Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

Fettsäurenmuster im Liquor cerebrospinalis von Erwachsenen und Kindern

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Antje Großmann
aus Stuttgart

2006

amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter : Prof. Dr. Michael Leichsenring

2. Berichterstatter: PD Dr. Nele Wellinghausen

Tag der Promotion: 14. Dezember 2006

In Liebe meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen 9

1 Einleitung 11

1.1 Fettsäuren 11
1.2 Aufbau der Zellmembran 16
1.3 Tuberkulostearinsäure als spezielle Fettsäure der Zellmembran bei Mykobakterien 17
1.4 Liquorschrankenstörung 18
1.5 Arbeiten zu Fettsäuren im Liquor cerebrospinalis; Ziele der vorliegenden Arbeit 19

2 Material und Methoden 20

2.1 Untersuchte Kollektive 20
2.2 Lagerung des Probenmaterials 26
2.3 Analytik 26
2.4 Vorbereitende methodische Untersuchungen 30
2.5 Datenanalyse und Statistik 36

3 Resultate 37

3.1 Fettsäurenanalyse der einzelnen Gruppen 37

4 Diskussion 53

4.1 Vergleiche zu hirnorganisch gesunden Erwachsenen 53
4.2 Gruppenvergleich csf von gesunden Erwachsenen *vs.* csf von gesunden Kindern 57
4.3 Gruppenvergleiche zu Meningitis 59
4.4 Gruppenvergleiche zu sonstigen pathologischen Veränderungen 66
4.5 Tuberkulöse Meningitis - Nachweis von TBSA als Marker im csf 70

5 Zusammenfassung 71

6 Literaturverzeichnis 73

7 Abbildungsverzeichnis 82

8 Tabellenverzeichnis 83

9 Tabellenanhang 85

10 Lebenslauf 86

11 Danksagung 87

ABKÜRZUNGEN

AA	Arachidonsäure
AML	Akute myeloische Leukämie
BHT	Butylhydroxytoluol
C	Cholesterin
CE	Cholesterinester
CP	Cholinphosphoglyceride
csf	Liquor cerebrospinalis
DHA	Docosahexaensäure
EP	Etholaminphosphoglyeride
EPA	Eicosapentaensäure
FID	Flammenionisations-Detektor
FS	Fettsäuren
G	Glycerin
G.A.	Annäherung an die Gauss`sche Verteilung
GC/FID	Gaschromatographie/Flammenionisations-Detektor
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HCL	Salzsäure
HDL	high-densitiy-lipoprotein
HPLC	High Perfomance Liquid Chromatographie
LDL	low-densitity-lipoprotein
LT	Leukotriene
M	Molar
Mening. carc.	Meningeosis carcinomatose
MS	Multipler Sklerose
MUFA	Einfach ungesättigte Fettsäuren
PC	Phospatidylcholin
PCR	Polymerase Chain Reaction

PG	Prostaglandin
PGI2	Prostazyklin
PL	Phospholipide
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
T	Triglyceride
TBSA	Tuberkulostearinsäure
TG	Triacylglycerol
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

Die Untersuchung des *Liquor cerebrospinalis* (csf) ist bei vielen Erkrankungen, wie z.B. der Meningitis, bei Hirntumoren und Multipler Sklerose (MS) ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel (Masuhr 1996).

Je nach Verdachtsdiagnose erfolgt bei der Liquoruntersuchung die Bestimmung der Zellzahl, des Glukose- und Eiweißgehaltes und die Zelldifferenzierung. Mikroskopische Untersuchungen (Gram-Färbung) und das Anzüchten von eventuellen Erregern, sowie eine PCR (Polymerase Chain Reaction) sind weitere diagnostische Schritte.

Bei der MS werden zusätzlich oligoklonale Banden bestimmt. Bei Hirntumoren besteht insbesondere die Frage nach malignen Zellen im csf. Eine weitere Möglichkeit der Liquordiagnostik bei oben genannten Erkrankungen im csf ist die Bestimmung der Fettsäuren und des Fettsäurenmusters. So können pathologische Fettsäurenmuster erkannt werden und eine Liquor-Blut-Schrankenstörung kann, beispielsweise über eine Erhöhung der Linolsäurekonzentration im Vergleich zum Plasma entsprechend einer erhöhten Albuminkonzentration, diagnostiziert werden.

1.1 Fettsäuren

Fettsäuren (FS) sind Monocarbonsäuren mit verschieden langen Ketten von Kohlenwasserstoffgruppen und einer Carboxylgruppe.

Man unterscheidet gesättigte und ungesättigte Fettsäuren. Ungesättigte Fettsäuren besitzen eine oder mehrere Doppelbindungen. Je nach Anzahl der Doppelbindungen spricht man von einfach ungesättigten (MUFA) bzw. von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA). Bei den gesättigten Fettsäuren hingegen liegen keine Doppelbindungen vor. Der Kohlenstoff, der die endständige Methylgruppe der FS trägt, wird mit „ω“ bzw. „c“ bezeichnet.

Des Weiteren wird zwischen essentiellen und nicht-essentiellen Fettsäuren unterschieden. Im Gegensatz zu nicht-essentiellen Fettsäuren müssen essentielle Fettsäuren über die Nahrung aufgenommen werden, da es im menschlichen

Körper zu keiner *de novo*-Synthese kommt (Burr u. Burr 1929). Zu den essentiellen Fettsäuren gehören die Linolsäure (18:2ω6) und die α-Linolensäure (18:3ω3).

1.1.1 Stoffwechsel der essentiellen Fettsäuren

Man unterscheidet bei den essentiellen Fettsäuren den Omega-3- und den Omega-6-Weg.

Der Omega-3-Weg hat als Ausgangssubstanz die α-Linolensäure (18:3ω3), der Omega-6-Weg die Linolsäure (18:2ω6). Durch eine δ6-Desaturase wird aus der Linolsäure γ-Linolensäure (18:3ω6) und aus der α–Linolensäure wird 18:4ω3. Die δ6-Desaturase hat sich als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Stoffwechsel der essentiellen Fettsäuren erwiesen (Brenner 1977). Der nächste Schritt besteht aus einer Elongation der jeweiligen Fettsäuren. Im weiteren Schritt wechseln sich Desaturierung (δ5-Desaturase und δ4-Desaturase) und Elongation ab. Durch die Desaturase werden Doppelbindungen eingefügt und durch die Elongase wird die Kohlenstoffkette der Fettsäuren verlängert. So entsteht bei der Omega-3-Reihe als Endprodukt die Docosahexaensäure (DHA, 22:6ω3) und bei der Omega-6-Reihe 22:5ω6. (Siehe Abbildung 1). Zwischen den verschiedenen Gruppen besteht kein Austausch der Metabolite. Dennoch beeinflussen sie sich durch die unterschiedliche Affinität zu den Enzymen.

Die Omega-3-Reihe hat eine höhere Affinität zu den δ4- und δ6-Desaturasen als die Omega-6-Reihe (Hague u. Christoffersen 1984 u. 1986) (de Gomez Dumm u. Brenner 1975).

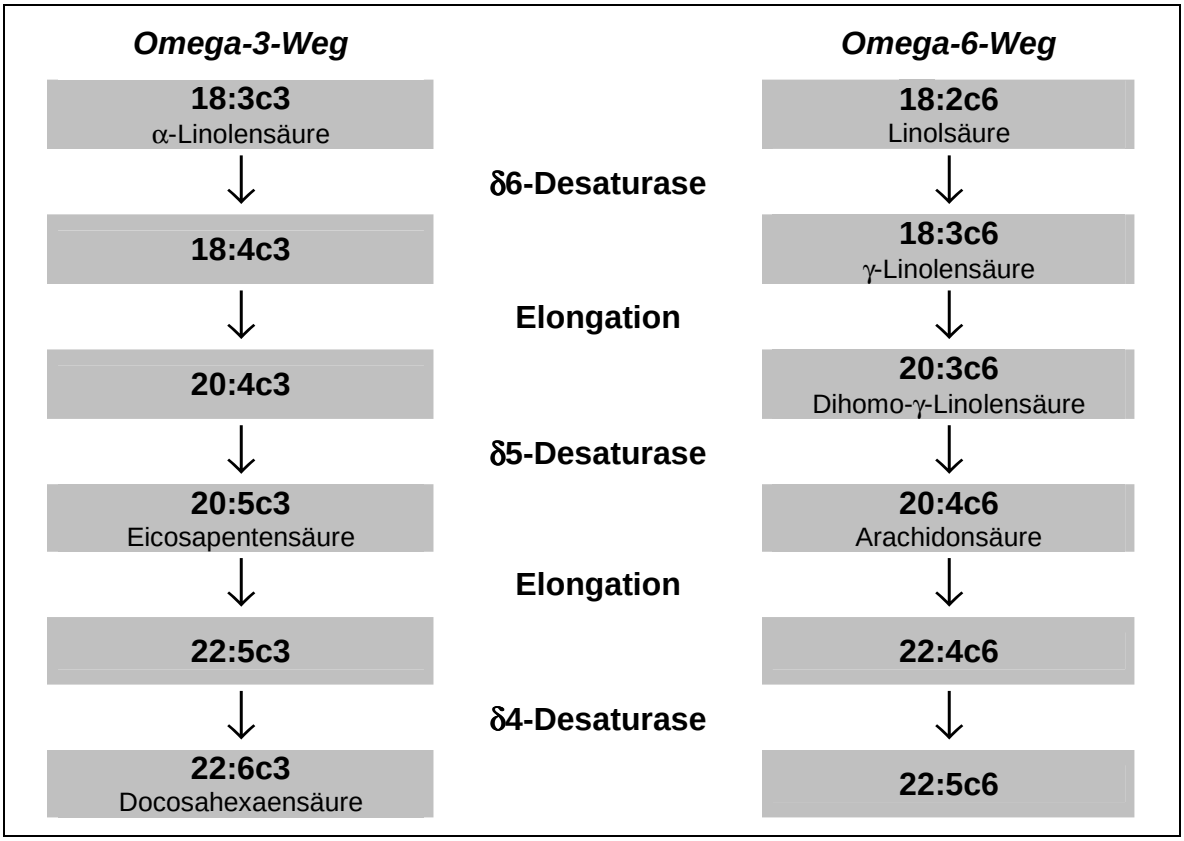

Abbildung 1 Omega-3- und Omega-6-Weg

Die δ4-Desaturase konnte im Gegensatz zu der δ5- und δ6-Desaturase nie direkt nachgewiesen werden (Mohammed et al. 1995) (Sauerwald et al. 1997) (Voss et al. 1991). Statt dessen wurde ein sogenannter alternativer Weg nachgewiesen. Bei diesem alternativen Weg wird, wie in Abbildung 2 dargestellt, die Endsubstanz nicht direkt über die δ4-Desaturase gebildet. Stattdessen entstehen die Endsubstanzen 22:6ω3 bzw. 22:5ω6 über die Verkettung einer Elongation, δ6-Desaturase sowie einer β-Oxidation.

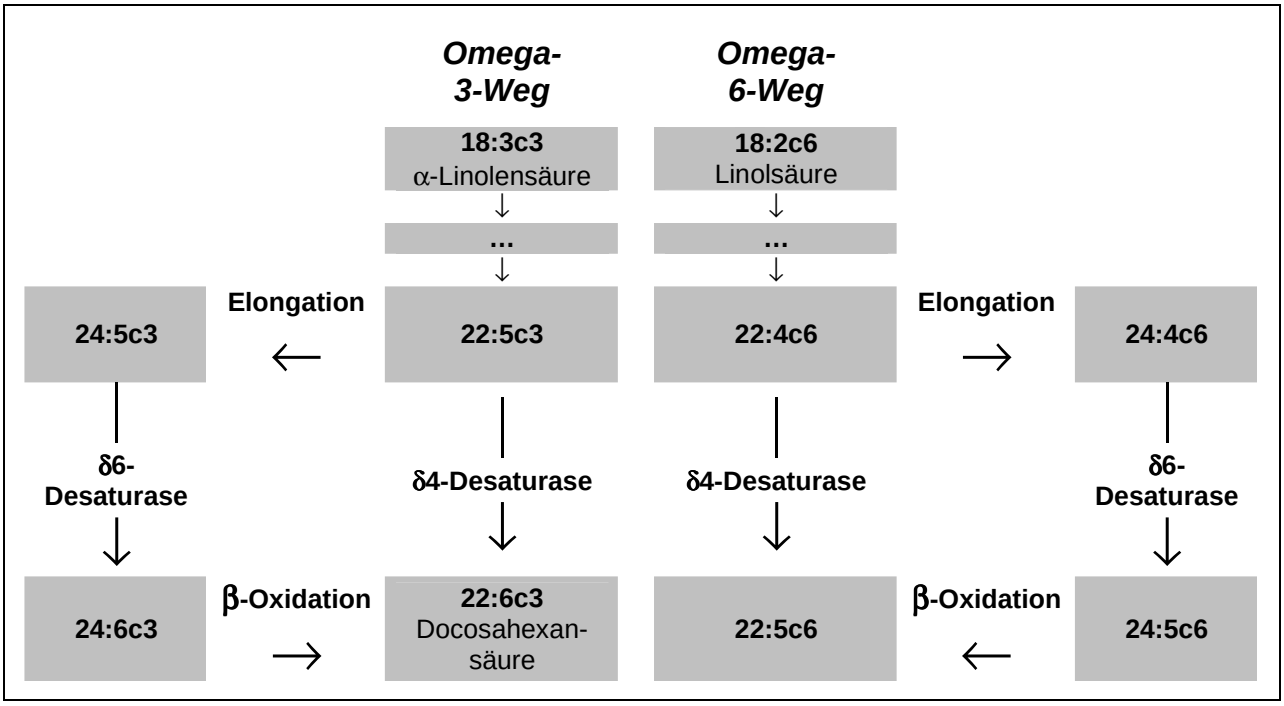

Abbildung 2 Omega-3- und Omega-6-Weg: Alternativer Weg nach Mohammed et al. 1995, Sauerwald et al. 1997 und Voss et al. 1991

1.1.2 Bedeutung der essentiellen Fettsäuren

Die essentiellen Fettsäuren haben vielfältige Funktionen. Unter anderem sind sie wichtige Vorstufen von Entzündungsmediatoren.

So wird bei jeder Zellschädigung die Phospholipase A_2 aktiviert, die die Bildung der Arachidonsäure (AA, 20:4ω6) anregt. Aus der AA werden über 5-Lipoxygenase Leukotriene (LT) gebildet. Leukotriene bewirken eine Chemotaxis, eine Vasokonstriktion, einen starken Bronchospasmus und erhöhen die Gefäßpermeabilität durch Kontraktion der Endothelien im venösen Teil der Endstrombahn.

Über eine Cyclooxygenase wird aus der AA Prostaglandin (PG), Prostazyklin (PGI_2) und Thromboxan A_2 gebildet.

Prostaglandine bewirken eine Vasodilatation und steigern die Permeabilität der Gefäße. Die Schmerzsensibilität der Rezeptoren für Bradykinin und der Anstieg der Körpertemperatur werden durch Prostaglandine der E-Reihe vermittelt. PGE_2

und PGD_2 sind für die verzögerte und langanhaltende Vasodilatation der Arteriolen verantwortlich.

Prostazyklin wirkt im Endothel durch eine Vasodilatation und inhibiert die Plättchenaggregation.

Thromboxan A_2 wird aus den geschädigten Thrombozyten freigesetzt und bewirkt eine Vasokonstriktion und die Aggregation weiterer Thrombozyten.

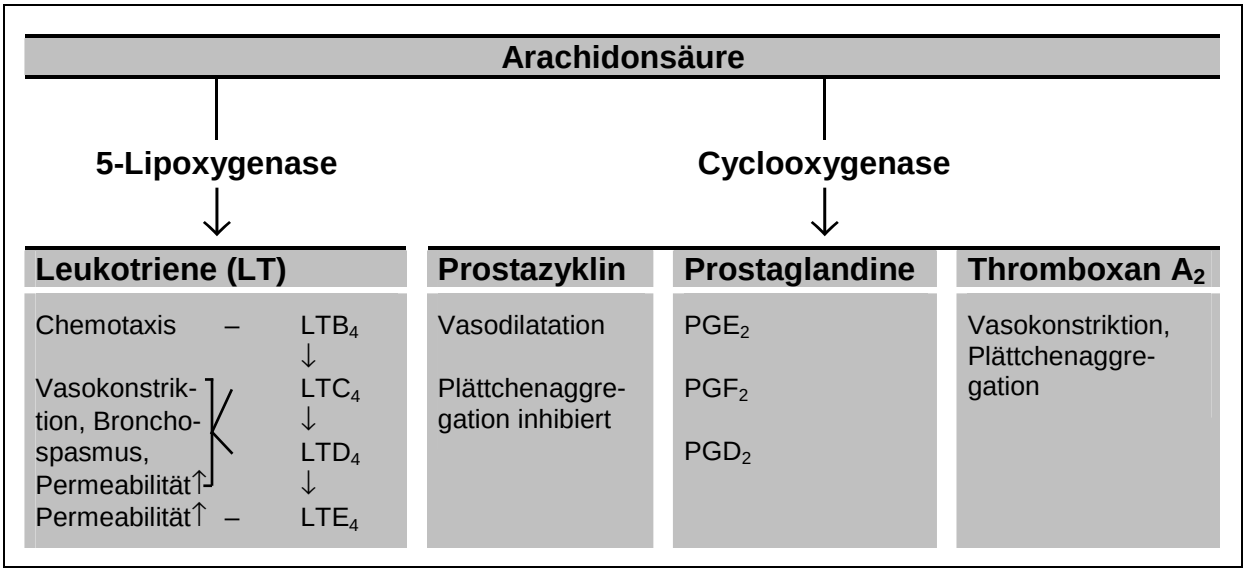

Abbildung 3 Flußdiagramm der Arachidonsäuremetaboliten nach Böcker et al. 1997

Fettsäuren der Omega-3-Reihe, vor allem Eicosapentaensäure (EPA, 20:5ω3), konkurrieren mit der AA um die Prostaglandin- und Leukotriensynthese auf der Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Ebene. Überwiegen in Zellmembranen die Anteile von EPA und DHA, so kommt es zu einem Anstieg von Thromboxan A_3 (schwacher Plättchenaggregator und Vasokonstriktor), Prostacyclin PGI_3 und Leukotrien B_5 (schwacher Entzündungsinduktor) (Weber et al. 1986) (Needleman et al. 1979). Dies gilt besonders für die Membranen von sowohl Plättchen, Erythrozyten, neutrophilen Granulozyten, Monozyten als auch Leberzellen.

Die essentiellen Fettsäuren der Omega-3-Reihe verlängern die Blutungszeit. Die Plättchenaggregationsfähigkeit, die Blutviskosität und das Fibrinogen nehmen ab. Wenn bei Gabe von Omega-3-Fettsäuren gleichzeitig der Anteil an gesättigten Fettsäuren gesenkt wird, kommt es bei bestehender Hyperlipidämie zu einer

Abnahme des LDL (low-density-lipoprotein), jedoch zu keinem oder nur einem geringen Anstieg des HDL (high-densitiy-lipoprotein) (Simopoulos 1991).
Des Weiteren sind die Omega-3-Fettsäuren wichtig für die Entwicklung der Retina und des Gehirns (Bazan 1989) sowie für die Körpergröße, das Geburtsgewicht und den Kopfumfang bei Säuglingen (Leaf et al. 1992). Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren bei Säuglingen zeigte eine schuppende Dermatose, eine Störung der Hauttrophik mit Trockenheit, sowie Desquamation und Intertrigo (Hansen et al. 1958).

