(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 35 453 T2** 2008.01.17

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 674 902 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 35 453.1**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 810 125.5**
(96) Europäischer Anmeldetag: **27.02.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.10.1995**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **11.04.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.01.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/195*** (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
9403935 **01.03.1994** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(72) Erfinder:
Schneider, Heinz, CH-1792 Cordast, CH

(74) Vertreter:
PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80339 München

(54) Bezeichnung: **Zusammensetzungen zur Verbesserung der Immunantwort**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Bekanntlich ist es möglich, die Erholung von einer mangelnden oder unterdrückten Immunfunktion durch eine Diät zu verstärken. Typische Beispiele für immunostimulatorische Diäten sind Volldiäten (d.h. Diäten, die im Wesentlichen die gesamte erforderliche Energie, Aminosäuren, Vitamine, Mineralien und Spurenelemente zuführen), umfassend Arginin, RNA, polyungesättigte omega-3- und omega-6-Fettsäuren (PUFA).

[0002] Größere Operationen beeinflussen das Immunreaktionssystem und erhöhen das Risiko von post-operativer Infektion von Patienten, bei denen eine Operation vorgenommen wurde.

[0003] Es würde nun vorteilhaft sein, wenn es möglich wäre, das Immunsystem eines Patienten, dem eine Operation bevorsteht, durch Diät vorzubereiten, sodass seine/ihre Immunreaktion und/oder die Beständigkeit gegen Infektion nach dem Eingriff verbessert ist.

[0004] Es wurde nun gefunden, dass es möglich ist, die Immunreaktion und/oder die Widerstandsfähigkeit gegen Infektion nach einer Operation durch Verabreichen einer Nahrungsergänzung, umfassend eine immunostimulatorisch wirksame Aggregatmenge von (a) polyungesättigten omega-3-Fettsäuren (PUFA), (b) L-Arginin oder L-Ornithin und (c) polyungesättigten omega-6-Fettsäuren (omega-6-PUFA) an Patienten vor der Operation zu verbessern.

[0005] Die verbesserte Immunreaktion und die erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Infektion bei bzw. nach einer Operation nach prä-operativer Behandlung werden durch Tests erläutert.

[0006] Beispiele für Tests, die geeignet sind, um anzuzeigen, dass die gewünschte Wirkung erhalten wurde, schließen unter anderem die Bestimmung von dem Docosahexaen-(DHA)- und Eicosapentaen-(EPA)-Säuregehalt vom Blutserum und von Geweben, wie Lebergewebe, der Magenschleimhaut und Tumorgewebe am Operationstag, die Bestimmung von Parametern, die für die Wirksamkeit von Neutrophilen charakteristisch sind, Bestimmung von Parametern, die die Aktivierung der Immunsystemzellen anzeigen und dergleichen, ein.

[0007] Die Ergebnisse werden mit Ergebnissen verglichen, die nach Behandlung von Patienten mit einer Standardergänzung erhalten werden. Eine günstige Wirkung wird angezeigt, wenn zum Beispiel der Serumlipid-DHA- und/oder -EPA-Gehalt erhöht ist. Eine Erhöhung an LTB 5 und eine Erhöhung an LTB 4 und LTC 4 nach Operation zeigt an, dass die Wirksamkeit der Neutrophilen verbessert ist. Die Aktivierung der Immunsystemzellen bei Operation wird unter anderem durch eine verminderte Absenkung in IL-1α (ein Aktivator von Immunzellen), eine verminderte Absenkung an aktivierten T-Zellen (wie durch CD 3- und HLA-DR-Bestimmung festgesetzt), eine verminderte Absenkung von differentiierten Suppressor-T-Zellen (wie durch CD 8-Bestimmung festgelegt) und eine verminderte Absenkung an NK-Zellen erläutert. Versuche lassen vermuten, dass die erwünschte Wirkung nach prä-operativer Behandlung von Patienten mit Komponenten (a), (b) und (c) erreicht werden kann.

