

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hugo Van Aken -

**Supplementierung der parenteralen Ernährungstherapie mit Glutamin bei
Patienten mit akutem Nierenversagen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Miriam-Elisa Hasenäcker

aus Münster

2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens
1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Chem.Chr. Goeters
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.Dr. J.Kleinheinz

Tag der mündlichen Prüfung: 23.2.2005

Meinen Eltern

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Van Aken -
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Chem. C. Göters
Koreferent: Priv.-Doz. Dr.Dr. J.Kleinheinz

Zusammenfassung

Supplementierung der parenteralen Ernährungstherapie mit Glutamin bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Hasenäcker, Miriam-Elisa

Ziel der vorliegenden prospektiv randomisierten und offenen Studie war es, die Effekte einer Glutaminsupplementierung mit dem Dipeptid L-Alanyl-L-Glutamin (Ala-Gln) auf die Organfunktionen und den Heilungsverlauf bei Intensivtherapiepatienten zu erfassen, die der parenteralen Ernährung über mindestens fünf Tage bedurften.

Die vorliegende Arbeit stellt die klinischen Ergebnisse eines Subkollektives von 33 Patienten (13 weiblich und 20 männlich) mit Vorliegen eines akuten Nierenversagens (definiert durch eine Kreatinin-Clearance < 25 ml/min oder durch Vorliegen eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens in Form von CVVH/Dialyse) dar.

Die 14 Patienten der Prüfgruppe (9 m und 5 w; 57 ± 15 Jahre; BMI $27,2 \pm 3,8$) erhielten zusätzlich zur Aminosäurenlösung (AS-Lösung 10% 1,2 g/kg KG/d) parenteral Ala-Gln (0,3 g/kg KG/d); die 19 Patienten der Kontrollgruppe (11 m und 8 w; 61 ± 16 Jahre; BMI $26,0 \pm 4,6$) eine Aminosäurenlösung exclusive Glutamin (AS-Lösung 10% 1,5 g/kg KG/d). Beide Kollektive waren vergleichbar bezüglich der anthropometrischen Daten, der Schweregradbeurteilung (APACHE II-Score, SOFA-Score) und der Ernährungstherapie.

Die Gabe von Ala-Gln als Supplement zur Standard-Aminosäurenlösung führte bei einer guten Verträglichkeit in der mit Ala-Gln behandelten Gruppe zu einer signifikant kürzeren Beatmungsdauer ($p < 0,015$). Ein Einfluss auf die Verlaufsentwicklung des akuten Nierenversagens konnte nicht festgestellt werden.

Die vorliegende Untersuchung belegt die Verträglichkeit der intravenösen Ala-Gln-Zufuhr bei kritisch Kranken mit akutem Nierenversagen; dies ist wichtig, da auf Grund von Zulassungsbeschränkungen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Leber- und Nierenversagen vorliegen.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.2.2005

Abkürzungsverzeichnis

[A]	Konzentration
Ala-Gln	L-Alanyl-L-Glutamin
AIS	Abbreviated Injury- Score
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE	Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BZ	Glukosekonzentration im Serum (Blutzucker)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CK	Kreatininkinase
CO ₂	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
d	Tag
d.h.	das heißt
dL	Deziliter
EN	enterale Ernährung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GCP	Good Clinical Practice
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ-GT	γ-Glutamyl-Transferase
h	Stunde
HN-N	Harnstoffstickstoff
ΔHN-N	Serumharnstoffstickstoff
ICU	Intensive Care Unit

IE	(je nach Zusammenhang) Insulin-einheit / Internationale Einheit
IFN- γ	γ -Interferon (Immun-Interferon)
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
ISS	Injury Severity-Score
kg	Kilogramm
kcal	Kilokalorien
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
n	Anzahl
N	Stickstoff
PaO ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PCHE	Pseudocholinesterase
PEEP	positive endexpiratory pressure
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration („potentia hydrogenii“)
PKD	prokinetische Drogen
PN	parenterale Ernährung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TG	Triglyceride
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
TPN	Totale parenterale Ernährung
u.a.	unter anderem
Unit	internat. Einheit (IE) für die Enzymmenge, die d. Umwandlung v. 1 μ mol Substrat/min unter Standardbedingungen katalysiert
u.U.	unter Umständen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Glutamin im physiologischen Stoffwechselmetabolismus.....	1
1.2	Glutamin im pathophysiologischen Stoffwechselmetabolismus.....	3
1.3	Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen	7
1.4	Parenterale Supplementation von synthetischen Glutaminpeptiden bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen	9
2	Fragestellung und Zielsetzung.....	11
3	Studiendesign und Methoden	12
3.1	Studiendesign	12
3.2	Patienten	13
3.2.1	Kalkulation der Patientenzahl.....	13
3.2.2	Untersuchungszeitraum	13
3.2.3	Ein – und Ausschlusskriterien	13
3.2.4	Gruppendefinitionen und Einteilung der Patientenkollektive	14
3.3	Ernährungsregime.....	15
3.4	Untersuchungsparameter	18
3.4.1	Scores (Schweregradeinteilung).....	18
3.4.2	Apache II (acute physiology and chronic health evaluation II).....	18
3.4.3	SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assesment – Score)	19
3.4.4	Demographische Daten.....	20
3.4.5	Routinelaborparameter	20
3.4.6	Stickstoffbilanz.....	20
3.4.7	Vital – und Organfunktion.....	21
3.4.8	Medikation und Revisionshäufigkeit.....	23
3.4.9	Klinisches Outcome.....	23
3.5	Statistik	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Patienten	26
4.1.1	Patientenkategorien	27
4.1.2	Anthropometrische Daten.....	27
4.2	Postoperative Ausgangsdaten bis zum ersten Studientag.....	28
4.2.1	Schweregradklassifikationen	28
4.2.2	Zufuhr von Blutersatzprodukten.....	28
4.2.3	Organfunktionen und Medikation	29
4.2.4	Liegedauer auf der Intensivtherapiestation bis zum Studienstart.....	34
4.3	Ernährungstherapie	35
4.3.1	Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten und Fetten.....	35
4.3.2	Zufuhr von Aminosäuren und Ala - Gln	38

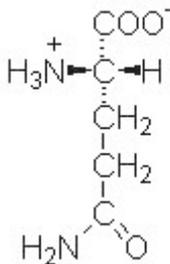
4.3.3	Durchführung der enteralen Ernährung.....	40
4.4	Metabolische Verträglichkeit	42
4.4.1	Blutzucker.....	42
4.4.2	Insulinzufuhr.....	43
4.4.3	Triglyceridspiegel.....	43
4.5	Klinisch – chemische Parameter.....	44
4.5.1	Stickstoffausfuhr.....	44
4.6	Organfunktionen im Studienverlauf	45
4.6.1	Herz – Kreislauffunktion, Revisionshäufigkeit und Blutersatzprodukte	45
4.6.2	Lungenfunktion	47
4.6.3	Nierenfunktion.....	48
4.6.4	Leberfunktion	52
4.6.5	Darmfunktion	52
4.7	Heilungsverlauf und Outcome.....	54
4.7.1	Postoperative Liegedauer	54
4.7.2	Mortalität	54
5	Diskussion.....	56
6	Zusammenfassung	76
7	Literaturverzeichnis	78
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	86
9	Danksagung.....	89
10	Lebenslauf	90
11	Anhang.....	I

1 Einleitung

1.1 Glutamin im physiologischen Stoffwechselmetabolismus

Glutamin gehört zu der Gruppe der α -Aminosäuren und ist unter physiologischen pH-Wert-Bedingungen als neutral anzusehen.

Abbildung 1.1-1 Glutamin als chemische Strukturformel



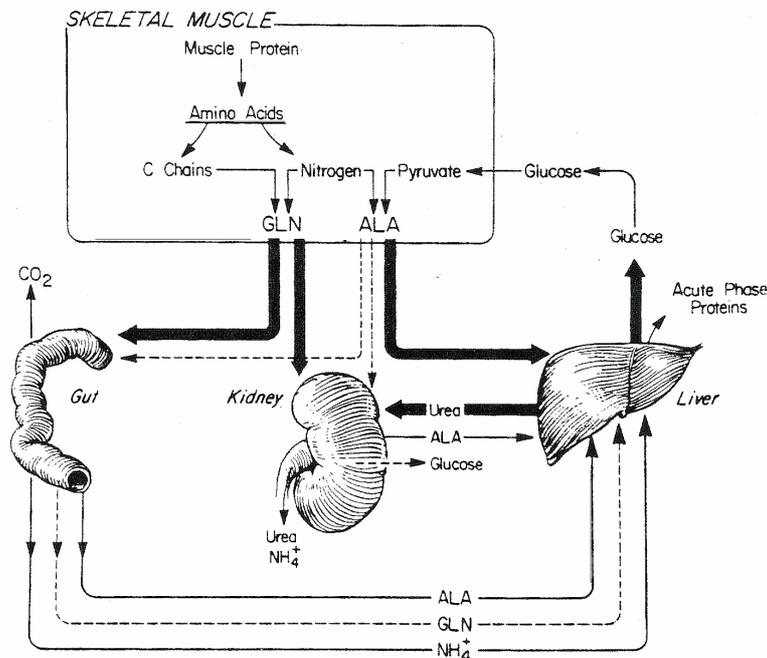
Die Aminosäure Glutamin nimmt unter den freien Aminosäuren aufgrund ihres hohen Anteils im Intrazellulärraum von etwa 60% die dominierende Stellung im menschlichen Stoffwechsel ein (Bergström et al., 1974). Als am häufigsten vorkommende Aminosäure im menschlichen Plasma (ein Anteil von 20%) dient es der Regulation des Stickstofftransportes zwischen den verschiedenen Geweben (Souba et al., 1987).

Prinzipiell wird Glutamin aufgrund der Möglichkeit der endogenen Bildung zu den nichtessentiellen Aminosäuren gezählt. Im Rahmen des Ammoniakstoffwechsels wird aus Glutamat und Ammoniak (durch das Enzym Glutaminsynthetase) L - Glutamin gebildet. Glutamin ist an vielfältigen Transaminierungsreaktionen beteiligt und dient der Regulation der gesamten Aminosäurehomöostase. Es ist nicht nur für die Proteinbiosynthese von großer Bedeutung, sondern ist auch als Carrier von Stickstoff und Kohlenstoff als „Dreh- und Angelpunkt“ des Stickstoffmetabolismus anzusehen. Die meisten Gewebe können Glutamin eigenständig synthetisieren, als auch unter zu Hilfenahme der mitochondrialen Glutaminase wieder abbauen.

In physiologischen Situationen ist die Einordnung der Skelettmuskulatur, des Gehirns und der Lunge als Glutaminproduzenten relativ eindeutig.

Demgegenüber sind Darm und Niere als eindeutige Glutaminkonsumenten einzustufen; als Ausnahmeorgan ist die Leber zu nennen, die keine prinzipielle Zuordnung zulässt.

Abbildung 1.1-2 Physiologische Funktion der Niere innerhalb des Glutaminmetabolismus zwischen den Organen (Abb. aus Souba et al., 1985)



Glutamin ist eine vielseitige Aminosäure, die bei der hepatischen Harnstoffsynthese, bei der renalen Ammoniaksynthese (s. Abb. 1.1) sowie bei der Glukoneogenese (in Leber und Niere) eine entscheidende Rolle spielt (Miskovitz et al., 2002; Ziegler et al., 1994). Des Weiteren ist im Rahmen der Steuerung des Säure-Basen-Haushalts – insbesondere der Baseneinsparung – Glutamin von großer Bedeutung (Welbourne et al., 1987).

Die proximalen Tubuluszellen in der Niere bevorzugen zur Glukoneogenese vor allem Glutamin und Alanin, die gleichzeitig auch als Ammoniaklieferanten dienen können. Als Vorstufe liefert Glutamin Stickstoff für die Synthese von Purinen, Pyrimidinen, Nucleotiden und Aminozuckern (Stehle et al., 1996). Vor allem schnell proliferierende Zellen, wie die Zellen des Gastrointestinaltrakts (Enterocyten, Colonocyten), des Immunsystems sowie die Leberparenchymzellen sind auf ein ausreichendes Glutaminangebot als Energie-, Kohlenstoff-, und Stickstoffquelle angewiesen.

Zahlreiche Untersuchungen (u. a. Stehle et al., 1996; Newsholme et al., 2002) belegen, dass die schnell proliferierenden Zellen, insbesondere die des Immunsystems, obligat auf die Verfügbarkeit von Glutamin als Energiequelle angewiesen sind. Darüber hinaus gibt es Studien, die belegen, dass eine glutaminabhängige Produktion von IL-2 und IFN- γ die Anregung der T- Lymphozytenzellproduktion entscheidend unterstützt (Abcouwer, 2000).

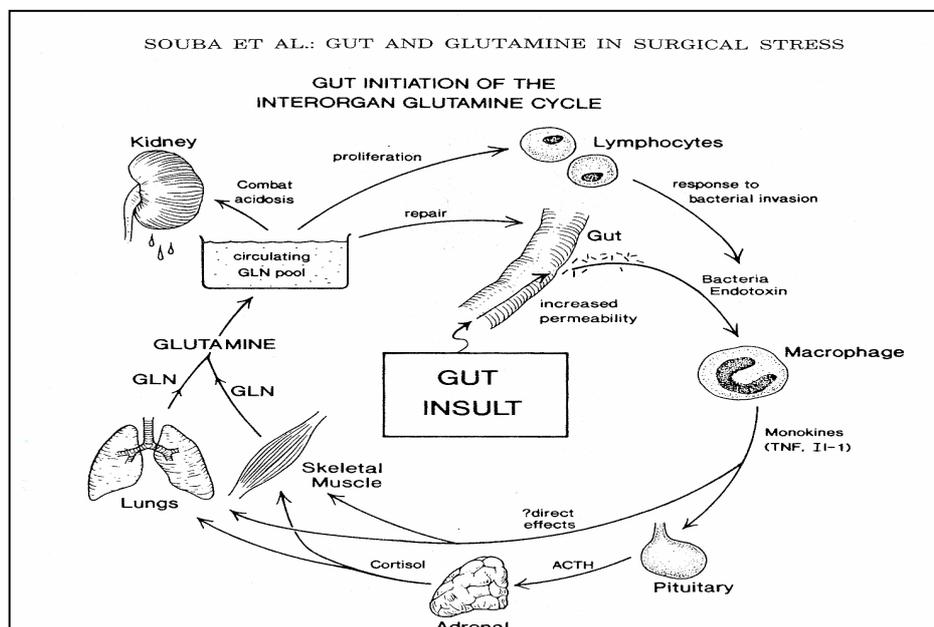
Der Energiegehalt von Glutamin ist dem der Glukose sehr ähnlich (30 Mol ATP pro Mol Glutamin gegenüber 36 Mol ATP pro Mol Glukose). Nach Weber (Weber et al., 1977) übersteigt die intestinale Glutaminextraktion aus dem Plasma die Extraktion anderer Aminosäuren bei weitem. Vermutlich steht diese Präferenz im engen Zusammenhang mit den Epithelialzellen des Dünndarms, die Glutamin gegenüber Glukose als Energiequelle eindeutig bevorzugen (Windmueller und Spaeth, 1980). Des Weiteren belegt Newsholme (Newsholme et al., 2002), dass Glutamin für spezifische Zellen des ZNS innerhalb des Glutamin-Glutamat-Zyklus, für die β -Zellen des Pankreas sowie für einen anabolischen Einfluss auf das Muskelwachstum essentiell ist.

1.2 Glutamin im pathophysiologischen Stoffwechselmetabolismus

Seit der Erstbeschreibung des Postaggressionsphänomens durch Cuthbertson (Cuthbertson et al., 1942) ist das Augenmerk auf den Verlauf charakteristischer hormoneller Konstellationen im Postaggressionsstoffwechsel gerichtet. Die hormonellen Veränderungen gehen einher mit der Erhöhung des Ruheenergiebedarfs und der endogenen Substratbereitstellung. Neben einer allgemeinen Störung der Substratverwertung (z. B. Glukose) kommt es infolge der katabolen Stoffwechsellage zu einem Proteinabbau, der die Proteinsyntheserate übersteigt und letztlich negative Stickstoffbilanzen verursacht. Derart hyperkatabole bzw. hypermetabole Stoffwechselzustände sind regelmäßig von einer Glutaminverarmung des Organismus begleitet, so dass Glutamin im Rahmen des Stressestoffwechsels zu einer bedingt essentiellen Aminosäure wird.

Im sog. Postaggressionsstoffwechsel sinkt die intrazelluläre Glutaminkonzentration im Muskelgewebe – dem Hauptglutaminreservoir – auf 20 - 50 % des Ausgangswertes (Fürst, 1983; Hammerquist et al., 1989). Dabei stellen Glutamin und Alanin mit etwa einem Drittel den größten Teil, der aus der Muskulatur freigesetzten Stickstoffmenge, dar (Kuhlmann und Köhler, 2000). Nach Stehle (Stehle et al., 1996) führt eine gestörte Glutaminhomöostase, wie sie bei größeren Verletzungen und Infektionen, sowie bei Mangelernährung auftritt, zu einer tiefgreifenden Glutaminverarmung in den Geweben. Dabei sind in der Regel Ausmaß und Dauer des Glutaminmangels der Schwere der Verletzung proportional (Fürst et al., 1983). Aus detaillierten Berechnungen lässt sich folgern, dass während des Postaggressionsphänomens eine negative Glutaminbilanz von bis zu 12 - 15 g pro Tag möglich ist, so dass diese bei anhaltendem Nahrungsentzug zu einer signifikanten Abnahme des intrazellulären Glutaminpools führt (Stehle et al., 1996).

Abbildung 1.2-1 Erhöhter Glutaminmetabolismus zwischen den Organen bei Störung der gastrointestinalen Barriere verursacht durch postoperativen Stress (Abb. nach Souba et al., 1990)



Eine der möglichen Ursachen für die steigende Glutaminverarmung ist die Erhöhung der Glutaminaufnahme durch das Intestinum (s.Abb.1.2), die Nieren und die Zellen des Immunsystems.

Insbesondere aufgrund der Zusammenhänge zwischen zellulärer Immunantwort und der Menge an verfügbarem Glutamin ist ein Glutaminmangel als bedeutend für die Entwicklung hoher postoperativer Infektionsraten anzusehen. Dies liegt darin begründet, dass Glutamin immunmodulatorische Wirkung besitzt und zudem in der Lage ist, die Aktivität von Lymphozyten zu steigern, was letztlich einer Verbesserung der Abwehrmechanismen dient (Bischoff et al., 2000). Demgegenüber reduziert sich bei Glutaminmangel die Proliferationsrate von Lymphozyten und es kommt zur Minderexpression von Oberflächenmarkern der Monozyten; weiterhin sinken die Antigenpräsentation sowie die Phagozytosekapazität (Roth et al., 1996). Neben den immunkompetenten Zellen sind insbesondere die Mukosazellen des Gastrointestinaltrakts auf Glutamin als Energiesubstrat bzw. als Stickstoff- und Kohlenstoffquelle angewiesen.

Den Ergebnissen einiger Studien zufolge (Meta-Analyse Glutamin und parenterale Ernährung nach Novak et al., 2002; van der Hulst et al., 1993; Griffiths et al., 1997; Tremel et al., 1994) ist Glutamin als essentiell für den Erhalt der Mukosaintegrität – insbesondere deren Struktur und Funktion – einzustufen. Die Enterocyten sind zudem auf Glutamin als Lieferant von Vorstufen der Purin-, Pyrimidin- und Nukleotidsynthese und damit der Zellreplikation angewiesen. Glutamin wirkt somit als trophischer Faktor für den Erhalt der Schleimhautbarrierefunktion (Burke und Alverdy, 1989). Dem Glutaminmetabolismus der Mukosazellen kommt eine unentbehrliche Rolle in der intestinalen Regulation des Stickstoffmetabolismus zu – insbesondere in katabolen Stoffwechsellagen (Souba et al., 1990). Darüber hinaus erhöht Glutamin den Hydratationszustand von Muskel- und Leberzellen, was als Zeichen der Anabolie und proliferativen Aktivität gewertet wird (Häussinger et al., 1993). Die Ursache liegt darin begründet, dass Glutamin als höchstkonzentrierte Aminosäure und osmotisch aktive Substanz die Wasserbindung in der Zelle essentiell beeinflussen kann (Stehle et al., 1996).

Glutamin ist in den konventionellen Aminosäurelösungen – aufgrund der mangelnden Stabilität in wässriger Lösung und der geringen Löslichkeit – nicht enthalten; insofern wird diese, unter den Bedingungen des Postaggressionsstoffwechsels unentbehrliche Aminosäure nicht substituiert.

Es kommt zu einer Verarmung des Organismus an Glutamin, da der anhaltende Verbrauch die Synthesekapazität als auch die gesteigerte Glutaminfreisetzung aus dem Muskelgewebe – dem muskulären Glutaminpool – übersteigt (Newsholme et al., 2002). Bei den vielfältigen Einflüssen des Glutamins auf den Stoffwechsel, die Proteinsyntheserate, die Zellproliferation und Immunfunktion sind positive klinische Effekte auf das Outcome von Intensivpatienten zu erwarten.

1.3 Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen

Nach heutigem Kenntnisstand wird das klinische Outcome von Intensivpatienten insbesondere durch zugrunde liegende und vorbestehende Organerkrankungen beeinflusst. Insbesondere das akute Nierenversagen ist hinsichtlich seiner hohen Letalitätsrate in Korrelation mit zusätzlich vorliegenden Organdysfunktionen zu sehen. Unter diesem besonderen Aspekt soll in der hier vorliegenden Arbeit ein – im Rahmen der angelegten Gesamtstudie ausgewähltes – Subkollektiv untersucht werden, bei dem zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein akutes Nierenversagen vorlag.

