untersucht werden konnte. Auch waren die Ergebnisse aufgrund der kürzeren Infusionszeiten von 5 Stunden nicht direkt vergleichbar.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die aus den Tierversuchen erhaltenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Anwendung am Menschen übertragbar sind. Die festgestellten Unterschiede in der Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen an Ratten im Vergleich zur Anwendung am Menschen könnten dabei eher durch einen anderen Stoffwechsel als durch den unterschiedlichen Versuchsaufbau (Narkose gegenüber Wachzustand, alternierende Messzeitpunkte) bedingt sein.

Eine Reihe von Autoren haben über vergleichende Untersuchungen der Elimination von Fettemulsionen mit langkettigen und mittelkettigen Triglyceriden berichtet. Dabei wurden nicht immer Angaben zu pharmakokinetischen Kenngrößen wie Eliminationshalbwertszeiten oder Eliminationskonstanten gemacht. Die meisten Untersuchungen wurden mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 10- oder 20% im Vergleich zu einer reinen LCT-Emulsion durchgeführt.

*Sailer und Müller (1981)* verglichen eine 10%ige MCT/LCT-Mischemulsion (75% MCT-Anteil) mit einer 10%igen LCT-Emulsion (enthielt Sojaphosphatide) an Probanden. Bei Infusion von 500 ml über 6 Stunden in einer Dosierung von 0,12 g Fett/kg KG konnten sie unter der Gabe von MCT einen geringeren Triglyceridanstieg und eine schnellere Elimination beobachten.

Unter Dauerinfusion einer MCT/LCT-Mischemulsion mit 0,225 g Fett/kg KG und Stunde fanden *Jansing und Reinauer (1978)* vergleichbar hohe Triglyceridanstiege wie mit einem LCT-Präparat. In der anschließenden Eliminationsphase nach Infusionsende wurde mit

MCT/LCT aber eine schnellere Elimination festgestellt. Die untersuchten Fettemulsionen enthielten ebenfalls Sojaphosphatide als emulgierende Komponente.

*Radermacher et al.* (1982) konnten bei Infusion von 0,12 g Fett/kg Kg und Stunde keinen Unterschied im Konzentrationsanstieg und der anschließenden Elimination der Triglyceride zwischen einer LCT- und einer MCT/LCT-Mischemulsion feststellen.

*Hailer et al.* (1987) verglichen die Elimination einer mit Eilecithin emulgierten MCT/LCT-Mischemulsion (Lipofundin<sup>®</sup> MCT) mit einer LCT-Emulsion mit gleichem Emulgator (Intralipid<sup>®</sup>, enthält Eilecithin) und ein weiteres LCT-Präparat mit Sojalecithin als emulgierende Komponente (Lipofundin<sup>®</sup> S). Während zwischen Lipofundin<sup>®</sup> MCT und Intralipid<sup>®</sup> nur geringe Triglyceridkonzentrationsunterschiede beobachtet werden konnten, wurden mit Lipofundin<sup>®</sup> S wesentlich niedrigere Konzentrationen als mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT erreicht.

Über eine langsamere Elimination von Lipofundin<sup>®</sup> MCT im Vergleich zu Lipofundin<sup>®</sup> S berichteten auch *Julius* und *Leonhardt* (1988). In einem intravenösen Fetttoleranztest mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 10% (50% MCT-Anteil) an freiwilligen Versuchspersonen stellten sie dabei außerdem fest, dass Frauen über eine schnellere Fettelimination verfügen als Männer. Nach Bolusgabe von 0,1 g Fett/kg Körpergewicht fanden sie bei den männlichen Versuchspersonen Eliminationsraten von 7,29% min<sup>-1</sup> und bei den weiblichen deutlich schnellere von 11,59% min<sup>-1</sup>. Allerdings wurden die Triglyceridabnahmen lediglich nephelometrisch über den Lichtstreuungsindex bestimmt.

*Puchstein et al.* (1990) untersuchten die Verträglichkeit und das Eliminationsverhalten einer neuartigen 20%igen Fettemulsion mit 70% MCT-Anteil und Eilecithin als Emulgator während parenteraler Ernährung in der postoperativen Phase. Ab dem dritten postoperativen Tag wurden neben Kohlenhydraten und Aminosäuren 0,12 g Fett/kg KG und Stunde über einen Zeitraum von acht Stunden infundiert. Nach vier Stunden unter Fettapplikation stellte sich ein steady state ein. Die Triglyceridkonzentrationen lagen dabei um 220 mg/dl. In einer Eliminationsphase nach Absetzen der Infusion wurde eine Halbwertszeit von 17 Minuten berechnet.

In einer Untersuchung an Patienten mit Leberzirrhose und Gesunden untersuchten *Fan et al.* (1992) das Eliminationsverhalten von Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% in einem intravenösen Fetttoleranztest nach einer Fastenperiode über Nacht. Die verabreichte Fettdosis betrug 0,1 g Fett/kg Kg und wurde innerhalb von einer Minute injiziert. In einer anschließenden Eliminations-

phase von 60 Minuten ermittelten sie dabei Eliminationsraten von  $7,72\% \text{ min}^{-1}$  für die Leberzirrhose-Patienten und von  $5,43\% \text{ min}^{-1}$  für Gesunde.

*Druml et al.* (1995) untersuchten die Elimination von Lipofundin<sup>®</sup> MCT 10% im Vergleich zu Intralipid<sup>®</sup> 10% (reine LCT-Emulsion) an Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz im Vergleich zu freiwilligen Versuchspersonen nach Über-Nacht-Fasten in beiden Gruppen. Dabei wurde eine zweistufige Dauerinfusion mit  $0,075 \text{ g Fett/kg KG}$  und Stunde über 90 Minuten und anschließend über weitere 90 Minuten mit  $0,125 \text{ g Fett/kg Kg}$  und Stunde durchgeführt (entsprechend einer Gesamtdosis von  $0,3 \text{ g Fett/kg KG}$  in 3 Stunden). Die beobachteten Triglyceridanstiege waren mit beiden Fettemulsionen vergleichbar hoch bei gleichzeitig höheren Konzentrationen an freien Fettsäuren mit dem MCT/LCT-Präparat. Die Patienten mit Leberinsuffizienz konnten beide Fettemulsionen vergleichbar gut eliminieren wie die Probanden, wobei die berechneten Halbwertszeiten in der Eliminationsphase nach Absetzen der Infusion mit MCT/LCT etwas höher lagen als unter LCT. Die Halbwertszeiten lagen bei 16,5 (LCT) und 18,5 Minuten (MCT/LCT) für Probanden und bei 20,3 (LCT) und 24,1 Minuten (MCT/LCT) für die Patienten mit Leberzirrhose.

In einem intravenösen Fetttoleranztest untersuchten *De Gaetano et al.* (1994) das Eliminationsverhalten von Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% an freiwilligen nüchternen Versuchspersonen und an ebenfalls nüchternen Patienten in der postoperativen Phase. Sie verabreichten dabei einen Fettbolus von  $0,5 \text{ ml Fett/kg KG}$  ( $= 0,1 \text{ g Fett/kg KG}$ ) und bestimmten anschließend in einer 2 stündigen Eliminationsphase Eliminationsraten um  $11,2\% \text{ min}^{-1}$  in beiden Untersuchungskollektiven.

In gleicher Dosierung ermittelten *Mingrone et al.* (1995) in einem Fetttoleranztest mit einer MCT/LCT-Mischemulsion (50% MCT-Anteil) an freiwilligen nüchternen Versuchspersonen eine Eliminationshalbwertszeit von 11 Minuten bei einer Eliminationsrate von  $9,64\% \text{ min}^{-1}$ .

Unter Berücksichtigung der etwas höheren Dosierung in den eigenen Versuchen mit Fettbolusgabe liegen die ermittelten Halbwertszeiten von Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% im Bereich der auch von anderen Autoren festgestellten Halbwertszeiten für verschiedene MCT/LCT-Mischemulsionen. Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% ist bis auf den höheren Phospholipdanteil in seiner Zusammensetzung identisch mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%. Die Elimination von Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% aus dem Serum erfolgt aufgrund des höheren LCT-Anteils langsamer. Es zeigte sich, dass auch mit MCT/LCT-Mischemulsionen die Umsatzkapazität in einer Dosierung von  $0,25 \text{ g Fett/kg Kg}$  und Stunde bereits, wie auch mit reinen LCT-Fettemulsionen, überschritten ist.



Für die klinische Anwendung kann daher eine Dosierung von 0,1 g Fett/kg Kg und Stunde empfohlen werden.

#### **4.2 Pharmakodynamik nach parenteraler Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen**

Die hauptsächliche pharmakodynamische Wirkung von Mischemulsionen aus mittel- und langkettigen Triglyceriden besteht in ihrer raschen Bereitstellung von Energie. Nach parenteraler Applikation werden sowohl langkettige als auch mittelkettige Triglyceride durch die Lipoproteinlipase des Gefäßendothels hydrolysiert (*Deckelbaum et al.*, 1986, 1990; *Lutz et al.*, 1989 a). *Hultin et al.* (1994) inkubierten verschiedene Fettemulsionen (reine LCT, MCT/LCT 1:1 und MCT/LCT als strukturierte Mischung) in Modellversuchen mit Rinderlipoproteinlipase in vitro und stellten dabei fest, dass aus einer Mischemulsion aus mittel- und langkettigen Triglyceriden der Anteil an mittelkettigen Triglyceriden bevorzugt hydrolysiert wird. In in-vivo-Versuchen wurden anschließend Fettbolusinjektionen der unterschiedlichen Fettemulsionen untersucht. Beide MCT-haltigen Fettemulsionen wurden deutlich schneller eliminiert als das reine LCT-Präparat. Durch die schnellere Hydrolyse und anschließende Elimination von mittelkettigen Triglyceriden gegenüber langkettigen Triglyceriden erhofft man sich, bei Bedarf eine raschere Verfügbarkeit der zugeführten Energie zu erreichen. Der Anteil an langkettigen Triglyceriden sollte neben der Bereitstellung von essentiellen Fettsäuren vor allem der Auffüllung der Fettspeicher dienen. Im Gegensatz zu reinen LCT-Emulsionen liegt der Anteil an Linolsäure (C 18:2,  $\omega-6$ ) in MCT/LCT-Mischemulsionen niedriger. Dadurch soll ein zu starker Anstieg der Linolsäure über den Bedarf hinaus vermieden werden. In reinen LCT-Emulsionen liegt der Anteil an Linolsäure, wie schon in der Einleitung erwähnt, bei über 50 %. Durch ein überhöhtes Angebot an Linolsäure kommt es zu einer Substrathemmung der  $\Delta-6$ -Desaturase, was über eine verminderte Umsetzung zu  $\alpha$ -Linolensäure (C 18:3,  $\omega-6$ ) letztlich zu erniedrigten Arachidonsäurekonzentrationen führt. Eine Erniedrigung des Arachidonsäuregehaltes wurde in Gewebebiopsien (*Friedmann und Fröhlich*, 1979) und bei Kindern und Erwachsenen nach Infusion von Intralipid 10 % (reine LCT-Emulsion) festgestellt (*Menge et al.*, 1977).

Zur Entfaltung der pharmakodynamischen Wirkung von Fettemulsionen müssen die infundierten Triglyceride zuvor zu freien Fettsäuren hydrolysiert werden, bei deren  $\beta$ -Oxidation dann Energie in Form von ATP bereitgestellt wird. Dementsprechend sind die Konzentrationen an freien Fettsäuren als Indikator für die Hydrolyserate der Triglyceride und die Ketonkörper, insbesondere  $\beta$ -Hydroxybutyrat als Indikator für die hepatische Verwertung der frei-

gesetzten Fettsäuren in der  $\beta$ -Oxidation zu sehen. Mittelkettige Fettsäuren können im Gegensatz zu langkettigen Fettsäuren nicht in größerem Umfang direkt reesteriert und gespeichert werden. Nach ihrer zellulären Aufnahme werden sie oxidiert, oder es kommt vorwiegend in der Leber zu einer *de novo*-Synthese von langkettigeren Fettsäuren durch Kettenverlängerung (*Carnielli et al.*, 1994; *You et al.*, 1998). In einer Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten mit [ $^{14}\text{C}$ ] radioaktiv markierten Fettemulsionen fanden *Johnson et al.* (1990) eine deutlich höhere und vollständigere Oxidationsrate von MCT gegenüber LCT. Nach Gabe einer reinen MCT-Emulsion waren nach 24 h 90 % zu  $\text{CO}_2$  umgesetzt worden. Im gleichen Zeitraum wurden aus der reinen LCT-Emulsion nur 45 % oxidiert.

Ein weiterer Teil der Arbeit bestand darin, den Konzentrationsverlauf und vor allem das Fettsäuremuster der einzelnen freien Fettsäuren im Serum zu untersuchen. Dabei interessierten vor allem die Höhe der erreichten maximalen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren und Linolsäure als auch deren Eliminationsverhalten. Außerdem sollte die Frage geklärt werden, in welchem Ausmaß es nach unterschiedlichen Dosierungen und Applikationszeiträumen unter parenteraler Gabe an freiwilligen nüchternen Versuchspersonen ohne gleichzeitige Verabreichung von Glukose und Aminosäuren zur Bildung von Ketonkörpern kommt.

Mit allen Dosierungen der MCT/LCT-Mischemulsionen wurden Konzentrationsanstiege der freien Fettsäuren und der Ketonkörper, vor allem des  $\beta$ -Hydroxybutyrats beobachtet.

Die gaschromatographische Differenzierung der einzelnen freien Fettsäuren im Serum ergab insgesamt in jeder Dosierung zu allen Zeitpunkten mit hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum immer höhere Gesamtfettsäurekonzentrationen als die nach *Duncombe* (1963) ermittelten (*Abbildung 7, Abbildung 14, Abbildung 21, Abbildung 28*). Dies war auch zu erwarten und erklärt sich dadurch, dass die mittelkettigen Fettsäuren mit der Methode nach *Duncombe* nur unvollständig erfasst werden. Auch *Holzwarth* (1991) ermittelte in den bereits an Ratten durchgeführten Versuchen mit den gleichen Fettemulsionen höhere gaschromatographische Gesamtfettsäurekonzentrationen.

Nach Bolusgabe von 10 g Fett der jeweiligen Fettemulsionen kam es mit beiden Fettemulsionen zu signifikanten Anstiegen der freien Gesamtfettsäuren im Serum (*Tabelle 4, Abbildung 4*). Die höchsten Konzentrationen wurden 10 bis 20 Minuten nach Injektion erreicht. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es zu einem Anstieg um 175,8 % auf 1,82 mmol/l und mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% um 134,9 % auf 1,48 mmol/l gegenüber den Ausgangswerten (0,63 mmol/l vs. 0,66 mmol/l). Zwischen beiden Fettemulsionen konnte aufgrund der hohen Standardabweichungen und der

unvollständigen Erfassung der mittelkettigen Fettsäuren mit der Methode nach *Duncombe* (1963) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die gaschromatographische Differenzierung zeigte, dass es mit beiden Fettemulsionen vor allem zu Anstiegen der mittelkettigen Fettsäuren kam. Unmittelbar nach Fettinjektion entsprachen die prozentualen Anteile an beiden mittelkettigen Fettsäuren im Serum mit 36,6 % (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 50,9 % (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) ungefähr ihrem Anteil in der Emulsion (*Tabelle 12, Abbildung 47, Abbildung 48, Anhang*). Die höchsten Konzentrationen wurden bereits 10 bis 30 Minuten nach der Injektion erreicht (*Tabelle 5, Tabelle 6, Abbildung 5*). Durch die vollständiger Erfassung der mittelkettigen Fettsäuren mit der gaschromatographischen Bestimmungsmethode konnten hier im Gegensatz zur Bestimmung der Gesamtfettsäurekonzentration nach *Duncombe* (1963) signifikante Unterschiede zwischen beiden Fettemulsionen festgestellt werden. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% waren die Konzentrationen in diesem Zeitraum entsprechend ihres höheren Anteils in der Emulsion (*Tabelle 2*), vor allem für Caprylsäure und zum Teil auch für Caprinsäure, signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) höher als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Es wurden dabei Maximalkonzentrationen (berechnet als Gesamtkonzentration für Capryl- und Caprinsäure) von 1,5 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und von 0,9 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% an mittelkettigen Fettsäuren erreicht. Anschließend wurden beide mittelkettigen Fettsäuren sehr schnell exponentiell aus dem Serum eliminiert und waren 3 Stunden nach Fettinjektion nur noch bei einzelnen Probanden nachweisbar.

Es zeigte sich, dass die gaschromatographisch bestimmten Gesamtfettsäurekonzentrationen (als Summe aller bestimmten Fettsäuren) zu allen Messzeitpunkten, bei denen noch mittelkettige Fettsäuren im Serum nachweisbar waren, höher lagen als die nach *Duncombe* (1963) bestimmten Fettsäurekonzentrationen (*Tabelle 4, Tabelle 11, Abbildung 7*).

Es ließen sich bei halblogarithmischer Auftragung der gemessenen Konzentrationen in der Eliminationsphase Halbwertszeiten und Eliminationskonstanten für die mittelkettigen Fettsäuren (berechnet als Gesamtkonzentration für Capryl- und Caprinsäure) von 36 Minuten und  $1,94 \% \text{ min}^{-1}$  (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und von 44 Minuten und  $1,57 \% \text{ min}^{-1}$  (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) berechnen (*Abbildung 55, Abbildung 56, Anhang*).

Entsprechend der raschen Freisetzung an mittelkettigen Fettsäuren kam es innerhalb von 30 Minuten nach Bolusgabe der jeweiligen Fettemulsionen zu signifikanten ( $p < 0,05$ ) Anstiegen beider Ketonkörper (*Tabelle 13, Tabelle 14, Abbildung 8*). Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stieg die Konzentration des  $\beta$ -Hydroxybutyrats um 47 % (von 1,44 mg/dl auf 2,12 mg/dl) und die des Acetoacetats um 49 % (von 0,81 mg/dl auf 1,21 mg/dl). Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es zu Anstie-

gen um 81 % (von 1,34 mg/dl auf 2,42 mg/dl) für  $\beta$ -Hydroxybutyrat und um 66 % für Acetoacetat (von 0,83 mg/dl auf 1,38 mg/dl). Trotz der deutlich höheren Ketonkörperanstiege mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Vier Stunden nach Bolusgabe von 10 g Fett lagen die Acetoacetatkonzentrationen wieder im Bereich der Ausgangswerte, während die  $\beta$ -Hydroxybutyratspiegel mit 1,65 mg/dl noch deutlich darüber lagen.

Durch eine Dosissteigerung auf 50 g Fett innerhalb von 30 Minuten stiegen die Gesamtfettsäurekonzentrationen signifikant ( $p < 0,001$ ) um 373,8% auf 3,1 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und um 380,8% auf 3,5 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% an. Die Ausgangswerte lagen in beiden Gruppen um 0,7 mmol/l (*Tabelle 23, Abbildung 11*). Zwischen beiden Fettemulsionen bestand auch hier nach *Duncombe* (1963) gemessen kein signifikanter Unterschied.

Bei der gaschromatographischen Differenzierung ergaben sich extrem hohe Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum. Wie nach Bolusgabe von 10 g Fett wurden auch hier 10 bis 30 Minuten nach Infusionsende die höchsten Gesamtkonzentrationen beider mittelkettigen Fettsäuren von 5,2 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von 5,5 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% erreicht. Die prozentualen Anteile der mittelkettigen Fettsäuren stiegen auf 79,8 % mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und auf 84,5 % mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% an. Die hohen prozentualen Anteile an mittelkettigen Fettsäuren führten kurzfristig zu Verschiebungen in der Fettsäurezusammensetzung aller anderen Fettsäuren (*Tabelle 31, Abbildung 49, Abbildung 50, Anhang*). Ihre prozentualen Anteile erniedrigten sich aufgrund der schnelleren Freisetzung von mittelkettigen Fettsäuren deutlich gegenüber den Ausgangswerten. Anschließend wurden beide Fettsäuren exponentiell aus dem Serum eliminiert. Caprylsäure war bereits nach 2 Stunden nahezu vollständig aus dem Serum eliminiert. Caprinsäure ließ sich zum Teil noch in sehr geringen Konzentrationen bei einzelnen Probanden bis zu 4 Stunden nach Infusionsende nachweisen (*Tabelle 24, Tabelle 25, Abbildung 12*). Zwischen beiden Fettemulsionen konnte hier auch gaschromatographisch aufgrund der sehr hohen Standardabweichungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Insgesamt lagen die gaschromatographisch gemessenen Gesamtfettsäurekonzentrationen zu allen Zeitpunkten mit hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum aber auch in dieser Dosierung deutlich höher als die nach *Duncombe* (1963) bestimmten Gesamtfettsäurekonzentrationen (*Tabelle 23, Tabelle 30, Abbildung 14*).

Es ließen sich bei halblogarithmischer Auftragung der gemessenen Konzentrationen Halbwertszeiten und Eliminationskonstanten (*Abbildung 57, Abbildung 58, Anhang*) von 44

Minuten und  $1,56\% \text{ min}^{-1}$  für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und von 35 Minuten und  $1,96\% \text{ min}^{-1}$  für MCT  $\frac{1}{3}$  20% berechnen. Im Vergleich zur Bolusgabe von 10 g Fett verlängerten sich die Eliminationshalbwertszeiten der mittelkettigen Fettsäuren nicht.

Trotz einer fünffachen Dosissteigerung mit sehr viel höheren Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren kam es zu keiner verzögerten Elimination gegenüber der Bolusgabe von 10 g Fett. Auch das subjektive Wohlbefinden der Versuchspersonen wurde durch die sehr hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum nicht beeinträchtigt. Offensichtlich kann eine kurzfristige hohe Fettbelastung vom Organismus toleriert werden.

Aufgrund der sehr viel höheren Konzentrationen an freigesetzten mittelkettigen Fettsäuren nach Kurzinfusion von 50 g Fett war ein entsprechend stärkerer Anstieg der Ketonkörper zu erwarten. Dies konnte auch tatsächlich beobachtet werden. Ein bis zwei Stunden nach Infusionsende stiegen die Ketonkörper mit beiden Fettemulsionen signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% nahm die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration um 367 % (von 1,19 mg/dl auf 5,56 mg/dl) und die des Acetoacetats um 208 % (von 0,70 mg/dl auf 2,12 mg/dl) zu. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es zu Anstiegen um 575 % (von 1,22 mg/dl auf 8,24 mg/dl) für  $\beta$ -Hydroxybutyrat und um 299 % (von 0,73 mg/dl auf 2,99 mg/dl) für Acetoacetat. In dieser Zeit war die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentration außerdem mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) höher als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. In beiden Gruppen lagen die Ketonkörperkonzentrationen am Ende des Nachbeobachtungszeitraums noch signifikant ( $p < 0,05$ ) über den Ausgangswerten (*Tabelle 32, Tabelle 33, Abbildung 15*).

Eine niedrig dosierte Dauerinfusion über 12 Stunden führte bei konstanter Zufuhr von 0,1 g Fett/kg KG in den ersten drei Infusionsstunden in beiden Gruppen zunächst zu einem signifikanten Anstieg der Fettsäurekonzentrationen, mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 125% auf 1,28 mmol/l ( $p < 0,001$ ) und mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% um 46% auf 1,05 mmol/l ( $p < 0,01$ ). Diese Konzentrationen wurden unter leichten Schwankungen bis zum Infusionsende in beiden Gruppen aufrecht erhalten (*Tabelle 47, Abbildung 18*). Die Ausgangswerte lagen zwischen 0,57 und 0,72 mmol/l. Zwischen beiden Fettemulsionen bestand hier beim Vergleich der Gesamtfettsäurekonzentrationen, nach *Duncombe* (1963) bestimmt, wieder kein signifikanter Unterschied.

Bei der gaschromatographischen Bestimmung zeigte sich, wie schon nach Bolusgabe von 10 g Fett, dass die Konzentrationen beider mittelkettigen Fettsäuren über die gesamte Infusionsdauer mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% signifikant ( $p < 0,05-0,001$ ) höher lagen als mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Mit beiden Fettemulsionen kam es zu deutlichen Konzentrationsanstiegen der beiden

mittelkettigen Fettsäuren. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stiegen die Konzentrationen auf 0,53 mmol/l. Diese Konzentrationen wurden ab der vierten Infusionsstunde als steady-state-Konzentration bis zum Infusionsende aufrecht erhalten. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden bereits nach zwei Infusionsstunden die höchsten Konzentrationen mit 1,16 mmol/l erreicht. Diese steady-state-Konzentrationen wurden für beide Fettsäuren anschließend noch bis zur vierten Infusionsstunde aufrecht erhalten. Danach konnte unter anhaltender Fettzufuhr bis zum Infusionsende bereits ein stetiger Abfall vor allem an Caprylsäure beobachtet werden (*Tabelle 48, Tabelle 49, Abbildung 19*). Dies bedeutet, dass trotz höherer Spiegel an mittelkettigen Fettsäuren die Eliminationsvorgänge zunehmend schneller ablaufen als die Freisetzung aus den zugeführten Triglyceriden. Obwohl der Anteil an mittelkettigen Fettsäuren in der Emulsion mit 50% höher liegt als in der Emulsion mit 33%, kann diese unter einer niedrig dosierten Dauerinfusion offensichtlich besser verstoffwechselt werden. Im Laufe der Infusion kam es vor allem auch mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu einer zunehmenden Anpassung des Fettsäuremusters an das in der Emulsion. Die relativen prozentualen Anteile der mittelkettigen Fettsäuren (*Tabelle 55, Abbildung 51, Abbildung 52, Anhang*) lagen nach 12 Stunden bei 52% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und bei 40% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%). Wie auch in den anderen Dosierungen waren die gaschromatographisch gemessenen Gesamtfettsäurekonzentrationen zu allen Messzeitpunkten, mit noch hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren, höher als die nach *Duncombe* (1963) ermittelten (*Tabelle 47, Tabelle 54, Abbildung 21*).

Die Konzentrationen beider Ketonkörper stiegen im Laufe der 12 Infusionsstunden signifikant an (*Tabelle 56, Tabelle 57, Abbildung 22*). Die Konzentration des  $\beta$ -Hydroxybutyrats nahm mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $p < 0,001$ ) vor allem in den ersten zwei Stunden um 113% und dann in den restlichen zehn Stunden noch einmal um 43% zu. Es wurde eine Endkonzentration von 3,13 mg/dl erreicht (Ausgangswert 1,03 mg/dl). Die Acetoacetatkonzentrationen stiegen insgesamt ( $p < 0,01$ ) um 104% auf 1,43 mg/dl (Ausgangswert 0,70 mg/dl). Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg ( $p < 0,01-0,001$ ) des  $\beta$ -Hydroxybutyrats um 118% auf eine Endkonzentration von 3,79 mg/dl (Ausgangswert 1,74 mg/dl) und zu einem Anstieg des Acetoacetats um insgesamt 64% auf 1,49 mg/dl (Ausgangswert 0,91 mg/dl).

Bezüglich der freien Gesamtfettsäuren (bestimmt nach *Duncombe* (1963)) wurden auch an Ratten mit den gleichen Fettemulsionen von *Holzwarth* (1991) in einer Dosierung von 0,1 g Fett/kg Kg und Stunde nach fünf Stunden signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Werte als für die Kontrollgruppe (0,43 mmol/l) ermittelt. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden dabei von

ihr gleich hohe Konzentrationen um 0,90 mmol/l gemessen. In den eigenen Versuchen an Probanden lagen die Fettsäurekonzentrationen in beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt etwas höher um 1,0 bis 1,2 mmol/l. Es muss aber berücksichtigt werden, dass die Versuche von *Holzwarth* (1991) hier nur als Einzelmessung nach Ablauf der fünfstündigen Dauerinfusion und an alternierenden Tierkollektiven durchgeführt werden konnten.

In einem weiteren Versuchsaufbau an einem anderen Tierkollektiv wurde der gesamte Konzentrationsverlauf der Fettsäurekonzentrationen über fünf Stunden an MCT  $\frac{1}{2}$  20% untersucht. Bei der gaschromatographischen Differenzierung konnte *Holzwarth* (1991) feststellen, dass sich für die mittelkettigen Fettsäuren bei Ratten mit beiden Fettemulsionen bereits unter dieser relativ niedrigen Dosierung von 0,1 g Fett/kg KG und Stunde bis zum Infusionsende kein Fließgleichgewicht mehr einstellte, sondern bereits ein Anstau beobachtet wurde. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden Endkonzentrationen von 0,36 mmol/l für Caprylsäure und von 0,16 mmol/l für Caprinsäure erreicht. Bei freiwilligen Versuchspersonen in den eigenen Versuchen lagen die Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt deutlich höher (*Tabelle 48*, *Tabelle 49*). Da an Probanden die Infusionen über einen wesentlich längeren Zeitraum durchgeführt werden konnten, ist keine Aussage darüber zu machen, ob möglicherweise auch bei Ratten unter Langzeitinfusion eine zunehmende schnellere Elimination der mittelkettigen Fettsäuren gegenüber der Hydrolyserate aus den infundierten Triglyceriden zu beobachten gewesen wäre. Der relative prozentuale Anstieg der beiden mittelkettigen Fettsäuren war entsprechend des Anstaus an mittelkettigen Fettsäuren mit 60% bei Ratten auch dementsprechend höher als bei Probanden.

Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen konnte *Holzwarth* (1991) bei Ratten in keiner der von ihr durchgeführten parenteralen Applikationen und mit keiner Dosierung einen signifikanten Ketonkörperanstieg beobachten. Unter 0,1 g Fett/kg KG und Stunde lagen die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen in allen Gruppen, einschließlich der Kontrollgruppe ohne Fett, nach 5 Stunden zwischen 12 und 16 mg/dl. Bei Ratten schienen die durch die applizierte Fettmenge resultierenden Stoffwechseleffekte in der Kontrollgruppe (keine Fettapplikation) durch Aktivierung der endogenen Lipolyse kompensiert zu werden. In den eigenen Versuchen mit Rattenleberperfusionen konnte außerdem festgestellt werden, dass die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen nach Nahrungskarenz bei Ratten deutlich höher lagen als beim Menschen (*Tabelle 125*, *Tabelle 135*). Auch eine Steigerung der Fettdosis auf bis zu 0,35-0,40 g/kg KG führte bei *Holzwarth* (1991) zu keinen weiteren Anstiegen des  $\beta$ -Hydroxybutyrats. Die Werte lagen am Ende der Infusion um 15-17 mg/dl. Möglicherweise ist

der geringe Umsatz des zugeführten Fetts über die  $\beta$ -Oxidation durch den narkotisierten Zustand bedingt.

*Hultin et al.* (1994) injizierten Sprague-Dawley Ratten verschiedene Fettemulsionen (reine LCT, MCT/LCT 1:1 und MCT/LCT als strukturierte Mischung) mit radioaktiv markierter Ölsäure und untersuchten dabei den Einfluss von narkotisiertem und unnarkotisiertem Zustand auf die Oxidationsrate. Sie stellten dabei fest, dass die Oxidationsrate unter Narkose signifikant niedriger war als an wachen Tieren. Die Autoren führen dies auf einen erniedrigten Stoffwechselumsatz unter Narkose ohne körperliche Aktivität zurück.

Unter einer Dosissteigerung auf 0,25 g Fett/kg KG und Stunde kam es in den eigenen Versuchen an Probanden zu einem sehr starken Anstieg der freien Gesamtfettsäuren. Bis zur vierten Infusionsstunde stiegen die freien Fettsäuren kontinuierlich an, anschließend stellte sich mit beiden Fettemulsionen bis zum Infusionsende nach acht Stunden ein Fließgleichgewicht ein. Die maximalen prozentualen Anstiege der Fettsäurekonzentrationen lagen bei 396% mit 3,27 mmol/l (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und bei 389% mit 2,69 mmol/l (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Die Ausgangswerte lagen dabei um 0,6 mmol/l (*Tabelle 77, Abbildung 25*). In den folgenden vier Stunden nach Infusionsende fielen die Fettsäurekonzentrationen zwar schnell ab, lagen aber in beiden Gruppen noch deutlich um 70-85% über den Ausgangswerten. Zwischen beiden Fettemulsionen bestand hier beim Vergleich der Gesamtfettsäurekonzentrationen, nach *Duncombe* (1963) bestimmt, auch in dieser Dosierung kein signifikanter Unterschied.

Durch die genauere gaschromatographische Messung der einzelnen Fettsäuren zeigte sich jedoch, dass die Gesamtfettsäurekonzentrationen zu allen Messzeitpunkten mit noch hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren wieder sehr viel höher lagen als die nach *Duncombe* (1963) ermittelten Messwerte (*Tabelle 77, Tabelle 84, Abbildung 28*). Außerdem wurde dadurch deutlich, dass für die mittelkettigen Fettsäuren in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% die Eliminationskapazität bereits überschritten war. Es stellte sich kein Fließgleichgewicht mehr ein, sondern es kam bis zum Infusionsende zu einem kontinuierlichen Anstieg beider mittelkettiger Fettsäuren. Die maximalen Konzentrationen waren dabei mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%, nach einem anfänglich langsameren Anstieg in den ersten zwei Stunden, sehr viel höher als unter der Gabe von MCT  $\frac{1}{3}$  20% (*Tabelle 78, Tabelle 79, Abbildung 26*). Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden dabei Konzentrationen von 2,56 mmol/l für Caprylsäure und 1,01 mmol/l für Caprinsäure erreicht. Aufgrund der großen Streubreite ließ sich dieser Unterschied jedoch nicht statistisch sichern. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% stellte sich ab der vierten Infusionsstunde



für beide mittelkettige Fettsäuren noch ein Fließgleichgewicht ein. Die Caprylsäurekonzentrationen lagen maximal um 1,66 mmol/l und die der Caprinsäure um 0,70 mmol/l. Der stärkere Anstieg in den ersten zwei Stunden mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% gegenüber MCT  $\frac{1}{2}$  20% erklärt sich dadurch, dass in dieser Gruppe die individuellen Unterschiede innerhalb der Untersuchungsgruppe sehr groß waren. Zwei von zehn Versuchspersonen setzten in dieser Zeit viel schneller hohe Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren aus den zugeführten Triglyceriden frei als die restlichen Versuchspersonen. Dies macht deutlich, dass die mit einem Präparat erhaltenen Ergebnisse auch stark vom jeweiligen Untersuchungskollektiv abhängen.

In den anschließenden vier Stunden nach Infusionsende wurden beide Fettemulsionen wieder exponentiell aus dem Serum eliminiert. Bezüglich der prozentualen Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung im Serum (*Tabelle 85, Abbildung 53, Abbildung 54, Anhang*) kam es bis zum Infusionsende nach 8 Stunden zu einem Anteil der beiden mittelkettigen Fettsäuren von 67,7% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und von 78,8% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% an der Gesamtfettsäurefraktion.

Die Eliminationshalbwertszeiten und Eliminationskonstanten lagen bei halblogarithmischer Auftragung bei 54 Minuten und  $1,27\% \text{ min}^{-1}$  mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und bei 41 Minuten und  $1,69\% \text{ min}^{-1}$  für MCT  $\frac{1}{2}$  20% (*Abbildung 59, Abbildung 60, Anhang*). Die Eliminationshalbwertszeit nach Absetzen der Infusion verlängerte sich nur mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% etwas im Verhältnis zu den beiden kurzfristigen Fettbolusgaben von 10 und 50 g Fett, obwohl die Probanden hier über 8 Stunden eine durchschnittliche Gesamtdosis von 160 g Fett erhielten. Trotz eines Anstaus an mittelkettigen Fettsäuren mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% unter Infusion laufen die Eliminationsvorgänge anschließend offensichtlich zunehmend schneller ab als die Elimination der Triglyceride aus dem Serum.