[0008] Die Erfindung stellt deshalb die Verwendung von
(a) polyungesättigten omega-3-Fettsäuren und
(b) L-Arginin oder L-Ornithin in freier Aminosäure- oder Salzform oder einem Gemisch davon, und
(c) polyungesättigten omega-6-Fettsäuren

bei der Herstellung einer immunostimulatorischen, prä-operativen Diät zur post-operativen Stimulierung des Immunsystems von Patienten, die sich einer Operation zu unterziehen haben, bereit, wobei die Diät eine tägliche Dosierung von 2 bis 5 g von Komponente (a), 7,5 bis 20 g von Komponente (b) und 1,5 bis 5 g von Komponente (c) bereitstellt.

[0009] Für den erfindungsgemäßen Zweck können omega-3-PUFA in freier Säureform oder in einer Form vorliegen, die für die physiologische Zuführung von omega-3-PUFA geeignet ist, z.B. in Triglyceridform. Beispiele von omega-3-PUFA, das besonders zur Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignet ist, schließen (EPA) und (DHA) ein. Geeignete Quellen für solche omega-3-PUFA sind bekannt. Sie schließen Leinsamenöl und Fischöle, wie Heringsfischöl, Lachsöl, Makrelenöl, Thunfischöl, Lebertranöl und Anchovisöl, insbesondere Heringsfischöl, ein.

[0010] Das L-Arginin und L-Ornithin können in freier Form oder in Salzform, z.B. ein Salz mit Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure oder Milchsäure, vorliegen.

[0011] Die Ergänzung wird in einer immunstimulatorischen Aggregatmenge während eines Zeitraums verabreicht, der ausreichend ist, um eine verstärkte Immunreaktion auszulösen.

[0012] Die tägliche Menge von Komponente (a); d.h. omega-3-PUFA und von Komponente (b), die zu ergänzen ist, um die gewünschte Wirkung zu erreichen, wird von der Dauer (Tagen) der Behandlung, und natürlich von anderen Faktoren, wie dem jeweiligen zu behandelnden Patienten, abhängen.

[0013] Die Ergänzung sollte in vorteilhafter Weise z.B. 3- bis 4-mal pro Tag, über einen Zeitraum von insgesamt 3 Tagen oder länger, z.B. 3 bis 6 Tagen, verabreicht werden.

[0014] Für Erwachsene sollte die Gesamtmenge an omega-3-PUFA, die über den Behandlungszeitraum zugeführt wird, vorzugsweise nicht unter 15 g sein; die Gesamtmenge an L-Arginin und/oder L-Ornithin, die durch Komponente (b) über den Behandlungszeitraum an Erwachsene verabreicht wird, sollte in geeigneter Weise nicht unter 60 g liegen.

[0015] Die Verabreichung einer täglichen Menge von Komponente (a) in dem Bereich von 2 bis 5 g, in Verbindung mit Komponente (b), unter Zuführen von 7,5 bis 20 g L-Arginin und/oder L-Ornithin, wird im Allgemeinen ausreichen, um die gewünschte Wirkung zu erreichen.

[0016] Höhere Mengen können natürlich verabreicht werden.

[0017] Für den Zweck der Erfindung können omega-6-PUFA (Komponente c) in freier Säureform oder in einer Form, die für die physiologische Zuführung von omega-6-PUFA geeignet ist, z.B. in Triglyceridform, vorliegen. Beispiele für omega-6-PUFA, die besonders zur Verwendung gemäß der Erfindung geeignet sind, schließen Linolsäure und Arachidonsäure (ETA), wobei Linolsäure besonders bevorzugt ist, ein. Beispiele für geeignete omega-6-PUFA-Quellen sind auf dem Fachgebiet bekannt. Sie schließen Pflanzenöle ein. Bevorzugt sind omega-6-PUFA-Quellen mit einem hohen Linolsäuregehalt, wie Färberdistelöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Baumwollöl und Maisöl.

[0018] Für Erwachsene sollte die über den Behandlungszeitraum zugeführte omega-6-PUFA-Gesamtmenge vorzugsweise nicht unter 10 g liegen.

[0019] Die Verabreichung einer täglichen Menge an Komponente (c) in dem Bereich von 1,5 bis 5,0 g wird im Allgemeinen ausreichen, um eine günstige Wirkung zu erreichen.