Aufgrund der Auswertung von Daten zahlreicher, bisher durchgeführter Studien, die eine Sicherheit und positive Wirksamkeit der Supplementation von Glutamin bestätigen (Novak et al., 2002), erscheint es empfehlenswert, metabolische als auch klinische Effekte der Glutaminverabreichung bei einem Patientenkollektiv im akuten Nierenversagen zu untersuchen. Für beide bisher zur Verfügung stehende Dipeptide zur Glutaminsubstitution gibt es keine Zulassung für Patienten mit Nierenversagen. Die führt dazu, dass schwer kranke Patienten, die häufig ein akutes Nierenversagen aufweisen, keine Supplementierung mit Glutamin erhalten. Infolgedessen ist die Datenlage zum Einsatz von Glutamin bei diesem speziellen Krankengut sehr begrenzt. So soll diese Studie dazu beitragen, zu ermitteln, inwieweit der Einsatz des Substrats Glutamin Einfluss auf Outcome, Krankenhausverweildauer und die Prävention von Sekundärkomplikationen bei diesen besonders schwer erkrankten, intensivmedizinisch betreuten Patienten nimmt. Die bis zu 85% angegebene Letalität (durchschnittlich ca. 50 – 60 %) des akuten Nierenversagens erklärt neben der Notwendigkeit einer frühen Diagnostik (Abel und Vogel, 1982) auch das Streben nach weiteren, das klinische Outcome verbessernden Maßnahmen.

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv mit akutem Nierenversagen ist klinisch gekennzeichnet durch eine plötzliche, häufig in Verbindung eines Schocks auftretende (zirkulatorisch-hypoxisches Nierenversagen) und nicht immer reversible Verminderung der Nierenfunktion.

Charakteristisch hierfür sind die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und die Retention harnpflichtiger Substanzen, wie Kreatinin und Harnstoff. Zeitlich kommt es zu einer Aufeinanderfolge von vier Stadien, wobei in der zweiten Phase – der sog. oligo-anurischen Phase – eine Nierenersatztherapie notwendig wird, die auch in der Regel einen maßgeblichen Einfluss auf die Ernährung nimmt (Bischoff et al., 2000).

Generell ist mit jeder Form des akuten Nierenversagens (besonders häufig ist eine prärenale Genese mit 50 – 80%) ein Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Azotämie) im Blut verbunden. Ein Anstieg der Konzentration des Serumkreatinins um 0,5 – 1,0 mg/ dl/ d und des Harnstoff-N um 10 – 20 mg/ dl/ d ist als Ausdruck der verminderten glomerulären Filtrationsrate zu verzeichnen. Um Überwässerungszustände und Elektrolytintoxikationen zu vermeiden, wird heutzutage als Verfahren der Wahl auf der Intensivtherapiestation die „Kontinuierliche Venovenöse Hämofiltration (CVVH)“ angewandt. Dabei handelt es sich um ein extrakorporales Nierenersatzverfahren, bei dem mittels einer Rollerpumpe das Blut des Patienten kontinuierlich über einen Kapillarfilter gepumpt und anschließend reinfundiert wird. Bei dieser Hämofiltration werden – ähnlich der glomerulären Basalmembran – alle gelösten Substanzen mit einem Molekulargewicht unter 35.000 – 50.000 Dalton, wie z.B. Elektrolyte, Harnstoff oder Kreatinin, abfiltriert. Es lassen sich innerhalb von 24 h Filtratmengen von bis zu 40 l erreichen, dabei wird meist eine „single needle“ über einem zentralnervös liegenden Shaldonkatheter verwendet. Die Heparinisierung des Patienten, als auch ein hämodynamisches und laborchemisches Monitoring sind bei diesem Nierenersatzverfahren normalerweise obligat.

1.4 Parenterale Supplementation von synthetischen Glutaminpeptiden bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen

Eine gestörte Glutaminhomöostase, wie sie bei hyperkatabolen Zuständen (z.B. nach größeren Verletzungen und Operationen, Verbrennungen, Infektionen oder bei Sepsis) auftritt, führt zu einer deutlich verminderten Verfügbarkeit von Glutamin als auch zu einer tiefgreifenden Glutaminverarmung in den Geweben. So kommt es unter postoperativem Stress zu einem gesteigerten Glutaminefflux der Muskulatur, sowie zu einem erhöhtem Glutaminbedarf der intestinalen Mucosa und der Zellen des Immunsystems (Souba et al., 1985; Newsholme und Ardawi, 1990; Ahlman et al., 1995).

In allen diesen Fällen muss Glutamin als bedingt unentbehrliches Substrat eingeordnet werden und sollte im Rahmen einer teilweisen oder vollständigen parenteralen Ernährung zusätzlich supplementiert werden (Stehle et al., 1996). Eine Supplementierung der parenteralen Nahrungszufuhr mit Glutamin in isolierter Form war jedoch aufgrund ungünstiger chemischer Eigenschaften früher nicht möglich. Glutamin ist in freier Form instabil – insbesondere während der Sterilisation und längerer Lagerung – und zudem nur eingeschränkt wasserlöslich (ca. 3g /100 mL bei 20 °C). Dabei entsteht unter Freisetzung von Ammoniak das zyklische Produkt Pyroglutaminsäure (Stehle et al., 1996). In den meisten Aminosäure-Lösungen ist Glutamin deshalb nicht enthalten.

Inzwischen stehen lineare synthetische Dipeptide als sichere, und vor allem schnell und in ausreichender Konzentration verfügbare, Glutaminquellen zur Verfügung. Diese Dipeptide mit C-terminalem Glutaminrest weisen neben einer sehr guten Wasserlöslichkeit (Gly-Gln 154 g/L, Ala-Gln 568 g/L) auch ausreichend stabile Eigenschaften während Hitzesterilisation und Lagerung auf (Fürst, 1993; Stehle et al., 1996), so dass eine Einsetzbarkeit in der klinischen Ernährungstherapie gegeben ist. Die Halbwertszeit des Dipeptids Ala-Gln liegt aufgrund der schnellen Hydrolyse bei 3 - 4 min.

Das Plasma-aminosäuremuster bei Patienten mit Nierenversagen ist gegenüber nierengesunden Patienten verändert. Glyzin und Alanin haben eine nephroprotektive Wirkung und können im Tiermodell das Ausmaß tubulärer Schädigung durch Ischämie oder Toxine hemmen. Bisher gibt es sehr wenige Arbeiten, die sich mit der Glutaminsubstitution bei Niereninsuffizienten beschäftigen. Hübl (Hübl et al., 1994) zeigte, dass die Niere als das wichtigste Organ für die Clearance bzw. Hydrolyse der Dipeptide und Freisetzung von gespeicherten Aminosäuren in den zirkulierenden Stoffwechsel eine Schlüsselstellung einnimmt. Die Hydrolyse der Dipeptide läuft bei Patienten mit Nierenversagen verzögert ab. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet. Glutamin wird in der Niere nicht nur zur Pufferung von Hydrogenionen genutzt, sondern dient der Glukoneogenese, die bis zu 40% der gesamten Produktionsrate und bis zu 20% der endogenen Freisetzung betragen kann. Die Glukoneogenese findet im Cortex statt, während die Medulla ein glykolytisches Organ ist.

Bei kritisch Kranken stellt sich die Frage, ob sich durch die Glutaminsubstitution günstige Effekte auf die Prävention oder aber auch auf die Erholung des akuten Nierenversagens ergeben.

2 Fragestellung und Zielsetzung

In einer prospektiv randomisierten, offenen, klinisch-therapeutischen Feldstudie wurden die Effekte einer intravenösen Glutaminsubstitution auf das Outcome von Intensivpatienten untersucht. Die vorliegende Arbeit stellt die Auswertung eines Subkollektives dar. Es war das Ziel, festzustellen, welche Effekte die intravenöse Supplementierung der Ernährungstherapie mit Ala - Gln über mindestens fünf Tage bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen (definiert durch eine Kreatinin-Clearance < 25 ml/min oder durch Vorliegen eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens – CVVH/Dialyse) hat.

Dabei sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wird Ala-Gln als parenterales Supplement einer Aminosäurenlösung gut vertragen?
- Verbessert die Zufuhr von Ala-Gln die Durchführung einer postoperativen Ernährungstherapie (und ggf. klinisch-chemische Parameter des Stickstoffhaushalts)?
- Welchen Einfluss nimmt Ala-Gln auf Organfunktionen bzw. auf das Auftreten von Organfunktionsstörungen – insbesondere den Verlauf des akuten Nierenversagens?
- Unterstützt die Gabe von Ala-Gln den Heilungsverlauf und verbessert das Outcome der Patienten?

3 Studiendesign und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde im Juni 1997 der Ethikkommission des Universitätsklinikums Münster zur Begutachtung vorgelegt. Die Studie wurde am 11.07.1997 mit Verzicht auf die Notwendigkeit der Zustimmung durch die Patienten oder deren Angehörigen genehmigt. Diese Entscheidung lag darin begründet, dass „die Behandlung kein erkennbares Risiko für die Patienten beinhaltet, einen potentiellen Nutzen bietet und der Untersuchungsgegenstand von erheblicher praktischer Bedeutung ist“ [aus dem Ethikvotum der Ethikkommission des UKM]

Die vorliegende Untersuchung wurde als offene, prospektiv randomisierte und klinisch-therapeutische Feldstudie an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster durchgeführt.

Die Dokumentation und Studienführung wurde nach den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ durchgeführt.

3.2 Patienten

3.2.1 Kalkulation der Patientenzahl

Aufgrund einer retrospektiven Patientenanalyse für das Jahr 1995 wurde die erreichbare Stichprobengröße in einem Zeitraum von zwei Jahren auf 100 bis 130 Patienten geschätzt.

3.2.2 Untersuchungszeitraum

Es wurde ein Zeitraum von zwei Jahren für die Untersuchung vorab festgelegt, um Einflüsse auf das Studienergebnis durch Änderungen der Therapie gering zu halten.

3.2.3 Ein – und Ausschlusskriterien

Innerhalb von drei Tagen nach der Aufnahme auf die Station wurden alle Patienten mit einer voraussichtlichen Mindestaufenthaltsdauer von fünf Tagen auf der Intensivtherapiestation, bei denen zusätzlich eine parenterale Ernährung (im Folgenden abgekürzt durch PN) erforderlich war, eingeschlossen. Sofern keine Interferenzen mit dem Studienprotokoll zu erwarten waren, sollten auch Patienten eingeschlossen werden, die bereits an anderen Studien teilnahmen.

Demgegenüber galten folgende Ausschlusskriterien:

Generell wurden Patienten unter 16 Jahren, sowie schwangere und stillende Frauen von der Studie ausgeschlossen. Zum Ausschluss führten außerdem sämtliche Formen von Störungen im Aminosäurestoffwechsel. Als sekundäre Ausschlusskriterien galten zudem die vorzeitige Verlegung oder Tod des Patienten vor Ablauf des fünften Studientages. Ebenfalls zum Studienausschluss führte eine parenterale Ala-Gln-Zufuhr von weniger als 85% des errechneten Sollwertes mit Ablauf des fünften Studientages.

3.2.4 Gruppendefinitionen und Einteilung der Patientenkollektive

Die Randomisierung wurde nach folgenden Kategorien stratifiziert:

Patienten mit

- 1) Polytraumata
- 2) herzchirurgischer Operation
- 3) allgemeinchirurgischer Operation
- 4) sonstigen chirurgischen Interventionen, die keiner anderen Kategorie zuzuordnen sind

Diejenigen Patienten mit akutem Nierenversagen bei Studieneinschluss wurden in einer Subgruppenanalyse ausgewertet und werden in der hier vorliegenden Arbeit vorgestellt. Ein akutes Nierenversagen wurde durch eine Kreatinin-Clearance von weniger als 25ml/min oder durch Vorliegen eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens (CVVH oder Dialyse) definiert.

3.3 Ernährungsregime

Ab der Aufnahme auf die Intensivtherapiestation erhielten alle Patienten während der postoperativen Stabilisierungsphase (24 – 72 h postoperativ) ein einheitliches Basisernährungsprogramm. In dieser Phase erhielten die Patienten lediglich ein Basisprogramm aus Elektrolyten, Flüssigkeit und maximal 150g Glucose / d (1-2g Glucose/kg KG/d). Wurde nach diesem Zeitraum ein enteraler Nahrungsaufbau nicht erreicht oder aber lagen Kontraindikationen für eine enterale Ernährung vor, ergab sich folglich die Indikation für eine PN (parenterale Ernährung); unter dieser Indikation konnten die Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Es galten folgende Richtgrößen (Angaben in g/kg KG/d):

Tabelle 3.2.4-1 Parenterales Ernährungsprogramm mit (=Prüfgruppe) und ohne (=Kontrollgruppe) Ala-Gln (Angaben in g/kg KG/d)

	Kontrollgruppe			Prüfgruppe		
	d1	d2	d3	d1	d2	d3
Glucose	≤ 3,0	≤ 3,0	≤ 3,0	≤ 3,0	≤ 3,0	≤ 3,0
AS (excl. Gln)	1,5	1,5	1,5	1,2	1,2	1,2
Ala-Gln				0,3	0,3	0,3
Fett		≤ 0,5	≤ 1,0		≤ 0,5	≤ 1,0

Die Berechnung der Sollgrößen bezog sich auf das aktuelle Körpergewicht. Bei einem BMI über 30 kg/m² wurde das Sollgewicht zuzüglich 10% zugrunde gelegt. Die kalorische Zufuhr wurde nach den Parametern Blutglukose und Triglyceridspiegel gesteuert. Ab einem Blutglukosespiegel von über 180 mg/dL sollte zunächst die Glukosezufuhr reduziert werden. Führte die Reduktion der Glukosezufuhr nicht zu einem Blutzuckerspiegel < 180 mg/dL, wurde Insulin verabreicht. Glukose wurde in Form von einer Glukose 10%, 20% oder 40% igen Lösung infundiert.

Ab einem Triglyceridspiegel ≥ 250 mg/dl (nach Fettklärung) wurde die Fettzufuhr (Lipofundin MCT[®]) reduziert (hierbei wurde die zusätzliche Fettapplikation mittels Sedierung durch Propofol[®] eingerechnet).

Zur Vitaminzufuhr wurden routinemäßig Cernevit[®] sowie Spurenelemente (Addel[®]) appliziert, des Weiteren wurden Elektrolyte nach Bedarf verabreicht. Im Rahmen dieser Untersuchung unterschied sich das Ernährungsregime (s. Tabelle 3.2.4-2) in der Zusammensetzung der Aminosäurezufuhr. Die Prüfgruppe erhielt L-Alanyl-L-Glutamin (Ala-Gln 20%, Dipeptamin, Fresenius Kabi) als 24 h-Infusion separat über den zentralen Venenverweilkatheter. Die Dipeptaminzufuhr wurde prozentual zur Sollmenge ausgewertet.

Tabelle 3.2.4-2 Zusammensetzung der parenteralen Stickstoffzufuhr in beiden Gruppen

Prüfgruppe	AS-Lösung 10%	12ml/kg KG/d	= 0,192 mg N/kg KG
	Ala-Gln	1,5ml/kg KG/d	= 0,060 mg N/kg KG
		Σ	= 0.252 mg N/kg KG
Kontrollgruppe	AS-Lösung 10%	15ml/kg KG/d	= 0,240 mg N/kg KG

[AS-Lösung: Intrafusin[®] 10% (Pharmacia), Aminosteril[®] KE 10% (Fresenius Kabi) oder Aminplasmal[®] 10% (Braun)]

Es wurde ein früher enteraler Kostaufbau angestrebt. Dieser sollte zunächst sukzessiv, ohne Reduktion der intravenösen Ernährung, über die Magensonde erfolgen. Sobald 40 - 50 % der angestrebten enteralen Nahrungszufuhr erreicht wurden (oder Hyperglykämien auftraten) wurde das parenterale Angebot reduziert. Ab einem Sondenkost-Volumen ≥ 2000 ml / d (= vollständige enterale Ernährung) sollte die parenterale Ernährung eingestellt werden. Die parenterale AS – Zufuhr wurde auf 50% reduziert, sobald die effektiv zugeführte Sondenkostmenge ≥ 1000 ml/d betrug.

Die Prüfgruppe sollte unabhängig vom Erreichen einer vollständigen enteralen Ernährung solange Ala-Gln intravenös erhalten, wie der zentrale Venenverweilkatheter aus medizinischen Gründen in situ war.

Am letzten Studientag wurde die Art der Ernährung erhoben:

- TPN
- vollständige enterale Ernährung
- eine Kombination der beiden

Das Ernährungsregime, parenteral als auch enteral, wurde im Detail (auch unter Einrechnung des Reflux) erfasst. Dabei wurden der Beginn einer enteralen Ernährung, die Gesamtstudientage mit einer enteralen Ernährung, sowie insbesondere der erste Tag mit mehr als 700ml effektiv zugeführter Sondenkost ausgewertet.

3.4 Untersuchungsparameter

3.4.1 Scores (Schweregradeinteilung)

Sowohl bei Aufnahme auf die Station als auch zu Beginn der Studie sollten Daten im Rahmen bestimmter Schweregradscores erhoben werden. Diese dienen dazu, die Schwere der Erkrankung der Patienten bei Aufnahme auf der Intensivtherapiestation und bei Studienbeginn zu charakterisieren und zu vergleichen.

3.4.2 APACHE II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)

Dieser Score dient, durch die Berücksichtigung von akuten Funktionsstörungen, des Patientenalters und des allgemeinen Gesundheitszustandes, der Prognoseabschätzung bei Intensivpatienten bzw. der Bewertung des Krankheitsschweregrades bis hin zur Sterbewahrscheinlichkeit.

Der APACHE II-Score setzt sich aus drei verschiedenen Kategorien zusammen:

Die erste Kategorie besteht aus physiologischen Parametern. Insgesamt werden elf Parameter nach einem bestimmten Punkteschema ausgewertet und als „total acute physiology score (APS)“ zusammengerechnet. Dabei bewegen sich alle physiologischen Normwerte auf einer Nullscala; die unphysiologische Erhöhung oder Erniedrigung der gemessenen Parameter wird in Relation zur Abweichung mit Punkten (1- 4 Punkte) belegt. Bei sedierten Patienten wird ein Glasgow Coma Scale von 15 Punkten zugrunde gelegt. Zusätzlich wird in einer zweiten Bewertungskategorie das Patientenalter punktemäßig bewertet und als sogenannte „age points“ hinzugezogen.

Die dritte Bewertungskategorie besteht in der Vergabe der „chronic health points“; diese beziehen sich auf bereits anamnestisch vorhandene Organinsuffizienzen oder immunsupprimierte Zustände z.B nach Radiatio, längerer Steroid-therapie oder bei AIDS (acquired immune deficiency syndrome). Da aufgrund der nur sehr schwer nachvollziehbaren Anamnese bei den oft multimorbiden Intensivpatienten, insbesondere bei den Patienten nach Polytrauma, häufig unzureichende Informationen vorlagen, wurde auf die Auswertung der „chronic health points“ grundsätzlich verzichtet.

Dies bedeutet eine generell geringere Punktzahl bei der Gesamtauswertung des APACHE II-Scores (Erhebungsbogen s. Anhang) verglichen mit anderen Studien.

3.4.3 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment – Score)

Dieser Score dient der Einschätzung der Stabilität des Herz-Kreislaufsystems sowie der Funktionsfähigkeit lebensnotwendiger Organe. Der SOFA-Score ist in sechs Hauptkategorien gegliedert, welche jeweils auf einer Scala von 0 bis 4 als eigenständiger „Subscore“ bewertet werden. Der für den Tag gültige SOFA-Score setzt sich aus den jeweilig höchsten Tageswerten der sechs „Subscores“ zusammen.

Die erste Kategorie bezieht sich auf die Atmung bzw. den Gasaustausch und wird als PaO_2 (mmHg) / FiO_2 (%) gemessen. In der zweiten Kategorie wird die Koagulationsfähigkeit / Blutgerinnung anhand der Plättchenkonzentration im Blut ausgewertet ($\times 10^3/\text{mm}^3$). Dabei wird der physiologische Normwert mit >150 angegeben und erhält den Wert 0 als Subscore. Entsprechend der Höhe der Differenz erhalten geringere Plättchenzahlen im Blut einen Subscore von bis zu 4 Punkten. Der darauf folgende Abschnitt erfasst die Leberfunktion und wird mittels der Bilirubinkonzentration bestimmt. Dabei können fehlende Tagesmessungen durch Mittelwerte im Krankheitsverlauf ersetzt werden. Die nächste Kategorie erfasst die kardiovaskulären Systeme mittels Beurteilung des Blutdrucks und der Gabe von Katecholaminen. Der fünfte Abschnitt erlaubt eine Einschätzung des ZNS mittels der Glasgow Coma Scale, wobei der bestmögliche Wert von 15 Punkten auf der Nullscala liegt und weitere Abstufungen bis zu einem Subscore von 4 vorgenommen werden.

Die letzte Kategorie umfasst die Beurteilung der Nierenfunktion mittels der Serumkreatininwerte oder der Urinausscheidung, falls eine Oligurie vorliegen sollte (Erhebungsbogen s. Anhang).

3.4.4 Demographische Daten

Zu Studienbeginn wurden das Geschlecht, das Alter, die Größe und das Gewicht der Patienten erfasst. Des Weiteren wurde der jeweilige BMI [kg/m²] der Patienten errechnet. Das Körpergewicht wurde im Studienverlauf bei allen Patienten regelmäßig überprüft.

3.4.5 Routinelaborparameter

Die Routinelaborparameter zur intensivmedizinischen Patientenüberwachung wurden im Verlauf der Studie nach den laborüblichen Standards erfasst. Dabei wurden täglich einmal um 6.00h (bei Bedarf auch öfter) Blutuntersuchungen vorgenommen.