Bei Applikation von 0,25g-0,30 g Fett/kg Kg erreichte *Holzwarth* (1991) nach 5-stündiger Infusion an Ratten ohne Einstellung eines Fließgleichgewichts Maximalkonzentrationen für die mittelkettigen Fettsäuren von durchschnittlich 1,2 mmol/l mit beiden Fettemulsionen. In den eigenen Versuchen an Versuchspersonen lagen die Fettsäurekonzentrationen zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen deutlich höher. In der anschließenden von ihr untersuchten Eliminationsphase nach Gabe von MCT  $\frac{1}{2}$  20% wurden die mittelkettigen Fettsäuren innerhalb von 30 Minuten vollständig aus dem Serum eliminiert.

Eine schnelle Elimination mittelkettiger Fettsäuren nach Infusionsende beim Menschen wurde auch von verschiedenen anderen Autoren beschrieben (*Sailer und Berg, 1979; Sailer und*

Müller, 1981; Radermacher et al., 1982; Reinauer und Radermacher, 1982; Hailer et al., 1987). Radermacher et al. (1982) bestimmten eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 Minuten; Sailer und Berg (1979) und Sailer und Müller (1981) berichten über eine vollständige Elimination freier und veresterter mittelkettiger Fettsäuren innerhalb einer Stunde. In einer Untersuchung an freiwilligen Versuchspersonen berechneten Mingrone et al. (1995) nach parenteraler Bolusgabe einer 20%igen Fettemulsion eine Halbwertszeit von nur 17 Minuten für beide mittelkettigen Fettsäuren.

Die eigenen Ergebnisse bestätigen diese Befunde. Die Elimination der mittelkettigen Fettsäuren aus dem Serum stellt einen sehr schnell ablaufenden Prozess dar. Vor allem in hoher Dosierung ist die Eliminationsrate sehr viel größer als die Hydrolysegeschwindigkeit der zugeführten Triglyceride. Allerdings ist lediglich ein sehr enger Dosierungsbereich vorhanden, bei dessen Überschreitung unter Dauerinfusion kein Fließgleichgewicht mehr erreicht werden kann.

In den eigenen Versuchen wurde vor allem mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% deutlich, dass unter Dauerinfusion von 0,1 g Fett/kg KG eine Einstellung eines Fließgleichgewichts beobachtet werden konnte während eine Erhöhung der Dosis auf 0,25 g Fett kg/KG mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% bereits zu einem Anstau der mittelkettigen Fettsäuren führte. Verschiedene Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen weisen darauf hin, dass es schon in klinisch relevanten Dosierungen von 0,12-0,15 g/kg KG und Stunde zu einem Anstau von mittelkettigen Fettsäuren ohne Einstellung eines Fließgleichgewichts kommen kann (Radermacher et al., 1982; Reinauer und Radermacher, 1982; Hailer et al., 1987).

Durch die hohen Konzentrationen an freien Fettsäuren und dabei vor allem an mittelkettigen Fettsäuren unter Dauerinfusion von 0,25 g Fett hg/KG und Stunde war ein starker Anstieg der Ketonkörper zu erwarten. Wie nach Bolusgabe von 50 g Fett wurden auch hier durch eine Steigerung der Fettdosis gegenüber der niedrig dosierten Dauerinfusion mit beiden Fettemulsionen noch höhere signifikante ( $p < 0,01$ ) Anstiege der Ketonkörperkonzentrationen gefunden. Dabei kam es mit beiden Fettemulsionen zu fast identischen Zunahmen um durchschnittlich 450% für  $\beta$ -Hydroxybutyrat und um 244% für Acetoacetat. Die Maximalkonzentrationen lagen bei 9,50 mg/dl und bei 3,30 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurden Konzentrationen von 6,71 mg /dl und von 2,72 mg/dl erreicht (Tabelle 86, Tabelle 87, Abbildung 29). Die Ausgangskonzentration für  $\beta$ -Hydroxybutyrat lag in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% allerdings deutlich höher als in der Vergleichsgruppe.

Im Laufe der Infusion klagten in beiden Gruppen fast alle Versuchspersonen über zunehmende Kopfschmerzen, 11 Probanden zu dem über starke Übelkeit. Dies ist wahrscheinlich auf die hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren und vor allem auch an Ketonkörpern zurückzuführen.

In der Literatur findet man häufig Berichte über eine gesteigerte Ketogenese im Tierversuch mit zum Teil auch sehr hohen Konzentrationen an freien mittelkettigen Fettsäuren nach parenteraler Gabe.

*Guisard et al.* (1972) fanden eine Erhöhung des  $\beta$ -Hydroxybutyrats um 1331% gegenüber dem Ausgangswert bei Hunden nach einstündiger Infusion einer reinen MCT-Emulsion (ohne LCT-Anteil) in einer Dosierung von 2,0 g Fett kg/KG. Dabei starb eines von fünf Tieren. *Bach et al.* (1972) und *Guisard et al.* (1973) induzierten eine erhöhte Ketogenese bei Hunden unter Infusion einer reinen MCT-Emulsion mit 1g Fett kg/KG. In beiden Untersuchungen kam es zu einem Anstieg des  $\beta$ -Hydroxybutyrats um 993%. Mit einer sehr hohen Dosis von 0,35 g reinem Trioktanoïn kg/KG und Stunde beobachteten *Beaufreere et al.* (1985) bei Hunden einen Anstieg von  $\beta$ -Hydroxybutyrat um 1266% gegenüber dem Ausgangswert. Die Konzentration des freien Oktanoats im Serum lag bei 0,53 mmol/l.

*Cotter et al.* (1987) infundierten Hunden zwanzigprozentige LCT- und MCT/LCT-Mischemulsionen (mit 50% MCT-Anteil) im Rahmen einer kompletten parenteralen Ernährung zusammen mit Glukose und Aminosäuren. Der Fettanteil lag bei 5 g Fett/kg KG und Tag. In der MCT/LCT-Gruppe wurde eine Erhöhung des  $\beta$ -Hydroxybutyrats um das fünffache beobachtet, gleichzeitig stiegen die Konzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren auf 1 mmol/l an. Bei der Hälfte der Tiere wurde Erbrechen beobachtet.

Mit einmaligen hochdosierten reinen MCT- oder MCT/LCT-Mischemulsionen (in einer Dosierung von 0,5 g MCT oder 0,5g MCT mit zusätzlich 0,25-0,5 g LCT pro kg/KG und Stunde) wurde ebenfalls eine extrem gesteigerte Ketogenese erzielt. Das Wohlbefinden der Tiere war dabei bei gleichzeitigen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren bis zu 6 mmol/l deutlich beeinträchtigt (*Cotter et al.*, 1989).

*Maiz et al.* (1984) fanden bei parenteraler Ernährung von traumatisierten Ratten zusammen mit Glukose, Aminosäuren und 11 g Fett/kg Körpergewicht und Tag (entweder als reine MCT-Emulsion oder nur LCT) einen Anstieg des  $\beta$ -Hydroxybutyrats um 160%.

Metabolische und neurologische Effekte wurden von *Miles et al.* (1991) an gehungerten Hunden untersucht. Eine 20%ige Fettemulsion aus Trioktanoïn wurde dabei in drei Etappen je-

weils über 80 Minuten in verschiedenen Dosierungen verabreicht (26, 25, und 44  $\mu\text{mol/kg Kg}$  freie Caprylsäure). Einer Kontrollgruppe wurde physiologische Kochsalzlösung infundiert. Die Caprylsäurekonzentrationen stiegen in den drei Infusionsphasen auf Werte von 0,37 mmol/l, 0,78 mmol/l und 1,44 mmol/l an. Die Konzentration des  $\beta$ -Hydroxybutyrats nahm unter der höchsten Infusionsrate von 102  $\mu\text{mol/l}$  um 414% auf 859  $\mu\text{mol/l}$  zu, bei steigenden Produktionsraten von 3,6  $\mu\text{mol/kg Kg}$  und Minute auf 18,5  $\mu\text{mol/kg Kg}$  und Minute. In der niedrigsten Dosierung konnten keine toxischen Effekte beobachtet werden. Mit der nächst höheren Infusionsrate kam es bei allen Versuchstieren zu einem Blutdruckabfall und Somnolenz. Unter der höchsten Infusionsrate wurden 2 Tiere bewusstlos, und bei zwei anderen kam es wiederholt zum Erbrechen. Zusätzlich wurde ein signifikanter Anstieg des Lactats unter der höchsten Infusionsrate von 1,3 mmol/l auf 4,3 mmol/l festgestellt. Pathologische Veränderungen im EEG konnten ebenfalls beobachtet werden. Die Integrität der Blut-Hirn-Schranke wurde anhand des möglichen Übertritts eines Fluoreszenzmarkers (Evans-Blue) ins Gehirn untersucht. Dabei konnten keine Veränderungen der Permeabilität der Bluthirnschranke festgestellt werden. *Miles et al.* (1991) führen die Beeinträchtigungen des Wohlbefindens vor allem auf den Einfluss der hohen Caprylsäurekonzentrationen zurück.

Ein narkotischer Effekt unter hohen Caprylsäurekonzentrationen wurde im Tierversuch auch schon früher von verschiedenen anderen Autoren beschrieben (Walker et al., 1970; Rabinowitz et al., 1978; Heird et al., 1986).

Eine Erhöhung der Sterblichkeitsrate bei septischen Ratten wurde nach Applikation von MCT-haltigen Fettemulsionen beobachtet (*Stein et al.*, 1986). Bei Sepsis ist bekanntlich die Integrität der Zellmembranen stark beeinträchtigt. Die mittelkettigen Fettsäuren könnten dadurch leichter durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen.

*Linscheer et al.* (1968, 1970) konnten nach parenteraler Zufuhr von mittelkettigen Triglyceriden an Leberzirrhosepatienten den Übergang freier Caprylsäure in die Cerebrospinalflüssigkeit nachweisen. Sie konnten ebenfalls nachweisen, dass Caprylsäure nur zu einem geringen Anteil an Albumin gebunden wird. Aufgrund einer besseren Fettlöslichkeit der freien Caprylsäure wird eine erhöhte Membranpermeabilität für die nicht albumingebundene Caprylsäure angenommen. Die Penetrationsrate scheint dabei aber sehr stark von der Höhe der Konzentration an freier Caprylsäure im Serum abzuhängen.

Untersuchungen von *Johnson et al.* (1990) weisen an Ratten mit [ $^{14}\text{C}$ ] markierten MCT und LCT auf eine höhere Penetrationsrate für mittelkettige Fettsäuren durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Nach MCT konnten sie bereits dreißig Minuten nach Applikation eine hohe

Radioaktivität im Gehirn messen. Unter der Gabe von LCT stieg die Radioaktivität erheblich langsamer an.

In den eigenen Versuchen an Probanden konnte bei kurzfristiger hoher Fettbelastung (50 g Fett als Kurzinfusion über 30 Minuten) festgestellt werden, dass selbst extrem hohe Konzentrationen von 3,7-4,1 mmol/l an Caprylsäure im Serum bei den Versuchspersonen zu keinen Beeinträchtigungen führten. Es ist anzunehmen, dass bei länger andauernder hoher Fettbelastung, wie in den eigenen Versuchen unter kontinuierlicher Dauerinfusion von 0,25 g Fett/kg KG und Stunde, neben den hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren vor allem auch die hohen Ketonkörperkonzentrationen, die bei *Miles et al.* (1991) vergleichbar hoch lagen durch die starke Ketoacidose, wie sie auch beim totalen Fasten und im Coma diabeticum auftritt, zu Übelkeit und Erbrechen führen können.

Trotzdem sollten die Berichte über neurotoxische Wirkungen von freien mittelkettigen Fettsäuren zu restriktiven Dosisempfehlungen veranlassen. Am günstigsten sollte eine kontinuierliche Zufuhr in niedriger Dosierung sein, unter der es nicht zu einem Stau mittelkettiger Fettsäuren kommt.

Die Untersuchungen zur Ketogenese an Menschen sind zum Teil sehr widersprüchlich, einige Autoren berichten über eine gesteigerte Ketogenese nach parenteraler Gabe von MCT, andere konnten einen solchen Effekt nicht nachweisen (*Jansing und Reinauer, 1978; Sailer und Berg, 1978; Sailer und Müller, 1981; Sailer und Kolb, 1984; Crowe et al., 1984; Dennison et al., 1986; Lünstedt et al., 1987; Lima et al., 1988; Puchstein et al., 1990; Ball et al., 1993; Hermann et al., 1994; Nordenström et al., 1995*). Außerdem scheint die Ketonkörperbildung in der postoperativen Phase und bei polytraumatisierten Patienten gehemmt zu sein (*Birkhahn et al., 1981; Hartel et al., 1987*).

Die meisten Untersuchungen zur Utilisation von Fettemulsionen wurden dabei allerdings auch im Rahmen eines kompletten parenteralen Ernährungsregimes bei gleichzeitiger Gabe von Kohlenhydraten und Aminosäuren durchgeführt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Oxidation von Fett bei Anwendung in Kombination mit Glukose geringer ist und ein größerer Teil an Fett gespeichert wird als bei Anwendung eines reinen Lipidregimes.

Wie schon in der Einleitung beschrieben, hängt das Ausmaß der  $\beta$ -Oxidation von langkettigen Fettsäuren vom vorhandenen Glucoseangebot und der Höhe der Insulinausschüttung ab. Insulin aktiviert die Acetyl-CoA-Carboxylase und führt zu einer verstärkten Umsetzung zu Malonyl-CoA. Malonyl-CoA hemmt seinerseits die Carnitinacyltransferase I, so daß ein

weiterer Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien verhindert wird. Da mittelkettige Fettsäuren carnitinunabhängig in die Mitochondrien gelangen, entfällt hier dieser Regulationsschritt. Mittelkettige Fettsäuren sollten hingegen in hohem Maße  $\beta$ -oxidiert werden, auch in Anwesenheit von Glucose.

Bei Zufuhr von MCT/LCT-Mischemulsionen ohne gleichzeitige Zufuhr von Glukose -wie in den eigenen Untersuchungen- muss außerdem berücksichtigt werden, dass der Anteil an LCT ebenfalls neben dem MCT-Anteil zur Ketogenese beiträgt, da unter den vorgegebenen Bedingungen eine Speicherung von Fettsäuren eher unwahrscheinlich ist. Vor allem die gesättigten (C 16:0, C 18:0) und einfach ungesättigten Fettsäuren (C 18:1) fließen hierbei sicherlich zu einem nicht unerheblichen Teil ebenfalls mit in die  $\beta$ -Oxidation ein.

Sowohl Palmitin- als auch Ölsäure sind Bestandteile der zugeführten Fettemulsionen (*Tabelle 2*). Der Anteil an Stearinsäure ist mit 1,6% und 2,0% nur sehr gering.

Es zeigte sich anhand des erhaltenen gaschromatographischen Fettsäurespektrums, dass die gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren bei Dauerinfusion vor allem in Gegenwart relativ niedriger Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren schnell aus dem Serum eliminiert wurden.

Erst bei gleichzeitigen hohen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren stellte sich entweder ein Fließgleichgewicht ein oder es kam zu kontinuierlichen Anstiegen. Dies gilt vor allem für Palmitinsäure und Ölsäure. Die Stearinsäurekonzentrationen blieben in allen Dosierungen nahezu unbeeinflusst.

Die Palmitinsäurekonzentrationen fielen unter der Applikation von 0,1 Fett/kg KG und Stunde mit beiden Fettemulsionen um 11% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und signifikant ( $p < 0,05$ ) um 27% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) bis zur achten Infusionsstunde ab, und stiegen dann erst wieder langsam bis zum Infusionsende kontinuierlich an. Die Ölsäurekonzentrationen fielen in dieser Zeit noch stärker ab um 24% ( $p < 0,05$ ) mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und um 40% ( $p < 0,01$ ) mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% (*Tabelle 50, Tabelle 51, Tabelle 52*).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die längerkettigen Fettsäuren in niedriger Dosierung vor allem mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, also bei höherem LCT-Anteil, sogar eher bevorzugt gegenüber den mittelkettigen Fettsäuren aus dem Serum eliminiert wurden.

In höherer Dosierung (0,25 g Fett/kg KG und Stunde) nahmen die Palmitin- und die Ölsäurekonzentrationen mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% vor allem innerhalb der ersten Infusionsstunde bei noch relativ niedrigen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren signifikant ( $p < 0,05$ ) um 34-

35% ab (Tabelle 80, *Tabelle 81*, *Tabelle 82*). Danach stellte sich eine steady-state-Konzentration ein.

In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% lagen die Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren, wie schon erwähnt, gerade in den ersten zwei Stunden sehr viel höher als in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Es kam deshalb nur zu einer Abnahme der Palmitinsäurekonzentrationen um 8,7%. Für Palmitinsäure stellte sich dann ein steady-state ein, während die Ölsäurekonzentration kontinuierlich anstieg.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass in höherer Dosierung vor allem Palmitinsäure neben den mittelkettigen Fettsäuren möglicherweise in den Stoffwechsel eingeschleust wird. Der Anteil an Ölsäure trägt offensichtlich erst zur Ketogenese bei, wenn die kurzkettigeren Fettsäuren nahezu vollständig eliminiert sind. In Untersuchungen von *Odle et al.* (1991) an isolierten Hepatozyten konnte eine höhere Oxidationsrate der Leber für mittelkettige Fettsäuren als für Ölsäure festgestellt werden.

*Nordenström et al.* (1995) verglichen an freiwilligen nüchternen Versuchspersonen eine MCT/LCT-Mischemulsion (strukturierte Triglyceride, 50% MCT-Anteil) mit einer reinen LCT-Emulsion in drei verschiedenen Dosierungen. Dabei wurden 0,38 g Fett/kg KG, 0,75g Fett/kg KG und 1,0g Fett/kg KG kontinuierlich über 6 Stunden infundiert. In allen Dosierungen kam es zu einem Anstieg des  $\beta$ -Hydroxybutyrats. In der höchsten Dosierung, die vergleichbar war mit der eigenen unter Dauerinfusion über 12 Stunden (1,2 g Fett/kg KG) fanden sie mit der MCT/LCT-Mischemulsion einen Anstieg von 164%. Allerdings konnten sie auch zeigen, dass es ohne die gleichzeitige Gabe von Kohlenhydraten unter reiner LCT-Infusion sogar zu einem vergleichbaren Anstieg des  $\beta$ -Hydroxybutyrats kam.

Allgemein wird eine gesteigerte Ketogenese nach parenteraler Applikation als Vorteil von mittelkettigen Triglyceriden gegenüber langkettigen Triglyceriden angesehen. Die Energiezufuhr schwerkranker Patienten soll dadurch verbessert werden. Im Rahmen eines kompletten parenteralen Ernährungsregimes werden jedoch MCT/LCT-Mischemulsionen immer zusammen mit Aminosäuren und Kohlenhydraten verabreicht. Die klinisch relevante Dosierung liegt dabei nicht höher als 0,1g Fett/kg KG. Dies ist zur Vermeidung eines *fat overload syndrome* und aufgrund der möglichen negativen Auswirkungen hoher Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren (Neurotoxizität, Bildung von Dicarbonsäuren) auch zu empfehlen. Ein deutlicher Anstieg der Ketonkörper ist hierbei sicherlich nicht zu erwarten.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (C 18:2, C 18:3) sind nicht ketogen (Spielmann et. al, 1988), sondern werden verstärkt nach Kettenverlängerung und Desaturierung in den Prostaglandinstoffwechsel eingeschleust. Dabei ist allerdings eine sehr exakte Dosierung notwendig, da, wie schon erwähnt, ein zu hohes Substratangebot an Linolsäure durch eine Hemmung der  $\Delta$ -6 –Desaturase zu einem verminderten Umsatz mit erniedrigten Arachidonsäurekonzentrationen führt.

Bezüglich der Verwertung der zugeführten Linolsäure sollte vor allem die Frage geklärt werden, ob ihr höherer Anteil in der Fettemulsion mit 33% MCT ausreichend verstoffwechselt werden kann oder ob es zu Veränderungen im Fettsäuremuster mit erhöhten Linolsäurekonzentrationen kommt.

Durch die Bolusgabe von 10 g Fett innerhalb von drei Minuten kam es zu keinen Veränderungen im Fettsäurespektrum.

Die Linolsäurekonzentrationen stiegen kurzfristig mit beiden Fettemulsionen signifikant ( $p < 0,05$ ) an (*Tabelle 10, Abbildung 6*), mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% von 0,22 mmol/l um 41% auf 0,31 mmol/l und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 62% von 0,13 mmol/l auf 0,21 mmol/l. Vier Stunden nach der Fettinjektion lagen die Linolsäurekonzentrationen wieder im Bereich der Ausgangswerte.

Die Linolsäurekonzentrationen stiegen nach 50 g Fett mit beiden Fettemulsionen bis zu 60 Minuten nach Infusionsende signifikant ( $p < 0,001$ ) an (*Tabelle 29, Abbildung 13*). Insgesamt nahm die Konzentrationen mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%, entsprechend dem höheren Anteil in der Emulsion, um 504% auf 0,60 mmol/l und um 248% auf 0,38 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu. Die Ausgangswerte lagen in beiden Gruppen um 0,10 mmol/l. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% wurden bis zu drei Stunden nach Infusionsende, entsprechend dem höheren Anteil in der Emulsion, signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere Konzentrationen gemessen als mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% (außer zum Zeitpunkt 1h nach Infusion). Am Ende des Untersuchungszeitraums nach 8 Stunden lagen die Linolsäurekonzentrationen in beiden Gruppen aber noch deutlich über den Ausgangswerten.

Der relative prozentuale Anteil an Linolsäure verringerte sich trotz des recht hohen Anteils von 25,8% (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) und von 33,8% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) in der Emulsion zunächst und nahm erst langsam im Laufe der Eliminationsphase bei gleichzeitig abfallenden prozentualen Anteilen der mittelkettigen Fettsäuren wieder zu (*Tabelle 31, Abbildung 49, Abbildung 50, Anhang*). Nach 8 Stunden entsprach die prozentuale Fettsäureverteilung für fast alle Fettsäuren wieder dem Anfangsmuster. Der relative Anteil an Palmitinsäure war mit beiden unter-



suchten Fettemulsionen ungefähr 2% niedriger, dafür der Anteil an Linolsäure um 2% höher als vor Beginn der Kurzinfusion.

Unter Dauerinfusionen konnte selbst bei niedriger Dosierung ein Stau der Linolsäure ohne Einstellung eines Fließgleichgewichts beobachtet werden. Vor allem mit 0,25 g Fett/kg KG und Stunde konnte mit beiden Fettemulsionen eine nur sehr langsame Elimination nach Absetzen der Infusion festgestellt werden.

Die Linolsäurekonzentrationen stiegen unter der Gabe von 0,1 g Fett/kg KG kontinuierlich bis zum Infusionsende mit beiden Mischemulsionen signifikant ( $p < 0,05$ ) an, mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% um 148% und mit MCT  $\frac{1}{2}$  um 144%. Es kam zu keiner Einstellung eines Fließgleichgewichts (*Tabelle 53, Abbildung 20*). Entsprechend dem höheren Anteil an Linolsäure in der Emulsion lagen die Konzentrationen unter der Gabe von MCT  $\frac{1}{3}$  20% immer deutlich höher als mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) war dies allerdings aufgrund der hohen Streuungen nur von der zweiten bis zur vierten Infusionsstunde. Es wurden Endkonzentrationen von 0,24 mmol/l (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und von 0,22 mmol/l erreicht (MCT  $\frac{1}{2}$  20%). Die Ausgangskonzentrationen lagen in beiden Gruppen um 0,09 mmol/l. Die hier verabreichte Dosierung von 0,1 g Fett kg/KG und Stunde liegt durchaus im Bereich der klinischen Anwendung. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der relative prozentuale Anteil an Linolsäure mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% kontinuierlich um 5% erhöhte. Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% konnte kein Anstieg beobachtet werden (*Tabelle 55, Abbildung 51, Abbildung 52*).

Unter Dosissteigerung auf 0,25 g Fett/kg KG kam es mit beiden Fettemulsionen, wie erwartet, zu noch höheren signifikanten ( $p < 0,01$ ) Anstiegen der Linolsäurekonzentrationen (*Tabelle 83, Abbildung 27*). Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% betrug der Anstieg bis zum Infusionsende 406% auf 0,57 mmol/l und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% 324% auf 0,44 mmol/l. Die Ausgangswerte lagen um 0,11 mmol/l. In den ersten zwei Infusionsstunden waren die Konzentrationen mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Im Anschluss an die Infusion fielen die Linolsäurekonzentrationen zwar in beiden Gruppen wieder langsam ab, lagen aber vier Stunden nach Infusionsende immer noch signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) höher als die Ausgangswerte.

Der prozentuale Anteil an Linolsäure blieb mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% im Laufe der Infusion annähernd konstant, trotz der hohen prozentualen Anteile an mittelkettigen Fettsäuren (*Tabelle 85, Abbildung 53, Abbildung 54, Anhang*). Mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% fiel der prozentuale Anteil an Linolsäure bis zum Infusionsende um 7,4% ab. Während der vierstündigen Nachbeobachtungsphase näherte sich das Fettsäureverteilungsmuster wieder dem Ausgangszustand. Die prozen-

tualen Anteile an Palmitin- und Ölsäure lagen allerdings noch in beiden Gruppen deutlich unter ihren Ausgangswerten, während der Anteil an Linolsäure kontinuierlich innerhalb der vier Stunden nach Infusionsende anstieg. In der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% erhöhte sich der prozentuale Anteil um 9,4% und in der Gruppe mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 8,1%.

*Holzwarth* (1991) stellte in den an Ratten durchgeführten Versuchen mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% ebenfalls kontinuierliche Anstiege der Linolsäure fest, sowohl mit 0,1 g Fett/kg KG und Stunde als auch unter Gabe von 0,25-0,35 g Fett/kg KG und Stunde. In einer zweistündigen Eliminationsphase im Anschluss an eine fünfstündige Dauerinfusion von 0,25-0,35 g Fett/kg KG und Stunde wurde Linolsäure nur langsam eliminiert, und lag am Ende noch deutlich über dem Ausgangswert. Die insgesamt erreichten maximalen Linolsäurekonzentrationen am Ende der Infusionen waren, wie auch schon die Konzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren, mit 0,2 mmol/l (0,1 g Fett/kg KG und Stunde) und 0,28 mmol/l (0,25-0,35 g Fett/kg KG und Stunde) allerdings niedriger als die in den eigenen Versuchen an Probanden zum selben Zeitpunkt.

Die Stoffwechseleffekte hoher Linolsäurekonzentrationen mit Auswirkungen auf die Prostaglandinsynthese sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und im Tierversuch wurden von verschiedenen Autoren beschrieben (*Iacono et al.*, 1965; *Hansen et al.*, 1964; *Menge et al.*, 1977; *Agradi et al.*, 1978; *Friedmann und Fröhlich*, 1979; *Sailer und Berg* 1979).

Ein Zusatz von Linolsäure (11% Energieanteil) zum Futter von Kaninchen führte zu einer Verminderung von Phosphatidylinositol in der Aorta sowie zu einer Reduktion der Arachidonsäure- und Prostacyclinsynthese (*Galli et al.*, 1981). In Untersuchungen an Ratten wurde nach siebentägiger parenteraler Ernährung mit langkettigen Triglyceriden eine Abnahme der Phosphatidylcholine in der Leber und eine deutliche Verminderung aller Metaboliten der Linolsäure und Linolensäure gefunden (*Innis*, 1986).

In Leberbiopsien an Kindern nach parenteraler Ernährung mit langkettigen Triglyceriden wurde ein erhöhter Linolsäuregehalt bei gleichzeitig vermindertem Gehalt an höheren Metaboliten der  $\omega$ -6- und  $\omega$ -3-Serie gefunden (*Martinez und Ballabriga*, 1987).

Neben einem erhöhten Angebot an Linolsäure können aber auch sehr hohe Anteile an mittelkettigen Triglyceriden in der enteralen Ernährung bei Früh- und Neugeborenen zu Beeinflussungen des Stoffwechsels mehrfach ungesättigter Fettsäuren führen.

*Carnielli et al.* (1996) untersuchten den Einfluss von Formeldiäten mit unterschiedlichem Gehalt an mittelkettigen Triglyceriden auf den Stoffwechsel mittelkettiger und essentieller Fettsäuren bei Frühgeborenen. Den Frühgeborenen wurde entweder eine Diät mit hohem Gehalt an MCT (46% C 8 und C10) oder mit niedrigem MCT-Gehalt (4,8% C 8 und C10) über eine Magensonde appliziert. Der Gehalt an langkettigen ungesättigten Fettsäuren (18:2,  $\omega$ -6 und 18:3,  $\omega$ -3) war in beiden Emulsionen gleich hoch. Die Bestimmungen der Plasmalipide und freien Fettsäuren wurden am Tag der Geburt und am 24. Lebenstag durchgeführt. In der Gruppe mit hohem Anteil an mittelkettigen Triglyceriden in der Formulierung konnten signifikante Anstiege der freien Fettsäuren, aber auch der Triglyceride im Serum festgestellt werden. Eine signifikante stärkere Abnahme der Docosahexaensäure (22:6,  $\omega$ -3) konnte in dieser Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit niedrigerem Gehalt an mittelkettigen Triglyceriden nachgewiesen werden. Docosahexaensäure ist bei Neugeborenen besonders wichtig für die Gehirn- und Retinaentwicklung.

Auch *Wall et al.* (1991) konnten negative Effekte von mittelkettigen Triglyceriden auf den Metabolismus von Docosahexaensäure (22:6, $\omega$ -3) an neugeborenen Mischweinen feststellen. Dabei wurde reines Kokosnussöl (enthält C 12, Laurinsäure und C14, Myristinsäure) im Vergleich zu verschiedenen MCT-Emulsionen untersucht. Die MCT-Emulsionen enthielten entweder die gleichen Anteile an Ölsäure (18:1,  $\omega$ -6), wie das Kokosnussöl oder höhere bzw. niedrigere Konzentrationen an 18:1. Die Konzentrationen der ungesättigten Fettsäuren Linolsäure (18:2,  $\omega$ -6) und  $\alpha$ -Linolensäure (18:3,  $\omega$ -3) waren in allen untersuchten Fettemulsionen gleich. Im Vergleich zu Kokosnussöl wurde mit MCT ein deutlich höherer Gehalt an 18:1 und 16:0 in den untersuchten Geweben (Plasma, Leber, Niere) gemessen. Eine Erhöhung des  $\omega$ -6/ $\omega$ -3-Quotienten führte zu deutlichen Anstiegen der Linolsäure mit gleichzeitig erniedrigten Konzentrationen an Docosahexaensäure (22:6,  $\omega$ -3).

Die Autoren führen die starke Zunahme der gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren bei Früh- und Neugeborenen auf eine gegenüber Erwachsenen verminderte Oxidationsleistung der kindlichen Leber zurück. Mittelkettige Fettsäuren bewirken dann hauptsächlich durch Kettenverlängerung und Desaturierung Erhöhungen der Palmitin- und Ölsäurekonzentrationen (*Carnielli et al.*, 1994).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Fettemulsion Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% mit 50% MCT-Anteil und die Fettemulsion Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% mit 33% MCT-Anteil grundsätzlich wenig unterschiedliche Stoffwechseleffekte aufweisen.

MCT  $\frac{1}{2}$  20% kann jedoch aufgrund des niedrigeren Linolsäuregehaltes eher für den klinischen Einsatz empfohlen werden. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% kommt es zwar für die mittelkettigen Fettsäuren in höherer Dosierung noch zur Einstellung eines Fließgleichgewichts, der hohe Linolsäureanteil führt jedoch bereits zu Veränderungen des Fettsäuremusters mit erhöhten relativen prozentualen Anteilen an Linolsäure. Dies sollte vor allem vor dem Hintergrund einer sich täglich wiederholenden Fettzufuhr im Rahmen eines parenteralen Ernährungsregimes nicht außer Acht gelassen werden.

Für die klinische Anwendung kann eine maximale Dosierung von 0,1 g Fett/kg Kg und Stunde als oberste Grenze empfohlen werden. In höherer Dosierungen kommt es mit beiden Fettemulsionen zu einer Überschreitung der Eliminationskapazität und zu einem überhöhten Angebot an Linolsäure.

### **4.3 Leberstoffwechsel und Speicherung von MCT/LCT-Mischemulsionen**

Im letzten Teil der Arbeit sollte der Einfluss von MCT/LCT-Mischemulsionen auf den Leberstoffwechsel und eine mögliche Speicherung des zugeführten Fettes untersucht werden. Dabei war die Frage, ob mittelkettige Fettsäuren in Anwesenheit von Glukose bevorzugt gegenüber langkettigen Fettsäuren in die mitochondriale  $\beta$ -Oxidation eingeschleust werden.

Nach Hydrolyse der Triglyceride können die vorhandenen Fettsäuren in der Leber entweder durch Aktivierung zu Acyl-CoA erneut reesterifiziert, oder in der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation zu Acetyl-CoA und weiter über den HMG-CoA Cyclus zu Ketonkörpern abgebaut werden. Das Ausmaß der Ketonkörperbildung entscheidet sich am Verhältnis dieser beiden Prozesse und ist von der Kettenlänge der Fettsäuren abhängig.

Wie schon in der Einleitung beschrieben, hängt das Ausmaß der  $\beta$ -Oxidation von langkettigen Fettsäuren vom vorhandenen Glucoseangebot ab. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Kohlenhydraten überwiegt die Lipogenese gegenüber der Fettsäureoxidation. Die Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase hängt vom gleichzeitig vorhandenen Glucoseangebot und der korrespondierenden Insulinausschüttung ab. Dadurch wird die Acetyl-CoA-Carboxylase aktiviert und es kommt zu einer verstärkten Umsetzung zu Malonyl-CoA. Malonyl-CoA hemmt seinerseits die Carnitinaacyltransferase I, so daß ein weiterer Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien verhindert wird. Da mittelkettige Fettsäuren carnitinunabhängig in die Mitochondrien gelangen, entfällt hier dieser Regulationsschritt. Mittelkettige Fettsäuren sollten in hohem Maße  $\beta$ -oxidiert werden, auch in Anwesenheit von Glukose. Das aus der Triglyceridhydrolyse freiwerdende Glycerin wird vor allem von der

Leberzelle aufgenommen und nach Phosphorylierung zu  $\alpha$ -Glycerophosphat bevorzugt als Substrat für die Glukoneogenese verwendet. Die Möglichkeit es im Fastenzustand durch Revesterung mit Acyl-CoA zur Triglyceridneubildung zu verwenden, spielt normalerweise in der Leber eine untergeordnete Rolle.

Das beim Fettsäureabbau anfallende Acetyl-CoA kann aber auch erneut in die Fettsäurebiosynthese eingehen. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Fettsäuresynthese hängt aber nicht nur von der Bereitstellung von Acetyl-CoA, sondern von verschiedenen anderen Faktoren ab. Die Malonyl-Synthese ist an das Vorhandensein von cytoplasmatischem ATP gebunden, das der Glykolyse oder der Atmungskette entstammt. Die Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase wird bei hohen Konzentrationen von langkettigem Acyl-CoA im Sinne einer Produkthemmung gehemmt, außerdem ist die Fettsäuresynthese abhängig von einem ausreichenden Angebot an  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ . Das  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  entstammt überwiegend aus dem Pentosephosphatzyklus oder auch dem Citratzyklus. Die cytoplasmatische Fettsäuresynthese ist also auch von einem entsprechenden Glukoseumsatz abhängig. Ohne  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  kommt die Fettsäuresynthese zum Erliegen.

*Sailer* und *Kolb* (1984) infundierten freiwilligen Versuchspersonen eine MCT/LCT-Mischemulsion mit 75% MCT-Anteil zusammen mit Glukose. Trotz dieses hohen Anteils an MCT stellten sie fest, dass ein Anstieg der Ketonkörper und ihre Ausscheidung im Urin damit nahezu vollständig unterdrückt werden konnte.