[0020] Im Allgemeinen wird es vorteilhaft sein, die Menge an Komponente (a) im Überschuss zu der Menge der angewendeten Komponente (c) anzuwenden.

[0021] Zur Verwendung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann die Ergänzung und wird vorzugsweise weitere Bestandteile umfassen.

[0022] Beispiele für Bestandteile mit einer günstigen Wirkung auf die Immunreaktion und/oder die Beständigkeit gegen Infektion bei Chirurgie sind Pyrimidin- und Purinbasen von Nukleotiden, die anschließend als Nukleobasen (Komponente d) bezeichnet werden.

[0023] Darüber hinaus können Komponenten (a) und (c) auch in Anmischung mit anderen Fettsäuren, einschließlich omega-9-PUFA, angewendet werden. Eine bevorzugte natürliche Quelle für solche Fettsäuregemische sind Fischöle. Aus Geschmacks- und anderen Gründen werden die Fischöle, als orale Verabreichungsformen, vorzugsweise in eingekapselter Form, verwendet.

[0024] Nukleobasenquellen, die zur Verwendung in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung geeignet sind, umfassen oder bestehen aus natürlichen Nukleobasen, Nukleosiden, Nukleotiden, RNA, DNA, Äquivalenten davon und/oder Gemischen, die eine oder mehrere von diesen Verbindungen umfassen.

[0025] Natürliche Nukleobasen schließen die Purine Adenin und Guanin sowie die Pyrimidine Cytosin, Thymin und Uracil ein. Wenn die Nukleobasenquelle in Form von freien Nukleobasen vorliegt, ist sie vorzugsweise Uracil.

[0026] Natürliche Nukleoside schließen die Ribosenukleoside Adenosin, Guanosin, Uridin und Cytidin und die Desoxyribosenucleoside Desoxyadenosin, Desoxyguanosin, Desoxythymidin und Desoxycytidin ein.

[0027] Natürliche Nukleotide schließen Phosphatester von natürlichen Nukleosiden, wie das Monophosphatadenylat (AMP), Guanylat (GMP), Uridylat (UMP), Cytidylat (CMP), Desoxythymidylat (dTMP), Desoxycytidylat (dCMP), und Diphosphate und Triphosphate von natürlichen Nukleosiden, wie ADP und ATP, ein.

[0028] Eine gereinigte Nukleobasenquelle, wie Hefe, ist bevorzugt. Jedoch können andere Quellen, wie Fleisch und dergleichen, verwendet werden.

[0029] Für Erwachsene sollte die Gesamtmenge an über den Behandlungszeitraum zugeführter RNA vorzugsweise nicht unter 5 g liegen.

[0030] Die Verabreichung einer täglichen Menge RNA in dem Bereich von 0,7 g bis 2 g wird im Allgemeinen ausreichen, um eine günstige Wirkung zu erreichen. Äquivalente Mengen von anderen Nukleobasenquellen können verwendet werden. Für den erfindungsgemäßen Zweck wird eine Gewichtseinheit von Nukleobase als äquivalent innerhalb 2,5 bis 3,0 Gewichtseinheiten RNA, DNA, Nukleosiden oder Nukleotiden angesehen.

[0031] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in einer Form formuliert werden, die zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeignet ist. Sie sind besonders zur enteralen Verwendung geeignet, z.B. zur oralen Verabreichung, nasalen Verabreichung und/oder Sondenernährung. Solche Zusammensetzungen werden in geeigneter Weise in Form einer wässrigen Flüssigkeit verabreicht. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die zur enteralen Verabreichung geeignet sind, sind folglich zweckmäßigerweise in wässriger Form oder in Pulverform, wobei das Pulver in geeigneter Weise vor der Verwendung zu Wasser gegeben wird. Zur Verwendung als Sondenernährung wird die zuzusetzende Wassermenge unter anderem von den Flüssigkeitserfordernissen und vom Zustand des Patienten abhängen.

[0032] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann Vitamine, Mineral-, Spurenelemente sowie zusätzlich Stickstoff, Kohlenhydrat- und Fettsäurequellen umfassen.