Zur täglichen Laborüberwachung gehörte die Erstellung des Blutbildes, eines Differentialblutbildes, die Bestimmung von Elektrolyten, Laktat, Ammoniak, Triglyceriden, Cholesterin, Enzymen, Glucose, HN-N, Kreatinin und Bilirubin. Des Weiteren wurde die Gerinnung (Quick und Prothrombinzeit) und folgende Enzyme bestimmt: GOT, GPT, Alkal. Phosphatase, γ -GT, PCHE, LDH und CK. Zusätzlich wurden Blutgasanalysen durchgeführt. Mittels 24h-Sammel-Urin wurden täglich die Konzentrationen von Natrium, Kalium, Kreatinin, HN-N und der Osmolarität untersucht. Zusätzlich wurden Proben routinemäßig zur infektiologischen Überwachung, sowie zur Erhebung des Immunstatus erhoben.

3.4.6 Stickstoffbilanz

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die tägliche Stickstoffausscheidung sowie der Stickstoffverlust durch Nierenersatzverfahren (CVVH) errechnet.

3.4.7 Vital – und Organfunktion

Während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivtherapiestation wurden anhand definierter Untersuchungsparameter die Vital- und Organfunktionen dokumentiert.

3.4.7.1 Herz – Kreislauffunktion

Es wurden Tageskurven über den Verlauf der Herzfrequenz und des Blutdrucks insbesondere im Hinblick auf die Minimal – und Maximalwerte ausgewertet. Des Weiteren wurden die Körpertemperatur und die mittlere Zufuhr an Katecholaminen für die Beurteilung des Herz – Kreislaufsystems herangezogen. Dabei wurde die Gabe von den Katecholaminen Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivtherapiestation und zu Studienbeginn ausgewertet, sowie die Gesamtanzahl der Therapietage und die Tage mit hochdosierter Katecholaminzufuhr ($> 0,1\mu\text{g/kg KG/min}$) dokumentiert.

3.4.7.2 Lungenfunktion

Zur Beurteilung der Lungenfunktion wurden täglich die Minimal – und Maximalwerte der Atemfrequenz erfasst. Des Weiteren wurden die Anzahl der Beatmungstage auf der Intensivtherapiestation und die Tage mit Spontanatmung ausgewertet. Zusätzlich wurde die Funktion der Lunge auch mittels des Oxygenierungsindizes, einem Quotienten aus „alveolärem Atemgaspartialdruck“ und der Sauerstoffkonzentration der Einatemungsluft ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) – auch im Hinblick auf ein mögliches Vorliegen eines ARDS („adult respiratory distress syndrome“, syn. Schocklunge) – untersucht (Bernard et al. 1994). Ein respiratorisches Versagen wurde definiert bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 165$ und $\text{PEEP} \geq 5$.

3.4.7.3 Leberfunktion

Generell wurden zur Untersuchung der Leberfunktion die Blutparameter Pseudocholinesterase (PCHE) in [U/L], der Quickwert in [%] sowie die Bilirubinkonzentration in [$\mu\text{mol/l}$] herangezogen. Ein Leberversagen wurde durch einen Quickwert < 50 und einen PCHE < 700 definiert, wenn gleichzeitig diese Werte nicht durch Blutverluste zu erklären waren.

3.4.7.4 Nierenfunktion

Mittels täglicher Routinelabordiagnostik wurde durch die Bestimmung von Serumkreatinin und Urinkreatinin auch die Berechnung der „Kreatinin-Clearance“ vorgenommen, sofern kein extrakorporales Nierenersatzverfahren vorlag. Ein akutes Nierenversagen wurde durch eine Kreatinin-Clearance $< 25\text{ml/min}$ bzw. bei Vorliegen eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens definiert. Des Weiteren wurden die Tage mit einem extrakorporalen Nierenersatzverfahren, entsprechend des CVVH-Verfahrens oder der Dialyse, ausgewertet.

Außerdem wurde der Status der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie am letzten Studientag in drei Stadien unterteilt:

- ausreichende Nierenfunktion (physiologische Retentionsleistung)

- kompensierte Retention (Kreatinin $< 6\text{mg/dl}$, Harnstoff $50 - 150\text{ mg/dl}$ → beständig erhöhte Retentionswerte, dadurch Azotämie ohne typische Urämiesymptomatik)

- Dialyse / Filtration

3.4.7.5 Funktion des Gastrointestinaltraktes

Zur Beurteilung der Darmfunktion wurden die Therapietage der Patienten mit prokinetischen Drogen (PKD) und die Tage mit Defäkation herangezogen. Dabei wurden Tage mit einem Defäkationsvolumen > 100ml statistisch ausgewertet. Die medikamentöse Begleittherapie mit Einfluss auf die Funktion des Gastrointestinaltraktes wurde dokumentiert (prokinetische Drogen, Katecholamine, syst. Opioide).

3.4.8 Medikation und Revisionshäufigkeit

Anhand der Tageskurven auf der Intensivtherapiestation wurden zunächst alle verabreichten Medikamente einschließlich ihrer Dosierung im Detail erfasst. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden bei den Patienten die Anzahl der Therapietage mit systemischer Opioidtherapie als auch mit Sedierung ausgewertet. Die Art und Menge des Volumenersatzes wurden dokumentiert. Dabei wurde, sowohl vor Studienbeginn als auch im Verlauf der Studie, die Anzahl der den Patienten verabreichten Blutersatzprodukte [EK (Erythrozytenkonzentrat), TK (Thrombozytenkonzentrat) und FFP (Fresh Frozen Plasma)] erfasst.

Die Gabe von Insulin wurde im Rahmen der täglichen Blutzuckerkontrolle dokumentiert. Ausgewertet wurden sowohl die Tage mit Insulingabe als auch die mittlere Zufuhr von IE Insulin. Zudem wurden die klinisch relevanten Sekundärkomplikationen durch Dokumentation der operativen Revisionen oder notwendigen Operationen erfasst.

3.4.9 Klinisches Outcome

Zur Beurteilung der postoperativen Krankenhausliegedauer wurden die Liegedauer auf der Intensivtherapiestation, die Gesamtkrankenhausliegedauer (d.h. bis zur Entlassung aus dem UKM Münster) und die Mortalität erfasst.

Die Mortalität wurde differenziert in eine Mortalität während der Intensivtherapie, in eine 30 – d – Mortalität und in eine 6 – Monatsmortalität. Die Mortalitätsraten der nach Hause entlassenen Patienten wurden telefonisch ermittelt.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Liegedauer galten folgende Entlassungskriterien aus der Intensivtherapiestation:

- Extubierter, wacher und orientierter Patient
- Selbständiges Kopf heben möglich
- Schutzreflexe vorhanden
- Blutverluste < 50ml / h
- Stabiler Kreislauf: keine vasoaktiven Substanzen, keine Hypovolämie,
RR und Herzfrequenz +/- 20% des Sollwertes
- Ausreichende Atmung: unter Maske $FiO_2 = 30\%$ und $SO_2 > 90\%$

3.5 Statistik

Sämtliche statistische Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 für Windows[®] durchgeführt. Dabei werden die Ergebnisse zum einen durch die Methoden der deskriptiven Statistik, also absolute und relative Häufigkeiten bzw. Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Zum anderen werden die Ergebnisse durch schließende Statistikverfahren, wie den t – Test, für Verlaufsuntersuchungen und Vergleiche unter den Gruppen beschrieben. Die Analyse von Verteilungshäufigkeiten erfolgte durch den χ^2 - Test. Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ die Unterschiede als signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

In der Zeit von April 1998 bis Januar 2000 wurden insgesamt 144 Patienten eingeschlossen.

Während der ersten fünf Studientage kam es bei 31 randomisierten Patienten zur vorzeitigen Verlegung von der Intensivtherapiestation, d. h. vor Ablauf des fünften Studientages; 15 weitere Patienten verstarben in diesem Zeitraum. Ein Studienausschluss erfolgte für drei weitere Patienten, die bereits während der ersten Tage auf der ICU eine ausschließlich enterale Ernährung erhielten.

Für die Studiauswertung ergab sich daraus ein Patientenkollektiv von insgesamt 95 Patienten mit einer Mindeststudiendauer von fünf Tagen; von diesen wurden 68 Patienten mindestens neun Tage nach den Studienbedingungen behandelt.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf eine Subgruppe von Patienten mit einem akuten Nierenversagen (Krea – Cl < 25 ml/min oder CVVH/Dialyse) bei Studieneinschluss. Insgesamt ergab sich für diese Subgruppe ein Kollektiv von 33 Patienten. Davon wurden 19 Patienten der Kontrollgruppe und 14 Patienten der Prüfgruppe zugeordnet.

4.1.1 Patientenkategorien

Hinsichtlich der chirurgischen Kategorie ergab sich folgendes Verhältnis, wobei kein Unterschied zwischen Prüf- und Kontrollgruppe ersichtlich war:

Tabelle 4.1.1-1 Patientenverteilung in Prüf – und Kontrollgruppe bzgl. der chirurgischen Kategorie

	Kontrolle	Glutamin
Polytrauma	1	2
Allgemeinchirurgie	6	5
Herzchirurgie	7	7
Sonstige	5	0
Gesamtzahl	19	14

4.1.2 Anthropometrische Daten

Um einen Vergleich der Ausgangsvoraussetzungen der Patientengruppen herstellen zu können, wurden die anthropometrischen Daten gegenübergestellt. Dabei wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index) und Geschlecht bestätigt (s. Tabelle 4.1.2-1).

Tabelle 4.1.2-1 Anthropometrische Daten der Glutamin – und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	Kontrolle	Glutamin
Alter [Jahre]	61 ± 16	57 ± 15
Größe [m]	1,72 ± 0,07	1,71 ± 0,11
Gewicht [kg]	76,8 ± 16,7	79,4 ± 10,1
BMI [kg/m²]	26,0 ± 4,6	27,2 ± 3,8
Geschlecht [m : w]	11 : 8	9 : 5

4.2 Postoperative Ausgangsdaten bis zum ersten Studientag

4.2.1 Schweregradklassifikationen

Die APACHE II – Werte zeigten im Mittel bei beiden Gruppen bei der postoperativen Aufnahme keine Unterschiede; der mittlere Wert lag in beiden Patientengruppen bei ca. 18 Punkten (s. Tabelle 4.2.1-1). Am ersten Studientag konnte bei beiden Untersuchungsgruppen im Mittel eine Verschlechterung des Scores um einen Punkt festgestellt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht.

Zusätzlich wurde bei Studieneinschluss der SOFA-Score bestimmt. Dieser lag bei der Kontrollgruppe im Mittel bei $13,5 \pm 3,1$ Punkten und bei der Glutamingruppe bei $11,5 \pm 2,8$ Punkten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen im Rahmen der Schweregradscores nicht vor.

Tabelle 4.2.1-1 Schweregradklassifizierungen: APACHE II – Score bei Aufnahme ICU und bei Studieneinschluss; SOFA – Score bei Studieneinschluss (in der Glutamin – und Kontrollgruppe)

	Gruppe	Aufnahme ICU	1. Studientag
Apache II – Score	Kontrolle	$17,7 \pm 4,2$	$19,4 \pm 6,1$
	Glutamin	$17,7 \pm 5,9$	$19,4 \pm 4,5$
SOFA – Score	Kontrolle		$13,5 \pm 3,1$
	Glutamin		$11,5 \pm 2,8$

4.2.2 Zufuhr von Blutersatzprodukten

Zur Dokumentation der Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen bei Studienbeginn, wurden die bis zum Studieneinschluss verabreichten Gaben von Blutderivaten gesondert aufgenommen. Dabei wurde die Art und Menge der Blutersatzprodukte dokumentiert.

Allgemein ließ sich feststellen, dass Erythrozytenkonzentrate am häufigsten verabreicht wurden, und bis auf jeweils eine Ausnahme in jeder Gruppe, alle Patienten diese noch vor dem 1. Studientag erhielten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich nicht.

Tabelle 4.2.2-1 Art und Menge der Blutersatzprodukte bis zum Studieneinschluss in der Prüf – und Kontrollgruppe

	Gruppe	Mittelwert ± Standardabweichung
EK [Einheiten]	Kontrolle n = 18	14,1 ± 11,5
	Glutamin n = 13	10,9 ± 19,5
TK [Einheiten]	Kontrolle n = 9	2,9 ± 1,8
	Glutamin n = 5	2,6 ± 1,8
FFP [Einheiten]	Kontrolle n = 16	23,8 ± 19,3
	Glutamin n = 9	17,0 ± 16,9

Einheiten in ml:

[EK] = 300 ml/Einheit

[TK] = 200 ml/Einheit

[FFP] = 200 ml/Einheit

4.2.3 Organfunktionen und Medikation

Leber

Zur Vergleichbarkeit der Leberfunktion in den beiden Untersuchungsgruppen wurden die Werte für im Plasma gebundenes Bilirubin vor Beginn der Studie aufgenommen (Aufnahmetag Intensivtherapiestation und Studieneinschluss). Bei den Ausgangswerten für die Bilirubinkonzentration ließen sich im Mittel deutlich über der Norm (Normwert Bilirubin <1,2 mg/dL) liegende Werte feststellen.

Diese lagen bei der Kontrollgruppe mit mittleren Konzentrationen von $3,0 \pm 2,5$ mg/dL (Aufnahmetag ICU) bzw. $3,2 \pm 2,6$ mg/dL (1. Studientag) noch höher als bei der Glutamin – Prüfgruppe mit Werten um $1,8 \pm 0,8$ mg/dL bzw. $1,7 \pm 0,9$ mg/dL. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 4.2.3-1).

Tabelle 4.2.3-1 Bilirubinkonzentrationen im Plasma in [mg/dL] (Mittelwerte \pm Standardabweichung) in der Prüf – und Kontrollgruppe bei postoperativer Aufnahme und bei Studieneinschluss zum Vergleich

	Aufnahmetag	Studieneinschluss
Kontrolle	$3,0 \pm 2,5$	$3,2 \pm 2,6$
Glutamin	$1,8 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,9$

Niere

Zur Vergleichbarkeit der Nierenfunktion bei Studieneinschluss wurde das Vorliegen einer kompensierten Retentionsfunktion der Niere (definiert durch eine Kreatinin-Clearance < 25 ml/min, sofern keine CVVH oder Dialyse an diesem Tag vorgenommen wurde) gegenüber dem Vorhandensein eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens (CVVH / Dialyse) bestimmt. Die Mehrzahl beider Patientengruppen war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an ein solches Nierenersatzverfahren angeschlossen, signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll – und der Glutamingruppe bestanden nicht (s. Tabelle 4.2.3-2).

Tabelle 4.2.3-2 Nierenfunktion bei Studieneinschluss

	Kontrolle	Glutamin
Kompensierte Retention	8	5
CVVH / Dialyse	11	9

Herz

Zur Feststellung der Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich ihrer Herz - Kreislauf - Funktion, wurden jeweils die Minimal - und Maximalwerte für die Herzfrequenz und den systolischen Blutdruck dokumentiert. Hinsichtlich dieser Kriterien bestanden zwischen den beiden Gruppen am ersten Studientag keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 4.2.3-3).

Tabelle 4.2.3-3 Ausgewählte Herz - Kreislaufparameter (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck RR) in der Prüf -und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung; Signifikanzniveau $p < 0,05$; t-test)

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung
Herzfrequenz min. [/min]	Kontrolle	82	± 24
	Glutamin	81	± 22
Herzfrequenz max. [/min]	Kontrolle	124	± 29
	Glutamin	123	± 30
syst.Blutdruck (RR) min. [mmHg]	Kontrolle	82	± 17
	Glutamin	80	± 16
Syst.Blutdruck (RR) max. [mmHg]	Kontrolle	155	± 23
	Glutamin	144	± 17

Des Weiteren wurden hinsichtlich der Beurteilung des kardiovaskulären Systems die mittleren Mengen an zugeführten Katecholaminen (Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin) für den Aufnahmetag auf die Intensivtherapiestation und den 1.Studientag dokumentiert.

Im Verhältnis zueinander erhielten bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation in der Kontrollgruppe etwa doppelt so viele Patienten Katecholamine, wie in der Verumgruppe (s. Tabelle 4.2.3-4); diese waren jedoch nicht signifikant.

Tabelle 4.2.3-4 Zufuhr mittlerer Mengen verschiedener Katecholamine in $\mu\text{g/kg KG/d}$ (Mittelwerte \pm Standardabweichung) am Aufnahme- und 1. Studientag

	Gruppe	Patientenzahl	Gabe in $\mu\text{g/kg KG/d}$
Aufnahmetag			
Noradrenalin	Kontrolle	12	$0,08 \pm 0,10$
	Glutamin	6	$0,14 \pm 0,15$
Adrenalin	Kontrolle	13	$0,20 \pm 0,25$
	Glutamin	7	$0,08 \pm 0,07$
Dobutamin	Kontrolle	5	$3,20 \pm 1,10$
	Glutamin	2	$2,10 \pm 0,50$
1. Studientag			
Noradrenalin	Kontrolle	6	$0,17 \pm 0,07$
	Glutamin	7	$0,11 \pm 0,09$
Adrenalin	Kontrolle	10	$0,13 \pm 0,19$
	Glutamin	6	$0,07 \pm 0,06$
Dobutamin	Kontrolle	7	$2,60 \pm 1,50$
	Glutamin	4	$3,80 \pm 2,10$

Lunge

Zur Überprüfung der Lungenfunktion wurden die Minimal – und Maximalwerte für die Atemfrequenz und die Oxygenierung, dargestellt durch paO_2/ FiO_2 , dokumentiert. Signifikante Unterschiede bestanden nicht (s. Tabelle 4.2.3-5).

Tabelle 4.2.3-5 Ausgewählte Parameter zur Lungenfunktion (paO_2/ FiO_2 , Atemfrequenz/min) in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung
paO_2/ FiO_2	Kontrolle	181,84	$\pm 83,55$
	Glutamin	177,54	$\pm 67,47$
Atemfrequenz min. [/ min]	Kontrolle	12	± 3
	Glutamin	11	± 3
Atemfrequenz max. [/ min]	Kontrolle	19	± 10
	Glutamin	16	± 4

Die Lungenfunktion wurde zusätzlich hinsichtlich eines möglichen respiratorischen Versagens analysiert und differenziert für den Tag der postoperativen Aufnahme auf die Intensivtherapiestation und den 1.Studientag ausgewertet. Das respiratorische Versagen wurde folgendermaßen definiert:

Respiratorisches Versagen = $PEEP \geq 5$ und $PaO_2/ FiO_2 < 165$

Insgesamt war ein deutlicher Rückgang des Auftretens eines respiratorischen Versagens zum Studienbeginn zu verzeichnen, von ursprünglich 23 Patienten bei der Stationsaufnahme bis hin zu 12 Patienten am ersten Studientag. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen feststellbar.

Tabelle 4.2.3-6 Anzahl der Patienten mit respiratorischem Versagen in der Prüf – und Kontrollgruppe bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation und am 1. Studientag

	Kontrolle	Glutamin
Resp.Vers. bei Aufnahme	13	10
Resp.Vers. bei Studieneinschluss	7	5

Darm

Ergänzend zur Untersuchung der Organfunktionen wurde unter dem Aspekt der Darmfunktionalität die mittlere Menge an gastralem Reflux am ersten Studientag dokumentiert. Bei der Kontrollgruppe wurde ein Refluxvolumen von im Mittel 333 ml/d gemessen, während in der Glutamingruppe eine im Mittel etwas geringere Refluxmenge von 248 ml/d festgestellt wurde. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

4.2.4 Liegedauer auf der Intensivtherapiestation bis zum Studienstart

Zur Vervollständigung der Ausgangsdaten wurde innerhalb der beiden Gruppen die Liegedauer bis zum Studienstart erfasst. Die Patienten der Verumgruppe lagen vor Studienbeginn im Mittel $2,3 \pm 1,1$ Tage auf der Intensivtherapiestation, während die Kontrollgruppe einen Aufenthalt von im Mittel $2,7 \pm 1,3$ Tagen aufwies. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

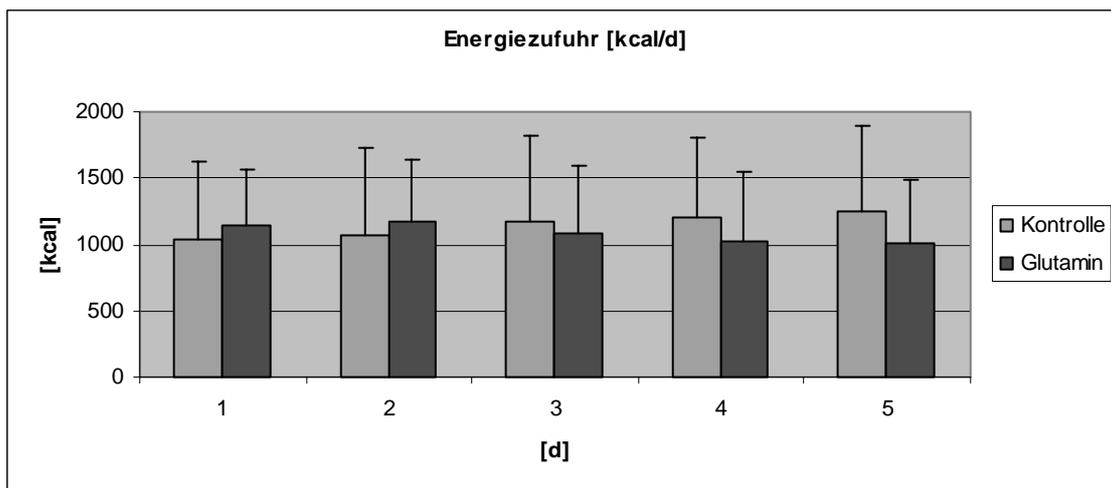
4.3 Ernährungstherapie

4.3.1 Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten und Fetten

Energie

Um eine Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich der zugeführten Energie zu überprüfen, wurde die Energiezufuhr sowohl für die parenterale, die enterale Ernährung als auch für die Gesamtaufuhr getrennt berechnet. Die mittlere Tagesdosis an parenteral zugeführter Energie lag in den ersten fünf Studientagen in der Kontrollgruppe zwischen 1030 und 1243 kcal, in der mit Ala-Gln behandelten Gruppe zwischen 1000 und 1140 kcal. Während die Menge parenteral zugeführter Kalorien in der Glutamingruppe ab dem 3. Studientag abnahm, ließ sich demgegenüber in der Kontrollgruppe ein Anstieg auf die Maximalmenge von im Mittel 1243 kcal verzeichnen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht (s. Diagramm 4.3.1-1).