1.2 Aufbau der Zellmembran

Die Zellmembran besteht aus drei Schichten. Einer äußeren Schicht, auch äußere Lamelle (B-Seite) genannt, einer dem Zellinneren zugewandten Lamelle (A-Seite) und dem Raum zwischen der äußeren und inneren Lamelle.
Im Wesentlichen besteht die Membran aus Lipiden (Phospholipide, Cholesterin, Glykolipide), Proteinen und in einem geringen Anteil aus Kohlenhydraten.
Phospholipiden stellen den überwiegenden Bestandteil der Lipide der Zellmembran dar. Sie haben einen hydrophilen und einen hydrophoben Anteil. Der hydrophile Teil sitzt außen und besitzt eine polare, elektrisch geladene Gruppe. Der hydrophobe Anteil ragt nach innen, ist apolar und besteht aus langen Fettsäureketten. Die Phospholipide sind seitlich verschiebbar (= laterale Diffusion). Es besteht ein Austausch der Phospholipide zwischen den Schichten, welcher auch als „flip-flop“ bezeichnet wird.
Zu einem geringen Teil besteht die Zellmembran aus Cholesterin. Es handelt sich um ein neutrales Lipid, welches der Verfestigung und Reduktion der Membran-fluidität dient.
Nur in der äußeren Membran der Zellwand kommen Glykolipide vor. Glykolipide bestehen aus einem Glycerin oder einem Sphingosinderivat und einem Zuckerrest. Das sogenannte Ceramid, welches aus Fettsäuren und Sphingosin besteht, ist Grundbaustein der Glykolipide mit Sphingosinderivat.
Die Proteine der Zellmembran haben, wie die Lipide, einen hydrophilen und einen hydrophoben Anteil. Der hydrophile Anteil ragt über die Membran hinaus,

wohingegen der hydrophobe Anteil innerhalb der Zellmembran liegt und Wechselwirkungen mit den Fettsäureketten der Phospholipide eingeht. Es wird zwischen integralen und peripheren Proteinen unterschieden. Integrale Proteine reichern sich in der gesamten Membran an und sind fest mit der Membran verbunden. Periphere Proteine liegen entweder an der äußeren oder an der inneren Lamelle und sind durch Fettsäurereste oder nicht-kovalente Wechselwirkungen über transmembranöse Proteine mit der Membran verankert.
Die Funktion der Zellmembran besteht in ihrer Wirkung als Diffusionsbarriere, die jedoch durch aktive oder passive Transportvorgänge überwunden werden kann. Auch besteht ihre Funktion in der Verknüpfung der Zellen untereinander sowie der Zellerkennung und Signalverarbeitung.
Fettsäuren sind ein wichtiger Bestandteil der oben erwähnten Lipide.

1.3 Tuberkulostearinsäure als spezielle Fettsäure der Zellmembran bei Mykobakterien

Bei der Tuberkulostearinsäure (TBSA) handelt es sich um eine 10-Methyloctadekansäure.
Sie kommt ausschließlich bei Mykobakterien und Aktinomykosen als Bestandteil der Zellmembran vor. Bei einer Infektion mit diesen Erregern kann TBSA mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS) in menschlichem Untersuchungsmaterial nachgewiesen werden. Die ersten Versuche dazu stammen von Odham (Odham et al. 1979). Der Nachweis der TBSA im csf bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis erfolgte mittels GC/MS durch French (French et al. 1987) und Mardh (Mardh et al. 1983). Diese Methode erwies sich als sehr sensitiv, jedoch apparativ äußerst aufwendig.

1.4 Liquorschrankenstörung

Das Zentralnervensystem (ZNS) und die Liquorräume sind gegenüber dem Blutstrom abgeschlossen. Es besteht eine Blut-Hirn-Schranke, welche durch Endothelzellen der im ZNS gelegenen Gefäße gebildet wird. Im Bereich der Blut-hirnschranke gibt es verschiedene Transportmechanismen (Diffusion, passive und aktive Transportmechanismen).

Des Weiteren gibt es sowohl die Blut-Liquor- als auch die Liquor-Blutschranke. Die Liquor-Blutschranke wird durch das Neuroendothel zwischen *Arachnoidea* und *Dura mater* gebildet.

Als Ursache der Liquorschrankenstörung wurde von Reiber (Reiber 1994) eine verlangsamte Flussrate des csf und eine damit verbundene verlängerte Diffusions-zeit beschrieben. So wird z.B. bei einer purulenten bakteriellen Meningitis eine erhöhte Viskosität und eine damit einhergehende reduzierte Flussgeschwindigkeit des csf beschrieben.

Bei der Multiplen Sklerose geht man davon aus, dass eine Störung der Blut-Liquorschranke durch eine Zunahme der Permeabilität der Gefäßwände bei aktiven Plaques und nicht durch eine Verringerung der Flussrate des csf (Liebsch et al. 1996) verursacht wird.

In der Arbeit von Spector (Spector 1998) konnte ein Transportmechanismus über die Blut-Hirn-Schranke für gesättigte und ungesättigte (essentielle) Fettsäuren nachgewiesen werden. Bei den gesättigten Fettsäuren handelt es sich hierbei um einen Probenecid-sensitiven Mechanismus. Bei den ungesättigten Fettsäuren liegt hingegen ein nicht Probenecid-sensitiver Mechanismus vor.

1.5 Arbeiten zu Fettsäuren im Liquor cerebrospinalis; Ziele der vorliegenden Arbeit

Es liegen bisher nur wenige Arbeiten zum Fettsäurenmuster im csf vor. Dabei wurden hauptsächlich die in höheren Konzentrationen vorkommenden Fettsäuren wie Ölsäure (18:1ω9) und Palmitinsäure (16:0) untersucht. Des Weiteren wurden meist nur kleine Kollektive (n = 7 - 11) betrachtet. Da die meisten Arbeiten zwischen 1960 und 1980 entstanden sind, konnten viele Fettsäuren, die nur in geringen Konzentrationen im csf vorkommen, mit den damals verfügbaren Methoden nicht erfasst werden. Zum Teil war auch die Auftrennung der einzelnen Fettsäuren nur eingeschränkt möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, Fettsäurenmuster des csf für Erwachsene und Kinder mittels Kapillar-Gaschromatographie zu beschreiben und mögliche Veränderungen bei verschiedenen Erkrankungen, die das Zentralnervensystem betreffen, zu untersuchen. Dazu wurden verschiedene Patientengruppen untersucht. Bakterielle, tuberkulöse und virale Meningitis, Multiple Sklerose, tumoröse Erkrankungen und Einblutungen in das Ventrikelsystem. Das Fettsäurenmuster des csf der Erwachsenengruppe ohne ZNS Mitbeteiligung wurde zudem mit Arbeiten über Fettsäuren im Plasma verglichen. Besonderes Augenmerk galt einem möglichen Nachweis von TBSA bei tuberkulöser Meningitis als Schnelltest mittels GC/FID (Gaschromatographie/Flammenionisatins-Detektor). Der Nachweis der tuberkulösen Meningitis gestaltet sich oftmals schwierig, da es keinen Direktnachweis gibt. Der Nachweis der tuberkulösen Meningitis mittels Zellzahl ist ungenau, das Ergbnis einer Zellkultur dauert zeitlich zu lang zur Diagnosestellung. Ein solcher Schnelltest kann derzeit mittels GC/MS durchgeführt werden. Dieser Test ist sehr sensitiv, allerdings apparativ aufwendig und daher sehr kostenintensiv.

Es sollte daher versucht werden, ob mittels der deutlich billigeren GC/FID eine ausreichende Sensitivität vorhanden ist, es wäre dann eine breite Anwendung der Nachweismethode möglich.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Untersuchte Kollektive

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 161 Proben von 155 Patienten untersucht.
Die Proben der Patienten mit MS stammten aus der Praxis von Herrn Dr. Lang, Reichertshofen.
Die übrigen csf Proben von erwachsenen Patienten stammten aus der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg.
Die Liquorproben von Kindern mit tuberkulöser Meningitis stammten aus Südafrika. Als Versuchsmaterial von Kindern ohne tuberkulöse Meningitis wurden Proben aus der Universitätskinderklinik Heidelberg verwendet.
Alle Proben wurden im Rahmen von klinisch indizierten diagnostischen Punktionen entnommen.

2.1.1 Csf von Erwachsenen ohne Erkrankungen mit Mitbeteiligung der Liquorräume

Es wurden 19 Liquorproben von Erwachsenen, zehn männlichen und neun weiblichen, untersucht. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Liquorpunktion zwischen 27 und 73 Jahren. Keiner von ihnen litt an einer tuberkulösen Meningitis.
Diese Patientengruppe wird im Folgenden als „gesunde Erwachsene“ bezeichnet. Die Patienten sind nicht frei von einer Pathologie, jedoch frei von pathologischen Befunden cerebral.

Tabelle 1 Grund der Liquorpunktion bei gesunden Erwachsenen

Grund der Liquorpunktion	Anzahl der Patienten
Diabet. Polyneuropathie, restless leg Syndrom	1
Pseudotumor cerebri	3
Kleinhirninfarkt	1
Kribbelparästhesie, Sensibilitätsstörung der Akren oder Hyperventilationstetanie	3
Krampfanfall, Z.n. Ovarial Carcinom, keine Filiae	1
Ösophagus Carcinom, Sensibilitätsstörung, keine Filiae	1
Analgetika induzierter Kopfschmerz	1
Ausschluss Subarachnoidalblutung	1
Ausschluss Meningitis	2
V.a. spinozerebellärer Ataxie, Schlafapnoe	1
Multiple intracranielle Gefäßverschlüsse, -stenose	1
Psychose und Depression	1
Spinalkanalstenose	1
Hochmalignes Burkitt-Lymphom, keine Filiae	1

2.1.2 Csf von Kindern ohne Erkrankungen mit Mitbeteiligung der Liquorräume

Die 19 Proben der Kinder (fünf Mädchen und 14 Jungen) stammten aus der Universitätskinderklinik Heidelberg. Das Alter der Kinder lag zum Zeitpunkt der Liquorpunktion zwischen 1 und 13 Jahren.

Die Ursache des Krankenhausaufenthaltes waren Fieberkrämpfe, Ataxie mit Hemiplegie und Bewegungsstörung, Epilepsie, Synkope mit Sinusbradykardie und Hemianopsie, Gastroenteritis, nicht meningeale Infektion mit *Mycobacterium avium*, Apnoeanfälle (auch bei Frühgeborenen mit Hydrozephalus und bronchopulmonaler Dysplasie), Fieber ungeklärter Ursache und psychomotorische

Retardierung mit ungeklärter Leukodystrophie. Diese Patientengruppe wird im Folgenden als „gesunde Kinder“ bezeichnet.

2.1.3 Csf von Erwachsenen mit viraler Meningitis

21 Patienten, 10 männliche und 11 weibliche, im Alter zwischen 26 und 73 Jahren mit viraler Meningitis wurden untersucht.

Tabelle 2 Erreger bei erwachsenen Patienten mit viraler Meningitis

Erreger	Anzahl der Patienten
Enteroviren	2
Herpes simplex	3
Varizellen	1
Unbekannter Erreger (Diagnose der viralen Meningitis anhand der Zellzahl und Glucose gestellt)	15

2.1.4 Csf von Erwachsenen mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis

Das Alter der 12 Patienten, neun männliche und drei weibliche, mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis lag zwischen 40 und 82 Jahren.

Tabelle 3 Erreger bei erwachsenen Patienten mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis

Erreger	Anzahl der Patienten
Staphylococcus aureus	1
V.a. oder gesicherter Pneumokokkennachweis	2
Erreger unbekannt bei intraspinalem Abszess	1
Meningokokken	1
Bakterielle Meningitis unbekannten Erregers (Diagnose über Zellzahl und Glucose)	7

2.1.5 Csf von Kindern mit tuberkulöser Meningitis

Die Liquorproben von Kindern mit tuberkulöser Meningitis stammten aus dem Department of Paediatrics and Child Health Tygerberg, Südafrika. Das Alter der Kinder lag zum Zeitpunkt der Liquorpunktion zwischen vier Monaten und 14 Jahren.

Untersucht wurden 18 Liquorproben von neun Kindern mit tuberkulöser Meningitis vor Beginn der Behandlung. Von fünf verschiedenen Kindern wurde jeweils 1 Probe betrachtet, von einem Kind 2 Proben, von zwei Kindern 3 Proben und von einem Kind 5 Proben. Für die Berechnung der Mittelwerte der Fettsäuren wurde jeweils eine Probe von einem Kind verwendet. Der Versuch TBSA im csf zu detektieren wurde mit allen 18 Proben gemacht. Bei allen Kindern war die Diagnose der tuberkulösen Meningitis nach klinischen Kriterien und/oder über direkten Erregernachweis im csf gesichert.

2.1.6 Csf von Erwachsenen mit Einblutungen in das Ventrikelsystem

Es wurden Proben von 15 Patienten, 11 männlichen und vier weiblichen, mit Einblutungen in das Ventrikelsystem untersucht. Das Alter der Patienten lag bei der Liquorpunktion zwischen 28 und 75 Jahren.

Tabelle 4 Diagnose bei erwachsenen Patienten mit Einblutungen in das Ventrikelsystem

Diagnose	Anzahl der Patienten
Epiduralhämatom	1
Subarachnoidalblutung	4
Einblutung ins Ventrikelsystem unklarer Genese	5
Anablastischer glialer Tumor, keine malignen Zellen im Liquor	1
Ischämische Optikopathie	1
Ischämie im Bereich der A. cerebri media	2
Tetraventrikulärer Hydrozephalus, Spannungspneumatocephalus, Z.n. endoskop. Ventrikulostomie	1

2.1.7 Csf von Erwachsenen mit Tumorerkrankungen und ZNS-Beteiligung

Betrachtet wurde der Liquor von 22 erwachsenen Patienten, sechs männlichen und 16 weiblichen, mit Tumorerkrankungen und Nachweis von Tumorzellen im Liquor im Alter zwischen 34 und 74 Jahren.

Tabelle 5 Erkrankung von erwachsenen Patienten mit Tumorerkrankungen und ZNS-Beteiligung

Tumorerkrankung	Anzahl der Patienten
Mammacarcinom mit Meningeosis carcinomatose (Mening. carc.)	7
Malignes Lymphom mit Meningeosis blastomatosa	1
AML, Blasten im Liquor	1
Magen Carcinom, Meningeosis carcinomatosa	1
Gliomorphes Xantoastrozytom mit Meningeosis gliomatosa	1
Leukämie mit Blasten im Liquor	1
Multiple Hirnfiliae unbekannten Primarius	1
Medulloblastom mit Mening. carci.	1
Adeno-Carcinom der Lunge mit Hirnfiliae	3
Maligne Zellen im Liquor unbekannten Primarius	4
Glioblastom am Boden des IV. Ventrikels, Mening. carc.	1

2.1.8 Csf von Erwachsenen mit Multipler Sklerose

Die 35 Liquorproben von 15 männlichen und 16 weiblichen Patienten mit Multipler Sklerose stammten alle aus der Praxis von Herrn Dr. Lang in Reichertshofen. Das Alter der Patienten lag bei Liquorpunktion zwischen 20 und 52 Jahren. Von einem Patienten wurden drei Proben, von zwei Patienten jeweils zwei Proben untersucht. Von den übrigen Patienten wurde jeweils eine Probe untersucht.
Die Multiple Sklerose war bei allen Patienten durch sichtbare monoklonale Banden gesichert.

2.2 Lagerung des Probenmaterials

Sowohl die Proben aus der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg als auch die Proben der Universitätskinderklinik Heidelberg, aus der Praxis von Dr. Lang und die Proben aus Südafrika waren während des Transports stets ausreichend gekühlt. Bis zu ihrer Verarbeitung wurden alle Proben bei -50℃ gelagert.

2.3 Analytik

2.3.1 Chemikalien

Es wurden folgende Chemikalien verwendet:
Methanol (Merck, Darmstadt), Chloroform (Roth, Karlsruhe), Acetylchlorid (> 99% rein, Merck, Darmstadt), Bikarbonat (Merck, Darmstadt), Aqua dest. (Merck, Darmstadt), n-Hexan (Merck, Darmstadt), Butylhydroxytoluol (BHT) (Merck, Darmstadt).

2.3.2 Probenvorbereitung

Von jedem Patienten war ca. 1 ml Liquor vorhanden. Die Liquorproben wurden bei 3.000 RPM zentrifugiert und abpipettiert. Der Überstand wurde verworfen.

2.3.3 Lipidextraktion und –veresterung

Zur Extraktion und Veresterung der Fettsäuren wurde 1 ml einer Chloroform-Methanol-Lösung (Verhältnis 2:1, je 100 ml Lösung Zugabe von 100 µl BHT) mit 1 ml zentrifugiertem Liquor in einem Pyrex-Glasröhrchen (10 ml) für 10 min mittels eines Schüttlers (Vortexmixer) gemischt. Dabei war das Glasröhrchen mit einem Teflon-Dichtungs-Drehdeckel verschlossen.

Anschließend wurde eine 0,7 M methanolische HCl-Lösung hergestellt, indem Acetylchlorid unter Kühlung im Verhältnis 1:20 in Methanol zugegeben wurde. Diese Lösung wurde vor jeder Analyse frisch angesetzt. Das Gemisch aus Chloroform-Methanol-Lösung und Liquor wurde dann mit 1 ml der methanolischen HCL-Lösung versetzt und erneut geschüttelt, luftdicht verschlossen und 2 Stunden in einem Wasserbad bei 85℃ erhitzt. Nach Abkühlung im Eisbad wurde die Lösung mit 14% Kaliumbikarbonat neutralisiert, bis keine weitere Gasbildung stattfand. Im Anschluss wurde zweimal 1 ml n-Hexan zugesetzt, die Lösung mit dem Schüttler homogenisiert und 10 min bei 3.000 RPM zentrifugiert. Die obere Phase der Mischung, die Hexanphase, wurde jeweils mit einer Pasteurpipette abgenommen und in ein Braunglasprobengefäß überführt. Unter leichtem N_2-Fluß wurde die Hexanphase dann eingetrocknet und die Gefäße wurden luftdicht verschlossen. Die Lagerung der extrahierten und methylierten Fettsäuren vor und nach der GC-Analyse erfolgte bei -20℃.

2.3.4 Gaschromatographische Analyse

Für die gaschromatographische Analyse wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Standardsubstanzen eine möglichst optimale Trennung der essentiellen Fettsäuren und insbesondere der TBSA entwickelt.

Die Proben wurden vor dem Einspritzen in den Gaschromatographen in 10 µl n-Hexan gelöst. Als Gaschromatograph wurde der VEGA GC 6000, Serie 2 (von Carlo Erba, Mailand, Italien) eingesetzt.

Es wurde dabei eine Kapillarsäule verwendet:

- 50 m Länge
- Innerer Durchmesser der Säule 0,25 mm; beschichtet mit polarem WCOT (wall coated open tubular) Fused Silica (CP-Sil 88 far fame) mit der Filmdicke von 0,2 mm
- Äußerer Durchmesser der Säule 0,39 mm

Als Trägergas fungierte Helium mit einer Flussrate von 1 ml/min bei einem Druck von 150 kPa. 1 µl Probe wurde gemäß der hot needle Technik – 1 µl Probe und

0,5 µl Luft - manuell injiziert. Es wurde mit einem Split von 1:15 gearbeitet. Die Injektortemperatur betrug 200°C. Temperaturprogramm: Zu Beginn 2 min bei 60°C, dann über 10°C/min bis 120°C, 3,5°C/ min bis 180°C, 8°C/min bis 220°C. Isotherm bei 220°C für 40 min. Danach wurde die Temperatur wieder auf 60°C gesenkt und diese Temperatur für 3 min gehalten. Die Detektion erfolgte über den Flammenionisations-Detektor (FID) (Carlo Erba, Mailand, Italien). Die Temperatur des FID betrug 240°C. Mit dem Programm, Maxima 820, Version 3.31 (Carlo Erba, Mailand, Italien) erfolgte die Analyse der Daten auf einem NEC APC IV Kleinrechner. Die Identifizierung der Fettsäuren wurde über die Retentionszeit eines bekannten Standardgemischs (GLC 68 A-Standard, Otto Nordwald, Hamburg) ermittelt.

2.3.5 Bestimmung der Retentionszeit von TBSA

Um die Retentionszeit von TBSA festzustellen, wurden Proben eines Liquorpools mit dem in Abschnitt 2.4.1 beschriebenen TBSA-Standard versetzt. Die Retentionszeit für TBSA liegt zwischen der Stearin- und der Ölsäure. Sie findet sich im Gaschromatogramm zwischen 0,360 und 0,379 min nach der Stearinsäure Abbildung 4).

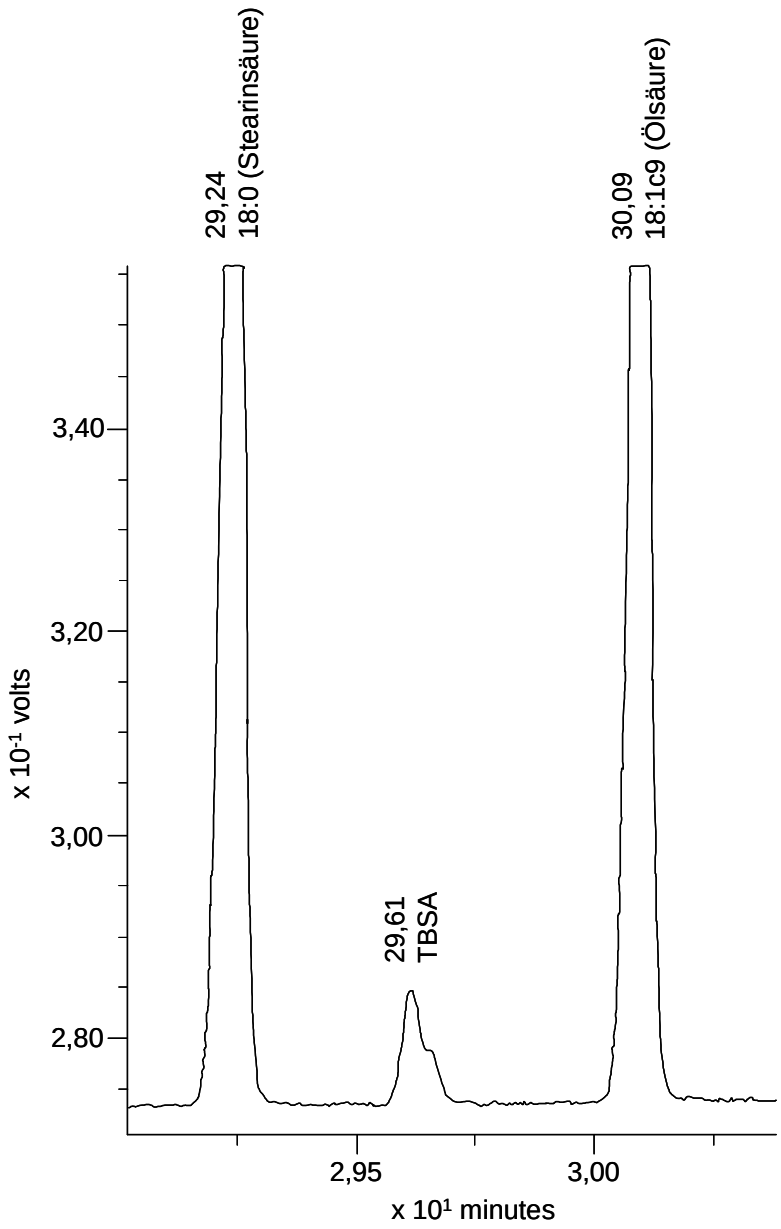

Abbildung 4 Retentionszeit des TBSA-Standard zu 18:0 und 18:1ω9

2.4 Vorbereitende methodische Untersuchungen

2.4.1 Standardfettsäurengemisch

Die Identifizierung der Fettsäuren erfolgte bei der GC mit dem FID anhand von Chromatogrammen. Die Retentionszeiten der Peaks der Proben wurden mit den Retentionszeiten der Peaks bekannter Standardsubstanzen verglichen.
Dazu wurde ein Standardgemisch von Fettsäurenmethylestern verwendet, das folgende Fettsäuren enthielt:
14:0 Myristin, 14:1ω5 Myristol, 16:0 Palmitin, 16:1ω7 Palmitol, 18:0 Stearin, 18:1ω9 Ölsäure, 18:2ω6 Linolsäure, 20:0 Arachinsäure, 20:1ω9 Eicosensäure, 18:3ω3 alpha-Linolen, 20:2ω6 Eicosadiensäure, 22:0 Behensäure, 20:3ω6 Di-Homo-gamma-Linolensäure, 22:1ω9 Erucasäure, 20:3ω3 Eicosatriensäure, 20:4ω6 Arachidonsäure, 24:0 Lignoceransäure, 24:1ω9 Nervonsäure, 22:6ω3 Docosahexaensäure (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6).
Bis auf Palmitin (10%) waren in diesem Standardgemisch alle Fettsäurenmethylester jeweils zu 5% enthalten.
TBSA wurde in Reinsubstanz als Standard eingesetzt. Der verwendete Standard wurde nach der Methode von Linstead (Linstead et al. 1950) von Frau Leinweber (Organisch-chemisches Institut, Univ. Heidelberg) synthetisiert und von Herrn Vogel (Organisch-chemisches Institut, Univ. Heidelberg) mit einer Methylgruppe verestert. Mittels GC/MS (Finnigan GC 9500, MS 3200, Sunnyvale, U.S.A.) wurde die Reinsubstanz bestätigt.

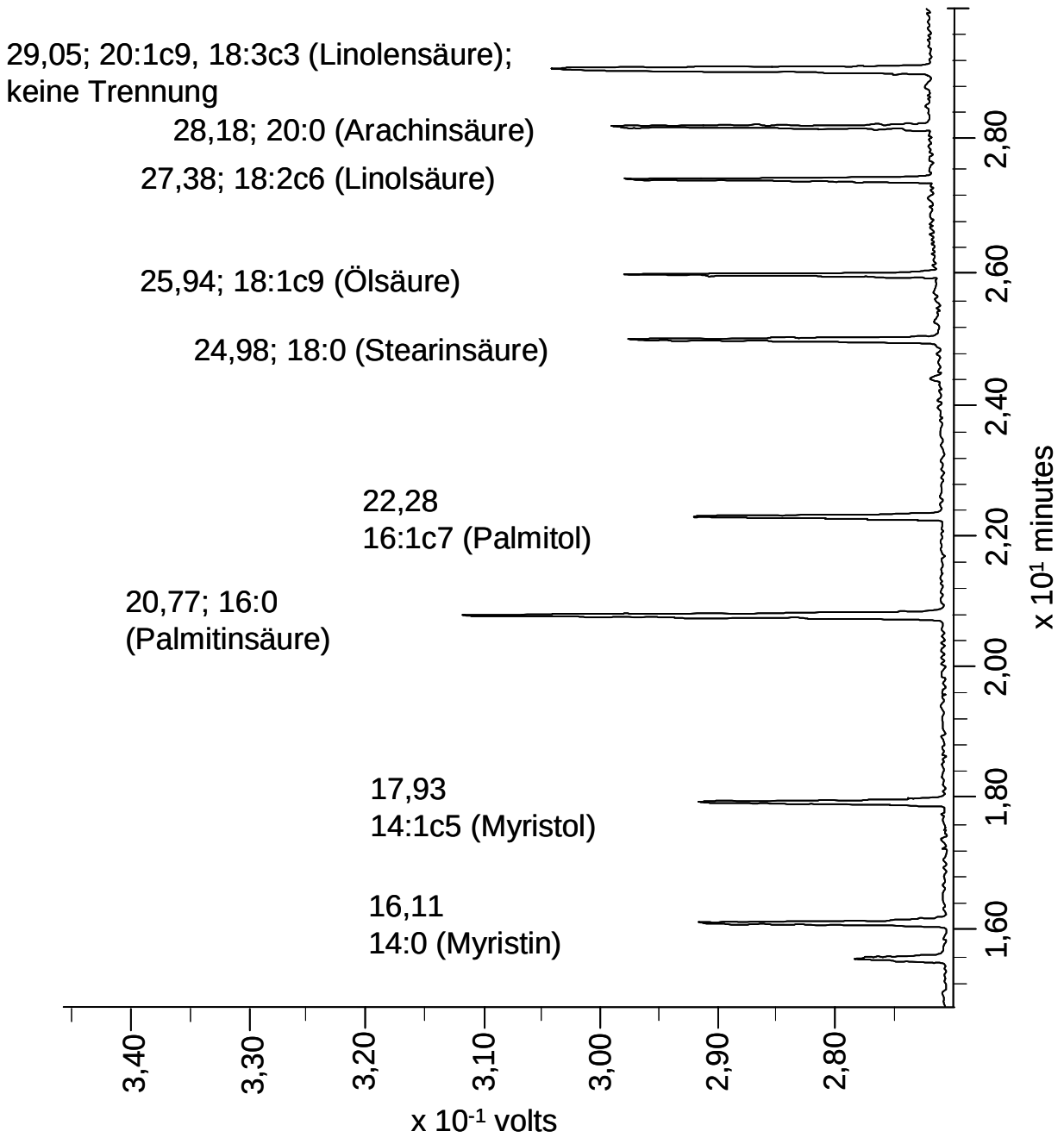

Abbildung 5 Standardfettsäurengemisch 14:0 bis 18:3ω3

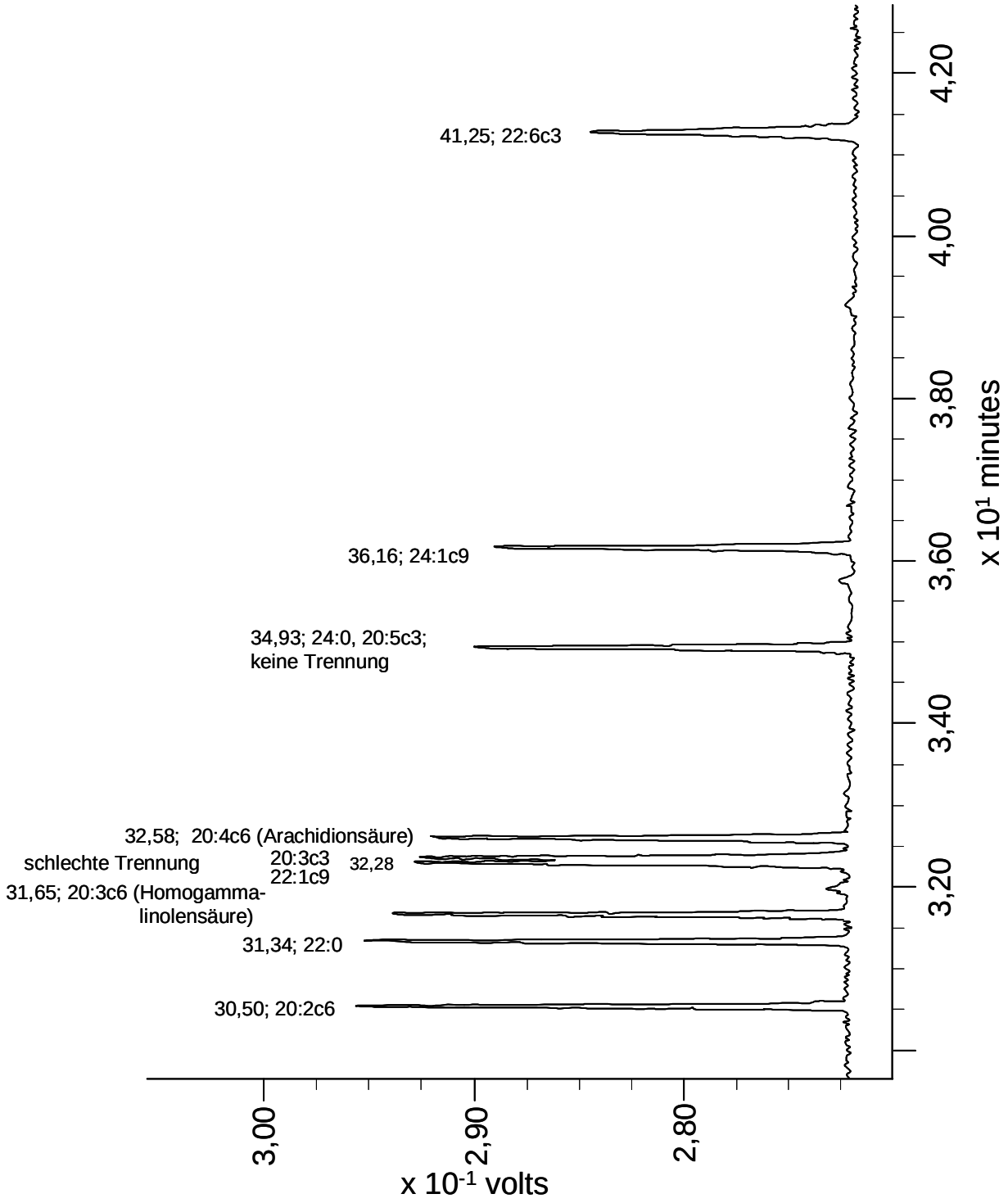

Abbildung 6 Standardfettsäurengemisch 20:2ω6 bis 22:6ω3

2.4.2 Trenngenauigkeit des Analyseverfahrens

Bei der Berechnung der Flächenprozente wurden folgende Fettsäuren berücksichtigt. 16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:1, 18:2ω6, 20:0, 20:1ω9, 18:3ω3, 20:2ω6, 20:3ω9, 22:0, 20:3ω6, 20:4ω6, 24:0, 20:5ω3, 24:1ω9, 22:4ω6, 22:5ω6, 22:5ω3, 22:6ω3.

Ein Ziel des Verfahrens war, wie in Abschnitt 1.5 beschrieben, der Nachweis von TBSA. Daher wurde das Verfahren auf optimale Trenngenauigkeit im Bereich zwischen 18:0 und 18:1ω9 ausgerichtet. Aus diesem Grund konnten die Fettsäuren 20:1ω9 und 18:3ω3 sowie die Fettsäuren 24:0 und 20:5ω3 nicht eindeutig voneinander getrennt werden. Die Retentionszeiten dieser Fettsäuren lagen jeweils zu nah beieinander (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8). Die Fettsäuren 20:1ω9, 18:3ω3, 24:0 und 20:5ω3 wurden daher bei der Berechnung der Flächenprozente berücksichtigt, jedoch nicht bei der statistischen Auswertung betrachtet.

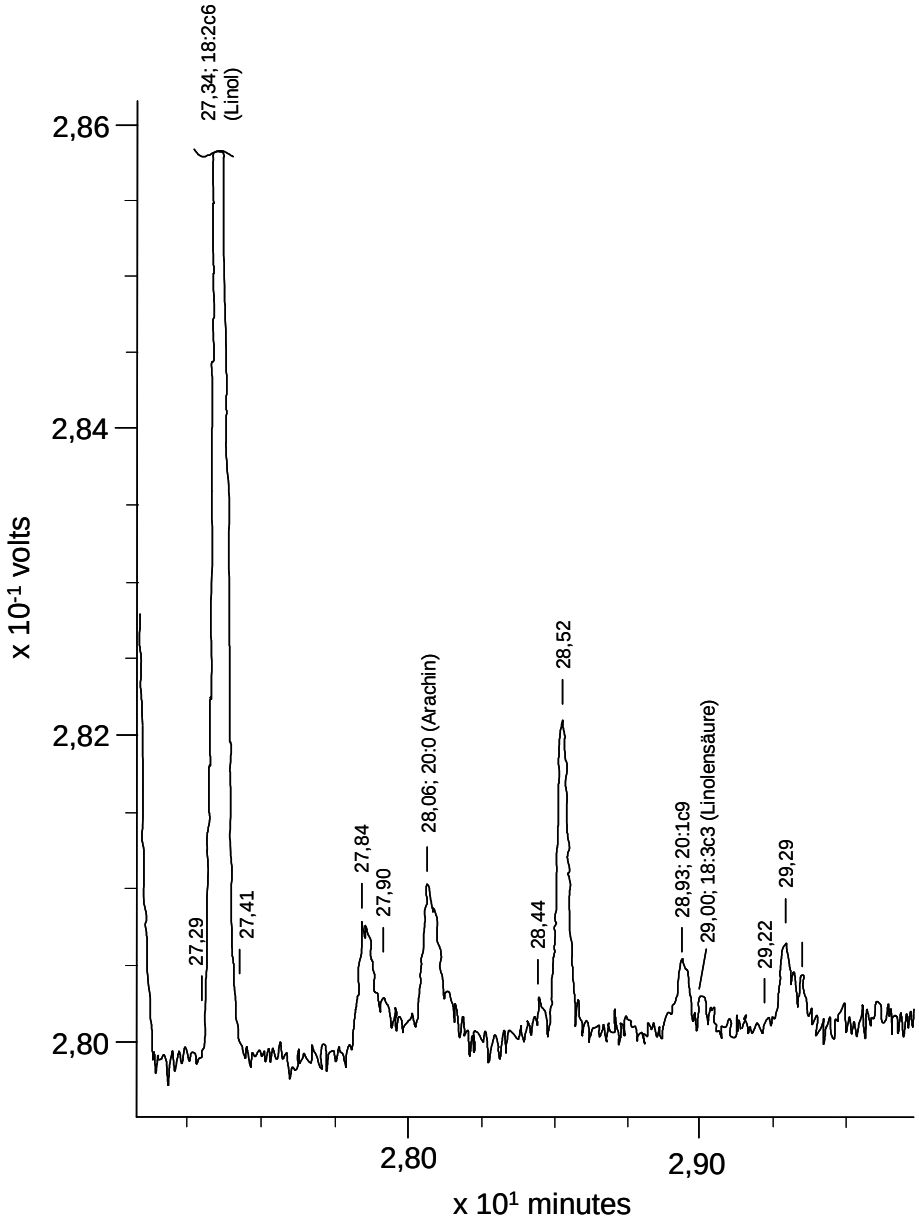

Abbildung 7 Eingeschränkte Trenngenauigkeit des Analyseverfahrens bei 20:1ω9 und 18:3ω3

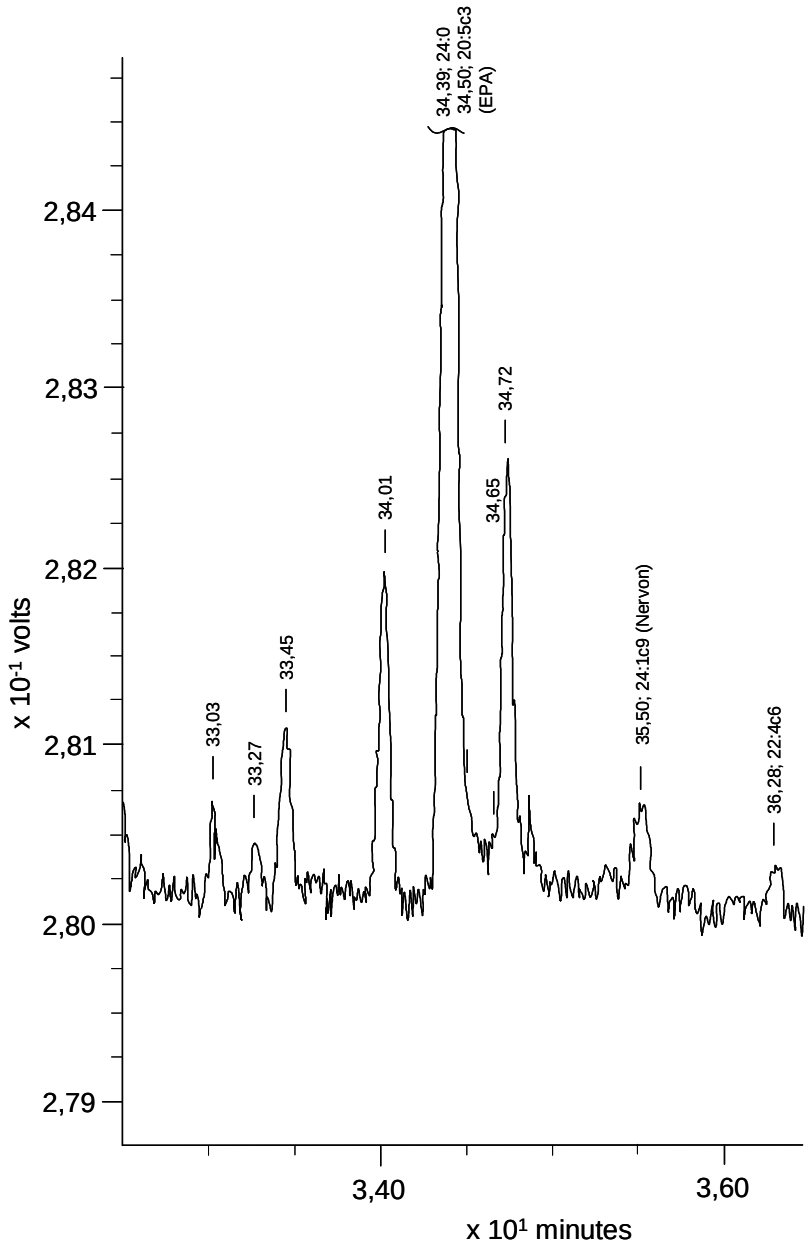

Abbildung 8 Eingeschränkte Trenngenauigkeit des Analyseverfahrens bei 24:0 und 20:5ω3

2.5 Datenanalyse und Statistik

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Tabellenverarbeitungs- und Statistikprogramm Graph Pad PRISM. Für die einzelnen Gruppen wurde der durchschnittliche prozentuale Anteil, die Standardabweichung und der Median berechnet.

Beim Vergleich der Fettsäuren der einzelnen Gruppen untereinander wurde der Mann-Whitney-Test angewandt.
Mit dem Mann-Whitney-Test wird der Unterschied zweier Gruppen auf statistische Signifikanz überprüft. Durch das Rangsummenprinzip kompensiert der Test den Einfluss von Ausreißern.
Grundlegende Voraussetzungen für die Anwendbarkeit des Mann-Whitney-Tests sind die Unabhängigkeit der beiden Gruppen und das Betrachten von jeweils genau einem Parameter. Diese Bedingungen waren in der vorliegenden Arbeit erfüllt.
Für die Anwendung des Mann-Whitney-Tests muss keine Normalverteilung vorliegen.
Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

3 RESULTATE

3.1 Fettsäurenanalyse der einzelnen Gruppen

3.1.1 Csf von Erwachsenen ohne Erkrankungen mit Mitbeteiligung der Liquorräume

Wie in Abschnitt 1.5 dargestellt, wurde in früheren Arbeiten zu Fettsäuren im csf keine detaillierte Beschreibung der einzelnen vorkommenden Fettsäuren durchgeführt. Vor diesem Hintergrund musste zunächst das Fettsäurenmuster des csf von Erwachsenen ohne ZNS-Erkrankung mit der aktuellen analytischen Methode, der gaschromatographischen Analyse, präzise beschrieben werden. Die daraus gewonnenen Referenzwerte wurden für den Vergleich des csf von Patienten mit Erkrankungen des ZNS genutzt.

Es wurden folgende Fettsäuren, absteigend nach Konzentration, im csf detektiert: 18:0, 16:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6, 22:6ω3, 18:1, 20:3ω9, 24:1ω9, 20:0, 20:3ω6, 20:2ω6, 22:4ω6, 22:0, 22:5ω6, 22:1ω9 (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10).

Tabelle 6 zeigt die Verteilung dieser Fettsäuren in den 19 untersuchten Proben.

Tabelle 6 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 19 Liquorproben von gesunden Erwachsenen

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	14,89	9,88	8,67	0,39	2,07	0,01	0,00	0,00	0,14
25% Perzentil	27,82	17,40	10,73	0,76	2,62	0,61	0,24	0,10	0,16
Median	34,55	38,66	12,50	0,99	3,94	0,77	0,31	0,15	0,17
75% Perzentil	35,23	41,98	14,57	1,58	7,62	0,88	0,39	0,25	0,25
Maximum	37,42	47,43	31,05	2,39	22,09	1,60	1,26	14,08	1,09
Mittelwert	31,21	31,70	14,61	1,17	5,97	0,73	0,37	0,90	0,25
Std.-Abweichung	6,29	13,31	6,19	0,57	5,16	0,39	0,27	3,19	0,22
Std.-Fehler	1,44	3,05	1,42	0,13	1,18	0,09	0,06	0,73	0,05

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,19	0,00	0,74	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
25% Perzentil	0,23	0,00	1,65	0,42	0,18	0,00	0,36	0,72
Median	0,32	0,00	1,89	0,62	0,27	0,16	0,46	1,21
75% Perzentil	0,54	0,00	3,93	0,93	0,34	0,21	0,68	1,51
Maximum	2,22	0,42	51,39	4,43	0,76	0,99	1,69	2,63
Mittelwert	0,50	0,03	5,33	0,90	0,27	0,18	0,55	1,24
Std.-Abweichung	0,49	0,10	11,35	1,09	0,21	0,23	0,39	0,75
Std.-Fehler	0,11	0,02	2,61	0,25	0,05	0,05	0,09	0,17

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

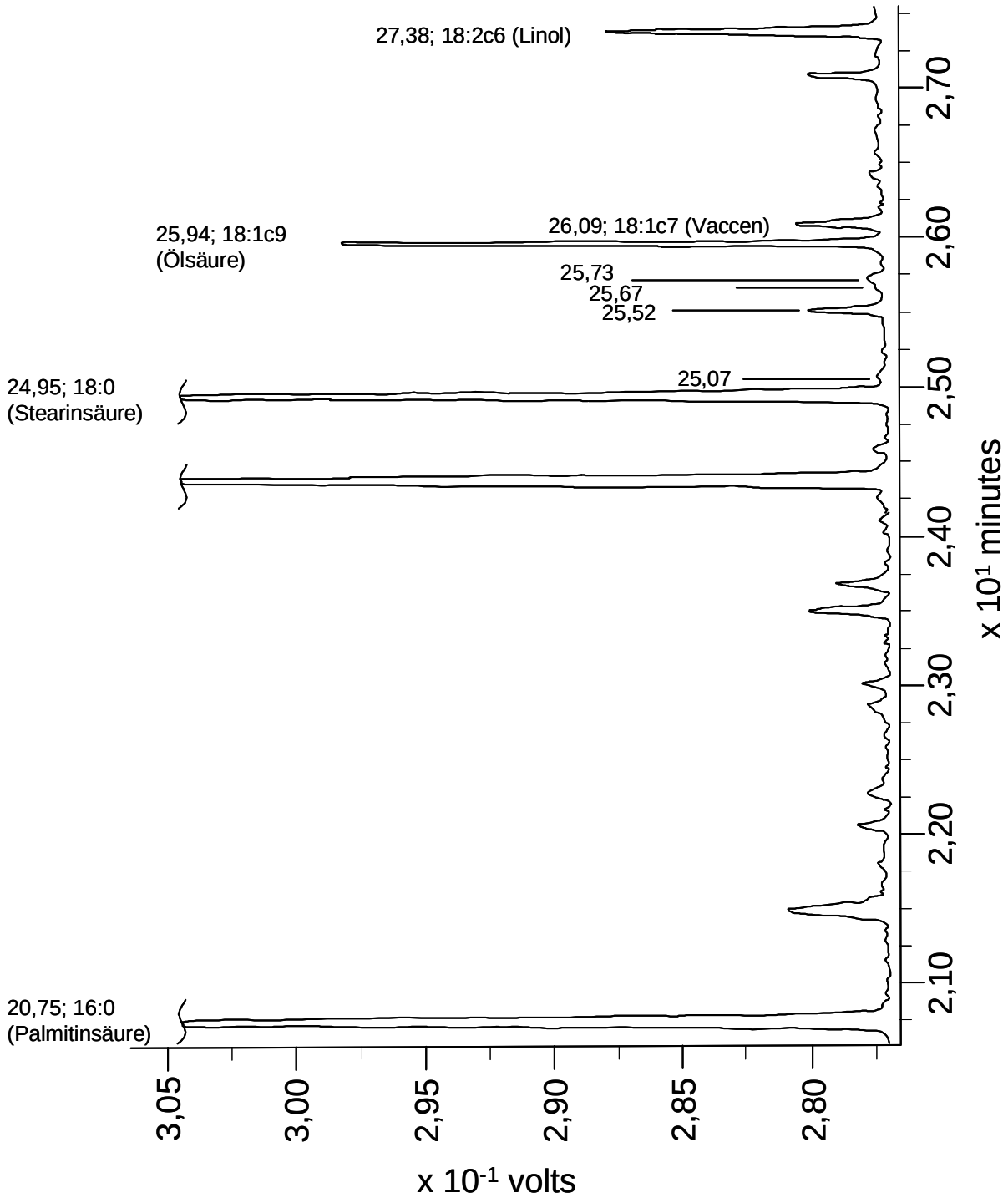

Abbildung 9 Fettsäurenmuster bei gesunden Erwachsenen 16:0 bis 18:2ω6

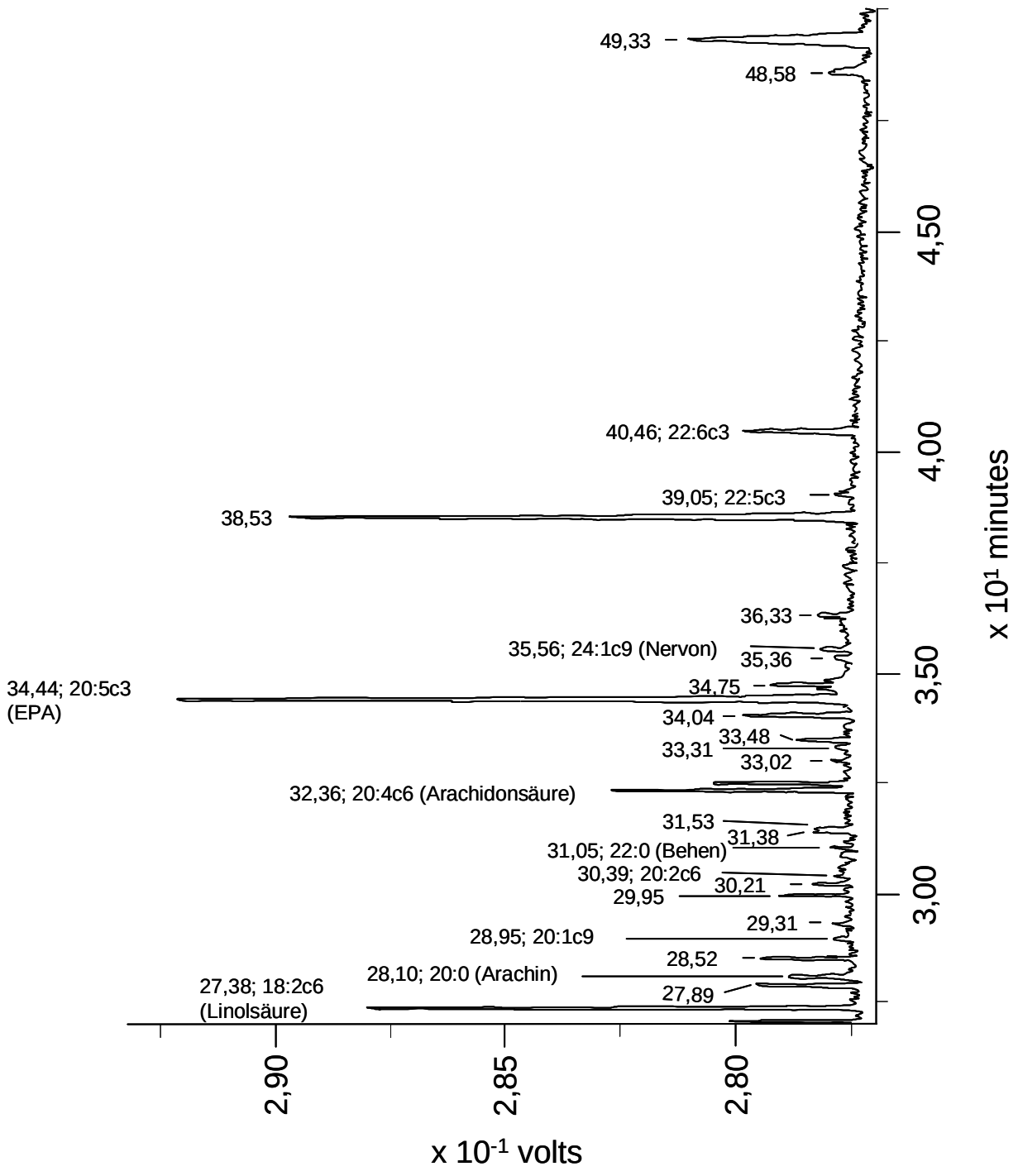

Abbildung 10 Fettsäurenmuster bei gesunden Erwachsenen 18:2ω6 bis 22:6ω3

3.1.2 Csf von Kindern ohne Erkrankungen mit Mitbeteiligung der Liquorräume

In den 19 untersuchten Liquorproben der Kinder aus Deutschland, die nicht an einer tuberkulösen Meningitis erkrankt waren, zeigten sich folgende Fettsäuren in absteigenden Konzentrationen:
16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 20:0, 20:3ω6, 22:5ω3, 24:1ω9, 22:4ω6, 22:5ω6, 22:0, 20:2ω6, 20:3ω9, 22:1ω9 (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 19 Liquorproben von gesunden Kindern

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	27,00	14,14	9,96	0,62	5,79	0,58	0,00	0,00	0,00
25% Perzentil	28,00	18,00	14,38	1,47	7,48	0,91	0,07	0,00	0,14
Median	29,04	20,79	16,44	1,82	8,93	1,17	0,17	0,11	0,17
75% Perzentil	30,29	22,27	20,52	2,34	9,80	1,31	0,30	0,18	0,28
Maximum	32,00	23,73	30,94	3,31	11,00	1,52	0,67	0,47	0,50
Mittelwert	29,31	20,06	17,54	1,90	8,80	1,12	0,20	0,13	0,21
Std.-Abweichung	1,64	2,71	5,30	0,67	1,48	0,28	0,18	0,15	0,14
Std.-Fehler	0,38	0,62	1,22	0,15	0,34	0,06	0,04	0,03	0,03

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,27	0,00	0,87	0,00	0,00	0,09	0,18	0,49
25% Perzentil	0,65	0,00	2,10	0,63	0,48	0,24	0,61	0,86
Median	0,89	0,00	2,58	0,82	0,57	0,39	0,82	1,29
75% Perzentil	1,15	0,11	3,71	1,03	0,76	0,54	1,16	2,34
Maximum	2,87	1,12	10,09	1,47	1,23	0,89	1,86	2,97
Mittelwert	0,97	0,12	3,14	0,82	0,60	0,41	0,91	1,61
Std.-Abweichung	0,53	0,27	2,00	0,34	0,32	0,22	0,39	0,86
Std.-Fehler	0,12	0,06	0,46	0,08	0,07	0,05	0,09	0,20

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Die Probe eines Kindes mit Leukodystrophie wurde mit in die Auswertung genommen, da sich im Fettsäurenmuster im Vergleich mit den anderen Kindern keine Abweichung zeigte.
Das Fettsäurenmuster von Kindern weist im Vergleich zu dem von Erwachsenen folgende signifikante Unterschiede auf.
Aus der Omega-6-Reihe lagen in den Liquorproben von Kindern 18:2ω6, 20:3ω6, 22:4ω6 und 22:5ω6 in einem signifikant höheren Anteil vor; ebenso 22:5ω3, 18:1ω9, 20:0 und 18:1 (siehe dazu Anhang Kapitel 9).

16:0, 18:0 und 20:2ω6 hingegen waren in den Liquorproben der Erwachsenen im Vergleich zu den Proben der Kinder signifikant erhöht (siehe Anhang Kapitel 9).

3.1.3 Csf von Erwachsenen mit viraler Meningitis

In den 21 Proben von Patienten mit viraler Meningitis kamen im csf folgende Fettsäuren, absteigend nach Konzentration, vor:
16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 20:3ω6, 24:1ω9, 20:0, 22:4ω6, 22:5ω3, 22:0, 22:5ω6, 20:2ω6, 20:3ω9, 22:1ω9 (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 21 Liquorproben von Erwachsenen mit viraler Meningitis

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	25,52	11,77	4,61	0,57	3,14	0,11	0,08	0,00	0,00
25% Perzentil	29,71	13,92	13,83	2,11	6,96	0,47	0,14	0,00	0,23
Median	31,58	17,44	15,61	2,39	8,76	0,72	0,21	0,15	0,28
75% Perzentil	34,13	19,94	17,23	2,61	10,27	0,82	0,25	0,23	0,37
Maximum	37,71	47,85	25,97	3,72	17,57	1,55	0,65	0,75	0,63
Mittelwert	32,09	19,78	16,70	2,26	8,93	0,70	0,23	0,18	0,29
Std.-Abweichung	3,56	9,41	5,37	0,75	3,94	0,37	0,13	0,19	0,15
Std.-Fehler	0,78	2,05	1,17	0,16	0,86	0,08	0,03	0,04	0,03

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,20	0,00	1,30	0,08	0,03	0,00	0,00	0,94
25% Perzentil	0,64	0,00	4,11	0,55	0,39	0,17	0,44	1,13
Median	0,81	0,00	5,16	0,86	0,58	0,22	0,51	1,79
75% Perzentil	1,09	0,00	6,13	0,98	0,64	0,25	0,61	2,15
Maximum	1,84	0,22	9,82	2,18	2,01	0,66	1,20	3,16
Mittelwert	0,93	0,02	5,29	0,91	0,60	0,24	0,54	1,83
Std.-Abweichung	0,45	0,06	2,19	0,58	0,42	0,15	0,23	0,71
Std.-Fehler	0,10	0,01	0,48	0,13	0,09	0,03	0,05	0,16

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Der Vergleich der Liquorproben von Erwachsenen mit und ohne viraler Meningitis ergab signifikante Unterschiede. Bei Patienten mit viraler Meningitis lagen 20:3ω6, 22:4ω6, 22:5ω6, 22:6ω3, 22:0, 18:2ω6, 18:1ω9 und 18:1 in höherer Konzentration vor. Hingegen waren 20:2ω6, 20:4ω6 und 18:0 im csf von Patienten ohne virale Meningitis in höherem Anteil enthalten (siehe Anhang Kapitel 9).

3.1.4 Csf von Erwachsenen mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis

In den 12 Proben von erwachsenen Patienten mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis wurden folgende Fettsäuren in absteigender Konzentration detektiert: 16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 20:3ω6, 24:1ω9, 20:0, 22:4ω6, 22:5ω3, 22:0, 20:2ω6, 22:5ω6, 20:3ω9, 22:1ω9 (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 12 Liquorproben von Erwachsenen mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	28,89	13,29	6,83	0,81	3,27	0,19	0,07	0,03	0,15
25% Perzentil	31,20	17,20	12,00	1,68	7,27	0,48	0,14	0,13	0,21
Median	32,67	19,32	17,85	2,16	9,02	0,68	0,28	0,15	0,28
75% Perzentil	34,19	31,85	18,85	2,81	11,74	0,78	0,38	0,20	0,48
Maximum	36,25	42,70	27,10	3,64	13,03	0,99	1,22	0,58	0,72
Mittelwert	32,67	23,74	16,66	2,16	9,21	0,63	0,33	0,18	0,37
Std.-Abweichung	2,28	9,69	5,38	0,82	2,95	0,23	0,31	0,14	0,20
Std.-Fehler	0,66	2,80	1,55	0,24	0,85	0,07	0,09	0,04	0,06

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,51	0,00	1,79	0,31	0,19	0,00	0,20	0,46
25% Perzentil	0,61	0,00	3,54	0,54	0,35	0,12	0,32	1,34
Median	1,04	0,00	5,65	0,80	0,49	0,21	0,43	1,53
75% Perzentil	1,33	0,00	7,86	1,15	0,76	0,32	0,69	2,07
Maximum	1,56	0,10	9,36	1,46	1,22	0,75	0,88	3,26
Mittelwert	1,00	0,01	5,61	0,87	0,58	0,25	0,50	1,70
Std.-Abweichung	0,38	0,03	2,51	0,39	0,33	0,20	0,24	0,77
Std.-Fehler	0,11	0,01	0,73	0,11	0,10	0,06	0,07	0,22

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Signifikante Unterschiede konnten im Vergleich der Liquorproben von Erwachsenen mit und ohne bakterielle Meningitis festgestellt werden. Es zeigte sich bei Patienten mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis ein höherer Anteil der Fettsäuren aus der Omega-6-Reihe, 18:2ω6, 20:3ω6, 20:4ω6 und 22:4ω6, sowie von 18:1 und 22:0 (siehe Anhang Kapitel 9).

Der Vergleich der Liquorproben zwischen Patienten mit viraler und bakterieller Meningitis zeigte keine signifikanten Unterschiede.

3.1.5 Csf von Kindern mit tuberkulöser Meningitis

In 9 Proben von Kindern mit tuberkulöser Meningitis waren folgende Fettsäuren, in absteigender Konzentration, enthalten:
16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 20:3ω6, 22:1ω9, 22:5ω3, 24:1ω9, 20:0, 22:4ω6, 22:5ω6, 22:0, 20:2ω6, 20:3ω9 (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 9 Liquorproben von 9 Kindern mit tuberkulöser Meningitis

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	22,62	11,05	9,76	0,67	7,52	0,36	0,00	0,00	0,00
25% Perzentil	25,29	11,47	12,12	1,76	10,86	0,45	0,00	0,00	0,00
Median	28,31	13,22	16,25	2,27	12,63	0,60	0,26	0,22	0,27
75% Perzentil	30,07	14,22	16,77	2,86	13,48	0,74	0,32	0,29	0,29
Maximum	32,49	31,48	19,40	27,38	22,03	1,62	0,41	0,42	0,41
Mittelwert	28,34	15,62	15,37	4,97	13,87	0,71	0,19	0,19	0,20
Std.-Abweichung	3,55	6,65	3,36	8,44	4,97	0,38	0,17	0,16	0,17
Std.-Fehler	1,18	2,22	1,12	2,81	1,66	0,13	0,06	0,05	0,06

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,90	0,00	0,66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25% Perzentil	1,43	0,00	6,60	0,48	0,00	0,00	0,38	1,86
Median	1,57	0,00	8,45	0,87	0,26	0,22	0,62	1,92
75% Perzentil	1,61	0,00	8,63	0,89	0,59	0,28	0,74	2,48
Maximum	2,20	7,42	9,63	1,40	0,85	0,90	2,40	3,18
Mittelwert	1,62	0,82	6,99	0,71	0,36	0,28	0,73	1,87
Std.-Abweichung	0,41	2,47	3,03	0,47	0,38	0,33	0,71	1,16
Std.-Fehler	0,14	0,82	1,01	0,16	0,13	0,11	0,24	0,39

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Der Vergleich der Liquorproben von Kindern mit tuberkulöser Meningitis mit denen von gesunden Erwachsenen zeigte signifikante Unterschiede. Bei Kindern mit tuberkulöser Meningitis lagen die Fettsäuren 18:2ω6, 20:3ω6, 20:4ω6 und 18:1 in höherem Anteil vor. In den Liquorproben der gesunden Erwachsenen wurden höhere Anteile an 16:0 und 18:0 detektiert (siehe Anhang Kapitel 9).
Die Proben von Kindern mit tuberkulöser Meningitis zeigten auch im Vergleich mit dem csf von gesunden Kindern signifikante Unterschiede. Bei Kindern mit tuberkulöser Meningitis lagen 18:2ω6, 20:3ω6 und 20:4ω6 in höherer

Konzentration vor. 18:0 und 20:0 hingegen wurden in größerem Anteil bei Kindern ohne tuberkulöse Meningitis festgestellt (siehe Anhang Kapitel 9).

Bei der tuberkulösen Meningitis handelt es sich um eine bakterielle Meningitis. Aus diesem Grund wurde zusätzlich ein Vergleich mit dem csf von erwachsenen Patienten mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis durchgeführt. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede der Fettsäuren 18:2ω6 und 20:3ω6 welche bei Kindern mit tuberkulöser Meningitis in höheren Kozentrationen vorkamen. Demgegenüber lagen 16:0 und 18:0 im csf von Patienten mit bakterieller, nicht tuberkulöser Meningitis in höherem Anteil vor (siehe Anhang Kapitel 9).

Des Weiteren wurde versucht, TBSA im csf von Kindern mit tuberkulöser Menigitis nachzuweisen. Die Retentionszeit der TBSA liegt zwischen 0,36 und 0,38 min nach 18:0. Es konnte keine TBSA nachgewiesen werden. (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12)

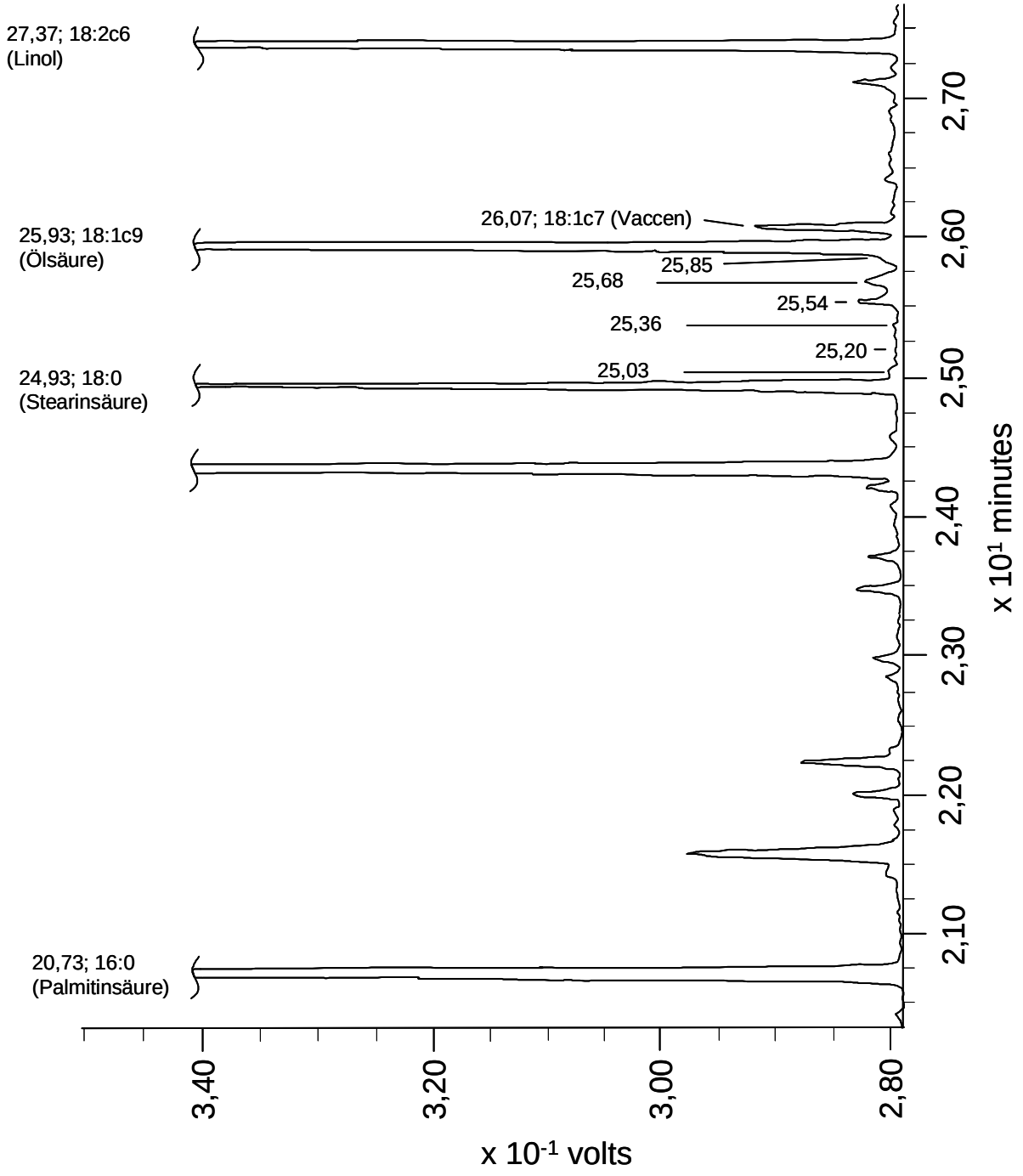

Abbildung 11 Fettsäurenmuster von Kindern mit tuberkulöser Meningitis 16:0 bis 18:2ω6

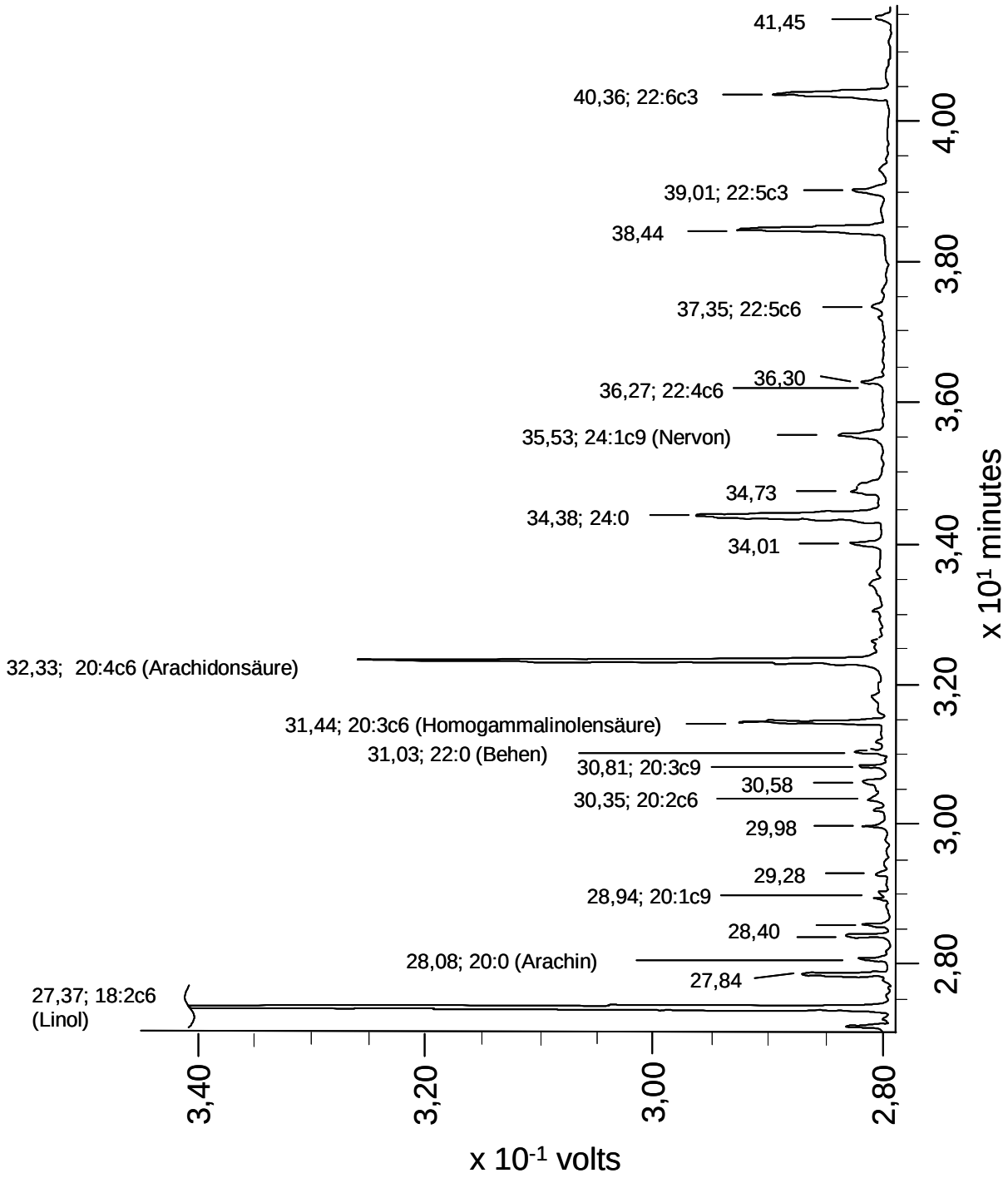

Abbildung 12 Fettsäurenmuster von Kindern mit tuberkulöser Meningitis 18:2ω6 bis 22:6ω3

3.1.6 Csf von Erwachsenen mit Einblutungen in das Ventrikelsystem

In den 15 Proben von Patienten mit Einblutungen in das Ventrikelsystem wurden folgende Fettsäuren, absteigend nach Konzentration, im csf detektiert:
16:0, 18:1ω9, 18:0, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 20:3ω6, 24:1ω9, 22:5ω3, 22:4ω6, 20:0, 22:0, 20:2ω6, 22:5ω6, 20:3ω9 und 22:1ω9 (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 15 Liquorproben von Erwachsenen mit Einblutungen in das Ventrikelsystem

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	23,94	11,39	12,82	1,31	5,24	0,05	0,07	0,00	0,00
25% Perzentil	27,38	14,04	19,58	1,88	8,24	0,15	0,17	0,09	0,15
Median	28,92	15,39	22,25	2,03	11,03	0,36	0,28	0,13	0,26
75% Perzentil	30,52	17,98	25,14	2,27	12,61	1,05	0,38	0,21	0,60
Maximum	39,99	32,43	31,48	2,97	17,82	1,68	0,83	0,27	0,79
Mittelwert	29,54	17,03	22,58	2,05	10,61	0,61	0,35	0,14	0,36
Std.-Abweichung	4,08	5,59	4,94	0,41	3,41	0,57	0,26	0,09	0,26
Std.-Fehler	1,05	1,44	1,28	0,11	0,88	0,15	0,07	0,02	0,07

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,71	0,00	2,12	0,00	0,30	0,00	0,26	0,74
25% Perzentil	0,97	0,00	4,29	0,49	0,39	0,19	0,60	1,57
Median	1,18	0,00	5,53	0,61	0,54	0,31	0,70	1,81
75% Perzentil	1,31	0,00	6,70	1,82	0,82	0,40	0,99	2,11
Maximum	2,36	0,14	8,66	2,10	2,28	0,54	1,28	3,06
Mittelwert	1,23	0,02	5,43	1,05	0,72	0,29	0,76	1,89
Std.-Abweichung	0,43	0,05	1,77	0,75	0,53	0,14	0,30	0,60
Std.-Fehler	0,11	0,01	0,46	0,19	0,14	0,04	0,08	0,16

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Beim Vergleich der Liquorproben erwachsener Patienten mit und ohne Einblutung in das Ventrikelsystem waren signifikante Unterschiede festzustellen. Fettsäuren der Omega-3- und Omega-6-Reihe (18:2ω6, 20:3ω6, 20:4ω6, 22:4ω6, 22:5ω6, 22:5ω3, 22:6ω3) sowie 18:1ω9 und 18:1 kommen bei Einblutungen in das Ventrikelsystem in höheren Anteilen vor. 18:0 hingegen liegt bei gesunden Erwachsenen in höherer Konzentration vor (siehe Anhang Kapitel 9).

3.1.7 Csf von Erwachsenen mit Tumorerkrankungen und ZNS-Beteiligung

Bei den 22 Proben von Patienten mit Tumorerkrankungen und Beteiligung des ZNS zeigten sich folgende Fettsäuren in absteigender Konzentration:
16:0, 18:1ω9, 18:0, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 20:3ω6, 20:0, 24:1ω9, 22:5ω3, 22:4ω6, 22:0, 20:3ω9, 20:2ω6, 22:5ω6, 22:1c9 (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 22 Liquorproben von Erwachsenen mit Tumorerkrankungen und ZNS-Beteiligung

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	21,80	9,96	12,33	1,86	5,08	0,12	0,00	0,00	0,00
25% Perzentil	26,97	12,29	15,14	2,04	8,96	0,77	0,07	0,16	0,21
Median	30,28	13,79	18,65	2,30	10,99	1,03	0,21	0,19	0,25
75% Perzentil	32,00	14,89	22,29	2,73	13,73	1,38	0,28	0,22	0,30
Maximum	33,19	20,37	33,03	3,51	16,40	2,34	0,85	0,69	0,57
Mittelwert	29,31	13,68	19,74	2,38	11,17	1,10	0,21	0,22	0,26
Std.-Abweichung	3,27	2,41	5,59	0,43	3,07	0,54	0,20	0,19	0,12
Std.-Fehler	0,70	0,51	1,19	0,09	0,65	0,11	0,04	0,04	0,03

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,28	0,00	0,87	0,32	0,29	0,00	0,05	0,51
25% Perzentil	0,89	0,00	4,62	0,63	0,41	0,15	0,47	1,54
Median	1,31	0,00	5,83	0,89	0,55	0,22	0,63	1,82
75% Perzentil	1,76	0,00	7,26	1,09	0,63	0,27	0,82	2,35
Maximum	2,86	0,24	9,55	1,74	0,75	0,41	1,10	3,04
Mittelwert	1,34	0,02	5,85	0,94	0,53	0,20	0,62	1,91
Std.-Abweichung	0,69	0,05	2,23	0,39	0,15	0,11	0,25	0,67
Std.-Fehler	0,15	0,01	0,48	0,08	0,03	0,02	0,05	0,14

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Beim Vergleich der Liquorproben Erwachsener mit Tumorerkrankung und ZNS-Beteiligung mit den Liquorproben gesunder Erwachsener zeigten sich signifikante Unterschiede. Bei Tumorerkrankungen waren die Fettsäuren der Omega-3- und Omega-6-Reihe (18:2ω6, 20:3ω6, 20:4ω6, 22:4ω6, 22:6ω3) sowie die Fettsäuren 20:0, 22:0, 18:1ω9 und 18:1 in höheren Konzentrationen enthalten. Bei gesunden Erwachsenen lagen höhere Anteile an 18:0, 16:0 und 20:2ω6 vor (siehe Anhang Kapitel 9)

3.1.8 Csf von Erwachsenen mit Multipler Sklerose

In den 35 Proben von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose wurden folgende Fettsäuren, in absteigender Konzentration, detektiert :
16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6, 18:1, 22:6ω3, 24:1ω9, 20:0, 20:3ω6, 22:4ω6, 22:0, 20:2ω6, 22:5ω3, 22:5ω6, 20:3ω9, 22:1ω9 (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 35 Liquorproben von Erwachsenen mit Multipler Sklerose

Fettsäure	16:0	18:0	18:1c9	18:1	18:2c6	20:0	20:2c6	20:3c9	22:0
Minimum	13,88	4,15	6,19	1,14	1,81	0,00	0,00	0,00	0,00
25% Perzentil	26,22	15,91	15,47	2,12	4,22	0,38	0,10	0,04	0,18
Median	31,66	19,82	19,38	2,55	5,73	0,53	0,23	0,14	0,25
75% Perzentil	34,29	25,81	27,25	3,49	9,48	0,66	0,56	0,22	0,35
Maximum	40,36	44,41	67,03	5,78	13,98	8,80	2,04	0,63	9,81
Mittelwert	30,54	22,42	21,77	2,87	6,71	0,75	0,48	0,18	0,56
Std.-Abweichung	6,25	9,91	11,71	0,97	3,64	1,42	0,55	0,18	1,62
Std.-Fehler	1,06	1,68	1,98	0,16	0,61	0,24	0,09	0,03	0,27

Fettsäure	20:3c6	22:1c9	20:4c6	24:1c9	22:4c6	22:5c6	22:5c3	22:6c3
Minimum	0,12	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00	0,06	0,06
25% Perzentil	0,43	0,00	3,23	0,10	0,40	0,00	0,24	1,57
Median	0,58	0,00	4,30	0,31	0,59	0,14	0,34	2,18
75% Perzentil	0,92	0,00	6,67	0,97	0,90	0,33	0,51	2,94
Maximum	2,30	0,68	9,97	3,34	1,47	0,80	1,03	5,11
Mittelwert	0,69	0,05	4,81	0,76	0,64	0,20	0,40	2,32
Std.-Abweichung	0,40	0,15	2,36	0,99	0,36	0,22	0,24	1,13
Std.-Fehler	0,07	0,03	0,40	0,17	0,06	0,04	0,04	0,19

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren

Der Vergleich von Liquorproben Erwachsener mit und ohne MS zeigte signifikante Unterschiede. Bei Patienten mit MS kamen die Fettsäuren 20:3ω6, 22:4ω6, 22:6ω3, 20:0, 18:1ω9 und 18:1 in höheren Konzentrationen vor. Hingegen lagen 18:0 und 20:4ω6 bei gesunden Erwachsenen in höherem Anteil vor. (siehe Anhang Kapitel 9)
Bei 4 Proben war jeweils ein deutlicher Peak zwischen den Fettsäuren 18:0 und 18:1ω9 im Chromatogramm zu erkennen. Der Peak hatte eine Retentionszeit von 0,26 bis 0,30 min nach der Retentionszeit von 18:0 (siehe Abbildung 13). Der

Peak war symmetrisch. Zum Teil war er ausgeprägt, z.T. nur ansatzweise erkennbar. Die Retentionszeit von TBSA liegt 0,36 bis 0,38 min nach 18:0.

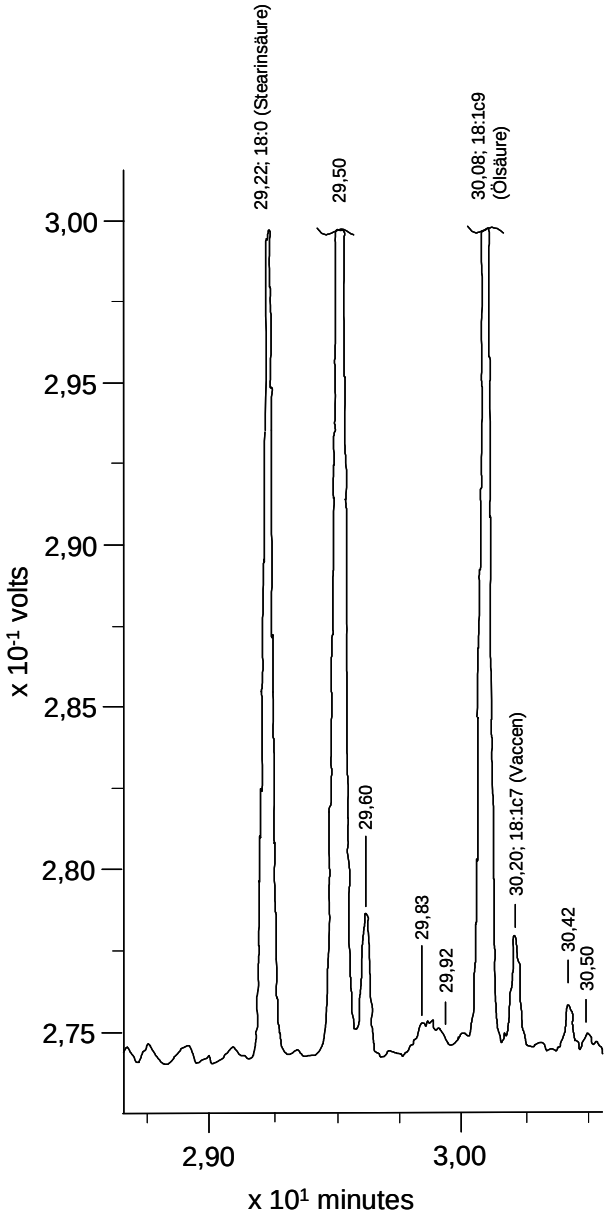

Abbildung 13 Unbekannter Peak im csf von Patienten mit MS

Demzufolge lag der Peak kurz vor TBSA (0,06 bis 0,12 min). Durch eine Zugabe des TBSA-Standards sowie mittels GC/MS konnte ausgeschlossen werden, dass

es sich bei diesem Peak um TBSA handelt. Eine Aussage, ob es sich bei diesem Peak um eine Fettsäure oder eine Verunreinigung handelt, ist nicht möglich. Auch mittels MS ist keine Aussage diesbezüglich möglich.

4 DISKUSSION

In den untersuchten Liquorproben sind jeweils die Fettsäuren 16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6 und 20:4ω6 mit dem höchsten Anteil vertreten. Dies ist sowohl in den Liquorproben von hirnorganisch gesunden Patienten der Fall, als auch in pathologisch veränderten Liquorproben.

Das csf der verschiedenen betrachteten Patientengruppen - Patienten mit Einblutungen in das Ventrikelsystem, Patienten mit bakterieller Meningitis usw. – wurde miteinander verglichen und dem csf von hirnorganisch gesunden Patienten gegenübergestellt. Diese Gegenüberstellung zeigte im Wesentlichen im Bereich der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sowie im Bereich der Fettsäuren 16:0, 18:0 und 18:1ω9 signifikante Unterschiede. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen in der vorliegenden Arbeit wurde der Mann Whitney-Test verwendet und es zeigen sich wie erwähnt signifikante Unterschiede. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen bereits veröffentlichter Arbeiten erfolgt ein Vergleich der Mittelwerte. Dies ist unumgänglich, da in den veröffentlichten Arbeiten nur Mittelwerte angegeben werden.

4.1 Vergleiche zu hirnorganisch gesunden Erwachsenen

4.1.1 Ergebnisvergleich mit bisher durchgeführten Arbeiten

In Tabelle 14 wird das Fettsäurenmuster, das im Rahmen der vorliegenden Arbeit im csf hirnorganisch gesunder Erwachsener festgestellt wurde, den Ergebnissen bisheriger Arbeiten gegenübergestellt.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden 19 Proben untersucht. Hingegen wurden in den Arbeiten von Blomstrand (Blomstrand et al. 1960 u. Blomstrand 1960), Tichy (Tichy et al. 1979), Tuna (Tuna et al. 1963 a) und Berry (Berry et al. 1965) 1 bis 12 Liquorproben betrachtet.

Wie anhand Tabelle 14 ersichtlich wird, sind die Fettsäuren 16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6 und 20:4ω6 im csf mit dem höchsten Anteil vertreten. Dies gilt sowohl für die vorliegende Arbeit als auch für die Ergebnisse der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten.
Im Rahmen dieser Arbeit wurde auch eine Trennung der langkettigen Fettsäuren durchgeführt. Dies war in den unten genannten Arbeiten, die zwischen 1960 und 1979 entstanden, bis auf die Arbeit von Berry (Berry et al. 1965), nicht der Fall. Bei Berry wurden die langkettigen Fettsäuren 20:0, 20:2ω6, 22:0 und 22:6ω3 betrachtet. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit beschreibt Berry eine deutlich höhere Konzentration an 22:0 (Berry 2,5% gegenüber 0,25%).
Die Fettsäuren 16:1ω7 und 14:0, auf welche in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen wurde, sind bei Blomstrand (Blomstrand et al. 1960) beschrieben.
Der Anteil von 18:0 ist in den Vergleichsarbeiten mit 6,48% bis 12,21% deutlich geringer als in der vorliegenden Arbeit mit 31,7%. Mit 27,28% liegt der Anteil von 18:1ω9 bei Tichy im Vergleich zu den in dieser Arbeit festgestellten 14,61% deutlich höher. Hingegen ist der Anteil von 20:4ω6 bei Tuna und Berry mit 1,59% bzw. 1,8% im Vergleich zu dem in der vorliegenden Arbeit detektierten Anteil von 5,33% deutlich geringer.
Der Anteil an 18:2ω6 liegt in den früher durchgeführten Arbeiten zwischen 3,9% und 7,7%. Damit entspricht der Anteil von 5,97% der vorliegenden Arbeit dem Anteil der Vergleichsarbeiten.

In der Arbeit von Pilitsis (Pilitsis et al. 2001) wurde mittels High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) das Fettsäurenmuster von 73 hirnorganisch gesunden Patienten untersucht. 20:4ω6 kam zu 2,4 %, 22:6ω3 zu 5,5 %, 18:2ω6 zu 9,4 %, 18:1ω9 zu 11,4% und 16:0 zu 57 % im csf vor. Dies entspricht weitgehend dem Verteilungsmuster dieser Arbeit. Lediglich zeigte sich bei der Arbeit von Pilitsis ein niedriger Anteil an 20:4ω6 bei einem höheren Anteil an 22:6ω3.

Tabelle 14 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf hirnorganisch gesunder Erwachsener

Fett-säure	Csf von gesunden Erwachsenen						
	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	Blomstrand (1 Probe; 140 ml gepoolter csf)	Blomstrand et al. (1 Probe)	Tuna et al. (11 Proben)	Berry et al. (9 Proben)	Tichy et al. (12 Proben)	Pilitsis et al. (HPLC, 73 Proben)
16:0	31,21	C: 22,1 G: 33,8 PL: 32,5	28,0	23,96	33,3	23,23	57
18:0	31,70	C: 5,3 G: 10,6 PL: 11,0	9,2	6,48	7,7	12,21	-
18:1ω9	14,61	C: 15,4 G: 20,9 PL: 20,1	14,1	15,54	14,0	27,28	11,4
18:2ω6	5,97	C: 6,2 G: 3,3 PL: 12,5	3,9	4,10	4,4	7,66	9,4
20:0	0,73	-	-	-	0,3	-	-
20:2ω6	0,37	-	-	-	0,6	-	-
22:0	0,25	-	-	-	2,5	-	-
20:4ω6	5,33	C: 1,6 G: - PL: 2,3	6,1	1,59	1,8	-	2,4
22:6ω3	1,24	-	-	-	0,9	-	5,5

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren; Cholesterin (C), Glycerin (G), Phospholipide (PL), bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.1.2 Vergleich der Fettsäurenmuster in csf und Plasma

Das Fettsäurenmuster im Plasma von hirnorganisch gesunden Erwachsenen wird in den Arbeiten von Leichsenring (Leichsenring et al. 1992), Zak (Zak et al. 2004) und Pekiner (Pekiner et al. 1995) beschrieben. Für diesen Zweck hat Leichsenring 47 Proben betrachtet, Zak 25 Proben und Pekiner 1 Probe. Tuna (Tuna et al. 1963 a) hat das Fettsäurenmuster sowohl im csf als auch im Plasma bei jeweils 11 Proben untersucht. Diese Vergleichsarbeiten wurden für eine Gegenüberstellung mit dem im Rahmen dieser Arbeit festgestellten Fettsäurenmuster im csf (19 Proben) genutzt.

Wie Tabelle 15 verdeutlicht, sind die im Plasma hauptsächlich vorkommenden Fettsäuren, ebenso wie im csf, die Fettsäuren 16:0, 18:0, 18:1ω9, 18:2ω6 und 20:4ω6.

Des Weiteren zeigt Tabelle 15, dass im Plasma mit 24,39% bis 34,5% (bzw. 20,10% Phospholipide / 48,99% Cholesterinester und 53,59 mol % Cholesterinester / 20,03 mol % Triacylglycerol / 25,61 mol % Phospahtidylcholin) ein deutlich höherer Anteil der essentiellen Fettsäure 18:2ω6 enthalten ist als im csf (4,10% bzw. 5,97%). Dies ist möglicherweise darin begründet, dass 18:2ω6 nicht im Gehirn oder im *Plexus choroideus* gebildet werden kann. Das Vorhandensein von 18:2ω6 im csf kann daher nur durch einen Transportmechanismus in der Blut-Liquorschranke erklärt werden. Die Leistungsfähigkeit des Transportmechanismus limitiert den Übertritt von 18:2ω6 vom Blut in das csf und begrenzt damit die csf-Linolkonzentration (Seidel et al. 1980).

Demgegenüber liegt die im Rahmen dieser Arbeit detektierte 18:0-Konzentration im csf mit 31,70% deutlich über der von Tuna, Zak und Pekiner im Plasma festgestellten Konzentration von 6,83% bzw. 21,4% (2,39 mol % Cholesterinester. / 3,28 mol % Triacylglycerol / 13,67 mol % Phosphatidlycholin). Allerdings beschreibt Tuna auch im csf einen geringeren Anteil von 6,48% an 18:0.

In Bezug auf die Konzentration der Fettsäure 20:4ω6 ergibt der Vergleich zwischen den Arbeiten zum Plasma und der vorliegenden Arbeit keinen Unterschied. Der Anteil an 20:4ω6 im Plasma liegt bei 4,53% bis 6,42% (bzw. 10,54% Phospholipide / 7,82% Cholesterinester und 6,93 mol % Cholesterinester / 1,47 mol % Triacylglycerol / 10,82 Phospatidylcholin) und der Anteil im csf beträgt 5,33%. Tuna hat im csf eine Konzentration von 1,39% festgestellt und beschreibt somit einen Unterschied zwischen den 20:4ω6-Konzentrationen in Plasma und csf.

Tabelle 15 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf und Plasma bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen

Fett-säure	Hirnorganisch gesunde Erwachsene					
	Csf		Plasma			
	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	Tuna et al. (11 Proben)	Tuna et al. (11 Proben)	Leichsenring et al. (47 Proben)	Pekiner et al. (1 Probe)	Zak et al. (25 Proben)
16:0	31,21	23,96	23,91	-	22,6	PC: 25.90 mol % TG: 21,73 mol % CE: 10,71 mol %
18:0	31,70	6,48	6,83	-	21,4	PC: 13,67 mol % TG: 3,29 mol % CE: 2,39 mol %
18:1ω9	14,61	15,54	25,82	PL: 11,75 CE: 18,82	7,8	PC: 10,72 mol % TG: 39,47 mol % CE: 16,93 mol %
18:2ω6	5,97	4,10	24,39	PL: 20,10 CE: 48,99	34,5	PC: 25,61 mol % TG: 20,03 mol % CE: 53,59 mol %
20:3ω6	0,50	-	-	PL: 3,08 CE: 0,77	-	PC: 2,86 mol % TG: 0,31 mol % CE: 0.61 mol %
22:1ω9	0,04	-	-	-	-	-
20:4ω6	5,33	1,59	6,42	PL: 10,54 CE: 7,82	4,53	PC: 10,82 mol % TG: 1,46 mol % CE: 6,93 mol %
24:1ω9	0,89	-	-	-	-	-
22:5ω3	0,55	-	-	PL: 0,78 CE: 0,98	-	PC: 1,06 mol % TG: 0,41 mol % CE: 0,15 mol %
22:6ω3	1,24	-	-	PL: 4,01 CE: 0,90	-	PC: 3,58 mol % TG: 0,56 mol % CE: 0,66 mol %

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren (bei Zak mol %); Cholesterinester (CE), Phospholipide (PL), Phosphatidylcholin (PC), Triacylglycerol (TG); bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.2 Gruppenvergleich csf von gesunden Erwachsenen *vs.* csf von gesunden Kindern

Es wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, in denen die Fettsäurenmuster im csf bei Kindern den Fettsäurenmustern bei Erwachsenen gegenübergestellt wurden. In der Arbeit von Illingworth (Illingworth et al. 1971) wurden die verschiedenen Fettsäuren der einzelnen Lipidklassen (Cholesterinester,

Phospholipide, Triglyceride) in gepooltem Liquor betrachtet. Berry (Berry et al. 1965) vergleicht den Liquor von neun Erwachsenen mit dem Liquor von einem Kind.

Wie sowohl die Ergebnisse von Berry als auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, liegt im csf von Erwachsenen gegenüber dem csf von Kindern ein größerer Anteil an 16:0 vor. Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit liegt bei Berry in allen Proben, d.h. bei Erwachsenen und Kindern, ein deutlich geringerer Anteil an 18:0 vor. Wie oben bereits erwähnt untersuchte Berry neun Proben von Erwachsenen und eine Probe eines Kindes. Dabei stellte Berry in der Probe des Kindes gegenüber den Erwachsenen einen signifikant höheren Anteil an 20:4ω6 fest. Dies wird durch die 19 Proben der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt (siehe Tabelle 16).

Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit liegen die Fettsäuren 18:2ω6, 22:4ω6, 22:5ω6 und 22:5ω3 im csf von Kindern gegenüber Erwachsenen in signifikant größerem Anteil vor. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass 30% der Zellteilung noch nach der Geburt stattfindet (Crawford et al. 1976; Crawford et al. 1977).

Tabelle 16 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Kindern

Fettsäure	Csf bei hirnorganisch gesunden Patienten					
	Erwachsene			Kinder		
	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	Berry et al. (9 Proben)	Illingworth et al. (gepoolter Liquor)	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	Berry et al. (1 Probe)	Illingworth et al. (gepoolter Liquor)
16:0	31,21	33,3	CE: 15,3 PL: 33,1 T: 24,4	29,31	22,9	CE:21,4 PE: 32,9 T: 27,3
18:0	31,70	7,7	CE: 2,2 PL: 12,0 T: 7,2	20,06	10,7	CE:2,6 PE: 11,9 T: 6,2
18:1ω9	14,61	14,0	CE: 42,1 PL: 26,7 T: 37,8	17,54	15,6	CE:36,2 PL:24,9 T: 38,9
18:2ω6	5,97	4,4	CE: 16,4 PL: 3,6 T: 3,9	8,8	4,8	CE:16,0 PL:3,7 T: 5,5
20:4ω6	5,33	1,8	CE: 4,0 PL: 6,2 T: 4,9	3,18	5,2	CE:4,5 PL:7,6 T: 3,2

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren; Cholesterinester (CE), Phospholipide (PL), Triglyceride (T), bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.3 Gruppenvergleiche zu Meningitis

4.3.1 Csf von Erwachsenen - Gesund *vs.* virale Meningitis

In der Arbeit von Craven (Craven et al. 1977) wurde der csf bei viraler Meningitis betrachtet. Jedoch wird in dieser Arbeit lediglich der Verlauf der Fettsäurenmuster verglichen. Die einzelnen detektierten Fettsäuren und deren Anteile sind an Hand der Veröffentlichung nicht identifizierbar. Daher kann kein Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erfolgen.

In der Arbeit von Pazzagli (Pazzagli et al. 1970) werden 14 Liquorproben von Patienten mit Meningitis beschrieben, allerdings ohne eine Differenzierung in virale oder bakterielle Genese. Des Weiteren betrachtet Pazzagli fünf Proben von Patienten mit Encephalitis, ebenfalls ohne Angabe zum Erreger (siehe auch

Tabelle 17). Pazzagli verzichtet jeweils auf eine Gegenüberstellung seiner Ergebnisse mit den Fettsäurenmustern bei hirnorganisch Gesunden.
Die Fettsäure 16:0 ist, sowohl bei Pazzagli als auch in der vorliegenden Arbeit, bei beiden an dieser Stelle verglichenen Gruppen in gleichem Anteil vertreten.
Demgegenüber weisen die Ergebnisse beider Arbeiten bei viraler Meningitis einen niedrigeren Anteil der Fettsäure 18:0 im Vergleich zu den Liquorproben von Gesunden der vorliegenden Arbeit auf.
In der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei viraler Meningitis für 18:1ω9 ein signifikant höherer Anteil. Dies wird durch die Arbeit von Pazzagli bestätigt. Wobei Pazzagli im Vergleich zur vorliegenden Arbeit für virale Meningitis ungefähr einen doppelt so hohen Anteil an 18:1ω9 darstellt.
Bei der Fettsäure 18:2ω6 liegt in den Resultaten der vorliegenden Arbeit ein signifikant höherer Anteil bei viraler Meningitis vor. Dies wird wiederum durch Pazzagli bestätigt. In den Ergebnissen von Pazzagli zur Encephalitis zeigt sich für die 18:2ω6 gegenüber den Resultaten der vorliegenden Arbeit zu Gesunden kein Unterschied.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei viraler Meningitis ein signifikant höherer Anteil an Omega-6-Fettsäuren. Hierbei stellt die Fettsäure 20:4ω6 eine Ausnahme dar. 20:4ω6 liegt in signifikant geringerem Anteil vor.
Eine Ursache für den höheren Anteil an Omega-6-Fettsäuren kann die Blut-Liquor-Schrankenstörung sein.
20:4ω6 ist eine Vorstufe der Prostaglandine. Als Ansatz zur Erklärung des niedrigeren Anteils an 20:4ω6 ist eine schnelle Bildung von Entzündungs-mediatoren denkbar. Jedoch sprechen gegen diesen Ansatz die signifikant höheren Anteile an 22:4ω6 und 22:5ω6, den Folgeprodukten von 20:4ω6.

Tabelle 17 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit viraler Meningitis

Fettsäure	Csf von erwachsenen Patienten			
	Gesund	**Virale Meningitis**	**Meningitis** (ohne Angabe zum Erreger)	**Encephalitis** (ohne Angabe zum Erreger)
	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	**Ergebnisse vorliegende Arbeit (21 Proben)**	**Pazzagli et al. (14 Proben)**	**Pazzagli et al. (5 Proben)**
16:0	31,21	32,09	35,08	34,77
18:0	31,70	19,78	14,72	17,51
18:1ω9	14,61	16,70	29,79	32,02
18:2ω6	5,97	8,93	12,44	5,75

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren, bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.3.2 Csf von Erwachsenen – Gesund *vs.* bakterielle, nicht-tuberkulöse Meningitis

In der Arbeit von LaForce (LaForce et al. 1979) wurden 8 Liquorproben von Kindern und Kleinkindern mit Meningitis (Pneumokokken, H. influenzae) betrachtet.

Auch in der Arbeit von Schlossberg (Schlossberg et al. 1976) wurden Fettsäuren von Patienten mit Meningitis untersucht. Diese beiden Arbeiten machen jedoch über die Betrachtung der Fettsäurenmuster hinaus keine Aussage über den Anteil der verschiedenen vorkommenden Fettsäuren.

LaForce beschreibt für den csf bei H. influenzae das Vorhandensein der Fettsäuren 12:0, 15:0, 14:0, 19:0 20:0 und bei Pneumokokken das Auftreten von 12:0, 14:0, 18:1, 19:0, 21:0.

In der Arbeit von Craven (Craven et al. 1977) wurden Chromatogramme bei verschiedenen Meningitiden verglichen, jedoch wurde keine Aussage über die verschiedenen Fettsäuren getroffen.