*Knoblach et al.*, (1988) stellten bei der Untersuchung des Ausmaßes der Oxidation mittelkettiger Fettsäuren bei Neugeborenen mit dem  $^{13}\text{C}$ -Trioktanoin-Atemtest fest, dass es bei gleichzeitiger Glukosezufuhr zu einer Abnahme der Oxidationsrate kam. Bei kohlenhydratarmer parenteraler Ernährung beobachteten sie eine nahezu vollständige Oxidation (88.6%), während unter steigender Glukosezufuhr ein Abfall auf bis zu 22% gemessen werden konnte. Diese Ergebnisse zeigen, dass es unter gleichzeitiger Zufuhr von Glukose nicht nur zur Unterdrückung der Oxidation langkettiger Fettsäuren kommt, sondern auch die Oxidationsrate von mittelkettigen Fettsäuren beeinflusst wird.

Wenn die Oxidationsrate so stark abfällt, müsste gleichzeitig ein enormer Stau der mittelkettigen Fettsäuren mit verzögerter Elimination zu beobachten sein.

In den eigenen Versuchen an Probanden wurde keine Glukose zusätzlich zu den Fettemulsionen gegeben. Dabei zeigte sich, dass unter niedrigen Triglyceridkonzentrationen und bei gleichzeitig relativ niedrigen Konzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren die Hydrolyse der

Triglyceride zunächst sehr viel schneller abgebaut als die Elimination der Fettsäuren. Bei Überschreitung der Eliminationskapazität verlängerte sich aber dann die Eliminationshalbwertszeit der Triglyceride deutlich, während die der mittelkettigen Fettsäuren trotz hoher Fettsäurekonzentrationen nicht in gleichem Maße anstieg. Gegenüber der Bolusinjektion verlängerte sich die Halbwertszeit zwar, war aber bei hoher Dosierung deutlich niedriger als die der Triglyceride.

*Hermann et al.* (1990), konnten ebenfalls unter längerfristiger parenteraler Ernährung über 7 Tage mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% und gleichzeitiger Applikation von Glukose bei Patienten eine längere Halbwertszeit für Triglyceride als für mittelkettige Fettsäuren feststellen.

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass mittelkettige Fettsäuren auf verschiedenen Stoffwechselwegen aus dem Serum eliminiert werden. Das Ausmaß der  $\beta$ -Oxidation scheint dabei neben einem gleichzeitig vorhandenen Glukoseangebot auch von der Höhe der Dosis und der Dauer der Zufuhr an mittelkettigen Triglyceriden abzuhängen.

Bei hohen Konzentrationen werden die mittelkettigen Fettsäuren offensichtlich auch noch auf nicht oxidativen Wegen aus dem Serum eliminiert. Es stellt sich hier dann allerdings die Frage, welchen Stoffwechselweg der nicht zu  $\text{CO}_2$  und Ketonkörpern umgesetzte Kohlenstoff eingeht. Ein denkbarer Weg wäre ein Einfließen des entstehenden Acetyl-CoA in die cytosolische *de-novo*-Synthese von Fettsäuren und eine anschließende Reveresterung zu Triglyceriden. Der mitochondriale Fettsäureabbau ist reversibel, kann also bei Umkehr auch als System der Fettsäuresynthese fungieren. Im Unterschied zur cytoplasmatischen Fettsäuresynthese handelt es sich aber hauptsächlich um die Synthese langkettiger Fettsäuren (vor allem C 16:0) durch Verlängerung der bereits existierenden Fettsäuren in den Mitochondrien. Die Existenz verschiedener Enzymsysteme in den Mitochondrien macht eine Regulation des Abbaus und der Synthese durch die  $\beta$ -Oxidation möglich.

Die Leberzelle scheint dabei einen Teil der aus der  $\beta$ -Oxidation gewonnenen Energie für die Neusynthese von speicherfähigem Fett (Energiespeicherung) zu verwenden. Es scheint damit zu einer Gegenregulation der sehr ausgeprägten Wärmeentwicklung (Energieverlust) nach MCT-Applikation zu kommen. Eine erhöhte Energieabgabe (= Energieverlust in Form von Wärmeabgabe) wurde bei Überernährung mit MCT-haltigen Fettemulsionen sowohl am Menschen (*Hill et al.*, 1990, *Mascioli et al.*, 1991) als auch im Tierversuch bei Ratten (*Baba et al.*, 1982) nachgewiesen.

Die Energieabgabe wurde an Ratten, deren Energie zu 65% durch Fettemulsionen im Rahmen einer parenteralen Ernährung gedeckt wurde, untersucht (*Lasekan et al.*, 1992). Es wurden sowohl reine LCT- als auch MCT/LCT-Mischemulsionen (75% MCT) über 14 Tage intravenös oder intragastral verabreicht. Die mit den MCT/LCT-Emulsionen infundierten Tiere erreichten nur 1/3 der Gewichtszunahme der Tiere, die mit LCT infundiert worden waren. Der respiratorische Quotient als Maß für die oxidative Verwertung war nach Absetzen der Infusion mit 0,87-0,92 höher als nach LCT-Infusion mit 0,83-0,85.

In den eigenen Untersuchungen an isoliert in situ perfundierter Rattenleber konnte mit allen untersuchten Fettemulsionen eine sehr schnelle exponentielle Abnahme der Triglyceride und der freien Fettsäuren (*Tabelle 104, Tabelle 110*) beobachtet werden.

Die Triglyceride wurden mit allen drei untersuchten Fettemulsionen im Laufe der Perfusion fast vollständig aus dem Perfusionsmedium extrahiert. Am Perfusionsende konnten noch 2-4 % der Ausgangskonzentration gemessen werden.

Anhand der gaschromatographischen Differenzierung zeigte sich, dass tatsächlich vor allem die beiden mittelkettigen Fettsäuren Capryl- und Caprinsäure besonders schnell aus dem Perfusionsmedium extrahiert wurden (*Tabelle 112, Tabelle 113, Tabelle 114, Tabelle 115, Abbildung 33*). Dabei zeigten die berechneten kürzeren Halbwertszeiten für die mittelkettigen Fettsäuren gegenüber denen der Triglyceride, dass ihre Elimination schneller ablief als ihre Freisetzung aus den Triglyceriden. Die kürzesten Eliminationshalbwertszeiten ließen sich für Lipofundin® MCT 20% ermitteln (siehe Anhang Abb.: 44-46; 61-63). Bereits nach Ablauf der ersten Perfusionsstunde lagen ihre Konzentrationen durchschnittlich in allen Gruppen sowohl für Caprylsäure als auch für Caprinsäure nur noch bei 10% der Ausgangskonzentration. Am Perfusionsende konnten noch jeweils 0,1-1,7% der Ausgangskonzentration gemessen werden. Die Gesamtkonzentrationen an Capryl- und Caprinsäure lagen vor Perfusionsbeginn um 4,2 mmol/l mit den beiden Fettemulsionen mit 50% MCT-Anteil und bei 2,9 mmol/l mit 33% MCT-Anteil.

Die beiden ungesättigten Fettsäuren Öl- und Linolsäure (*Tabelle 120, Tabelle 121, Tabelle 122, Tabelle 123*) wurden zwar ebenfalls in allen drei Gruppen aus dem Perfusionsmedium extrahiert, jedoch langsamer und weniger komplett als die mittelkettigen Fettsäuren. Beide Fettsäurekonzentrationen erniedrigten sich mit MCT 1/3 20% und MCT 1/2 20% innerhalb der ersten Stunde nur um durchschnittlich jeweils 37-50%. Die Ölsäurekonzentration lag am Perfusionsende noch bei 17-19% , während die Linolsäure 8-13% der Ausgangskonzentration ausmachte. Mit Lipofundin® MCT 20% wurden beide Fettsäuren besser eliminiert als mit den

anderen beiden Fettemulsionen, der Anteil an Öl- und Linolsäure betrug nach einer Stunde noch 25-30% der Anfangskonzentration und lag am Ende bei 6,9% für Ölsäure und bei 4,6% für Linolsäure. Die Ausgangskonzentration der Linolsäure betrug mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% entsprechend dem höheren Anteil in der Emulsion 1,4 mmol/l und in den anderen beiden Gruppen 1 mmol/l. Die Ölsäurekonzentrationen lagen zwischen 0,36 und 0,58 mmol/l.

Das Eliminationsverhalten der gesättigten Fettsäuren Palmitin- und Stearinsäure zeigte deutliche Unterschiede zwischen MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% im Vergleich zu Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%. Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es innerhalb der ersten Perfusionsstunde zu signifikanten Anstiegen beider Fettsäuren (*Tabelle 116, Tabelle 117, Tabelle 118, Tabelle 119*). Die Palmitinsäurekonzentrationen stiegen um 45% und die der Stearinsäure um 95% an unter der Gabe von MCT  $\frac{1}{2}$  20% und mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% um 85% und 144%. Am Perfusionsende lagen die Stearinsäurekonzentrationen noch mit beiden Fettemulsionen 50% über der Ausgangskonzentration, während die Palmitinsäurekonzentrationen noch 13% (MCT  $\frac{1}{3}$  20%) und 0,7% höher als die Anfangskonzentrationen (MCT  $\frac{1}{2}$  20%) waren. Unter Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% hingegen wurden beide Fettsäuren kontinuierlich aus dem Perfusionsmedium eliminiert, aber im Vergleich zu allen anderen Fettsäuren war ihr Anteil im Verhältnis zur Ausgangskonzentration am Perfusionsende mit 25% für Palmitinsäure und mit 49% für Ölsäure noch deutlich höher.

Die nahezu vollständige Elimination der mittelkettigen Fettsäuren aus dem Perfusionsmedium spricht für eine sehr hohe Oxidationsrate in den Mitochondrien, daneben weist der Anstieg der gesättigten Fettsäuren mit MCT  $\frac{1}{3}$  20 und MCT  $\frac{1}{2}$  20% darauf hin, dass die mittelkettigen Fettsäuren zusätzlich auch in die *novo*-Synthese von Fettsäuren eingehen, entweder über die intramitochondriale Elongation oder über die cytosolische Fettsäureneusynthese aus Acetyl-CoA.

Die Umsetzung von mittelkettigen Fettsäuren zu langkettigen Fettsäuren scheint also neben dem oxidativen Abbau ebenfalls von Bedeutung zu sein. Aufgrund unerwartet hoher Anstiege der Palmitinsäure nach hochdosierter enteraler Gabe von MCT/LCT am Menschen und im Tierversuch wurde dieser Stoffwechselweg mittelkettiger Fettsäuren von verschiedenen Autoren postuliert (*Hill et al.*, 1990; *You et al.*, 1998).

*Carnielli et al.* (1994) konnten erstmals in vivo bei Frühgeborenen nach enteraler Applikation radioaktiv markierten [<sup>13</sup>C]-Oktanoats eine Inkorporation in langkettigeren Fettsäuren nachweisen. Dabei wurde eine MCT/LCT-Mischemulsion (54% MCT-Anteil) mit konstanter Infusionsrate innerhalb von 6 Stunden über eine Magensonde appliziert. Bei der anschließen-



den Messung des markierten Oktanoats mittels GC-IRMS konnten 4,6% des zugeführten Oktanoats in Myristinsäure und 7,8% in Palmitinsäure nachgewiesen werden. Die gaschromatographische Differenzierung der Gesamtfettsäuren der Plasmatriglyceride ergab Anteile an Oktanoat von 7,3% und an Dekanoat von 32%. Die Konzentrationen an Myristin- und Palmitinsäure stiegen um 225% und 343%.

Als Ausdruck für die oxidative Verwertung der freien Fettsäuren kam es in den eigenen Versuchen innerhalb der ersten zwei Perfusionsstunden zu extrem hohen Anstiegen der Ketonkörper (*Tabelle 125, Tabelle 126, Tabelle 127, Tabelle 128, Abbildung 36*), dabei ist normalerweise unter ketogenen Bedingungen eine Zunahme des  $\beta$ -Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Quotienten zu erwarten. Die  $\beta$ -Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Quotienten nahmen jedoch in allen Gruppen vor allem in der ersten Perfusionsstunde deutlich ab. In der Gruppe mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% war der Abfall am stärksten. Eine Abnahme des  $\beta$ -Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Quotienten bedeutet, dass es zu einer Abnahme der  $\text{NADH}/\text{H}^+$  Produktion kommt. Bereits gebildetes Acetoacetat wird nur noch in geringerem Ausmaß zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat umgesetzt, denn die  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase ist  $\text{NADH}/\text{H}^+$  abhängig. Es wurden dementsprechend vor allem wesentlich höhere Anstiege des Acetoacetats im Vergleich zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat gemessen. Acetoacetat stieg in den ersten zwei Perfusionsstunden um 1229% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und um 1168% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%. Mit Lipofundin<sup>®</sup> kam es sogar zu einem Anstieg um 1481%. Nur durch endogene Lipolyse kam es in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg um 672%. In der letzten Perfusionsstunde blieben die Acetoacetatkonzentrationen mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% nahezu unverändert. Unter der Gabe von Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% kam es noch zu einem weiteren Anstieg um 107%.

Die Ausgangswerte lagen zwischen 2 und 3 mg/dl. Nach drei Stunden wurden Konzentrationen von 34 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und MCT  $\frac{1}{3}$  20% erreicht. Mit Lipofundin<sup>®</sup> wurde eine Maximalkonzentration von 46 mg/dl gemessen.

Die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen stiegen in den ersten zwei Stunden im Vergleich zu Acetoacetat nur um 671% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und um 739% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20%, und danach konnte kein weiterer Anstieg beobachtet werden. Mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% lagen die  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen im gleichen Zeitraum signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als in den anderen zwei Gruppen. Das  $\beta$ -Hydroxybutyrat stieg hier kontinuierlich an und führte erst nach drei Stunden zu einem vergleichbaren Anstieg um 695%. In der Kontrollgruppe nahm das  $\beta$ -Hydroxybutyrat in den ersten zwei Stunden um 130% zu und blieb anschließend ebenfalls konstant. Die Ausgangswerte lagen zwischen 6,7 und 9,7 mg/dl.

Nach drei Stunden lagen die erreichten Gesamtkonzentrationen an Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat zwischen 99 und 114 mg/dl in den Gruppen mit Fettzusatz. In der Kontrollgruppe wurde eine Gesamtkonzentration von 33 mg/dl erreicht.

Zu gleichen Ergebnissen kam auch *Crozier* (1988) bei der Untersuchung der Verwertung von markierter [ $^{14}\text{C}$ ]-Caprylsäure an Hepatozyten aus MCT- oder LCT-adaptierten Ratten. Die MCT-adaptierten Tiere zeigten eine hohe Oxidationsrate für Caprylsäure und höhere Ketonkörperkonzentrationen als die LCT-adaptierten Tiere. Gleichzeitig waren jedoch die *de-novo*-Fettsäuresynthese und die Wiederfindung der aus Caprylsäure stammenden Markierungen in veresterten Substanzen höher. Trotz der hohen Oxidationsrate war das Verhältnis von  $\beta$ -Hydroxybutyrat zu Acetoacetat relativ niedrig. Der gleichzeitige Ablauf von Lipogenese und Fettsäureoxidation wird in dieser Arbeit als Mechanismus vorgeschlagen, durch den das übermäßige Anfluten von C2-Einheiten und Reduktionsequivalenten aus der Oxidation von MCT ausgeglichen wird.

Am gleichen Leberperfuisionsmodell konnte in früheren Arbeiten mit reinen LCT-Emulsionen von *Asskali* (1985) gezeigt werden, das deutlich mehr  $\beta$ -Hydroxybutyrat entstand als Acetoacetat. Der  $\beta$ -Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Quotient stieg vor allem in der ersten Perfuisionsstunde im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen mit MCT/LCT-Mischemulsionen sehr stark an. Die erreichte Gesamtmenge an Ketonkörpern lag mit durchschnittlich 60-70 mg/dl am Perfuisionsende außerdem deutlich niedriger als nach Gabe von MCT/LCT.

Da die cytoplasmatische *de-novo*-Fettsäuresynthese zur Gewinnung von Reduktionsequivalenten auch von einem entsprechenden Glukoseumsatz in der Glykolyse abhängig ist, wäre eine Abnahme der Glukosekonzentrationen im Laufe der Perfusionen zu erwarten. In allen Gruppen konnten die Glukosekonzentrationen jedoch annähernd konstant gehalten werden (*Tabelle 130*), mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% kam es sogar zu einer leichten Zunahme der Glukosekonzentration. Dies ist in der Leber durch einen entsprechenden Umsatz des aus den Triglyceriden freigesetzten Glycerins möglich, da die Leber als einziges Organ in der Lage ist, Glycerin in größerem Umfang über das Leberenzym Glycerokinase zu verstoffwechseln. Aus dem freigesetzten Glycerin kann über die Zwischenprodukte 1-Glycerophosphat und Dihydroxyacetonphosphat Glukose synthetisiert werden.

Entsprechend konnte eine extrem schnelle Umsetzung des freien Glycerins mit allen drei Fett-emulsionen beobachtet werden. Vor allem mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% wurde das freie Glycerin fast vollständig aus dem Perfuisionsmedium extrahiert (*Tabelle 108, Tabelle 109*). Am Perfuisionsende konnten noch 0,3% der Ausgangskonzentration gemessen werden, mit MCT

$\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% noch jeweils 2,8 und 7,3%. In der Kontrollgruppe lagen noch 18,2% an freiem Glycerin vor.

Die Ausgangswerte betragen 38 mg/dl mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%, 14 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und 8,6 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20%. In der Kontrollgruppe konnte eine Ausgangskonzentration an endogenem Glycerin von 3 mg/dl gemessen werden. Mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% war das Substratangebot zu Perfusionsbeginn außerdem erheblich höher als in den anderen drei Gruppen, da sich noch zusätzliches Glycerin als osmotisch wirksamer Zusatz in der Emulsion befand.

Mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% nahm der  $\beta$ -Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Quotient um das dreifache des Ausgangsquotienten ab, während es mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und MCT  $\frac{1}{2}$  20% nur zu einer Abnahme um das 1,5fache kam. Deshalb wäre gerade mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% eine gesteigerte *de-novo*-Fettsäuresynthese mit starker Zunahme der gesättigten Fettsäuren zu erwarten gewesen. Dies konnte allerdings nicht beobachtet werden. Es stellte sich deshalb die Frage, welche anderen Stoffwechselwege hier im Vergleich zu den anderen beiden Präparaten noch in Betracht kommen. Eine mögliche Erklärung könnte in einer zusätzlich zur Neusynthese ablaufenden hohen Reveresterungsrate der neu gebildeten Fettsäuren liegen. Auch die ungesättigten Fettsäuren Öl- und Linolsäure können möglicherweise vermehrt reverestert werden, da ihre Konzentrationen unter der Gabe von Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% stärker abnehmen als unter der der anderen beiden Fettemulsionen. Durch das höhere Substratangebot mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% könnte das freie Glycerin hier vermehrt nicht nur zur Glukoneogenese, sondern auch zur Reveresterung genutzt werden.

Bei einem ausreichendem Angebot an freiem Glycerin unter MCT/LCT-Gabe kommt es offensichtlich so lange, wie neben katabolen ( $\beta$ -Oxidation) Stoffwechselwegen gleichzeitig anabole (Fettsäureneusynthese) Stoffwechselwege ablaufen, zu einem gleichzeitigen Ablauf von Triglyceridsynthese und Glukoneogenese.

Auch das Ausmaß der Fettsäureneusynthese in der Leber scheint vom vorhandenen Angebot an freiem Glycerin abzuhängen. In einer Untersuchung an isolierten Hepatozyten konnte *Gelen* (1994) eine Steigerung der Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase bei Inkubation mit Caprylsäure feststellen. Die Fettsäuresyntheserate ließ sich dabei zunächst durch Steigerung der angebotenen Caprylsäurekonzentration kontinuierlich erhöhen. Oberhalb einer bestimmten Konzentration an Caprylsäure konnte die Fettsäuresyntheserate jedoch trotz nachgewiesener gleichbleibender Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase nicht weiter gesteigert werden. Als mögliche Begründung schlagen die Autoren vor, dass es schließlich durch ein

erschöpftes Angebot an  $\alpha$ -Glycerophosphat und dadurch nicht mehr stattfindender Reveresterung zu einer Hemmung der Fettsäureneusynthese kommt.

Im Anschluss an die Leberperfusionen wurden aus einem Extrakt des Lebergewebes verschiedene Lipidgehalte bestimmt, um eine mögliche Fettspeicherung festzustellen. Lange Zeit wurde die Nichtspeicherfähigkeit von mittelkettigen Triglyceriden als wesentlicher Vorteil gegenüber langkettigen Triglyceriden insbesondere bei akutem hohem Energiebedarf angesehen. Die Ergebnisse verschiedener Autoren (*Hill et al.*, 1990; *Ecelbarger et al.*, 1991, *Carnielli et al.*, 1994; *You et al.*; 1998) und auch die bisherigen eigenen Ergebnisse lassen vermuten, dass mittelkettige Triglyceride jedoch nicht nur zur Energiegewinnung, sondern auch in gewissem Umfang zur Energiespeicherung beitragen.

Auch eine mögliche direkte Reveresterung von mittelkettigen Fettsäuren wurde lange Zeit eher für unwahrscheinlich gehalten. *Pahl-Wostl* und *Seelig* (1987) untersuchten mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie den Metabolismus von  $[1,3-^{13}\text{C}]$ -Oktanoat in der Leber von fastenden und diabetischen Ratten. Nach Infusion des Oktanoats durch die Halsvenen der Ratten wurde das Auftreten verschiedener Metabolite beobachtet. Dabei konnten sie jedoch eine in-vivo-Veresterung der markierten Oktansäure nachweisen.

Bei der Untersuchung der Umsetzung von markierter Caprylsäure an Hepatozyten aus MCT- oder LCT-adaptierten Ratten fand *Crozier* (1988) einen höheren radioaktiven (aus  $[^{14}\text{C}]$ -markierter Caprylsäure) Anteil in veresterten Produkten. Ein Zusatz von Lactat/Pyruvat als Glycerinpräkursoren steigerten die Reveresterungsrate markierter Caprylsäure noch zusätzlich.

In den eigenen Untersuchungen nahmen die Lebergewichte nach der Perfusion mit allen drei Fettemulsionen deutlich um 17-22% zu. Die Lebergewichte waren dabei mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% und mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% gegenüber der Kontrollgruppe (ohne Fettzusatz) signifikant ( $p < 0,05$ ) höher (*Tabelle 130*).

Der Triglyceridgehalt erhöhte sich mit allen Fettemulsionen signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber der Kontrollgruppe (0,88 g/100 g) um 97% mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% (1,73 g/100g), um 63% mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% (1,43 g/100 g) und um 59% (1,40 g/100 g) mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% (*Tabelle 130*, *Abbildung 37*). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die zugeführten Triglyceride zu 50% langkettige speicherfähige Fettsäuren enthalten. Die Elimination der langkettigen Fettsäuren aus dem Perfusionsmedium, vor allem der Linolsäure als nicht ketogener

Fettsäure, beruht sicherlich hauptsächlich auf einer erneuten Reveresterung mit dem freigesetzten Glycerin.

Der Gesamtlipidgehalt (*Tabelle 130*) erhöhte sich mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% um 41% (3,92 g/100 g) und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% um 20% (3,35 g/100 g) gegenüber der Kontrollgruppe (2,78 g/100 g). Mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% war der Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ). Mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% lag der Gesamtlipidgehalt im Bereich der Kontrollgruppe (2,65 g/100 g). Bei dieser Methode werden, wie schon in der Beschreibung der Methode erwähnt, nach Untersuchungen von *Knight et al.* (1972) jedoch vor allem Lipide mit C-C-Doppelbindungen erfasst. Gesättigte freie Fettsäuren und Triglyceride mit ausschließlich gesättigten Fettsäuren werden nicht erfasst. Deshalb dürfte die Erhöhung des Gesamtlipidgehaltes hier wohl hauptsächlich durch den Restgehalt an Öl- und Linolsäure bedingt sein. Dafür sprechen auch die höheren Gesamtlipidgehalte mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% gegenüber Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20%.

Unter der Gabe von Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% wurden die ungesättigten Fettsäuren vollständiger aus dem Perfusionmedium eliminiert. Da aber weder der Triglyceridgehalt noch der Gesamtlipidgehalt mit Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% höher lagen als unter der Applikation der anderen beiden Fettemulsionen, obwohl die gesättigten und ungesättigten Fettsäuren vermehrt extrahiert wurden, stellt sich die Frage, in welchen Stoffwechselweg diese Fettsäuren noch eingegangen sein könnten. Eine mögliche Erklärung könnte in einer vermehrten Ausscheidung über die Galle liegen. Die Galleproduktion war unter Lipofundin<sup>®</sup> MCT 20% deutlich höher (*Tabelle 134*) als in allen anderen Gruppen, gegenüber MCT  $\frac{1}{2}$  20% war der Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ).

Eine hohe Sekretionsrate von neuveresterten Substanzen über die Galle konnten *Rubin et al.* (1999) nachweisen. Dabei stellten sie bei isolierter Rattenleberperfusion mit radioaktiv markierten Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge eine hohe Einbaurrate in endogene Leberlipide fest. Neu veresterte Substanzen wurden in hohem Maße in die Galle ausgeschieden, allerdings fast ausschließlich nach Einbau in Phospholipide. Dabei war die Wiederfindungsrate für langkettige Fettsäuren, vor allem für Palmitin- und Ölsäure erheblich höher als für mittelkettige Fettsäuren (C8, C10 und C12). Die Frage einer eventuellen Speicherung von mittelkettigen Triglyceriden kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden, da keine markierten Triglyceride verwendet wurden und die Galle nicht untersucht wurde.

In Untersuchungen an Ratten mit Lipidol MCT 20% und Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  20% sind bei mehrtägiger Infusion (6 Stunden pro Tag über 5 Tage) in einer Dosierung von 1,2 g Fett/kg KG und Tag keine Erhöhungen des Lebergewichts oder des Lebergehaltes an Gesamtlipiden bzw. Triglyceriden nachgewiesen worden (*Holzwarth, 1991*). Bei wiederholter Infusion von Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% über fünf Tage und einer Infusionsdauer von 6 Stunden pro Tag sowie einer Fettdosierung von 4,4 g Fett/kg KG und Tag konnte nur ein unwesentlicher Unterschied im Triglyceridgehalt der Leber (1,60 g Fett/100 g) gegenüber der mit 0,9%iger Kochsalzlösung infundierten Kontrollgruppe (1,13 g Fett/100 g) nachgewiesen werden.

Unter einer relativ niedrigen Fettdosierung von 3,0 g Fett/kg KG über 5 Tage bei 6stündiger Infusionsdauer pro Tag konnte mit Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  20% direkt am Ende des letzten Infusionstages ein Triglyceridgehalt von 3,04 g/100 g Leber gemessen werden (*Holzwarth, 1991*). Nach einem infusionsfreien Tag normalisierte sich der Triglyceridgehalt wieder und lag mit 1,66 g/100 g Leber nur noch wenig über dem Triglyceridgehalt der Kontrollgruppe (1,13 g Fett/ 100g Leber). Der relativ hohe Fettgehalt direkt am Ende der Infusion nach 5 Tagen ist zum Teil sicher auch auf noch vorhandene Blutreste mit noch hohen Triglyceridkonzentrationen infolge der Infusion zurückzuführen. Auch hier war die Frage der Speicherung von mittelkettigen Triglyceriden nicht abschließend zu klären, da 50% der infundierten Triglyceride aus speicherfähigen langkettigen Triglyceriden bestehen.

In Untersuchungen an Ratten konnten *Stein et al.* (1986) nach mehrtägiger Applikation von MCT/LCT-Mischemulsionen einen Anteil an mittelkettigen Fettsäuren von weniger als 1% nachweisen.

*Geliebter et al.* (1983) stellten nach 6-wöchiger enteraler Überernährung von Ratten mit emulgierten mittelkettigen und langkettigen Triglyceriden (45-50% der Energiezufuhr) eine reduzierte Fettablagerung in der MCT-Gruppe fest. In dieser lag die Gewichtszunahme um 20% und die Zunahme der Fettdepots um 23% niedriger als in der LCT-Gruppe. Als Begründung für die geringe Gewichtszunahme und die reduzierten Fettdepots wird die obligatorische Oxidation von MCT bei der ersten Leberpassage herangezogen.

Eine Speicherung von mittelkettigen Fettsäuren im Fettgewebe von Neugeborenen konnte von *Sarda et al.* (1987) nach Ernährung mit MCT-haltigen Formeldiäten festgestellt werden, wobei allerdings Laurinsäure (diese Fettsäure ist in den untersuchten Fettemulsionen nicht enthalten) den Hauptanteil der MCT bildete.

Einen relativ hohen Anteil der mittelkettigen Fettsäuren (7,8%) an der Fettspeicherung fanden *Hill et al.* (1990) nach einer längeren MCT-haltigen Diät bei Probanden.

*Nakagawa et al.* (1991 a) untersuchten den Einfluss von Fettemulsionen unterschiedlicher Zusammensetzung auf die Entwicklung einer Fettleber nach siebentägiger parenteraler Ernährung zusammen mit Aminosäuren und Glukose an Ratten. Dabei wurde eine reine MCT-Emulsion, eine reine LCT-Emulsion, eine MCT/LCT-Mischemulsion (2:1) mit 75% Caprylsäure und 25% Caprinsäure und eine Emulsion mit strukturierten Triglyceriden (75% Caprylsäure und 25% Caprinsäure) eingesetzt. Die totale parenterale Ernährung wirkte sich dabei unter reiner MCT-Emulsion Gabe ungünstig auf die Stickstoffbilanz und auf die Albuminkonzentration im Serum aus. Der Fettgehalt in der Leber war bei fettfreier Ernährung und bei zusätzlicher Infusion einer reinen MCT-Emulsion wesentlich höher als nach Gabe von strukturierten Triglyceriden, LCT oder von MCT/LCT-Mischemulsionen (2:1).

Eine hohe Veresterungsrate von Laurinsäure in Phospholipiden und Triglyceriden isolierter Hepatozyten fanden auch *Pakula et al.* (1997). Sie untersuchten den Metabolismus verschiedener radioaktiv markierter Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge. Über 90% der Radioaktivität der zugesetzten Fettsäuren wurde in Phospholipiden und Triglyceriden wiedergefunden. Dabei war die Einbaurate von C12- (Laurinsäure) und C16 (Palmitinsäure)-Säuren drei- bis viermal höher als die von C8- (Caprylsäure) und C10 (Caprinsäure)-Säuren. C2-, C8- und C10-Säuren wurden fast ausschließlich in Phospholipiden wiedergefunden, während C12- und C16-Säuren zu gleichen Teilen in Phospholipiden und Triglyceriden vorkamen. Die gemessene Radioaktivität der eingesetzten C2- und C8-Säuren wurde dabei ausschließlich in langkettigen Fettsäuren wiedergefunden. Dies bedeutet, dass C2-Equivalente und C8-Säuren zunächst in die Fettsäurebiosynthese oder Kettenverlängerung eingehen. C10-Säure wurde zu 10% unverändert in Phospholipiden und zu 30% unverändert in Triglyceriden wiedergefunden.

Den Einfluss radioaktiv markierter [ $1-^{13}\text{C}$ ] Öl- und Caprylsäure auf das Fettgewebe untersuchten *Guo et al.* (2000) an isolierten Adipozyten und undifferenzierten Präadipozyten. Caprylsäure wurde in undifferenzierte Präadipozyten nicht aufgenommen und hatte auch keinen Einfluss auf die Zelldifferenzierung. Ölsäure wurde sehr schnell in undifferenzierten Fettzellen gespeichert und förderte deren weitere Differenzierung. In ausdifferenzierten Adipozyten lag der maximal erreichte gespeicherte Anteil an Caprylsäure bei 10%.

Die vorliegende Arbeit zeigt in Übereinstimmung mit den in der Literatur gefundenen Daten, dass die nach Applikation von mittelkettigen Triglyceriden freigesetzten mittelkettigen Fett-

säuren vor allem nach hoher Dosierung oder nach Langzeitgabe nicht nur in den Energiestoffwechsel, sondern auch in die Lipogenese eingehen. Mit MCT/LCT-haltigen Mischemulsionen, die noch einen zusätzlichen Anteil an freiem Glycerin in der Emulsion enthalten kann es neben einer *de-novo*-Synthese eventuell auch zu verstärkten Reveresterungsprozessen kommen.



## 5 Zusammenfassung

Die Verwendung von Fettemulsionen mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden (LCT) und dadurch hohem Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren zur parenteralen Ernährung kann zu Veränderungen in der Fettsäurezusammensetzung von Phospholipiden mit entsprechenden Effekten auf die Metaboliten der Arachidonsäure und der Zellmembranen führen. Außerdem besteht die Befürchtung, dass durch deren Möglichkeit zur Bildung von freien Radikalen gesundheitliche Beeinträchtigungen hervorgerufen werden könnten. Es wurden daher Bemühungen unternommen, diesen hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren von 50 % der Gesamtfettsäuren bei Verwendung von Sojaöl durch den Zusatz von mittelkettigen Triglyceriden (MCT) mit gesättigten Fettsäuren zu vermindern.

Die Eliminationsgeschwindigkeit mittelkettiger Triglyceride soll außerdem nach parenteraler Gabe schneller sein als die von langkettigen Triglyceriden. Nach Infusion gleicher Fettmengen an MCT werden niedrigere Triglyceridwerte gemessen als nach LCT-Gabe. Hypertriglyceridämien treten daher nach MCT-haltigen Infusionen wesentlich seltener auf als nach LCT-Infusionen. Mittelkettige Fettsäuren könnten als Energiesubstrat in Situationen mit stark erhöhtem Energiebedarf schnell hydrolysiert werden und über die hepatogene  $\beta$ -Oxidation und Ketogenese im Gegensatz zu langkettigen Fettsäuren unabhängig vom Kohlenhydratangebot zusätzliche Energie liefern.

In der vorliegenden Arbeit wurden Elimination und Stoffwechseleffekte verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen im Rahmen einer klinischen Prüfung der Phase I untersucht. Dazu wurden stoffwechselgesunden männlichen Probanden zwei neu entwickelte 20%ige Fettemulsionen der Firma Laevosan (Lipidol MCT  $\frac{1}{2}$  mit 50% und Lipidol MCT  $\frac{1}{3}$  mit 33% MCT-Anteil) in unterschiedlichen Dosierungen infundiert.

Es wurden folgende Versuchsansätze verwendet:

- 10 g Fett als Bolus in 3 Minuten,
- eine Kurzinfusion von 50 g Fett in 30 Minuten,
- eine 12 stündige Dauerinfusion mit 0,1 g Fett/kg KG/h und
- eine hochdosierte Dauerinfusion über 8 Stunden mit 0,25 g Fett/kg KG/h.

Die an Versuchspersonen vorgenommenen Untersuchungen wurden durch tierexperimentelle Leberperfusionen ergänzt.

Die Umsatzkapazität für die beiden Fettemulsionen mit Zusatz von MCT lag im gleichen Bereich wie die Umsatzkapazität für vergleichbar zusammengesetzte Fettemulsionen. Die Halb-

wertszeiten für die Elimination der Triglyceride betragen 15,1 Minuten für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und 27,9 Minuten für MCT  $\frac{1}{3}$  20% nach Bolusapplikation von 10 g Fett. Nach Kurzinfusion von 50 g Fett lagen die Eliminationshalbwertszeiten bei 46,2 Minuten für MCT  $\frac{1}{2}$  20% und bei 54,6 Minuten für MCT  $\frac{1}{3}$  20%. Unter niedrig dosierter Dauerinfusion (0,1 g Fett/kg KG/h) wurde ein Fließgleichgewicht erreicht. Hingegen erwies sich die höhere Dosierung von 0,25 g Fett/kg KG/h als überdosiert, der stetige Anstieg der Triglyceridkonzentration während der 8stündigen Infusion zeigte an, dass mit dieser Dosierung kein Fließgleichgewicht mehr zu erreichen war. Damit war die Eliminationskapazität für die untersuchten Emulsionen bei dieser Dosierung ebenso wie bei Emulsionen mit reinem LCT-Anteil überschritten. Der Zusatz von MCT hat dementsprechend nicht zu einer Erhöhung der Umsatzkapazität für Fettemulsionen geführt.

Der erhebliche Anstieg der Fettsäurekonzentrationen während und nach Applikation der Fettemulsionen ist Ausdruck der raschen Hydrolyse der Triglyceride. Die gaschromatographische Differenzierung der Fettsäurekonzentrationen im Serum ergab, dass der Anstieg der Fettsäuren insbesondere auf das Verhalten der mittelkettigen Fettsäuren zurückzuführen war. Sowohl unter hochdosierter Kurzinfusion von 50 g Fett (= 0,625 g-0,667 g Fett/kg Kg bezogen auf das durchschnittliche Probandengewicht) als auch unter hochdosierter Dauerinfusion von 0,25 g Fett/kg KG/h erfolgte dementsprechend mit beiden Fettemulsionen ein Anstieg der Konzentrationen der freien mittelkettigen Fettsäuren (Capryl- und Caprinsäure) auf außerordentlich hohe Werte, wie sie unter physiologischen Bedingungen kaum jemals gemessen werden (5,2 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 5,5 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% nach 50 g Fett, 2,4 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% und 3,6 mmol/l mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% unter 0,25 g Fett/kg KG/h).

Von einigen der Probanden wurde deutliche Übelkeit als Nebenwirkung der hochdosierten Fettemulsion angegeben. Erwartungsgemäß kam es mit beiden MCT-haltigen Fettinfusionen neben einem Anstieg der Konzentration der freien Fettsäuren auch zu einer deutlichen Erhöhung der Konzentration der Ketonkörper. Der Anstieg war deutlich höher, wenn der Anteil an MCT erhöht war. Außerdem war der Ketonkörperanstieg vor allem unter den beiden hohen Dosierungen bei Verwendung der Emulsion mit dem höheren Anteil an MCT deutlich stärker ausgeprägt als bei der anderen Emulsion mit dem niedrigeren Anteil an MCT. Es wurden dabei nach Kurzinfusion von 50 g Fett Konzentrationen (berechnet als Gesamtsumme an  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat) von lediglich 7,7 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% im Vergleich zu 11,2 mg/dl mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% erreicht. Unter Gabe von 0,25 g Fett/kg

KG/h stieg die Gesamtketonkörperkonzentration mit MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 8,4 mg/dl während es auch hier mit MCT  $\frac{1}{2}$  20% zu einem höheren Anstieg auf 12,1 mg/dl kam.

Auch in der isoliert perfundierten Rattenleber erfolgte ein rascher Umsatz der in den Fettemulsionen enthaltenen Triglyceride. Dabei kam es zu einer extrem schnellen und vor allem nahezu vollständigen Elimination bevorzugt von mittelkettigen Fettsäuren. Dies führte zu erheblichen Anstiegen des  $\beta$ -Hydroxybutyrats und Acetoacetats, mit beiden Fettemulsionen bis auf Ketonkörperkonzentrationen um 100 mg/dl. Dies entsprach prozentualen Anstiegen von 645,6 - 750,5 % für  $\beta$ -Hydroxybutyrat und von 1099,6 - 1194,8 % für Acetoacetat.

Die Glycerin-Konzentration blieb während der Perfusionen niedrig, dies bedeutete, dass das bei der Hydrolyse der Triglyceride gebildete freie Glycerin in der Leber rasch umgesetzt wurde. Bei einer starken Anflutung von freien mittelkettigen Fettsäuren in der Leberzelle zeigte sich, dass es neben der  $\beta$ -Oxidation vor allem auch zu einer gesteigerten Lipogenese kam.

Die in den geprüften Fettemulsionen enthaltenen MCT wurden ebenso wie langkettige Triglyceride rasch hydrolysiert, wie die hohe Konzentration an mittelkettigen Fettsäuren im Serum aufwies. Die Ursache für die hohe Konzentration der mittelkettigen Fettsäuren könnte sein, dass auch die durch Hydrolyse im peripheren Bereich entstandenen mittelkettigen Fettsäuren vorwiegend über die Leber eliminiert werden. Der Anteil der Leber an der Elimination und am Metabolismus der mittelkettigen Fettsäuren ist aus dem Anstieg der Ketonkörper zu erkennen. Diese Beziehung ist bei der Wertung der im Experiment mit der isoliert perfundierten Rattenleber erhobenen Ergebnisse besonders gut zu erkennen. Es konnten keine Anhaltspunkte dafür gefunden werden, dass die Ergänzung von Sojaöl durch MCT in Fettemulsionen zu einer Steigerung des Umsatzes der infundierten Triglyceride führt. Die Fettemulsionen mit Zusatz von MCT werden etwa genauso rasch metabolisiert wie die aus reinem Sojaöl hergestellten Fettemulsionen. Zu beachten wären allerdings die hohen Konzentrationen vor allem an freien mittelkettigen Fettsäuren, die während der Infusion von MCT-haltigen Emulsionen zu messen sind. Da für diese Messung Spezialmethoden erforderlich sind, sind derartige Bestimmungen bei Routineanwendung allerdings nicht möglich.

## 6 Dokumentation der Ergebnisse

### 6.1 Tabellen

Tabelle 3:

Triglyceridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	127,9	67,4	10	149,6	112,1	10
1	600,9	179,2	10	630,0	137,9	9
5	541,3	134,3	10	615,2	181,0	10
10	471,5	136,5	10	547,8	182,0	10
20	408,5	137,6	10	456,2	189,9	10
30	332,0	142,0	10	366,7	196,1	10
40	287,9	151,4	10	295,6	202,2	10
60	230,0	145,2	10	222,7	172,2	10
90	175,4	122,4	10	157,9	136,8	10
120	151,1	98,3	10	134,0	113,3	10
180	122,9	73,0	10	109,2	90,7	10
240	111,2	66,8	10	100,0	78,9	10

Tabelle 4:

Konzentration der freien Fettsäuren (gemessen nach Duncombe) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mmol/l).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,63	0,18	10	0,66	0,19	10
1	0,90	0,19	10	1,05	0,32	9
5	1,19	0,41	10	1,44	0,45	10
10	1,44	0,73	10	1,82	0,51	10
20	1,48	0,78	10	1,67	0,52	10
30	1,35	0,60	10	1,54	0,44	10
40	1,05	0,40	10	1,19	0,42	10
60	0,91	0,42	10	0,97	0,25	10
90	0,68	0,25	10	0,62	0,22	10
120	0,69	0,23	10	0,60	0,15	10
180	0,69	0,24	10	0,57	0,12	10
240	0,74	0,32	10	0,66	0,33	10

Tabelle 5:

Konzentrationsverlauf von Caprylsäure (C 8:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	315	69	10	510	207	10
5	502	107	10	928	332	10
10	572	189	10	1046	406	10
20	615	178	10	999	326	10
30	512	125	10	810	303	10
40	373	130	10	611	476	10
60	272	120	10	481	465	10
90	143	67	10	303	541	10
120	89	38	9	91	68	10
180	78	59	10	15	0	9
240	-	-	10	-	-	10

Tabelle 6:

Konzentrationsverlauf von Caprinsäure (C 10:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	164	35	10	211	48	10
5	243	54	10	366	101	10
10	283	80	10	418	138	10
20	276	71	10	420	123	10
30	286	76	10	369	101	10
40	211	56	10	311	159	10
60	190	78	10	253	128	10
90	99	57	10	144	158	10
120	63	25	9	88	50	10
180	38	14	10	51	34	9
240	21	0	10	0	0	10

Tabelle 7:

Konzentrationsverlauf von Palmitinsäure (C 16:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	149	41	10	187	53	10
1	148	43	10	172	61	10
5	152	41	10	178	55	10
10	156	41	10	179	56	10
20	153	44	10	170	45	10
30	155	35	10	161	46	10
40	135	34	10	146	40	10
60	128	30	10	147	55	10
90	128	54	10	119	35	10
120	131	37	9	140	32	10
180	147	66	10	144	43	9
240	154	71	10	152	67	10

Tabelle 8:

Konzentrationsverlauf von Stearinsäure (C 18:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	95	56	10	69	28	10
1	68	31	10	68	28	10
5	82	31	10	72	25	10
10	92	34	10	69	24	10
20	102	51	10	67	26	10
30	110	53	10	84	48	10
40	95	68	10	75	39	10
60	91	36	10	73	32	10
90	88	35	10	67	23	10
120	76	28	9	61	22	10
180	76	32	10	58	27	9
240	78	44	10	59	37	10

Tabelle 9:

Konzentrationsverlauf der Ölsäure (C 18:1) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	350	190	10	250	96	10
1	377	255	10	274	93	10
5	307	135	10	241	73	10
10	306	113	10	233	65	10
20	301	133	10	227	53	10
30	337	170	10	233	68	10
40	376	297	10	207	54	10
60	322	215	10	185	45	10
90	298	163	10	163	42	10
120	323	179	9	182	48	10
180	305	165	10	197	66	9
240	335	198	10	213	136	10

Tabelle 10:

Konzentrationsverlauf der Linolsäure (C 18:2) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	224	196	10	127	43	10
1	215	166	10	159	34	10
5	237	184	10	177	37	10
10	249	167	10	195	44	10
20	299	174	10	207	44	10
30	308	206	10	208	43	10
40	283	183	10	197	41	10
60	254	163	10	168	38	10
90	238	231	10	135	43	10
120	204	152	9	128	42	10
180	203	145	10	116	30	9
240	207	173	10	114	47	10

Tabelle 11:

Konzentration der freien Fettsäuren (gaschromatographisch gemessen) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\text{mmol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,65	0,21	10	0,66	0,19	10
1	1,27	0,44	10	1,41	0,27	9
5	1,54	0,43	10	0,97	0,53	10
10	1,67	0,50	10	2,15	0,64	10
20	1,76	0,42	10	2,10	0,54	10
30	1,72	0,49	10	1,87	0,46	10
40	1,48	0,49	10	1,55	0,71	10
60	1,24	0,49	10	1,31	0,69	10
90	1,00	0,44	10	0,94	0,79	10
120	0,81	0,49	10	0,69	0,18	10
180	0,77	0,43	10	0,49	0,20	10
240	0,79	0,46	10	0,55	0,28	10





Tabelle 13:

Konzentrationsverlauf von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	1,44	0,60	10	1,34	0,80	10
30	2,12	0,72	10	2,42	1,39	10
60	1,87	0,56	10	2,22	1,33	10
120	1,74	0,97	10	1,21	0,84	10
240	1,68	1,14	10	1,66	1,45	10

Tabelle 14:

Konzentrationsverlauf von Acetoacetat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,81	0,32	10	0,83	0,47	10
30	1,21	0,38	10	1,38	0,58	10
60	1,16	0,41	10	1,39	0,54	10
120	1,03	0,52	10	0,77	0,49	10
240	0,98	0,44	10	0,80	0,56	10

Tabelle 15:

Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	205,5	31,3	10	199,5	30,0	10
<b>1</b>	256,3	36,5	10	243,6	33,0	9
<b>5</b>	247,0	38,5	10	235,7	32,7	10
<b>10</b>	241,8	39,7	10	227,1	31,6	10
<b>20</b>	234,3	36,5	10	220,9	35,5	10
<b>30</b>	226,8	35,0	10	220,6	33,5	10
<b>40</b>	221,5	38,9	10	214,0	33,8	10
<b>60</b>	218,6	37,5	10	210,5	35,4	10
<b>90</b>	217,2	39,1	10	206,6	31,5	10
<b>120</b>	216,3	37,6	10	197,3	30,4	10
<b>180</b>	210,3	34,5	10	189,3	29,6	10
<b>240</b>	209,1	36,4	10	188,4	20,0	10

Tabelle 16:

Phosphatkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	4,1	0,6	10	4,0	0,8	9
<b>30</b>	4,0	0,8	10	3,8	0,8	9
<b>60</b>	3,8	0,6	9	3,5	0,7	9
<b>120</b>	3,5	0,4	10	3,5	0,7	9
<b>240</b>	3,7	0,4	10	3,9	0,3	9

Tabelle 17:

Natriumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	139	6	10	133	9	9
30	138	6	10	134	9	10
60	137	5	10	134	9	10
120	137	6	10	134	9	10
240	138	5	10	135	8	9

Tabelle 18:

Kaliumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	4,0	0,2	10	3,9	0,3	10
30	3,8	0,1	10	3,9	0,2	10
60	3,9	0,1	10	3,9	0,3	10
120	4,0	0,2	10	4,1	0,3	10
240	4,1	0,2	10	4,2	0,3	9

Tabelle 19:

Chloridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	103	4	10	102	4	7
30	102	2	10	101	4	7
60	103	2	10	99	3	7
120	102	3	10	99	3	7
240	103	6	10	97	2	7

Tabelle 20:

Glucosekonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	78,6	10,0	10	78,4	3,6	5
5	85,3	9,9	10	82,2	5,2	5
20	86,5	10,6	10	79,5	5,8	5
40	83,0	7,0	10	74,4	5,2	5
90	77,3	5,3	10	78,4	7,4	5
180	76,5	6,0	8	77,7	5,8	5
240	76,1	6,1	10	75,9	3,7	5

Tabelle 21:

Insulinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Bolusgabe von 10 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 3 Minuten ( $\mu$ U/ml).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	23,69	17,62	9	20,22	17,82	8
30	26,89	20,23	9	32,99	28,17	8
60	19,64	15,27	8	28,36	26,53	8
120	18,10	12,63	9	17,95	12,47	8
240	15,77	10,60	10	14,20	9,93	8

Tabelle 22:

Triglyceridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	127,9	74,0	10	108,4	52,9	9
<b>1</b>	1992,4	311,7	10	1963,8	306,5	9
<b>5</b>	1832,0	324,2	10	1882,5	255,8	9
<b>10</b>	1708,2	283,6	10	1855,6	391,1	9
<b>20</b>	1588,8	319,8	10	1723,3	412,3	9
<b>30</b>	1430,8	275,3	10	1553,3	357,6	9
<b>40</b>	1293,0	248,8	10	1420,2	393,4	9
<b>60</b>	1126,1	290,6	10	1146,2	384,4	9
<b>90</b>	800,9	365,0	10	816,3	392,2	9
<b>120</b>	606,5	281,2	10	574,7	340,7	9
<b>180</b>	351,6	226,6	9	282,5	192,3	9
<b>240</b>	214,5	161,6	10	155,8	93,4	9
<b>300</b>	168,0	108,2	10	107,2	64,7	9
<b>360</b>	125,6	108,1	10	93,6	54,0	9
<b>420</b>	107,5	96,2	10	79,8	40,7	9
<b>480</b>	100,2	92,9	10	72,7	34,8	9

Tabelle 23:

Konzentration der freien Fettsäuren (gemessen nach Duncombe) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mmol/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	0,65	0,27	10	0,73	0,24	9
<b>1</b>	2,46	1,00	10	2,87	1,26	9
<b>5</b>	2,50	0,85	10	3,39	1,38	9
<b>10</b>	2,68	0,97	10	3,53	1,52	9
<b>20</b>	3,08	1,13	10	3,51	1,38	9
<b>30</b>	3,01	1,27	10	3,37	1,30	9
<b>40</b>	2,65	0,82	10	3,24	1,27	9
<b>60</b>	2,32	0,75	10	2,59	0,86	9
<b>90</b>	2,16	0,62	10	1,83	0,64	9
<b>120</b>	1,42	0,25	10	1,29	0,56	9
<b>180</b>	1,12	0,49	9	1,02	0,44	9
<b>240</b>	0,84	0,51	10	0,82	0,25	9
<b>300</b>	0,80	0,29	10	0,84	0,31	9
<b>360</b>	0,75	0,30	10	0,88	0,35	9
<b>420</b>	0,69	0,13	10	0,97	0,40	9
<b>480</b>	0,77	0,18	10	0,91	0,27	9

Tabelle 24:

Konzentrationsverlauf von Caprylsäure (C 8:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	3291	2459	10	3210	944	10
10	3711	2518	10	4061	1393	10
30	3738	2246	10	3642	1423	10
60	2554	1609	10	2490	903	10
120	864	474	10	952	714	10
180	225	152	8	275	273	10
240	55	36	7	80	59	7
360	-	-	10	-	-	10
480	-	-	10	-	-	10

Tabelle 25:

Konzentrationsverlauf von Caprinsäure (C 10:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10			10
1	1195	908	10	1160	319	10
10	1388	967	10	1474	520	10
30	1479	981	10	1346	501	10
60	1127	801	10	1031	423	10
120	502	236	10	490	326	10
180	170	87	8	207	157	10
240	67	39	8	82	54	10
360	11	7	3	34	43	8
480	-	-	10	20	17	3



Tabelle 26:

Konzentrationsverlauf von Palmitinsäure (C 16:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	182	66	10	220	115	10
1	257	68	10	247	104	10
10	255	67	10	252	99	10
30	270	76	10	227	104	10
60	246	73	10	216	88	10
120	214	56	10	180	78	10
180	180	84	8	178	98	10
240	177	100	10	191	108	10
360	190	64	9	227	113	10
480	193	69	9	221	64	10

Tabelle 27:

Konzentrationsverlauf von Stearinsäure (C 18:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Minuten]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	39	16	10	36	34	10
1	69	27	10	40	32	10
10	70	28	10	32	24	10
30	74	28	10	33	23	10
60	76	28	10	25	22	10
120	65	20	10	32	24	10
180	48	17	8	37	28	10
240	44	20	10	45	39	10
360	43	8	10	47	33	10
480	39	13	10	46	32	10

Tabelle 28:

Konzentrationsverlauf der Ölsäure (C 18:1) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	211	102	10	261	107	10
<b>1</b>	311	123	10	270	53	10
<b>10</b>	309	136	10	259	54	10
<b>30</b>	333	141	10	242	56	10
<b>60</b>	301	151	10	233	61	10
<b>120</b>	248	85	10	180	72	10
<b>180</b>	189	75	8	178	96	10
<b>240</b>	207	151	10	206	89	10
<b>360</b>	232	94	9	280	128	10
<b>480</b>	243	83	9	274	79	10

Tabelle 29:

Konzentrationsverlauf der Linolsäure (C 18:2) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{mol/l}$ ).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	100	30	10	109	68	10
<b>1</b>	524	245	10	357	143	10
<b>10</b>	576	275	10	363	129	10
<b>30</b>	604	291	10	379	146	10
<b>60</b>	595	325	10	380	135	10
<b>120</b>	435	139	10	245	117	10
<b>180</b>	264	77	8	198	109	10
<b>240</b>	179	80	10	153	97	10
<b>360</b>	142	46	10	145	81	10
<b>480</b>	129	35	10	135	62	10

Tabelle 30:

Konzentration der freien Fettsäuren (gaschromatographisch gemessen) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mmol/l).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,57	0,22	10	0,71	0,32	10
1	5,69	3,76	10	5,56	1,42	10
10	6,32	3,89	10	6,26	1,89	10
30	6,52	3,66	10	6,02	2,02	10
60	4,92	2,96	10	4,47	1,38	10
120	2,46	1,13	10	2,16	1,14	10
180	1,11	0,39	10	1,14	0,53	10
240	0,81	0,39	10	0,77	0,35	10
360	0,77	0,23	10	0,84	0,34	10
480	0,66	0,21	10	0,80	0,20	10

Tabelle 31:

Veränderungen der Konzentrationen von Caprylsäure (C 8:0), Caprinsäure (C 10:0), Palmitinsäure (C 16:0), Palmitoleinsäure (C 16:1), Stearinsäure (C 18:0), Ölsäure (C 18:1) und Linolsäure (C 18:2) nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von dreißig Minuten in % aller freien Fettsäuren



Tabelle 32:

Konzentrationsverlauf von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	1,19	0,45	10	1,22	0,57	10
<b>60</b>	5,56	1,73	10	8,24	2,21	10
<b>120</b>	5,37	2,05	10	7,54	3,09	10
<b>240</b>	3,04	1,75	10	2,58	0,66	10
<b>360</b>	2,53	1,99	10	2,24	1,26	10
<b>420</b>	2,30	1,66	10	2,24	1,16	10

Tabelle 33:

Konzentrationsverlauf von Acetoacetat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	0,70	0,28	10	0,73	0,47	10
<b>60</b>	2,09	0,51	10	2,91	1,04	10
<b>120</b>	2,12	0,48	10	2,99	1,42	10
<b>240</b>	1,38	0,58	10	1,36	0,55	10
<b>360</b>	1,36	0,84	10	1,28	0,83	10
<b>420</b>	1,25	0,95	10	1,44	0,88	10

Tabelle 34:

Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	223,3	37,1	10	200,4	29,9	10
<b>1</b>	333,4	134,3	10	213,0	69,1	10
<b>5</b>	315,4	128,8	10	214,4	65,2	10
<b>10</b>	317,4	127,1	10	212,5	64,8	10
<b>20</b>	313,2	118,2	10	218,0	52,7	10
<b>30</b>	304,6	100,0	10	221,6	54,9	10
<b>40</b>	287,5	93,3	10	212,3	40,7	10
<b>60</b>	288,0	77,1	10	222,9	33,9	10
<b>90</b>	273,7	60,0	10	234,7	31,0	10
<b>120</b>	256,8	33,4	10	232,8	28,1	10
<b>180</b>	247,2	37,1	10	229,6	23,6	10
<b>240</b>	237,6	39,6	10	210,4	28,3	10
<b>300</b>	225,6	43,2	10	203,9	24,5	10
<b>360</b>	208,5	33,1	10	192,7	19,1	10
<b>420</b>	205,0	31,0	10	188,0	20,8	10
<b>480</b>	204,3	34,4	10	183,1	23,8	10

Tabelle 35:

Phosphatkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	4,0	0,8	10	3,9	0,5	10
<b>60</b>	3,4	0,7	10	3,1	0,4	10
<b>120</b>	3,2	0,6	10	3,3	0,4	10
<b>240</b>	3,4	0,6	9	3,5	0,5	9
<b>360</b>	3,5	0,5	8	4,0	0,6	8
<b>480</b>	3,6	0,5	10	3,7	0,5	10

Tabelle 36:

Natriumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mmol/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	143	8	10	142	3	10
<b>60</b>	140	3	10	141	3	10
<b>120</b>	140	2	10	141	2	10
<b>240</b>	140	4	10	140	2	10
<b>360</b>	140	3	10	142	2	10
<b>480</b>	142	5	10	142	3	9

Tabelle 37:

Kaliumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mmol/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	4,1	0,5	10	4,1	0,3	10
<b>60</b>	4,0	0,3	10	3,9	0,1	10
<b>120</b>	4,1	0,2	10	4,0	0,2	10
<b>240</b>	4,1	0,2	10	4,2	0,2	10
<b>360</b>	4,1	0,2	10	4,2	0,2	10
<b>480</b>	4,1	0,2	10	4,1	0,1	9

Tabelle 38:

Chloridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mmol/l).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	103	5	10	101	3	10
60	102	4	10	101	3	10
120	103	3	10	103	2	10
240	102	2	10	101	3	10
360	102	1	10	102	3	10
480	101	3	10	101	3	9

Tabelle 39:

Glucosekonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

Zeitpunkt [Minuten]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	75,2	4,2	10	75,6	5,7	10
20	77,3	13,3	10	75,4	7,4	10
40	70,6	6,1	10	69,3	6,2	10
90	68,2	4,4	10	66,1	5,7	10
180	71,5	4,4	10	70,9	5,0	10
240	72,8	4,8	10	71,7	6,1	10
300	71,8	5,5	10	71,5	5,9	10
360	70,9	3,5	10	71,4	6,1	10
420	71,5	3,8	10	73,4	5,4	10
480	70,9	3,9	10	73,4	7,5	10



Tabelle 40:

Insulinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten ( $\mu\text{U/ml}$ ).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	10,04	4,08	6	8,77	3,50	6
<b>40</b>	18,93	5,49	6	24,33	19,79	6
<b>120</b>	12,03	4,16	6	11,11	5,71	6
<b>240</b>	8,39	2,51	6	7,28	4,09	6
<b>360</b>	7,26	1,67	6	6,78	3,52	6
<b>480</b>	6,56	1,85	6	5,74	3,40	6

Tabelle 41:

Glutamat-Oxalacetat-Transaminasenaktivität (GOT) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	11	4	10	8	4	10
<b>60</b>	9	3	9	8	1	8
<b>120</b>	9	4	9	9	2	8
<b>240</b>	11	4	10	9	2	8
<b>360</b>	10	4	10	8	3	9
<b>480</b>	11	5	10	8	3	10

Tabelle 42:

Glutamat-Pyruvat-Transaminasenaktivität (GPT) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	8	3	10	8	4	10
<b>60</b>	6	2	9	8	1	8
<b>120</b>	7	3	9	9	2	8
<b>240</b>	8	3	10	9	2	8
<b>360</b>	6	2	10	8	3	9
<b>480</b>	6	3	10	8	3	10

Tabelle 43:

Lactatdehydrogenaseaktivität (LDH) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	130	42	10	130	21	10
<b>60</b>	130	49	9	135	28	8
<b>120</b>	129	24	9	133	18	8
<b>240</b>	122	28	10	137	21	8
<b>360</b>	121	32	10	130	18	9
<b>480</b>	117	30	10	125	19	10

Tabelle 44:

Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	91	28	10	100	31	10
<b>60</b>	75	25	9	106	29	8
<b>120</b>	78	22	9	107	28	8
<b>240</b>	83	26	10	101	25	8
<b>360</b>	79	26	10	102	26	9
<b>480</b>	80	24	10	96	31	10

Tabelle 45:

Bilirubinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen nach Kurzinfusion von 50 g Fett verschiedener MCT/LCT-Mischemulsionen innerhalb von 30 Minuten (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Minuten]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	0,65	0,26	10	0,74	0,19	10
<b>480</b>	0,54	0,28	10	0,62	0,23	10

Tabelle 46:

Triglyceridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	101,1	49,6	10	118,6	43,3	9
<b>1</b>	200,8	80,3	10	224,8	75,0	10
<b>2</b>	224,1	127,9	10	280,3	164,2	10
<b>3</b>	227,6	136,2	10	286,8	186,8	10
<b>4</b>	235,7	177,8	10	271,3	191,8	10
<b>5</b>	232,9	157,2	10	256,0	178,6	10
<b>6</b>	210,1	177,1	10	232,5	176,2	10
<b>7</b>	209,5	175,0	10	221,0	180,2	10
<b>8</b>	191,4	178,4	10	214,5	177,7	10
<b>9</b>	198,5	197,4	10	190,4	158,0	10
<b>10</b>	190,4	204,7	10	187,1	155,2	10
<b>11</b>	187,3	215,3	10	181,3	146,9	10
<b>12</b>	183,1	209,9	10	176,9	147,4	10

Tabelle 47:

Konzentration der freien Fettsäuren (gemessen nach Duncombe) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,72	0,37	10	0,57	0,14	9
1	0,88	0,26	10	0,94	0,23	9
2	0,96	0,22	10	1,14	0,25	9
3	1,15	0,29	10	1,28	0,28	9
4	1,09	0,25	10	1,16	0,26	9
5	1,01	0,40	10	1,19	0,23	9
6	0,96	0,26	10	1,10	0,27	9
7	1,12	0,17	10	1,06	0,26	9
8	0,97	0,21	10	0,99	0,29	9
9	1,14	0,21	10	1,08	0,28	9
10	1,13	0,23	10	1,06	0,24	9
11	1,15	0,29	10	1,20	0,29	9
12	1,05	0,33	10	1,05	0,29	9

Tabelle 48:

Konzentrationsverlauf von Caprylsäure (C 8:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	205	91	10	663	324	10
2	243	84	10	777	367	10
4	303	79	10	706	263	10
8	296	76	10	580	239	10
12	312	67	6	452	54	10

Tabelle 49

Konzentrationsverlauf von Caprinsäure (C 10:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	157	48	10	320	119	10
2	198	24	10	381	153	10
4	228	51	10	358	99	10
8	213	46	10	318	77	10
12	198	33	6	261	40	10

Tabelle 50

Konzentrationsverlauf von Palmitinsäure (C 16:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	209	75	10	166	61	10
1	153	53	10	147	44	10
2	161	45	10	161	50	10
4	163	50	10	160	45	10
8	176	33	10	129	22	10
12	190	45	10	148	37	10

Tabelle 51:

Konzentrationsverlauf von Stearinsäure (C 18:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	40	14	10	40	10	10
1	36	9	10	43	12	10
2	38	10	10	50	14	10
4	44	15	10	51	11	10
8	48	16	10	44	10	10
12	47	18	10	45	11	10

Tabelle 52:

Konzentrationsverlauf der Ölsäure (C 18:1) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	273	107	10	231	99	10
1	182	61	10	201	71	10
2	167	39	10	210	80	10
4	163	43	10	199	57	10
8	191	66	10	175	46	10
12	232	94	10	210	72	10

Tabelle 53:

Konzentrationsverlauf der Linolsäure (C 18:2) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	98	39	10	89	33	10
1	141	29	10	118	28	10
2	190	50	10	141	31	10
4	220	53	10	171	40	10
8	210	35	10	189	39	10
12	243	62	10	217	46	10

Tabelle 54:

Konzentration der freien Fettsäuren (gaschromatographisch gemessen) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,67	0,19	10	0,57	0,20	10
1	0,91	0,19	10	1,52	0,58	10
2	1,04	0,10	10	1,75	0,66	10
4	1,16	0,17	10	1,68	0,49	10
8	1,17	0,16	10	1,46	0,38	10
12	1,26	0,24	10	1,36	0,22	10

Tabelle 55:

Veränderungen der Konzentrationen von Caprylsäure (C 8:0), Caprinsäure (C 10:0), Palmitinsäure (C 16:0), Palmitoleinsäure (C 16:1), Stearinsäure (C 18:0), Ölsäure (C 18:1) und Linolsäure (C 18:2) unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen in % aller freien Fettsäuren



Zeit [Stunden]		0	1	2	4	8	12
<b>C 8:0</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	0,0	22,6	23,5	26,2	25,3	24,7
	$\pm s$	0,0	10,6	8,5	7,2	6,9	5,3
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	0,0	43,6	44,3	42,1	39,7	33,2
	$\pm s$	0,0	22,4	22,1	16,6	17,3	4,2
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10
<b>C 10:0</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	0,0	17,4	19,1	19,7	18,2	15,6
	$\pm s$	0,0	5,5	2,4	4,6	4,1	2,6
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	0,0	21,1	21,7	21,4	21,8	19,2
	$\pm s$	0,0	8,2	9,2	6,2	5,5	3,1
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10
<b>C 16:0</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	31,0	16,9	15,6	14,1	15,0	15,0
	$\pm s$	11,8	6,1	4,6	4,6	3,0	4,0
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	29,3	9,6	9,2	9,6	8,8	10,9
	$\pm s$	11,4	3,0	3,0	2,8	1,6	2,9
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10
<b>C 16:1</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	8,0	3,6	3,6	3,1	3,3	3,5
	$\pm s$	4,0	1,9	1,6	1,4	1,0	1,4
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	7,1	1,9	1,9	1,9	1,7	2,0
	$\pm s$	3,2	0,8	0,9	0,9	0,6	0,8
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10
<b>C 18:0</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	6,0	4,0	3,7	3,8	4,1	3,7
	$\pm s$	2,2	1,0	1,0	1,3	1,5	1,6
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	7,0	2,8	2,8	3,0	3,0	3,3
	$\pm s$	1,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,9
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10
<b>C 18:1</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	40,4	20,1	16,2	14,1	16,3	18,3
	$\pm s$	16,8	7,1	3,9	3,9	5,9	8,3
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	40,8	13,2	12,0	11,8	12,0	15,4
	$\pm s$	18,3	4,9	4,8	3,6	3,3	5,6
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10
<b>C 18:2</b>							
<b>MCT 1/3 20%</b>	$\bar{X}$	14,5	15,5	18,4	19,0	17,9	19,2
	$\pm s$	6,1	3,4	5,1	4,8	3,1	4,9
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	5
<b>MCT 1/2 20%</b>	$\bar{X}$	15,7	7,8	8,1	10,2	13,0	16,0
	$\pm s$	6,0	2,0	1,8	2,5	2,8	3,5
	<b>n</b>	10	10	10	10	10	10

Tabelle 56:

Konzentrationsverlauf von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	1,74	1,64	10	1,03	0,33	10
2	2,55	1,66	10	2,19	0,74	10
4	3,03	1,75	10	2,71	0,77	10
6	2,99	1,47	10	2,84	0,73	10
8	3,31	2,08	10	2,94	0,80	9
10	3,74	2,62	10	3,00	1,02	10
12	3,79	2,68	8	3,13	1,80	10

Tabelle 57

Konzentrationsverlauf von Acetoacetat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0,91	0,54	10	0,70	0,24	10
2	1,08	0,68	10	1,21	0,45	10
4	1,07	0,45	10	1,38	0,37	10
6	1,18	0,55	10	1,14	0,41	10
8	1,43	0,84	10	1,42	0,56	9
10	1,61	0,95	10	1,28	0,49	10
12	1,49	0,97	8	1,43	0,63	10

Tabelle 58:

Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	207,0	39,2	10	204,8	23,1	9
1	208,5	31,0	10	201,5	23,9	10
2	207,7	36,8	10	211,0	22,8	10
3	218,1	31,5	10	217,9	30,9	10
4	221,9	37,4	10	222,3	29,3	10
5	239,3	36,3	9	225,9	36,0	10
6	222,0	41,6	10	225,6	38,9	10
7	231,4	37,0	10	224,4	35,3	10
8	219,7	39,2	10	230,2	36,2	10
9	243,3	56,1	10	230,1	29,6	10
10	227,9	38,7	10	230,5	36,7	10
11	233,6	36,0	10	228,0	31,9	10
12	231,2	39,7	10	233,8	34,8	10

Tabelle 59:

Phosphatkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	4,0	0,5	10	4,1	0,9	9
2	3,4	0,8	10	3,5	1,1	10
4	3,6	0,7	10	3,5	1,2	10
6	3,8	0,5	10	3,6	1,1	10
8	3,7	0,7	10	3,7	1,2	10
10	3,6	0,7	10	3,5	1,0	10
12	3,4	0,9	10	3,4	1,0	10

Tabelle 60:

Natriumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	139	6	9	142	4	8
<b>2</b>	142	7	10	141	9	10
<b>4</b>	143	10	10	140	5	8
<b>6</b>	144	11	10	142	7	10
<b>8</b>	143	9	10	143	10	9
<b>10</b>	144	11	10	142	6	10
<b>12</b>	141	9	10	142	7	10

Tabelle 61:

Kaliumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	4,2	0,4	9	4,1	0,3	8
<b>2</b>	4,2	0,3	10	4,3	0,4	10
<b>4</b>	4,3	0,2	10	4,3	0,2	8
<b>6</b>	4,1	0,3	10	4,3	0,2	10
<b>8</b>	4,1	0,2	10	4,2	0,4	9
<b>10</b>	4,1	0,3	10	4,2	0,3	10
<b>12</b>	4,0	0,4	10	4,1	0,3	10

Tabelle 62:

Chloridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	101	3	9	99	6	8
2	100	2	10	100	5	10
4	100	2	10	100	5	8
6	102	4	10	100	3	10
8	100	3	10	101	5	9
10	101	4	10	100	3	10
12	100	3	10	100	2	10

Tabelle 63:

Glucosekonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	78,7	9,9	10	73,5	7,9	10
1	77,5	6,8	10	75,2	4,8	10
2	76,5	5,4	10	73,3	5,0	10
3	73,4	5,1	10	71,3	3,7	10
4	73,5	5,8	10	72,1	3,1	10
5	76,7	5,1	10	72,6	4,4	10
6	75,8	7,1	10	72,6	4,3	10
7	74,5	6,9	10	73,7	8,4	10
8	75,5	9,6	10	71,3	4,3	10
9	74,2	8,3	10	71,7	3,9	10
10	72,8	6,8	10	71,2	4,2	10
11	77,8	14,2	10	73,0	3,9	10
12	71,9	5,8	10	73,9	4,3	10

Tabelle 64:

Insulinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{U/ml}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	11,40	6,94	6	5,90	5,10	6
2	8,11	3,98	6	9,42	10,14	6
4	8,47	4,84	6	6,36	4,33	6
6	6,87	4,01	6	5,10	2,96	6
8	7,17	3,72	6	4,98	3,54	6
10	5,73	2,80	6	7,05	7,72	6
12	9,39	6,50	6	5,83	5,01	6

Tabelle 65:

Glutamat-Oxalacetat-Transaminasenaktivität (GOT) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	11	3	7	11	5	9
2	11	5	10	11	4	10
4	11	5	10	9	5	10
6	10	7	10	10	4	10
8	12	5	10	10	4	10
10	11	5	10	9	5	10
12	10	4	8	10	5	10

Tabelle 66:

Glutamat-Pyruvat-Transaminasenaktivität (GPT) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	9	4	7	7	3	9
<b>2</b>	7	4	10	6	2	10
<b>4</b>	9	4	10	9	5	10
<b>6</b>	8	5	10	7	2	10
<b>8</b>	7	4	10	7	4	10
<b>10</b>	7	2	10	6	4	10
<b>12</b>	7	4	8	7	3	10

Tabelle 67:

Lactatdehydrogenaseaktivität (LDH) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	119	22	10	116	39	9
<b>2</b>	112	21	9	109	26	10
<b>4</b>	117	18	10	111	23	10
<b>6</b>	100	20	10	113	14	10
<b>8</b>	100	20	10	123	38	10
<b>10</b>	100	22	10	121	27	10
<b>12</b>	101	27	10	106	30	10

Tabelle 68:

Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	122	32	9	120	28	9
<b>2</b>	115	30	9	114	35	10
<b>4</b>	105	25	10	112	33	10
<b>6</b>	108	31	10	112	28	10
<b>8</b>	110	32	10	109	29	10
<b>10</b>	116	33	10	102	29	10
<b>12</b>	115	31	10	108	28	10

Tabelle 69:

Bilirubinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	0,74	0,34	6	0,55	0,23	6
<b>2</b>	0,68	0,39	6	0,61	0,29	6
<b>4</b>	0,61	0,31	6	0,61	0,33	6
<b>6</b>	0,51	0,16	6	0,54	0,19	6
<b>8</b>	0,66	0,24	6	0,62	0,27	6
<b>10</b>	0,59	0,24	6	0,66	0,19	6
<b>12</b>	0,74	0,43	6	0,71	0,21	6



Tabelle 70:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen in den VLDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	66,3	41,7	10	91,6	45,9	10
<b>3</b>	158,9	96,8	10	203,9	104,5	10
<b>5</b>	158,4	124,2	10	140,7	136,1	10
<b>7</b>	150,5	137,5	10	162,5	123,8	10
<b>9</b>	142,4	153,1	10	137,6	106,9	10
<b>11</b>	131,2	164,0	10	127,1	98,2	10

Tabelle 71:

Veränderungen der Phospholipidkonzentrationen in den VLDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	22,3	12,4	10	30,9	14,8	10
<b>3</b>	32,8	15,4	10	44,7	23,3	10
<b>5</b>	35,1	24,6	10	30,3	25,3	10
<b>7</b>	33,6	27,4	10	41,0	27,4	10
<b>9</b>	32,5	31,7	10	34,5	26,5	10
<b>11</b>	30,3	34,1	10	31,1	24,9	10

Tabelle 72:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen in den LDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	22,7	6,5	10	26,9	7,4	10
<b>3</b>	25,1	7,5	10	34,2	11,9	10
<b>5</b>	24,8	7,5	10	22,2	17,2	10
<b>7</b>	23,4	5,9	10	29,2	11,7	10
<b>9</b>	24,6	6,4	10	28,0	8,7	10
<b>11</b>	24,7	5,6	10	28,5	7,9	10

Tabelle 73:

Veränderungen der Phospholipidkonzentrationen in den LDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	77,0	21,6	10	64,4	13,9	10
<b>3</b>	69,3	18,6	10	59,5	11,6	10
<b>5</b>	72,5	18,9	10	41,6	27,5	10
<b>7</b>	71,5	19,8	10	61,5	14,0	10
<b>9</b>	73,1	20,3	10	62,0	14,6	10
<b>11</b>	75,4	21,7	10	66,1	13,9	10

Tabelle 74:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen in den HDL-Fraktionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	9,7	3,2	10	15,7	4,6	10
<b>3</b>	16,1	5,4	10	27,4	12,7	10
<b>5</b>	15,7	6,2	10	19,2	17,2	10
<b>7</b>	13,6	5,9	10	20,7	13,8	10
<b>9</b>	12,4	5,2	10	18,1	12,3	10
<b>11</b>	10,6	4,5	10	15,9	11,2	10

Tabelle 75:

Veränderungen der Phospholipidkonzentrationen in den HDL-Fraktionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,1 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	66,4	13,2	10	77,1	14,5	10
<b>3</b>	66,3	12,1	10	79,1	13,8	10
<b>5</b>	70,0	10,6	10	60,7	38,1	10
<b>7</b>	72,4	11,4	10	83,7	9,8	10
<b>9</b>	74,9	13,8	10	86,2	12,1	10
<b>11</b>	75,0	12,9	10	90,3	13,3	10

Tabelle 76:

Triglyceridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl)

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	94,3	15,1	10	75,8	33,1	10
1	442,0	124,5	10	454,3	161,8	10
2	539,6	190,5	10	617,3	181,3	10
3	728,4	246,0	10	765,8	234,0	10
4	857,3	333,5	10	887,0	280,6	10
5	1033,4	359,6	9	936,5	309,4	10
6	1071,4	496,5	10	1016,2	314,9	10
7	1245,6	549,3	10	1155,9	376,6	10
8	1448,7	671,8	10	1305,3	449,5	10
10 [Min]	1375,7	677,1	10	1171,8	431,2	10
20	1292,8	693,4	10	1113,8	443,9	10
30	1210,9	670,9	10	1011,3	410,4	10
40	1112,3	631,8	10	923,6	387,5	10
60	980,2	581,9	10	829,1	394,8	10
90	839,5	533,9	10	716,6	360,9	10
120	714,5	469,1	10	586,6	300,8	10
150	628,9	416,9	10	507,9	255,2	10
180	559,1	373,9	10	403,6	281,5	10
240	445,0	300,9	10	375,6	191,5	10

Tabelle 77:

Konzentration der freien Fettsäuren (gemessen nach Duncombe) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MCT 1/3 20%</b>			<b>MCT 1/2 20%</b>		
<b>[Stunden]</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>	$\bar{x}$	$\pm s$	<b>n</b>
<b>0</b>	0,66	0,10	10	0,55	0,20	10
<b>1</b>	1,22	0,49	10	1,04	0,47	10
<b>2</b>	1,62	0,55	10	1,38	0,56	10
<b>3</b>	2,49	0,54	10	2,17	0,79	10
<b>4</b>	2,92	0,97	10	2,19	0,81	10
<b>5</b>	3,46	0,92	9	2,65	0,90	10
<b>6</b>	2,89	0,68	10	2,78	1,58	10
<b>7</b>	3,09	0,80	10	2,90	1,15	10
<b>8</b>	3,27	0,86	10	2,69	1,21	10
<b>10 [Min]</b>	3,45	0,94	10	2,73	1,05	10
<b>20</b>	3,07	1,00	10	2,56	0,90	10
<b>30</b>	2,85	0,91	10	2,58	1,44	10
<b>40</b>	2,99	1,25	10	2,61	1,56	10
<b>60</b>	2,35	1,16	10	2,11	1,29	10
<b>90</b>	2,06	0,95	10	1,89	0,86	10
<b>120</b>	1,38	0,50	10	1,40	0,60	10
<b>150</b>	1,32	0,45	10	1,14	0,43	10
<b>180</b>	1,32	0,49	10	1,16	0,53	10
<b>240</b>	1,08	0,27	10	1,01	0,63	10

Tabelle 78:

Konzentrationsverlauf von Caprylsäure (C 8:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	766	644	10	578	175	10
2	1205	808	10	940	334	10
4	1407	850	10	1519	599	10
6	1559	965	10	2113	999	10
8	1655	850	10	2564	1682	10
60 [Min]	776	553	10	764	595	10
120	202	216	10	174	107	10
180	189	114	10	64	27	10
240	64	7	10	21	12	10

Tabelle 79:

Konzentrationsverlauf von Caprinsäure (C 10:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	-	-	10	-	-	10
1	365	341	10	256	67	10
2	556	397	8	422	104	10
4	657	449	7	624	199	10
6	656	474	10	838	396	10
8	698	401	10	1011	670	10
60 [Min]	317	237	10	396	306	10
120	83	82	10	107	60	10
180	56	63	10	59	33	10
240	27	26	10	31	18	10

Tabelle 80:

Konzentrationsverlauf von Palmitinsäure (C 16:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	172	34	10	184	101	10
<b>1</b>	158	44	10	122	43	10
<b>2</b>	182	59	8	154	34	10
<b>4</b>	197	67	7	171	24	10
<b>6</b>	194	70	10	175	33	10
<b>8</b>	192	43	10	201	58	10
<b>60 [Min]</b>	182	49	10	237	79	10
<b>120</b>	165	27	10	261	95	10
<b>180</b>	167	50	10	224	59	10
<b>240</b>	160	41	10	191	74	10

Tabelle 81:

Konzentrationsverlauf von Stearinsäure (C 18:0) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	44	11	10	39	16	10
<b>1</b>	54	10	10	39	13	10
<b>2</b>	64	10	8	49	10	10
<b>4</b>	65	12	7	57	20	10
<b>6</b>	68	14	10	50	12	10
<b>8</b>	63	12	10	58	17	10
<b>60 [Min]</b>	53	15	10	63	19	10
<b>120</b>	53	17	10	67	20	10
<b>180</b>	55	16	10	55	13	10
<b>240</b>	47	15	10	47	12	10

Tabelle 82:

Konzentrationsverlauf der Ölsäure (C 18:1) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$
0	234	45	10	228	140	10
1	236	93	10	148	61	10
2	266	112	8	174	40	10
4	294	141	7	187	55	10
6	291	158	10	186	45	10
8	288	111	10	239	108	10
60 [Min]	236	70	10	280	122	10
120	234	37	10	340	164	10
180	236	71	10	260	56	10
240	233	77	10	244	122	10

Tabelle 83:

Konzentrationsverlauf der Linolsäure (C 18:2) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$
0	112	33	10	103	70	10
1	321	194	10	163	60	10
2	422	229	8	248	43	10
4	547	278	7	318	60	10
6	588	319	10	354	77	10
8	567	244	10	437	157	10
60 [Min]	417	142	10	400	158	10
120	305	64	10	312	112	10
180	264	85	10	235	51	10
240	218	65	10	196	72	10



Tabelle 84.

Konzentration der freien Fettsäuren (gaschromatographisch gemessen) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	0,58	0,10	10	0,61	0,37	10
<b>1</b>	2,41	2,04	10	1,32	0,34	10
<b>2</b>	3,27	2,39	10	1,99	0,48	10
<b>4</b>	4,34	3,04	10	3,00	1,20	10
<b>6</b>	3,81	3,32	10	3,47	1,67	10
<b>8</b>	4,18	2,79	10	4,10	2,72	10
<b>60 [Min]</b>	2,13	1,26	10	2,17	1,27	10
<b>120</b>	1,08	0,43	10	1,27	0,46	10
<b>180</b>	0,85	0,36	10	0,97	0,23	10
<b>240</b>	0,72	0,22	10	0,79	0,31	10

Tabelle 85:

Veränderungen der Konzentrationen von Caprylsäure (C 8:0), Caprinsäure (C 10:0), Palmitinsäure (C 16:0), Palmitoleinsäure (C 16:1), Stearinsäure (C 18:0), Ölsäure (C 18:1) und Linolsäure (C 18:2) unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen in % aller freien Fettsäuren

Zeit [Minuten]		0	1	2	4	6	8	60	120	180	240
		<b>C 8:0</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	0,0	40,0	44,5	44,2	46,2	47,6	38,9	18,9	19,1	8,2
	$\pm s$	0,0	35,6	31,6	28,9	31,3	25,9	29,6	21,9	14,1	1,2
	n	9	9	9	7	6	9	8	7	3	2
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	0,0	43,3	46,7	52,4	56,5	56,5	34,9	13,2	6,7	2,7
	$\pm s$	0,0	13,8	17,5	21,8	28,3	39,1	28,6	8,7	3,0	1,7
	n	10	10	10	10	9	10	10	8	8	6
		<b>C 10:0</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	0,0	19,0	20,5	20,6	19,5	20,1	15,9	7,8	5,7	3,5
	$\pm s$	0,0	18,9	15,5	15,2	15,4	12,2	12,6	8,2	6,9	3,7
	n	9	9	9	7	6	9	9	9	7	6
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	0,0	19,3	20,9	21,5	22,4	22,3	18,1	8,0	6,2	4,0
	$\pm s$	0,0	5,3	5,4	7,3	11,2	15,6	14,7	4,8	3,7	2,4
	n	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10
		<b>C 16:0</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	29,0	8,3	6,7	6,2	5,8	5,5	9,1	15,5	16,9	20,7
	$\pm s$	6,1	2,4	2,3	2,3	2,3	1,3	2,6	2,7	5,3	5,7
	n	9	9	9	7	6	9	9	9	9	9
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	30,3	9,2	7,7	5,9	4,7	4,4	10,8	19,7	23,5	24,5
	$\pm s$	17,5	3,4	1,8	0,9	0,9	1,3	3,8	7,5	6,5	10,0
	n	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10
		<b>C 16:1</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	5,1	0,9	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	2,2	2,1	2,8
	$\pm s$	2,5	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,9	1,1	1,4
	n	8	5	5	3	2	3	3	4	6	6
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	8,7	1,8	1,3	0,7	0,6	0,6	2,3	4,9	6,0	6,2
	$\pm s$	6,7	1,5	0,9	0,7	0,6	0,7	1,2	2,0	2,8	3,6
	n	10	6	5	5	6	6	6	8	9	9
		<b>C 18:0</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	7,4	2,8	2,4	2,1	2,0	1,8	2,7	5,0	5,6	6,1
	$\pm s$	2,0	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,8	1,7	1,7	2,1
	n	9	9	9	7	6	9	9	9	9	9
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	6,4	2,9	2,5	2,0	1,3	1,3	2,9	5,0	5,7	6,1
	$\pm s$	2,8	1,1	0,5	0,7	0,3	0,4	1,0	1,6	1,4	1,6
	n	10	10	10	10	9	10	9	10	10	10
		<b>C 18:1</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	39,5	12,3	9,8	9,2	8,6	8,3	11,8	21,9	23,9	30,3
	$\pm s$	8,0	5,1	4,4	4,8	5,1	3,4	3,7	3,7	7,7	10,6
	n	9	9	9	7	6	9	9	9	9	9
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	37,6	11,2	8,6	6,5	5,0	5,3	12,8	25,7	27,3	31,3
	$\pm s$	24,3	4,9	2,1	2,0	1,3	2,5	5,9	13,1	6,2	16,5
	n	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10
		<b>C 18:2</b>									
MCT 1/3 20%	$\bar{x}$	18,9	16,8	15,6	17,2	17,4	16,3	20,9	28,6	26,7	28,3
	$\pm s$	6,0	10,7	9,0	9,5	10,4	7,4	7,6	6,4	9,1	9,0
	n	9	9	9	7	6	9	9	9	9	9
MCT 1/2 20%	$\bar{x}$	17,0	12,3	12,3	11,0	9,5	9,6	18,3	23,5	24,6	25,1
	$\pm s$	12,2	4,8	2,3	2,2	2,2	3,6	7,6	8,9	5,6	9,7
	n	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10

Tabelle 86:

Konzentrationsverlauf von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	1,14	0,35	10	1,82	1,61	10
<b>2</b>	3,93	1,19	10	5,64	2,38	10
<b>4</b>	6,71	3,26	10	9,25	3,84	10
<b>6</b>	6,50	3,28	10	9,50	3,39	10
<b>8</b>	5,75	2,79	9	8,90	3,71	10
<b>120 [Min]</b>	3,94	2,39	10	5,28	4,23	10
<b>240</b>	3,35	1,68	9	2,91	2,05	10

Tabelle 87:

Konzentrationsverlauf von Acetoacetat im Vollblut von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	0,79	0,16	10	0,95	0,59	10
<b>2</b>	1,81	0,68	10	1,93	0,70	10
<b>4</b>	2,49	1,37	10	2,88	0,96	10
<b>6</b>	2,72	1,45	10	3,30	1,15	10
<b>8</b>	2,67	1,15	10	3,23	1,26	10
<b>120 [Min]</b>	2,21	1,28	10	2,28	1,47	10
<b>240</b>	1,92	1,06	9	1,80	1,10	10

Tabelle 88:

Konzentrationsverlauf der Phospholipide im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		193,4	47,9	10		184,5	34,4	10
<b>1</b>		247,9	70,2	10		207,6	43,3	10
<b>2</b>		246,8	78,7	10		223,1	36,2	10
<b>3</b>		268,1	80,1	10		249,6	45,5	10
<b>4</b>		281,7	96,0	10		263,2	55,1	10
<b>5</b>		301,5	108,0	9		291,1	76,3	10
<b>6</b>		333,4	118,1	10		311,6	87,5	10
<b>7</b>		365,4	153,4	10		321,0	89,5	10
<b>8</b>		388,4	162,0	10		361,2	112,0	10
<b>10 [Min]</b>		392,3	144,5	10		349,2	101,2	10
<b>20</b>		404,0	156,6	10		341,2	85,2	10
<b>30</b>		374,7	148,5	10		362,9	107,4	10
<b>40</b>		366,1	161,0	10		352,6	105,2	10
<b>60</b>		356,6	147,0	10		348,6	97,3	10
<b>90</b>		339,8	126,7	10		320,0	67,2	10
<b>120</b>		322,2	109,5	10		300,7	55,4	10
<b>150</b>		305,0	101,1	10		279,1	43,2	10
<b>180</b>		278,9	85,6	10		283,6	43,0	10
<b>240</b>		268,8	77,8	10		253,5	32,8	10

Tabelle 89:

Phosphatkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		4,2	0,5	10		4,1	0,9	10
<b>2</b>		3,4	0,4	10		3,3	0,8	10
<b>4</b>		3,3	0,5	10		3,1	0,5	10
<b>6</b>		3,6	0,5	10		3,3	0,7	10
<b>8</b>		3,4	0,5	10		3,1	0,7	10
<b>120 [Min]</b>		3,5	0,7	10		3,2	0,9	10
<b>240</b>		3,5	0,7	10		3,6	0,8	10

Tabelle 90

Natriumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		141	2	10		142	2	9
<b>2</b>		139	2	10		140	3	10
<b>4</b>		138	2	10		141	5	10
<b>6</b>		138	2	10		139	3	10
<b>8</b>		137	3	10		142	5	10
<b>120 [Min]</b>		137	3	10		142	4	10
<b>240</b>		138	3	10		144	6	10

Tabelle 91:

Kaliumkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		4,1	0,3	10		4,1	0,2	10
<b>2</b>		4,0	0,3	10		4,0	0,1	10
<b>4</b>		3,9	0,1	10		4,1	0,2	10
<b>6</b>		3,8	0,1	10		3,9	0,2	10
<b>8</b>		3,8	0,2	10		3,8	0,2	10
<b>120 [Min]</b>		3,9	0,1	10		3,9	0,2	10
<b>240</b>		4,0	0,2	10		4,1	0,2	10

Tabelle 92:

Chloridkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		101	4	10		101	3	9
<b>2</b>		102	6	10		103	6	9
<b>4</b>		101	4	10		102	3	9
<b>6</b>		102	5	10		101	3	9
<b>8</b>		102	5	10		103	4	9
<b>120 [Min]</b>		100	3	10		102	5	9
<b>240</b>		100	4	10		102	3	9

Tabelle 93

Glucosekonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	82,8	8,9	10	76,2	10,4	8
<b>1</b>	77,1	8,0	10	76,2	10,9	8
<b>2</b>	77,3	8,3	10	74,3	9,3	8
<b>3</b>	75,3	9,1	10	71,6	7,2	8
<b>4</b>	73,2	6,8	10	70,9	6,5	8
<b>5</b>	71,7	5,7	10	69,8	7,0	8
<b>6</b>	72,1	5,2	10	71,5	6,6	8
<b>7</b>	73,3	7,1	10	71,7	6,9	8
<b>8</b>	75,8	6,3	10	73,5	7,7	8
<b>60 [Min]</b>	82,5	12,5	10	81,8	10,8	8
<b>120</b>	88,0	18,9	10	84,5	9,3	8
<b>180</b>	84,8	10,1	10	88,3	10,3	8
<b>240</b>	86,8	14,8	10	86,2	8,8	8

Tabelle 94:

Insulinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen ( $\mu\text{U/ml}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	8,41	1,94	6	4,44	2,93	6
1	12,60	4,74	6	5,58	3,37	6
2	13,16	2,41	6	5,44	3,18	6
3	16,09	4,65	6	7,00	3,97	6
4	15,03	4,92	6	7,21	4,13	6
5	13,32	3,03	6	7,05	3,50	6
6	14,08	3,73	6	5,78	3,07	6
7	12,49	2,08	6	6,28	3,14	6
8	12,91	3,10	6	6,26	3,57	6
60 [Min]	8,16	4,75	6	6,84	2,66	6
120	8,76	5,06	6	8,65	6,37	6
180	9,42	4,88	6	6,27	3,36	6
240	9,43	5,39	6	5,70	3,87	6

Tabelle 95:

Glutamat-Oxalacetat-Transaminasenaktivität (GOT) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	17	13	10	9	4	10
2	11	11	10	8	3	10
4	14	11	10	9	4	10
6	14	11	10	8	4	10
8	12	10	10	8	4	10
120 [Min]	16	13	10	8	6	10
240	16	13	10	11	7	10



Tabelle 96:

Glutamat-Pyruvat-Transaminasenaktivität (GPT) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		8	6	9		8	4	10
<b>2</b>		8	4	9		8	5	9
<b>4</b>		10	4	9		7	5	9
<b>6</b>		9	5	9		8	6	9
<b>8</b>		8	5	9		7	4	9
<b>120 [Min]</b>		10	7	9		8	5	9
<b>240</b>		14	12	9		8	5	10

Tabelle 97:

Lactatdehydrogenaseaktivität (LDH) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		146	41	10		122	20	10
<b>2</b>		139	26	10		120	27	10
<b>4</b>		139	29	10		123	27	10
<b>6</b>		148	42	10		120	21	10
<b>8</b>		142	42	10		134	24	10
<b>120 [Min]</b>		135	61	9		120	23	10
<b>240</b>		128	58	9		117	18	10

Tabelle 98:

Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (U/l).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	99	34	10	118	41	8
<b>2</b>	90	33	10	106	35	8
<b>4</b>	96	31	10	116	37	8
<b>6</b>	96	31	10	118	38	8
<b>8</b>	100	29	10	106	36	8
<b>120 [Min]</b>	102	32	10	113	34	8
<b>240</b>	104	32	10	120	42	8

Tabelle 99:

Bilirubinkonzentrationen im Serum von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 8 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	0,62	0,31	9	0,85	0,69	8
<b>240 [Min]</b>	0,51	0,18	8	0,84	0,68	8

Tabelle 100:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen in den VLDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		50,8	22,6	10		46,5	24,1	8
<b>3</b>		540,4	211,7	10		558,5	183,4	8
<b>5</b>		745,7	351,4	10		752,4	288,6	8
<b>7</b>		1001,6	482,1	10		948,8	361,5	8
<b>60 [Min]</b>		757,0	542,7	10		733,5	393,5	8
<b>180</b>		461,6	373,1	10		434,4	246,0	8

Tabelle 101:

Veränderungen der Phospholipidkonzentrationen in den VLDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%				
	[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	
<b>0</b>		19,5	6,7	10		19,4	9,9	8
<b>3</b>		65,5	20,4	10		59,1	18,2	8
<b>5</b>		96,0	35,5	10		87,1	24,8	8
<b>7</b>		129,7	47,0	10		119,1	36,3	8
<b>60 [Min]</b>		121,8	55,1	10		115,9	45,5	8
<b>180</b>		88,9	46,3	10		85,1	43,0	8

Tabelle 102:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen in den LDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	23,9	6,7	10	22,6	5,6	8
<b>3</b>	59,2	22,7	10	70,1	20,4	8
<b>5</b>	65,6	29,3	10	71,2	17,6	8
<b>7</b>	63,5	25,5	10	65,4	15,2	8
<b>60 [Min]</b>	41,2	23,0	10	43,8	17,8	8
<b>180</b>	28,7	10,6	10	27,2	8,6	8

Tabelle 103:

Veränderungen der Phospholipidkonzentrationen in den LDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
<b>0</b>	70,0	21,7	10	62,2	10,1	8
<b>3</b>	71,0	22,1	10	63,6	11,4	8
<b>5</b>	70,9	21,4	10	64,6	11,1	8
<b>7</b>	71,5	22,9	10	64,9	10,9	8
<b>60 [Min]</b>	63,5	22,6	10	63,7	13,0	8
<b>180</b>	56,8	19,3	10	56,4	13,6	8

Tabelle 104:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen in den HDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	11,8	3,9	10	11,9	3,2	8
3	43,5	11,0	10	51,7	14,6	8
5	46,4	13,2	10	52,6	16,7	8
7	43,2	12,6	10	49,4	16,0	8
60 [Min]	27,4	10,9	10	30,5	16,1	8
180	20,0	6,6	10	19,6	10,7	8

Tabelle 105:

Veränderungen der Phospholipidkonzentrationen in den HDL-Fractionen der Serumlipoproteine von freiwilligen Versuchspersonen unter und nach Dauerinfusion von 2 g Fett/kg KG über 12 Stunden (= 0,25 g Fett/kg/h) mit verschiedenen MCT/LCT-Mischemulsionen (mg/dl).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	64,0	15,8	10	72,7	15,0	8
3	82,1	16,9	10	92,7	17,3	8
5	90,3	18,1	10	101,5	19,9	8
7	89,7	16,5	10	101,9	16,7	8
60 [Min]	80,7	18,2	10	105,3	20,3	8
180	72,2	19,1	10	92,7	18,0	8

Tabelle 106:

Veränderungen der Triglyceridkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%			
	[h]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0		364,9	33,8	8	372,5	23,3	7	43,7	8,5	8	477,0	36,4	5
1		56,9	7,2	8	73,0	10,9	7	22,1	7,1	8	91,8	50,0	5
2		16,5	3,4	8	19,9	9,7	7	21,6	3,1	8	13,0	7,0	5
3		15,0	4,6	8	15,8	11,2	7	20,3	3,3	8	7,4	1,2	5

Tabelle 107:

Prozentuale Abnahme der Triglyceridkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (in % der Ausgangskonzentration).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%			
	[h]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0		0,0	-	8	0,0	-	7	0,0	-	8	0,0	-	5
1		15,6		8	19,6		7	50,5		8	19,2		5
2		4,5		8	5,3		7	49,4		8	3,5		5
3		4,1		8	4,2		7	64,4		8	2,1		5

Tabelle 108:

Veränderungen des freien Glycerins unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%			
	[h]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0		8,58	6,42	8	14,22	7,72	7	3,13	0,33	8	38,21	3,22	5
1		2,20	0,94	8	4,22	3,53	7	1,34	0,59	8	8,40	5,09	5
2		0,46	0,24	8	1,41	1,33	7	0,63	0,28	8	1,17	0,72	5
3		0,17	0,19	8	0,86	0,64	7	0,57	0,19	8	0,12	0,06	5

Tabelle 109:

Prozentuale Abnahme des freien Glycerins unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (in % der Ausgangskonzentration).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	100	-	8	100	-	7	100	-	8	100	-	5
1	25,6		8	29,7		7	42,8		8	22,0		5
2	6,8		8	11,0		7	20,1		8	3,1		5
3	2,8		8	7,3		7	18,2		8	0,3		5

Tabelle 110:

Veränderungen der freien Fettsäuren unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (mmol/l).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	7,26	1,12	8	6,52	0,62	10	1,66	0,32	8	5,55	0,26	5
1	2,15	0,33	8	1,72	0,19	10	1,03	0,32	8	1,21	0,27	5
2	0,66	0,11	8	0,92	0,11	10	0,77	0,13	8	0,29	0,04	5
3	0,43	0,17	8	0,52	0,12	10	0,76	0,16	8	0,17	0,03	5

Tabelle 111:

Prozentuale Abnahme der freien Fettsäuren unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (in % der Ausgangskonzentration).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	100	-	8	100	-	10	100	-	8	100	-	5
1	29,5		8	26,4		10	62,0		8	21,8		5
2	9,1		8	14,1		10	46,6		8	5,2		5
3	6,0		8	8,0		10	45,4		8	3,1		5

Tabelle 112:

Veränderungen der Caprylsäurekonzentrationen (C 8:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-Ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	1918	408	8	2795	558	7	2753	447	5
1	190	201	8	334	181	7	310	230	5
2	13	10	8	58	68	7	14	15	5
3	7	8	8	28	22	7	2	0	5

Tabelle 113:

Prozentuale Abnahme der Caprylsäure (C 8:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-Ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium (in % der Ausgangskonzentration).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	0	-	5
1	9,9		8	12,0		7	11,3		5
2	0,7		8	2,1		7	0,5		5
3	0,4		8	1,0		7	0,1		5

Tabelle 114

Veränderungen der Caprinsäurekonzentrationen (C 10:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-Ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
[Stunden]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	992	235	8	1327	282	7	1613	123	5
1	77	43	8	169	95	7	183	94	5
2	9	7	8	44	59	7	7	6	5
3	7	8	8	22	26	7	1	0	5



Tabelle 115:

Prozentuale Abnahme der Caprinsäure (C 10:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium (in % der Ausgangskonzentration).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	0	-	5
1	7,8		8	12,7		7	11,3		5
2	1,0		8	3,3		7	0,4		5
3	0,8		8	1,7		7	0,1		5

Tabelle 116:

Veränderungen der Palmitinsäurekonzentrationen (C 16:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	112	19	8	135	42	7	263	13	5
1	207	29	8	195	26	7	144	15	5
2	149	26	8	176	64	7	80	12	5
3	126	30	8	136	17	7	65	13	5

Tabelle 117:

Prozentuale Zunahme bzw. Abnahme der Palmitinsäure (C 16:1) mit Lipofundin MCT ½ 20% unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium (in % der Ausgangskonzentration).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	100	-	5
1	84,8		8	44,4		7	54,8		5
2	33,3		8	30,4		7	30,4		5
3	12,5		8	0,7		7	24,7		5

Tabelle 118:

Veränderungen der Stearinsäurekonzentrationen (C 18:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	27	5	8	36	10	7	53	6	5
1	66	13	8	70	13	7	51	10	5
2	31	5	8	67	18	7	25	6	5
3	36	8	8	54	9	7	26	6	5

Tabelle 119:

Prozentuale Zunahme bzw. Abnahme mit Lipofundin MCT 1/2 20% der Stearinsäure (C 18:0) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium (in % der Ausgangskonzentration).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	100	-	5
1	144,4		8	94,4		7	96,2		5
2	81,5		8	86,1		7	47,2		5
3	48,1		8	52,8		7	49,1		5

Tabelle 120:

Veränderungen der Ölsäurekonzentrationen (C 18:1) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	580	96	8	492	84	7	349	15	5
1	303	57	8	244	43	7	110	24	5
2	133	29	8	134	59	7	42	10	5
3	98	31	8	95	32	7	24	5	5

Tabelle 121:

Prozentuale Abnahme der Ölsäurekonzentration (C 18:1) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium (in % der Ausgangskonzentration).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	0	-	5
1	52,2		8	49,6		7	31,5		5
2	22,9		8	37,2		7	12,0		5
3	16,9		8	19,3		7	6,9		5

Tabelle 122:

Veränderungen der Linolsäurekonzentrationen (C 18:2) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium ( $\mu\text{mol/l}$ ).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	1420	313	8	1071	314	7	999	54	5
1	518	85	8	438	97	7	245	76	5
2	167	24	8	216	111	7	75	17	5
3	113	42	8	138	34	7	46	11	5

Tabelle 123:

Prozentuale Abnahme der Linolsäurekonzentration (C 18:2) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium (in % der Ausgangskonzentration).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	0	-	5
1	36,4		8	40,9		7	24,5		5
2	11,7		8	20,2		7	7,5		5
3	8,0		8	12,9		7	4,6		5

Tabelle 124:

Veränderungen der freien Fettsäuren (gaschromatographisch gemessenen) unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (mmol/l).

Zeitpunkt [Stunden]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	5,04	0,95	8	5,87	1,26	7	6,05	0,17	5
1	1,36	0,33	8	1,45	0,41	7	1,04	0,27	5
2	0,51	0,11	8	0,72	0,37	7	0,24	0,01	5
3	0,39	0,08	8	0,48	0,16	7	0,16	0,03	5

Tabelle 125:

Veränderungen der  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (mg/dl).

Zeit [h]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	9,66	1,01	8	9,34	1,05	7	8,34	0,89	8	6,68	0,54	5
1	51,77	5,61	8	50,46	13,06	7	17,43	4,37	8	21,18	5,46	5
2	74,54	11,87	8	78,33	31,84	7	19,12	5,41	8	39,52	9,07	5
3	72,09	20,13	8	79,40	30,39	7	19,30	6,36	8	53,08	11,73	5

Tabelle 126:

Prozentuale Zunahme der  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistarratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (in % der Ausgangskonzentration).

Zeit [h]	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	0	-	8	0	-	5
1	435,9		8	440,3		7	109,0		8	217,1		5
2	671,6		8	738,7		7	129,3		8	491,6		5
3	646,3		8	750,1		7	131,4		8	694,6		5

Tabelle 127:

Veränderungen der Acetoacetatkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	3,05	0,49	8	2,86	0,64	7	2,17	0,34	8	2,76	0,33	5
1	23,80	3,18	8	23,52	8,86	7	6,38	3,56	8	25,49	6,00	5
2	37,47	6,53	8	33,36	12,44	7	12,40	6,09	8	43,28	4,12	5
3	33,54	10,55	8	34,13	13,01	7	14,15	5,65	8	46,13	2,87	5

Tabelle 128:

Prozentuale Zunahme der Acetoacetatkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (in % der Ausgangskonzentration).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	0	-	8	0	-	7	0	-	8	0	-	5
1	780,3		8	823,2		7	294,3		8	823,6		5
2	1228,5		8	1167,6		7	571,7		8	1468,1		5
3	1099,7		8	1194,7		7	652,2		8	1571,4		5

Tabelle 129:

Triglycerid-, Cholesterin- und Gesamtlipidgehalt der Rattenleber von männlichen Wistar-ratten nach dreistündiger Perfusion in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (g/100 g Leber).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
<b>Lebergewichte (g)</b>												
[h]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
3	10,08	1,88	8	10,07	1,26	7	8,62	0,91	8	10,57	0,55	5
<b>Rattengewichte (g)</b>												
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
3	287	25	8	322	42	7	297	24	8	278	18	5
<b>Ch. Cholesterin (g/100g Leber)</b>												
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
3	0,31	0,03	8	0,32	0,04	7	0,38	0,02	8	0,32	0,03	5
<b>Gesamtlipide (g/100g Leber)</b>												
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
3	3,92	1,12	8	3,35	0,51	7	2,78	0,29	8	2,65	0,34	8
<b>Triglyceride (g/100g Leber)</b>												
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
3	1,73	0,30	8	1,43	0,30	7	0,88	0,19	8	1,40	0,50	5

Tabelle 130:

Veränderungen der Glukosekonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
[h]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	238,1	15,8	8	231,8	37,7	7	206,3	12,2	8	236,2	10,0	5
1	238,1	27,2	8	236,6	24,2	7	186,9	10,3	8	235,1	12,8	5
2	247,0	29,6	8	249,7	57,7	7	181,1	16,2	8	214,9	13,2	5
3	224,6	44,0	8	251,2	61,3	7	170,2	23,0	8	211,8	8,6	5

Tabelle 131:

Veränderungen der Lactatkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistarrratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	30,5	7,8	8	48,2	28,9	7	41,1	7,8	8	20,8	2,5	5
1	33,9	15,8	8	49,0	29,9	7	43,0	12,1	8	22,7	6,9	5
2	30,6	18,9	8	44,7	29,3	7	47,3	14,9	8	23,2	9,4	5
3	58,0	43,0	8	57,4	26,0	7	57,9	16,9	8	30,5	13,5	5

Tabelle 132:

Veränderungen der Harnstoffkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistarrratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	29,5	3,3	8	32,8	3,6	7	33,3	2,9	8	30,7	3,1	5
1	34,1	3,3	8	38,7	4,3	7	40,6	5,7	8	34,0	3,2	5
2	37,7	4,2	8	46,4	6,3	7	47,7	7,5	8	39,1	2,3	5
3	41,6	6,8	8	48,5	4,1	7	49,8	6,4	8	44,2	4,1	5

Tabelle 133:

Veränderungen der Phosphatkonzentrationen unter Leberperfusion bei männlichen Wistarrratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fett-emulsionen (mg/dl).

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n
0	5,70	0,54	8	5,04	1,02	7	6,20	0,72	8	5,26	1,55	5
1	9,81	2,30	8	10,31	2,27	7	8,02	1,14	8	11,06	1,69	5
2	18,83	4,60	8	21,59	4,22	7	12,34	1,87	8	17,84	2,01	5
3	27,70	6,34	8	32,24	5,09	7	16,79	1,86	8	23,32	3,66	5

Tabelle 134:

Veränderungen der Hämoglobinkonzentrationen (in % der Anfangskonzentration) und Gallebildung (in  $\mu\text{l}$ ) unter Leberperfusion bei männlichen Wistar-Ratten über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz der verschiedenen 20%igen MCT/LCT-Mischemulsionen auf 100 ml Perfusionsmedium und ohne den Zusatz von Fettemulsionen.

Zeit	MCT 1/3 20%			MCT 1/2 20%			Leerwert			Lipofundin 20%		
	[h]	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$	n	$\bar{x}$	$\pm s$
0	100,0	-	8	100,0	-	7	100,0	-	8	100,0	-	5
1	103,2	2,1	8	102,3	1,5	7	101,6	2,1	8	100,7	1,2	5
2	104,2	4,0	8	103,6	1,4	7	103,2	2,0	8	102,7	2,1	5
3	105,3	4,1	8	104,7	2,3	7	105,0	1,9	8	104,0	3,1	5
[h]	<b>Galleproduktion (<math>\mu\text{l}</math>)</b>											
1-3	862	114	8	739	172	7	934	65	8	1285	299	5

Tabelle 135:

Veränderungen der verschiedenen Parameter im rezirkulierenden Perfusionsmedium über 3 Stunden in einer Dosierung von 0,2% Fettzusatz von Lipidol  $\frac{1}{2}$  MCT 20% auf 100 ml (n = 5).

[Stunden]	0		1		2		3	
Parameter	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Triglyceride (mg/dl)	375,7	32,8	343,8	13,9	340,9	21,1	345,8	20,7
Freies Glycerin (mg/dl)	12,7	2,5	23,5	0,8	29,0	0,7	28,7	1,1
Freie Fettsäuren (mmol/l)	7,43	0,26	7,59	0,15	7,67	0,86	7,63	0,92
$\beta$ -Hydroxybutyrat (mg/dl)	9,01	0,63	8,80	0,92	8,86	0,39	9,00	0,70
Acetoacetat (mg/dl)	2,65	0,45	2,83	0,25	2,38	0,14	2,44	0,21
Glukose (mg/dl)	193,5	11,5	140,6	22,4	95,9	9,1	47,5	13,2
Laktat (mg/dl)	28,8	8,5	90,3	9,6	221,6	18,5	321,8	38,5
Harnstoff (mg/dl)	32,9	2,7	28,6	3,6	27,0	4,8	24,9	4,7
Phosphat (mg/dl)	5,04	0,30	4,95	0,56	7,75	1,48	14,39	1,39
Hämoglobin (% d. Anfkonz.)	100,0	0,0	101,3	2,2	100,8	2,1	101,0	3,5



6.2 Abbildungen

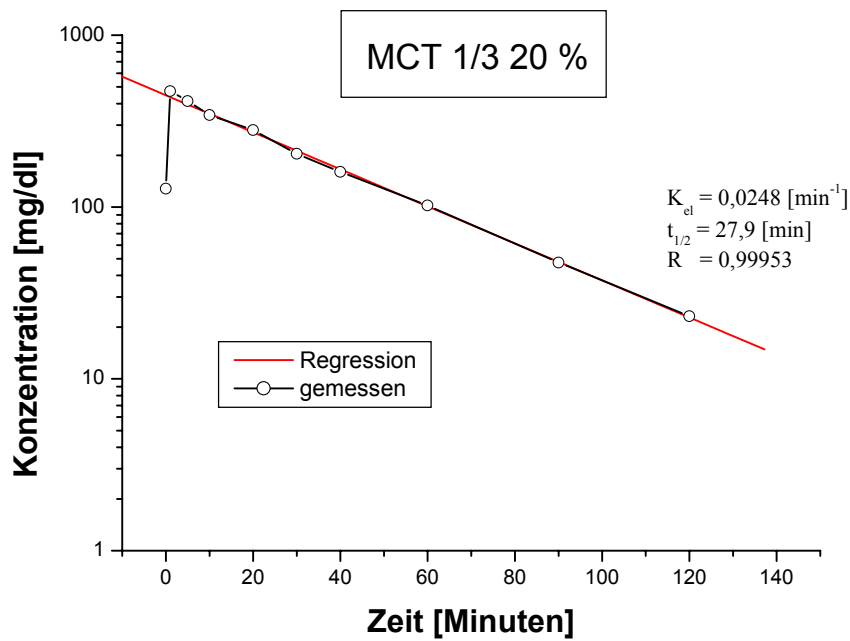


Abbildung 38: Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen im Serum nach Bolusgabe von 10 g Fett der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{3}$  20% (n =10) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x}$ )

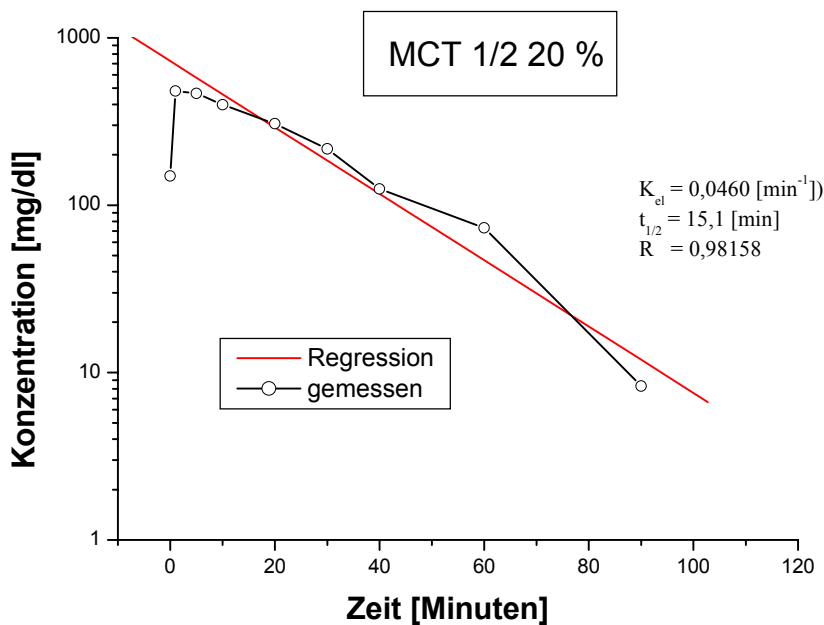
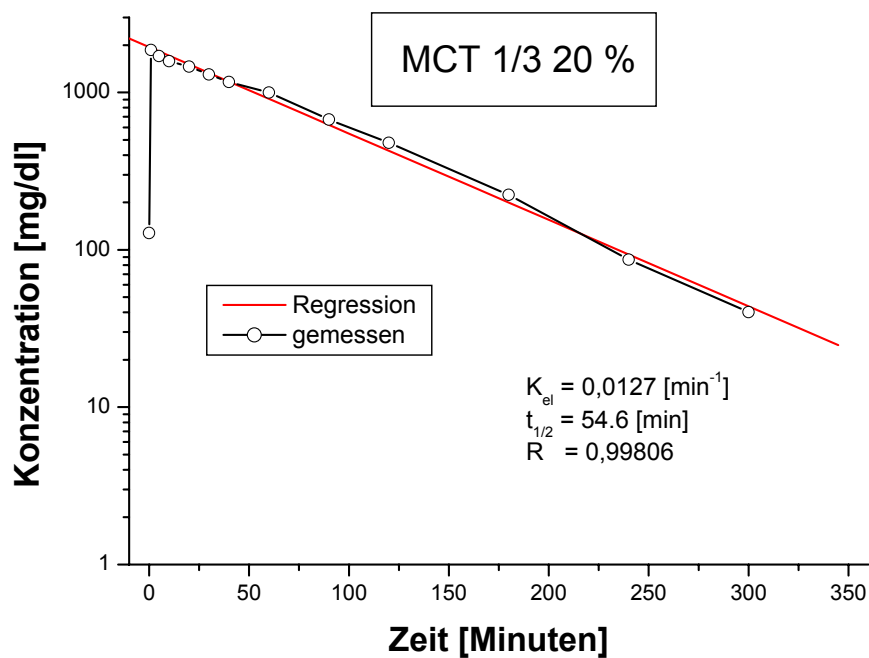
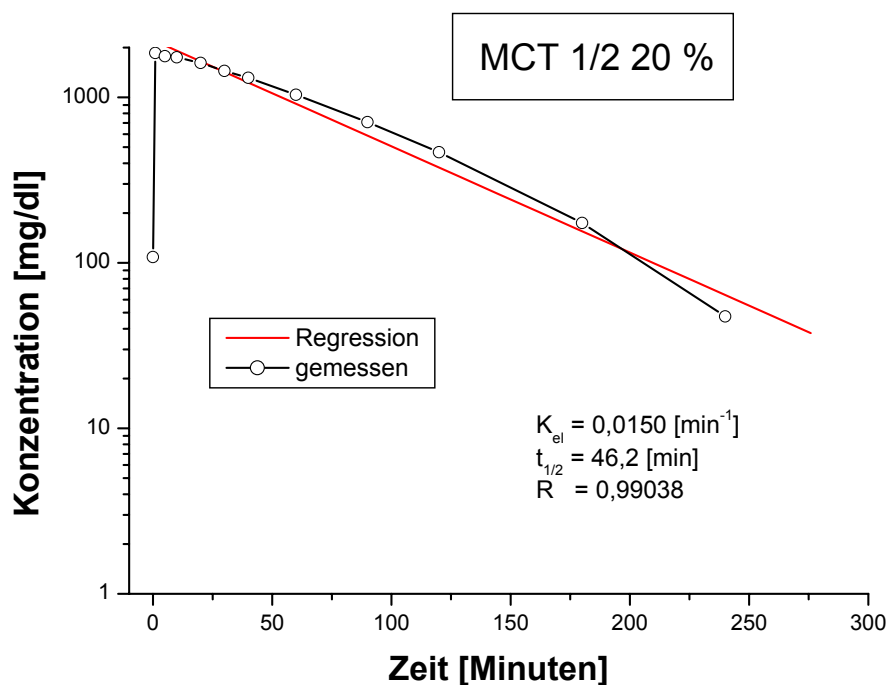


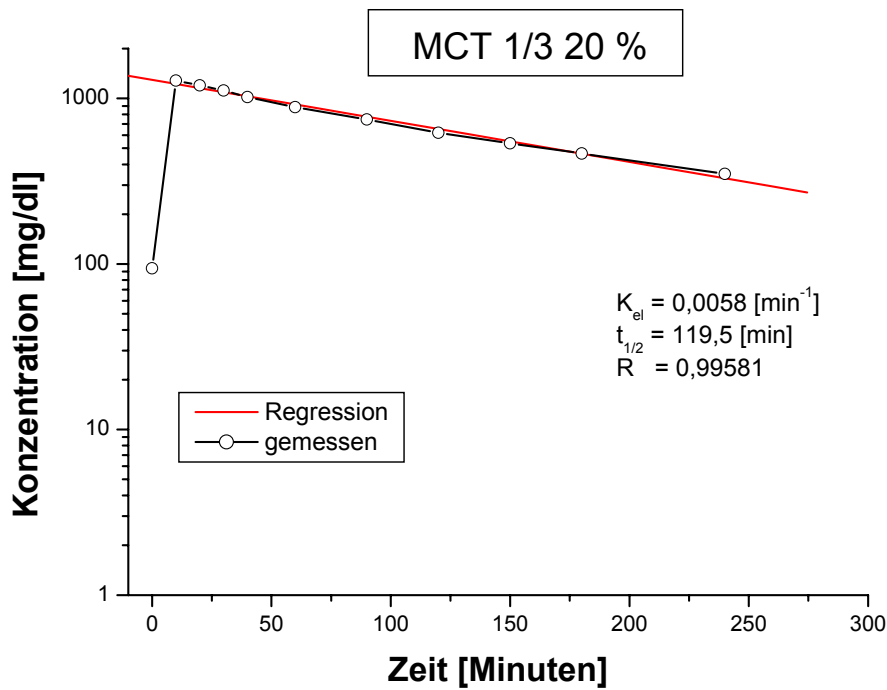
Abbildung 39: Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen im Serum nach Bolusgabe von 10 g Fett der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{2}$  20% (n =10) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x}$ )



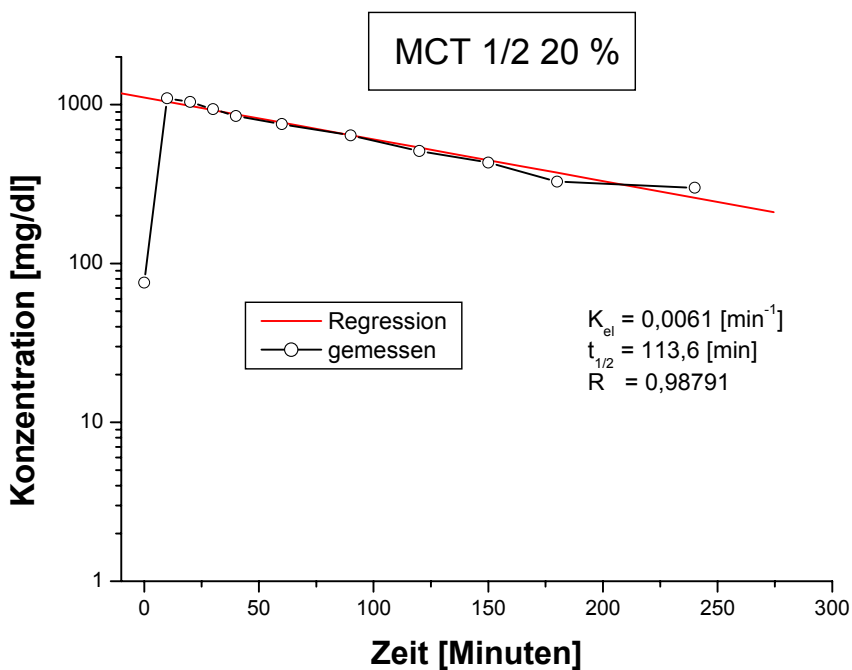
**Abbildung 40:** Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen im Serum nach Kurzinfusion von 50 g Fett der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x}$ )



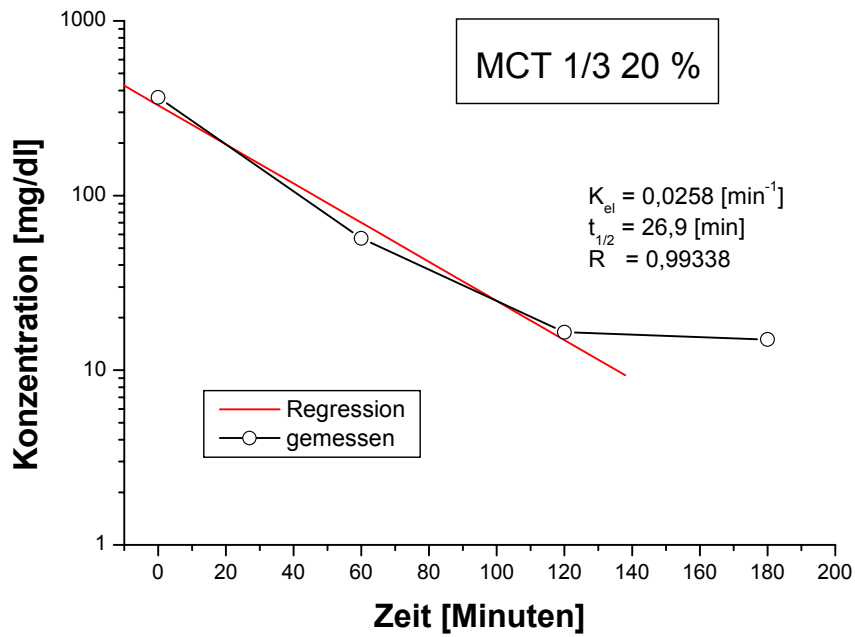
**Abbildung 41:** Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen im Serum nach Kurzinfusion von 50 g Fett der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x}$ )



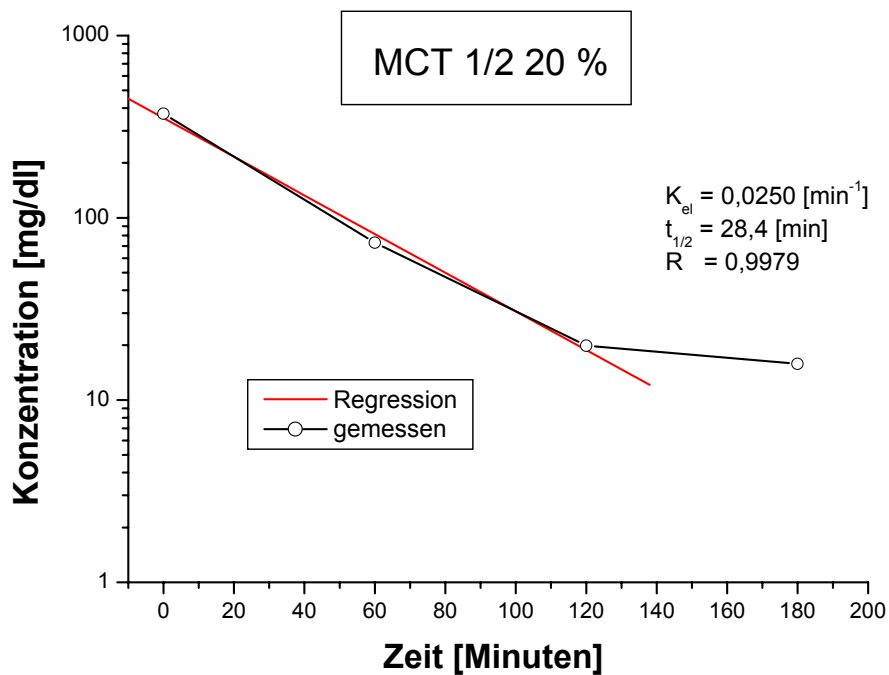
**Abbildung 42:** Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen im Serum nach hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett kg/Kg der Fettemulsion MCT 1/3 20% (n =10) über 8 Stunden ( $\bar{x}$ )



**Abbildung 43:** Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen im Serum nach hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett kg/Kg der Fettemulsion MCT 1/2 20% (n =10) über 8 Stunden ( $\bar{x}$ )



**Abbildung 44:** Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen **unter Leberperfusion** nach Zusatz von **0,2 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 100 ml Perfusionsmedium ( $n=8$ ) über 3 Stunden ( $\bar{x}$ )



**Abbildung 45:** Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen **unter Leberperfusion** nach Zusatz von **0,2 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf 100 ml Perfusionsmedium ( $n=8$ ) über 3 Stunden ( $\bar{x}$ )

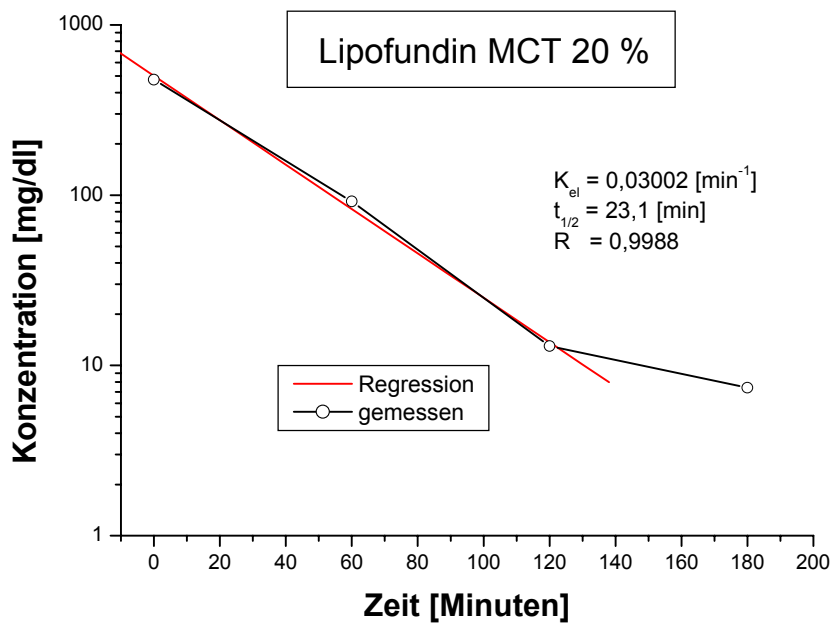


Abbildung 46: Halblogarithmische Darstellung der Triglyceridkonzentrationen **unter Leberperfusion nach Zusatz von 0,2 g Fett der Fettemulsion Lipofundin 1/2 20%** auf 100 ml Perfusionsmedium (n = 8) über 3 Stunden ( $\bar{x}$ )

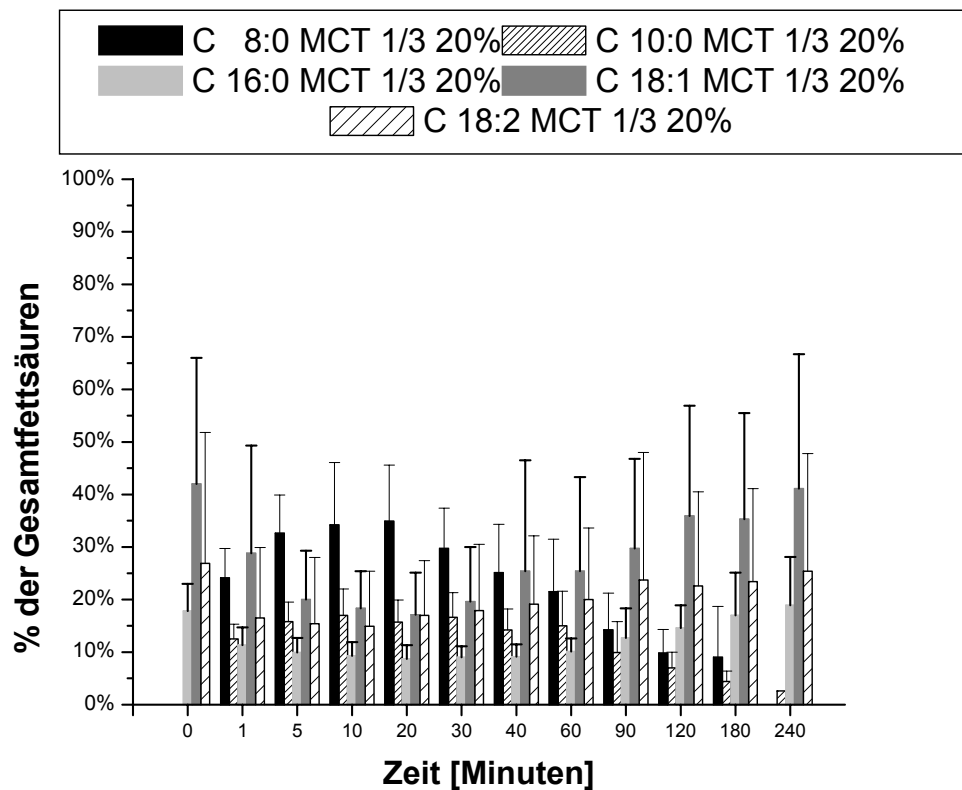
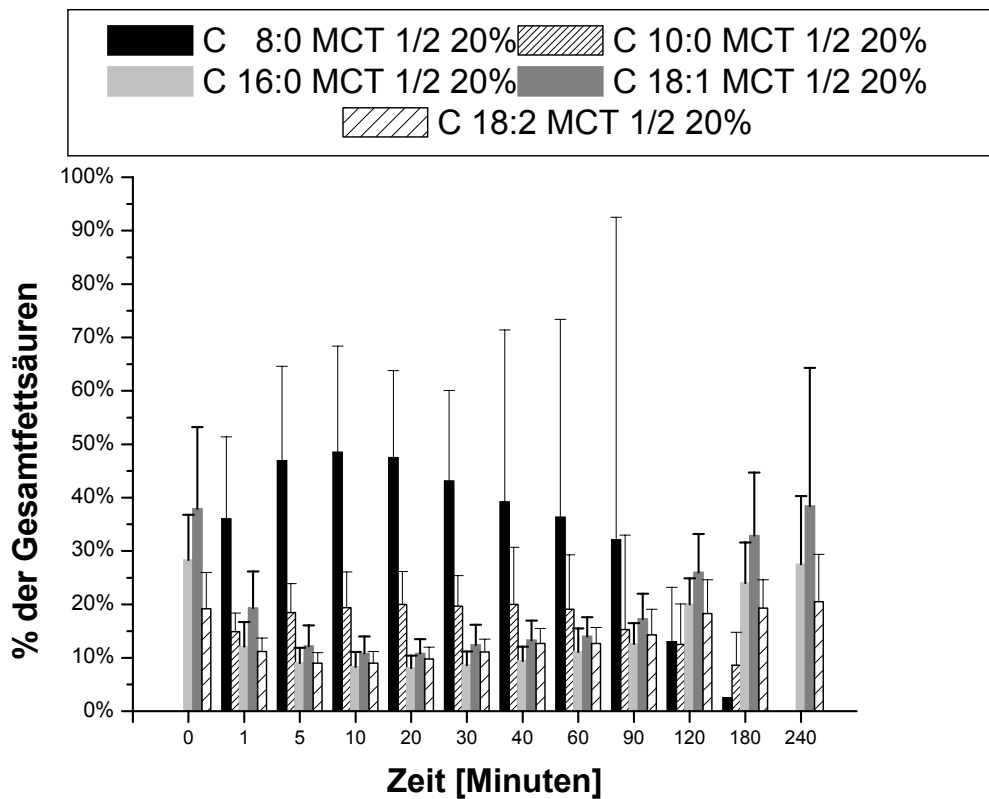
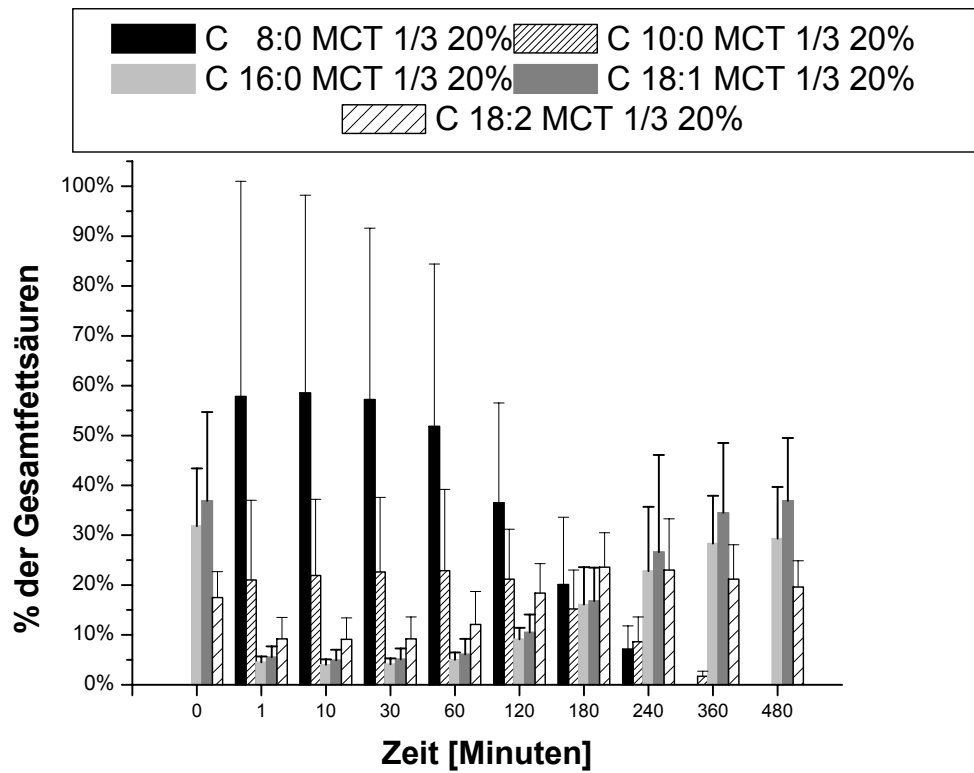


Abbildung 47: Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum **nach Bolusgabe von 10 g**

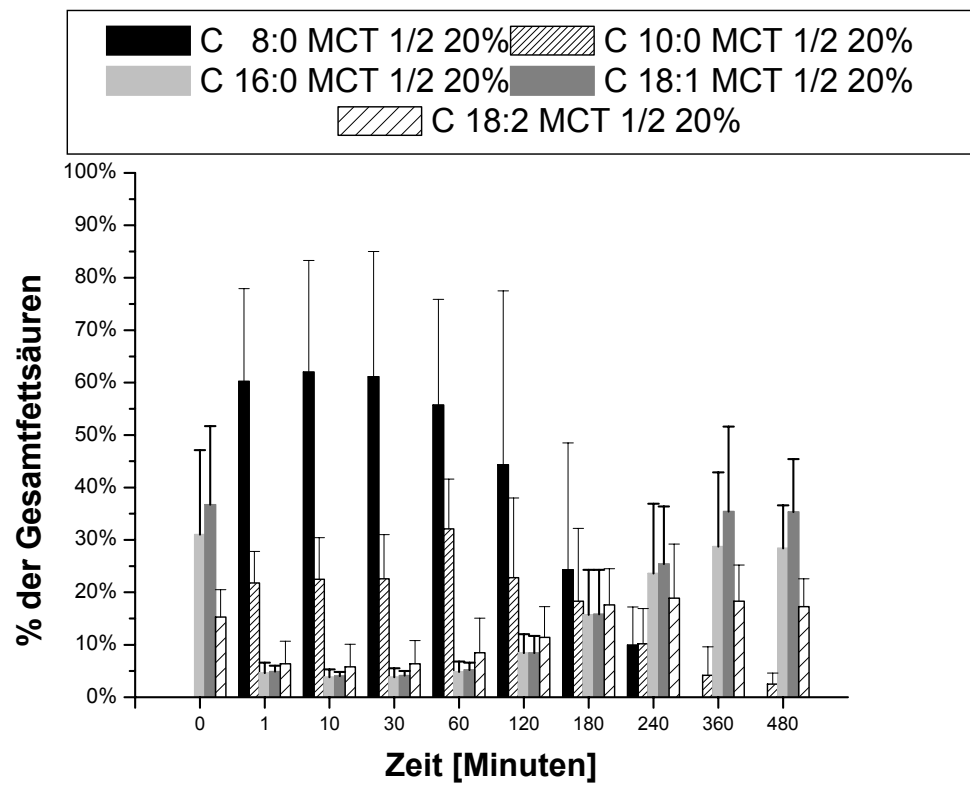
*Fett der Fettemulsion MCT 1/3 20% (n =10) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )*



**Abbildung 48:** *Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum nach Bolusgabe von 10 g Fett der Fettemulsion MCT 1/3 20% (n =10) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )*

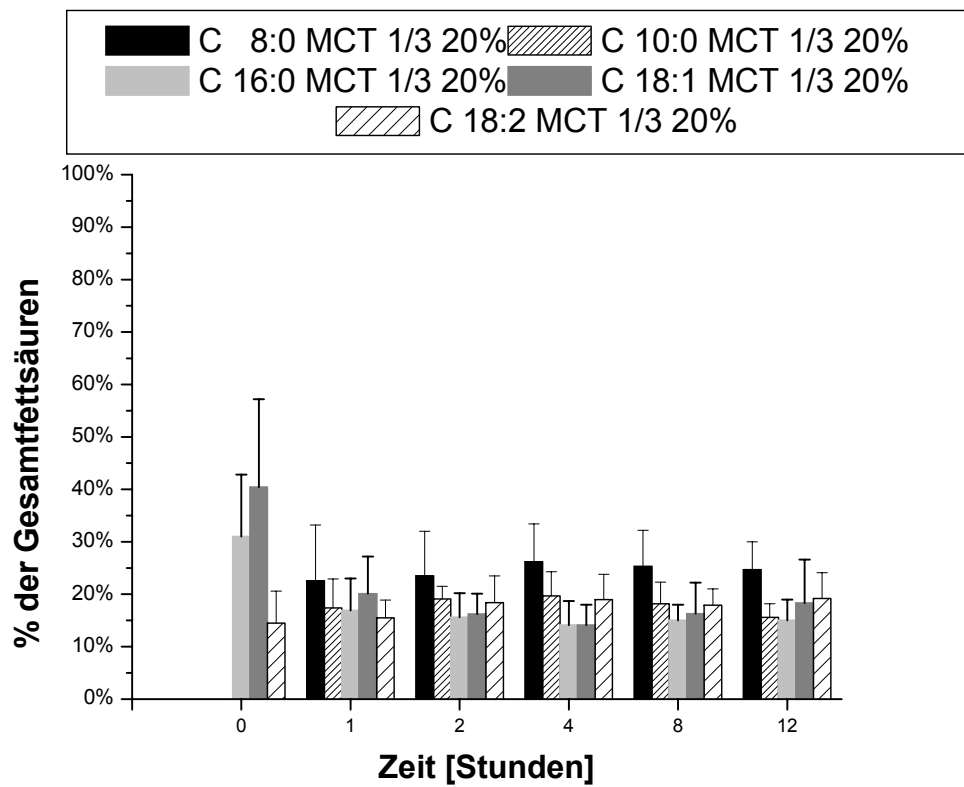


**Abbildung 49:** *Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum nach Kurzinfusion von 50 g Fett der Fettemulsion MCT 1/3 20% (n =10) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )*

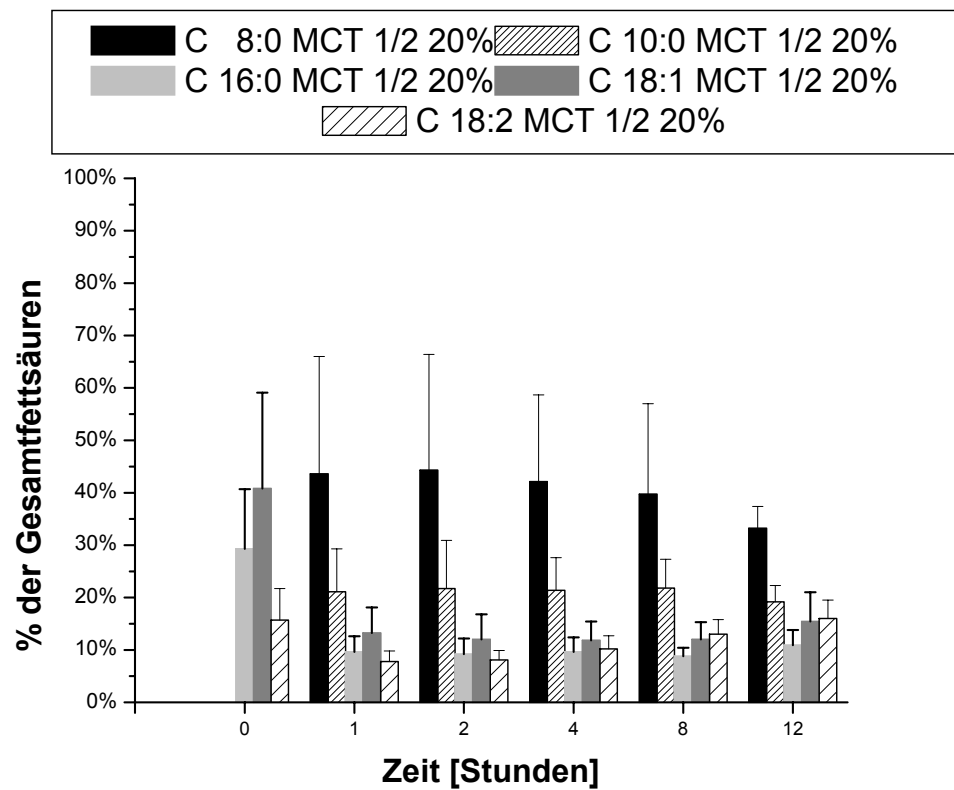


**Abbildung 50:** *Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum nach Kurzinfusion von 50 g Fett der Fettemulsion MCT 1/2 20% (n = 10) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x} \pm SD$ )*

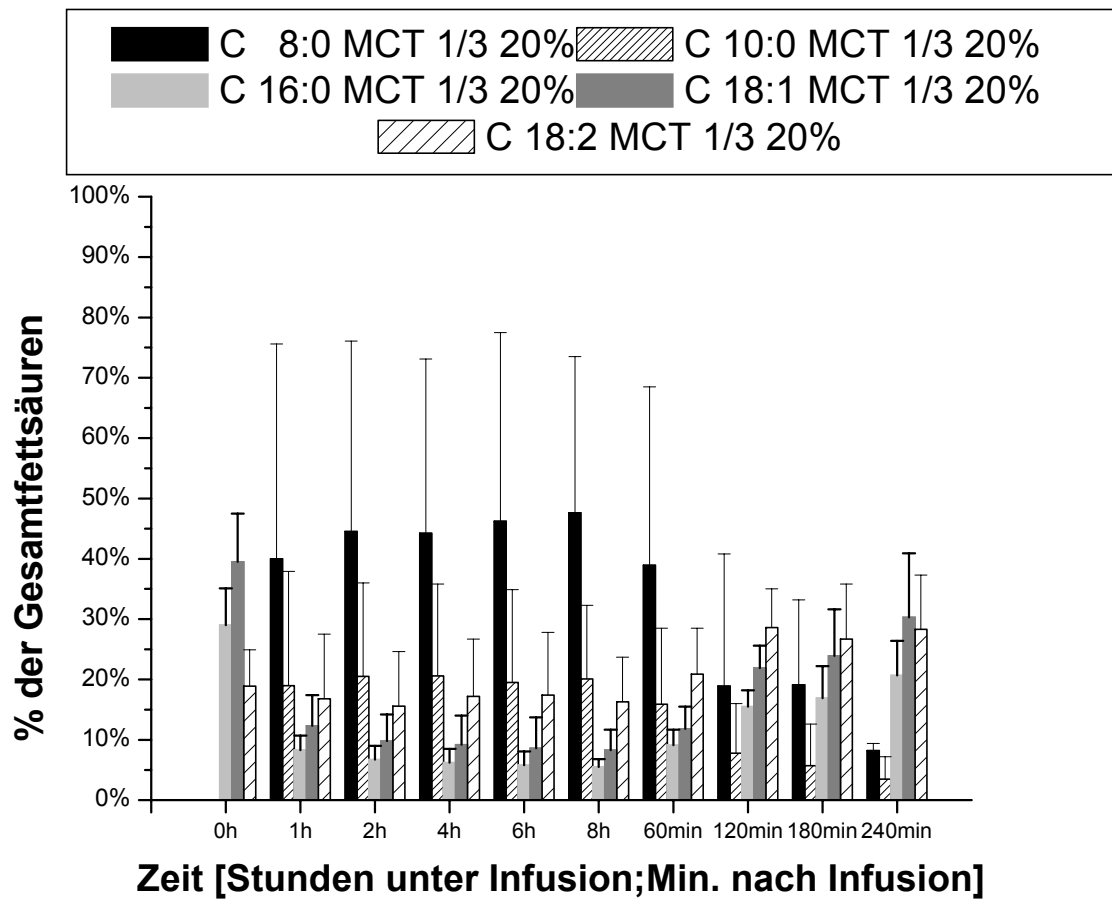




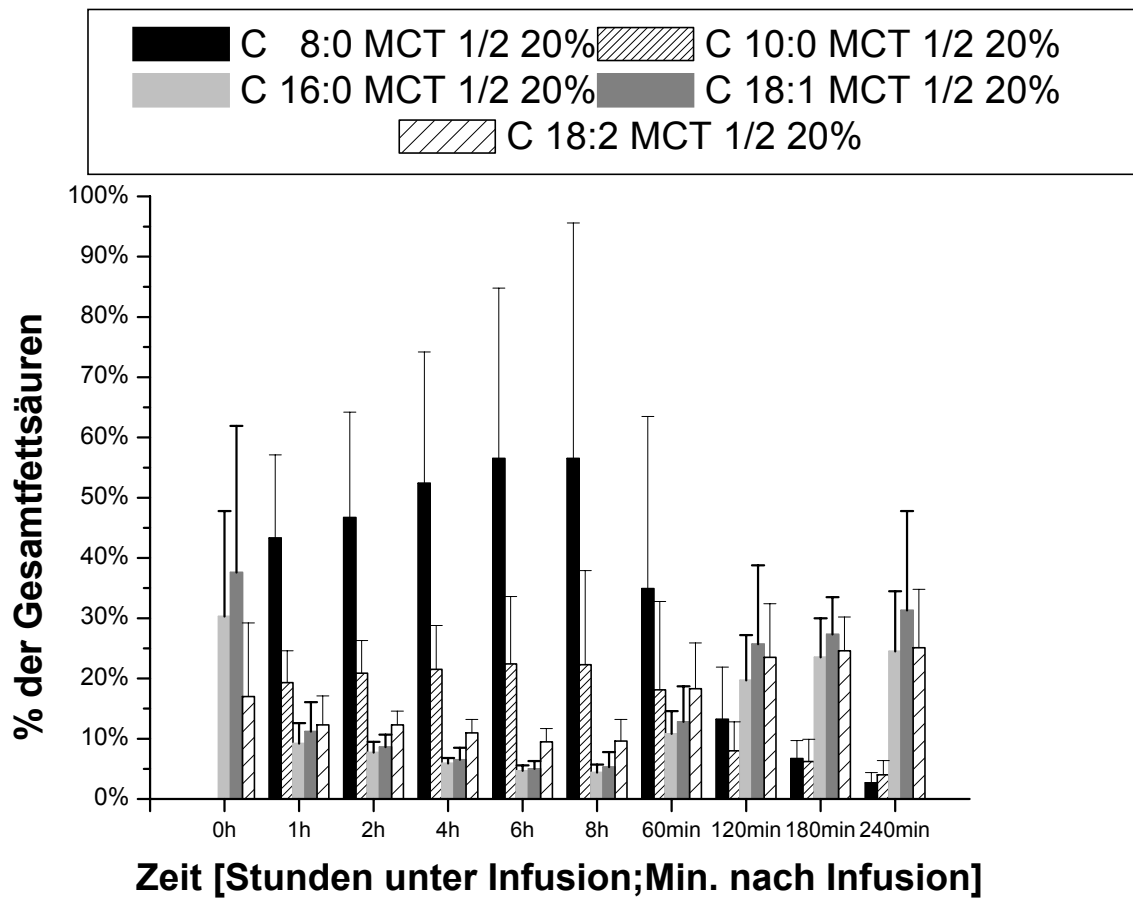
**Abbildung 51:** *Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum **unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg Kg der Fettemulsion MCT 1/3 20%** (n =10) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )*



**Abbildung 52:** Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum **unter niedrig dosierter Dauerinfusion von 1,2 g Fett/kg Kg der Fettemulsion MCT 1/2 20%** ( $n = 10$ ) über 12 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )



**Abbildung 53:** *Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum **unter und nach hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg Kg** der Fettemulsion MCT 1/3 20% (n =10) über 8 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )*



**Abbildung 54:** Prozentualer Anteil einiger Fettsäuren an der Gesamtmenge der freien Fettsäuren zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum **unter und nach hoch dosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg Kg der Fettemulsion MCT 1/2 20%** ( $n = 10$ ) über 8 Stunden ( $\bar{x} \pm SD$ )

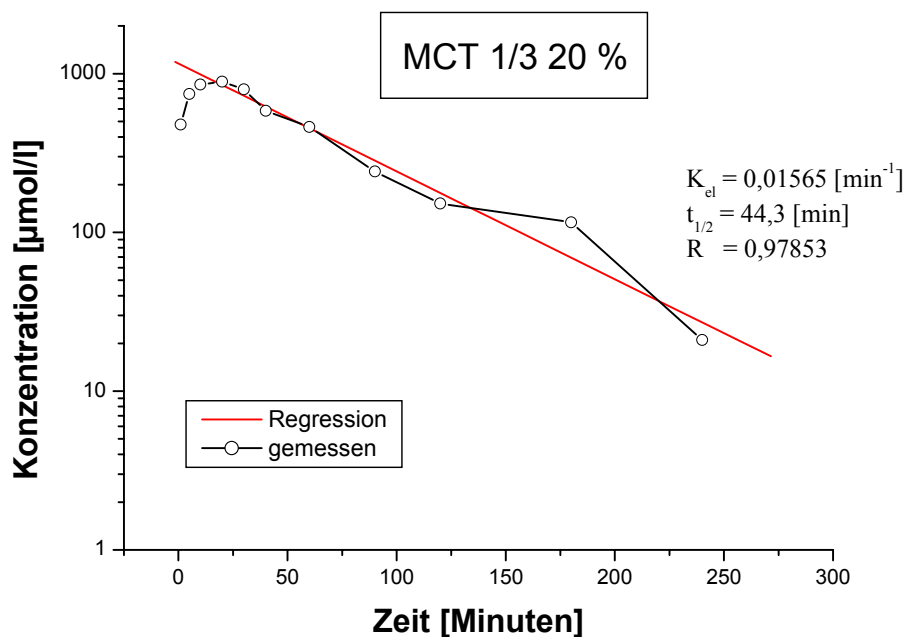


Abbildung 55: Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum **nach Bolusgabe von 10 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x}$ )

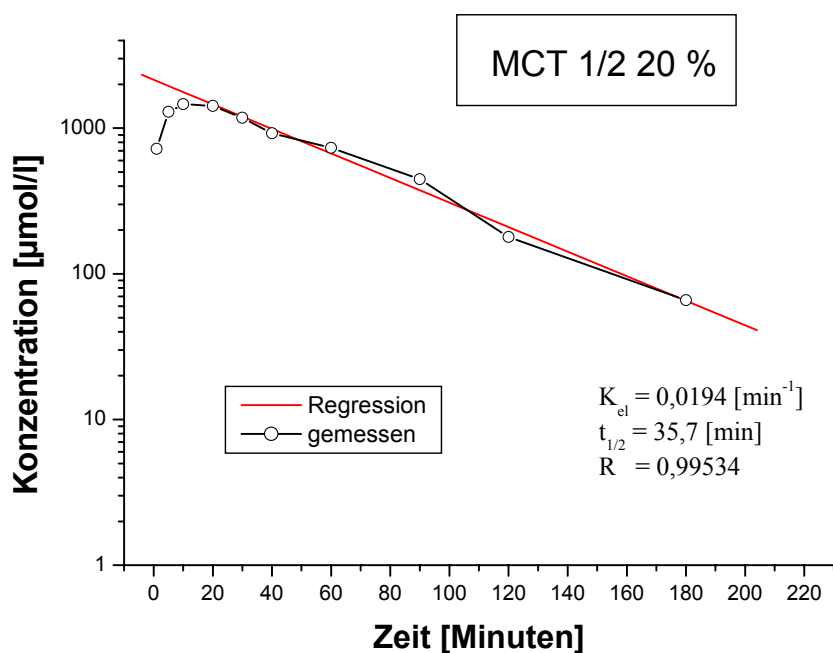


Abbildung 56: Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum **nach Bolusgabe von 10 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 3 Minuten ( $\bar{x}$ )

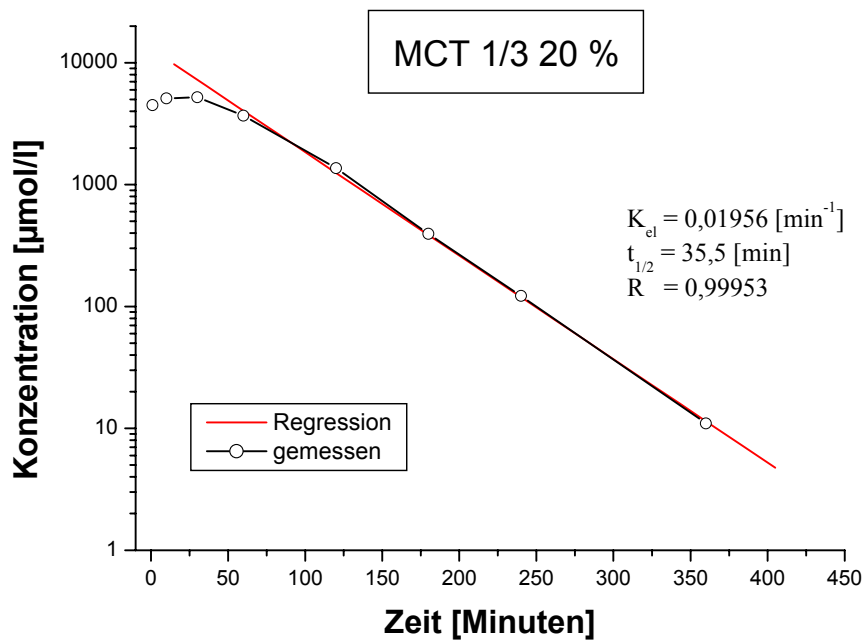


Abbildung 57: Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren im Serum **nach Kurzinfusion von 50 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{3}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x}$ )

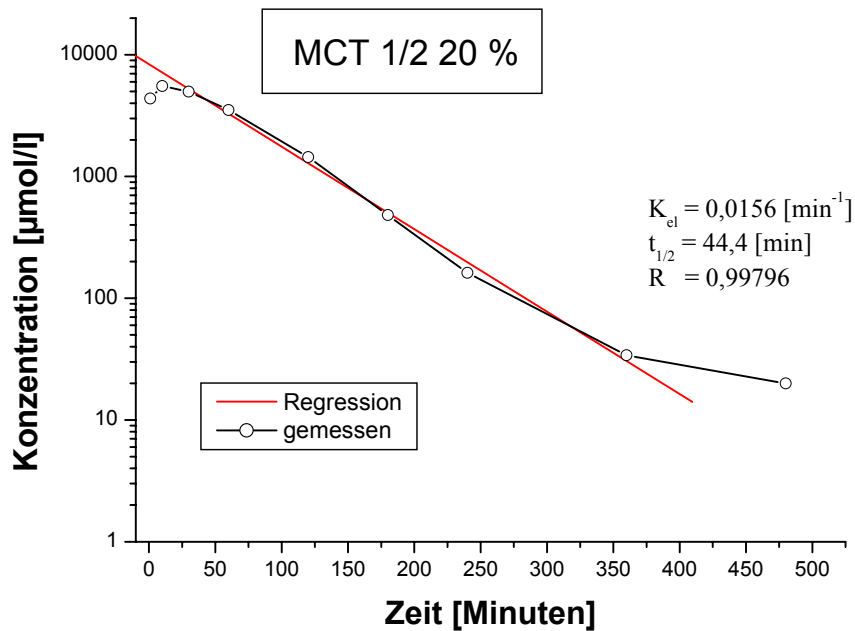


Abbildung 58: Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren im Serum **nach Kurzinfusion von 50 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{2}$  20% ( $n = 10$ ) innerhalb von 30 Minuten ( $\bar{x}$ )

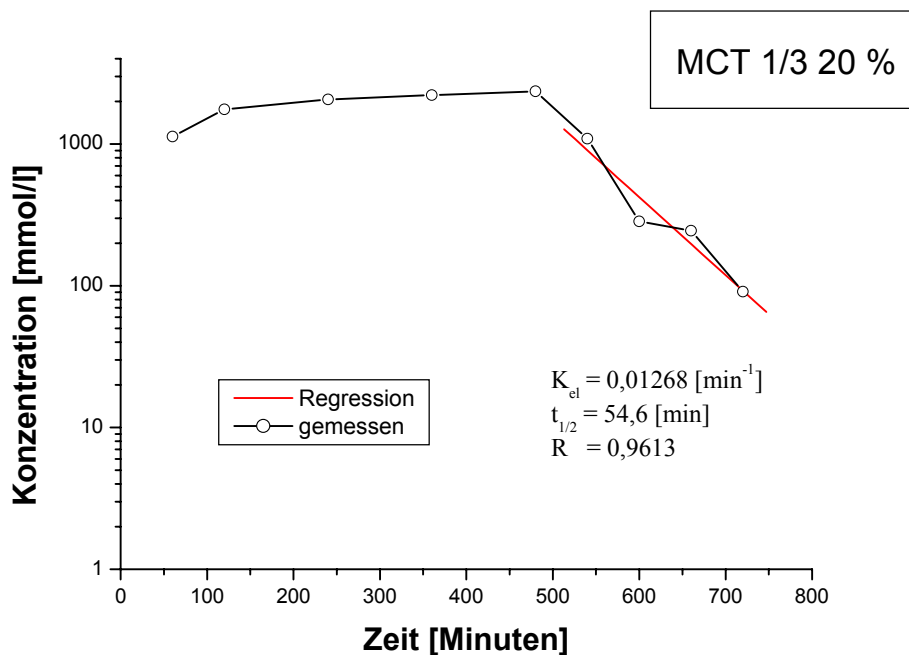


Abbildung 59: Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum nach hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg Kg der Fettemulsion MCT 1/3 20% (n =10) über 8 Stunden ( $\bar{x}$ )

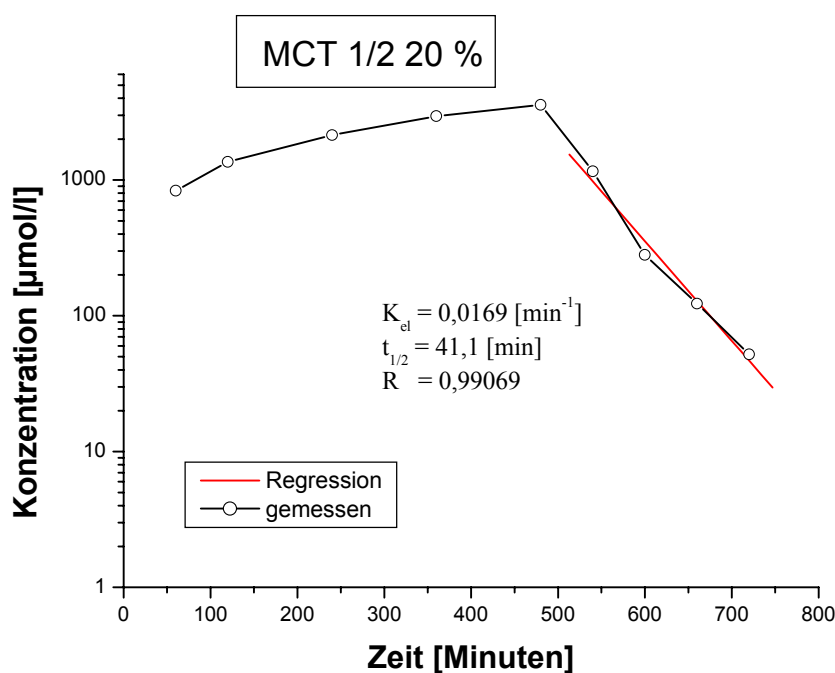
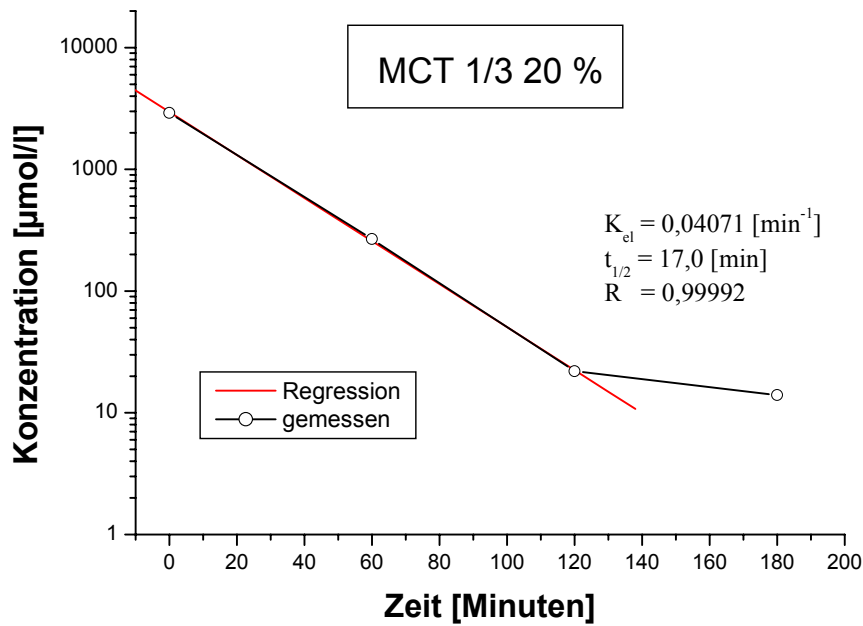
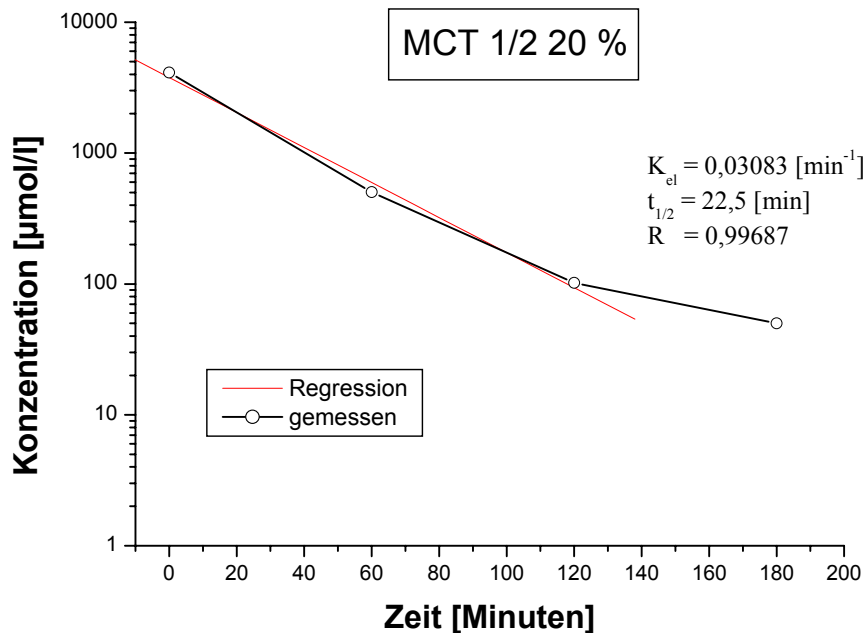


Abbildung 60: Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren im Serum nach hochdosierter Dauerinfusion von 2 g Fett/kg Kg der Fettemulsion MCT 1/2 20% (n =10) über 8 Stunden ( $\bar{x}$ )

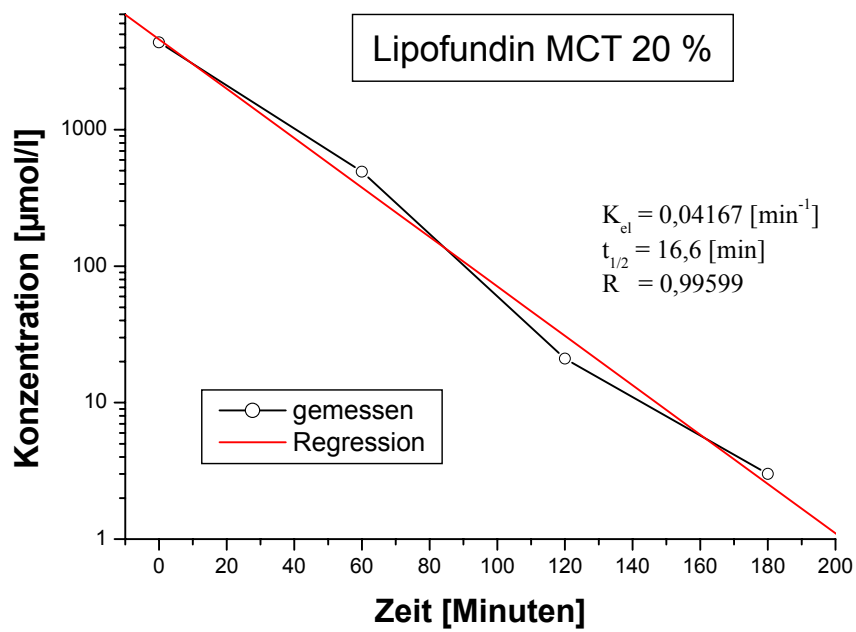


**Abbildung 61:** Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren **unter Leberperfusion nach Zusatz von 0,2 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{3}$  20% auf 100 ml Perfusionsmedium ( $n = 8$ ) über 3 Stunden ( $\bar{x}$ )



**Abbildung 62:** Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren **unter Leberperfusion nach Zusatz von 0,2 g Fett** der Fettemulsion MCT  $\frac{1}{2}$  20% auf 100 ml Perfusionsmedium ( $n = 8$ ) über 3 Stunden ( $\bar{x}$ )





**Abbildung 63:** Halblogarithmische Darstellung der Gesamtkonzentrationen an mittelkettigen Fettsäuren **unter Leberperfusion nach Zusatz von 0,2 g Fett** der Fettemulsion Lipofundin MCT 20% auf 100 ml Perfusionsmedium ( $n = 8$ ) über 3 Stunden ( $\bar{x}$ )

## 7 Literaturverzeichnis

- 1) Adam, O.; Eckart, J.; Wolfram, G.: Einfluß von essentiellen Fettsäuren in der parenteralen Ernährung auf die Prostaglandinbildung  
in: J. Eckart und G. Wolfram (Hrsg.), *Fett in der parenteralen Ernährung 2*, Zuckschwerdt-Verlag, München, 1982
- 2) Adolph, M.. Lipid Emulsions in parenteral nutrition  
*Ann. Nutr. Metab.* **43**: 1-13 (1999)
- 3) Agradi, E.; Tremoli, E.; Colombo, C.; Galli, C.: Influence of short term dietary supplementation of different lipids on aggregation and arachidonic acid metabolism in rabbit platelets  
*Prostaglandins* **16** (6): 973-84 (1978)
- 4) Asskali, F: Vergleich verschiedener Modelle zur Prüfung der Elimination und der Stoffwechseleffekte von Fettemulsionen für die parenterale Applikation  
*Inaug. Diss.* J.W. Goethe-Universität Frankfurt (1985)
- 5) Baba, N.; Braco, E.F.; Hashim, S.A.: Enhanced thermogenesis and diminished deposition of fat in response to overfeeding with diet containing medium-chain triglycerides  
*Am. J. Clin. Nutr.* **35**: 678 (1982)
- 6) Babayan, V.K.: Medium-chain triglycerides-their composition, preparation and application  
*J. Am. Oil Chem. Soc.* **45**: 23-25 (1968)
- 7) Babayan, V.K.: Medium-chain triglycerides and structured lipids  
*Lipids* **22**: 417-420 (1987)
- 8) Bach, A.; Debry, G.; Metais, P.: Hepatic metabolism of medium chain triglycerides  
*Bibl. Nutr. Dieta* **25**: 24-35 (Karger, Basel, 1977 **a**)
- 9) Bach, A.; Guisard, D.; Metais, P.; Debry, G.: Metabolic effects following a short and medium chain triglycerides load in dogs. I. Infusion of an emulsion of short and medium chain triglycerides  
*Arch. Sci. Physiol.* **26**: 121-129 (1972)
- 10) Bach, A.; Phan, T.; Metais, P.: Effect of the fatty acid composition of ingested fats on rat liver intermediary metabolism  
*Horm. Metab. Res.* **8**: 375-379 (1976)
- 11) Bach, A.; Schirardin, H.; Weryha, A.; Bauer, M.: Ketogenic response to medium chain triglyceride load in the rat  
*J. Nutr.* **107**: 1863-1870 (1977 **b**)

- 12) Bach, A.C.; Babayan, V.K.: Medium-chain triglycerides: an update  
*Am. J. Clin. Nutr.* **36**: 950-962 (1982)
- 13) Ball, M.J.: Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion  
*Intensive Care Med.* **19**: 89-95 (1993)
- 14) Beaufriere, B.; Tessari, P.; Cattalini, M.; Miles, J.; Haymond, M.W.: Apparent decreased oxidation and turnover of leucine during infusion of medium chain triglycerides.  
*Am. J. Physiol.* **249**: E175-E182 (1985)
- 15) Belin, R.P.; Bivins, B.A.; Jona, J.Z.; Young, V.L.: Fat overload with a 10% soybean oil emulsion  
*Arch. Surg.* **111**: 1391-1393 (1976)
- 16) Bell, S.J.; Mascioli, E.A.; Bistran, B.R.; Babayan, V.K.; Blackburn, G.L.: Alternative lipid sources for enteral and parenteral nutrition: Long- and medium-chain triglycerides, structured triglycerides and fish oils.  
*J. Am. Diet. Assoc.* **14**: 701-706 (1991)
- 17) Bergen, S.S.jr.; Hashim, S.A.; Van Itallie, T.B.: Hyperketonemia induced in man by medium-chain triglyceride  
*Diabetes* **15**: 723-725 (1966)
- 18) Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, 1974
- 19) Birkhahn, R.H.; Long, C.L.; Fitkin, D.L.; Busuordo, A.C.; Geiger, J.W.; Blackmore, W.S.: A comparison of the effects of skeletal trauma and surgery on the ketosis of starvation in man.  
*J. Trauma* **21**: 513-518 (1981)
- 20) Bloch, R.; Haberich, F.J.; Lorenz-Meyer, H.: Untersuchungen zur Transport-Kinetik mittelkettiger Fettsäuren am Dünndarm (*In vitro*- und *in vivo*-Versuche an Ratten)  
*Pflügers Arch.* **335**: 198-212 (1972)
- 21) Böhles, H.: Carnitin-Biochemie und Klinik  
*Infusionstherapie* **12**: 60-69 (1985)
- 22) Böhles, H.; Akcetin, Z.; Lehnert, W.: The influence of intravenous medium- and long-chain triglycerides and carnitine on the extraction of dicarboxylic acids  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **11**: 46-51 (1987)
- 23) Borgström, B.: Intestinal absorption of fats  
*Bibl. Nutr. Dieta* **25**: 1-6 (Karger, Basel, 1977)

- 24) Cairns, P.A., Wilson, D.C.; Jenkins, J.; McMaster, D.; McClure, B.G.: Tolerance of mixed lipid emulsion in neonates: effect of concentration  
*Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* **75** (2): F 113 -116 (1996)
- 25) Carlson, L.A.; Ericsson, M.: Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. Studies in healthy men and woman  
*Atherosclerosis* **21**: 417-433 (1975)
- 26) Carlson, L.A.; Ericsson, M.: Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 2. Studies in male survivors of myocardial infarction  
*Atherosclerosis* **21**: 435-450 (1975)
- 27) Carnielli, V.P.; Rossi, K.; Badon, T.; Gregori, B.; Verlato, G.; Orzali, A.; Zachello, F.: Medium-chain triacylglycerols in formulas for preterm infants: effect on plasma lipids, circulating concentrations of medium-chain fatty acids, and essential fatty acids  
*Am. J. Clin. Nutr.* **64**: 152-158 (1996)
- 28) Carnielli, V.P.; Sulkers, E.J.; Moretti, C.; Wattimena, J.L.; van Goudoever, J.B.; Degenhart, H.J.; Zachello, F.; Sauer, P.J.: Conversion of Octanoic acid into long-chain saturated fatty acids in premature infants fed a formula containing medium-chain triglycerides.  
*Metabolism* **43** (10): 1287-1292 (1994)
- 29) Carpentier, Y.A.; Siderova, V.S.; Richelle, M.; Deckelbaum, R.J.; Eggerick, D.; Sultan, F.: Does the presence of fish oil in emulsion particles affect the elimination of MCT/LCT emulsion  
*Clin. Nutr.* **15** (suppl.): 2 (1996)
- 30) Clement, J.: Intestinal absorption of triglycerols  
*Reprod. Nutr. Develop.* **20** (4B): 1285-1307 (1980)
- 31) Cotlove, E.: Anion measurement in biological materials  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.* **148**: 110-114 (1968)
- 32) Cotter, R.; Johnson, R.C.; Young, S.K.; Lin, L. et al: Competitive effects of long-chain-triglyceride emulsion on the metabolism of medium-chain-triglyceride emulsion.  
*Am. J. Clin. Nutr.* **50**: 794-800 (1989)
- 33) Cotter, R.; Martis, L; Cosmas, F.; Taylor, C.; Young, S.; Rowe, W.B.; Johnson, R.: Comparison of the elimination of 10 and 20% TRAVMULSIN<sup>TM</sup> lipid emulsion from the blood of beagle dogs  
*Am. J. Clin. Nutr.* **41**: 994-1001 (1985)
- 34) Cotter, R.; Taylor, C.A.; Johnson, R.; Rowe, W.B.: A metabolic comparison of a pure long-chain triglyceride lipid emulsion (LCT) and various medium-chain triglycerides(MCT)-LCT combination emulsions in dogs.  
*Am. J. Clin. Nutr.* **45**: 927-939 (1987)

- 35) Crowe, P.J.; Dennison, A.R.; Kettlewell, M.G. et al.: The metabolic effects of medium chain triglyceride: A comparative study with conventional lipid and glucose.  
*Eur. Surg. Res.* **16**, suppl. 1: 37-38 (1984)
- 36) Crozier, G.L.: Medium-chain triglyceride feeding over the long term: The metabolic fate of [<sup>14</sup>C]Oktanoate and [<sup>14</sup>C]oleate in isolated rat hepatocytes  
*J. Nutr.* **118**: 297-304 (1988)
- 37) Dahlan, W.; Richelle, M.; Kulapongse, S. et al.: Modification of erythrocyte membrane lipid composition induced by a single intravenous infusion of phospholipid-triacylglycerol emulsions in man  
*Clin. Nutr.* **11**:255-258 (1992)
- 38) Darby, T.D.; Wallin, R.F.: Toxicity of lipids  
in: *Advances in Parenteral Nutrition*, ed. I.D.A. Johnston, MT-Press, Lancaster, 1978
- 39) De Gaetano, A; Castagneto, M.; Mingrone, G.; Gangheri, G.; Sganga, G.; Tataranni, P.A.; Raguso, C.; Greco, A.V.: Kinetics of medium-chain triglycerides and free acids in healthy volunteers and surgically stressed patients  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **18**: 134-140 (1994)
- 40) Deckelbaum, R.J., Carpentier, Y.A.; Olivecrona, T.; Moser, A.: Hydrolysis of medium vs. long chain triglycerides in pure and mixed intravenous lipid emulsions by purified lipoprotein lipases in vitro.  
*Clin. Nutr.* **5**, spec. suppl.: abstr. O. 27 (1986)
- 41) Deckelbaum, R.J.; Hamilton, J.A.; Moser, A.; Bengtsson-Olivecrona, G.; Butbul, E.; Carpentier, Y.A.; Gutman, A.; Olivecrona, T.: Medium-chain versus long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action  
*Biochemistry* **29**: 1136-1142 (1990)
- 42) Dennison, A.R.; Ball, M.; Crowe, P.J. et al.: The metabolic consequences of infusing emulsions containing medium chain triglycerides for parenteral nutrition: a comparative study with conventional lipid.  
*Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **68**: 119-121 (1986)
- 43) Druml, W.; Fischer, M.; Pidlich, J.; Lenz, K.: Fat elimination in chronic hepatic failure: long-chain vs medium-chain triglycerides  
*Am. J. Clin. Nutr.* **61**: 812-817 (1995)
- 44) Du Toit, D.F.; Villet, W.T.; Heydenreich, J.: Fat-emulsion deposition in mononuclear phagocytic system  
*Lancet* **11**: 898 (1978)
- 45) Duncombe, W.G.: The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids  
*Biochem. J.* **88**: 7-10 (1963)

- 46) Ecelbarger, G.L.; Laasekan, J.B.; Ney, D.M.: In vivo Triglyceride secretion and hepatic and plasma lipids in rats fed medium chain triglycerides, tripelargonin, or corn oil  
*J. Nutr. Biochem.* **2**: 260-266 (1991)
- 47) Eckardt, J.; Kedenburg, C.-P.; Tempel, G.: Untersuchungen zur Utilisation parenteral verabreichter Fette in der frühen postoperativen Phase  
*Medizin und Ernährung* **12**: 154-157 (1971)
- 48) Edens, N.K.; Friedmann, M.I.: Response of normal and diabetic rats to increasing dietary medium-chain triglyceride content  
*J. Nutr.* **114**: 565-573 (1984)
- 49) Eggstein, M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung: Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normalwerte für Triglyceride und Glycerin im menschlichen Blut  
*Klin. Wschr.* **44**: 267-273 (1966)
- 50) Eggstein, M.; Kreutz, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitteilung: Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode  
*Klin. Wschr.* **44**: 262-267 (1966)
- 51) Fan, S.T.; Wong, J.: Metabolic clearance of a fat emulsion containing medium-chain triglycerides in cirrhotic patients  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **16**: 279-283 (1992)
- 52) Fischer, G.W.; Wilson, S.R.; Hunter, K.W.; Mease, A.D.: Diminished bacterial defences with Intralipid  
*Lancet* **11**: 819-820 (1980)
- 53) Folch, J.; Lees, M.; Sloane Stanley, G.H.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue  
*J. Biol. Chem.* **226**: 497-509 (1957)
- 54) Förster, H.: Dosierungsbegrenzungen bei parenteraler Fettzufuhr  
*Dtsch. Med. Wschr.* **105**: 132-135 (1980)
- 55) Förster, H.: Energieträger in der parenteralen Ernährung: Kohlenhydrate, Fett, Alkohol  
*Internist* **19**: 2-19 (1978)
- 56) Förster, H.; Hoos, I.: Metabolic behavior of trihydroxyethylrutoside and tetrahydroxyethylrutoside in the perfused rat liver  
*Arzneim. Forsch.* **22**: 1312-1317 (1972)
- 57) Förster, H.; Quadbeck, R.; Anschütz, A.: Untersuchungen zur Frage der Dosierung und zur Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung  
*Infusionstherapie* **6**: 362-368 (1979)

- 58) Förster, H.: Zur Frage der unterschiedlichen Elimination von intravenös verabreichtem Intralipid und Lipofundin S  
*Infusionsther. Klin. Ernähr.* **8** (1): 50-52 (1981)
- 59) Fossati, P.; Prencipe, L.: Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide  
*Clin. Chem.* **28**: 2077-2080 (1982)
- 60) Freund, U.; Durst, A.L.; Krausz, Y.; Levij, I.S.; Eliakim, M.: Effect of long-term administration of fat emulsion on lipid deposition in the reticuloendothelial system in man  
in: *Advances in parenteral nutrition*, ed. I.D.A. Johnston, MT-Press, Lancaster, 1978
- 61) Friedmann, Z.; Fröhlich, J.: Essential fatty acids and the major urinary metabolites of the E prostaglandins in thriving neonates and in infants receiving parenteral fat emulsions  
*Pediatr. Res.* **13**: 932-936 (1979)
- 62) Galli, C.; Agradi, E.; Petroni, A.; Tremoli, E.: Differential effects of dietary fatty acids on the accumulation of arachidonic acid and its metabolic conversion through the cyclooxygenase and lipoxygenase in platelets and vascular tissue  
*Lipids* **16**: 165-172 (1981)
- 63) Gehlen, M.J.H.: Medium-chain fatty acids as short-term regulators of hepatic lipogenesis  
*Biochem. J.* **302**: 141-146 (1994)
- 64) Geliebter, A.; Torbay, N.; Bracco, E.F.; Hashim, S.A.; Van Itallie, T.B.: Overfeeding with medium-chain Triglyceride diet results in diminished deposition of fat  
*Am. J. Clin. Nutr.* **37**: 1-4 (1983)
- 65) Gilder, H.: Parenteral nourishment of patients undergoing surgical or traumatic stress  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **10**: 88-99 (1986)
- 66) Goulet, O.; Girot, R.; Maier-Redelsperger, M.; Bougle, D.; Virelizier, J.L.; Ricour, C.: Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **10**: 284-288 (1986)
- 67) Granato, D.; Blum, S.; Zbinden, I.; Malnoe, A.; Rössle, C.; Forget, D.; Dutot, G.: Effect of ClinOleic<sup>®</sup>, an olive oil based parenteral lipid emulsion, on lymphocyte function in vitro  
*Clin. Nutr. (abstract)* **15** (suppl): 3 (1996)
- 68) Grancher, D.; Jean-Blain, C.; Frey, A.; Schirardin, H.; Bach, A.C.: Studies on the tolerance of medium chain triglycerides in dogs  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **11**: 280-286 (1987)

- 69) Groot, P.H.; Hülsmann, W.C.: The activation and oxidation of Oktanoate and palmi-  
tate by rat skeletal muscle mitochondria  
*Biochem. Biophys. Acta* **316**: 124-135 (1973)
- 70) Grünert, A.: Fettemulsionen: Grundlagen pathophysiologischer Einflüsse und klini-  
scher Applikationen  
*Infusionstherapie* **14**, suppl. 3: 10-18 (1987)
- 71) Guisard, D.; Bach, A.; Debry, G; Metais, P.: Comparison of the metabolic effects of  
short and medium even-chain fatty acids (C 8 and C10) triglycerides and odd-chain  
fatty acid (C 9) triglycerides in dogs.  
*Horm. Metab. Res.* **5**: 191-195 (1973)
- 72) Guisard, D.; Bach, A.; Debry, G; Metais, P.: Metabolic effects following a short and  
medium chain triglycerides load in dogs. II. Influence of the infused fat quantity.  
*Arch. Sci. Physiol.* **26** : 195-205 (1972)
- 73) Guo, W.; Choi, J-K.; Kirkland, J.L.; Corkey, B.E.; Hamilton, J.A.: Esterfication of  
free fatty acids in adipocytes: a comparison between Oktanoate and oleate  
*Biochem. J.* **349**: 463-471 (2000)
- 74) Guy, D.G., Tuley, R.J.jr.: Effect of diets high in carbohydrate, soy oil, medium-chain  
triglycerides or tripelargonin on blood and liver lipid and glucose intermediates in  
meal-eating rats  
*J. Nutr.* **111**: 1437-1445 (1981)
- 75) Haber, L.M.; Hawkins, E.P.; Seilheimer, D.K.; Saleem, A.: Fat overload syndrome.  
An autopsy study with evaluation of the coagulopathy  
*Am. J. Clin. Pathol.* **89**: 223-227 (1988)
- 76) Hales, C.N.; Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate  
*Biochem. J.* **88**: 137-146 (1963)
- 77) Hailer, S.; Wolfram, G.; Zöllner, N.: Changes in serum lipoproteins in humans follow-  
ing the infusion of a fat emulsion containing medium- and long-chain triglycerides.,  
*Eur. J. Clin. Invest.* **17**: 402-407 (1987)
- 78) Hansen, A.E.; Wiese, H.F.; Adam; D.J. et al.: Influence of diet on blood serum lipids  
in pregnant woman and newborn infants  
*Am. J. Clin. Nutr.* **15**: 11-19 (1964)
- 79) Hartel, W.H.; Jauch, K.W.; Kimming, R.; Wicklmayr, M.; Günther, B.; Heberer, G.:  
Minor role of ketone bodies in energy metabolism by sceletal muscle tissue during the  
postoperative course.  
*Ann. Surg.* **207**: 97-101 (1987)



- 80) Haumont, D.; Deckelbaum, R.J.; Richelle, M.; Dahlan, W.; Coussaert, E.; Bihain, B.E.; Carpentier, Y.A.: Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion  
*J. Pediatr.* **115**: 787-793 (1989)
- 81) Heird, W.C.; Grundy, S.M.; Hubbard, V.S.: Structured lipids and their use in clinical nutrition  
*Am. J. Clin. Nutr.* **43**: 320-324 (1986)
- 82) Hems, R.; Ross, B.D.; Berry, M.N.; Krebs, H.A.: Gluconeogenesis in the perfused rat liver  
*Biochem. J.* **101**: 284-292 (1966)
- 83) Henderson, M.J.; Dear, P.R.: Dicarboxylic aciduria and medium chain triglyceride supplemented milk  
*Arch. Dis. Child.* **61**: 610-611 (1986)
- 84) Hermann, A.; Jauch, K.W.; Günther, B.; Schildberg, F.W.: Elimination und Stoffwechsel MCT-haltiger Fettemulsionen am operierten Patienten im Rahmen einer vollständigen parenteralen Ernährung  
*Infusionstherapie* **17**: 185-196 (1990)
- 85) Hermann, A.; Jauch, K.W.; Hailer, S.; Wolfram, G.: Vergleichende Studie zur langfristigen parenteralen Ernährung mit mittelkettigen und langkettigen Triglyceriden im Postaggressionsstoffwechsel  
*Infusionsther. Transfusionsmed.* **21**: 14-23 (1994)
- 86) Heymann, M.B.; Storch, S.; Ament, M.E.: The fat overload syndrome. Report of a case and literature review  
*Am. J. Dis. Child.* **135**: 628-630 (1981)
- 87) Hill, J.O.; Peters, J.C.; Swift, L.L.; Yang, D.; Sharp, T.; Abumrad, N.N.; Greene, H.L.: Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides  
*J. Lipid. Res.* **31**: 407-418 (1990)
- 88) Hill, J.O.; Peters, J.C.; Yang, D.; Sharp, T.; Kaler, M.; Abumrad, N.N.; Greene, H.L.: Thermogenesis in humans during overfeeding with medium chain triglycerides  
*Metabolism* **38**: 641-648 (1989)
- 89) Hohorst, H.J.: Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure  
*Biochem. Z.* **328**: 509-521 (1957)
- 90) Holzwarth, U.: Verwertung und Stoffwechsel mittelkettiger Triglyceride in Kombination mit langkettigen Triglyceriden bei enteraler und parenteraler Applikation  
*Inaug. Diss. J.W. Goethe-Universität Frankfurt* (1991)

- 91) Hultin, M.; Müllertz, A.; Zundel, M.A., Olivecrona, G.; Hansen, T.T.; Deckelbaum, R.J.; Carpentier, Y.A.; Olivecrona, T.: Metabolism of emulsions containing medium- and long-chain triglycerides or interesterfied triglycerides.  
*J. Lipid. Res.* **35**: 1850-1860 (1994)
- 92) Iacono, J.M.; Mueller, J.F.; Zellner, D.C: Changes in plasma and erythrocyte lipids during short-term administration of intravenous fat emulsion and its subfractions  
*Am. J. Clin. Nutr.* **16**: 165-172 (1965)
- 93) Innis, S.M.: Effect of total parenteral nutrition with linoleic acid-rich emulsions on tissue  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 fatty acids in the rat  
*Lipids* **21**: 132-138 (1986)
- 94) Jansing, P.; Reinauer, H.: Über den Abbau von mittel- und langkettigen Triglyceriden nach intravenöser Infusion am Menschen  
*Infusionstherapie* **5**: 26-32 (1978)
- 95) Jarstrand, C.; Berghem, L.; Lahnborg, G.: Human granulocyte and reticuloendothelial system function during Intralipid infusion  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **2**: 663-670 (1978)
- 96) Jendrassik, L.; Grof, P.: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins  
*Biochem. Z.* **297**: 81-89 (1938)
- 97) Johnson, R.C.; Young, S.K.; Cotter, R.; Lin, L.; Rowe, W.B.: Medium-chain-triglyceride lipid emulsion: Metabolism and tissue distribution  
*Am. J. Clin. Nutr.* **52**: 502-508 (1990)
- 98) Julius, U.; Leonhardt, W.: Elimination and metabolism of a fat emulsion containing medium chain triglycerides (Lipofundin<sup>®</sup> MCT 10%)  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **12**: 116-120 (1988)
- 99) Kattermann, R.; Jaworek, D.; Moller, G., Assmann, G. et al.: Multicentre study of a new enzymatic method of cholesterol determination  
*J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **22**: 245-251 (1984)
- 100) Keller, U.; Clerc, D.; Kränzlin, M.; Heberer, M.: Protein-sparing therapy in the post-operative period  
*World J. Surg.* **10**: 12-19 (1986)
- 101) Knight, J.A.; Anderson, S.; Rawle, J.M.: Chemical basis of the sulfophosphanillin reaction for estimating total serum lipids  
*Clin. Chem.* **18**: 199-202 (1972)
- 102) Knoblach G.; Paust, H.; Park, W.; Helge, H.: Bestimmung der Oxidationsrate mittelkettiger Triglyceride bei Neugeborenen mit dem <sup>13</sup>C-TriOktanoin-Atemtest  
*Monatsschr. Kinderheilkd.* **136**: 26-30 (1988)

- 103) Laasekan, J.B.; Rivera, J.; Hirvonen, M.D. et al.: Energy expenditure in rats maintained with intravenous or intragastric infusion of total parenteral nutrition solutions containing medium- or long-chain triglyceride emulsions  
*J. Nutr.* **122**: 1483-1492 (1992)
- 104) Liebermann, C.: Über das Oxychinoterpen  
*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18**: 1803-1809 (1985)
- 105) Lima, L.A.; Murphy, J.F. et al.: Neonatal parenteral nutrition with a fat emulsion containing medium chain triglycerides.  
*Acta Paediatr. Scand.* **77**: 332-339 (1988)
- 106) Ling, P.R.; Istfan, N.W.; Lopes, S.M.; Babayan, V.K.; Blackburn, G.L.; Bistrrian, B.R.: Structured lipid made from fish oil and medium-chain triglycerides alters tumor and host metabolism in Yoshida-sarcoma-bearing rats  
*Am. J. Clin. Nutr.* **53**: 1177-1184 (1991)
- 107) Linscheer, W.G.; Blum, A.L.; Platt, R.R.: Transfer of medium chain fatty acids from blood to spinal fluid in patients with cirrhosis  
*Gastroenterology* **58**: 509-515 (1970)
- 108) Linscheer, W.G.; Platt, R.R.; Blum, A.L.: elevated levels of medium chain fatty acid (MCFA) in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with cirrhosis  
*Gastroenterology* (Abstract) **54**: 1296 (1968)
- 109) Löhlein, D.: Proteinsparende Mechanismen in der parenteralen Ernährung. I. Mitteilung: Grundlagen und Methodik  
*Infusionstherapie* **11**: 90-99 (1984 a)
- 110) Löhlein, D.: Proteinsparende Mechanismen in der parenteralen Ernährung. II. Mitteilung: Klinische Aspekte  
*Infusionstherapie* **11**: 114-128 (1984 b)
- 111) Löhlein, D.; Dölp, R.: Grundlagen zum Nährstoffbedarf bei künstlicher Ernährung  
*Beitr. Infusionstherapie klin. Ernährung* **16**: 1-13 (Karger, Basel, 1986)
- 112) Lünstedt, B.; Deltz, E.; Kähler, M. et al.: Randomisierte Studie zum Vergleich zwischen langkettigen (LCT) und mittelkettigen (MCT) Triglyceriden als Kalorienträger in der postoperativen Ernährungstherapie  
*Infusionstherapie* **14**: 61-64 (1987)
- 113) Lutz, O.; Lave, T.; Frey, A. et al.: Activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase on long- and medium-chain triglyceride emulsions used in parenteral nutrition.  
*Metabolism* **38**: 507-513 (1989 a)
- 114) Lutz, O.; Meraihi, Z.; Mura, J.L.; Frey, A.; Riess, G.H.; Bach, A.C.: Fat emulsion particle size: influence on the clearance rate and tissue lipolytic activity  
*Am. J. Clin. Nutr.* **50** (6): 1370-1381 (1989 b)

- 115) Maiz, A.; Yamazaki, K.; Sobrodo, J.; Babayan, V.K.; Moldawer, L.L.; Bistran, B.R. et al.: Protein metabolism during total parenteral nutrition (TPN) in injured rats using medium-chain-triglycerides.  
*Metabolism* **33**: 901-909 (1984)
- 116) Martinez, M.; Ballabriga, A.: Effect of parenteral nutrition with high doses of linoleate on the developing human liver and brain  
*Lipids* **22**: 133-138 (1987)
- 117) Mascioli, E.A.; Randell, S.; Porter, K.A.; Kater, G.; Lopes, S.; Babayan, V.K.; Blackburn, G.L.; Bistran, B.R.: Thermogenesis from intravenous medium-chain triglycerides  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **15**: 27-31 (1991)
- 118) Maurer, C.; Poppendiek, B.: Lactatbestimmung mit APAD  
*Z. Klin. Chem.* **11**: 476-478 (1973)
- 119) McGowan, M.W.; Artiss, J.D.; Strandbergh, D.R.; Zak, B.: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides  
*Clin. Chem.* **29**: 538-542 (1983)
- 120) Menge, H.C.; Caldwell, M.D.; Anderson, G.E. et al.: Essential fatty acid deficiency (EFAD) in patients on fat-free total parenteral nutrition  
(Abstract) *Feder. Proc.* **36**: 1164 (1977)
- 121) Miles, J.M.; Cattalani, M.; Sharbrough, F.W.; Wold, L.E.; Wharen jr., R.E.; Gerich, J.E.; Haymond, M.W.: Metabolic and neurologic effects of an intravenous medium-chain Triglyceride emulsion  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **15**: 37-41 (1991)
- 122) Mingrone, G.; De Gaetano, A.; Greco, A.V. et al.: Medium-chain triglycerides for parenteral nutrition: kinetic profile in humans  
*Nutrition* **11** (5): 418-422 (1995)
- 123) Mitsuyoshi, K.; Hiramatsu, Y.; Nakagawa, M. et al.: Effect of structured lipids as energy substrate after hepatectomy in rats with streptozocin-induced diabetes  
*Nutrition* **8**: 41-46 (1992)
- 124) Morley, N.; Kuksis, A.: Positional specificity of lipoprotein lipase.  
*J. Biol. Chem.* **20**: 6380-6393 (1972)
- 125) Morlion, B.J.; Torwesten, E.; Lessire, H.; Sturm, G.; Peskar, B.M.; Fürst, P.; Puchstein, C.: The effect of parenteral fish oil on leucocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma.  
*Metabolism* **45**: 1208-1213 (1996)
- 126) Mortensen, P.B.; Gregersen, N.: Medium-chain triglyceride medication as pitfall in the diagnosis of non-ketotic C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Dicarboxylic acidurias  
*Clin. Chem. Acta* **103**: 33-37 (1980)

- 127) Mortimer, B.-C.; Simmonds, W.J.; Joll, C.A.; Stick, R.V.; Redgrave, T.G.: Regulation of the metabolism of lipid emulsion model lipoproteins by a saturated acyl chain at the 2-position of triacylglycerol  
*J. Lipid. Res.* **29**: 713-720 (1988)
- 128) Nakagawa, M.; Hiramatsu, Y., Furubayashi, H. et al.: Comparison of effects of long-chain and medium-chain triglyceride emulsions during hepatic regeneration in rats  
*Nutrition* **7**: 23-27 (1991 **b**)
- 129) Nakagawa, M.; Hiramatsu, Y.; Mitsuyoshi, K. et al.: Effect of various lipid emulsions on total parenteral nutrition-induced hepatosteatosis in rats  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **15**: 137-143 (1991 **a**)
- 130) Nilsson-Ehle, P.; Garfinkel, A.S.; Schotz, M.C.: Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism  
*Ann. Rev. Biochem.* **49**: 667-693 (1980)
- 131) Nordenström, J.; Jarstrand, C.; Wiernick, A.: Decreased chemotaxis and random migration of leukocytes during Intralipid infusion  
*Am. J. Clin. Nutr.* **32**: 2416-2422 (1979)
- 132) Nordenström, J.; Thörne, A.; Olivecrona, A.: Metabolic effects of infusion of a structured-tiglyceride emulsion in healthy subjects.  
*Nutrition* **11**: 269-274 (1995)
- 133) Odle, J.; Benevenga, N.J.; Grenshaw, T.D.: Utilization of medium-chain triglycerides by neonatal piglets: Chain length of even- and odd-carbon fatty acids and apparent digestion/absorption and hepatic metabolism  
*J. Nutr.* **121**: 605-614 (1991)
- 134) Oliveira, T.; Rumsey, S.C.; Schlotzer, E.; Carpentier, Y.A.; Hansen, I.; Deckelbaum, R.J.: Triglyceride hydrolysis of soy vs fish oil LCT emulsion.  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **21** (4): 224-229 (1997)
- 135) Ota, D.M.; Imbembo, A.L.; Zuidema, G.D.: Total parenteral nutrition  
*Surgery* **83**: 503-520 (1978)
- 136) Pahl-Wostl, C.; Seelig, J.: Ketogenesis in the living rat followed by <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy. Infusion of [1,3-<sup>13</sup>C]Oktanoat  
*Biol. Chem. Hoppe-Seyler* **368**: 205-214 (1987)
- 137) Pakula, R.; Rubin, M.; Moser, A.M.; Lichtenberg, D.; Tietz, A.: Biosynthesis of medium-chain triacylglycerols and phospholipids by hepg-2 cells  
*Lipids* **32**(5): 489-495 (1997)
- 138) Paust, H.; Park, W.; Schröder,: Aktueller Stand der parenteralen Ernährung mit Fett-emulsionen. Klinische Erfahrungen bei Früh- und Neugeborenen  
*Infusionstherapie* **10**: 216-222 (1983)

- 139) Pegorier, J.P.; Leturque, A.; Ferre, P.; Turlan, P.; Girard, J.: Effects of medium chain triglyceride feeding on glucose homeostasis in the new born rat  
*Am. J. Physiol.* **244**: E329-E334 (1983)
- 140) Puchstein, C.; Pfisterer, M.; Lessire, H. et al.: Pharmakokinetische Untersuchungen einer neuen 20%igen Fettemulsion mit 70% mittelkettigen Triglyceriden.  
*Anästh. Intensivther. Notfallmed.* **25**: 87-92 (1990)
- 141) Quinn, D.; Shirai, K.; Jackson, R.L.: Lipoprotein lipase: Mechanism of action and role in lipoprotein metabolism  
*Prog. Lip. Res.* **22**: 35-78 (1982)
- 142) Rabinowitz, J.L.; Staeffen, J.; Aumonier, P. et al.: The effects of intravenous sodium Oktanoate on the rhesus monkey  
*Am. J. Gastroenterol.* **69**: 187-190 (1978)
- 143) Radermacher, P.; Grote, H.; Herbertz, L.; Reinauer, H.: Über den Einfluß von Lipidinfusionen auf den Triglycerid- und Eiweißstoffwechsel.  
*Infusionstherapie* **9**: 279-285 (1982)
- 144) Redgrave, T.G.; Maranhao, R.C.: Metabolism of protein-free lipid emulsion models of chylomicrons in rats  
*Biochim. Biophys. Acta* **835**: 104 -112 (1985)
- 145) Reinauer, H.; Radermacher, P.: Stoffwechsel und metabolische Bedeutung mittelkettiger Triglyceride  
in: J. Eckart und G. Wolfram (Hrsg.): *Fett in der parenteralen Ernährung* **2**, Zuckschwerdt-Verlag, München, 1982
- 146) Roulet, M.; Frascarolo, P.; Pilet, M.; Chapuis, G.: Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **21**(5): 296-301 (1997)
- 147) Rubin, M, Pakula, R; Gilat, T.; Tietz, A.: The incorporation of fatty acids of different chain length into liver and biliary lipids in the perfused rat liver  
*Lipids* **34**: 571-578 (1999)
- 148) Ruppin, D.C.; Middleton, W.R.J.: Clinical use of medium chain triglycerides  
*Drugs* **20**: 216-224 (1980)
- 149) Sachs, L.: *Angewandte Statistik*  
Springer Verlag, Berlin, 1984
- 150) Sachs, M.; Asskali, A.; Förster, H.; Ungeheuer, E.: Untersuchungen über den Postagresssionstoffwechsel nach Laparotomien und Thoracotomien  
*Chirurg* **59**: 24-33 (1988)

- 151) Sailer, D.; Berg, G.: MCT-haltige Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung.  
In: J. Eckart, P.-U. Heuckenkamp, B. Weinheimer: *Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1978
- 152) Sailer, D.; Berg, G.: Verhalten der Serumfettsäuremuster unter Zufuhr einer MCT-haltigen Fettemulsion.  
*Infusionstherapie* **6**: 171 –174 (1979)
- 153) Sailer, D.; Kolb, S.: Effect of fat emulsions containing medium-chain triglycerides and glucose on ketone body production and excretion  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **8** (3): 285-289 (1984)
- 154) Sailer, D.; Müller, M.: Medium chain triglycerides in parenteral nutrition.  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **5**: 115-119 (1981)
- 155) Sann, L.; Mathieu, M.; Lasne, Y.; Ruitton, A.: Effect of oral administration of lipids with 67% medium chain triglycerides on glucose homeostasis in preterm neonates  
*Metabolism* **30**: 712-716 (1981)
- 156) Sarada, P.; Lepage, G.; Roy, C. et al.: Storage of medium-chain triglycerides in adipose tissue of orally fed infants  
*Am. J. Clin. Nutr.* **45**: 399-405 (1987)
- 157) Schmidt, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander  
*Klin. Wschr.* **39**: 1244 -1247 (1961)
- 158) Sedman, P.C.; Somers, S.S.; Ramsden, C.W.; Brennan, T.G.; Guillon, P.J.: Effects of different lipid emulsions on lymphocyte function during parenteral nutrition  
*Br. J. Surg.* **78** (11): 1396-1399 (1991)
- 159) Sperry, W.A.: Lipid analysis  
in: Glick (Hrsg.), *Methods of biochemical analysis*, Interscience publishers, New York-London, Vol. 3 (1956), S.83
- 160) Spielmann, D.; Bracco, U.; Traitler, H. et al.: Alternative lipids to usual  $\omega$ -6 PUFAS:  $\gamma$ -linolenic acid,  $\alpha$ -linolenic acid stearidonic acid EPA, etc.  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **12** : 111-123 (1988)
- 161) Stein, T.P.; Presti, M.E.; Leskiw, M.J. et al.: Comparison of glucose, LCT, and LCT plus MCT as caloric sources for parenterally nourished septic rats  
*Am. J. Physiol.* **250**: E312-E318 (1986)
- 162) Stolz, P.; Heilmann, W.: Manuelle Bestimmung des Gesamtcholesterols im Serum nach Liebermann-Burchardt  
in: W. Jaroß, G. Honigmann, D. Kunze, W. Hildmann, A. Trübsbach: *Lipidanalytik in der klinischen Chemie*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1984

- 163) Takayama, M.; Itoh, S.; Nagasaki, T.; Tanimuru, I.: A new enzymatic method for determination of serum choline-containing phospholipids  
*Clinica Chimica Acta* **79**: 93-98 (1977)
- 164) Thefeld, W.; Hoffmeister, H. Busch, E.W et al.: Reference values for the determination of GOT, GPT, and alkaline phosphatase in serum with optimal standard methods  
*Dtsch. Med. Wschr.* **99**: 343-344 (1974)
- 165) Thonnart, N.; Carpentier, Y.A.; Devroye, H. et al.: Effect of infusion rate and phospholipid content of fat emulsions in man  
*Clin. Nutr.* **5**, Spec. Suppl. Abstract O.5 (1986)
- 166) Treskova, E., Carpentier, Y.A.; Ramakrishnan, R.; Al-Haideri, M.; Seo, T.; Deckelbaum, R.J.: Blood clearance and tissue uptake of intravenous lipid emulsions containing long-chain and medium-chain triglycerides and fish oil in a mouse model.  
*J. Parent. Enter. Nutr.* **23**: 253-259 (1999)
- 167) Van Kampen, E.J.; Zijlstra, W.G.: Determination of hemoglobin and its derivatives.  
*Adv. Clin. Chem.* **8**: 141-447 (1965)
- 168) Von Voß, H.; Ebell, W.; Petrich, Ch.; Göbel, U.: Vollständige parenterale Ernährung in der Neugeborenenperiode  
*Akt. Ernährung* **6**: 39-44 (1981)
- 169) Walker, C.; McCandless, D.W.; McGarry, J.D. et al.: Studies on the pathogenesis of short-chain fatty acid-induced coma in relation to hepatic encephalopathy  
*Gastroenterology* **58**: 303 (1970)
- 170) Wall, K.M.; Diersen-Schade, D.; Innis, S.M.: Nonessential fatty acids in formula fat blends influence essential fatty acid metabolism and composition in plasma and organ lipid classes in piglets  
*Lipids* **27**(12): 1024-1031 (1992)
- 171) Wall, K.M.; Diersen-Schade, D.; Innis, S.M.: Plasma and tissue lipids of piglets fed formula containing saturated fatty acids from medium-chain triglycerides with or without fish oil  
*Am. J. Clin. Nutr.* **59**(6): 1317-1324 (1994)
- 172) Wallnöfer, H.; Schmidt, E.; Schmidt, F.W. (Hrsg.): Synopsis der Leberkrankheiten Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
- 173) Weidler, B.; Peil, J.; v. Bormann, B.; Lohmann, E.; Elmadfa, I.; Sommermeyer, K.; Schwanen, N.: Über den Einfluß von Teilchengröße und Emulgator auf die pharmakokinetischen Kenndaten einer parenteral applizierten Fettemulsion  
*Infusionstherapie* **14**: 78-88 (1987)
- 174) Widhalm, K.: Aktueller Stand der parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen. Klinische Erfahrungen bei Kindern  
*Infusionstherapie* **10**: 225-228 (1983)



- 175) Wiley, J.H.; Leveille, G.A.: Metabolic consequences of dietary medium chain triglycerides in the rat  
*J. Nutr.* **103**: 829-835 (1973)
- 176) Williamson, J.H.; Mellanby, J.; Krebs, H.A.: Enzymic determination of D(-)- $\beta$ -hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood  
*Biochem. J.* **82**: 90-96 (1962)
- 177) Wolfram, G.: Clearance und Verwertung infundierter Fettemulsionen  
*Infusionstherapie* **10**: 120-126 (1983)
- 178) Wolfram, G.: Die Bedeutung von Carnitin im Fettstoffwechsel  
in: J. Eckart und G. Wolfram (Hrsg): *Fett in der parenteralen Ernährung 2*, Zuckschwerdt-Verlag, München 1982
- 179) Wolfram, G.: Essentielle Fettsäuren in der parenteralen Ernährung  
*Infusionstherapie* **14**: suppl. 3: 20-28 (1987)
- 180) Wolfram, G.; Eckart, J.: Der Einfluß der parenteralen Ernährung auf den Linolsäuregehalt im Serum von Patienten mit akuten, schweren Krankheiten.  
in: J. Eckart und G. Wolfram (Hrsg.), *Fett in der parenteralen Ernährung 1*, Zuckschwerdt-Verlag, München, 1981
- 181) Yeh, Y.-Y.; Zee, P.: Relation of ketosis to metabolic changes induced by acute medium-chain triglyceride feeding in rats  
*J. Nutr.* **106**: 58-67 (1976)
- 182) You, Y.Q.; Ling, P.R.; Qu, Z.; Bistran, B.R.: Effect of continuous enteral medium chain fatty acid infusion on lipid metabolism in rats  
*Lipids* **33**(3): 261-266 (1998)
- 183) Young, D.A.B.; Renold, A.E.: A fluorimetric procedure for the determination of ketone bodies in very small quantities of blood  
*Clin. Chim. Acta* **13**: 791-793 (1966)
- 184) Zöllner, N.; Kirsch, K.: Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-Reaktion  
*Z. Ges. Exp. Med.* **135**: 545-561 (1962)

**Meine akademischen Lehrer waren:**

Prof. Dr. Förster, Prof. Dr. Frohne, Prof. Dr. Haller, Prof. Dr. Hoffmann, PD Dr. Holzgrabe, Prof. Dr. Kreuter , Prof. Dr. Dr. Mutschler, Prof. Dr. Müller, Prof. Dr. Oelschläger, Prof. Dr. Schneckenburger, Prof. Dr. Schneider.

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 1991 bis August 1994 am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität im Zentrum der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Abteilung Experimentelle Anaesthesiologie durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Förster möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die großzügige Bereitstellung der erforderlichen Materialien und insbesondere für seine fachlichen Ratschläge und Anregungen danken.

Ferner danke ich Frau Dr. Asskali für die Betreuung der Arbeit und ihre stete Hilfsbereitschaft und wertvolle Unterstützung.

Meinem Mann Herrn Dr. Schulz danke ich für die Unterstützung bei der Anwendung der verwendeten EDV-Programme sowie für seine Hilfe bei allen im Zusammenhang damit aufgetretenen Problemen und für die Durchsicht der Arbeit.

## Lebenslauf

14.01.1960	geboren in Hattingen/Ruhr
1966-1970	Grundschule, Reventlou-Schule Kiel.
1970-1971	Gymnasium, Humboldt-Schule Kiel.
1971-1979	Hans-Geiger Gymnasium, Kiel.
Juni 1979	Abitur
Aug. 1979-März 1980 Kiel.	Praktikum als Pflegehelferin, Städtisches Altenpflegeheim
Apr. 1980-Apr. 1983	Krankenpflegeausbildung, DRK Anscharschwesternschaft Kiel.
Apr. 1983	Krankenpflegeexamen
Apr. 1983-Dez. 1983 Kiel	Hämatologisch-onkologische Station, Städtisches Krankenhaus
Jan. 1984-März 1984	Gynäkologisch-chirurgische Privatklinik, Park-Klinik Kiel.
Apr. 1984-Apr. 1986	Chirurgisch-traumatologische und kardiovaskuläre Intensivstation, Uniklinikum Kiel.
Nov. 1985-Apr. 1986	Weiterbildung zur Fachkrankenpflegekraft für Anaesthesie und Intensivmedizin, Uniklinikum Kiel.
Apr. 1986-Apr. 1988	Pharmaziestudium, Christian-Albrechts-Universität Kiel
Apr. 1988	1. Staatsexamen
Apr. 1988-Nov. 1989	Pharmaziestudium, Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt
Nov. 1989	2. Staatsexamen
Dez. 1989-Mai 1990	Pharmaziepraktikum, Hof Apotheke Bad Homburg
Juni 1990-Juli 1990	Pharmaziepraktikum, Pharma-Qualitätskontrolle Hoechst AG Frankfurt
Juli 1990 -Dez. 1990	Pharmaziepraktikum, Abt. für Experimentelle Anästhesiologie Uniklinikum Frankfurt
Dez. 1990	3. Staatsexamen, Approbation als Apothekerin
Jan. 1991-Aug. 1994	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Abt. Experimentelle Anaesthesiologie; Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Förster, Uniklinikum Frankfurt
Febr. 1995	Geburt des Sohnes Raphael
Jan. 1997	Geburt der Tochter Melissa
seit 1999	freiberuflich tätig für verschiedene Pharmafirmen