Diagramm 4.3.1-1 Parenterale Energiezufuhr [kcal / d] in der Prüf – und Kontrollgruppe während der ersten fünf Studientage (Mittelwerte \pm Standardabweichung)



Die mittlere Dosis der täglich enteral zugeführten Energie lag in der Kontrollgruppe bei Werten zwischen 135 und 264 kcal/d, die mittlere Tagesdosis in der Glutamingruppe bei Werten zwischen 70 und 376 kcal/d; signifikante Unterschiede bestanden nicht (s. Tabelle 4.3.1-1).

Tabelle 4.3.1-1 Energiezufuhr [kcal/d] aus der enteralen Ernährung an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe

	d1	d2	d3	d4	d5
Kontrolle	135 ± 258	157 ± 370	264 ± 519	213 ± 502	174 ± 275
Glutamin	70 ± 151	91 ± 182	189 ± 379	279 ± 557	376 ± 572

Zusammenfassend wurde eine Auswertung der Summe der Kalorien aus enteraler und parenteraler Ernährung herangezogen. Die Summe der im Mittel täglich verabreichten Kalorien lag in der Kontrollgruppe zwischen 1165 und 1434 kcal/d, in der Glutamingruppe lag die mittlere Tagesdosis zwischen 1211 und 1377 kcal/d. An allen fünf Studientagen bestanden hinsichtlich der Gesamtenergiezufuhr keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen (s. Tabelle 4.3.1-2).

Tabelle 4.3.1-2 Gesamtenergiezufuhr [kcal/d]; Summe aus PN und EN an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf - und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	d1	d2	d3	d4	d5
Kontrolle	1165 ± 573	1221 ± 587	1434 ± 444	1420 ± 466	1418 ± 576
Glutamin	1211 ± 496	1266 ± 416	1279 ± 399	1304 ± 405	1377 ± 392

Kohlenhydrate

Die Tagesdosis an durchschnittlich parenteral zugeführten Kohlenhydraten wurde für die ersten fünf Studientage ausgewertet. Die verabreichte Menge an Kohlenhydraten lag im Mittel zwischen 1,6 und 2,3 g/kg Körpergewicht am Tag; signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht. Die tägliche Gesamtzufuhr von Kohlenhydraten aus parenteraler und enteraler Ernährung wurde für die ersten fünf Studientage ausgewertet (s. Tabelle 4.3.1-3). Die mit Ala-Gln behandelten Patienten erhielten täglich im Mittel etwas weniger Kohlenhydrate; signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ergaben sich nicht.

Tabelle 4.3.1-3 Gesamtkohlenhydratzufuhr in [g/kg KG/d] an den Studientagen 1 – 5 in Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	d1	d2	d3	d4	d5
Kontrolle	2,3 \pm 1,4	2,4 \pm 1,4	2,7 \pm 1,3	2,7 \pm 1,6	2,4 \pm 1,3
Glutamin	1,9 \pm 0,8	2,2 \pm 0,8	2,2 \pm 0,7	2,2 \pm 0,8	2,3 \pm 0,7

Fette

Die mittlere Dosis der täglich parenteral verabreichten Fette lag zwischen 0,1 und 0,5g/kg Körpergewicht pro Tag (s.

Tabelle 4.3.1-4). Am fünften Studientag erhielten die Patienten aus der mit Ala-Gln behandelten Gruppe eine signifikant ($p < 0,03$) geringere Fettzufuhr ($0,2 \pm 0,3$ g/kg KG) als diejenigen aus der Kontrollgruppe ($0,5 \pm 0,4$ g/kg KG).

Tabelle 4.3.1-4 Parenterale Fettzufuhr in [g/kg KG/d] an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwert ± Standardabweichung)

	d1	d2	d3	d4	d5
Kontrolle	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,4*
Glutamin	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3

(* p < 0,05)

Die mittlere Gesamttagesdosis, der durch enterale und parenterale Ernährung zugeführten Fette, lag in der Prüfgruppe bei Werten zwischen 0,2 – 0,4 g/kg KG pro Tag und in der Kontrollgruppe zwischen 0,2 – 0,6 g/kg KG pro Tag. Am dritten Studientag erhielt die Kontrollgruppe (0,5 ± 0,3 g/kg KG) signifikant mehr Fett als die Glutamingruppe (0,2 ± 0,3 g/kg KG). Die Summe aus parenteral und enteral zugeführten Fetten, die pro Tag verabreicht wurden, zeigt Tabelle 4.3.1-5.

Tabelle 4.3.1-5 Fettzufuhr (Summe aus parenteraler und enteraler Ernährung) in [g/kg KG/d] in der Kontroll – und Prüfgruppe an den Studientagen 1 – 5 (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	ΣFett d1	ΣFett d2	ΣFett d3	ΣFett d4	ΣFett d5
Kontrolle	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,4
Glutamin	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3

(* p < 0,05)

4.3.2 Zufuhr von Aminosäuren und Ala - Gln

Insgesamt ließ sich an allen fünf Tagen in der Glutamingruppe eine etwas höhere parenterale Aminosäurezufuhr als in der Kontrollgruppe feststellen; signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht (s. Tabelle 4.3.2-1).

Tabelle 4.3.2-1 Parenterale Aminosäurezufuhr in [g / kg KG / d] an den Studientagen 1 – 5 (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	d1	d2	D3	d4	d5
Kontrolle	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6
Glutamin	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4

Des Weiteren wurde während der ersten fünf Tage eine Auswertung der Gesamtzufuhr aus der parenteralen und enteralen Aminosäurezufuhr durchgeführt. Auch hier fiel das Ergebnis ähnlich aus; die Prüfgruppe erhielt, bis auf den ersten Untersuchungstag, eine höhere Gesamtzufuhr an Aminosäuren (inclusive Glutamin). Es traten keine signifikanten Unterschiede auf (s. Tabelle 4.3.2-2).

Tabelle 4.3.2-2 Summe aus parenteraler und enteraler Aminosäurezufuhr in [g/kg KG/d] an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	Σ d1	Σ d2	Σ d3	Σ d4	Σ d5
Kontrolle	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,5
Glutamin	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2

Die parenterale Zufuhr von Ala - Gln sollte in der Prüfgruppe 0,3 g/kg KG pro Tag betragen. Auf der Basis dieses Sollwertes wurde festgelegt, dass alle Patienten der Prüfgruppe mindestens 85% der errechneten Sollmenge (über fünf Tage gemittelt) an Ala - Gln erhalten sollen. Nach fünf Studientagen wurden in der Prüfgruppe minimal 88% und maximal 100% der Sollmenge zugeführt.

4.3.3 Durchführung der enteralen Ernährung

Die Durchführung der enteralen Ernährung über die Magensonde wurde detailliert erfasst (s. Tabelle 4.3.3-1).

Kontrollgruppe

Eine enterale Ernährung (zugeführte Sondenkost > Reflux) war in der Kontrollgruppe im Mittel ab dem 3. Tag ($3,1 \pm 3,4$ Tage) möglich. Bei drei Patienten war eine enterale Ernährung nicht möglich. Der erste Tag mit erfolgreicher enteraler Ernährung lag in dieser Patientengruppe im Mittel zwischen dem 6. und 7. Tag ($6,8 \pm 3,9$ Tage); dabei wurde die enterale Ernährung als erfolgreich gewertet, wenn die über die Magensonde zugeführte Kost, abzüglich des Reflux, ein Volumen von mindestens 700ml hatte. Bei acht von 19 Patienten konnte an keinem Tag die Ernährung als erfolgreich gewertet werden.

Glutamingruppe

Der erste Tag mit tatsächlich zugeführter Sondenkost war in dieser Patientengruppe im Mittel zwischen dem 4. und 5. Tag ($4,7 \pm 6,1$ Tage), wobei im Mittel zwischen dem 10. bzw. 11.Tag ($10,8 \pm 8,9$ Tage) der erste Tag mit effektiver enteraler Ernährung zu verzeichnen war. Insgesamt erfolgte der enterale Nahrungsaufbau in der Glutamingruppe zeitlich verzögerter. Bei allen Patienten der Prüfgruppe war eine enterale Ernährung möglich. Neun der insgesamt 14 Patienten konnten erfolgreich ernährt werden.

Tabelle 4.3.3-1 Durchführung der enteralen Ernährung ; Tage mit EN und erfolgreicher EN (zugeführte Sondenkost minus Reflux > 700ml) in Prüf – und Kontrollgruppe (MW \pm SD)

		Mittelwert \pm Standardabweichung
1.Tag mit EN	Kontrolle n = 16	$3,1 \pm 3,4$
	Glutamin n = 14	$4,7 \pm 6,1$
1.Tag mit erfolgr. EN	Kontrolle n = 11	$6,8 \pm 3,9$
	Glutamin n = 9	$10,8 \pm 8,9$

Des Weiteren wurde die Anzahl der Patienten mit erfolgreicher d.h. tatsächlicher Sondenkostzufuhr (zugeführte Sondenkost > Reflux) im Verlauf der ersten fünf Studientage dokumentiert. Es traten keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf (s. Tabelle 4.3.3-2).

Tabelle 4.3.3-2 Anzahl der Patienten in der Prüf – und Kontrollgruppe mit tatsächlich zugeführter Sondenkost während der ersten fünf Studientage (Sondenkostmenge > Reflux)

	d1	d2	d3	d4	d5
Kontrolle n = 19	6	5	6	6	9
Glutamin n = 14	3	4	5	5	8

Um eine vollständige Dokumentation der Ernährung zu gewährleisten, wurde der Ernährungsstatus bei Verlegung von der Intensivtherapiestation aufgenommen. Die Auswertung bezieht sich auf die 23 Patienten (von insgesamt 33 Patienten) aus beiden Gruppen, die nicht auf der Intensivtherapiestation verstorben sind. Insgesamt konnten 15 Patienten, davon sieben aus der Kontroll – und acht Patienten aus der Glutamingruppe zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivtherapiestation enteral ernährt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

Tabelle 4.3.3-3 Ernährungsform der Patienten in Prüf – und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Verlegung (Anzahl der Patienten mit parenteraler, enteraler Ernährung oder einer Kombination der beiden)

Ernährungsform bei Verlegung	Kontrolle	Glutamin	Gesamt
TPN	5	1	6
PN und EN	0	2	2
EN	7	8	15
Gesamt	12	11	23

4.4 Metabolische Verträglichkeit

Zur Beurteilung der metabolischen Verträglichkeit wurden die mittleren Blutzuckerkonzentrationen, Insulingaben und Triglyceridspiegel dokumentiert.

4.4.1 Blutzucker

Die mittleren Blutglukosekonzentrationen (Blutentnahme jeweils um 6.00h morgens) an den Studientagen 1 – 5 lagen in der Kontrollgruppe zwischen 146 und 161 mg/dL, demgegenüber war der mittlere Blutzuckerspiegel in der mit Ala-Gln behandelten Gruppe bei Werten von 140 bis 144 mg/dL geringfügig niedriger (s. Tabelle 4.4.1-1). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden jedoch nicht.

Tabelle 4.4.1-1 Mittlere Blutzuckerkonzentrationen in [mg / dL] an den Studientagen 1 – 5 in der Kontroll – und Prüfgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	BZ d1	BZ d2	BZ d3	BZ d4	BZ d5
Kontrolle	161 \pm 54	161 \pm 55	146 \pm 43	149 \pm 49	150 \pm 38
Glutamin	140 \pm 32	143 \pm 40	142 \pm 22	144 \pm 30	144 \pm 42

Zusätzlich wurde eine Auswertung der durchschnittlichen Blutzuckerkonzentration während der gesamten Liegedauer auf der Intensivtherapiestation vorgenommen. Die Kontrollgruppe hatte, bezogen auf den Gesamtaufenthalt, einen mittleren Blutzuckerspiegel von 147 \pm 28 mg/dL, dieser lag in der Prüfgruppe bei 139 \pm 17 mg/dL. Zwischen der Kontroll – und der Prüfgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

4.4.2 Insulinzufuhr

Insgesamt wurde den Patienten aus der Kontrollgruppe im Mittel an 11 ± 10 Tagen Insulin verabreicht, demgegenüber erhielten die Patienten der Prüfgruppe an 5 ± 8 Tagen Insulin. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

Bei den Patienten, die Insulin erhielten, bestanden – bezogen auf die mittlere Gesamt-zufuhr an internationalen Einheiten (IE) Insulin – ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Durchschnitt erhielten die Patienten mit Insulin aus der Kontrollgruppe $36,4 \pm 15,7$ IE Insulin pro Tag, diejenigen Patienten mit Insulingaben aus der Prüfgruppe erhielten eine durchschnittliche Zufuhr von $25,3 \pm 15,1$ IE Insulin.

4.4.3 Triglyceridspiegel

Zur metabolischen Verlaufskontrolle wurde die Anzahl der Patienten mit erhöhtem Triglyceridspiegel während der ersten Studienwoche dokumentiert. In Relation zur Patientenzahl kam es in der Glutamingruppe (6 von 13 Patienten) etwas häufiger zu einem erhöhten Triglyceridspiegel, als in der Prüfgruppe (6 von 17 Patienten). Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

4.5 Klinisch – chemische Parameter

4.5.1 Stickstoffausfuhr

Die Stickstoffausfuhr in [g/d], bestimmt aus dem Sammelurin bzw. Aliquods der Filtratmengen, wurde für die ersten fünf Studientage auf der Intensivtherapiestation ausgewertet.

Tabelle 4.5.1-1 Tägliche Stickstoffausfuhr in [g / d] an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	N-Aus d1	N-Aus d2	N-Aus d3	N-Aus d4	N-Aus d5
Kontrolle	-19,55 \pm 8,34	-17,30 \pm 10,70	-17,16 \pm 9,03	-21,27 \pm 16,57	-18,65 \pm 10,63
Glutamin	-16,77 \pm 10,01	-19,95 \pm 8,34	-12,03 \pm 24,83	-20,18 \pm 9,95	-23,17 \pm 8,95

Die Proben für die tägliche Bestimmung der Stickstoffausfuhr waren nicht für alle Patienten vollständig. Nur für jeweils neun Patienten in der Kontroll – und Prüfgruppe war eine Auswertung für die ersten fünf Studientage möglich. Aufgrund der unzureichenden Patientenzahl wurde daher auf eine weitere Auswertung verzichtet.

4.6 Organfunktionen im Studienverlauf

4.6.1 Herz – Kreislauffunktion, Revisionshäufigkeit und Blutersatzprodukte

4.6.1.1 Katecholamine

Zur Beurteilung der Herz – und Kreislauffunktion wurde bei allen Patienten, denen im Verlauf der Studie Katecholamine verabreicht wurden, eine Auswertung der Anzahl der Therapietage mit Katecholaminen vorgenommen. Insgesamt erhielten in der Kontrollgruppe 17 (von 19) Patienten während des Intensivaufenthaltes Katecholamine, in der mit Ala-Gln behandelten Gruppe waren dies insgesamt 13 (von 14) Patienten. Die Patienten aus der Kontrollgruppe erhielten im Mittel 10 ± 8 Tage Katecholamine; die mittlere Therapiedauer war mit 9 ± 10 Tagen in der Verumgruppe insgesamt vergleichbar. Signifikante Unterschiede bestanden nicht. Die Kontrollgruppe erhielt durchschnittlich länger (5 ± 8 Tage) eine hohe Katecholamindosierung ($> 0,1\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) als die Prüfgruppe (3 ± 6 Tage); signifikante Unterschiede waren nicht feststellbar (s.Tab.4.6.1).

Tabelle 4.6.1-1 Anzahl Therapietage mit Katecholaminen bzw. hoher Katecholamindosierung ($> 0,1\mu\text{g} / \text{kg KG} / \text{min}$) in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Kontrolle	Glutamin
Patientenanzahl N	17	13
Tage mit Katecholaminen	10 ± 8	9 ± 10
Tage mit $> 0,1\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$	5 ± 8	3 ± 6

4.6.1.2 Systemische Opioide und Sedierung

Zur Beschreibung der Analgosedierung bzw. des Wachzustandes der Patienten wurde die systemische Opioidtherapie und Sedierung ausgewertet. Alle Patienten aus beiden Untersuchungsgruppen erhielten systemisch Opioide.

Dabei lag die mittlere Anzahl an Therapietagen mit systemischen Opioiden in der Kontrollgruppe bei 10 ± 6 Tagen, während dies in der Therapiegruppe im Mittel 14 ± 11 Tage waren (s. Tab. 4.6.2). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bis auf einen Patienten aus jeder Gruppe waren alle Patienten während des stationären Aufenthalts auf der Intensivtherapiestation sediert. Im Mittel waren dies in der Kontrollgruppe 7 ± 5 Tage und in der Glutamingruppe 8 ± 9 Tage mit Sedierung; signifikante Unterschiede bestanden nicht (s. Tabelle 4.6.1-2).

Tabelle 4.6.1-2 Anzahl Therapietage mit systemischer Opioidtherapie und Sedierung in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Kontrolle	Glutamin
Tage mit syst. Opioiden	10 ± 6	14 ± 11
Tage mit Sedierung	7 ± 5	8 ± 9

4.6.1.3 Revisionshäufigkeit

Zur Beurteilung der Häufigkeit operativer Revisionen oder erneuter Operationen während des Intensivaufenthaltes wurde die mittlere Revisionshäufigkeit ermittelt. Zunächst wurde eine Auswertung bezogen auf alle Patienten der beiden Untersuchungsgruppen vorgenommen. Die mittlere Revisionshäufigkeit lag in der Kontrollgruppe bei 2 ± 2 Revisionen, in der Glutamingruppe lag sie bei im Mittel 3 ± 4 Revisionen. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

4.6.1.4 Blutersatzprodukte

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Gruppen wurden im gesamten Studienverlauf die Art und Menge der verabreichten Blutersatzprodukte dokumentiert. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der verabreichten mittleren Menge an Blutersatzprodukten zeigten sich nicht. Die Erythrozytenkonzentrate (EKs) wurden am häufigsten verabreicht. Von insgesamt 19 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten 18 Patienten EKs, in der Glutamingruppe waren dies 13 von insgesamt 14 Patienten.

Tabelle 4.6.1-3 Zufuhr der mittleren Menge an Blutersatzprodukten [Einheiten] während der Studie in der Prüf- und Kontrollgruppe – bezogen auf die Patienten, die die jeweiligen Substrate erhielten (Mittelwerte \pm Standardabweichung); EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP=Fresh Frozen Plasma

		Patientenzahl	Anzahl Einheiten
EKs	Kontrolle	n = 18	18 \pm 16
	Glutamin	n = 13	16 \pm 12
TKs	Kontrolle	n = 12	4 \pm 3
	Glutamin	n = 7	3 \pm 1
FFPs	Kontrolle	n = 13	25 \pm 19
	Glutamin	n = 9	16 \pm 15

4.6.2 Lungenfunktion

Zur Beurteilung der Lungenfunktion während des Studienverlaufs wurde die Anzahl der Tage mit Beatmung und Spontanatmung (insbesondere der erste Tag mit spontaner Atmung) dokumentiert. Diese Auswertung bezieht sich ausschließlich auf die Patienten, die nicht bereits im Verlauf des Intensivaufenthaltes verstorben sind, da diese Patienten während des gesamten ICU - Aufenthaltes beatmet wurden. Ausgewertet wurden 12 Patienten der Kontroll – und elf Patienten der Glutamingruppe.

Im Mittel wurden die Patienten der Kontrollgruppe 16 ± 7 Tage und diejenigen der Glutamingruppe 11 ± 7 Tage beatmet. Signifikante Unterschiede bestanden nicht. In beiden Gruppen waren im Mittel 5 ± 3 Tage mit eigenständiger Atemleistung (Spontanatmung) zu verzeichnen. Demgegenüber fiel der erste Tag mit spontaner Atmung am achten Tag (± 5 Tage) in der Glutamingruppe signifikant früher aus, als in der Kontrollgruppe mit erster Spontanatmung am 16. Tag (± 8 Tage); $p < 0,015$ (s. Tabelle 4.6.2-1).

Tabelle 4.6.2-1 Ausgewählte Parameter zur Atemfunktion während des Aufenthalts auf der ICU in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) ; bezogen auf die Patienten, die nicht auf der ICU verstorben sind

	Patientenzahl		Mittelwert \pm Standardabweichung
1.Tag Spontanatmung	Kontrolle	n=12	$15 \pm 8^*$
	Glutamin	n=11	7 ± 5
Anzahl Tage Spontanatmung	Kontrolle	n=12	5 ± 3
	Glutamin	n=11	5 ± 3
Anzahl Tage ICU beatmet	Kontrolle	n=12	16 ± 7
	Glutamin	n=11	11 ± 7

(* $p < 0,05$)

4.6.3 Nierenfunktion

Zur Beurteilung der Nierenfunktion während des stationären Aufenthalts auf der Intensivtherapiestation wurde die Anzahl der Therapietage mit einem extrakorporalen Nierenersatzverfahren (CVVH oder Dialyse) ausgewertet; des weiteren wurde eine Dokumentation der Nierenfunktion bei Einschluss als auch bei Studienende bzw. Verlegung durchgeführt.

Kontrollgruppe

Bei insgesamt acht Patienten der Kontrollgruppe konnte bei Studieneinschluss noch eine kompensierte Retentionsfunktion der Niere festgestellt werden, bei drei dieser Patienten wurde auch im Verlauf des stationären Aufenthalts keine CVVH oder Dialyse notwendig. Die fünf weiteren Patienten mit ursprünglich kompensierter Retentionsfunktion der Niere mussten im Studienverlauf einer Nierenersatztherapie mit der CVVH bzw. Dialyse unterzogen werden (s. Tabelle 4.6.3-1).