[0033] Sie umfasst zweckmäßigerweise auch nahrungsverträgliche Faser, vorzugsweise lösliche Faser. Der Begriff lösliche Faser, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Fasern, die im Wesentlichen Fermentation im Dickdarm unterliegen können, um kurzkettige Fettsäuren zu produzieren. Beispiele für geeignete lösliche Fasern schließen Pektin, Guargummi, Johannisbrotbaumgummi, Xanthangummi ein. Sie können hydrolysiert werden oder nicht. Für Erwachsene wird die Gesamtmenge an löslicher Faser pro Tag zweckmäßigerweise im Bereich von 3 bis 30 g/Tag liegen. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorwiegend zur Verwendung als eine Ergänzung vorgesehen. Die durch sie zugeführte Energiemenge sollte in solchem Fall nicht zu hoch sein, um nicht in unerwarteter Weise den Appetit des Patienten zu unterdrücken. Die Ergänzung sollte zweckmäßigerweise Energiequellen in einer Menge umfassen, die 2512 bis 6279 kJ (600 bis 1500 kKalorie/Tag) zuführt. Der Beitrag der Stickstoffquelle, Kohlenhydratquelle und Lipidquelle für die gesamte tägliche Kalorienmenge kann innerhalb breiter Bereiche variieren. In bevorzugten erfindungsgemäßen Zusammensetzungen stellt die Kohlenhydratquelle 40 bis 70% der gesamten zugeführten Energie bereit, und die Stickstoff- und Fettsäurequelle führen jeweils 15 bis 30% der gesamten Energie der Zusammensetzung zu.

[0034] Beispiele für geeignete Stickstoffquellen schließen nahrungsverträgliche Proteine, wie Caseinate, oder Proteinhydrolysate ein.

[0035] Beispiele für geeignete Kohlenhydratquellen schließen Maltodextrine ein.

[0036] Beispiele für geeignete Fettsäureenergiezuführungsquellen schließen Triglyceridquellen ein.

[0037] Beispiele für Vitamine, die zur Einarbeitung in die erfindungsgemäße Zusammensetzung geeignet sind, schließen Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin K, Vitamin C, Folsäure, Thiamin, Riboflavin, Vitamin B_6, Vitamin B_{12}, Niacin, Biotin und Panthotensäure in pharmazeutisch verträglicher Form ein.

[0038] Beispiele für Mineralelemente und Spurenelemente, die zur Einarbeitung in die erfindungsgemäße Zusammensetzung geeignet sind, schließen Natrium, Kalium, Calcium, Phosphor, Magnesium, Mangan, Kupfer, Zink, Eisen, Selen, Chrom und Molybdän in pharmazeutisch verträglicher Form ein.

[0039] Insbesondere werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise β-Karotin (Vitamin A), Vitamin E, Vitamin C, Thiamin, Vitamin B12, Cholinselen und Zink in pharmazeutisch verträglicher Form umfassen.

[0040] Die erfindungsgemäße Diät ist zum Verbessern des Immunantwortsystems von Patienten angezeigt und wirkt als eine prä-operative Diät.

[0041] Sie ist auch zur Verwendung von prä-operativen Verfahren angezeigt, um den Widerstand gegen Infektion von Patienten, die eine Operation eingehen, zu verbessern.

[0042] Sie ist insbesondere zur Verwendung nach größeren operativen Eingriffe angezeigt; d.h. einschließlich jedem operativen Eingriff, der im Allgemeinen Anästhesie erfordert, wie Herzbypassoperation und Operation des oberen Haupt-Gastrointestinaltrakts.

[0043] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in einer an sich bekannten Weise erhalten werden, beispielsweise durch Anmischen der Bestandteile.

[0044] Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1 - Pulverform - (1 Säckchen - 74 g) Energie/Säckchen: 302,8 kKal.