In der Studie von Pazzagli (Pazzagli et al. 1970) wurden 14 Proben von Patienten mit Meningitis betrachtet, wie oben beschrieben, ohne Angabe zum Erreger.

In der vorliegenden Arbeit wurde im csf von Patienten mit bakterieller Meningitis gegenüber dem csf von hirnorganisch Gesunden ein signifikant höherer Anteil 18:2ω6 nachgewiesen (9,21% gegenüber 5,97%). Der erhöhte Anteil an 18:2ω6 bei Meningitis wurde auch von Pazzagli dargestellt (12,44%). In den Ergebnissen von Pazzagli zeigt sich, ebenfalls übereinstimmend mit den Werten der vorliegenden Arbeit, bei Meningitis ein geringerer Anteil an 18:0 (siehe Tabelle 18). Wobei der geringere Anteil an 18:0 bei der vorliegenden Arbeit nicht signifikant ist.
Bezüglich der Fettsäure 18:1ω9 zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei der Gegenüberstellung Gesund *vs.* bakterielle Meningitis keinen signifikanten Unterschied. Demgegenüber stellt Pazzagli für den csf bei Meningitis – wie bereits dargestellt ohne Angabe, ob bakteriell oder viral – einen deutlich höheren Anteil an 18:1ω9 dar, als im Rahmen der vorliegenden Arbeit für den csf bei Gesunden ermittelt wurde.

Bei der bakteriellen Meningitis handelt es sich um eine Entzündung im Bereich der Leptomingen. Daher ist anzunehmen, dass es zu einer Störung der Blut-Liquorschranke kommt. Hierfür sprechen die, im Vergleich zum csf von Gesunden, in signifikant höherem Anteil vorkommenden Fettsäuren der Omega-6-Reihe.
Im csf von Patienten mit bakterieller Meningitis wurde gegenüber Gesunden ein signifikant höherer Anteil an 22:4ω6 festgestellt. Daher ist nicht anzunehmen, dass der Unterschied im Bereich der Omega-6-Fettsäuren durch die Bildung von Entzündungsmediatoren bedingt ist. In diesem Fall wäre bei bakterieller Meningitis kein höherer Anteil an 22:4ω6 als bei Gesunden zu erwarten.

Tabelle 18 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit bakterieller Meningitis

Fettsäure	Csf von Erwachsenen		
	Gesund	**Bakt. Meningitis**	**Meningitis** (ohne Angabe zum Errger)
	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	**Ergebnisse vorliegende Arbeit (12 Proben)**	**Pazzagli et al. (14 Proben)**
16:0	31,21	32,67	35,08
18:0	31,70	23,47	14,72
18:1ω9	14,61	16,66	29,79
18:2ω6	5,97	9,21	12,44

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren, bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.3.3 Csf von Erwachsenen – Virale Meningitis *vs.* bakterielle, nicht-tuberkulöse Meningitis

Aufgrund der höheren Zellzahl im csf bei bakterieller Meningitis wäre, im Vergleich virale *vs.* bakterielle Meningitis, ein Unterschied in der Fettsäurenverteilung zu erwarten gewesen.

Wie oben bereits dargestellt, werden in der Arbeit von Pazzagli Liquorproben von Patienten mit Meningitis, ohne eine Differenzierung in virale oder bakterielle Genese, beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Unterscheidung der Erreger vorgenommen. Jedoch zeigte sich im csf von Patienten mit viraler Meningitis gegenüber dem csf von Patienten mit bakterieller Meningitis kein signifikanter Unterschied.

Es ist somit davon auszugehen, dass die Unterschiede zwischen dem csf bei Meningitis und dem csf von Gesunden nicht durch die Zellzahl im csf begründet ist, sondern durch eine Störung der Blut-Liquorschranke.

4.3.4 Csf von Kindern – Gesund *vs.* tuberkulöse Meningitis

In der Arbeit von Craven (Craven et al. 1977) wurde das Fettsäurenmuster im csf bei tuberkulöser Meningitis betrachtet. Es erfolgte bei Craven jedoch keine

Bestimmung der einzelnen Fettsäuren. Somit kann kein Vergleich mit der vorliegenden Arbeit erfolgen.
Vergleicht man die im csf von Kindern bei tuberkulöser Meningitis vorkommenden Fettsäuren mit den Fettsäuren bei gesunden Kindern, zeigen sich signifikante Unterschiede im Bereich der Omega-6-Fettsäuren. Seidel (Seidel et al. 1980) beschreibt 18:2ω6 als Index für eine Störung der Blut-Liquorschranke. Der in dieser Arbeit detektierte signifikant höhere Anteil an 18:2ω6 bei tuberkulöser Meningitis ist also möglicherweise in einer Störung der Blut-Liquorschranke begründet.

Die Blut-Liquorschranke wird durch das Neuroendothel zwischen *Arachnoidea* und *Dura mater* gebildet. Bei einer Meningitis kommt es im Allgemeinen zu einer Entzündung der Leptomingen (*Arachnoidea* und *Pia mater*). Es ist davon auszugehen, dass es im Rahmen der Entzündungsreaktion auch zu einer Mitbeteiligung und Schädigung des Neuroendothels zwischen *Dura mater* und *Arachnoidea* kommen kann, verbunden mit einer Blut-Liquor-Schrankenstörung. Bei der tuberkulösen Meningitis handelt es sich um eine Basalmeningitis. Auf Grund deren Lage ist die Nähe der tuberkulösen Meningitis zu den Liquorräumen gegeben.

Bei Schädigung der Endothelzellen werden Arachidonsäurederivate, neutrophile Granulozyten, Mastzellen und Thrombozyten gebildet (Böcker / Denk / Heitz 1997). Die Entzündungsreaktion und die Schädigung des Endothels sowie die damit verbundene verstärkte Bildung von Entzündungsparametern und deren Vorstufen sind daher möglicherweise eine weitere Erklärung für den höheren Anteil der Omega-6-Reihe bei Kindern mit tuberkulöser Meningitis. Hierfür spricht des Weiteren, dass bei Kindern mit tuberkulöser Meningitis, im Vergleich mit gesunden Kindern, signifikant höhere Anteile an 20:4ω6 sowie deren Vorstufen vorliegen. Bei den weiteren Fettsäuren der Omega-6-Reihe bestehen keine signifikanten Unterschiede.

4.3.5 Csf bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis bei Erwachsenen *vs.* tuberkulöse Meningitis bei Kindern

Im Rahmen dieser Arbeit kann keine Aussage gemacht werden, ob beim Vergleich der beiden Meningitiden (tuberkulös *vs.* nicht-tuberkulös) innerhalb der selben Altersgruppe die gleichen Verhältnisse auftreten wie beim hier vorliegenden Vergleich. Denn für die Untersuchungen dieser Arbeit lagen keine Liquorproben von Erwachsenen mit tuberkulöser Meningitis vor. Auch Liquorproben von Kindern mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis waren nicht verfügbar.

Der Vergleich des csf von Kindern mit tuberkulöser Meningitis gegenüber dem csf von Erwachsenen mit nicht-tuberkulöser Meningitis zeigt einen signifikanten Unterschied in den Anteilen der Fettsäuren 18:2ω6, 20:3ω6 und 22:5ω3. Diese Fettsäuren liegen bei der tuberkulösen Meningitis in höherem Anteil vor.
Unter der Annahme, das Auftreten der genannten Fettsäuren sei bei den beiden Meningitiden vom Alter unabhängig kann folgende Überlegung angestellt werden: Bei der nicht-tuberkulösen Meningitis (1000-40000/3 Zellen) liegt eine höhere Zellzahl als bei der tuberkulösen Meningitis (100-1000/3 Zellen) vor. Es wäre daher auch ein höherer Anteil der genannten Fettsäuren bei der nicht-tuberkulösen Meningitis zu erwarten gewesen. Dies ist jedoch wie beschrieben nicht der Fall.

Ein weiterer signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Meningitiden liegt bei den Fettsäuren 16:0 und 18:0 vor. Diese Fettsäuren treten mit größerem Anteil bei der nicht-tuberkulösen Meningitis auf. Wiederum unter der Annahme, diese Unterschiede seien altersunabhängig, kann dies durch die höhere Zellzahl bei nicht-tuberkulöser Meningitis begründet werden.

4.4 Gruppenvergleiche zu sonstigen pathologischen Veränderungen

4.4.1 Csf von Erwachsenen – Gesund *vs.* Einblutungen in das Ventrikelsystem

In den Arbeiten von Corrocher (Corrocher et al. 1987), Guarini (Guarini 1998), Cohen (Cohen u. Derksen 1969), Leichsenring (Leichsenring et al. 1992), Pekiner (Pekiner u. Pennock 1995) und Rapley (Rapley et al. 1987) wurden Fettsäurenverteilungen in Erythrozyten bei Gesunden betrachtet. Die Fettsäuren 16:0, 18:1ω9, 18:0, 18:2ω6 und 20:4ω6 waren in diesen Arbeiten mit dem höchsten Anteil vertreten (siehe Tabelle 19). Auch in der vorliegenden Arbeit von Patienten mit Einblutungen in das Ventrikelsystem sind die oben genannten Fettsäuren am stärksten vertreten. In den genannten Arbeiten zu Fettsäuren der Erythrozyten bei Gesunden zeigte sich ein hoher Anteil an 20:4ω6 (15-20%). Demgegenüber kommt in der vorliegenden Arbeit bei Einblutungen in das Ventrikelsystem 20:4ω6 nur mit einem Anteil von 5% vor.

Bei dem in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Vergleich von csf von Patienten mit Ventrikelblutung mit csf von Gesunden zeigen sich signifikante Unterschiede. Bei Einblutungen in das Ventrikelsystem kommen die Omega-6-Fettsäuren, 18:1ω9, 22:5ω3 und 22:6ω3 in deutlich höherem Anteil vor.

18:0 kommt in der vorliegenden Arbeit bei Ventrikeleinblutung im Vergleich mit csf von Gesunden in signifikant geringerem Anteil vor. Bei 16:0 ist kein Unterschied festzustellen. Die signifikanten Veränderungen bei den Einblutungen in das Ventrikelsystem können durch eine Störung der Blut-Liquorschranke und dem damit verbundenen Übertritt von Erythrozyten in das csf erklärt werden.

Diese Ergebnisse wurden weitestgehend auch in einer Arbeit mit HPLC bestätigt. In der Arbeit von Pilitsis (Pilitsis et al. 2002) erfolgte der Vergleich von csf hirnorganisch gesunder Patienten (73 Patienten) mit dem von Patienten mit Subarachnoidalblutung (20 Patienten) mittels HPLC. Es wurde jedoch keine Aussage getroffen, ob es zu einer Einblutung in das Ventrikelsystem kam. Ein

signifkant höherer Anteil an 16:0, 18:1ω9, 18:2ω6, 20:4ω6 und 22:6ω3 liegt bei den Patienten mit Subarachnoidalblutung vor. Dies gilt sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ereignis als auch zwischen dem achten und zehnten Tag. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit denen von Pilitsis bis auf 16:0 überein. Bei 16:0 zeigt sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied im Vergleich hirnorganisch gesunder Patienten mit Patienten mit Einblutungen in das Ventrikelsystem.

Tabelle 19 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit Einblutungen in das Ventrikelsystem

Fett-säure	Erwachsene							
	Csf Ergebnisse vorliegende Arbeit			Erythrozyten				
	Gesund (19 Proben)	Einblutung in das Ventrikel-system (15 Proben)	Corrocher et al. (Keine Angabe zur Anzahl Proben)	Guarini et al. (40 Proben)	Pekiner et al. (1 Probe)	Rapley et al. (20 Proben)	Leichsenring et al. (47 Proben)	Cohen (Keine Angabe zur Anzahl Proben)
16:0	31,21	29,54	24,25	22,62mg / 100mg extrahierte Fettsäure	22,60	23,90		CP:33,6 EP:16,6
18:0	31,70	17,03	16,57	17,61mg / 100mg	21,40	17,30		CP: 12,7 EP: 11,2
18:1ω9	14,61	22,58	16,52	14,64mg / 100mg	7,80	17,60	16	CP: 19,7 EP: 15,6
18:2ω6	5,97	10,61	11,77	10,52mg / 100mg	34,50	13,50	10,68	CP: 22,8 EP: 4,7
20:3ω6	0,50	1,23				1,60	1,66	
20:4ω6	5,33	5,43	19,56	19,47mg / 100mg	4,53	16,20	15,74	CP: 6,2 EP: 24,8
22:6ω3	1,24	1,89					5,17	

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren (bei Guarini mg / 100mg extrahierte Fettsäure); Cholinphosphoglyceride (CP), Etholaminphosphoglyceride (EP); bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.4.2 Csf von Erwachsenen - Gesund *vs.* tumoröse Erkrankungen

Im csf von Patienten mit cerebralem Primärtumor, Hirnfiliae oder *Meningeosis carcinomatosa* zeigt sich im Vergleich zum csf von gesunden Erwachsenen ein

signifikanter Unterschied im Bereich der Omega-6-Fettsäuren. 18:2ω6, 20:3ω6, 20:4ω6 und 22:4ω6 kommen bei Patienten mit Tumorerkrankungen in signifikant höherem Anteil als bei gesunden Erwachsenen vor. Ein möglicher Erklärungansatz hierfür ist bei der *Meningeosis carcinomatosa* die auftretende aseptische Begleitmeningitis. Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es möglicherweise zu einer gesteigerten Bildung von Prostaglandinen. Gegen diesen Ansatz spricht jedoch, dass in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit Tumorerkrankungen die 22:4ω6 als Folgeprodukt der 20:4ω6 in signifikant höherem Anteil nachweisbar ist.

Eine weiterer Ansatz für die Erklärung des höheren Anteils an Omega-6-Fettsäuren und der Fettsäure 18:1ω9 bei Tumorerkrankungen ist die Störung der Blut-Liquorschranke, z.B. bei der *Meningeosis carcinomatosa*. Im Rahmen der *Meningeosis carcinomatosa* kommt es unter anderem zu einer Tumorinfiltration in die Blutgefäße (Ushio et al. 1981). Durch diese Infiltration kann es, auf Grund des größeren Zellanteils, zu einem signifikanten Anstieg der Fettsäuren im csf kommen.

Eine Aussage, in wieweit sich die Störung der Blut-Liquorschranke tatsächlich auswirkt, kann nicht gemacht werden. Eine Bestätigung dieses Ansatzes kann durch einen Vergleich von csf und Plasma bei cerebralen Tumorerkrankungen, im speziellen bei *Meningeosis carcinomatosa,* erfolgen. Ein weiterer interessanter Aspekt ist, ob sich im Fettsäurenmuster unter intravenöser bzw. intrathekaler Chemotherapie eine Änderung zeigt.

4.4.3 Csf von Erwachsenen - Gesund *vs.* Multiple Sklerose

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine Entmarkungserkrankung der weißen Substanz. Die Herde befinden sich hauptsächlich periventrikulär, am Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark. Dilatierte Venen mit entzündlich infiltrierter Wand finden sich im Zentrum der Herde.

In den Arbeiten von Seidel (Seidel et al. 1980) und Liebsch (Liebsch et al. 1996) geht man im Rahmen der Multiplen Sklerose von einer Blut-Liquor-Schrankenstörung aus. Als Hinweis für eine Störung der Blut-Liquorschranke

betrachtet Seidel die Liquor-Albuminkonzentration und zusätzlich die Liquor-Linolkonzentration. Liebsch beschreibt eine Störung der Blut-Liquorschranke nur bei akutem Schub der Multiplen Sklerose mit gleichzeitig infratentoriellem Befall.
In der vorliegenden Arbeit zeigt sich für 18:2ω6 beim Vergleich Gesund *vs* Multiple Sklerose kein signifikanter Unterschied. Gemäß der oben genannten Arbeiten würde somit keine Störung der Blut-Liquorschranke vorliegen. Auch Tuna (Tuna et al. 1963 b) konnte keinen Unterschied für 18:2ω6 feststellen.
Bei Patienten mit MS zeigt sich im Vergleich mit Gesunden im Unterschied zu der Arbeit von Tuna ein signifikant niedriger Anteil an 20:4ω6 (siehe Tabelle 20). Auch bei Blomstrand zeigt sich ein niedrigerer Anteil an 20:4ω6 bei der MS im Vergleich mit den Gesunden der vorliegenden Arbeit. Allerdings betrachtet Blomstrand nur die Probe von einem Patienten.
Geht man davon aus, dass es durch den bewiesenen geschwindigkeits-bestimmenden Schritt der δ6-Desaturase (Brenner 1977) zu einer schnellen Bildung von 18:3ω6 aus 18:2ω6 kommt, bzw. aus 18:2ω6 über 20:2ω6 20:3ω6 entsteht, besteht die Möglichkeit, dass auch in dieser Arbeit eigentlich ein höherer Anteil an 18:2ω6 bestehen könnte. Es kann dann gemäß der Arbeit von Seidel eine Störung der Blut-Liquorschranke bestehen. Dies entspricht auch der Vorstellung, dass es im Rahmen der Multiplen Sklerose zu Herden im Bereich der Ventrikel und einer begleitenden entzündlichen Reaktion kommt. Eine Aussage ob dies tatsächlich zutrifft, kann nicht gemacht werden. Hierfür muß man prüfen, wie der Liquor/Serumalbumin-Quotient, bzw. der Liquor/Serumlinolsäure-Quotient ist. Des Weiteren ist zu untersuchen, ob es zu einem signifikanten Unterschied bei Patienten mit Multipler Sklerose im akuten Schub bzw. im chronischen Verlauf, sowie supra- bzw. infratentoriellen Befall der MS kommt.

Tabelle 20 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit MS

Fettsäure	Csf von Erwachsenen				
	Gesund		MS		
	Ergebnisse vorliegende Arbeit (19 Proben)	Tuna et al. (Probenzahl unbekannt)	Ergebnisse vorliegende Arbeit (35 Proben)	Tuna et al. (7 Proben)	Blomstrand et al. (1 Probe)
16:0	31,21	23,96	30,54	23,88	27,8
18:0	31,70	6,48	22,42	6,53	9,5
18:1ω9	14,61	15,54	21,77	16,04	16,5
18:2ω6	5,97	4,1	6,71	3,26	5,8
20:4ω6	5,33	1,59	4,81	3,88	1,4

Angaben in Prozent aller detektierten Fettsäuren, bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert

4.5 Tuberkulöse Meningitis - Nachweis von TBSA als Marker im csf

In den Arbeiten von French (French et al. 1987), Mardh (Mardh et al. 1983), Roelcke (Roelcke et al. 1989) und Luef (Luef et al. 1991; Luef et al. 1992) konnte mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) der Nachweis von TBSA, als spezifische Fettsäure bei tuberkulöser Meningitis erbracht werden. Die Kombination dieser Verfahren ermöglicht eine schnelle Diagnosestellung. Jedoch handelt es sich um eine kostspielige Analytik, wobei die Massenspektrometrie das deutlich kostenintensivere der beiden Verfahren ist. Aus diesem Grund sollte in der hier vorliegenden Studie der Versuch eines Nachweises von TBSA mittels GC/FID erbracht werden. Dieser Nachweis wäre deutlich kostengünstiger.

Der Nachweis von TBSA mittels GC/FID konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfolgen. Dies ist damit zu begründen, dass im csf nur in geringsten Mengen Mykobakterien vorkommen. Jedoch liegt die Nachweisgrenze für Mykobakterien beim GC/FID im Bereich von 4×10^5 bis 4×10^6 Mykobakterien (Herz 1992). Die Nachweisgrenze beim GC/FID ist damit für TBSA zu hoch. Der Nachweis von TBSA mittels GC/FID, als Alternative zur kostenintensiven GC/MS, ist nicht möglich. Es bleibt somit die GC/MS die einzig schnelle Methode für den Nachweis einer tuberkulösen Meningitis, abgesehen von der PCR.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Fettsäurenmuster im Liquor cerebrospinalis (csf) von hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Kindern sowie von Patienten mit bakterieller Meningitis, insbesondere hierbei die tuberkulöse, viraler Meningitis, mit Einblutungen in das Ventrikelsystem, mit Tumorerkrankungen und mit Multipler Sklerose mittels Kapillar-Gaschromatographie bestimmt. Bei den bisher veröffentlichten Untersuchungen zu Fettsäurenmuster des csf wurden entweder sehr kleine Patientenkollektive, oder gepoolter csf analysiert oder aber die entsprechende Trennung der Fettsäuren war nicht ausreichend bzw. es wurden nur einige wenige Fettsäuren betrachtet.