Elf Patienten der Kontrollgruppe waren bei Studieneinschluss einem extracorporalen Nierenersatzverfahren (CVVH/Dialyse) angeschlossen. Bei all diesen Patienten wurde auch während des weiteren Studienverlaufs eine CVVH benötigt, demgegenüber wurde das Dialyseverfahren bei lediglich sieben Patienten zusätzlich eingesetzt (s. Tabelle 4.6.3-1).

Glutamingruppe

In der Glutamingruppe waren bei Studienbeginn neun der insgesamt 14 Patienten an ein Nierenersatzverfahren (CVVH/Dialyse) angeschlossen. Bis auf einen Patienten, der während des gesamten weiteren Aufenthalts weder der CVVH noch der Dialyse unterzogen werden musste, wurden alle anderen acht Patienten auch im Verlauf des stationären Aufenthalts mit der CVVH therapiert (s. Tabelle 4.6.3-2).

Von den fünf Patienten der Ala-Gln-Gruppe, die bei Studieneinschluss eine kompensierte Retentionsfunktion der Niere aufwiesen, benötigten drei Patienten auch im weiteren Studienverlauf kein Nierenersatzverfahren(CVVH/Dialyse). Die anderen beiden Patienten mussten im Verlauf des stationären Aufenthalts sowohl an eine CVVH als auch an die Dialyse angeschlossen werden (s. Tabelle 4.6.3-1).

Tabelle 4.6.3-1 Nierenfunktion im Verlauf des stationären Aufenthalts und bei Verlegung; bezogen auf die Patienten, die mit einer kompensierten Retention in die Studie eingeschlossen wurden

	N	Bei Einschluss: Kompensierte Retention	Patienten mit CVVH während Aufenthalt	Patienten mit Dialyse während Aufenthalt	Bei Verlegung: Nierenfunk- tion normal oder Komp. Retention
Kontrolle	19	8	5	2	4
Glutamin	14	5	2	2	3

Tabelle 4.6.3-2 Nierenfunktion im Verlauf des stationären Aufenthalts und bei Verlegung ; bezogen auf die Patienten, die mit einer CVVH oder Dialyse in die Studie eingeschlossen wurden

	N	Bei Einschluss: CVVH / Dialyse	Patienten mit CVVH während Aufenthalt	Patienten mit Dialyse während Aufenthalt	Bei Verlegung: Nierenfunk- tion normal oder Komp. Retention
Kontrolle	19	11	11	7	7
Glutamin	14	9	8	3	5

Insgesamt wurden im Verlauf der Studie 16 Patienten aus der Kontrollgruppe (im Mittel 9 ± 7 Tage) mit der CVVH therapiert; aus der Glutamingruppe erhielten insgesamt 10 Patienten (im Mittel 9 ± 8 Tage) eine CVVH. Hinsichtlich der Therapietage mit der veno-venösen Ersatzfiltration waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar (s. Tabelle 4.6.3-3).

Tabelle 4.6.3-3 Nierenfunktion während der Studie (Tage mit CVVH) ; bezogen auf die mit CVVH therapierten Patienten aus Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

		Patientenzahl	Tage d
d mit CVVH	Kontrolle	16	9 \pm 7
	Glutamin	10	9 \pm 8

Die Therapiedauer mit einer Dialyse war mit nur 1 \pm 2 Therapietagen in der Kontrollgruppe und 0,7 \pm 1 Tag in der Glutamingruppe weitgehend vernachlässigbar (bezogen auf alle Patienten der beiden Untersuchungsgruppen).

Bei der Untersuchung der Nierenfunktion hinsichtlich des Status bei Verlegung (entsprechend dem letzten Tag auf der Intensivtherapiestation) konnte bei drei Patienten aus der Kontrollgruppe und vier Patienten aus der Glutamingruppe eine ausreichende Nierenfunktion diagnostiziert werden. Bei weiteren 12 Patienten aus beiden Untersuchungsgruppen konnte eine kompensierte Retentionsfunktion der Niere bestätigt werden; diese wurde bei acht Patienten der Kontroll – und vier Patienten der Prüfgruppe festgestellt. Alle übrigen Patienten bedurften weiterhin zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivtherapiestation eines Nierenersatzverfahrens (Dialyse) (s. Tabelle 4.6.3-4). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

Tabelle 4.6.3-4 Nierenfunktion am letzten Tag auf der ICU (durch Tod oder Verlegung)

	Kontrolle	Glutamin
Nierenfunktion ausreichend	3	4
Kompensierte Retention	8	4
Dialyse	8	6
Patienten gesamt	19	14

4.6.4 Leberfunktion

Zur Überprüfung der Leberfunktion im Studienverlauf wurden Bilirubinkonzentrationen > 5mg/dL und das Vorliegen eines Leberversagens (Quick <50%, PCHE <700 U/L) untersucht.

Eine Bilirubinkonzentration von mehr als 5mg/dL trat bei der Mehrzahl der Patienten im Krankheitsverlauf nicht auf; signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden nicht (s. Tabelle 4.6.4-1). Ein akutes Leberversagen wurde etwas häufiger in der Kontrollgruppe (7 von 19 Patienten) als in der Prüfgruppe (2 von 14 Patienten) festgestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Auftretens eines Leberversagens nicht.

Tabelle 4.6.4-1 Leberfunktion im Studienverlauf (Bilirubinkonzentration > 5 mg / dL und Leberversagen) in Prüf – und Kontrollgruppe (Anzahl Patienten)

	Kontrolle	Glutamin
Bili > 5	8	4
LV (Quick < 50%,PCHE < 700)	7	2

4.6.5 Darmfunktion

Zur Beurteilung der Darmfunktion wurde während des gesamten Intensivaufenthalts die Verabreichung von prokinetischen Drogen und die Tage mit einem Defäkationsvolumen > 100ml dokumentiert. Durchschnittlich erhielten die Patienten aus der Kontrollgruppe einen Tag länger (im Mittel 4 ± 3 Tage) prokinetische Drogen als die Patienten der Prüfgruppe (3 ± 2 Tage). Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht (s. Tabelle 4.6.5-1). Mit Ausnahme eines Patienten aus jeder Gruppe konnte bei allen anderen Patienten ein Defäkationsvolumen > 100ml festgestellt werden (s. Tabelle 4.6.5-1); signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht.

Tabelle 4.6.5-1 Tage mit prokinetischen Drogen und Defäkation > 100ml während Intensivaufenthalt in Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwert ± Standardabweichung)

		Patienten N	Tage d
Tage mit Gabe von PKD	Kontrolle	11	4 ± 3
	Glutamin	8	3 ± 2
Tage mit Defäkation	Kontrolle	18	9 ± 7
	Glutamin	13	7 ± 6

4.7 Heilungsverlauf und Outcome

4.7.1 Postoperative Liegedauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer wurde von dem Tag der Aufnahme auf die ICU bis zum Tag der Verlegung ausgewertet. Die mittlere Liegedauer auf der Intensivtherapiestation lag in der Kontrollgruppe bei 20 ± 9 Tagen, in der Prüfgruppe lag diese bei 18 ± 11 Tagen; signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht. Die gesamte Liegedauer vom Studienbeginn an bis zur endgültigen Entlassung aus dem Universitätsklinikum Münster (UKM) wurde ebenfalls erfasst. Diese Krankenhausliegedauer fiel in der Kontrollgruppe im Mittel mit 46 ± 56 Tagen deutlich länger und mit einer stärkeren Variationsbreite aus, als in der Prüfgruppe mit einer mittleren Liegedauer von 24 ± 17 Tagen. Signifikante Unterschiede ließen sich dennoch nicht feststellen.

4.7.2 Mortalität

Zur Beschreibung der Mortalitätsrate wurde diese in drei unterschiedlichen Kategorien dokumentiert.

Im Rahmen der Auswertung der Sterblichkeitsrate während des Intensivaufenthalts wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt (s. Tabelle 4.7.2-1). Aus der Kontrollgruppe verstarben sechs Patienten und aus der Glutamingruppe drei Patienten bereits auf der Station. Innerhalb von 30 Tagen nach Studienbeginn waren acht Patienten der Kontroll – und fünf Patienten der Prüfgruppe verstorben. Insgesamt überlebten in beiden Gruppen jeweils fünf Patienten mindestens sechs Monate. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

Tabelle 4.7.2-1 Letalitätsraten während ICU, 30 Tagen und 6 Monaten in der Prüf – und Kontrollgruppe

		Kontrolle	Glutamin
Patientenzahl gesamt		19	14
Exitus auf ICU	gestorben	6	3
30d – Letalität	gestorben	8	5
	(nicht verfügbar)	(1)	
6Mon. - Letal.	gestorben	13	9
	(nicht verfügbar)	(1)	

5 Diskussion

Im Rahmen einer Studie zur Erfassung der Effekte einer Glutamin-supplementierung mit dem Dipeptid L-Alanyl-L-Glutamin (Ala-Gln) auf den Postaggressionsstoffwechsel und den Heilungsverlauf wurden alle Patienten der Intensivtherapiestationen I und II des Universitätsklinikums Münster, die mindestens über fünf Tage parenteral ernährt werden mussten, eingeschlossen. Der Einschluss aller Intensivpatienten sollte der Gewährleistung eines möglichst breiten und unselektionierten Patientenkontingents dienen. Es erfolgte der Vergleich eines Standardernährungsregimes zu einem glutamin-substituierten Ernährungsregime. Die Wirksamkeit und metabolische Verträglichkeit beider Therapieformen wurde geprüft. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten einer Subgruppe von Intensivpatienten ausgewertet, bei denen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein akutes Nierenversagen vorlag.

Die Vergleichbarkeit der Patienten bei Studieneinschluss wird im Folgenden bezüglich der chirurgischen Kategorien (Polytrauma, Patienten nach allgemeinchirurgischen Eingriffen, herzchirurgischen Eingriffen und sonstige), der anthropometrischen Daten sowie der Schweregradklassifizierungen und Organfunktionen ermittelt.

Anschließend wird die Durchführung der Ernährungstherapie und deren metabolische Verträglichkeit dokumentiert. Die Ermittlung der Wirksamkeit der Ernährungstherapie wurde durch Betrachtung des Stickstoffhaushaltes, sowie durch die Beschreibung des Outcomes (Organfunktionen bzw. Organfunktionsstörungen, Krankenhausliegedauer und Letalität) angestrebt.

Im abschließenden Teil der Diskussion erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der intravenösen Zufuhr von Ala-Gln bei kritisch kranken Patienten mit einem akuten Nierenversagen.

Vergleichbarkeit der Patientengruppen

Die vorliegende Untersuchung wurde als offene, prospektiv randomisierte und klinisch-therapeutische Studie durchgeführt.

Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen hinsichtlich der anthropometrischen Daten konnte zu Beginn der Studie bestätigt werden (s. Tabelle 4.1.2-1). Das in dieser Studie untersuchte Patientengut setzte sich aus Patienten verschiedener chirurgischer Kategorien zusammen, dabei waren die Prüf – und die Kontrollgruppe vergleichbar (s. Tabelle 4.1.1-1 Patientenverteilung in Prüf – und Kontrollgruppe bzgl. der chirurgischen Kategorie). Da die Art und Schwere der Operation einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der perioperativen Stresssituation und das klinische Outcome hat, ist diese Vergleichbarkeit als Voraussetzung von großer Bedeutung (Norman und Fink 1997). Zur klinischen Beurteilung der postoperativen Stressreaktion und des Krankheitsschweregrades wurden ausgewählte laborchemische Parameter und Schweregradscores herangezogen. Diese dienen dazu, die postoperativen Ausgangsvoraussetzungen zu Studienbeginn bei beiden Patientengruppen charakterisieren zu können.

Anhand der erhobenen Schweregradscores wird ermöglicht, den Gesundheitszustand der Patienten in einem Punktwert auszudrücken, um so Vergleiche zwischen den Patientengruppen anstellen zu können. Der „Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation“- Score (APACHE II) wurde ursprünglich zur Prognoseabschätzung bei Intensivpatienten entwickelt. Innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivtherapiestation sollte eine Statusbeschreibung ermöglicht werden, die eine Überlebensprognose zulässt (Unertl und Kottler 1997). Des Weiteren wurden die Zusammenhänge eines hohen Scorewertes mit einer Zunahme der Mortalitätsrate in weiterführenden Studien (Rhee et al. 1990, Wong et al. 1996) veranschaulicht, so dass dieser Schweregradscore auch zur Einschätzung von Einzelprognosen herangezogen wird.

In der vorliegenden Arbeit wies der APACHE II-Score sowohl am Tag der Aufnahme auf die ICU, als auch am Tag des Studienbeginns in beiden Gruppen im Mittel gleiche Punktwerte auf. Dieser lag bei Aufnahme bei im Mittel 18 Punkten und zu Studienbeginn bei durchschnittlich 19 Punkten (s. Tabelle 4.2.1-1). Für das Gesamtkollektiv wurde ein mittlerer APACHE II-Score von durchschnittlich 14 Punkten bei Studienbeginn ermittelt. Der „falsch“ niedrig ausfallende Punktwert ist darauf zurückzuführen, dass bei diesem hier untersuchten Patientenklientel eine anamnestic Aufnahme der „chronic health points“ innerhalb des APACHE II-Score nicht möglich war. Angesichts der Punktwerte nach dieser Score-modifizierung wird deutlich, dass es sich um ein sehr schwer krankes Subkollektiv handelt; zusätzlich wurde bei allen analgosedierten Patienten ein Glasgow-Coma-Scale von 15 angenommen. Da das Patientenalter in der Kontrollgruppe bei 61 ± 16 Jahren und in der Prüfgruppe bei 57 ± 15 Jahren liegt, sind beide Patientengruppen hinsichtlich des Alters – mit durchschnittlich drei Punkten in der Kategorie der „age points“ – als vergleichbar einzustufen. Anhand des insgesamt hohen Schweregradscores wird deutlich, dass es sich um schwerwiegende Krankheitszustände bei diesen hier untersuchten Intensivpatienten handelt.

Insgesamt besteht eine signifikante Beziehung zwischen einem hohen Scoredurchschnitt und der Letalitätsrate (Hantke et al., 2000). In weiterführenden Untersuchungen zur Vorhersage der Mortalität (Peres Bota et al., 2001) anhand der Scorewerte, wurde für einen APACHE II-Score von 18 Punkten eine Mortalitätsrate von 55 % ermittelt, so dass man bei dem hier dargestellten Patientenklientel sicherlich nur von einer sehr schlechten Überlebensprognose ausgehen kann – dies wird durch die hohe Mortalität des Kollektives bestätigt. Jeweils fünf Patienten in der Prüf – und der Kontrollgruppe überlebten nach sechs Monaten; dies bedeutet eine Mortalität zwischen 64 % (Prüfgruppe) und 73 % (Glutamingruppe).

Der „Sequential Organ Failure Assessment“ - Score (SOFA - Score) dient der Einschätzung der Funktionsfähigkeit aller lebensnotwendigen Hauptorgane. Dabei ist dieser Schweregradscore in sechs Hauptkategorien unterteilt, die jeweils die klinische und laborchemische Bewertung der Organsysteme Lunge, Leber, Herz, ZNS und Niere sowie die Blutgerinnung /Koagulationsfähigkeit in einem Punktwert wiedergeben. Am Tag des Studieneinschlusses wurde für die Kontrollgruppe ein mittlerer Scorewert von $13,5 \pm 3,1$ Punkten und in der Glutamingruppe von $11,5 \pm 2,8$ Punkten errechnet (s. Tabelle 4.2.1-1). Daher kann auch hinsichtlich der lebenswichtigen Organfunktionen und dem klinischen Outcome der Patienten von einer vergleichbaren Ausgangssituation ausgegangen werden.

Die Korrelation zwischen einem hohen Grad an Organversagen – mittels Einschätzung im SOFA-Score – und einem hohen Maß an Mortalität gilt als etabliert (Peres Bota et al., 2001). Der im Jahre 1994 von der „Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine“ entwickelte SOFA-Score wurde hinsichtlich seiner Korrelation zwischen den jeweiligen Durchschnittswerten der „Subscores“ und einer erhöhten Letalität sehr präzise ausgewertet. Dabei wurde in weiteren Studien (Hantke, Holzer et al., 2000) eine erhöhte Letalitätsrate von 22,5% für einen Durchschnittsscore – bezogen auf einen Subscore, d.h. auf die jeweilige Organfunktion – von 2 Punkten ermittelt; bei durchschnittlich 3 Punkten je Subscore lag die Letalität bereits bei 86,7%. Diese enorme Zunahme der Letalitätsrate ab einem durchschnittlichen Subscore (je Organfunktion) ≥ 3 wurde in dieser Untersuchung als signifikant herausgestellt ($p < 0,001$) (Hantke et al., 2000). Für das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv ergibt sich für den ersten Studientag ein Subscore von mittelwertig 2,1 Punkten (Maximalwert des SOFA-Durchschnittsscores 2,7 Punkte). Damit wird deutlich, dass es sich hier um Patienten mit einem sehr kritischen und lebensbedrohlichen Krankheitszustand handelt.

Der Glutaminspiegel war zu Beginn der Studie in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar (in der Kontrollgruppe ein mittlerer Glutaminspiegel von 429, in der Ala-Gln - Prüfgruppe von 381). Angesichts eines Normwertes für Glutamin von 655 $\mu\text{mol/L}$ wird die massive Erniedrigung bei diesem Intensivpatientenkollektiv deutlich. Nach Oudemans-van Straaten (Oudemans-van Straaten et al., 2000) ist eine deutliche Erniedrigung des Plasmaglutaminspiegels ($< 420 \mu\text{mol/L}$) als Risiko für ein schlechtes Outcome sowie für eine signifikant höhere Krankenhausmortalität der Patienten zu sehen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag definitionsgemäß bei allen Patienten ein akutes Nierenversagen (definiert durch eine Kreatinin – Clearance $< 25 \text{ ml/min}$, bzw. CVVH / Dialyse) vor. Dabei war in beiden Untersuchungsgruppen die Mehrzahl der Patienten (elf von 19 Patienten der Kontrollgruppe, neun von 14 Patienten der Glutamingruppe) an ein extrakorporales Nierenersatzverfahren (CVVH / Dialyse) angeschlossen; bei allen weiteren Patienten wurde eine kompensierte Retentionsfunktion der Niere festgestellt. Daher ist hinsichtlich der Funktionsfähigkeit der Niere in beiden Gruppen von einer vergleichbaren Situation bei Studienbeginn auszugehen.

Auch hinsichtlich weiterer klinischer Untersuchungen der einzelnen Organfunktionen, z. B. der Leber mittels der Bilirubinkonzentrationen im Plasma bzw. der Lunge im Hinblick auf das Vorliegen eines respiratorischen Versagens, konnten gleiche Voraussetzungen bestätigt werden. Hinsichtlich der Herz – Kreislaufparameter zu Studienbeginn (Herzfrequenz, syst. Blutdruck und Zufuhr an Katecholaminen) ist ebenfalls von einer Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen auszugehen. Die Art und Menge von verabreichten Blutersatzprodukten war in beiden Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar.

Der Funktion des Gastrointestinaltraktes kommt bei kritisch kranken Patienten eine große Rolle für die Pathogenese postoperativer Infektionen zu (Heyland et al., 1995). Insofern wurde diese Organfunktion differenziert erfasst. Zur Beurteilung der Darmfunktion wurde die mittlere Menge an gastralem Reflux dokumentiert.

Das gemessene Refluxvolumen (s. Kapitel 4.2.3) zeigte eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen – aufgrund der hohen Menge an gastralem Reflux lässt sich wiederum auf den sehr kritischen Krankheitszustand der Untersuchungsgruppen schließen.

Die postoperative Liegedauer bis zum Studienstart ergab für die Patienten der Glutamingruppe $2,3 \pm 1,1$ Tage, für die Patienten der Kontrollgruppe $2,7 \pm 1,3$ Tage. Daher kann auch hier von einer guten Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden. Abschließend können im Vergleich der anthropometrischen Daten, der chirurgischen Eingriffe und Organfunktionen, sowie der Schweregradscores und der postoperativen Zufuhr von Blutersatzprodukten und von Medikamenten gleiche Ausgangsbedingungen für den Studienbeginn in beiden Gruppen bestätigt werden. Insbesondere den einzelnen Organfunktionen kommt große Bedeutung hinsichtlich der Ausgangsvoraussetzungen und schließlich des Outcomes zu, da die enge Beziehung zwischen Organversagen bzw. Organfunktionsstörungen und Letalitätsrate in zahlreichen Studien bestätigt werden konnte (Peres Bota et al., 2001).

Postoperative Ernährungstherapie

Aufgrund der im Verlauf der letzten Jahre durchgeführten Studien, die sämtlich eine Sicherheit in der Supplementierung von Glutamin bestätigen, stellt sich immer mehr die Frage nach metabolischen und klinischen Effekten in der Anwendung bei einem möglichst unselektioniertem, kritisch kranken Patientenkontinuum (Miskovitz et al., 2002). Insbesondere Patienten mit einem akuten Nierenversagen wurden in früheren Studien ausgeschlossen, da bisher für die Anwendung von Dipeptiden bei Nierenversagern keine Zulassung vorliegt. Angesichts der Tatsache, dass häufig Patienten, die eine Indikation zur parenteralen Ernährung aufweisen, ein akutes Nierenversagen haben, sollte gerade dieses schwer erkrankte Patientenkontinuum von einer Ala-Gln-substituierten Ernährung profitieren können. Zudem – gestützt durch aktuelle prospektive Studien – erscheint der Einfluss eines Ala-Gln-supplementierten parenteralen Ernährungsregimes in Bezug auf Aminosäurehaushalt und Proteinstoffwechsel für diese Patienten besonders wertvoll zu sein.

Vergleichbarkeit der Ernährungstherapie

Für beide Patientengruppen wurde ein parenterales Ernährungsregime festgelegt, das die tägliche Zufuhr an Aminosäuren regelt. Die Glukose - und Fett - Zufuhr sollte metabolisch angepasst erfolgen. Die Berechnung der Sollgrößen bezog sich auf das aktuelle Körpergewicht bzw. ab einem BMI ≥ 30 kg/m auf das Körpersollgewicht zuzüglich 10%. Die Menge an parenteral als auch im weiteren Studienverlauf an enteral verabreichten Kohlenhydraten, sowie der Gesamtenergiezufuhr war vergleichbar. Lediglich im Rahmen der Fett - Zufuhr ergab sich an zwei Studientagen eine signifikant höhere Zufuhr in der Kontrollgruppe – dies war jedoch klinisch nicht relevant. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen verlief die Umstellung der parenteralen auf eine enterale Ernährung in der Glutamingruppe nur zögerlich und nicht signifikant erfolgreicher als in der Kontrollgruppe. Die für die Dipeptaminzufuhr über die ersten fünf Tage errechnete Sollmenge wurde von allen Patienten im Mittel zu 95 % erreicht (Prüfkriterium war eine Mindestzufuhr von 85% der Sollmenge). Die Gesamtzufuhr an täglich verabreichten Aminosäuren war in Prüf – und Kontrollgruppe vergleichbar.

Metabolische Verträglichkeit der Ernährungstherapie

Die Durchführung einer künstlichen Ernährungstherapie in der Intensivmedizin ist darauf ausgerichtet, die mit einer inadäquaten Energiezufuhr assoziierten Morbidität und Mortalität zu verhindern – im Detail bedeutet dies, ein Vermeiden von Mikro- als auch Makronährstoffdefiziten (Bischoff et al., 2000). Da die künstliche Ernährung in jedem Fall einem Eingriff in die natürliche Körperhomöostase entspricht, ist eine strenge metabolische Kontrolle indiziert. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden ausgewählte Routinelaborparameter (Blutzuckerspiegel, Triglyceridspiegel) zur ständigen metabolischen Überwachung herangezogen. Die Insulintherapie wurde ebenfalls dokumentiert. Allgemein ist angesichts einer gesteigerten Ausschüttung an Stresshormonen im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels (SIRS) mit einer relativen Glukoseintoleranz und einer zusätzlichen Insulinresistenz zu rechnen, was die Glukosezufuhr weiter kompliziert (Bischoff et al. 2000).

Die Blutglukosekonzentrationen wurden mehrmals täglich bestimmt, um die Einstellung eines Blutzuckerspiegels von ≤ 180 mg/dL zu gewährleisten. Die Auswertung der 6.00 h Serumglukosewerte zeigte in beiden Gruppen Werte zwischen 140 und 161 mg/dL (s. Tabelle 4.4.1-1), so dass das Ziel erreicht wurde und von einem vergleichbaren Blutglukosehaushalt auszugehen ist. In der mit Ala-Gln behandelten Gruppe ließ sich jedoch mit durchschnittlich 139 mg/dL ein insgesamt konstanter und niedrigerer Blutzuckerspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen – signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht. Es ist zu beachten, dass die Patienten beider Gruppen mehrheitlich Insulin benötigten, um einen Blutzuckerspiegel von ≤ 180 mg/dL zu erreichen. Dies verdeutlicht die gestörte Kohlenhydrat - Verwertung und auch die Schwere des Krankheitsbildes dieser Patienten.

Im Rahmen der Auswertung der Insulinzufuhr zeigte sich, dass die Prüfgruppe sowohl an weniger Tagen, als auch auf die Menge bezogen, weniger Insulin erhielt. Signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht.

Mögliche Zusammenhänge zwischen Glukoseutilisation und Glutaminzufuhr fallen eher spekulativ aus – u. U. wäre infolge der Glutamineffekte auf die Stoffwechsellage und Substratverwertung eine verbesserte Glukoseutilisation denkbar. Dies kann jedoch mit den vorliegenden Daten nicht belegt werden. Auch wenn tendenziell die Glutamingruppe weniger Insulin benötigte, waren die Blutzuckerwerte in der Kontroll- und Prüfgruppe vergleichbar. Die deutlich erhöhten Blutzuckerwerte zeigen, dass die Glukoseverwertung gestört war (schwer kranke Patienten, hohe Katecholamindosen etc.). Zum Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung wurde allgemein eine milde Hyperglykämie toleriert. Neue Untersuchungen von Van den Berghe (Van den Berghe et al., 2003) verdeutlichen, dass durch die Einstellung einer Normoglykämie mittels einer intensivierten Insulintherapie das Outcome von Intensivpatienten günstig beeinflusst werden kann. Seitdem werden deutlich niedrigere Blutzuckerwerte in der Ernährungstherapie angestrebt. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung zeigen, dass die Unterschiede der Blutzuckerspiegel das Ergebnis der Glutamin-Untersuchung nicht verfälscht haben.

Triglyceridspiegel

Während der metabolischen Verlaufskontrolle ergaben sich bezüglich der Patienten mit erhöhtem Triglyceridspiegel keine relevanten Unterschiede. Dabei wurde ein erhöhter Triglyceridspiegel (> 250 mg/dL) bei sechs von 13 auswertbaren Patienten der Glutamingruppe, und bei sechs von 17 auswertbaren Patienten der Kontrollgruppe nachgewiesen. Ein erhöhter Triglyceridspiegel ist nach Lohr und Keppler (Lohr und Keppler et al., 1998) auch in Verbindung mit Medikamenten, z. B. Diuretika – als eine der fördernden Ursachen – zu sehen.

Gerade hochwirksame Schleifendiuretika, wie z.B. Furosemid[®], die bei abnehmender Diurese verabreicht werden, stehen in Zusammenhang mit einer Hypertriglyceridämie > 200 mg/dL. Darüber hinaus ist bei Intensivpatienten keine körperliche Aktivität im Sinne triglyceridsenkender Maßnahmen möglich. Dies würde normalerweise eine Steigerung des Blutflusses in das Unterhautfettgewebe ermöglichen, und einer vermehrten Lipolyse der triglyceridreichen Lipoproteine dienen (Lohr und Keppler et al., 1998). Insbesondere ist aber auch der gestörte Glukosemetabolismus als eine der Hauptursachen des erhöhten Triglyceridspiegels zu sehen.

Enterale Ernährung

Es wurde über den fünftägigen Dokumentationszeitraum des Ernährungsregimes hinaus, der sukzessive, aber möglichst frühe enterale Kostaufbau ausgewertet. Allgemein gilt es im Sinne der „evidence based medicine“ als Level-1-Empfehlung, eine möglichst frühzeitige enterale Ernährung einzuleiten, um septische Komplikationen wie das Eintreten eines „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) möglichst zu minimieren (Bischoff et al., 2000). Die Untersuchungen von Heyland (Heyland et al., 1995) zeigten zudem, dass die intestinale Stimulation durch enteral zugeführte Nährstoffe zum Erhalt der gastrointestinalen Struktur und Funktion der Mukosa beiträgt und die Infektions- und Morbiditätsrate entscheidend senkt.

Darüber hinaus konnten höhere Konzentrationen an frei sezerniertem Immunglobulin A, eine Reduzierung der Mortalitätsrate nach septischen Komplikationen, eine bessere Wundheilung sowie eine geringere Infektionsrate nachgewiesen werden. Des Weiteren sind die positiven Effekte einer frühen enteralen Nahrungszufuhr auf die intestinalen Hormone und die Prophylaxe metabolischer Entgleisungen wie der Hyperglykämie oder Hypertriglyceridämie in der Literatur unumstritten (Bischoff et al., 2000).

Die sukzessive Nahrungszufuhr über die Magensonde erfolgte solange parallel zum parenteralen Ernährungsregime, bis eine vollständige enterale Ernährung erreicht war. Die parenterale Zufuhr von Ala-Gln blieb von der Ernährungsumstellung unbeeinflusst und wurde, solange ein zentraler Venenverweilkatheter vorhanden war, durchgeführt. Insgesamt ergaben sich hinsichtlich der Umstellung auf eine enterale Ernährung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Während in der Kontrollgruppe im Mittel ab dem dritten Tag eine enterale Ernährung möglich war und durchschnittlich um den sechsten und siebten Tag erfolgreich war, konnte in der mit Ala - Gln behandelten Gruppe durchschnittlich erst am fünften Tag eine enterale Ernährung durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Durchführung der enteralen Ernährung war zwischen dem zehnten und elften Tag zu verzeichnen. Von 12 Patienten der Kontrollgruppe erhielten bei Verlegung sieben Patienten eine EN, eine TPN war bei fünf Patienten indiziert; von elf Patienten aus der Glutamingruppe erhielten immerhin acht Patienten eine EN, zwei weitere eine Kombination aus EN und PN und nur ein Patient eine TPN. Dies Ergebnis erscheint erstaunlich angesichts der erhofften positiven Effekte der parenteralen Glutaminzufuhr auf den Gastrointestinaltrakt. Womöglich ist jedoch das stark negativ selektionierte Patientenkollektiv mit Nierenversagen (bei einer zudem geringen Stichprobengröße) als determinierender Faktor zu werten, so dass der enterale Kostaufbau nahezu unmöglich ist.

Bei den, in der vorliegenden Studie hohen APACHE II- und SOFA-Score-Werten kann bei den meisten Patienten von einem Multiorganversagen ausgegangen werden. Bei diesem Patientenkollektiv ist es sehr unwahrscheinlich, dass durch eine Intervention im Bereich der Ernährungstherapie die Darmfunktion entscheidend beeinflusst werden könnte.

Wirksamkeit der Beeinflussung der einzelnen Organfunktionen und Stoffwechselprozesse durch die Ala-Gln-Supplementation

Stickstoffausfuhr

Im Postaggressionsstoffwechsel besteht eine charakteristische hormonelle Konstellation, die gleichermaßen zahlreiche metabolische Veränderungen nach sich zieht und eine katabole Stoffwechsellage bewirkt. Im Einzelnen werden durch die Freisetzung bestimmter Mediatoren (wie z.B. TNF und IL-6) verschiedene Prozesse der Substratverwertung gestört. Insbesondere der gesteigerte Proteinstoffwechsel übersteigt die Proteinsyntheserate und verursacht negative Stickstoffbilanzen – verstärkt wird dieser Abbau noch zusätzlich bei längerer Bettlägerigkeit durch das Auftreten einer Inaktivitätshypertrophie (Moldawer L und Copeland E, 1997).

Ein häufig in der Literatur beschriebener Effekt ist die signifikante Verbesserung der Stickstoffbilanz durch eine mit Ala-Gln supplementierte Ernährung bei einem streng selektionierten Patientenkollektiv. Diese verbesserte kumulative Stickstoffbilanz geht häufig zudem mit einer Aufrechterhaltung des intrazellulären Glutaminpools einher – z.B. bei Stehle (Stehle et al., 1996) mit 91 % des präoperativen Wertes.

Aufgrund der Problematik des akuten Nierenversagens bei den hier untersuchten Patienten und den damit verbundenen Nierenersatzverfahren ist die Auswertung des Sammelurins nur bei einer unzureichenden Patientenzahl möglich gewesen. Da ein Ausschließen von Berechnungsfehlern bei der Stickstoffbilanz ein korrektes Sammeln des Urins bzw. Filtrats und sämtlicher Drainageflüssigkeiten sowie die Berücksichtigung von extrarenalen Verlusten voraussetzt, musste auf eine Auswertung der Stickstoffbilanzen verzichtet werden. Im Verlauf der ersten fünf Studientage wurde jedoch eine Bestimmung der Stickstoffausfuhr vorgenommen; im Rahmen dieser Auswertung konnte zwar an zwei Tagen eine geringere Stickstoffausfuhr in der Glutamingruppe festgestellt werden, klinisch relevante Unterschiede bestanden aber nicht. Möglicherweise ist das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden auf die geringe Stichprobengröße an untersuchten Patienten zurückzuführen.

Katecholamine, Opioidtherapie und Sedierung

Die Zufuhr an Katecholaminen wurde anhand der Anzahl der Therapietage und Tage mit hoher Katecholamindosierung ($> 0,1 \mu\text{g/kg KG/min}$) dokumentiert. Die Patienten der Glutamingruppe erhielten dabei an weniger Tagen Katecholamine; zudem waren insbesondere weniger Tage mit hohen Katecholamindosierungen notwendig (s. Tab. 4.6.1). Dass diese Unterschiede nicht als statistisch signifikant zu werten sind, ist möglicherweise auf die zu geringe Stichprobengröße zurückzuführen. Durch einen Glutaminmangel bzw. eine gestörte Glutaminhomöostase kommt es allgemein zu einer tiefgreifenden Glutaminverarmung in Geweben – insbesondere im Muskelgewebe (Stehle et al., 1996). Aufgrund der mitentscheidenden Funktion als Regulator der Muskelproteinbilanz ist häufig bei Glutaminmangel die körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt und bei schwerkranken Patienten die Rehabilitation verlängert. Die Differenzen in der Zufuhr bzw. Dosierung der Katecholamine sind allerdings darüber hinaus nicht durch die einseitige Supplementation mit Ala-Gln zu erklären.

Die Auswertung der während des Intensivaufenthaltes zugeführten Opioid- und Sedativa zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass die perioperative Analgesiequalität Auswirkungen auf den Stressstoffwechsel und damit auch auf den Proteinstoffwechsel hat (Brodner et al., 1998). Somit ist ein verfälschender Einfluss auch auf die Auswertung des Stickstoffhaushaltes auszuschließen.

Eine Beeinflussung der Analgosedierung durch die parenterale Zufuhr von Ala-Gln erscheint weitestgehend ausgeschlossen.

Operative Revisionen

Insbesondere die schnell proliferierenden Zellen des Immunsystems benötigen obligat Glutamin zur Energieversorgung, sowie als Kohlenstoff- und Stickstoffquelle.

In Zeiten einer gestörten Glutaminhomöostase – wie im Falle des Postaggressionsstoffwechsels – kommt es infolge des erhöhten Glutaminbedarfs und einer unzureichenden endogenen Synthese an Glutamin zu ungünstigen Auswirkungen auf die zelluläre Immunantwort (Stehle et al., 1996). Denkbar wäre infolge einer Glutaminsupplementierung eine Verbesserung der körpereigenen Immunabwehr und damit verbunden eine schnellere Rehabilitation des Patienten (Newsholme, 1995). Lin et al. (Lin et al., 2002) konnten in ihren Untersuchungen feststellen, dass die Patienten mit einer exogenen Zufuhr von Ala-Gln einen höheren Anteil an T-Lymphozyten und CD4 Zellen hatten, als diejenigen Patienten ohne eine Glutaminsupplementierung. Auch Bischoff et al. (Bischoff et al., 2000) konnten in ihren Arbeiten dokumentieren, dass eine Immunonutrition – u. a. mit Glutamin – eine deutliche Reduktion der infektiösen Komplikationen und der Mortalität bewirkt. In der vorliegenden Untersuchung konnten bezüglich der Notwendigkeit postoperativer chirurgischer Revisionen oder erneuter Operationen keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden (s. Kapitel 4.6.1). Möglicherweise ist das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden auf die geringe Stichprobengröße der untersuchten Patienten zurückzuführen.

Blutersatzprodukte

Im Studienverlauf traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der verabreichten Mengen an Blutersatzprodukten auf (s. Tabelle 4.6.1-3). Die mittlere Anzahl an verabreichten Blutersatzprodukten zeigt, dass bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten eine Massivtransfusion erfolgt ist.

Lungenfunktion

Bei den mit Ala-Gln behandelten Patienten ließ sich eine deutlich schnellere Erholung der Lungenfunktion feststellen.

Dies entspricht auch den Ergebnissen nach Lacey (Lacey et al., 1996), der nach der Gabe von Glutamin eine Verbesserung der Muskelaktivität vorfand – diese wurde messbar an einer kürzeren Zeit der Beatmung. In der hier vorgestellten Untersuchung wurden die Patienten unter Ala-Gln-Zufuhr im Mittel 11 ± 7 Tage beatmet; diejenigen Patienten der Kontrollgruppe mussten demgegenüber im Mittel 16 ± 7 Tage beatmet werden – die Anzahl der Tage mit Spontanatmung war in beiden Gruppen gleich. Der erste Tag mit eigenständiger spontaner Atmung hingegen fiel in der Glutamingruppe am achten Tag signifikant früher aus, als in der Kontrollgruppe mit erster Spontanatmung am 16.Tag (s. Tabelle 4.6.2-1).

Bernard et al. (Bernard et al., 1994) diskutieren im Hinblick auf die Entwicklung eines akuten Lungenversagens (ALI) diverse Einflüsse des „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS). Möglicherweise stehen in diesem Zusammenhang zelluläre und humorale Komponenten der inflammatorischen Antwort (u. a. Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten) sowie unterschiedliche Prozesse, wie die Produktion an Zytokinen, die der Balance der „Surfactant“ und Abstimmung von Ventilation – Perfusion dienen. Gerade im Hinblick auf den Glutaminverbrauch durch immunkompetente Zellen, der bei Vorliegen eines stimulierten Abwehrsystems ansteigt (wie nach Verletzungen, Operationen, Infektionen), wird angenommen, dass eine exogene Zufuhr von Glutamin die Immunfunktion verbessern kann (Newsholme, 1995). Daraus lässt sich möglicherweise folgern, dass die durch Glutaminzufuhr unterstützte zelluläre Immunantwort – insbesondere bei Entwicklung eines SIRS – einen vorbeugenden Einfluss im Hinblick auf die Entwicklung pulmonaler Komplikationen haben könnte. Darüber hinaus fand Souba (Souba et al. 1990) in weiterführenden Studien heraus, dass die Lunge durchaus als Schlüsselorgan im Glutaminmetabolismus anzusehen ist. Studien an Patienten mit chirurgischen Eingriffen zeigten, dass die Lunge während hyperdynamischer Sepsis große Mengen an Glutamin in den systemischen Kreislauf freigibt. Bei der Regulation dieser Prozesse werden unter den Steroidhormonen die Glukokortikoide als mögliche Beschleuniger der pulmonalen Glutaminfreisetzung angesehen. Somit lässt sich abschließend die zentrale Rolle der Lunge im Glutaminfluss zwischen den einzelnen Organen bei kritisch Kranken festhalten.

Nierenfunktion

Gerade angesichts der metabolischen Folgen der akuten Niereninsuffizienz, die insbesondere den Protein - und Aminosäurenstoffwechsel betreffen, ist ein Abfall der Proteinsyntheserate obligat. In Anbetracht der zusätzlich sehr katabolen Stoffwechsellage, könnten diese Patienten durch Infusionen mit Glukose und essentiellen Aminosäuren profitieren (Feinstein et al., 1981).

Der Vorteil einer zunächst vollständigen parenteralen Ernährung bei ausgewählten Patientenpopulationen, wie bei einem akuten Nierenversagen, wurde in prospektiven Studien ausführlich belegt (Bischoff et al., 2000). Des Weiteren ist durch die zusätzliche Zufuhr essentieller Aminosäuren eine Abnahme der Harnstoffproduktion, als auch eine Verbesserung der Aminosäurenutzung gegeben, die letztlich zu einer geringeren Akkumulation potentiell toxischer Nitrogen - Metaboliten führt. Es gibt nach Abel (Abel et al., 1973) und Toback (Toback et al., 1977) bereits weiterführende Untersuchungen, die eine Abnahme der zeitlichen Dauer des Nierenversagens im Zusammenhang mit der parenteralen Zufuhr von Aminosäuren vermuten lassen – darüber hinaus weniger Patienten mit Indikation zur Dialyse und eine Besserung der Überlebensrate.

Allgemein lassen sich anhand einiger Untersuchungen (z.B. Bischoff et al., 2000) Hinweise finden, dass u. a. Alanin eine nephroprotektive Wirkung haben könnte und in der Lage ist, im Rahmen ischämisch oder nephrotoxisch bedingter akuter Nierenversagen, das Ausmaß tubulärer Schädigung zu vermindern. Bei den hier untersuchten Patienten könnte man es bei der mit Ala-Gln behandelten Gruppe als ein positives Zeichen werten, dass das Outcome hinsichtlich der Nierenfunktion einen etwas besseren Heilungsverlauf erkennen lässt, als in der Kontrollgruppe. Von den – bei Studieneinschluss – fünf Patienten der Glutamingruppe mit einer kompensierten Retention, konnten noch drei bei Verlegung von der Intensivtherapiestation eine solche (bzw. normale Nierenfunktion) aufweisen. Demgegenüber reduzierte sich die Patientenzahl mit kompensierter bzw. ausreichender Nierenfunktion in der Kontrollgruppe von ursprünglich acht Patienten auf lediglich vier bei Verlegung.

Statistisch erwiesen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Nierenfunktion bei Verlegung ergaben sich zwischen den Patienten der Kontrollgruppe und denjenigen Patienten, die mit einer CVVH / Dialyse in die Studie eingeschlossen wurden, keine Unterschiede (s. Tabelle 4.6.3-2). Die Anzahl der Therapietage mit der CVVH als auch die Gesamtpatientenverteilung hinsichtlich des Nierenfunktionsstatus bei Verlegung zeigte ebenfalls keine gruppenspezifischen Unterschiede.

Hübl (Hübl et al., 1994) führte verschiedene Untersuchungen durch, um die Stellung der Nierenfunktion bei der Nutzung glutaminhaltiger Dipeptide herauszustellen. Dabei befasste er sich insbesondere mit den Effekten auf den Metabolismus glutaminhaltiger Dipeptide bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens. Die Niere scheint die höchste Kapazität für die Clearance von Peptiden – insbesondere die Hydrolyse und Freisetzung von Peptiden ins Plasma – zu besitzen. Die effiziente Nutzung von Ala-Gln war jedoch auch bei Vorliegen eines Nierenversagens gut einzuschätzen – trotz herabgesetzter Clearance. Die Auswertung des Subkollektives mit Nierenversagen zeigt, dass Ala-Gln trotz veränderter Metabolisierung gegenüber Nierengesunden gut vertragen wurde und keine klinischen Komplikationen auftraten, die auf die Applikation von Ala-Gln zurückzuführen waren. Die Gabe des Dipeptides wirkte sich nicht ungünstig auf die Erholung der Nierenfunktion aus.

Leberfunktion

In der hier vorgestellten Untersuchung kam es nur bei vier der mit Ala-Gln behandelten Patienten zu einem pathologischen Anstieg der Bilirubinkonzentration über 5mg/dL; in der Kontrollgruppe hingegen waren es doppelt so viele Patienten (statistisch signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht). Ein akutes Leberversagen – definiert durch Quick < 50%, PCHE < 700 – wurde bei sieben Patienten der Kontrollgruppe festgestellt, in der Prüfgruppe demgegenüber lediglich bei zwei Patienten. Möglicherweise lassen sich diese Ergebnisse im Sinne einer verbesserten Leberfunktion bei den mit Glutamin behandelten Patienten deuten. Eine definitive Aussage lässt sich jedoch bei der geringen Stichprobengröße nicht treffen.

Insbesondere intestinale Mukosa und Leber kooperieren als funktionelle Einheit bei der metabolischen Bereitstellung von Aminosäuren für die Synthese von Glucose via hepatischer Glukoneogenese (Souba et al.,1985). Dabei werden nahezu 20 – 60% der durch den Darm absorbierten Menge an Aminosäuren durch die Leber metabolisiert (Jolliet et al.,1998); zwei Drittel werden davon zu Harnstoff umgesetzt. Aus den Untersuchungen von Hübl (Hübl et al., 1994) lässt sich folgern, dass ein Leberversagen – trotz der dominanten Rolle der Leber im Peptidmetabolismus – keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von Ala-Gln besitzt. Dies liegt darin begründet, dass weitere andere Organe in der Lage sind, die Clearance - Funktion hinsichtlich der Peptide zu ersetzen. Daraus lässt sich als wesentlicher Aspekt für die Vergleichbarkeit der Patienten ableiten, dass ein beständiger Glutaminmetabolismus – unabhängig von dem Auftreten eines Leberversagens – gewährleistet ist.

Darmfunktion

Die immunologische Funktion des Gastrointestinaltraktes ist bereits in zahlreichen Studien (Heyland et al., 1995) als Hauptfaktor in der Pathogenese von postoperativen Infektionen bei kritisch Kranken herausgestellt worden. Daher wurde diese mit besonderer Priorität in die Auswertung (gastraler Reflux, Aufbau und Durchführung der enteralen Ernährung, Defäkationsvolumen, Verabreichung von prokinetischen Drogen) einbezogen. Auch gerade im Hinblick auf die Entwicklung einer Pneumonie, Sepsis oder multipler Organversagen zählt die Funktionsfähigkeit des Gastrointestinaltraktes zu den Hauptfaktoren. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Glutamin mit einer Verbesserung der Struktur und Funktion des Darmes verbunden war (s. auch Tremel et al., 1994; van der Hulst, 1993). Insofern ist eine Auswertung der Darmfunktion in Abhängigkeit von der Glutamin-Applikation sinnvoll.

Glutamin stellt für die Zellen des Gastrointestinalsystems, wie Enterocyten und Colonocyten, ein wichtiges Energiesubstrat dar. Das hauptsächlich Glutamin verbrauchende Organ ist der Dünndarm, wobei insbesondere bei metabolischem Stress und Mangelernährung die intestinale Aufnahme von Glutamin messbar ansteigt (Stehle et al., 1996).

Unter dem Begriff der „gut insult hypothesis“ werden sowohl lokale als auch systemische Schädigungen des Darmepithels als Eintrittspforte für Toxine und Bakterien diskutiert. Bleibt in einer solchen Situation die glutaminabhängige Regeneration der Mukosa aus, betrifft dies auch eine mögliche systemische Antwort (Hypermetabolismus, Hyperkatabolismus) und kann zur Entwicklung eines Multiplen Organversagens (MSOF) führen. Insbesondere spielt bei der systemischen Antwort die stark beschleunigte intestinale Nutzung von zirkulierendem Glutamin eine maßgebliche Rolle (Souba et al., 1987). Besonders wertvoll ist die Glutaminzufuhr für den Erhalt der intestinalen Darmmukosa – die Aufrechterhaltung der Permeabilität und der Villushöhe – sowie für die Absorptionskapazität im proximalen Dünndarm einzuschätzen.

In der hier vorgestellten Untersuchung ließen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Darmfunktion erkennen (ausgewertet wurden ein Defäkationsvolumen > 100ml sowie die Verabreichung von prokinetischen Drogen). Eine u. U. erwartungsgemäße schnellere Erholung der Darmfunktion bei den mit Ala-Gln behandelten Patienten blieb aus – im Gegenteil – die enterale Ernährung in der Gln-Gruppe gelang erst später als in der Kontrollgruppe. Im Einzelnen erhielten die Patienten beider Gruppen an acht bis elf Tagen (s. Tabelle 4.6.5-1) prokinetische Drogen; die Anzahl der Tage mit einem Defäkationsvolumen > 100ml lag bei 13 bis 18 Tagen. In Bezug auf die gemessene Menge an gastralem Refluxvolumen, welche einen zusätzlichen Indikator bei der Beurteilung gastrointestinaler Organfunktion darstellt, konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Verabreichung von Opiaten und Sedativa (s. Tabelle 4.6.1-2), die eine deutlich negative Einflussnahme auf die Darmfunktion haben, ließ nur tendenzielle Unterschiede erkennen. In der Ala-Gln-Gruppe wurden im Mittel länger Opioide verabreicht; dies könnte erklären, warum der enterale Kostaufbau erschwert war.

Outcome

Aus bisher vorliegenden Studien wird deutlich, dass eine adäquate (bedarfsgerechte) Glutaminzufuhr den Heilungsprozess schwerkranker Patienten unterstützen kann (Stehle et al., 1996). In diesem Zusammenhang ist nach Hammerqvist (Hammerqvist et al., 1989) und Barua (Barua et al., 1992), aufgrund der Zufuhr von Glutamin, die geringere Hemmung der Proteinsyntheserate nach operativem Stress zu sehen; des Weiteren wird der Proteinabbau gesenkt, wodurch der Heilungsprozess günstig beeinflusst wird. Schlussendlich kommt es zu einer früheren Normalisierung der Proteinspiegel, so dass ein früheres Überwinden der Krankheit möglich wird.

Eine mögliche positive Beeinflussung von sog. „Outcome“- Parametern ist heutzutage ein deutliches Ziel jeglicher medizinischer Forschung. So wurde in dieser Arbeit ein spezielles Augenmerk auf die postoperative Liegedauer als auch auf die Mortalität gerichtet. In der vorliegenden Studie war die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivtherapiestation in der Glutamingruppe mit 18 ± 11 Tagen etwas kürzer als in der Kontrollgruppe (s. Kapitel 1.1). Bezogen auf die gesamte Liegedauer bis zur endgültigen Entlassung, fiel die Krankenhausliegedauer in der Kontrollgruppe deutlich länger und mit einer stärkeren Variationsbreite aus (46 ± 56 Tage gegenüber der Prüfgruppe mit 24 ± 17 Tagen).

Signifikanzen in den vorgenannten Unterschieden ließen sich aufgrund der geringen Stichprobengröße in diesem Subkollektiv nicht feststellen. Im Rahmen der Mortalitätsraten könnte man insbesondere unter Beachtung der Sechs-Monatsletalität eine günstigere Tendenz in der mit Glutamin behandelten Gruppe sehen. So sind bereits während des Intensivaufenthaltes doppelt so viele Patienten in der Kontrollgruppe verstorben, wie in der Glutamingruppe (s. Tabelle 4.7.2-1). Nach sechs Monaten ist – trotz des Fehlens signifikanter Unterschiede – eine bessere Relation der Patientenzahl in Bezug auf die Anzahl der Überlebenden in der Glutamingruppe durchaus ersichtlich (gleiche Anzahl überlebender Patienten bei geringerer Gruppengröße).

Im Rahmen der Auswertung der gesamten Studiendaten konnten Goeters (Goeters et al., 2002) für die Patienten, die mindestens neun Tage auf der ICU mit Ala-Gln behandelt wurden, eine signifikante Verbesserung der Sechs-Monatsüberlebensrate feststellen: 66,7% der Ala-Gln-Gruppe vs. 40% der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch weitere Studien (Griffiths et al., 1997) an Intensivpatienten, bei denen unter parenteraler Glutaminzufuhr eine signifikante Verbesserung der Sechs-Monatsüberlebensrate feststellbar war. Dabei sehen Griffiths et al. (s. o.) insbesondere das Ausmaß einer Protein-mangelernährung als Hauptfaktor für die Mortalität bei älteren Patienten an, insbesondere in der Intensivtherapie.

Zusammenfassende Bewertung

Insbesondere Patienten mit akutem Nierenversagen wurden bisher oft aus klinischen Studien ausgeschlossen, weil sehr wenig über die Effekte und metabolische Verträglichkeit einer Glutaminzufuhr bekannt ist und eine Zulassung der Dipeptide für diese Indikation fehlt.

In der hier vorgestellten Untersuchung wird durch die Auswertung der genannten Laborparameter sowie Vitalfunktionen deutlich, dass insgesamt von einer guten Verträglichkeit von Ala-Gln als Supplement zur parenteralen Ernährung auch bei Patienten mit akutem Nierenversagen ausgegangen werden kann. Es konnten keine ungünstigen Effekte auf metabolische Parameter oder Organfunktionen beobachtet werden; eine erhöhte Inzidenz von Komplikationen wurde nicht beobachtet. Als wichtiges Ergebnis dieser Arbeit sind die Verkürzung des Beatmungszeitraumes und eine tendenziell kürzere postoperative Krankenhausliegedauer bei den mit Ala-Gln behandelten Patienten zu sehen. Auch bei diesem speziellen Kollektiv ist ein günstiger Effekt auf die Langzeitüberlebensrate denkbar – die Stichprobengröße ist jedoch zu gering, um allgemeingültige Statements zu geben. Weitere klinische Feldstudien zu dieser Thematik sind erforderlich.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Effekte einer Glutaminsupplementierung mit dem Dipeptid L-Alanyl-L-Glutamin (Ala-Gln) auf die Organfunktionen und den Heilungsverlauf bei parenteral ernährten Intensivpatienten mit einem akuten Nierenversagen zu ermitteln.

Die vorliegende Untersuchung wurde als offene, prospektiv randomisierte und klinisch-therapeutische Feldstudie durchgeführt. Hierbei wurde der Vergleich eines Standardernährungsregimes zu einem Glutamin-substituierten Regime durchgeführt (Kontrollgruppe: AS-Lösung 10% 15ml/kg KG/d; Prüfgruppe: AS-Lösung 10% 12ml/kg KG/d und Ala-Gln 1,5ml/kg KG/d). Da in dieser Studie insbesondere die klinische Relevanz der Glutaminsupplementierung überprüft werden sollte, wurde der Einsatz bei einem möglichst breiten und unselektioniertem intensivmedizinischen Patientengut angestrebt. Angesichts eines möglichst breiten Patientenklentels wurden bewusst komplizierte postoperative Verläufe – wie das akute Nierenversagen – eingeschlossen, um das Patientengut heraus zu filtern, das in besonderem Maße von der Glutaminzufuhr profitieren könnte. Um den pharmakokinetischen Daten bei diesem bisher kaum untersuchten Patientenklentel Rechnung zu tragen, wurde eine niedrige Dosierung von 0,3g/kg KG/d des Dipeptids eingehalten (eine Infusionsflasche Dipeptamin enthält 20g Ala-Gln, davon 13,46g Glutamin). In zahlreichen Studien wurden höhere Glutamindosierungen angewandt (Jiang et al., 1999; Powell-Tuck et al., 1999). Es ist also denkbar, dass aufgrund von Unterschieden in der Dosierung ein bestimmter Grad an Wirksamkeit und damit eine Signifikanz bestimmter Effekte ausgeblieben ist.

Eine Schweregradbeurteilung mittels der SOFA - und APACHE II - Scores wurde bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation als auch bei Studieneinschluss vorgenommen, um eine Vergleichbarkeit der Studienvoraussetzungen zu gewähren; des weiteren wurden die anthropometrischen Daten überprüft.

Insgesamt wurden 33 Patienten (13 w und 20 m) mit Vorliegen eines akuten Nierenversagens (definiert durch eine Kreatinin-Clearance $< 25\text{ml/min}$ oder durch Vorliegen eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens – CVVH/Dialyse) in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 14 Patienten (9 m und 5 w; 57 ± 15 Jahre; BMI $27,2 \pm 3,8$) Ala-Gln und 19 Patienten (11 m und 8 w; 61 ± 16 Jahre; BMI $26,0 \pm 4,6$) die Kontrolllösung. Während des Untersuchungszeitraumes wurde die vollständige parenterale Ernährung über fünf Tage ab dem Morgen des ersten postoperativen Tages durchgeführt. Die metabolische Sicherheit und Verträglichkeit von Ala-Gln wurde anhand ausgewählter Routinelaborparameter (Blutzuckerkonzentrationen, Insulinzufuhr, Triglyceridspiegel) überwacht. Im Rahmen des Proteinstoffwechsels wurde die tägliche Stickstoffausfuhr bestimmt.

Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit für die Supplementierung mit Ala-Gln. Hinsichtlich der Überprüfung der einzelnen Organfunktionen ergab sich für die mit Glutamin behandelte Gruppe eine signifikant kürzere Beatmungsdauer ($p < 0,015$). Im Hinblick auf die Verlaufsentwicklung der Nierenfunktion ergaben sich scheinbar keine positiven wie auch negativen Einflüsse. Die postoperative Krankenhausverweildauer fiel mit nur 24 ± 17 Tagen in der Prüfgruppe tendenziell geringer aus, als in der Kontrollgruppe mit 46 ± 56 Tagen, wenn auch diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Im Hinblick auf frühere experimentelle und klinische Studien könnte man vermuten, dass die Supplementation von Ala-Gln während parenteraler Ernährung einem Ausgleich der Glutaminbilanz dient und so möglicherweise Einfluss auf die Mortalität hat; zusätzlich steht eine Verbesserung der Immunktion außer Frage. In dieser Arbeit konnte hinsichtlich der Überlebensrate innerhalb des Subkollektivs der Nierenversager keine signifikante Reduzierung der Sechs-Monats-Mortalitätsrate festgestellt werden. Es lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie Hinweise darauf geben, dass dem Dipeptid Ala-Gln bei parenteraler Zufuhr eher eine pharmakologische Wirkung als ein Nährstoffcharakter zuzuordnen ist. Es ist auch vorstellbar, dass Therapieeffekte ausblieben, weil die optimale Substitutionsdosis nicht erreicht wurde.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abcouwer S F et al. (2000) Effects of glutamine on immune cells. Elsevier Science Inc. Nutrition 16: 67-77
- 2 Abel R, Beck C Jr et al.(1973) Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential l-amino acids and glucose. N. Engl. J. Med. 288: 695
- 3 Abel M und Vogel WM (1982) Osmolalitätsparameter und Nierenfunktion polytraumatisierter Intensivpatienten. Infusionsther. Klin. Ernähr. 9 (5): 261-4
- 4 Barua JM, Wilson E, Downie S, Weryk B, Cuschien A, Rennie M (1992) The effect of alanyl-glutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine free amino acids intravenously. Proc Nutr Soc; 51: 104
- 5 Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, Nace L, Raffy F, Gaconet N (2000) Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. Int Care Med 26: 893-900
- 6 Bergström J, Fürst P, Noree L, Vinnars E et al.(1974) Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. J Appl Physiol; 36: 693-697
- 7 Bernard GR, Artigas A et al. (1994) Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. Consensus Committee J Crit Care 9 (1): 72-81
- 8 Bischoff SC, Ockenga J und Manns MP (2000) Künstliche Ernährung in der internistischen Intensivmedizin – Chancen und Probleme. Der Internist 10: 1041-1061
- 9 Borel MJ, Williams PE, Jabbour K, Levenhagen D, Kaizer E, Flakoll PJ (1998) Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism. JPEN J Parenter Enteral Nutr (5): 280-4
- 10 Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C et al. (1998) A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. Anesth Analg 86: 228 – 234
- 11 Burke DJ and Alverdy JC (1989) Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. Arch. Surg. 124:1396-1399
- 12 Calder PC (2000) More good news about glutamine. Nutrition 16: 71-73

- 13 Calder PC, Yaqoob P et al. (1999) Glutamine and the immune system. *Amino-acids* 17 (3): 227-41
- 14 Chang WK, Yang KD, Shaio MF (1999) Effect of glutamine on Th1 and Th2 cytokine responses of human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Immunol* 93: 294
- 15 Cuthbertson DP (1942) Post-shock metabolic response. *Lancet* 1: 433-437
- 16 Dahn MS, Lange P (1982) Hormonal changes and their influence on metabolism and nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med* 8: 209-213
- 17 De Vree JM, Romijn JA, Mok KS et al. (1999) Lack of enteral nutrition during critical illness is associated with profound decrements in biliary lipid concentrations. *Am J Clin Nutr* 70: 70-77
- 18 Elia M (1999) Glutamine in parenteral nutrition: more food for thought. *Gut* 07; 45 (1): 6-7
- 19 Feinstein EI, Blumenkrantz MJ et al. (1981) Clinical and metabolic responses to parenteral nutrition in acute renal failure. A controlled double-blind study. *Medicine (Baltimore)* 60 (2): 124-37
- 20 Fürst P, Albers S, Stehle P (1989) Evidence for a nutritional need for glutamine in catabolic patients. *Kidney Int* 36 (suppl 27): 287
- 21 Fürst P (1983) Intracellular muscle free amino acids – their measurement and function. *Proc Nutr Soc* 42: 451-462
- 22 Fürst P, Pogan K, Stehle P (1997) Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition* 13 (7-8): 731-737
- 23 Fürst P und Stehle P (1993) The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 8:106-114
- 24 Fürst P und Kuhn K (2000) Effect of dietary glutamate on chemotherapy-induced immunosuppression. *Nutrition* 16: 69-70
- 25 Goeters C, Wenn A, Mertens N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P and Bone HG (2002) Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* Vol 30 9: 2032-2037
- 26 Griffiths RD, Jones C, Palmer TE (1997) Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 13 (4): 295-302

- 27 Griffiths RD et al. (1999) Glutamine: establishing clinical indications. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2: 177-182
- 28 Griffiths RD et al. (1997) Outcome of critically ill patients after supplementation with glutamine. *Nutrition* 13 (7-8): 752-4
- 29 Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W (1993) Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *The Lancet* Vol 341: 1330 - 1332
- 30 Hall JC, Heel K, Mc Cauly R (1996) Glutamine. *Br J Surg* 83: 305-312
- 31 Haller M, Schelling G (2000) Akutes Nierenversagen (Pathophysiologie – klinische Beurteilung – Therapie). *Der Anästhesist* 4 49: 349-352
- 32 Hammerquist F, Wernerman J et al. (1989) Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 209 (4): 455-61
- 33 Hantke M, Holzer K et al. (2000) Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder. *Chirurg* 71 (10): 1270-6
- 34 Hartig W, Czarnetzki HD, Faust H, Fickweiler E (1976) Zur Verwertung von Aminosäuren – Infusionslösungen beim Gesunden und bei Patienten im Stress, untersucht am 15N-Glyzin. *Infusionsther Klein Ernähr* 3: 268-273
- 35 Harward TRS, Douglas C, Souba WW, Klingman N, Seeger JM (1994) Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia / reperfusion. *J Surg Res* 56: 351
- 36 Herberer M, Bapst R, Juretic A et al. (1996) Role of glutamine in the immune response in the critical illness. *Nutrition* 12 (suppl): 71
- 37 Heyland D, Cook D, Winder B et al. (1995) Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* vol 23 6: 1055-1060
- 38 Houdijk A, van Leeuwen PA (2000) Glutamine-enriched enteral nutrition in multiple trauma patients. *Nutrition* 16: 70-71
- 39 Houdijk A, Rijnsburger E, Jansen J, Wesdorp R, Weiss J, Mc Camish M, Teerlink T, Meuwissen S, Haarmann H, Thijs LG, van Leeuwen P (1998) Randomised trial of glutamine enriched enteral nutrition an morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 352: 772-776

- 40 Hübl W, Druml W, Roth E, Lochs H (1994) Importance of liver and kidney for the utilization of glutamine-containing dipeptides in man. *Metabolism* 43 (9): 1104-1107
- 41 Hübl W, Lochs H, Druml W, Roth E (1990) Influence of renal failure and liver failure on the metabolism of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-glutamine. [Abstract] *Infusionsther Klin Ern* 17 (suppl.1) 22
- 42 Hübl W, Roth E, Druml W, Karner J, Lochs H (1989) Influence of sepsis on metabolism of L-alanyl-L-glutamine (Ala-Gln) and glycyl-L-glutamine (Gly-Gln). [Abstract] *Clin Nutr* 8 (Spec. Suppl.) 55
- 43 Jiang ZM, Cao JD et al. (1999) The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23 (5 Suppl): 62-6
- 44 Jolliet P, Pichard C, Biolo G, Chioloro R, Grimble G, Leverve X, Nitenberg G, Novak I, Planas M, Preiser J-C, Roth E, Schols A-M, Wernermann J (Working Group on Nutrition and Metabolism, ESICM) (1998) Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Intensive Care Med* 24: 848-859
- 45 Jones C, Palmer A, Griffiths RD (1999) Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 15: 108-115
- 46 Kahn K, Hardy G, Mc Elroy B, Elia M (1991) The stability of L-glutamine in total parenteral nutrition solutions. *Clin Nutr* 10: 193-198
- 47 Karner J, Roth E, Ollenschlager G, Furst P, Simmel A, Karner J (1989) Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. *Surg* 12: 316-320
- 48 Kellen M, Aronson S, Roizen M, Barnard J and Thisted R (1994) Predictive and Diagnostic Tests of Renal Failure: A Review. *Anesth Analg* 78: 134-42
- 49 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit care Med* 13: 818-829
- 50 Kuhlmann M, Köhler H (2000) Strategien zur Applikation von Aminosäuren – Katabolismus und Retention. *Anaesthesist* 49: 353-358
- 51 Lacey J and Wilmore DW (1990) Is glutamine a conditionally essential amino acid. *Nutr. Rev.* 48: 297-309