Stickstoffquelle	g	16,7
Caseinate	g	(13,0)
L-Arginin	g	(3,74)
Fettsäurequelle	g	8,3
essentielle Fettsäuren	g	(0,94)
omega-6 PUFA	g	(0,74)
omega-3 PUFA	g	(1,00)
Kohlenhydratquelle (Maltodextrine)	g	40,2
Gummi arabicum	g	3,0
Hefe RNA	g	0,38
Natrium	mg	320
Kalium	mg	402
Calcium	mg	240
Magnesium	mg	80
Phosphor	mg	216
Chlorid	mg	480
Eisen	mg	3,6
Kupfer	mg	0,5
Mangan	mg	0,6
Zink	mg	4,5
Fluorid	mg	0,5
Jod	µg	45,0
Chrom	µg	30,0
Molybdän	µg	60,0
Selen	µg	14,0
Vit. A	mg	0,30
Vit. D	µg	2,00
Vit. E	mg	4,00
Vit. K_1	µg	20,00
Vit. B_1	mg	0,36
Vit. B_2	mg	0,52
Vit. B_6	mg	0,43
Vit. B_{12}	µg	1,20
Vit. C	mg	20,00
Biotin	µg	30,00
Folsäure	µg	60,00
Niacinamid	mg	4,80
Panthotensäure	mg	2,40
Cholsäure	mg	80,00

Beispiel 2 Einfluss von prä-operativer oraler Ernährungsunterstützung auf Serum und zellulärer Fettsäurezusammensetzung und auf Neutrophilenfunktionen von Patienten mit größerer Operation

[0045] Die Serum- und Fettsäurezusammensetzung und die Neutrophilenfunktionen von vierzig Patienten (mittlere Bewertung und Alter), die zur größeren Operation zugelassen waren, werden in einer standardisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie analysiert, 5 Tage vorher und am Tag der Operation sowie 1 Tag und 7 Tage nach der Operation. Die Patienten wurden in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe empfing oral eine wässrige Lösung der Zusammensetzung von Beispiel 1 (in einer mittleren Menge von 4186 kJ (1000 kcal pro Tag; gegeben in 3 bis 4 Portionen (Getränken) von 1256 kJ (300 kcal), jeweils während der letzten 5 Tage, die der Operation vorangingen); die andere Gruppe in einer isokalorischen Kontrollernährung (Placebo) mit im Wesentlichen der gleichen Zusammensetzung wie jener von Beispiel 1, mit der Ausnahme, dass 1 Säckchen Placebo von 74 g umfasste.

• Stickstoffquelle (alles als Caseinat, kein L-Arginin)	g	13,00
• Fettsäurequellen	G	8,33
– essentielle Fettsäuren	g	(3,04)
– omega-6 PUFA	g	(3,00)
– omega-3 PUFA	G	(–)
• Kohlenhydrate	G	(43,94)

(hierin nachstehend als Standardzusammensetzung bezeichnet)

(a) Biopsien von der Leber, Dünndarmschleimhaut und dem Gastrointestinaltumor wurden von allen Patienten intraoperativ genommen. Diese Gewebe und Serumlipide wurden auf ihre Fettsäurezusammensetzung durch Gaschromatographie untersucht.

[0046] In der Gruppe mit der erfindungsgemäßen Ergänzung zeigten alle geprüften Gewebe einen signifikant höheren Gehalt an EPA, was von einer Erhöhung in der Serumlipid-EPA-Konzentration begleitet war.

TABELLE I

Eicosapentaensäure (EPA) – in Gewichts-%

	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt
Leber	1,26*	0,35
Schleimhaut	1,00*	0,26
Tumor	0,76*	0,30
Serumlipide	2,53*	1,11

[(1)]nach Behandlung mit der Zusammensetzung von Beispiel 1
[(2)]nach Behandlung mit den hierin vorstehend definierten Standardzusammensetzungen
*$p < 0,05$

[0047] Die Daten zeigen eine signifikante Modulierung der Eicosanoidfreisetzung nach prä-operativer oraler Behandlung mit der erfindungsgemäßen Ergänzung. Die Ergebnisse zeigen, dass die prä-operative Modulierung von Membranfettsäureprofilen durch Ernährungseinstellung die Möglichkeit der Verschiebung der postoperativen Freisetzung von Eicosanoiden zu Komponenten mit niederem Entzündungspotential eröffnet.