Die Entnahme des csf erfolgte während eines stationären Aufenthaltes zur Diagnosenstellung im Rahmen der Routineuntersuchung. Die Lipide wurden aus den Liquorproben extrahiert, die Fettsäuren anschließend verestert und gaschromatographisch mit Flammen-Ionisations-Detektion analysiert.

Die in den Proben hauptsächlich vorkommenden Fettsäuren waren 16:0, 18:0, 18:1c9, 18:2c6 und 20:4c6 (welche zusammen ca.80% der gesamt betrachteten Fettsäuren ausmachten).

Des Weiteren wurden die prozentualen Anteile der einzelnen Fettsäuren der unterschiedlichen Gruppen jeweils mit den prozentualen Anteilen des csf von hirnorganisch gesunden Erwachsenen verglichen. Es zeigten sich in den FS-Mustern der Erkrankten signifikant höhere Anteile der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren. Ursache kann eine Blut-Liquorschranken-Störung sein und es daher zu einem Übertritt der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren kommt. Um dies genauer belegen zu können, müßte man experimentell markierte Fettsäuren zuführen (arteriell oder über die Nahrung), um dann bei den entsprechenden Erkrankungen die markierten Fettsäuren im csf nachweisen zu können.

Omega-6-Fettsäuren sind Vorstufen für Mediatoren der Entzündungskaskade. Da es bei allen zu vergleichenden Gruppen, bis auf die Gruppe der Kinder, zu einer Entzündungsreaktion kam, können auch aus diesem Grund die Omega-6-Fettsäuren erhöht sein.

Bei der tuberkulösen Meningitis wurde versucht, die Tuberkulostearinsäure (TBSA), eine mykobakterienspezifische Fettsäure, als neues Diagnosekriterium der tuberkulösen Meningitis nachzuweisen. Die Nachweisgrenze für TBSA liegt bei $4x10^5$- $4x10^6$ Mykobakterien. Im csf bei tuberkulöser Meningitis kommen jedoch Mykobakterien in einem so geringen Anteil vor, daß die Nachweisgrenze für GC/FID (Gaschromatographie/Flammenionisations-Detektor) zu hoch ist und kein Nachweis von TBSA im csf erfolgen konnte.

Bei einigen Proben des csf bei Multipler Sklerose zeigten sich in der Gaschromatographie Peaks zur Retentionszeit der TBSA. Mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie konnte ausgeschlossen werden, daß es sich dabei um TBSA handelt. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um Verunreinigungen, genau konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden.

Bei hirnorganisch gesunden Probanden zeigte sich im Vergleich der Fettsäurenmuster des csf mit vorbeschriebenen Mustern im Plasma ein deutlich geringerer Anteil an 18:2c6 im csf. Um eine genauere Aussage zum Vergleich zwischen csf und Plasma Fettsäuremuster machen zu können, müsste in einer weiteren Studie ein direkter Vergleich der Fettsäuremuster von csf und Plasma bei den gleichen Probanden erfolgen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Bazan NG (1989)

The supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids to photoreceptors and synapses.

In: Galli C, Simopoulos AP, Eds. Dietary ω3 and ω6 fatty acids: biological and nutritional essentiality.

New York: Plenum Press 227-240

Berry JF, Logothetis J, Bovis M (1965)

Determination of the fatty acid composition of cerebrospinal fluid by gas-liquid chromatography.

Neurology 15: 1089-1094

Blomstrand R, Dencker SJ, Swahn B (1960)

The fatty acid profile of cerebrospinal fluid.

Kungl Fysiografiska Sällskapets I Lund Förhandlingar 30: 21-26

Blomstrand R (1960)

The fatty acid composition of cerebrospinal fluid lipids.

Acta Chem Scand 14: 775-776

Böcker, Denk, Heitz (1997)

Pathologie, 1. Auflage

Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore: 76-77

Brenner RR (1977)

Regulatory function of delta-6-desaturate -- key enzyme of polyunsaturated fatty acid synthesis. Function and biosynthesis of lipids.

Advances in Experimental Medicine and Biology 83: 85-101

Burr GO, Burr MM (1929)

A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet.

J Biol Chem 82: 345-367

Cohen P, Derksen A (1969)

Comparison of phospholipid and fatty acid composition of human erythrocytes and platelets.

Brit J Haemat 17: 359-371

Corrocher R, Ferrari S, Bassi A, Guarini P, Bertinato L, Olivieri O, Licia GM, Ruzzenente O, Brugnara C, De Sandre G (1987)

Membrane polyunsaturated fatty acids and lithium-sodium countertransport in human erythrocytes.

Life Sciences 41: 1171-1178

Craven RB, Brooks JB, Edman DC, Converse JD, Greenlee J, Schlossberg D, Furlow T, Gwaltney JM, Miner WF (1977)

Rapid diagnosis of lymphocytic meningitis by frequency-pulsed electron capture gas-liquid chromatography: Differentiation of tuberculous, cryptococcal, and viral meningitis.

J Clin Microbiol 6: 27-32

Crawford MA, Hassam AG, Williams G, Whitehouse WL (1976)

Essential fatty acids and fetal brain growth.

Lancet 1 (7957): 452-453

Crawford MA, Hassam AG, Hall BM (1977)

Metabolism of essential fatty acids in the human fetus and neonate.

Nutr Metab 21 (Suppl. 1): 187-188

French GL, Chan CY, Cheung SW, Teoh R, Humphries MJ, O`Mahony G (1987)
Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of tuberculostearic acid in cerebrospinal fluid.
Lancet 329: 117-119

de Gomez Dumm INT, Brenner RR (1975)
Oxidative desaturation of alpha-linolenic, linoleic, and stearic acids by human liver microsomes.
Lipids 10: 315-317

Guarini P, Stanzial AM, Olivieri O, Casaril M, Galvani S, Pantalena M, Corrocher R (1998)
Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post-viral and alcoholic cirrhosis.
Clinica Chimica Acta 270: 139-150

Hague TA, Christoffersen BO (1984)
Effect of dietary fats on arachidonic acid and eicosapentaenoic acid biosynthesis and conversion to C_{22} fatty acids in isolated liver cells.
Biochim Biophys Acta 796: 205-217

Hague TA, Christoffersen BO (1986)
Evidence for peroxisomal retroconversion of adrenic acid (22:4ω6) and docosahexanoic acid (22:6ω3) in isolated liver cells.
Biochim Biophys Acta 875: 165-173

Hansen AE, Haggard ME, Boelsche AN, Adam DJD, Wiese HF (1958)
Essential fatty acids in infant nutrition. III Clinical manifestations of linoleic acid deficiency.
J Nutr 66: 565-576

Herz A (1992)

Die Diagnose der pulmonalen Tuberkulose durch Nachweis der Tuberkulostearinsäure (TBSA) mittels Kapillargaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor.

Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Illingworth DR, Glover J (1971)

The composition of lipids in cerebrospinal fluid of children and adults.

J Neurochem 18: 769-776

LaForce FM, Brice JL, Tornabene TG (1979)

Diagnosis of bacterial meningitis by gas-liquid chromatography. II Analysis of spinal fluid.

J Infect Diseases 140: 453-464

Leaf AA, Leighfield MJ, Costeloe KL, Crawford MA (1992)

Long chain polyunsaturated fatty acids and fetal growth.

Early Human Development 30: 183-191

Leichsenring M, Hardenack M, Laryea MD (1992)

Relationship among the fatty acid composition of various lipid fractions in normally nourished german adults.

Internat J Vit Nutr Res 62: 181-185

Liebsch R, Kornhuber ME, Dietl D, Gräfin von Einsiedel H, Conrad B (1996)

Blood-CSF barrier integrity in multiple sclerosis.

Acta Neurol Scand 94: 404-410

Linstead RP, Lunt JC, Weedon BCL (1950)

Anodic synthesis part II: Synthesis of tuberculostearic acid.

J Chem Soc 4: 3331-3333

Luef G, Soucek D, Birbamer G, Kampfl A, Bauer G, Schmutzhard E (1991)
Tuberkulostearinsäurebestimmung – ein Fortschritt in der Frühdiagnostik der tuberkulösen Meningitis.
Wien Klin Wochenschr 103/22: 690-692

Luef G, Allerberger F, Cheng A, Chan C, Berek K, Pfausler B, Dierich M, Schmutzhard E (1992)
Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of tuberculostearic acid in cerebrospinal fluid.
Wien Klin Wochenschr 104/11: 322-324

Mardh PA, Larsson L, Holby N, Engbaek HC, Odham G (1983)
Tuberculostearic acid as a diagnostic marker in tuberculous meningitis.
Lancet 1 (8320) :367

Masuhr K, Neumann M (1996)
Neurologie, 3. Auflage
Hippokrates Verlag Stuttgart: 128-130

Mohammed BS, Sankarappa S, Geiger M, Sprecher H (1995)
Reevaluation of the pathway for the metabolism of 7,10,13,16-docosatetraenoic acid to 4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid in rat liver.
Arch Biochem Biophys 317: 179-184

Needleman P, Raz A, Minkes MS, Ferrendeli JA, Sprecher H (1979)
Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties.
Proc Natl Acad Sci USA 76: 944-948

Odham G, Larsson L, Mardh PR (1979)

Demonstration of tuberculostearic acid in sputum from patients with pulmonary tuberculosis by selected ion monitoring.

J Clin Invest 63: 813-819

Pazzagli A, Arnetoli G, Pepeu I, Amaducci LA (1970)

Fatty acid changes of cerebrospinal fluid in neurological disorders as an index of changes in the blood-brain barrier.

Neurology 20: 783-786

Pekiner B, Pennock JF (1995)

Fatty acids in plasma and red blood cell membranes in humans, rats, rabbits and dogs.

Biochem Mol Biol Int 37: 221-229

Pilitsis JG, Diaz FG, Wellwood JM, O`Regan MH, Fairfax MR, Phillis JW, Coplin WM (2001)

Quantification of free fatty acids in human cerebrospinal fluid.

Neurochemical Research 26: 1265-1270

Pilitsis JG, Coplin WM, O`Regan MH, Wellwood JM, Diaz FG, Fairfax MR, Michael DB, Phillis JW (2002)

Free fatty acids in human cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage and their potential role in vasospasm: a preliminary observation.

J Neurosurg 97: 272-279

Rapley CH, Ubbink JB, De Villiers LS (1987)

Fatty acid pattern and ischaemic heart disease.

Lancet 1 (8543): 1202

Reiber H (1994)

Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurolog Sciences 122: 189-203

Roelcke U, Wilder-Smith W, Leichsenring M, Pietz B (1989)

Gaschromatographisch-massenspektroskopischer Nachweis von Tuberkulostearinsäure im Liquor als diagnostische Hilfe bei der Differentialdiagnose der tuberkulösen Meningitis.
Nervenarzt 60: 288-290

Sauerwald TU, Hachey DL, Jensen CL, Chen H, Anderson RE, Heird WC (1997)

Intermediates in endogenous synthesis of C22:6ω3 and C20:4ω6 by term and preterm infants.
Pediatric Res 41: 183-187

Schlossberg D, Brooks JB, Shulman JA (1976)

Possibility of diagnosing meningitis by gas chromatography: Cryptococcal meningitis.
J Clin Microbiol 3: 239-245

Seidel D, Heipertz R, Weisner B (1980)

Cerebrospinal fluid lipids in demyelinating disease. II. Linoleic acid as an index of impaired blood-csf barrier.
J Neurol 222: 177-182

Simopoulos AP (1991)

Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development.
Am J Clin Nutr 54: 438-463

Spector R (1988)
Fatty acid transport through the blood-brain barrier.
J Neurochem 50: 639-643

Tichy J, Skorkovska I (1979)
Spectrum of total fatty acids in cerebrospinal fluid determined by gas chromatography.
J Chromatogr 162: 185-196

Tuna N, Logothetis J, Kammereck R (1963 a)
The fatty acids of the human cerebrospinal fluid: their relation to the serum fatty acids.
Neurology 13: 331-335

Tuna N, Logothetis J, Kammereck R (1963 b)
Fatty acids in spinal fluid and serum of patients with demyelinating disorders.
Neurology 13: 381-385

Ushio Y, Shimizu K, Aragaki Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H (1981)
Alteration of blood-csf barrier by tumor invasion into the meninges.
J Neurosurg 55: 445-449

Voss A, Reinhart M, Sankarappa S, Sprecher H (1991)
The metabolism of the 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase.
J Biol Chem 266: 19995-20000

Weber PC, Fischer S, von Schacky C, Lorenz R, Strasser T (1986)

Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in man.

In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Eds. Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods.

Orlando, FL: Academic Press 49-60

Zak A, Vecka M, Tvrzicka E, Hruby M, Novak F, Papezova H, Lubanda H, Vesela L, Stankova B (2005)

Composition of plasma fatty acids and non-cholesterol sterols in anorexia nervosa.

Physiol Res 54: 443-451

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Omega-3- und Omega-6-Weg 13

Abbildung 2 Omega-3- und Omega-6-Weg: Alternativer Weg nach Mohammed et al. 1995, Sauerwald et al. 1997 und Voss et al. 1991 14

Abbildung 3 Flußdiagramm der Arachidonsäuremetaboliten nach Böcker et al. 1997 15

Abbildung 4 Retentionszeit des TBSA-Standard zu 18:0 und 18:1ω9 29

Abbildung 5 Standardfettsäurengemisch 14:0 bis 18:3ω3 31

Abbildung 6 Standardfettsäurengemisch 20:2ω6 bis 22:6ω3 32

Abbildung 7 Eingeschränkte Trenngenauigkeit des Analyseverfahrens bei 20:1ω9 und 18:3ω3 34

Abbildung 8 Eingeschränkte Trenngenauigkeit des Analyseverfahrens bei 24:0 und 20:5ω3 35

Abbildung 9 Fettsäurenmuster bei gesunden Erwachsenen 16:0 bis 18:2ω6 39

Abbildung 10 Fettsäurenmuster bei gesunden Erwachsenen 18:2ω6 bis 22:6ω3 40

Abbildung 11 Fettsäurenmuster von Kindern mit tuberkulöser Meningitis 16:0 bis 18:2ω6 46

Abbildung 12 Fettsäurenmuster von Kindern mit tuberkulöser Meningitis 18:2ω6 bis 22:6ω3 47

Abbildung 13 Unbekannter Peak im csf von Patienten mit MS 51

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Grund der Liquorpunktion bei gesunden Erwachsenen 21
Tabelle 2 Erreger bei erwachsenen Patienten mit viraler Meningitis 22
Tabelle 3 Erreger bei erwachsenen Patienten mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis 22
Tabelle 4 Diagnose bei erwachsenen Patienten mit Einblutungen in das Ventrikelsystem 24
Tabelle 5 Erkrankung von erwachsenen Patienten mit Tumorerkrankungen und ZNS-Beteiligung 25
Tabelle 6 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 19 Liquorproben von gesunden Erwachsenen 38
Tabelle 7 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 19 Liquorproben von gesunden Kindern 41
Tabelle 8 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 21 Liquorproben von Erwachsenen mit viraler Meningitis 42
Tabelle 9 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 12 Liquorproben von Erwachsenen mit bakterieller, nicht-tuberkulöser Meningitis 43
Tabelle 10 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 9 Liquorproben von 9 Kindern mit tuberkulöser Meningitis 44
Tabelle 11 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 15 Liquorproben von Erwachsenen mit Einblutungen in das Ventrikelsystem 48
Tabelle 12 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 22 Liquorproben von Erwachsenen mit Tumorerkrankungen und ZNS-Beteiligung 49
Tabelle 13 Verteilungsmuster der Fettsäuren in 35 Liquorproben von Erwachsenen mit Multipler Sklerose 50
Tabelle 14 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf hirnorganisch gesunder Erwachsener 55

Tabelle 15 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf und Plasma bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen.....57
Tabelle 16 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Kindern 59
Tabelle 17 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit viraler Meningitis.....61
Tabelle 18 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit bakterieller Meningitis.....63
Tabelle 19 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit Einblutungen in das Ventrikelsystem.....67
Tabelle 20 Vergleich der Ergebnisse bisheriger Arbeiten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Fettsäurenmuster im csf bei hirnorganisch gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit MS.....70

9 TABELLENANHANG

Tabelle: P-Werte beim Vergleich der verschiedenen Gruppen untereinander nach dem Mann-Whitney-Test

Mann-Whitney-Test Signifikante P-Werte	20:2c6	22:4c6	22:5c3	22:5c6	20:0	20:3c6	18:2c6	18:1c9	16:0	18:0	18:1	20:4c6	22:6c3	22:0
Gesunde Erwachsene *vs.* gesunde Kinder	0.0154	0.0015	0.0020	0.0005	0.0011	0.0003	0.0056	0.0211	0.0440	0.0440	0.0018			
Gesunde Erwachsene *vs.* tuberkulöse Meningitis bei Kindern						0.0002	0.0014		0.0492	0.0037	0.0043	0.0183		
Gesunde Kinder *vs.* tuberkulöse Meningitis bei Kindern					0,0043	0.0008	0.0023			0.0059		0.0106		
Bakterielle Meningitis bei Erwachsenen *vs.* tuberkulöse Meningitis bei Kindern						0.0040	0.0302		0.0095	0.0142				
Gesunde Erwachsene *vs.* virale Meningitis bei Erwachsenen	0.0172	0.0010		0.0395		0.0010	0.0127	0.0229		0.0229	<0.0001	0.0045	0.0160	
Gesunde Erwachsene *vs.* bakterielle Meningitis bei Erwachsenen		0.0035				0.0011	0.0100				0.0033	0.0089		0.0220
Gesunde Erwachsene *vs.* Einblutung in das Ventrikelsystem bei Erwachsenen		0.0002	0.0316	0.0093		<0.0001	0.0014	0.0006		0.0040	0.0002	0.0026	0.0098	
Gesunde Erwachsene *vs.* Erwachsene mit Tumorerkrankungen des ZNS	0.0156	<0.0001			0.0193	<0.0001	0.0002	0.0009	0.0291	<0.0001	<0.0001	0.0009	0.0058	0.0442
Gesunde Erwachsene *vs.* Erwachsene mit MS		<0.0001			0.0312	0.0078		0.0087		0.0357	<0.0001	0.0045	0.0004	

Alle Werte in Annäherung an die Gauss`sche Verteilung; bei allen Vergleichen sind die Mediane signifikant unterschiedlich

10 LEBENSLAUF

Personalien

Name:	Antje Cornelia Großmann
Geburtsdatum:	23.11.1973
Geburtsort:	Stuttgart
Familienstand:	ledig

Schulischer Werdegang

1980 bis 1984:	Grundschule in Heumaden, Stuttgart
1984 bis 1993:	Evang. Heidehof-Gymnasium, Stuttgart
1993:	Abitur

Universitärer Werdegang

WS 1993:	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
08/ 1995:	Ärztliche Vorprüfung
08/ 1996	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/ 1999	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/ 2000	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06/ 2002	Approbation

Beruflicher Werdegang

01/2001-6/2002	Ärztin im Praktikum in der Klinik für Kardiologie und Pulmonologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, II. Medizin, Professor Dr. med. H.C. Mehmel
07/2002 –06/2004	Assistenzärztin in der Klinik für Kardiologie und Pulmonologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe, II. Medizin, Professor Dr. med. H.C. Mehmel
Seit 07/2004	Assistenzärztin im Zentrum für Innere Medizin, Katharinenhospital Stuttgart, Professor Dr. med. Nordt

11 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Hoffmann danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik für Kinderheilkunde der Universität Heidelberg durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. M. Leichsenring für die Überlassung des Themas, die kompetente fachliche Betreuung sowie für die wertvolle Unterstützung während der gesamten Arbeit und bei der Durchsicht.

Frau Dr. Storch-Hagenlocher und Frau Witt danke ich für die Bereitstellung der Proben aus der Klinik für Neurologie der Universität Heidelberg.

Herrn Dr. Lang aus Reichertshofen danke ich für die Überlassung der Liquorproben von MS Patienten.

Ausserdem möchte ich ganz herzlich Frau Bäumann aus der Klinik für Kinderheilkunde für Ihre große Unterstützung danken.

Ganz herzlich möchte ich Christoph danken für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die mir sehr hilfreich waren.