- 52 Lin M-T, Kung S-P et al. (2002) The effect of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on nitrogen economy depends on severity of diseases in surgical patients. *Clin Nutr* 21 (3): 213-218
- 53 Loew H (1981) Früherkennung und Behandlung von Nierenfunktionsstörungen. *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie*. In: Lawin P, Wisdorf R (Hrsg) Thieme, Stuttgart S 9-14
- 54 Lohr M, Keppler B (1999) *Innere Medizin*. Ullstein Medical, Wiesbaden, 2. Aufl. S 491 – 494
- 55 Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Melot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA-Score to predict outcome. *JAMA* 286: 1754-1758
- 56 Mc Anena OJ, Moore FA, Moore EE, Jones TN, Parsons P (1991) Selective uptake of glutamine in the gastrointestinal tract: confirmation in a human study. *Br J Surg* 78 (4): 480-482
- 57 Mertes N, Schulzki C et al. (2000) Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. *Clin Nutr* 19 (6): 395-401
- 58 Miskovitz P et al. (2002) Glutamine supplementation in critically ill and elective surgical patients: Does the evidence warrant its use? *Crit Care Med* vol 30 9: 2152-2153
- 59 Moldawer LL, Copeland EM, 3rd (1997) Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 79: 1828 – 1839
- 60 Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Koller M, König W, Fürst P, Puchstein C (1998) Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized double-blind controlled study. *Ann Surg* Feb; 227 (2): 302-8
- 61 Newsholme P, Procopio J, Lima MM, Pithon-Curi T and Curi R (2003) Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct* 21: 1-9
- 62 Newsholme EA, Parry-Billings M (1990) Properties of glutamine release from muscle and its importance for the immune system. *J Parenter Enter Nutr* 14: 63-67
- 63 Newsholme EA (1995) The importance of glutamine in nutrition of the immune system. *Clin Nutr* 14: 129-137

- 64 Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Xiangyao S (2002) Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* Vol. 30, No.9: 2022-2029
- 65 Novak I, Sramek V et al.(1997) Glutamine and other amino acid losses during continuous venovenous hemodiafiltration. *Artif Organs* (5): 359-63
- 66 Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJJ, Zandstra DF (2001) Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 27: 84 - 90
- 67 Palmer TEA, Griffith RD, Jones C (1996) Effect of parenteral L-glutamine on muscle in the very severely ill. *Nutr* 12: 316-320
- 68 Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent J-L (2002) The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28: 1619-1624
- 69 Powell-Tuck J et al.(1999) Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide shortened hospital stays and improved immune status and nitrogen economy after major abdominal surgery. *Gut* Feb; 44 (2): 155
- 70 Powell-Tuck J, Jamieson C, Bettany G, Obeid O, Fawcett H, Archer C and Murphy D (1999) A double blind, randomized, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* Jul 45 (1): 82-88
- 71 Powell-Tuck J (1997) Glutamine supplementation in artificial nutritional support. *Lancet* (8): 350-1
- 72 Rhee K, Baxt W, Mackenzie J, Willits N, Burney R, O'Malley R et al. (1990) APACHE II scoring in the injured patient. *Crit Care Med* 18: 827-830
- 73 Roth E, Spittler A, Oehler R (1996) Glutamin: Wirkungen auf das Immunsystem, auf Eiweißhaushalt und Darmfunktionen. *Wien Klin Wochenschr* 108: 167-171
- 74 Sacks GS (1999) Glutamine supplementation in catabolic patients. *Ann Pharmacother* Mar; 33 (3): 348-54
- 75 Schloerb PR, Skikne B (1999) Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN* 23 (3): 117-22
- 76 Schuster H-P (2001) Update – Akutes Nierenversagen in der Intensivmedizin. *Intensivmed* 38: 179-186

- 77 Souba W , Wilmore DW, (1983) Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract. *Surg* 94: 342-350
- 78 Souba W, Roughneen P, Goldwater D, Williams J, Williams J and Rowlands B (1987) Postoperative alterations in interorgan glutamine exchange in enterectomized dogs. *Journal of Surgical Research* 42: 117-125
- 79 Souba W, Scott TE, Wilmore DW (1985) Intestinal consumption of intravenously administered fuels. *JPEN* 9: 18-22
- 80 Souba W, Herskowitz K et al. (1990) Lung glutamine metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14 (4 Suppl): 68s-70s
- 81 Souba W, Smith R and Wilmore D (1985) Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 9: 608-611 and 612-617
- 82 Souba W, Smith R and Wilmore D (1985) Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in visceral organs. *Metabolism* Vol 34, 5: 450-456
- 83 Souba W, Klimberg V, Plumley D, Salloum R, Flynn T, Bland K et al. (1990) The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 48: 383-391
- 84 Souba W, Wilmore D (1985) Gut-Liver interaction during accelerated gluconeogenesis. *Arch Surg* Vol 120 66-70
- 85 Stehle P, Zander J, Mertes N et al. (1989) Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1: 231-233
- 86 Stehle P, Herzog B, Kuhn KS und Fürst P (1996) Glutamin – ein unentbehrlicher Nährstoff bei metabolischem Stress. *Ernährungsumschau* 43 9: 318-328
- 87 Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, Stehle P, Fürst P (1994) Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 107: 1595 – 1601
- 88 Unertl K und Kottler B (1997) Prognostische Scores in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 46: 471-480
- 89 Van den Berghe G, Wouters PJ et al. (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31 (2): 359-66

- 90 Van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE et al. (1993) Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 341: 1363 – 1365
- 91 Vincent JL, De Medonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, Sprung C, Colardyn FC, Blecher S (1998) Use of the SOFA-Score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric , prospective study. *Crit Care Med* 26: 1793-1800
- 92 Vinnars E, Bergström J, Fürst P (1975) Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* 182: 665
- 93 Welbourne T, Childress D, Givens G (1987) Renal regulation of interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *Amer Physiol Society* 1876: R 859
- 94 Wilmore DW, Smith RJ, O`Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang X-D (1988) The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery* 104: 917
- 95 Wilmore DW (2002) Should a single nutrient reduce mortality? *Crit Care Med* Vol 30 9: 2153-2154
- 96 Wilmore DW (1999) Postoperative protein sparing. *World J Surg* Jun; 23 (6): 545-52
- 97 Windmueller HG (1982) Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol* 53: 201-237
- 98 Windmueller HG and Spaeth A (1980) Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate and aspartate. *J Biol Chem* 255: 107-112
- 99 Wong DT, Barrow PM, Gomez M, Mc Guire GP (1996) A comparison of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score and the trauma-injury severity score (TRISS) for outcome assessment in intensive care unit trauma patients. *Crit Care Med* 24: 1642 – 1648
- 100 Ziegler TR, Daignault NM (2000) Glutamine regulation of human immune cell function. *Nutrition* 16: 458-461
- 101 Ziegler TR, Gatzert C, Wilmore DW (1994) Strategies for attenuating protein-catabolic responses in critically ill. *Ann Rev Med* 45: 459-480

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 3.2.4-1	Parenterales Ernährungsprogramm mit (=Prüfgruppe) und ohne (=Kontrollgruppe) Ala-Gln (Angaben in g/kg KG/d)	15
Tabelle 3.2.4-2	Zusammensetzung der parenteralen Stickstoffzufuhr in beiden Gruppen	16
Tabelle 4.1.1-1	Patientenverteilung in Prüf – und Kontrollgruppe bzgl. der chirurgischen Kategorie.....	27
Tabelle 4.1.2-1	Anthropometrische Daten der Glutamin – und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)	27
Tabelle 4.2.1-1	Schweregradklassifizierungen: Apache II – Score bei Aufnahme ICU und bei Studieneinschluss; SOFA – Score bei Studieneinschluss (in der Glutamin – und Kontrollgruppe).....	28
Tabelle 4.2.2-1	Art und Menge der Blutersatzprodukte bis zum Studieneinschluss in der Prüf – und Kontrollgruppe	29
Tabelle 4.2.3-1	Bilirubinkonzentrationen im Plasma in [mg/dL] (Mittelwerte ± Standardabweichung) in der Prüf – und Kontrollgruppe bei postoperativer Aufnahme und bei Studieneinschluss zum Vergleich	30
Tabelle 4.2.3-2	Nierenfunktion bei Studieneinschluss	30
Tabelle 4.2.3-3	Ausgewählte Herz - Kreislaufparameter (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck RR) in der Prüf -und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung; Signifikanzniveau $p < 0,05$; t-test)	31
Tabelle 4.2.3-4	Zufuhr mittlerer Mengen verschiedener Katecholamine in $\mu\text{g/kg KG/d}$ (Mittelwerte ± Standardabweichung) am Aufnahme- und 1. Studientag	32
Tabelle 4.2.3-5	Ausgewählte Parameter zur Lungenfunktion ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$, Atemfrequenz/min) in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)	33
Tabelle 4.2.3-6	Anzahl der Patienten mit respiratorischem Versagen in der Prüf – und Kontrollgruppe bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation und am 1. Studientag	34
Tabelle 4.3.1-2	Energiezufuhr [kcal/d] aus der enteralen Ernährung an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe	36
Tabelle 4.3.1-3	Gesamtenergiezufuhr [kcal/d]; Summe aus PN und EN an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf - und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)	36
Tabelle 4.3.1-4	Gesamtkohlenhydratzufuhr in [g/kg KG/d] an den Studientagen 1 – 5 in Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)	37
Tabelle 4.3.1-5	Parenterale Fettzufuhr in [g/kg KG/d] an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwert ± Standardabweichung)	38

Tabelle 4.3.1-6	Fetzzufuhr (Summe aus parenteraler und enteraler Ernährung) in [g/kg KG/d] in der Kontroll – und Prüfgruppe an den Studientagen 1 – 5 (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 38	38
Tabelle 4.3.2-1	Parenterale Aminosäurezufuhr in [g / kg KG / d] an den Studientagen 1 – 5 (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 39	39
Tabelle 4.3.2-2	Summe aus parenteraler und enteraler Aminosäurezufuhr in [g/kg KG/d] an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 39	39
Tabelle 4.3.3-1	Durchführung der enteralen Ernährung ; Tage mit EN und erfolgreicher EN (zugeführte Sondenkost minus Reflux > 700ml) in Prüf – und Kontrollgruppe (MW \pm SD) 40	40
Tabelle 4.3.3-2	Anzahl der Patienten in der Prüf – und Kontrollgruppe mit tatsächlich zugeführter Sondenkost während der ersten fünf Studientage (Sondenkostmenge > Reflux) 41	41
Tabelle 4.3.3-3	Ernährungsform der Patienten in Prüf – und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Verlegung (Anzahl der Patienten mit parenteraler, enteraler Ernährung oder einer Kombination der beiden)..... 41	41
Tabelle 4.4.1-1	Mittlere Blutzuckerkonzentrationen in [mg / dL] an den Studientagen 1 – 5 in der Kontroll – und Prüfgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 42	42
Tabelle 4.5.1-1	Tägliche Stickstoffausfuhr in [g / d] an den Studientagen 1 – 5 in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 44	44
Tabelle 4.6.1-1	Anzahl Therapietage mit Katecholaminen bzw. hoher Katecholamindosierung (> 0,1 μ g / kg KG / min) in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 45	45
Tabelle 4.6.1-2	Anzahl Therapietage mit systemischer Opioidtherapie und Sedierung in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 46	46
Tabelle 4.6.1-3	Zufuhr der mittleren Menge an Blutersatzprodukten [Einheiten] während der Studie in der Prüf – und Kontrollgruppe – bezogen auf die Patienten, die die jeweiligen Substrate erhielten (Mittelwerte \pm Standardabweichung); EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP=Fresh Frozen Plasma 47	47
Tabelle 4.6.2-1	Ausgewählte Parameter zur Atemfunktion während des Aufenthalts auf der ICU in der Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) ; bezogen auf die Patienten, die nicht auf der ICU verstorben sind..... 48	48
Tabelle 4.6.3-1	Nierenfunktion im Verlauf des stationären Aufenthalts und bei Verlegung; bezogen auf die Patienten, die mit einer kompensierten Retention in die Studie eingeschlossen wurden 50	50
Tabelle 4.6.3-2	Nierenfunktion im Verlauf des stationären Aufenthalts und bei Verlegung ; bezogen auf die Patienten, die mit einer CVVH oder Dialyse in die Studie eingeschlossen wurden..... 50	50
Tabelle 4.6.3-3	Nierenfunktion während der Studie (Tage mit CVVH) ; bezogen auf die mit CVVH therapierten Patienten aus Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) 51	51

Tabelle 4.6.3-4	Nierenfunktion am letzten Tag auf der ICU (durch Tod oder Verlegung).....	51
Tabelle 4.6.4-1	Leberfunktion im Studienverlauf (Bilirubinkonzentration > 5 mg / dL und Leberversagen) in Prüf – und Kontrollgruppe (Anzahl Patienten).....	52
Tabelle 4.6.5-1	Tage mit prokinetischen Drogen und Defäkation > 100ml während Intensivaufenthalt in Prüf – und Kontrollgruppe (Mittelwert ± Standardabweichung)	53
Tabelle 4.7.2-1	Letalitätsraten während ICU, 30 Tagen und 6 Monaten in der Prüf – und Kontrollgruppe	55
Abbildung 1.1-1	Glutamin als chemische Strukturformel.....	1
Abbildung 1.1-2	Physiologische Funktion der Niere innerhalb des Glutaminmetabolismus zwischen den Organen (Abb. aus Souba et al., 1985).....	2
Abbildung 1.2-1	Erhöhter Glutaminmetabolismus zwischen den Organen bei Störung der gastro-intestinalen Barriere verursacht durch postoperativen Stress (Abb. nach Souba et al., 1990)	4

9 Danksagung

Für die freundliche Unterstützung sowie die Hilfestellung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit gilt mein herzlichster Dank Frau Priv.-Doz. Dr. Chr. Goeters. Mit ihr zusammen wurde das inhaltliche Fundament dieser Untersuchung gelegt und ihre zahlreichen Hilfestellungen und Ratschläge waren mir in allen Bereichen dieser Arbeit eine wertvolle Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Van Aken möchte ich mich dafür bedanken, dass er die Durchführung dieser Untersuchung in seiner Klinik ermöglicht hat.

Insbesondere Frau Dr. Carola Wempe möchte ich für die lange währende Unterstützung sowie wertvollen Anregungen bei der Verwirklichung dieser Arbeit danken.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin – insbesondere auch Fr. Dr. Anke Wenn – für ihre freundliche Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung der Untersuchung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christian Flören, der mich mit seinen geduldigen und wertvollen technischen Hilfestellungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr unterstützt hat. Herrn Jens Schäfer danke ich für die Durchsicht und wertvollen Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit.

10 Lebenslauf

Name: Hasenäcker, Miriam – Elisa
Geb. – Datum: 20.02.76
Geb. – Ort.: Münster
Familienstand: ledig
Adresse: Kettelerstr. 48
48147 Münster
0251 / 793224

Eltern: Hasenäcker, Dr. Rainer (Arzt für Urologie)
Hasenäcker-Behler, Gaby (Lehrerin)

Schulbildung:

1982: Einschulung Ludwigs-grundschule in Ibbenbüren
1984: Wechsel zur Grundschule St. Stephanus in Paderborn
1986 – 1995 : Gymnasium St. Michael in Paderborn
1995: Abitur

Studium:

Oktober 1995: Studienbeginn Zahnmedizin an der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster
1997: Vorphysikum
1998: Physikum
Juli 2001: Staatsexamen Zahnmedizin

Assistententätigkeit:

01.09.2001 –
31.01.2003: Vorbereitungsassistentin in der
Zahnarztpraxis Rolf Austermann
Neubrückenstr. 12 – 14 / Münster

Ab 15. Februar 2003 Fortsetzung der Vorbereitungsassistentenzeit in einer Praxis in MS -
Warendorf - seit 01. April 2004 in dieser Praxis als selbständige Zahnärztin
niedergelassen.

Münster, den

11 Anhang

APACHE-II-Schweregradklassifikationssystem

APACHE-II-Schweregradklassifikationssystem

Physiologische Größen	Punkte für erhöhte Werte					Punkte für erniedrigte Werte				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatur rektal [°C]	≥ 41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	-	30-31,9	≤ 29,9	
Art. Mitteldruck [mmHG]	≥ 160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤ 49	
Herzfrequenz [pro min]	≥ 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤ 39	
Atemfrequenz [pro min]	≥ 50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤ 5	
wenn FiO ₂ ≥ 0.5:P(A-a)O ₂	≥ 500	350-499	200-349	-	200	-	-	-	-	
wenn FiO ₂ < 0.5 PaO ₂	-	-	-	-	> 70	61-70	-	55-60	< 55	
Serumnatrium [mmol/L]	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	≤ 110	
Serumkalium [mmol/L]	≥ 7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	< 2,5	
Serumkreatinin [mg/dL] (bei ANV Wert verdoppeln)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	0,6	-	-	
Hämatokrit [%]	≥ 60	-	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	< 20	
Leukozyten [1000 / mm ³]	≥ 40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1	
GCS (Glasgow Coma Scale)	Score = 15 minus aktueller GCS Score					⇐ GCS-Score eintragen				
Serum HCO ₃ ⁻ venös [mmol/L] (falls keine art. BGA)	≥ 52	41-51,9	-	32-40,9	22-31,9	-	18-21,9	15-17,9	< 15	
A: Gesamtscore physiolog. Größen	Werte für jede Variable markieren und Summen notieren									

A Gesamtscore physiol. Größen: _____

Alterspunkte:

< 44 : 0 45-54 : 2 55-64 : 3 65-74 : 5 ≥ 75 : 6

+ _____

C. Anamnesepunkte: Liegt eine der unten beschriebenen Erkrankungen vor, so werden folgende Punktwerte addiert

- für internistische und postoperative Notfälle
- für elektive Operationen

5 Punkte

2 Punkte

+ _____

A+B+C

Total APACHE II

SOFA-Score

SOFA SCORE					
	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂ (%)	>400	301 – 400	201 – 300	101 - 200 with respiratory support	≤100 with respiratory support
Coagulation Platelets (x10 ³ /mm ³)	>150	101 – 150	51 – 100	21 - 50	≤20
Liver Bilirubin (mg/dL) (umol/L)	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12.0 >204
Cardiovascular Hypotension	none	MAP<70mmHg	Dopamine≤5 or dobutamine (any dose)*	Dopamine>5 or epi ≤0.1 or norepi ≤0.1*	Dopamine >15 or epi>0.1 or norepi>0.1*
CNS Glasgow Coma Score	15	13-14	10 to 12	6 to 9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) (umol/L) or urine output	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 or 201 - 500 mL/day	>5 >440 or <200mL/day

Notes: epi, epinephrine; norepi, norepinephrine
*Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in µg/kg/min)
To convert kPa to mmHg, divide the value by 0.1333

SOFA Score categories are progressive and mutually exclusive. While patients can belong to different categories across the subscales (category 1 for respiratory, category 0 for coagulation, category 3 for CNS, etc.), patients can belong to only one category within each subscale. Provide the HIGHEST SOFA subscores of the day.

- ◆ **Respiration:** compute the PaO₂/FIO₂ ratio; use PaO₂ (mmHg)/FIO₂ (%), for example: PaO₂ of 95 mmHg and FIO₂ of .30 would render a ratio of 316.7 and a SOFA subscore of 1. If the patient is not ventilated, the patient **cannot** have a SOFA subscore of 3 or 4. Similarly, if the patient is ventilated, the patient **must** have a SOFA subscore of 3 or 4.
- ◆ **Coagulation:** assign a category number based upon platelet count (x10³/mm³)
- ◆ **Liver:** rank the patient according to bilirubin value (using either mg/dL or µmol/L); note, as bilirubin levels do not fluctuate drastically but rather change gradually, mean or midpoint values can be substituted for missing values if bilirubin is not monitored daily, for example, if a patient has a value of 2.0 mg/dL on day one, is missing a reading for day 2, and has a bilirubin value of 2.4 mg/dL on day 3, a value of 2.2 mg/dL can be assigned for day 2—this would correspond to a SOFA subscore of 2.
- ◆ **Cardiovascular:** assign a score based on applicable criteria; if patient has hypotension but is NOT on adrenergic agents, assign a score of 1; note that SOFA subscore when on adrenergic agents is dependent upon dose; all doses are in µg/kg/min.
- ◆ **CNS:** use the Glasgow Coma Scale as the basis for the Central Nervous System SOFA subscore; if the patient is sedated, rate the patient according to the score that they would possess if they were not sedated.
- ◆ **Renal:** use serum creatinine (either mg/dL or µmol/L) to score renal function; if patient is oliguric, the score can be based upon urine output.

Total SOFA Score: Provide the HIGHEST total SOFA score of the day by summing the HIGHEST subscores.

Glasgow- Coma- Scale GCS

	GCS-Score
I. Augen öffnen	
▪ spontan mit Fixation	4
▪ auf Ansprache	3
▪ auf Schmerzreize	2
▪ nicht	1
II. Beste motorische Antwortreaktion	
▪ auf Aufforderung	6
▪ gezielte Abwehrbewegung	5
▪ ungerichtete Abwehrbewegung	4
▪ abnorme Beugung	3
▪ Strecksynergismen	2
▪ keine	1
III. Beste verbale Antwort	
▪ orientiert	5
▪ unzusammenhängende Sätze	4
▪ inadäquate Worte	3
▪ unverständliche Laute	2
▪ keine	1
Summe	