(b) Neutrophile wurden aus peripherem Blut isoliert und mit dem Ca-Ionophor A23187 (7,3 µM) stimuliert. Die Fähigkeit der jeweiligen Neutrophile, um Leukotriene zu erzeugen, wurde durch RP-HPLC analysiert. Neutrophile aus der mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelten Gruppe erzeugten signifikant höhere Mengen an LTB5 (Mittelwerte 6,6 ng/l × 10^7 Zellen), verglichen mit Placebo (2,9 ng/l, an dem Tag der Operation (Tag 0; $p < 0,05$). Im Gegensatz dazu war die Fähigkeit der Neutrophile, um LTB4 zu erzeugen, bei beiden Patientengruppen am Tag der Operation und 7 Tage nach der Operation nicht signifikant verschieden.

[0048] Die LTB5-Freisetzung durch Ca-Ionophore stimulierte Leukozytenkulturen wurde prä-operativ 5 Tage bestimmt; am Tag der Operation und am ersten und siebten Tag nach der Operation.

[0049] Der erhöhte LPB5-Spiegel verblieb für sieben Tage, nachdem die Ergänzung beendet war, signifikant erhöht. In der Placebogruppe blieb die LTR5-Abgabe unverändert.

[0050] In der nachstehenden Tabelle bedeutet Tag 0 der Tag der Operation, Tag -5 Wochen 5 Tage davor, Tag 1 bedeutet 1 Tag nach der Operation usw.

Tag	LTB4 (ng/ml)		LTB5 (ng/ml)	
	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt
-5	56,4	56,3	4,02	3,04
0	49,2	48,5	6,60*	2,86
1	54,7*	77,4	7,32*	2,63
7	39,1	53,0	5,21	4,64

*p < 0,05
[(1)]nach Behandlung mit der Zusammensetzung von Beispiel 1
[(2)]nach Behandlung mit den wie hierin vorstehend definierten Standardzusammensetzungen

(c) Bestimmung von NK-Zellen, Suppressorzellen (CD8), aktivierten T-Zellen (CD3 und IL-1α-Zellen bestätigte, dass post-operative Immunodepression signifikant geringer ist, ausgedrückt nach Behandlung mit Zusammensetzung I, verglichen mit Zusammensetzung S (Standard) - Tabellen III und IV.

TABELLE III

Tag	NK-Zellen (Zellen/ml)		Suppressor CD8-Zellen (Zellen/ml)	
	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt
-5	233	217	523	548
0	257	229	607	569
1	169*	85	443*	323
7	176	116	506	455
14	200	143	507	507

TABELLE IV

Tag	Aktivierte T-Zellen (Zellen/ml)		IL-1α (Zellen/ml)	
	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt	Zusammensetzung I[(1)] Durchschnitt	Zusammensetzung S[(2)] Durchschnitt
-5	216	201	131	166
0	236	219	154	168
1	184*	110	118*	57
7	199	167	146*	69
14	210	218	166*	84

*p < 0,05

Patentansprüche

1. Verwendung von
(a) polyungesättigten omega-3-Fettsäuren und
(b) L-Arginin oder L-Ornithin in freier Aminosäure- oder Salzform oder einem Gemisch davon, und
(c) polyungesättigten omega-6-Fettsäuren
bei der Herstellung einer immunostimulatorischen, prä-operativen Diät zur post-operativen Stimulierung des Immunsystems von Patienten, die sich einer Operation zu unterziehen haben,
wobei die Diät eine tägliche Dosierung von 2 bis 5 g von Komponente (a), 7,5 bis 20 g von Komponente (b) und 1,5 bis 5 g von Komponente (c) bereitstellt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, die das Anwenden der polyungesättigten omega-3-Fettsäuren (a) in Form von Fischöl umfasst.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, die das Anwenden der polyungesättigten omega-6-Fettsäuren (c), die in Form von Färberdistelöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Baumwollöl oder Maisöl vorliegen, umfasst.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, die das Anwenden der polyungesättigten omega-3- und omega-6-Fettsäuren in Form von Fischöl umfasst.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Fischöl in eingekapselter Form vorliegt.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die das Einschließen einer wirksamen Menge einer Nukleobasenquelle umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen